



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica

Tese de Doutorado

**Aplicações de Reações de Cicloadição [2+2] Envolvendo
Enecarbamatos Endocíclicos de Cinco Membros e Cetenos**

Marcelo Siqueira Valle

Orientador

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Campinas, 16 de dezembro de 2004.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA
UNICAMP

V242a Valle, Marcelo Siqueira.
Aplicações de reações de cicloadição [2+2]
envolvendo enecarbamatos endocíclicos de 5 membros e
cetenos. / Marcelo Siqueira Valle. -- Campinas, SP: [s.n],
2004.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese – Universidade Estadual de Campinas, Instituto
de Química.

1. Enecarbamatos endocíclicos. 2. Cicloadição [2+2].
3. Alcalóides. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Instituto
de Química. III. Título.

Título em inglês: [2+2] cycloaddition of endocyclic enecarbamates to ketenes synthetic applications.

Palavras-chave em inglês: Endocyclic enecarbamates, [2+2] cycloaddition, Alkaloids.

Área de concentração: Química Orgânica.

Titulação: Doutor em Química Orgânica.

Banca examinadora: *Titulares:* Hélio Alexandre Stefani (FCF-USP), Luiz Fernando Silva Jr. (IQ-USP), Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP), Fernando Antonio Santos Coelho (IQ-UNICAMP); *Suplentes:* José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-UNICAMP), Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP).

Data de defesa: 16/12/2004.

Vencerás

Não desanimes. Persistes mais um tanto.

Não cultives pessimismo.

Centraliza-te no bem a fazer.

Esquece as sugestões do medo destrutivo.

Segue adiante, mesmo varando a sombra dos próprios erros.

Avança ainda que seja entre lágrimas.

Trabalha constantemente. Edifica sempre.

Não consintas que o gelo do desencanto te entorpeça o coração.

Não te impressione a dificuldade.

Convence-te de que a vitória espiritual é construção para o dia-a-dia.

Não desista da paciência.

Não creias em realização sem esforço.

Silêncio para injúria.

Olvido para o mal. Perdão às ofensas.

Recorda que os agressores são doentes.

Não permitas que os irmãos desequilibrados te destruam o trabalho ou te apaguem a esperança.

Não menosprezes o dever que a consciência te impõe.

Se te enganaste em algum trecho do caminho, reajusta a própria visão e procura o rumo certo.

Não contes vantagens, nem fracassos.

Estuda buscando aprender.

Não dramatizes provações ou problemas.

Não te voltes contra ninguém.

Conserva o hábito da oração para que te faça luz na vida íntima.

Ama sempre, fazendo pelos outros o melhor que possa realizar.

Age auxiliando. Serve sem apego.

E assim vencerás.

Emmanuel

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus queridos pais,

José e Henriqueta,

e aos meus irmãos,

Alexandre, Ana Cristina, Andrea e André.

Agradecimentos

Agradeço...

...ao Prof. Roque, excelente profissional, ético e dedicado. Obrigado por acreditar em mim e por me confiar à condução deste projeto.

Muito obrigado.

...a todos os colegas do laboratório, indistintamente. Agradeço pela troca de idéias, pelo companheirismo, pelo bate-papo acompanhado do cafezinho Mellita Tradicional. A minha formação deve -se bastante a vocês:

Angelo Machado, Antonio Burtoloso (Tonhão), Antonio Batista (Ucla), Ariel, Daniela, Edson Costenaro, Elias Salvador (Elias 1), Elias Severino (Elias 2), Fabrício, Ítalo, João, Juliana, Julio Pastre, Karen, Kezia, Liliane, Márcio, Marcos (Mola), Paulo (Cabeça de Prata), Paulo de Tarso, Ricardo Barreto (KLB) e Tiago.

... em especial, aos amigos Tonhão e Ricardo Barreto, que me apoiaram nos momentos em que mais precisei. Obrigado.

...aos colegas dos grupos vizinhos, pelo convívio sempre saudável e pela ajuda com o empréstimo de materiais de laboratório. Agradeço aos alunos do Prof. Coelho – Ricardo Porto, Demétrius, Elizandra, Carlos (Menen), Valéria, Andréa, Patrícia, Gaspar, Davi, Rodrigo, Cristiano, Bruno, César, Giordano e Sandra – e aos do Prof. Pilli – Andréa do Angelo, Ângelo (Zé), Betinho, Giovanne, Gustavo, Lapis, Leila, Liliane, Mayra e Newton, o Forest Gump de Goiás.

...ao técnico Rinaldim Biniditu, mininu bunitu, que me vem acompanhando em minhas estadas nos laboratórios do IQ. Obrigadim!

...aos amigos de república Ricardo Porto e Erinaldo, pelos pacíficos anos de convivência.

...à Sônia, Soninha e ao Fred, pela sempre cuidadosa atenção dispensada comigo e com as minhas amostras.

...ao Júlio e Cidão, pelas análises de massas de alta resolução.

...ao IQ, por todo suporte físico e pessoal, dispensados a mim durante os meus cursos de mestrado e doutorado.

... a todos os professores do IQ, pela formação e pelo apoio intelectual.

....à Bel, Elias e Rodrigo, pela solicitude nos afazeres burocráticos.

...à Fapesp e Faep, pelo apoio financeiro.

...ao País, pela oportunidade de fazer ciência e de vencer.

...à Deus, por todos os momentos.

Curriculum Vitae

Dados Pessoais

Nome: Marcelo Siqueira Valle *RG:* M-5769849, SSP-MG *CPF:* 029891386-09. Natural de São Paulo-SP (28/02/1974).

Endereço profissional: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Instituto de Química, Cidade Universitária Zeferino Vaz - s/nº, Campinas-SP. CEP 13083-970.

Endereço Residencial: Rua Fernando Bruno (Antiga 8-A), 74. Bairro Morada da Colina - Resende - RJ. CEP 27501-970.

Formação Acadêmica/Titulação

- 1997 – 2000 Mestre em Química pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP. *Título:* Síntese de um Anel Azepínico a partir do D-Glucitol. Orientadora: Profa. Dra. Raquel Marques Braga. Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). *Palavras-chave:* Azepinos, D-glucitol, iminoaçúcares. *Área do conhecimento:* Síntese Orgânica.
- 1992 – 1996 Graduação: Bacharel em Química Fundamental pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora-MG.
- 1989 – 1991 Ensino Médio (2º grau): Instituto Granbery da Igreja Metodista (GRANBERY), Juiz de Fora-MG.
- 1981 – 1988 Ensino Fundamental (1º grau): Escola Estadual Sebastião Patrus de Souza (EESPS), Juiz de Fora-MG.

Atuação Profissional

- 04/1997 - 07/1997 Professor auxiliar substituto, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). *Carga horária:* 40 h semanais. *Regime:* Integral.

Idiomas

Entende Inglês (Bem), Espanhol (Razoável), Francês (Razoável).

Fala Inglês (Razoável), Espanhol (Pouco), Francês (Pouco).

Lê Inglês (Bem), Espanhol (Razoável), Francês (Razoável).

Escreve Inglês (Bem), Espanhol (Pouco), Francês (Pouco).

Prêmios e Títulos

- 1997 1º Lugar no 4º Prêmio Quiral de Iniciação Científica, Universidade Federal de Juiz de Fora /Quiral Química do Brasil

Artigos completos publicados em periódicos

- Valle, M. S.; Almeida, M. V.; Hyaric, M. L.; Siqueira, L. J. A.; Pinto, L. D.; Alves, W. A. *Synthesis of Furan Derivatives Condensed with Carbohydrates*. *Molecules*, **2001**, 6, 728 - 735. *Palavras-chave*: nitrofurans, aminosugar, aminocyclitol.

Trabalhos resumidos publicados em anais de evento

- Valle, M. S.; Correia, C. R. D. *Synthesis of New Alexines-like Compounds from Chiral Endocyclic Enecarbamates* no 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10), **2003**, São Pedro-SP. *Palavras-chave*: Cicloadição [2+2], Enecarbamatos, Baeyer-Villiger.
- Valle, M. S.; Correia, C. R. D. *Síntese de Novas Indolizidinas Quirais, Não-Racêmicas, Análogas de Alexinas* na 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), **2002**, Poços de Caldas-MG. Livro de Resumos: QO-107. *Palavras-chave*: Enecarbamatos, Cicloadição [2+2].
- Valle, M. S.; Correia, C. R. D. *Preparação da 1-(Aminometil)indolizidina, Esqueleto Básico para a Síntese Total da Esteletamida A* na 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), **2001**, Poços de Caldas-MG. Livro de Resumos: QO-041. *Palavras-chave*: Enecarbamatos endocíclicos, Cicloadição [2+2], Baeyer-Villiger, Esteletamida.
- Valle, M. S.; Braga, R. M. *Síntese de um Anel Azepínico a partir do D-Glucitol* na 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), **2000**, Poços de Caldas-MG. Livro de Resumos: Vol. 2., QO-053. *Palavras-chave*: Azepinos, D-glucitol, azaaçúcares.
- Valle, M. S.; Almeida, M. V.; Cleophax, J.; Batistele, M. C. B. *Síntese de Aminociclitóis, Potenciais Ligantes para a Preparação de Novos Complexos de Platina* na 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), **1998**, Poços de Caldas-MG. Livro de Resumos, 1998. Vol. 2, QO-120. *Palavras-chave*: Anticâncer, Aminociclitóis, Complexos de platina.
- Valle, M. S.; Paula, J. J.; Hyaric, M. L.; Almeida, M. V. *Síntese de derivados do furfural condensados com carboidratos, potenciais agentes antibacterianos e/ou tripanossomicida* no 10º Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química (SBQ-MG), **1996**, Viçosa-MG. Livro de Resumos: p.130. *Palavras-chave*: Antibacterianos, Carboidratos, Nitrofuranos.

Resumo

Aplicações de Reações de Cicloadição [2+2] Envolvendo Enecarbamatos Endocíclicos de Cinco Membros e Cetenos.

O presente trabalho explorou as reações de cicloadição [2+2], envolvendo enecarbamatos e cetenos, na preparação de análogos estruturais de produtos naturais de relevantes atividades biológicas.

A primeira parte do projeto de doutorado consistiu na obtenção de duas moléculas-alvo quirais, a indolizidina **76** e a pirrolizidina **75**, ambas triidroxiladas, relacionadas estruturalmente com os alcalóides da família das Alexinas. O enecarbamato endocíclico quiral **68**, preparado em 5 etapas a partir da L-prolina ou em 4 etapas a partir do L-ácido piroglutâmico, foi submetido a reações de cicloadição [2+2] com haloalquilcetenos para fornecer as ciclobutanonas **69** e **70**. O produto de cicloadição **69**, que envolveu o ceteno gerado *in situ* a partir do cloreto de 4-clorobutirila, foi obtido como uma mistura diastereoisomérica equimolar *endo* e *exo*, em 51% de rendimento, no entanto, quando na cicloadição foi empregado o cloreto de 5-clorovalerila, obteve-se apenas o cicloaduto *endo-70* em 81% de rendimento. As ciclobutanonas *endo 69* e **70** foram convertidas nas respectivas lactonas regioisoméricas **71** e **72**, em altos rendimentos. Os intermediários tricíclicos **73** e **74** foram construídos a partir de **71** e **72**, respectivamente, após a remoção do grupos Boc e *terc*-Bu, seguido de ciclização intramolecular. A redução com LiAlH₄ em THF sob refluxo do triciclo **74** levou-nos a obtenção dos triol-alvo **76** (8 etapas, 15% de rendimento global). O produto de redução do triciclo **73** com LiAlH₄ em 1,4-dioxano não foi isolado.

Na segunda parte do plano de trabalho, visamos à obtenção do esqueleto indolizidínico dos alcalóides Esteletamidas, que são extraídos de esponjas marinhas do gênero *Stelletta*. Em nossa estratégia sintética inicial, a etapa-chave passa pela aminólise da lactona tricíclica **116**, intermediário comum em várias das estratégias investigadas, a qual levou à respectiva hidroxiamida **117** obtida em 50% de rendimento através da técnica de microondas. Este experimento não se mostrou reprodutível. Em outra abordagem sintética, a desoxigenação dos tiocarbamatos **129** e **130** pelo método de redução radicalar de Barton não nos levaram a resultados promissores. As tentativas de remoção da hidroxila secundária do intermediário avançado **143** se mostraram insatisfatórios, impedindo o prosseguimento desta projeto.

Abstract

[2+2] Cycloadditions of Endocyclic Enecarbamates to Ketenes.

Synthetic Applications.

The present work explored the [2+2]cycloaddition of endocyclic enecarbamates to ketenes for the synthesis of analogues of natural products of biological relevance.

