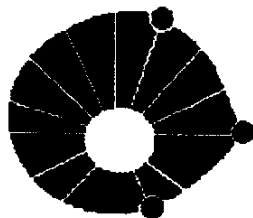
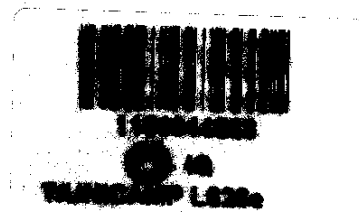


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



UNICAMP



INSTITUTO DE QUÍMICA

Tese de Doutorado

**"Enecarbamatos Endocíclicos Enantiomericamente Puros
em Síntese Orgânica Assimétrica.**

**Estudos Visando a Síntese Enantiosseletiva de Análogos da
(-)-Detoxinina e de Aminoácidos Derivados da 4-Hidroxi-
Prolina Benzilados em C₅"**

**Mary Anne Sousa Lima
Aluna**

**Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia
Orientador**

200411392



**Dedico este trabalho
aos meus queridos pais
e aos meus irmãos.**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Orientador Dr. Carlos Roque Duarte Correia, pela valiosa orientação, pelo apoio e incentivo, e principalmente pelo exemplo de dedicação à química orgânica.

Ao Instituto de Química da UNICAMP pela ótima infra-estrutura.

A todos os professores da pós-graduação do Instituto de Química, que de alguma forma, contribuíram para a minha formação acadêmica.

Aos queridos amigos do grupo de pesquisa, Claudinha, Elias (Eliazinho), Marcos (Mola), Paulão, Rafael, Edson, Elias II, Paulo T., Luiz e Ítalo, pela amizade, pelas valiosas trocas de idéias e principalmente pelo ótimo convívio dentro e fora do laboratório.

E, em especial, à querida enantiômera Daniela (Dani), pela valiosa amizade e pelo companheirismo, presente em todos os momentos.

Aos professores do andar: Albert Kascheres, Ronaldo Pilli e Fernando Coelho pela colaboração e solicitude.

Aos colegas do andar: Conceição, Adão, Davi, Gliseida, Gaspar, Leonardo Valéria, Maurício, Adriano, Cristina, Alice e Marcelo, pelo ótimo convívio e pela troca de informações.

Às técnicas Cida e Vandinha pelo excelente apoio técnico.

À Soninha, Sonia e Paula pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Sr. Cidão e Zelinda pelos espectros de Massas de alta resolução.

À Marcia pelos espectros de Infravermelho.

Aos vidreiros Sr. Fontana, Marcos e Claudio.

Às responsáveis pela xerox D. Iara (em memória) e D. Paula.

Aos amigos Conceição e Jair pela verdadeira amizade e pelos momentos de descontração.

Aos colegas dos Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará, e, em particular aos professores Edilberto Rocha

Silveira e Telma Leda G. de Lemos pelo empréstimo da lâmpada ultravioleta (Hanovia).

Ao CENAUREM (Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear) e em especial, ao amigo Daniel Esdras pela obtenção dos espectros de n.O.e. contidos neste trabalho.

À CAPES/PICD pela bolsa e auxílios recebidos.

E especialmente ao meu querido marido Nunes, pela valiosa contribuição na parte gráfica, e principalmente pela paciência, dedicação e amor, essenciais para a finalização deste trabalho.

E finalmente à Deus, por todos os objetivos alcançados.

RESUMO

Depsipeptídeos são compostos que apresentam pronunciada e variada atividade farmacológica. O complexo detoxina é um exemplo representativo desta classe de compostos devido à sua atividade desintoxicante diante do antibiótico blasticidina. O núcleo estrutural dos depsipeptídeos do complexo detoxina é um β -hidroxi- γ -aminoácido, contendo uma unidade 3-hidroxi-pirrolidina e três centros estereogênicos, denominado (-)-detoxinina **14**.

A primeira parte deste trabalho está relacionada com os estudos visando a síntese de um análogo da (-)-detoxinina **14**, a 5-carbometoxi-detoxinina **80**.

Tais estudos iniciaram-se com a síntese do enecarbamato endocíclico quiral **98** a partir da L-prolina **81**, o qual foi obtido em 5 etapas e com um rendimento global de 42%. A utilização deste enecarbamato quiral **98** proporcionou, de forma eficiente, a obtenção do diol **100**, um potencial intermediário potencial para a síntese da 5-carbometoxi-detoxinina **80**.

A funcionalização da dupla endocíclica do enecarbamato **98**, com a estereoquímica desejada, foi efetuada a partir da reação de cicloadição do tipo [2+2] entre o enecarbamato **98** e o dicloroceteno. Esta reação levou à formação da α,α -dicloro-ciclobutanona **105** diastereosseletivamente e em ótimos rendimentos. A remoção dos cloros do cicloaduto **105** com uma liga de Zn/Cu em uma solução metanólica de NH_4Cl , e a subsequente oxidação de Baeyer-Villiger com Am-CPB forneceu a lactona **107**. A lactona **107** foi em seguida reduzida ao lactol **118** através do uso de DIBAL e posteriormente acetilada com anidrido acético/piridina. A etapa de eliminação para a formação do diidrofurano **109** mostrou-se pouco eficiente e assim, uma estratégia sintética alternativa para a obtenção do diol **100** teve que ser desenvolvida.

A ciclobutanona **106** foi submetida à irradiação ultravioleta na presença de ácido acético fornecendo um produto de cicloexpansão fotoquímica, o acetal **119**, regiosseletivamente e de forma extremamente eficiente. A substituição do grupamento acetil pelo grupamento fenil-sulfanil, mais lábil, com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e

tiofenol, seguido de uma reação de eliminação em meio básico sob refluxo, forneceu o diidrofurano 109 em ótimos rendimentos.

A reação de diidroxilação do diidrofurano 109 com OsO₄, levou à formação do diol 100, onde o último centro estereogênico foi construído, de forma seletiva, em favor do diastereoisômero desejado.

O diol 100 foi submetido a uma série de proteções e desproteções seletivas, com o uso de reagentes apropriados, para levar à formação do intermediário 153, um análogo do composto 142, já descrito na literatura como um precursor da (-)-detoxinina 14.

A segunda parte deste trabalho trata da extensão da versatilidade sintética dos enecarbamatos endocíclicos quirais, durante a síntese de aminoácidos conformacionalmente restringidos.

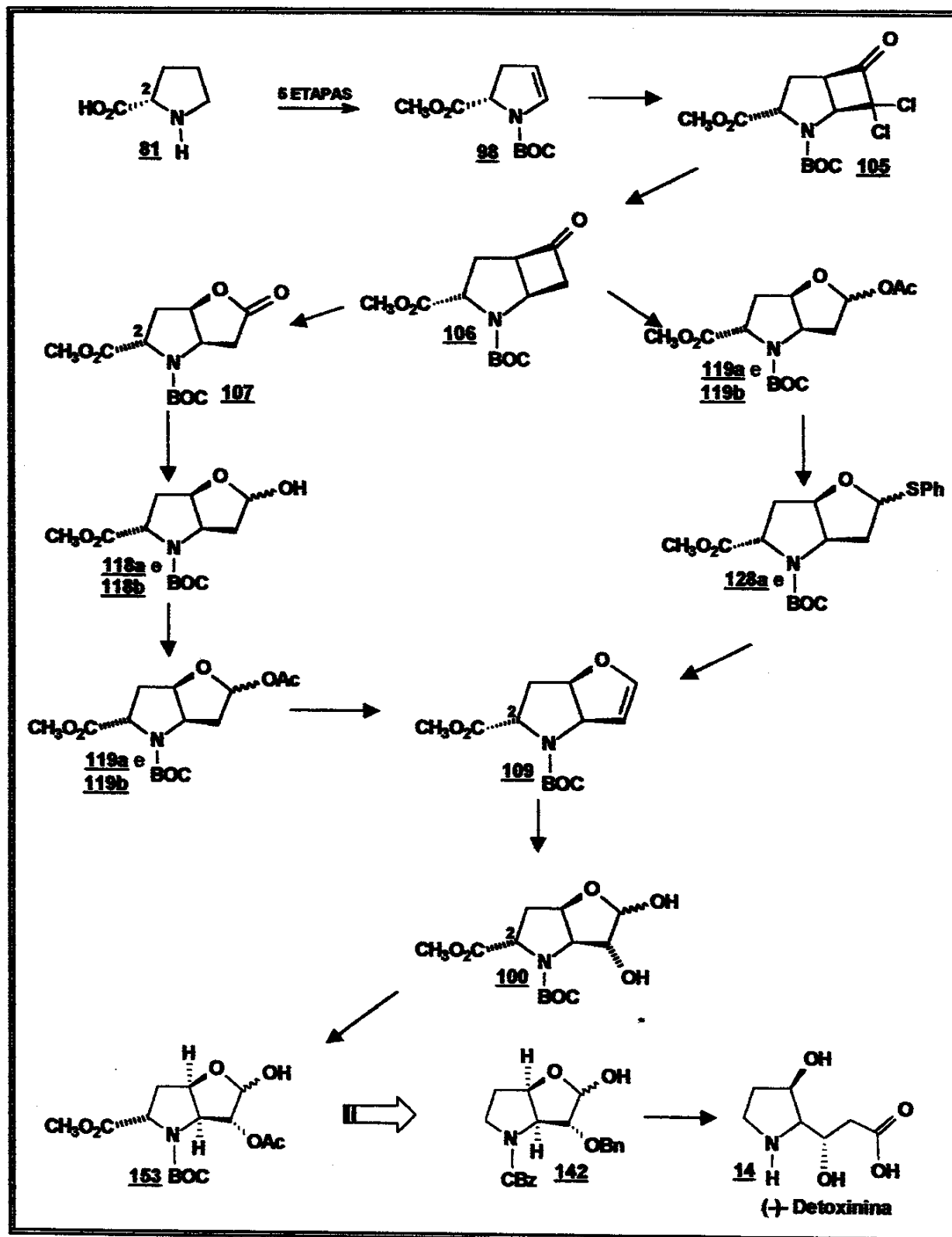
A síntese destes aminoácidos conformacionalmente restringidos ganhou uma considerável atenção nos últimos anos, por sua utilização como uma ferramenta experimental importante, para um melhor entendimento dos processos moleculares que ocorrem no sistema nervoso central.

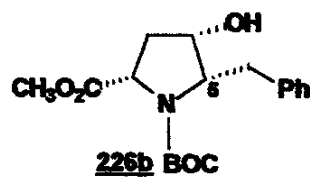
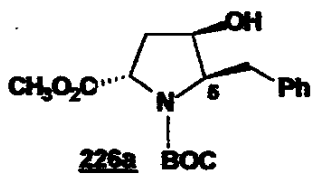
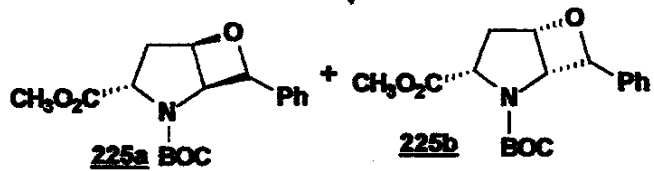
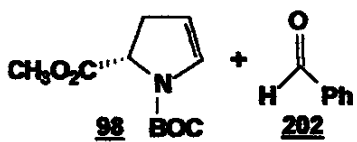
A metodologia utilizada teve como etapa-chave a reação de fotocicloadição de Paternó-Buchi, entre o enecarbamato quiral 98 e o benzaldeído 202, através do uso de irradiação ultravioleta, conduzindo à difuncionalização da dupla endocíclica do enecarbamato 98 e à obtenção dos oxetanos 225a e 225b.

Os oxetanos diastereoisoméricos 225a e 225b foram obtidos em bons rendimentos e em seguida sofreram clivagem seletiva, através de uma reação de hidrogenólise, para levar à formação dos aminoálcoois 226a e 226b.

Os aminoálcoois 226a e 226b, foram obtidos a partir da L-prolina em 7 etapas e com rendimentos globais de 20% e 23% respectivamente. Estes compostos são derivados da 4-hidroxi-prolina contendo um elemento de restrição conformacional em C-5.

ESQUEMA GERAL





ABSTRACT

Depsipeptides are natural compounds displaying potent and varied pharmacological activity. The detoxine complex is a representative example of this class of compounds, for it possess detoxifying activity in presence of the blasticidine antibiotic, when applied to rice plantations.

The basic structural element of depsipeptides of the detoxine complex is the β -hydroxy- γ -amino acid (-)-detoxinine 14, wich contains a 3-hydroxypirrolidine nucleus and three contiguous stereogenic centers.

The first part of this doctoral dissertation describes our study aiming at the synthesis of a (-)-detoxinine analogue, the 5-carbomethoxy-detoxinine 80.

These studies began with the synthesis of the chiral endocyclic enecarbamate 98 from L-proline 81. Compound 98 was obtained in five steps with an overall yield of 42%. Use of chiral enecarbamate 98 permitted to obtain diol 100, a potential precursor to analogue 80, in an efficient manner.

Stereocontrolled functionalization of the endocyclic double bond of enecarbamate 98 was efficient carried out by a [2+2] photocycloaddition of enecarbamate 98 with dichloroketene. This reaction led to the diastereoselective formation of α,α -dichlorocyclobutanone 105 in high yields (95%). Dechlorination of 105 with Zn-Cu followed by Baeyer-Villiger oxidation afforded lactone 107, wich was reduced with DIBAL-H to produce 118 and then acetylated with acetic anhydride to give acyl-lactol 119. This latter compound underwent an elimination reaction to provide dihydrofuran 109 in low yields.

This unsatisfactory outcome led us to consider an alternative route to obtain diol 100. Thus, cyclobutanone 106 was submitted to a photochemical ring expansion in presence of acetic acid to provide acetal 119 in a regioselective manner. Replacement of the acetyl group by a more labile thiophenoxy group allowed elimination to occur more productively than before, affording dihydrofuran 109 in very good yields (77%).

Dihydroxylation reaction of dihydrofuran 109 with OsO₄ led to the formation of diol 100, in which the last required stereocenter was constructed stereoselectively in the correct way.

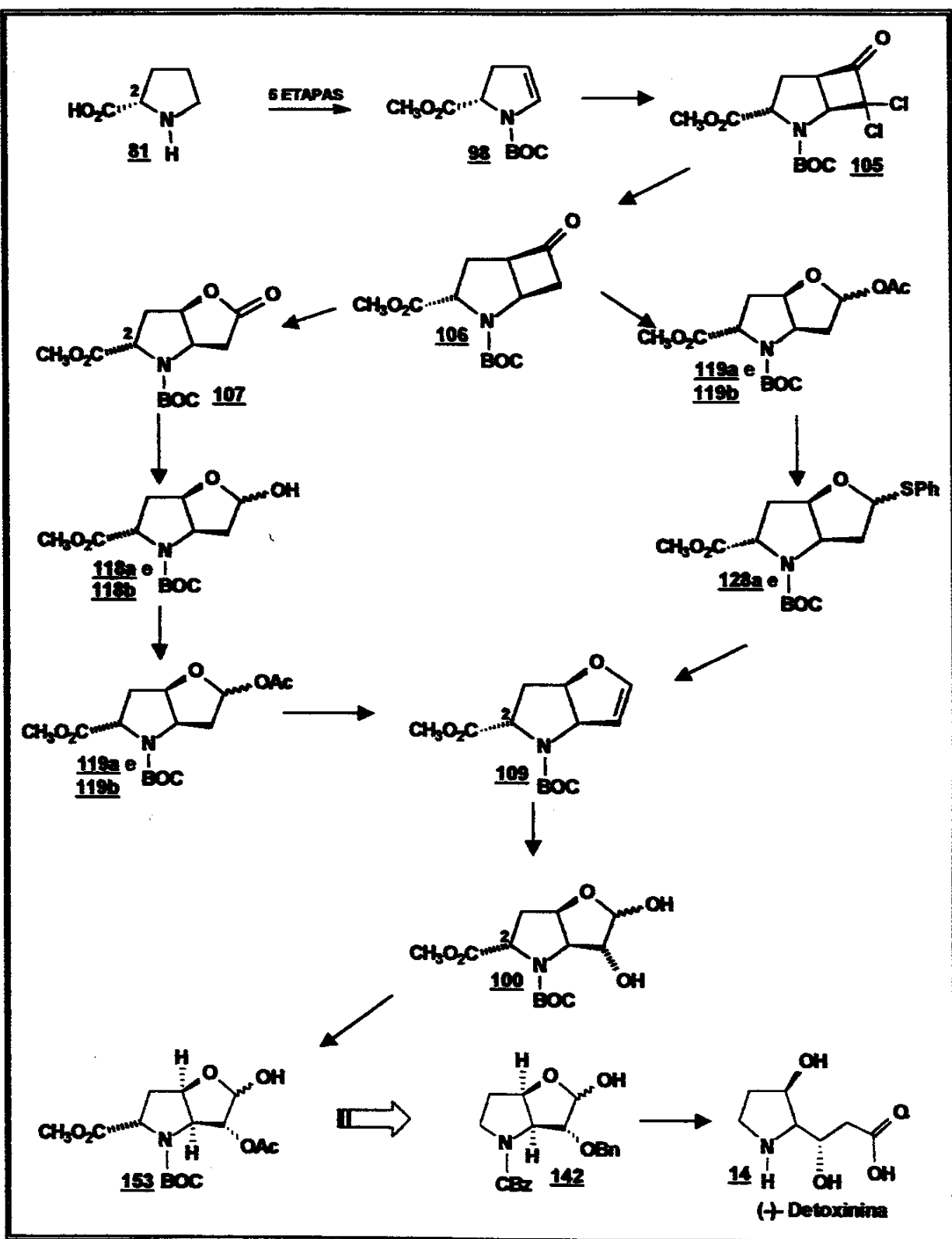
Diol 100 was then submitted to a number of protection and desprotection reactions allowing preparation of intermediate 153, an analogue of compound 142, which is reported in the literature as a precursor to (-)-detoxinine 14.

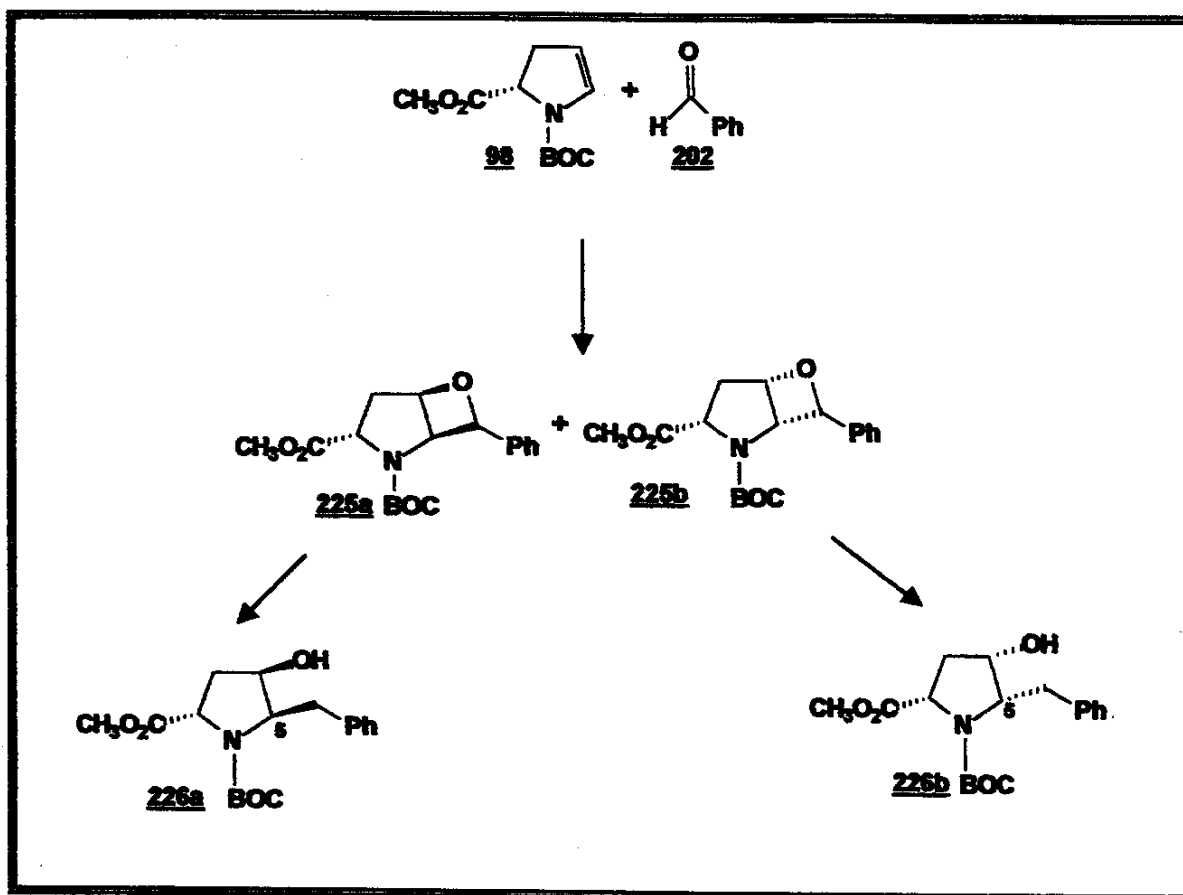
The second part of this thesis deals with an extension on the use of chiral endocyclic enecarbamates as a viable route to synthesize conformationally constrained amino acids. The synthesis of this type of compounds have received much attention in recent times, for they can be used as sensitive probes to clear our understanding of the molecular processes going on in the central nervous system.

The methodology employed to prepare these amino acids had as the key reaction the Paternó-Buchi [2+2] photocycloaddition involving chiral enecarbamate 98 and benzaldehyde 202. This cycloaddition process led to the desired oxetanes 225a, b in satisfactory yields. Selective cleavage of the carbon-oxygen bond of the obtained oxetanes under hydrogenolysis conditions afforded the amino alcohols 226a, b the desired conformationally constrained amino acids as analogues of 4-hydroxyprolines bearing a benzyl substituent in C₅.

Amino alcohols 226a, b were obtained from L-proline in an overall yield of 20% and 23% respectively.

ESQUEMA GERAL





Guarantia

I. Dados Pessoais

Nome: Mary Anne Sousa Lima

Filiação: Raimundo Nonato Lima e Maria Zuleida de Sousa Lima

Data de Nasc.: 06-04-1968

Naturalidade: Fortaleza – Ce

Nacionalidade: Brasileira

Estado Civil: Casada

Endereço: Rua Dr. Málio Fernandes nº 81 apto 803 D
Edson Queiroz
Fortaleza-CE
CEP 60.811-370

Telefones para contato: (85) 241.4322 ou (85) 9104.3012

RG: 940883-85

CIC: 324215083-04

2. Formação

2.1 – Graduação:

Bacharelado e Licenciatura em Química
Universidade Federal do Ceará
1991.

2.2 – Pós-Graduação:

2.2.1- Mestrado em Química de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Ceará, 22 de junho de 1993.

Orientador: Prof. Dr. Edilberto Rocha Silveira

Título da Tese: “Contribuição ao Conhecimento Químico de Plantas do Nordeste – *Egletes viscosa* Less “.

2.2.2- Doutorado em Síntese Orgânica pelo Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, 16 de dezembro de 1999.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Título da Tese: “Enecarbamatos Endocíclicos Enantiomericamente Puros em Síntese Orgânica Assimétrica – Estudos Visando a Síntese Enantiosseletiva de Análogos da (-)-Detoxinina e de Aminoácidos Derivados da 4-Hidroxi-Prolina Benzilados em C₅”.

3. Atividades Científicas

3.1 – Trabalhos Originais Publicados em Revistas Internacionais

1. Melo, C.L., Maia, S.B., Souza, M.F., Rao, V., Lima, M.A.S., Silveira, E.R., *Fitoterapia*, vol. LXIV, 4, 1993.
2. Lima, M.A. S., Silveira, E.R., Marques, L.M.S., Santos, R.H., Gambardela, M.T.P., *Phytochemistry*, 41, 217-223, 1996.

3.2 – Participações em Congressos, Simposios e Reuniões

- 1 - **"Contribuição ao Conhecimento Químico de Plantas do Nordeste : *Croton micans*,"**, 40º Reunião Anual da SBPC, São Paulo, 1988.
- 2 - **"Análise Química de Produtos Naturais com Possível Potencial Econômico" e "Análise dos Compostos Fixos e Voláteis de Produtos Naturais Empregados em Medicina Popular"**, XXVIII Congresso Brasileiro de Química, Porto Alegre, outubro , 1988
- 3 - **"Contribuição ao Conhecimento Químico de *Palembus dermestoides*"**, VII Encontro Universitário de Iniciação à Pesquisa, Fortaleza, novembro, 1988
- 4 - **"Contribuição ao Conhecimento Químico de Plantas do Nordeste: *Egletes viscosa* Less "**, 41º Reunião Anual da SBPC, Fortaleza, julho, 1989
- 5 - **"Diterpenos da *Macela-da-terra*"**, XXIX Congresso Brasileiro de Química, São Paulo, outubro, 1989
- 6 - **"Flavonoides de *Egletes viscosa*"**, IV Encontro de Química do Nordeste, Aracaju, 1989
- 7 - **"Pharmacological Effects of Active Principles of *Egletes viscosa* Less"**, I Simpósio Brasil-China de Química de Produtos Naturais, Rio de Janeiro, dezembro, 1989
- 8 - **"Crotomicansin, um novo diterpeno crotofolano de *Croton micans*" e "Estrutura Cristalina e Molecular de Crotomicansin"**, 13º Reunião Anual da SBPC, Caxambu, maio, 1990
- 9 - **"Efeito da Ternatina em Íleo Isolado de Cobaia e Sobre o Trânsito Gastrointestinal em Camundongos", "Efeito da Ternatina Sobre Lesões Hepáticas", "Efeitos da *Egletes viscosa* Sobre a Musculatura Cardíaca e Esquelética"**, XI Simpósio de Plantas Medicinais de Plantas Medicinais do Brasil, João Pessoa, setembro, 1990
- 10 - **"Transformação Fotoquímica de Diterpenos Clerodânicos"**, 14º Reunião Anual da SBPC, Caxambu, 1991
- 11 - **"Reações Inusitadas de Diterpenos Clerodânicos"**, V Encontro de Química do Nordeste, Maceió, 1991
- 12 - **"Constituintes Flavonoídicos Minoritários de *Egletes viscosa*", "Efeitos dos Bioflavonóides Ternatina e Rutina na Imobilidade Induzida**

Pela Natação Forçada em Camundongos”, “Efeitos da Ternatina Isolada e Combinada com a Pirenzepina, Omeprazol e Cimetidina em Lesões da Mucosa Gástrica em Ratos Induzidas Por Indometicina”, “Inibição da Motilidade e Secreção do Intestino Delgado pela Ternatina, Um Bioflavonóide de *Egletes viscosa*” , “Atividade Antimicrobiana de Óleos Essenciais de Espécies de *Croton* e *Psidium*”, “Teste de Letalidade com *Artemia sp* Para o Estudo de Toxicidade com Óleos Essenciais e Extratos de Plantas”, XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Fortaleza, setembro, 1994

13 - “Diterpeno Clerodânico de *Egletes viscosa*”, XXXIII Congresso Brasileiro de Química, Porto Alegre, outubro, 1994

14 - “Diterpeno Abietano de *Aegiphylla sp*”, “Diterpenos Labdânicos de *Egletes viscosa*”, 18º Reunião Anual da SBPC, Caxambu, maio, 1995

15 - “Síntese de Pirrolizidinas e Indolizidinas via Cicloadição [2+2] de Enecarbamatos Endocíclicos com Cetenos”, “Transformação de Diterpenos com ATFA e Acompanhamento por RMN”, 19º Encontro Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, maio, 1996.

16 – “Synthesis of Pirrolizidines e Indolizidines By [2+2] Cycloaddition of Endocyclic Enecarbamates and Ketenes “, 11th International Conference On Organic Synthesis, Amsterdam, Junho, 1996

17 – “Studies Aiming At The Synthesis of (-)-Detoxinine, Seco-Detoxinine and 5-Carbo-Analogues from a Chiral Endocyclic Enecarbamate”, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro, setembro, 1998

4. Participação em Bancas Examinadoras

1-Comissão para Seleção de Monitoria da disciplina de Química Orgânica I – Portaria nº 06/94, fevereiro, 1994

2-Comissão para a Seleção Pública para Provimento do Cargo de Professor Substituto – portaria nº 22/94, novembro, 1994

3-Exame de Qualificação de mestrado de Francisco Furtado, janeiro, 2000

5. Cursos

- 1 - Curso de Óleos Essenciais – Fortaleza, outubro, 1993
- 2 - Metodologia de Investigação Farmacológica de Plantas Medicinais – Fortaleza, setembro, 1994

6. Representações

- 1- Representante do Corpo Docente do Depto. de Química Orgânica e Inorgânica junto à Associação dos Docentes da UFC, gestão 1999/2000.

Mary Anne Sousa Lima

LISTA DE ESPECTROS

1. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>91</u>	140
2. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>92</u>	141
3. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>93</u>	142
4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de <u>93</u>	143
5. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) de <u>93</u>	144
6. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>94</u>	145
7. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de <u>94</u>	146
8. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>94</u>	147
9. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de <u>95</u>	148
10. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de <u>95</u>	149
11. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) de <u>95</u>	150
12. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>96a e 96b</u>	151
13. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros e diastereoisômeros) de <u>96a e 96b</u>	152
14. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros e diastereoisômeros) de <u>96a e 96b</u>	153
15. Espectro de Massa (m/z) de <u>96a</u>	154
16. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de <u>96a</u>	155
17. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>98</u>	156
18. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>98</u>	157
19. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>98</u>	158
20. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>9</u>	159
21. Espectro de Massa (m/z) de <u>98</u>	160
22. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de <u>98</u>	161
23. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de <u>105</u>	162
24. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de <u>105</u>	163
25. Espectro de COSY (CDCl_3 , δ , 500 MHz) de <u>105</u>	164
26. Espectro de NOE Diff (CDCl_3 , δ , 500 MHz) de <u>105</u>	165
27. Espectro de NOE Diff (CDCl_3 , δ , 500 MHz) de <u>105</u>	166
28. Espectro de NOE Diff (CDCl_3 , δ , 500 MHz) de <u>105</u>	167

29. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>105</u>	168
30. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>105</u>	169
31. Espectro de Massa (m/z) de <u>105</u>	170
32. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de <u>105</u>	171
33. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>106</u>	172
34. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>106</u>	173
35. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>106</u>	174
36. Espectro de DEPT 135 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>106</u>	175
37. Espectro de Massa (m/z) de <u>106</u>	176
38. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de <u>106</u>	177
39. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>107</u>	178
40. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>107</u>	179
41. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>107</u>	180
42. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>107</u>	181
43. Espectro de Massa (m/z) de <u>107</u>	182
44. Espectro de Infravermelho (KBr , cm^{-1}) de <u>117</u>	183
45. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>117</u>	184
46. Espectro de COSY (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de <u>117</u>	185
47. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>117</u>	186
48. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>117</u>	187
49. Espectro de HMQC (CDCl_3 , δ , 75 MHz) de <u>117</u>	188
50. Espectro de Massa (m/z) de <u>117</u>	189
51. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>118a</u> e <u>118b</u>	190
52. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>119a</u>	191
53. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>119a</u>	192
54. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>119a</u>	193
55. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>119a</u>	194
56. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>119b</u>	195
57. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>119b</u>	196
58. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>119b</u>	197

59. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>119b</u>	198
60. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>128a</u>	199
61. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>128a</u>	200
62. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>128b</u>	201
63. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>128b</u>	202
64. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>128b</u>	203
65. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>128b</u>	204
66. Espectro de Massa (m/z) de <u>128b</u>	205
67. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de <u>128b</u>	206
68. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>109</u>	207
69. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>109</u>	208
70. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>109</u>	209
71. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>100</u>	210
72. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>100</u>	211
73. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>100</u>	212
74. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>100</u>	213
75. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>100</u>	214
76. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>138</u>	215
77. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>134</u>	216
78. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>134</u>	217
79. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>134</u>	218
80. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>134</u>	219
81. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>134</u>	220
82. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>139</u>	221
83. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>139</u>	222
84. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>139</u>	223
85. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>139</u>	224
86. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>139</u>	225
87. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>149</u>	226
88. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>149</u>	227

89. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>149</u>	228
90. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>152</u>	229
91. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>152</u>	230
92. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>152</u>	231
93. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>152</u>	232
94. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>152</u>	233
95. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>152</u>	234
96. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>152</u>	235
97. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>153</u>	236
98. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>153</u>	237
99. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>153</u>	238
100. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>153</u>	239
101. Espectro de Infravermelho (filme, cm ⁻¹) de <u>154</u>	240
102. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>154</u>	241
103. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>154</u>	242
104. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>154</u>	243
105. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>225b</u>	244
106. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>225b</u>	245
107. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>225b</u>	246
108. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>225b</u>	247
109. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) (rotâmeros) de <u>225a</u>	248
110. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>225a</u>	249
111. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>225a</u>	250
112. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>225a</u>	251
113. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ, 300 MHz) de <u>226b</u>	252
114. Espectro de COSY (CDCl ₃ , δ, 500 MHz) de <u>226b</u>	253
115. Espectro de NOE Diff (CDCl ₃ , δ, 500 MHz) de <u>226b</u>	254
116. Espectro de NOE Diff (CDCl ₃ , δ, 500 MHz) de <u>226b</u>	255
117. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>226b</u>	256
118. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl ₃ , δ, 75 MHz) (rotâmeros) de <u>226b</u>	257

119. Espectro de HMQC (CDCl_3 , δ , 75 MHz) de <u>226b</u>	258
120. Espectro de Massa (m/z) de <u>226b</u>	259
121. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de <u>226a</u>	260
122. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de <u>226a</u>	261
123. Espectro de COSY (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de <u>226a</u>	262
124. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>226a</u>	263
125. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de <u>226a</u>	264
126. Espectro de Massa (m/z) de <u>226a</u>	265

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- TBDMSCI = Cloreto de *t*-butildimetilsilano
LAH = Hidreto de lítio e alumínio
PDC = Dicromato de piridínio
LDA = Diisopropilamida de lítio
p-TsOH = Ácido *p*-toluenosulfônico
NBS = N-bromossuccinida
CSA = Ácido cânfor sulfônico
TFA = Ácido trifluoroacético
DMF = Dimetil formamida
TFAA = Anidrido trifluoroacético
DMSO = Dimetilsulfóxido
DMAP = 4-Dimetilaminopiridina
MAPh = Bis-(2,6-difenilfenóxido) aluminato de metila
AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrila
DIBAL = Hidreto de diisobutilalumínio
Am-CPB = Ácido meta-cloroperbenzóico
n.O.e. = Efeito nuclear Overhauser
BBTO = Óxido de bis-butilestanho.
IV = Infravermelho
E.M. = Espectro de massas
J = Constante de acoplamento
m/z = Razão massa/carga
 M^+ = Íon molecular
RMN ^1H = Ressonância Magnética Nuclear de próton
RMN ^{13}C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
COSY = Espectro Bidimensional de Correlação Homonuclear
HMQC = Correlação Heteronuclear através da Coerência Quântica Múltipla

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO – PARTE I

1.1 Aminoácidos não-codificados.....	1
1.2 Depsipeptídeos.....	2
1.3 Ocorrência natural e atividades farmacológicas	3
1.4 O complexo detoxina.....	7
1.5 Relação estrutura-atividade	9
1.6 Diferentes sínteses para a detoxinina	10
1.6.1 Síntese da detoxinina a partir de substratos acíclicos	11
1.6.2 Síntese da detoxinina a partir de substratos cíclicos	15

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais	19
----------------------------	----

CAPÍTULO 3: METODOLOGIA E ESTRATÉGIA SINTÉTICA– PARTE I

3.1 Metodologia utilizada.....	20
3.2 Estratégia Sintética.....	23

CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO – PARTE I

4.1 Síntese do enecarbamato endocíclico quiral.....	25
4.2 Síntese do diol 100 visando a obtenção do precursor da 5-carbometoxi-detoxinina 80	31
4.2.1 Primeira estratégia desenvolvida para a síntese do diol 100	33
4.2.2 Segunda estratégia desenvolvida para a síntese do diol 100	43
4.3 Tentativas de oxidações seletivas das hidroxilas do diol 100 visando a obtenção da lactona 134	52
4.4 Síntese de precursores da (-)-detoxinina 14 fazendo-se uma analogia com trabalhos descritos na literatura	56
4.5 Proteções seletivas das hidroxilas do diol 100	58
4.6 Desproteções seletivas da hidroxila hemiacetálica a partir do composto 152	60

CAPÍTULO 5 : CONCLUSÃO – PARTE I

5. Conclusão.....	64
-------------------	----

CAPÍTULO 6 : INTRODUÇÃO– PARTE II

6.1 Reações fotoquímicas	65
6.2 Estados excitados.....	65
6.3 Reações fotoquímicas de compostos carbonilados	68
6.3.a Reação de fotoredução	68
6.3.b Fotoredução intramolecular (Reação de Norrish II)	69
6.3.c. Reação fotoquímica de clivagem α (Reação de Norrish I)	67
6.3.c.I Reação de foto-cicloexpansão de ciclobutanonas	72
6.3.c.I.a.Estados excitados de ciclobutanonas.....	72
6.3.c.I.b. Reações fotoquímicas de ciclobutanonas	72
6.3.d. Reação de foto-cicloadição à olefinas (Reação de Paternó-Büchi).....	76
6.3.d.I Reações de foto-cicloadição entre compostos carbonilados e olefina.....	76
6.3.d.II Reações de foto-cicloadição entre N-acil-enaminas e aldeídos	78

CAPÍTULO 7 : METODOLOGIA E ESTRATÉGIA SINTÉTICA - PARTE II

7.1 Metodologia usada	81
7.2 Estratégia Sintética.....	83

CAPÍTULO 8 : RESULTADOS E DISCUSSÃO – PARTE II

8.1.Reação de foto-cicloadição de Paternó-Büchi entre o enecarbamato endocíclico quiral 98 e benzaldeído 202	85
8.2.Síntese de análogos de 4-hidroxi-prolina substituídos em C-5.....	87

CAPÍTULO 9 : CONCLUSÃO – PARTE II

9. Conclusão.....	92
-------------------	----

CAPÍTULO 10 : PARTE EXPERIMENTAL – PARTES I e II

10.1 Materiais e métodos	93
10.1.1 Procedimentos gerais	93
10.1.2 Solventes e reagentes	93
10.1.3 Cromatografia	93
10.1.4 Dados físicos	94
10.2 Parte Experimental – Parte I	95
10.2.1 Preparação de <u>91</u>	95
10.2.2 Preparação de <u>92</u>	96
10.2.3 Preparação de <u>93</u>	97
10.2.4 Preparação de <u>94</u>	98
10.2.5 Preparação de <u>95</u>	99
10.2.6 Preparação de <u>96</u>	100
10.2.7 Preparação de <u>98</u>	103
10.2.8 Preparação de <u>105</u>	104
10.2.9 Preparação de <u>106</u>	107
10.2.10 Preparação de <u>107</u> e <u>117</u>	108
10.2.11 Preparação de <u>118</u>	110
10.2.12 Preparação de <u>119</u>	111
10.2.13 Preparação de <u>128</u>	114
10.2.14 Preparação de <u>109</u>	117
10.2.15 Preparação de <u>100</u>	118
10.2.16 Preparação de <u>134</u> e <u>139</u>	119
10.2.17 Preparação de <u>149</u>	122
10.2.18 Preparação de <u>152</u>	124
10.2.19 Preparação de <u>153</u>	125
10.2.20 Preparação de <u>154</u>	127
10.3 Parte Experimental – Parte II	129
10.3.1 Preparação de <u>225a</u> e <u>225b</u>	129
10.3.2 Preparação de <u>226b</u>	131

10.3.3 Preparação de <u>226a</u>	132
--	-----

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	134
---------------------------------	-----

ESPECTROS.....	140
----------------	-----

Capítulo 1

Introdução **(parte I)**

1. INTRODUÇÃO - PARTE I

1.1 Aminoácidos não-codificados :

Muitas formas animais menos evoluídas como esponjas marinhas, fungos e bactérias são ricas fontes de peptídeos não-usuais, biologicamente ativos ¹.

Estes peptídeos não-usuais são formados por aminoácidos denominados “não-codificados”, já que as suas estruturas não são encontradas nos polipeptídeos sintetizados pelos ribossomos.

Como exemplos destes aminoácidos “não-codificados” estão incluídas as séries D “não-naturais”, que são versões de aminoácidos comuns alquilados no carbono ou no nitrogênio (N-MeAla e Aib) 1 e 2 os α - β -deidro-aminoácidos (Δ -Val) 3 e os aminoácidos estruturalmente elaborados como o resíduo ciclosporina (MeBmt) 4, o resíduo microscistina (Adda) 5 ou o resíduo theonellamida (Aboa) 6. (fig.1)

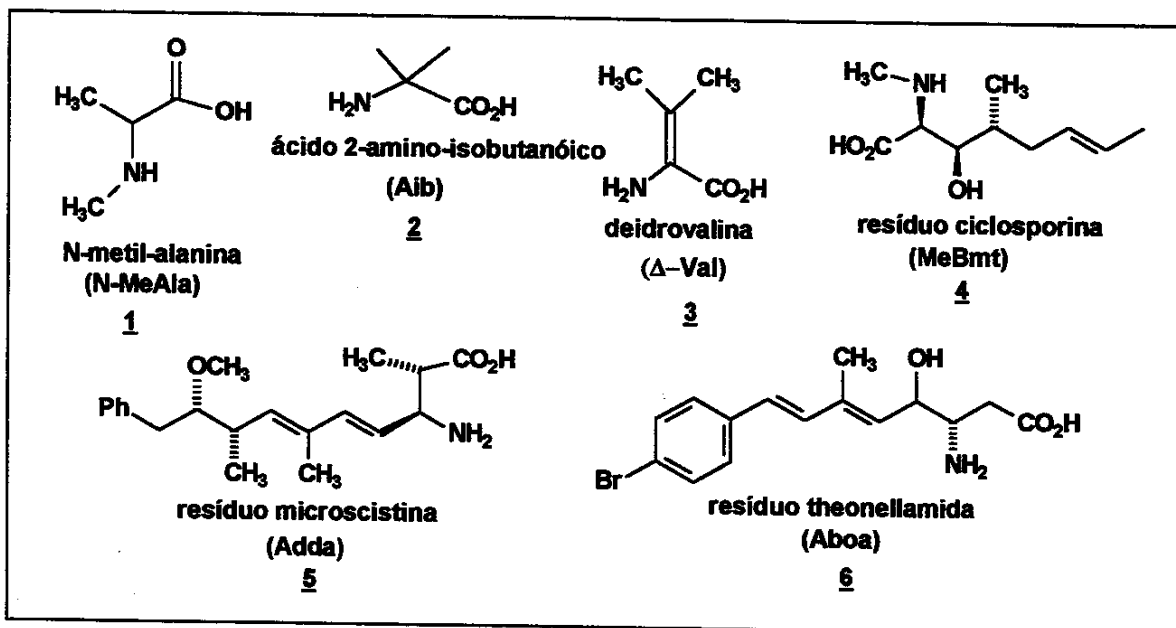


fig. 1 Aminoácidos não-codificados

A significativa diversidade farmacológica destes peptídeos não-usuais está intimamente relacionada com fatores estruturais e conformacionais, já que são formados por aminoácidos não-ribossomais ou não-codificados, e quando estes aminoácidos são incorporados a sistemas protéicos, induzem um arranjo molecular relativamente rígido, diminuindo a mobilidade rotacional, e consequentemente proporcionando uma conformação adequada ao sítio ligante no seu receptor molecular.

1.2 Depsipeptídeos

Depsipeptídeos são peptídeos, cíclicos ou acíclicos, que possuem ligações do tipo éster além das usuais ligações amídicas. (fig.2)

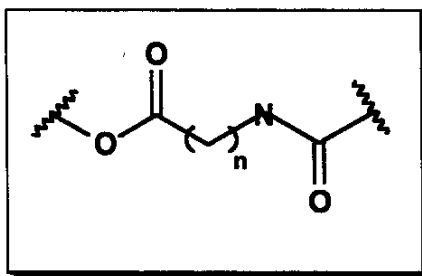


fig. 2 Estrutura básica de depsipeptídeos

Esta classe de metabólitos é caracterizada por apresentar uma variedade de atividades biológicas bastante interessantes, destacando-se as atividades antimicrobial, antiviral, antitumoral, antiinflamatória e ação imunossupressiva de alguns de seus membros. Além deste potencial farmacológico, estes compostos também possuem uma diversidade estrutural relevante, devido a possibilidade de incorporação de inúmeros amino e/ou hidroxí ácidos diferentes em sua estrutura básica.

Do ponto de vista químico, estas razões talvez expliquem o interesse dos pesquisadores a cerca desta classe de compostos, resultando no descobrimento de um expressivo número de novas estruturas².

1.3 Ocorrência natural e atividades farmacológicas

Investigações químicas revelaram que uma variedade de depsipeptídeos cíclicos biologicamente ativos, formados por vários aminoácidos “não-codificados”, são geralmente constituintes comuns de algumas espécies de organismos marinhos.

Uma alta incidência destes compostos está relacionada principalmente com algumas espécies de algas tóxicas (alga azul-verde) também denominadas cianobactérias, indicando que estas cianófitas são uma fonte natural rica para esta classe de compostos.

Dentre alguns exemplos representativos de depsipeptídeos obtidos a partir de cianobactérias podemos destacar :

As criptoficinas³ compreendem a maior classe de depsipeptídeos cianobacteriais, com 25 componentes. Todos esses depsipeptídeos são formados por uma unidade δ -hidróxi-ácida (A), um α -aminoácido (B), um β -aminoácido (C) e uma unidade α -hidróxi-ácida (D), conectados por uma sequência cíclica ABCD.

A Criptoficina 1 **I** (fig. 3), isolada a partir de *Nostoc* sp. ATCC 53787, é formada por uma porção δ -hidróxi-ácida (A) (ácido 7,8-epoxi-5-hidróxi-6-metil-8-fenil-2-octenóico), pelo α -aminoácido (B) [3(3-cloro-4-metoxi-fenil)alanina], pelo β -aminoácido (C) (ácido 3-amino-2-metil-propiónico) e pela unidade α -hidróxi-ácida (D) (ácido 2-hidroxi-4-metil-valérico). Este depsipeptídeo é o membro mais importante desta classe por se apresentar como agente antifúngico e também como anticâncer.

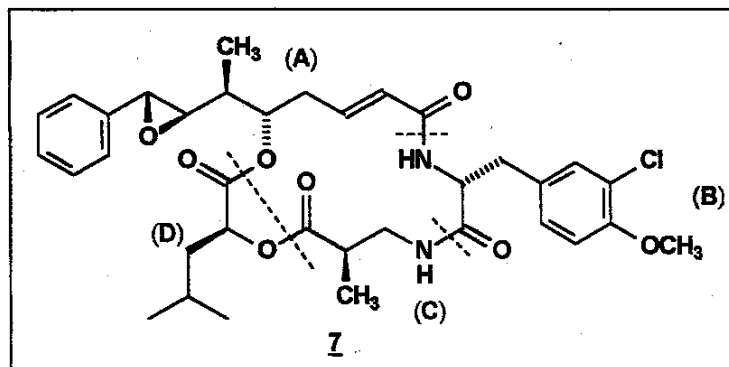


fig. 3 Criptoficina 1

A Antillatoxina **8** (fig. 4), é um depsipeptídeo excepcionalmente ichtiotóxico e foi isolado primeiramente a partir de *Lyngbya majuscula* ⁴. A sua composição estrutural é formada por três aminoácidos, (A) (alanina-Ala), (B) (valina-Val) e (C) (glicina-Gly) e ainda por um δ -hidróxi-ácido não-usual (D) [ácido(4S,5S,6E,8E)-5-hidroxi-4,6,8,10,10-pentametil-3-ceto-eneundeca-6,8-dienóico].

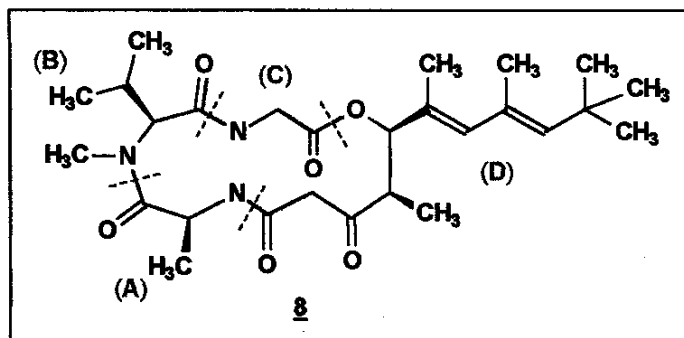


fig. 4 Antillatoxina

A Majusculamida C ⁵ **9** (fig. 5), é estruturalmente composta de sete unidades de aminoácidos, como : (A) e (C) (glicina-Gly), (B) (isoleucina-Ile), (D) (N-metil-valina-MeVal), (E) (N,O,dimetil-tirosina), (F) (ácido 4-amino-2,2-dimetil-3-oxo-pentanóico), (G) (alanina-Ala), um aminoácido inédito (H) (ácido 3-amino-2-metil-pentanóico-Amp), e ainda uma unidade α -hidróxi-ácida (I) (ácido 2-hidroxi-3-metil-pentanóico).

Este composto possui como atividade farmacológica a propriedade de inibição do crescimento de um grande número de fungos patogênicos de plantas.

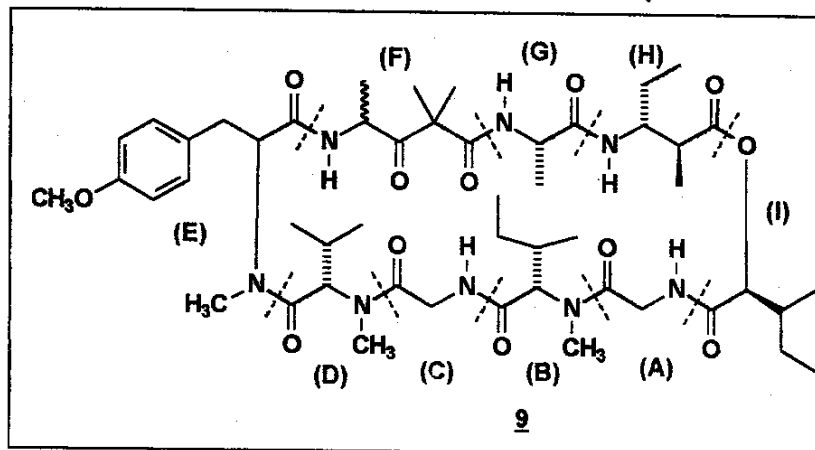


fig. 5 Majusculamida C

O Jasplakinolídeo 10 (fig. 6), é o primeiro depsipeptídeo isolado a partir de esponjas ⁶, caracterizando-se por possuir três aminoácidos, (A) (tirosina-Tyr), (B) (2-bromo-triptofano-BrTrp), (C) (alanina-Ala), e um grupo tetrapropionato (D) (ácido 8-hidroxi-2,4,6-trimetil-4E-ene-nonanóico-Otmn) em sua estrutura, e também por exibir bioatividades antifúngica e antihelmíntica.

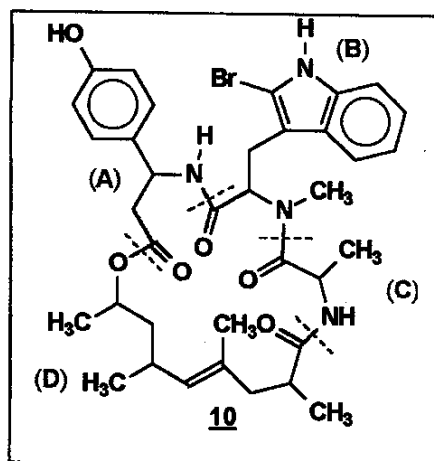


fig. 6 Jasplakinolídeo

Por outro lado, somente três moluscos mostraram-se como fonte natural de depsipeptídeos até o momento. Dentre tais compostos e particularmente importantes do ponto de vista estrutural e farmacológico podemos destacar:

A Dolastatina 13 **11** (fig. 7), obtida a partir de *Dolabella auricularia* ¹¹, se mostra como um potente agente inibidor do crescimento de células, sendo também interessante por possuir quatro aminoácidos não-usuais, (A) (N-metil-fenilalanina-MePhe), (B)(D) (valina-Val), (C) (treonina-Thr), o β -hidróxi-ácido (E) (ácido 2-O-metilglicérico-MeGlc), o raro deidro-aminoácido “não-codificado” (F) (ácido α,β -deidro-2-aminobutanóico-Abu) e o novo hemiacetal cíclico não-usual (G) (3-amino-6-hidroxi-2-piperidona-Ahp), provavelmente derivado de um dipeptídeo precursor formado por uma combinação de unidades fenilalanil e glutamíil.

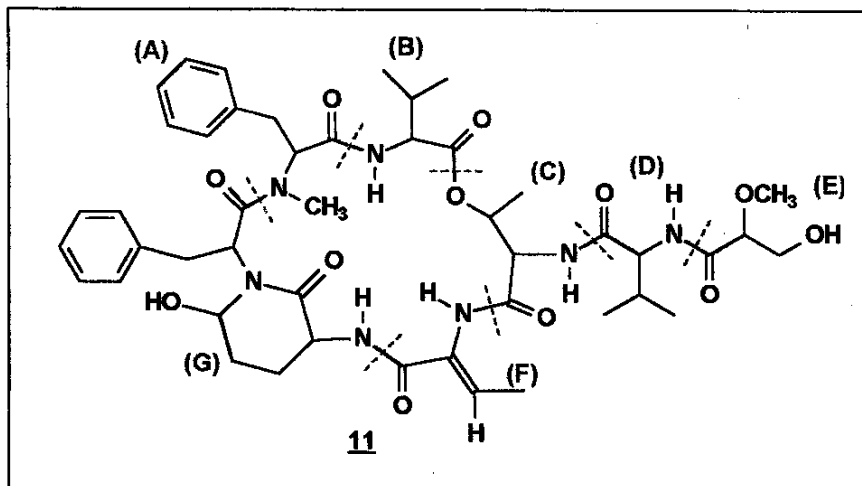


fig. 7 Dolastatina 13

A Onchinidina **12** (fig.8), obtido a partir de *Onchidium sp.* ⁸, constitui o único exemplo de um depsipeptídeo cíclico e simétrico obtido a partir de moluscos. Sua estrutura básica é formada por duas unidades de: (A) (S-valina-Val), (B)(C) (ácido S-hidroxi-isovalérico-Hiv), (D) (N-Metil-valina-MeVal) e um novo β -aminoácido (E) (ácido 3-amino-2-metil-oct-7-inóico-Amo), ligados através de uma sequência ABCDE-ABCDE. (fig. 8)

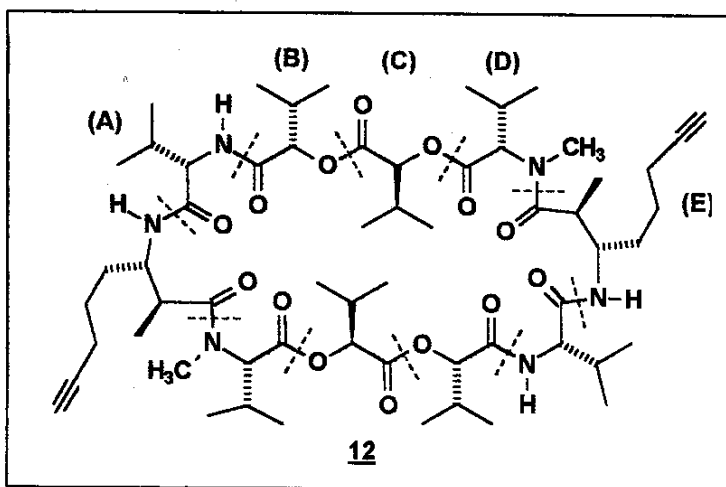


fig. 8 Onchinidina

1.4 O complexo Detoxina

Em 1968, um grupo de metabólitos denominado de complexo detoxina foi isolado a partir do organismo *Streptomyces caespitosus* var. *detoxicus* 7072 GC1⁹. Estes metabólitos mostraram uma seletiva e potente atividade antagonista diante da fitotoxicidade causada pelo antibiótico nucleosídeo Blasticidina S **13**. (fig. 9)

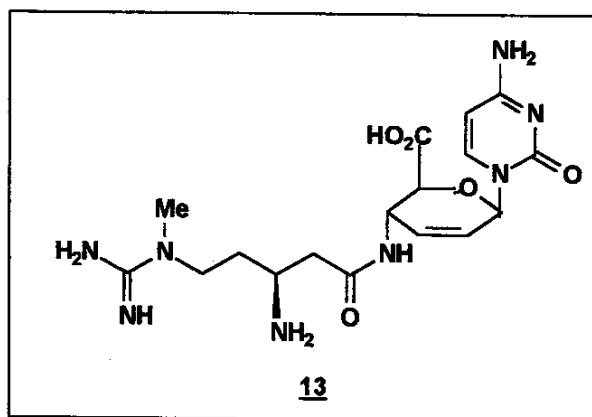


fig. 9 Blasticidina S

Quando o complexo detoxina é co-administrado com a Blasticidina S **13**, nota-se uma redução drástica na fitotoxicidade causada pelo antibiótico, sem reduzir o efeito terapêutico, quando este é utilizado como fungicida no tratamento de infecções em plantações de arroz ⁹.

Devido a esta atividade única em células animais e vegetais, este complexo foi considerado como o primeiro produto natural capaz de promover desintoxicação como sua atividade biológica, além de também exibir atividade antimicrobiana frente a microorganismos ¹⁰.

Dentre os onze componentes do complexo detoxina, dez são depsipeptídeos acíclicos, caracterizados por possuir como núcleo estrutural comum, a (-)-detoxinina 14, um β -hidroxi- γ -aminoácido “não-codificado” contendo uma unidade 3-hidroxi-pirrolidina e três centros estereogênicos adjacentes. (fig 10)

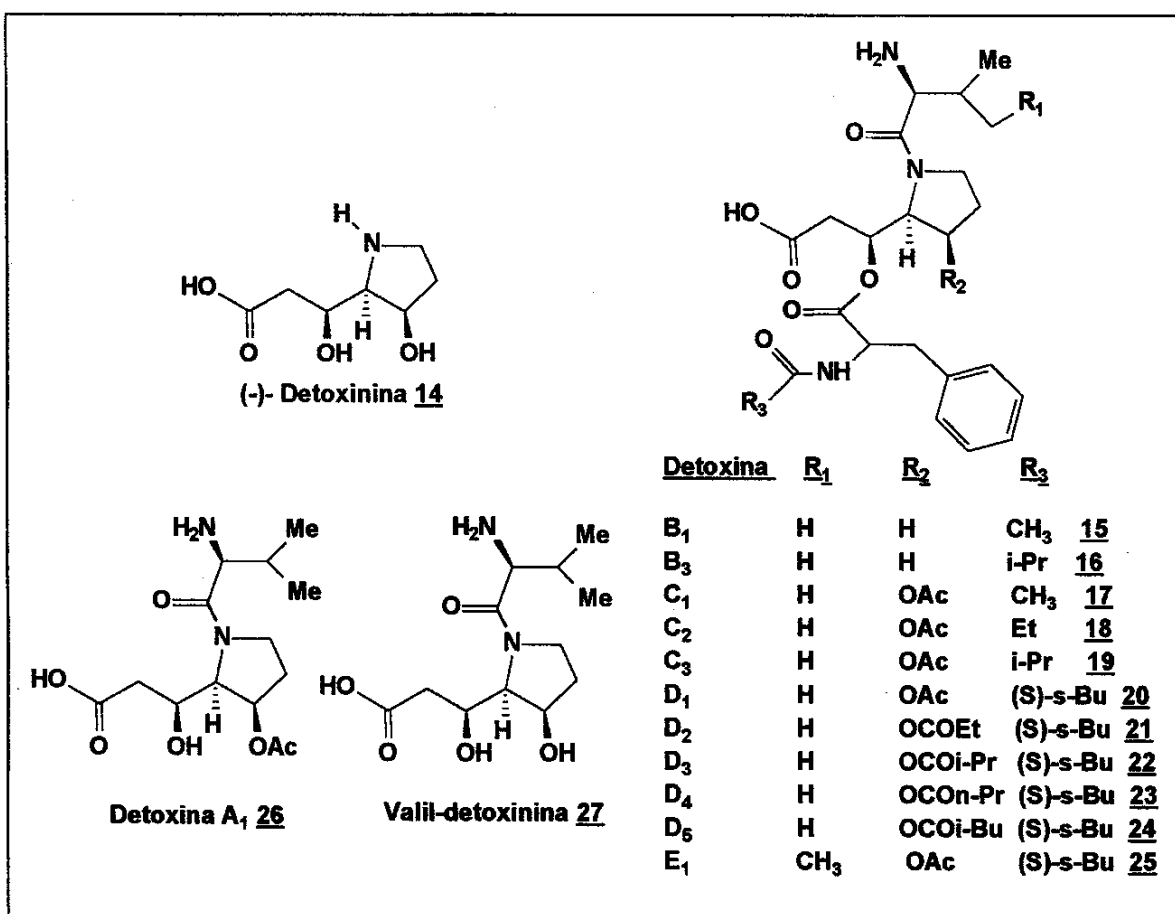


fig. 10 Complexo Detoxina

Apesar da (-)-detoxinina 14 participar como núcleo central destes depsipeptídeos, ela não possui qualquer atividade farmacológica particular reconhecida. Todavia a incorporação de aminoácidos “não-codificados” em sua

estrutura, através de ligações peptídicas, pode promover interessantes respostas biológicas¹⁰.

1.5 Relação estrutura-atividade

Após o isolamento e caracterização estrutural de todos os componentes deste complexo, a relação estrutura-atividade foi também investigada através do uso de *Bacillus cereus* como organismo-teste¹⁰.

Através desta investigação, tais congêneres mostraram diferentes níveis de inibição, e os resultados revelaram que a detoxina D₁ 20 e E₁ 25 são os compostos mais ativos do grupo, enquanto que a detoxina A₁ 26 e derivados da detoxina D₁ 20 fazem parte do grupo de metabólitos com menor nível de atividade. (tabela 1)

tabela 1

Congêneres	Concentração mínima efetiva (µg/ml)
Detoxina D ₁ <u>20</u>	0.025
Detoxina E ₁ <u>25</u>	0.025
Detoxina C ₂ <u>18</u>	0.05
Detoxina C ₃ <u>19</u>	0.05
Detoxina C ₁ <u>17</u>	0.1
Detoxina B ₁ <u>15</u>	1.6
Detoxina B ₃ <u>16</u>	1.6
Detoxina A ₁ <u>26</u>	12.5
Valildetoxinina <u>27</u>	12.5
Éster metílico da Detoxina D ₁	250
Acetil-detoxina D ₁	> 500

A partir destes estudos, algumas conclusões a cerca da influência da estrutura destes compostos na atividade biológica, puderam ser então elaboradas:

1. O tipo de aminoácido N-terminal não foi considerado importante para a atividade biológica. A troca do ácido 2-metil-butírico na detoxina D₁ 20 pelos ácidos propiônico (C₂) 18, ácido butírico (C₃) 19 ou ácido acético (C₁) 17, resultaram num decréscimo de 2 a 4 vezes na atividade.

2. As detoxinas B₁ 15 e B₃ 16 são 650 vezes menos ativas que as detoxinas E₁ 25 e D₁ 20
3. A mais notável diferença estrutural entre as detoxinas B₁ 15 e B₃ 16 foi a presença do grupo acetoxi, este substituinte no anel prolina do núcleo detoxinina assumiu um importante função nas atividades biológicas das detoxinas.
4. A porção fenilalanil foi importante para a potência biológica como demonstrada nas baixas atividades das detoxinas A₁ 26 e valil-detoxinina 27.

1.6 Diferentes sínteses para a detoxinina :

Diante deste panorama, a síntese da (-)-detoxinina 14, em suas formas enantiopura e/ou racêmica, tornaram-se alvo sintético de diferentes grupos de pesquisas nos últimos anos, desde a determinação da sua configuração absoluta em 1980 ¹⁰.

Um sumário destas diferentes sínteses é mostrado na tabela abaixo, seguindo uma ordem cronológica . (tabela 2)

tabela 2

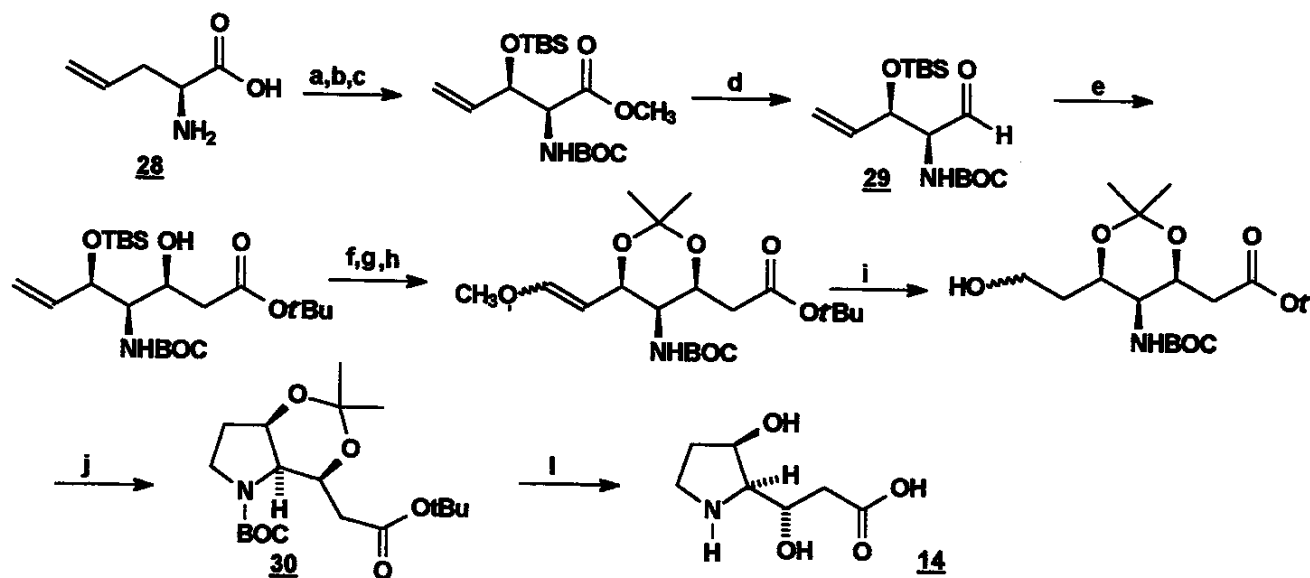
Grupo	Ano	Produto	Material de Partida	Etapas	Rend.(%)
Häuster	1983	(+/-)- detoxinina	Éster metílico da L-Prolina	13	2,1
Ohfuné	1984	(-)- detoxinina	L-alil glicina	19	3,2
Joullié	1986	(-)- detoxinina	Éster metílico da L-Prolina	11	2,9
Joullié	1988	(-)- detoxinina	Boc-D-serina	13	4,5
Kogen	1990	(-)- detoxinina	4-hidroxi-prolina	15	19,7
Takahata	1991	(-)- detoxinina	N-Boc-3-hidroxi-petenilamina	13	10,0
Mulzer	1996	(+)-detoxinina	Derivado do D-manitol	11	25,0
Denmark	1997	(-)- detoxinina	Diclorodiisopropilsilano + Nitro-enolato de potássio	10	13,4

Os trabalhos mencionados na tabela 2 podem ser divididos em dois grupos: aqueles que utilizam substratos acíclicos como material de partida, e aqueles que

partem de substratos cíclicos. A seguir, detalharemos os trabalhos relacionados ao primeiro grupo.

1.6.1 Sínteses da detoxinina a partir de substratos acíclicos

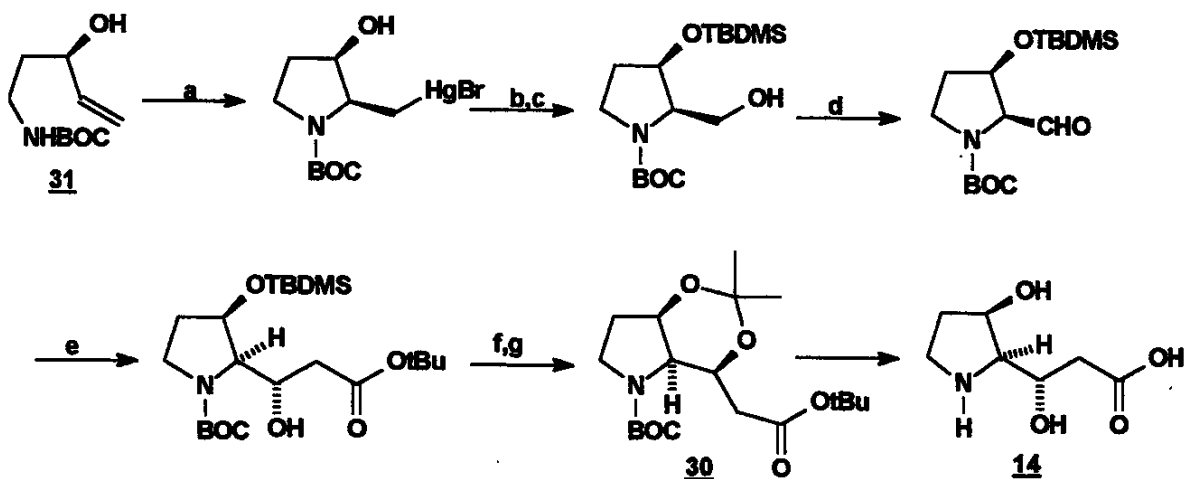
A primeira síntese estereosseletiva da (-)-detoxinina **14**, utilizando-se a alilglicina como substrato quiral **28**, Ohfuné ¹¹ foi o primeiro a usar a condensação aldólica como etapa-chave em sua estratégia para a construção da cadeia lateral α -hidróxi-ácida através da obtenção do aldeído intermediário **29**, onde o estereoisômero desejado foi obtido com alta seletividade (6.5:1). A partir daí, a ciclização para a formação do núcleo pirrolidínico, foi realizada através das sucessivas transformações do álcool formado, levando à formação da pirrolidina **30**. As desproteções dos grupos acetonídeo e *tert*-butil com ácido cânfor-sulfônico em metanol e cloreto de metileno respectivamente, seguido pela desproteção do grupamento BOC com TFA levou à formação da (-)-detoxinina **14**. (esquema 1)



a) 1. (t-BuO₂C)₂O, Et₃N; 2. CH₂N₂, 86% b) SeO₂, t-BOOH, 55% c) TBDMSCl, imidazol, 70% d) 1. LAH, Et₂O; 2. PDC, CH₂Cl₂, 64% e) LDA, t-BuOAc, 96% (mistura de diastereoisômeros 6.5:1) f) p-TsOH, MeOH, 100% g) p-TsOH, 2,2-dimetoxi-propano, 76% h) 1. O₃, Me₂S; 2. Ph₃P(Cl)CH₂OMe, t-AmONa, 81% i) 1. Hg(OAc)₂, KI (Aq.); 2. NaBH₄, EtOH, 73%; j) Ph₃P, NBS 2. NaH, THF, 63% l) 1. CSA, MeOH, 2. CSA, CH₂Cl₂; 3. TFA; 4. troca iônica, 81%.

esquema 1

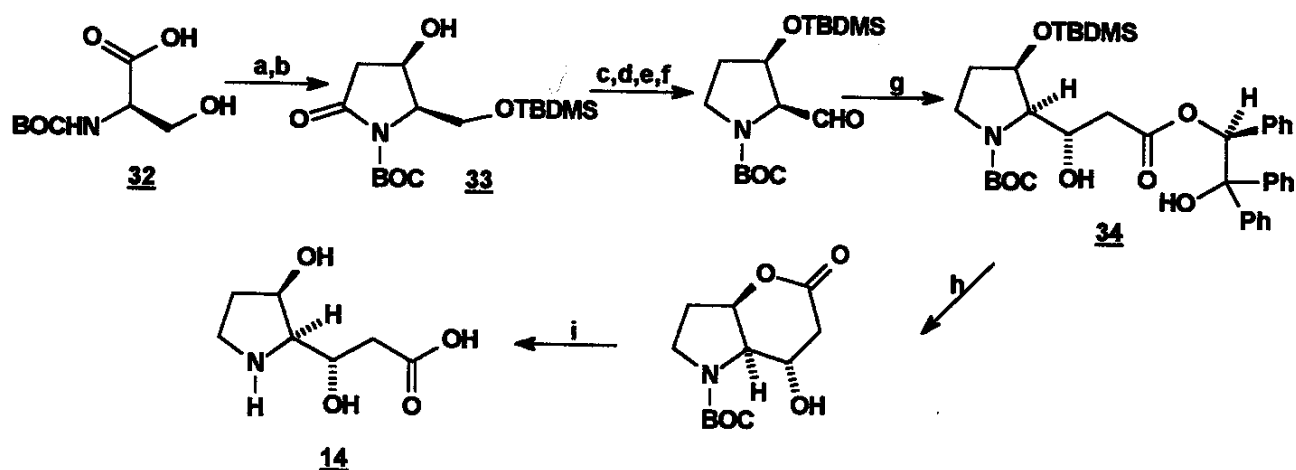
A partir da aminação intramolecular assimétrica de álcoois alílicos, Takahata ¹² desenvolveu uma rota sintética que levou à construção da pirrolidina **14** a partir do substrato **31**. A cadeia lateral foi novamente construída a partir de uma reação aldólica para fornecer o um único intermediário **30** de forma estereosseletiva, já sintetizado pelo grupo de Ohfuné ¹¹. (esquema 2)



a) 1. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$; 2. KBr , NaHCO_3 , 90% b) TBDMSCl , imidazol, DMF, 64% c) O_2 , NaBH_4 , DMF, 93%
d) 1. TFAA , DMSO, Et_3N e) $\text{MeCO}_2\text{t-Bu}$, LDA, 80% f) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 92%; g) 2,2-dimetoxi-propano, $p\text{-TsOH}$ (cat.), 96%

esquema 2

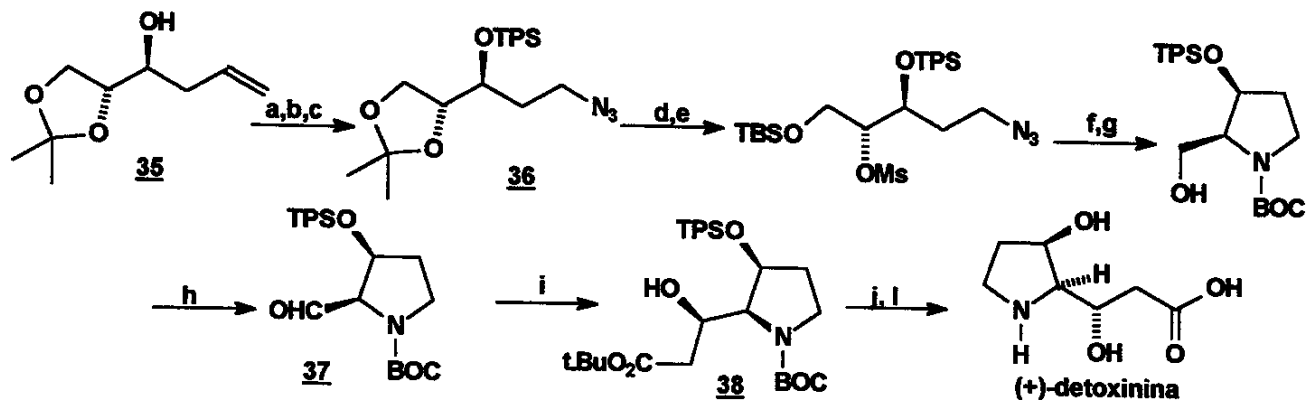
Posteriormente, Joullié ¹³ utilizou a D-serina como fonte de quiralidade. O composto **32** foi convertido de forma estereosseletiva à pirrolidinona **33**. Após a redução da pirrolidinona **33**, a pirrolidina resultante foi submetida a uma reação de aldol, utilizando-se porém, na sua estratégia, um enolato quiral que garantiu a formação do produto desejado **34** como o diastereoisômero majoritário (3:1). Posterior lactonização intramolecular de **34** seguida por desproteções seletivas levou à formação da (-)-detoxinina **14**. (esquema 3)



a) 1.TBDMSCl, DMF, imidazol 2.1M K_2CO_3 , MeOH, THF, 87% b) 1.DMAP, cloroformato de isopropenila, ácido de Meldrum 2.EtOAc, refluxo 3.NaBH₄, AcOH, CH_2Cl_2 , 41% c) TBDMSCl, imidazol, DMF, 99% d) BH₃.Me₂S, THF, refluxo, 74% e) AcOH, THF, H₂O, 93% f) TFAA, DMSO, Et₃N, 90% g) LDA, (S)-2-acetoxi-1,1,2-trifeniletanol, MgBr₂, 40% h) $nBu_4N^+F^-$, THF, 85% i) cromatografia de troca iônica, 83%.

esquema 3

A partir do álcool alílico 35, um derivado do D-manitol, Mulzer ¹⁴ preparou a azida 36. Após as proteções seletivas das hidroxilas, o prolinol formado é logo em seguida oxidado ao aldeído 37. O aldeído 37 manteve sua integridade configuracional durante a adição do enolato, fornecendo o hidroxi-éster 38 com alta seletividade, as posteriores desproteções seletivas levaram à obtenção da (+)-detoxinina. (esquema 4)

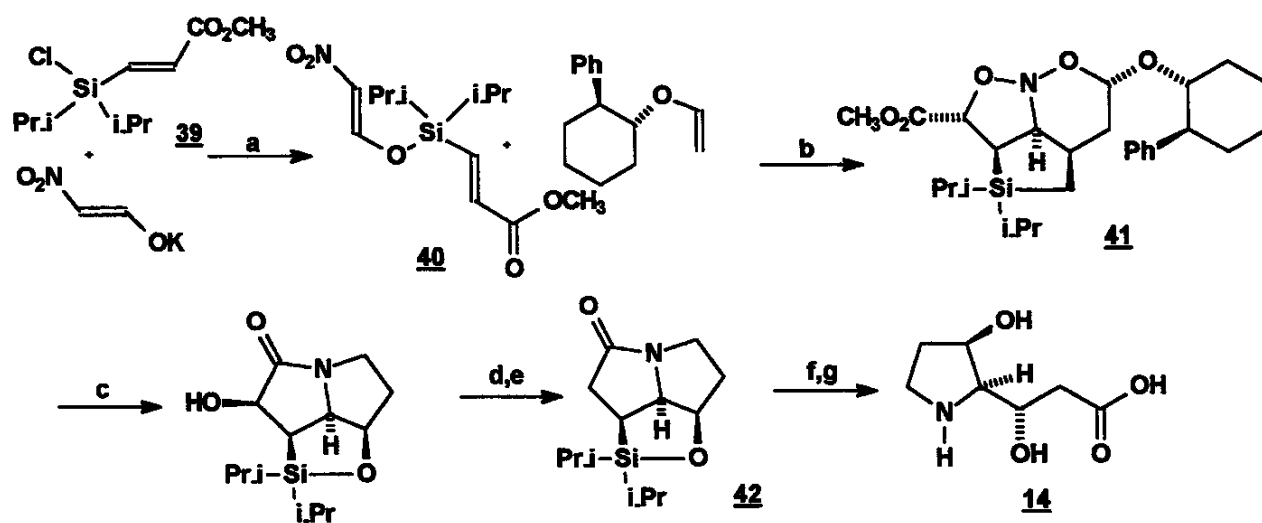


a) TPSCl, 98% b) 1.O₃ 2.NaBH₄, 81% c) 1. MsCl, 2.Na₃N, 93% d) 1.HOAc (aq.) 2.TBSCl e) MsCl, 98% f) 1.PPh₃, 2.NaOH, 92% g) 1.BOC₂O 2.HOAc (aq.), 95% h) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, 98% i) LDA, CH_3CO_2tBu , 52% j) TBAF, 99% l) 1.CSA, 2.TFA, 80%.

esquema 4

Ainda partindo-se de substratos acíclicos, porém sem usar da estratégia que utiliza a reação de aldol para a construção da cadeia lateral, tão explorada pelos autores descritos acima, a utilização da cicloadição de Tandem [4+2]/[3+2] por Denmark¹⁶ revelou-se como uma das mais estereosseletivas sínteses da (-)-detoxinina **14**.

O acoplamento do clorosilano **39** com nitro-enolato de potássio levou à formação do composto **40**. Este foi submetido a uma reação de cicloadição sequencial [4+2]/[3+2] e o nitroso acetal originado **41** foi, em seguida, submetido à hidrogenólise. A hidroxi-lactama obtida em seguida foi convertida ao tiocarbonato e depois, à lactama **42**. A oxidação da porção éter e a posterior hidrólise da lactama **42** levaram à obtenção da (-)-detoxinina **14** em bons rendimentos. (esquema 5)



a) CHCl_3 , CH_3CN , -30°C a 25°C , 3h b) MAPh , 14.5 h, -78°C a -15°C , 60% c) Ni Raney , CH_3OH , H_2 48 h, 51% d) PhOC(S)Cl , DMAP , CH_3CN , 21 h, 85% e) $n\text{-BuSnH}$, AIBN , tolueno, 100°C , 4.5 h, 84% f) KF , H_2O_2 , $\text{THF/CH}_3\text{OH}$, 60°C , 2h, 86% g) HCl , 13 h, 90%.

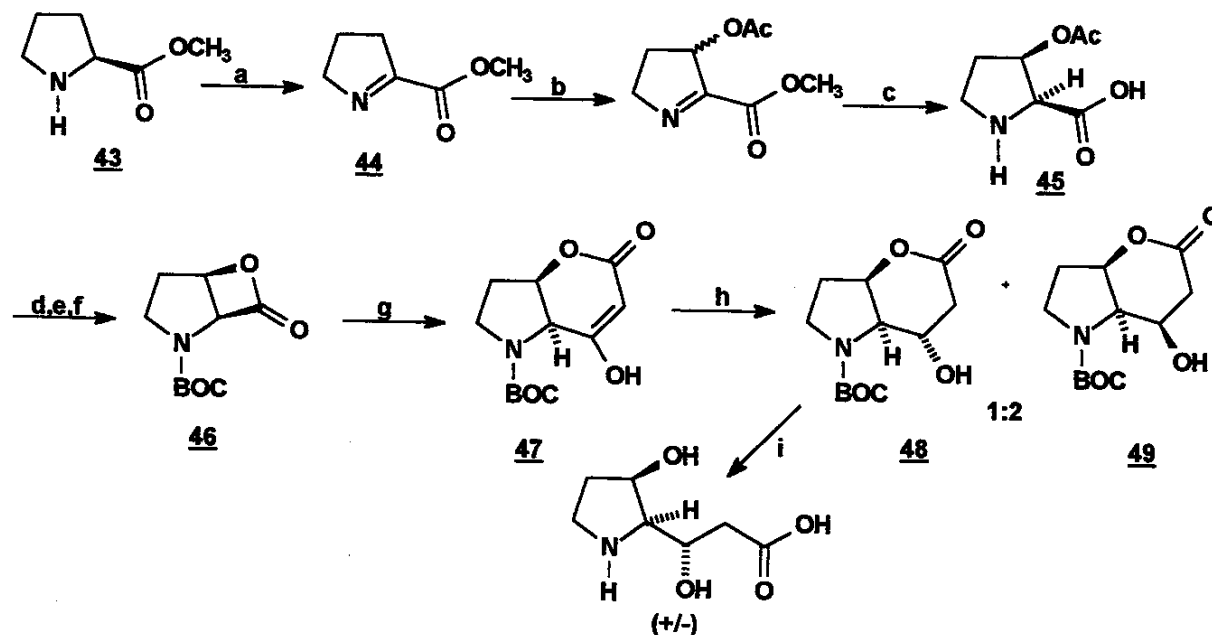
esquema 5

1.6.2 Sínteses da detoxinina a partir de substratos cíclicos :

A primeira síntese da detoxinina na forma racêmica foi relatada por Häusler¹⁶. Neste trabalho o autor utiliza a prolina esterificada **43** como substrato inicial para a sua conversão à pirrolina **44**. A 1-pirrolina **44** foi oxidada com tetraacetato de chumbo e a imina formada reduzida, levando à formação do composto **45**. Uma posterior lactonização seguida por alquilação com ácido de Meldrum da β -lactona **46** forneceu a pirona bicíclica **47**. Redução da dupla ligação levou à mistura dos álcoois epiméricos **48** e **49**, numa proporção de 1:2 respectivamente.

O álcool minoritário **48**, possuindo a configuração relativa correta no centro contendo a hidroxila, foi submetido à etapa de desproteção do grupamento BOC, seguido por eluição em uma coluna de troca iônica.

Este tratamento desprotegeu o grupo amina e abriu o anel para levar à obtenção da (+/-)-detoxinina. (esquema 6)

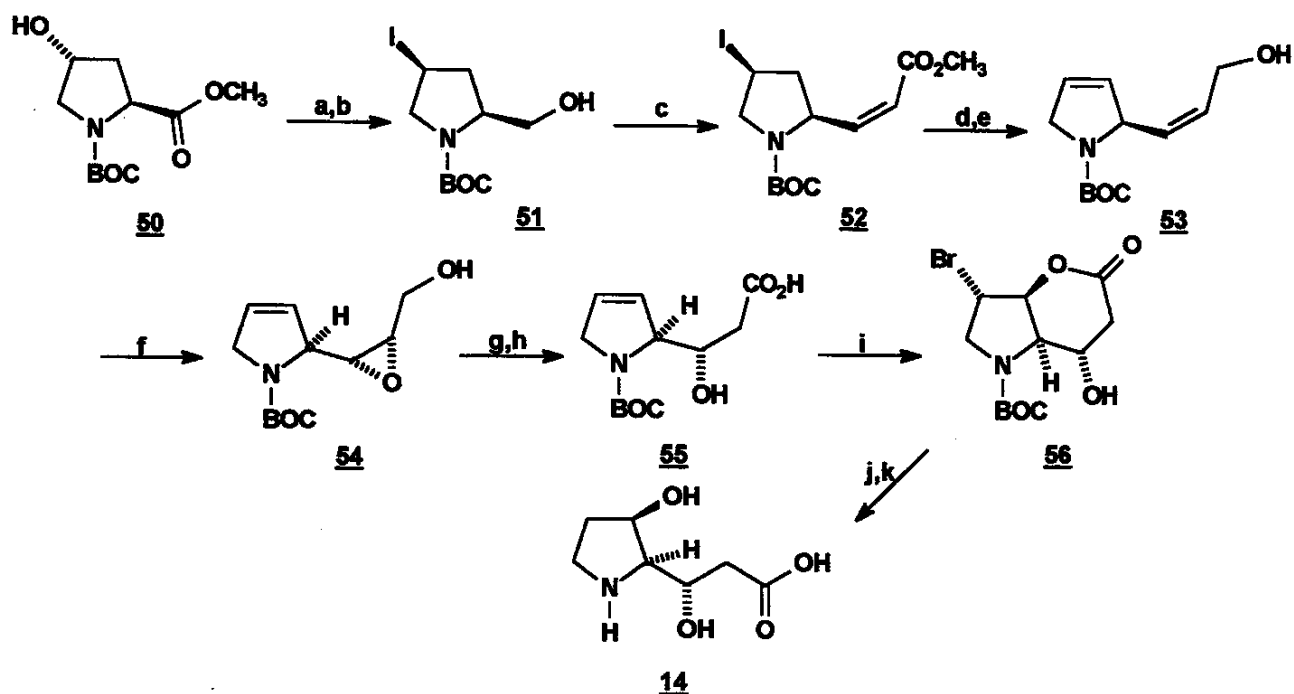


- a) 1. hipoclorito de ter-butila, Et_2O -2. Et_3N , 82-85% b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzeno, 70% c) 0.5 N de NaOH, NaBH_4 , $\text{pH}=6.0$, 37% d) 1,2 N HCl 2. cromatografia de troca iônica, 94%; e) Boc_2O , 97% f) cloreto de bromobenzenosulfonila, Piridina, 76-84% g) 1. ácido de Meldrum, DMAP 2. H_3O^+ 3. dioxano, refluxo, 44% h) $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$, 90% CH_3OH (aq.), 80% i) 1. TFA 2. NH_3 , H_2O , 85%.

esquema 6

Kogen ¹⁷ foi o próximo a usar um derivado da prolina como substrato na sua estratégia sintética. O tratamento do éster metílico do BOC-(2S,4R)-4-hidroxi-prolina **50** com trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietila e iodeto de metila, seguido por redução forneceu o álcool **51**. Este composto foi submetido a uma oxidação de Swern, e então convertido ao éster α,β -insaturado **52** utilizando o método de Still.

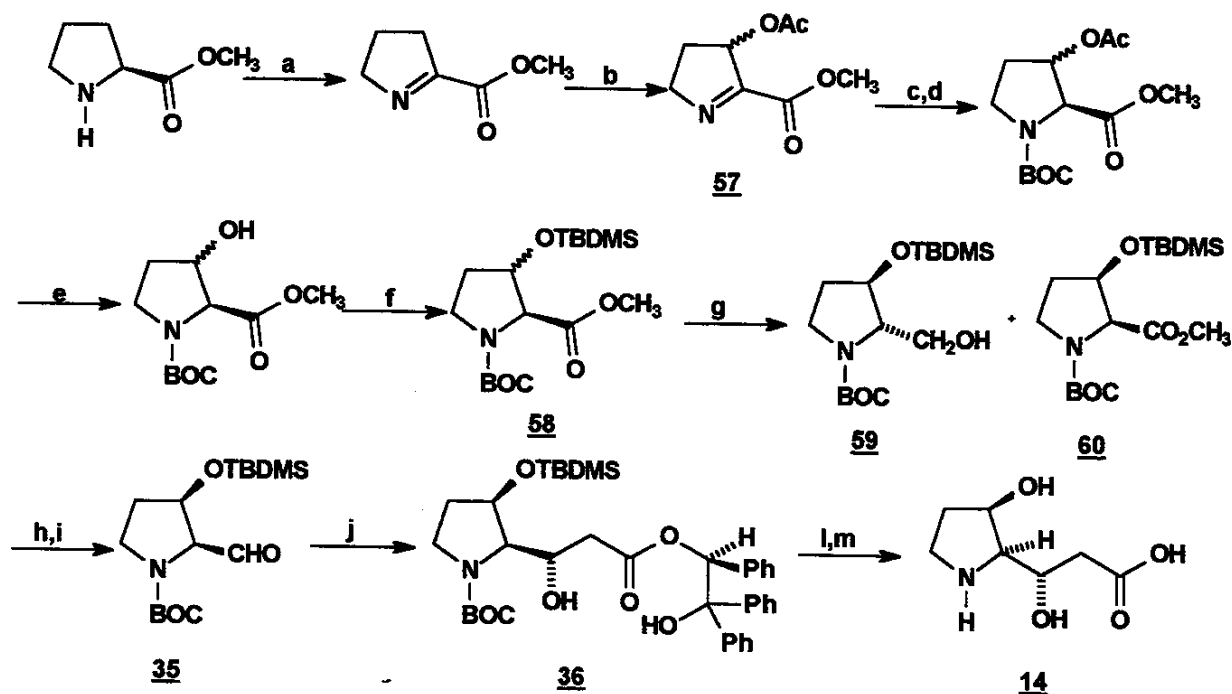
A redução da função éster forneceu um álcool alílico, o qual foi convertido ao dieno **53** através de uma eliminação via selenóxido. A reação de epoxidação do dieno **53** foi obtida com alta diastereoseletividade (13:1 em favor do diastereoisômero desejado), levando à formação do epóxido **54**. Redução do epóxido **54** e seletiva oxidação do álcool primário forneceu o β -hidroxi- γ -aminoácido **55** que foi, em seguida, convertido à lactona **56**. A redução da lactona **56** forneceu a (-)-detoxinina **14**. (esquema 7)



a) Ph_3P , azocarboxilato de dietila, CH_3I , 90% b) NaBH_4 , LiCl , EtOH , THF , 92% c) 1. $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N ; 2. $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, 18-coroa-6, THF , $(\text{TMS})_2\text{NK}$, 86% d) DIBAL , CH_2Cl_2 , 78% e) PhSeNa , EtOH , refluxo, então H_2O_2 , EtOH , THF , 92% f) Am-CPB , CH_2Cl_2 , 94% g) Red-Al , THF , 74% h) PtVO_2 , H_2O , NaHCO_3 , 84% i) 1. H_2O , NaHCO_3 2. Br_2 , EtOH , 95% j) $(\text{Bu})_3\text{SnH}$, AIBN (cat.), THF , 97% k) 1. TFA 2. cromatografia de troca iônica.

esquema 7

Joullié ¹⁸ também sintetizou a (-)-detoxinina **14** a partir da L-prolina esterificada, usando como base o procedimento já descrito por Häusler ¹⁶ para a síntese do composto **57**. Reação de hidrólise, silição e posterior redução do silil derivado **58**, forneceu o trans-álcool **59** e o cis-éster **60** não reativo. O cis-éster **60** foi convertido ao álcool correspondente para uma posterior oxidação, fornecendo o pirrolidinal **35**, já sintetizado em estratégias anteriores. Utilizando mais uma vez em sua estratégia a condensação aldólica com enolato quiral, Joullié novamente obteve o intermediário **36**, já sintetizado na sua primeira estratégia¹³ (esquema 3) com a mesma diastereosseletividade (3:1). De acordo com o mesmo procedimento experimental o composto **36** foi convertido à (-)-detoxinina **14**. (esquema 8)



a) hipoclorito de ter-butila, Et_2O , Et_3N , 82-85% b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , refluxo c) NaCNBH_3 , $\text{pH} = 5-6$ ou $\text{BH}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, HOAc d) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 74% e) K_2CO_3 , CH_3OH , 95% f) TBDMSCl , imidazol, DMF , 95% g) NaBH_4 , LiCl , EtOH , THF h) LiAlH_4 i) TFAA , DMSO , Et_3N , -78°C , 88% j) 1. (S)-2-acetoxy-1,1,2-trifeniletano, LDA , THF 2. MgBr_2 , 30% l) $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$, THF , 85% m) 1. TFA 2. resina de troca iônica, 1N NH_4OH .

esquema 8

A primeira síntese relatada para a detoxinina por Hausler ¹⁶ (esquema 6), envolveu uma rota de baixa estereosseletividade, levando a uma mistura racêmica.

A partir de então, as próximas sínteses para a (-)-detoxinina **14** foram realizadas de forma estereosseletivas e em estratégias fundamentalmente similares, sendo que a maioria delas são realizadas a partir de substratos quirais acíclicos ¹¹⁻¹⁵, e outras a partir da L-prolina e derivados com o anel pirrolidínico já formado ¹⁶⁻¹⁸.

A construção da cadeia lateral α -hidroxiácida, geralmente é feita através de uma reação tipo aldol, em alguns casos antes da formação do anel pirrolidínico, como mostrado na rota desenvolvida por Ohfuné ¹¹ (esquema 1), ou ainda a partir do anel pirrolidínico intacto, como nos trabalhos de Takahata ¹² (esquema 2), e Joullié ^{13,18} (esquemas 3 e 8) e ainda no trabalho de Mulzer ¹⁴ (esquema 4) durante a síntese da (+)-detoxinina. Nestas condensações de aldol, Takahata ¹² e Mulzer ¹⁴ obtiveram os melhores resultados, já que praticamente um único diastereoisômero se formou, em comparação aos resultados descritos por Ohfuné ¹¹ (proporção de 6.5:1) e de Joullié ^{13,18} (proporção de 3:1).

Kogen ¹⁷ (esquema 7) estendeu a cadeia lateral utilizando as condições de Still e Gennari, e o centro estereogênico da hidroxila foi criado a partir de uma reação de epoxidação.

Diferentemente de todas as estratégias desenvolvidas pelos outros autores, Denmark ¹⁵ (esquema 5) utilizou uma única reação de Tandem para a construção de todos os centros estereogênicos e desenvolveu sua rota sintética em apenas 10 etapas, num rendimento de 13.4%, sendo considerado, assim, como um trabalho que revelou a mais curta e a mais seletiva síntese para a (-)-detoxinina apresentada até o momento.

Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos do nosso trabalho estão relacionados com a síntese de aminoácidos “não-codificados”, através do desenvolvimento de diferentes estratégias sintéticas, e utilizando como material de partida um enecarbamato endocíclico enantiomericamente puro, sintetizado a partir da L-prolina.

O objetivo relacionado com a parte I deste trabalho, está baseado na extensão da versatilidade sintética da reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e diclorocetenos para a obtenção da 5-carbometoxi-detoxinina **80**, um derivado estrutural do núcleo central dos componentes do complexo detoxina, a (-)-detoxinina **14**.

O próximo objetivo, descrito na parte II, trata dos estudos preliminares sobre a diastereosseletividade facial envolvida na reação de Paternó-Büchi entre aldeídos e enecarbamatos, para a obtenção de análogos estruturais da 4-hidroxi-prolina com um elemento de restrição conformacional em C₅. (fig 11)

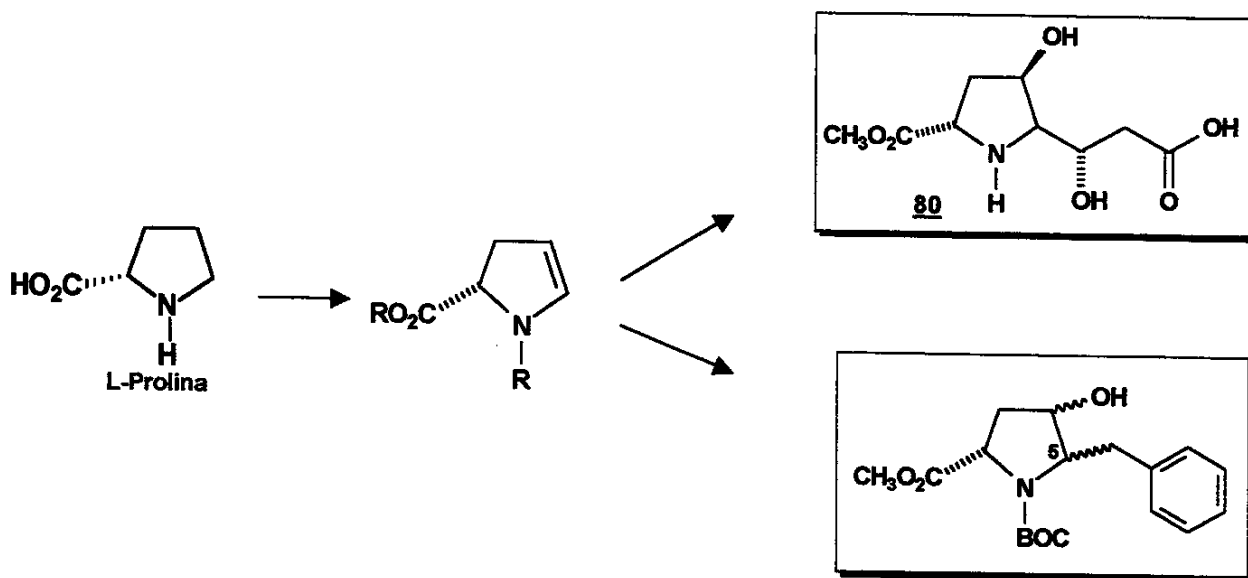


fig. 11 Moléculas-alvo

Capítulo 3

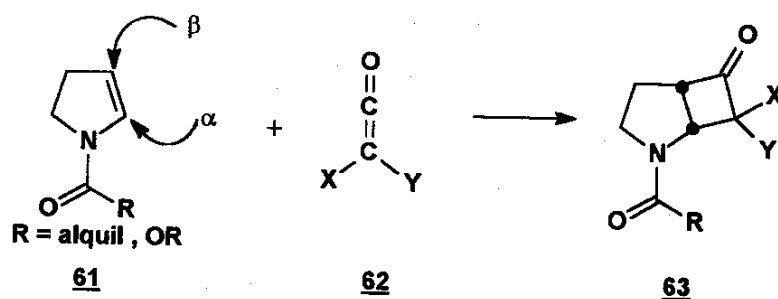
Metodologia e Estratégia Sintética (parte I)

3. METODOLOGIA E ESTRATÉGIA SINTÉTICA – PARTE I

3.1 Metodologia utilizada

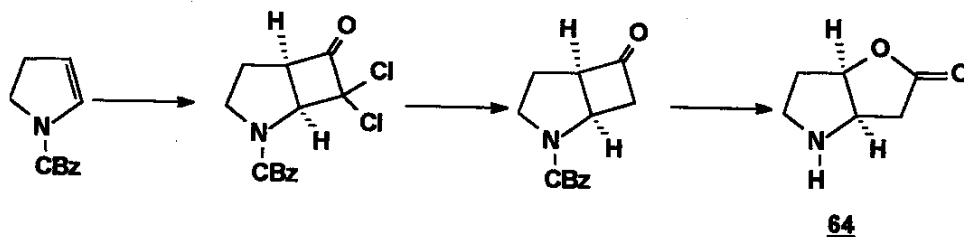
A reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos **61** e cetenos **62**, para a obtenção de aza-ciclobutanonas bicyclicas **63**, faz parte de uma metodologia desenvolvida dentro do nosso grupo de pesquisa e já amplamente explorada ^{19 a,b,c}.

O fator mais significativo para este tipo de reação está baseado na sua versatilidade sintética, já que esta possibilita a formação simultânea de ligações C-C em posições α e β ao átomo de nitrogênio de anéis pirrolidínicos. Isto torna esta estratégia muito viável para a construção de esqueletos de bases necínicas e indolizidinas e, conseqüentemente, para a obtenção de compostos com relevantes atividades farmacológicas. (esquema 9)



esquema 9

No grupo de pesquisa, o potencial desta metodologia foi primeiramente testado durante a eficiente síntese da (+/-) lactona de Geissman-Waiss **64**, um importante intermediário na preparação de várias bases necínicas ^{19a}. (esquema 10)



esquema 10

Em seguida, esta metodologia foi aplicada na obtenção de análogos conformacionalmente restringidos do ácido aspártico **65** e **66**, e do ácido glutâmico **67** e **68** com atividades farmacológicas relevantes ^{19b}, e ainda na síntese do alcalóide (+/-)-8-hidroxi-5-epi-tashiromina **69**, além das bases necínicas ^{19c}, (+/-)-platinecina **70** e (+/-)-turnefocidina **71** e a indolizidina (+/-)-1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **72**. (fig. 12)

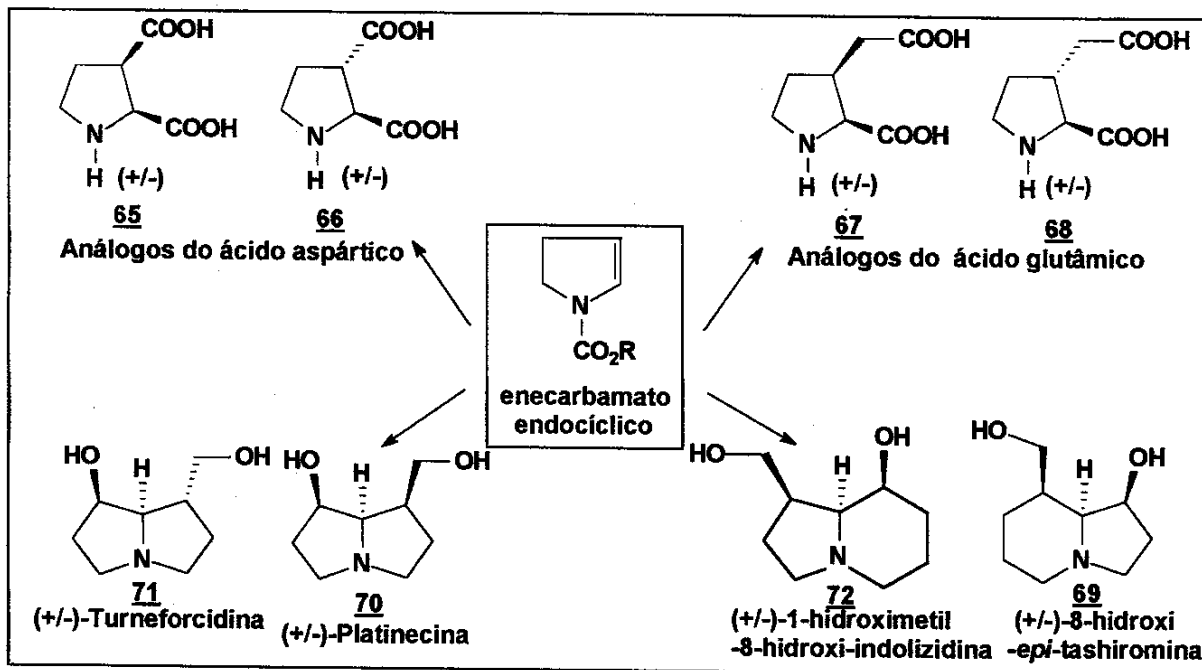
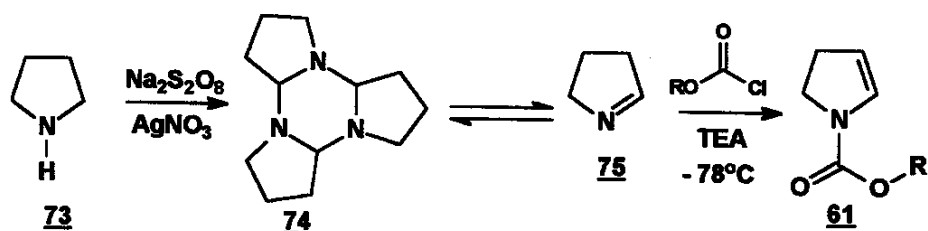


fig. 12 Produtos oriundos da reação de cicloadição entre enecarbamatos e cetenos sintetizados pelo grupo de pesquisa

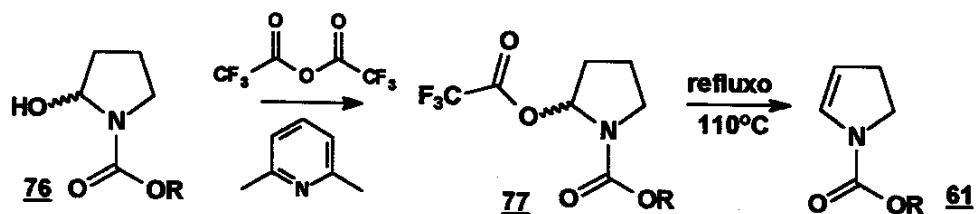
Durante os primeiros estudos, os enecarbamatos utilizados nas reações de cicloadição [2+2], foram todos sintetizados através da utilização do protocolo de Kraus ²⁰ (esquema 10), que consiste na oxidação da 1-pirrolidina **73** com persulfato de sódio, catalisado por nitrato de prata em meio básico, para gerar o trímero da 1-pirrolina **74**. Este se apresenta na forma de monômero quando co-distilado em THF e recolhido à baixa temperatura (-78°). O monômero da 1-pirrolina **75** é então N-acilado em meio básico, seguido por desprotonação da posição β do N-acilimônio, gerando o enecarbamato **61**. (esquema 11)



esquema 11

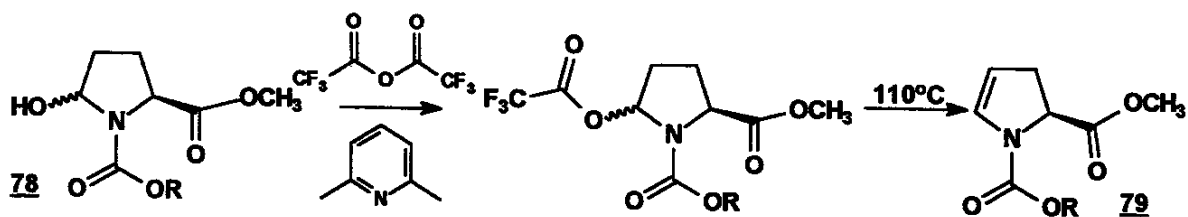
Em estudos mais recentes dentro do grupo, foi desenvolvida uma nova metodologia que levou à obtenção destes enecarbamatos endocíclicos a partir de hemiaminais ²¹.