The first part of this doctoral thesis encompasses the synthesis of two chiral compounds, the indolizidine **75** and the pyrrolizidine **74**, both trihydroxylated analogues which are structurally related to the alexines. The quiral endocyclic enecarbamate **68**, prepared in 5 steps from L-proline or in 4 steps from L-pirotglutamic acid, was submitted to [2+2]cycloaddition reactions with haloalkylketenes to furnish the cyclobutanones **69** and **70**. For the synthesis of the cycloadduct **69** was utilized the ketene generated *in situ* from 4-chlorobutyl chloride, where was obtained a diastereoisomeric equimolar mixture *endo* and *exo*, in 51% yield, while for the synthesis of the **70**, using 5-chlorovaleryl chloride, was obtained only one diastereoisomeric product *endo* in 81% yield. The cyclobutanones *endo* **69** and **70** were converted in the respective regioisomeric lactones **71** and **72** in high yield. After removing of the groups Boc and *tert*-Bu, and the subsequent intramolecular cyclization, the tricyclic intermediates **73** and **74** were synthesized from **71** and **72**, respectively. Reduction of the tricyclic **74** with LiAlH₄ in THF in reflux gave us the target compound **76** in 8 steps in the overall yield of 15%. **73** was reduced with LiAlH₄ in 1,4-dioxane, but the product was not isolated.

The second part of the doctoral thesis aimed at the synthesis of the marine indolizidine compound steletamide A in racemic form. This class of alkaloids is extracted from the marine sponge *stelletta*. Several of these compounds exhibit antifungal and cytotoxicity activity against K562 epithelial cells. For the first strategy the key step relied on the aminolysis of lactone **116**, a common intermediate in a number of synthetic strategies investigated, which permitted to obtain the hydroxyamide **117** in 50% yield employing microwave irradiation. However, this last transformation was not a reliable one and could not be reproduced in the laboratory. On an alternative approach, deoxygenation of tiocarbamates **129** and **130** were investigated, but did not lead to the desired deoxygenated products. The attempts of deoxygenation of the **143** failed to provide the desired product, which led the interruption of the project.

Sumário

Abreviaturas	xxiii
Índice Geral.....	xxvii
Índice de Tabelas.....	xxvii
Índice Esquemas.....	xxvii
Índice de Figuras	xxxii
Capítulo 1 - <i>Síntese de Análogos de Alexinas Quirais</i>	1
1.1 Introdução.....	3
1.2 Objetivos	14
1.3 Resultados e Discussão	16
1.3.1 Síntese da indolizidina triidroxilada 76	18
1.3.2 Síntese da pirrolizidina triidroxilada 75	28
1.4 Conclusões	33
Capítulo 2 - <i>Estudos Sintéticos Visando a Síntese do Esqueleto Indolizidínico das Esteletamidas</i> ..	35
2.1 Introdução.....	37
2.2 Objetivos	42
2.3 Resultados e Discussão	43
2.4. Conclusões	67
Capítulo 3- <i>Parte Experimental</i>	69
3.1 Material e Métodos.....	70
3.2 Índice de Compostos	72
3.3 Preparação dos Compostos dos Capítulos 1 e 2.....	77
3.4 Espectros.....	115

Abreviaturas

v: número de onda	ent: enantiômero
(+)-DIPT: (+)-L-tartarato de diisopropila	eq.: equivalente(s)
9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano	ESI-MS: <i>Electron-Spray Ionization Mass Spectrometry</i>
AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrila	HMPA: hexametilfosforamida
Boc: <i>tert</i> -butoxicarbonil	HOMO: <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
Boc₂O: di- <i>tert</i> -butildicarbonato	IBX: ácido 2-iodoxibenzóico
BV: Baeyer-Villiger	IV: Infravermelho
Cbz: benziloxicarbonil	LiHMDS: hidreto de hexametildissalazida
CCD: Cromatografia em Camada Delgada	lit.: literatura
CT: Ciclização Transanelar	LiOTf: triflato de lítio
CT: “interação de transferência de carga”	LUMO: <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
DEPT: <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>	m-CPBA: ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
DCC: dicicloexilcarbodiimida	MOM: metoximetil
DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	MsCl: cloreto de mesila
DIAD: azodicarboxilato de diisopropila	NMO: <i>N</i> -metilmorfolina
Diazald[®]: <i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluenosulfonamida	PE: ponto de ebulição
Dibal-H: hidreto de diisobutilalumínio	PF: ponto de fusão
DIC: diisopropilcarbodiimida	PMB: <i>p</i> -metoxibenzila
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	<i>p</i>-TsOH: ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
DMAP: 4-dimetilaminopiridina	Ra-Ni: Raney-Níquel
DME: 1,2-dimetoxietano	RCM: <i>Ring-Closing Metathesis</i>
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	R_f: fator de retenção
DMP: 2,2-dimetoxipropano	RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
ed: excesso diastereoisomérico	RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
EMAR: Espectrometria de Massas de Alta Resolução	

RNA: ácido ribonucléico	TFAA: anidrido trifluoracético
SOCl₂: cloreto de tionila	THF: tetraidrofurano
t.a.: temperatura ambiente	TMDACl: cloreto de tetrametilfosforodiamidila
TBAB: brometo de tetrabutilamônio	TMSCl: cloreto de trimetilsilila
TBDPSCI: cloreto de <i>terc</i> -butildifenilsilila	TOM: Teoria dos Orbitais Moleculares
TBSCI: cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila	TrCl: cloreto de tritila
TBSOTf: triflato de <i>terc</i> -butildimetilsilila	UV: ultravioleta
TCDI: tiocarbonildiimidazol	
TFA: ácido trifluoracético	

Símbolos e abreviaturas utilizados nas atribuições dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN):

s: simpleto	q: quarteto
sl: simpleto largo	quint: quinteto
d: duplete	sext: sexteto
dl: duplete largo	qa: quarteto aparente
dt: duplo tripleto	m: multiplete
dd: duplete duplo	Cq: carbono quaternário
ddd: duplo duplete duplo	J: constante de acoplamento
t: tripleto	ppm: partes por milhão
ta: tripleto aparente	δ: deslocamento químico
td: triplo duplete	Hz: Hertz

Observação: A descrição das atribuições está organizada na seguinte ordem: deslocamento químico; multiplicidade; constante de acoplamento; “CH_n” pertencente ao respectivo sinal; número de hidrogênios ou carbonos. Não necessariamente estão colocados todos os itens mencionados.

Índice Geral

Índice de Tabelas

Tabela 1: Tentativas de aminólise da lactona tricíclica 116	44
Tabela 2: Tentativas de desoxigenação de 129 e 130	53
Tabela 3: Tentativas de aminólise de 115	60

Índice de Esquemas

Esquema 1: Síntese da (\pm)-1-epiaustralina (10)	7
Esquema 2: Síntese da (+)-1,7-diepiaustralina (37)	9
Esquema 3: Síntese da (-)-7-epiaustralina (46)	11
Esquema 4: Síntese da 2- <i>O</i> -benzil-7-desoxialexina (67)	12
Esquema 5: Análise retrossintética para a obtenção dos compostos-alvo 75 e 76	15
Esquema 6: Preparação do enecarbamato (-)- 68 a partir da L-prolina.	16
Esquema 7: Preparação do enecarbamato (-)- 68 a partir do L-ácido piroglutâmico	17
Esquema 8: Preparação da ciclobutanona <i>endo</i> - 70	18
Esquema 9: Proposta mecanística para a cicloadição [2+2] envolvendo 68 e o cloroalquilceteno	23
Esquema 10: Obtenção da lactona 72	23
Esquema 11: Mecanismo de oxidação de Baeyer-Villiger	24
Esquema 12: Obtenção do triciclo 74	26
Esquema 13: Reação de ciclização intramolecular para a obtenção de 74	27
Esquema 14: Obtenção do triol 76	28
Esquema 15: Obtenção das ciclobutanonas <i>endo</i> e <i>exo</i> - 69	28
Esquema 16: Obtenção de uma mistura regioisomérica de lactonas.....	30
Esquema 17: Tentativas de obtenção da pirrolizidina 73 e do seu derivado triacetilado 81	32
Esquema 18: Síntese enantiosseletiva de (+)- 93	38
Esquema 19: Síntese da <i>ent</i> - 82	39
Esquema 20: Obtenção do aminoálcool 99	39

Esquema 21: Síntese da (1 <i>S</i> , 8 <i>aR</i>)-(1-aminometil)indolizidina (-)- 93	40
Esquema 22: Síntese total da (-)-Esteletamida B (83)	40
Esquema 23: Síntese da (1 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1-(aminometil)indolizidina (-)- 93	41
Esquema 24: Análise retróssintética para a síntese da 1-(aminometil)indolizidina (±)- 93	42
Esquema 25: Obtenção da lactona tricíclica (±)- 116	43
Esquema 26: Hidroxiamidas obtidas por Kelly <i>et alli</i>	45
Esquema 27: Tentativa de aminólise de 116	46
Esquema 28: Mecanismo de adição-eliminação da lactona tricíclica 116	47
Esquema 29: Proposição sintética para obtenção de 104	47
Esquema 30: Tentativas de abertura da lactona 116 pelo carbono carbinólico	48
Esquema 31: Proposta sintética para a obtenção de 93	48
Esquema 32: Tentativa de obtenção da hidroxiolefina 123	49
Esquema 33: Rota sintética proposta para a obtenção de 93	50
Esquema 34: Obtenção dos intermediários monoprotetidos 127	50
Esquema 35: Proposta de preparação de (±)- 104 a partir de 128	51
Esquema 36: Mecanismo de desoxigenação radicalar de um tiocarbamato	51
Esquema 37: Obtenção do tiocarbamato 129	52
Esquema 38: Obtenção do tiocarbamato 130	54
Esquema 39: Tentativa de aumentar a solubilidade de 130	54
Esquema 40: Desoxigenação de 133 ao derivado nucleosídeo 134 empregando H ₃ PO ₂	55
Esquema 41: Hidrólise do tiocarbamato 130	56
Esquema 42: Obtenção de 104	56
Esquema 43: Seqüência sintética proposta para a obtenção de 93	57
Esquema 44: Tentativa de oxidação de 131	58
Esquema 45: Seqüência sintética para a obtenção de hidroxiamidas.....	58
Esquema 46: Tentativa de obtenção de 136	59
Esquema 47: Tentativas de obtenção do produto sililado 141	61
Esquema 48: Proposta sintética para a obtenção de (±)- 93	62
Esquema 49: Preparação da ciclobutanona 139	62
Esquema 50: Preparação da lactona 140	63

Esquema 51: Redução da lactona 140	63
Esquema 52: Preparação do monossililado 143	63
Esquema 53: Obtenção do tiocarbamato 144	64
Esquema 54: Tentativa de obtenção do produto desoxigenado 145	64
Esquema 55: Sínteses do (+)- β -Elemeno e do (+)-Fuscol.....	65
Esquema 56: Tentativa de obtenção do álcool 148	65
Esquema 57: Tentativa de obtenção do fosforamido 150	66

Índice de Figuras

Figura 1: Os APs 1 e 2	3
Figura 2: Bases necínicas 3-6	4
Figura 3: Alcalóides da família das alexinas.....	5
Figura 4: Alcalóides indolizidínicos hidroxilados 11 e 12	6
Figura 5: Aplicações de reações de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos e cetenos.....	14
Figura 6: Diferenças de multiplicidade e de deslocamento químico para H _a	19
Figura 7: Orbitais moleculares do cetenófilo e do ceteno.....	20
Figura 8: (a) O mecanismo $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ não é permitida pela conservação de simetria de orbitais; (b) Mecanismo $[\pi 2_s + \pi 2_a]$	21
Figura 9: Modelo proposto por Baldwin <i>et alli</i>	21
Figura 10: Representação gráfica do mecanismo de cicloadição [2+2] denominado <i>dual one-center frontier-orbital</i>	22
Figura 11: Comparação de dados espectrocópicos da lactona regioisomérica 72 com a <i>N</i> -Boc-lactona de Gaissman-Waiss.....	24
Figura 12: Intermediário de Criegge para os cicloadutos <i>endo</i>	25
Figura 13: Mistura epimérica de 69	29
Figura 14: Estrutura cristalográfica da lactona 71	31
Figura 15: Esteletamidas 82-84	37

Capítulo 1

Síntese de Análogos de Alexinas Quirais

1.1 Introdução

Os alcalóides pirrolizidínicos (AP) constituem uma importante classe de produtos naturais de larga distribuição na natureza, ocorrendo predominantemente em plantas¹. Estes alcalóides são formados por um ácido carboxílico (ácidos necínicos) e por uma base necínica. As bases necínicas são pirrolizidinas hidroxiladas que possuem como característica estrutural um substituinte hidroximetil no carbono 1 (C-1). Os APs podem se apresentar na forma de lactonas macrocíclicas ou de ésteres alifáticos, tais como a Senecionina (**1**)² (figura 1), encontrada na planta *Senecio brasilienses*, popularmente chamada de “Flor das Almas” ou “Margaridinha”, a qual é utilizada em medicina tradicional no tratamento de processo antiinflamatório, e a Indicina *N*-óxido (**2**) (figura 1), presente nas árvores da espécie *Messerschmidia argentea*, que tem sido relatada como potente agente carcinogêncio e antineoplásico³.

Alcalóides Pirrolizidínicos

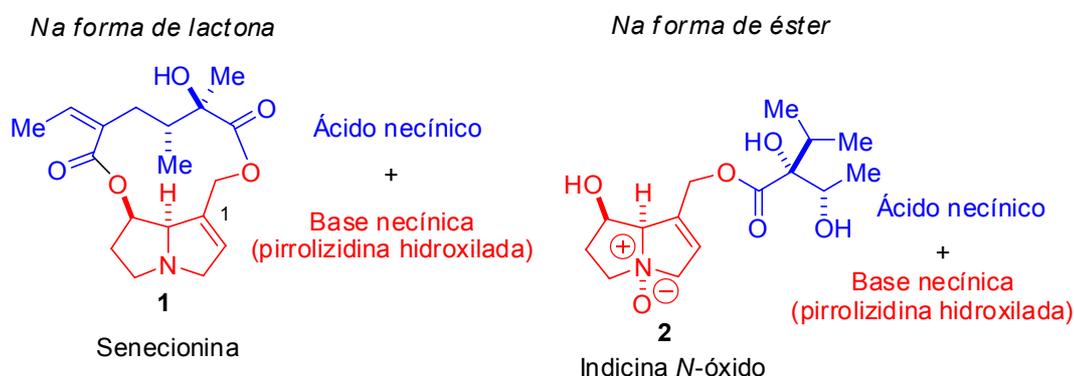


Figura 1: Os APs **1** e **2**.

¹ a) Waterman, P. G.; *The Alkaloids*; G. A. Cordell Ed.; Academic Press: Nova Iorque, 1998. b) Mattocks, A. R.; *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*; Academic Express: London, 1986. c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458-475.

² Toma, W.; Trigo, J. R.; de Paula, A. C. B.; Brito, A. R. M. S. *J. Ethnopharm.* **2004**, *95*, 345-351.

³ Kim, H. Y.; Stermitz, F. R.; Molyneux, R. J.; Wilson, D. W.; Taylor, D.; Coulombe, R. A. Jr. *Toxicol. Appl. Pharm.* **1993**, *122*, 61-69.

Com relação à atividade biológica das bases, muitas delas são conhecidas por apresentarem diversificadas e pronunciadas atividades farmacológicas, atuando em processos tais como infecções virais e microbianas, diabetes, metástases e outras desordens metabólicas.

Alguns exemplos de bases necínicas estão mostrados na figura 2. A (-)-platinecina (**3**)^{1c} e a (+)-retronecina⁴ (**4**), exibem severa hepatotoxicidade, contudo seus derivados insaturados- Δ 1,2 tem encontrado uso clínico. O alcalóide **4** compõe a base dos APs **1** e **2** da figura 1. A (-)-rosmarinecina (**5**)⁵ é a base necínica mais oxigenada dos exemplos citados, contendo uma hidroxila adicional em C-2, enquanto os substituintes da (-)-hastanecina⁶ (**6**) possuem uma relação *cis* em relação ao hidrogênio da fusão dos anéis.

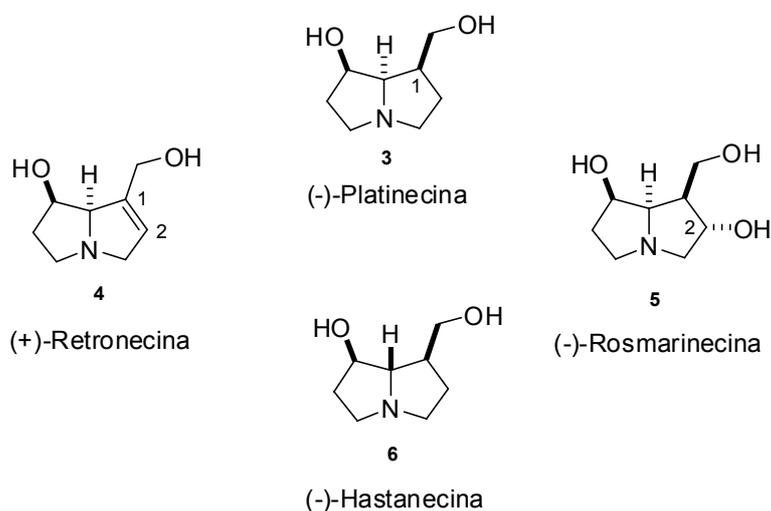


Figura 2: Bases necínicas **3-6**.

Nos últimos anos, uma outra categoria de alcalóides relacionada estruturalmente com as bases necínicas, foi descrita como *Alexinas*⁷. Estas substâncias são representadas pelo alcalóide

⁴ Berry, D. L.; Schoolfs, G. M.; Molyneux, R. J. *J. Nat. Toxins* **1996**, *5*, 7-24.

⁵ Hartmann, T.; Witte, L.; *Alkaloids: Chemical & Biology Perspectives*; Pelletier, S. W. Ed.; Pergamon: Oxford, 1995; vol. 9, p. 155.

⁶ Konovalov, V. S.; Menshikov, G. P. *Zh. Obshch. Khim.* **1945**, *15*, 328.

⁷ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.

de mesmo nome (alexina (7), figura 3) e tem atraído grande atenção da comunidade científica por serem excelentes inibidores de glicosidases. A alexina (7), assim como a australina (8), exibem alta atividade antiviral, as quais foram patenteadas devido à alta atividade anti-HIV (figura 3)⁸.

Ainda na figura 3, estão apresentados outros dois alcalóides desta categoria: a casuarina⁹ (9), que ocorre em folhas e cascas da *Eugenia jambolana* e é tradicionalmente usado no tratamento de diabetes na Índia, e a 1-epiaustralina (10), produzida pela planta *Castanospermum australe*. O alcalóide 10 se apresenta como inibidor de α -glicosidases (50% de inibição para a amiloglicosidase a 26 μ M, enquanto para β -glicosidases e α -manosidases, a inibição ocorreu em níveis milimolares)^{10,11}.

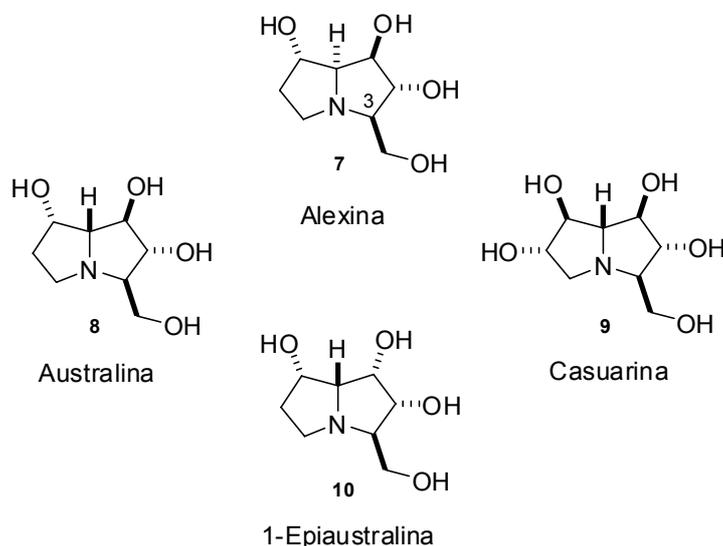


Figura 3: Alcalóides da família das alexinas.

⁸ Winchester, B.; Aldaher, S.; Carpenter, N. C.; Dibello, I. C.; Choi, S. S.; Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J. *Biochem. J.* **1993**, *290*, 743-749.

⁹ Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Lilley, P. M. D.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849-7852.

¹⁰ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, L. E.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111-114.

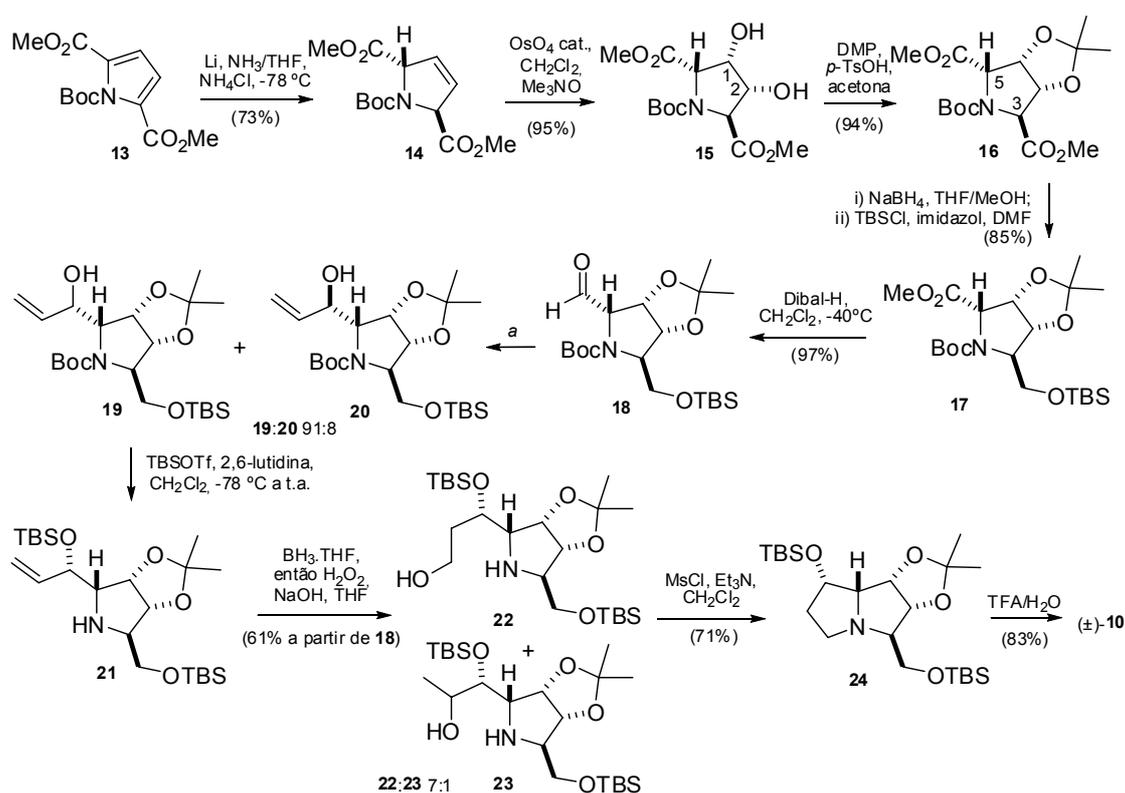
¹¹ Harris, C. M.; Harris, T. M.; Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5685-5688.

Em foco com os nossos objetivos sintéticos, foram selecionadas três sínteses representativas relacionadas com as alexinas e que serão ilustradas a seguir.

A primeira delas é a síntese mais recente até o momento (2004), demonstrando a atualidade do assunto¹⁵. A segunda se destaca pela versatilidade da estratégia sintética na qual pode-se construir, virtualmente, um grande número de compostos pertencentes às alexinas¹⁶. A terceira e última síntese explora, de maneira bastante criativa, reações de metáteses de olefinas e de ciclização transanelar¹⁷.

Síntese da (±)-1-Epiaustralina (10); Donohoe & Sintim¹⁵

Donohoe e Sintim relataram a síntese da (±)-1-epiaustralina (10), utilizando o composto 14, obtido em 73% de rendimento em escala de multigramas, através de uma redução de Birch diastereoisomérica do pirrol deficiente de elétrons 13 (esquema 1).



^a brometo de vinilmagnésio, t.a. (19:20 91:8), rend. quantitativo; $\text{TiCl(Oi-Pr)}_3, -78^\circ\text{C}$ (19:20 100:0), 29%.

Esquema 1: Síntese da (±)-1-epiaustralina (10).

¹⁵ Donohoe, T. J.; Sintim, H. O. *Org. Lett.*, **2004**, *12*, 2003-2006.