Este método consiste na acilação do hemiaminal 76 pelo anidrido trifluoroacético em quantidade estequiométrica, na presença de uma base volumosa, e em temperaturas que variam de -78°C a 0°C . Após a completa acilação do hemiaminal, o trifluoroacetato 77 obtido é submetido a refluxo em tolueno para levar à formação dos enecarbamatos desejados 61. (esquema 12)



esquema 12

A síntese de enecarbamatos endocíclicos quirais 79 também foi possível através deste método ²², já que nenhuma racemização foi observada quando da utilização de hemiaminais 78 contendo um centro quiral. (esquema 13)



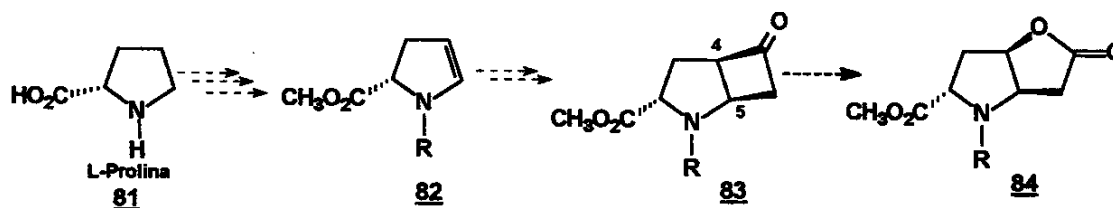
esquema 13

nenhuma racemização

3.2 Estratégia Sintética

Nossa estratégia inicial (esquema 14) estaria baseada na obtenção do enecarbamato endocíclico quiral 82, a partir do aminoácido natural e comercialmente disponível, a L-prolina 81.

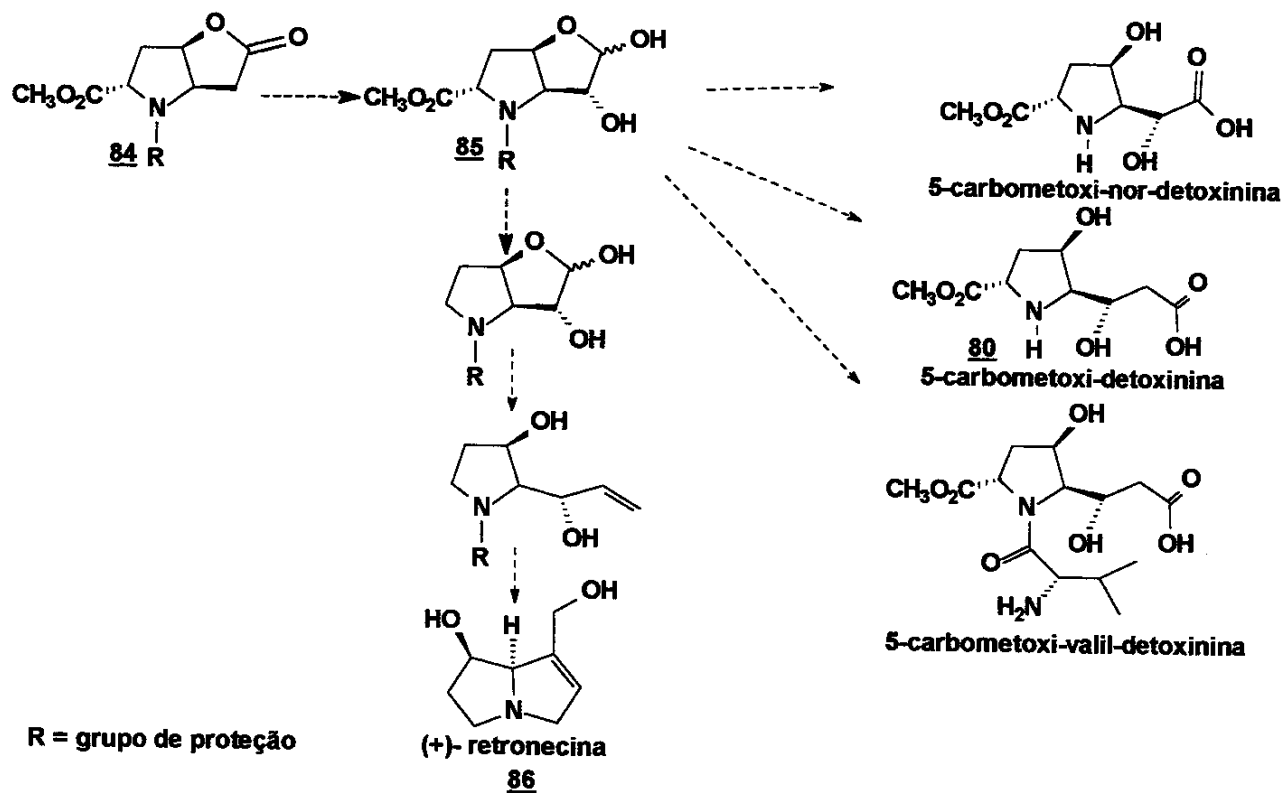
Este enecarbamato quiral 82 seria submetido a uma reação de cicloadição [2+2], onde o grupamento substituinte em C₅ induziria à formação da ciclobutanona 83, com uma funcionalização do anel pirrolidínico nas posições 4 e 5, já com a estereoquímica relativa desejada. Uma subsequente reação de Baeyer-Villiger a partir da ciclobutanona 83 nos levaria à obtenção de um derivado análogo à lactona de Geismann-Waiss 84. (esquema 14)



esquema 14

A partir da lactona 84, o próximo alvo sintético seria a obtenção do diol 85 (esquema 15), onde a estereoquímica de uma das hidroxilas já deveria estar definida.

A formação deste composto-chave 85 representaria um excelente resultado, pelo fato deste composto possuir todos os centros estereogênicos presentes na estrutura central da (-)-detoxinina 14, além de ser um potencial *synthon* para a síntese de outros análogos da (-)-detoxinina 14, e ainda de outros compostos com comprovada atividade biológica, como já relatado na literatura ²³ durante a síntese da retronecina 86, demonstrando assim, a versatilidade da metodologia sugerida. (esquema 15)



esquema 15

Capítulo 4

Resultados e Discussão (parte I)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO – PARTE I

4.1 Síntese do Enecarbamato Endocíclico Quiral

O nosso primeiro alvo está baseado na síntese do enecarbamato endocíclico quiral **82**, o qual planejamos sintetizar utilizando a L-Prolina **81**, que é comercialmente disponível, como material de partida. (fig. 13)

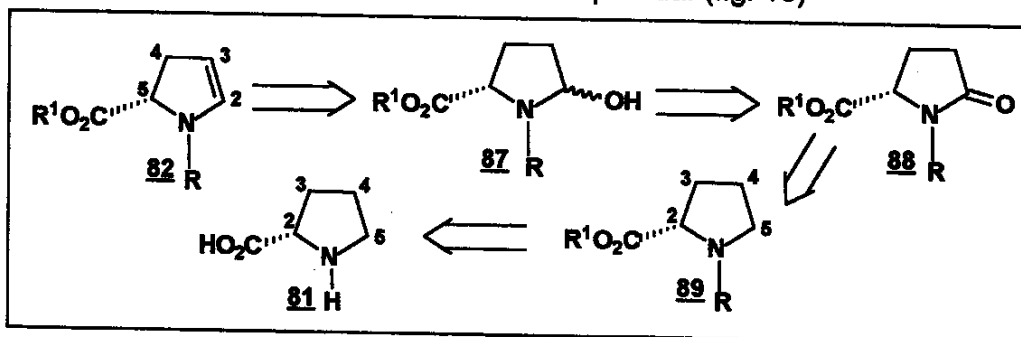
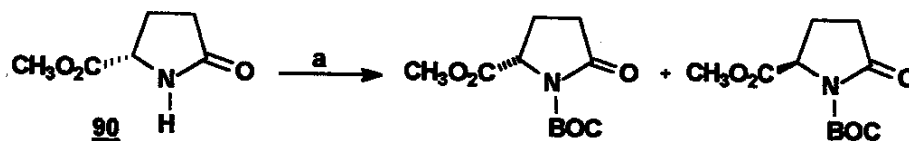


fig. 13 Análise retrossintética

A síntese deste enecarbamato também poderia ser realizada, com economia de uma etapa, a partir do éster metílico do ácido piroglutâmico **90** na rota sintética programada. Todavia, alguns estudos preliminares realizados no grupo de pesquisas indicaram alguns problemas na utilização de tal composto **90** como substrato inicial, uma vez que na etapa de proteção do nitrogênio com o grupo CO_2^tBu (BOC), utilizando-se trietilamina, DMAP catalítico e CH_2Cl_2 como solvente, verificou-se a parcial racemização do centro quiral, indicando a vulnerabilidade já esperada do centro assimétrico α a uma carboxi-alquil. (esquema 16)



a) $(^t\text{BuO}_2\text{C})_2\text{O}$, TEA, CH_2Cl_2 , DMAP

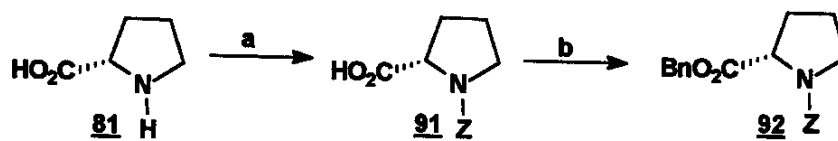
esquema 16

Dados da literatura mostram que a racemização deste centro quiral poderia ser evitada com a substituição de diclorometano por acetonitrila como solvente ²⁴ no meio reacional.

Todavia, não tínhamos este dado da literatura na ocasião da execução desta parte inicial deste projeto, e desenvolvemos a síntese do enecarbamato **82**

a partir da L-prolina **81**. Inicialmente, deveríamos esterificar a função carboxila e, logo em seguida, proteger o nitrogênio. A oxidação na posição 5 da L-prolina esterificada **89** e posterior redução da lactama formada **88**, nos permitiria obter os α -hidróxi-carbamatos **87**. Desidratação destes compostos nos forneceria o enecarbamato quiral correspondente.

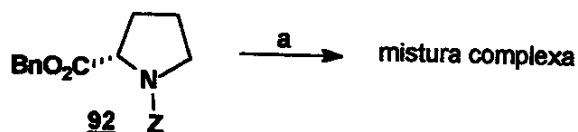
Num estudo preliminar, tentamos uma abordagem que consistia na N-proteção da L-prolina **81** com o grupo carbobenzióxi através do método de Schotten-Baumann ²⁵ e, a seguir, o ácido carboxílico foi convertido no éster benzílico correspondente, levando ao produto **92**. (esquema 17)



a) NaOH, 0°C, ClCO₂Bn, 30 min, 92% b) K₂CO₃, BnCl, NaI, DMF, t.a., 8h, 78%.
esquema 17

Posteriormente, a tentativa de obtenção da lactama planejada se deu através de uma transformação oxidativa, que é altamente efetiva na conversão de aminas cíclicas N-aciladas em suas respectivas lactamas ²⁶. Nesta reação utiliza-se RuCl₃.H₂O (em quantidades catalíticas), e NaIO₄ (como oxidante estequiométrico) em um sistema bifásico (água/acetato de etila).

Porém, a utilização de tal método de oxidação com o nosso substrato **92** não forneceu o produto desejado, conduzindo à formação de uma mistura complexa. (esquema 18)



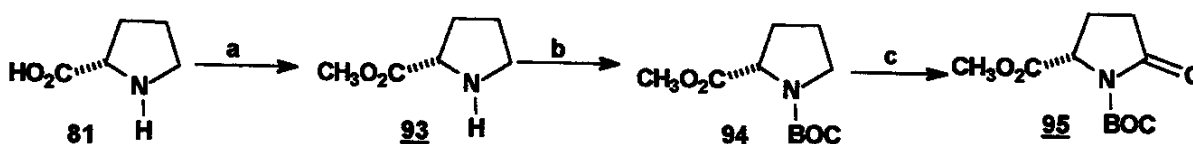
a) RuCl₃.H₂O, NaIO₄, acetato de etila/água, t.a., 48h.
esquema 18

Este resultado pôde ser racionalizado através de precedentes da literatura que descrevem a ineficácia de tal método frente a substratos contendo N-Z derivados. Segundo os autores, existem duas hipóteses que justificam a limitação do método. Uma delas seria a presença de ligações C-H benzílicas, que são facilmente oxidáveis e podem fornecer produtos de decomposição ²⁷. Um outro

argumento é o de que a oxidação promoveria uma clivagem oxidativa simultânea no anel benzênico, consumindo grande parte do metaperiodato de sódio, utilizado para gerar RuO_4 a partir de RuO_2 .

Todavia, esta oxidação não é observada em compostos contendo o anel benzênico desativado.

Diante de tais resultados, a L-prolina **81** foi esterificada na forma de um éster metílico, gerando **93** que, por sua vez, teve o nitrogênio acilado com di-*tert*-butil-dicarbonato (BOC), levando à obtenção do substrato **94**. Cabe aqui salientar, que a oxidação do composto **94** sob as condições anteriormente citadas, já havia sido descrita na literatura por Yoshifuji ²⁷, em bons rendimentos, e mostrou-se reprodutível na obtenção da lactama desejada **95**. (esquema 19)



a) SOCl_2 , MeOH, 0°C , 4h, 88% b) TEA, Di-*tert*-butil-dicarbonato, THF, 0°C , 6h, 82%
c) sol. aq. 10% NaIO_4 , $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ cat., acetato de etila, t.a., 5h, 78%.

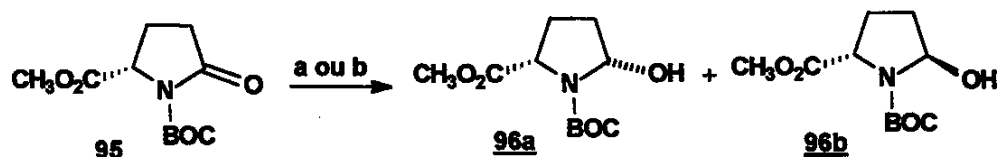
esquema 19

Prosseguindo a nossa rota sintética, realizamos a síntese da mistura diastereoisomérica dos α -hidroxi-carbamatos **96a** e **96b**, a partir do análogo do ácido piroglutâmico protegido **95**, recém preparado. A lactama **95** foi convertida aos α -hidroxi-carbamatos diastereoisoméricos com o uso de três diferentes redutores: SuperHidreto^{® 28}, DIBAL-H²⁸ e NaBH_4 ²⁹ dependendo da disponibilidade dos mesmos no nosso laboratório. (tabela 3)

tabela 3 - Redução da lactama **95**

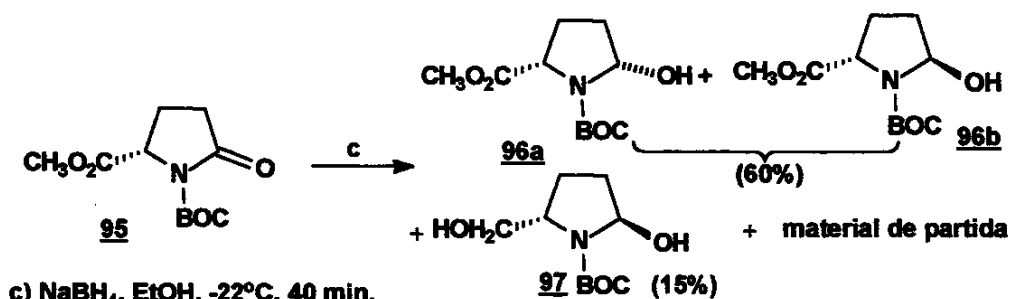
Composto (1 eq.)	Redutor (n eq.)	solvente	temp. ($^\circ\text{C}$)	tempo de reação	Rend.(%)
95	Super-hidreto (1.5 eq.)	THF	-78°C	1h	95%
95	DIBAL-H (2.0 eq.)	THF	-78°C	3h	88%
95	NaBH_4 (9 eq.)	EtOH	-22°C	40 min	60%

Nesta etapa, pudemos observar a quimiosseletividade de tais redutores frente a lactama **95** que contém três carbonilas diferentes na sua estrutura. O uso de DIBAL-H e Super-hidreto levou unicamente à formação da mistura diastereoisomérica dos α -hidroxi-carbamatos desejados **96a** e **96b**, produtos de redução da carbonila análoga a de uma imida e, portanto, mais deficiente de elétrons. (esquema 20)



a) Superhidreto, THF, -78°C , 1h, 95% b) DIBAL-H/ tolueno, -78°C , 3h, 88%.
esquema 20

Quando utilizamos o NaBH_4 , pudemos observar a formação de três produtos por CCD e ainda a recuperação de pequena parte do material de partida. (esquema 21)



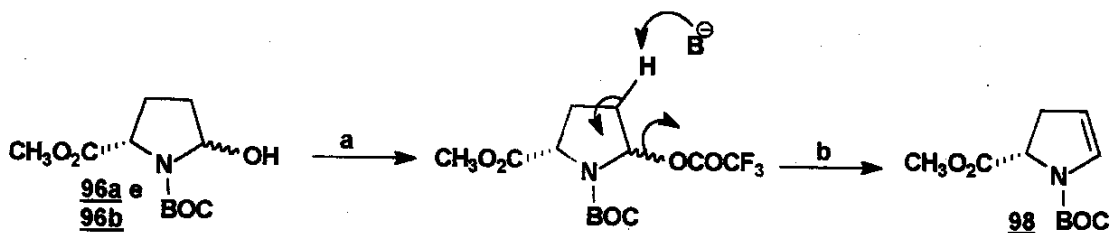
c) NaBH_4 , EtOH, -22°C , 40 min.

esquema 21

Dois destes já haviam sido caracterizados anteriormente e, através da comparação com padrões pudemos confirmar a formação dos lactamóis estereoisoméricos **96a** e **96b**. A análise do espectro de infravermelho do terceiro produto mostrou apenas uma carboxila, referente ao grupo de proteção BOC, nos levando à conclusão de que este produto **97** é um derivado da redução concomitante da função éster de **96a**. Fato este que justifica o baixo rendimento do produto desejado.

A mistura dos α -hidroxi-carbamatos **96a** e **96b**, obtida pelos três métodos, foi submetida a uma reação de eliminação com o emprego de uma metodologia

desenvolvida e já amplamente utilizada no grupo de pesquisa ²¹. Tal método baseia-se na utilização de anidrido trifluoroacético equimolar para formar o trifluoroacetato derivado que, por sua vez, é eliminado na presença de 2,6-lutidina (B^-), originando o enecarbamato endocíclico quiral **98**. (esquema 22)

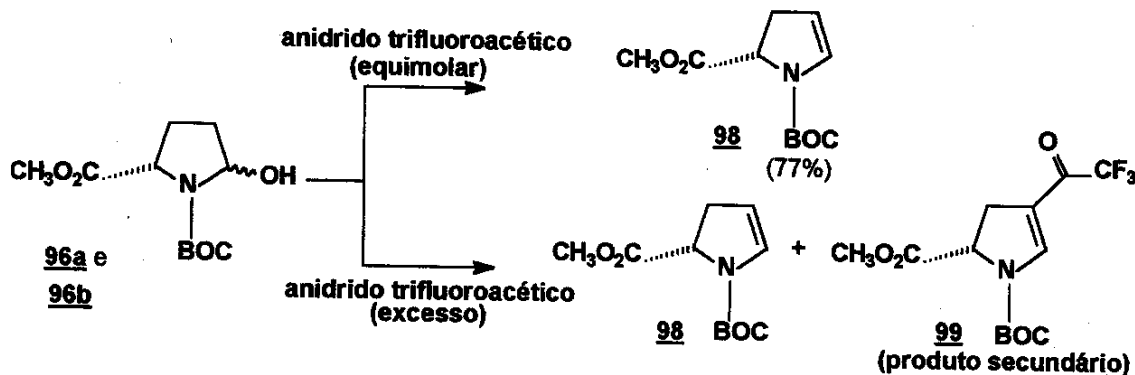


a) anidrido trifluoroacético, 2,6-lutidina, tolueno, 0°C - t.a., 12h b) refluxo, 20 min. 77%
esquema 22

Porém ao submetemos a mistura diastereoisomérica de **96a** e **96b** à presença de anidrido trifluoroacético de forma equimolar, 2,6 lutidina em excesso, em tolueno, pudemos observar que esta reação não acontecia à temperaturas muito baixas (-78°C), com a recuperação de todo o material de partida e nenhum produto de eliminação.

Para isto, tivemos que conduzir tal reação à 0°C por 8h e depois a mistura foi refluxada por alguns minutos para a conversão do trifluoro acetato. Esta alteração no procedimento levou ao enecarbamato desejado **98** em 77% de rendimento.

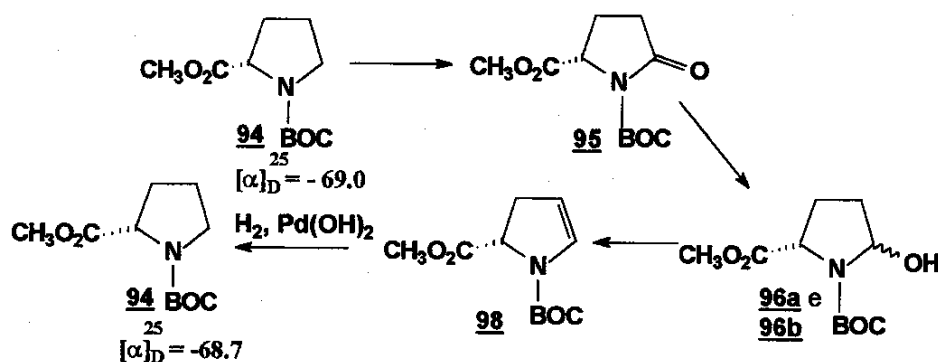
Um dado importante também a ser ressaltado é que a utilização de qualquer excesso do agente acilante leva à formação de um produto secundário indesejado **99**, originado a partir de uma reação tipo "Friedel-Crafts" sobre o enecarbamato **98** recém-formado no meio reacional. (esquema 23)



esquema 23

Durante as primeiras tentativas de eliminação, utilizamos a 2,6-lutidina em grande excesso no meio (20 eq.), e, em decorrência do seu alto ponto de ebulição, havia uma grande dificuldade de removê-la durante a etapa de purificação do produto. Entretanto, testes realizados posteriormente revelaram que a quantidade de base pode ser diminuída (4 eq.), sem nenhuma alteração no rendimento do enecarbamato **98**.

A confirmação de que não ocorreu racemização do centro quiral durante a síntese do enecarbamato **98** foi feita através da comparação do valor da rotação ótica do seu derivado hidrogenado **94**, e a rotação ótica do precursor da síntese, o carbamato **94**. Tais valores de $[\alpha]_D$ sugerem que a reação de eliminação, a partir da mistura **96a** e **96b**, forneceu um produto **94** com, praticamente, o mesmo grau de pureza ótica do material de partida **94**. (esquema 24).



esquema 24

De posse do enecarbamato endocíclico quiral recém-sintetizado **98**, o próximo passo seria explorar o potencial deste composto puro como material de partida na preparação de precursores de aminoácidos altamente funcionalizados derivados da (-)-detoxinina **14**.

4.2 Síntese do diol **100** visando a obtenção do precursor da 5-carbometoxi-detoxinina **80**.

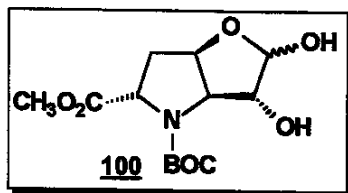
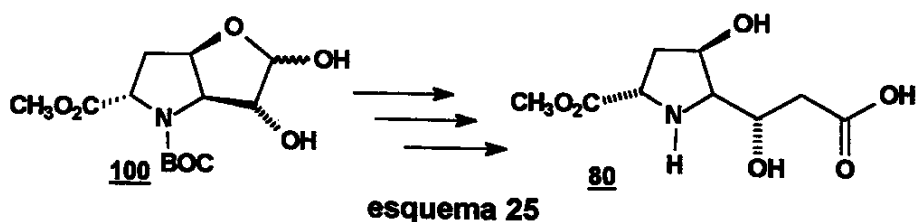
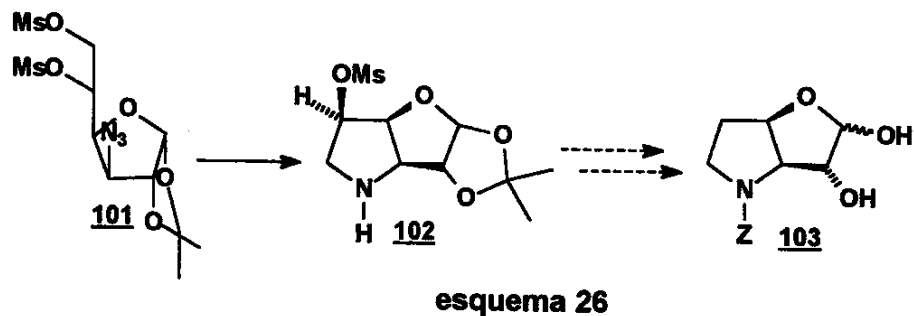


fig 14 Composto-chave para a síntese de derivados da (-)- detoxinina **14**

A obtenção de um composto-chave, o diol **100** (fig. 14), a partir do enecarbamato **98**, seria de particular importância para o nosso projeto, pois, este substrato já possuiria todos os estereocentros definidos e necessários para a obtenção de derivados da (-)-detoxinina **14**. (esquema 25)

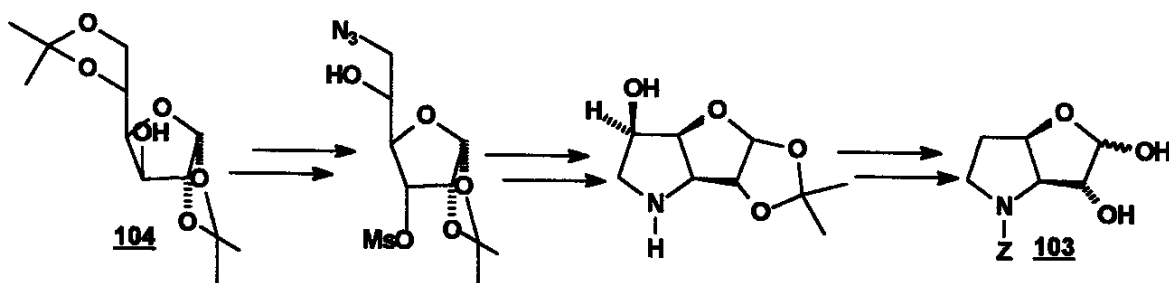


De acordo com a literatura ²³, um análogo deste intermediário **100** foi primeiramente sintetizado por Nishimura durante a síntese enantiosseletiva do alcalóide pirrolizidínico retronecina e seu enantiômero. Nesse caso, a estratégia sintética para formação do anel pirrolidínico foi efetuada através da ciclização da 3-azido-1,2-O-isopropilideno-5,6-dimesil- α -D-glicofuranose **101** que, por redução catalítica com Ni de Raney forneceu o intermediário **102** quantitativamente. Após uma sequência de transformações **102** foi convertido ao desoxi-derivado **103**. (esquema 26)



Este mesmo intermediário **103** também está presente nos trabalhos descritos por Joullié ³⁰ para a síntese de dois depsipeptídeos formadores do complexo detoxina e derivados da (-)-detoxinina **14**, a valil-detoxinina **27** e a detoxina D₁ **20**.

A rota sintética descrita por Joullié começa a partir da dicetona da D-glicose **104** e, a etapa chave desta rota sintética, que também está baseada na formação do anel pirrolidínico via ciclização, é feita de forma análoga ao trabalho de Nishimura ²³. Neste último caso, porém, o ataque do grupo amino, também reduzido a partir de uma azida, se dá de forma inversa já que o grupamento mesilato está ligado ao anel furanosídico. As transformações seguintes para a obtenção do lactol **103** são realizadas de maneira idêntica ao relatado por Nishimura ²³. (esquema 27)



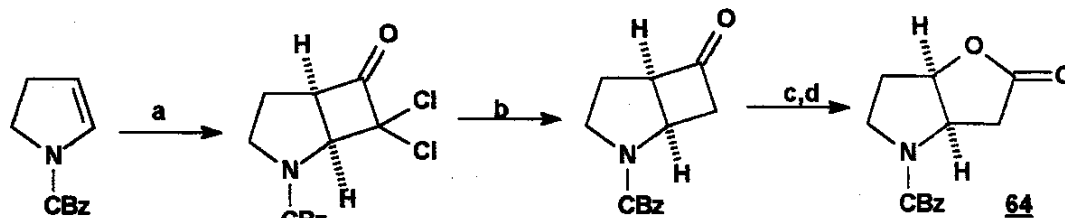
esquema 27

O intermediário **100**, planejado por nós, difere estruturalmente do composto **103** descrito acima apenas na posição 5 do anel pirrolidínico substituído com o grupamento carboximetil, e no grupo de proteção do nitrogênio.

Assim, diante da complexidade estrutural do diol **100**, que é altamente funcionalizado e onde todos os centros assimétricos já deveriam estar formados e estereoquimicamente definidos, foram necessárias a realização de algumas tentativas sintéticas para finalmente conseguirmos a sua síntese.

4.2.1 - Primeira estratégia desenvolvida para a síntese do diol **100**

Nossa primeira abordagem baseiou-se na utilização de uma metodologia já desenvolvida anteriormente no grupo de pesquisa e aplicada com sucesso na síntese racêmica da lactona de Geissman-Waiss **64**, um importante precursor na síntese de alguns alcalóides pirrolizidínicos ^{19a}. (esquema 28)



a) Cl_2CHCOCl , TEA, hexano, t.a., 90% b) Zn , AcOH , t.a., 89% c) Am-CPB , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 90% d) H_2 , Pd/C , MeOH , 91%.

esquema 28

Os resultados deste trabalho indicaram que enecarbamatos cíclicos e enamidas são reativos cetenófilos nas reações de cicloadição [2+2]. As aza-ciclobutanonas formadas nestas reações permitem uma difuncionalização, com uma estereoquímica *cis*, nas posições α e β ao nitrogênio do anel pirrolidínico.

Fazendo-se uma análise retrossintética imaginamos que, de maneira análoga ao trabalho acima descrito, poderíamos obter a aza-ciclobutanona **105**, que após redução forneceria a ciclobutanona **106**. Após ser submetida à uma oxidação de Baeyer-Villiger, a ciclobutanona **106** levaria à formação da aza-lactona **107** possibilitando a futura obtenção do núcleo pirrolidínico hidroxilado. Para a funcionalização na posição α -carbonílica da aza-lactona, o composto **107** deveria ser reduzido ao composto **108** e sofrer eliminação para originar o diidrofurano derivado **109**, que após dihidroxilação pela face convexa do biciclo, permitiria a obtenção do diol **100**. (fig. 15)

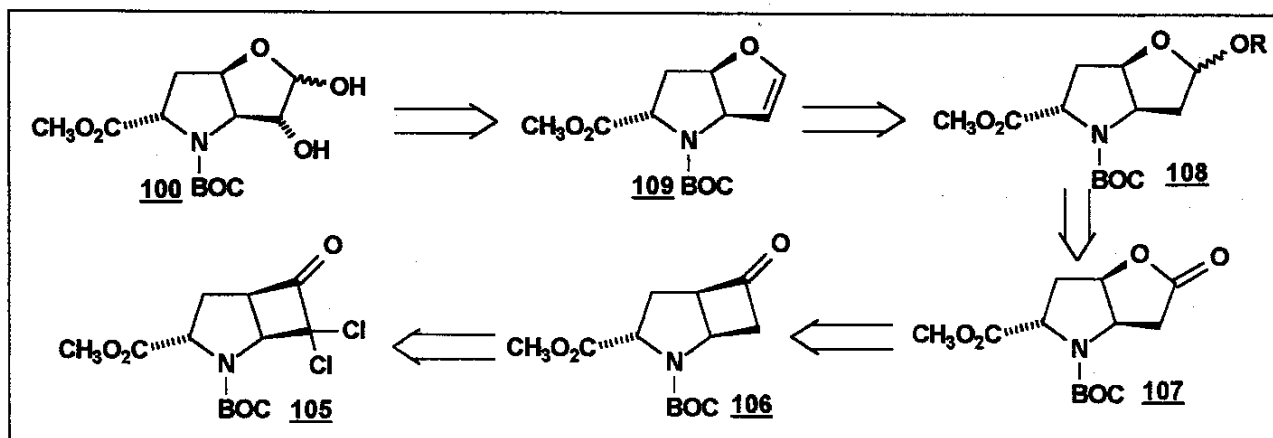
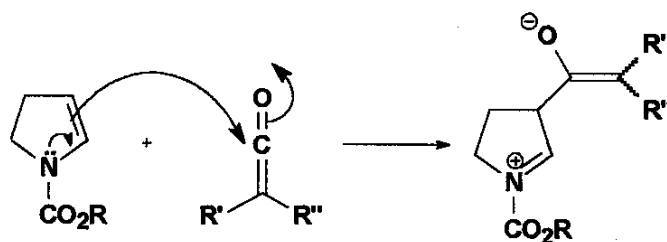


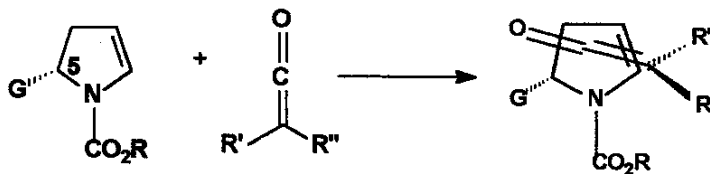
fig. 15 Análise retrossintética para a obtenção do diol **100**

Desta forma, a nossa primeira etapa consistiu na reação de cicloadição do dicloroceteno, gerado *in situ* com cloreto de dicloroacetila e trietilamina, ao enecarbamato **98**. De um modo geral, para este tipo de transformação [2+2] sugere-se um mecanismo por etapas ³¹ onde a ligação dupla de enecarbamatos possui alguma característica de enamina. O enolato resultante, por sua vez, ataca o carbono carbonílico deficiente de elétrons do grupo N-acilimínio gerado. (esquema 29)



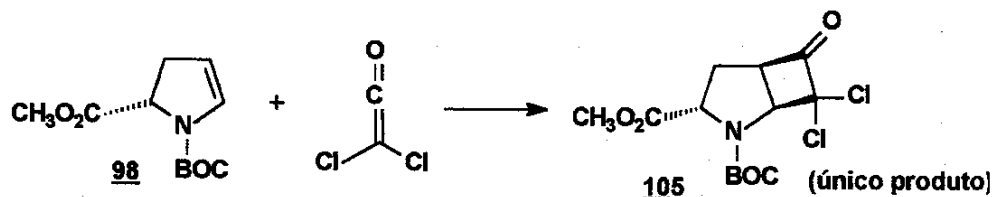
esquema 29

A diastereosseletividade de face do grupo enecarbamato pode ser entendida por uma aproximação do ceteno ao enecarbamato da seguinte maneira: (esquema 30)



esquema 30

Portanto, de acordo com a nossa estratégia, o grupo carbometoxi presente no composto **98**, induziria uma estereosseletividade facial durante a aproximação do dicloroceteno à face oposta ao grupo carboximetil, levando à ciclobutanona desejada **105**. (esquema 31).



a) TEA, Cl_2COCl , cicloexano, 60°C , 3 h, 95%.

esquema 31

Esta reação foi realizada gerando-se o ceteno *in situ* através da adição do cloreto de dicloroacetila em meio básico. Tal adição deve ser conduzida de forma lenta e em um meio bastante diluído, para evitarmos a reação lateral de dimerização do ceteno no meio reacional.

Através deste procedimento, obtivemos o composto cristalino **105** na forma de um único diastereoisômero e em ótimos rendimentos (95%).

A estrutura da ciclobutanona obtida **105** pôde ser determinada através dos experimentos espectroscópicos (RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT) e ainda através do experimento bidimensional de Correlação Homonuclear (COSY), onde identificamos cada hidrogênio dentro da estrutura prevista como mostrado na figura abaixo. (fig. 16)

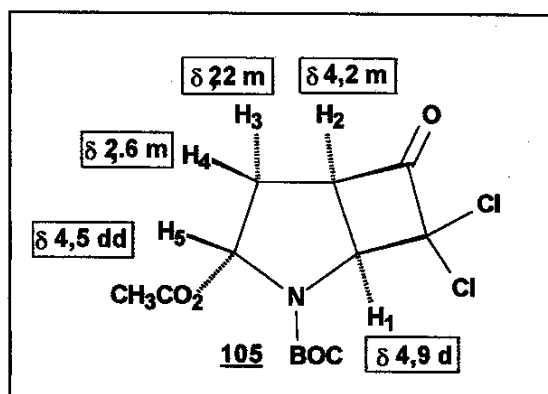


fig. 16 Deslocamentos químicos dos prótons
H-1, H-2, H-3, H-4 e H-5 em **105**

No espectro de RMN ^1H desta ciclobutanona **105**, podemos notar alguns sinais duplicados referentes aos hidrogênios H-1, H-2 e H-5. Tal fato deve-se à presença de rotâmeros, consequência da significativa barreira rotacional da ligação amídica do carbamato.

Em sequência a esta análise, passamos então para a confirmação da estereoquímica *anti* do anel ciclobutano em relação à função éster, através de experimento de n.O.e diferencial. Ao irradiarmos o hidrogênio H-2 (δ 4,2), observamos uma diferença de n.O.e de 3.5% em H-1 (δ 4,9) e uma outra de 4.0% em apenas um dos prótons metilênicos (δ 2,2) relacionado à H-3. Por outro lado, a irradiação do hidrogênio H-5 (δ 4,5) mostrou n.O.e significativo de 6.0% com o outro hidrogênio metilênico H-4 (δ 2,6), mas nenhum nOe significativo em H-3 (δ 2,2).

Também não se observa nenhum n.O.e em H-1 (ou H-2) quando da irradiação em H-5, demonstrando uma relação *anti* entre esses dois hidrogênios.(fig. 17)

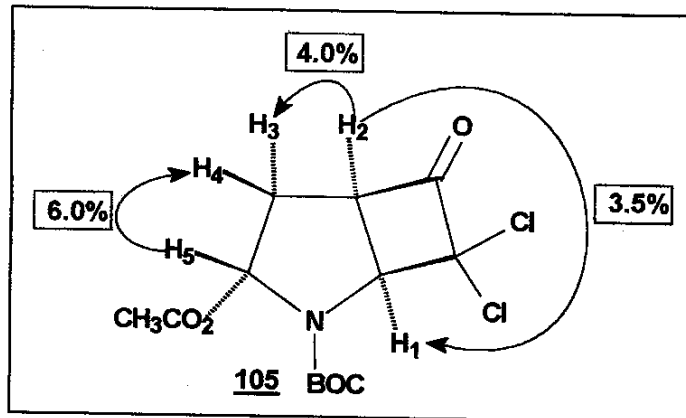
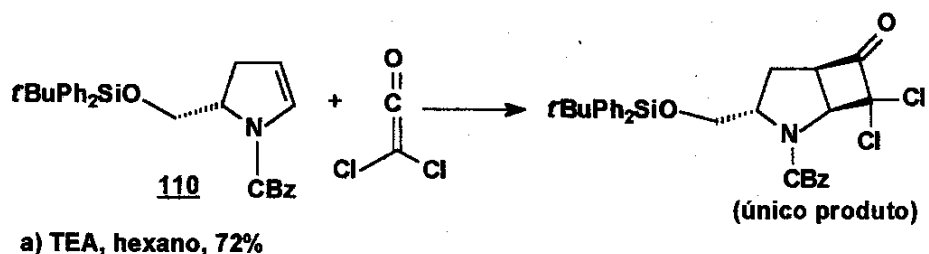


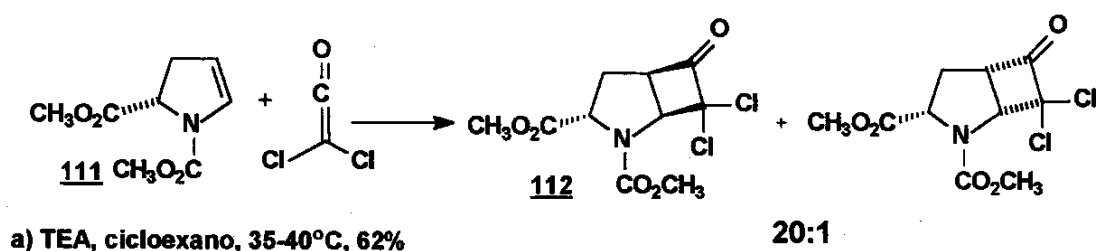
fig. 17 Experimento de n.O.e em **105** - irradiação em H-2 e H-5

Vale salientar que a estereosseletividade facial observada neste tipo de reação de cicloadição já era esperada, tendo-se como base os resultados obtidos para uma reação análoga realizada no grupo de pesquisas³² entre o dicloroceteno e um enecarbamato derivado do ácido piroglutâmico **110**. (esquema 32)



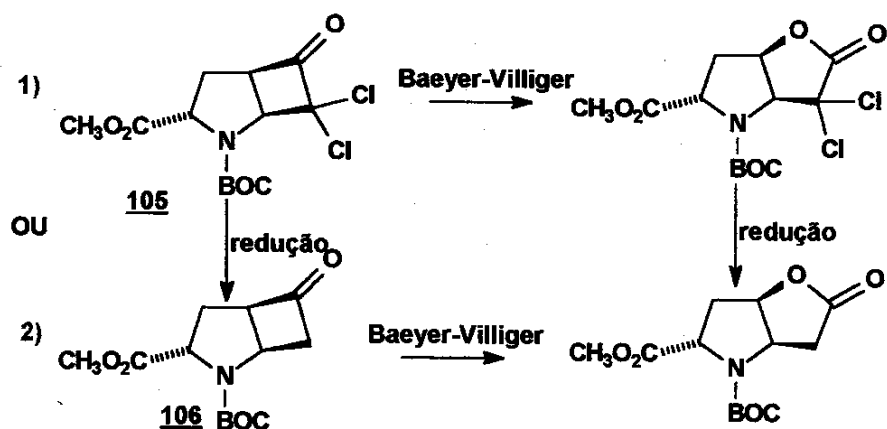
esquema 32

E ainda em uma outra reação utilizando-se o enecarbamato **111**, onde a diastereosseletividade observada foi de 20:1 em favor do produto desejado **112**²². (esquema 33)



esquema 33

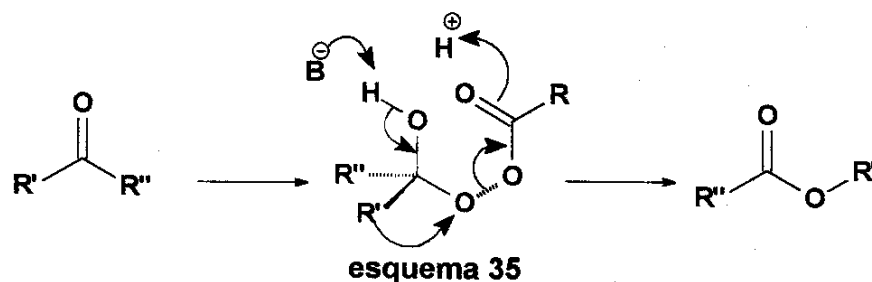
Nesse ponto tínhamos a opção de submeter a diclorociclobutanona **105**, diretamente às condições oxidativas de Baeyer-Villiger, ou ainda, realizar primeiramente a etapa de remoção dos cloros do composto **105**, para somente depois submeter o derivado reduzido **106** à oxidação. (esquema 34)



esquema 34

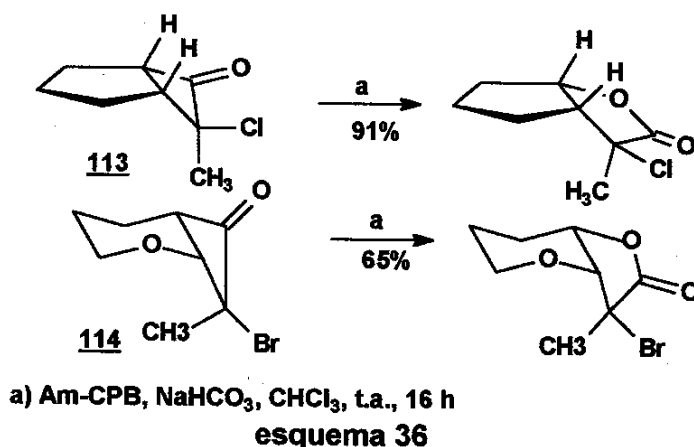
De acordo com Criegge³³, a primeira etapa do mecanismo desta reação de oxidação leva à formação de um intermediário tetraédrico. Na segunda etapa, onde ocorre a migração do grupo com retenção de configuração, deve haver um

arranjo conformacional adequado de forma que o grupo que migrará (R') deva estar em situação antiperiplanar à ligação O-O no intermediário de Criegge. (esquema 35)



O caráter migratório dos grupamentos nesta reação, está associado a fatores eletrônicos, e desta forma, grupos que melhor suportam uma carga positiva por indução ou por hiperconjugação, migram mais facilmente.

Ainda de acordo com a literatura ^{34a,b} acerca da regioquímica desta reação, para ciclobutanonas bicíclicas, a inserção do oxigênio é geralmente favorecida na ligação C-C em “cabeça-de-ponte”. Para as α -halo-alkilciclobutanonas **113** e **114**, a regioseletividade é ainda mais pronunciada, com a formação de apenas um regioisômero, oriundo da inserção do oxigênio na ligação contrária à que está ligado o átomo de halogênio. (esquema 36)



Partindo-se destes princípios, era de se esperar que a diclorociclobutanona **105** poderia nos levar a obtenção da lactona desejada **115** de forma regioisomérica, já que teoricamente o carbono terciário na “cabeça-de-ponte” deveria migrar de forma preferencial. (fig. 18)

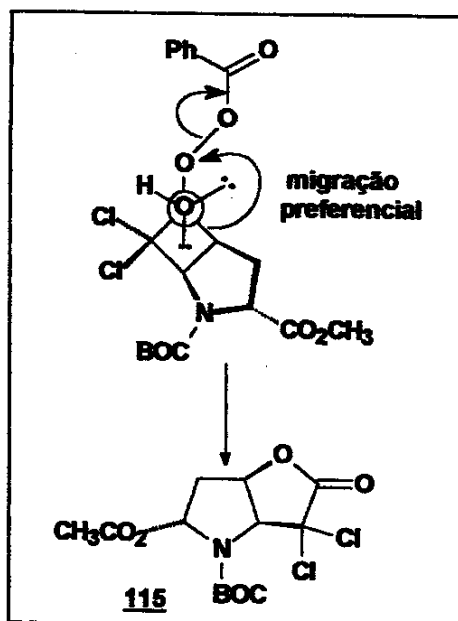
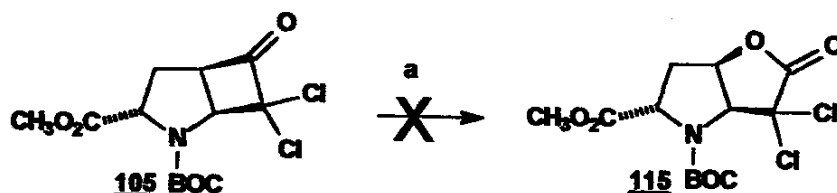


fig. 18 Intermediário provável durante a reação de oxidação de **105**

Entretanto, ao realizarmos esta reação de oxidação a partir da diclorociclobutanona **105**, nenhuma das tentativas apresentou os resultados esperados, já que as reações mostraram-se muito lentas e, mesmo após vários dias de reação, o material de partida foi recuperado quase integralmente em todos os casos. (esquema 37)

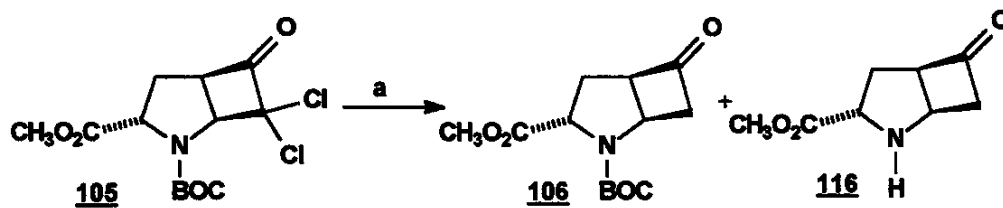


a) AmCPB, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , t.a., tempo de reação = 3h, 24h, 48h, 72h.
esquema 37

Diante destes resultados desfavoráveis, resolvemos então antecipar a etapa de remoção dos cloros de **105**. Numa primeira abordagem, utilizamos a metodologia que utiliza zinco e ácido acético (como solvente) ^{34a}, porém, tal procedimento levou à obtenção do produto reduzido **106**, em rendimentos apenas moderados (~60%).

Através do acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada, pudemos observar também a formação de um produto bem mais polar **116** na origem do cromatograma.

Uma explicação plausível para um rendimento apenas moderado, consistiria na perda do grupo de proteção do nitrogênio (BOC), decorrente provavelmente do processo de “work-up” que é conduzido em meio ácido aquoso. (esquema 38).

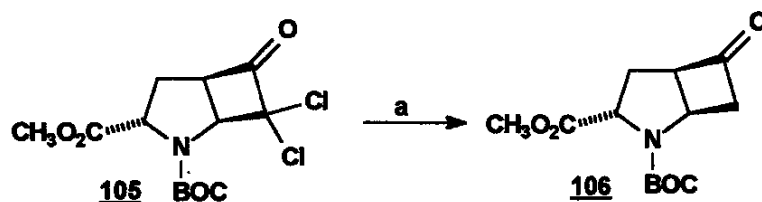


a) Zn, AcOH, 50°C, 5h, 60%

esquema 38

Visando contornar este problema e melhorar o rendimento da etapa de formação do composto **106**, resolvemos aplicar uma metodologia desenvolvida por Greene ³⁶, onde a utilização de uma liga de cobre-zinco leva à remoção dos cloros em excelentes rendimentos.

Este método de redução nos chamou atenção por usar um meio fracamente ácido (NH₄Cl em MeOH) e, no nosso caso, este fator seria importante para a manutenção da proteção do nitrogênio com o grupamento BOC, facilmente hidrolisado em meio ácido. Assim, realizamos a reação usando o mesmo procedimento experimental descrito pelo autor e obtivemos o produto desejado **106** em alto rendimento (90%). (esquema 39)

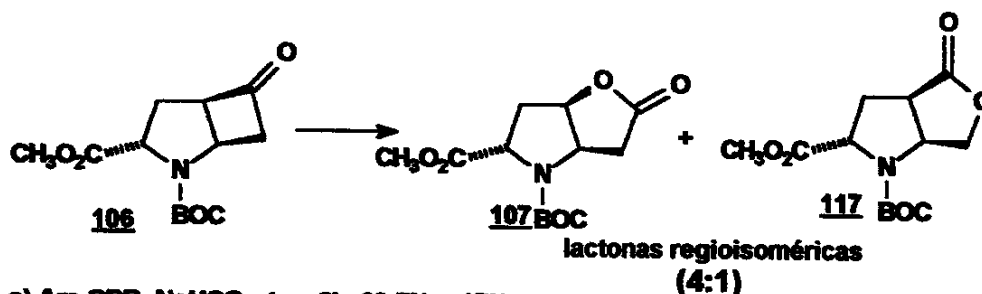


a) Zn/Cu, NH₄Cl/MeOH, t.a., 1.5 h, 90%

esquema 39

Otimizada a etapa de remoção dos cloros, submetemos a ciclobutanona **106** às condições da oxidação de Baeyer-Villiger ³³. Como já esperado, este

método oxidativo levou à formação das lactonas regioisoméricas **107** e **117** numa proporção de 4:1. (esquema 40).



a) Am-CPB, NaHCO_3 , t.a., 2h, 69.7% e 17%.

esquema 40

A formação da lactona **107** de forma majoritária, corrobora os dados da literatura, que prevêem o caráter migratório preferencial do carbono da “cabeça-de-ponte” trissubstituído (metino), em relação ao carbono metilênico. A obtenção da lactona regioisomérica **117**, pode ser explicada através de estudos de modelagem molecular, onde ambas ligações poderiam assumir uma conformação antiperiplanar à ligação O-O, presente no intermediário de “Criegee”, e consequentemente qualquer uma das duas ligações poderia migrar. (fig. 19)

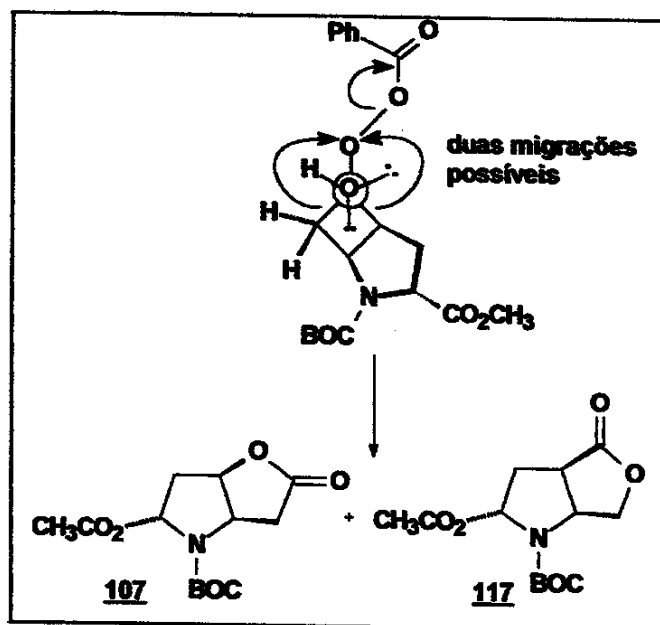


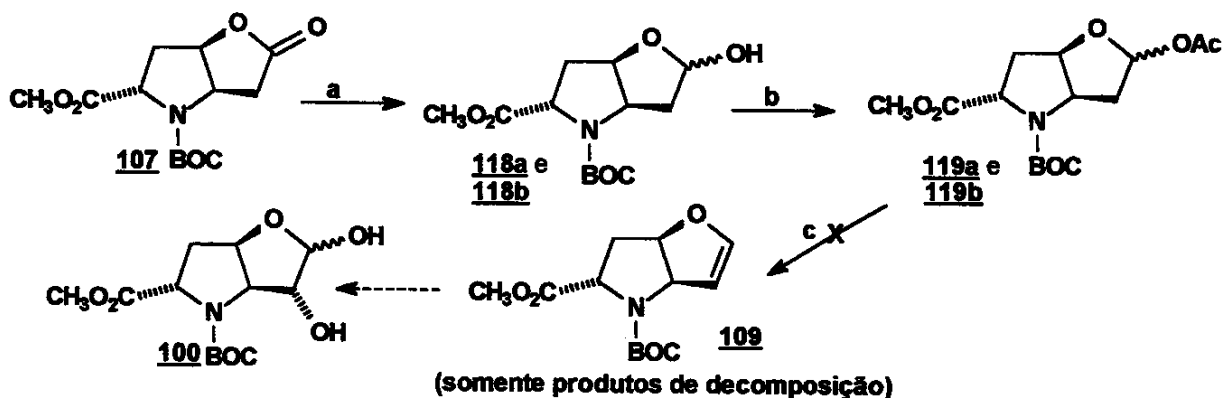
fig. 19 Intermediário da reação de oxidação de **106**

Os compostos **107** e **117** foram separadas por cromatografia em coluna, e caracterizados estruturalmente através de métodos espectroscópicos, onde os experimentos bidimensionais de COSY e HMQC foram essenciais para a confirmação das estruturas propostas para os dois regioisômeros.

Apenas a lactona **107** foi reduzida com DIBAL-H³⁶ levando à formação de uma mistura diastereoisomérica dos lactóis **118a** e **118b**, em bom rendimento (82%). (esquema 41)

Sendo a hidroxila um grupo de saída não apropriado, tentamos inicialmente uma abordagem que consistia em converter o grupo OH da mistura de lactóis **118a** e **118b** nos acetatos correspondentes **119a** e **119b**.

De acordo com a nossa proposta, o grupamento acetato, por ser mais lábil, poderia sofrer eliminação em meio básico originando a olefina desejada **109**, que seria precursora imediata do diol **100**. (esquema 41)



a) DIBAL-H/tolueno, -78°C, 2h, 82% b) anidrido acético, piridina, DMAP, t.a., 3h, 87%
c) xileno, TEA, refluxo, 1h.

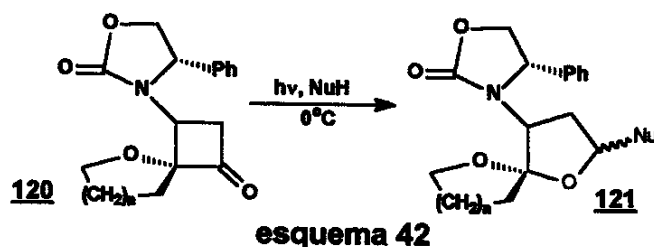
esquema 41

No entanto, tentativas de eliminação do grupo acetato na mistura de **119a** e **119b**, utilizando trietilamina como base e refluxo em xileno, forneceu uma mistura complexa, decorrente da decomposição do material de partida.

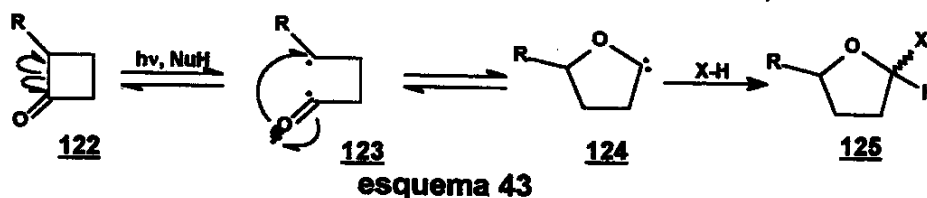
Face a tal resultado, decidimos optar por novas abordagens para a obtenção da olefina **109** e assim, passamos a desenvolver uma nova estratégia sintética.

4.2.2 Segunda estratégia desenvolvida para a síntese do diol 100

Naquele momento, Hegedus ³⁷ descreveu na literatura alguns trabalhos relacionados com a síntese de tetraidrofuranos substituídos 121, através da cicloexpansão fotoquímica de ciclobutanonas 120, na presença de um nucleófilo e de um solvente prótico. (esquema 42)

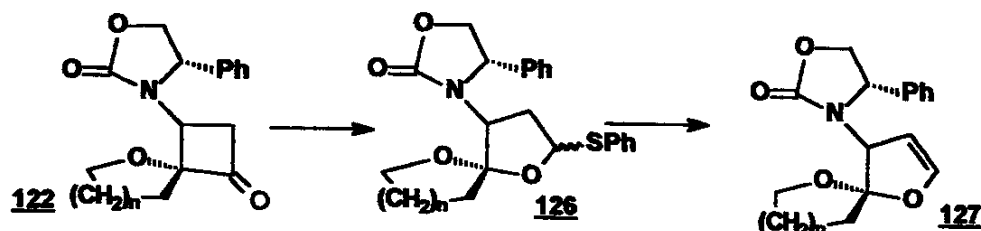


Um provável mecanismo para esta reação envolveria uma α -clivagem homolítica da ciclobutanona 122 para originar um diradical 123 que sofreria expansão, levando ao oxacarbeno correspondente 124. Este, por sua vez, seria capturado irreversivelmente através de uma inserção do carbeno na ligação X-H do nucleófilo prótico para levar à formação de 125. (esquema 43).



Um outro aspecto relevante para este tipo de reação, está baseado no fato de que ciclobutanonas contendo átomos quirais na posição α -carbonila sempre levarão a produtos de cicloexpansão com retenção de configuração. Isto pode ser justificado devido à rápida formação do intermediário oxacarbeno no meio através de um processo concertado. Na etapa seguinte, porém, o centro oxacarbeno é capturado com pouca ou nenhuma estereosseletividade.

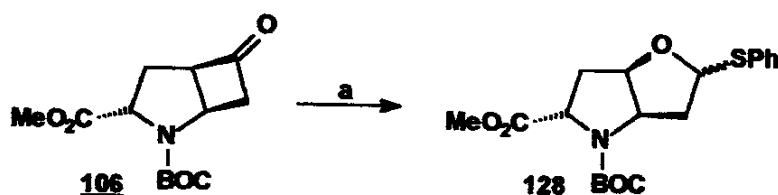
Ainda de acordo com Hegedus ³⁷, ao utilizar-se o tiofenol como nucleófilo na reação de fotocicloexpansão da ciclobutanona 122, os tetraidrofuranos 2-substituídos obtidos 126, poderiam ser facilmente convertidos em seus respectivos 4,5-diidrofuranos 127. (esquema 44)



a) HSPh, hv, CH₂Cl₂, 65% b) 1. Am-CPB, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 2. TEA benzene, refluxo, 56%.
esquema 44

A porção tioéter é oxidada para formação do sulfóxido correspondente, e este é submetido a uma reação de eliminação, em meio básico sob refluxo, para gerar os respectivos 3,4 diidrofuranos.

Diante desses precedentes, submetemos a ciclobutanona 106 às mesmas condições fotoquímicas, utilizando um sistema de irradiação ultravioleta. A solução da amostra foi irradiada em um "tubo teste" de pirex e tiofenol foi usado como nucleófilo. Apesar de obtermos o produto de cicloexpansão substituído e aparentemente na forma de um único diastereoisômero 128, verificamos uma baixa conversão (33%) do material de partida mesmo após 48 horas de irradiação. (esquema 45)



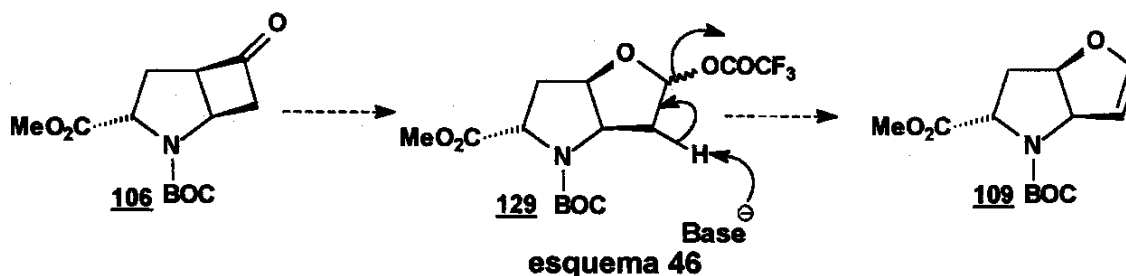
a) hv, HSPh, CH₂Cl₂, 10-20°C, 48 h, 86% (baseado em 33% de conversão)
esquema 45

O composto 128 foi caracterizado através de métodos espectroscópicos e sua estrutura foi confirmada através do desaparecimento da carbonila do anel da ciclobutanona em δ 204,0 e ainda o surgimento dos sinais referentes ao anel aromático em δ 127,2; δ 128,9; δ 131,2 e δ 135,0 no espectro de RMN ¹³C, confirmado pelos sinais em δ 7,21-7,50 no espectro de RMN ¹H.

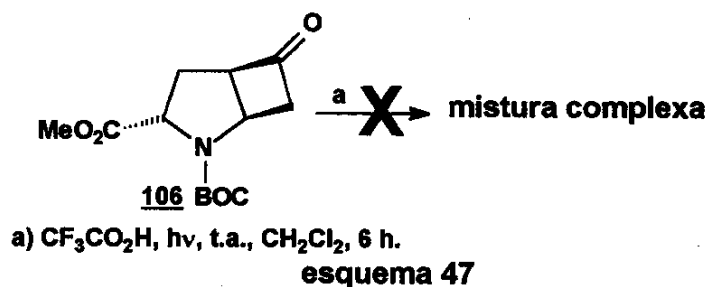
Apesar deste resultado parcial ainda não ser o ideal dentro do nosso planejamento, mas ainda confiantes na viabilidade desta estratégia, decidimos passar à fase de teste com outros nucleófilos, na tentativa de sintetizar um tetraidrofurano 2-substituído que pudesse ter uma melhor taxa de conversão.

tetraidrofurano 2-substituído que pudesse ter uma uma melhor taxa de conversão. O novo nucleófilo porém, deveria ser cuidadosamente escolhido, já que este deveria ser um bom grupo abandonador para se ter a possibilidade de eliminá-lo na etapa posterior.

Com o objetivo de verificar a possibilidade de aplicação da mesma metodologia empregada na reação de eliminação durante a síntese do enecarbamato **98** (esquema 22, pág. 29), decidimos usar inicialmente o ácido trifluoroacético como nucleófilo. Imaginamos que o derivado trifluoroacetato **129** poderia sofrer reação de eliminação, de maneira análoga à reação de eliminação para a formação do enecarbamato **98**, levando à olefina desejada **109** (esquema 46)

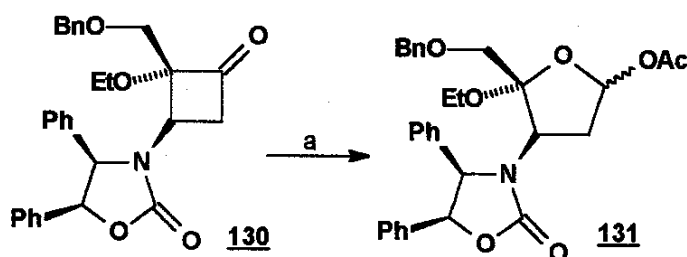


Todavia, os resultados para esta reação não foram satisfatórios, já que após irradiação da ciclobutanona **106**, na presença do ácido trifluoroacético, seguindo as mesmas condições da reação anterior, observamos apenas a formação de uma mistura complexa, sem nenhum produto majoritário que pudesse ser caracterizado. (esquema 47)



Em decorrência deste resultado, voltamos nossa atenção para um outro trabalho de Hegedus³⁸, que relatava a utilização de ácido acético como nucleófilo para a obtenção de uma mistura diastereoisomérica de 2-acetoxi-

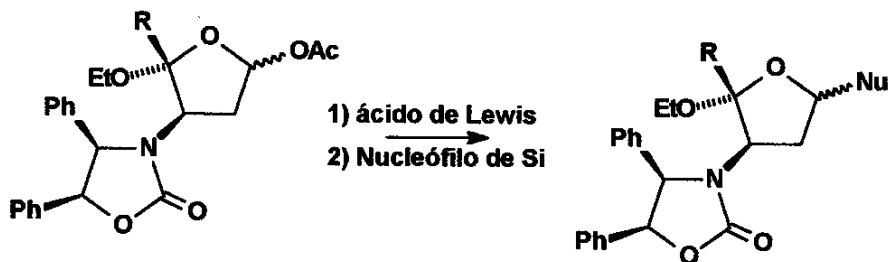
tetraidrofuranos **131**, em bons rendimentos para o seu substrato **130**. (esquema 48)



a) $h\nu$, THF/AcOH, -10°C , 76%

esquema 48

Estes tipo de tetraidrofurano **131** se mostrou como um interessante substrato para acoplamentos do tipo Vorbrüggen ³⁹, nas posições α ao oxigênio do anel. O tratamento deste intermediário **131** e derivados com inúmeros nucleófilos, na presença de ácido de Lewis, resultou na fácil substituição do grupamento α -acetoxi, confirmando que, a posição relativa ao carbono anomérico, possuindo o grupo acetoxi como substituinte, é potencialmente reativa frente a reações de substituição nucleofílica. (esquema 49) (tabela 4).



esquema 49

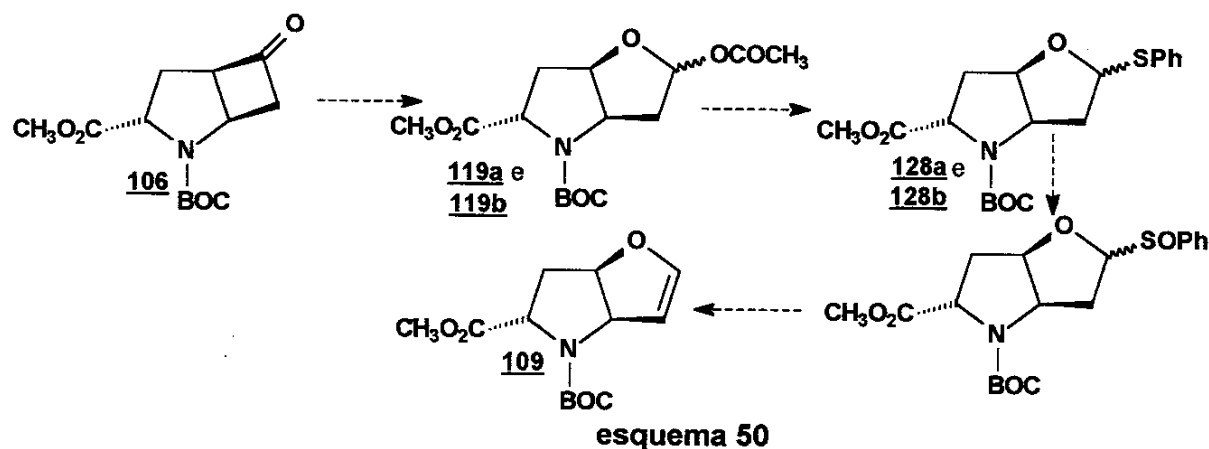
tabela 4

R	Ácido de Lewis	Nucleófilo de Si	Rendimento %
Me	TMSOTf	TMS	95, 1:1
	Me ₂ AlCN	TMSN ₃	81, 1:1
	Et ₂ AlCN	-----	Nuc= CN, 78, 1:1

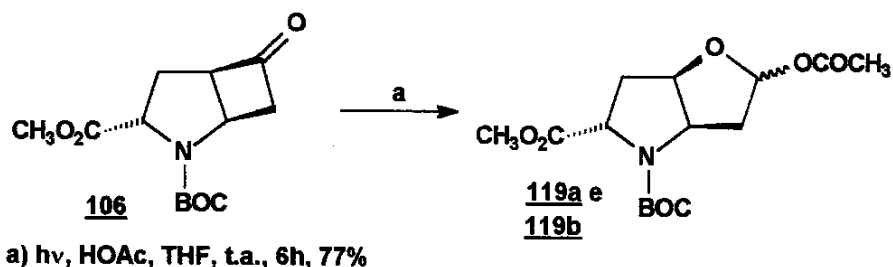
	Me_2AlCN		45, (1 epímero)
BnOCH_2	Me_2AlCN	TMSN_3	51, (1 epímero)
	Et_2AlCN	-----	Nuc=CN, 22, (1 epímero)
	Me_2AlCN		57, 1:1

A partir destes resultados obtidos por Hegedus ³⁸, vislumbramos a possibilidade de obtermos uma mistura diastereoisomérica dos acetatos **119a** e **119b**, diretamente a partir da cicloexpansão da ciclobutanona **106**, utilizando ácido acético como nucleófilo.

Posteriormente, o grupamento acetil destes compostos **119a** e **119b** poderia ser substituído por grupos mais lábeis. O tiofenol seria um bom grupamento a ser usado nesta reação de substituição, pois precedentes do mesmo autor (esquema 44), indicaram que a função tioéter dos compostos **128a** e **128b** poderia fornecer o tetrahidrofurano desejado **109**, através de procedimentos subsequentes de oxidação e eliminação ³⁷. (esquema 50)



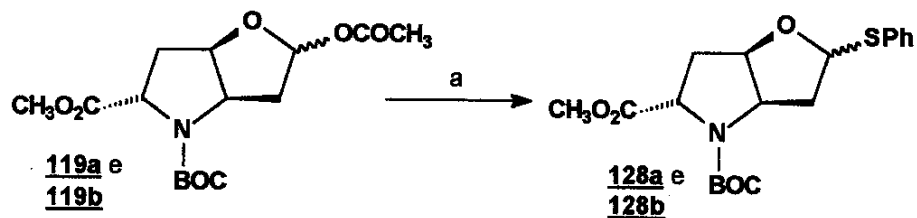
A partir deste planejamento, passamos a utilizar o ácido acético como nucleófilo em mais uma tentativa de cicloexpansão da ciclobutanona **106**. A mistura dos acetatos diastereoisoméricos **119a** e **119b** foi obtida com sucesso, já que obtivemos uma total conversão do material de partida **106**, e em um intervalo de tempo bem inferior (6 h), quando comparado com o tempo da reação que utilizava tiofenol como nucleófilo no meio reacional (48 h) e com 77% de rendimento. (esquema 51)



esquema 51

A mistura diastereoisomérica dos acetatos **119a** e **119b** foi caracterizada estruturalmente através de métodos espectroscópicos, onde pôde-se observar através da análise do espectro de RMN ^{13}C , o desaparecimento do sinal referente à carbonila cetônica em δ 204,0 e o aparecimento da carbonila da função éster em δ 170,1 e ainda uma metila adicional da função acetil em δ 21,4.

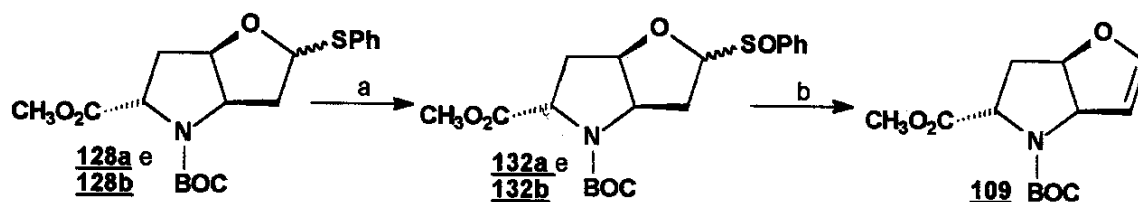
Satisfeitos com a viabilidade deste método de cicloexpansão fotoquímica para o nosso substrato, passamos à etapa de substituição nucleofílica. Como já era esperado, a reação de substituição utilizando tiofenol (HSPH) como nucleófilo, mostrou-se rápida e eficiente e, com isso, obtivemos uma mistura diastereoisomérica dos O,S-acetais desejados **128a** **128b**, numa proporção de aproximadamente 1:1, e em bons rendimentos. (esquema 52)



a) HSPH, CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, -78°C , 1 h, 87%

esquema 52

A mistura dos O,S-acetais diastereoisoméricos **128a** e **128b** foi oxidada aos sulfóxidos correspondentes **132a** e **132b** por tratamento com Am-CPB, e estes foram imediatamente submetidos às condições de eliminação sem qualquer etapa purificação prévia. Desta forma obtivemos o 2,3-diidrofurano **109** esperado, com um rendimento de 85% para as duas etapas. (esquema 53)



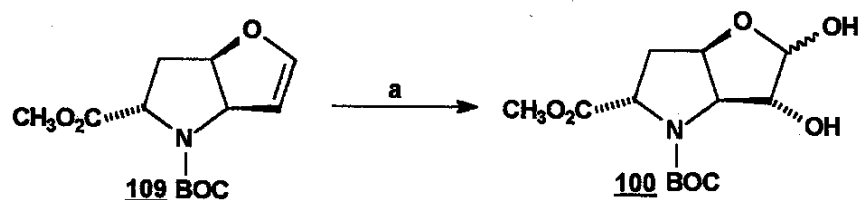
a) Am-CPB, NaHCO₃, CH₂Cl₂, -78°C, 1.5 h b) TEA, benzeno seco, refluxo 110°C, 1 h, 85%.
esquema 53

Desta forma, a ciclobutanona **106** foi finalmente convertida no diidrofurano desejado **109** em 4 etapas, num rendimento global de 57%.

A determinação estrutural do diidrofurano **109** foi realizada através dos métodos espectroscópicos, onde pôde-se observar no espectro de RMN ¹H, a inexistência dos prótons referentes ao anel benzênico e o surgimento de dois sinais adicionais em região de campo baixo, em δ 5,20-5,38 e δ 6,35, relacionados aos prótons olefínicos. Estes dados foram depois corroborados pelos sinais em δ 102,2 e δ 147,9 no espectro de RMN ¹³C.

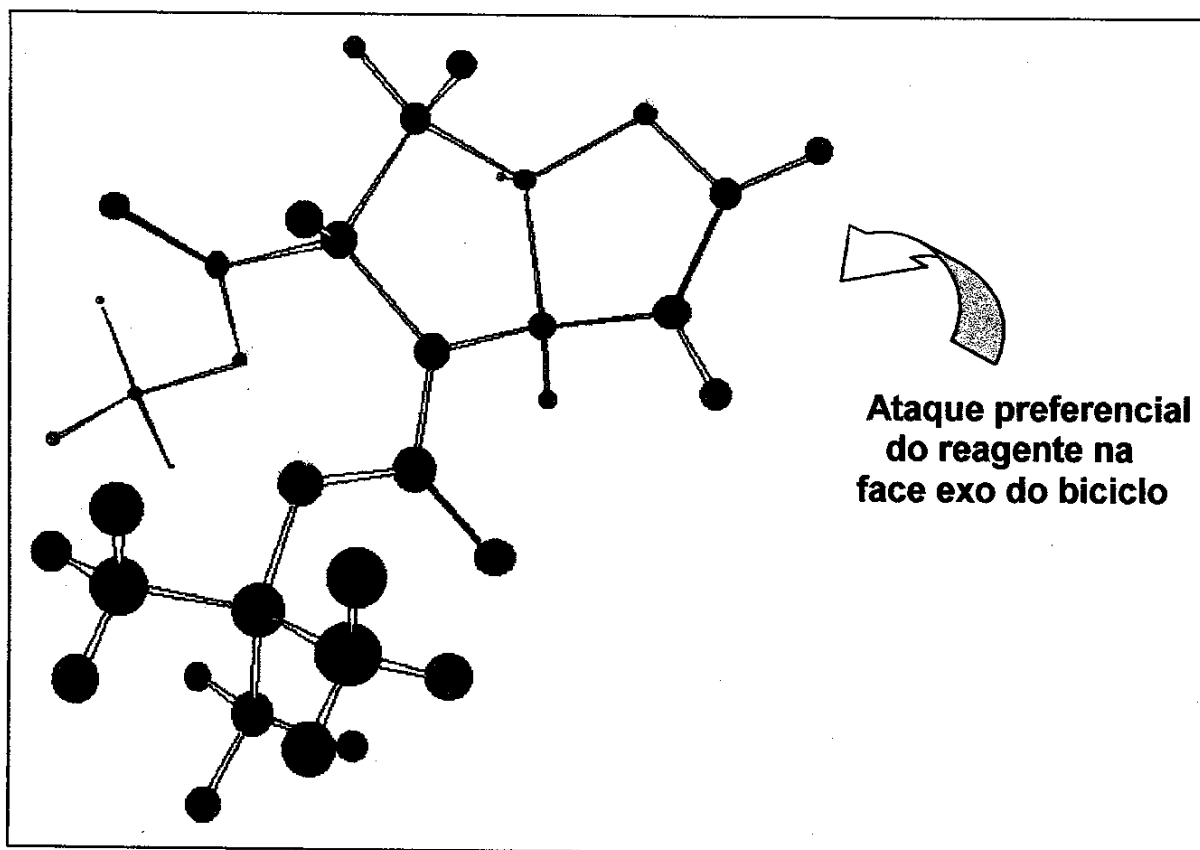
Dando sequência na rota sintética objetivando a preparação do diol **100**, a etapa seguinte foi a diidroxilação do diidrofurano **109**.

Partindo-se do composto **109**, utilizamos uma modificação da diidroxilação de Sharpless, desenvolvida dentro do grupo de pesquisas ⁴⁰ (substituindo-se piridina por DABCO), que levou à obtenção do diol **100** em 66% de rendimento. (esquema 54)



a) K_2CO_3 , DABCO, $K_2OsO_2(OH)_4$, $K_3Fe(CN)_6$, t -BuOH/ H_2O , t.a., 16 h, 66%
esquema 54

A diastereoseletividade facial observada pode ser racionalizada através do uso de modelos moleculares, os quais demonstram claramente que a face *exo* (convexa) do biciclo oferece um menor impedimento estérico, facilitando o ataque do reagente de ósmio por este lado e, conseqüentemente, levando à formação do diol **100** com a estereoquímica planejada. (fig. 20)



**fig. 20 Ataque do reagente de ósmio
pela face convexa do biciclo do diol **100****

A sugestão da estrutura para o diol **100** foi corroborada quando comparamos os dados do espectro de RMN ^1H deste, com os dados de substâncias estruturalmente análogas **103** e **133**, já descritas anteriormente na literatura ^{30,23}. (tabela 5)

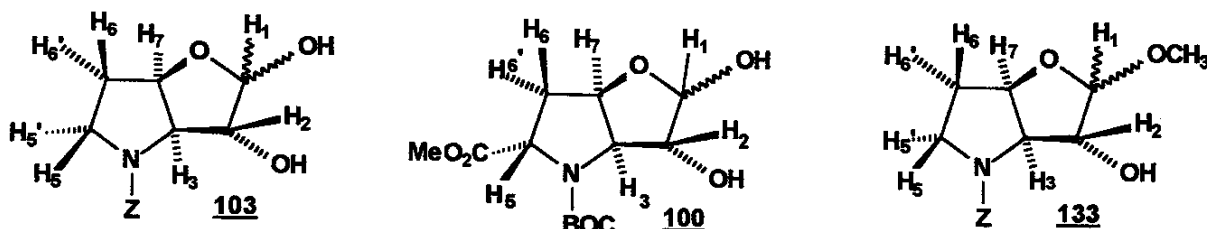


tabela 5

Composto 103		Composto 100		Composto 133	
Deslocamento (δ)		Deslocamento (δ)		Deslocamento (δ)	
1,8 – 1,9	1H, m	2,1-2,2	1H, m	1,9	2H, m
2,0 – 2,1	1H, m	2,3-2,4	1H, m		
3,3 – 3,7	3H, m H-5,5' e 1 OH	3,7	3H, s OCH ₃	3,4	3H, s, OCH ₃
3,9 – 4,5	2H, m H-2 e 1 OH	4,2	1H, m H-2	4,0 – 4,4	2H, m H-2, H-3
4,1	1H, m H-3	4,3	1H, m H-3		
		4,4	1H, m H-5		
4,8 – 4,9	1H, m H-7	4,9 – 5,0	1H, m H-7	4,8	1H, dt H-7
5,3	1H, m H-1	5,4-5,5	1H, m H-1	4,9	1H, d H-1

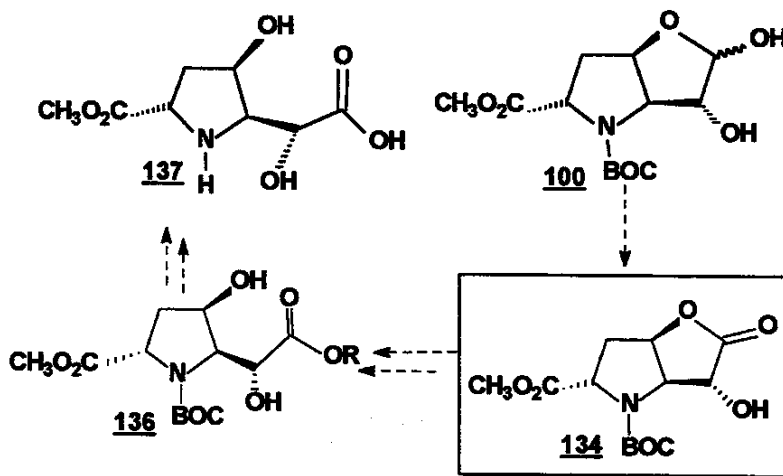
Tendo-se confirmada a expectativa a respeito da estereoquímica dos centros quirais, entendemos que conseguimos alcançar parcialmente o nosso

objetivo, já que sintetizamos o diol **100**, que já possui todos os estereocentros presentes nas estruturas dos compostos formadores do complexo detoxina, sendo também funcionalizado com um centro quiral adicional na posição 2.

Uma outra questão que vale ser ressaltada é que, a partir da metodologia empregada para a síntese deste intermediário **100**, também abrimos várias possibilidades para a obtenção de outras substâncias, análogas ou inéditas, que possuem vários elementos estruturais de grande interesse farmacológico.

4.3 Tentativas de oxidações seletivas das hidroxilas do diol **100** visando a obtenção da lactona **134**.

A partir do diol **100** recém-sintetizado, passamos a efetuar estudos que pudessem nos levar à obtenção da lactona **134**, a qual seria o intermediário-chave na obtenção de diferentes produtos, que pudessem ser empregados também em outros projetos dentro do nosso grupo de pesquisa, e ainda na obtenção da 5-carbometoxi-detoxinina **80**, um análogo da (-)-detoxinina **14**. (esquema 55)

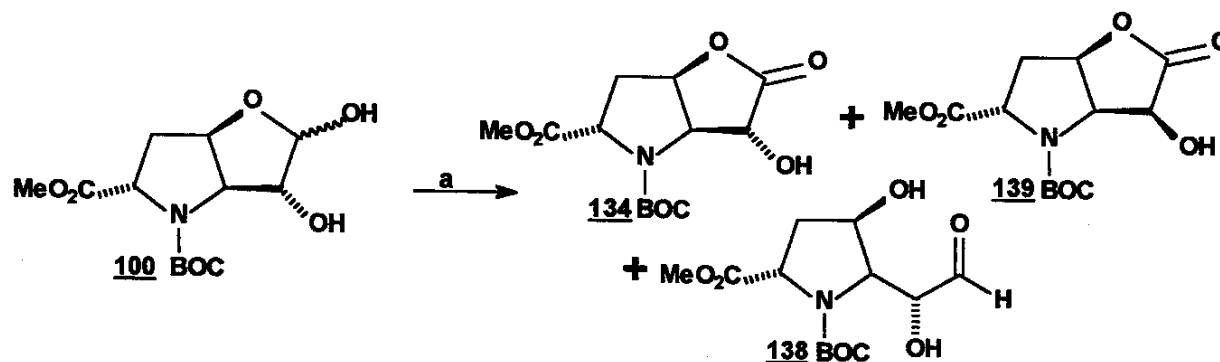


esquema 55

A partir deste outro objetivo, vislumbamos inicialmente a possibilidade de uma oxidação seletiva da hidroxila hemiacetálica do diol **100**, sem qualquer procedimento de proteção para a hidroxila secundária. De acordo com o nosso planejamento, esta lactona **134** poderia nos levar ao derivado **136**, e este, por sua vez levaria à obtenção da 5-carbometoxi-nor-detoxinina **137**, um análogo inferior da 5-carbometoxi-detoxinina **80**. (esquema 55)

Em uma primeira tentativa de oxidação seletiva do diol **100**, utilizamos uma metodologia já descrita na literatura ⁴¹, que utiliza $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$ para a obtenção de lactonas a partir de dióis, sob condições particularmente brandas.

Todavia, a realização desta reação com o nosso substrato levou à formação de uma mistura contendo três produtos. Tais compostos foram isolados e caracterizados por RMN ^1H como sendo o aldeído **138** e a mistura epimérica das lactonas **134** e **139**. (esquema 56)



a) Ag_2CO_3 , benzeno, refluxo, 3 h, 33%, proporção de (**134**):(**139**):(**138**) = 2:1:0.3
esquema 56

A diferenciação das lactonas epiméricas **134** e **139** foi feita primeiramente, através da análise da correlação próton-próton (COSY), para a determinação das posições de absorção de cada hidrogênio dentro da estrutura prevista. (fig. 21)

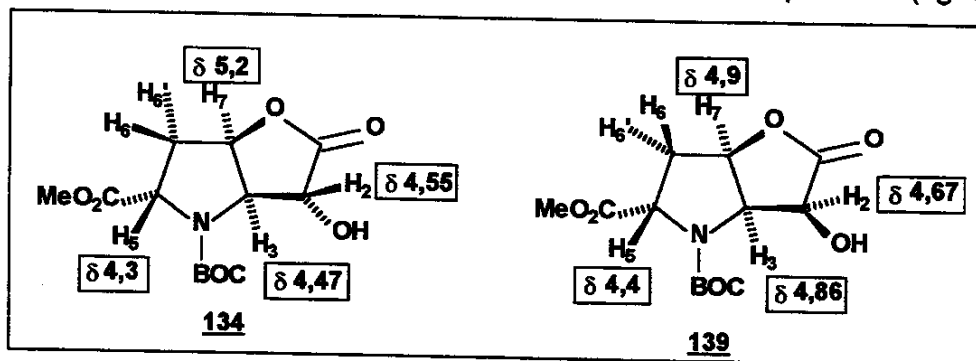


fig. 21 Deslocamentos químicos das lactonas **134** e **139**

Os valores das constantes de acoplamento e o padrão da multiplicidade do hidrogênio carbinólico (H-2), e o hidrogênio na posição α -nitrogênio (H-3), estabeleceu a posição relativa do hidrogênio H-2, através da análise em RMN ^1H .

Para a lactona **134** mais polar e majoritária, o sinal do hidrogênio carbinólico H-2 aparece próximo de δ 4,55 (d) com uma constante de acoplamento de 2,7 Hz. Isso nos leva a imaginar uma relação *trans* com o hidrogênio H-3, que, por sua vez, absorve em δ 4,47 (m), e também estaria acoplando com o próton H-7. (fig. 22)

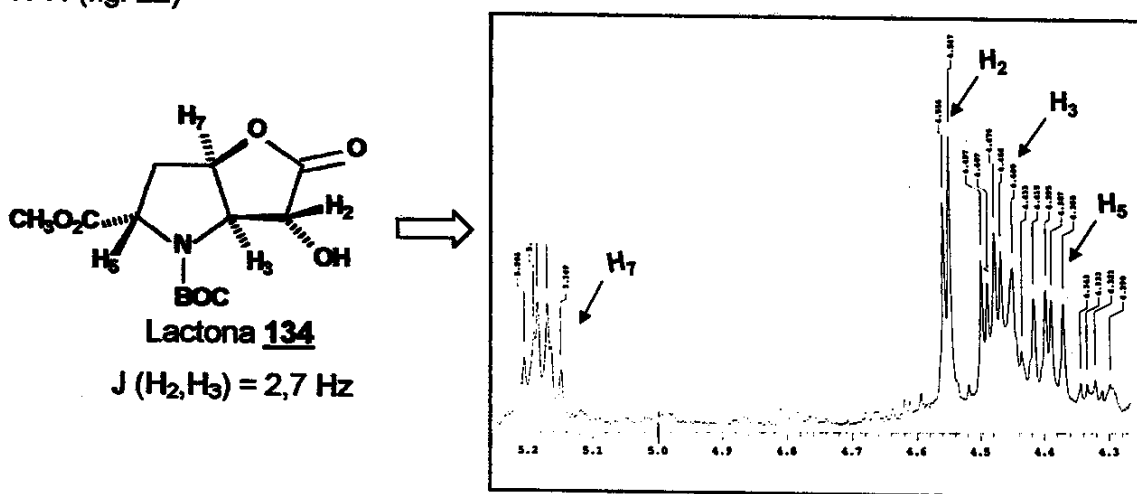
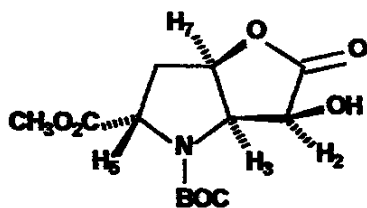


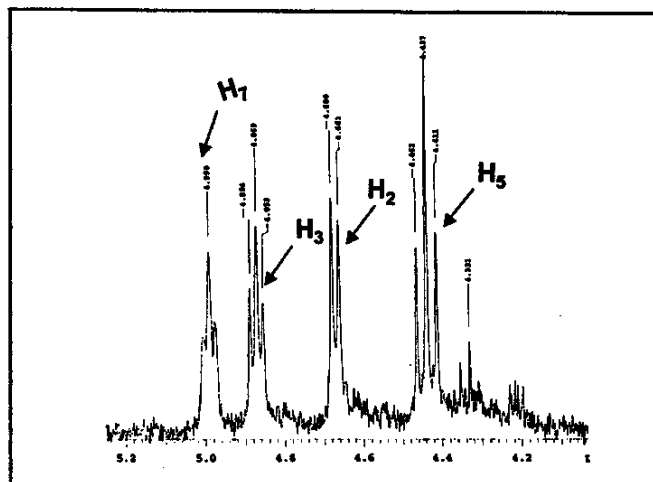
fig. 22 Espectro de RMN ^1H de **134**

Já no espectro da lactona menos polar e minoritária **139**, o próton H-2 absorve em δ 4,67 (d) com um valor da constante de acoplamento maior ($J=5,7 \text{ Hz}$). Por sua vez, o próton H-3 aparece em δ 4,86 (dd), com duas constantes de acoplamento de valores muito próximos ($J= 4,8$ e $5,1 \text{ Hz}$). Como já determinado anteriormente (pág. 36) que a relação de H-3 e H-7 é *cis*, podemos sugerir que este hidrogênio (H-3), também estaria mantendo uma relação *cis* com o hidrogênio H-2, justificando, assim, a proximidade dos valores destas constantes de acoplamento. (fig. 23)

Lactona **139**

$$J(H_2, H_3) = 5,1 \text{ Hz}$$

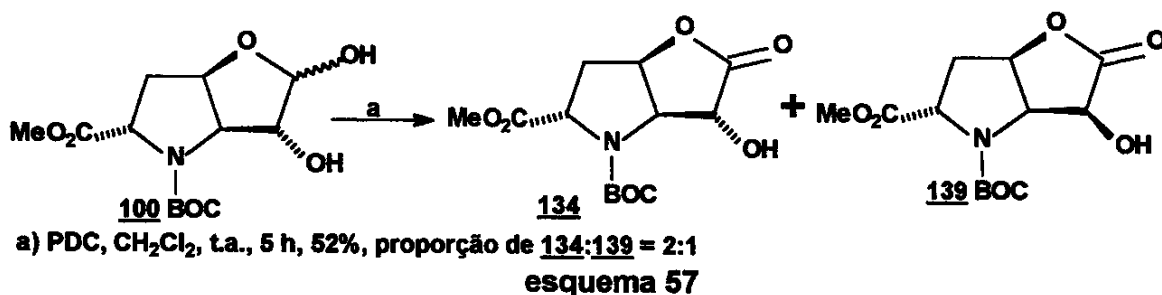
$$J(H_3, H_7) = 4,8 \text{ Hz}$$

fig. 23 Espectro de RMN ^1H da lactona **139**

Uma possível racionalização para a formação destes três produtos, sugere que a reação tenha ocorrido por um mecanismo de etapas, onde o diol **100** seria primeiramente convertido ao aldeído correspondente **138**. Assim, o centro estereogênico da cadeia lateral contendo a hidroxila poderia sofrer uma epimerização nas condições de reação. As subseqüentes ciclização e oxidação da hidroxila hemiacetálica levaria à formação das duas lactonas epiméricas **134** e **139**.

O isolamento do aldeído intermediário veio corroborar esta sugestão mecanística, enquanto que a racemização do centro quiral nos induziu a utilizar PDC ⁴² como um método oxidativo alternativo, para a oxidação da hidroxila hemiacetálica.

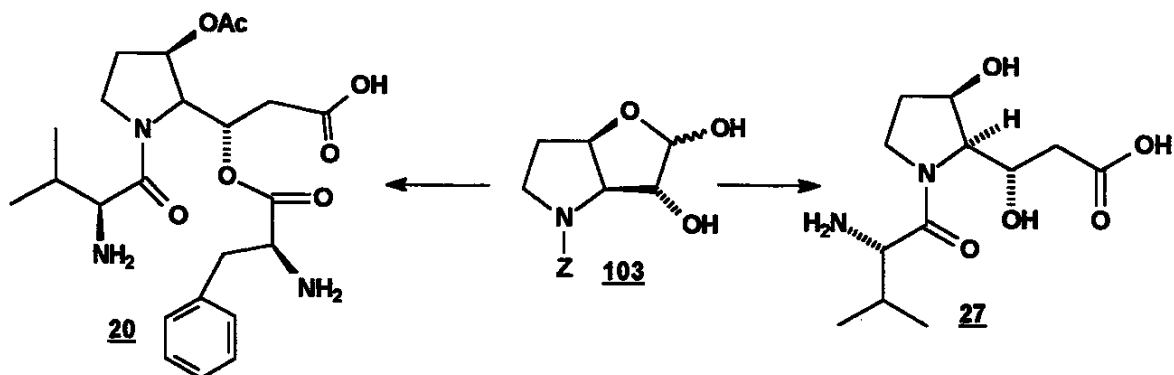
Esta reação foi conduzida sob condições padrão, utilizando-se PDC em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente, e em um intervalo de tempo maior que a reação anterior (5 h). Novamente obtivemos uma mistura epimérica dos lactonas **134** e **139**, porém nenhuma formação do aldeído **138**. (esquema 57)



Apesar do isolamento e caracterização da lactona desejada **134**, os baixos rendimentos alcançados para a sua obtenção, revelaram a ineficiência da abordagem planejada. Deste modo, decidimos alterar o planejamento sintético inicial e partir para uma outra estratégia, a qual será discutida a seguir.

4.4 Síntese de precursores da (-)-detoxinina **14** fazendo-se uma analogia a trabalhos descritos na literatura

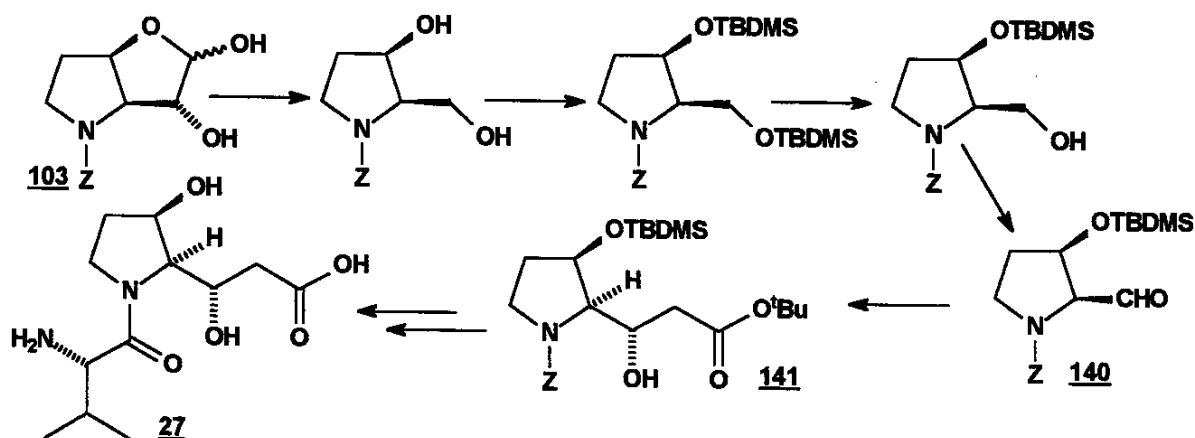
A partir dos resultados insatisfatórios com as reações de oxidação descritas anteriormente, voltamos novamente ao diol **100** e resolvemos traçar um outro planejamento, onde nos baseamos em precedentes da literatura ³⁰ que relatam a utilização do diol **103**, como um precursor de depsipeptídeos derivados da (-) detoxinina **14**. (esquema 58).



O diol **103** se mostra estruturalmente semelhante ao diol **100** por nós sintetizado e, as estratégias sintéticas empregadas para a sua síntese já foram citadas anteriormente (esquemas 26 e 27, pág. 31 e 32).

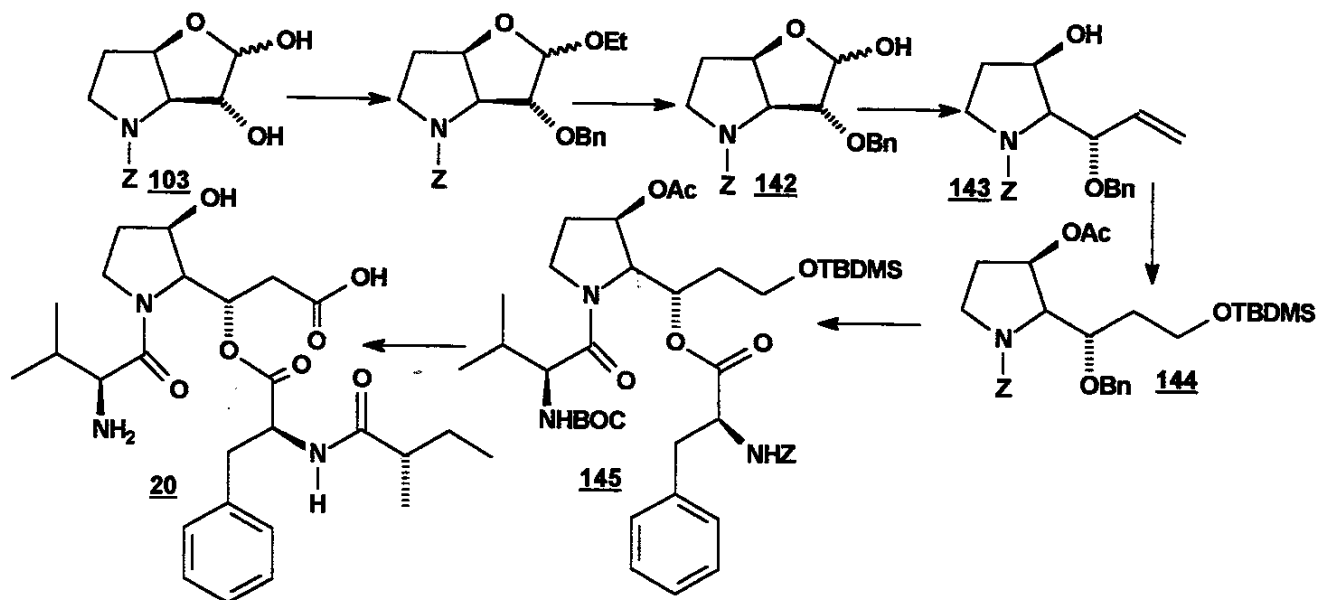
De acordo com o trabalho de Joullié ³⁰ que descreve a síntese da valil-detoxinina **27** (esquema 59), o diol **103** sofreu inicialmente uma clivagem da ligação C-C e, após uma série de transformações (redução do aldeído, proteção

seletiva da hidroxila secundária e oxidação da hidroxila primária), obteve-se o aldeído **140** que sofreu uma reação aldólica de forma estereosseletiva, conduzindo ao derivado **141**, já com a estereoquímica do centro β -hidroxi definida. Este composto **141** foi submetido a uma série de desproteções seletivas, para levar a um precursor protegido da (-)-detoxinina **14**. O subsequente acoplamento com o intermediário N-BOC-L-valina levou à formação da valil-detoxinina **27**, um depsipeptídeo. (esquema 59)



esquema 59

esenvolvendo uma outra abordagem sintética num trabalho seguinte ⁴³, Joullié utilizou novamente o substrato **103** durante a síntese de um outro depsipeptídeo derivado da (-)-detoxinina **14**, a detoxina D1 **20**. (esquema 60)



esquema 60

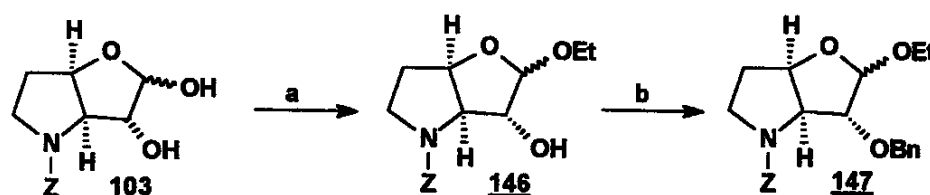
As hidroxilas do composto **103** foram seletivamente protegidas e desprotegidas e o lactol monoprotetido **142** foi submetido a uma reação de Wittig levando à formação do produto **143**, já com a cadeia lateral estendida. As subsequentes reações de hidroboração e proteções do diol formado levou ao composto **144**, o qual também se mostra como um precursor estrutural da (-)-detoxina **14**.

Através do uso de reagentes de acoplamento apropriados, o composto **144** foi primeiramente convertido ao dipeptídeo **145**, e em seguida, ao depsipeptídeo. A oxidação da hidroxila primária levou à formação da detoxina D1 **20**.

Com base nestes precedentes, optamos por estudar a generalidade da sequência sintética descrita no esquema 60 (pág. 57), utilizando como substrato o diol **100** por nós sintetizado.

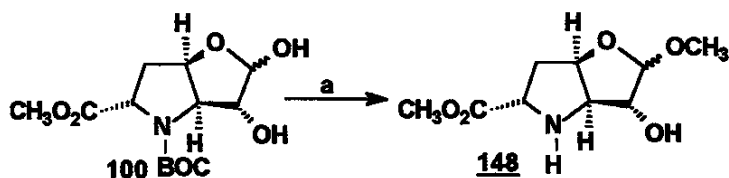
4.5 Proteções seletivas das hidroxilas do diol **100**.

Segundo Joullié O primeiro passo é a proteção seletiva da hidroxila do carbono anomérico fornecendo o composto **146** utilizando etanol em meio ácido (HCl 10%). A seguir, a outra hidroxila é protegida em ótimo rendimento levando ao composto **147**. (esquema 61)



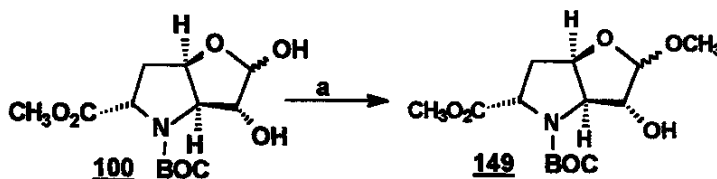
a) HCl 10%, EtOH, 50°C, 1h, 61% b) DMF, NaH, BnBr, t.a. 1h, 94%
esquema 61

Este precedente nos incentivou a tentar a mesma sequência utilizando o diol **100**. Apesar de conseguirmos a proteção da hidroxila hemiacetálica de **100** o meio ácido promoveu a indesejada desproteção do nitrogênio. (esquema 62)



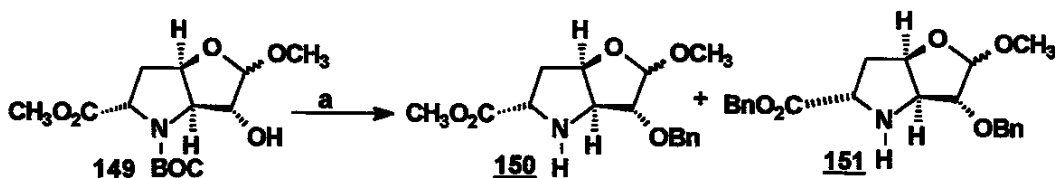
a) HCl 10%, MeOH, 50°C, 1h, 52%
esquema 62

Decidimos então conduzir esta reação sob condições mais brandas através do uso de ácido *p*-toluenosulfônico catalítico em metanol ⁴⁴. Através desta metodologia, conseguimos a proteção seletiva da hidroxila e a obtenção do metil glicosídeo **149**. (esquema 63)



a) ácido *p*-toluenosulfônico catalítico, MeOH, t.a., 3 h, 74%.
esquema 63

A proteção da hidroxila secundária foi inicialmente tentada utilizando NaH como base. Todavia, além de obtermos o produto desejado **150**, tal reação também forneceu o produto secundário **151**. (esquema 64)

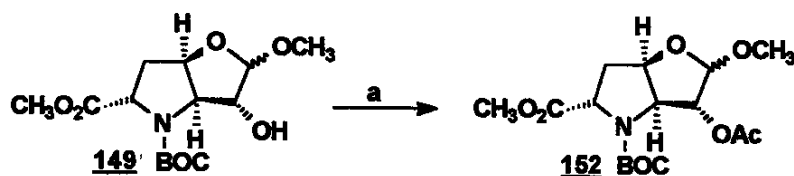


a) NaH, DMF, BnBr, t.a., 1h

esquema 64

Uma racionalização para a formação de **151** sugere que a função éster de **150** pode ter sido hidrolisada pelo NaOH, formado pela reação do NaH com traços de H₂O. Assim, o sal do ácido carboxílico formado, poderia ter sido esterificado pelo excesso de brometo de benzila presente no meio.

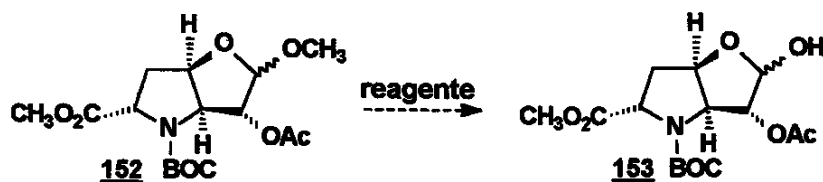
Visando contornar este problema, optamos pela proteção da hidroxila do composto **149** através de sua acetilação. Este procedimento levou à obtenção do derivado acetilado **152** em bom rendimento. (esquema 65)



a) anidrido acético, piridina, DMAP, t.a., 2 h, 87%.
esquema 65

4.6 Desproteções seletivas da hidroxila hemiacetalica a partir do composto **152**.

A partir do diol protegido **152**, a etapa seguinte estaria relacionada a uma desproteção seletiva da hidroxila ligada ao carbono anomérico, para a obtenção do lactol **153**. (esquema 66)

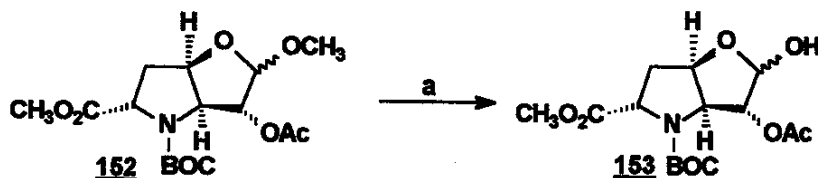


esquema 66

De acordo com Joullié ⁴³, esta etapa de desproteção seletiva da hidroxila hemiacetalica poderia ser realizada através do emprego de ácido trifluoroacético. Porém, o uso deste reagente no nosso substrato **152** também levaria ao produto de desproteção do nitrogênio, já que este método é usado como procedimento padrão para a desproteção do grupamento BOC ⁴⁵.

Deste modo, em uma primeira tentativa de desproteção, utilizamos ácido p-tolueno sulfônico (ApTS) em uma mistura de THF/H₂O. Imaginamos que, apesar do meio ser fracamente ácido nestas condições, o grupamento metoxila poderia ser protonado para a formação do íon oxônio, e a água, presente em excesso no meio reacional, atuaria como o nucleófilo.

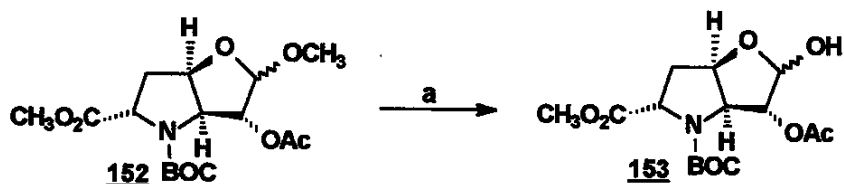
Diferentemente do que imaginávamos, este método mostrou-se pouco eficiente, já que a reação foi muito lenta e pouco material de partida foi convertido ao lactol desejado **153**. (esquema 67)



a) Ác. p-tolueno sulfônico, THF/H₂O 1:1, t.a., 24 h, 10%.

esquema 67

Uma outra tentativa, utilizamos ácido acético e H₂O numa proporção 1:1. Todavia, novamente a conversão não foi satisfatória, levando a baixos rendimentos do produto **153**, mesmo aumentando-se o tempo de reação e a temperatura. (esquema 68)



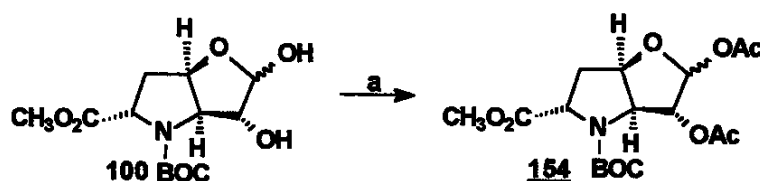
a) AcOH/H₂O (1:1), 50°C, 20%, 24, 48 e 36 h.

esquema 68

Diante destes resultados, chegamos à conclusão de que o grupamento metoxi não seria o melhor grupo de proteção para a hidroxila hemiacetalica, já que este só poderia ser eliminado seletivamente em um meio fortemente ácido, e tais condições deveriam ser evitadas para o nosso substrato.

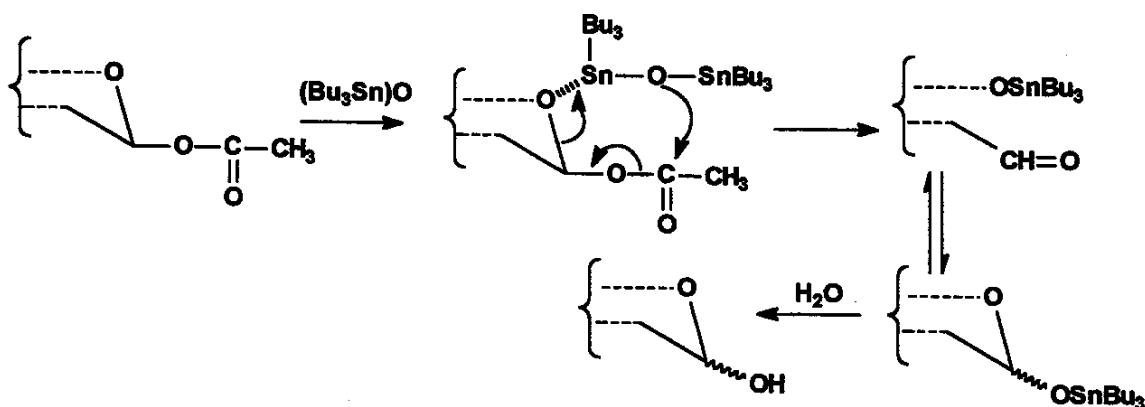
Consequentemente, decidimos mudar o grupo de proteção da hidroxila ligada ao carbono anomérico por um grupamento mais lábil, o qual pudesse ser eliminado posteriormente sob condições brandas.

Assim, voltamos ao diol **100** que foi diacetilado, sob condições padrão, levando à formação do diacetato **154** em ótimo rendimento (95%). (esquema 69)



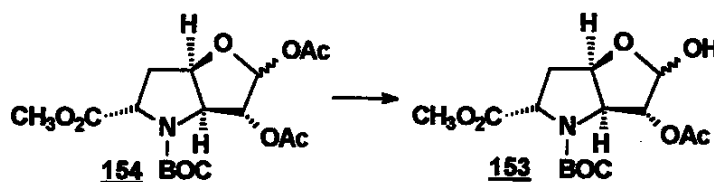
a) anidrido acético, piridina, DMAP, t.a., 5 h, 95%
esquema 69

Investigações a respeito da química de glicosídeos poliacetilados revelaram o uso do óxido de bis-tributil-estanho (BBTO) ⁴⁶ como um reagente amplamente utilizado na desacetilação seletiva do carbono anomérico. (esquema 70)



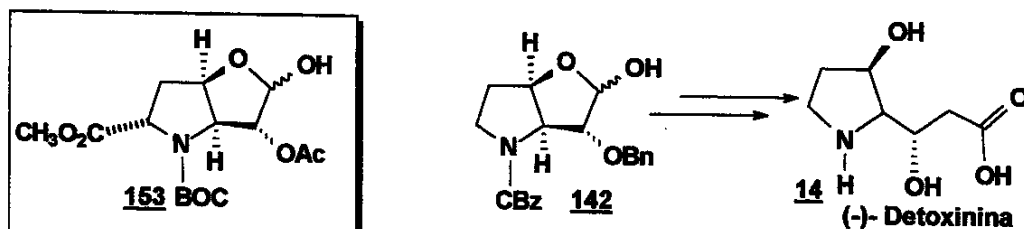
esquema 70

A partir desta informação, o diacetato **154** foi submetido à reação com BBTO, levando à obtenção do lactol esperado **153**, de forma seletiva, e em bom rendimento. (esquema 71)



a) BBTO, MeOH, 50°C, 6 h, 77%
esquema 71

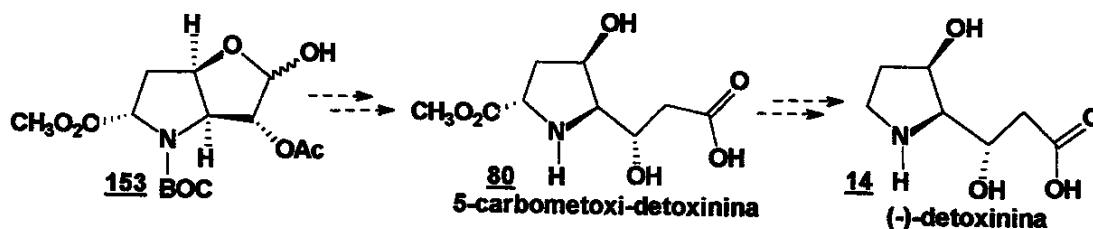
O composto **153** se apresenta um como análogo estrutural de **142** ⁴³, o qual é um precursor da (-)-detoxinina **14**. (esquema 72)



esquema 72

Os resultados obtidos até aqui, permitiram desenvolver uma estratégia eficiente para a obtenção de um importante intermediário **153**, que, muito provavelmente permitirá a síntese de derivados da (-)-detoxinina **14** e ainda de outros compostos com potencial atividade biológica.

Em etapas que serão estudadas futuramente, pretendemos fazer reações análogas à metodologia desenvolvida por Joullié com o substrato **153**, visando a síntese da 5-carbometoxi-(-)-detoxinina **80** e também realizar estudos a respeito das condições de descarboxilação para o composto **80**, contribuindo, desta forma, para mais uma síntese total da (-)-detoxinina **14** ou da 5-carbometoxi-detoxinina **80**, um interessante análogo que incorpora um α - e um γ -aminoácido. (esquema 73)



esquema 73

Capítulo 6

Introdução **(parte II)**

6. INTRODUÇÃO – PARTE II

6.1 Reações fotoquímicas :

Fotoquímica é o estudo dos processos físicos, ou das mudanças químicas, que ocorrem nas moléculas orgânicas através da absorção de radiação ultravioleta ou visível, levando à formação de intermediários excitados.

Como estas moléculas foto-excitadas são altamente energéticas, a reatividade do estado excitado de uma determinada molécula será diferente da reatividade da mesma no estado fundamental. Consequentemente, os produtos oriundos de reações fotoquímicas geralmente diferem dos produtos obtidos através de processos térmicos.

6.2. Estados excitados :

Os processos fotoquímicos estão diretamente relacionados com os aspectos que envolvem a geração, o tempo de vida e a destruição dos estados foto-excitados.

O diagrama de Jablonski ⁴⁷ (fig. 24) representa todas as transformações energéticas resultantes da absorção de radiação ultravioleta de uma dada molécula.

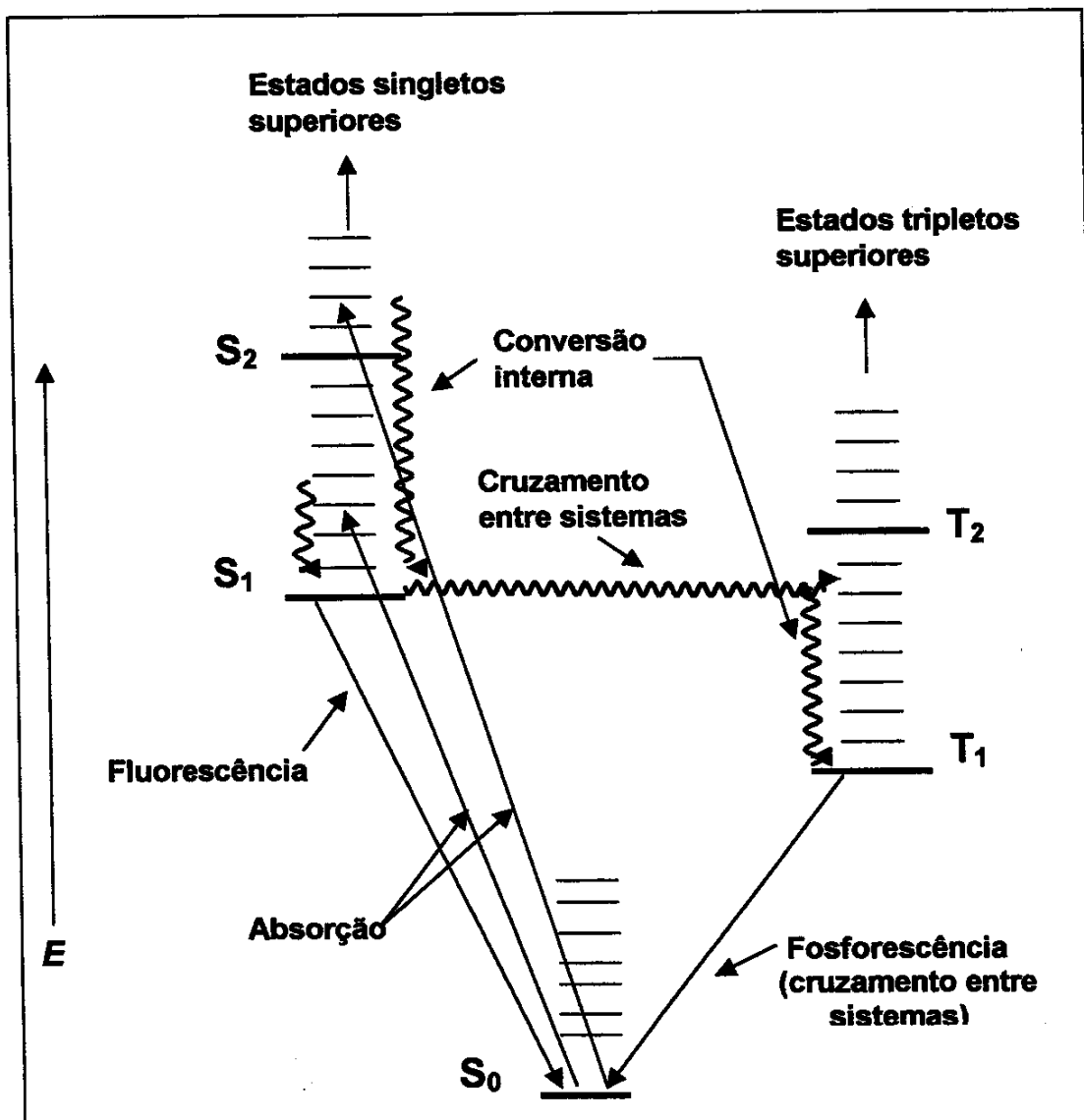


fig. 24 Diagrama de Jablonski

S_0 = estado fundamental

S_1, S_2 = estados excitados *singlete*

T_1, T_2 = estados excitados *tripleto*

Ao absorver uma determinada radiação, a molécula orgânica é inicialmente excitada a um dos estados eletrônicos excitados *singlete* (estados S_1 e S_2). Estes estados *singlets* são gerados pela irradiação direta, e todos os spins estão

emparelhados, já que todas as moléculas no estado fundamental são *singletos* (estado S_0), sendo que o processo de excitação sempre segue a lei de conservação do spin.

Se a molécula está em um estado *singlete* superior (estado S_2), ela decairá ao estado *singlete* de menor energia (estado S_1) através de uma série de transições, sem emissão de radiação, num processo denominado de *conversão interna*. O excesso de energia vibracional e rotacional que as moléculas adquirem através deste processo não radiativo é dissipado sob forma de calor, através de colisões com moléculas adjacentes.

A partir do estado *singlete* S_1 , a molécula pode ainda decair através de vários processos :

- 1) Pode perder energia e voltar ao estado *singlete* fundamental S_0 , através da emissão de radiação (fluorescência).
- 2) Pode perder energia na forma de calor (desativação térmica) e retornar a S_0 .
- 3) Pode reagir quimicamente com outras espécies presentes no meio (fotoquímica de S_1).
- 4) Pode ainda sofrer transição, sem emissão de radiação e com alteração no spin, para o estado *tripleto* excitado (T_1). Este processo é chamado de cruzamento entre sistemas e, em muitos casos, é suficientemente rápido para competir com o processo de fluorescência.

Os estados excitados *tripleto* possuem elétrons com spins desemparelhados, se comportando portanto como diradicaís de alta energia. O primeiro estado excitado *tripleto* T_1 tem uma energia menor quando comparamos com a energia do estado *singlete* S_1 , por possuir uma menor repulsão eletrônica. Deste modo, o cruzamento entre sistemas, seguido por conversão interna, será sempre um processo exotérmico. A emissão de radiação associada com a conversão de T_1 para S_0 é chamada de *fosforescência*.

As conversões *tripleto-singlete*, assim como as excitações *singlete-tripleto*, têm probabilidades pequenas de acontecerem. Consequentemente o estado excitado T_1 tem uma vida maior do que o estado excitado S_1 (os tempos de

vida são da ordem de 10^{-4} segundos), e, com isso, uma parte significativa das reações fotoquímicas ocorre a partir do estado excitado T_1 .

A tarefa do entendimento dos mecanismos envolvidos em uma reação fotoquímica por vários motivos é mais complexa quando comparada às demais reações que acontecem no estado fundamental. Existem muitas moléculas possuindo mais de um estado excitado disponível, e algumas delas chegam a possuir vários. Cada tipo de estado excitado pode ser de diferente multiplicidade, sendo os estados *singlete* e *triplete* os mais importantes deles.

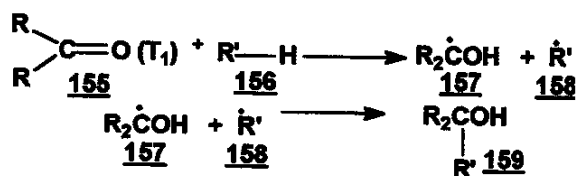
Um dos grandes desafios é definir em qual estado excitado estaria o reagente “reativo” para uma determinada reação, pois um mesmo produto pode ser formado a partir de diferentes tipos de estados excitados, ou ainda a partir de um único estado excitado, porém através de mais de um mecanismo.

6.3 Reações fotoquímicas de compostos carbonilados:

Durante muitos anos, uma considerável atenção foi dirigida ao entendimento da química de compostos eletronicamente excitados a partir de cetonas alifáticas, cíclicas ou acíclicas ⁴⁸. A análise dos dados obtidos nestas pesquisas revelou que cetonas alifáticas podem sofrer pelo menos quatro tipos de reações diferentes, tais como: a) fotoredução, b) fotoredução intramolecular (ou clivagem do tipo Norrish II), c) clivagem α (ou clivagem do tipo Norrish I), e d) fotocicloadição à olefinas (reação de Paternó-Büchi).

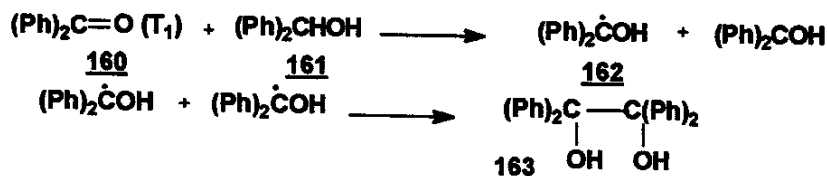
6.3.a Reação de fotoredução

A reação de fotoredução de compostos carbonilados **155**, na grande maioria dos casos, ocorre via um estado intermediário excitado *triplete* (T_1). Neste estado excitado, as moléculas reagem através da abstração do hidrogênio de um substrato do tipo RH, **156**, para fornecer um radical hidroximetil **157** e um radical $R^\cdot$ **158**. Os produtos da reação final **159** são formados pela combinação dos radicais formados. (esquema 74)



esquema 74

Em casos mais simples, onde o substrato RH é um álcool derivado da cetona que foi fotolisada, somente um produto é formado. Tomando-se como exemplo a fotoredução da benzofenona **160** pelo benzidrol **161** derivado ⁴⁸, apenas uma espécie de radical **162** na etapa de abstração é formado, a subsequente combinação destes radicais leva à formação do benzopinacol **163** como único produto (esquema 75)

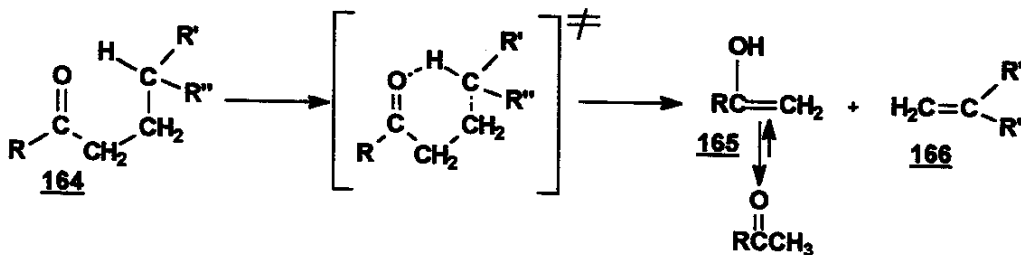


esquema 75

6.3.b Fotoredução intramolecular (Reação de Norrish II)

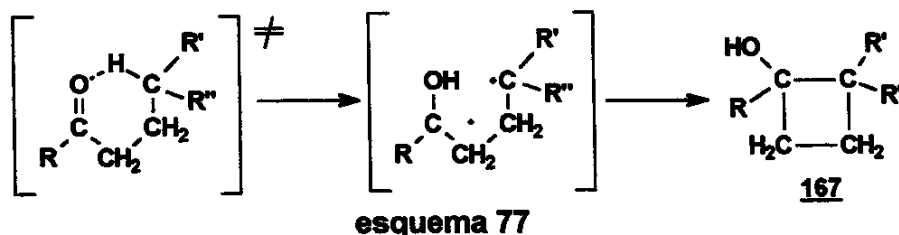
O processo de fotoredução intramolecular ou Reação de Norrish II, também acontece via estado excitado *tripleto* T₁. Tal processo envolve um estado de transição cíclico de seis membros **164**, no qual um átomo de hidrogênio ligado ao carbono γ da cetona, é transferido ao átomo de oxigênio do grupo carbonila. A formação dos produtos **165** e **166** da reação ocorre com as consecutivas quebras das ligações Cα-Cβ, Cγ-H, C=O e a formação das novas ligações O-H e Cβ-Cγ.

No caso de compostos alifáticos acíclicos os produtos formados são olefinas e metil-cetonas. (esquema 76)



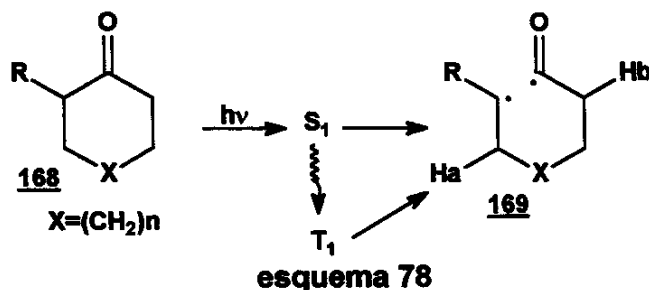
esquema 76

Em alguns casos, estes compostos podem ainda sofrer uma abstração do hidrogênio de forma intramolecular para fornecer derivados do ciclobutanol 167. (esquema 77)

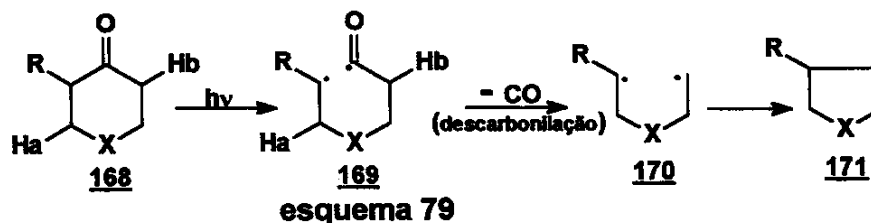


6.3.c Reação fotoquímica de clivagem α (Reação de Norrish I)

As cetonas 168, excitadas ao estado excitado *singlete* (S_1), *ou* *tripleto* (T_1), podem facilmente sofrer clivagem α levando à formação de intermediários acil-alkil-diradicalares 169. (esquema 78)

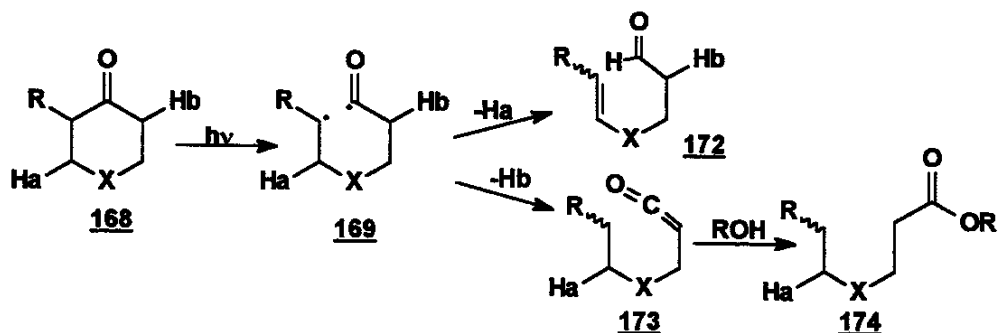


Em geral, esta α -clivagem ocorre na ligação entre o carbono mais substituído e o grupo carbonila excitado e, dependendo das características estruturais da cetona utilizada, o diradical 169 pode sofrer uma descarbonilação para levar à formação de um outro diradical 170, que, por sua vez, pode ciclizar a 171. (esquema 79)



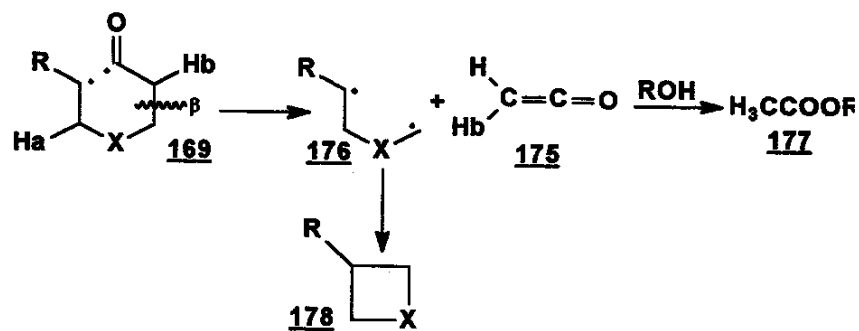
Em geral, esta foto-decarbonilação de alcanonas em solução é observada somente quando o diradical formado é altamente estabilizado.

Além da descarbonilação, o intermediário diradical **169** pode sofrer abstração dos prótons H_a e H_b levando à formação dos produtos **172** e **173**, respectivamente. O ceteno **173** pode ser, posteriormente, capturado em solventes alcoólicos nucleofílicos para fornecer o éster **174**. (esquema 80)



esquema 80

O intermediário **169** pode também sofrer clivagem da ligação β resultando na formação de um fragmento ceteno **175** e um outro diradical **176**. O ceteno **175** é eficientemente capturado em solventes nucleofílicos (álcoois e aminas) para fornecer o éster **177**, enquanto que o diradical **176** pode ciclizar a **178**. (esquema 81)



esquema 81

O último tipo de reação derivada de uma clivagem α está relacionada à reação de cicloexpansão. Esta reação, juntamente com as reações de fotocicloadição, foi mencionada anteriormente (Parte I, cap. 4) e (Parte II, cap. 8) e iremos discuti-las de forma mais detalhada a seguir :

6.3.c.I Reação de foto-cicloexpansão de ciclobutanonas

6.3.c.I a) Estados excitados de ciclobutanonas

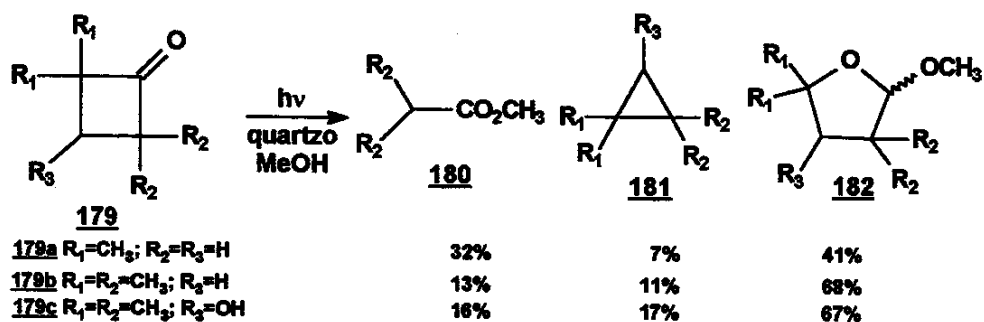
Ciclopentanona, acetona e ciclohexanona, quando excitadas, sofrem cruzamento $S_1 \rightarrow T_1$ com uma taxa constante de $4 \times 10^8 s^{-1}$. O rendimento quântico ϕ_{st} , para este tipo de cruzamento inter-sistemas, chega a ser igual à unidade (1) para estas cetonas, um valor dez vezes maior quando comparados com as ciclobutanonas ⁴⁹.

A análise do valor do rendimento quântico de fosforescência ϕ_f de ciclobutanonas mostra-se muito baixo e, com isso, pôde-se chegar à conclusão de que, alguns processos permitidos para as ciclobutanonas no estado excitado *singlete* S_1 , não são disponíveis para o estado excitado *singlete* S_1 de ciclopentanonas, ou seja, ciclobutanonas são muito mais reativas no estado excitado *singlete* S_1 do que as outras cetonas. Esta tendência pode ser racionalizada através da maior tensão angular interna existente nas estruturas de ciclobutanonas, que provavelmente favorece uma tendência predissociativa da molécula no estado S_1 , facilitando assim a clivagem α .

6.3.c.I b) Reações fotoquímicas de ciclobutanonas

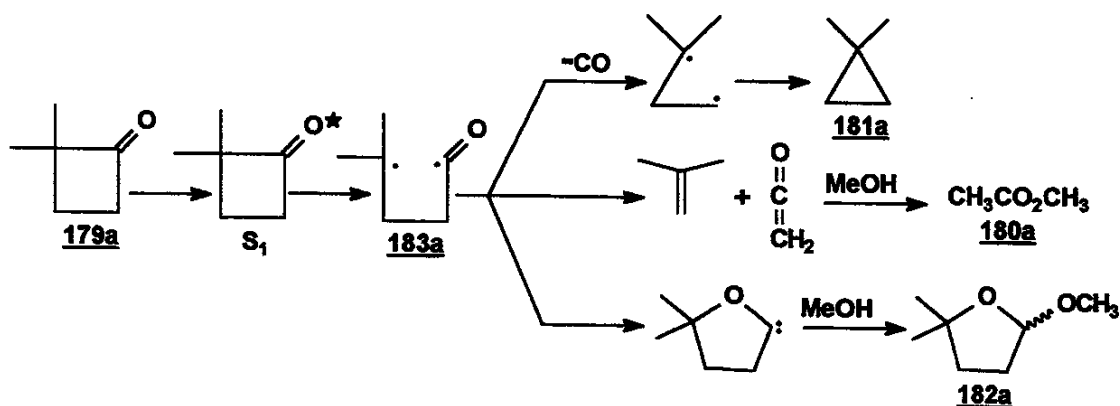
1) Formação do acil-alquil-diradical :

Turro ⁵⁰ investigou as transformações fotoquímicas de ciclobutanonas alquil-substituídas **179a-c** em solução metanólica e observou a formação de três produtos, correspondentes à β -clivagem **180a-c** e à clivagem α , com produtos de descarboxilação **181a-c** e de expansão do anel **182a-c**. A seletividade da clivagem α foi também uma questão a ser considerada, já que esta ocorreu exclusivamente no lado mais substituído do grupo carbonílico. (esquema 82)



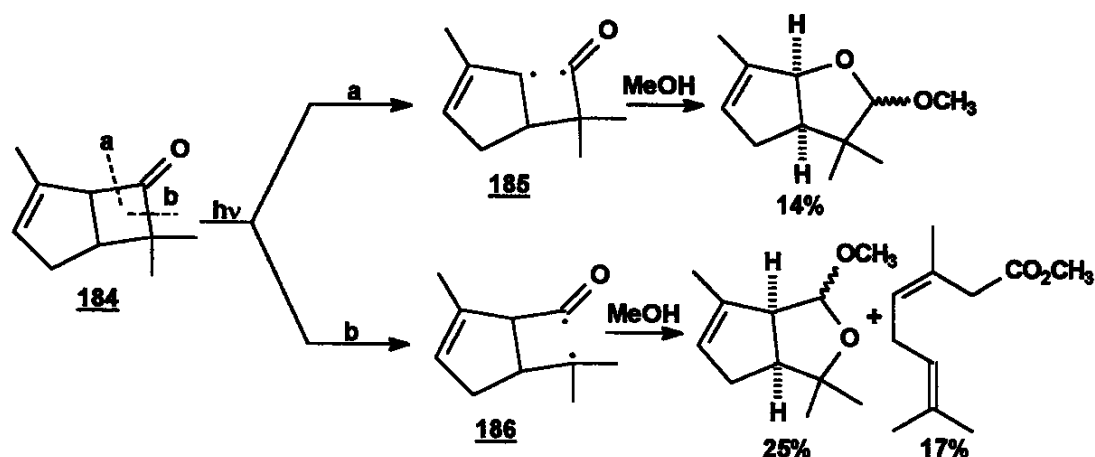
esquema 82

Uma racionalização mecanística para estes resultados pode ser explicada através da excitação inicial da ciclobutanona **179a**, seguida pela clivagem α , para levar à formação do acil-alquil-diradical **183a**. A subsequente decomposição deste intermediário **183a** levaria, então, às formações do éster **180a** (via ceteno), do ciclopropano **181a** e do acetal **182a**. (esquema 83)



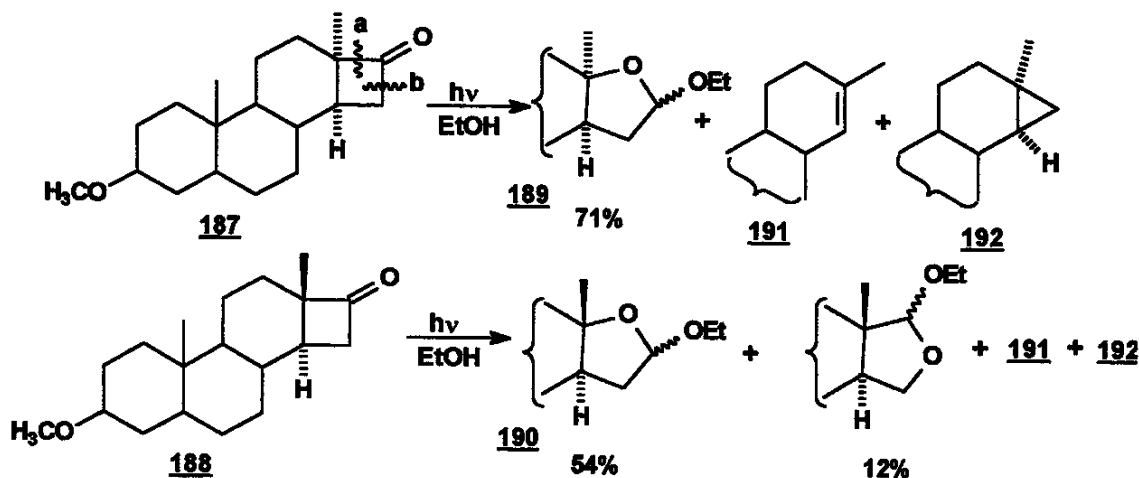
esquema 83

A possível formação do intermediário acil-alquil-diradical nas reações fotoquímicas de ciclobutanonas tem intrigado muitos pesquisadores. Erman ⁵¹ observou que a clivagem α poderia ocorrer nos dois lados do grupo carbonílico fotoexcitado (clivagem a e b) durante a irradiação da biciclo-[3.2.0]-heptenona **184**, desde que estas clivagens fossem capazes de fornecer espécies estabilizadas, como no caso de **185** e **186**. (esquema 84)



esquema 84

A possibilidade de livre rotação do acil-alquil-diradical foi descartada através do trabalho de Quinkert⁶² durante a irradiação dos compostos **187** e **188** na presença de etanol. Os acetais cíclicos **189** e **190** foram isolados como os produtos principais nos dois casos, em adição aos produtos de β -clivagem **191** e de descarbonilação **192**. (esquema 85)

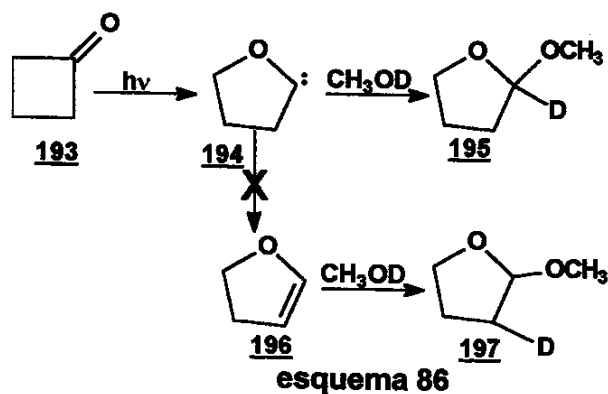


esquema 85

Nos dois casos a junção dos anéis permaneceu intacta nos produtos formados, mesmo na estrutura termodinamicamente menos favorecida da fusão trans do anéis C/D excluindo qualquer possibilidade sobre a rotação livre do diradical formado e sugerindo um mecanismo concertado.

II) Formação do oxacarbeno :

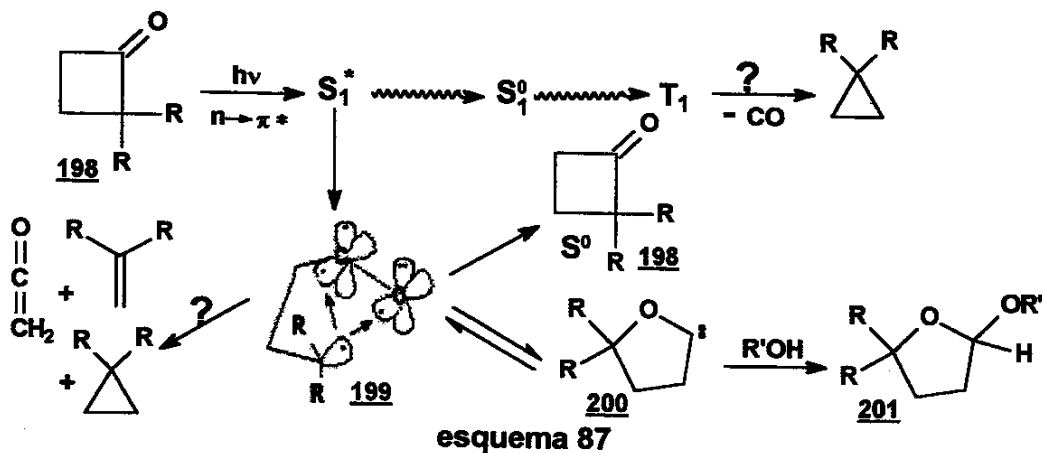
Yates⁵³ foi o primeiro a sugerir que a formação de acetais com anéis expandidos, a partir de cetonas em solventes alcoólicos, deveria proceder através da formação de um intermediário oxacarbeno. Esta teoria foi corroborada através da irradiação da ciclobutanona **193** em metanol deuterado, que levou à formação exclusiva do acetal **195**. (esquema 86)



Este fato também descartou a possibilidade de que o oxacarbeno **194** formado pudesse sofrer uma isomerização ao diidrofurano **196**. Pois o acetal **195** obtido exclusivamente a partir da irradiação de **193**, difere do acetal **197** que deveria ser obtido a partir de uma reação de adição ao diidrofurano **196**.

III) Conclusões mecanísticas :

As considerações de todas as evidências mecanísticas estão mostradas no esquema abaixo. (esquema 87)



A excitação ($n \rightarrow \pi$) do estado fundamental da cetona **198** (S_0) produz um estado excitado *singlete* contendo energia “vibracional” (S_1^*). A partir deste estado, a tensão do anel facilita a predissociação a um estado de transição intermediário **199**, porém uma relaxação vibracional ao estado S_1^0 pode também ocorrer. Alternativamente, algumas moléculas no estado S_1^0 sofrem um cruzamento inter-sistemas ao estado *tripleto* (T_1).

A teoria que sugere a existência de um estado de transição “diradicalar” **199** como o precursor do intermediário oxacarbeno **200**, é baseada no fato de que a reação de ciclo-expansão é estereosseletiva. O oxacarbeno **200** formado é capturado irreversivelmente, por um solvente prótico, para fornecer o acetal correspondente **201**.

O estado de transição **199** poderia também sofrer uma β -clivagem e/ou descarbonilação, embora nenhuma evidência definitiva para estas transformações em solução tenham sido obtidas, e ainda poderia se decompor à ciclobutanona de partida **198**.

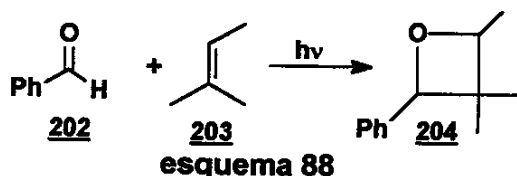
Com relação ao mecanismo descrito acima, os efeitos de tensão angular observados nas ciclobutanonas podem ser interpretados sob três aspectos: a) o aumento da tensão angular facilitaria a dissociação ao estado de transição **199**. b) O aumento da tensão angular deslocaria o equilíbrio em favor de **200**. c) fatores que contribuem com o aumento da tensão angular podem diminuir a viabilidade de reações de competição (por exemplo, descarbonilação e/ou cicloeliminação).

6.3.d Reações de fotocicloadição à olefinas (Reação de Paternó-Büchi)

6.3.d.I Reações de fotocicloadição entre compostos carbonilados e olefinas.

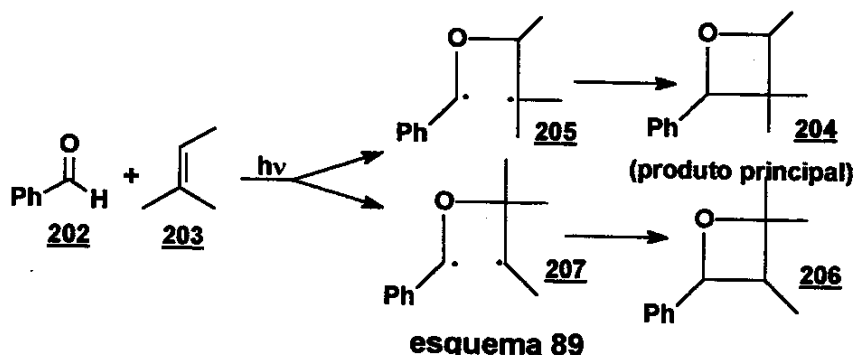
As reações de fotocicloadição podem ser definidas como a combinação de uma molécula eletronicamente excitada com uma molécula diferente no estado fundamental, para formar um foto-aduto.

As reações de fotocicloadição em sistemas carbonil-olefina levam à formação de um sistema cíclico, estruturalmente denominado de oxetanos. A fotoadição do benzaldeído **202** com o 2-metil-2-buteno **203**, relatado em 1909 por Paternó ⁶⁴, representa o experimento pioneiro na obtenção de oxetanos **204** em fotoquímica. (esquema 88)



Nas reações de fotocicloadição, entre compostos carbonílicos aromáticos e olefinas, o componente carbonílico excitado é inicialmente formado no estado *singlete* (S_1), o qual rapidamente sofre cruzamento intersistemas (ISC) para o estado excitado *tripleto* (T_1) correspondente. Para olefinas, a taxa de cruzamento intersistemas (ISC) ($k=10^8$ - 10^9 s⁻¹) é muito menor quando comparada à compostos carbonílicos aromáticos ($k=10^{10}$ s⁻¹), conseqüentemente, o estado excitado (T_1) do composto carbonílico será quase sempre o responsável pela formação do oxetano.

Quando um composto carbonílico reage com um alceno assimetricamente substituído, dois ou mais oxetanos isoméricos podem ser formados. O produto principal **204** da reação realizada por Paternó ⁶⁴ (esquema 88) foi racionalizado posteriormente por Büchi ⁶⁵ como sendo formado a partir de um intermediário 1,4-diradical. (esquema 89)



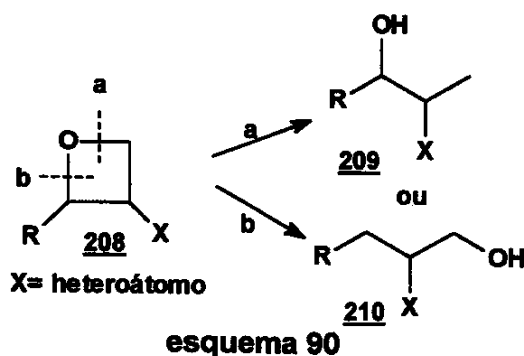
O composto carbonílico é excitado para o seu estado excitado singlete (S_1) e depois ao estado excitado tripleto (T_1) $n\pi^*$, via um cruzamento intersistemas

(ISC) rápido. A partir daí, o oxigênio se torna suficientemente eletrofílico para reagir com o alceno, gerando os intermediários 1,4-diradicais **205** e **207**.

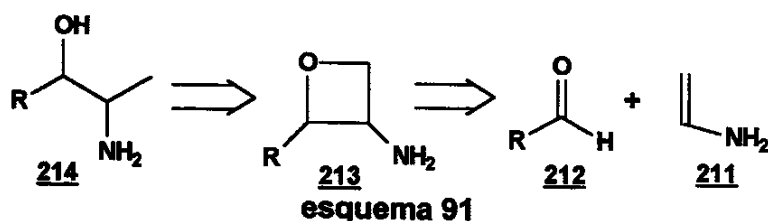
A estabilidade relativa destes diradicais é um fator determinante na formação dos produtos, assim, a formação do oxetano **204** como produto principal, confirma a proposição de que a reação ocorreu preferencialmente através do diradical terciário, e portanto mais estável.

6.3.d.II Reações de foto-cicloadição entre N-acil-enaminas e aldeídos.

Oxetanos substituídos com heteroátomos **208** são precursores versáteis que podem ser transformados em compostos 1,2-difuncionais **209** ou 1,2,3-trifuncionais **210**, através de reações de clivagem do anel. (esquema 90)



As reações de Paternó-Büchi utilizando enaminas **211** e aldeídos aromáticos **212**⁶⁶ representam uma curta e eficiente estratégia para a obtenção de 3-aminoxetanos **213**, que, por sua vez, podem ser usados na síntese de 1,2-aminoálcoois **214**. (esquema 91)



A conectividade 1,2 dos grupos funcionais no oxetano **213** refletem o caráter nucleofílico do átomo de carbono da carbonila, que passa a possuir uma polaridade inversa ("umpolung"), induzida fotoquimicamente.

Os resultados deste trabalho de Bach ⁶⁶, utilizando o benzaldeído **202** como substrato carbonilado, revelaram que enaminas e enecarbamatos N-acilados **215a-h** possuem uma dupla ligação suficientemente rica em elétrons, sendo considerados como excelentes substratos para sofrer adição à carbonila foto-excitada do benzaldeído. (esquema 92) (tabela 6)

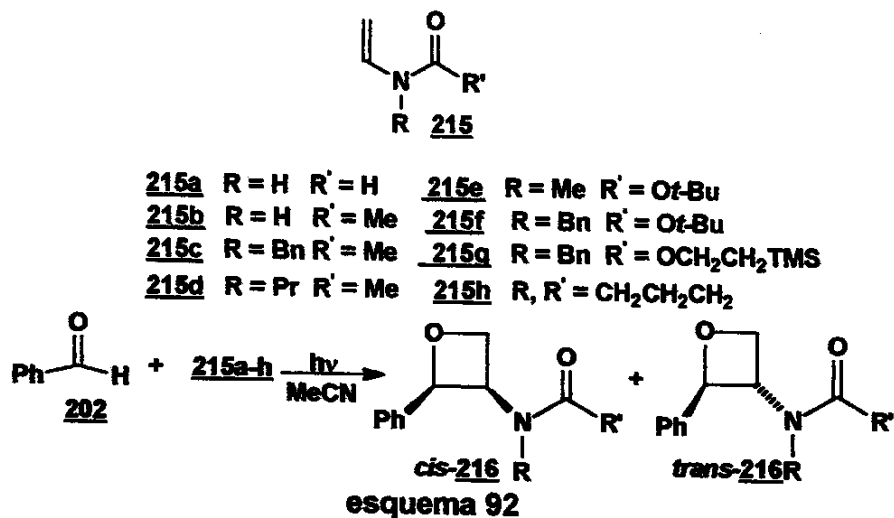


tabela 6

Composto	alqueno	tempo (h)	produto	r.d. (cis/trans)	Rendimento(%)
202	215a	18	216a	71/29	74
202	215b	120	216b	79/21	58
202	215c	14	216c	89/11	81
202	215d	14	216d	>90/10	71
202	215e	14	216e	90/10	56
202	215f	14	216f	87/13	77
202	215g	14	216g	>90/10	74
202	215h	18	216h	88/12	82

r.d = razão diastereoisomérica *cis-trans*

Os oxetanos **216** foram todos formados com bons rendimentos e com uma excelente diastereosseletividade em favor dos produtos *cis*.

De acordo com argumentos mecanísticos, a formação da ligação C-C deve ser considerada como a etapa determinante da estereosseletividade. Em alguns

casos em que o estado diradical 1D *singleto* possui apenas um curto tempo de vida, a etapa ISC do diradical *triplete* é a responsável pela diastereosseletividade.

Para que uma rápida ISC ocorra, os orbitais contendo os elétrons desemparelhados devem estar em posições ortogonais entre si e, dependendo das interações estéricas destas conformações, as taxas de ISC podem diferir significativamente. Esta diferença permite a formação preferencial de um oxetano diastereoisomérico. (fig. 25)

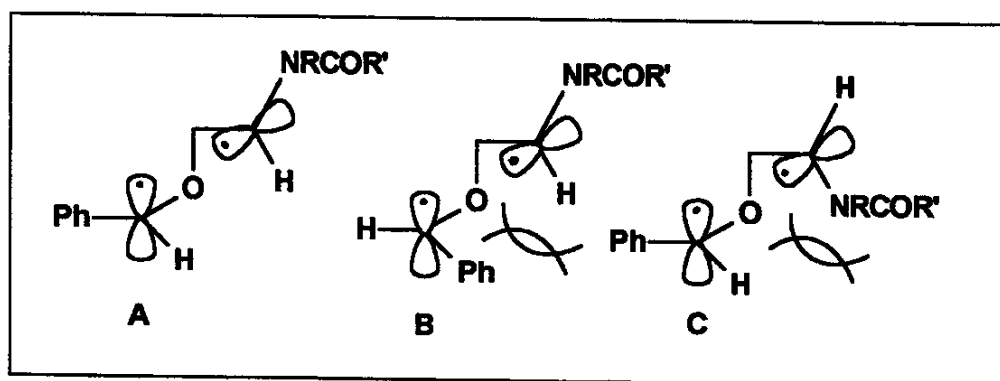


fig. 25 impedimento estérico nas conformações B e C

Na conformação A, o impedimento estérico é o menor, já que apenas átomos de hidrogênio estão próximos. Em qualquer outra conformação (B ou C), os substituintes estariam em situação congestionada, desfavorecendo estes arranjos e retardando a etapa de formação do *trans*-oxetano. O *cis*-oxetano, que é obtido através da conformação A, é conseqüentemente o produto majoritário nestas reações de foto-adição de Paternó-Buchi.

Capítulo 7

Metodologia e Estratégia Sintética (parte II)

7. METODOLOGIA E ESTRATÉGIA SINTÉTICA – PARTE II

7.1 Metodologia Utilizada

Os compostos contendo anéis oxetanos são conhecidos por exibirem significantes propriedades biológicas e farmacológicas, além da sua larga aplicabilidade sintética. (fig. 26)

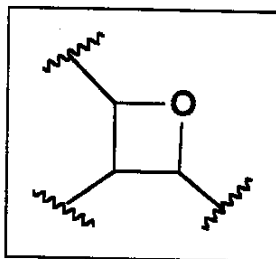


fig. 26 Anel oxetano

O mais proeminente exemplo de oxetano natural está presente na estrutura do taxol **217** (fig. 27). A importância do anel oxetano nesta molécula é visivelmente manifestada, através do grande decréscimo na atividade farmacológica, quando este é removido do composto.

Outros exemplos de oxetanos naturais incluem alguns compostos estruturalmente menos complexos, como o antiviral oxetanocina A **218** e o antibiótico oxetina **219**⁶⁷. (fig. 27)

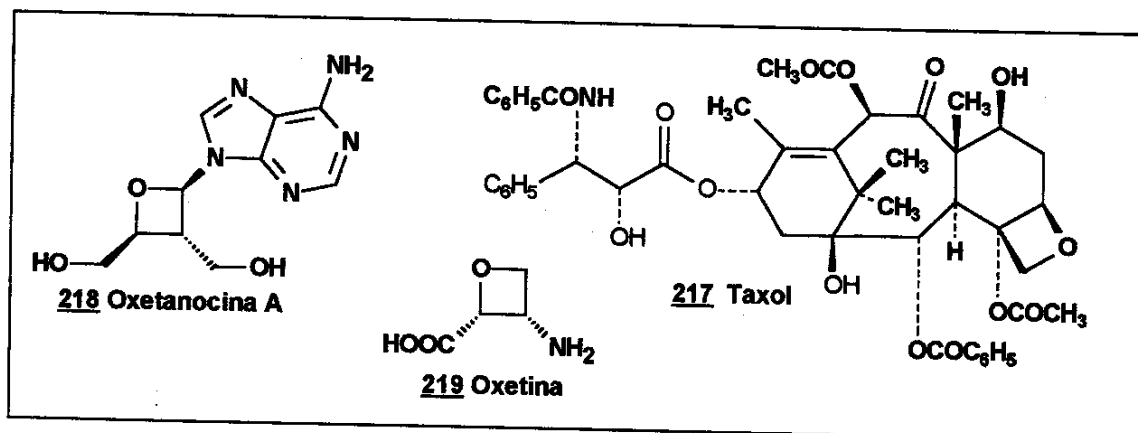
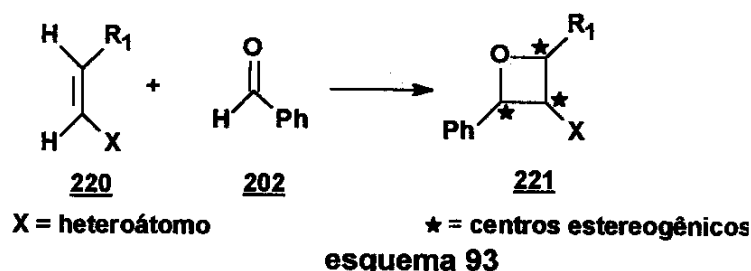


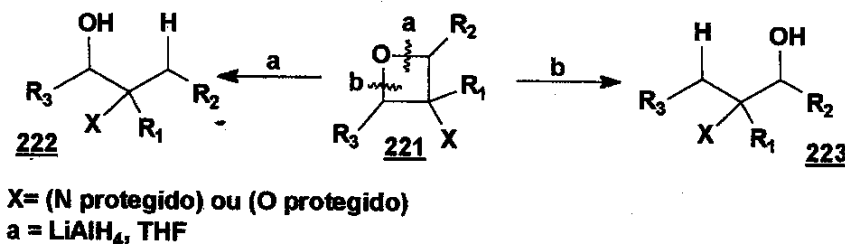
fig. 27 Oxetanos com atividade biológica

As reações de Paternó-Buchi entre compostos carbonilados e alquenos se apresenta como o método bastante eficiente para a obtenção destes compostos cíclicos, visto que as reações de substituição nucleofílica intramolecular de 3-halogeno-álcoois se mostram relativamente lentas, e sempre sujeitas à competição com reações de eliminação, devido à alta tensão angular para a formação de um anel de quatro membros. Por outro lado, as adições térmicas [2+2] só se tornam possíveis através da combinação de fortes doadores e receptores de elétrons ⁵⁸.

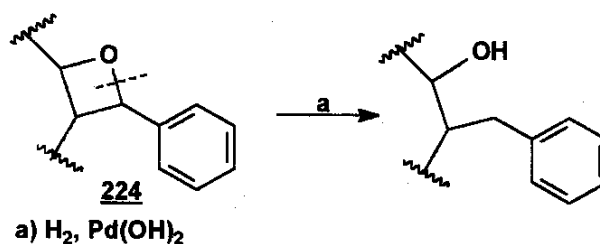
Um outro aspecto relevante, do ponto de vista sintético, está relacionado ao uso de alkenos substituídos com heteroátomos **220** com o benzaldeído **202**, permitindo a formação de compostos heterocíclicos **203** com alta diastereoseletividade, e sempre com a formação de três centros estereogênicos ⁵⁷. (esquema 93)



O anel oxetano formado pode ainda ser clivado através de dois modos diferentes, para gerar os álcoois **222** e **223** com seus respectivos centros estereogênicos intactos. A preferência de uma clivagem em detrimento à outra, está sempre condicionada ao reagente utilizado, aos substituintes do carbono α -oxigênio, e ainda às condições reacionais empregadas ⁵⁷. (esquema 94)



Os 2-ariloxetanos **224** estão propensos a uma clivagem redutiva diretamente na ligação entre o oxigênio e o carbono benzílico através de uma reação de hidrogenólise (modo de clivagem b). O catalisador de Pearlman- $\text{Pd}(\text{OH})_2$ é necessário neste tipo de reação, principalmente quando da utilização de substratos sensíveis a meio ácido. (esquema 95)

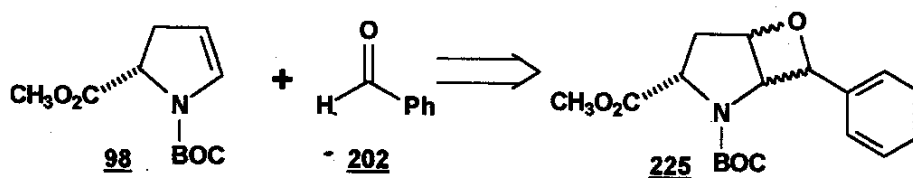


esquema 95

Consequentemente, em combinação com o procedimento de fotocicloadição de Paternó-Büchi e a subsequente clivagem, as reações entre alquenos e compostos carbonilados sempre conduzirão a produtos oriundos de uma carboidroxilação formal.

7.2 Estratégia Sintética

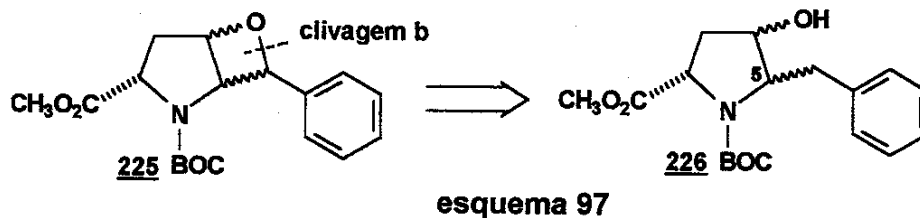
Com a intenção de estendermos mais uma vez a aplicação sintética de enecarbamatos endocíclicos quirais derivados da L-prolina/ácido L-pirolglutâmico, a segunda parte desta tese trata de estudos preliminares sobre a estereosseletividade facial envolvida na reação fotoquímica de Paternó-Büchi, entre o benzaldeído **202** e o enecarbamato **98**, para a formação de 3-aminooxetanos **225**. (esquema 96)



esquema 96

Estes compostos bicíclicos **225** seriam clivados através de um procedimento adequado para levar à obtenção de aminoálcoois **226**, derivados da

4-hidroxi-prolina, com um elemento de restrição conformacional em C-5. (esquema 97)



A síntese destes aminoácidos conformacionalmente restringidos ganhou um considerável interesse nos últimos anos, devido à sua utilização como uma ferramenta útil nos estudos de biologia molecular para o entendimento dos processos moleculares, já que as restrições conformacionais podem alterar a seletividade e a afinidade destes aminoácidos por seus receptores celulares.

Os aminoálcoois **226**, derivados da 4-hidroxi-prolina e restringidos em C-5 com um grupamento benzila, são alvos sintéticos importantes dentro da linha de pesquisas relacionada com aminoácidos conformacionalmente restringidos desenvolvida no nosso grupo ^{19b}. Face a tal importância, a síntese destes aminoácidos também tem sido tentada através de uma outra metodologia e em um outro projeto de pesquisa ⁵⁹.

Capítulo 8

Resultados e Discussão (parte II)

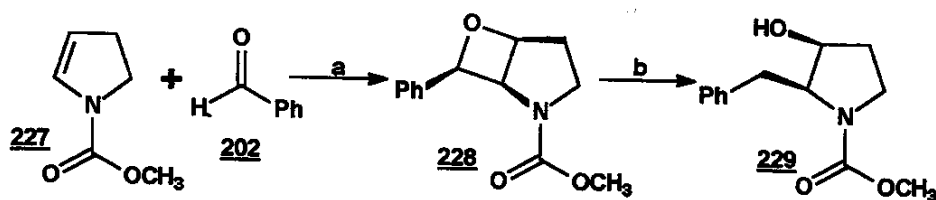
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO– PARTE II

8.1 Reação de Fotocicloadição de Paternó-Büchi entre o Enecarbamato Endocíclico Quiral 98 e Benzaldeído 202.

Como já havia um grande interesse de grupos de pesquisa na aplicação da reação de Paternó-Büchi utilizando enecarbamatos como substrato, resolvemos estudar a diastereosseletividade facial envolvida nesta reação, através do uso de enecarbamatos com um substituinte em C-5, e observar a influência deste grupamento na formação dos oxetanos.

Paralelamente ao nosso trabalho, Bach ⁶⁰ descreveu recentemente estudos preliminares sobre a diastereosseletividade facial envolvida nas reações de Paternó-Büchi entre enaminas N-aciladas (enamidas) e o benzaldeído.

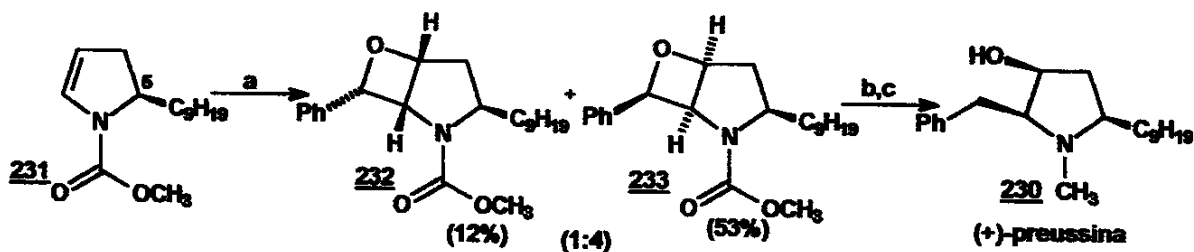
O enecarbamato cíclico 227 reagiu com o benzaldeído 202 para levar à formação do biciclo 228. Este oxetano 228 foi clivado, sob condições padrão, para fornecer o aminoálcool derivado 229. (esquema 98)



a) $h\nu$, CH_3CN , 56% // b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 94%

esquema 98

Logo em seguida, o mesmo autor ⁶¹ usou da mesma metodologia durante a síntese da (+)-preussina 230, onde utilizou o enecarbamato 231, substituído em C-5, e obteve os oxetanos 232 e 233 com razoável e surpreendente diastereosseletividade (~1:4), já que o produto principal formado é derivado de uma adição do benzaldeído no mesmo lado grupamento substituinte em C-5. (esquema 99)

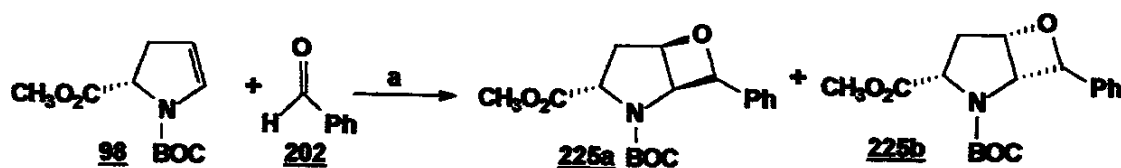


a) PhCHO, hv, MeCN, 65% b) H_2 , $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, MeOH, 25°C, 3.5 h, 81% c) LiAlH_4 , THF, 66°C, 2.5 h, 91%.

esquema 99

Diante destes resultados, decidimos submeter o enecarbamato **98**, que em princípio possui um grupo carbometoxi em C-5, ao invés de um grupo alquílico, às condições de fotocicloadição de Paternó-Büchi com o benzaldeído **202**, através de irradiação ultravioleta e verificar a influência do grupamento carbometoxi, na diastereosseletividade facial desta reação.

A solução da amostra foi irradiada em um tubo de quartzo, e a reação foi acompanhada por CG, até o total consumo do benzaldeído (4 h). A mistura reacional bruta (não-tratada) mostrou-se como uma mistura de três produtos, e, após cromatografia, apenas dois deles puderam ser caracterizados como os oxetanos diastereoisoméricos desejados **225a** e **225b**. O terceiro produto sofreu decomposição na coluna cromatográfica. (esquema 100)



a) H_3CCN , hv, t.a., 4h, 65%

Proporção diastereoisomérica 1,2:1,0
sem determinação do diastereoisômero majoritário

esquema 100

A mistura diastereoisomérica dos oxetanos **225a** e **225b** foi obtida com um rendimento total de 65%, numa proporção de 1,2:1,0, através da análise por CG. Estes compostos foram então separados por cromatografia em coluna.

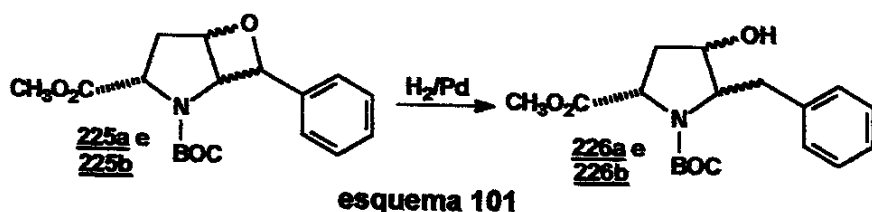
Devido à proximidade de absorções dos prótons e ainda à presença de rotâmeros, fato que aumentou a complexidade dos espectros de RMN ^1H , a

determinação da estereoquímica de tais compostos não foi possível nesta etapa e, a identificação do produto majoritário, dentre os dois oxetanos, teve que ser adiada.

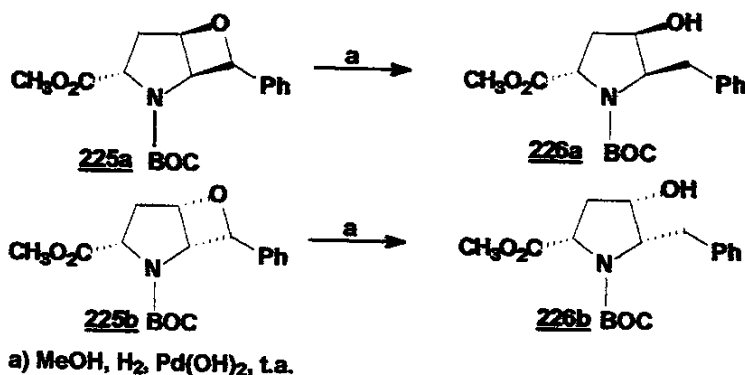
Tais estereoquímicas só foram definidas depois da derivatização das mesmas, como discutiremos a seguir.

8.2 Síntese de análogos da 4-hidroxi-prolina substituídos em C-5.

Partimos então para os estudos relacionados com a clivagem dos anéis oxetanos **225a** e **225b**, visando a obtenção dos aminoálcoois derivados **226a** e **226b**. Tais compostos seriam análogos estruturais da 4-hidroxi-prolina com um elemento de restrição conformacional (uma benzila) na posição 5. (esquema 101)



A hidrogenólise dos dois oxetanos **225a** e **225b** já separados cromatograficamente, foi feita sob catálise por paládio, e os aminoálcoois derivados **226a** e **226b** foram obtidos em bons rendimentos (73% e 85%) respectivamente. (esquema 102)



Devido a uma melhor resolução do espectro de correlação homonuclear bidimensional (COSY) do aminoálcool mais polar **226a**, as atribuições das absorções dos hidrogênios pôde ser determinada. (fig. 28)

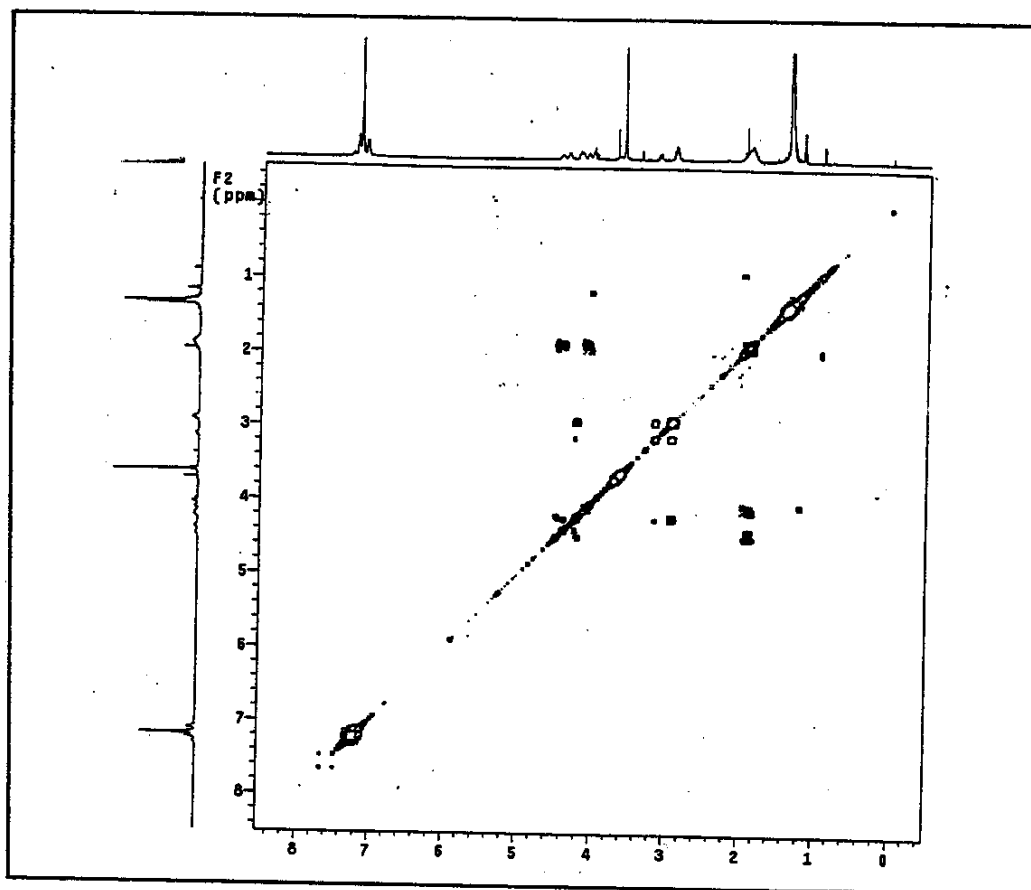


fig. 28 Espectro de COSY do aminoálcool **226a**

Através da análise deste espectro pudemos observar a correlação entre os hidrogênios metilênicos H-3 e H-3' (δ 1,88-1,97) com o próton H-2 (δ 4,05-4,11) e com o próton H-4 (δ 4,42-4,44). O próton H-5 (δ 4,26), por sua vez, possui correlação com os prótons benzílicos (δ 3,4-3,6) e com o próton H-4 (δ 4,42-4,44).

Assim, as faixas de absorção dos hidrogênios dentro da estrutura prevista foram atribuídas como sendo : (fig. 29)

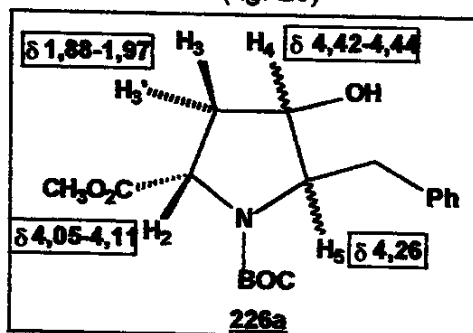


fig. 29 Deslocamentos químicos dos prótons de **226a**

A partir destas informações e por analogia, as atribuições para os prótons referentes ao outro aminoácido **226b**, também pôde ser confirmada por RMN ^1H como sendo : (fig. 30)

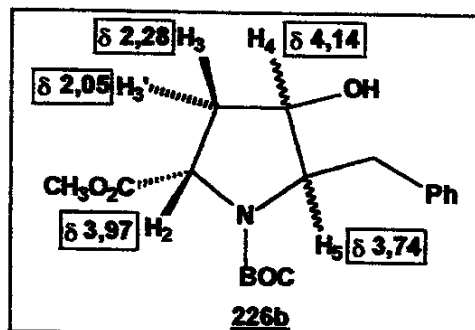


fig. 30 Deslocamentos químicos dos prótons de **226b**

O próximo passo seria a determinação da estereoquímica relativa dos hidrogênios nos centros C-4 e C-5, e para isso, submetemos o composto **226a** a um experimento de n.O.e diferencial. Todavia, devido à proximidade dos sinais no espectro de RMN ^1H , referentes aos prótons H-2, H-4 e H-5, e ainda à presença de rotâmeros, este experimento não foi conclusivo para o aminoácido.

Decidimos utilizar o outro diastereoisômero **226b** para tal experimento já que no espectro de RMN ^1H de **226b**, os sinais em campo baixo se mostravam mais separados.

Ao irradiarmos o hidrogênio metilênico H-3' (δ 2,05), observamos uma diferença de n.O.e significativa com o outro hidrogênio metilênico H-3 (δ 2,28, 12,4 %), e duas pequenas diferenças de n.O.e, uma com o hidrogênio H-2 (δ 3,97, 1,6 %) e outra com o hidrogênio H-4 (δ 4,14, 1,4%).

Tais dados nos levaram a atribuição de uma relação *trans*, do hidrogênio H-3' com os hidrogênios H-2 e H-4. (fig. 31)

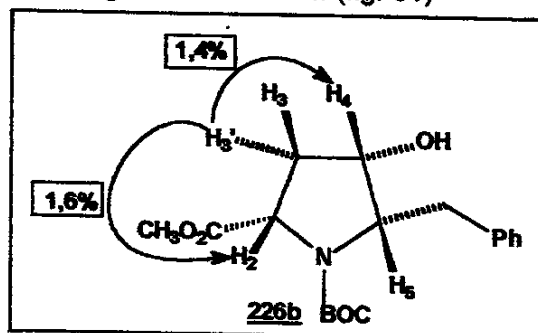


fig. 31 Experimento de n.O.e de **226b** – Irradiação em H-3'

Esta proposição foi corroborada após irradiarmos o outro hidrogênio metilênico, H-3 (δ 2,28). (fig. 32)

Através deste outro experimento, pudemos observar um valor de diferença de n.O.e maior em relação aos hidrogênios H-2 (4,5 %) e H-4 (6,8 %), e ainda um pequena diferença com o próton H-5 (1,5 %). Baseados nestes dados podemos indicar a relação *cis*, entre H-3 e os prótons H-2, H-4 e ainda H-5.

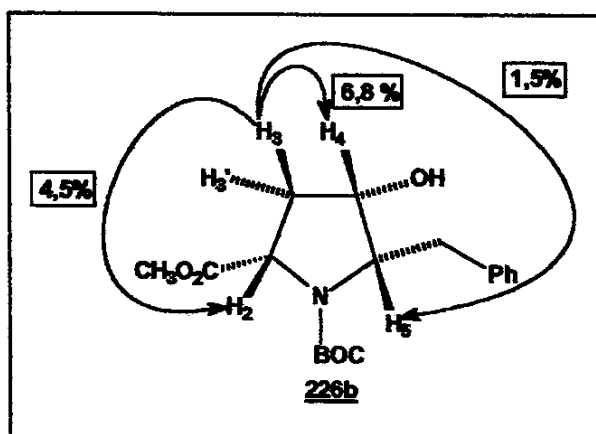


fig. 32 Experimento de n.O.e. de 226b – irradiação em H-3

A partir destas determinações, pudemos chegamos à seguinte racionalização : se os prótons H-4 e H-5 serão sempre *cis*, por razões mecanísiticas, e, os prótons H-2 e H-4 são *cis* por n.O.e, podemos afirmar que os pótons H-2 e H-5 também devem ter uma relação *cis*. Portanto, a estereoquímica dos substituintes em C-4 e C-5 deverá ser *syn* em relação ao grupamento carbometoxi em C-2.

Apesar da baixa diastereosseletividade encontrada (~1:1) em relação ao trabalho de Bach ⁶¹ (~4:1), o lado preferencial para o ataque do benzaldeído se deu novamente do mesmo lado do grupamento substituinte em C-2, levando à formação do oxetano majoritário *syn* 225b. No nosso caso porém, o grupamento carbometoxi induziu a um favorecimento maior na formação do diastereoisômero *anti*, em relação aos resultados obtidos por Bach.

Com o intuito de conseguirmos uma maior estereosseletividade facial nesta reação de fotocicloadição entre enecarbamatos endocíclicos quirais e o benzaldeído, e ainda de obter resultados que nos propiciem a um melhor entendimento sobre o mecanismo destas reações de fotocicloadição, os

nossos objetivos futuros estarão baseados na síntese de outros enecarbamatos, os quais deverão conter diferentes substituintes em C-5, que nos propiciem uma maior estereosseletividade facial durante a obtenção dos oxetanos derivados, e, a partir destes, sintetizarmos aminoálcoois/4-hidroxi-prolinas relevantes bioquimicamente.

Capítulo 9

Conclusão

(parte II)

9. CONCLUSÃO – PARTE II

A síntese de derivados conformacionalmente restringidos da 4-hidroxi-prolina contendo um grupo 5-benzila, foi realizada através da utilização do enecarbamato endocíclico quiral **98** como substrato de partida.

A reação de foto-cicloadição de Paternó-Büchi entre o enecarbamato endocíclico **98** e o benzaldeído **202**, mostrou-se eficiente e requereu um tempo de irradiação relativamente curto (4h), quando comparada com as reações de foto-cicloadição entre N-acil-enaminas e benzaldeído relatadas na literatura.

Os oxetanos diastereoisoméricos **225a** e **225b** foram obtidos em rendimentos razoáveis e com uma baixa e surpreendente diastereosseletividade de 1,2:1. O oxetano *syn* foi obtido de forma majoritária, através de um ataque do benzaldeído do mesmo lado do anel que estava ligado o grupamento carbometóxi.

Os oxetanos **225a** e **225b** foram clivados através de uma reação de hidrogenólise para fornecer os aminoálcoois conformacionalmente restringidos **226a** e **226b** em ótimos rendimentos.

Estes aminoálcoois **226a** e **226b** foram analisados extensivamente por experimentos de COSY e n.O.e. diferencial, permitindo a avaliação da estereoquímica destes diastereoisômeros na reação de foto-cicloadição de Paternó-Büchi.

Capítulo 10

Parte Experimental

(partes I e II)

10. PARTE EXPERIMENTAL

10.1 MATERIAIS E MÉTODOS

10.1.1 Procedimentos gerais

Todas as reações sensíveis à umidade, foram realizadas em aparato previamente seco em estufa por pelo menos 4 h, à uma temperatura de 140°C.

As reações sensíveis ao oxigênio foram conduzidas sob atmosfera de nitrogênio ou argônio seco.

10.1.2 Solventes e Reagentes

Cicloexano, diclorometano, trietilamina e acetonitrila foram tratados com hidreto de cálcio (CaH_2) e destilados antes do uso. Metanol foi tratado com magnésio metálico e iodo. Para o tetraidrofurano (THF) foi feita uma pré-secagem em hidreto de cálcio e depois um tratamento com sódio/benzofenona. Os sistemas sódio/benzofenona ou ainda potássio/benzofenona também foram utilizados para a secagem do tolueno e benzeno. O DMF foi tratado com MgSO_4 , enquanto que o ácido acético foi refluxado em uma mistura de anidrido acético e permanganato de potássio (KMnO_4).

Cloreto de dicloroacetila, anidrido trifluoroacético, 2,6-lutidina, trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) e o benzaldeído foram destilados antes do uso. Os outros reagentes e solventes foram obtidos de fornecedores especializados e utilizados sem a prévia purificação.

10.1.3. Cromatografia

A análise por cromatografia em camada fina (CCF) foi efetuada em cromatofolhas de alumínio de gel de sílica 60 F_{254} (Merck ou Aldrich), com espessura de 0.2 mm, contendo indicador de fluorescência. A visualização das manchas foi efetuada com lâmpada UV, vapor de iodo e imersão em solução de ácido fosfomolibdico (7% em etanol), seguido de aquecimento.

As colunas cromatográficas foram empacotadas com gel de sílica 60 (200-240 mesh) da Aldrich e eluídas sob pressão.

10.1.4. Dados Físicos

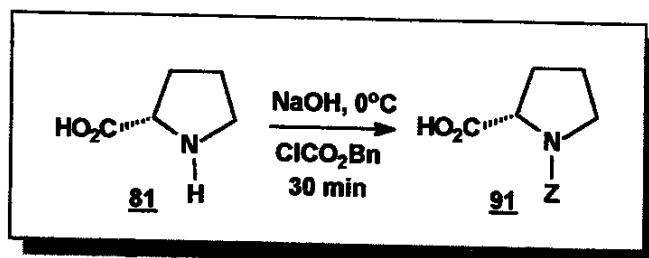
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (^1H RMN e ^{13}C RMN) foram obtidos nos instrumentos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 ou Inova 500 (Varian). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm), utilizando como padrão interno o tetrametilsilano (TMS).

Os sinais dos espectros de ^1H RMN são designados da seguinte forma : deslocamento químico (δ), multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, m = multipeto, sl = sinal largo), constante de acoplamento (J) em Hz e número de prótons.

Os dados de ^{13}C RMN foram relatados da seguinte forma : deslocamento químico (δ), (número de substituintes do carbono).

Os espectros de massa foram obtidos no aparelho MSD HP 5970B, voltagem de feixe de elétron de 70 ev. Os fragmentos foram descritos com relação entre a unidade de massa atômica e carga (m/z) e a abundância relativa em porcentagem (%). Os espectros de alta resolução foram obtidos no aparelho VG AUTOSPEC Fysons Instruments.

A análise por CG foi efetuada no aparelho HP 6890 A série GC System, e os espectros de infravermelho foram obtidos no instrumento IV Nicolet modelo Impact 410.

10.2 PARTE EXPERIMENTAL- PARTE I**10.2.1 Síntese do (2S)-1-(benziloxicarbonil)-pirrolidina-2-ácido carboxílico 91**

A L-prolina **81** (2g, 17,4 mmol) foi dissolvida em 10 mL de uma sol. de NaOH 2N . A suspensão foi colocada em um banho de gelo sob agitação durante 30 minutos. Sobre esta suspensão, adicionou-se, lentamente, pequenas porções de cloroformato de benzila (2,9 mL, 20 mmol) e pequenas porções de uma solução de NaOH 2N (10 mL), alternadamente . O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por meia hora.

A solução resultante foi extraída com éter etílico e a fase orgânica, contendo algumas impurezas menos polares, foi descartada. A fase aquosa foi acidificada com sol. 5N de HCl até pH = 2, onde pôde-se observar a separação de um óleo incolor. Este foi então separado, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila.

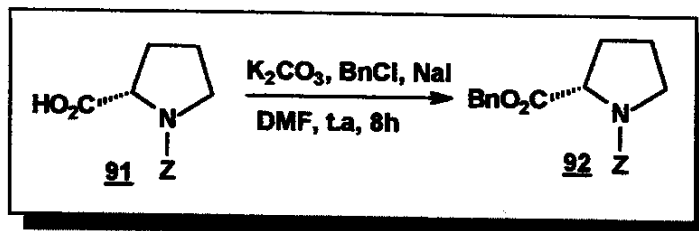
Após a remoção do solvente à vácuo das fases orgânicas reunidas, um óleo incolor e viscoso (4,0 g), correspondendo ao produto N-Z-protegido **91**, foi obtido com 92% de rendimento ($\Delta R_f = 0,5$, acetato de etila).

Dados de infravermelho de 91 :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 3427; 2958; 2886; 1741; 1697; 1435; 1360; 1180 ; 1124; 1092; 979; 922; 771; 696; 620. (pág. 140)

* De acordo com dados da literatura ²²

10.2.2 Síntese de (2S)-1-(benziloxicarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de benzila 92



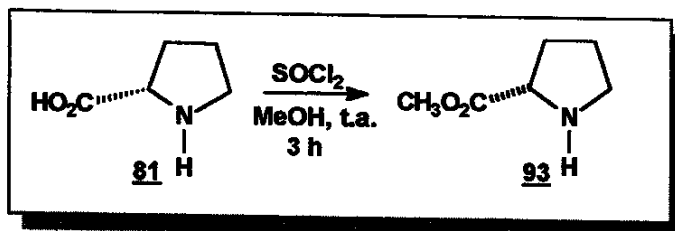
O derivado da L-prolina-N-Z-protégido 91 (2,7g, 11,4 mmol) foi solubilizado em 40 ml de MeOH e 4 mL de H₂O e a solução resultante foi neutralizada até PH=7, através do uso de uma solução de K₂CO₃ 10%. O solvente foi totalmente evaporado à vácuo, levando à obtenção de um resíduo branco. Este sólido foi dissolvido em DMF (25 mL) e a esta solução foram adicionados cloreto de benzila (2,1 mL, 18,2 mmol) juntamente com NaI (1,62g, 10,8 mmol), em seguida, deixou-se a solução resultante sob agitação durante a noite.

Transcorrido este tempo, o solvente foi evaporado e o sólido resultante foi dissolvido em água e depois extraído com acetato de etila (3x50 mL). O resíduo amarelo obtido após remoção do solvente foi submetido à cromatografia “flash” (hexano/acetato de etila 15%), para fornecer um óleo incolor (2,2 g), correspondente ao produto esterificado 92 com 78% de rendimento ($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 10%).

Dados de infravermelho de 92 :

IV (filme, cm⁻¹) principais sinais: 2976; 2933; 1755; 1699; 1392; 1367; 1234; 1174; 1011; 984; 839. (pág.141)

* De acordo com dados da literatura ⁶².

10.2.3 Síntese de (2S)-pirrolidina-2-carboxilato de metila 93.

A uma solução de L-prolina 81 (10 g, 87 mmol; 100 mL de MeOH seco), imersa em um banho de gelo a 0°C, adicionou-se cloreto de tionila (5,7 mL, 66 mmol) lentamente. Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação durante três horas.

Evaporação do solvente à vácuo forneceu um óleo incolor e viscoso (9,6 g), correspondente ao éster metílico da L-prolina 93 com um rendimento bruto de 86%. Devido à sua alta polaridade este composto não pôde ser cromatografado e foi utilizado na reação seguinte sem qualquer tipo de purificação prévia $\Delta R_f = 0,5$ acetato de etila/metanol 20%).

Dados espectrométricos de 93:

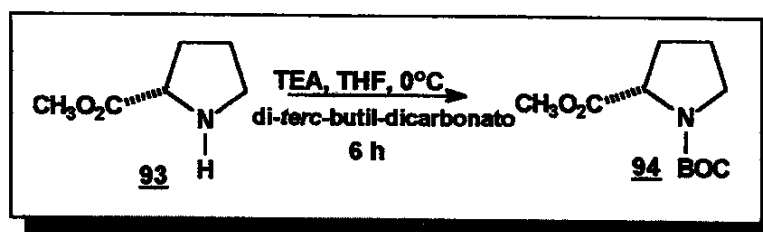
IV (filme, cm^{-1}) principais sinais: 3385; 2958; 1745; 1636; 1443; 1246; 1042; 918. (pág. 142)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) : 2,0-2,2 (m, 3H) ; 2,4 (m, 1H); 3,5-3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,5 (m, 1H). (pág. 143)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) : 23,1 (CH_2); 28,15 (CH_2); 45,6 (CH_2); 53,1 (CH); 58,8 (CH_3); 168,9 (C). (pág. 144)

* De acordo com dados da literatura ¹⁶.

10.2.4 Síntese de (2S)-1-(*terc*-butil-oxycarbonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metila 94



Uma solução do composto 93 (1g, 7,7 mmol; em 50 mL de THF seco) contendo trietilamina (10 mL, 7,7 mmol) , foi imersa em um banho de gelo a uma temperatura de 0°C. A esta solução adicionou-se di-*terc*-butil-dicarbonato de forma lenta (3,5 mL, 15,4 mmol). Ao término da adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante toda a noite.

A suspensão branca formada foi filtrada à vácuo, e o filtrado foi então evaporado. Cromatografia flash (hexano/acetato de etila 20%) do resíduo obtido forneceu um líquido incolor (1,5 g), correspondendo a um rendimento de 82 % do éster metílico da N-BOC-L-prolina 94. ($\Delta R_f = 0,6$, hexano/acetato de etila 15%)

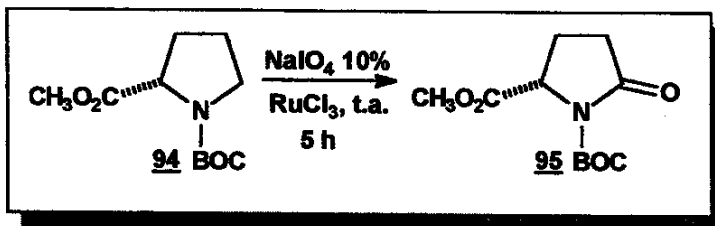
Dados espectrométricos de 94 :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2976; 2956; 1749; 1699; 1398; 1365; 1161; 1120. (pág. 145)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) : 1,41 (s, 9 H); 1,9-2,0 (m, 3H); 2,2 (m, 1H); 3,4-3,5 (m, 2H); 3,7 (s, 3H); 4,2 (dd, 1H). (pág. 146)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 21,0 (CH_2); 28,0 (3CH_3); 30,0 (CH_2); 46,0 (CH_2); 52,0 (CH_3); 58,2 (CH); 80,0 (C); 154,0 (C); 174,0 (C). (pág. 147)

* De acordo com dados da literatura. ²⁷



Após o término da reação (5 h), a fase orgânica, de cor alaranjada, foi separada em um funil de separação, e posteriormente extraída com solução saturada de tiosulfato de sódio, até tornar-se incolor. Após evaporação do solvente obteve-se um sólido branco e cristalino (1,24 g) (ponto de fusão = 72-73°C) correspondendo a um rendimento de 78 % da lactama **95**. ($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 1:1)

Dados espectrométricos de 95 :

IV (pastilha de KBr, cm^{-1}) principais sinais: 2979; 1790; 1749; 1717; 1371; 1314; 1289; 1258; 1212; 1153; 1044; 1026; 844. (pág. 148)

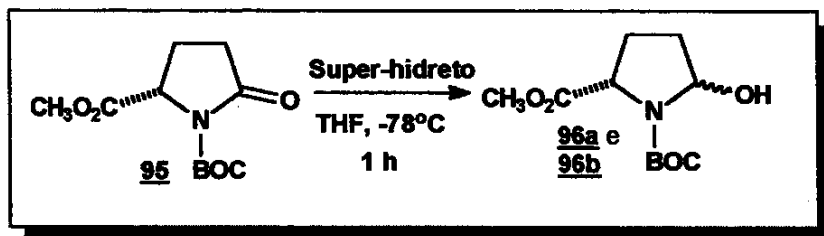
¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz) : 1,49 (s, 9H); 2,04 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,50 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,61 (dd, J= 1,8 Hz e J=5,7 Hz, 1H). (pág. 149)

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppmf, 75 MHz) : 21,5 (CH₂); 28,0 (3 CH₃); 31,7 (CH₂); 52,5 (CH₃); 59,0 (CH); 81,9 (C); 149,2 (C); 171,8 (C); 173,8 (C). (pág. 150)

* De acordo com dados da literatura ²⁷.

10.2.6 Síntese de (5S)-2-hidroxi-1-(*terc*-butil-oxicarbonil)-pirrolidina-5-carboxilato de metila 96a e 96b

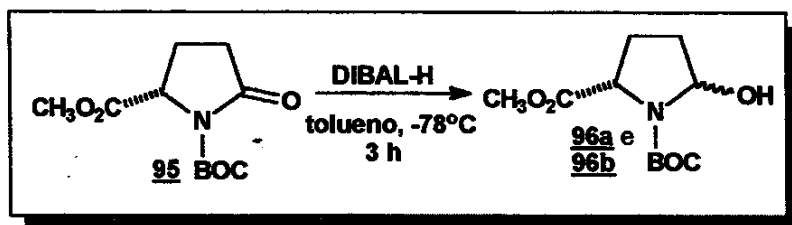
10.2.6.a Redução de 95 com Super-hidreto®.



A lactama **95** (0,23 g, 0,96 mmol) foi dissolvida em 15ml de THF seco e colocada em um banho de gelo seco à -78°C, sob agitação e em atmosfera inerte. Uma solução de Super-hidreto 1M em tolueno (1,2 mL, 1,2 mmol) foi adicionada lentamente ao meio reacional, e a suspensão resultante permaneceu sob agitação durante 1h. Após esse tempo, uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) foi adicionada e o banho de gelo retirado.

Ao atingir a temperatura ambiente, a suspensão foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) e o resíduo obtido após evaporação do solvente, foi submetido à cromatografia “flash” (hexano/acetato de etila 2:1) para fornecer um óleo incolor (0,2 g) referente à mistura dos lactóis **96a** e **96b**, com um rendimento de 95% . (ΔRf =0,6, hexano/acetato de etila 1:1)

10.2.6.b. Redução de 95 com DIBAL-H :

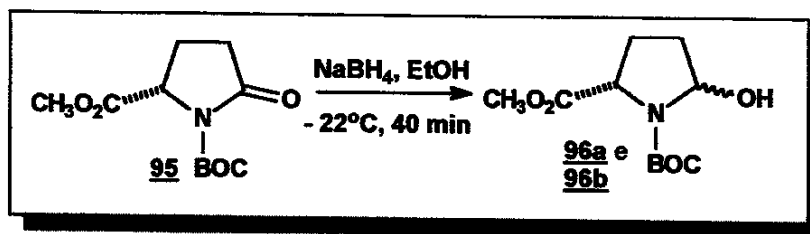


A uma solução da lactama **95** (5,4 g, 24 mmol) em THF seco (125 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se, lentamente, uma solução 1M de DIBAL em hexano, a uma temperatura de -78°C . A suspensão formada foi mantida sob agitação.

Após 3 h, verificou-se por TLC que a lactama (**95**) havia sido totalmente reduzida. Tratou-se a mistura reacional com uma solução saturada de acetato de potássio (65 mL) à -78°C , e a solução resultante foi transferida para um erlenmeyer contendo 270 mL de uma mistura de éter etílico e cloreto de amônio (3:1). Permitiu-se que a temperatura da solução chegasse à temperatura ambiente e agitou-se a mesma até que um gel branco aparecesse na fase inferior do erlenmeyer. Filtrou-se a solução através de Celite e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 45 mL).

Após evaporação do solvente da fase orgânica, obteve-se um resíduo branco, que foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (hexano/acetato de etila (2:1), para levar à obtenção da mistura diastereoisomérica dos lactóis **96a** e **96b** (0,48 g), num rendimento de 88%. ($\Delta R_f = 0,6$, hexano/acetato de etila 1:1)

10.2.6.c Redução de **95** com NaBH_4 :



À uma solução da lactama **95** (0,5 g, 2,04 mmol) em etanol 95% (31 mL), resfriada à -22°C e sob agitação, adicionou-se, lentamente, NaBH_4 (0,7 g, 18,3 mmol) e após 10 minutos, foi adicionado, em intervalos de 5 minutos (durante 40 minutos), duas gotas de solução de HCl 4N.

Durante o transcorrer da reação observou, por TLC, a formação do produto de redução da lactama, porém, pôde-se observar também a formação de um produto mais polar.

Após 40 minutos, a reação foi interrompida e a suspensão resultante foi colocada sob gelo (15 g). Logo depois, a solução foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) e o resíduo obtido, após evaporação do solvente, foi cromatografado em coluna "flash" (hexano /acetato de etila 2:1). Um óleo incolor referente à mistura diastereoisomérica dos lactóis **96a** e **96b** (0,3 g) foi obtida com um rendimento de 60%. ($\Delta R_f=0,6$, hexano/acetato de etila 1:1)

Dados espectrométricos de 96a e 96b :

IV (filme, cm⁻¹) principais sinais : 3438; 2976; 1743; 1699; 1393; 1366; 1257; 1199; 1162; 1079; 1014; 956; 924; 846. (pág. 151)

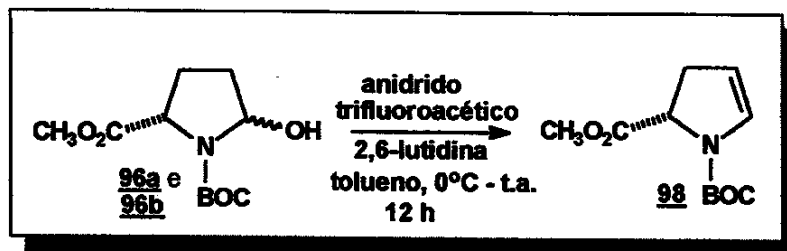
¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros): 1,39 (s, 9H); 1,49 (s, 9H); 1,93 (m, 6H); 2,77 (m, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,3 (dd, J= 9,0 Hz e J= 9,3 Hz, 2H); 5,4-5,55 (m, 2H). (pág. 152)

¹³H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) :
28,1 (3 CH₃); 31,2 (CH₂); 52,1 (CH₃); 59,2 (CH); 80,9 (C); 82,0 (CH); 153,4 (C); 173,0 (C). (pág. 153)

EM principais sinais : *m/z* 57; 68; 86; 128 (100%); 144; 188; 228; 245 (M+). (pág. 154)

HRMS calculado para C₁₁H₂₀NO₆ (M-H): *m/z* calculado : 244,1184, encontrado: 244,1184 (pág. 155)

10.2.7 Síntese de (5S)-1-(terc-butil-oxicarbonil)-2,3-deidropirrol-5-carboxilato de metila 98



A mistura diastereoisomérica dos hemiaminais 96a e 96b (1,1 g, 4,45 mmol) () foi dissolvida em 92 mL de tolueno seco, e o balão foi imerso em um banho de gelo a 0°C, sob agitação e à atmosfera inerte. Ao balão foram adicionados lutidina (10,36 mL, 89 mmol) previamente seca e destilada, e logo depois anidrido trifluoroacético (0,628 mL, 4,45 mmol) de forma lenta. O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante a noite.

A solução resultante foi refluxada a uma temperatura de 110°C por meia hora e, após o seu resfriamento, foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃. Evaporação do solvente à vácuo forneceu um óleo amarelo que após cromatografia "flash" (hexano/acetato de etila 15%) levou à obtenção do enecarbamato 98 na forma de um óleo incolor (0,78 g), e com um rendimento de 77%. (ΔR_f = 0,5, hexano/acetato de etila 10%)

Dados espectrométricos de 98 :

IV (filme, cm⁻¹) principais sinais : 2978; 1757; 1707; 1622; 1402; 1367; 1205; 1180; 1136; 1024; 906. (pág. 156)

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros): 1,38 (s, 9H); 1,43 (s, 9H); 2,56 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,7 (s, 3H); 4,56 (m, 1H); 4,90 (m, 1H); 6,45-6,6 (d, 1H). (pág. 157)

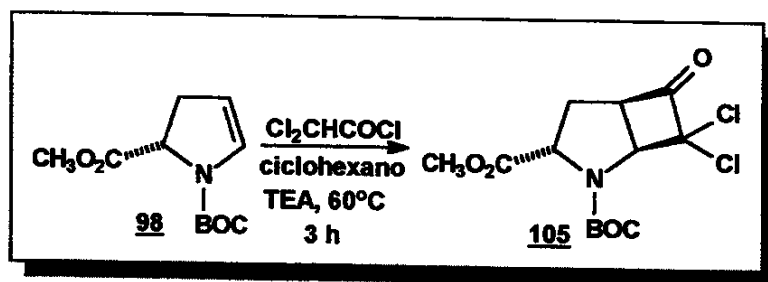
¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros): 27,9 (3 CH₃); 34,0 (CH₂); 51,9 (CH₃); 59,0 (CH); 80,7 (C); 128,2 (CH); 130,0 (CH); 151,5 (C); 172,6 (C). (pág. 158)

EM principais sinais : *m/z* 68 (100%); 112; 127; 227 (M⁺). (pág. 160)

HMRS calculado p/ C₁₁H₁₈NO₄ : *m/z* calculado : 227,11574, encontrado : 227,11576. (pág. 161)

* De acordo com dados da literatura ⁶³.