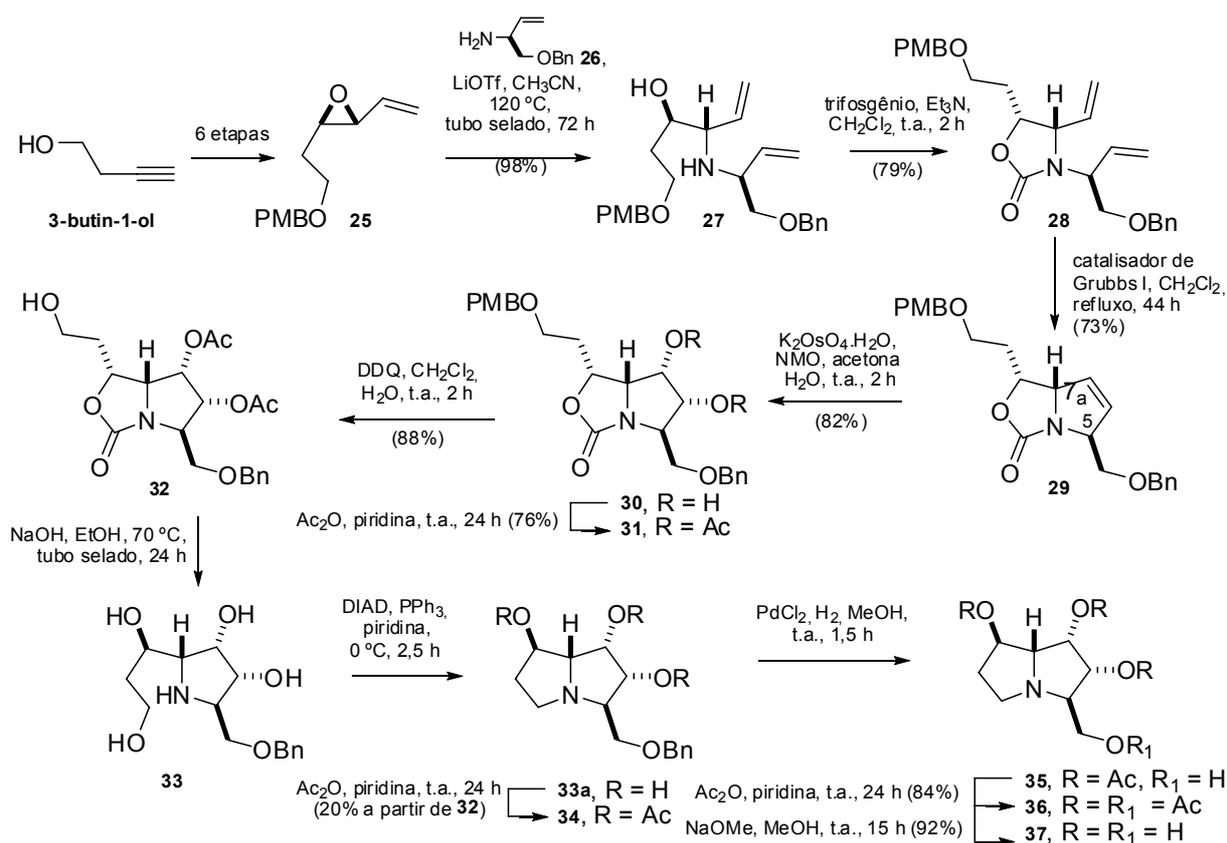
¹⁶ Tang, M. Y.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7818-7824.

¹⁷ White, J. D.; Hrcniar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.

A olefina **14** foi diidroxilada com o emprego de tetróxido de ósmio (OsO₄), trietilamina-*N*-óxido (Me₃NO) em CH₂Cl₂, introduzindo os centros estereogênicos em C-1 e C-2. Após a proteção do diol **15** usando 2,2-dimetoxipropano (DMP), ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) em acetona para fornecer o acetonídeo **16**, o produto **17** pôde ser acessado através da redução regioseletiva do diéster **16**, utilizando boroidreto de sódio (NaBH₄) em metanol, seguida da proteção do álcool formado com *tert*-butildimetilsilila (TBS). A redução seletiva da função éster metílico em C-3 com relação ao éster em C-5 pode ser explicada pela relação estereoquímica *cis* deste último com o acetal, já que este o deixa mais impedido estericamente. O aldeído **18** foi obtido após redução de **17** com hidreto de diisobutilalumínio (Dibal-H) em CH₂Cl₂ na temperatura controlada de -40 °C. O produto de adição à carbonila, o álcool alílico **19**, foi alcançado através do uso de triisopropóxido de viniltitânio à -78 °C, com total controle diastereosseletivo, porém em 29% de conversão. O mesmo produto também pôde ser obtido em alta seletividade (91:8 para **19:20**, respectivamente), conduzida pela adição do brometo de vinilmagnésio à temperatura ambiente, desta vez com completa conversão. Em seguida, o grupo protetor Boc de **19** foi removido simultaneamente com a proteção do álcool com TBS, pelo emprego de TBSOTf e 2,6-lutidina, para formar a amina **21**. A redução de **21** com 2 equivalentes de BH₃·THF forneceu uma mistura de 7:1 dos regioisômeros **22** e **23**, respectivamente, que não puderam ser separados por coluna cromatográfica. A mesilação desta mistura com cloreto de mesila (MsCl) e Et₃N em CH₂Cl₂ levou ao produto de ciclização intramolecular **24**, o qual foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA), para remover os grupos protetores e fornecer o produto natural (±)-**10** em 83% de rendimento.

Síntese da (+)-1,7-Diepiaustralina (37) e da (-)-7-Epiaustralina (46); Pyne & Tang¹⁶

A síntese de outros dois alcalóides da família da alexina, a (+)-1,7-diepiaustralina (37) e a (-)-7-epiaustralina (46), foram realizadas de forma assimétrica por Pyne e Tang (esquemas 2 e 3).



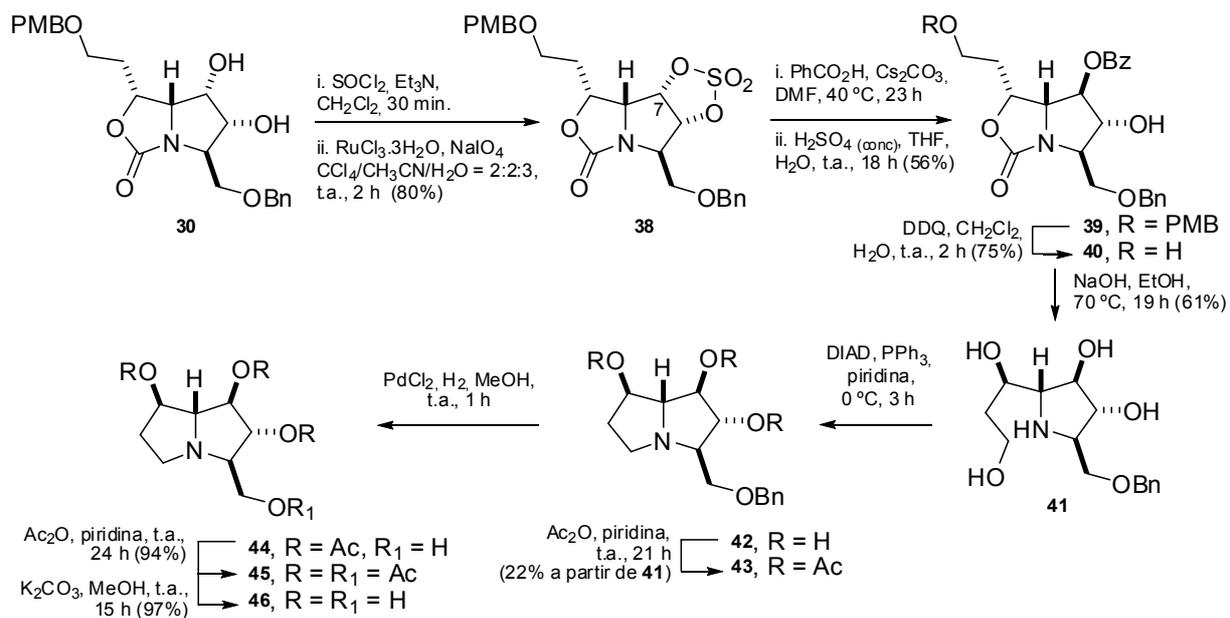
Esquema 2: Síntese da (+)-1,7-diepiaustralina (37).

Através da estratégia sintética deste trabalho, diferentes 1,2-aminoálcoois podem ser obtidos pela aminólise de epóxido vinílico quiral, tal como 25 (esquema 2), o qual pode ser produzido em todas as configurações possíveis, com uma amina alílica quiral (com estereoquímica *R* ou *S*), como 26. As possíveis combinações destes reagentes, levando-se em conta os aspectos regio e diastereosseletivos, possibilita a obtenção de vários estereoisômeros da alexina (5), demonstrando a grande versatilidade desta estratégia sintética.

A reação de substituição nucleofílica regioseletiva envolvendo 25 e 26, na presença de triflato de lítio (LiOTf), acetonitrila (CH₃CN) em tubo selado à 120 °C, forneceu o aminoálcool 27 em excelente rendimento (98%) (esquema 2).

O tratamento de **27** com trifosgênio, Et₃N em CH₂Cl₂, levou a formação da oxazolidinona **28** em 79% de rendimento. Na etapa seguinte, a metátase de olefinas envolvendo **28** foi bem sucedida na presença do catalisador de Grubbs de primeira geração - dicloreto de benzilidenobis(tricicloexilfosfina) de rutênio(IV), o que possibilitou o isolamento do biciclo **29** em 73% de rendimento. Uma vez sintetizado **29**, a olefina deste substrato foi submetida às condições de diidroxilação (osmato de potássio hidratado - K₂OsO₄·H₂O, *N*-metilmorfolina - NMO, acetona e H₂O), o que conduziu ao diol **30** como um único diastereoisômero. A aproximação exclusiva do reagente de ósmio pela face α pode ser racionalizada pela presença do hidrogênio H-7a, localizado na posição pseudoaxial, e do grupo em β-C-5-benziloximetil, deixando a face β mais impedida estericamente. A obtenção do esqueleto pirrolizidínico triacetilado **34** foi realizada após quatro etapas a partir do diol **30**: acetilação de **30** ao diacetato **31**; remoção do grupo protetor PMB (*p*-metoxibenzil) com DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), CH₂Cl₂, H₂O, t.a., 2 h; clivagem da função oxazolidinona de **32**, para se obter o aminoálcool **33**; ciclização intramolecular de **33** nas condições de Mitsunobu (azodicarboxilato de diisopropila - DIAD, PPh₃, piridina, 0 °C, 2,5 h) para levar biciclo **33a**, o qual foi seguido de acetilação (rendimento global de 20 %). Após uma seqüência de reações de proteção e desproteção, o alcalóide (+)-**37** foi obtido em 77% de rendimento (3 etapas a partir de **34**).

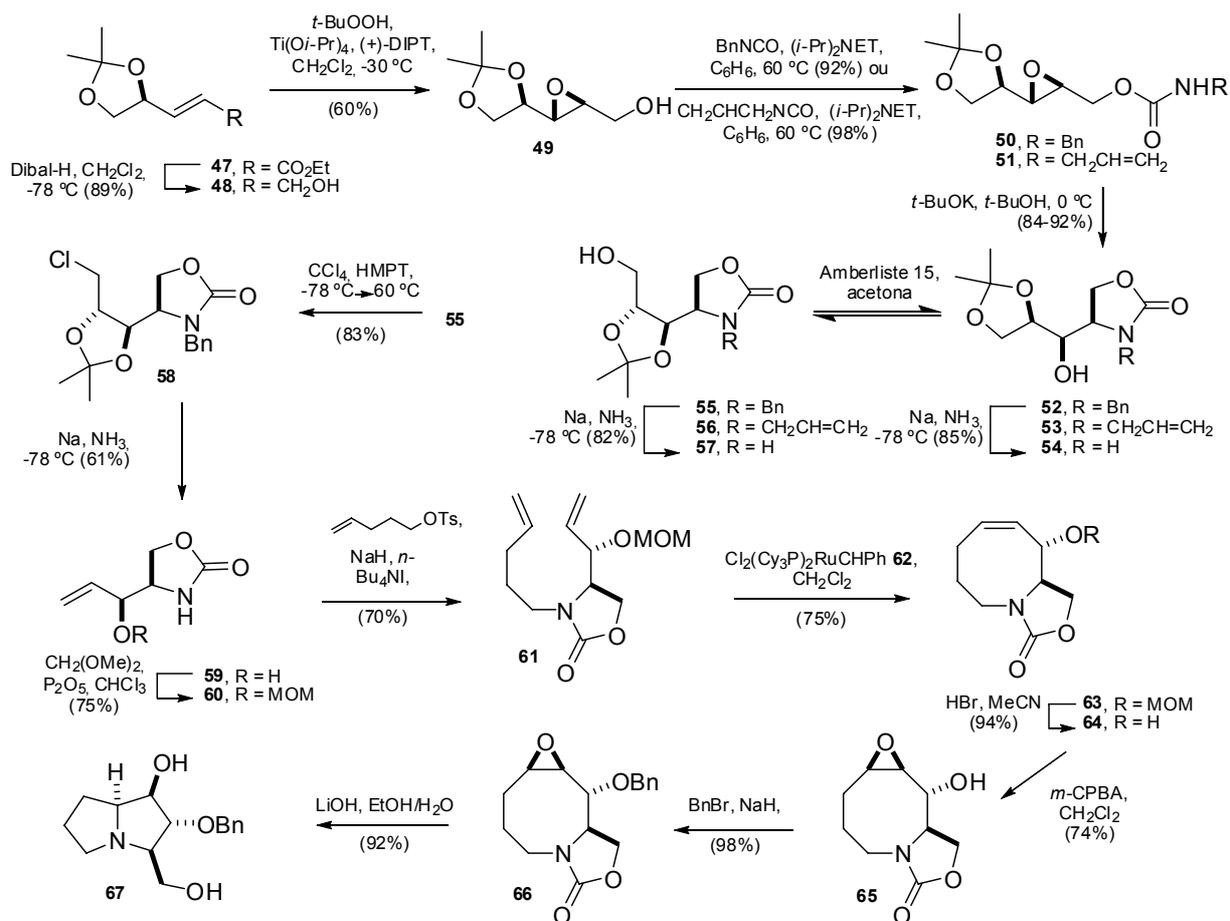
A síntese de (-)-**46** iniciou-se com o tratamento do diol **30**, intermediário utilizado na rota anterior, com cloreto de tionila (SOCl₂), Et₃N e CH₂Cl₂ seguido de oxidação na presença de rutênio catalítico, o que levou a formação do sulfato cíclico **38** (esquema 3). O ataque nucleofílico regioseletivo do benzoato de céσιο gerado *in situ* ao anel *S,S*-dioxodioxantiol permitiu a inversão do centro estereogênico em C-7. O tetrol **41**, obtido após clivagem oxidativa do grupo PMB e hidrólise da oxazolidinona (NaOH, EtOH, 70 °C, 19 h), foi ciclizado nas condições de Mitsunobu (DIAD, PPh₃, piridina, 0 °C, 3 h) para gerar o esqueleto pirrolizidínico **42**. O desfecho desta síntese foi semelhante daquela descrita anteriormente, envolvendo uma seqüência de proteções e desproteções a partir de **42** para se obter o produto final (-)-**46**.



Esquema 3: Síntese da (-)-7-epiaustralina (46).

2-*O*-benzil-7-desoxialexina (67); White & Hrcnciar¹⁷

Uma interessante abordagem sintética para a preparação da australina (+)-**8**, assim como do seu derivado, a 2-*O*-benzil-7-desoxialexina (**67**), foi desenvolvida por White e Hrcnciar (esquema 4). Esta estratégia envolve duas transformações-chave: Metátese de olefinas (RCM - *Ring-Closing Metathesis*) e Ciclização Transanelar (CT).



Esquema 4: Síntese da 2-*O*-benzil-7-desoxialexina (**67**).

No esquema 4 está apresentada a rota sintética de acesso ao composto-alvo **67**. O álcool alílico **48**, obtido a partir da redução do éster α,β -insaturado **47**, sofreu epoxidação assimétrica de Sharpless na presença de (+)-L-tartarato de diisopropila - (+)-DIPT - produzindo o epoxiálcool **49**. O tratamento de **49** com benzilisocianato ou alilisocianato produziu os carbamatos **50** e **51**, respectivamente, os quais sofreram abertura regioseletiva intramolecular quando reagiram com *tert*-butóxido de potássio em *tert*-butanol, fornecendo as oxazolidinonas **52** e **53**, nesta ordem. O

N-benzilacetal **55** se mostrou o produto mais conveniente da equilibração com Amberlist 15 dentre os substratos testados (**52**, **53** e **54**), mesmo sendo obtido na proporção de 2:1 (**55**:**52**), pois pode ser reciclado e apresenta melhores rendimentos com relação aos demais. Uma das olefinas presentes no intermediário-chave **61** foi então construída a partir da conversão de **55** ao cloroacetal **58** que, por sua vez, foi reduzido com Na e NH₃ a -78 °C, fornecendo o álcool alílico **59** em 51% para as duas etapas. Com a proteção de **59** com metoximetil (MOM), a outra porção olefínica foi introduzida na alquilação de **60** com 4-penteniltosilato, utilizando NaH na presença do catalisador de transferência de fase Bu₄NI. Com o dieno **61** preparado, a RCM foi realizada satisfatoriamente com o uso do catalisador de Grubbs de segunda geração **62**, para se obter o azacicloocteno **63**. A epoxidação de **63** pela face β ocorreu em razão da preferência de conformação do substrato, onde coloca a ligação dupla ortogonal ao substituinte da função alílica (OMOM), realizando, deste modo, uma epoxidação *anti*. Todavia, não foi possível a remoção do MOM sem deixar o epóxido intacto. A inversão da seqüência de epoxidação-proteção permitiu a solução do problema. Assim, a remoção de MOM produziu o respectivo álcool **64** em rendimento quantitativo, o qual sofreu epoxidação para fornecer **65** como um único produto. As tentativas de obtenção do esqueleto pirrolizidínico em *one-pot*, que envolveria a remoção da oxazolidinona e o ataque transanelar do nitrogênio ao epóxido, foram insatisfatórias devido à presença da hidroxila livre. O problema foi contornado quando o álcool foi protegido com benzil (Bn) e o produto benzilado **66** ciclizou na presença de LiOH em EtOH/H₂O em alto rendimento para formar o éter benzílico (-)-**67**. Ainda neste trabalho, semelhante rota sintética permitiu a obtenção da Australina (+)-**(8)**.

1.2 Objetivos

Em virtude da grande importância biológica, farmacológica e sintética dos compostos da família da alexina, o objetivo deste trabalho consiste em estender a metodologia de cicloadição [2+2] desenvolvida em nosso grupo de pesquisas, na preparação de análogos da alexina enantiomericamente puros.

A metodologia de cicloadição [2+2]

A reação de cicloadição [2+2] permite a formação de duas ligações carbono-carbono simultâneas nas posições α e β da pirrolidina, fazendo esta reação versátil e atraente em estratégias em síntese orgânica. Em nosso grupo de pesquisa tem sido demonstrada a potencialidade desta reação envolvendo enecarbamatos endocíclicos de cinco membros e cetenos, através da aplicação desta reação na síntese de alcalóides e de *N*-heterociclos (figura 4).^{18,19,20,21,22}

Aplicações da Cicloadição [2+2] entre Enecarbamatos e Cetenos

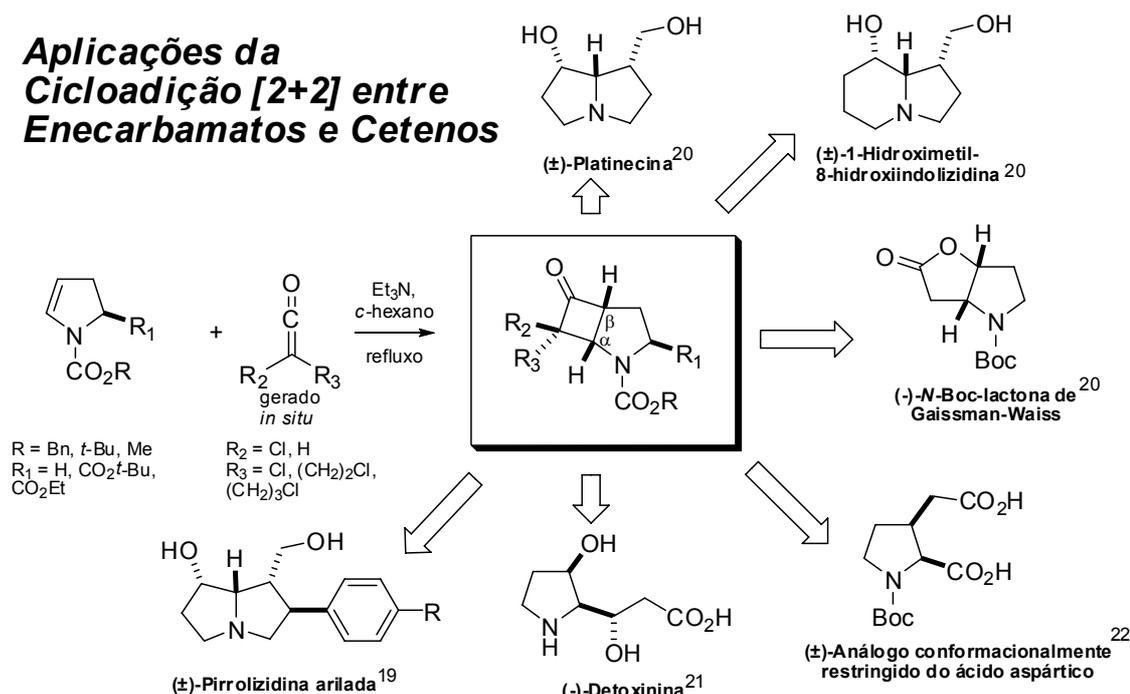


Figura 5: Aplicações de reações de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos e cetenos.

¹⁸ Ambrósio, J. C. L.; Santos, R. H. de A.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 27-38.

¹⁹ de Oca, A. C. B. M.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003**, *10*, 390-403.

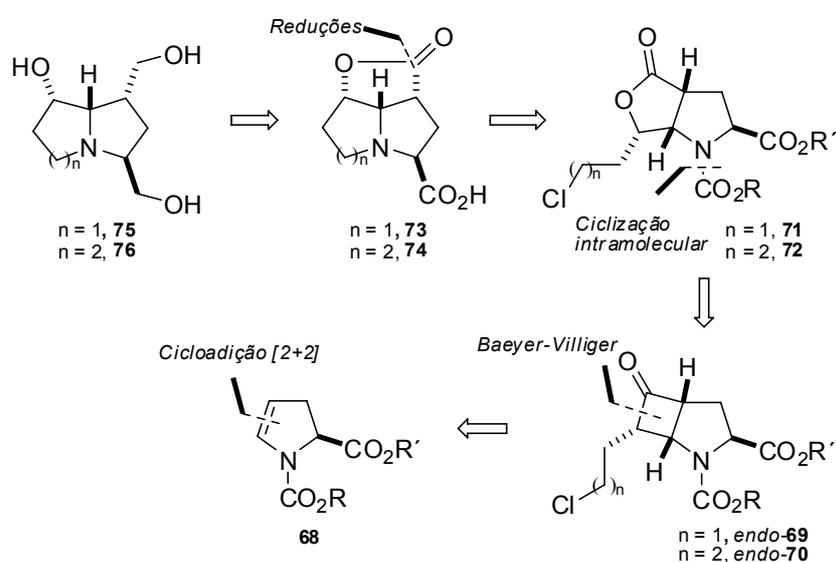
²⁰ de Faria, A. R.; Carvalho, E. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109-5112.

²¹ Lima, M. A. S. *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 1999.

²² Carpes, M. J. S.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. D. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1869-1872.

Estratégia Sintética

A análise retrossintética do presente trabalho está ilustrada no esquema abaixo (esquema 5). As reações de cicloadição [2+2] envolvendo o enecarbamato endocíclico quiral **68** com alquilcetenos devem levar às correspondentes ciclobutanonas diastereoisoméricas *endo*-alquílicas **69** e **70**. Durante esta reação de cicloadição [2+2], a presença de um substituinte volumoso na função carbóxi do enecarbamato deverá conduzir a aproximação do alquilceteno à face contrária em que este grupo se encontra. As ciclobutanonas *endo*-**69** e *endo*-**70** sofreriam oxidação de Bayer-Villiger para fornecer as correspondentes lactonas regioisoméricas **71** e **72** que, por sua vez, seriam hidrolisadas e ciclizadas para produzir os triciclos **73** e **74**, respectivamente. A redução dos triciclos nos permitiria obter interessantes análogos estruturais da alexina, os trióis pirrolizidínico **75** e indolizidínico **76**. Além de possuírem o grupamento hidroximetil em C-3 das alexinas, ambos têm substituintes hidrometil em C-1 como nas bases necínicas. O triol **76** é semelhante a outro triol indolizidínico natural, a swainsonina (**12**).

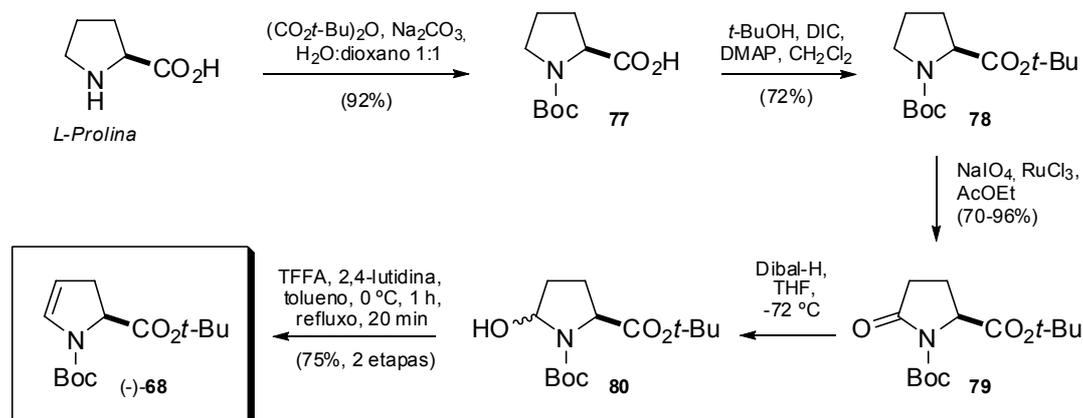


Esquema 5: Análise retrossintética para a obtenção dos compostos-alvo **75** e **76**.