10.2.8 Síntese de (3S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de metila **105**



Uma solução sob atmosfera inerte do enecarbamato **98** (500 mg, 2,2 mmol), juntamente com trietilamina (0,642 mL, 4 mmol) e 20 mL de cicloexano seco, foi colocada sob agitação em um banho de óleo, a uma temperatura de 50°C. À esta solução foi adicionado, por meio de uma seringa e de forma lenta, uma solução de cloreto de dicloroacetila (0,39 mL, 4,4 mmol; 3 mL de cicloexano). Ao final da adição obteve-se uma suspensão ligeiramente amarelada, que permaneceu sob agitação por 3 h.

Filtração à vácuo para a remoção do sal formado e evaporação do solvente levou à obtenção de um resíduo amarelo-escuro. Este foi cromatografado em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 3:1) levando à obtenção de um sólido branco cristalino (0,7 g) (ponto de fusão = 133-133,5°C), correspondente à

dicloro-ciclobutanona **105** com 95% de rendimento. ($\Delta R_f=0,5$, hexano/acetato de etila 3:1).

Dados espectrométricos de 105 :

IV (pastilha de KBr, cm^{-1}) principais sinais : 2978; 1812; 1735; 1710; 1476; 1460; 1438; 1388; 1358; 1210; 1149; 1135; 1009; 899; 828; 770. (pág. 162)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 1,52 (s, 9H); 2,25 (m, 1H); 2,63 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,50 (dd, $J=8,1\text{H}$); 4,86 (d, $J=5,1, 1\text{H}$). (pág. 163)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz) (pág. 164)

NOE Diff (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz) (pág. 165-167)

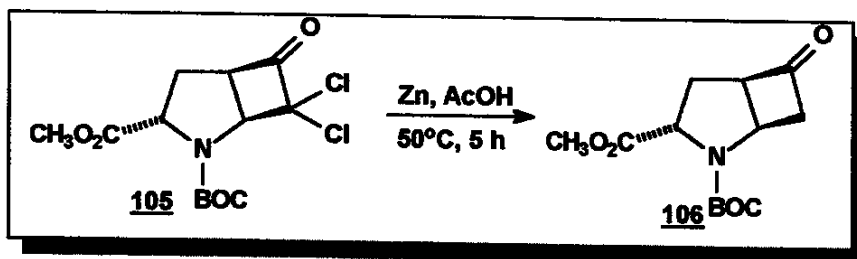
^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 28,2 (3 CH_3); 30,9 (CH_2); 52,7 (CH_3); 58,9 (CH); 61,4 (CH); 66,5 (CH); 82,6 (C); 88,8 (C); 153,9 (C); 172,0 (C); 195,6 (C). (pág. 168)

EM : m/z 57(100%); 68; 114; 127; 178; 202; 237; 282; 338 (M^+). (pág. 170)

HRMS: m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Cl}_2$: 338,18887 encontrado :
337,04838. (pág. 171)

10.2.9 Síntese de (3S)-N-(*tert*-butil-oxicarbonil)-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de metila **106**

10.2.9.a Redução da diclorociclobutanona **105** utilizando Zn e ácido acético



A diclorociclobutanona **105** (1,08 g, 4,75 mmol) foi dissolvida em ácido acético seco e destilado (10 mL), e ao balão, foi adicionado Zn em pó (6,2 g, 95 mmol). A suspensão formada permaneceu sob agitação à temperatura de 50°C por 1,5 h.

Após este tempo, o balão contendo a mistura reacional foi resfriado em um banho de gelo e a suspensão neutralizada com uma sol. de NaOH 10%.

Extração utilizando acetato de etila e cromatografia "flash" do bruto obtido (hexano/acetato 30%), forneceu a ciclobutanona reduzida **106**, como um óleo amarelado (0,51 g) e rendimento de 60%. ($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 20%)

10.2.9.b Redução da diclorociclobutanona **105** com liga de Zn/Cu e solução de NH₄Cl/MeOH.

I) Preparação da liga de Zn/Cu :

Zn em pó (10g, 0,15 mmol) foi dissolvido em H₂O (40 mL) destilada e o sistema degasseificado com N₂ por 15 minutos. A esta suspensão foi adicionado CuSO₄ (0,75 g, 4,7 mmol) e o sistema permaneceu sob agitação por 45 minutos sob atmosfera inerte.

A liga foi então filtrada e lavada com H₂O (100 mL) e acetona (100 mL), ambos degasseificados, e colocada num sistema de alto vácuo por 3 h

II) Reação de redução :

A ciclobutanona **105** (5,7 g, 21,2 mmol) foi dissolvida em uma solução saturada de NH_4Cl (500 mL de MeOH seco) e, à esta solução foi adicionada a liga de Zn/Cu (15 g). A suspensão resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1,5 h.

Após filtração da suspensão e evaporação do solvente á vácuo, obteve-se um resíduo branco que foi lavado com acetato de etila e filtrado. Evaporação do solvente forneceu um óleo amarelado, que foi submetido á cromatografia “flash” (hexano/acetato de etila 20%) para levar á obtenção da ciclobutanona **106** como um óleo incolor (4,03 g) e um rendimento de 89%. ($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 20%).

Dados espectrométricos de 106 :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2974; 2922; 1786; 1750; 1700; 1455; 1456; 1388; 1366; 1254; 1204; 1178; 1135; 1079; 1021; 955; 855; 776; 812; 735; 710.
(pág. 172)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

1,41 (s , 9H); 2,08 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,85 (m, 1H); 4,57 (m, 2H). (pág. 173)

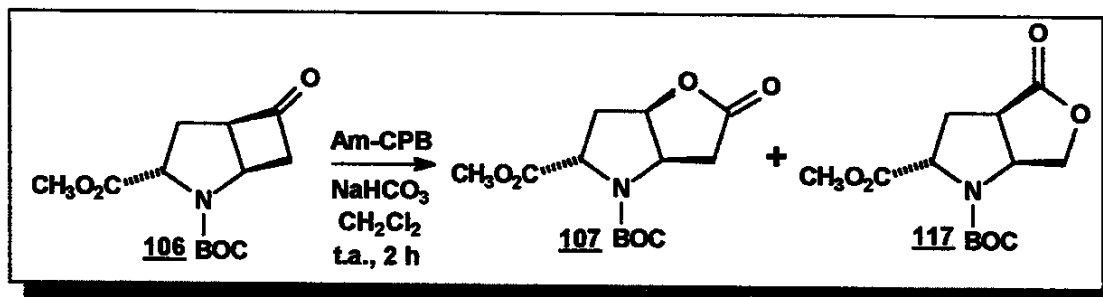
^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

28,2 (3 CH_3); 30,0 (CH_2); 50,4 (CH); 52,2 (CH_3); 51,4 (CH_2); 61,6 (2 CH); 61,8 (CH); 81,0 (C); 153,8 (C); 172,8 (C); 207,9 (C). (pág. 174)

EM : m/z 57(100%); 68; 110; 127; 154; 168; 182; 196; 213; 227; 269 (M^+). (pág. 175)

HSMR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 269,29919 **encontrado:** 269,12632. (pág. 177)

10.2.10 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo- [3.3.0]-octan-3-ona-carboxilato 107 e de Metil-(7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-7-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-6-ona-2-carboxilato de metila 117



A uma solução da ciclobutanona **106** (0,049 g, 0,18 mmol; 3 mL de CH₂Cl₂) com bicarbonato de sódio em suspensão (0,03 g, 0,38 mmol), adicionou-se lentamente ácido *m*-cloroperbenzóico (0,065 g, 0,37 mmol), à temperatura ambiente. Terminada a adição, a mistura permaneceu sob agitação durante a noite inteira.

A solução diclorometânica foi lavada com sol. saturada de sulfito de sódio (2 x 5 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 5 mL), e seca com sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente em vácuo obteve-se um resíduo que foi submetido à cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 1:1), levando à obtenção de uma mistura de lactonas regioisoméricas **107** e **117** (0,036g e 0,0089g respectivamente), numa proporção de ~4:1, correspondentes a um rendimento total de 87%.

Dados espectrométricos da lactona 107 mais polar e majoritária :

($\Delta R_f=0,3$, hexano/acetato de etila 1:1)

IV (filme, cm⁻¹) principais sinais : 2974; 2922; 1787; 1732; 1688; 1450; 1408; 1366; 1300; 1269; 1226; 1177; 1142; 1072; 1035; 734. (pág. 178)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 1,40 (s, 9H); 2,27 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,42 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,05 (m, 1H). (pág. 179)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 29,0 (3 CH_3); 36,1 (CH_2); 36,3 (CH_2); 53,0 (CH_3); 59,0 (CH); 59,5 (CH); 82,1 (CH); 82,3 (C); 154,0 (C); 173,3 (C); 178,5 (C). (pág. 180)

EM : m/z 57 (100%); 69; 80; 126; 149; 170; 184; 198; 212; 226; 256; 285 (M^+). (pág. 182)

Dados espectrométricos da lactona 117 menos polar e minoritária :

(RF =0,2, hexano/acetato de etila 1:1)

IV (KBr , cm^{-1}) principais sinais : 2972; 2925; 1779; 1745; 1692; 1407; 1368; 1255; 1149; 1043; 963; 771. (pág. 183)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 2,3 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,32 (m, 1H); 4,4 (m, 1H); 4,75 (m, 2H). (pág. 184)

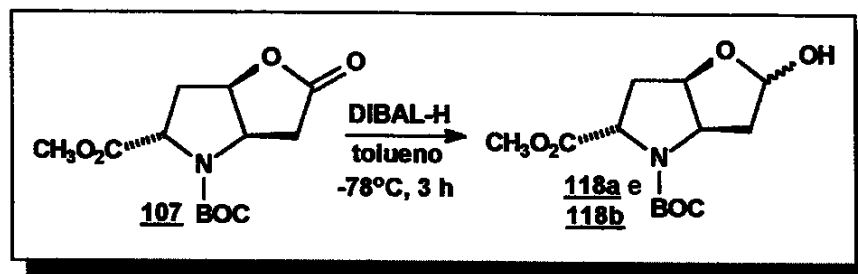
COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 185)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 28,2 (3 CH_3); 33,0 (CH_2); 44,0 (CH); 53,0 (CH_3); 60,0 (CH); 61,0 (CH); 71,0 (CH_2); 82,5 (C); 154,0 (C); 173,0 (C); 178,0 (C). (pág. 186)

HSQC (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) (pág. 188)

EM : m/z 57 (100%); 68; 81; 126; 170; 184; 212; 226; 285 (M^+). (pág. 189)

10.2.11 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-ol-7-carboxilato de metila **118a** e **118b**



Dissolveu-se a lactona bicíclica **107** (0,126 g, 0,44 mmol) em tolueno seco (3 mL). A solução foi mantida em um banho de gelo a -78°C , em atmosfera inerte e sob agitação. Uma solução 1M de DIBAL-H em tolueno (0,6 mL, 0,6 mmol) foi adicionada ao meio reacional lentamente, e a reação permaneceu sob agitação durante 3h.

Tratou-se a mistura reacional com uma solução saturada de acetato de potássio (3 mL) a -78°C , e a solução resultante foi transferida para um erlenmeyer contendo 7 mL de uma mistura de éter etílico e cloreto de amônio (3:1). Permitiu-se que a temperatura da solução chegasse à temperatura ambiente e agitou-se a mesma até que um gel branco aparecesse na fase inferior do erlenmeyer. Filtrou-se a solução através de Celite e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL).

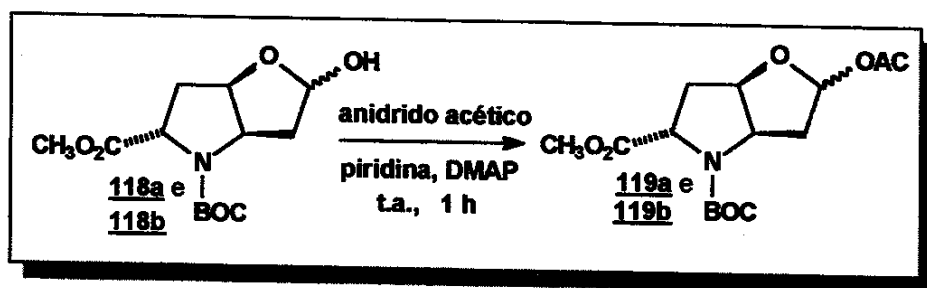
A evaporação do solvente e posterior cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 1:1) do resíduo obtido, forneceu um óleo viscoso e incolor (0,094 g), correspondente à mistura diastereoisomérica dos lactóis **118a** e **118b** com um rendimento de 74%. ($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 1:2).

Dados de infravermelho de **118a** e **118b** :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 3440; 2975; 2933; 1735; 1685; 1476; 1399; 1367; 1172; 1143; 736. (pág. 190)

10.2.12 Síntese de (7S)-N-(terc-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-acetoxi-7-carboxilato de metila **119a** e **119b**

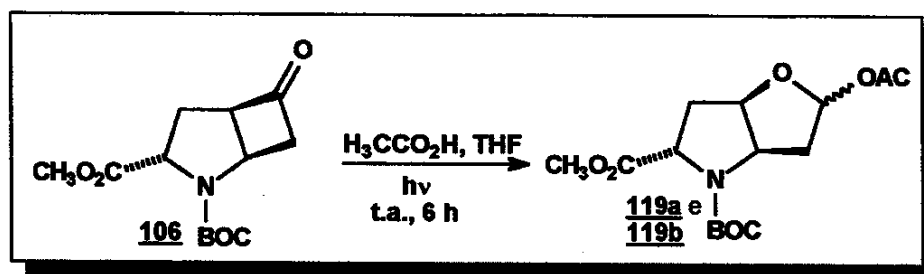
10.2.12.a Acetilação da mistura diastereoisomérica de **118a** e **118b**.



A uma solução diclorometânica da mistura dos lactóis **118a** e **118b** (0,03 g, 0,105 mmol; 3 mL de CH_2Cl_2) contendo trietilamina (0,05 mL, 0,33 mmol), foi adicionado anidrido acético (0,02 mL, 0,21 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas. A solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 1h.

Após o término da reação, adicionou-se 10 mL de CH_2Cl_2 e extraiu-se a mistura reacional com uma solução saturada de NaHCO_3 (3 x 7 mL) e depois com uma solução saturada de NaCl (3 x 7 mL). O solvente foi evaporado e o resíduo formado foi cromatografado em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 30%), contendo sílica previamente neutralizada (solução de trietilamina em hexano 2%). O óleo incolor (0,22 g) obtido pôde ser caracterizado como uma mistura diastereoisomérica dos acetatos **119a** e **119b** com um rendimento de 62%. ($\Delta R_f=0,6$, hexano/acetato de etila 1:1)

10.2.12.b Reação de foto-cicloexpansão de 106 com ácido acético.



A ciclobutanona **106** (0,124g, 0,46 mmol) foi dissolvida em THF degasseificado (9,2 mL) juntamente com ácido acético seco e previamente destilado (0,14 mL, 2,45 mmol). Esta solução foi colocada em um tubo pyrex selado e novamente degasseificado. O tubo pyrex contendo a solução foi adaptado a um sistema de irradiação fotoquímico contendo uma lâmpada UV (Hanovia), e este sistema foi imerso em um banho de água à temperatura ambiente.

A reação foi acompanhada por cromatografia delgada e, após 6 h de reação, todo o material de partida já havia sido consumido.

Evaporação do solvente à vácuo e cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 20%) em sílica neutralizada (hexano/trietilamina 2%) do resíduo obtido, levou à obtenção de dois produtos principais, na forma de óleos incolores (0,077 g e 0,045 g respectivamente) com 52% e 30% de rendimentos, e numa proporção de 1,7:1, correspondentes aos produtos de cicloexpansão diastereoisoméricos **119a** e **119b**.

Dados espectrométricos do acetato menos polar:

($\Delta R_f=0,6$, hexano/acetato de etila 1:1)

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2976; 1746; 1702; 1477; 1437; 1395; 1366; 1233; 1175; 1139; 109; 986. (pág. 191)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

1,33 (s, 9 H); 1,98 (s, 3H); 2,05 (m, 1H); 2,3-2,6 (m, 3H); 3,66 (s, 3H); 4,28-4,34 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 4,7 (m, 1H); 6,29 (dd, $J=1,8$ e $J=5,5$, 1H). (pág. 192)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

21,1 (3 CH_3); 28,0 (CH_3); 34,9 (CH_2); 39,4 (CH_2); 52,1 (CH_3); 59,7 (CH); 62,2 (CH); 80,9 (C); 82,0 (CH); 99,4 (CH); 153,5 (C); 170,4 (C); 173,2 (C). (pág. 193)

Dados espectrométricos do acetato mais polar :

($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 1:1)

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2976; 1750; 1700; 1437; 1396; 1366; 1244; 1175; 1101; 1034; 992; 969; 889; 837; 735. (pág. 195)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

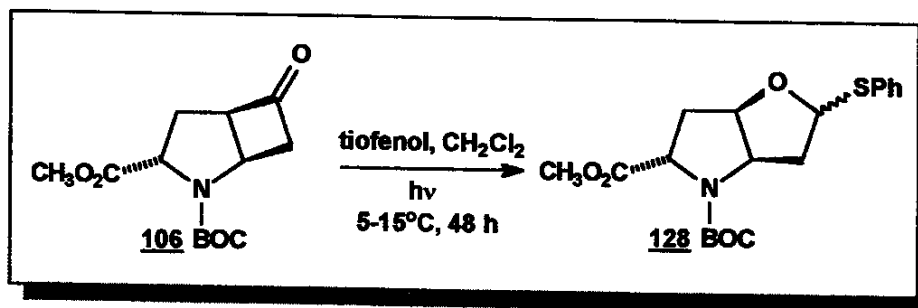
1,34 (s, 9H); 1,96 (s, 3H); 2,0-2,2 (m, 1H); 2,4-2,6 (m, 2H); 2,7 (d, 1H); 3,7 (s, 3H); 4,2-4,5 (m, 2H); 4,7-4,8 (m, 1H); 6,3 (dd, $J=5,4$ e $J=5,4$, 1H). (pág. 196)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

21,4 (CH_3); 28,1 (3 CH_3); 36,5 (CH_2); 37,3 (CH_2); 59,4 (CH); 61,8 (CH); 80,6 (C); 84,2 (CH); 98,7 (CH); 154,0 (C); 170,1 (C); 173,0 (C). (pág. 197)

10.2.13 Síntese de (7S)-N-(*tert*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-feniltio-7-carboxilato de metila **128**

10.2.13.a Reação de fotocicloexpansão da ciclobutanona **106** com o tiofenol

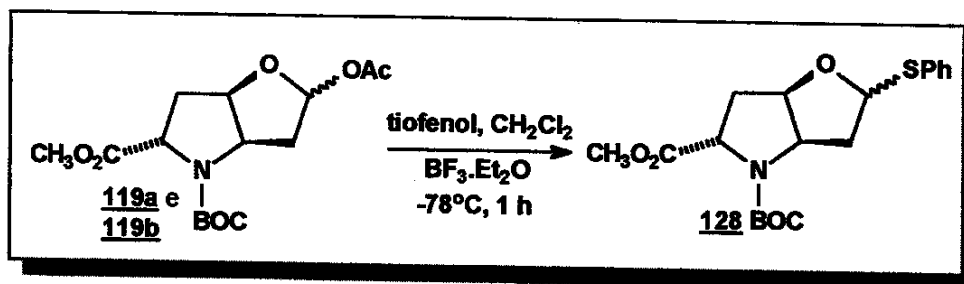


A ciclobutanona **106** (0,425 g, 1,57 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (34 mL) previamente seco e degasseificado, e logo depois foi adicionado o tiofenol (1,3 mL, 12,6 mmol). A solução resultante foi transferida para um tubo de pyrex selado e degasseificado. O tubo contendo a solução foi colocado num sistema de irradiação fotoquímico, utilizando uma lâmpada UV (Hanovia), e o sistema foi imerso em um banho de água com uma temperatura na faixa de $5-15^\circ\text{C}$.

Após 48 h de irradiação, análise por TLC revelava a presença de uma mancha principal correspondente ao material de partida e a reação foi então interrompida. A solução incolor adquiriu um cor alaranjada e foi lavada com uma solução de NaOH 10%.

Após a eliminação do solvente, o resíduo alaranjado foi cromatografado em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 20%), levando à obtenção do produto de cicloexpansão **128**. Tal produto foi obtido na forma de um óleo incolor (0,17 g), e num rendimento de 86%, a partir de uma conversão de apenas 33% do material de partida.

10.2.13.b Reação de substituição nucleofílica a partir dos acetatos 119a e 119b



Uma solução da mistura diastereoisomérica dos acetatos 119a e 119b (1,3 g, 3,9 mmol, em 52 mL de CH₂Cl₂), foi adicionado uma solução de tiofenol (25% em CH₂Cl₂, 8 mL da solução). A solução resultante foi refrigerada a uma temperatura de -78°C e BF₃.Et₂O (0,42 mL, 3,03 mmol) foi lentamente adicionado.

Após 1 h de reação foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), e o banho de gelo foi removido. Ao atingir a temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado e, após 20 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada, lavada com H₂O e uma solução saturada de NaCl, e seca sob sulfato de sódio.

Após a evaporação do solvente, obteve-se um resíduo alaranjado que consistia na mistura diastereoisomérica dos tióis 128a e 128b, numa proporção de ~2:1 (determinado por CG). A mistura foi submetida à cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato 15%), fornecendo os tióis separados (0,89 g e 0,41 g, respectivamente), como óleos amarelados, correspondendo a um rendimento de total 87%.

Dados espectrométricos do tiol menos polar :

($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 3:1)

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 1,43 (s, 9H); 2,0-2,15 (m, 1H); 2,5-3,1 (m, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,4-4,8 (m, 3H); 5,6 (m, 1H); 7,2-7,6 (m, 5H). (pág. 199)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

28,1 (3 CH_3); 36,2 (CH_2); 39,0 (CH); 52,2 (CH_3); 60,1 (CH); 63,4 (CH); 80,7 (C); 87,7 (CH); 127,1 (CH); 128,9 (CH); 131,1 (CH); 131,3 (C); 154,0 (C); 174,0 (2 C). (pág. 200)

Dados espectrométricos do tiol mais polar :

($\Delta R_f = 0,3$, hexano/acetato de etila 3:1)

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2976; 1749; 1702; 1438; 1391; 1361; 1327; 1259; 1202; 1164; 1128; 1062; 1019; 973; 736. (pág. 201)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

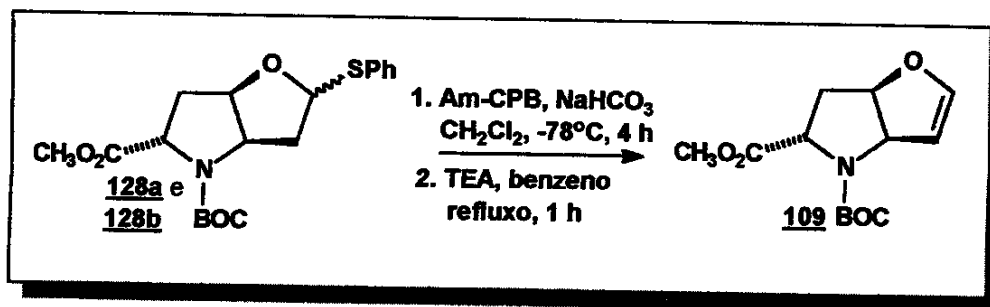
1,32 (s, 9H); 2,04 (m, 1H); 2,2-2,3 (m, 1H); 2,3-2,4 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 4,2-4,4 (m, 1H); 4,4-4,5 (m, 1H); 4,7-4,8 (m, 1H); 5,58-5,66 (m, 1H); 7,21-7,5 (m, 5H). (pág. 202)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 28,0 (3 CH_3); 35,0 (CH_2); 39,4 (CH_2); 52,0 (CH_3); 59,8 (CH); 63,2 (CH); 80,7 (CH); 81,0 (C); 87,4 (CH); 127,2 (CH); 128,9 (2 CH); 131,2 (2 CH); 135,0 (C); 153,5 (C); 173,2 (C). (pág. 203)

EM : m/z 57(100%); 68; 82; 110; 128; 154; 170; 214; 228; 278; 379 (M^+). (pág. 205)

HSMS : m/z calculado p/ $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: 379,269172 encontrado : 379,14535 (pág. 206)

10.2.14 Síntese de Metil-(7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3,4-deidro-7-carboxilato 109



A mistura dos tioacetais 128a e 128b (0,02 g, 0,06 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (2 mL) e, à esta solução foram adicionados bicarbonato de sódio (0,02 g, 0,24 mmol), seguido pela adição de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,01g, 0,06 mmol). Esta reação foi conduzida sob agitação, a uma temperatura de -78°C, durante 4 h.

Em seguida, a suspensão resultante foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 2 mL) e bicarbonato de sódio (2 x 2 mL).

Após total evaporação do solvente, o resíduo formado pelo produto de oxidação dos tioacetais, na forma de sulfóxidos, foi mantido em um sistema de alto vácuo por 3 h.

Logo após este tempo, a mistura dos sulfóxidos foi dissolvida em benzeno seco (3 mL), e à solução foi adicionado trietilamina (0,2 mL). A solução foi então mantida sob refluxo a uma temperatura de 110°C por aproximadamente 1 h.

Após evaporação do solvente, o bruto reacional mostrou a presença de um produto majoritário, e menos polar, em cromatoplaça. Este resíduo foi cromatografado em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 15%), já contendo sílica neutralizada (solução de hexano/trietilamina 2%), para fornecer um óleo incolor (0,012 g) referente ao diidrofurano 109, com um rendimento de 85% para as duas etapas. ($\Delta R_f = 0,6$, hexano/acetato de etila 4:1)

Dados espectrométricos do diidrofurano 109 :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2976; 1784; 1693; 1611; 1478; 1392; 1366; 1256; 1203; 1171; 1139; 1060; 1026; 907. (pág. 207)

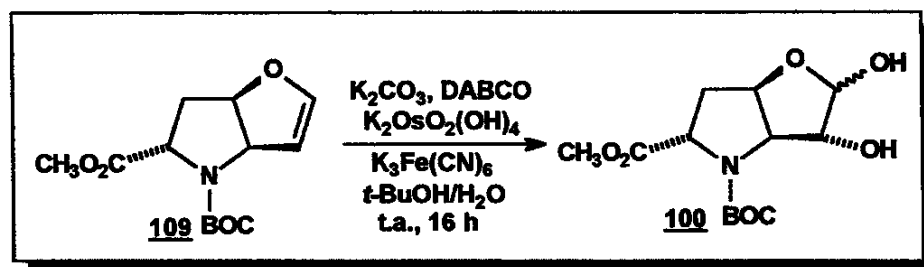
^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

1,4 (s, 9H); 2,4 (m, 2 H); 3,67 (s, 3H); 4,2-4,3 (m, 1H); 4,9-5,14 (m, 4H); 5,2-5,38 (s, 1H); 6,35 (s, 1H). (pág. 208)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

28,4 (3 CH_3); 37,6 (CH_2); 52,3 (CH_3); 58,1 (CH); 65,8 (CH); 80,8 (C); 82,1 (CH); 102,2 (CH); 147,9 (CH); 154,2 (C); 173,3 (C). (pág. 209)

10.2.15 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3,4-diidroxi-7-carboxilato de metila 100.



Uma solução do diidrofurano 109 (0,37 g, 1,37 mmol, 20 mL de $t\text{-BuOH}$) foi resfriada a uma temperatura de 0°C , sob agitação. Ao balão reacional adicionou-se lentamente, uma solução contendo $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (0,9 g, 2,75 mmol), K_2CO_3 (0,38 g, 2,75 mmol), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0,004 g, 0,011 mmol) e DABCO (0,004 g, 0,035 mmol), dissolvidos em uma solução de $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ 1:1. O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação durante 16 h.

O solvente foi evaporado, e o resíduo resultante foi colocado sob agitação com acetato de etila por meia hora. Filtração seguido de evaporação do solvente, forneceu um óleo amarelado que foi submetido à cromatografia “flash” (acetato de etila), para a obtenção de um óleo incolor (0,28 g) referente ao produto dihidroxilado 100, num rendimento de 66%. ($\Delta\text{Rf}=0,3$, hexano/acetato de etila 1:1)

Dados espectrométricos do diol 100 :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 3464; 2978; 2954; 2879; 1747; 1699; 1394; 1369; 1200; 1163. (pág. 210)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

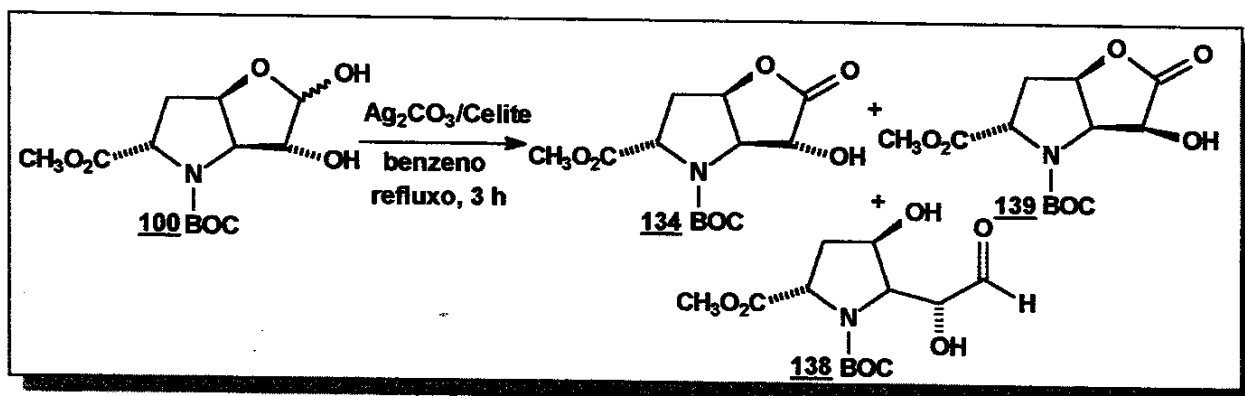
1,42 (s, 3H); 2,1-2,2 (m, 1H); 2,3-2,4 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,23-4,43 (m, 3H); 4,92-4,97 (m, 1H); 5,44-5,46 (d, $J=4,0$, 1H). (pág. 211)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 212)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 28,2 (3 CH_3); 35,9 (CH_2); 52,3 (CH_3); 60,2 (CH); 69,7 (CH); 76,9 (C); 78,9 (CH); 81,6 (CH); 98,8 (CH); 154,7 (C); 172,8 (C). (pág. 213)

10.2.16 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo-[3.3.0]-4(R)-hidroxi-octan-3-ona-7-carboxilato de metila 134 e Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo-[3.3.0]-4(s)-hidroxi-octan-3-ona-7-carboxilato de metila 139.

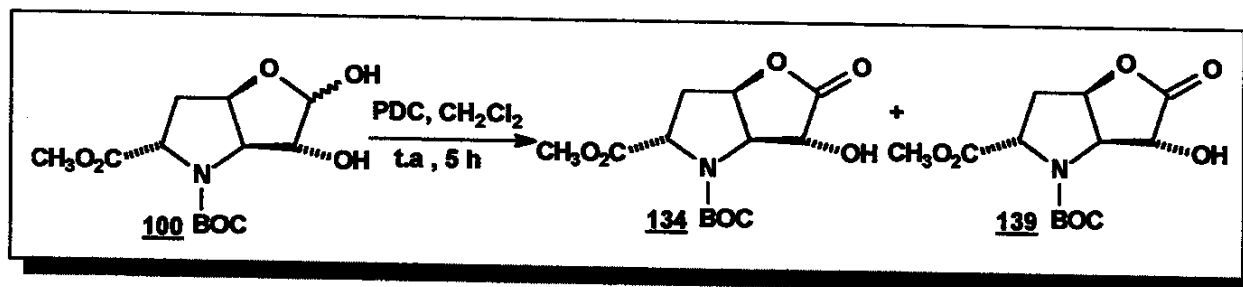
10.2.16.a Reação de oxidação 100 utilizando Ag_2CO_3 :



A uma solução do diol **100** (0,03g, 0,11 mmol, 9 mL de benzeno), foi adicionado Ag_2CO_3 (0,06 g, 0,22 mmol) juntamente com Celite (0,06 g). A solução foi colocada em um sistema de refluxo, a uma temperatura de 110°C , durante 1 h.

Ao fim da oxidação, a suspensão formada foi filtrada e lavada com CH_2Cl_2 . Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido foi cromatografado (hexano/acetato de etila 15%), levando à obtenção de três produtos (0,006 g, 0,0029 g e 0,001 g) na forma de óleos incolores, numa proporção de 2:1:0,3, correspondentes à mistura epimérica das lactonas **134** e **139** e ao aldeído **138** respectivamente, num rendimento de 33%.

10.2.16.b Reação de oxidação de **100** utilizando PDC :



A uma solução do diol **100** (0,034 g, 0,128 mmol, 6 mL de CH_2Cl_2 seco) foi adicionado PDC (0,193 g, 0,51 mmol) e o sistema permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente por 5h.

Ao fim da oxidação, a suspensão formada foi filtrada e lavada com CH_2Cl_2 . Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido foi cromatografado em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 15%), para fornecer dois produtos principais na forma de óleos incolores, correspondentes à mistura epimérica das lactonas **134** e **139** (0,012 g e 0,0055 g respectivamente), numa proporção de 2:1 através da análise por CG, e com um rendimento total de 52%. Nesta reação porém, não foi observado a formação do aldeído **138**.

Dados espectrométricos do aldeído 138:

(ΔR_f =0,5, hexano/acetato de etila 4:1)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

1,4 (s, 3 CH_3); 2,38-2,41 (m, 2H); 3,8 (s, 4H); 4,5-4,7 (m, 2H); 5,6-5,7 (m, 1H); 9,4-9,6 (dd, $J \sim 2$ Hz, 1H). (pág. 215)

Dados espectrométricos da lactona menos polar 139 :

(ΔR_f =0,45, hexano/acetato de etila 4:1)

IV (filme, cm^{-1}) : 3440; 2978; 1792; 1750; 1700; 1400. (pág. 216)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

1,4 (s, 9H); 2,3-2,7 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,38-4,6 (m, 3H); 5,1-5,3 (m, 1H). (pág. 217)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 218)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

28,0 (3 CH_3); 35,5 (CH_2); 52,5 (CH_3); 59,2 (CH); 85,9 (CH); 73,8 (CH); 79,2 (CH); 82,3 (C); 154,2 (C); 172,4 (C); 174,7 (C). (pág. 219)

Dados espectrométricos da lactona mais polar 134 :

(ΔR_f =0,4, hexano,acetato de etila 4:1)

IV (filme, cm^{-1}) : 3444; 2978; 1790; 1749; 1699; 1394; 1367;1173. (pág. 221)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :

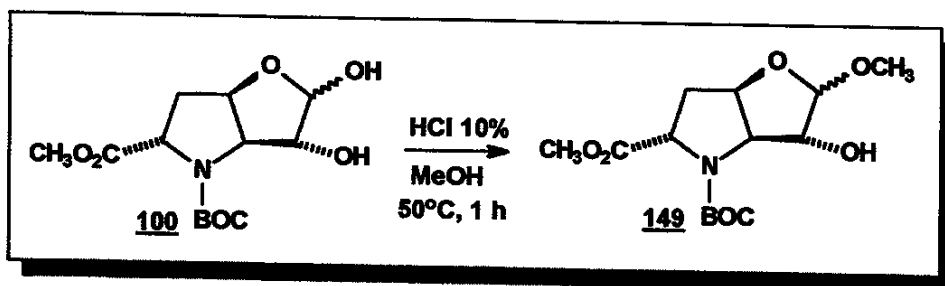
1,4 (s, 9H); 2,28-2,27 (m, 1H); 2,6-2,7 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,41-4,46 (dd, $J=8,1$ e $J=7,5$, 1H); 4,6 (d, $J=5,4$, 1H); 4,86 (dd, $J=4,5$ e $J=5,1$, 1H); 4,9 (dd, $J=3,9$ e $J=5,1$, 1H). (pág. 222)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 223)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 27,9 (3 CH_3); 35,4 (CH_2); 52,0 (CH_3); 60,1 (CH); 62,4 (CH); 72,4 (CH); 78,3 (CH); 83,6 (C); 154,0 (C); 172,0 (2 C). (pág. 224)

10.2.17 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-metoxi-4(R)-hidroxi-7-carboxilato de metila 149

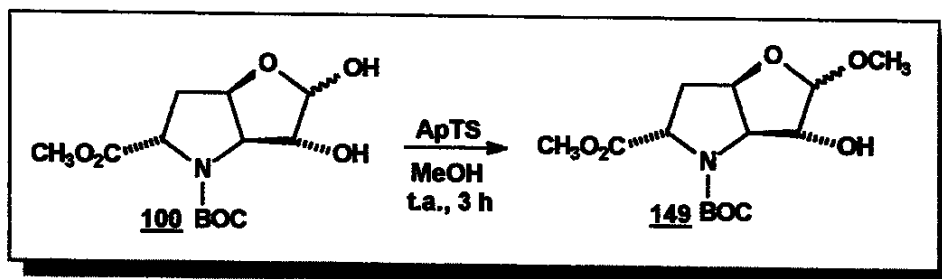
10.2.17.a Proteção da hidroxila de 100 utilizando HCl/MeOH:



Uma mistura do diol 100 (0,03 g, 0,01 mmol), dissolvido em uma solução de HCl 10% em MeOH (3 mL), foi agitada em um banho de óleo a 50°C, durante 1 h. Evaporação do solvente forneceu um resíduo que foi dissolvido em CHCl_3 . A solução resultante foi lavada com H_2O , separada e seca sob sulfato de sódio.

Evaporação do solvente forneceu um resíduo amarelado, o qual foi submetido à cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 1:1), para fornecer o produto metoxilado 149, na forma de um óleo incolor (0,016 g) e com um rendimento de 52%. ($\Delta R_f=0,5$, hexano/acetato de etila 1:1)

10.2.17.b Proteção da hidroxila de 100 utilizando ácido p-tolueno-sulfônico (ApTS)



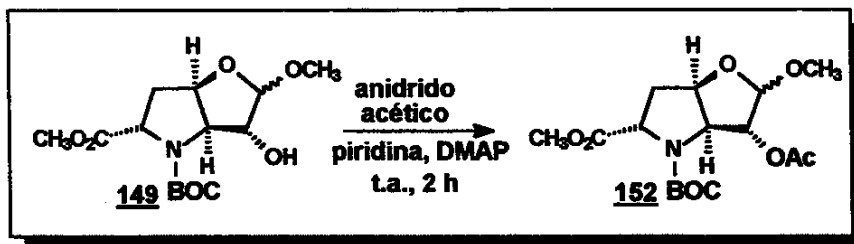
A uma solução do diol 100 (0,02 g, 0,068 mmol, 20 mL de MeOH) foi adicionado ácido *p*-tolueno-sulfônico (ApTS) em quantidades catalíticas (0,0007 g, 0,0034 mmol). A solução permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente durante 3 h. A suspensão resultante foi neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio 10% e extraída com acetato de etila. Cromatografia em coluna "flash" do bruto obtido forneceu um óleo incolor (0,016 g) correspondente a 74% do produto metoxilado 149. ($\Delta R_f=0,5$, hexano/acetato de etila 1:1)

Dados espectrométricos do composto 149 :

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :1,41 (s, 9H); 2,03-2,08 (m, 1H); 2,31-2,37 (m, 1H); 2,9 (s largo, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 4,20-4,28 (m, 2H); 4,34 (s, 1H); 4,8 (s, 1H); 4,90-4,93 (dt, $J=1,5$ Hz e $J=3,6$ Hz, 1H). (pág. 226)

¹³C RMN (CDCl₃, δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :28,3 (3 CH₃); 37,7 (CH₂); 52,2 (CH₃); 55,6 (CH₃); 59,9 (CH); 69,7 (CH); 78,7 (CH); 81,4 (CH); 81,7 (C); 110,5 (CH); 154,0 (C); 173,2 (C). (pág. 227)

10.2.18 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-metoxi-4-acetiloxi-7-carboxilato de metila **152**



O composto **149** (0,068 g, 0,223 mmol) foi dissolvido em piridina seca (2 mL), e à solução foram adicionados o anidrido acético (0,14 mL, 1,48 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas. O sistema permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 1 h.

Evaporação do solvente e cromatografia “flash” (hexano/acetato de etila 10%), em sílica neutralizada (hexano/trietilamina 2%), do resíduo obtido, levou à obtenção de um óleo incolor (0,067 g) correspondente ao produto acetilado **152**, com um rendimento de 87%. ($\Delta R_f=0,4$, hexano/acetato de etila 4:1)

Dados espectrométricos do acetato **152** :

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2976; 2952; 1749; 1705; 1392; 1234; 1140.
(pág. 229)

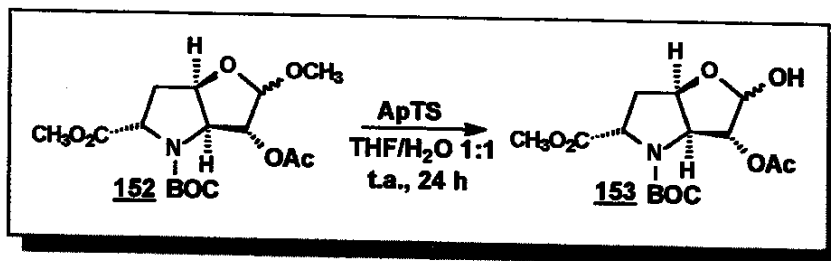
^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) : 1,35 (s, 3H); 2,0-2,1 (s, 9H); 2,32-2,42 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,25-4,4 (m, 2H). (pág. 230)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 231)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros) :20,7 (CH_3); 28,0 (3 CH_3); 36,4 (CH_2); 52,2 (CH_3); 55,2 (CH); 59,5 (CH); 66,1 (CH); 79,2 (CH); 80,2 (CH); 81,0 (C); 83,2 (CH); 107,9 (CH); 153,0 (C); 169,6 (C); 172,2 (C). (pág. 232-235)

10.2.19 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-hidroxi-4-acetiloxi-7-carboxilato de metila **153**

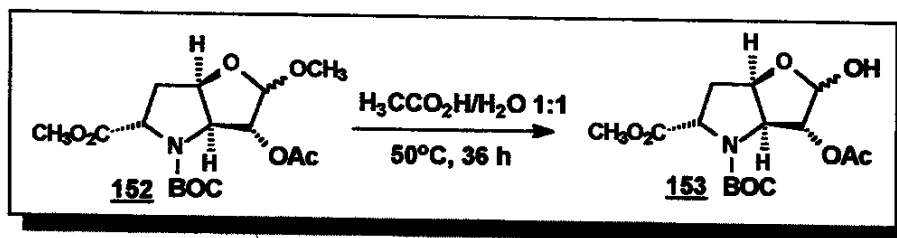
10.2.19.a Reação de desproteção da hidroxila de **152** utilizando ácido *p*-tolueno-sulfônico (ApTS).



O composto **152** (0,03 g, 0,086 mmol) foi dissolvido numa mistura de THF/H₂O (proporção 1:1) e, à solução resultante, foi adicionado ApTS de forma catalítica. A mistura reacional permaneceu sob agitação a uma temperatura de 60°C durante 36 h.

Após este tempo, ainda foi observado a mancha relacionada ao material de partida em cromatoplasas. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi submetido à cromatografia "flash" (hexano/acetato de etila 40%). Parte do material de partida foi recuperado (0,019 g), e o produto desprotegido (0,0029 g) **153** foi obtido, na forma de um óleo incolor, com um rendimento de apenas 10%. ($\Delta R_f = 0,3$, hexano/acetato de etila 1:1)

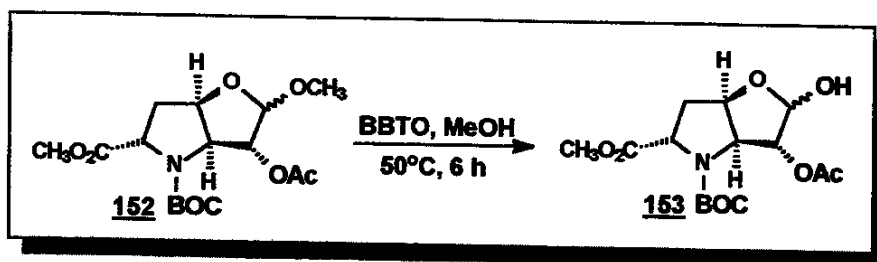
10.2.19.b Reação de desproteção da hidroxila de 152 utilizando ácido acético



O composto **152** (0,03 g, 0,086 mmol) foi dissolvido numa mistura de $\text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ (proporção 1:1). A mistura reacional permaneceu sob agitação a uma temperatura de 60°C durante 36 h.

Após este tempo, ainda foi observado a presença do material de partida em cromatoplaças. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi submetido à cromatografia “flash” (hexano/acetato de etila 40%), em sílica neutralizada (hexano/trietilamina 2%). Parte do material de partida foi recuperado (0,0017 g), e o produto desprotegido (0,006 g) **153** foi obtido com 20% de rendimento. ($\Delta R_f = 0,3$, hexano/acetato de etila 1:1)

10.2.19.c Reação de desproteção da hidroxila de 152 utilizando BBTO .



A uma solução de **152** (0,03 g, 0,08 mmol, 1,5 mL de MeOH seco) foi adicionado o BBTO (0,06 mL, 0,16 mmol) lentamente. A solução permaneceu sob agitação a uma temperatura de 50°C durante 6h.

Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido foi lavado com éter etílico, para a extração dos sub-produtos menos polares, e esta solução foi descartada. O resíduo resultante foi então lavado com acetato de etila e o solvente evaporado. Cromatografia em coluna “flash” (hexano/acetato de etila 1:1) levou à obtenção de

um óleo incolor (0,022 g) referente ao produto desprotegido **153**, num rendimento de 77%. ($\Delta R_f = 0,3$, hexano/acetato de etila 1:1)

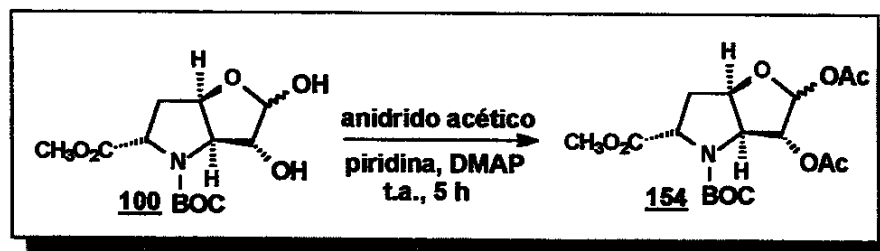
Dados espectrométricos do composto **153 :**

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 3437; 2956; 1747; 1705; 1392; 1367; 1236; 1173; 1140; 1041; 960; 862; 777. (pág. 236)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros e diastereoisômeros) : 1,4 (s, 9H); 2,0-2,1 (s, 3H); 2,3-2,5 (m, 2H); 3,7 (s, 3H); 4,2-4,5 (m, 2H); 4,9 (m, 1H); 5,27 (m, 1H). (pág. 237)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros e diastereoisômeros) : 21,0 (CH_3); 26,2 (CH_3); 35,3 (CH_2); 52,3(CH_3); 52,4(CH_3); 59,8(CH); 67,5(CH); 80,5(C); 81,5 (CH); 82,6 (CH); 101,8 (CH); 154,0 (C); 170,0 (C); 172,5 (C). (pág. 238)

10.2.20 Síntese de (7S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3,4-diacetiloxi-7-carboxilato de metila **154**



O diol **100** (0,15 g, 0,51 mmol) foi dissolvido em piridina seca (4 mL) e, ao balão reacional, foi adicionado anidrido acético (0,3 mL, 3,2 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas. O sistema permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 5 h.

Ao término da reação o solvente foi evaporado, e o resíduo obtido foi lavado com água, seguido por uma solução de NaCl. A evaporação do solvente e

posterior cromatografia “flash” (hexano/acetato de etila 20%), em sílica neutralizada (hexano/trietilamina 2%), do residuo obtido, forneceu um óleo incolor (0,18 g) referente à mistura diastereoisomérica dos diacetatos **154** (proporção ~2:1 por CG), num rendimento de 95%. ($\Delta R_f = 0,5$, hexano/acetato de etila 3:1)

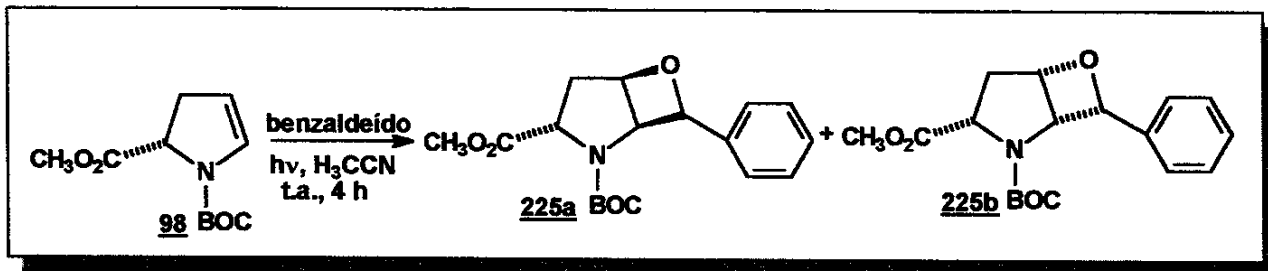
Dados espectrométricos do diacetato **154 :**

IV (filme, cm^{-1}) principais sinais : 2978; 1755; 1705; 1435; 1394; 1369; 1217; 1140; 1014. (pág. 240)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros e diastereoisômeros) : 1,4 (s, 3H); 2,0-2,15 (s, 4H); 2,5-2,5 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,3-4,4 (m, 2H); 4,75-5,01 (m, 2H); 5,57 (s, 1H); 6,05 (s, 1H). (pág. 241)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros e diastereoisômeros) : 20,7 (CH_3); 28,0 (3 CH_3); 36,4 (CH_2); 52,9 (CH_3); 55,2 (CH_3); 59,5 (CH); 66,1 (CH); 79,2 (CH); 80,3 (C); 83,2 (CH); 108,1 (CH); 153,0 (C); 169,6 (C); 172,7 (C). (pág. 242)

10.3 PARTE EXPERIMENTAL- PARTE II

10.3.1 Síntese de *cis* e *trans* (6S)-N-(*terc*-butil-oxicarbonil)-2-oxa-5-aza--biciclo-[3.2.0]-heptan-3-benzil-6-carboxilato de metila **225a** e **225b**

A uma solução do enecarbamato **98** (0,36g, 1,58 mmol, em 6 mL de H_3CCN) foi adicionado benzaldeído (0,08 mL, 0,8 mmol), previamente destilado. A solução foi colocada em um tubo de quartzo, e este foi acoplado a um sistema de irradiação fotoquímica, utilizando uma lâmpada UV (Hanovia), e o sistema foi imerso em um banho de água à temperatura ambiente.

O curso da reação foi acompanhado por CG e, após a completa conversão do benzaldeído (~4 h de reação), o sistema foi desligado e o solvente evaporado à vácuo.

Cromatografia em camada delgada do resíduo obtido, mostrou a presença do enecarbamato **98**, e outros dois produtos principais mais polares.

Cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 20%), levou ao isolamento do excesso de enecarbamato **98** (0,11 g) e ainda na obtenção de dois compostos, na forma de óleos incolores (0,14 g e 0,09 g, respectivamente), correspondentes aos oxetanos diastereoisoméricos **225a** e **225b** (numa proporção de ~1,2:1), e com um rendimento total de 65%.

Dados espectrométricos do oxetano menos polar e majoritário 225a :

($\Delta R_f=0,5$, hexano/acetato de etila 3:1)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros):

1,4 (s, 9H); 2,1-2,5 (m, 1H); 2,6-2,75 (m, 1H); 3,2 (s, 3H); 4,6 (dd, $J=0,6$ Hz, 1H); 4,92 (dd, $J=1,1$ Hz, 1H); 5,44 (m, 1H); 5,81 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,15-7,31(m, 5H), (pág. 244)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 245)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros):29,0 (3 CH_3); 34,0 (CH_2); 51,8 (CH_3); 61,5 (CH); 62,3 (CH); 80,4 (C); 80,5 (CH); 84,5 (CH); 127,7 9CH); 126,2 (CH); 129,8 (CH); 128,0 (CH); 136,8 (C); 154,9 (C); 174,8 (C). (pág. 246)

Dados espectrométricos do oxetano mais polar e minoritário 225b :

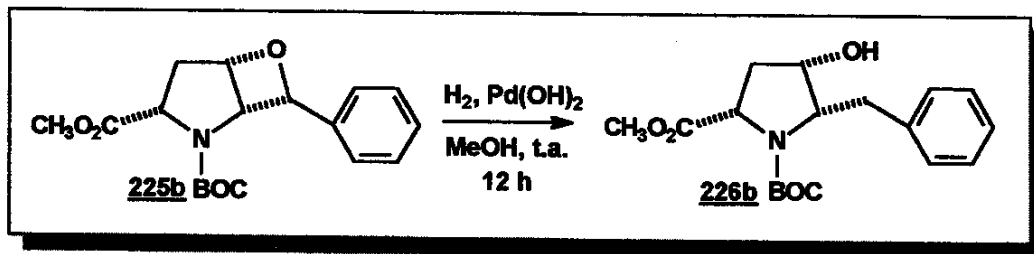
($\Delta R_f=0,4$, hexano/acetato de etila 3:1)

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) sinais duplicados (rotâmeros): 1,98-2,05 (m, 1H); 2,62-2,70 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 4,42-4,47 (dd, $J=8,3$ Hz, 1H); 4,92 (dd, $J=5,1$ Hz, 1H); 5,45 (dd, $J=5,1$ Hz, 1H); 5,72 (d, $J=5,8$ Hz), 7,15-7,37 (m, 5H). (pág. 248)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz) (pág. 249)

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz) sinais duplicados (rotâmeros): 27,7 (3 CH_3); 38,2 (CH_2); 52,1 (CH_3); 60,8 (CH); 62,5 (CH); 80,5 (C), 81,0 (CH); 84,5 (CH); 126,2 (CH); 127,2 (2 CH), 128,2 (2 CH); 152,5 (C); 171,5 (C). (pág. 250)

10.3.2 Síntese de (2S)-N-(terc-butiloxi-carbonil)-cis-(4S)-hidroxi-(5S)-benzil-pirrolidina- 2-carboxilato de metila **226b**



A uma solução do oxetano **225b** (0,09 g, 0,27 mmol, em 10 mL de MeOH), à temperatura ambiente e sob agitação, foi adicionado hidróxido de paládio sob carvão ativado (0,012 g, 0,09 mmol).

A suspensão foi purgada com hidrogênio por 1 h e , em seguida, foi deixada sob uma pressão positiva de hidrogênio, através da utilização de um balão de hidrogênio acoplado ao meio reacional, durante 12 h.

Após a filtração da suspensão formada em Celite, o solvente foi evaporado para levar à formação de um resíduo amarelado. Cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 25%) deste resíduo, forneceu o produto de hidrogenólise **226b** na forma de um óleo incolor (0,07 g), com um rendimento de 73%. ($\Delta R_f = 0,4$, hexano/acetato de etila 3:1)

Dados espectrométricos do aminoálcool **226b** :

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz) sinais duplicados (rotâmeros):

1,39 (s, 9H); 2,04 (dt, $J = 13,3$ Hz e $J = 4,51$ Hz); 2,28 (m, 1H); 2,99 (sl, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,16 (sl, 1H); 4,5–4,7 (sl, 1H); 7,15–7,37 (m, 5H) (pág. 252)

COSY (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz) (pág. 253)

n.O.e diff (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz) (pág. 254-255)

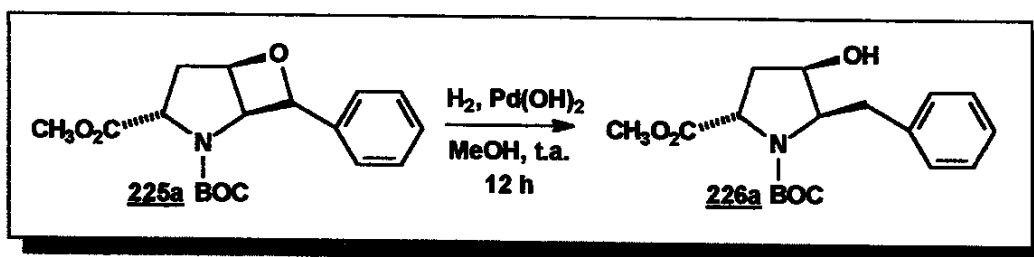
¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 125 MHz) sinais duplicados (rotâmeros):

23,3 (3 CH₃); 34,6 (CH₂); 36,1 (CH₂); 59,4 (CH₃); 58,6 (CH); 64,3 (CH); 71,5 (CH); 58,6 (CH); 64,3 (CH); 71,5 (CH); 80,5 (C); 126,1 (CH); 128,3 (2 CH); 129 (2 CH); 139,3 (C); 154,0 (C); 174,78 (C) (pág. 256)

HMQC (pág. 258)

EM (m/z) : 144 (100%), 57, 61, 91, 105, 130, 158, 176, 202, 220, 235, 244, 262, 279, 335. (pág. 259)

10.3.3 Síntese de (2S)-N-(terc-butiloxi-carbonil)-cis-(4S)-hidroxi-(5S)-benzil-pirrolidina-2-carboxilato de metila 226a



A uma solução do oxetano 225a (0,06 g, 0,18 mmol, em 8 mL de MeOH), à temperatura ambiente e sob agitação, foi adicionado hidróxido de paládio sob carvão ativado (0,008 g, 0,06 mmol).

A suspensão foi purgada com hidrogênio por 1 h e, em seguida, foi deixada sob uma pressão positiva de hidrogênio, através da utilização de um balão de hidrogênio acoplado ao meio reacional, durante 12 h.

Após a filtração da suspensão formada em Celite, o solvente foi evaporado para levar à formação de um resíduo amarelado. Cromatografia em coluna "flash" (hexano/acetato de etila 30%) deste resíduo, forneceu o produto de hidrogenólise 226a, como um óleo incolor (0,051 g) e um rendimento de 85%. (ΔR_f = 0,3, hexano,acetato de etila 3:1)

Dados espectrométricos do aminoálcool 226a :

IV (filme, cm-1) principais sinais : 3460; 2976; 2952; 2931; 1749; 1697; 1603; 1454; 1392; 1367; 1176; 1032; 771; 700. (pág. 260)

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 500 MHz) sinais duplicados (rotâmeros):

1,4 (s, 9H); 1,88-1,97 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,05-4,11 (m, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,42-4,44 (m, 1H); 7,14-7,35 (m, 5H). (pág. 261)

COSY (pág. 262)

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 125 MHz) sinais duplicados (rotâmeros): 28,2 (3 CH₃); 34,1 (CH₂); 36,6 (CH₂); 52,5 (CH₃); 58,0 (CH); 62,0 (CH); 71,5 (CH); 80,5 (C); 126,1 (CH); 128,4 (2 CH); 130,0 (2 CH); 139,6 (C); 153,9 (C); 169,5 (C). (pág. 263)

EM (m/z) : 144 (100 %), 57, 68, 84, 91, 105, 128, 176, 202, 220, 234, 244, 262, 279, 299, 335. (pág. 265)

**Referências
Bibliográficas**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. M. Humphrey & R. Chamberlin; "Chemical Synthesis of Natural Product Peptides : Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides" ; *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2243-2266.
2. C.M.Ireland; T.F.Molinski; D.M.Doll; T.M.Zabriskie, T.C.Mackee; J.C.Swersey; M.P.Forter; "Bioorganic Marine Chemistry"; P.J.Schewer Ed.; Springer-Verlag, Berlin, **1989**, vol. 3, p.1.
3. G.Thimurtulu; I.Ohtani; G.M.L.Patterson; R.E.Moore; T.H.Corbett; F.A.Valeriote; L.Demchik; "Total Structures of Cryptophycins, Potent Antitumor Depsipeptides from Blue-Green Algae *Nostoc* Sp. Strain GSV 224", *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4729-4737.
4. J.Orjala, D.G.Nagle; V.L.Hsu; W.H.Gerwick; "Antillatoxin: An Exceptionally Ichthyotoxic Cyclic Lipopeptide from the Tropical Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* ", *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 236-241.
5. D.C.Carter; R.E.Moore; J.S.Mynderse; W.P.Niemczura; J.S.Todd; "Structure of Majusculamide C, A Cyclic Depsipeptide from *Lyngbya majuscula* "; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 8281-8282.
6. P. Crews; L.V.Manes; M.Boehler; "Japlakinolide, A Cyclodepsipeptide from the Marine Sponge, *Jaspis* sp. "; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2797-2800.
7. G.R.Pettit; Y.Kamano; C.L.Herald; C.Dufresne; R.L.Cerny; D.L.Herald; J.M.Schmidt; H.Kisu; "Isolation and Structure of the Cytostatic Depsipeptide Dolastatin 13 from Sea Hare *Dolabella auricularia* "; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5015-5017.
8. R.Fernández; J.Rodríguez; E.Quinoá; R.Riguera; L.Muñoz; M.F.Suárez; C.Debitus; "Onchinidin B: A New Cyclodepsipeptide from the Mollusc *Onchidium* sp."; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11635-11643.
9. H. Yonehara; H. Seto; S.Aizawa; T.Hidaka; H.Shimazu; N.Otake; *J. Antibiot.*, **1968**, 21, 369.

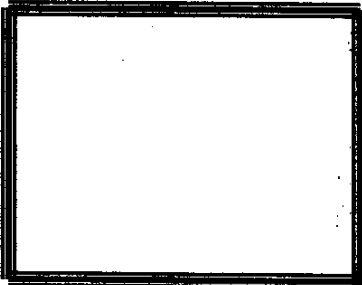
10. W. Li; S.Han; M.M.Joullié; "The Detoxin Complex – A Naturally Occurring Safener "; *Heterocycles*, **1993**, 36, 359-388.
11. Y.Ohfune; H.Nishio; "Acyclic Stereocontrolled Synthesis of (-)-Detoxinine "; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4133-4136.
12. H.Takahata; Y.Banba; M.Tajima; T.Momose; "Asymmetric Intramolecular Amidation of N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-hydroxy-4-pentenylamine. A New Entry to Chiral Building Blocks for the Synthesis of Biologically Active Nitrogen-Containing Compounds"; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 240-245.
13. W.R.Ewing & M.M.Joullié; "A Short, Stereocontrolled Synthesis of (-)-Detoxinine"; *Heterocycles*, **1988**, 27, 2843-2850.
14. J.Mulzer & A. Meier; "Total Synthesis of *cis*- and *trans*-3-Hydroxy-D-proline and (+)-Detoxinine"; *J. Org. Chem.*; **1996**, 61, 566-572.
15. S.E.Denmark; A.R.Hurd; H.J.Sacha; "Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes. 13. The Synthesis of (-)-Detoxinine"; *J. Org. Chem.*; **1997**, 62, 1668-1674.
16. J. Häusler; "Synthesis of Rac-Detoxinine"; *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 982-992.
17. H.Kogen; H. Kadokawa; M. Kurabayashi; "An Efficient Stereocontrolled Synthesis of (-)-Detoxinine"; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1240-1241.
18. W.R.Ewing; B.D.Harris; K.L.Bhat; M.M.Joullié; "Synthetic Studies of the Detoxin Complex. I. Total Synthesis of (-)-Detoxinine"; *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2421-2428.
19. a) A.R.Faria; C.R.R.Matos; C.R.D.Correia; "[2+2] Cycloaddition Reaction of Cyclic Enecarbamates and Enamides With Ketenes. A Short and Efficient Synthesis of the Geissman-Waiss Lactone"; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 27-30. b) M.J.Carpes; P.C.M.L.Miranda; C.R.D.Correia; "Stereoselective Synthesis of Conformationally Restricted Analogues of Aspartic and Glutamic Acids from Endocyclic Enecarbamates"; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1869-1872. c) C.R.D.Correia, A.R.Faria; E.S.Carvalho; "Synthesis of Indolizidine and Pyrrolizidine Alkaloids by the [2+2] Cycloaddition of

- Endocyclic Enecarbamates to Alkyl Ketenes"; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5109-5112.
20. G.A.Kraus; K. Neuenschwander; "A Facile Synthesis of N-Acyl-2-Pyrrolines"; *J. Org. Chem.*, **1980**, 46, 4791.
21. D.F.Oliveira; P.C.M.L.Miranda; C.R.D.Correia; "Efficient and Expeditious Protocols for the Synthesis of Racemic and Enantiomerically Pure Endocyclic Enecarbamates from N-Acyl Lactamas and N-Acyl Pyrrolidines"; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6646-6652.
22. P.C.M.L.Miranda; "Enecarbamatos Endocíclicos Quirais. Estudo, Síntese e Aplicações da Diastereosseletividade Facial em Reações de Cicloadição Térmica [2+2] com o Dicloroceteno"; *Tese de Doutorado*, **1999**, Instituto de Química – UNICAMP.
23. Y.Nishimura; S.Kondo; H.Umezawa; "Synthetic Studies on Pyrrolizidine Alkaloid Antitumor Agents. Enantioselective Synthesis of Retronecine and Its Enantiomer from D-Glucose "; *J. Org. Chem*, **1985**, 50, 5210-5214.
24. E.Coudert; F.Archer, R.Azerad; *Synthesis*, **1997**, 863.
25. M.Bodansky & A.Bodansky; "*The Practice of Peptide Synthesis* "; **1992**, 2^o Edition, Springer Lab. Manual.
26. J.C.Sheehan; R.W.Tulis; "Oxidation of Cyclic Amines with Ruthenium Tetroxide "; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2264-2266.
27. S.Yoshifuji; K.Tanaka; T.Kawai; "A Novel Synthesis of L-Pyroglutamic Acid Derivatives from L-Proline: Utility of N-Protection Groups for Ruthenium Tetroxide Oxidation of Cyclic α -Amino Acids ", *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 3873-3878.
28. R.K.Dieter; R.R.Sharma; "A Facile Preparation of Enecarbamates", *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4180-4184.
29. M.J.Blanco; F.J.Sardina; "Asymmetric Synthesis of 3S, 4R-Dihydroxypyrrolidines by Regio- and Stereoselective Hydroxylation of 4-Oxoproline Enolate "; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, nº 45, 8493-8496.
30. W.Li; S.Han; M.M.Joullié; "Total Synthesis of (+)-Valyldetoxinine and (-)-Detoxin D1 "; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 785-802.

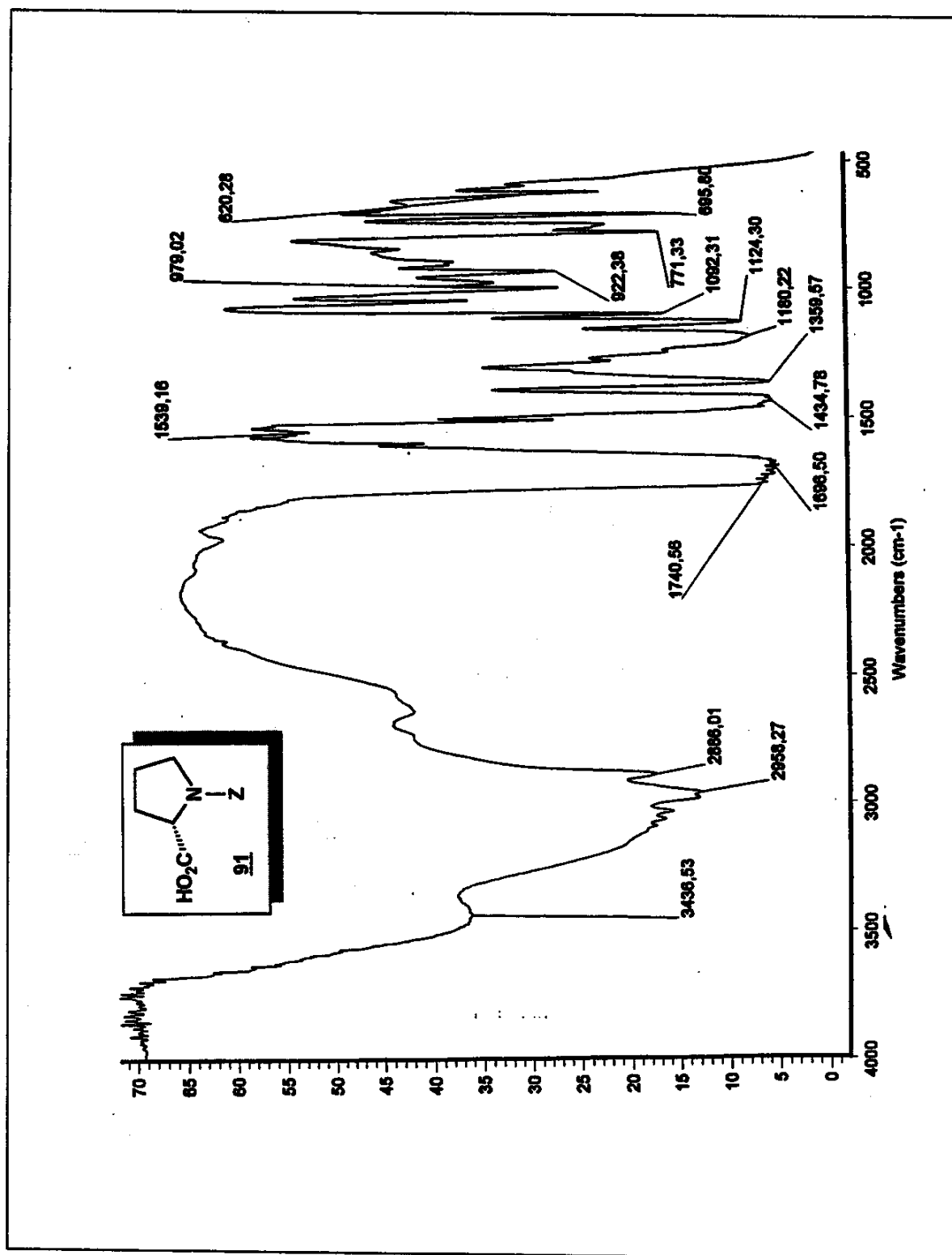
31. E.Valenti; M.A.Pericas; A.Moyano; "A Theoretical Study on Ketene-Olefin Cycloadditions. 1. Intermolecular Reactions "; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3582-3593.
32. D.F.Oliveira; "Síntese de Enecarbamatos Endocíclicos Enantiomericamente Puros. Utilização na Obtenção de Pirrolidinas e Pirrolizidinas Triidroxiladas com Potencial Atividade Farmacológica e em Estudos Visando a Síntese da (-)-Codonopsinina e de um Aza-análogo da Estavudina"; *Tese de Doutorado*, **1998**, Instituto de Química, UNICAMP.
33. G.R.Krow; "*Organic Reactions* "; **1993**, *43*, cap. 3.
34. a) S.M.Ali; T.V.Lee; S.M.Roberts; R.F.Newton; "Synthesis of Some Cyclopropyl- γ -Lactones as Analogues of Cytotoxic α -Methylene- γ -Lactones"; *J. Chem. Soc. Perk. Trans I*, **1979**, 708. b) S.M.Ali; S.M.Roberts; "Synthesis of α -Methylene- γ -Lactones Involving Baeyer-Villiger Oxidation of α -Substituted Cyclobutanones"; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 1934.
35. A.Kanazawa; S.Gillet; P.Delair; A.E.Greene; "Practical Asymmetric Approach to Pyrrolidinones: Efficient Synthesis of (+)-Preussin and (-)-AHPA"; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4660-4663.
36. S.Hanessian; T.A.Grillo; "Stereocontrolled Total Synthesis of an Annonacin A-Type Acetogenin: Pseudoannonacin A? "; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1049-1057.
37. A.B.Bueno; L.S.Hegedus; "Synthesis and Reactivity of Optically Active Spiroketal by Ring-Expansion of Chromium Carbene Complex-Derived Cyclobutanones ", *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 684-690.
38. G.Umbricht; M.D.Hellman; L.S.Hegedus; "Photochemical Ring Expansion of α -Alkoxy-cyclobutanones to 2-Acetoxy-5-Alkoxytetrahydrofurans: Nucleophilic Reactions at the 2-Position "; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5173-5178.
39. U.Niedballa; H. Vorbrüggen; "A General Synthesis of N-Glycosides. I. Synthesis of Pyrimidine Nucleosides "; *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3654.

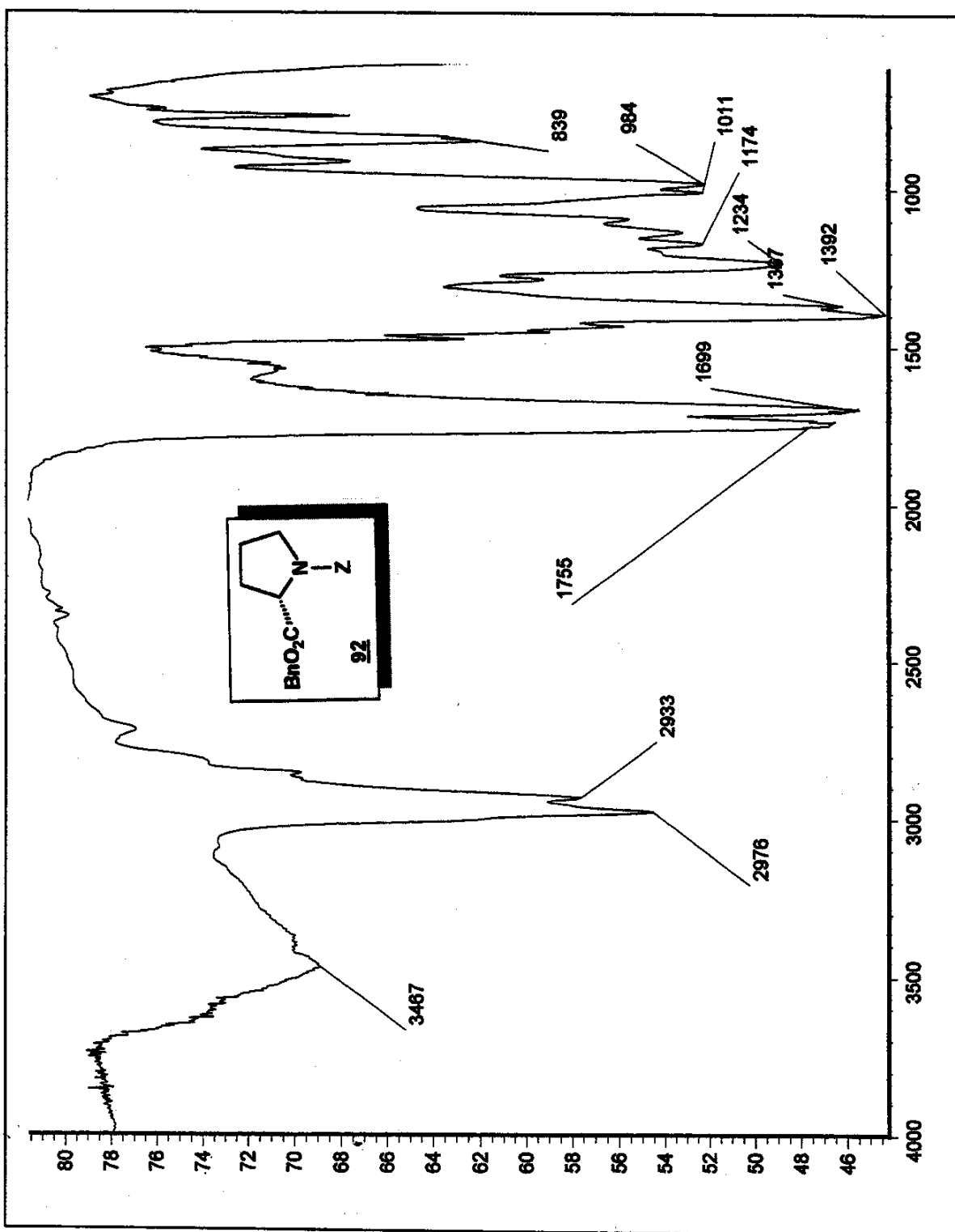
40. C.H.Sugisaki; P.J.Carroll; C.R.D.Correia; "Differential Oxidation of Endocyclic Enecarbamates. Synthesis of Cyclic β -Hydroxy- α -Amino Acids "; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3413-3416.
41. M.Fetizon; M.Golfier; J-M.Louis; "Oxydations Par Le Carbonate D'Argent Sur Celite-XII "; *Tetrahedron*, **1975**, 31, 171-176.
42. R.M.Soll & S.P.Seitz; "Synthetic Studies on Boron Containing Antibiotics "; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5457-5460.
43. W-R.Li; S.Han; M.M.Joullié; "Total Synthesis of (-)-Detoxin D₁ "; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3595-3598.
44. E.J.Corey; W.Su; "Total Synthesis of a C₁₅ Ginkgolide, (+/-)-Bilobalide "; *J.Am.Chem.Soc.*, **1987**, 109, 7534-7536.
45. R.Phillippe; "Trans-4-Hydroxy-L-Proline, a Useful and Versatile Chiral Starting Block ", *Tetrahedron*, **1996**, 32, 13803-13835.
46. A.Nudelman; J.Herzig; H.E.Gottlieb; "Selective Deacetylation of Anomeric Sugar Acetates With Tin Alkoxides "; *Carbohydrate Research*, **1987**, 162, 145-152.
47. N.L.Allinger; M.P.Cava; D.C.Jongh; C.R.Johnson; N.A.Lebel; C.L.Stevens; "Química Orgânica "; **1976**, 2ª Ed., Ed. Guanabara Dois.
48. C.H.J.Wells; "Introduction to Molecular Photochemistry "; **1972**, cap.5 e 6, Halsted Press.
49. N.J.Turro; D.R.Morton; "Solution-Phase Photochemistry of Cyclobutanones" ; *Adv. Photochem.*, **1974**, 9, 197-309.
50. N.J.Turro; R.M.Southam; "Molecular Photochemistry. IV. Solution Photochemistry of Cyclobutanone and some Derivatives"; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 545-551.
51. W.F.Erman; "Photochemical Transformations of Unsaturated Bicyclic Ketones. Verbenone and Its Photodynamic Products of Ultraviolet Irradiation "; *J.Am.Chem.Soc.*, **1967**, 89, 3828-3840.
52. G.Quinkert; G.Cimbollek; G.Burh; "Die Photolyse Konfigurations-Isomerer Cyclobutanon-Derivate "; *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4573-4578.

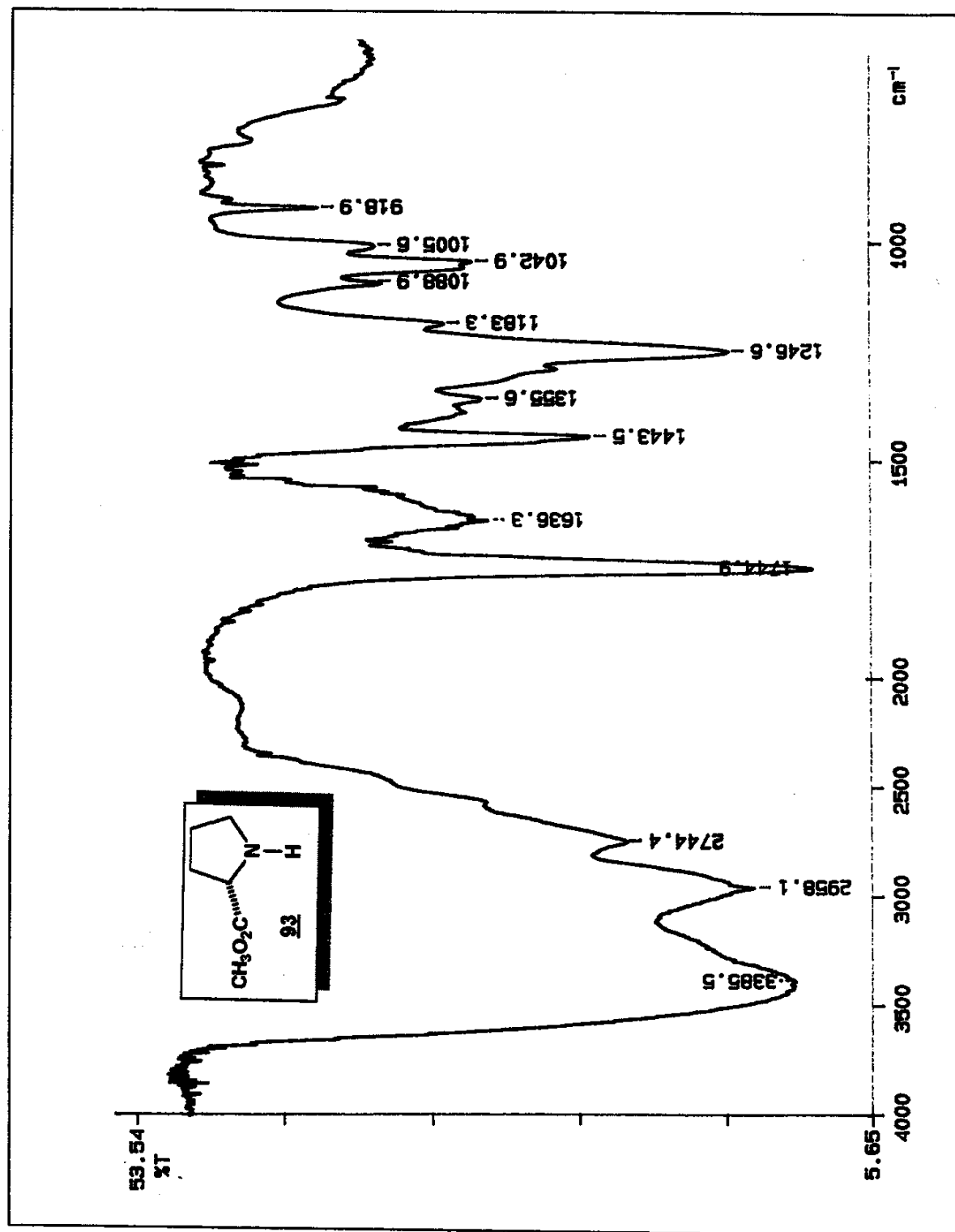
53. P. Yates; L. Kilmurry; "Two Photochemical Reactions of Cyclocamphanone"; *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1739-1742.
54. E. Paterno; G. Chieffi; "Sintesi in Chimica Organica per Mezzo Della Luce. Composti degli Idrocarburi non Saturi con Aldeidi e Chetoni"; *Gazz. Ital.*, **1909**, 39, 341.
55. G. Buchi; C. G. Inman; E. S. Lipinsky; "The Reaction of Carbonyl Compound with 2-Methyl-Butene in the Presence of Ultraviolet Light"; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4327-4331.
56. T. Bach & J. Schröder; "Photocycloaddition of *N*-Acyl Enamines to Aldehydes and Its Application to the Synthesis of Diastereomerically Pure 1,2-Amino Alcohols"; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1265-1273.
57. T. Bach; "The Paternò-Büchi Reaction of 3-Heteroatom-Substituted Alkenes as a Stereoselective Entry to Polyfunctional Cyclic and Acyclic Molecules"; *Liebigs Ann. I. Recueil*, **1997**, 1627-1634.
58. H. A. J. Carless; "Synthetic Organic Photochemistry", Plenum, New York, **1984**, 425-477.
59. C. H. Sugizaki; *Tese de Doutorado, em andamento*, Instituto de Química, UNICAMP.
60. T. Bach; "N-Acyl Enamines in the Paternò-Büchi Reaction: Stereoselective Preparation of 1,2-Amino Alcohols by C-C Bond Formation"; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 884-885.
61. T. Bach; H. Brummerhop; "Unprecedented Facial Diastereoselectivity in the Paternò-Büchi Reaction of a Chiral Dihydropyrrole – A Short Total Synthesis of (+)-Pressin"; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 3440-3402.
62. J. K. Robinson; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 981-996.
63. K. K. Schumacher; J. Jiang; M. M. Joullié; "Synthetic Studies Toward Astins A, B and C. Efficient Synthesis of *cis*-3,4-Dihydroxyprolines and (-)-(3*S*,4*R*)-Dichloroproline Esters"; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 47-53.



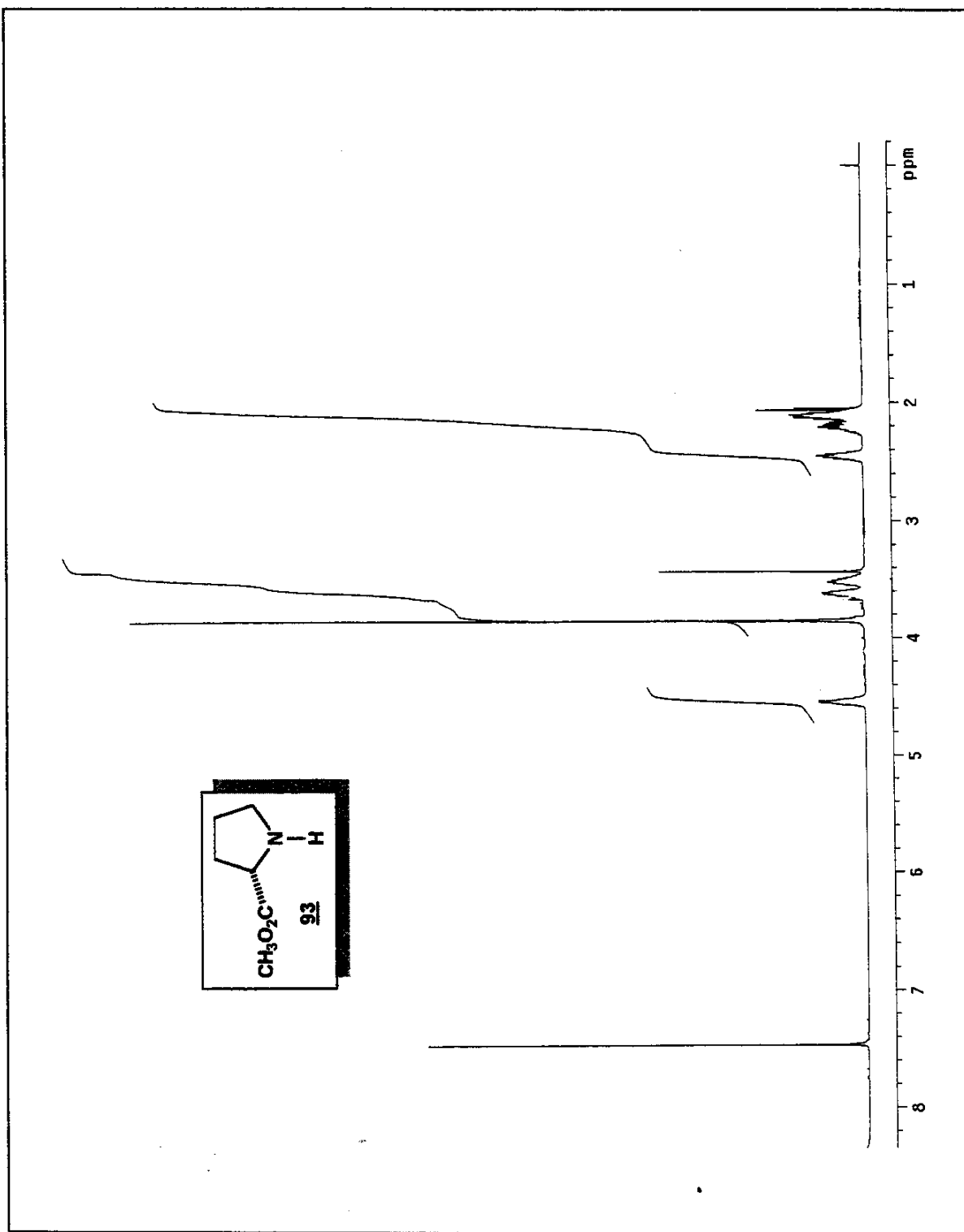
Espectros

1. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de **91**

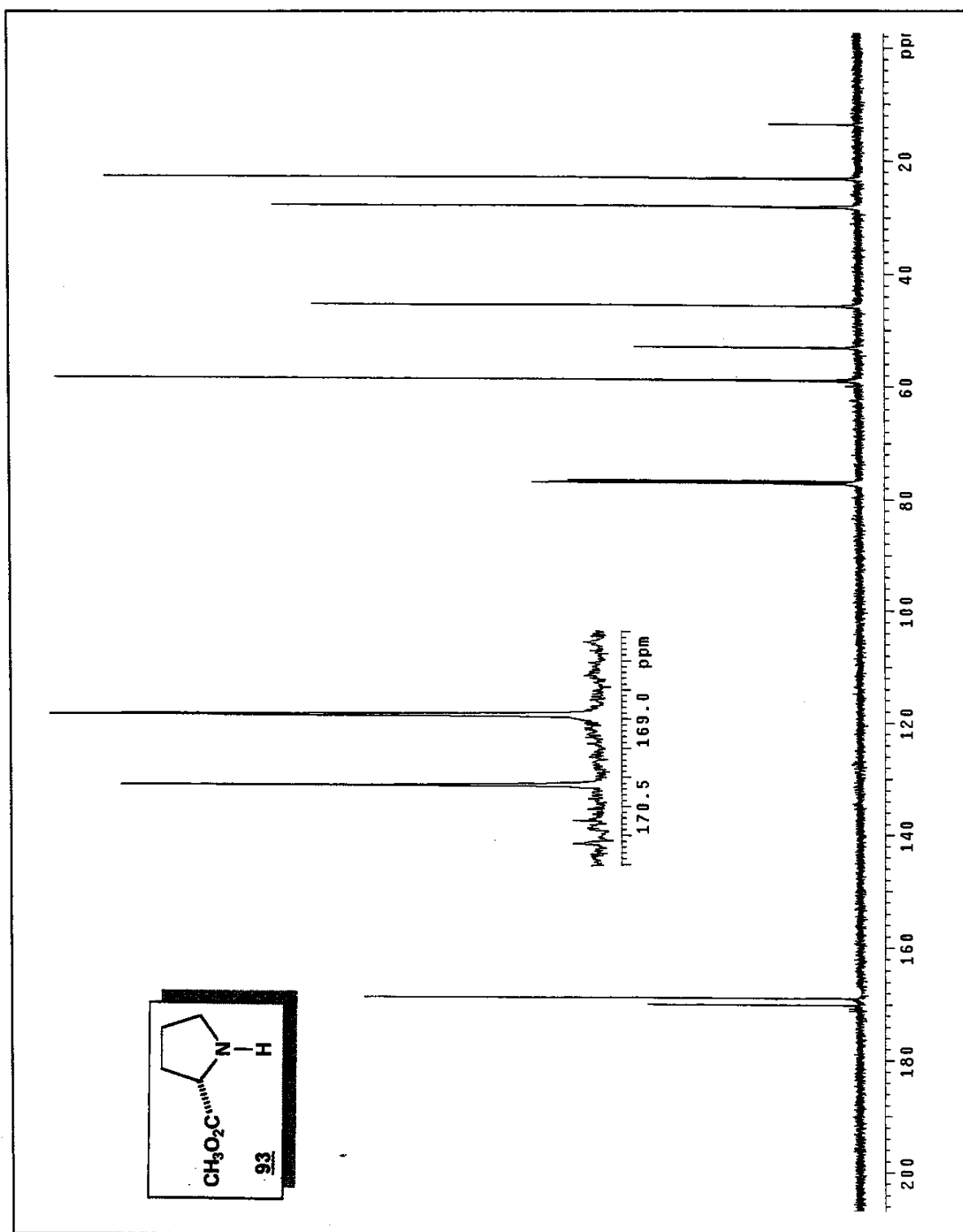
2. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de **92**



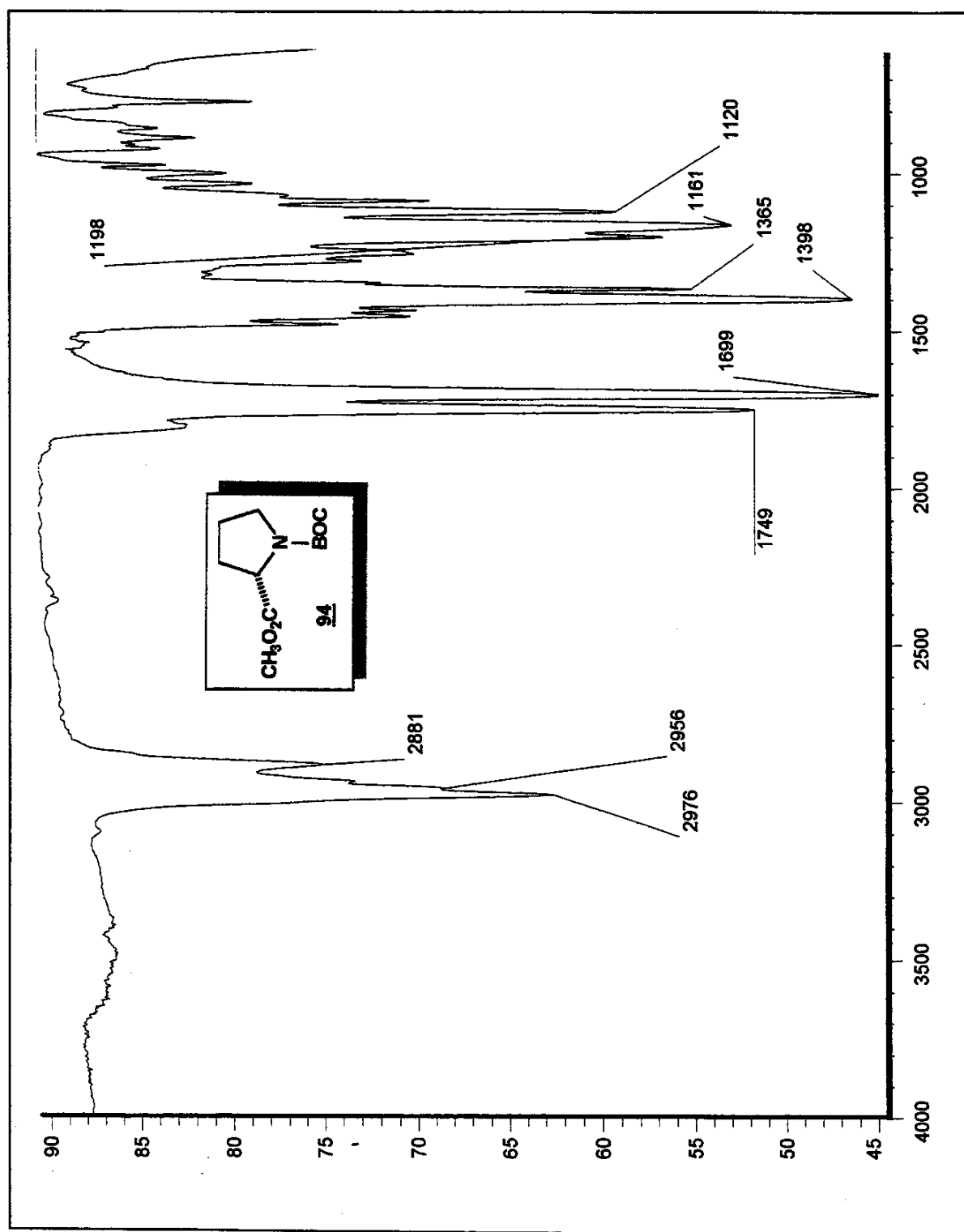
3. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de 93

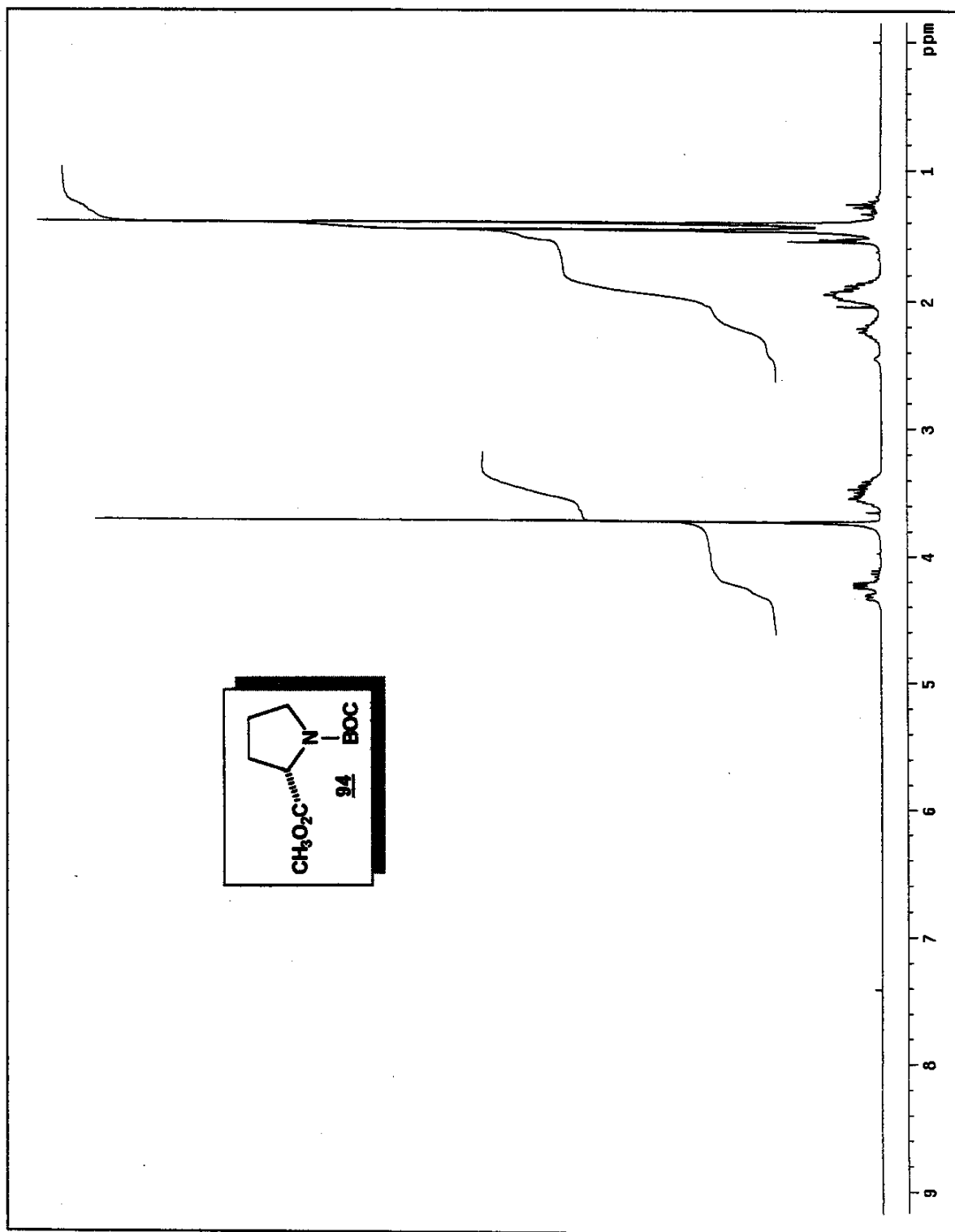


4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de **93**

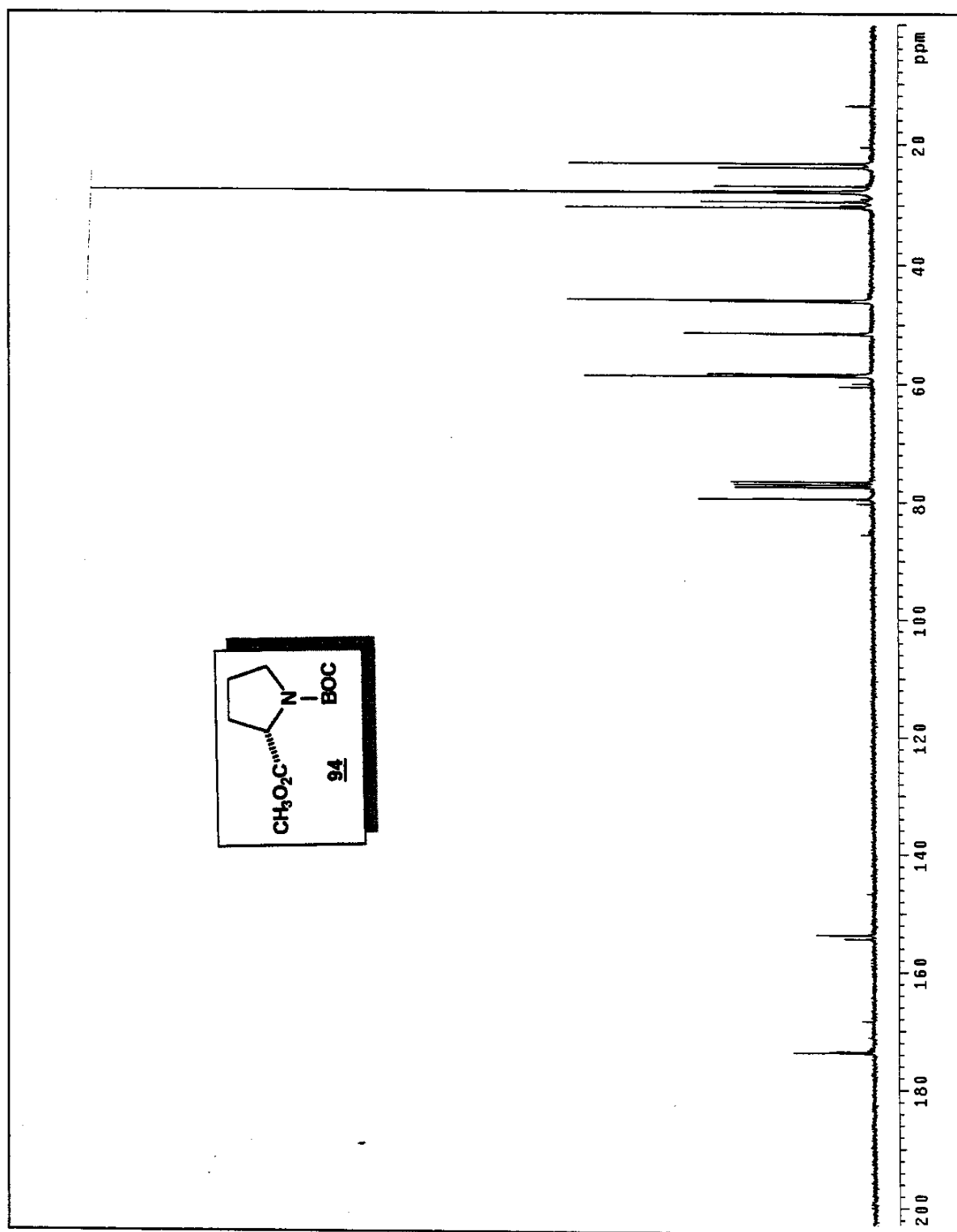


5. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) de **93**

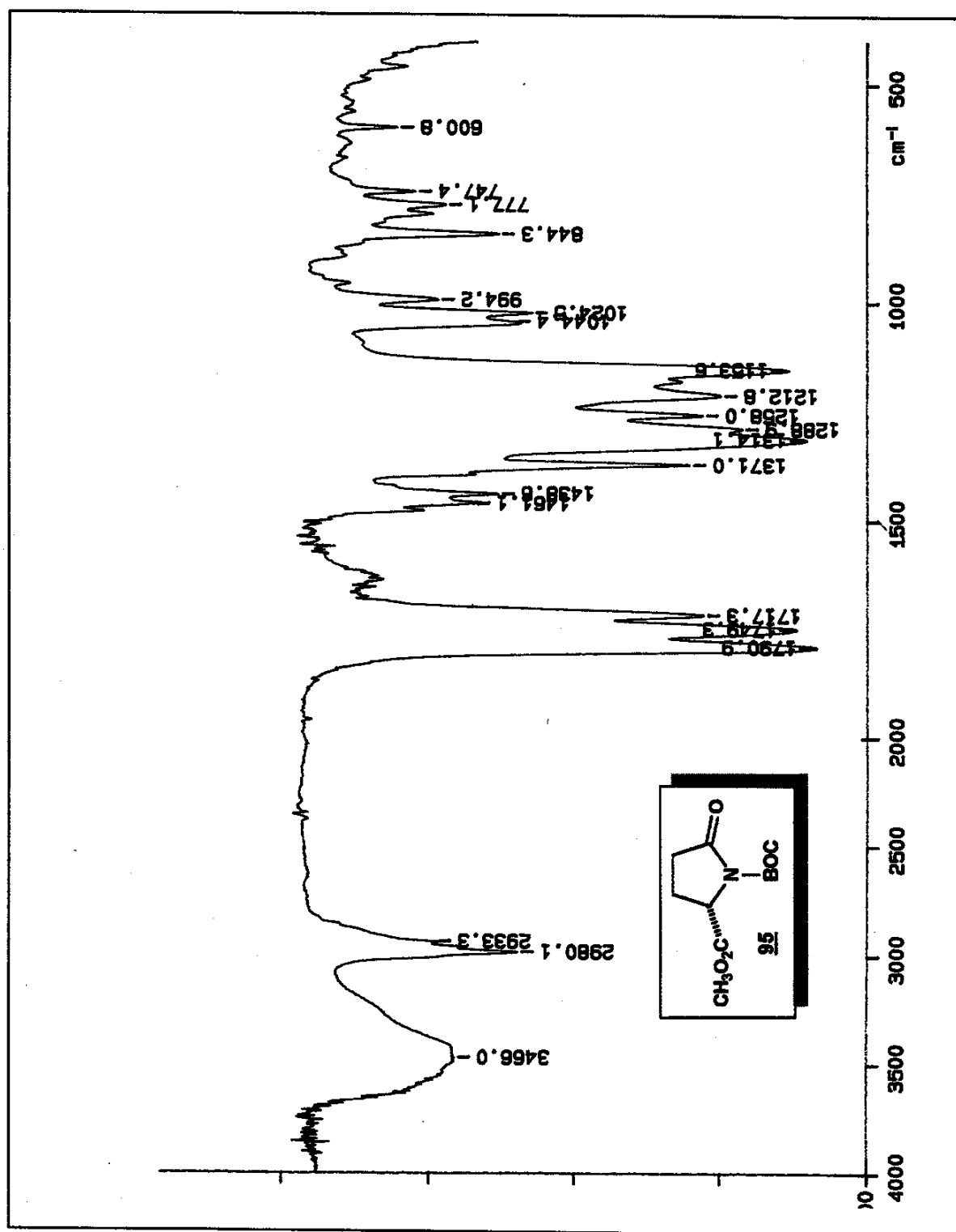
6. Espectro de Infravermelho (filme, cm⁻¹) de **94**