1.3 Resultados e Discussão

Preparação do enecarbamato endocíclico quiral **68**

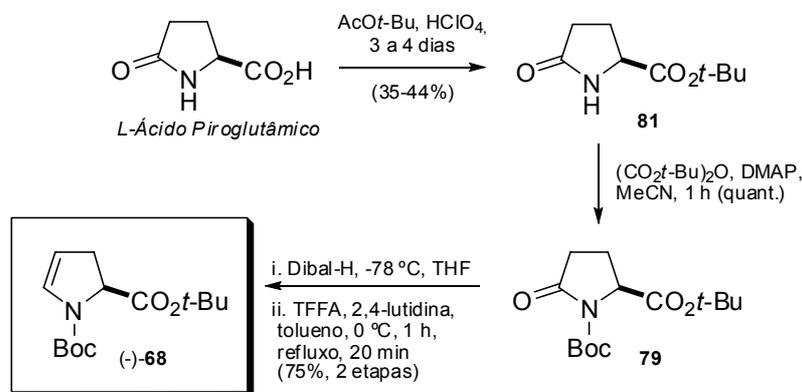
Iniciando o nosso plano de trabalho, o enecarbamato endocíclico quiral **68** foi preparado segundo o protocolo descrito por Ambrósio e Correia¹⁷ e que está apresentado no esquema abaixo (esquema 6).



Esquema 6: Preparação do enecarbamato (-)-**68** a partir da L-prolina.

A primeira reação consistiu na proteção do nitrogênio do anel pirrolínico do aminoácido L-prolina com *tert*-butoxicarbonil (Boc) utilizando-se di-*tert*-butildicarbonato - $(\text{Boc})_2\text{O}$, NaHCO_3 em uma mistura de dioxano e água na proporção de 1:1 (esquema 6). O carbamato **77** foi obtido num rendimento de 92 %. A esterificação do carbamato obtido **77** ao éster **78** foi então efetuado com o álcool *tert*-butilíco usando o agente de condensação diisopropilcarbodiimida (DIC) na presença de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) em CH_2Cl_2 (72 % de rendimento). A lactama **79** foi preparada através da oxidação do éster **78** com rutênio catalítico e periodato de sódio em acetato de etila, o que levou sua formação em rendimentos que variaram de 70 a 96 %. Com a lactama em mãos, procedemos a sua redução através do uso de Dibal-H em THF a -72°C . A mistura de hemiacetais obtida, **80**, foi utilizada sem purificações para a próxima etapa. O enecarbamato **68** foi então obtido através da reação de desidratação de **80** com o emprego de uma solução de anidrido trifluoracético (TFAA) em tolueno, utilizando-se como base 2,4-lutidina. O rendimento para as duas últimas etapas foi de 75%.

Alternativamente, o enecarbamato **68** pôde ser obtido por outra via sintética, em quatro etapas, a partir do L-ácido piroglutâmico (esquema 7).



Esquema 7: Preparação do enecarbamato (-)-**68** a partir do L-ácido piroglutâmico.

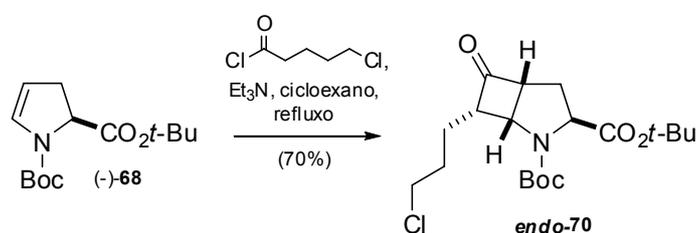
O aminoácido foi esterificado com acetato de *tert*-butila e ácido perclórico em rendimentos que variaram de 35 a 44 %. Obtido o éster *tert*-butílico **78**, o nitrogênio livre foi protegido com Boc (Boc₂O, DMAP e acetonitrila) em rendimento quantitativo em apenas 30 minutos para fornecer a lactama protegida **79**. Os dados espectroscópicos de RMN de ¹H de **79** puderam ser comparados ao da lactama obtida pela primeira rota sintética, mostrando-se idênticos. Embora esta rota seja mais direta, realizada em uma etapa a menos em relação à primeira, o rendimento global foi equivalente (50%). Seguindo as condições de eliminação descritas anteriormente, pode-se, a partir da lactama **79**, acessar o enecarbamato (-)-**68**.

1.3.1 Síntese da indolizidina triidroxilada 76

Cicloadição [2+2]

Uma vez obtido o enecarbamato **69**, iniciamos a reação de cicloadição [2+2] envolvendo este substrato e o ceteno haloalquílico proveniente do cloreto de 5-clorovalerila. Nesta reação visamos obter o cicloaduto de interesse como um único diastereoisômero, onde a aproximação do ceteno deva acontecer em apenas pela face α induzido pela porção éster de **69**. A escolha de **69** para a nossa síntese foi baseada no excelente resultado observado na síntese da *N*-Boc-lactona de Gaissman-Waiss¹⁷, onde o grupamento éster *terc*-butílico do enecarbamato promoveu completa estereosseletividade de face na cicloadição com o dicloroceteno.

De posse destas informações, realizamos a reação de **68** com o haloalquilceteno gerado *in situ* a partir do cloreto de 5-clorovalerila na presença de Et₃N em cicloexano sob refluxo, condições estas descritas para outras reações de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos e alquicetenos^{18,20}. A ciclobutanona *endo*-**70** foi obtida como um único diastereoisômero em 70 % de rendimento (esquema 8).



Esquema 8: Preparação da ciclobutanona *endo*-**70**.

A estereoindução de face promovida pelo grupo *terc*-butil foi excelente, pois não se detectou a formação do outro possível cicloaduto diastereoisomérico.

Um detalhe experimental que vale a pena chamar a atenção é a grande facilidade do ceteno se dimerizar no meio reacional, fazendo-se necessário utilizar um excesso de cloreto de ácido (1,2 equiv.). A dimerização pode ser minimizada adicionando o cloreto de ácido lentamente e respeitando a concentração do meio reacional de 0,08 M.²⁰

A formação da ciclobutanona foi evidenciada pelo seu espectro no infravermelho (IV), onde se pode observar o surgimento de uma banda intensa relativa ao estiramento de sua

carbonila em 1780 cm^{-1} .

Através da análise do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), pudemos observar a presença de dois tripletos em $\delta = 4,68$ e $4,77$ ppm relativos ao acoplamento de H_a com H_b e H_c , de constante de acoplamento $J = 7,32$ Hz (figura 6). Os tripletos estão duplicados devido à presença de rotâmeros dos grupos protetores Boc. As ciclobutanonas da série *exo* possuem em geral a multiplicidade de H_a como um duplete em decorrência ao acoplamento deste ao hidrogênio H_c com deslocamento químico próximo a $4,25$ ppm, o que não foi detectado. Nesta região, no entanto, surge um tripleto pertencente ao hidrogênio H_d ($\delta = 4,23$ ppm, $J = 9,16$ Hz) que está localizado na posição α ao éster *tert*-butílico.

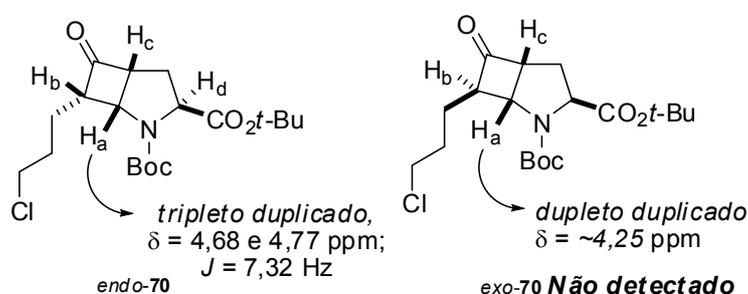


Figura 6: Diferenças de multiplicidade e de deslocamento químico para H_a .

Aspectos mecanísticos

Para melhor compreendermos as razões da formação do diastereoisômero *endo-70* no processo de cicloadição [2+2], vale a pena aqui discutir, em linhas gerais, os principais modelos teóricos desta reação.

O mecanismo de cicloadição [2+2] tem sido objeto de muita discussão e de vários estudos teóricos e sintéticos²³⁻²⁶. A Teoria dos Orbitais Moleculares (TOM) é a mais recorrida para a sua análise. A figura 7 mostra os principais orbitais moleculares envolvidos na cicloadição [2+2] entre um cetenófilo e um ceteno, colocados em ordem crescente de energia.

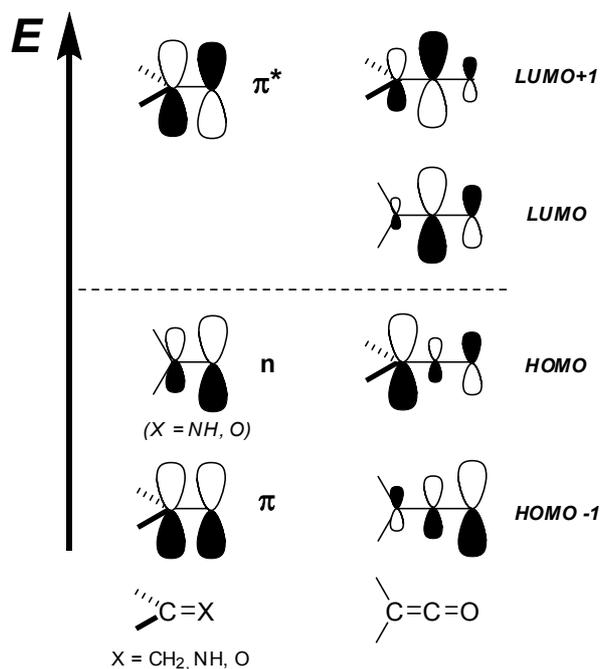


Figura 7: Orbitais moleculares do ceteno e do ceteno.

De acordo com as regras de Woodward e Hoffman²³, para que a reação de cicloadição [2+2] ocorra entre dois alcenos, deverá existir uma aproximação de mesma fase entre os orbitais de fronteira (figura 8-a). A cicloadição [$\pi 2_s + \pi 2_s$] térmica, onde os reagentes se aproximam pela orientação suprafacial, é proibida pela conservação de simetria de orbitais, requerendo um outro arranjo espacial para a combinação entre os lóbulos. Além disso, há uma considerável diferença de energia entre o HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e o LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), o que não favorece a reação. Entretanto, para olefinas ativadas, tais como o ceteno, a energia no LUMO é menor e mais próxima em energia em relação ao HOMO do ceteno. Este por sua vez, possuindo grupos doadores de elétrons, o seu HOMO será de maior energia, estabelecendo assim a melhor combinação entre os reagentes. Desta maneira, para que a reação ocorra segundo este modelo, o *overlap* deve ser do tipo [$\pi 2_s + \pi 2_a$], envolvendo uma correlação entre as orientações espaciais suprafacial do ceteno e antarafacial do ceteno. As interações secundárias de orbitais entre o HOMO do ceteno com o orbital de baixa energia $\pi^*_{C=O}$ do ceteno devem compensar este tipo aproximação (figura 8-b). Vale a pena ressaltar que as olefinas envolvidas não devem ser impedidas estericamente.

²³ Woodward, E. B.; Hoffmann, R.; *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie: Weinheim, Alemanha, 1970.

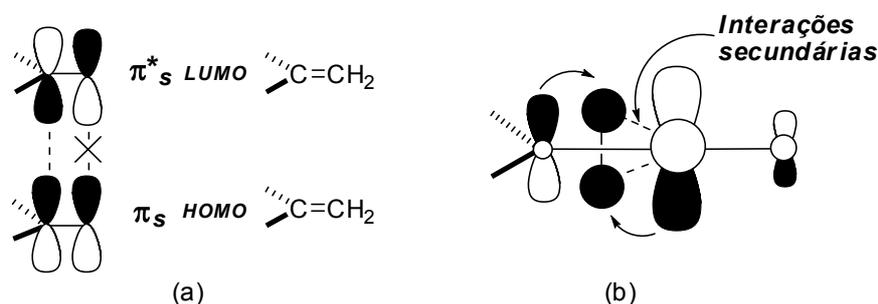


Figura 8: (a) O mecanismo $[\pi_{2s} + \pi_{2s}]$ não é permitida pela conservação de simetria de orbitais; (b) Mecanismo $[\pi_{2s} + \pi_{2a}]$.

Alternativamente, Baldwin *et alli* propõem que este mecanismo se passa através de dois processos, de modo simultâneo, em direção a um processo concertado global.²⁴ Inicia-se pelo ataque do carbono da olefina ao carbono carbonílico do ceteno e, na seqüência, há a regeneração da carbonila do ceteno seguida do ataque do carbono terminal do ceteno ao outro carbono da olefina. A movimentação de elétrons e de orbitais está esquematizada na figura 9-a e 9-b, respectivamente. Este modelo, também conhecido por $[\pi_{2s} + (\pi_{2s} + \pi_{2s})]$, possui vantagens em relação à $[\pi_{2s} + \pi_{2s}]$ no caso de cicloadições de alenos com alcenos²⁵ e de dicloroceteno com benzaldeído monossustituído²⁶.