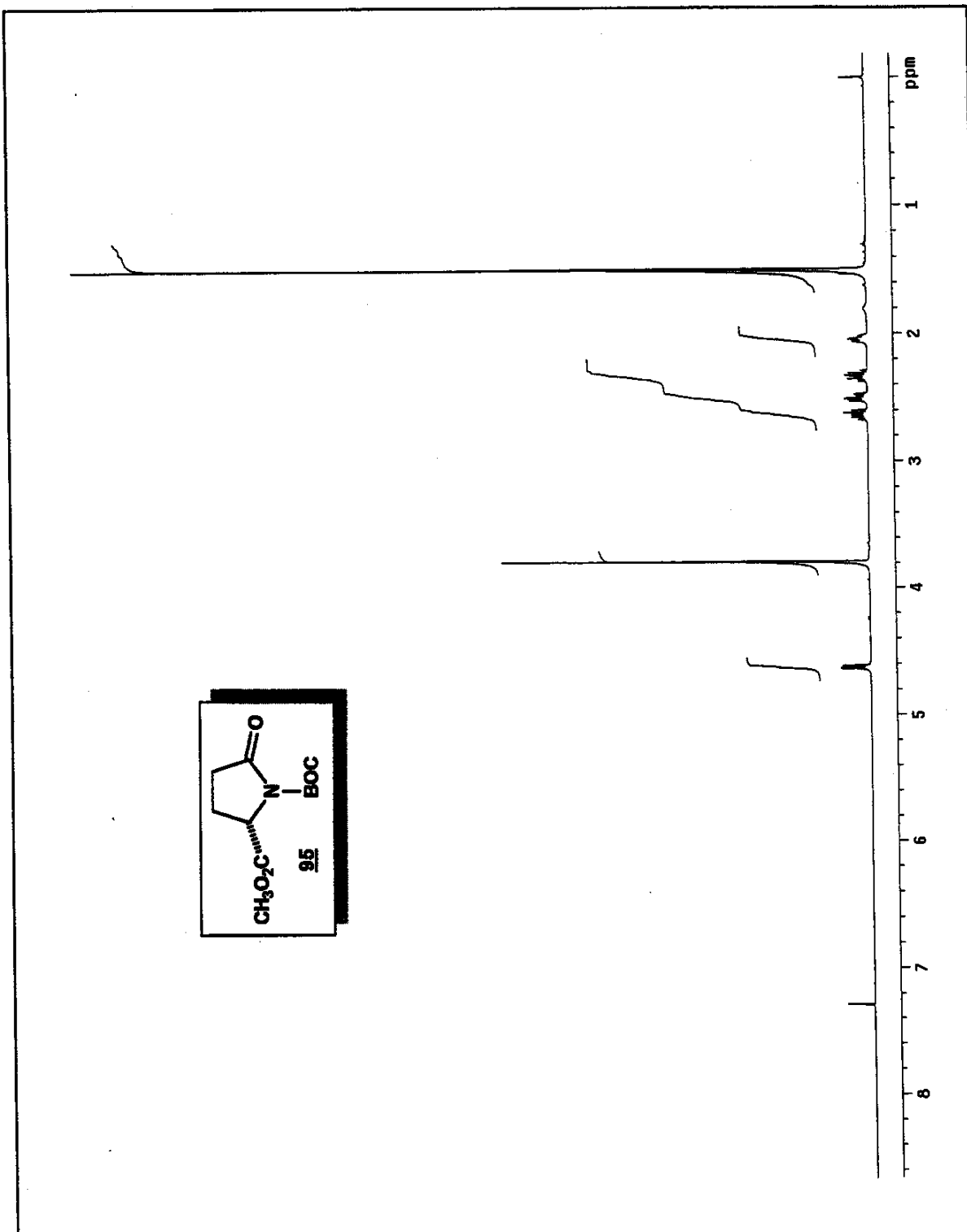


7. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de **94**

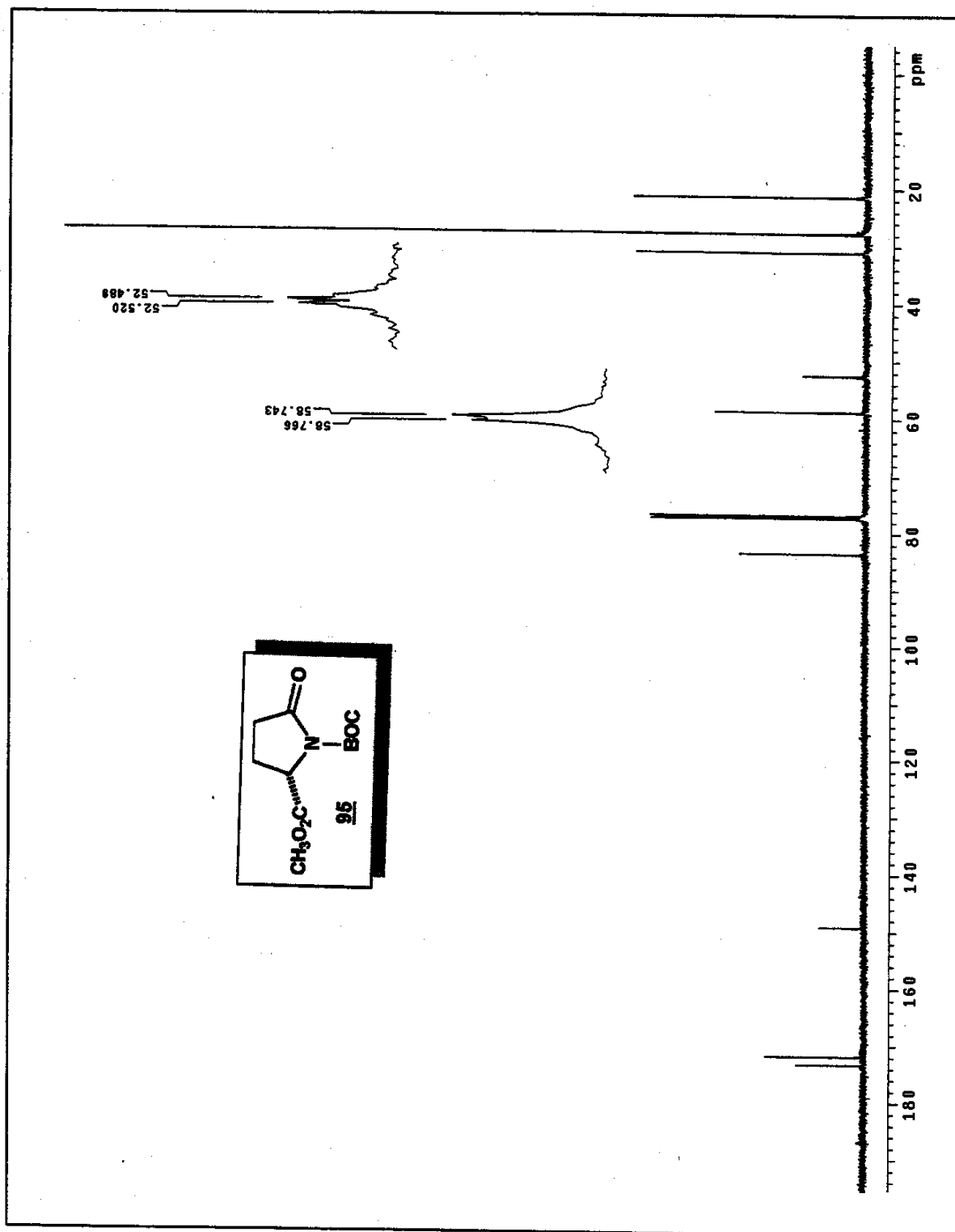


8. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **94**

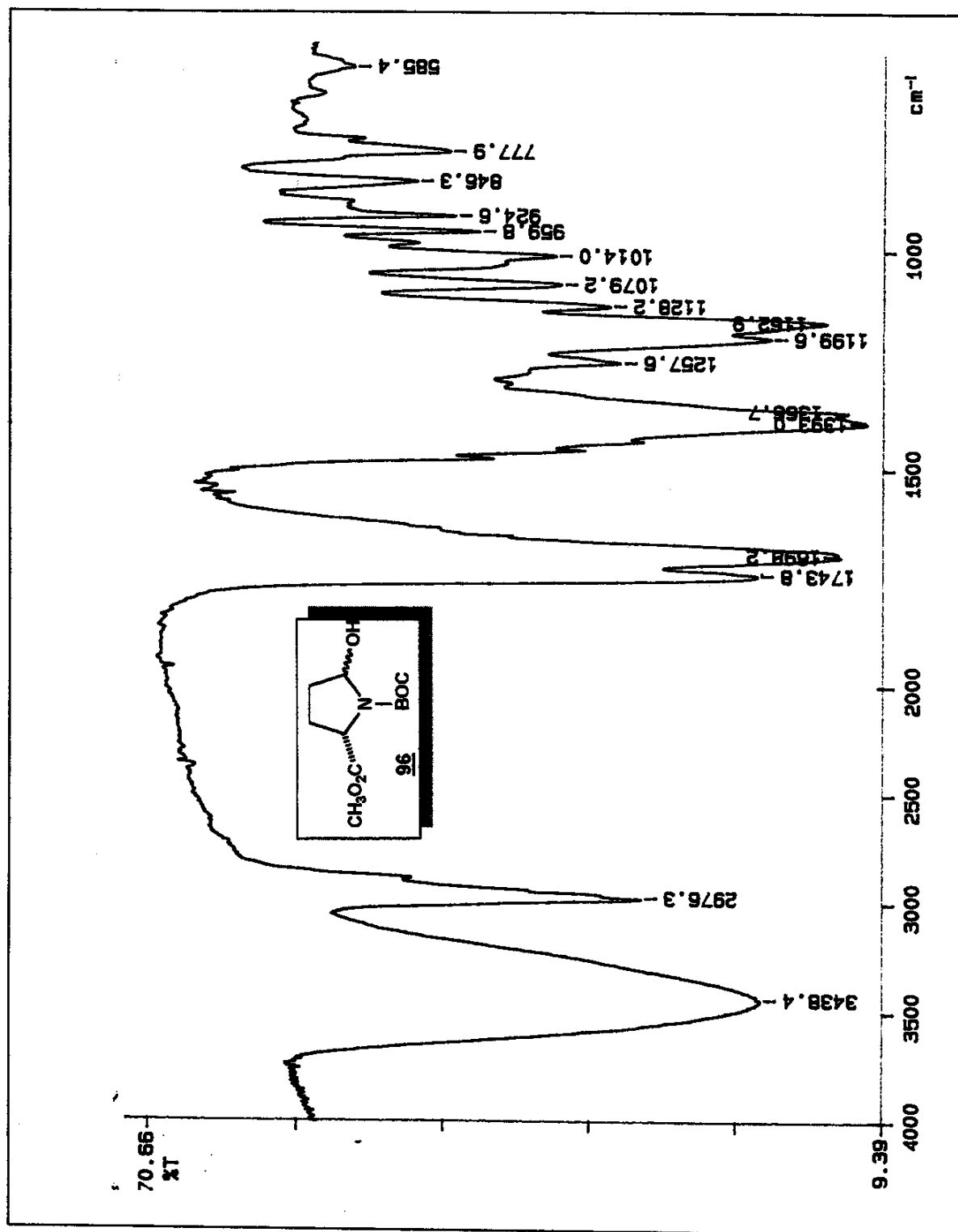
9. Espectro de Infravermelho (KBr, cm⁻¹) de 95



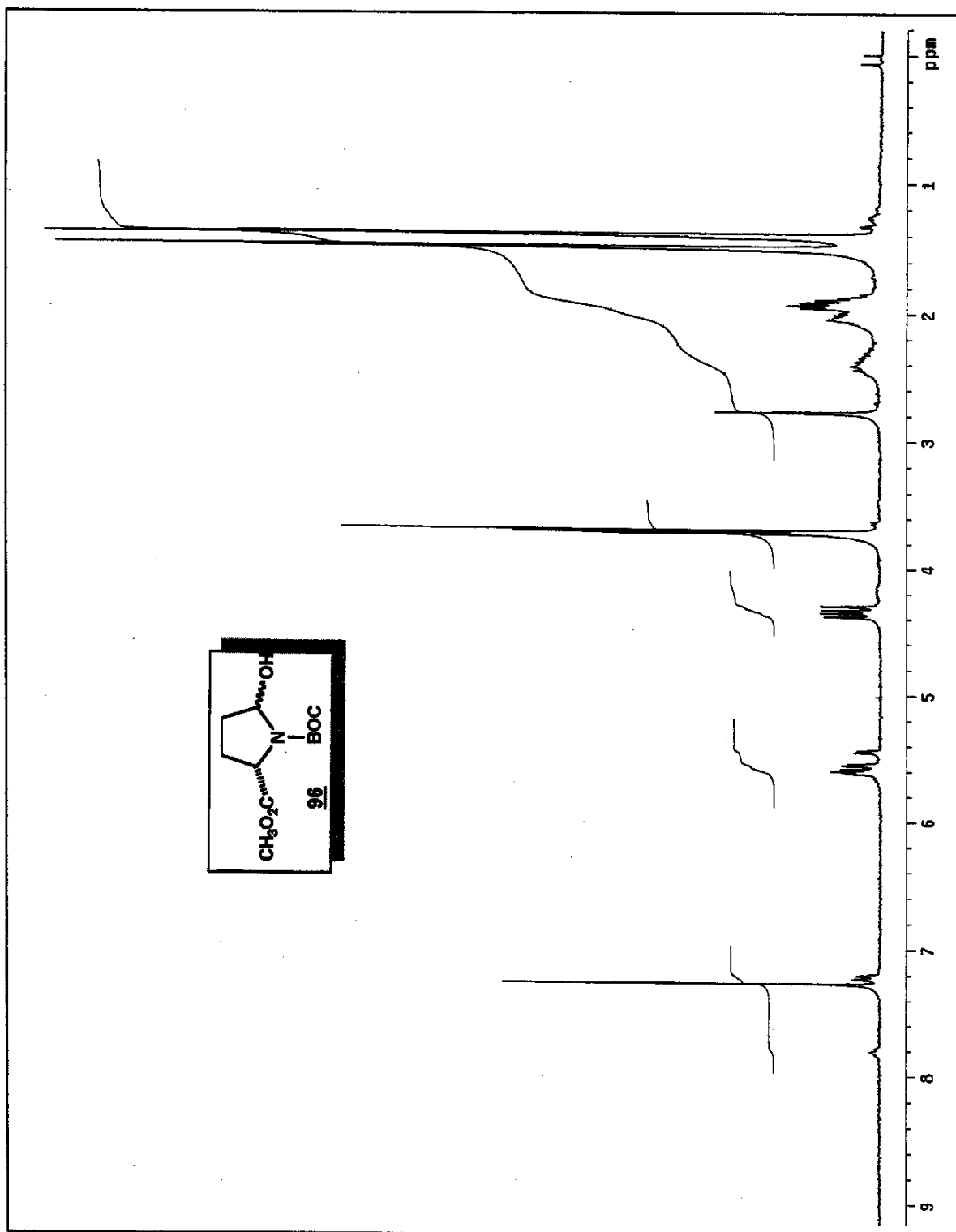
10. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de **95**



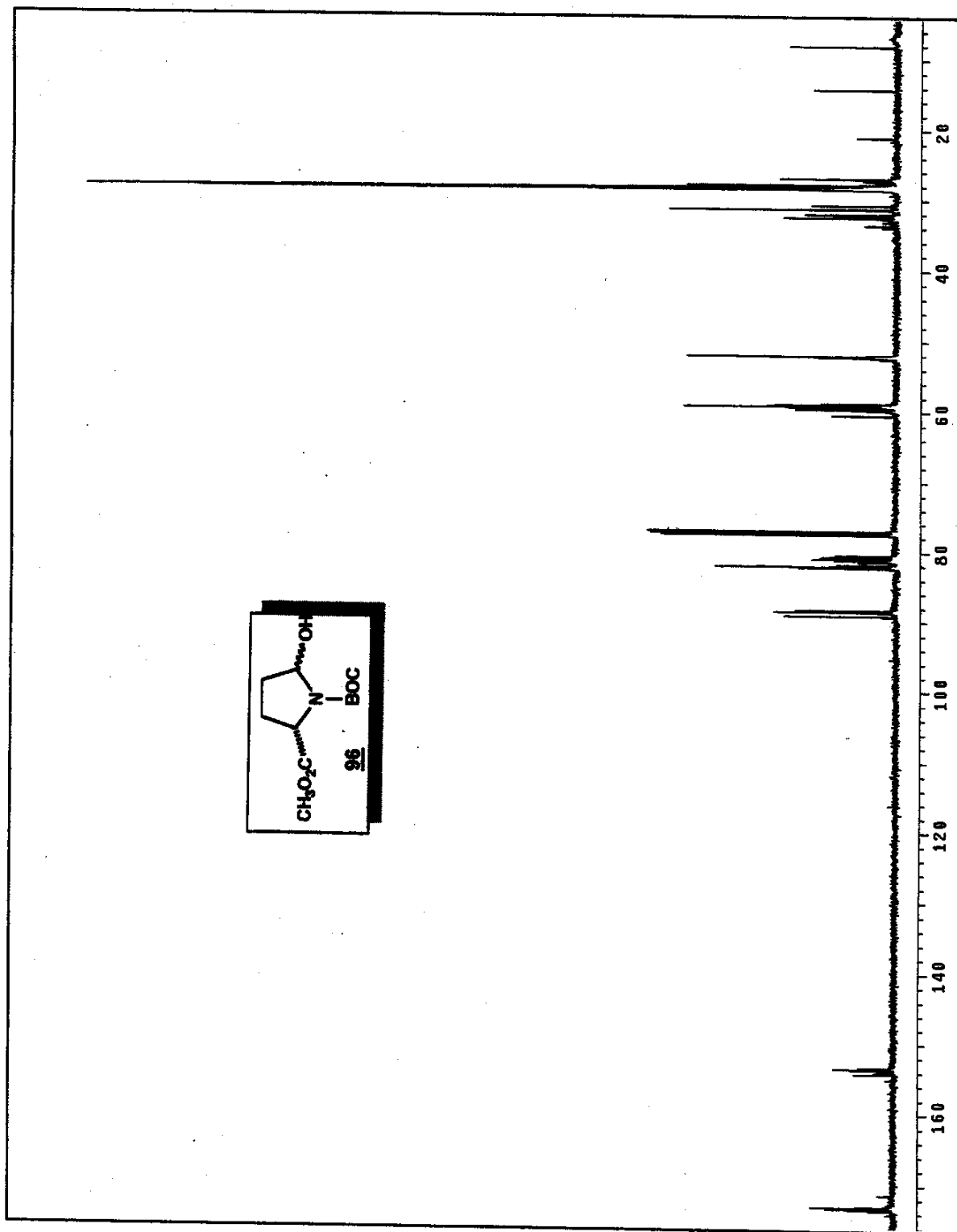
11. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) de **95**



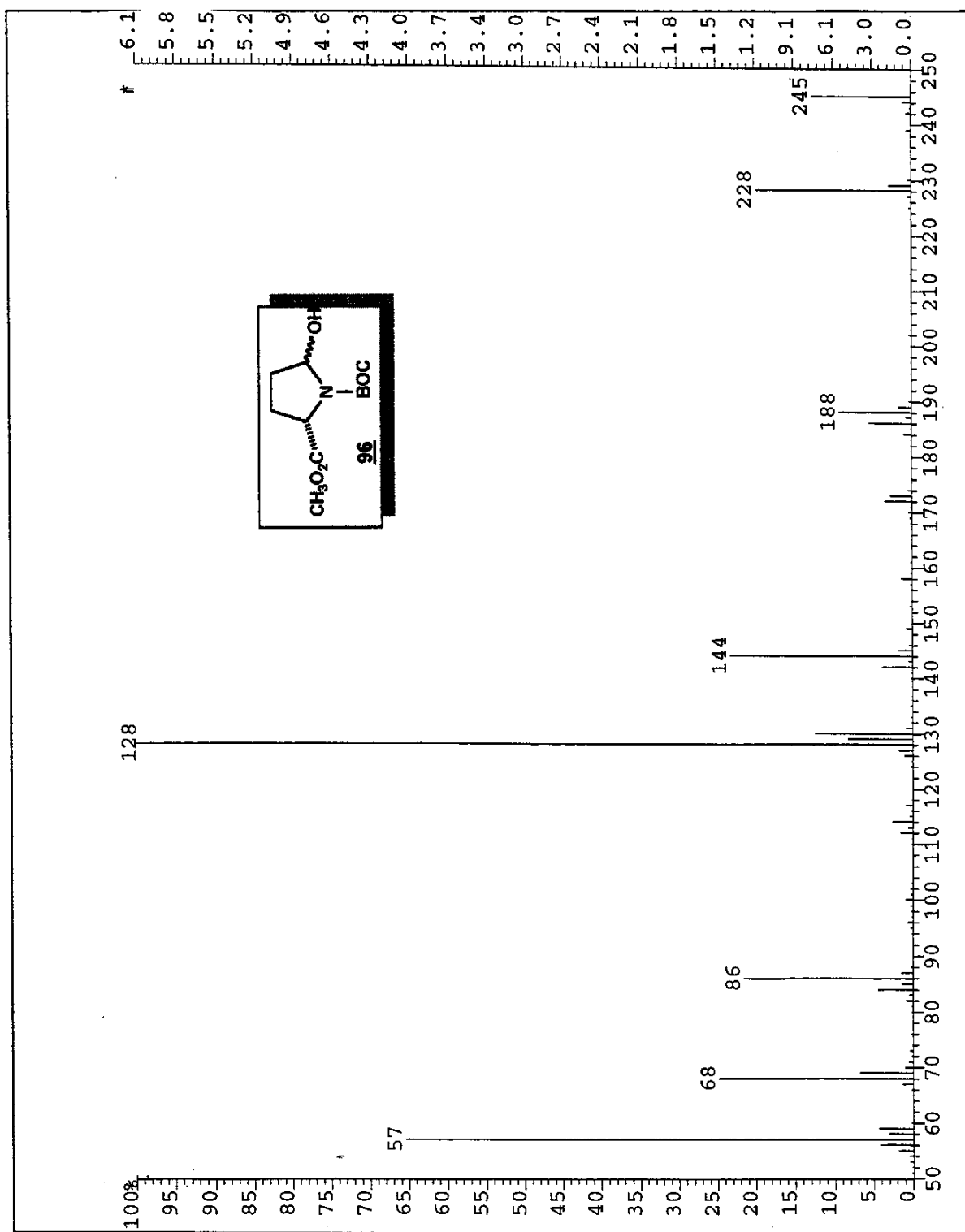
12. Espectro de Infravermelho (filme, cm⁻¹) de 96a e 96b



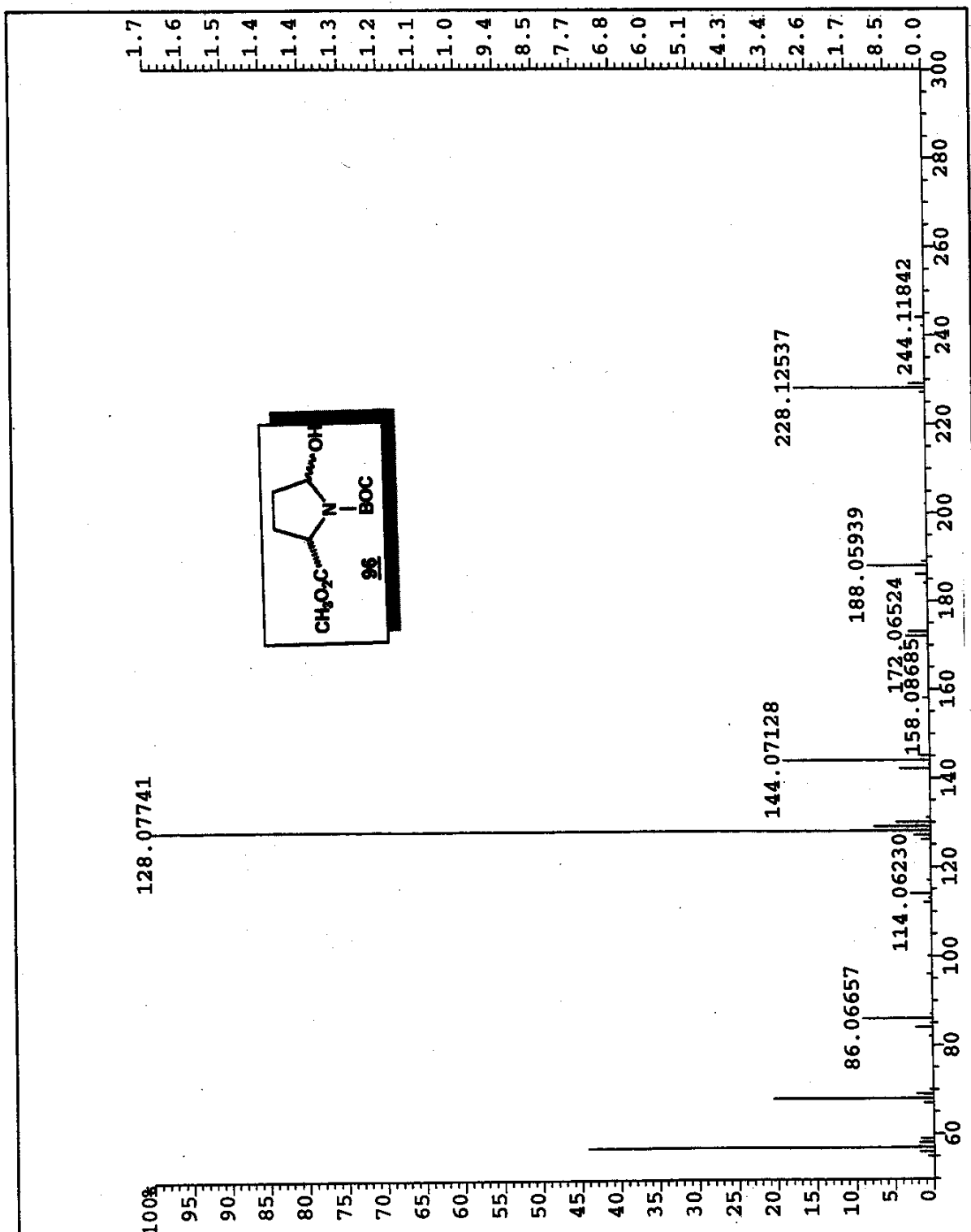
13. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros e diastereoisômeros) de **96a** e **96b**



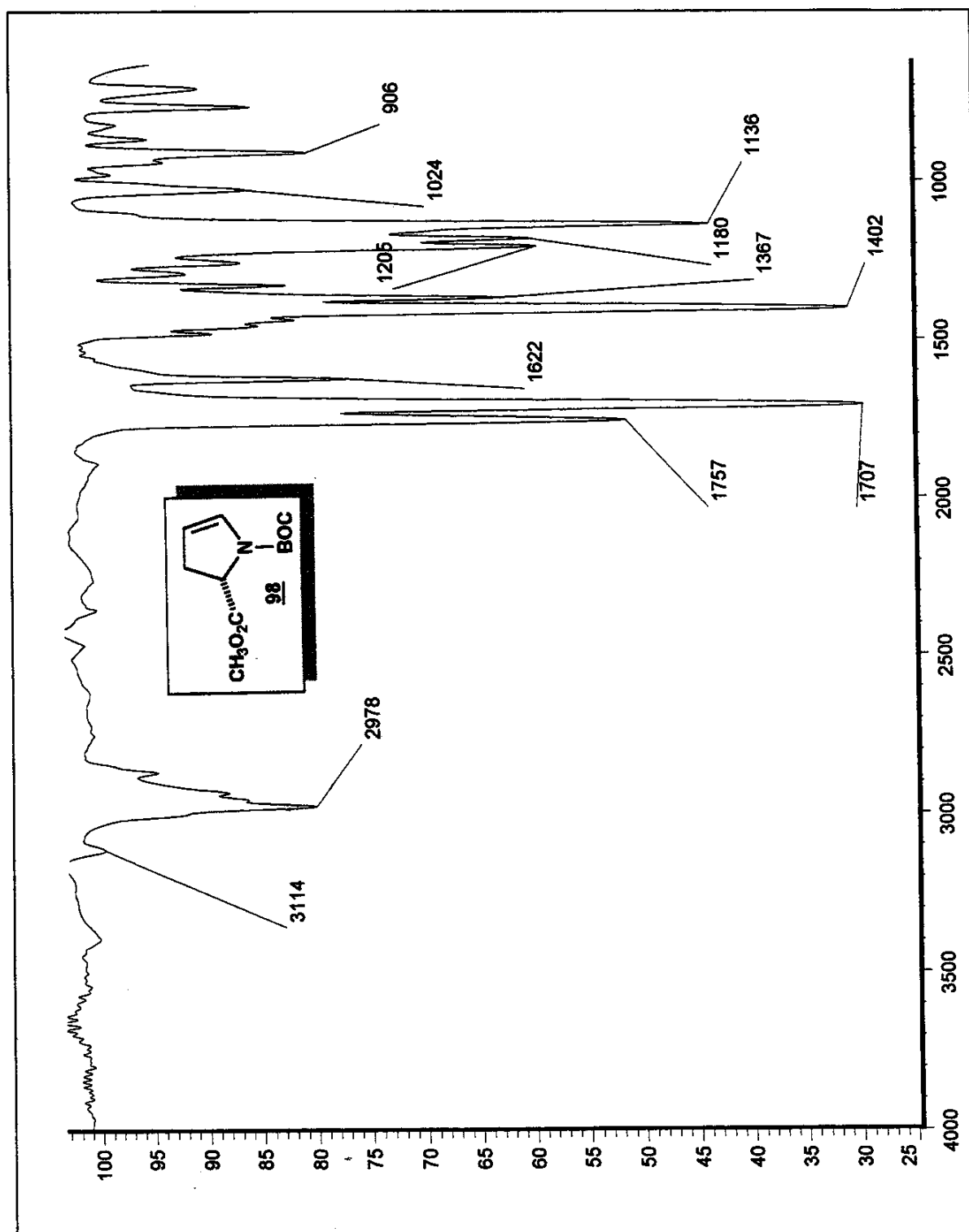
14. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros e diastereoisômeros) de **96a** e **96b**

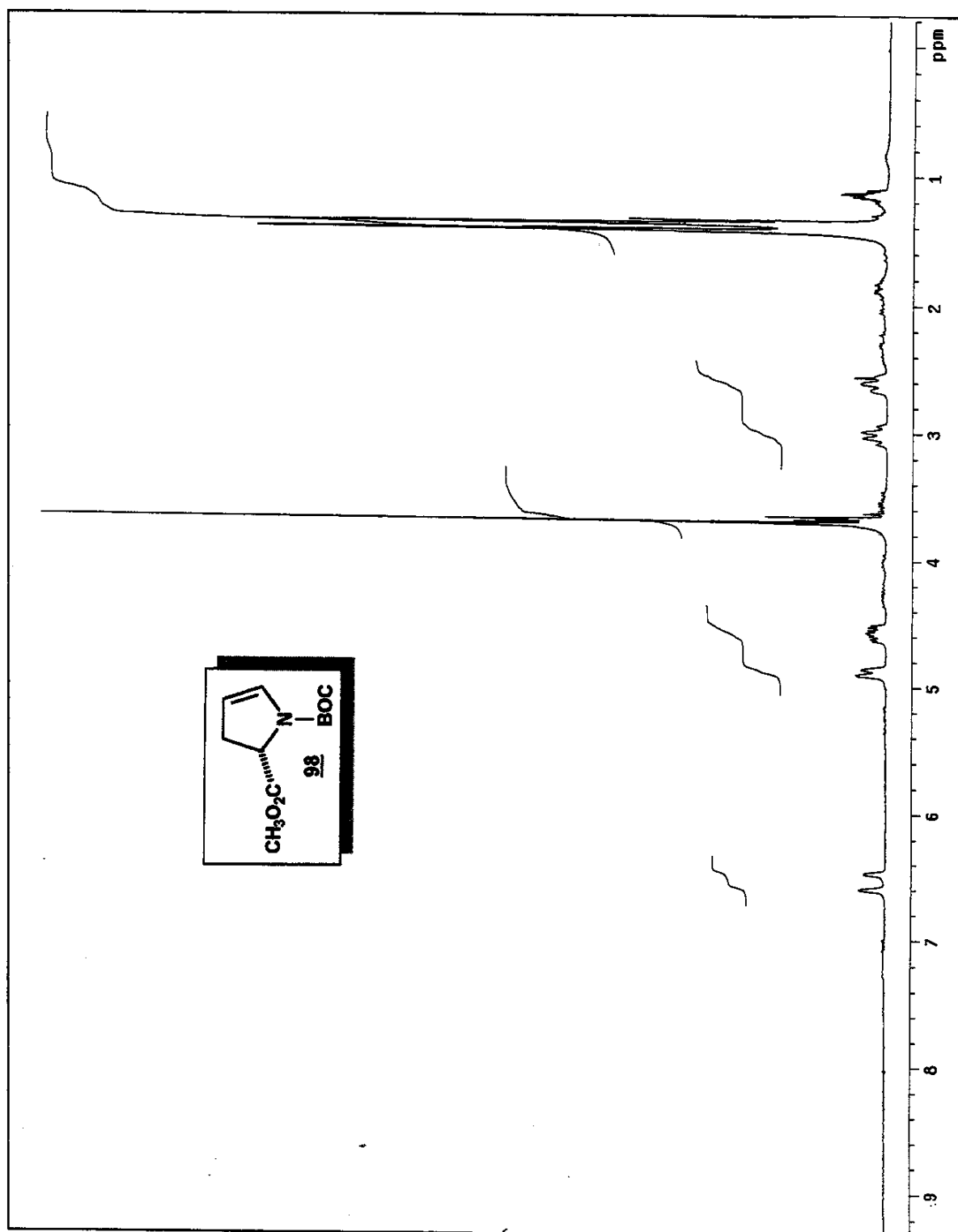


15. Espectro de Massa (m/z) de **96a**

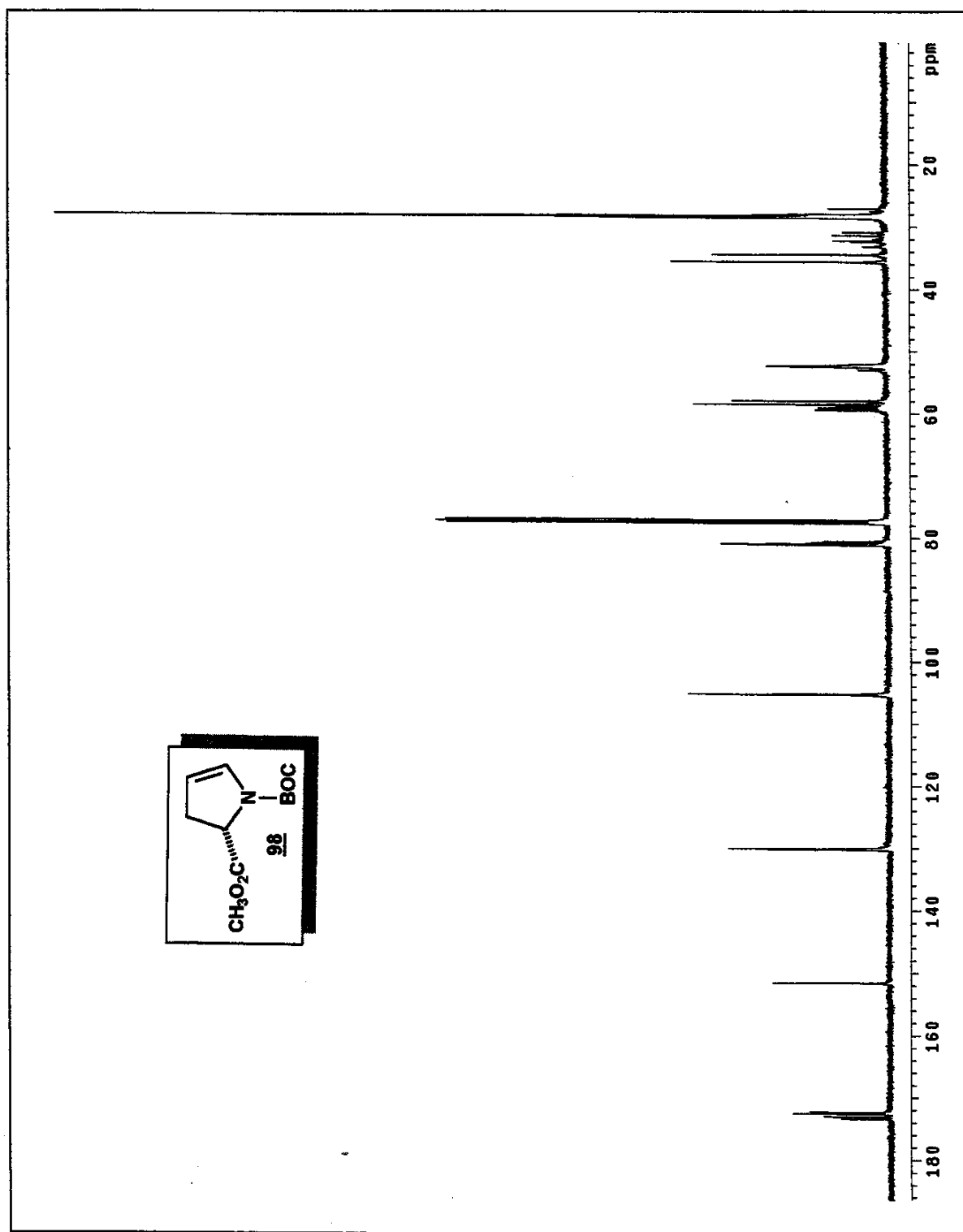


16. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de 96a

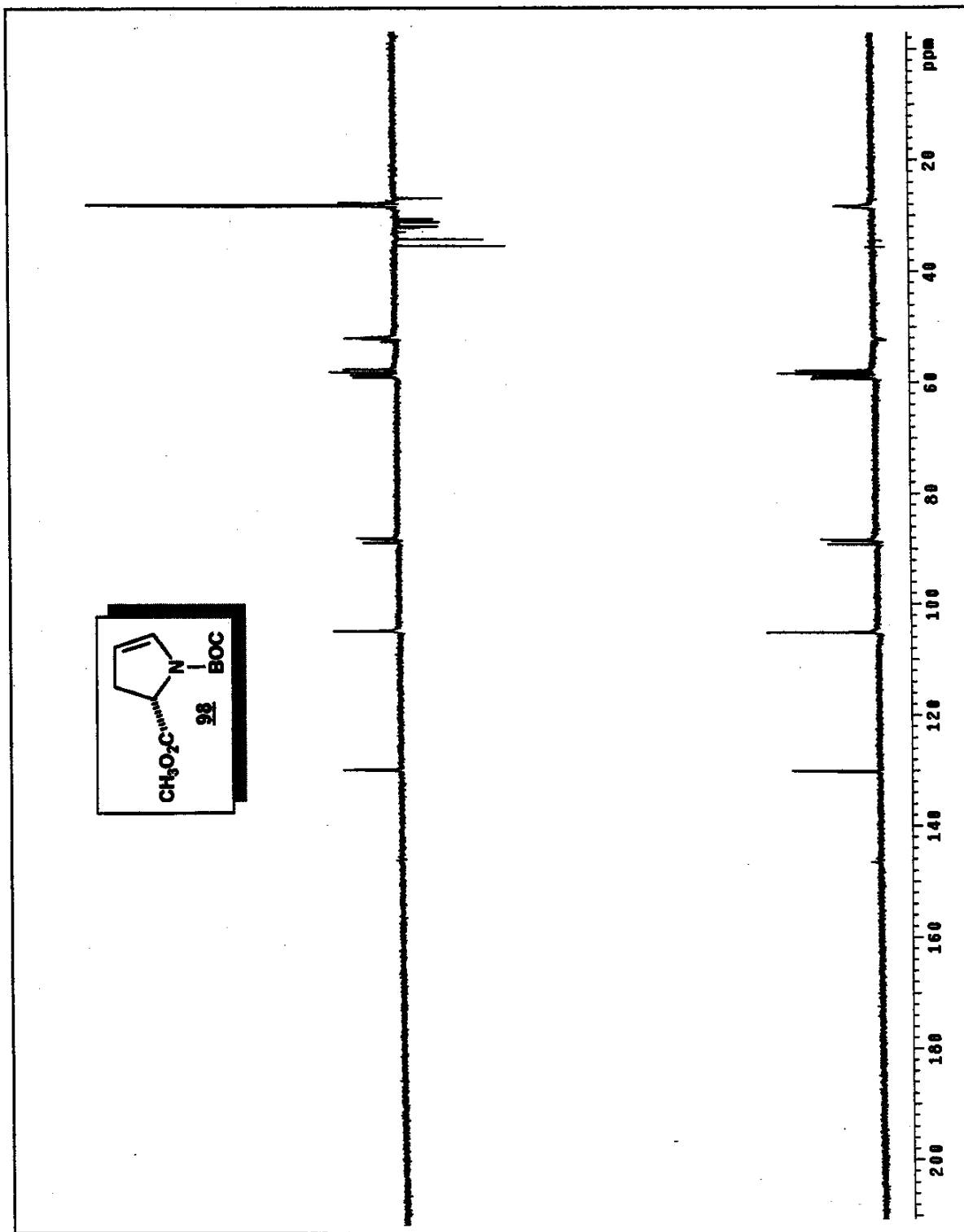
17. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de **98**



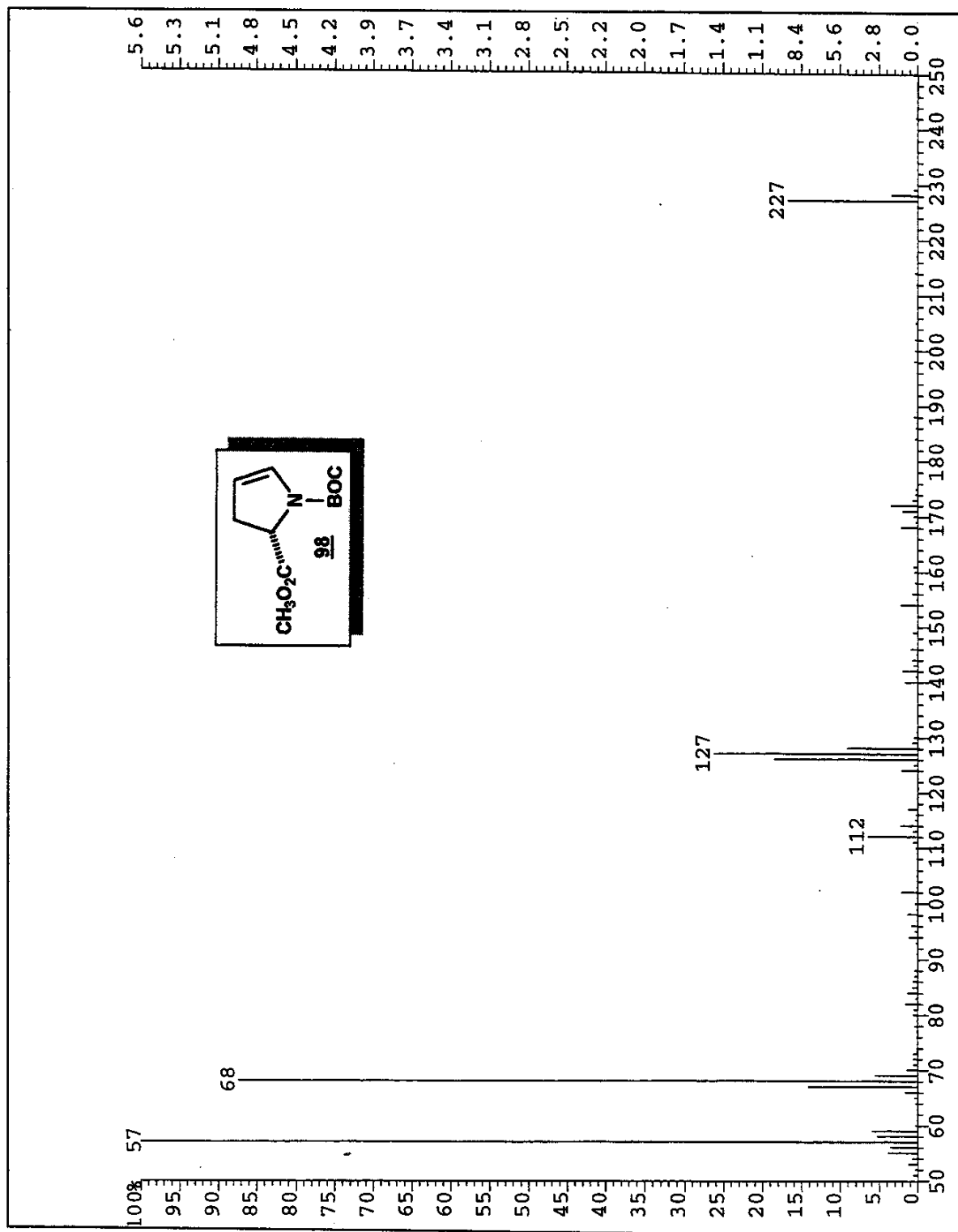
18. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ, 300 MHz) (rotámetros) de **98**



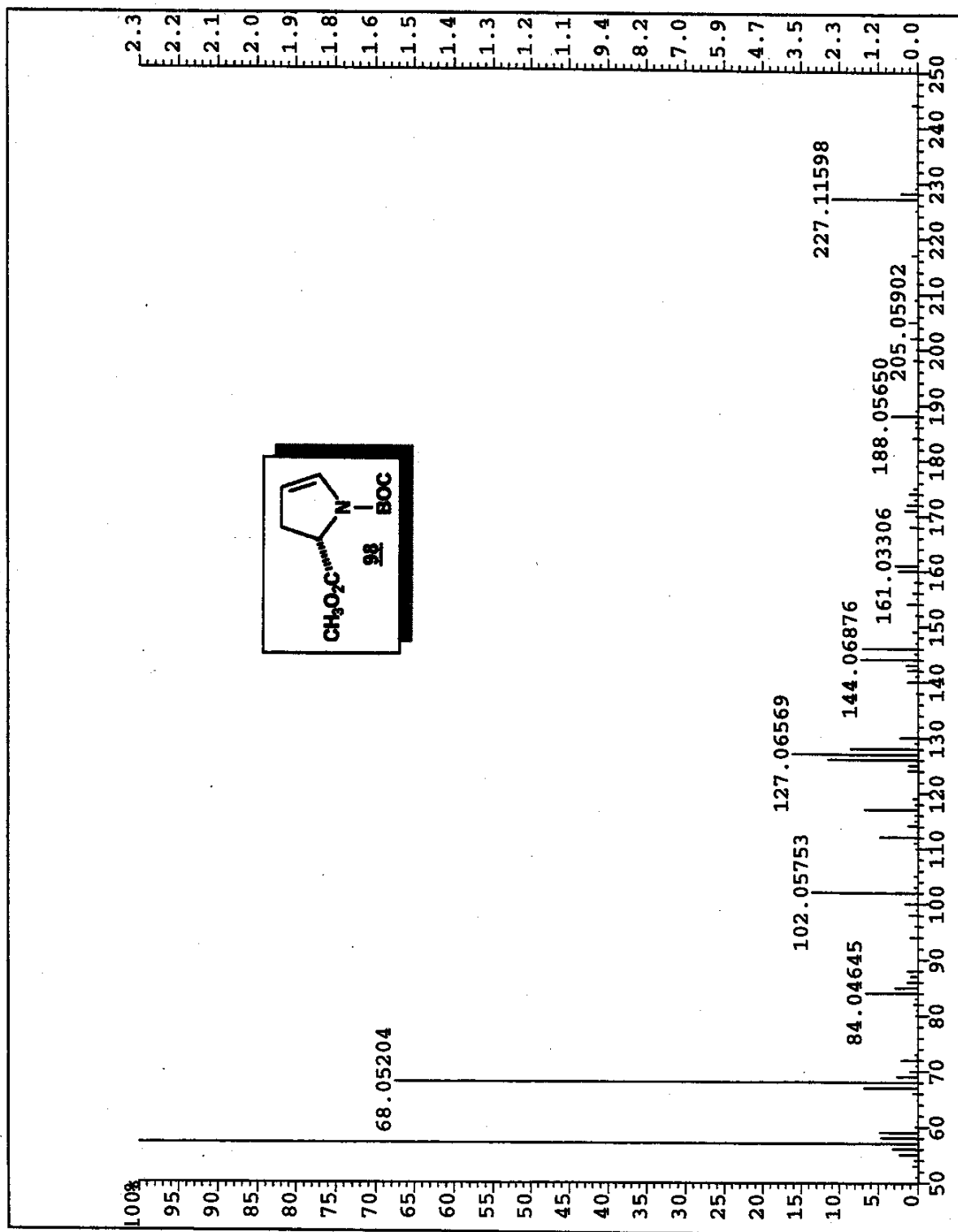
19. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotámeros) de **98**



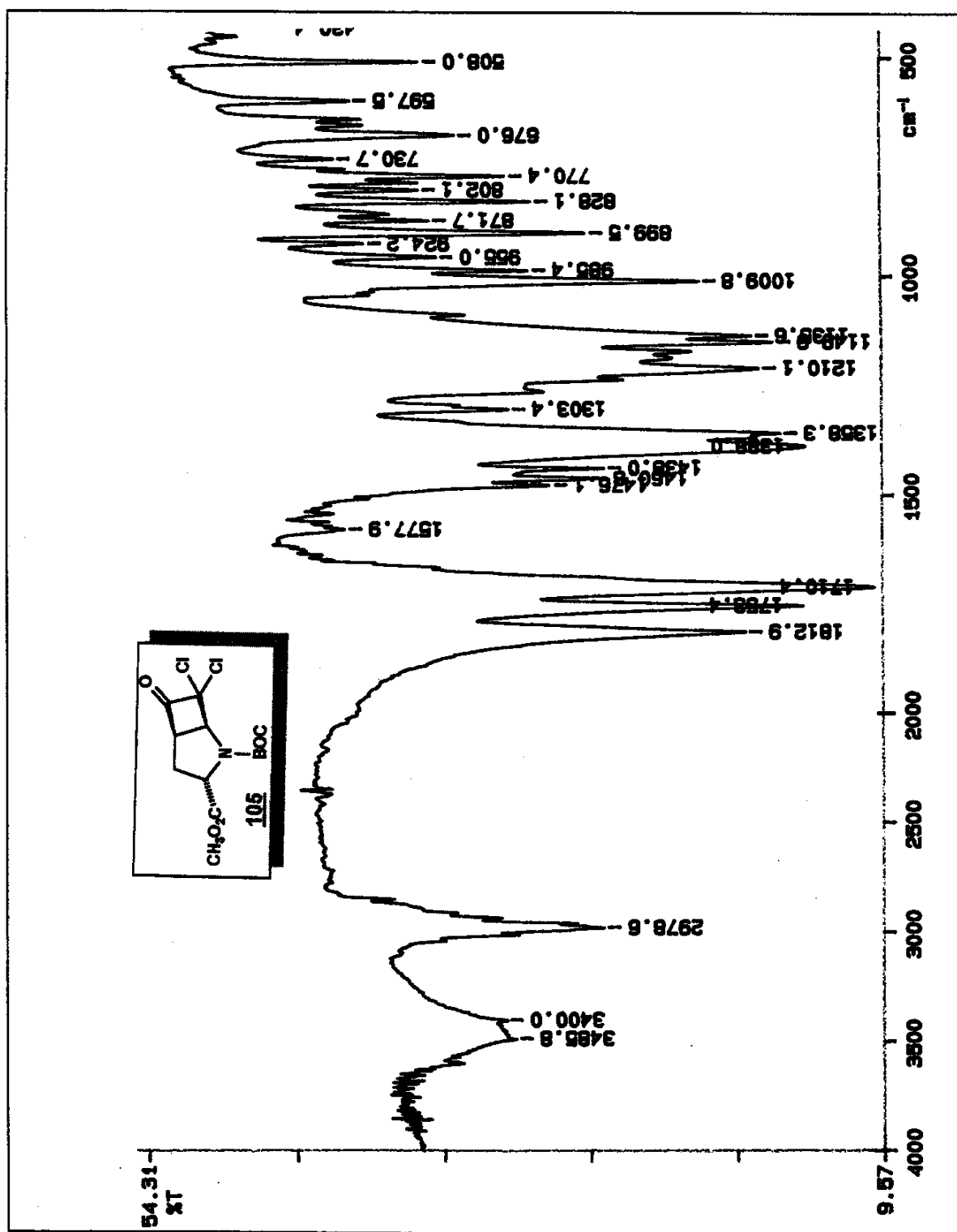
20. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmetros) de **98**



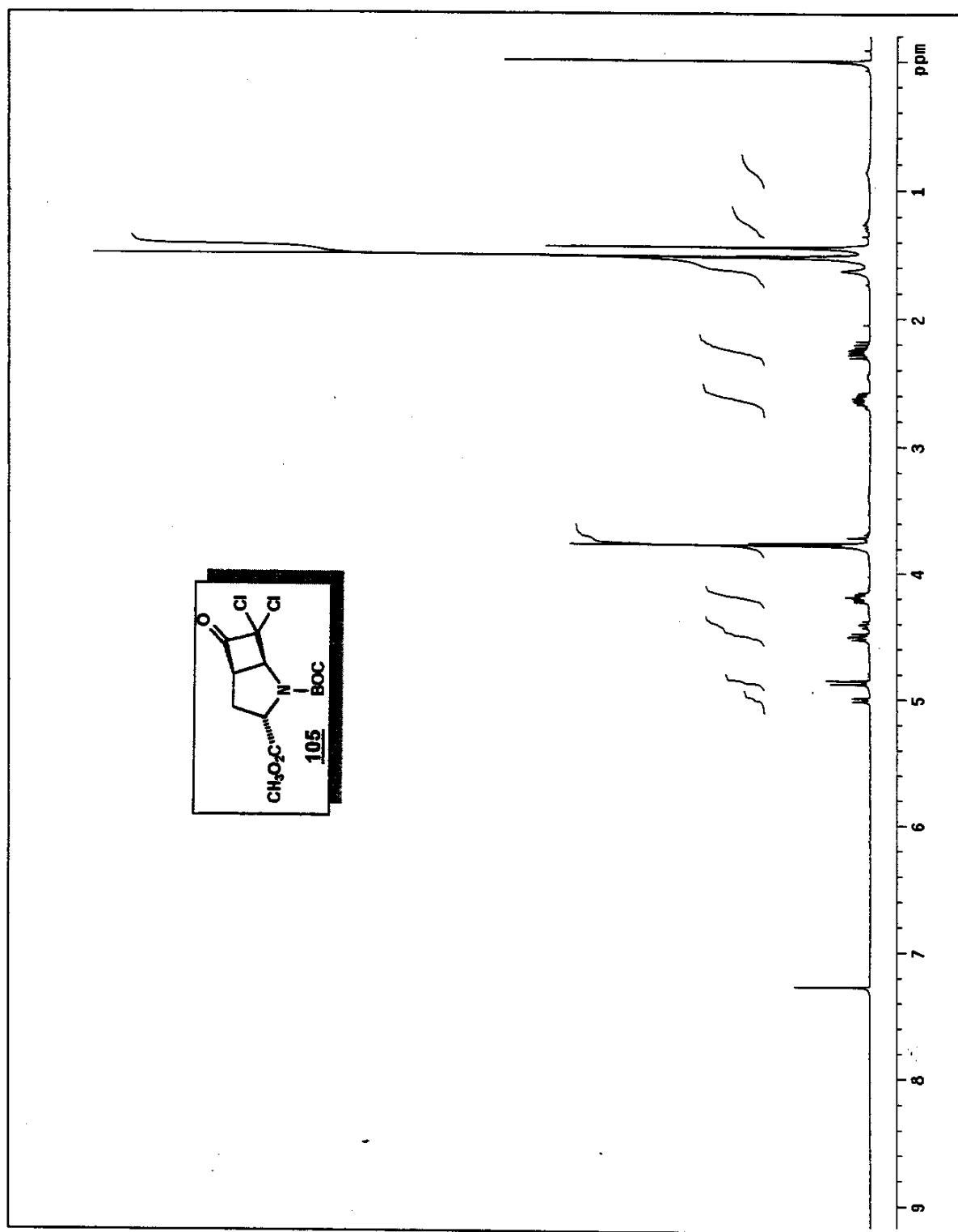
21. Espectro de Massa (m/z) de 98



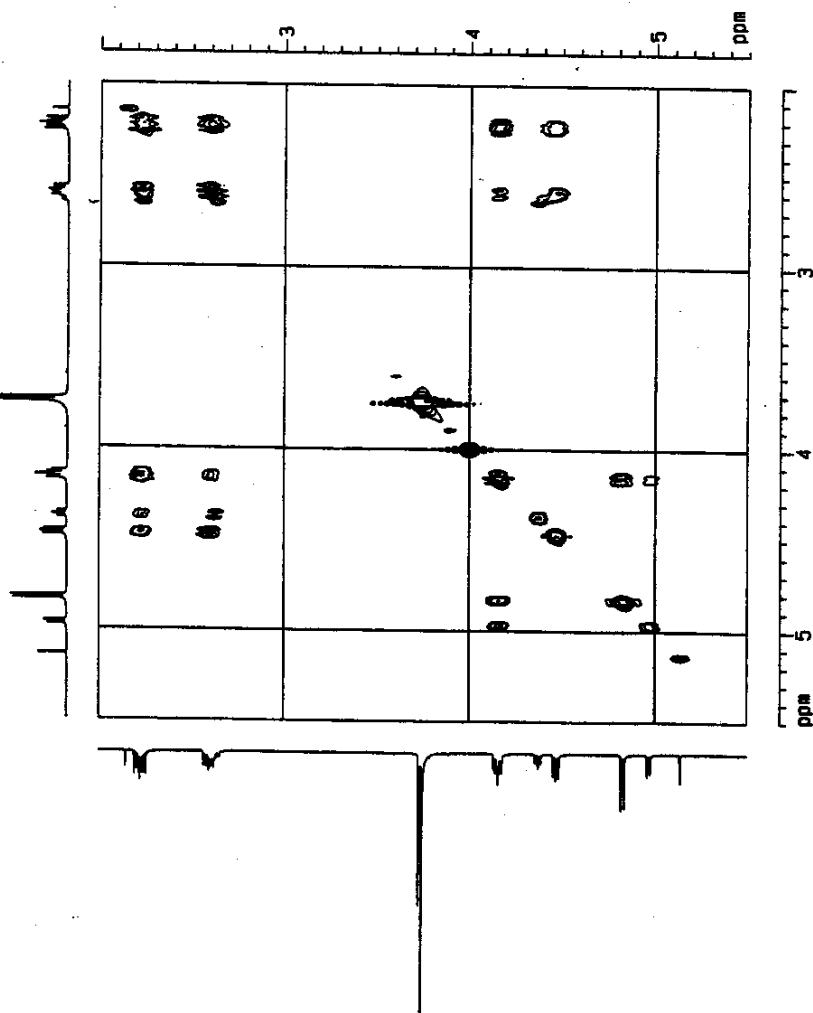
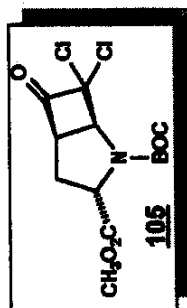
22. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de **98**



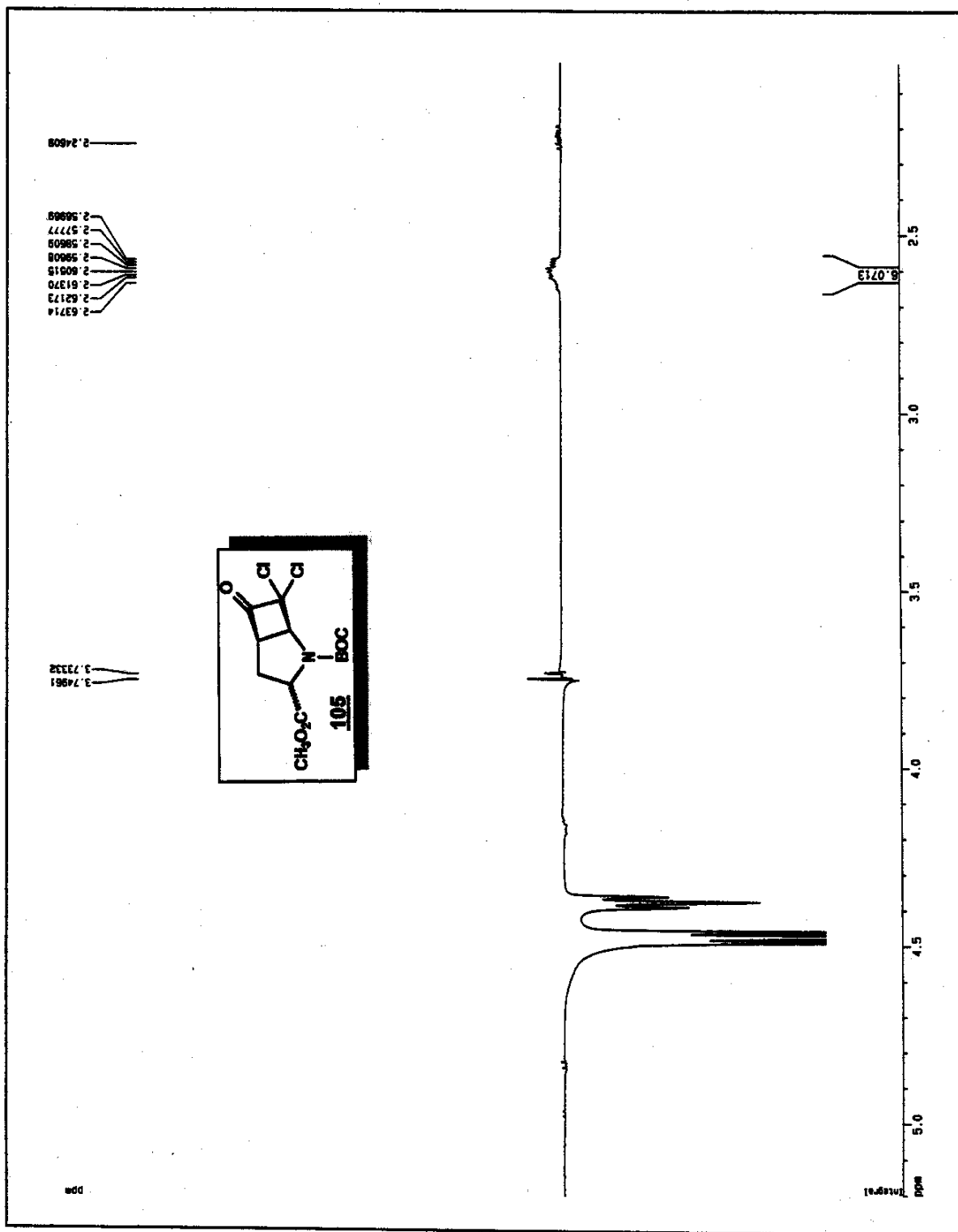
23. Espectro de Infravermelho (KBr, cm^{-1}) de **105**



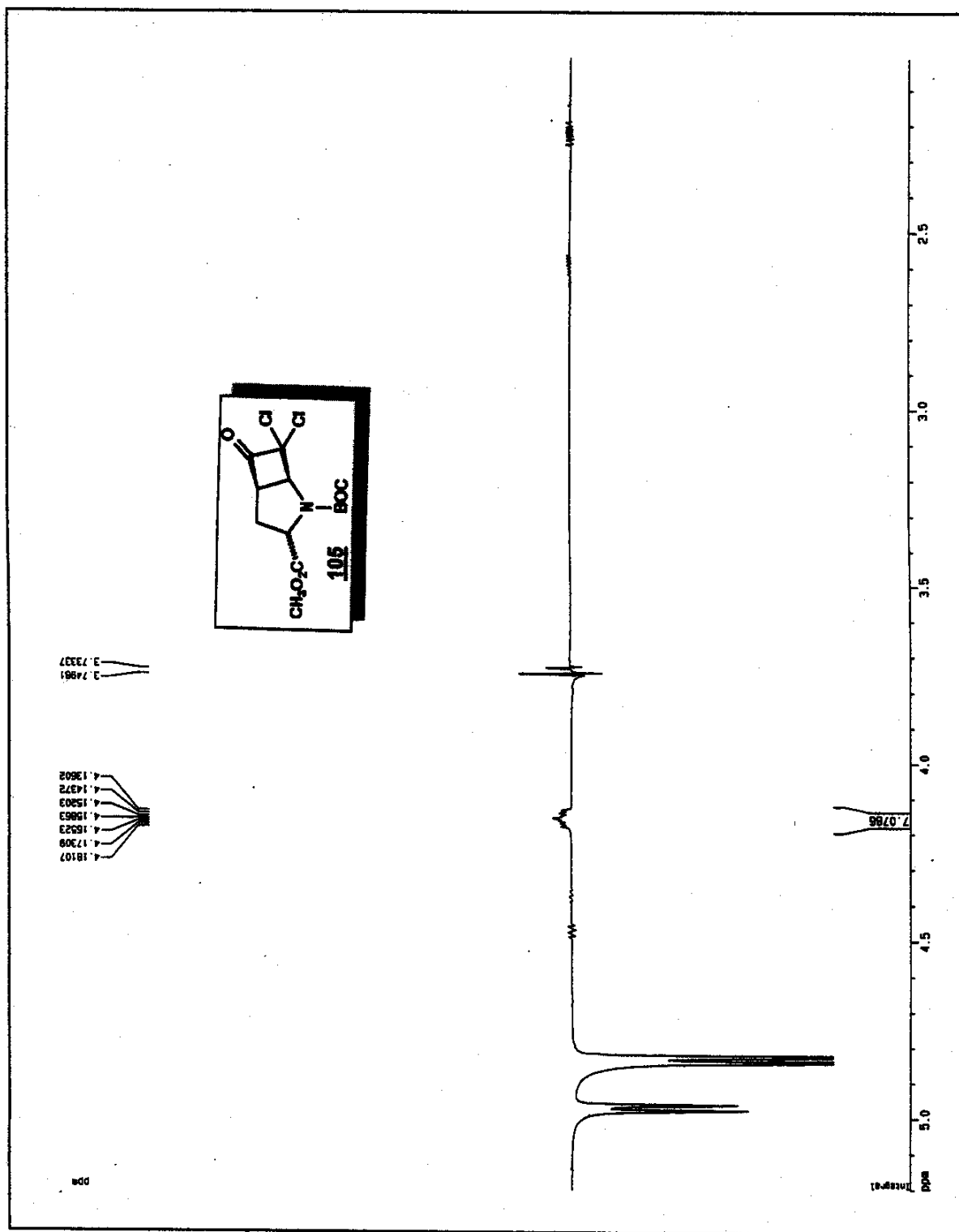
24. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ, 300 MHz) de 105



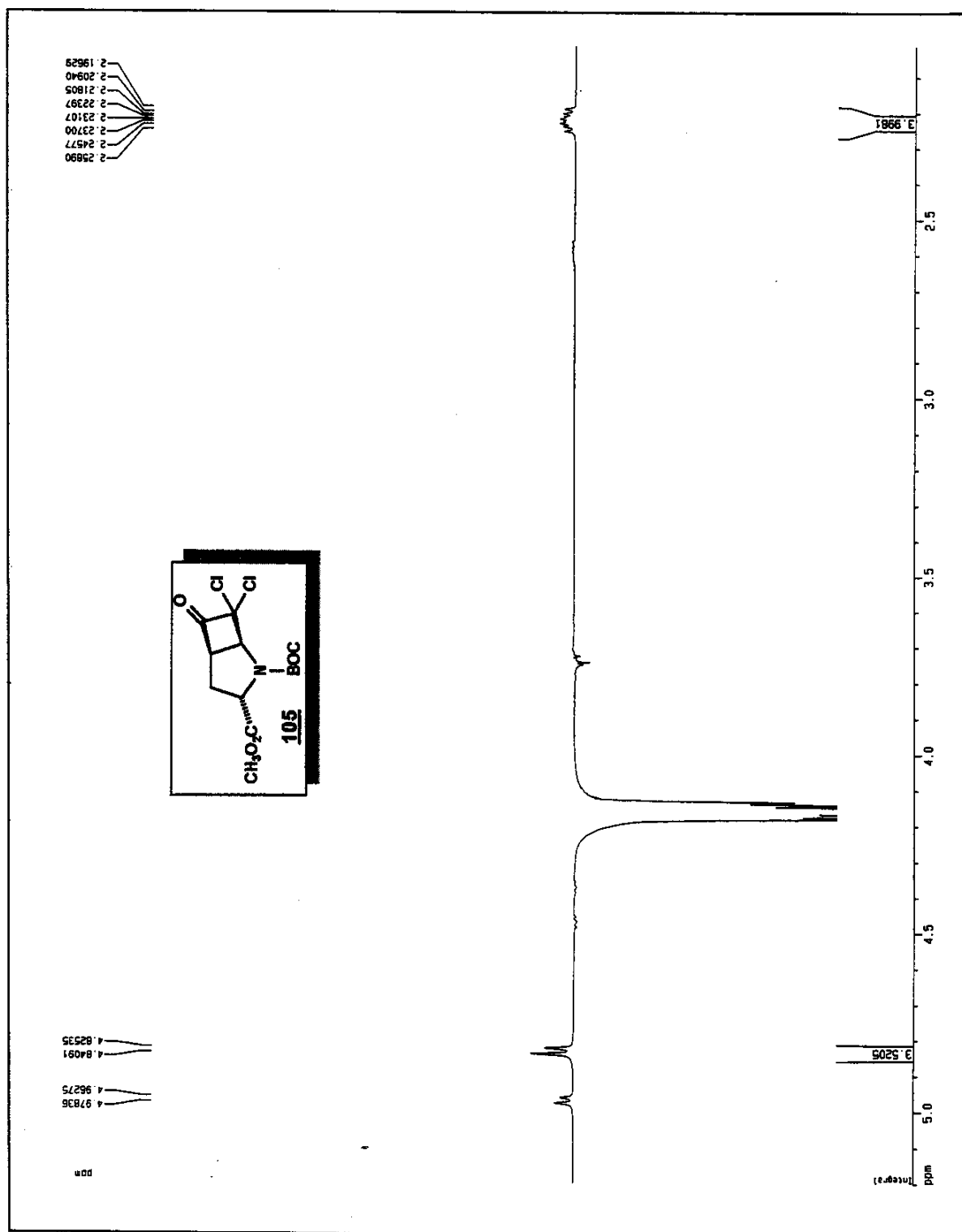
25. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 500 MHz) de 105

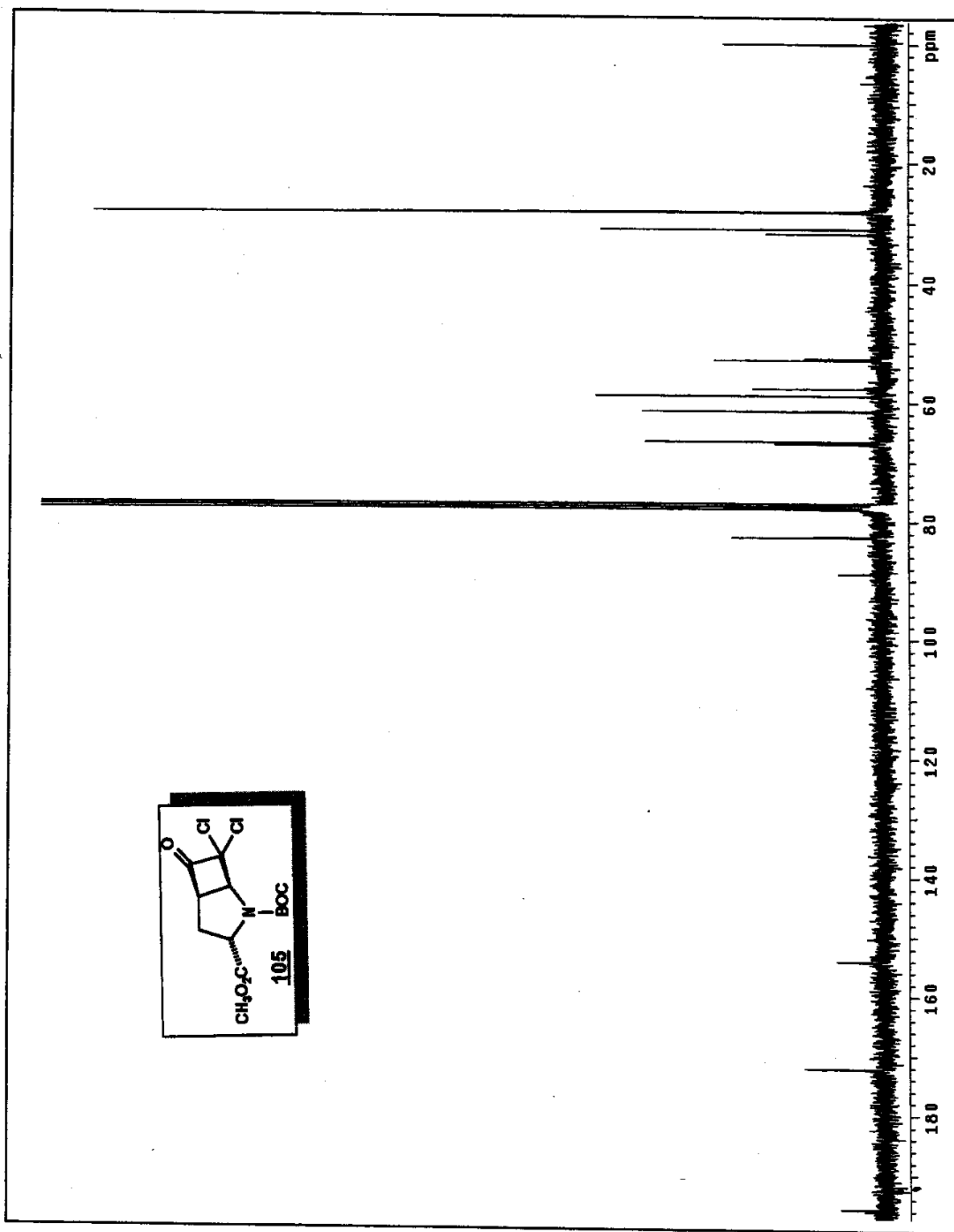


26. Espectro de NOE Diff (CDCl₃, δ, 500 MHz) de 105

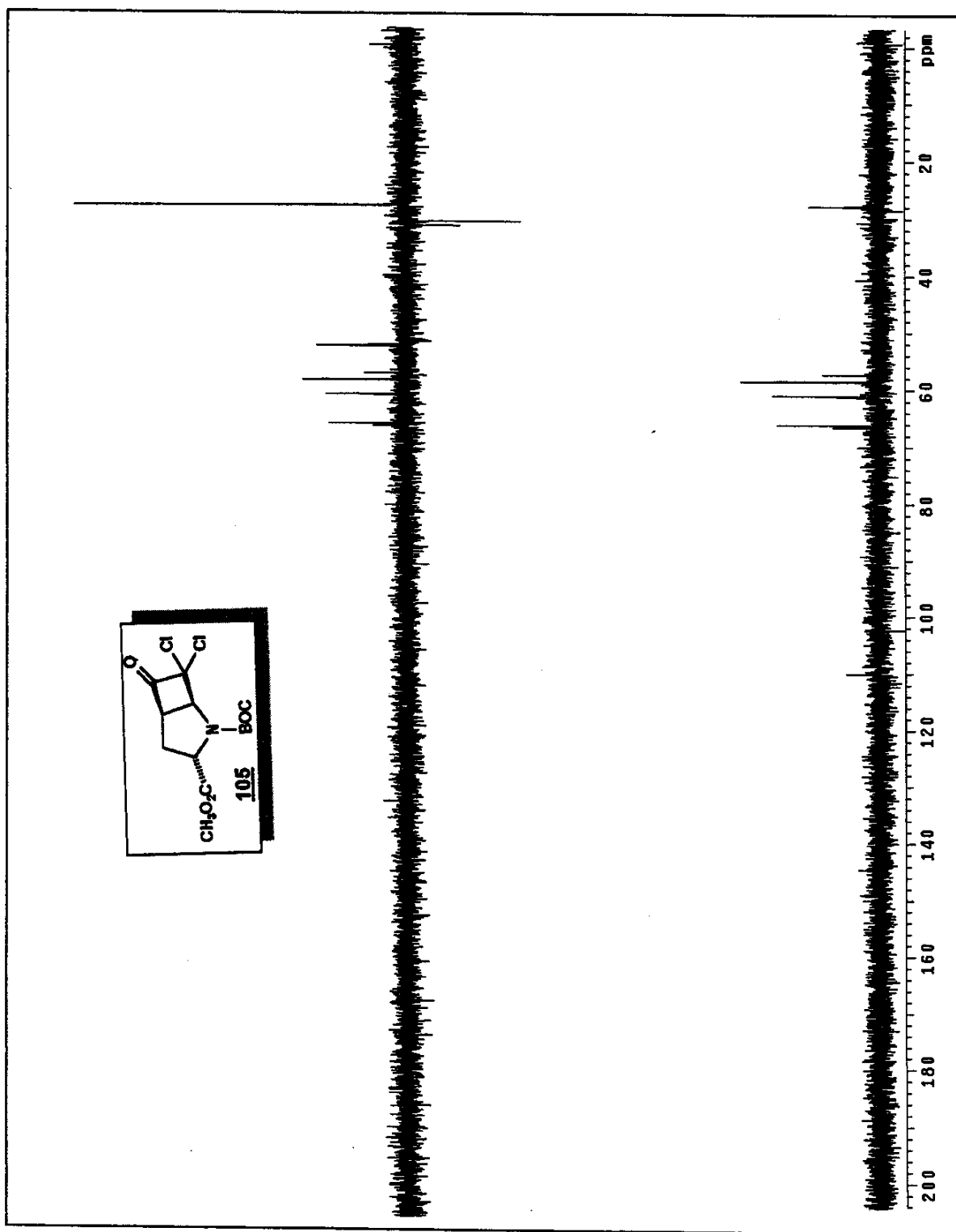


27. Espectro de NOE Diff (CDCl₃, δ, 500 MHz) de **105**

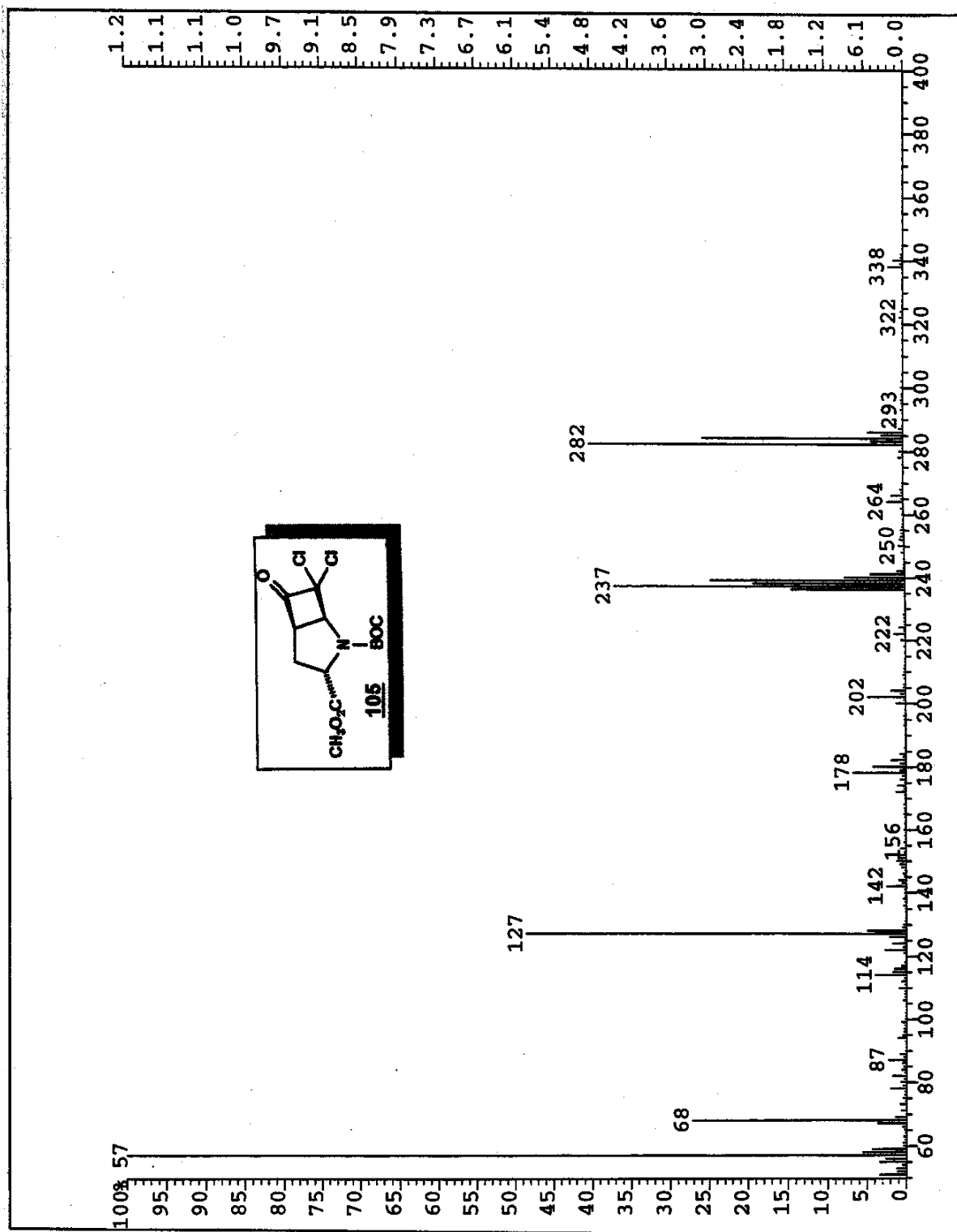




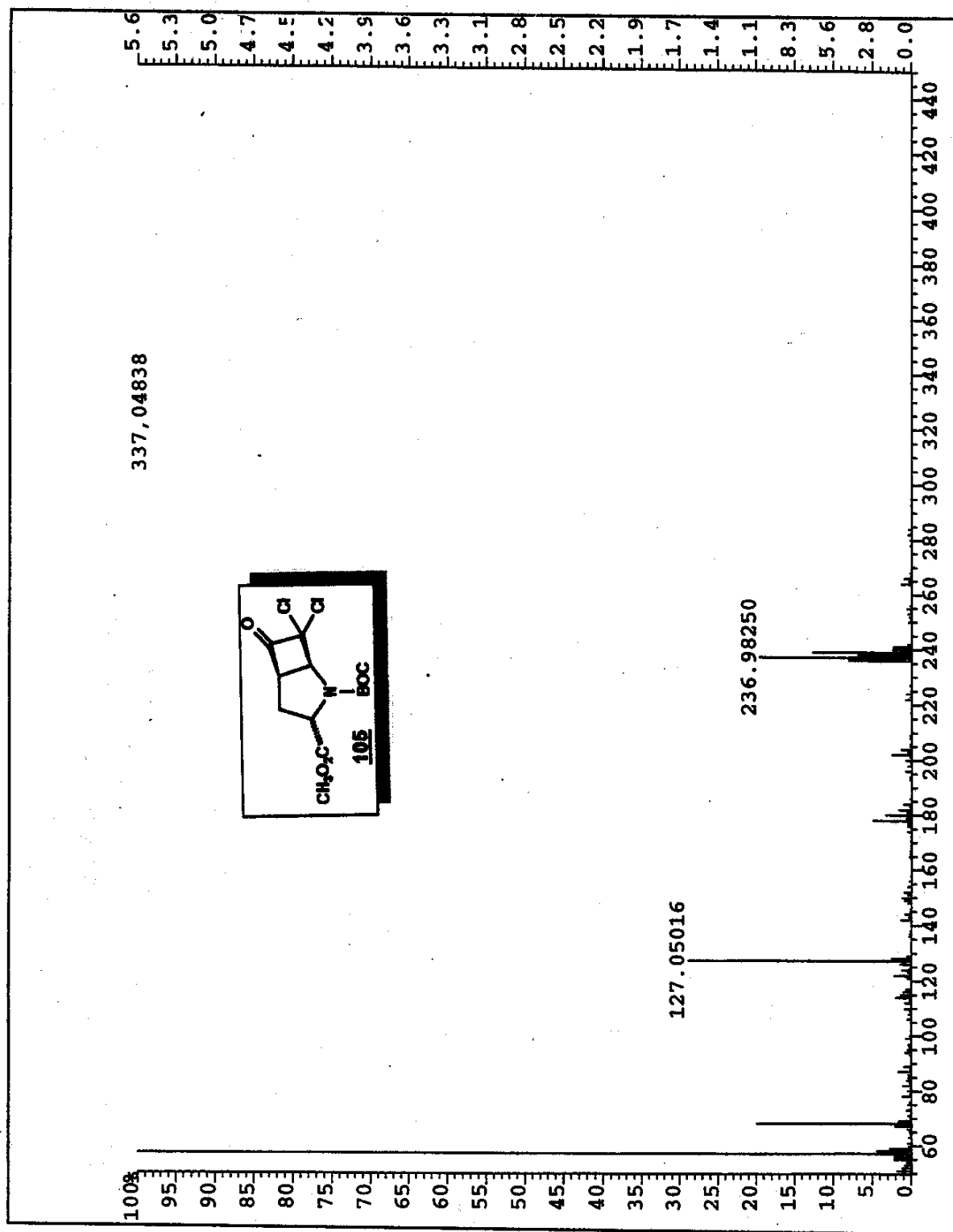
29. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de 105

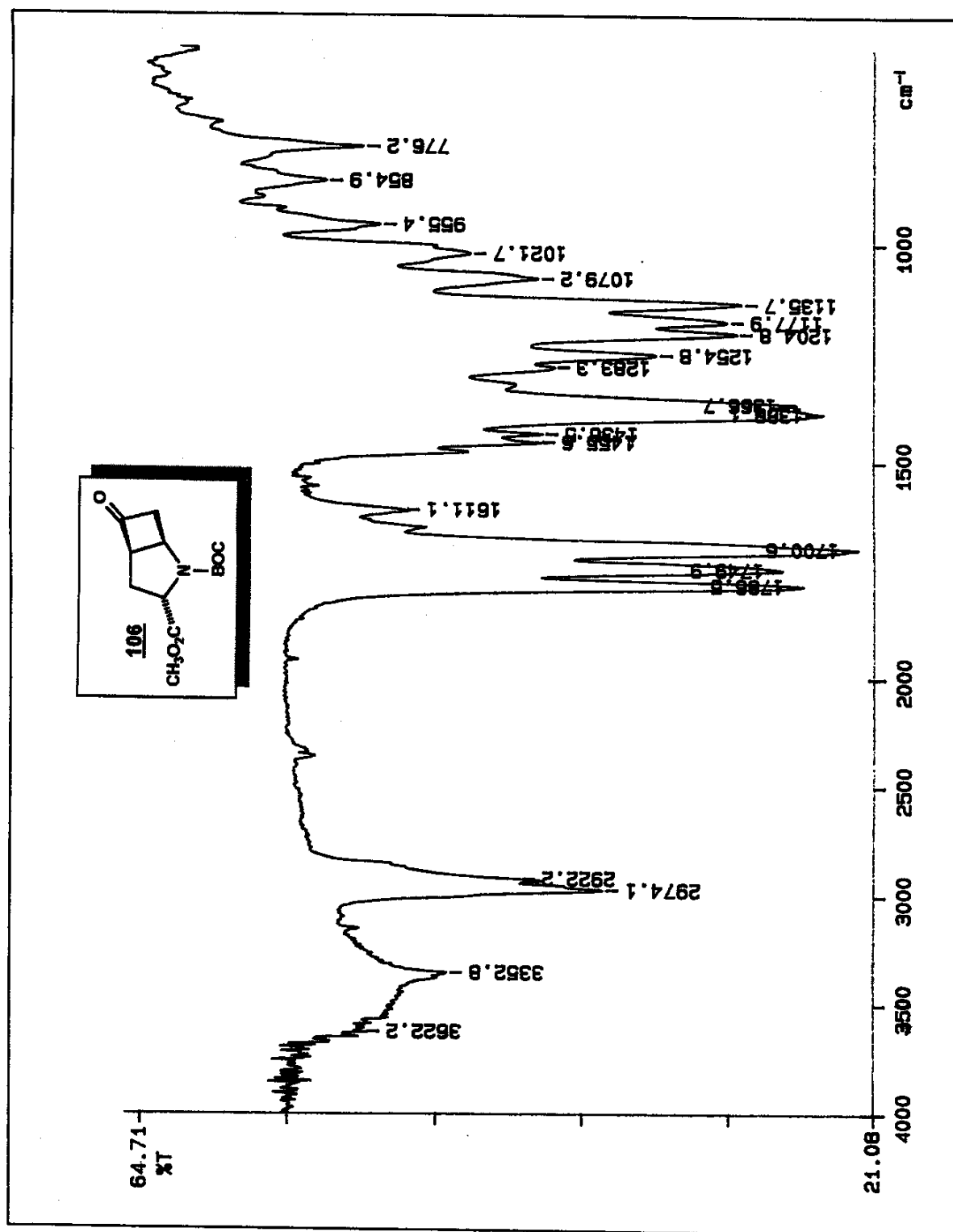


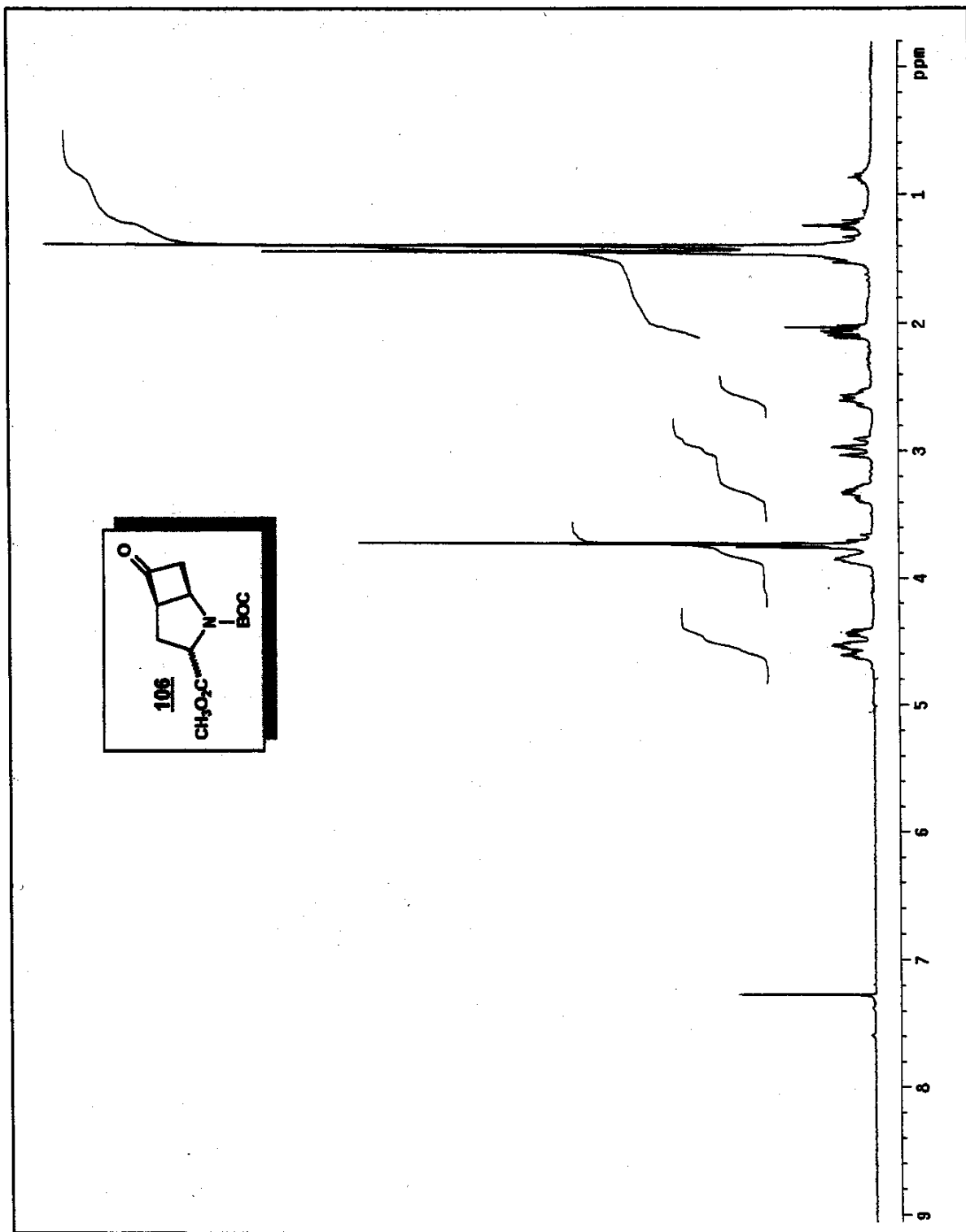
30. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmetros) de **105**



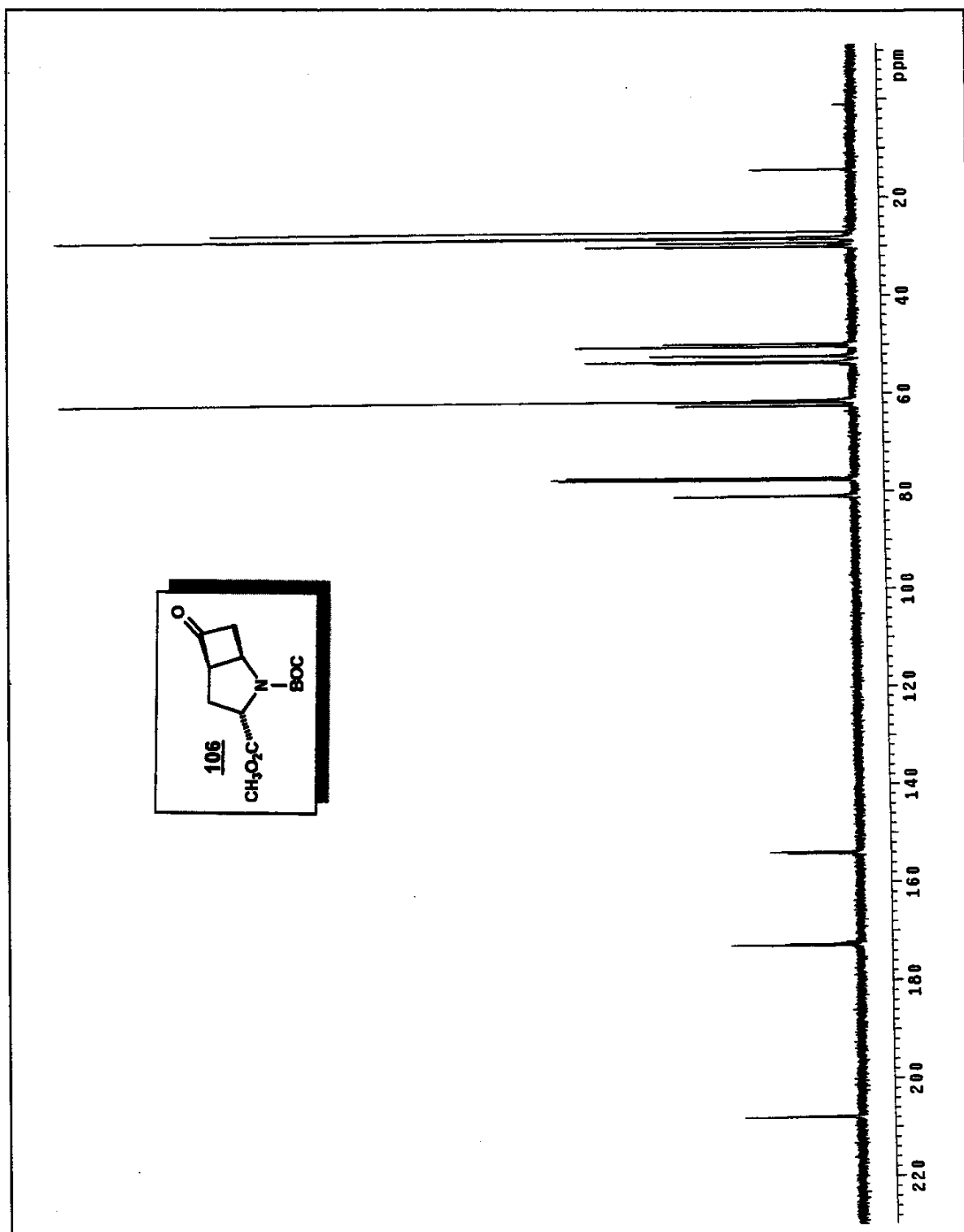
31. Espectro de Massa (m/z) de 105

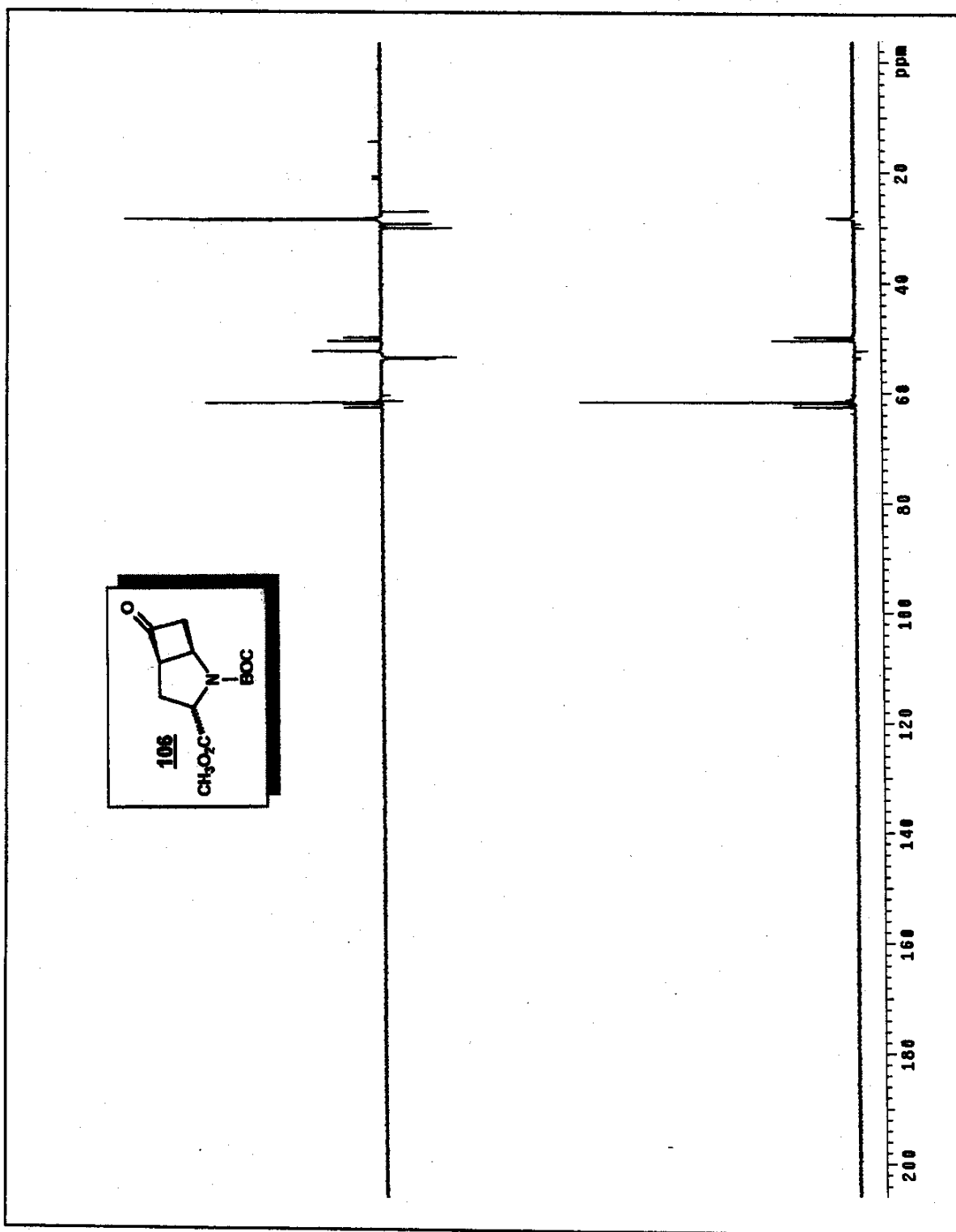
32. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de 105

33. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de 106

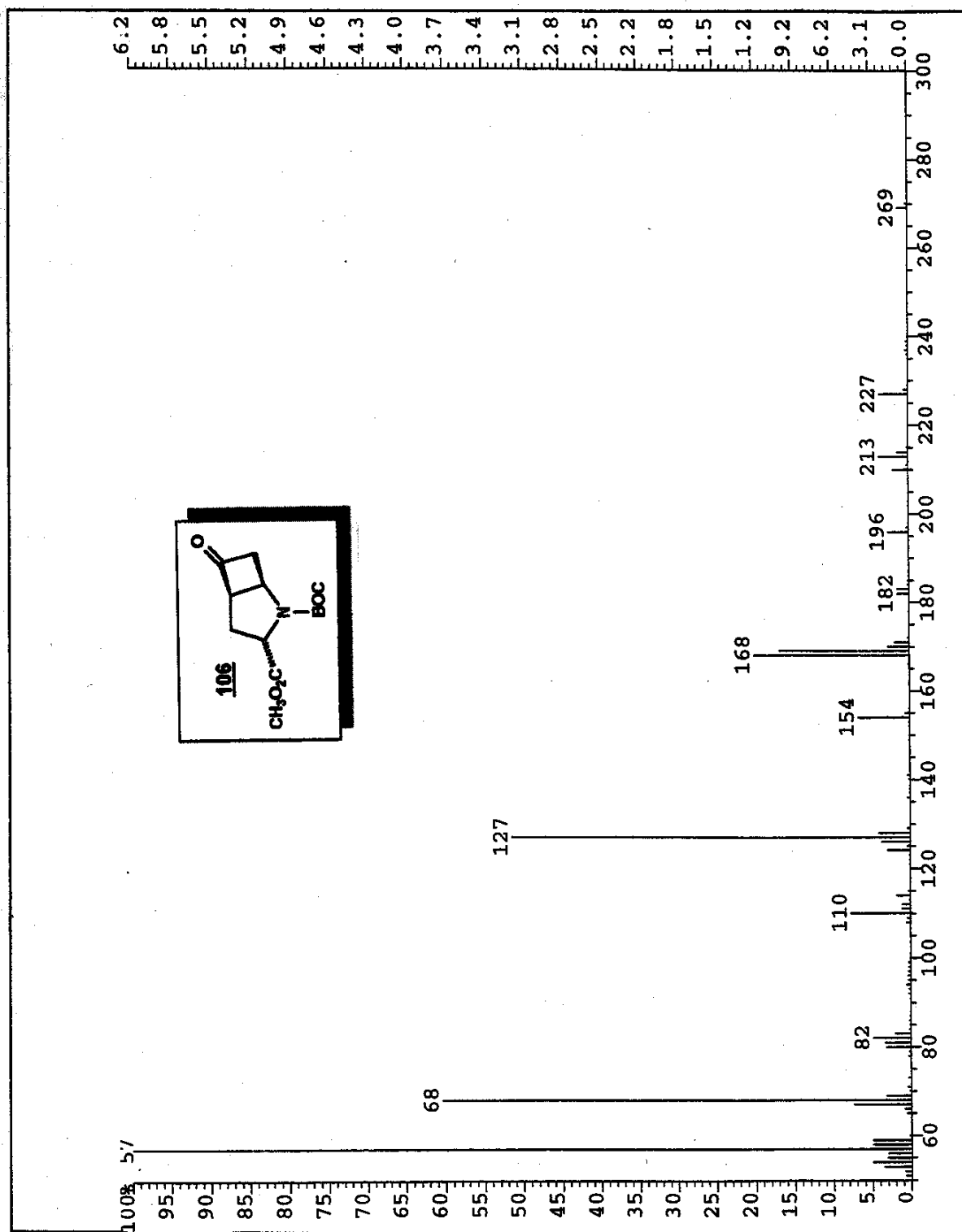


34. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **106**

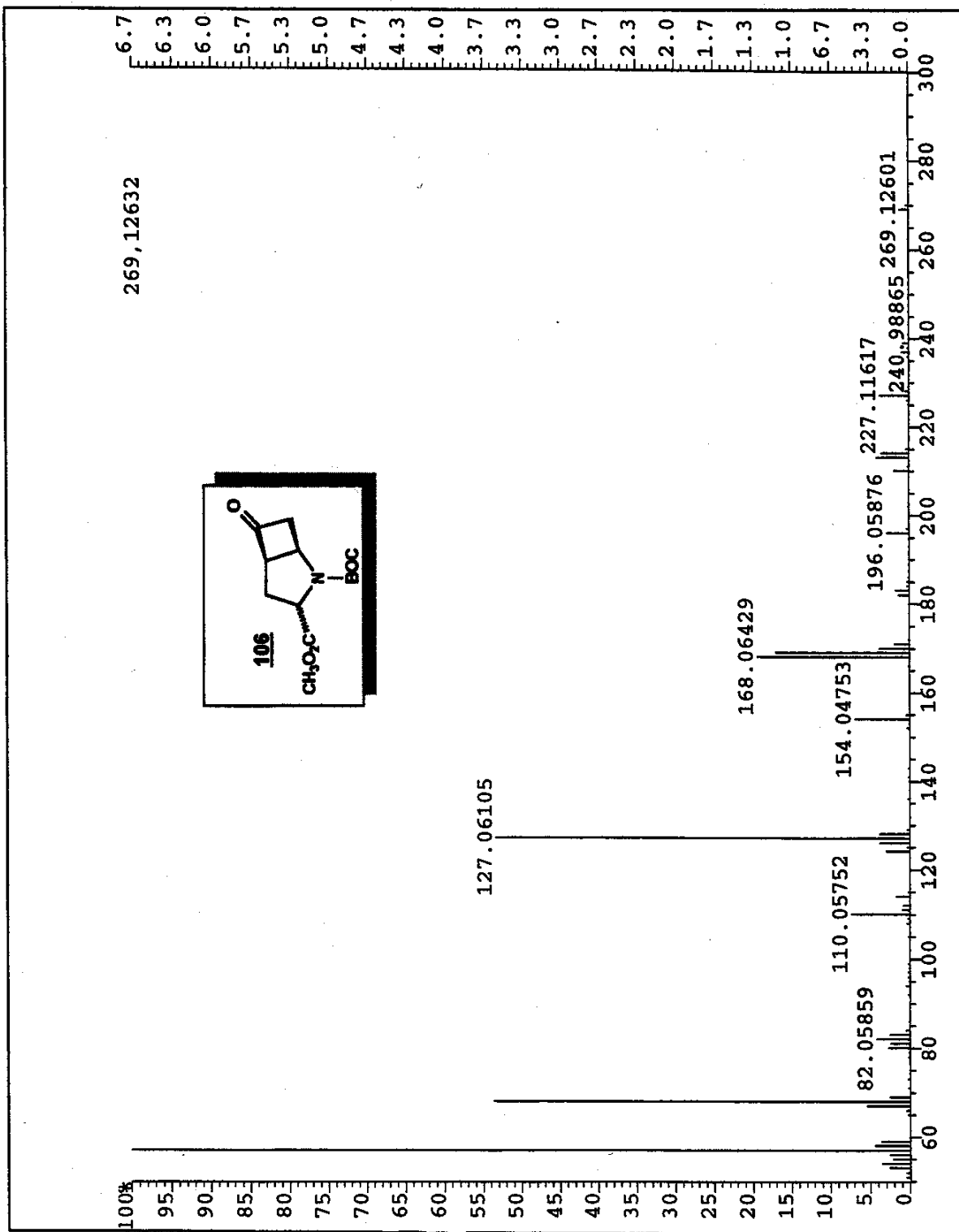
35. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámetros) de **106**