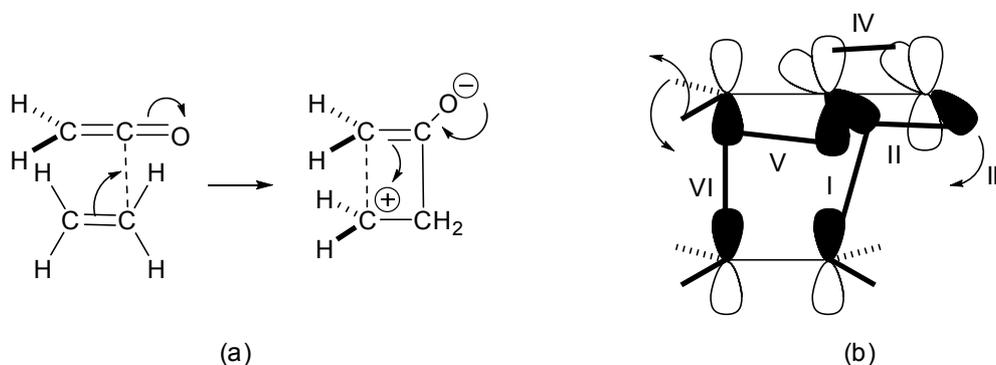


Figura 9: Modelo proposto por Baldwin *et alli*.

Outros trabalhos interessantes constataram a tendência da cicloadição $[2+2]$ ser um mecanismo quase concertado. Burke *et alli* relataram, segundo os seus cálculos *ab initio* para a

²⁴ Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4868-4874.

²⁵ Pasto, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 37-46.

²⁶ Krabbenho, H. O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1305.

cicloadição entre o ceteno e o eteno, que o caminho de menor energia no estado de transição é não-sincronizada, pois a ligação sigma entre o carbono carbonílico do ceteno e um dos carbonos do eteno estão quase completamente formados, enquanto os grupos terminais estão levemente ligados.²⁷

Pericás, Moyano e Valentí estenderam estudos anteriores para cetenos e olefinas substituídas, verificando relações energéticas, regio e estereosseletivas.²⁸

Recentemente, um novo conceito denominado de *Dual One-center Frontier-Orbital* foi proposto por Yamabe, Kuwata e Minato.²⁹ No primeiro estágio da cicloadição [2+2] entre uma olefina e o ceteno, a interação de transferência de carga do HOMO do etileno (CT) para o LUMO do ceteno (CT1) é a mais importante, contudo, não é exclusiva (figura 10). CT2 e *ct1* também contribuem consideravelmente no processo da reação, onde CT1 e *ct1* são os que participam mais efetivamente. CT1 opera inicialmente na primeira ligação carbono-carbono, enquanto *ct1* realiza, em seguida, a segunda ligação. Ambas interações ocorrem simultaneamente e, por esta razão, o mecanismo pode ser considerado concertado, apesar de atuarem independentemente.

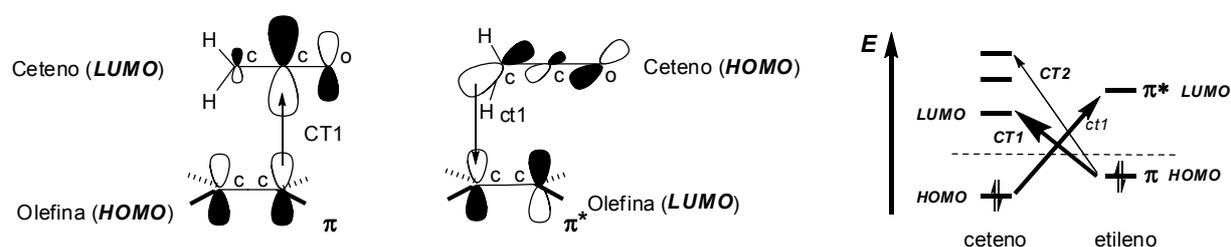


Figura 10: Representação gráfica do mecanismo de cicloadição [2+2] denominado *dual one-center frontier-orbital*.

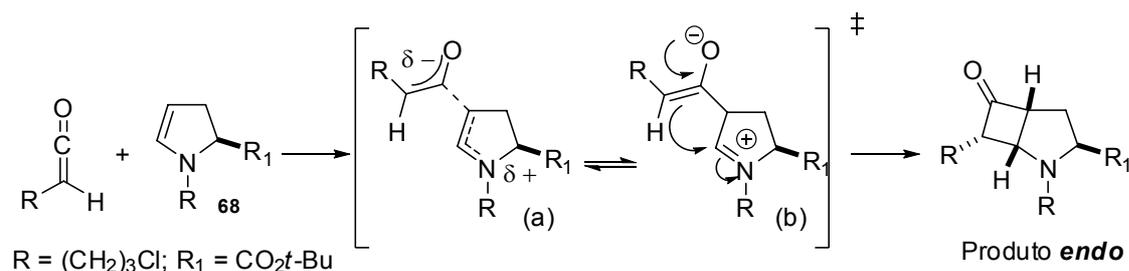
No caso dos enecarbamatos endocíclicos, o mecanismo do tipo passo-a-passo nos parece o mais provável (esquema 9). A primeira ligação a ser formada seria proveniente do ataque do carbono β do enecarbamato ao carbono carbonílico do ceteno. Durante este processo, haveria o desenvolvimento de uma carga negativa ao ceteno e uma carga positiva ao nitrogênio (esquema

²⁷ Burke, L. A. *J. Org. Chem* **1985**, *50*, 3149-3155.

²⁸ Valentí, E.; Pericás, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593.

²⁹ Yamabe, S.; Kuwata, K; Minato, T. *Theor. Chem. Acc.*, **1999**, *102*, 139-146.

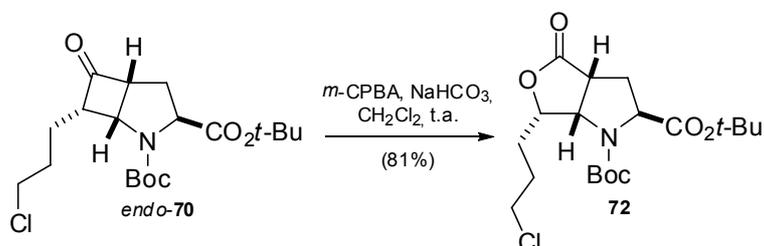
9-a), caminhando para um intermediário zwitteriônico (esquema 9-b). A interação eletrostática interna entre o *N*-aciliminio e o enolato estabilizaria o estado de transição neste estágio. A seletividade, portanto, poderia ser explicada pela preferência de aproximação ortogonal do enolato para formar a segunda ligação, colocando o substituinte menos volumoso ao lado menos congestionado. Assim, o cicloaduto *endo* deve ser o produto exclusivo desta reação.



Esquema 9: Proposta mecanística para a cicloadição [2+2] envolvendo **68** e o cloroalquilceteno.

Baeyer-Villiger

Em prosseguimento à rota sintética, o cicloaduto *endo*-**70** foi submetido às condições de oxidação de Baeyer-Villiger (BV) (esquema 10).



Esquema 10: Obtenção da lactona **72**.

A expansão do anel ciclobutanona utilizando o ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), NaHCO₃ e CH₂Cl₂ se processou de modo rápido (30 min.) e em ótimo rendimento (81%). De acordo com a nossa previsão, verificamos a formação de apenas um regioisômero, a lactona regioisomérica **72**. Esta excepcional regioseletividade também foi constatada para outras azabiciclobutanonas da série *endo*-alquílicas.³⁰

A regioquímica do produto foi elucidada através da análise de seu espectro de RMN de

³⁰ de Faria, A. R.; Salvador, E. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3651-3661.

¹H. A distinção de regioisômeros da lactona pode ser feita analisando-se o hidrogênio H_c (figura 11). Na lactona **72**, este hidrogênio surge em $\delta = 3,59$ ppm na forma de tripleto aparente, enquanto para o seu respectivo regioisômero, este hidrogênio seria carbinólico e possuiria um deslocamento químico próximo a $\delta = 5,2$ ppm, fazendo uma analogia com a lactona de Gaissman-Waiss. Em nosso caso, não foi encontrado nenhum sinal nesta região.

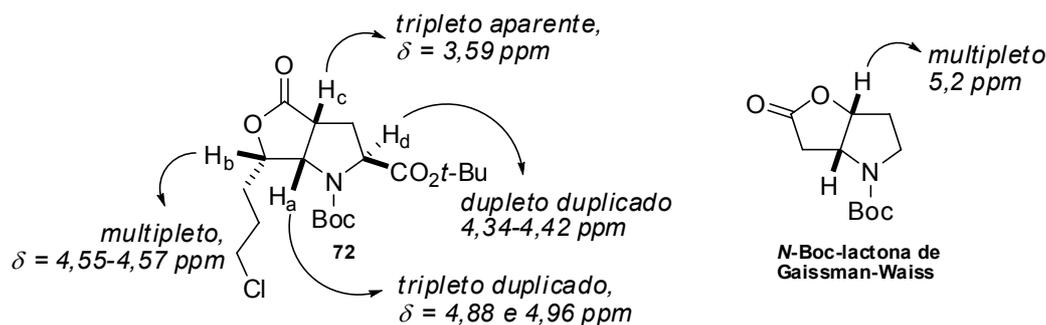
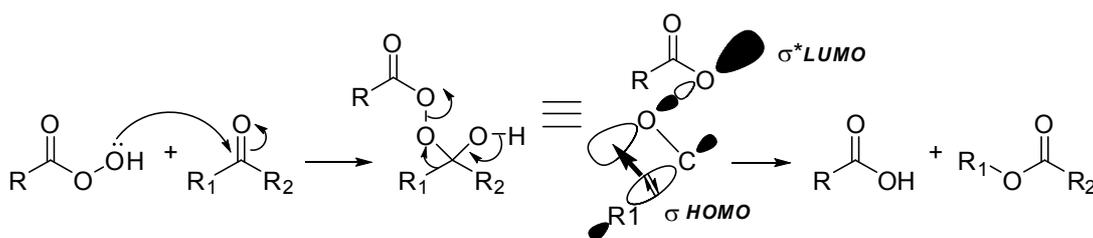


Figura 11: Comparação de dados espectrocópicos da lactona regioisomérica **72** com a *N*-Boc-lactona de Gaissman-Waiss.

Aspectos mecanísticos

A oxidação de BV consiste na inserção de um átomo de oxigênio em uma ligação carbono-carbono em compostos carbonílicos, quando estes são tratados com perácidos.³¹ O rearranjo está ilustrado pela seqüência de passos do esquema 11.



Esquema 11: Mecanismo de oxidação de Baeyer-Villiger.

Uma vez adicionado o perácido à carbonila, a perda do carboxilato é concertada e seguida pela regeneração da carbonila. Com relação aos orbitais envolvidos, o orbital sp^3 (HOMO) do

³¹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry – Parte B: Reactions and Synthesis*, 3ª edição, Ed. Plenum Press: Nova Iorque. 1990. pp. 654-656.

carbono que migra se alinha ao maior lóbulo da ligação σ^* (LUMO) do grupo de saída para formar uma nova ligação, mantendo-se a configuração do grupo migrante.

Em se tratando de cetonas com substituintes diferentes ($R \neq R_1$), a estrutura do produto depende de qual grupo que irá migrar. O fator mais relevante que determina o grupo migrante está associado à habilidade deste acomodar a carga parcial positiva: *terc*-alquil; *sec*-alquil > benzil, fenil > *n*-alquil > ciclopropil > metil. Fatores estéreos e conformacionais também podem operar, contudo, os produtos de oxidação são difíceis de serem previstos.

Ainda não compreendemos plenamente os fatores que justificam a alta regioseletividade desta reação, mas os resultados no grupo de pesquisas sugerem que fatores estéricos regem a seletividade desta reação.²⁹ A figura 12 mostra o intermediário de Criegge para o cicloaduto *endo*.

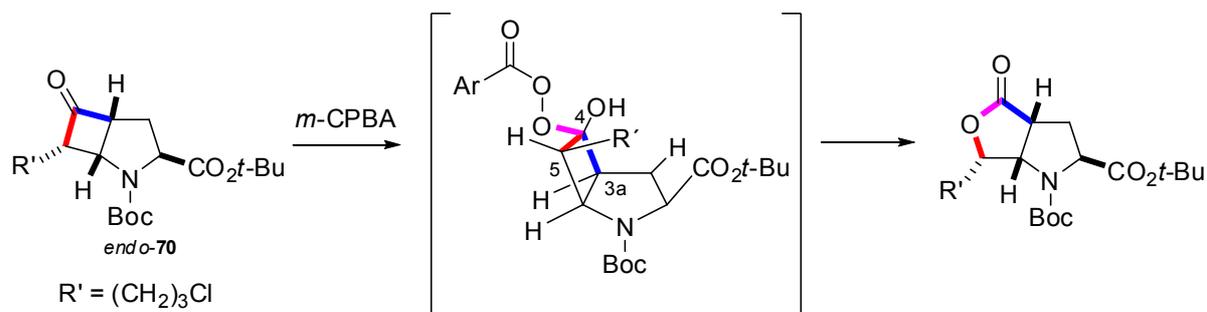


Figura 12: Intermediário de Criegge para os cicloadutos *endo*.