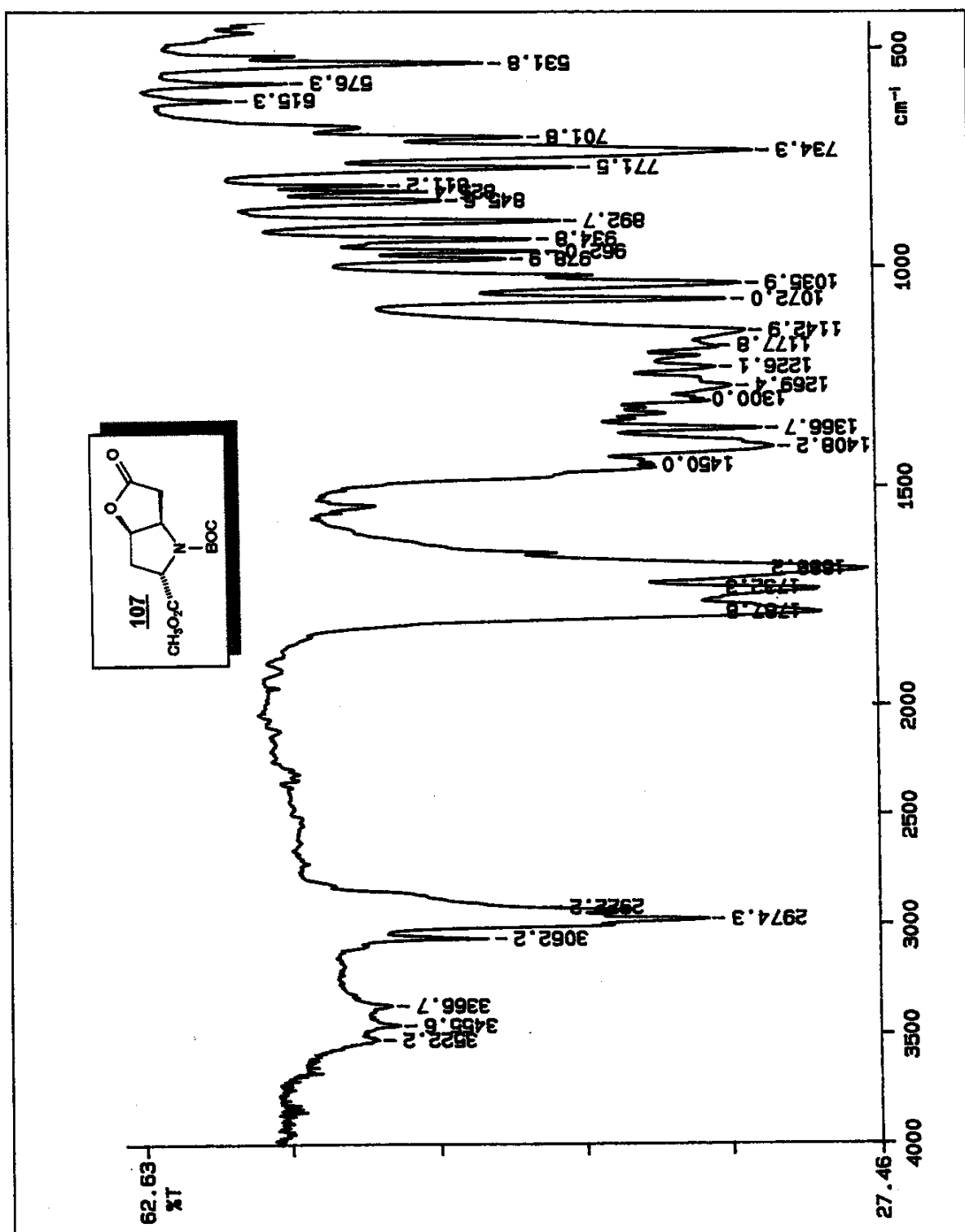


36. Espectro de DEPT 135 ($CDCl_3$, δ , 75 MHz) (rotámeros) de 106

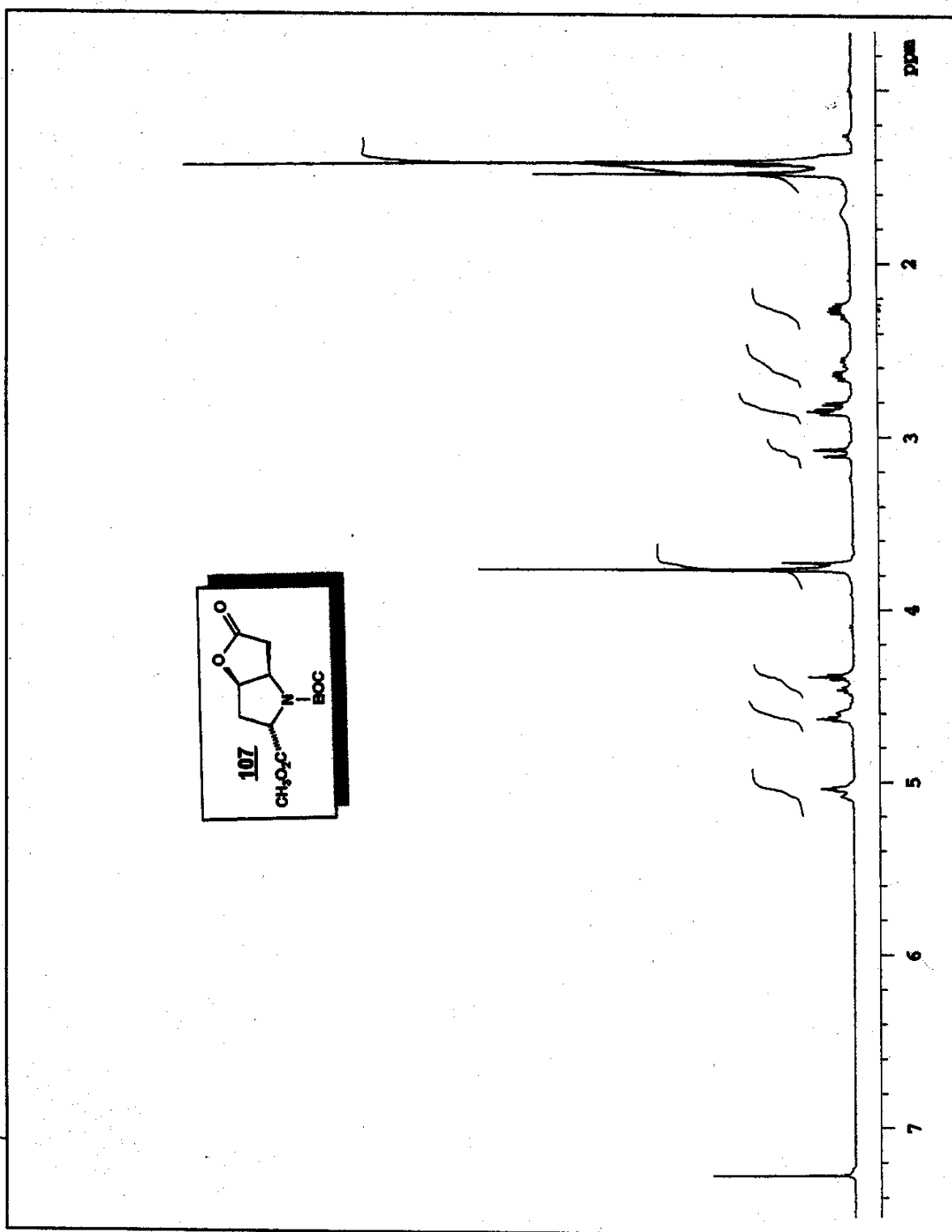


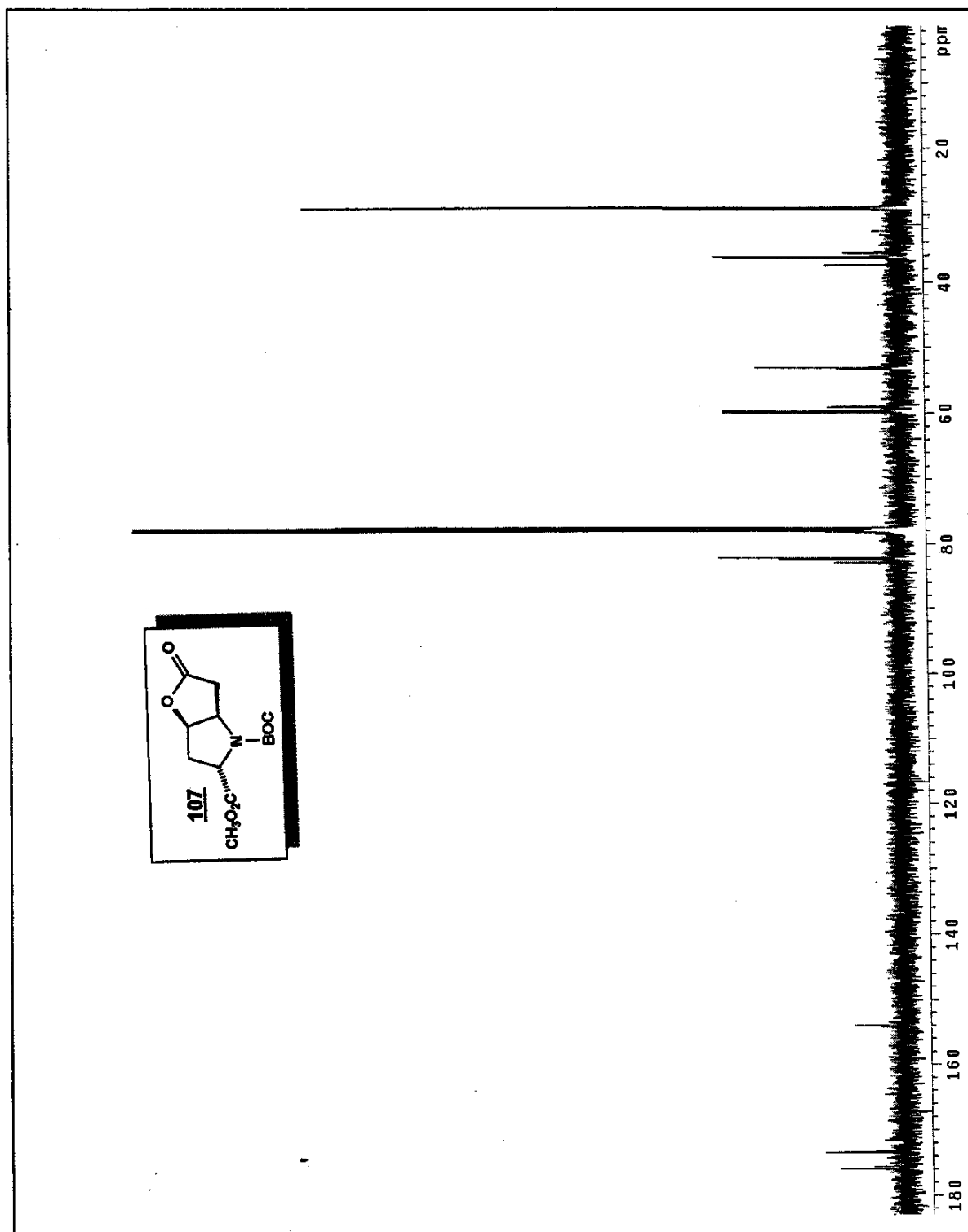
37. Espectro de Massa (m/z) de **106**

38. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de **106**

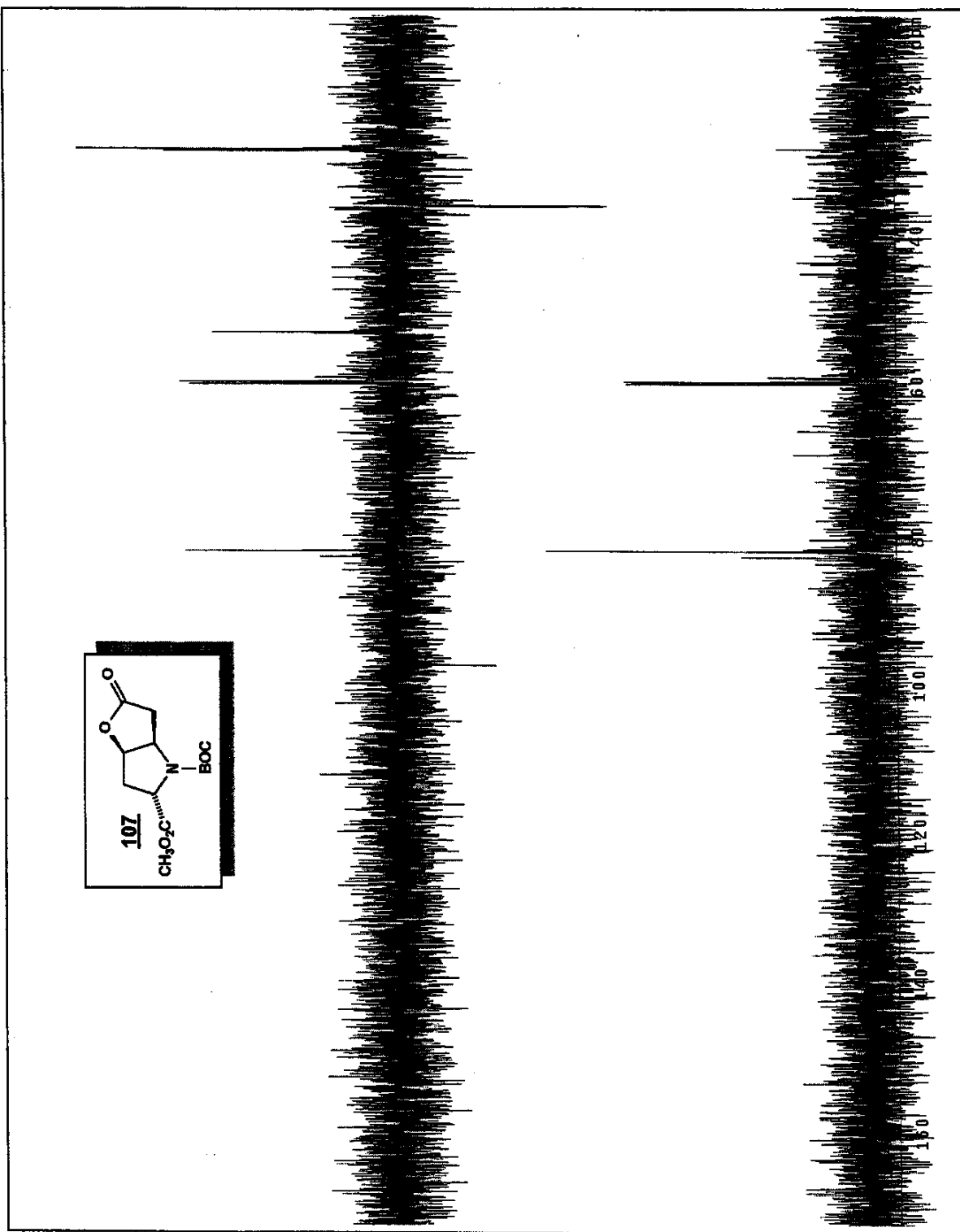


39. Espectro de Infravermelho (filme, cm⁻¹) de 107

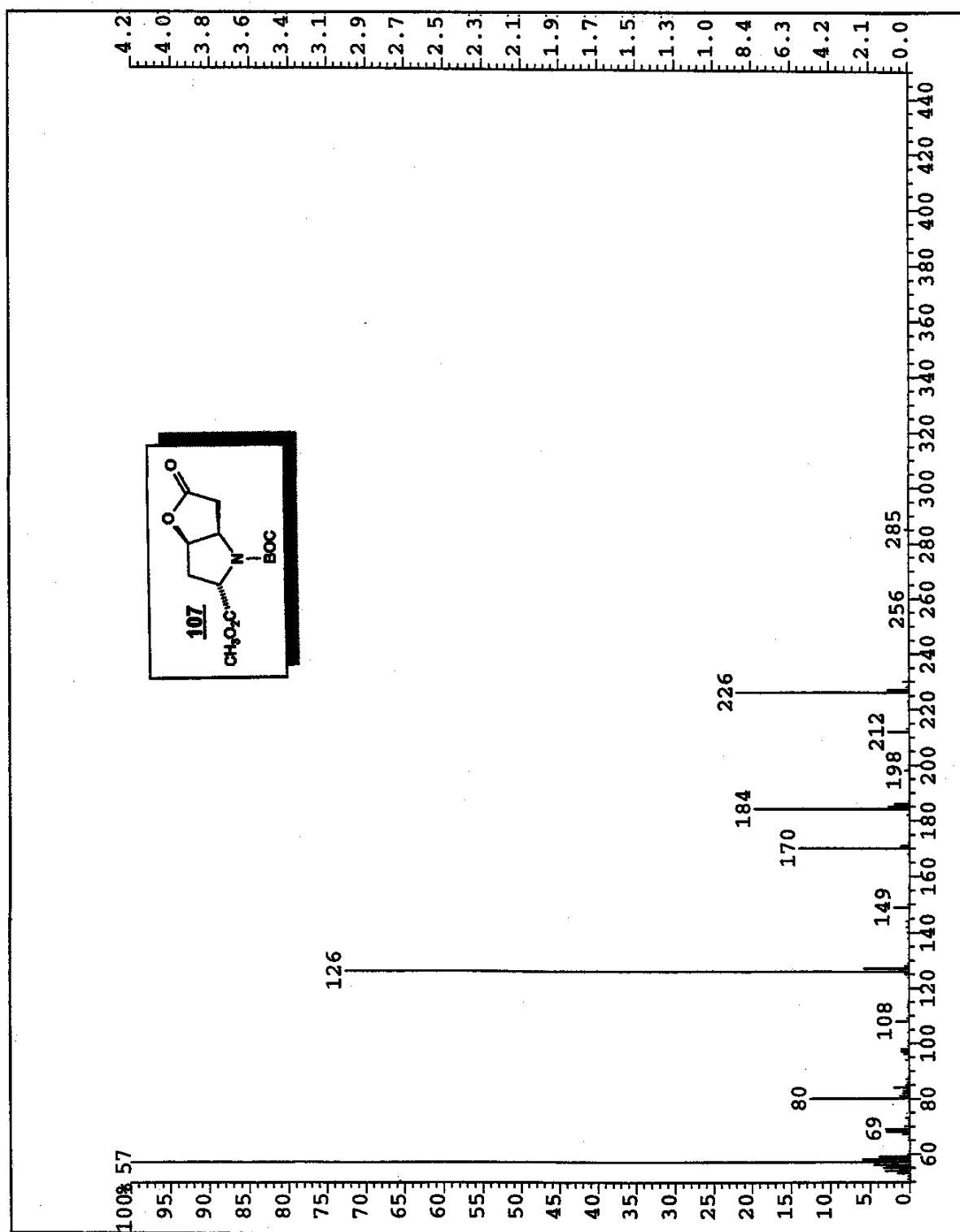
40. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **107**



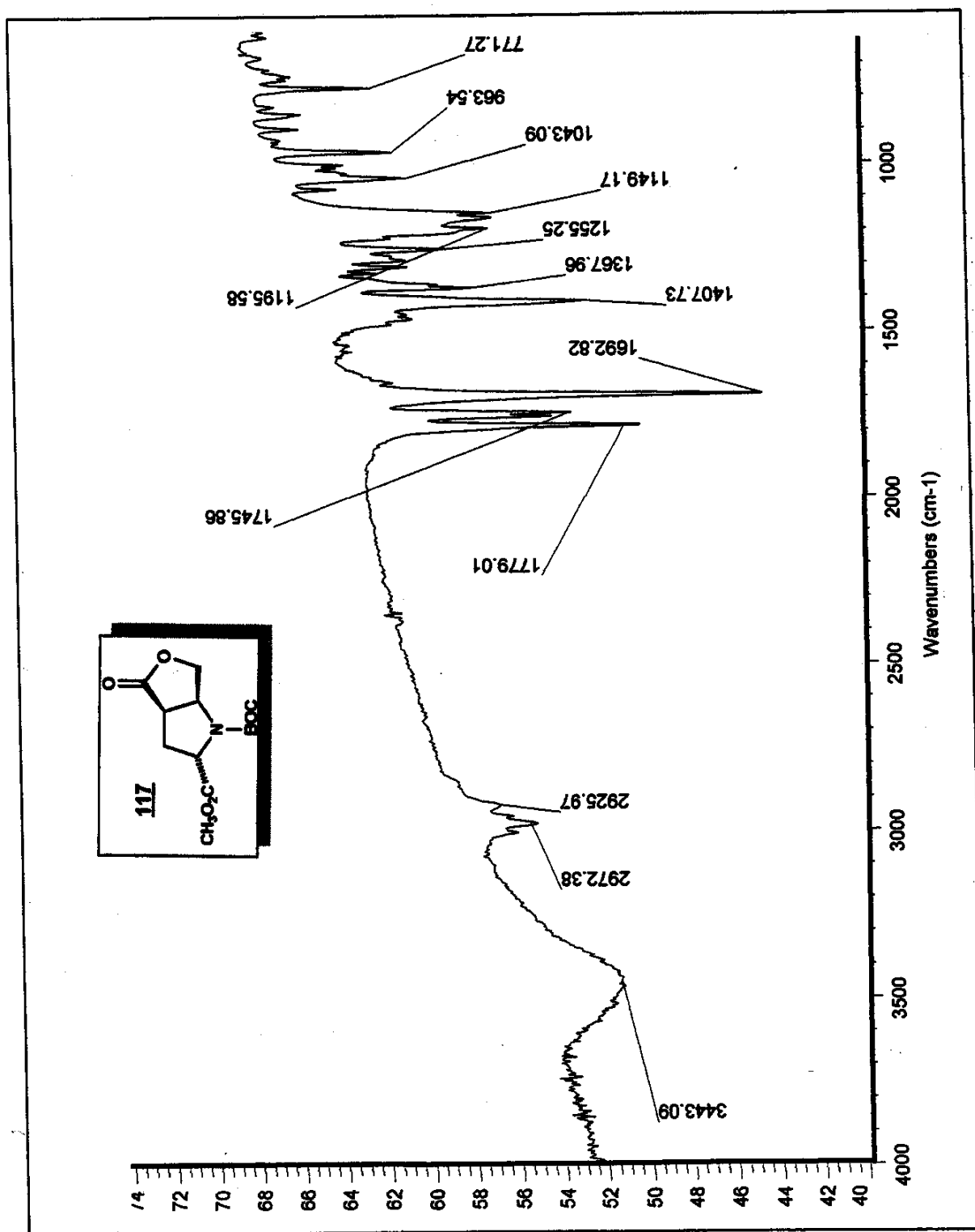
41. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **107**

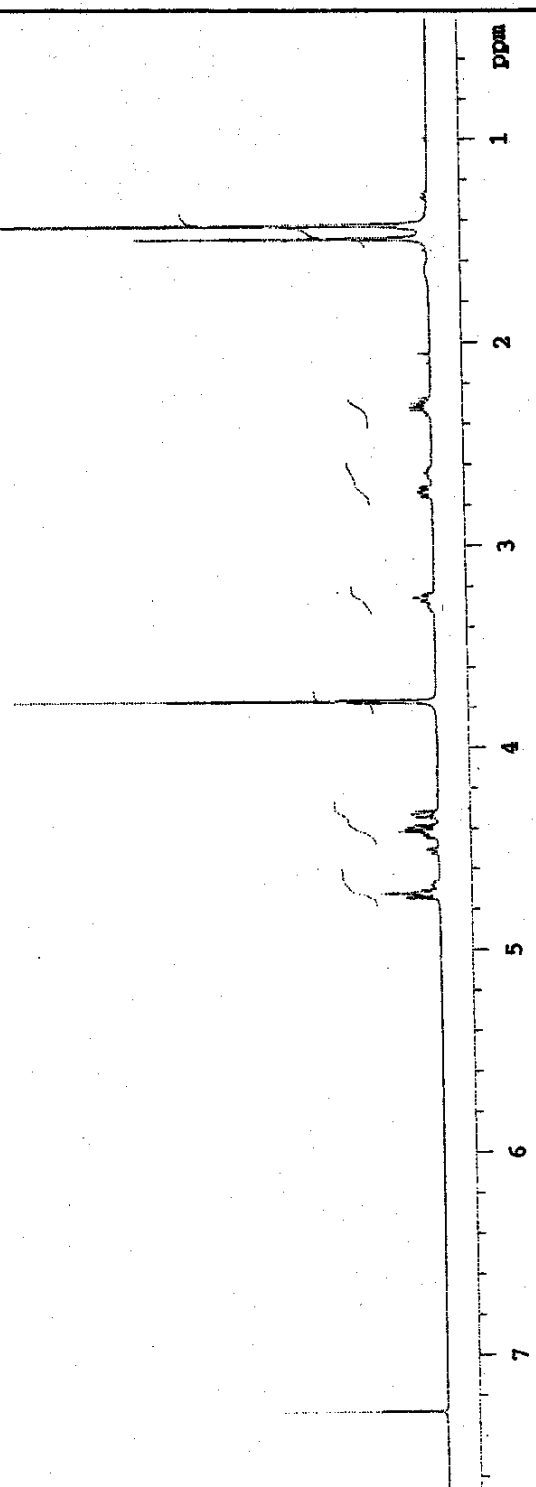
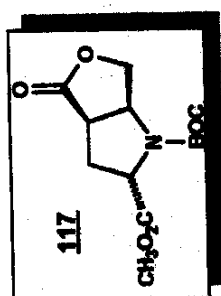


42. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmeros) de 107

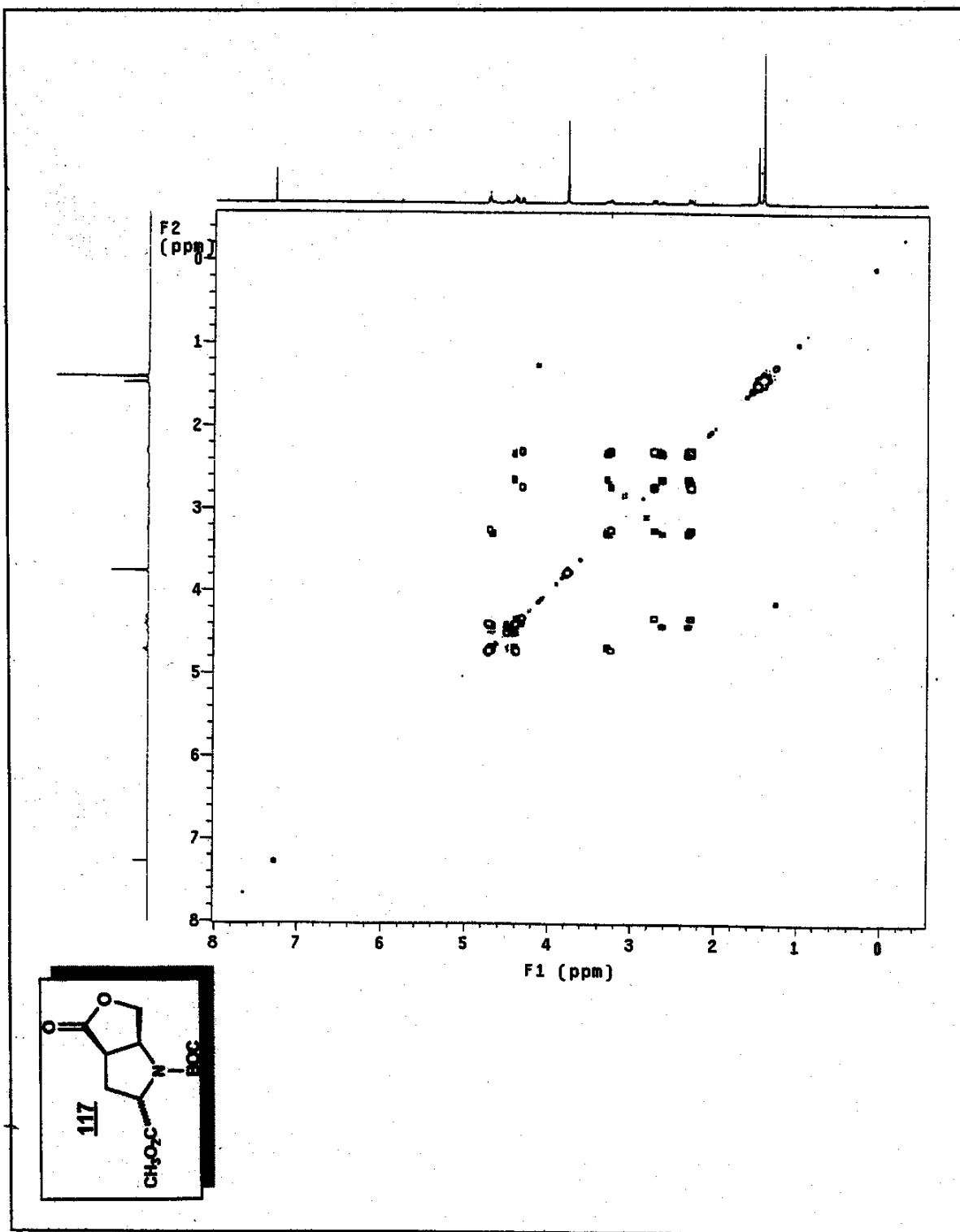


43. Espectro de Massa (m/z) de **107**

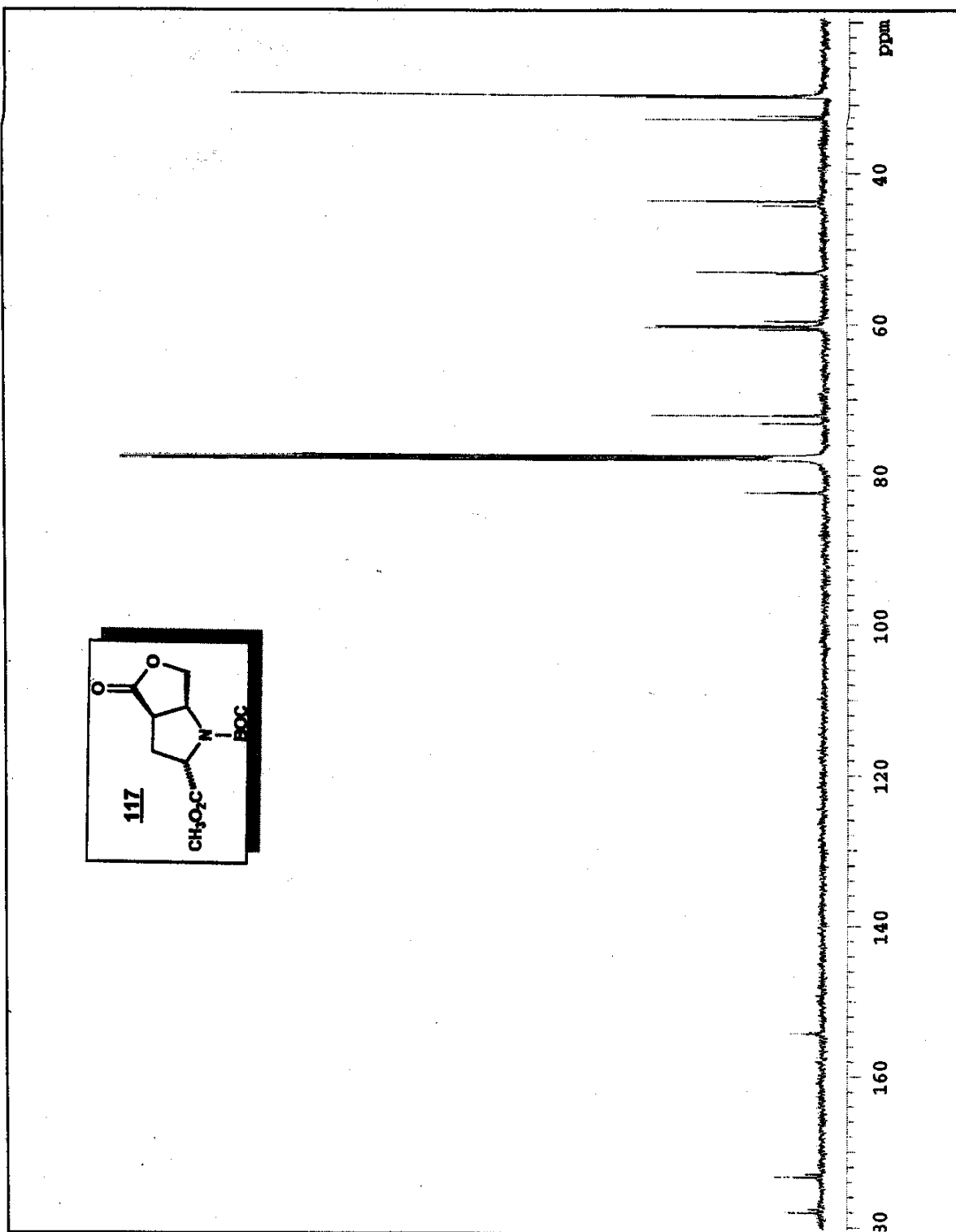
44. Espectro de infravermelho (KBr, cm⁻¹) de 117



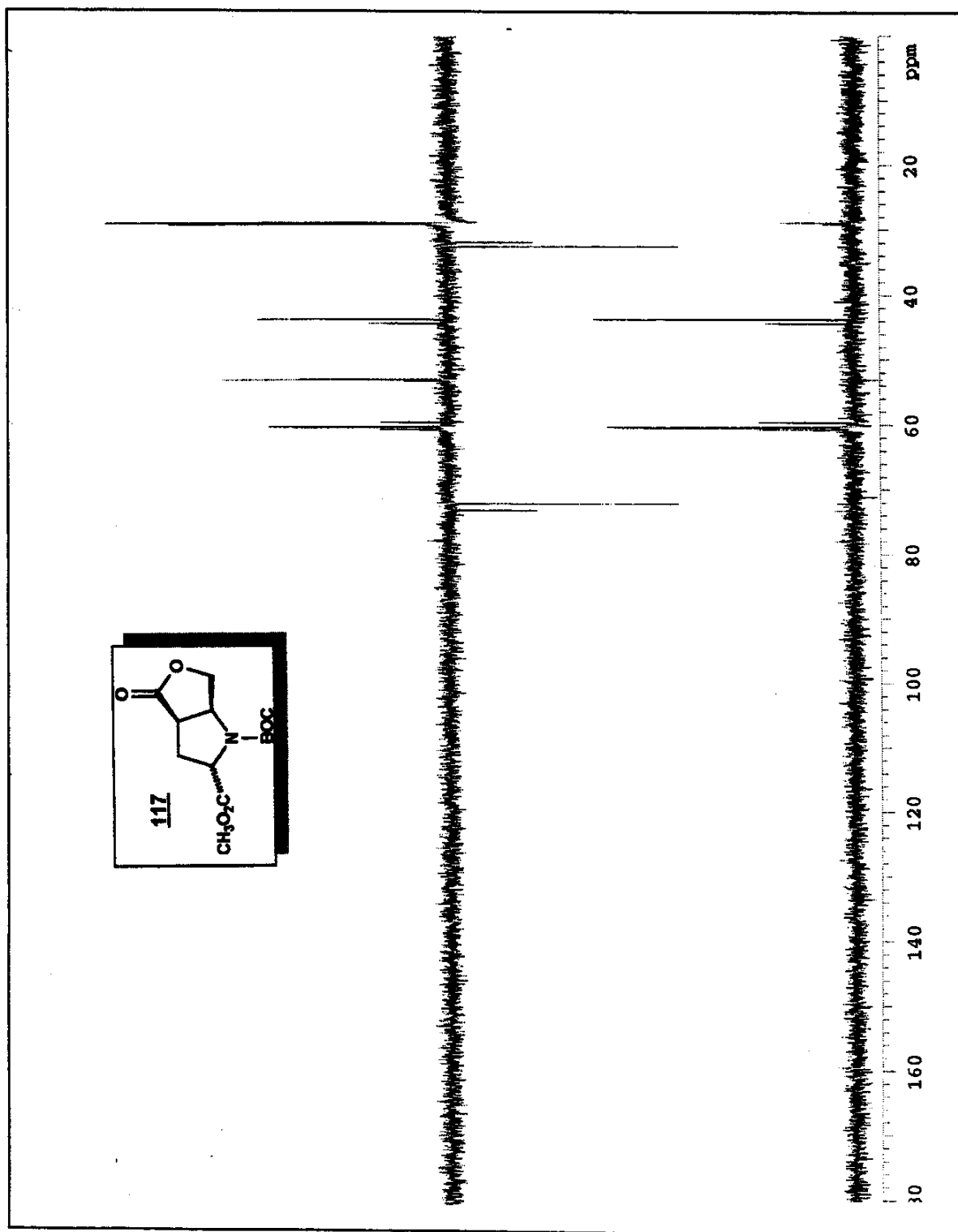
45. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **117**



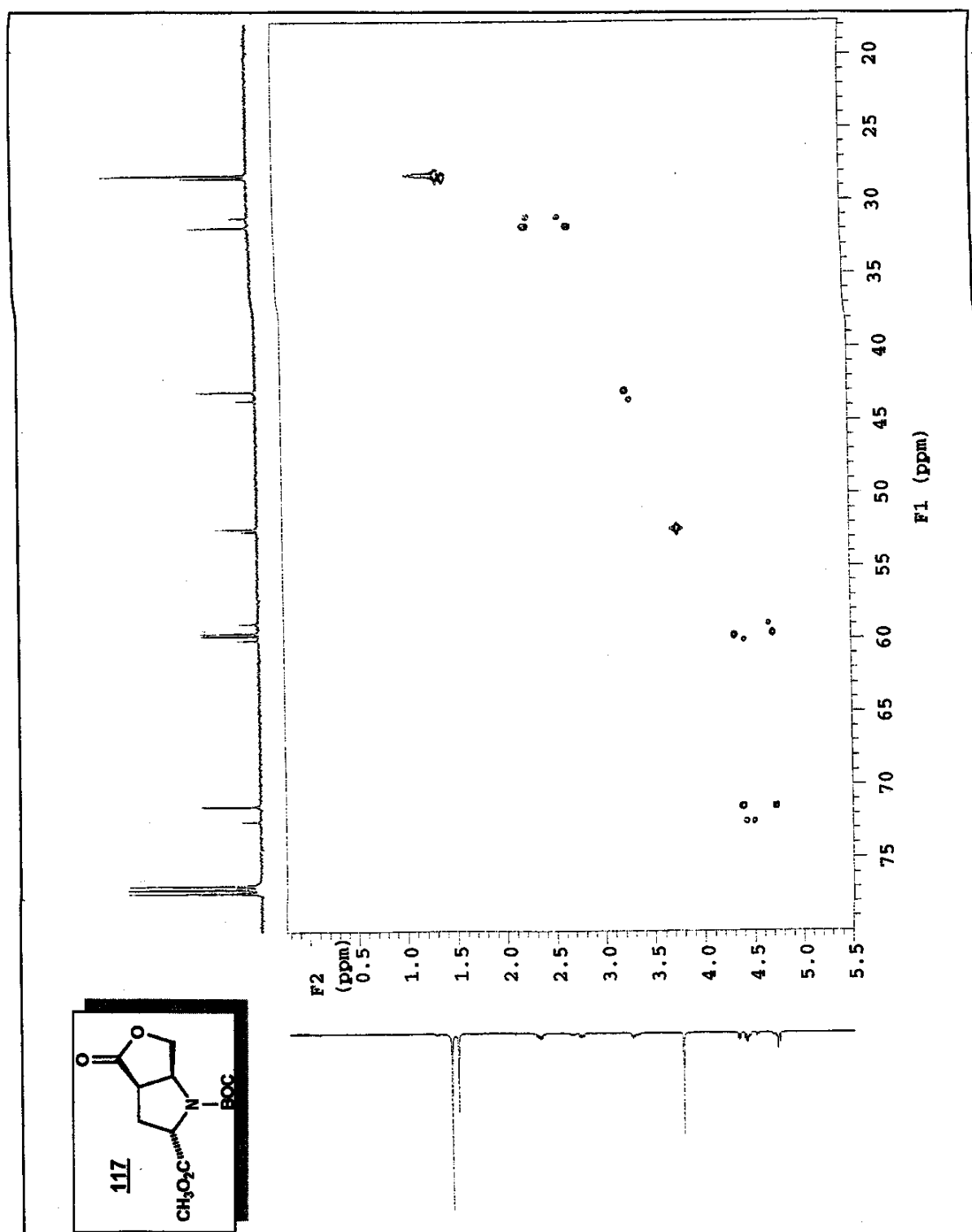
46. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 300 MHz) de 117



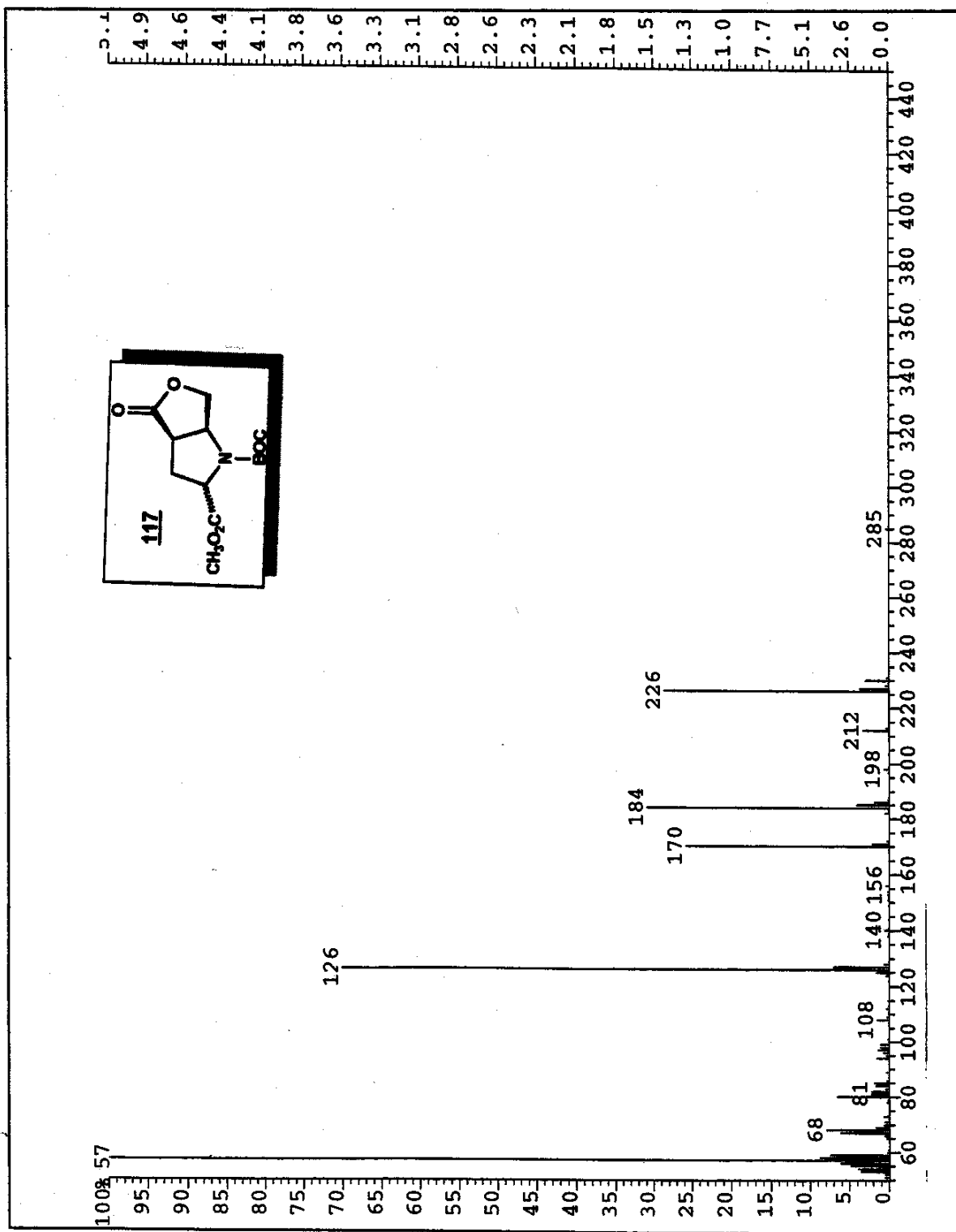
47. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **117**



48. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmetros) de **117**

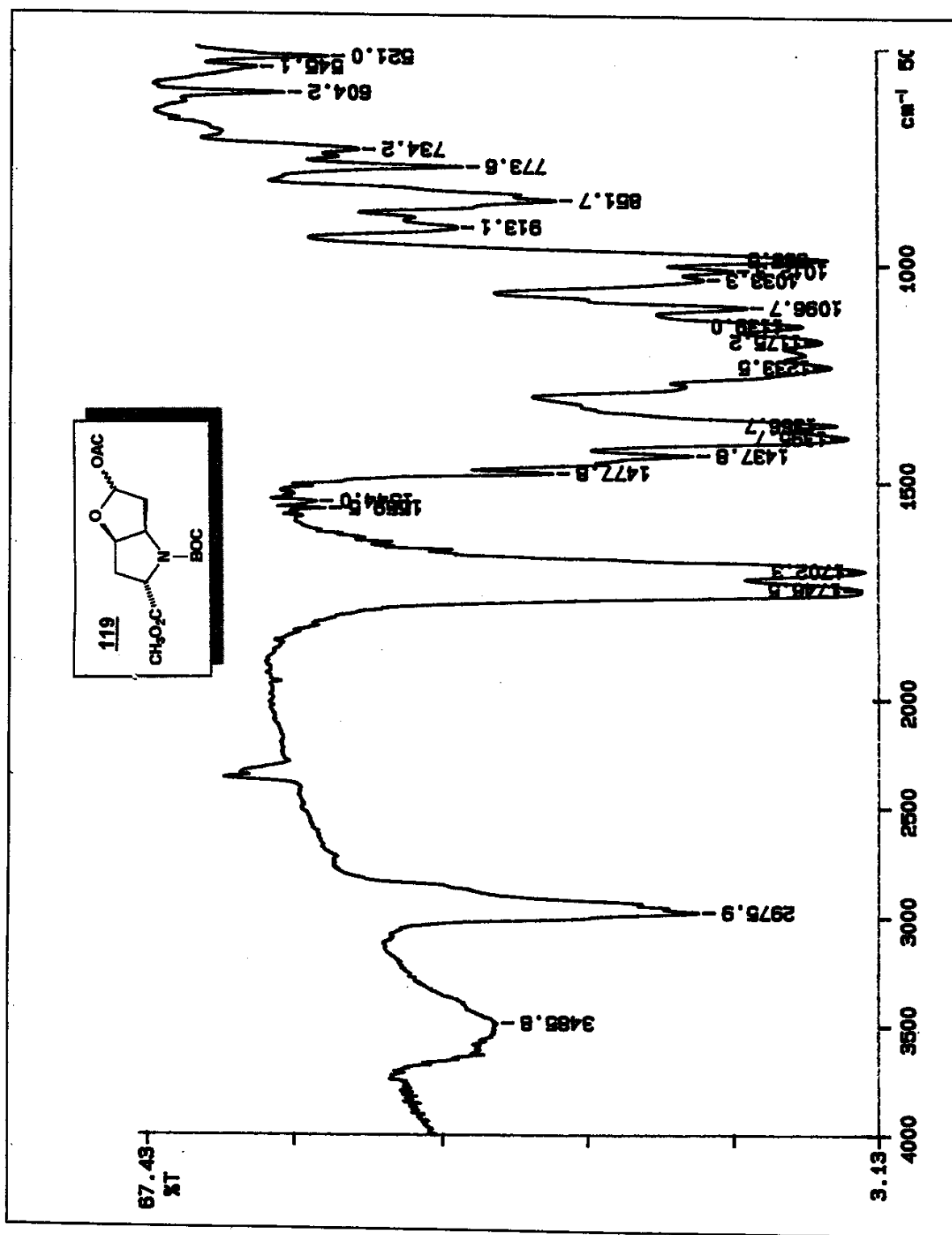


49. Espectro de HMQC (CDCl₃, δ , 75 MHz) de **117**

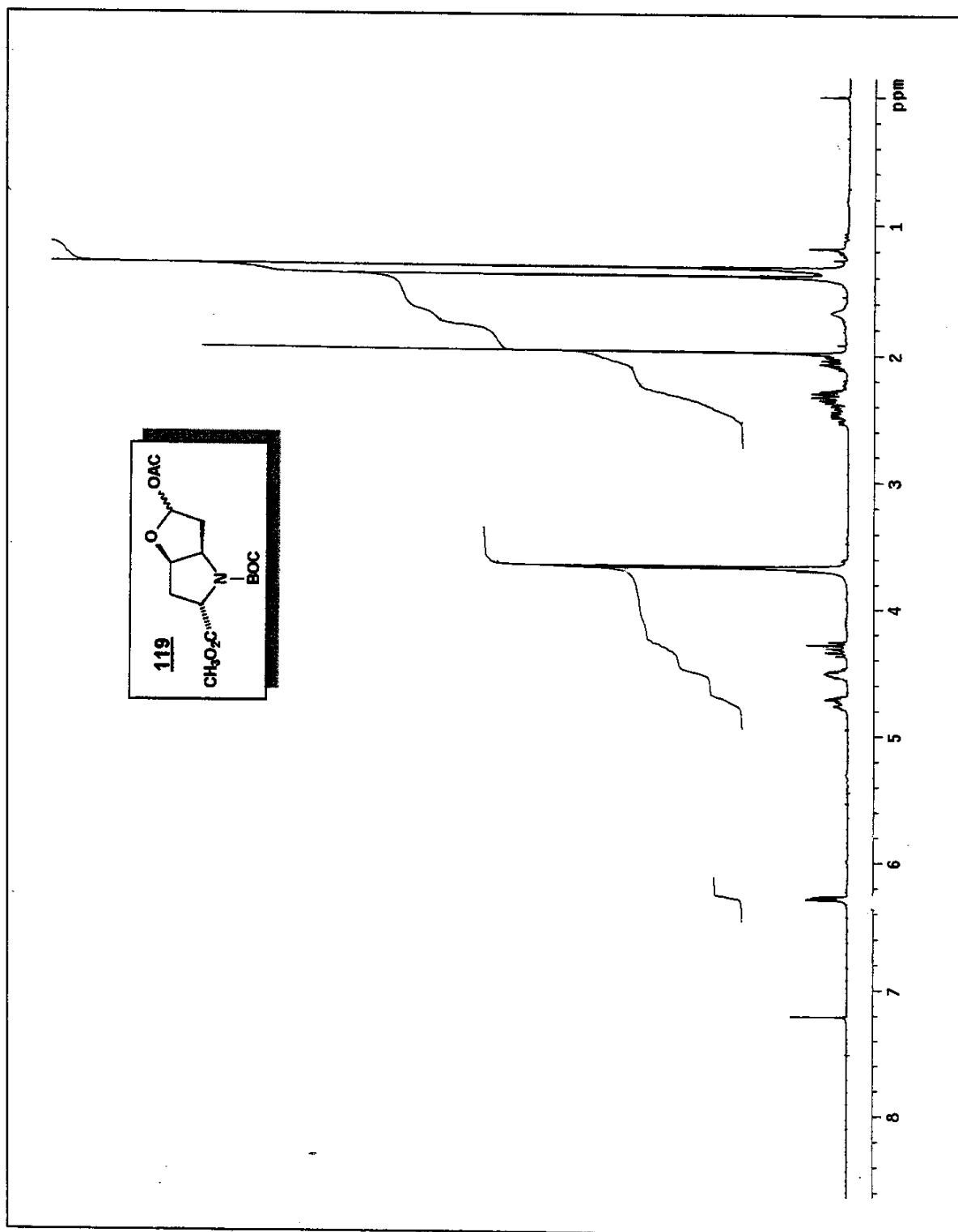


50. Espectro de Massa (m/z) de **117**

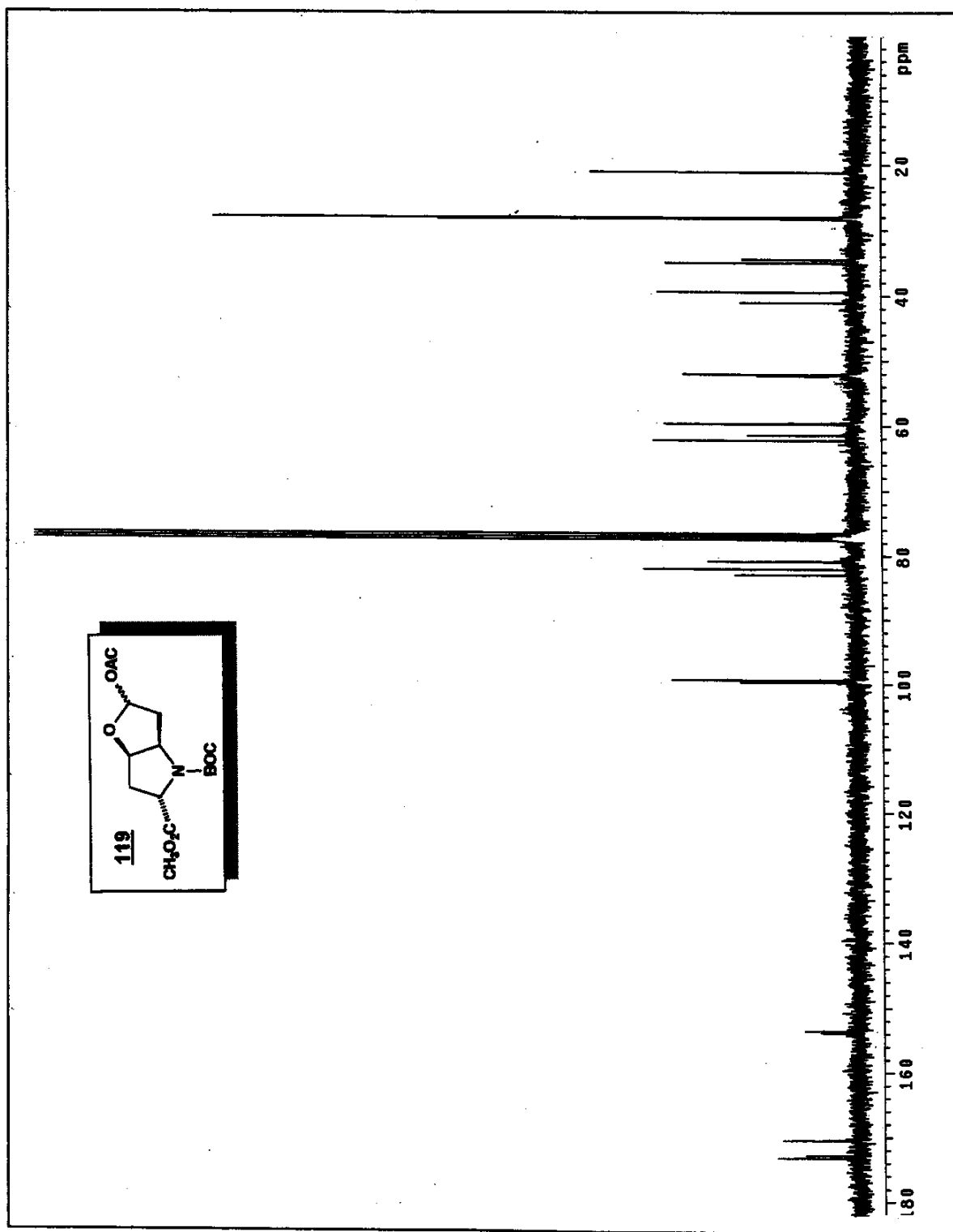
51. Espectro de infravermelho (filme, cm^{-1}) de 118a e 118b

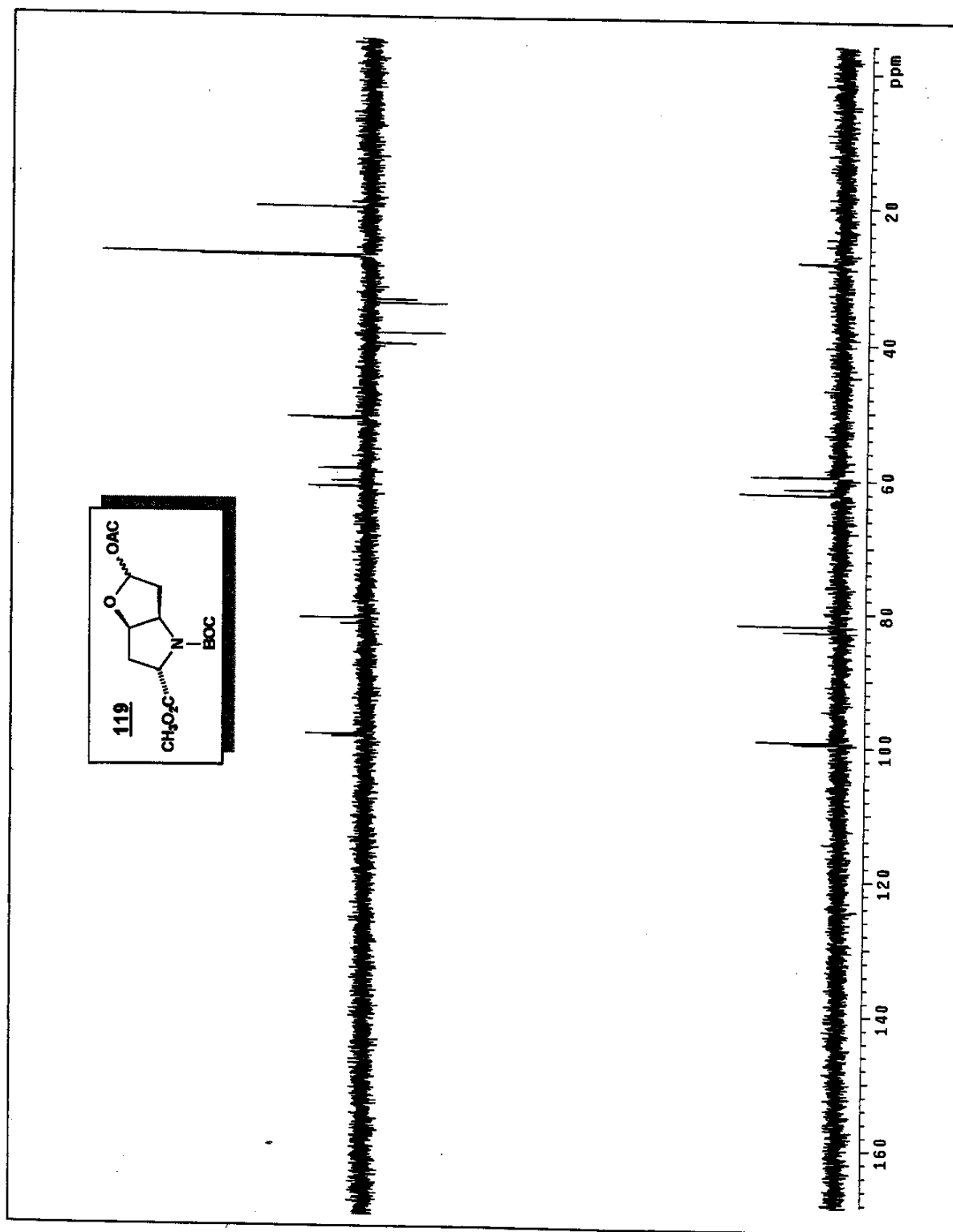


52. Espectro de Infravermelho (filme, cm⁻¹) de 119a

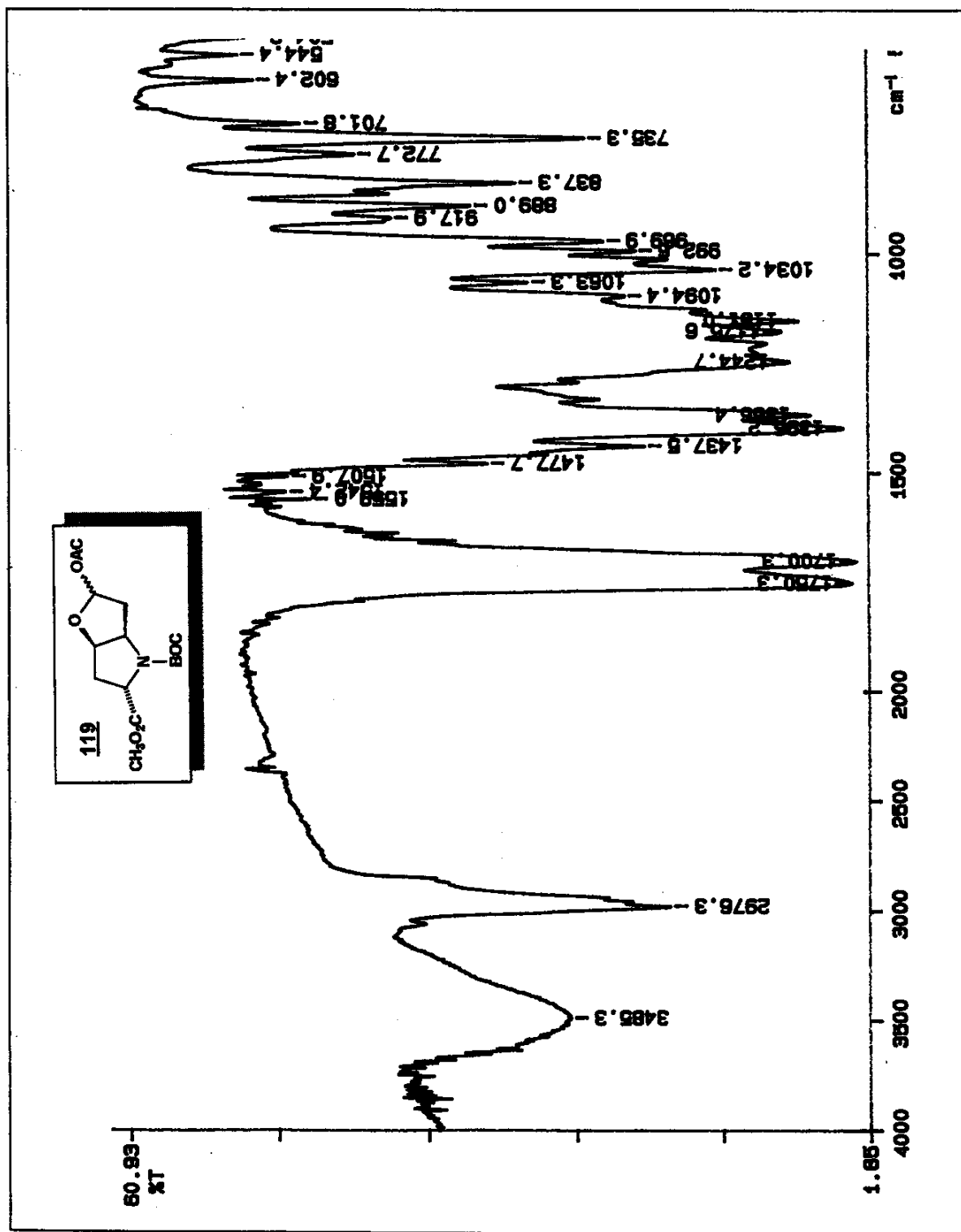


53. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ, 300 MHz) (rotámeros) de **119a**

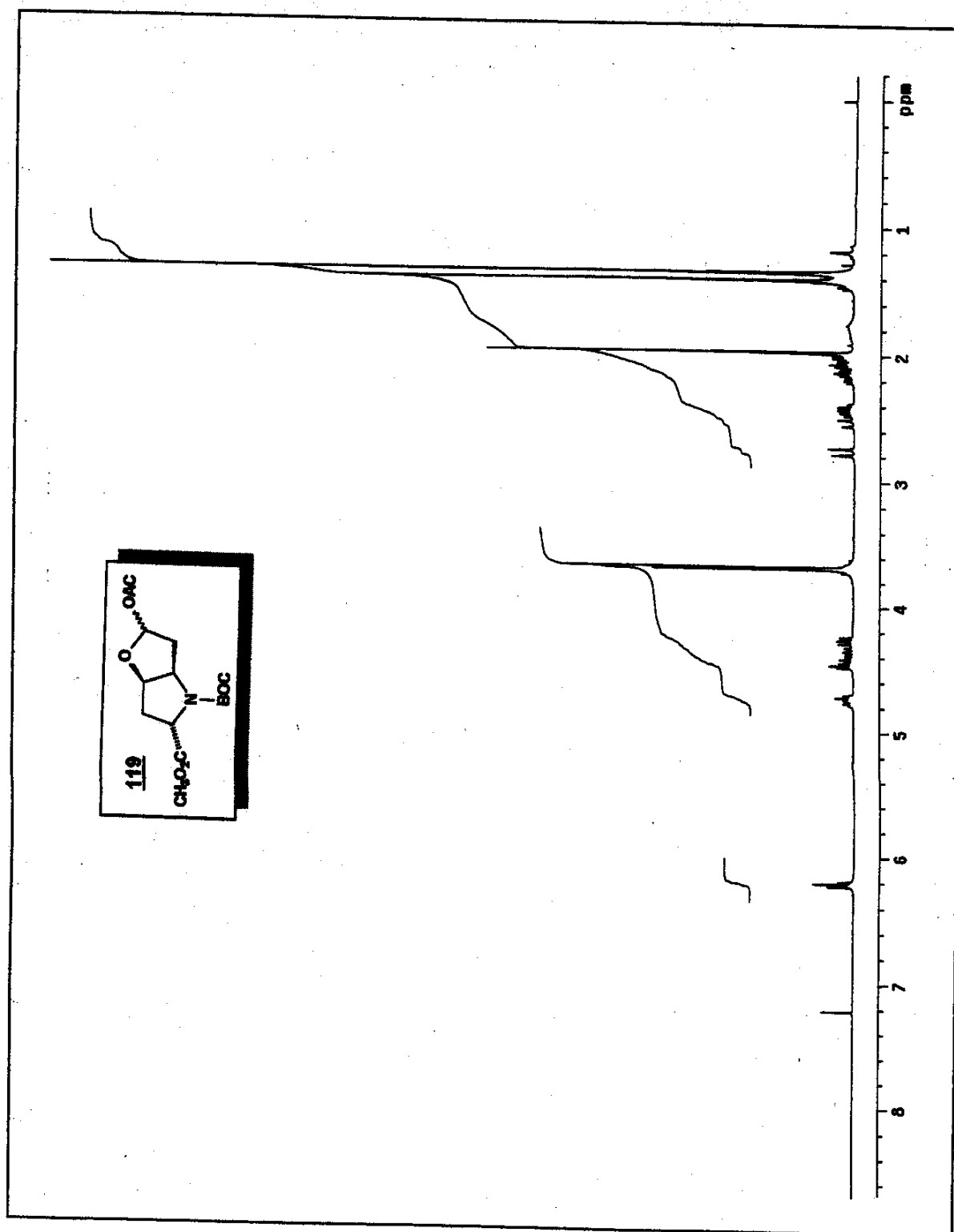
54. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotámeros) de **119a**



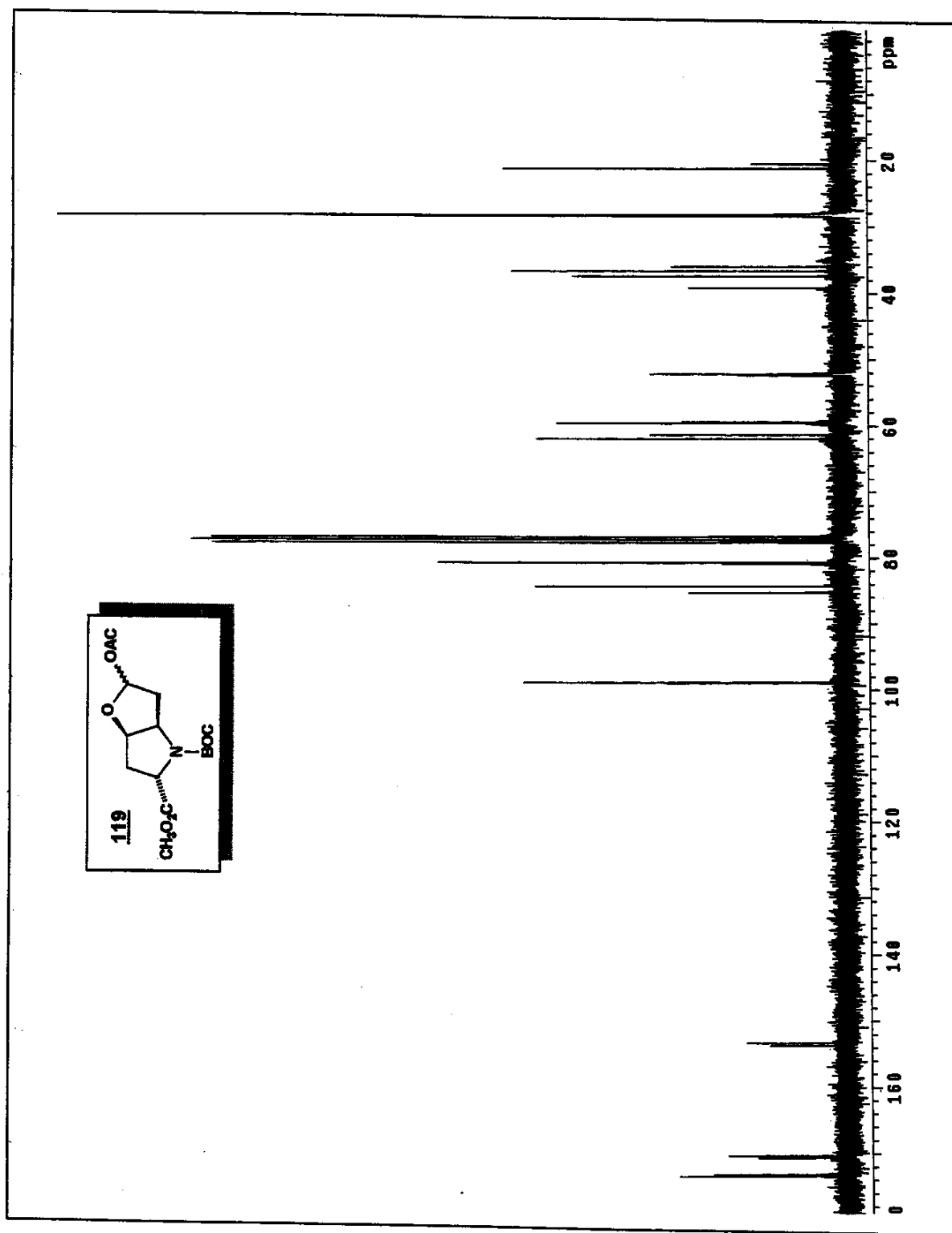
55. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de 119a e 119a

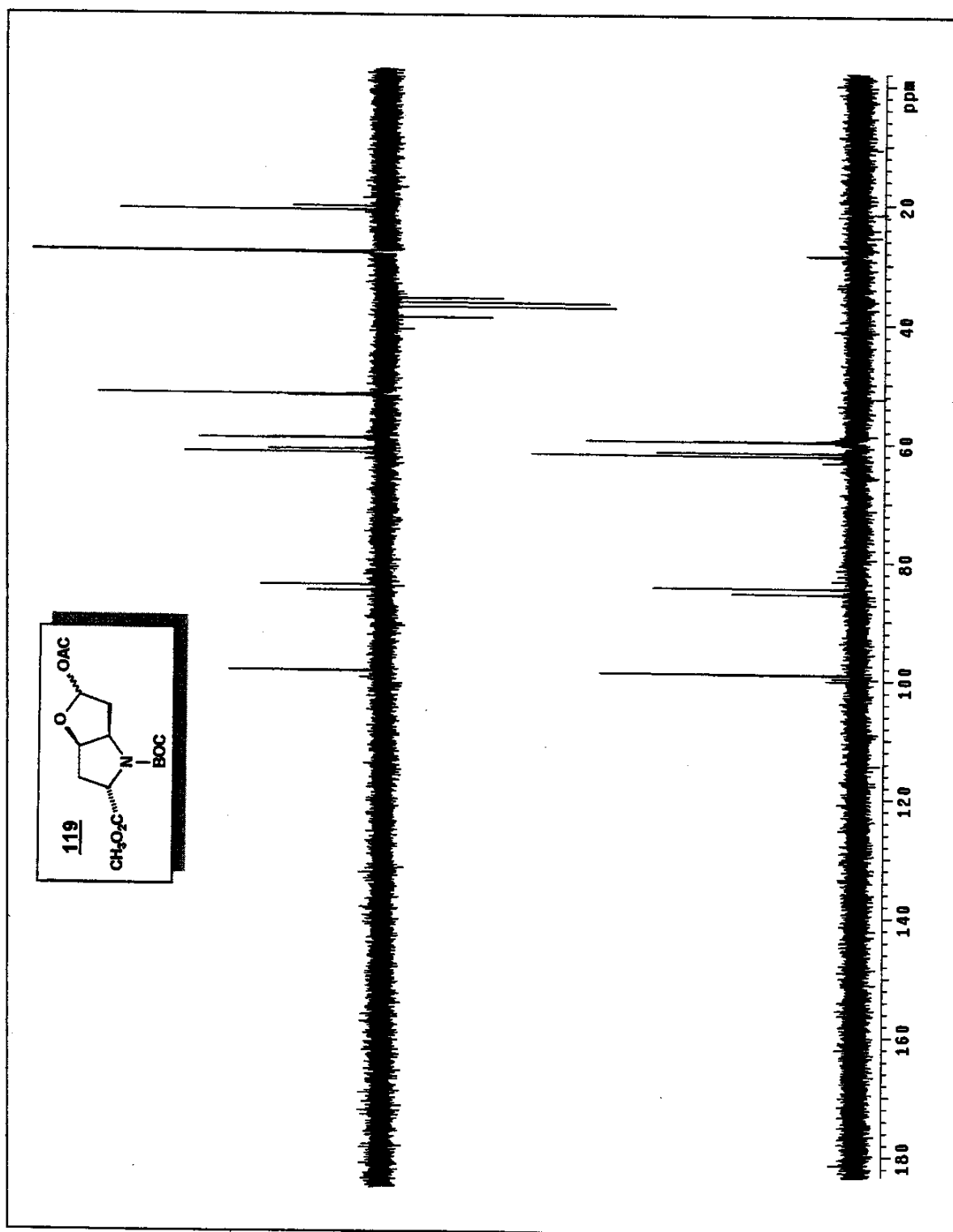


56. Espectro de infravermelho (filme, cm^{-1}) de **119b**

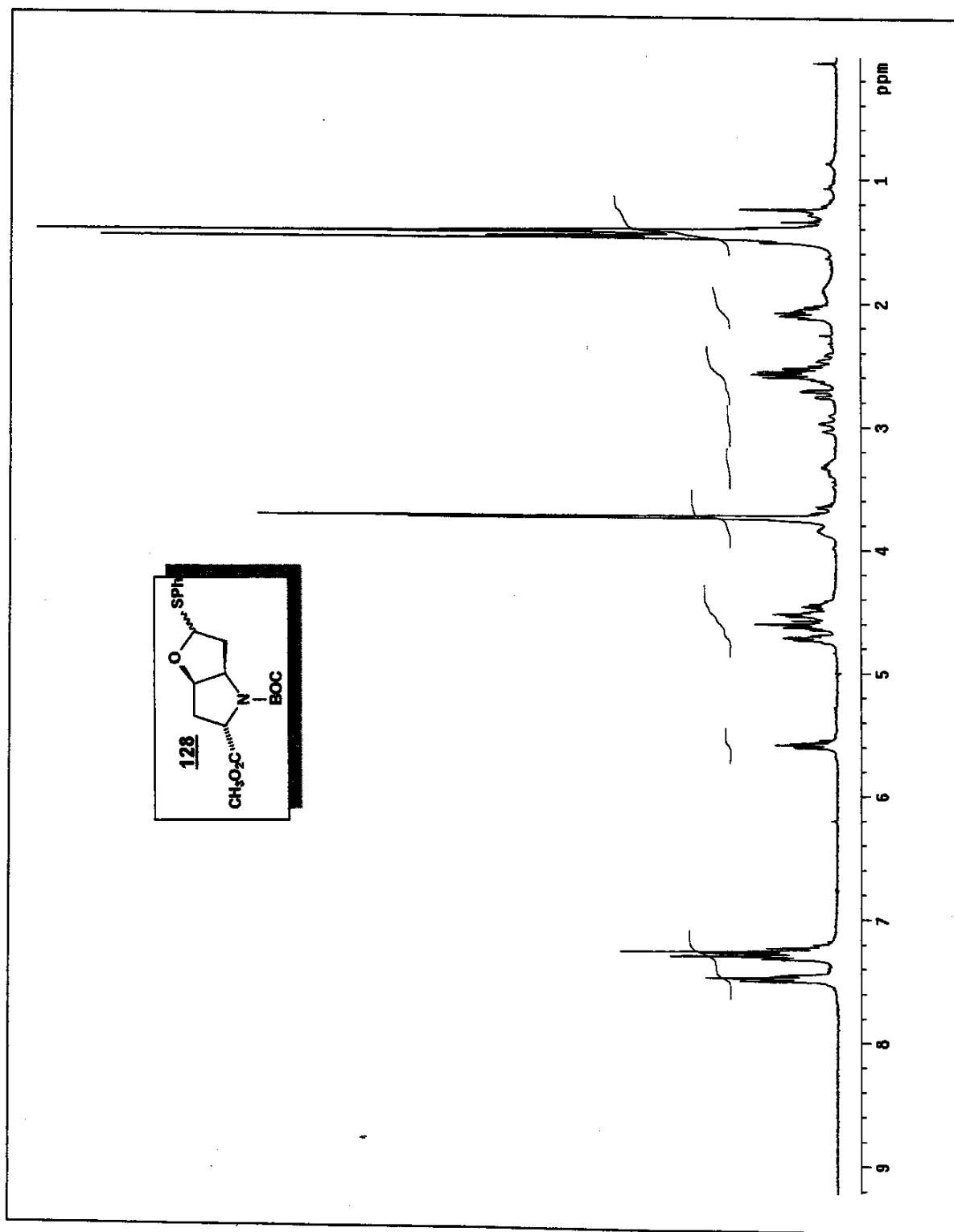


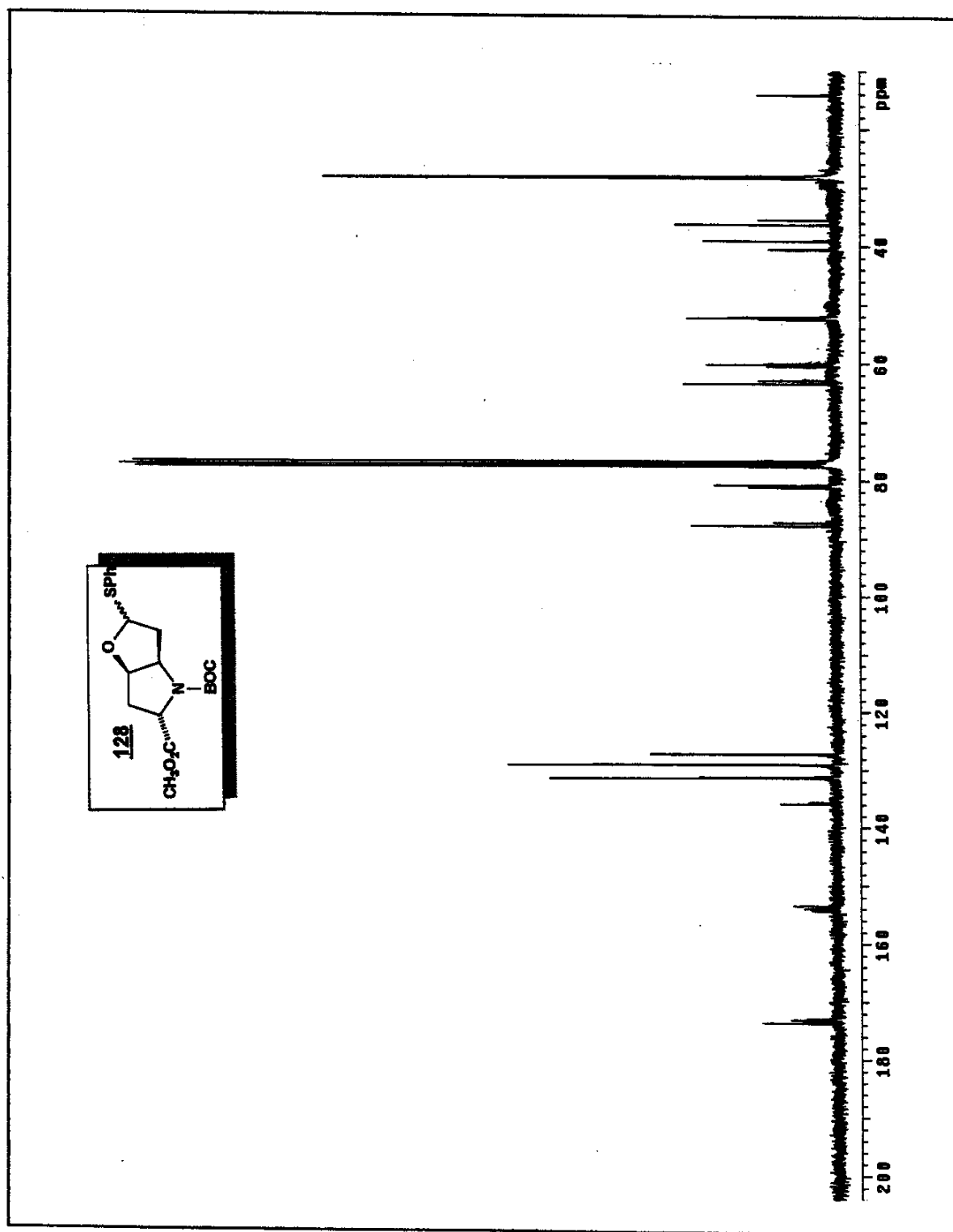
57. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **119b**

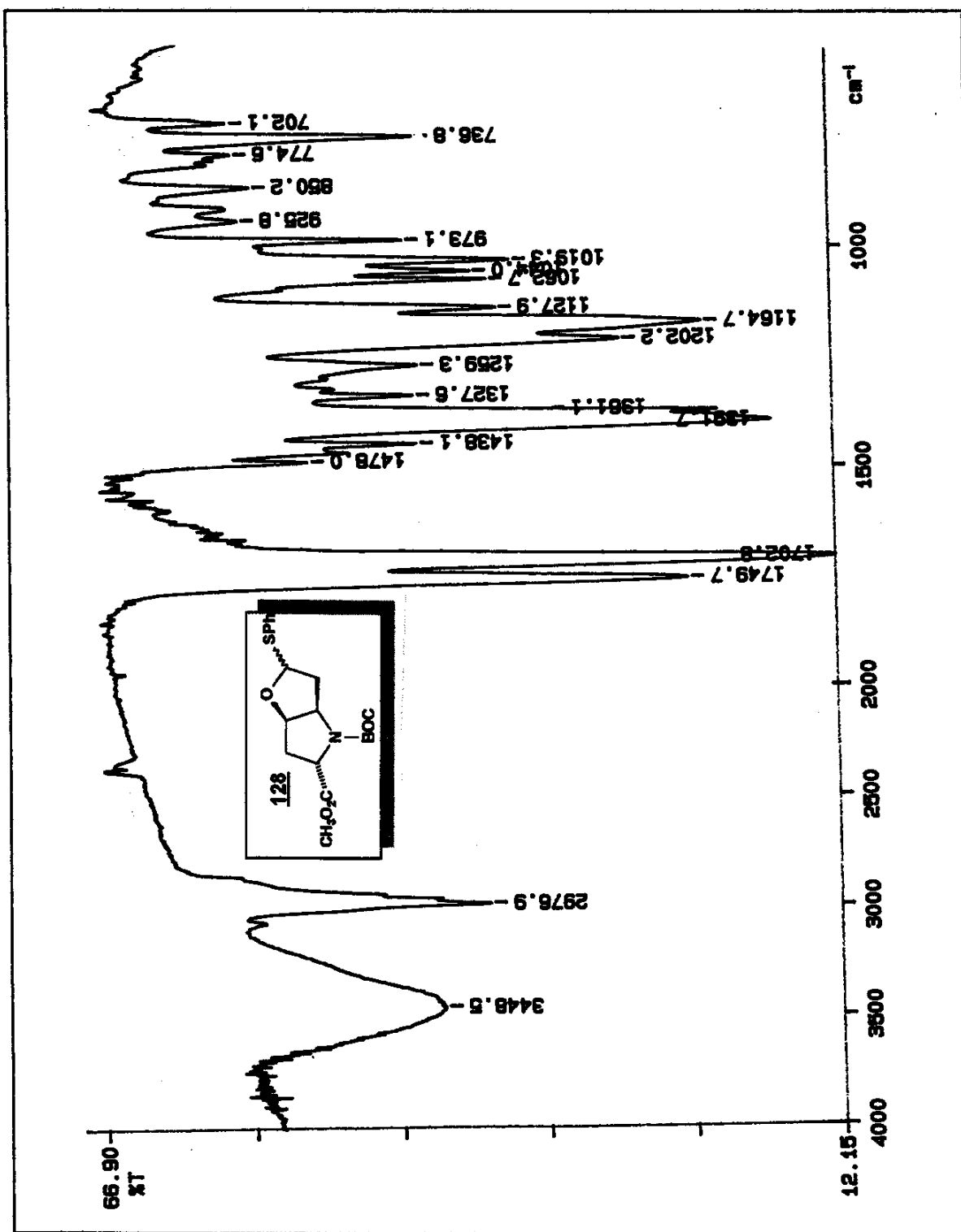
58. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **119b**



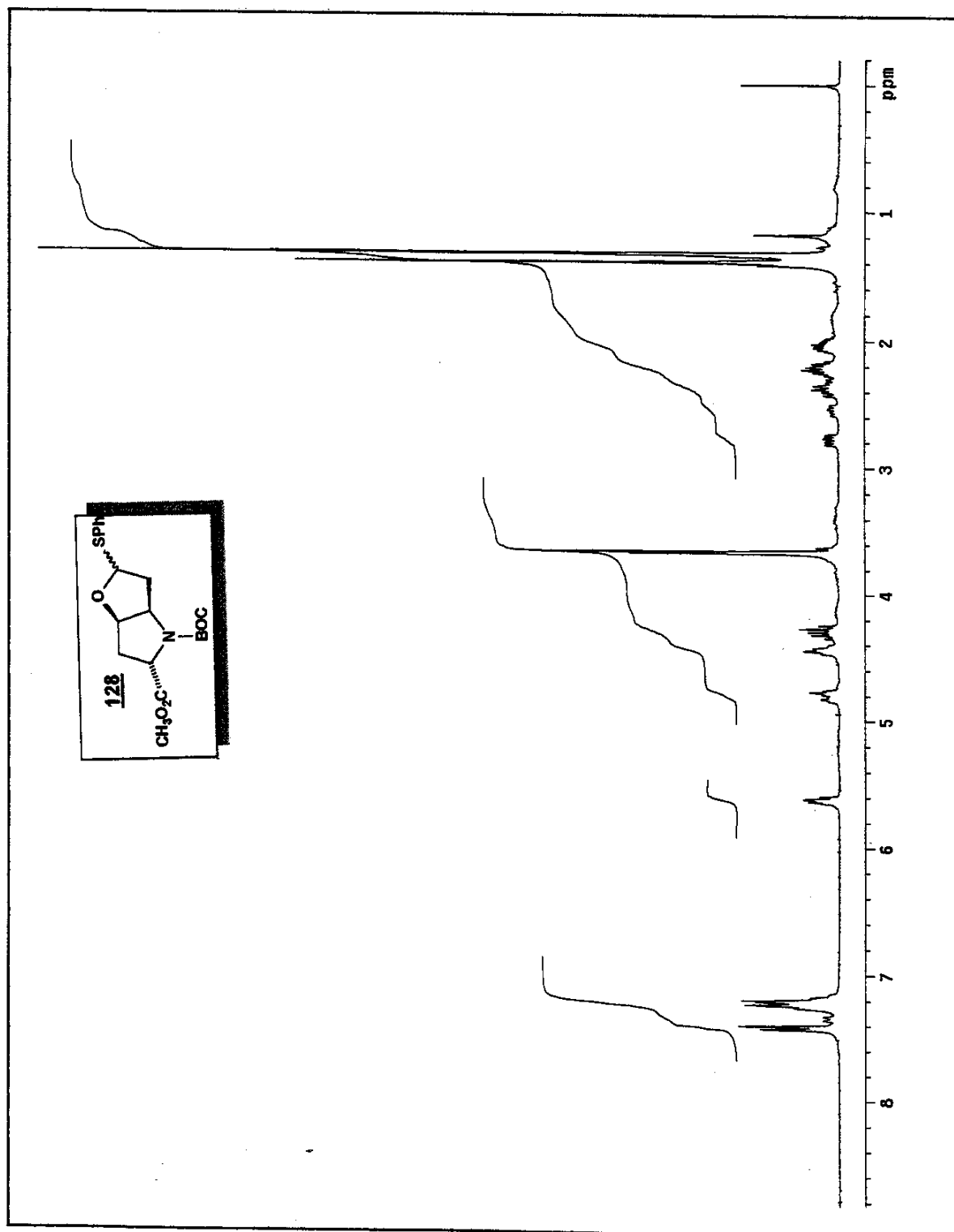
59. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmetros) de **119b**

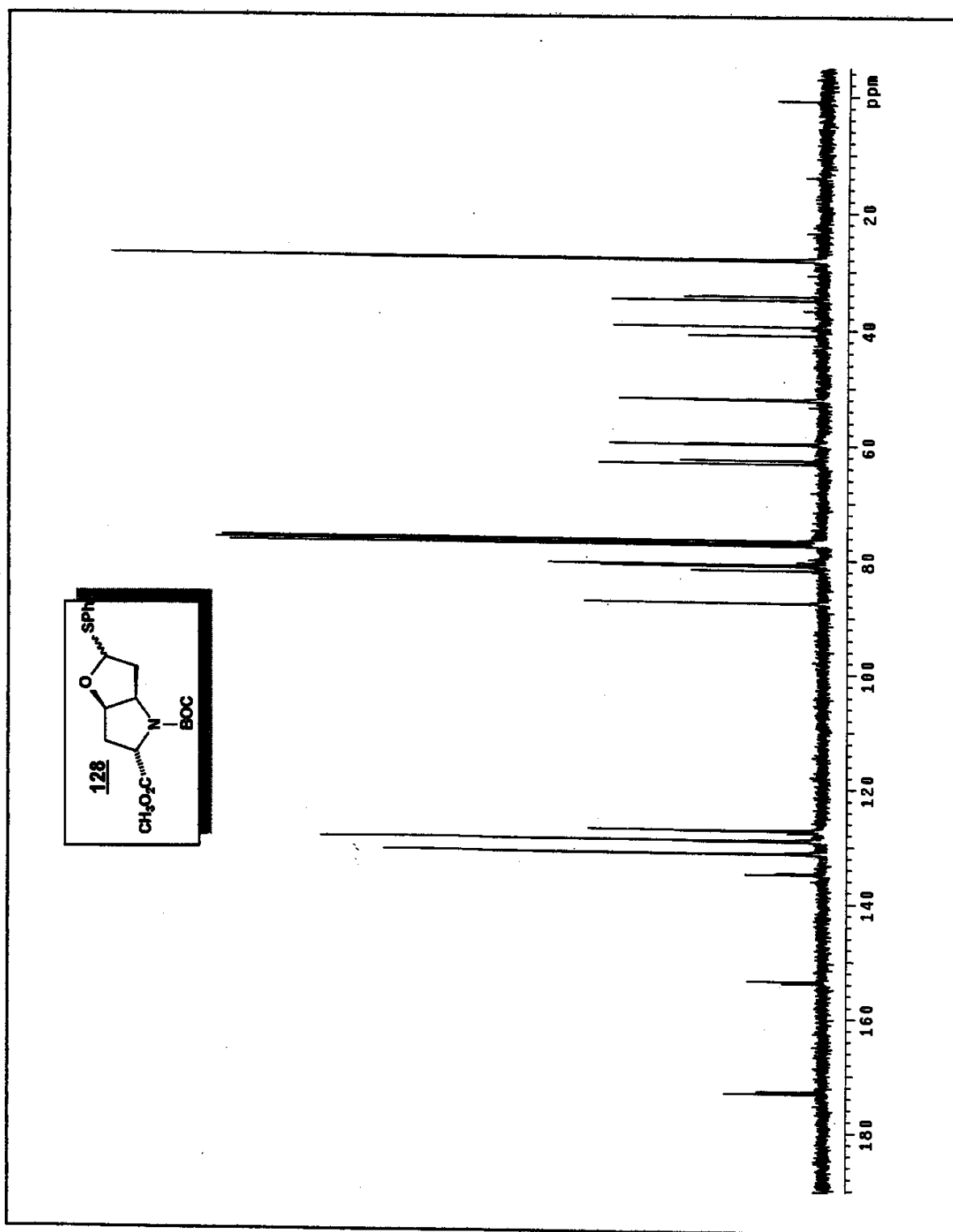
60. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámetros) de **128a**

61. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **128a**

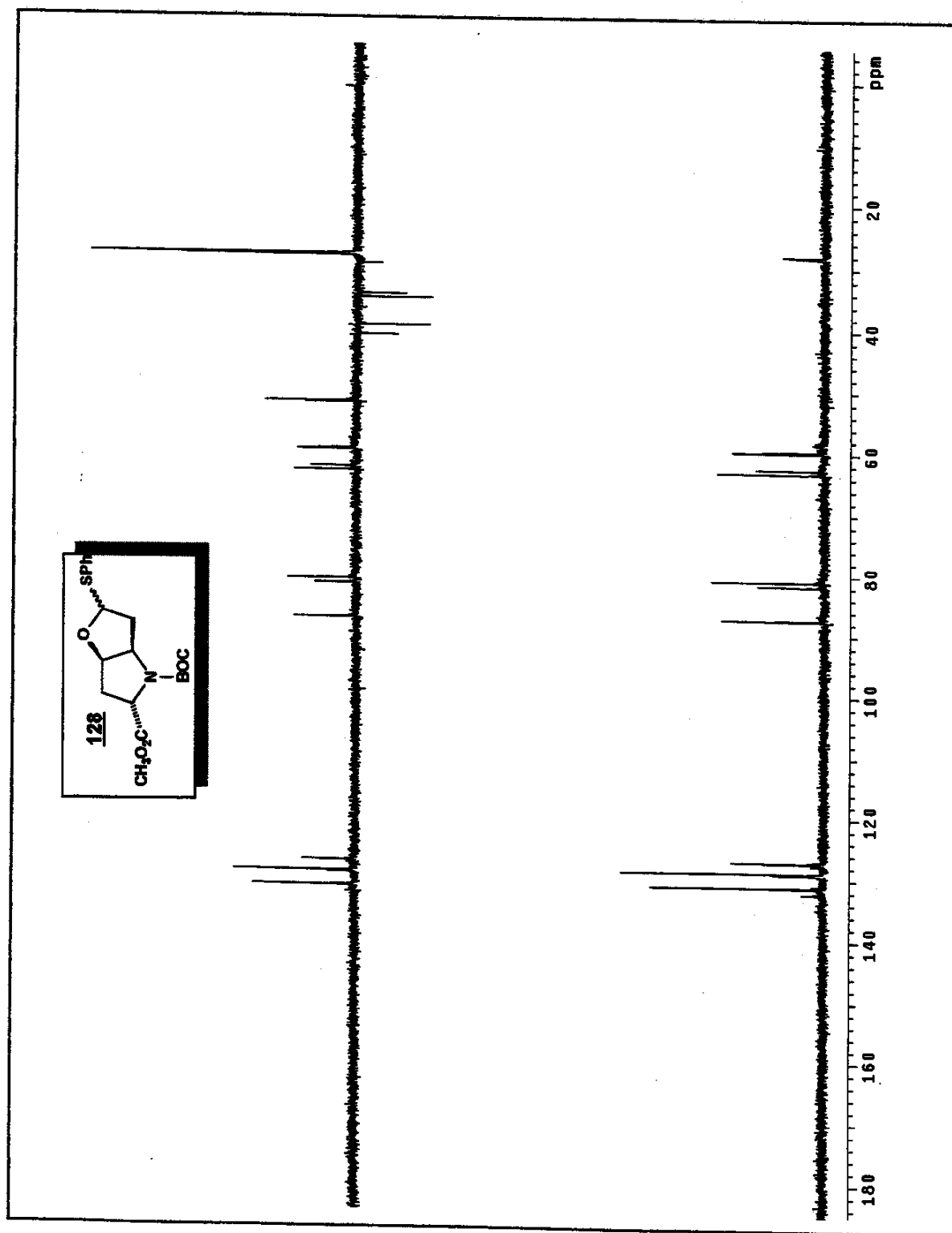


62. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de **128b**

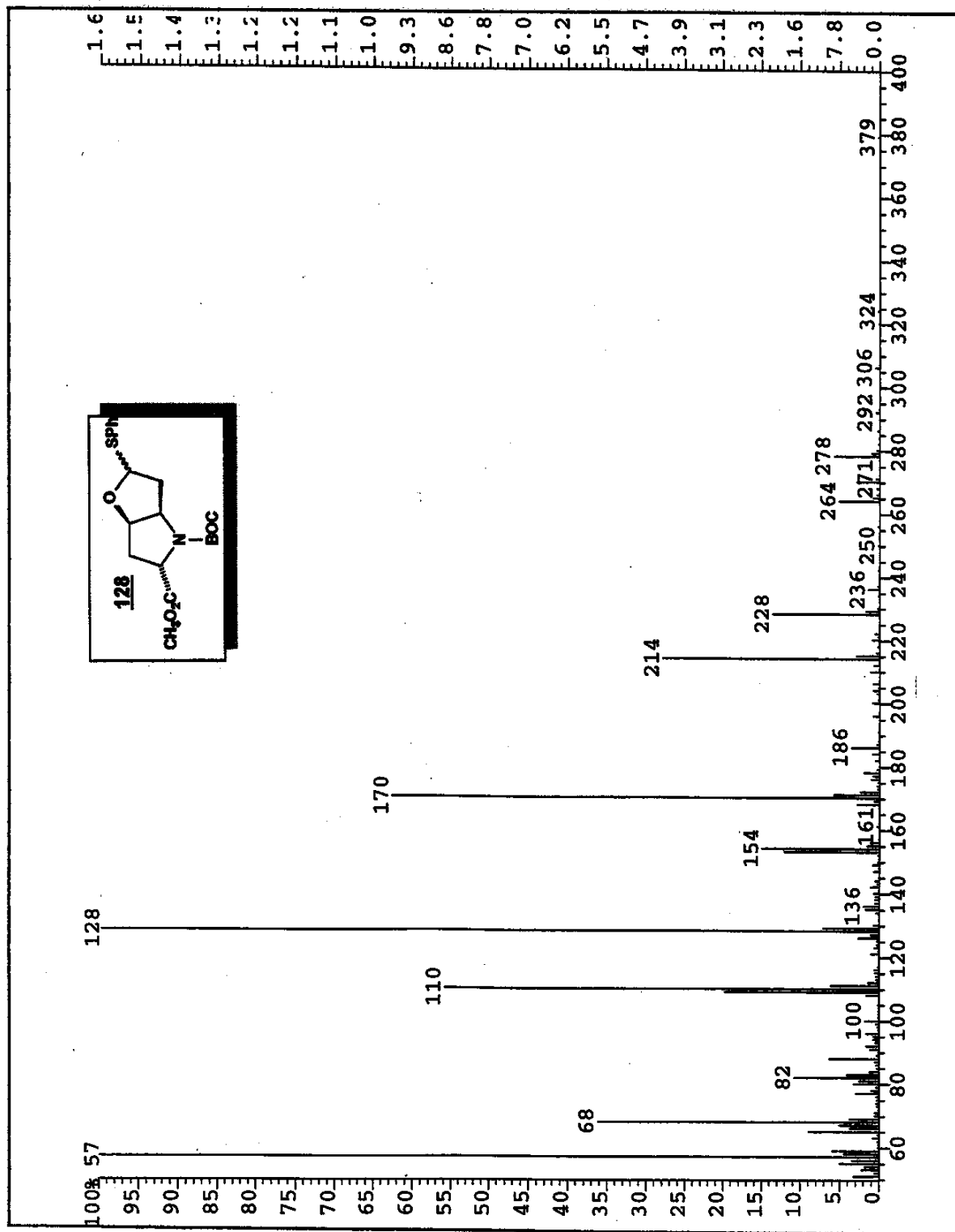
63. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **128b**



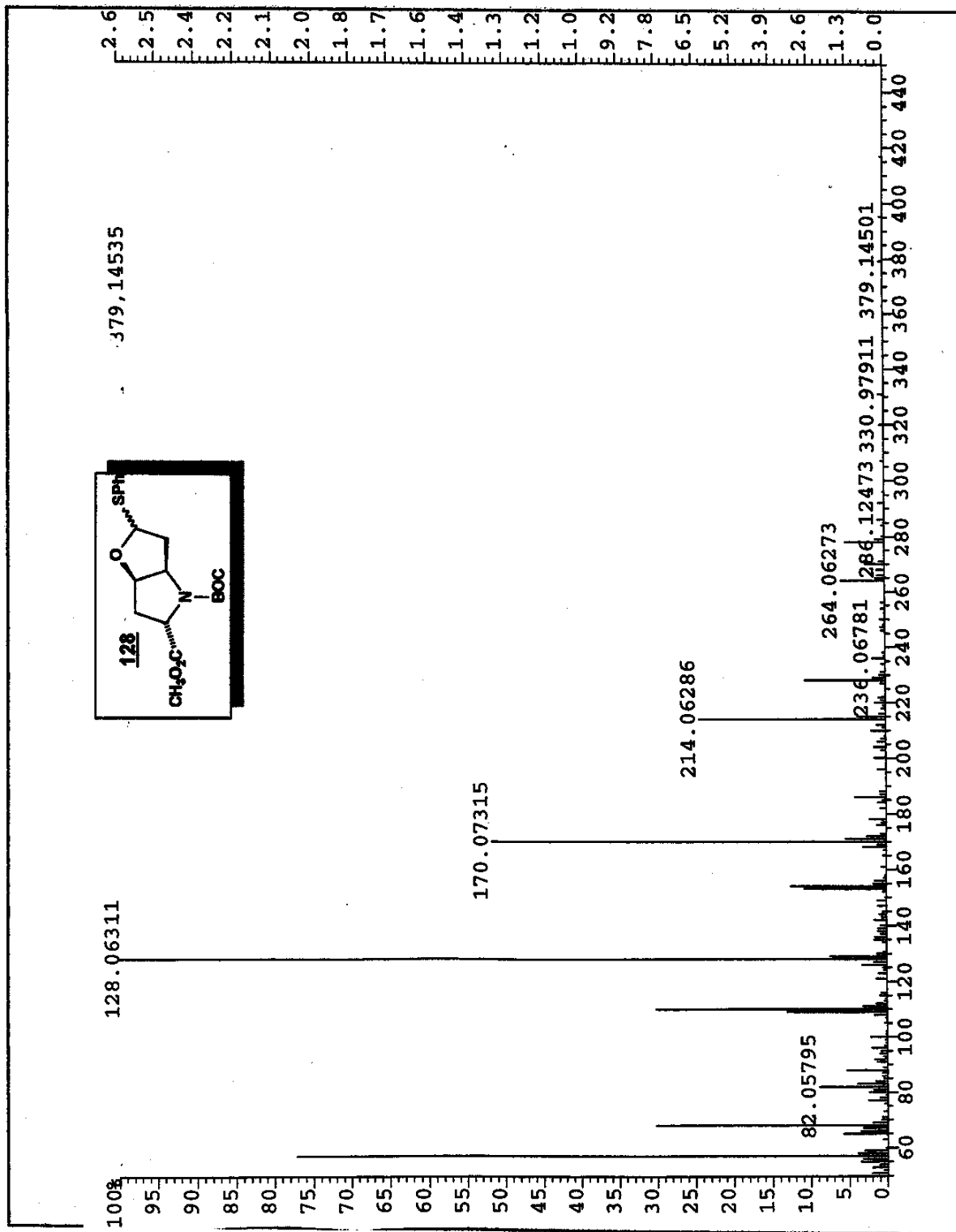
64. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **128b**



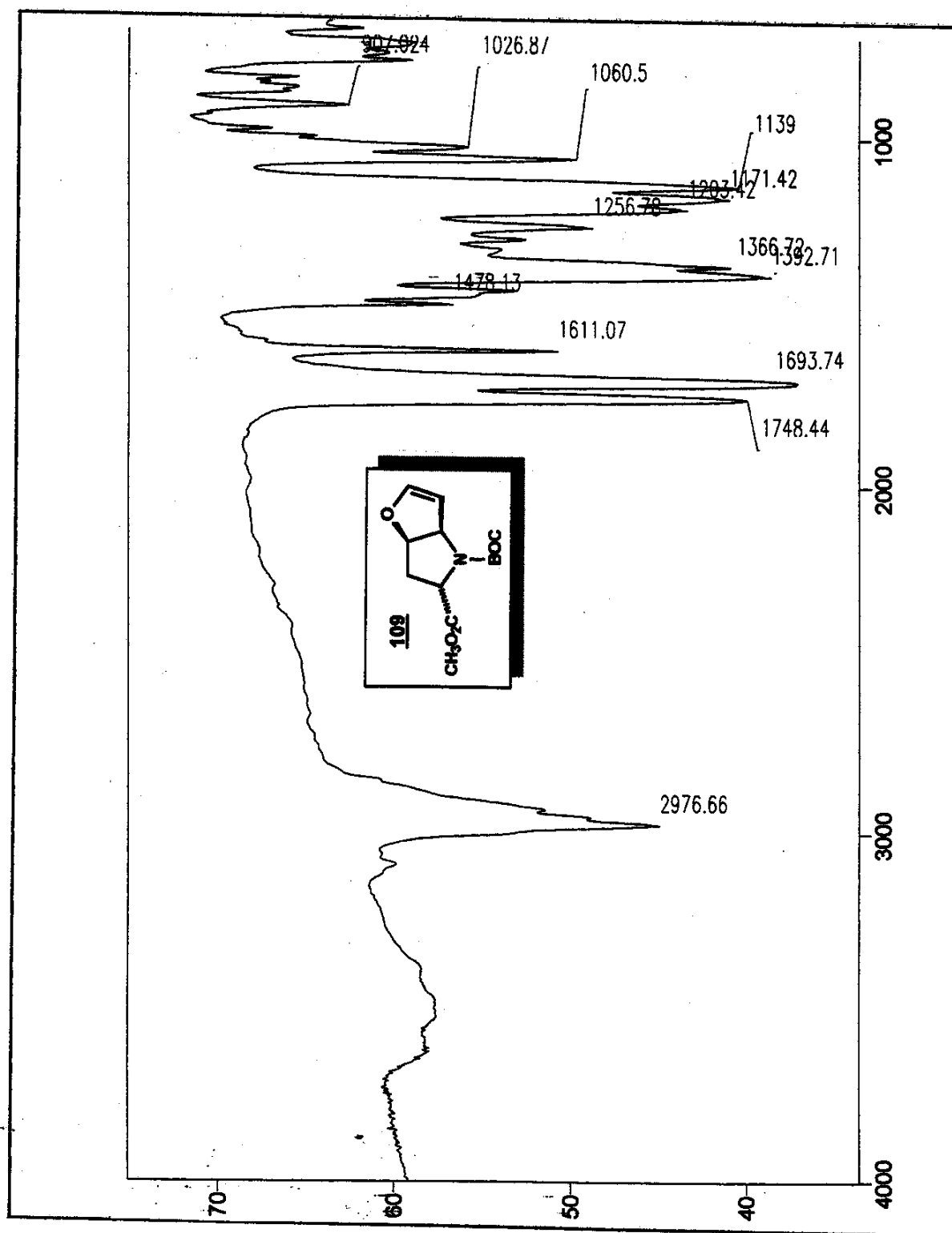
65. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de **128b**

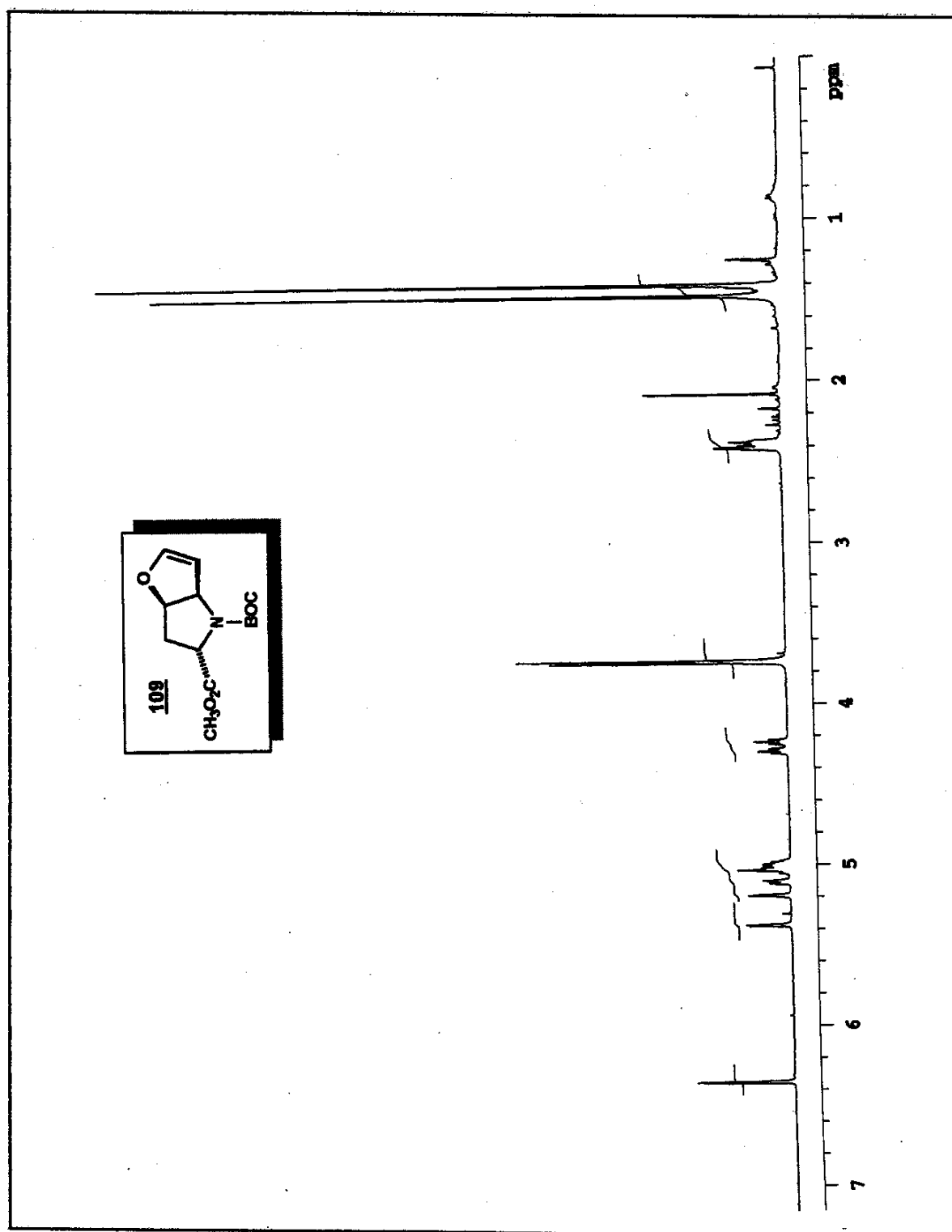


66. Espectro de Massa (m/z) de **128b**

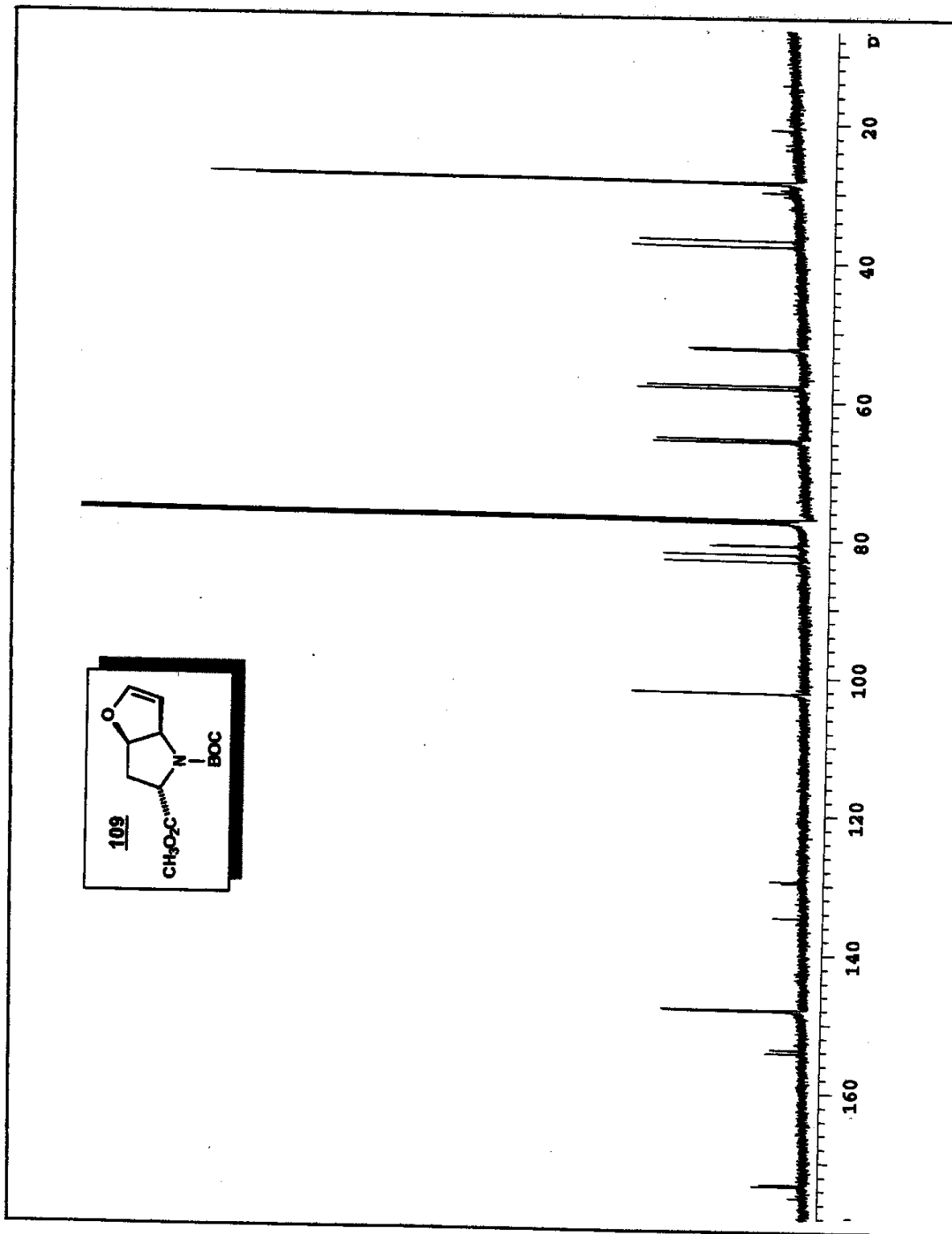


67. Espectro de Massa de Alta Resolução (m/z) de 128b

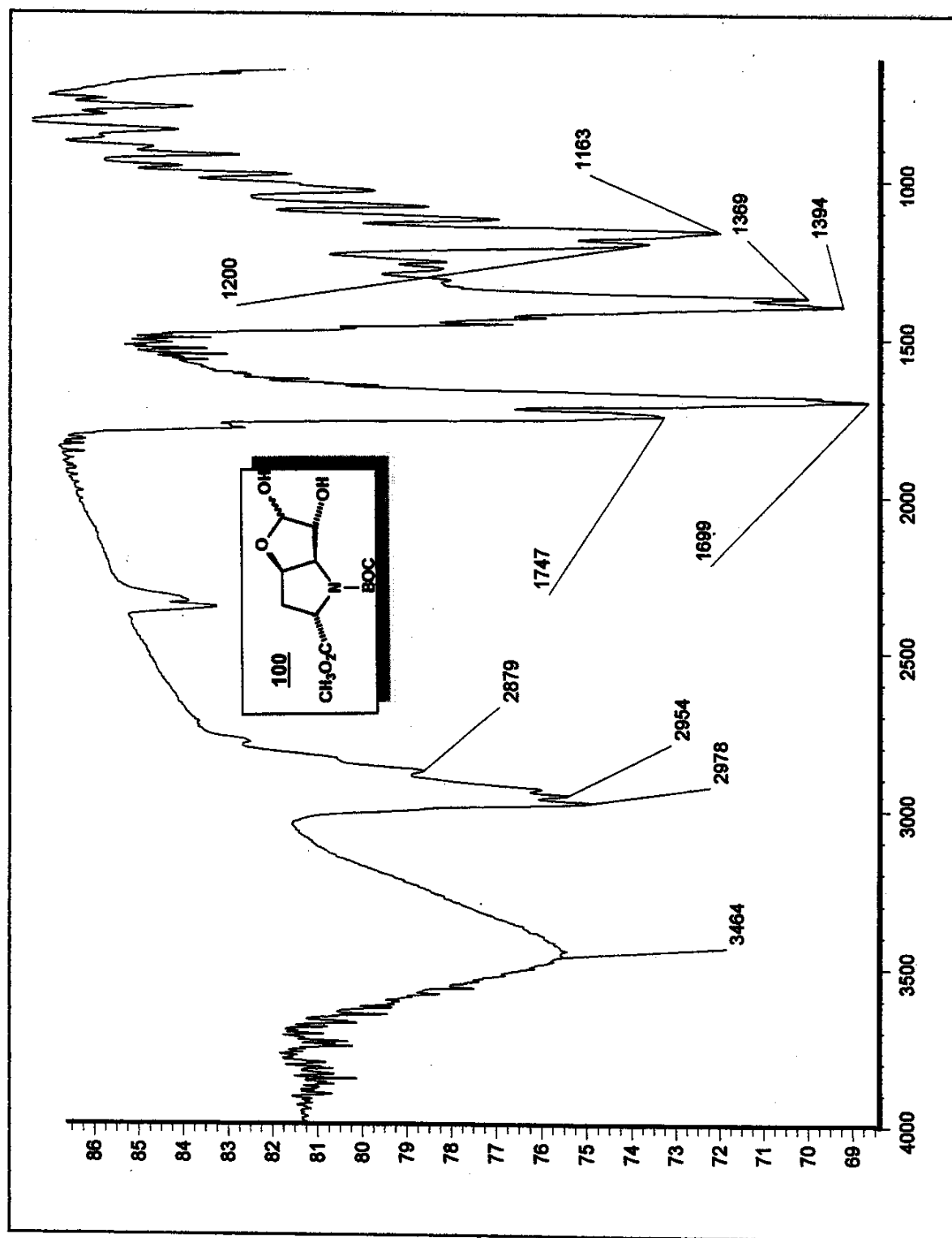
68. Espectro de infravermelho (filme, cm^{-1}) de **102**

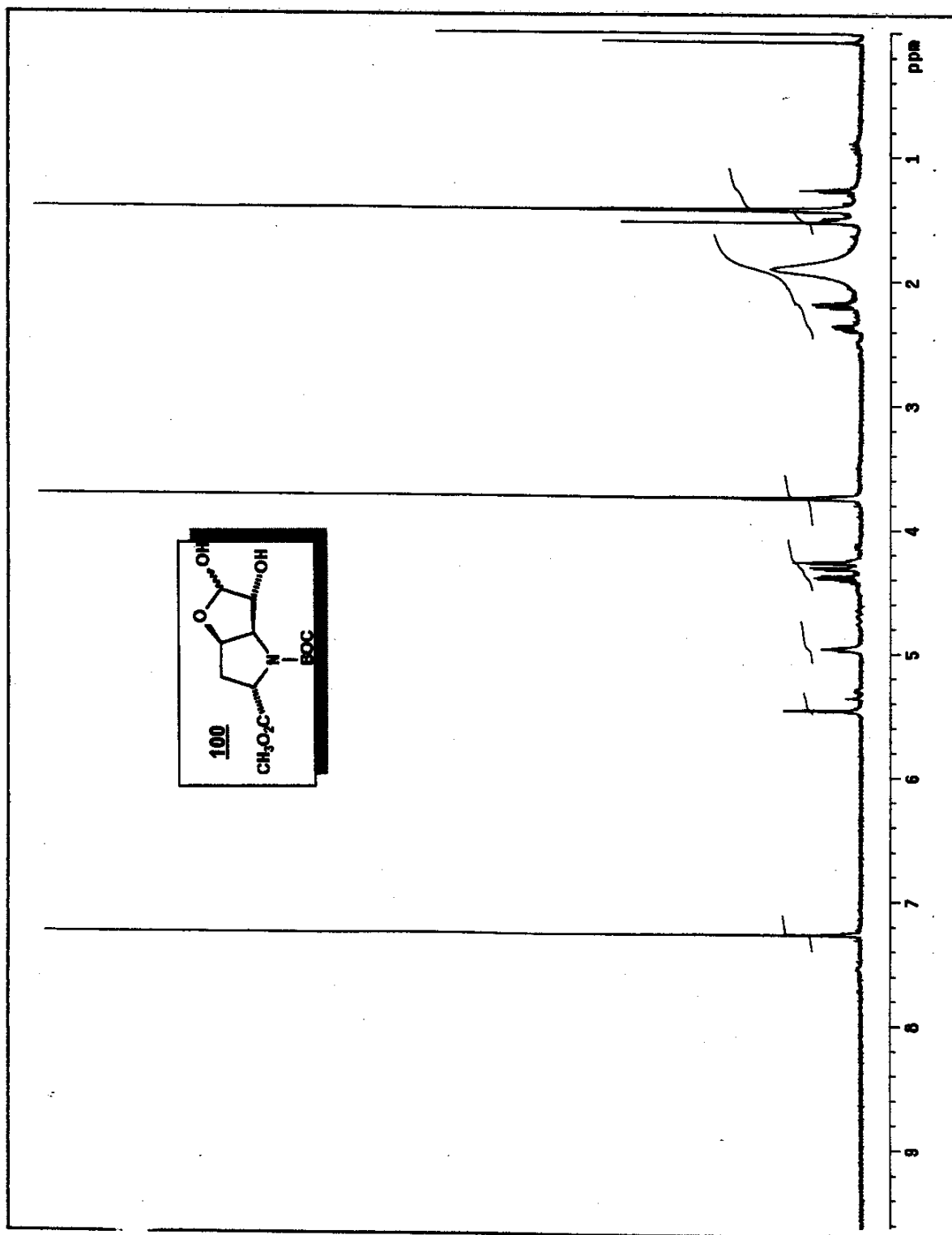


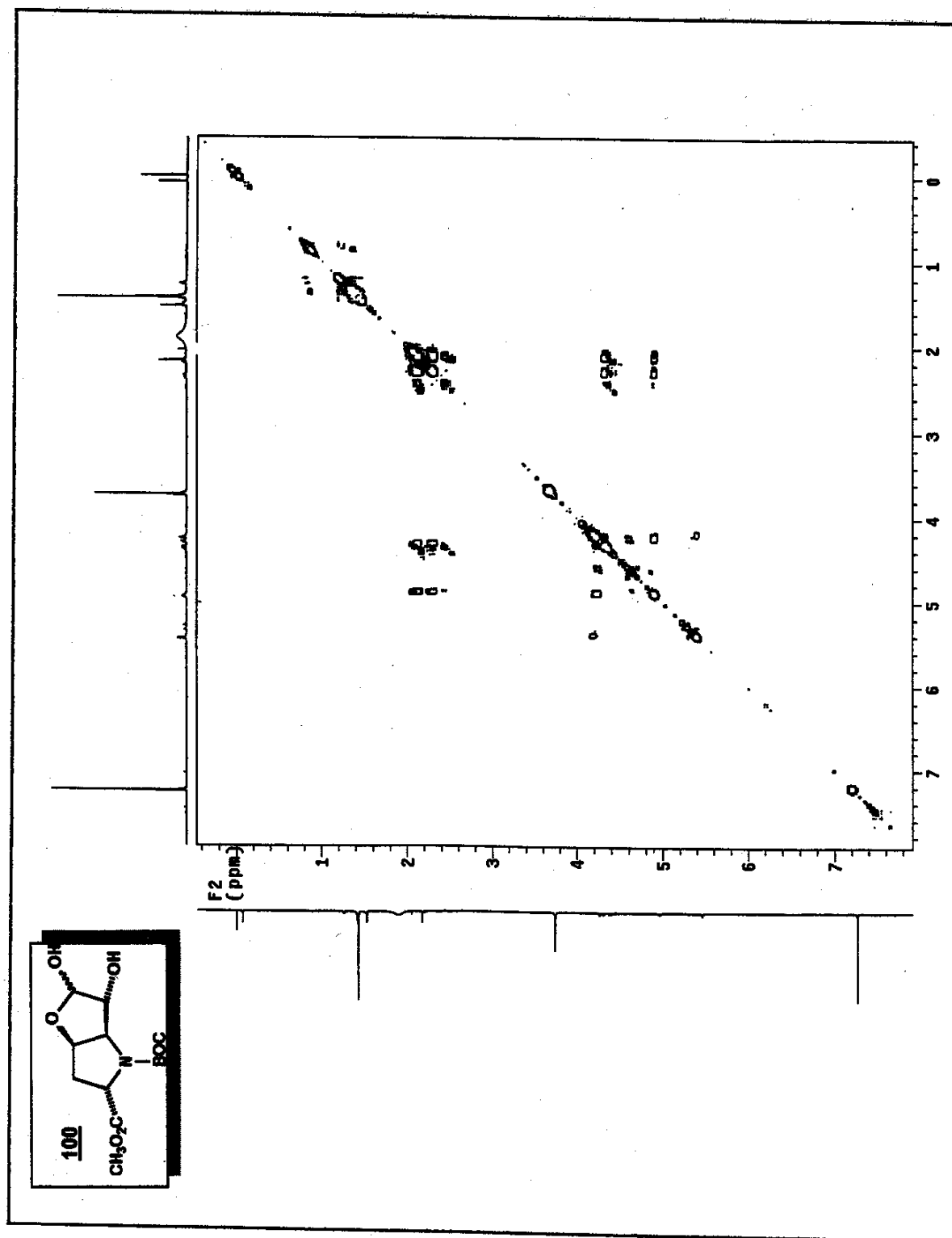
69. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **109**



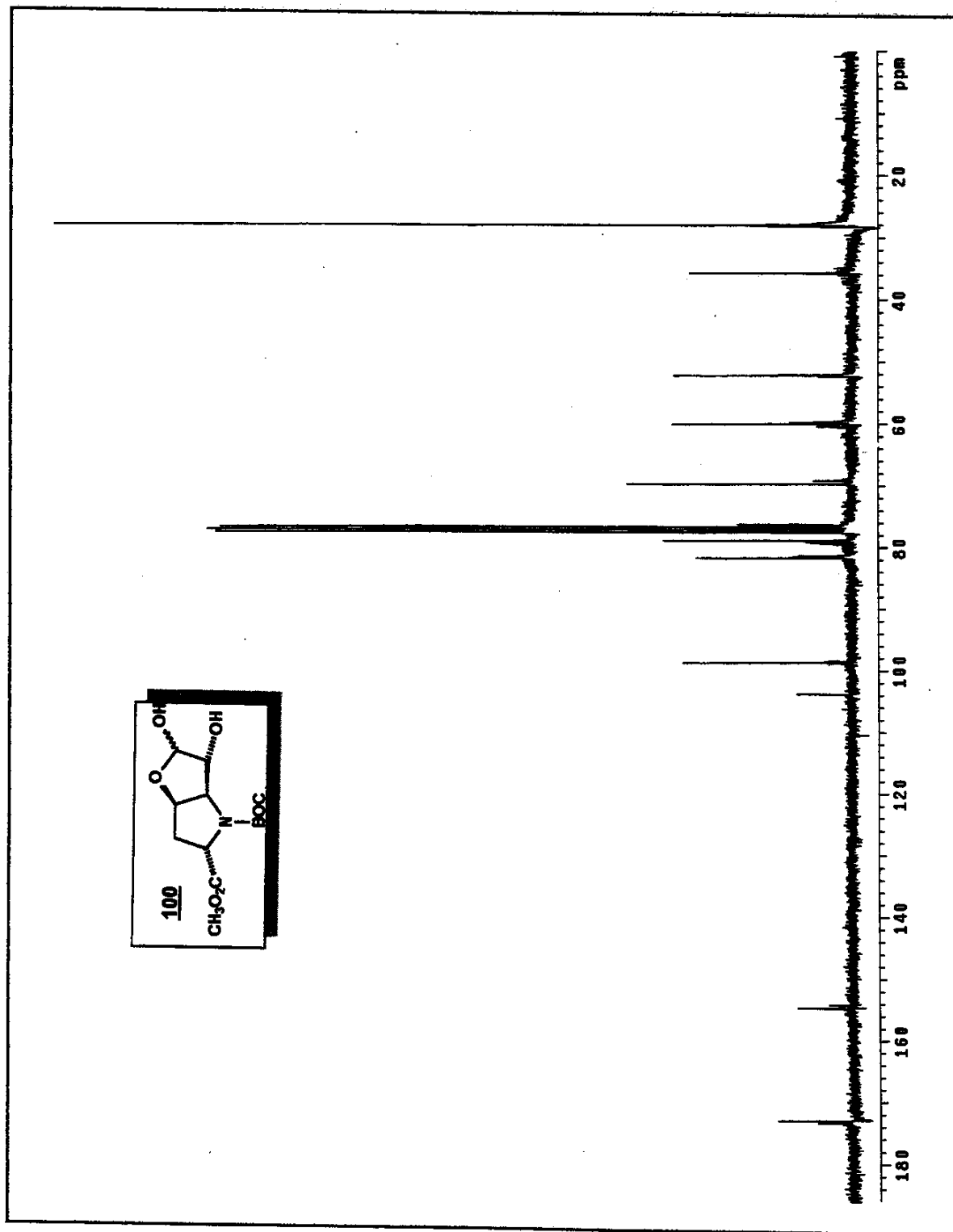
70. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotámeros) de **109**

71. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de **100**

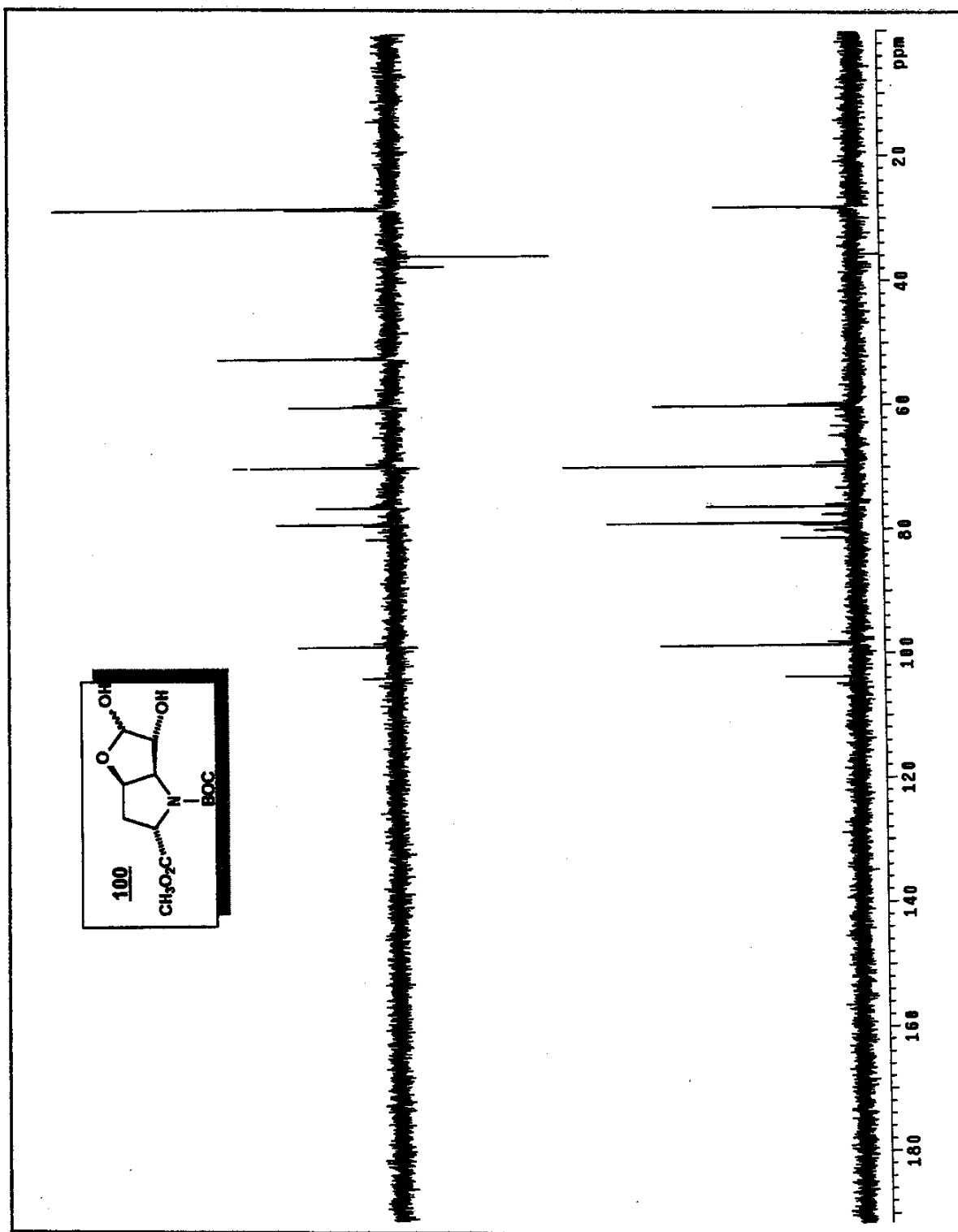
72. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **100**



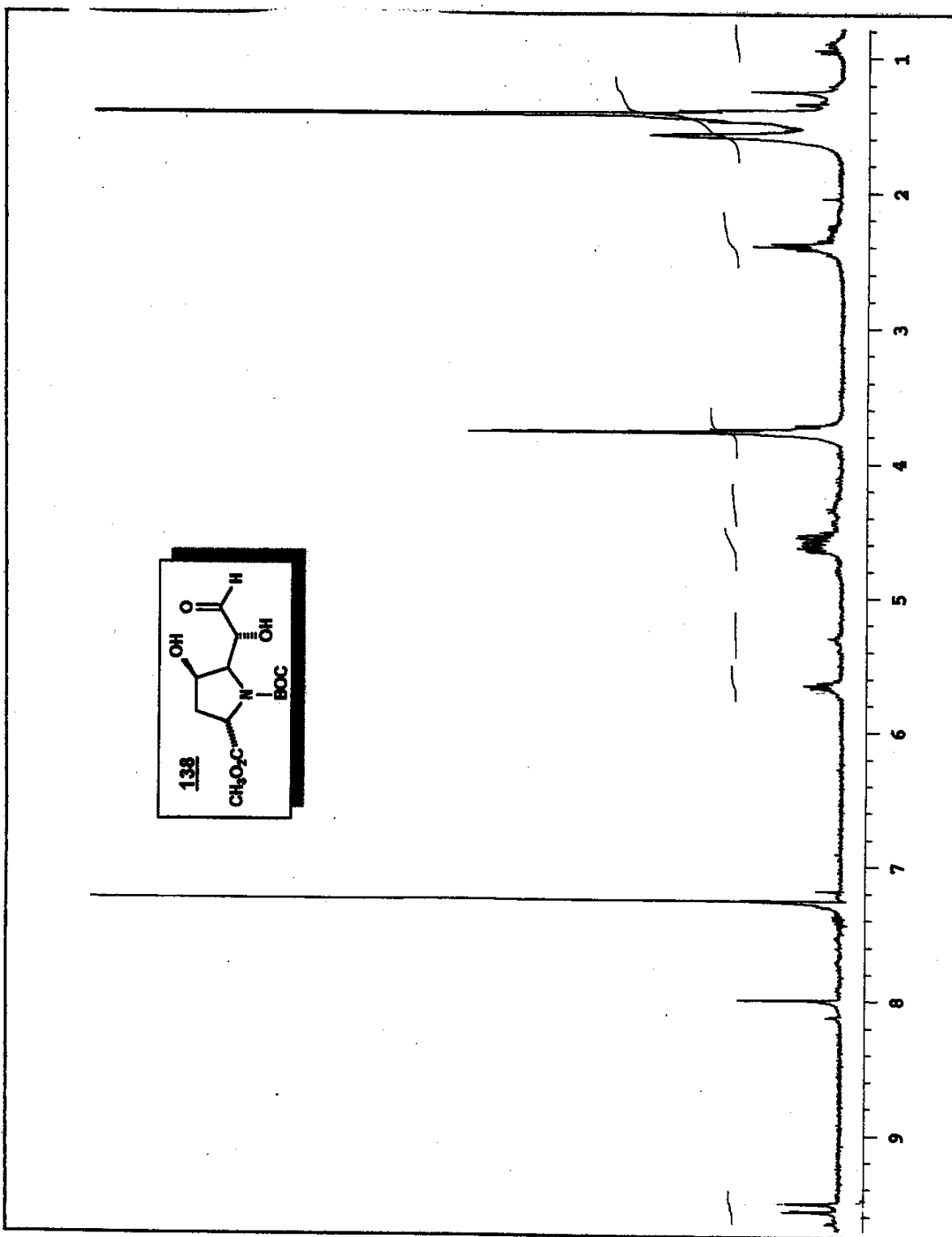
73. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 300 MHz) de 100



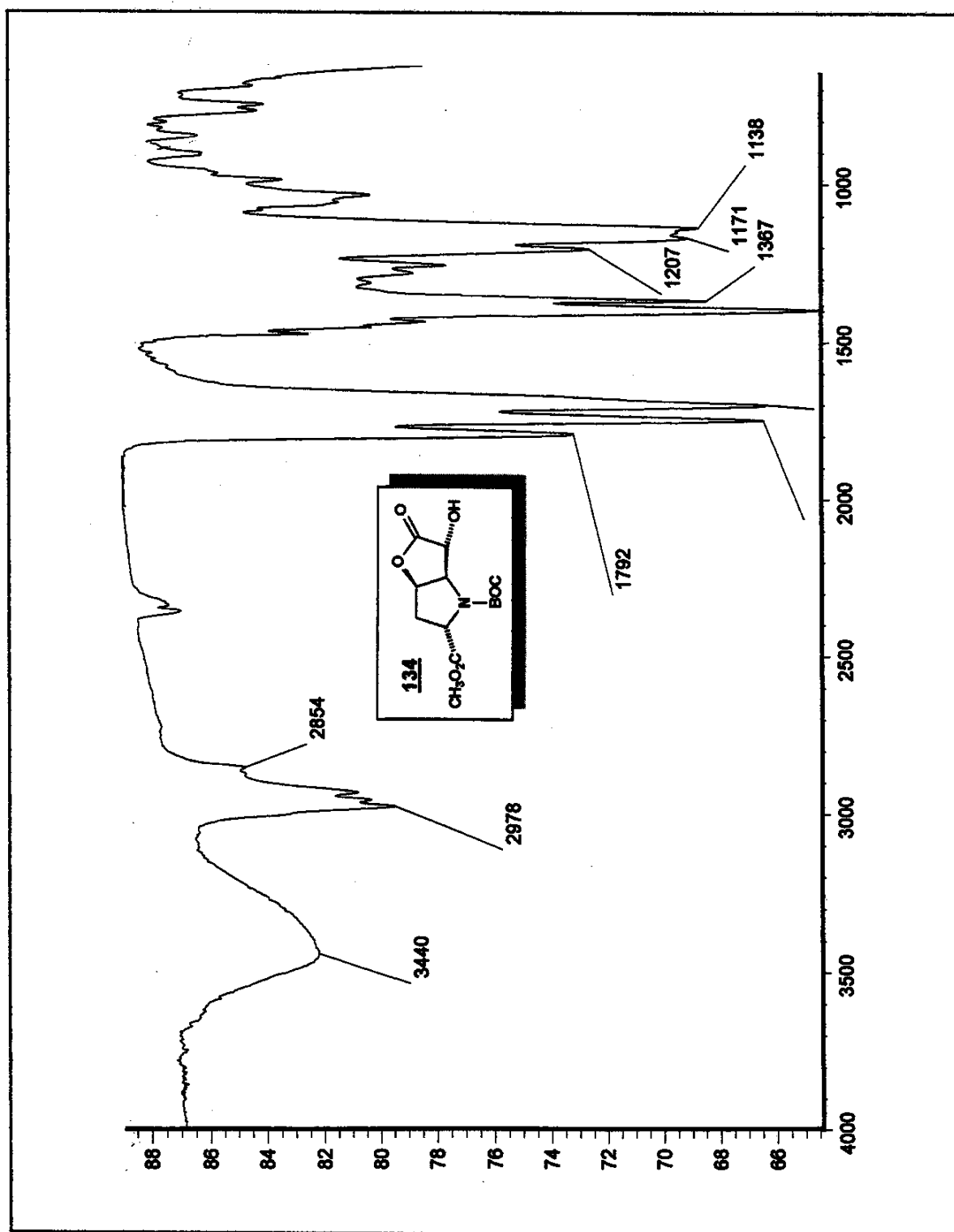
74. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 76 MHz) (rotámeros) de **100**

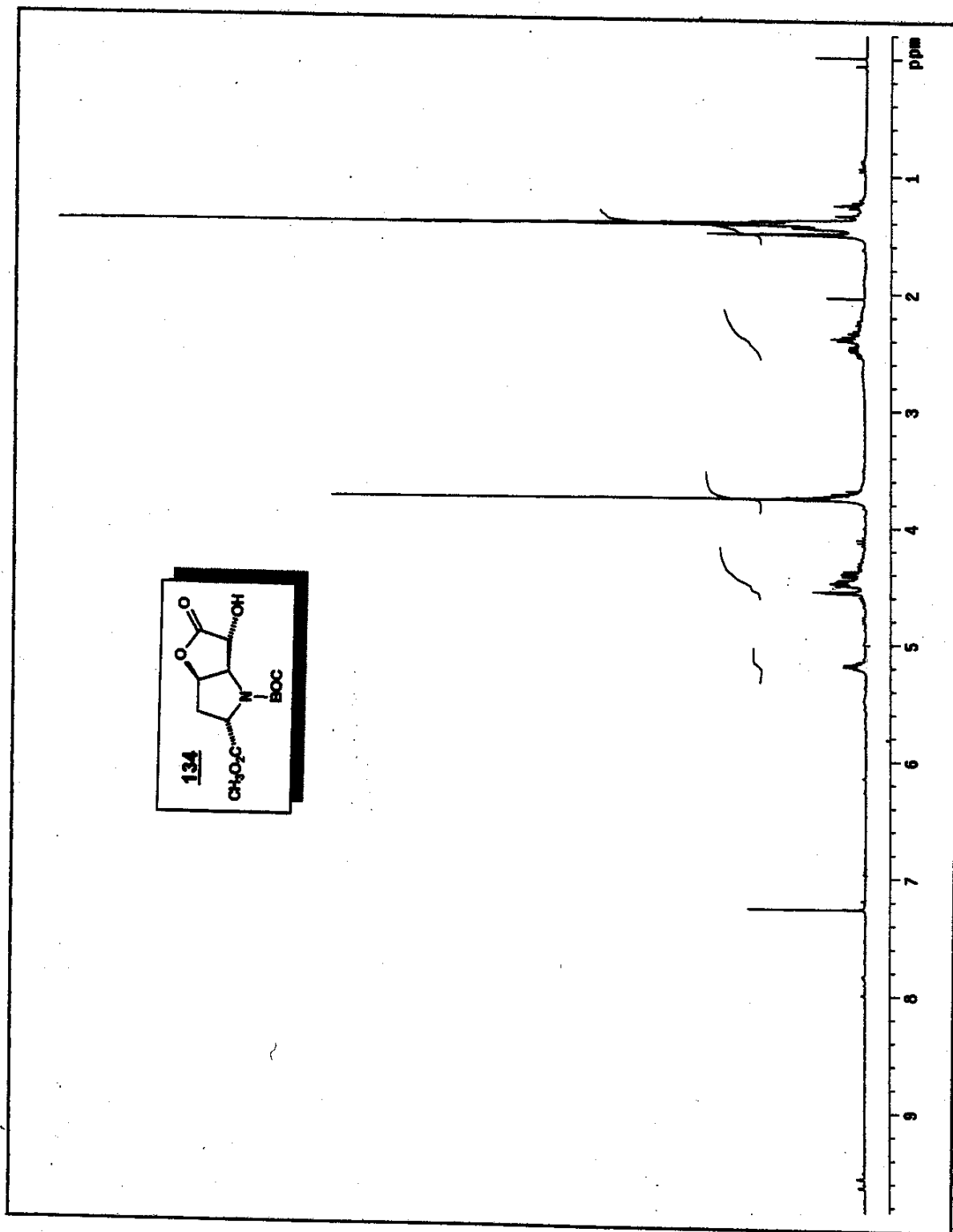


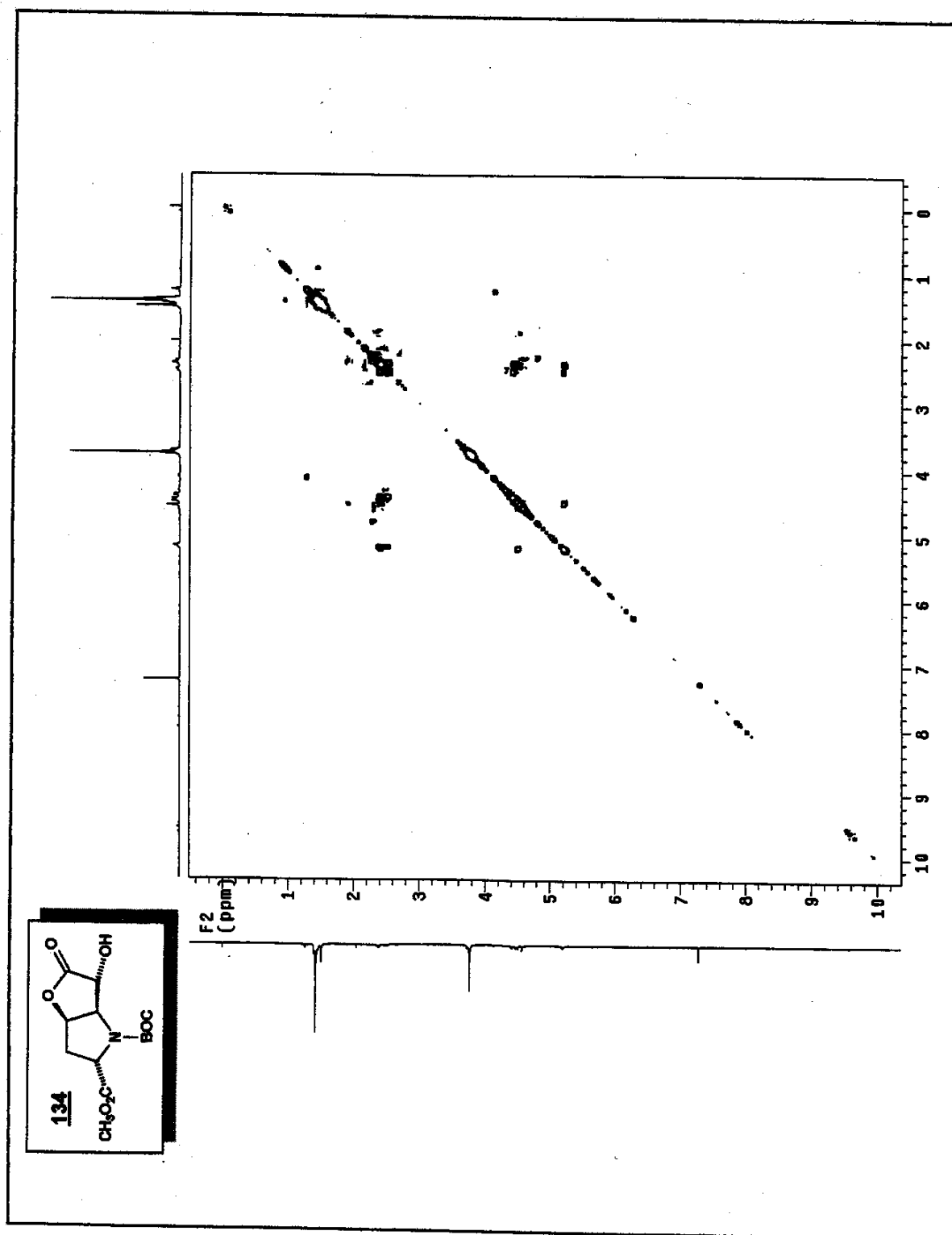
75. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, 8, 76 MHz) (rotâmeros) de 100



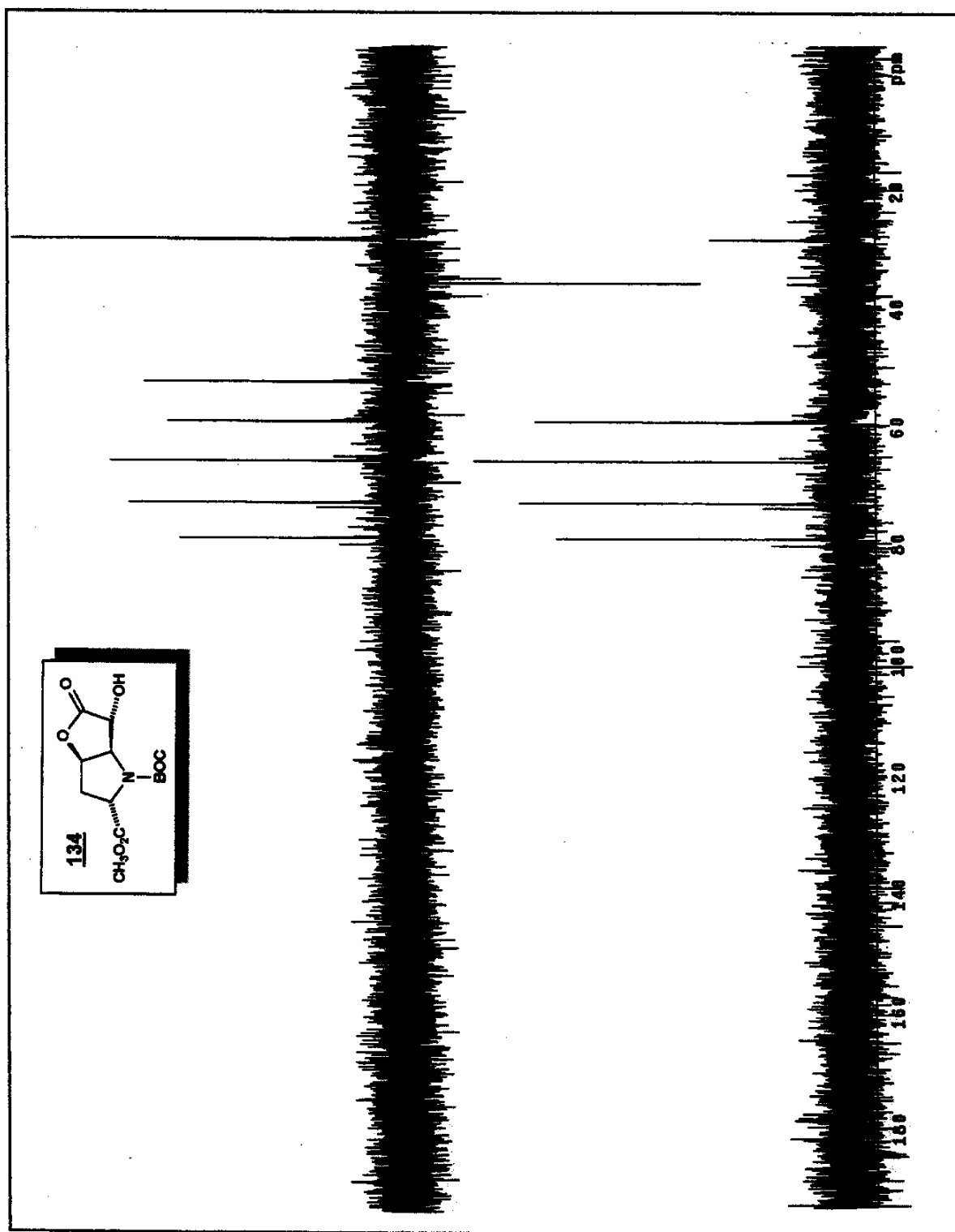
76. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de 138

77. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de **134**

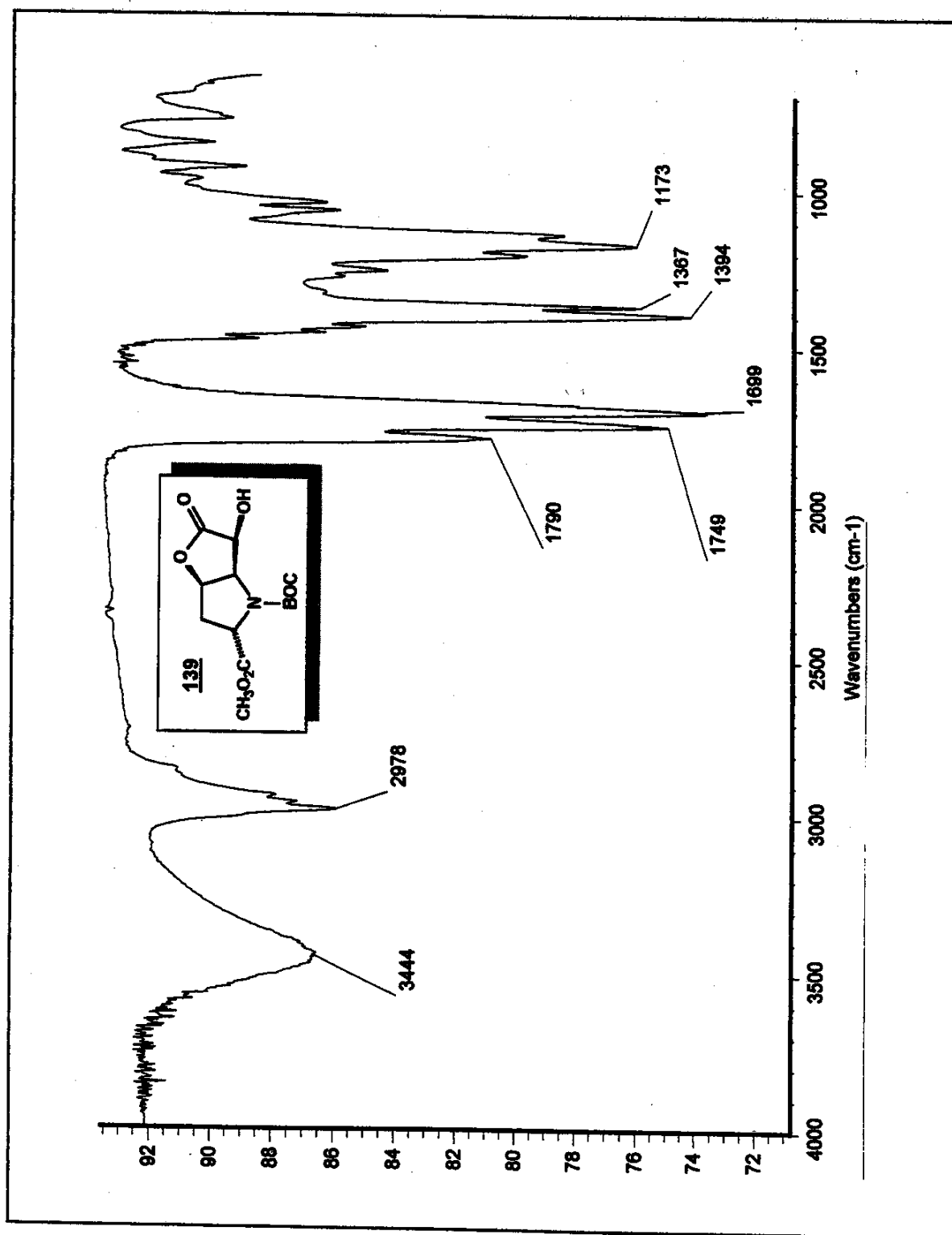
78. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ, 300 MHz) (rotámetros) de **134**

79. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 300 MHz) de **134**

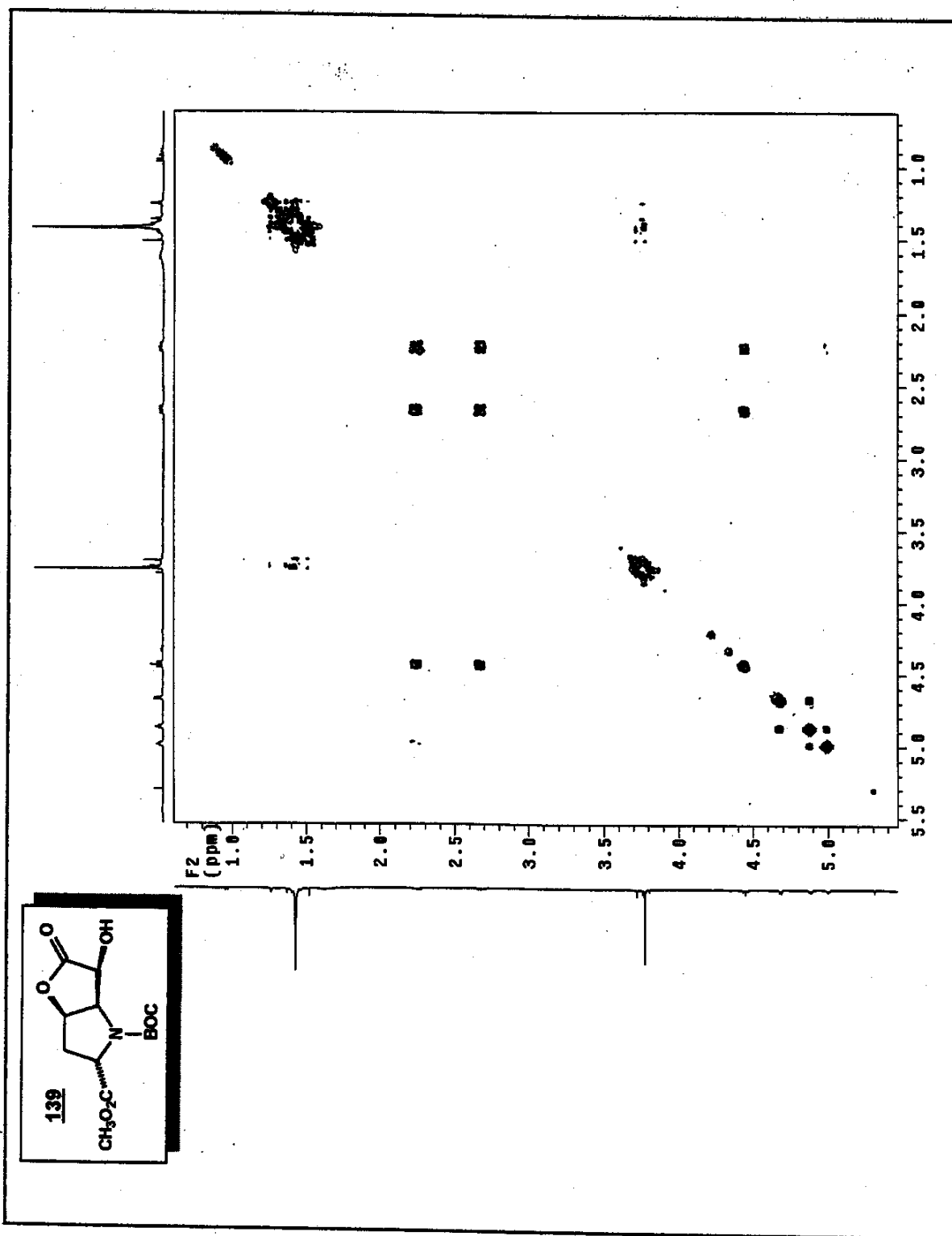
80. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de 134

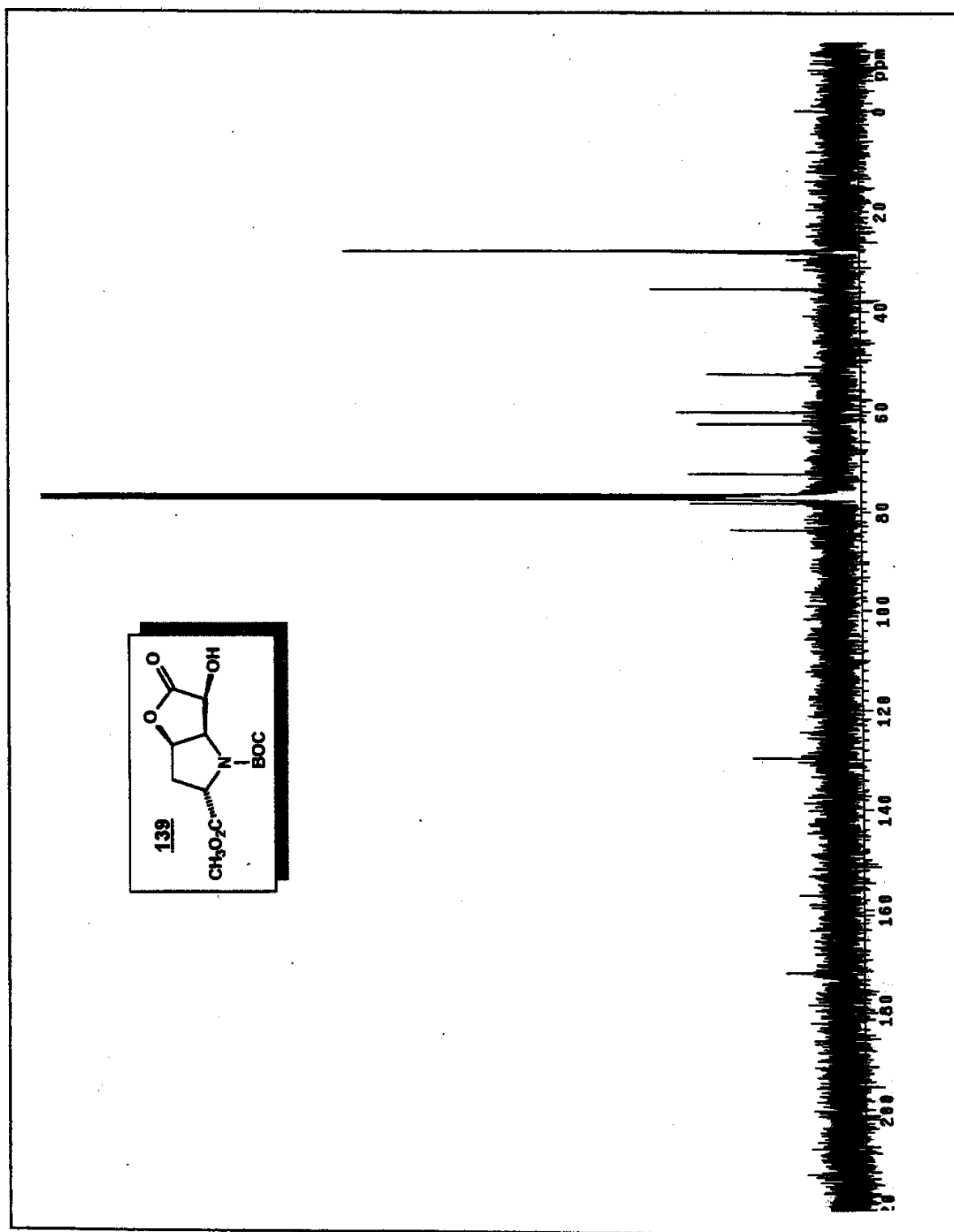


81. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de **134**

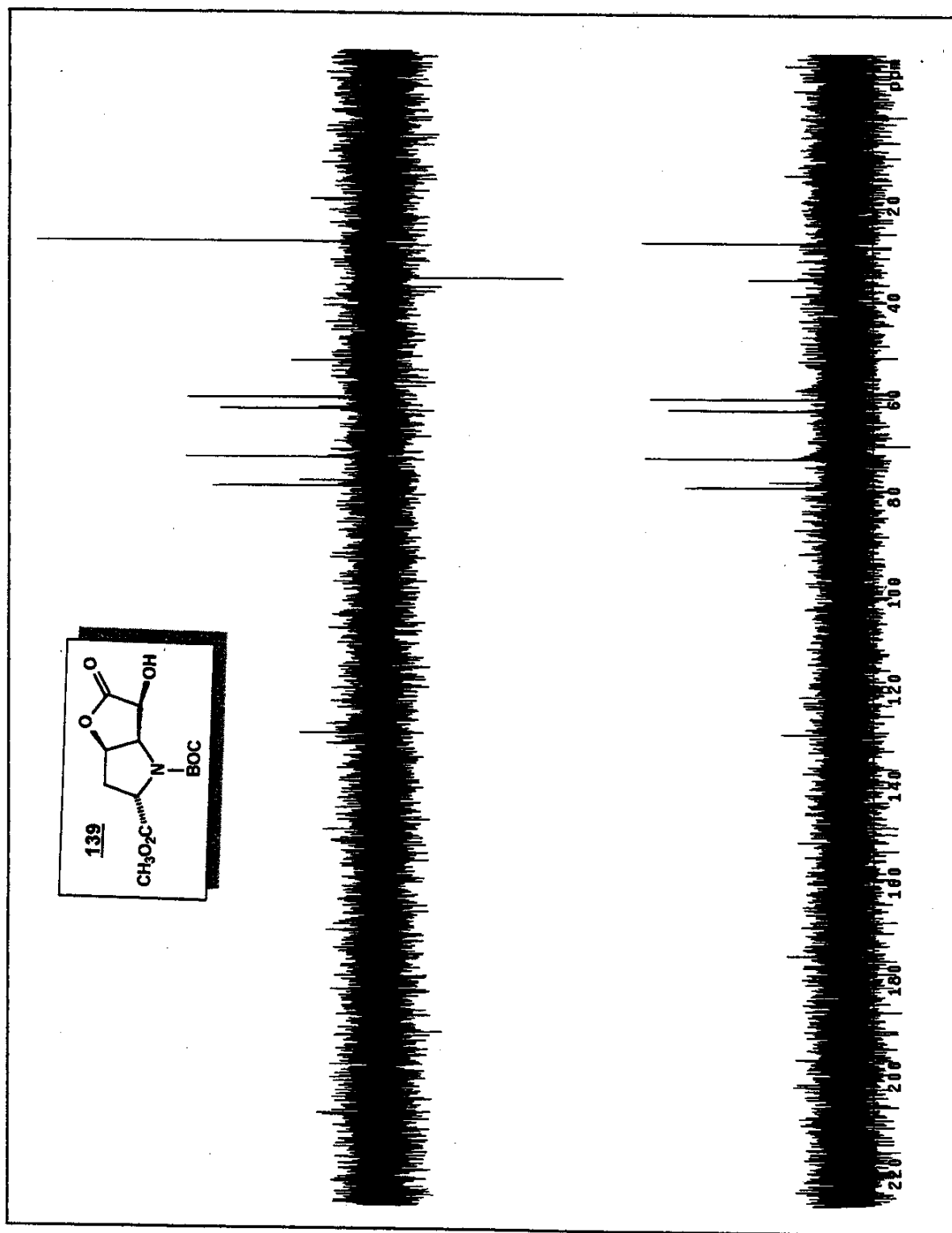
82. Espectro de Infravermelho (filme, cm⁻¹) de **139**

83. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de 139

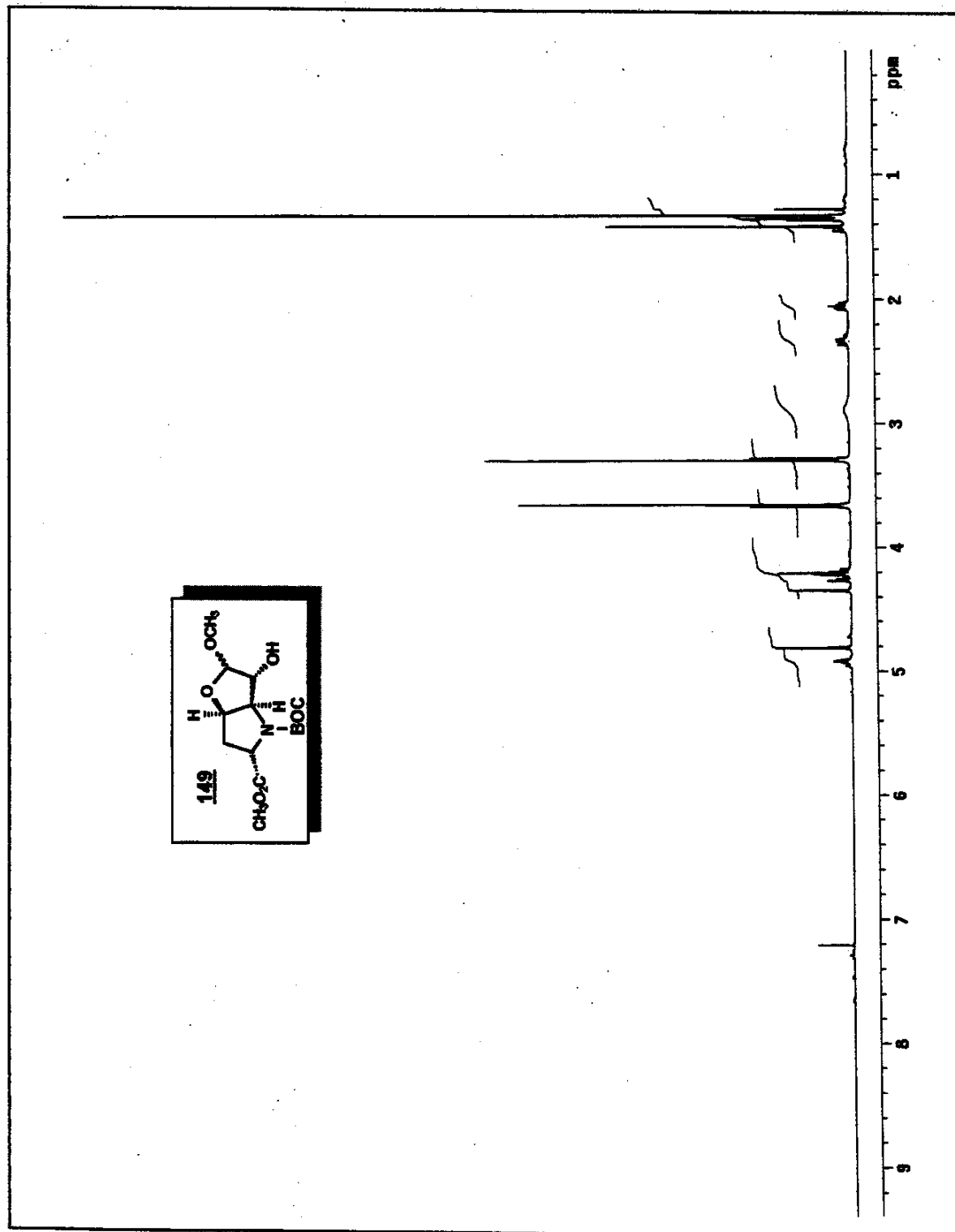
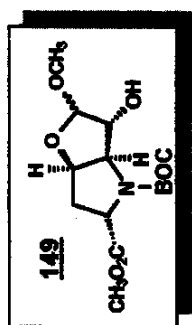
84. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 300 MHz) de **139**



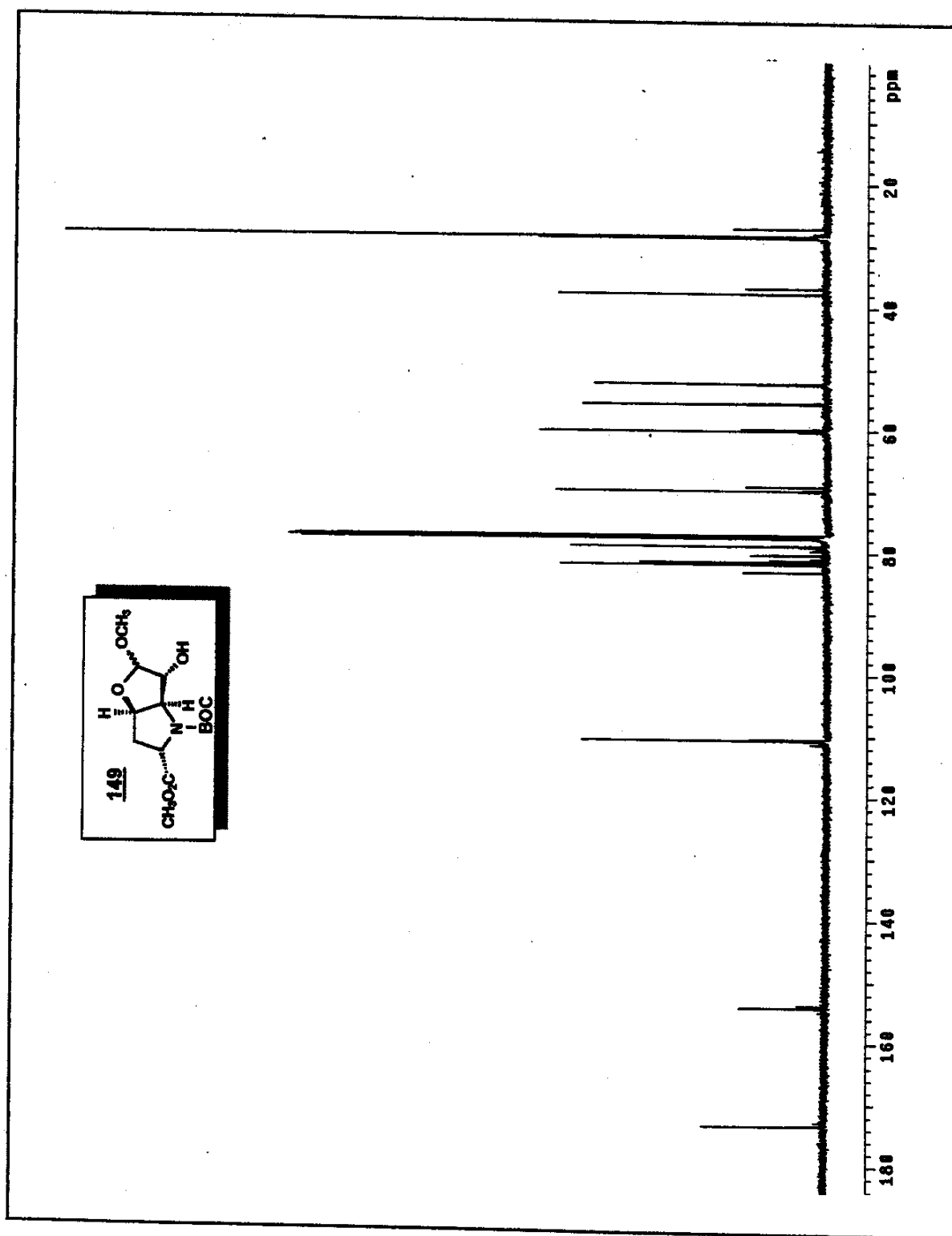
85. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **139**



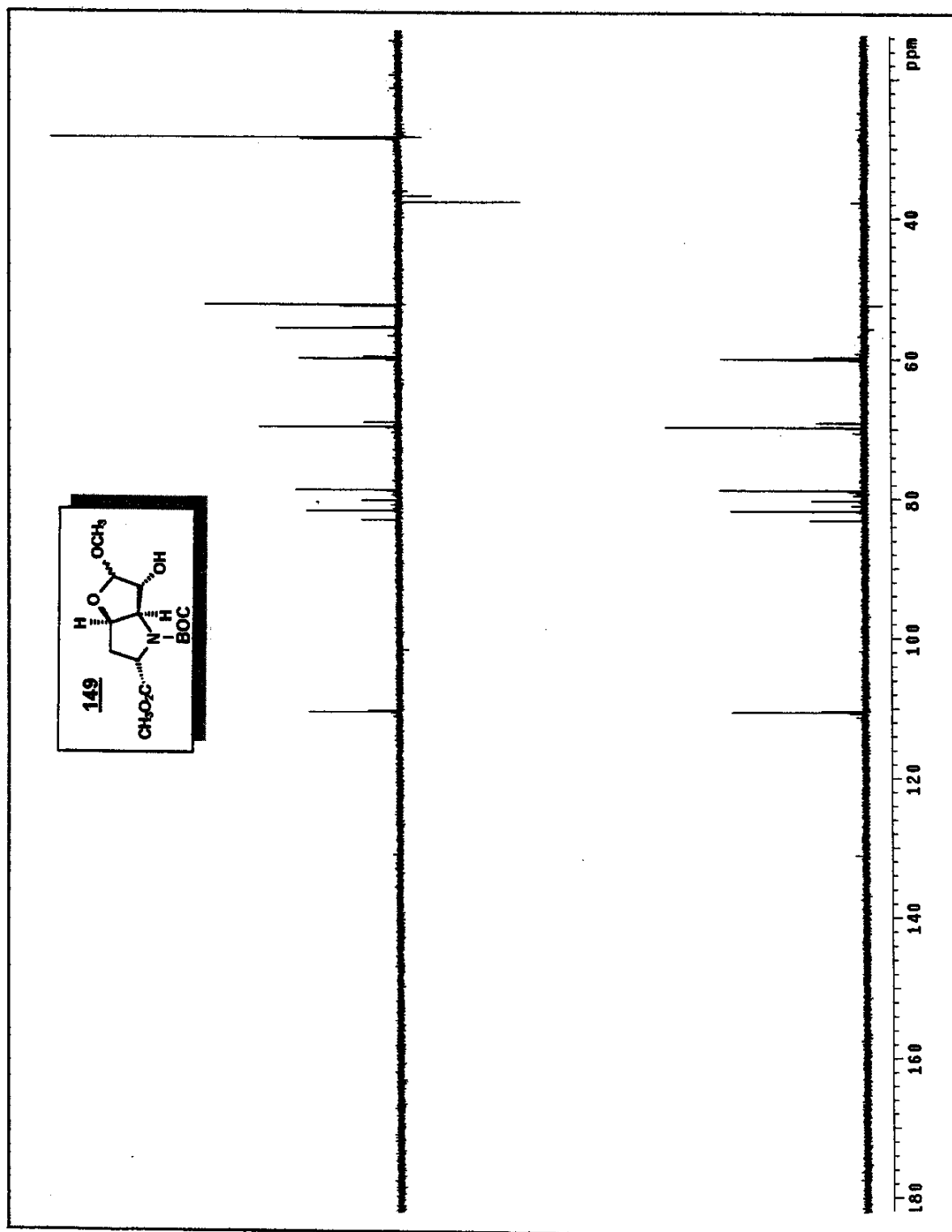
86. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de **139**



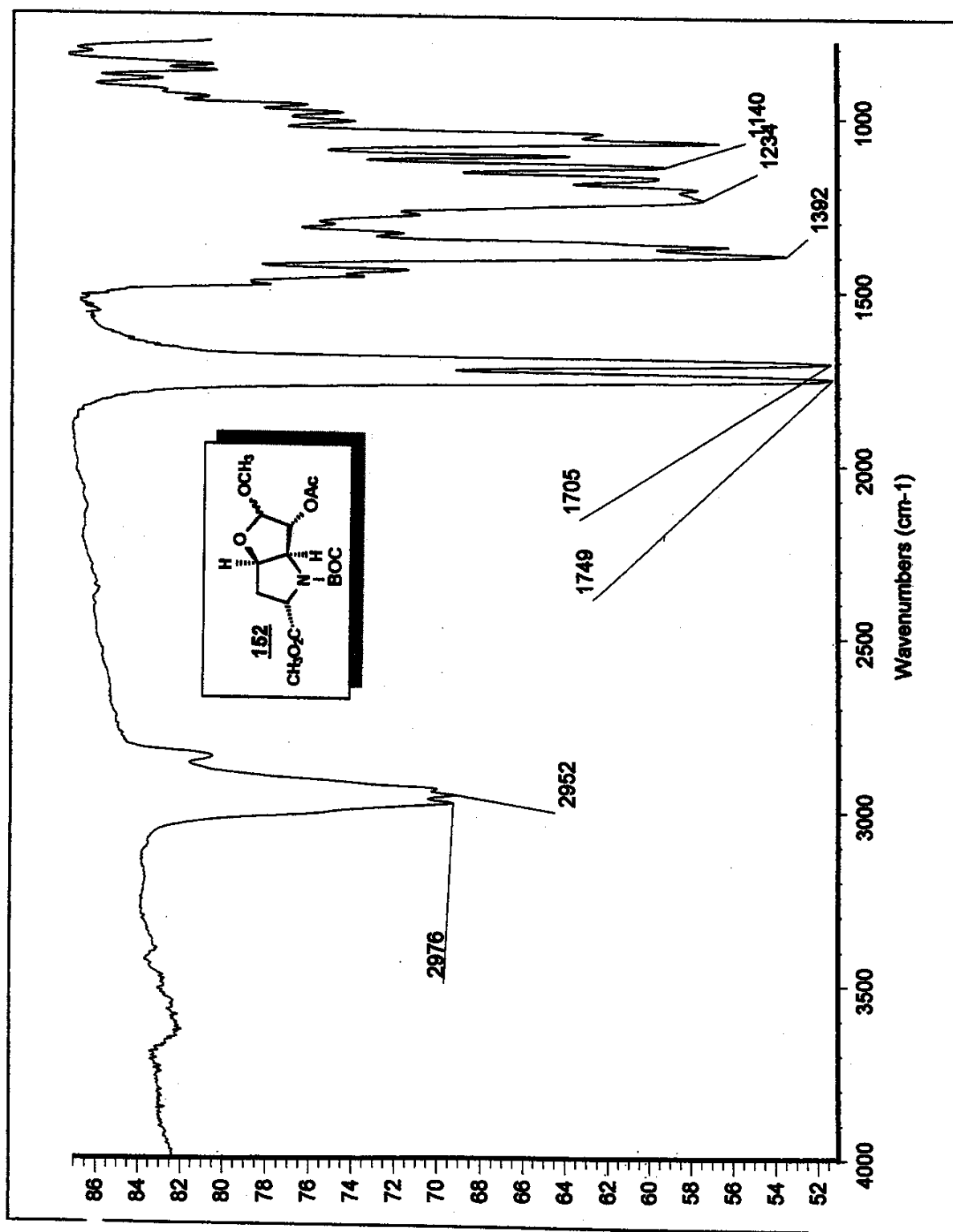
87. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotâmeros) de 149



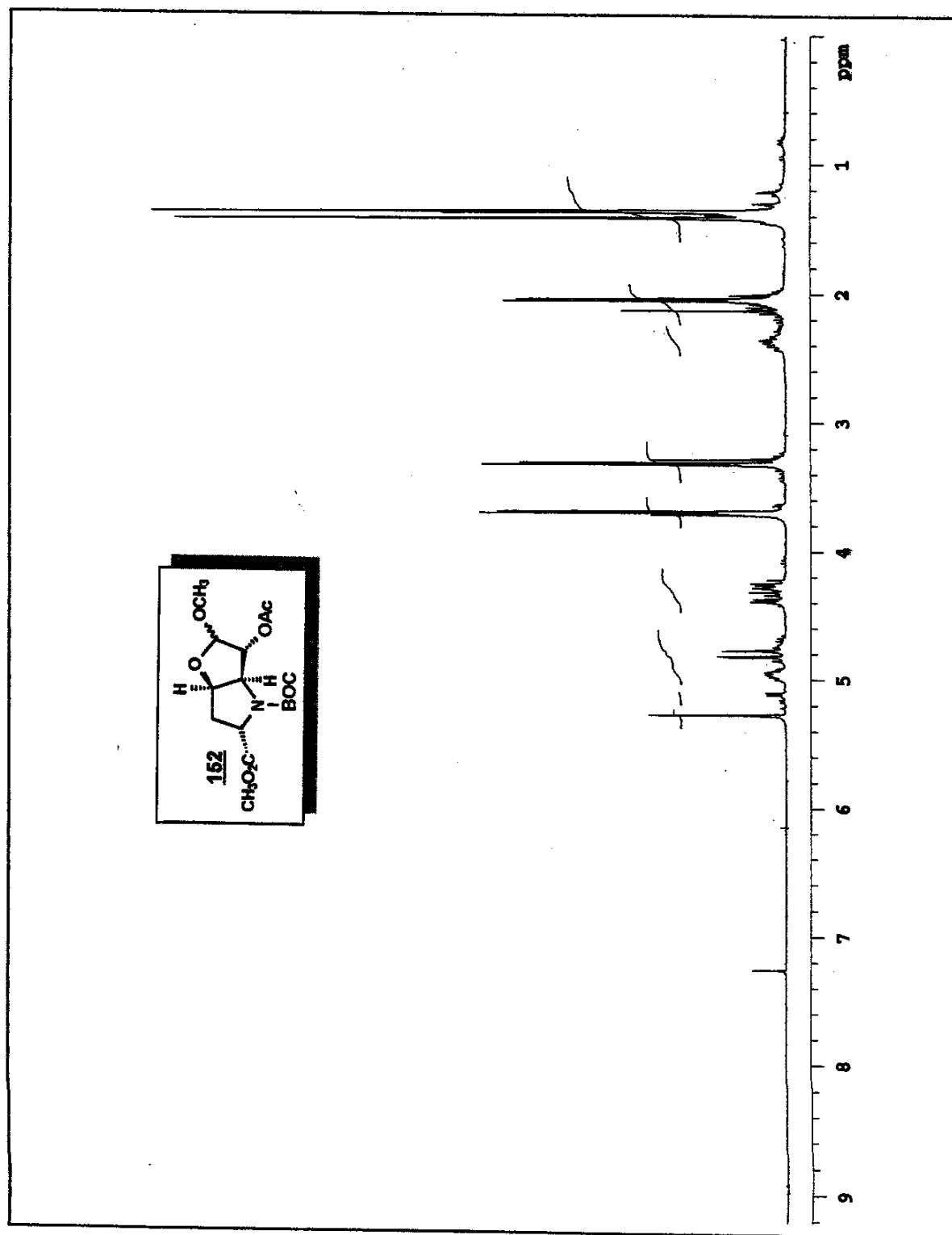
88. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **149**

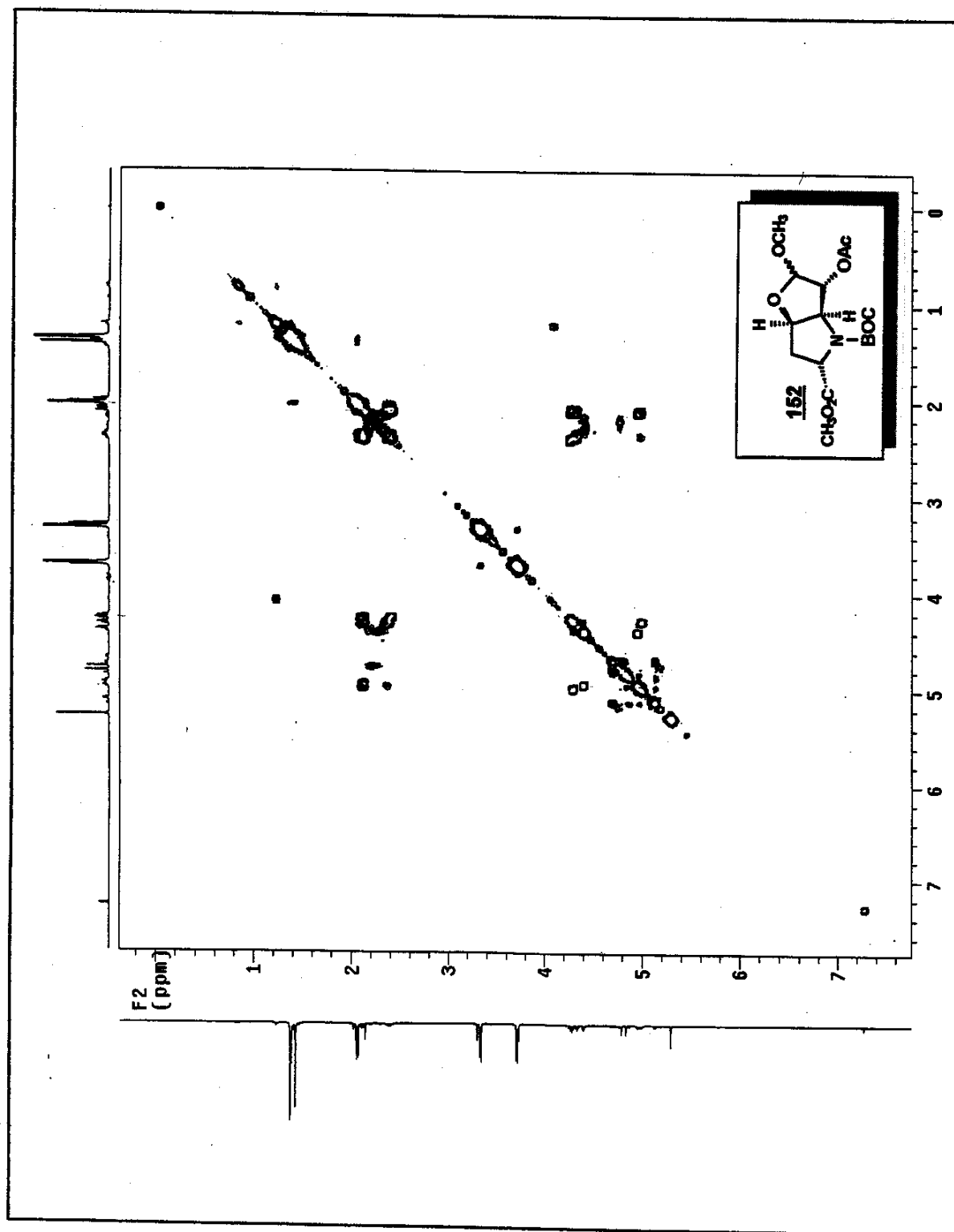


89. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmeros) de **149**

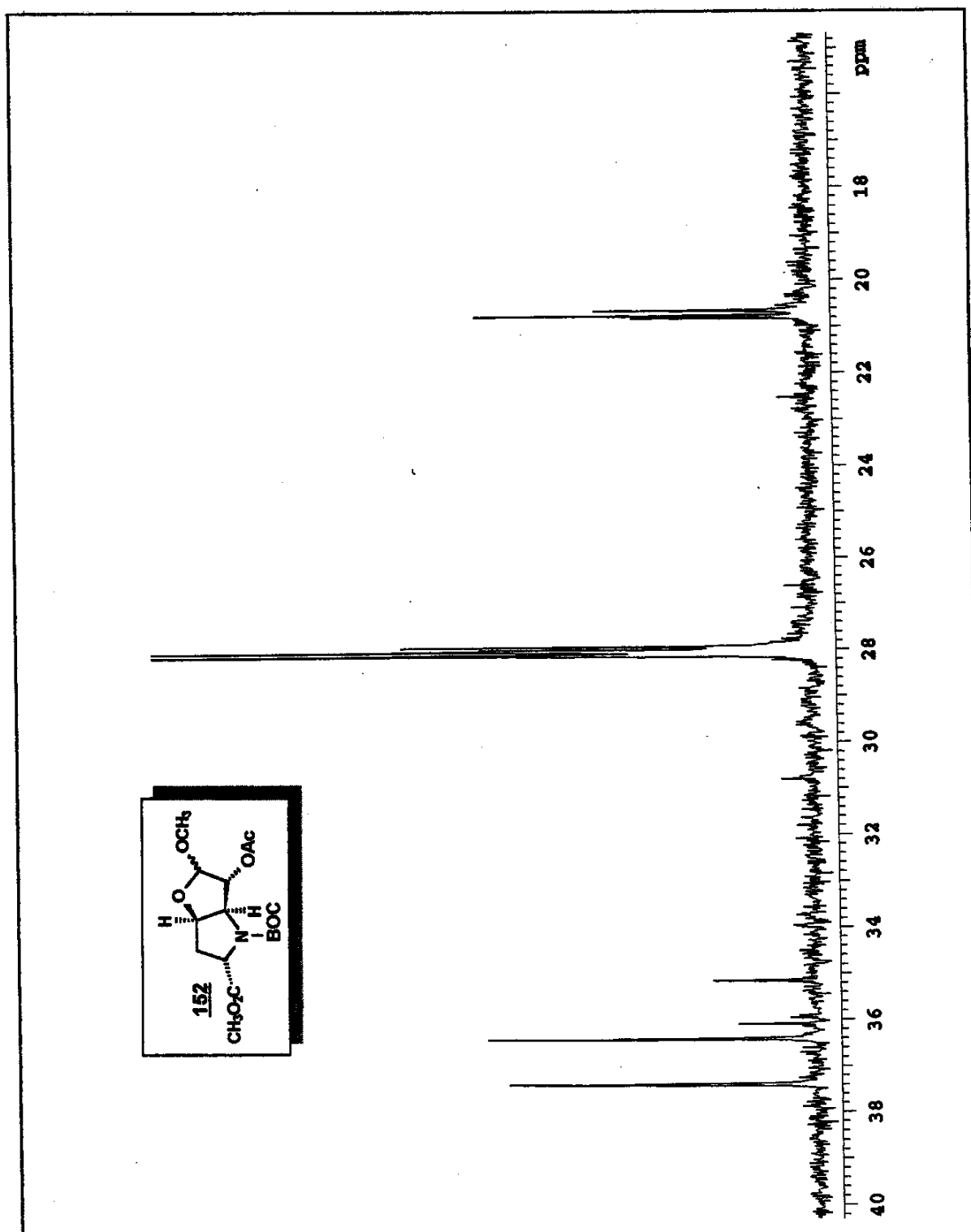


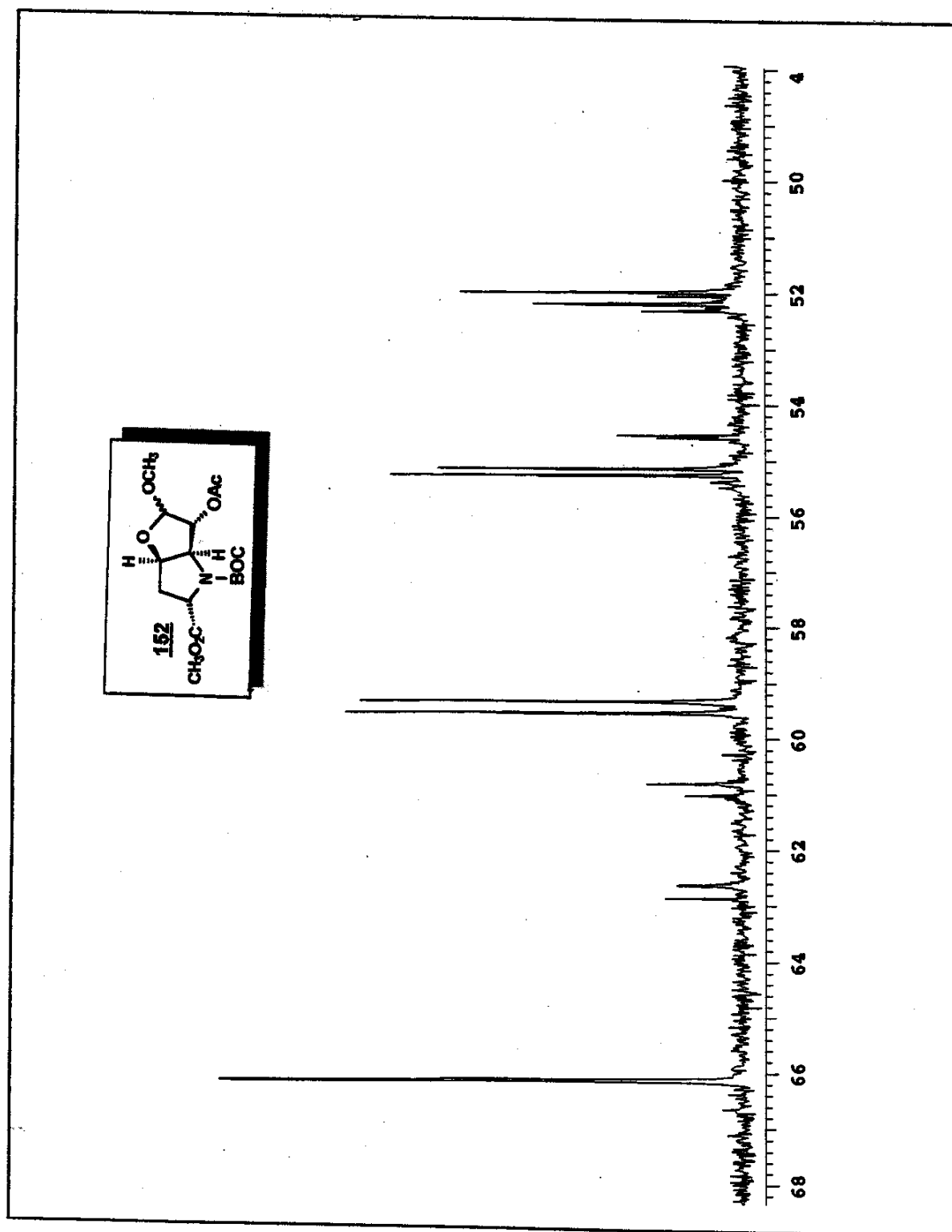
90. Espectro de infravermelho (filme, cm⁻¹) de **152**

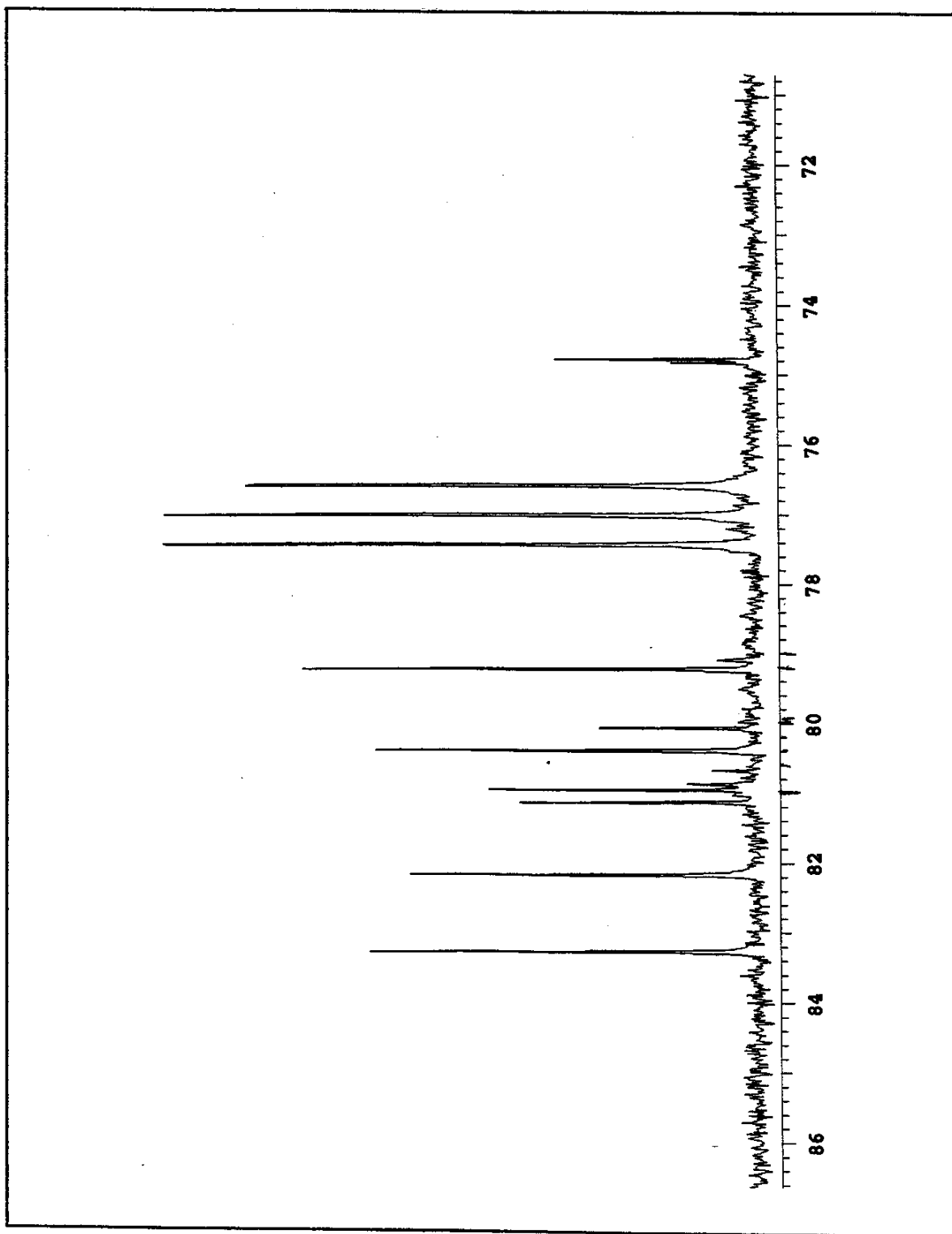
91. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **152**



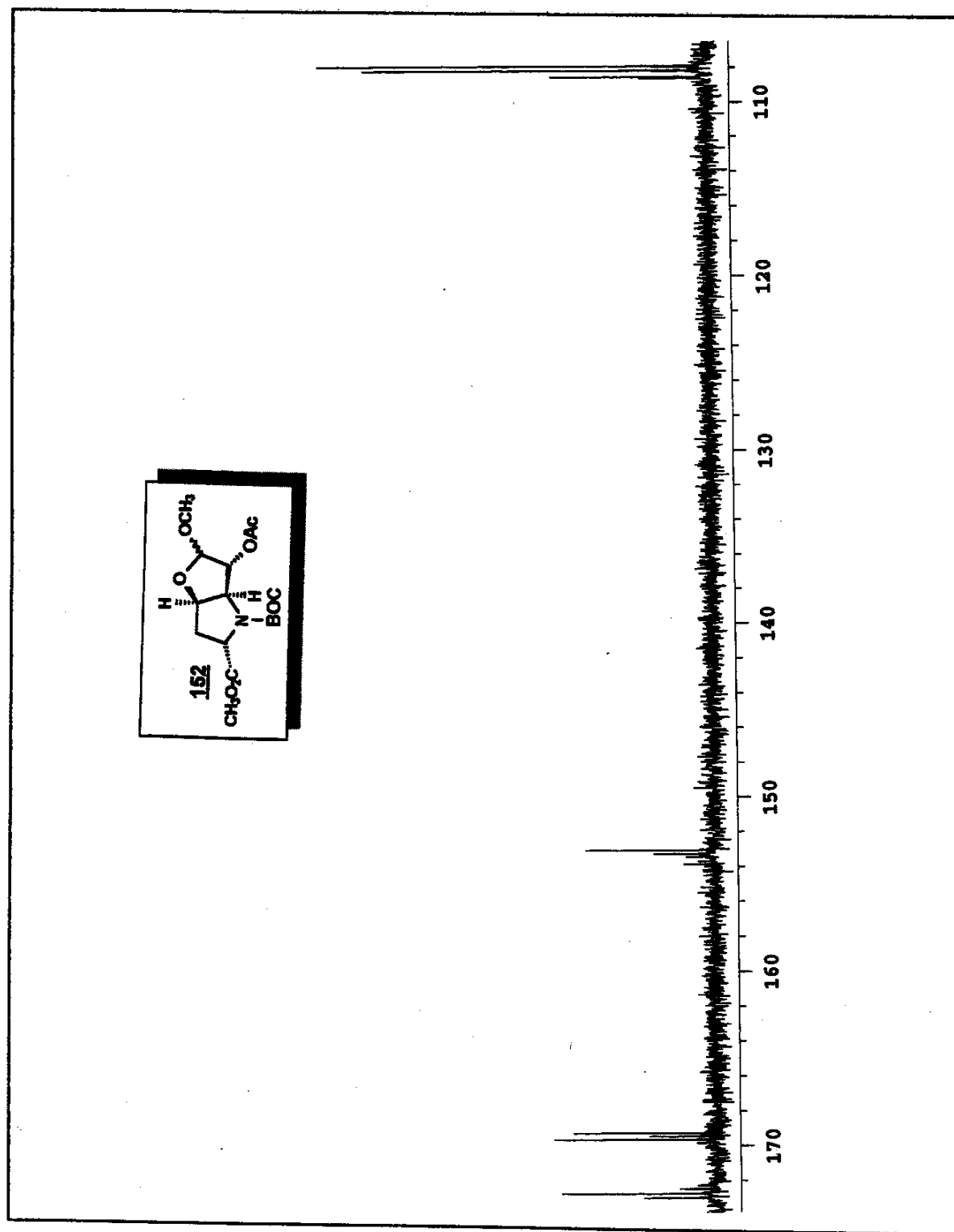
92. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 300 MHz) de **152**

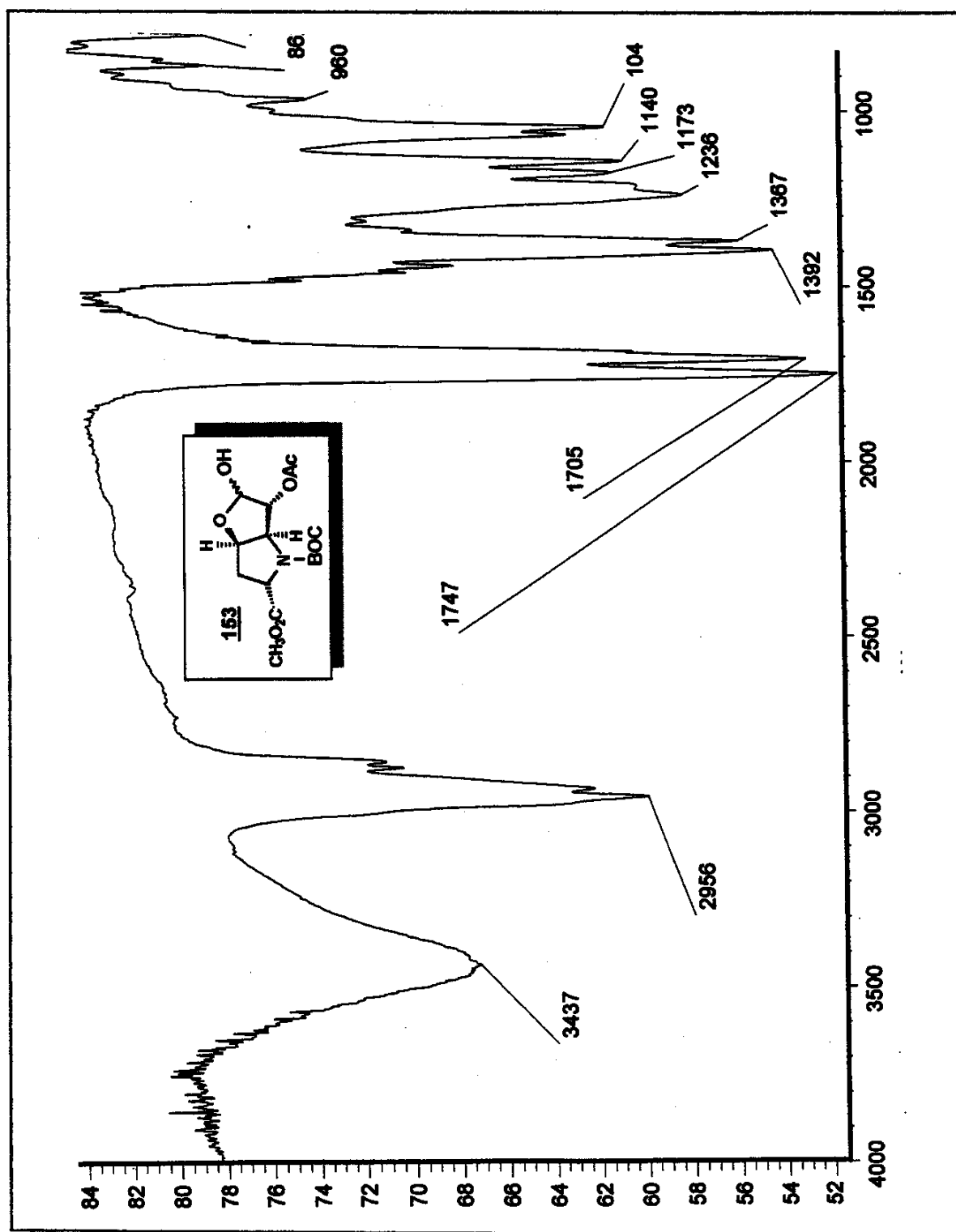
93. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **152**

94. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, δ , 75 MHz) (rotámeros) de **152**

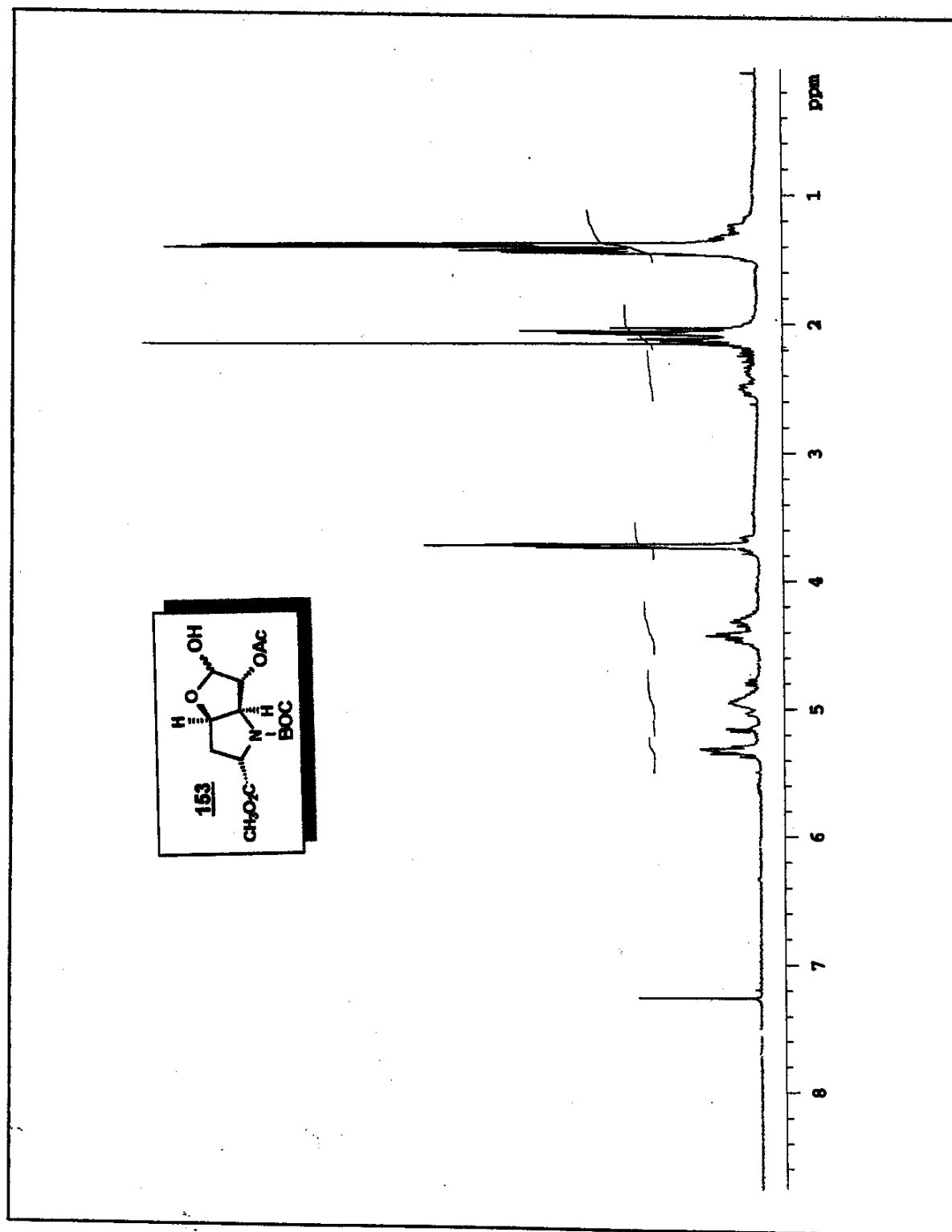


95. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **152**

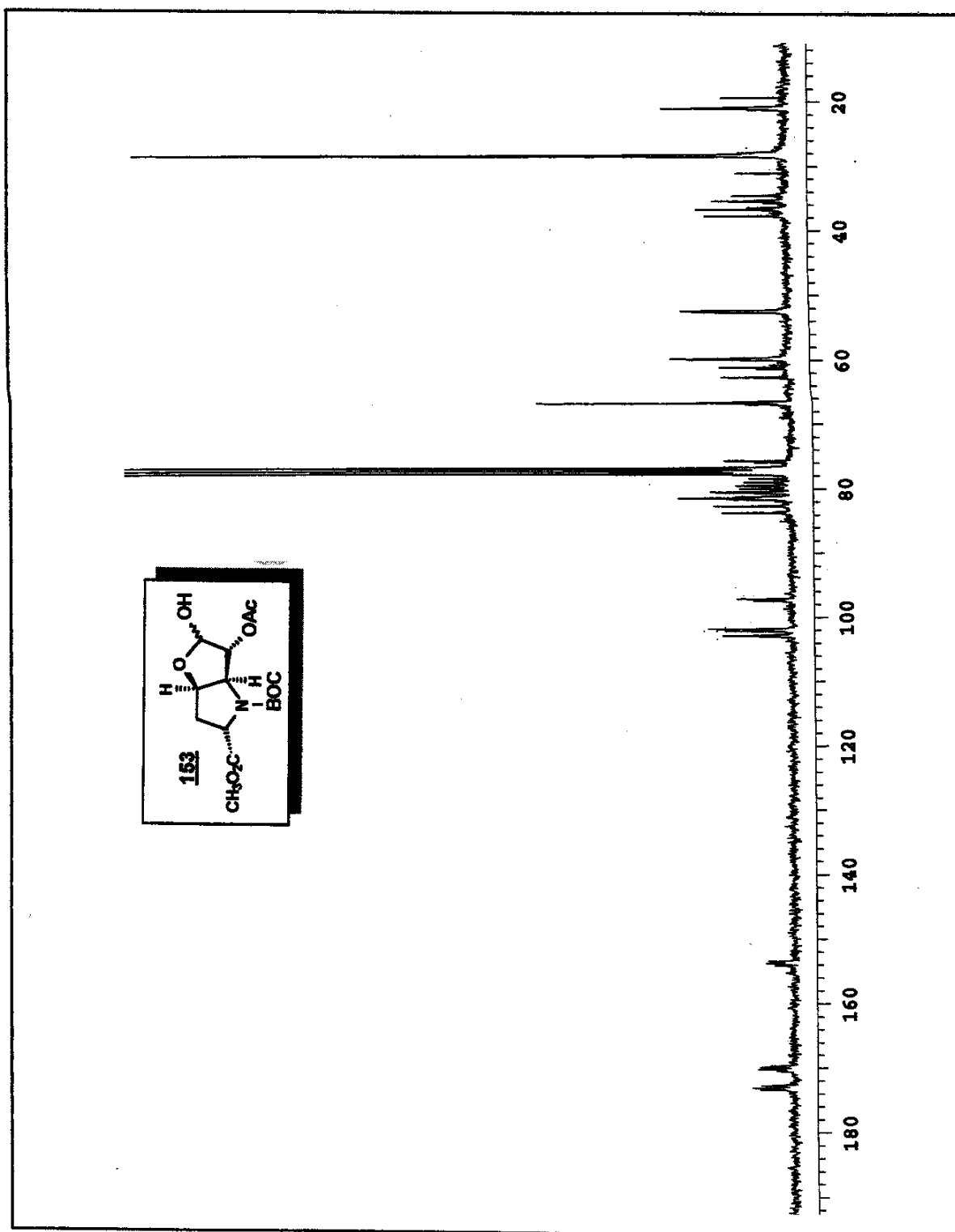
96. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **152**



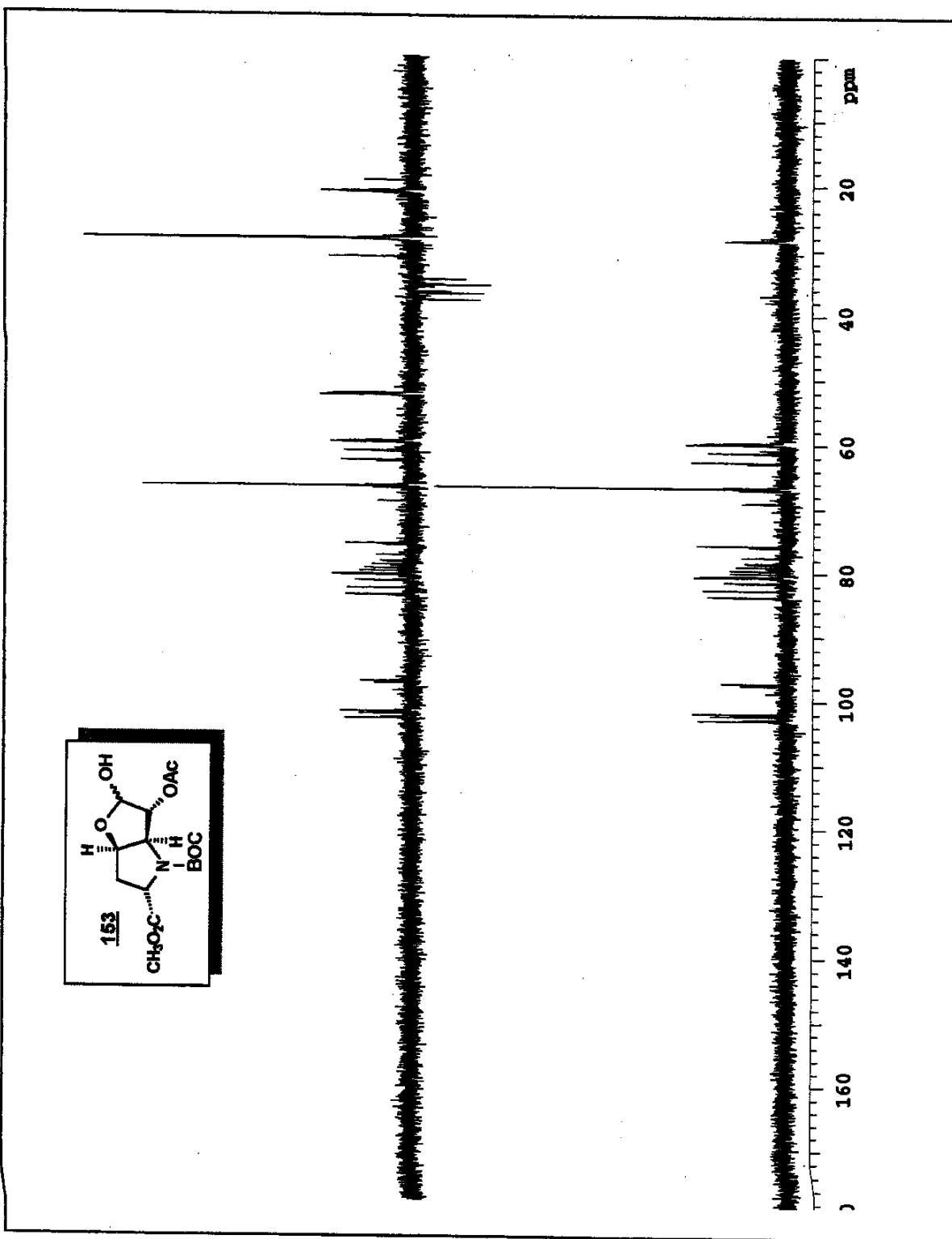
97. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de **153**



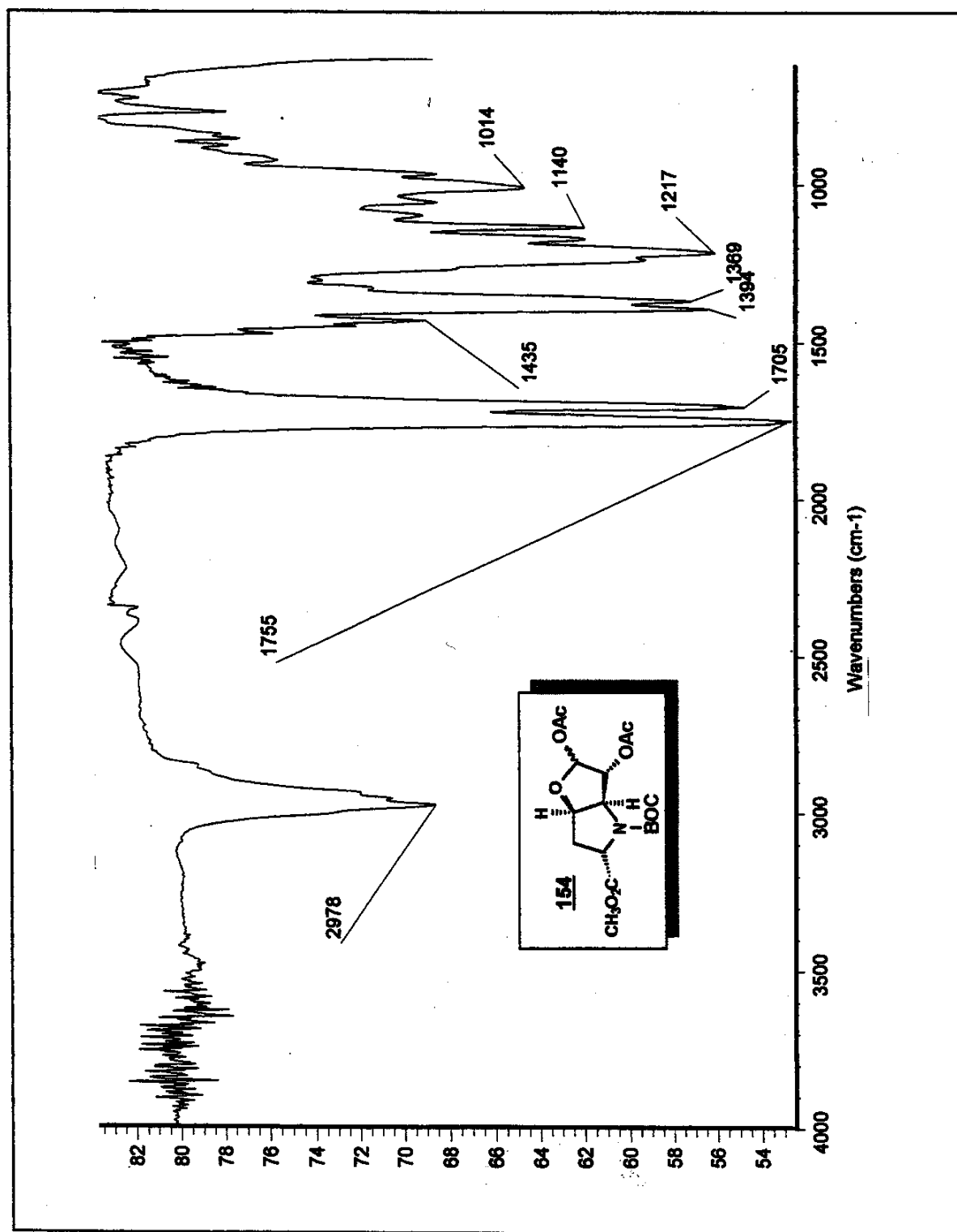
98. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de **153**

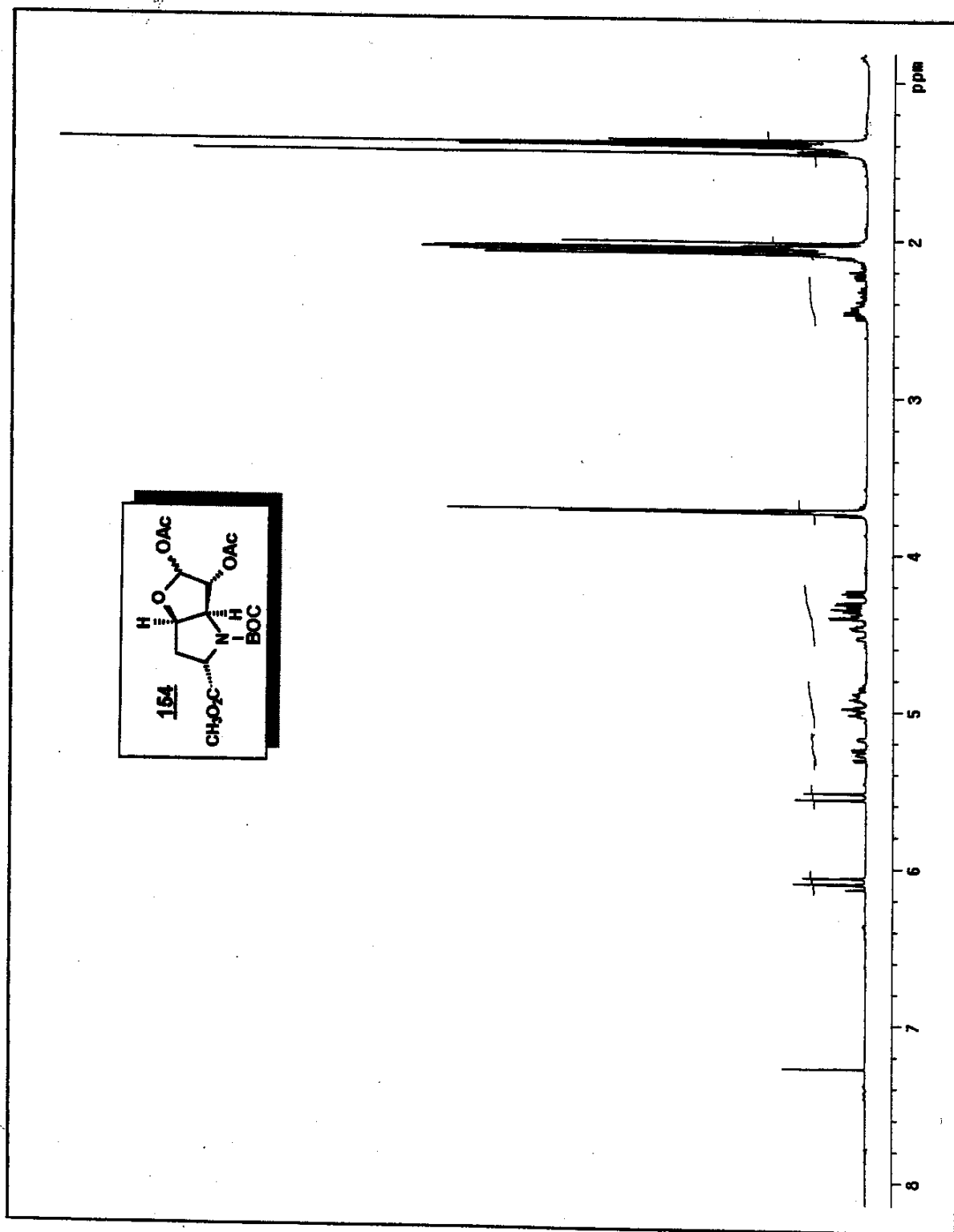


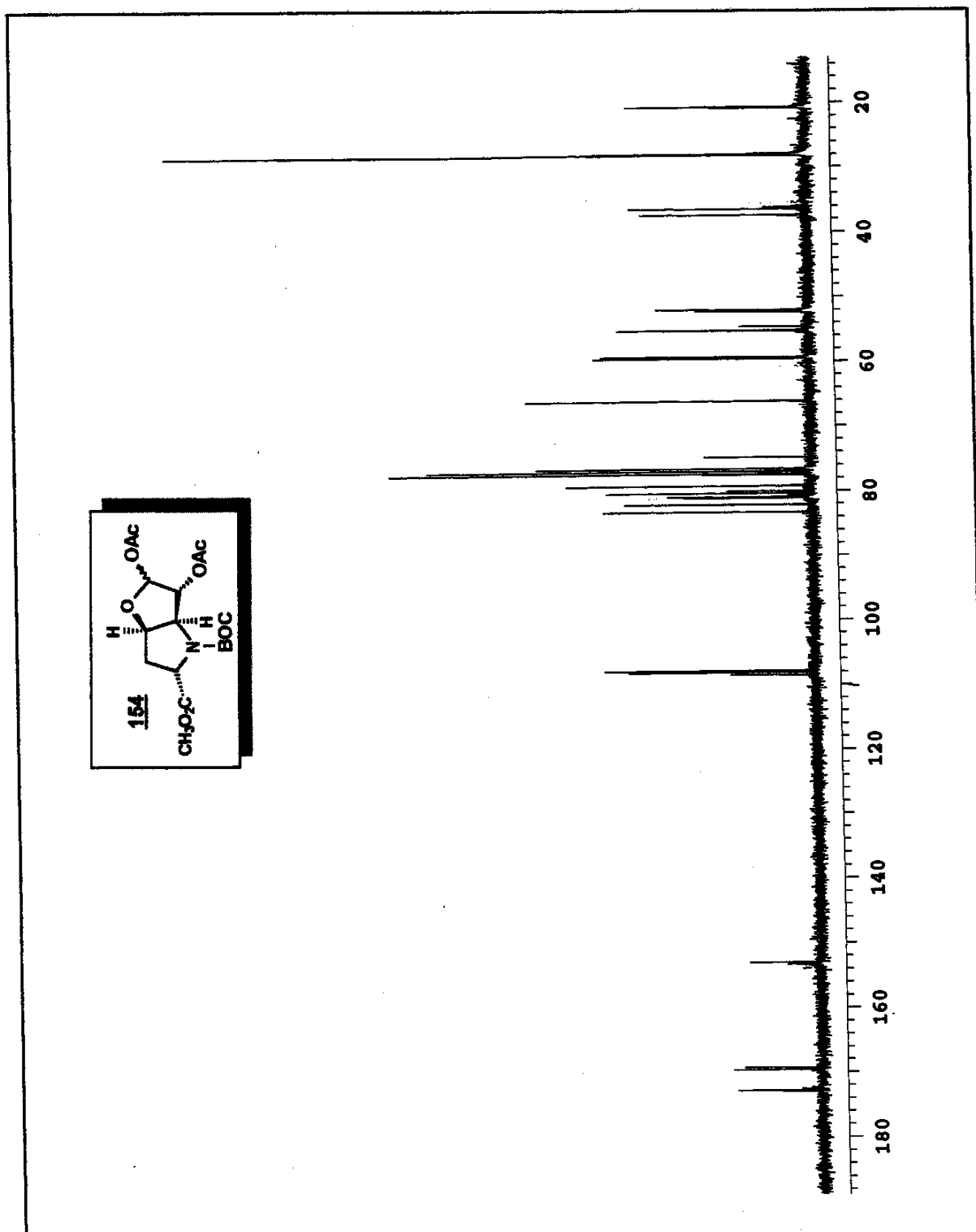
99. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **153**



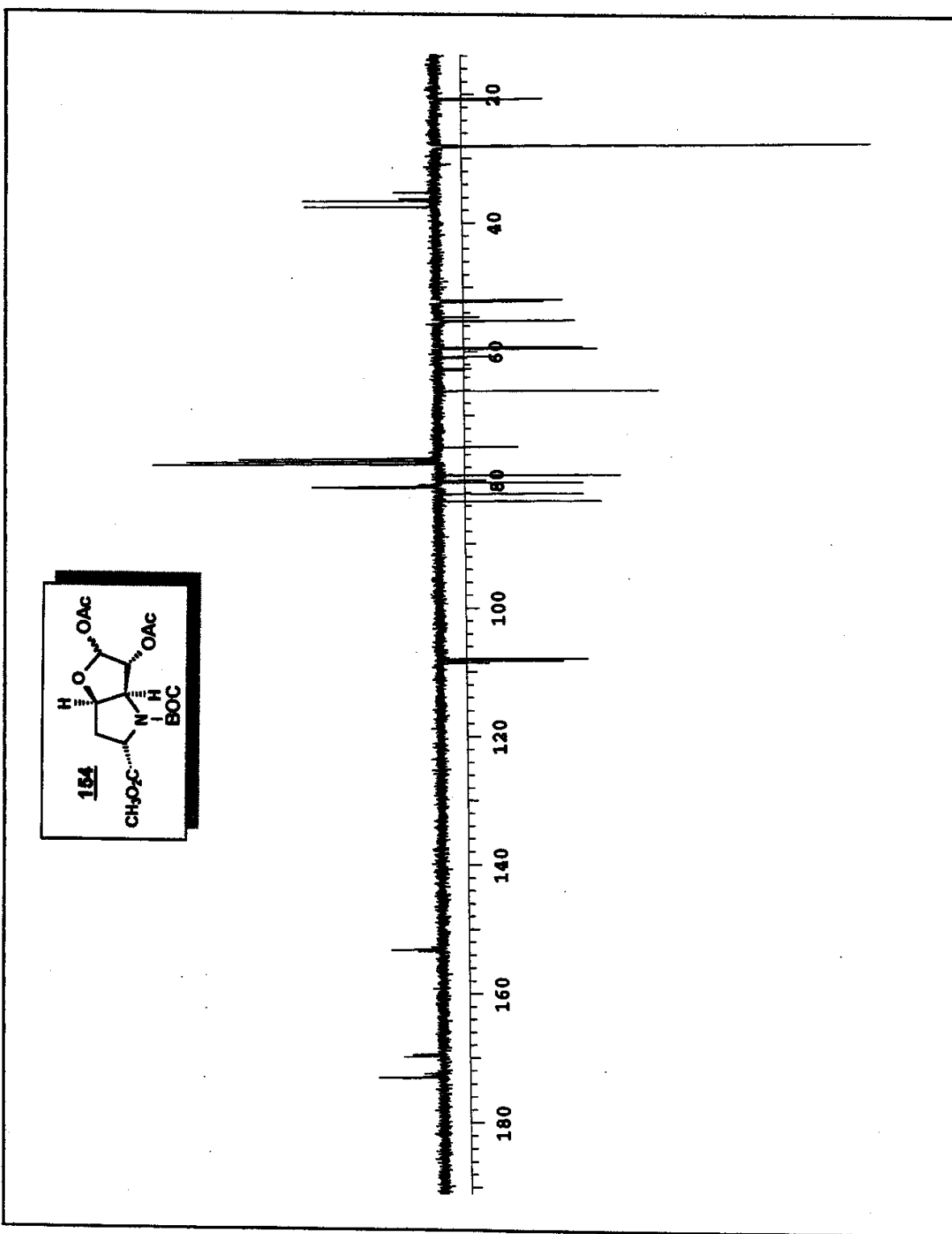
100. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmetros) de **153**

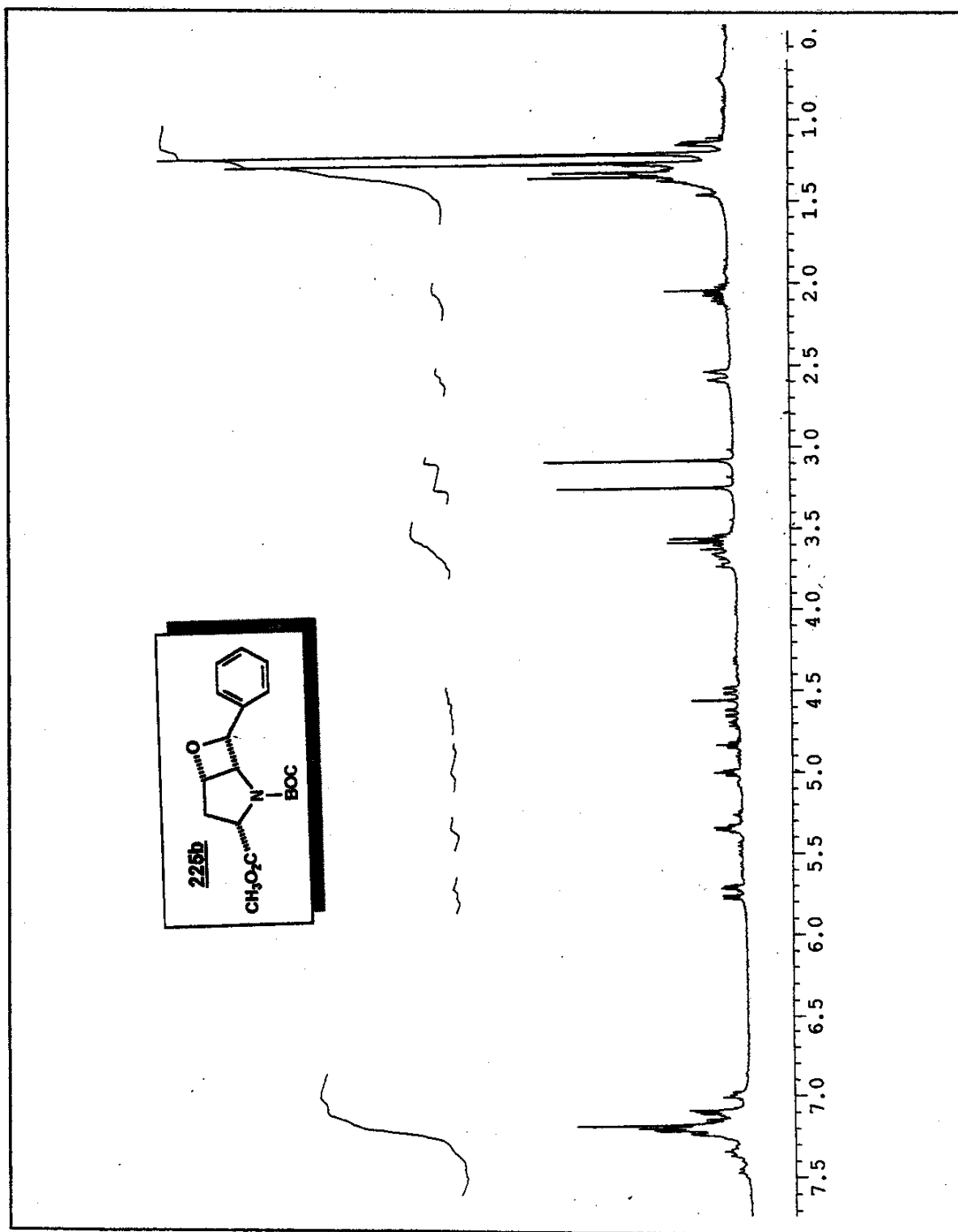
101. Espectro de Infravermelho (filme, cm⁻¹) de **154**

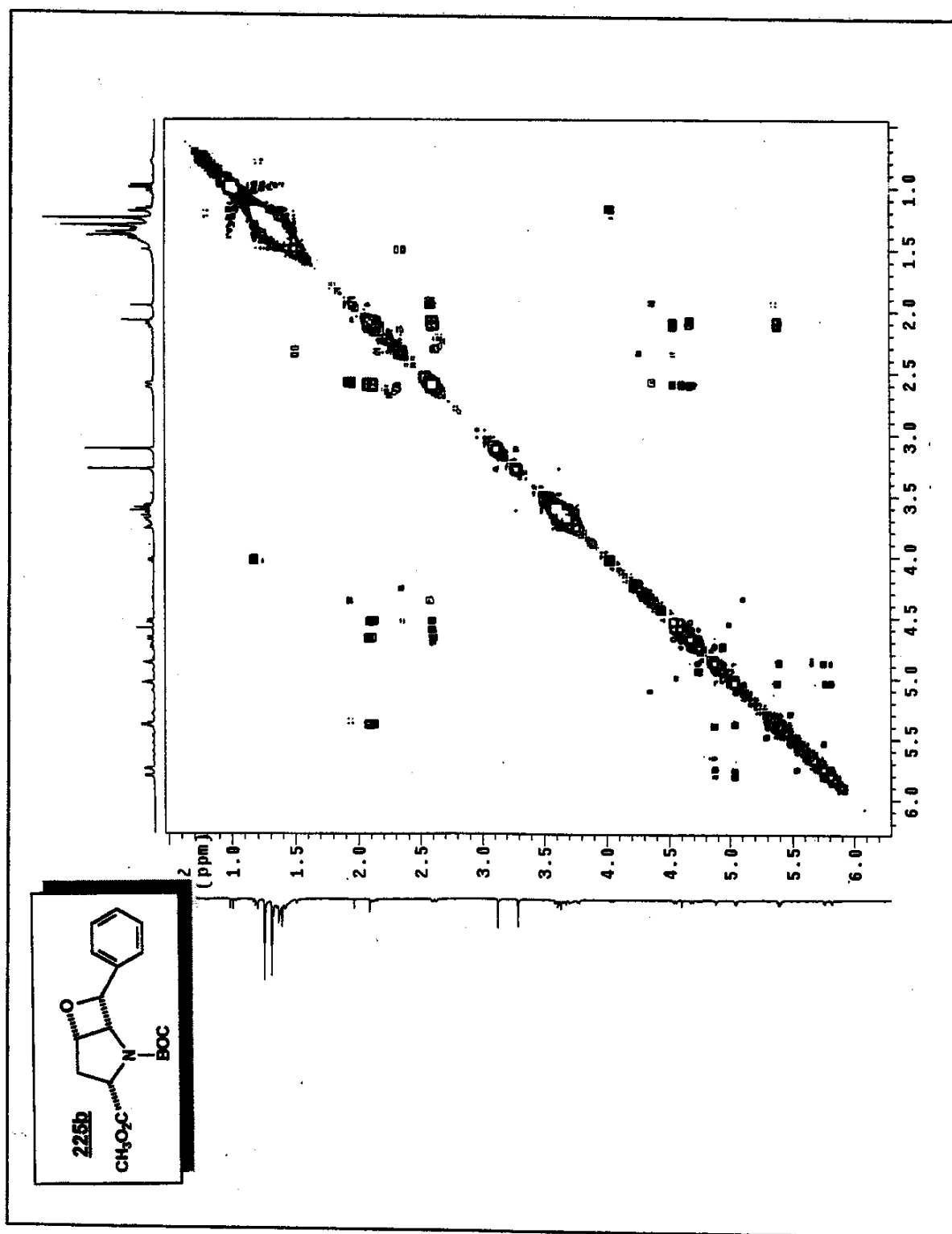
102. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ, 300 MHz) (rotâmeros) de **154**



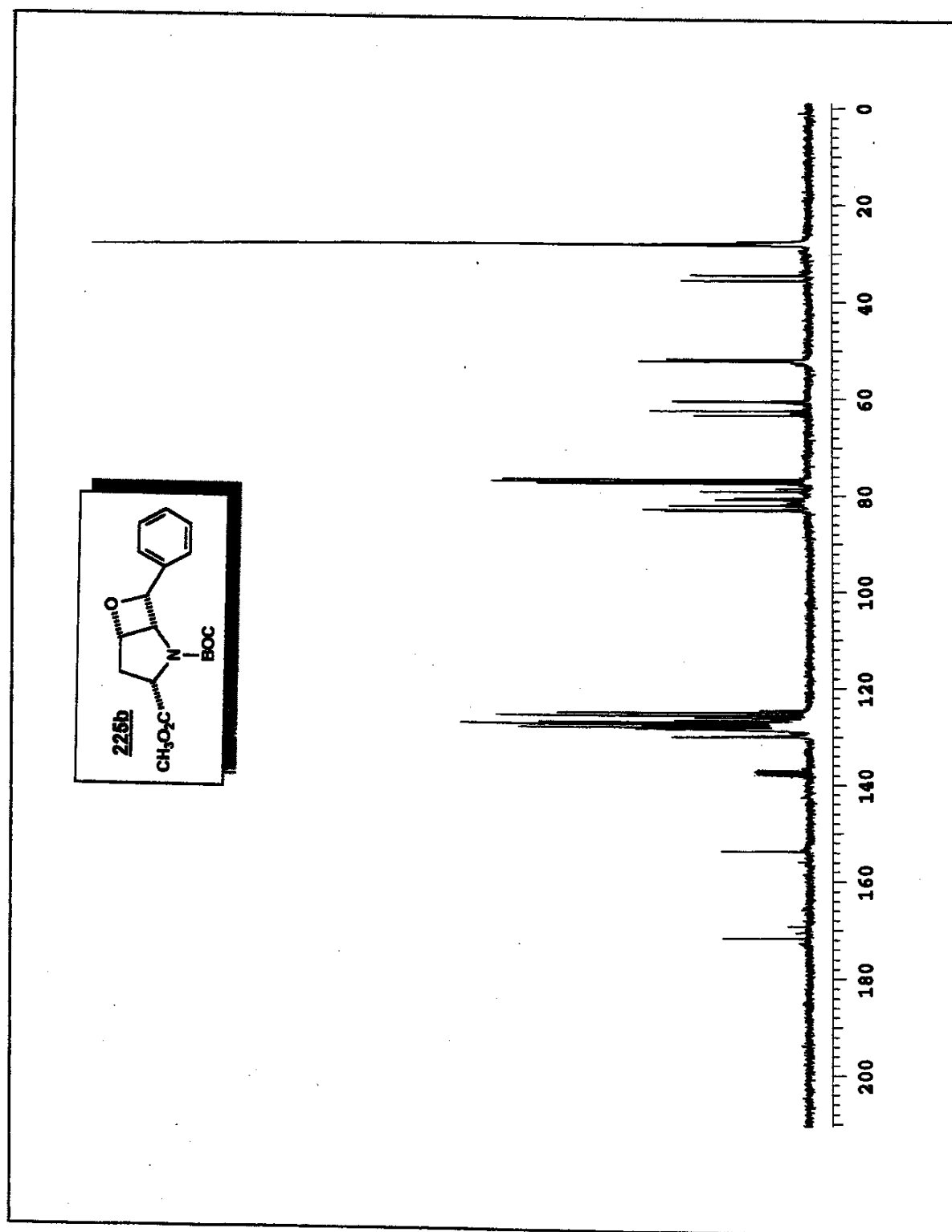
103. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotámetros) de **154**



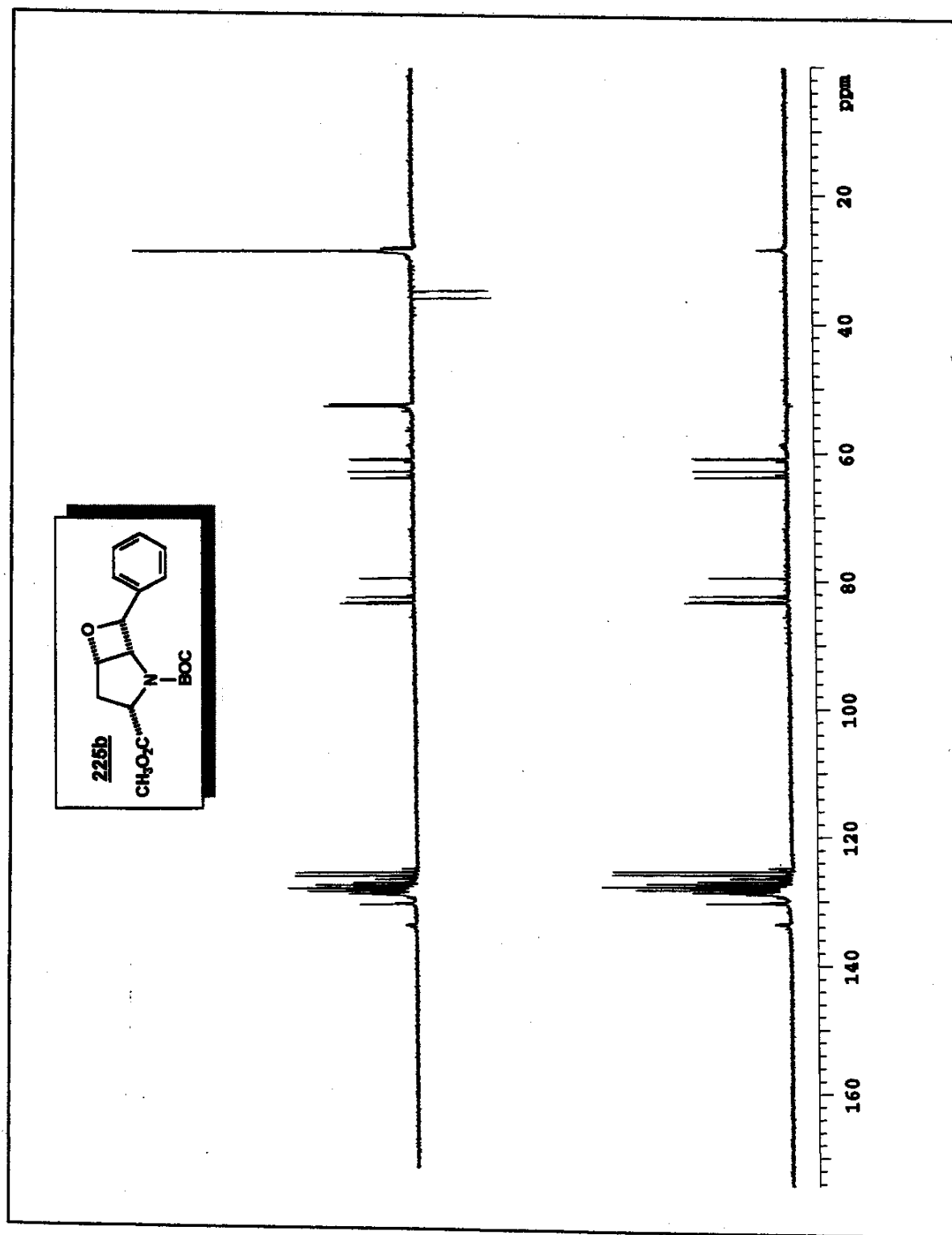
105. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **225b**



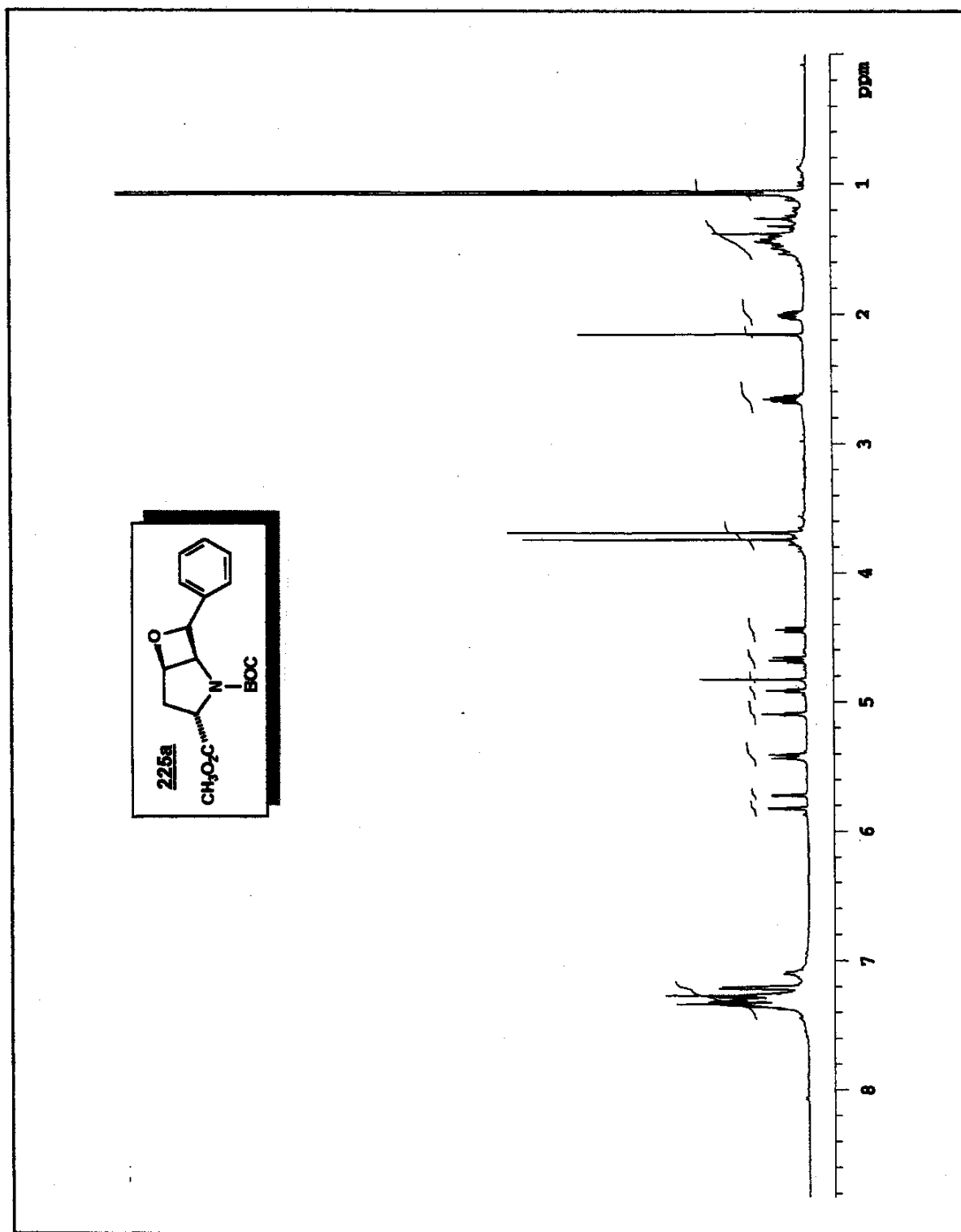
106. Espectro de COSY (CDCl₃, δ , 300 MHz) de **225b**

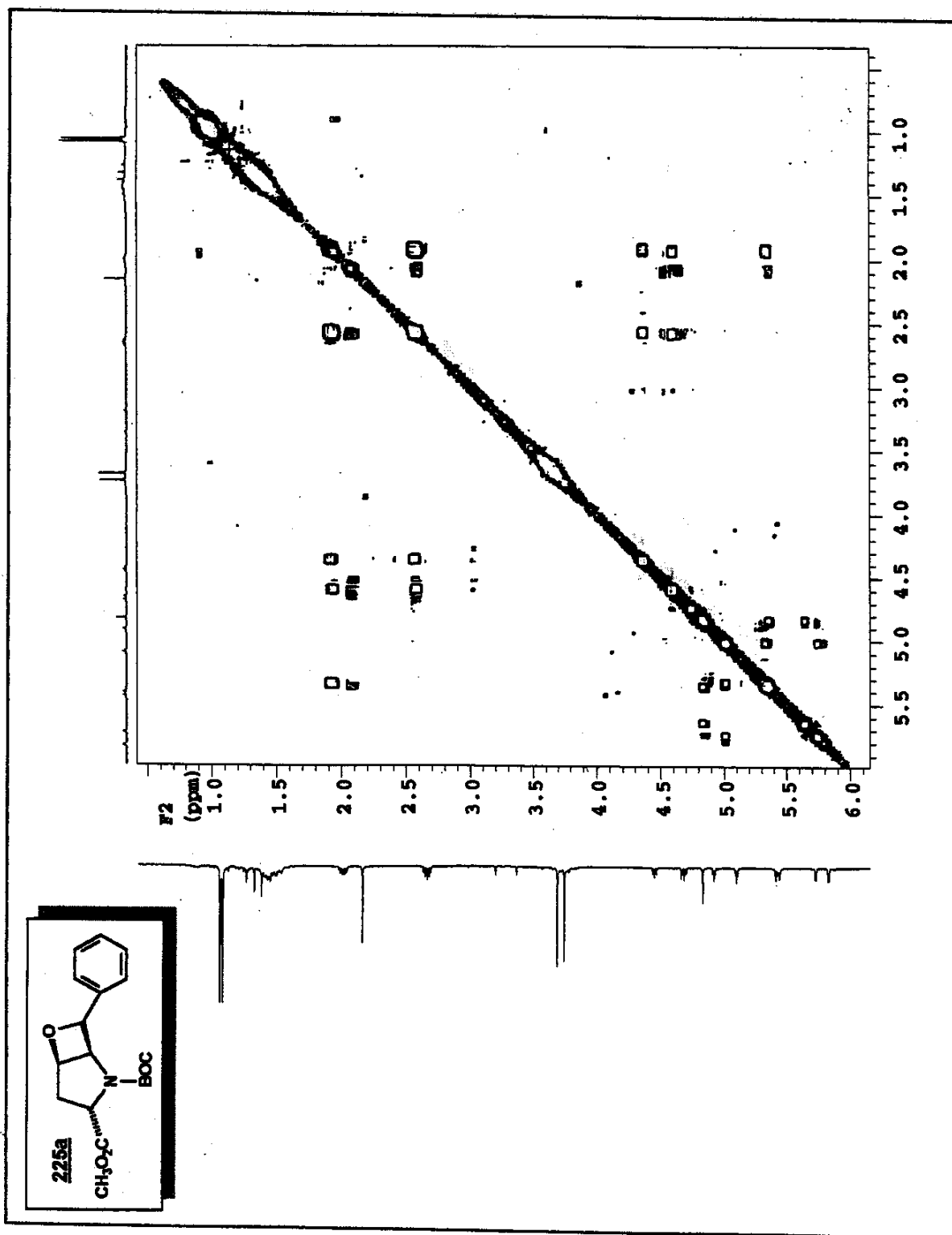


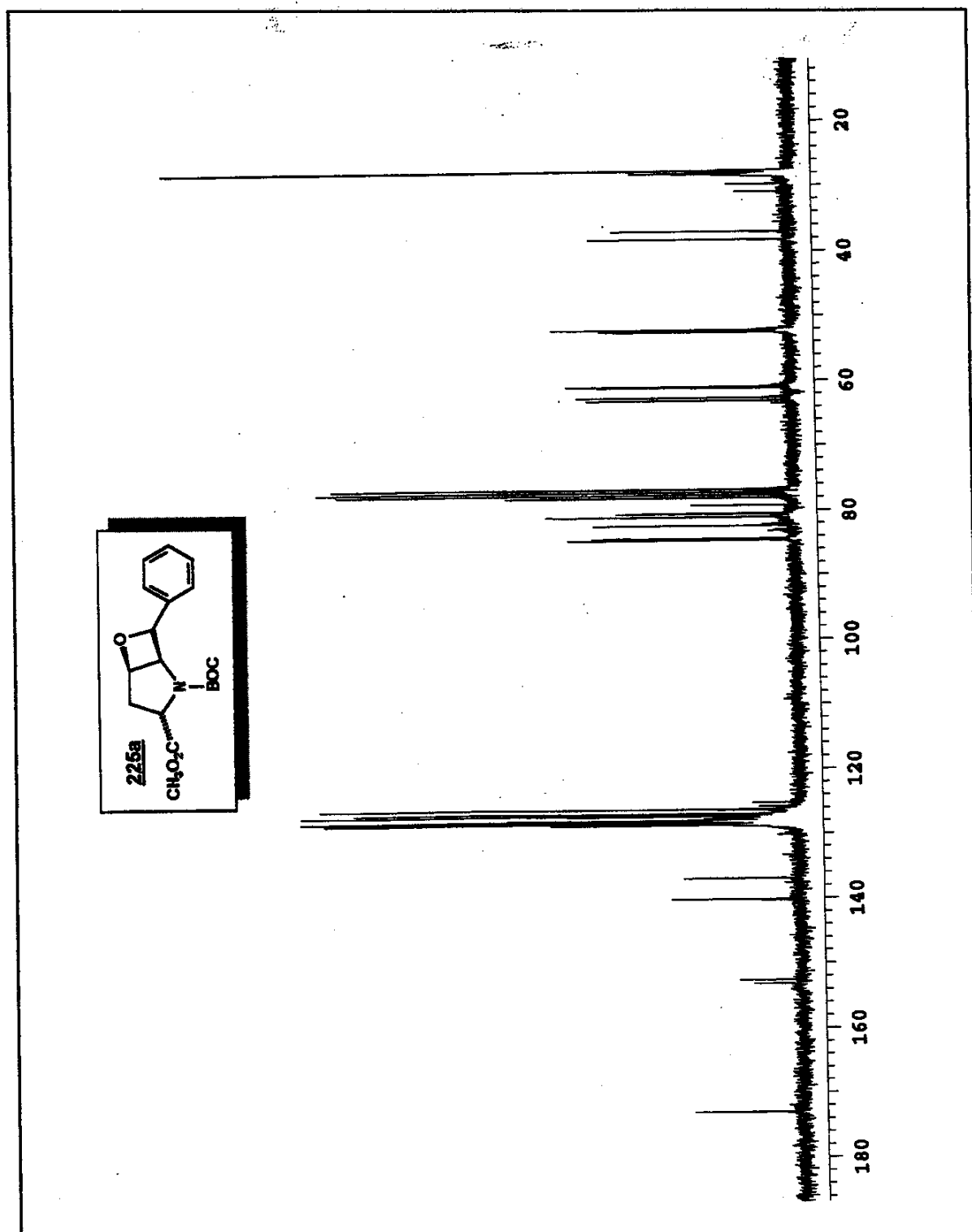
107. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **225b**



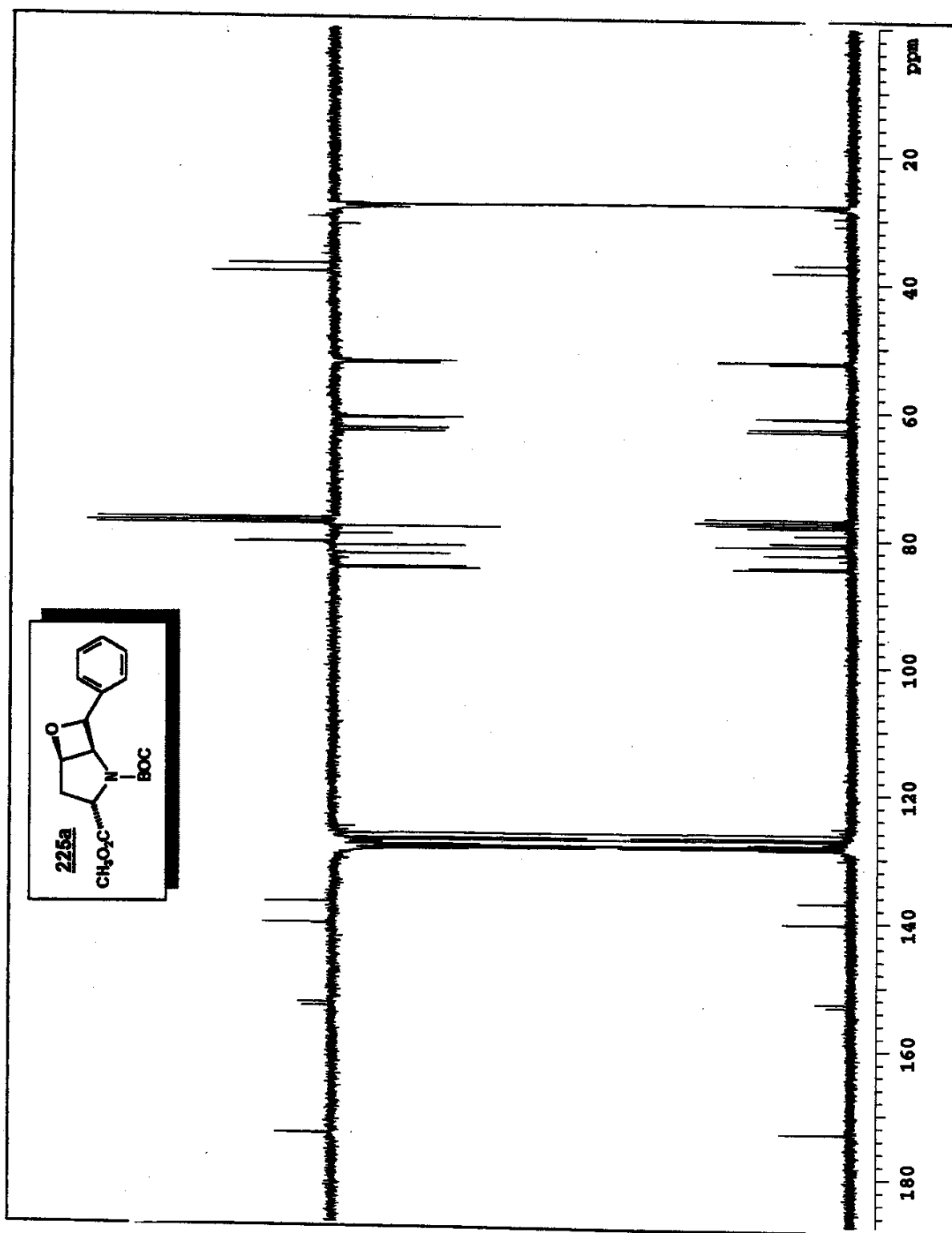
108. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmetros) de **225b**

109. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) (rotámeros) de **225a**

110. Espectro de COSY (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de **225a**

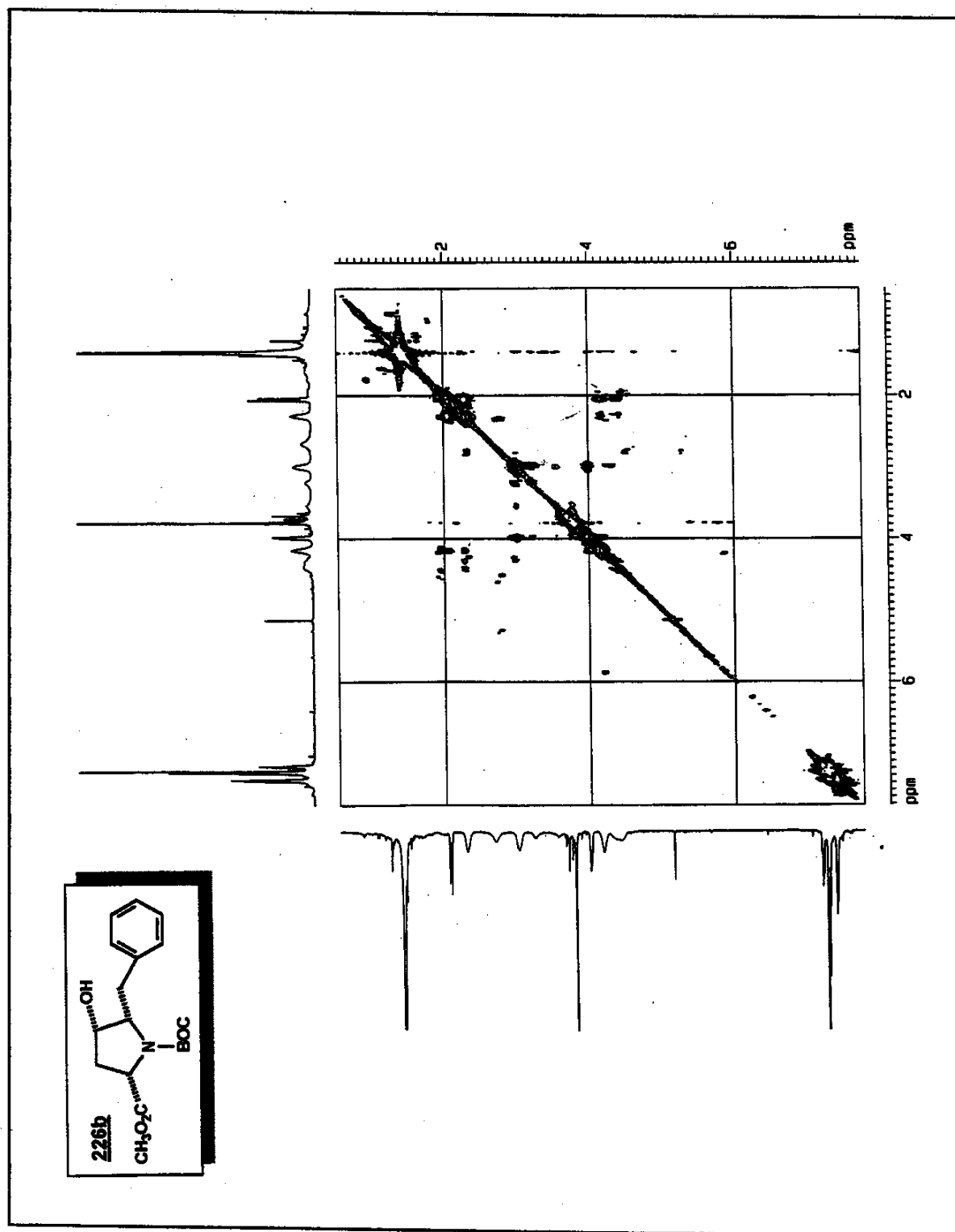


111. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **225a**

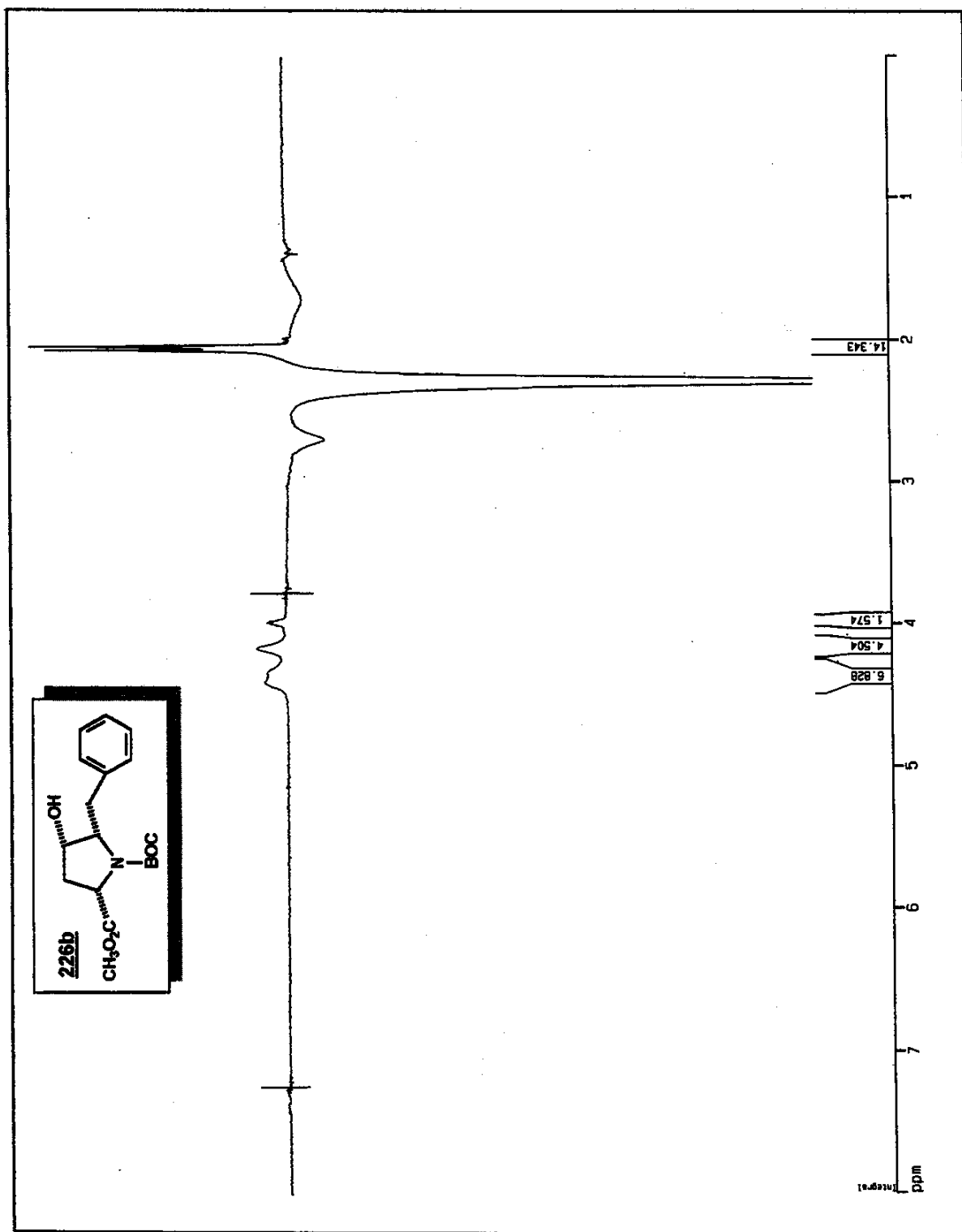


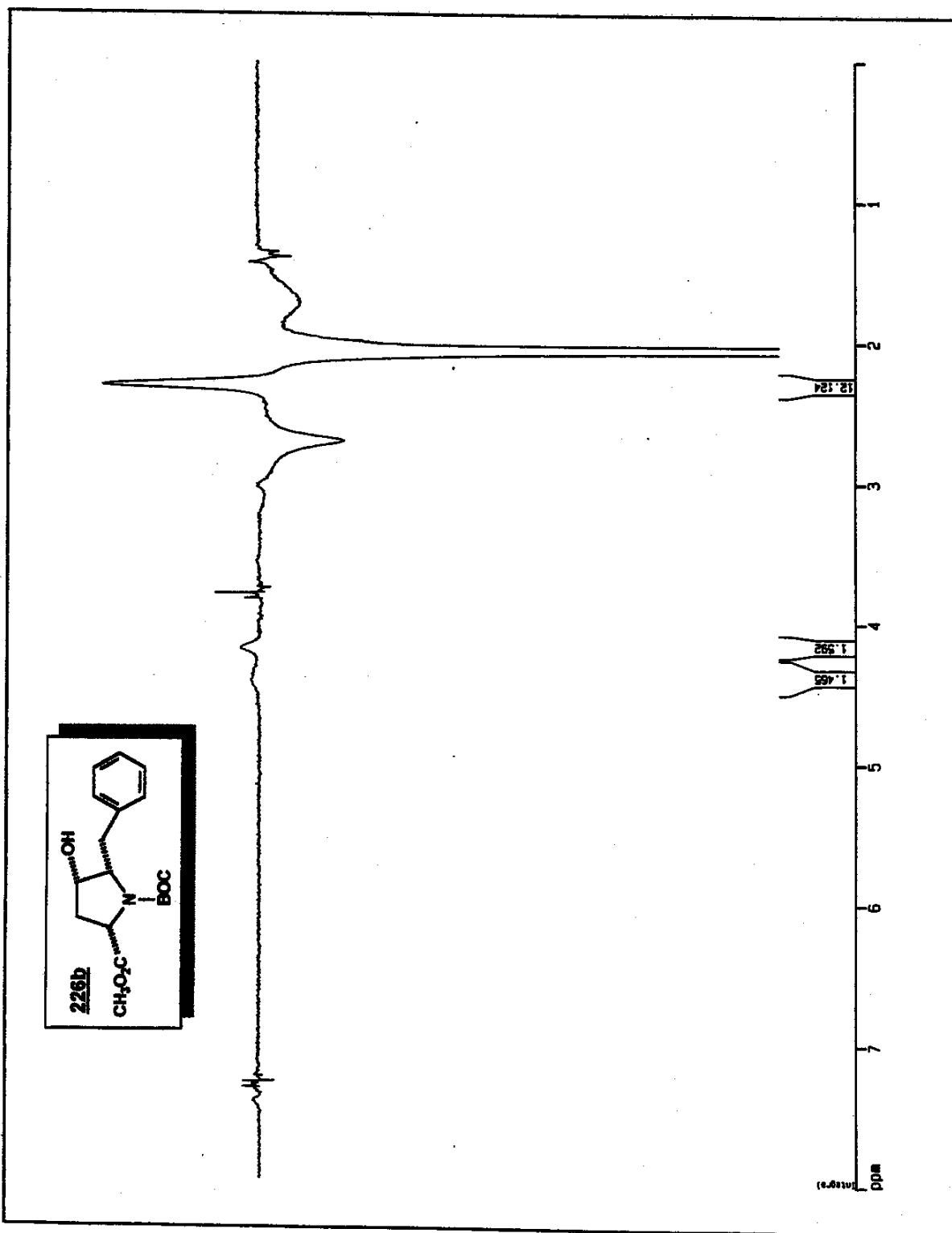
112. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotâmeros) de **225a**

113. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , δ , 300 MHz) de **226b**

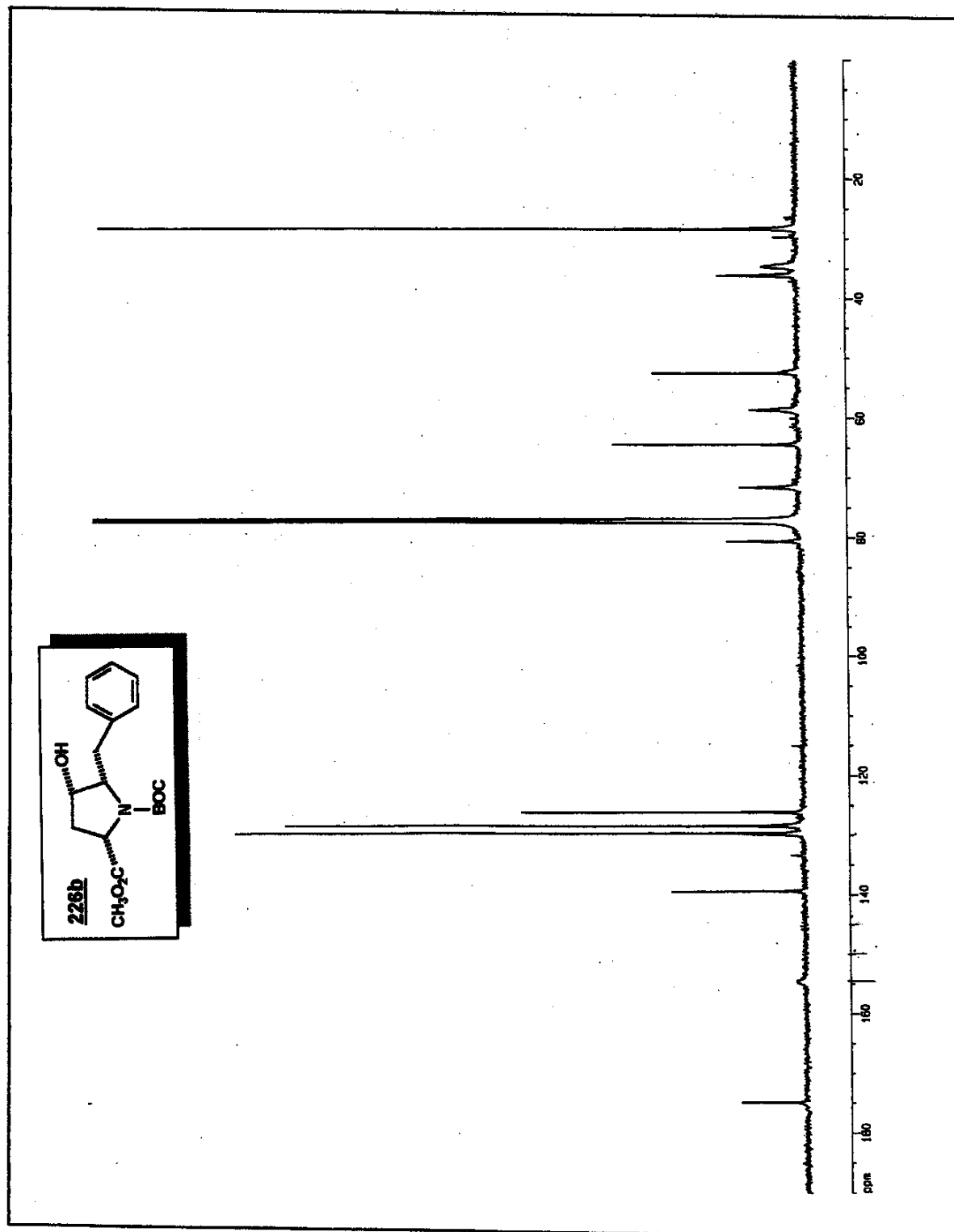


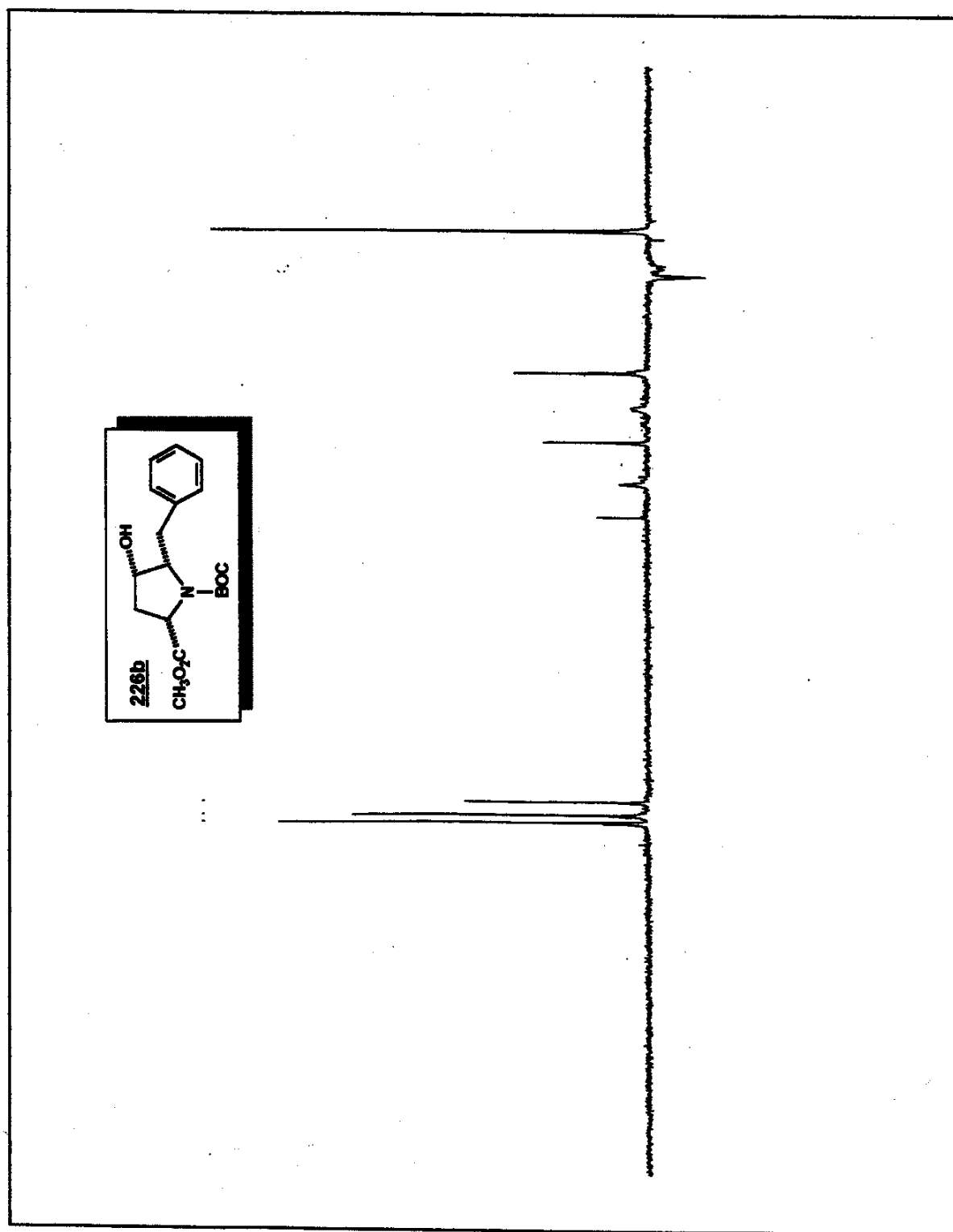
114. Espectro de COSY (CDCl₃, δ, 500 MHz) de **226b**

115. Espectro de NOE Diff (CDCl₃, δ, 500 MHz) de **226b**

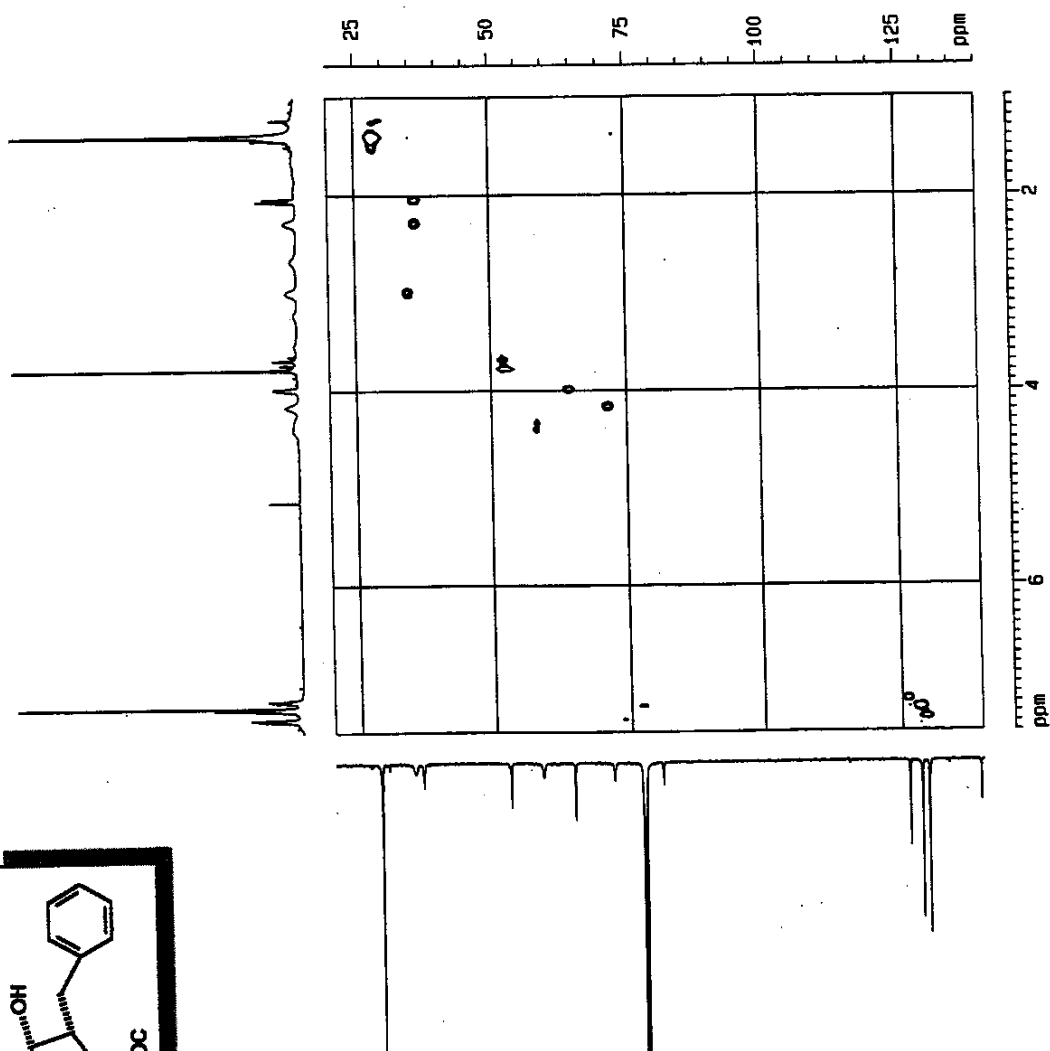
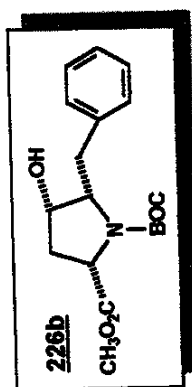


116. Espectro de NOE Diff (CDCl₃, δ, 500 MHz) de **226b**

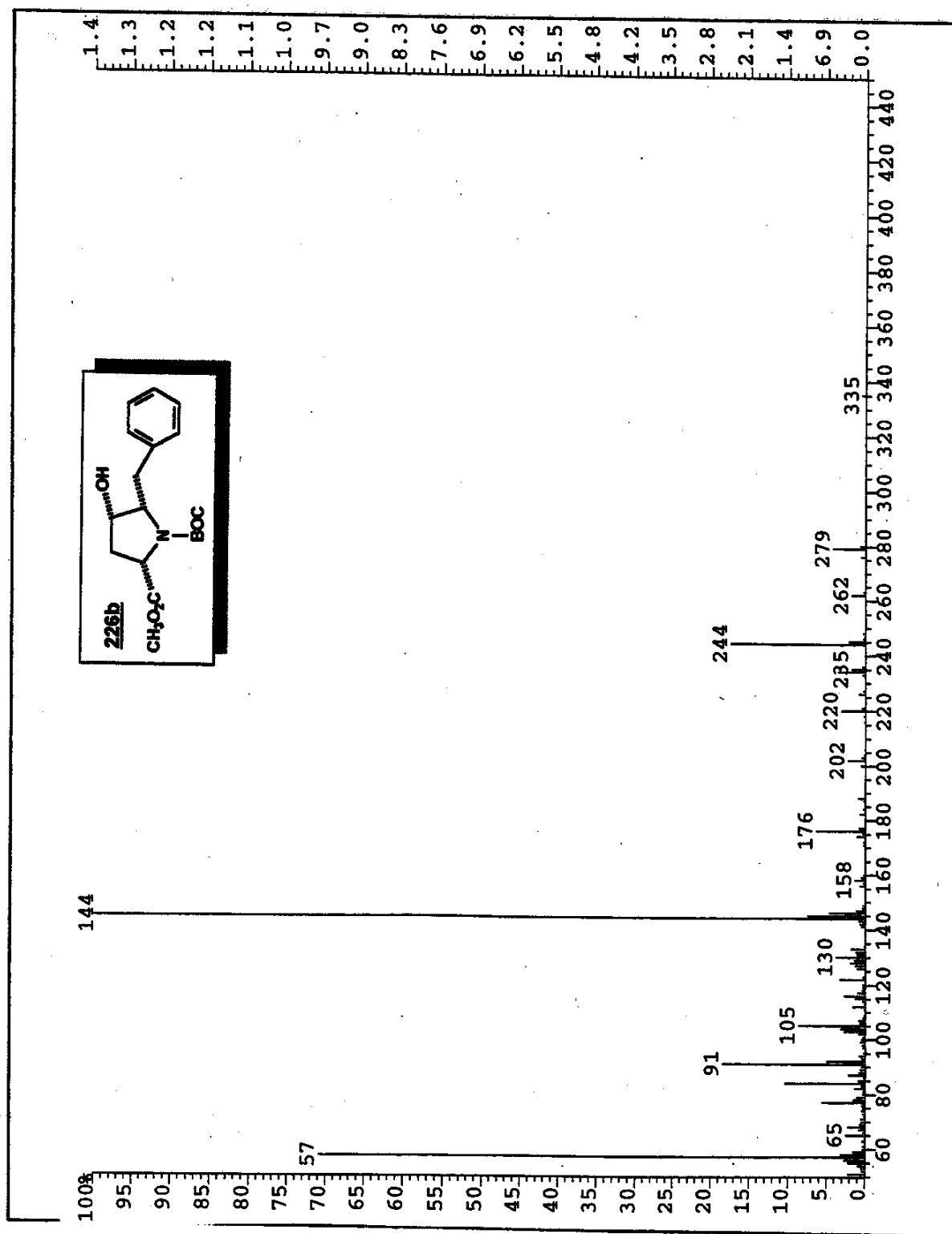
117. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **226b**



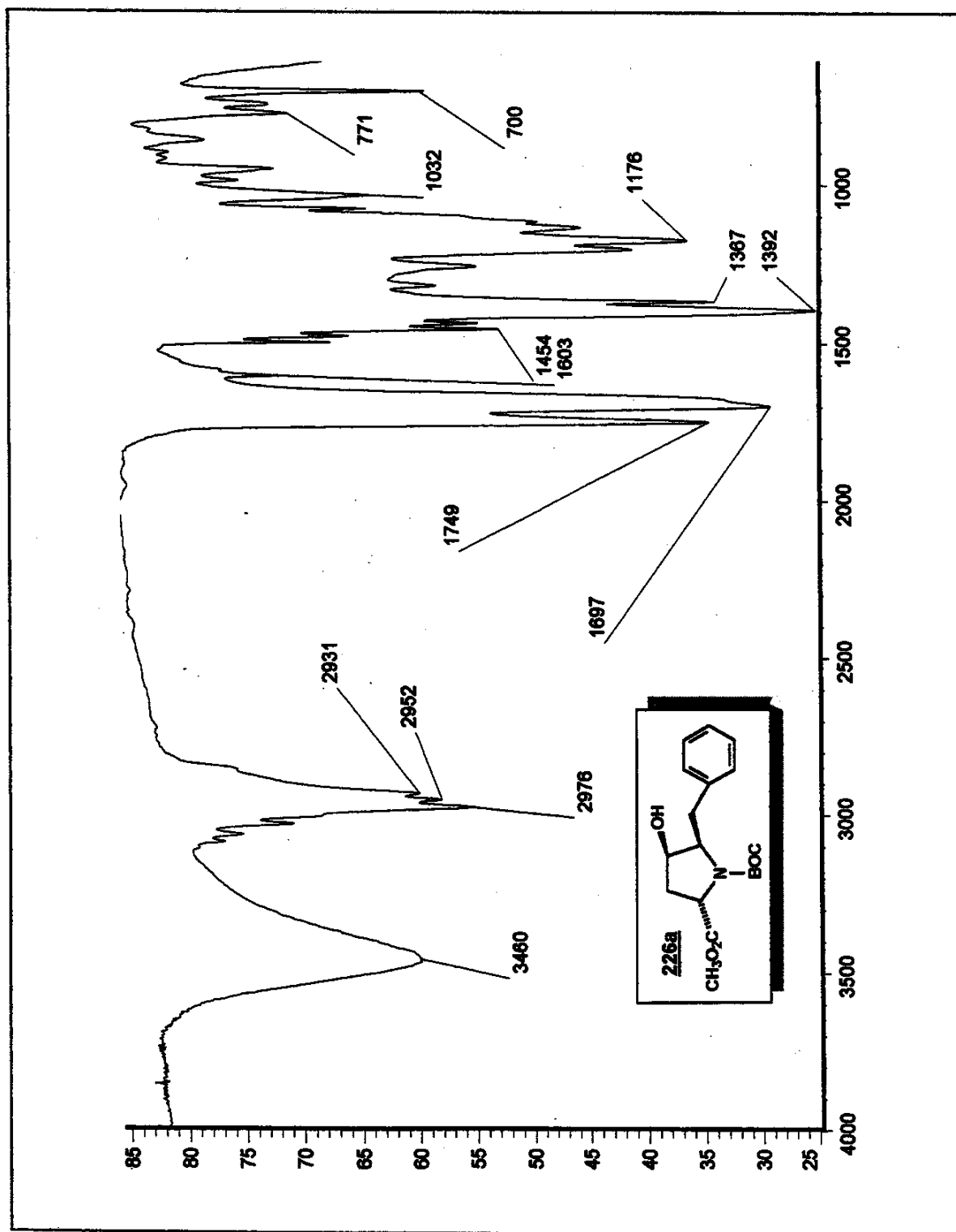
118. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmeros) de **226b**

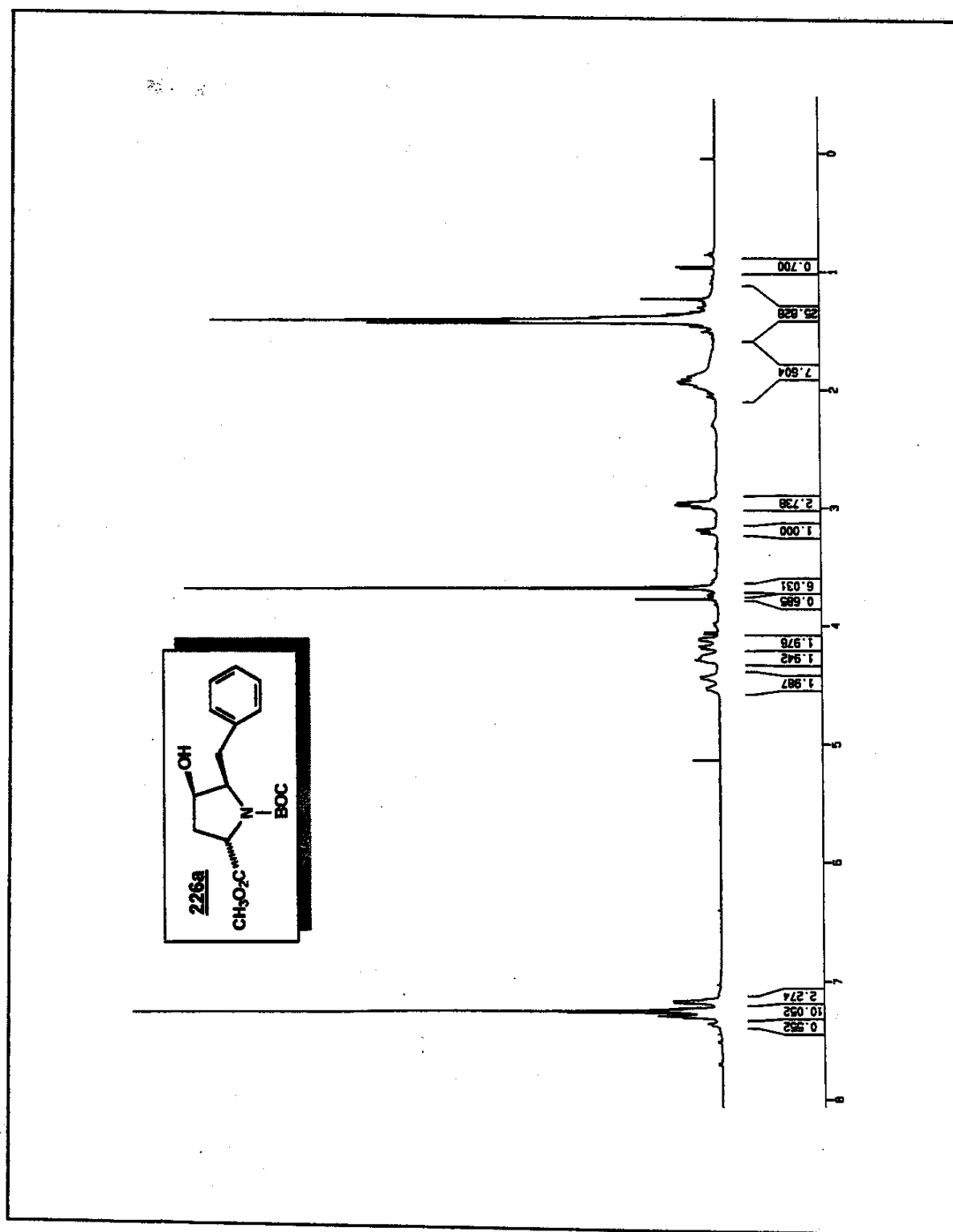


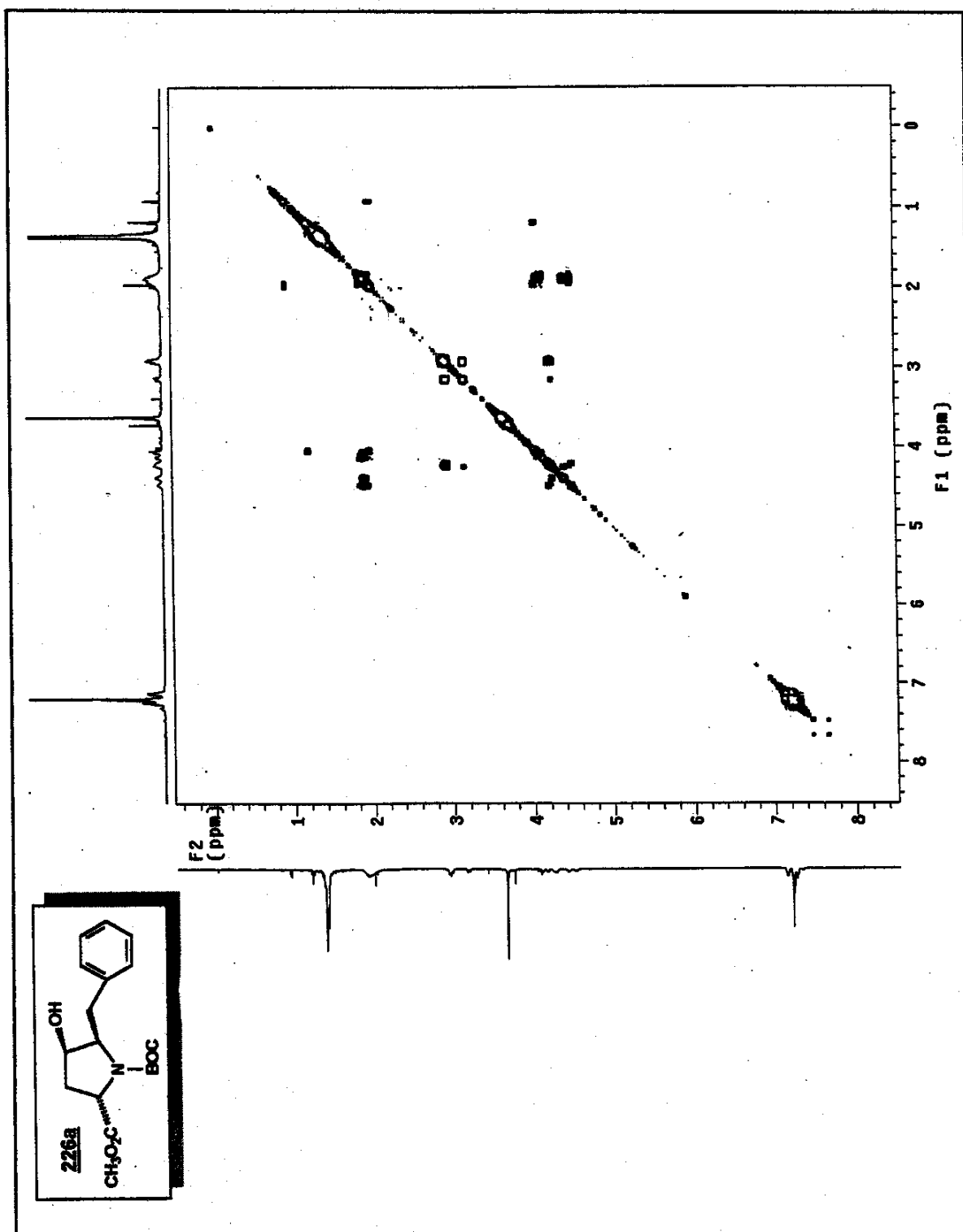
119. Espectro de HMQC (CDCl₃, δ, 75 MHz) de **226b**

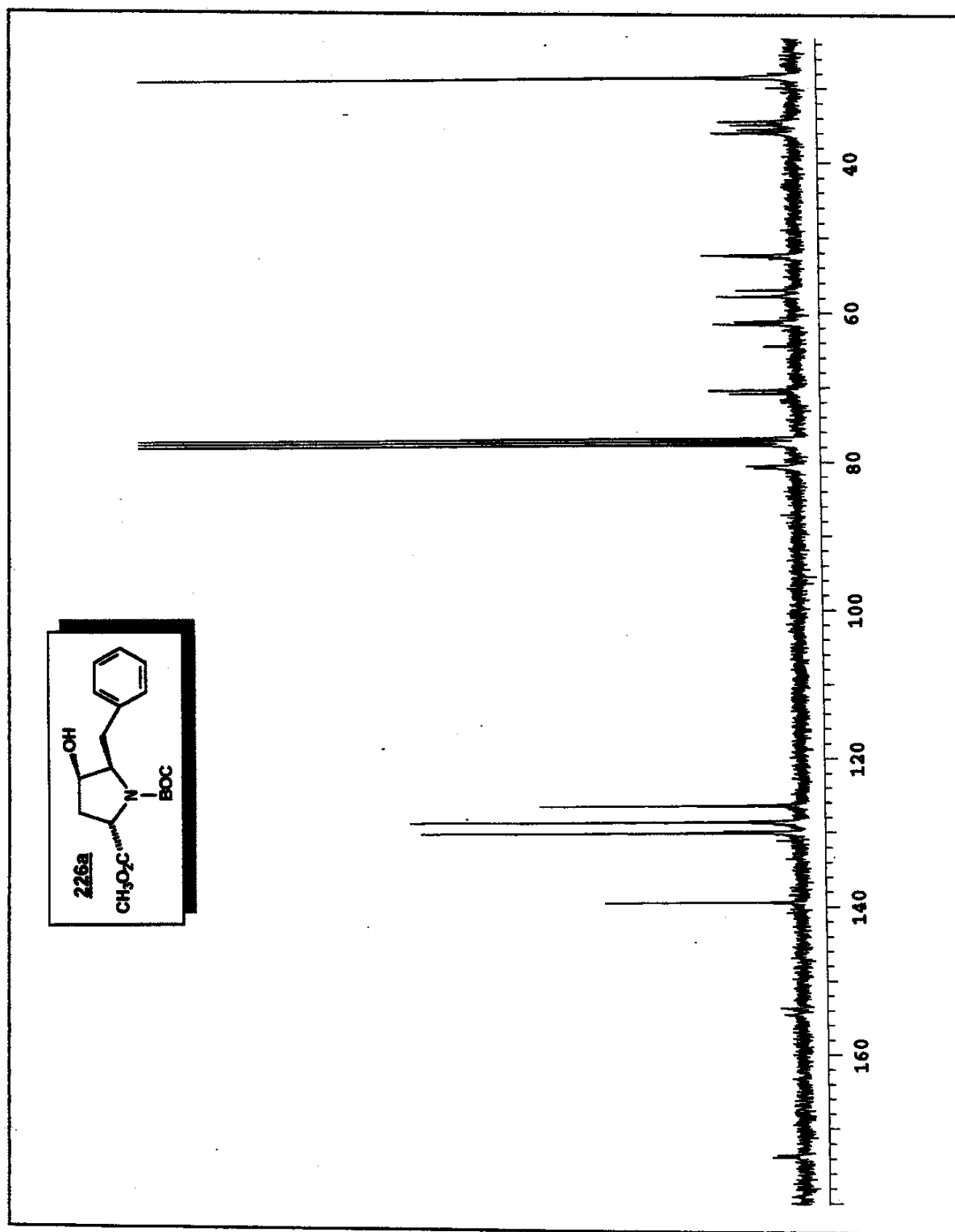


120. Espectro de Massa (m/z) de **226b**

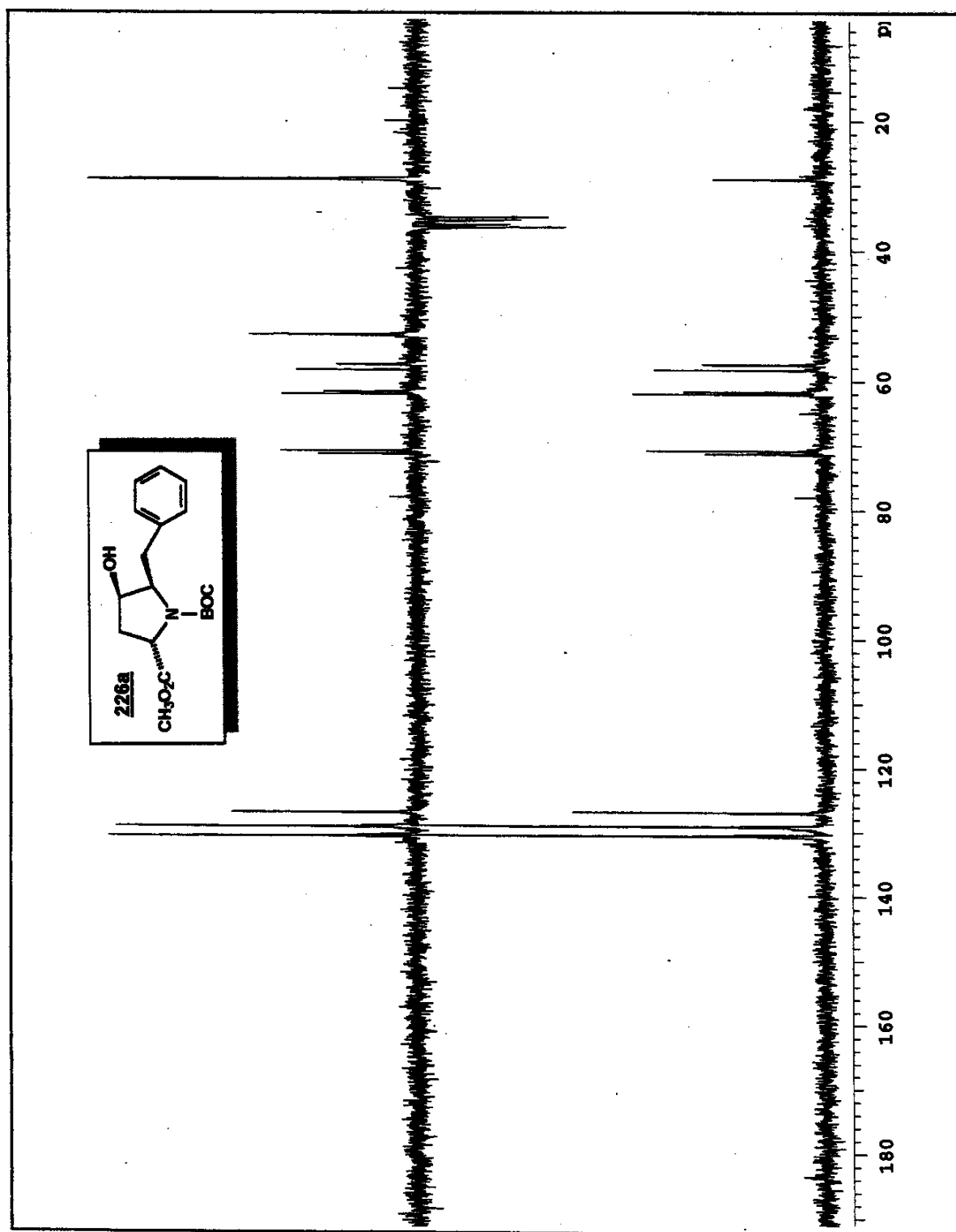
121. Espectro de Infravermelho (filme, cm^{-1}) de **226a**

122. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, δ, 300 MHz) (rotámeros) de **226a**

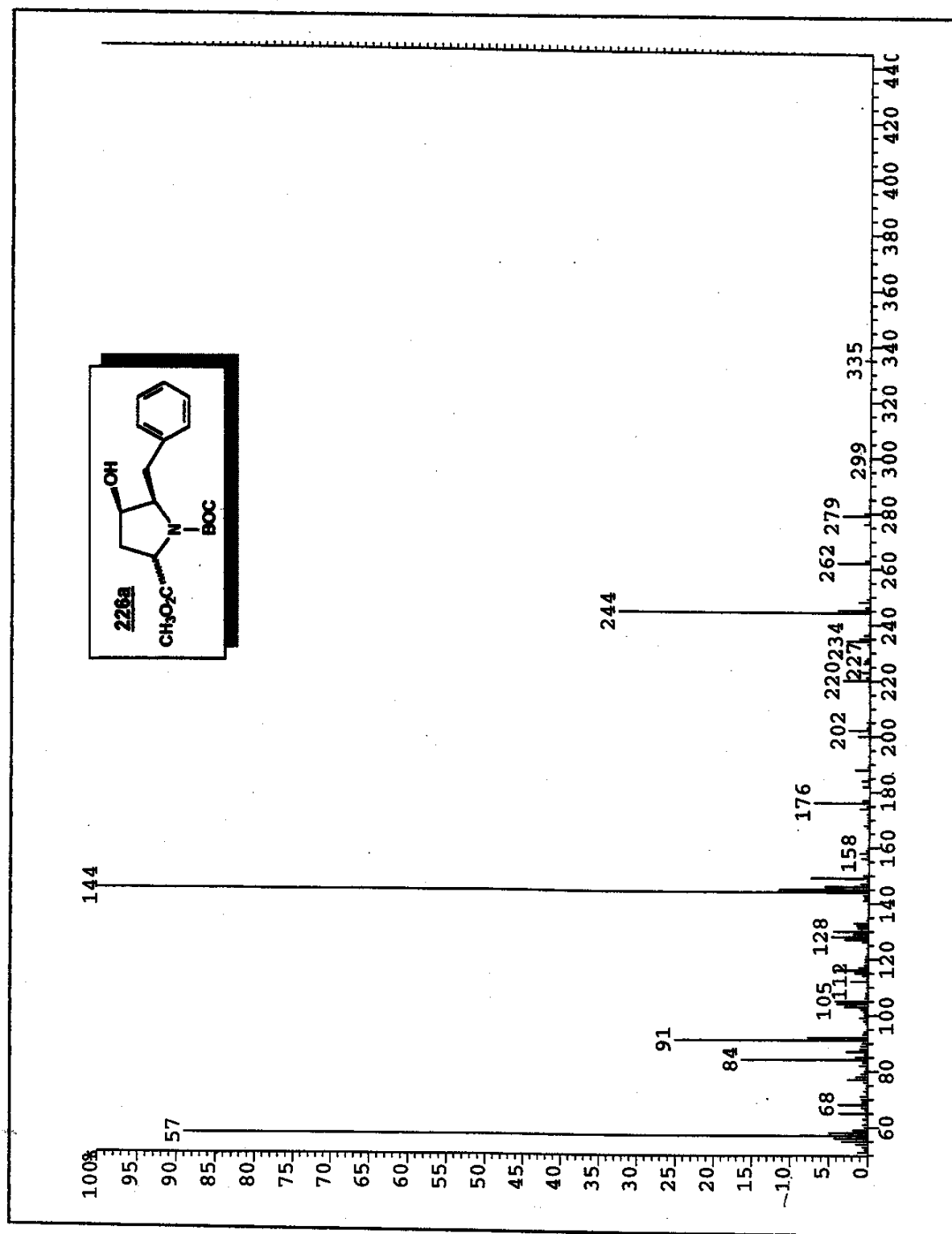




124. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , 75 MHz) (rotámeros) de **226a**



125. Espectro de DEPT 135 e 90 (CDCl₃, δ, 75 MHz) (rotâmeros) de **226a**

126. Espectro de Massa (m/z) de **226a**