O grupo alquílico (R') de *endo* e a hidroxila estão do mesmo lado e internos à concavidade dos anéis, exercendo uma maior tensão na ligação entre os carbonos C-4 e C-5, deixando-a mais fraca com relação à ligação entre C-3a e C-4. Esta influência estérica nos parece decisiva na regioquímica da reação.

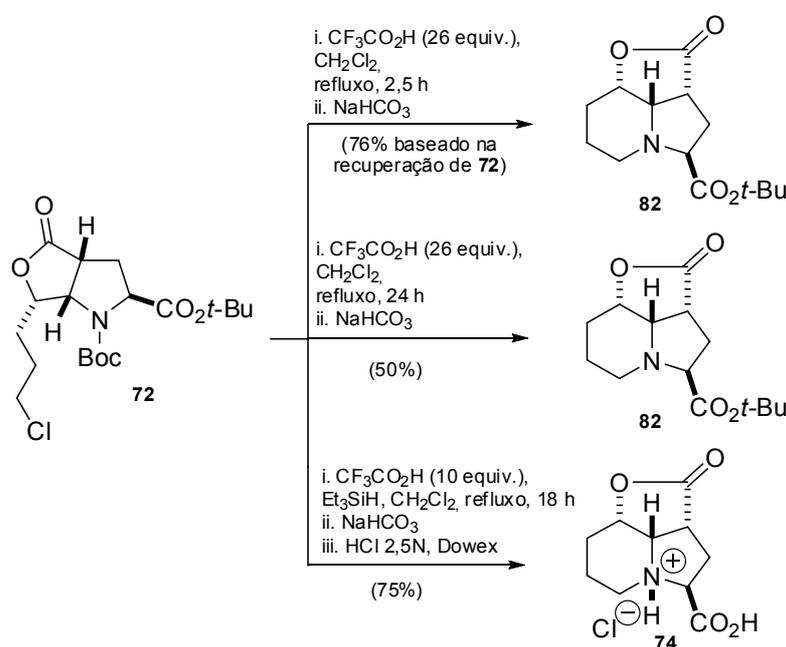
Ciclização Intramolecular

A lactona regioisomérica **72** foi utilizada para a construção do esqueleto tricíclico **74** através de uma reação de ciclização intramolecular. Para isto, o nitrogênio do anel pirrolínico deve ser liberado para o seu ataque intramolecular ao grupo haloalquílico deste sistema. A remoção do grupo protetor Boc foi inicialmente testada pelo emprego de excesso de ácido trifluoroacético (TFA) em CH_2Cl_2 , deixando-se agitar por 2,5 h. Contudo, o tempo reacional não

foi suficiente para a hidrólise total do substrato, ou seja, retirada dos grupos Boc e *tert*-butil. Isolou-se o produto de hidrólise parcial, o éster tricíclico **82** em 76% de rendimento, baseado na recuperação do material de partida (esquema 12).

Num outro experimento, aumentamos o tempo reacional para 24 h e observamos o consumo total do material de partida. Pode-se isolar o éster **82** em 50% de rendimento (esquema 12).

Visando acelerar a velocidade da reação ainda utilizando TFA, empregamos hidreto de trietilsilano (Et_3SiH). Este reagente atua como *scavenger* de cátions em reações de hidrólise de éster *tert*-butílico de aminoácidos e tem se mostrado um eficiente coadjuvante nestas reações.³² Deste modo, realizamos nova reação com TFA na presença de Et_3SiH e, nestas condições, a lactona **72** foi completamente hidrolisada, permitindo-se a redução do número de equivalentes de TFA (10 equivalentes) e do tempo reacional (18 h), permitindo-nos isolar o triciclo **74** em 75% de rendimento na forma de cloridrato. Os sais inorgânicos foram removidos através do uso da resina de troca catiônica DOWEX 50WX8-400.

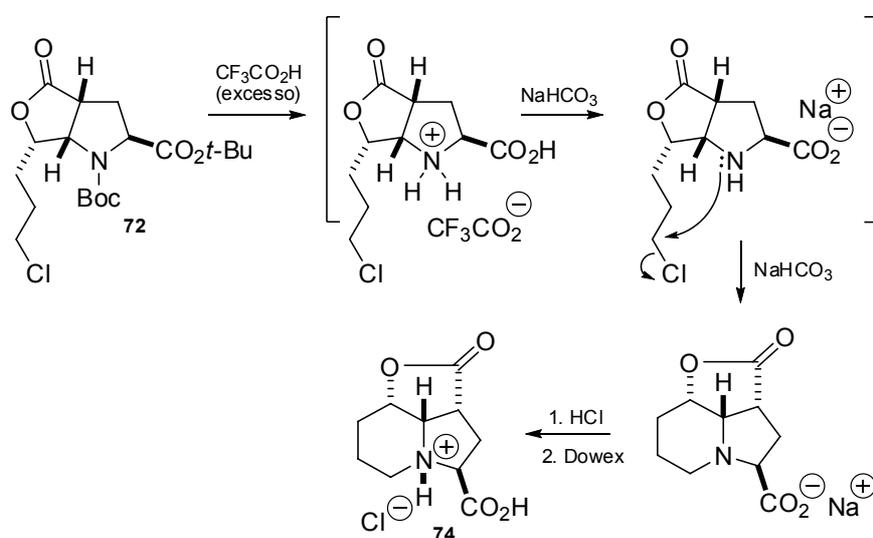


Esquema 12: Obtenção do triciclo **74**.

³² Pearson, D. A.; Blanchette, M.; Baker, M. L.; Guindon, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2739-2742.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do triciclo **74** mostraram sinais bem distribuídos e organizados com relação aos intermediários anteriores, o que pode ser explicado pela ausência de rotâmeros e pela rigidez de sua estrutura.

A ciclização se passa pela hidrólise ácida do grupo protetor Boc, levando ao intermediário protonado que, ao ser neutralizado no meio reacional, sofre ciclização intramolecular (esquema 13). O éster *tert*-butílico também é hidrolisado nestas condições.

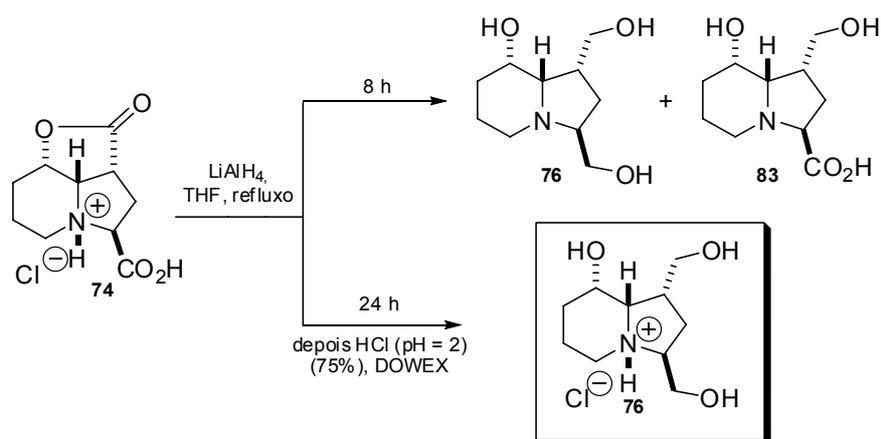


Esquema 13: Reação de ciclização intramolecular para a obtenção de **74**.

Redução

Com a obtenção do triciclo **74**, partimos para a sua redução para a obtenção do triol indolizidínico **76** utilizando uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em THF sob refluxo por 8 horas. Após o tratamento da reação, a purificação do produto foi de difícil operação devido à alta polaridade do produto formado e pela presença de sais de alumínio contidos no bruto reacional. Esta dificuldade pôde ser contornada com o uso de DOWEX 50WX8-400, fazendo-se necessário converter o produto no seu respectivo cloridrato usando HCl 2,5 M. Após a purificação, obtivemos uma mistura de compostos, o triol **76** juntamente com o produto de redução parcial, o diol **83**, os quais se mostraram inseparáveis por cromatografia em coluna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 14:6:1) (esquema 14). Esta mistura dos compostos foi detectada mais claramente por RMN de ^{13}C .

Em vista deste resultado, outro experimento foi montado usando ainda LiAlH_4 em THF, porém aumentamos o tempo reacional para 24 h. Após o tratamento da reação, o material bruto foi acidificado e purificado pelo uso de DOWEX 50WX8-400. Finalmente, após remoção do solvente, obtivemos o triol de interesse **76** em 75% de rendimento como um óleo levemente amarelado (esquema 14). Devido à instabilidade do produto, que se degrada quando exposto ao ar e à luz, o triol **76** foi caracterizado na forma de seu cloridrato.

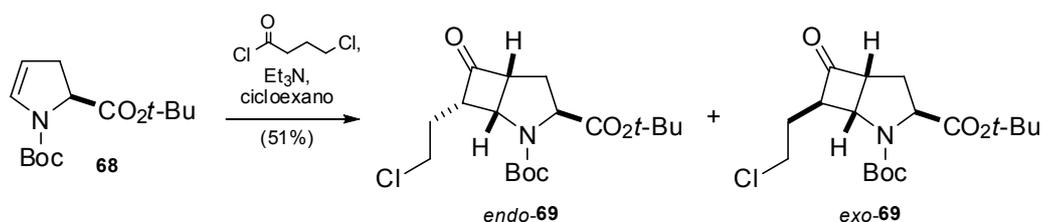


Esquema 14: Obtenção do triol **76**.

1.3.2 Síntese da pirrolizidina triidroxilada **75**

Cicloadição [2+2]

A preparação da pirrolizidina quiral triidroxilada **75** foi conduzida de maneira semelhante à síntese do triol pirrolizidínico **76**. A cicloadição [2+2] de **68** com o haloalquilceteno, gerado *in situ* a partir do cloreto de 4-clorobutirila pelo uso de Et_3N em cicloexano, forneceu-nos uma mistura de ciclobutanonas epiméricas *endo*-**69** e *exo*-**69** de praticamente mesma proporção em 51% de rendimento (esquema 15).



Esquema 15: Obtenção das ciclobutanonas *endo* e *exo*-**69**.

A presença dos cicloadutos *endo* e *exo* **69** pode ser visualizada através da análise de seu espectro de RMN de ^1H , onde o hidrogênio H_a de *endo* surge como triplete em $\delta = 4,75$ e $4,85$ ppm (sinais duplicados devido à presença de rotâmeros), proveniente do seu acoplamento com H_b e H_c , enquanto H_a de *exo*-**69** aparece na forma de um duplete aparente em $\delta = 4,20$ e $4,28$ ppm pelo seu acoplamento com H_c (figura 13).

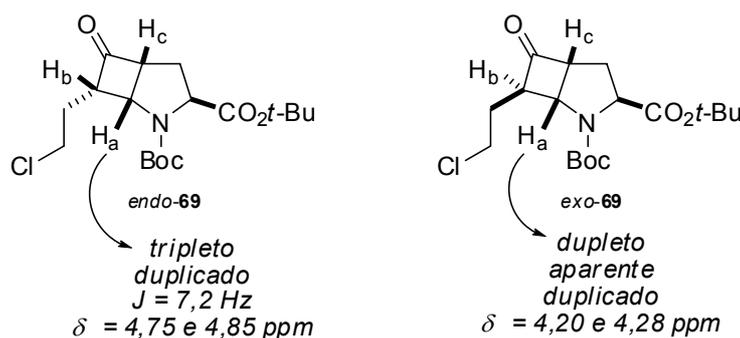


Figura 13: Mistura epimérica de **69**.

Diferentemente da cicloadição [2+2] descrita anteriormente que envolveu o ceteno de 5 carbonos, não houve exclusividade na formação do cicloaduto *endo*-**69** nesta reação. A formação da mistura de ciclobutanonas *endo*-**69** e *exo*-**69** utilizando cloreto de 4-clorobutirila, precursor do haloalquilceteno, está em concordância com resultados obtidos por nosso grupo de pesquisa.²⁰ Estes resultados foram verificados durante a síntese da (\pm)-platinecina, onde o cicloaduto obtido com o ceteno contendo 4 carbonos possui uma maior tendência de epimerizar em relação ao cicloaduto obtido com o ceteno de 5 carbonos. Também foi demonstrado que a proporção entre os epímeros *endo* e *exo* varia de acordo com o tempo de reação, uma vez que os cicloadutos da série *exo* são provenientes da epimerização das ciclobutanonas da série *endo*, o que corrobora com o mecanismo tipo-concertado.

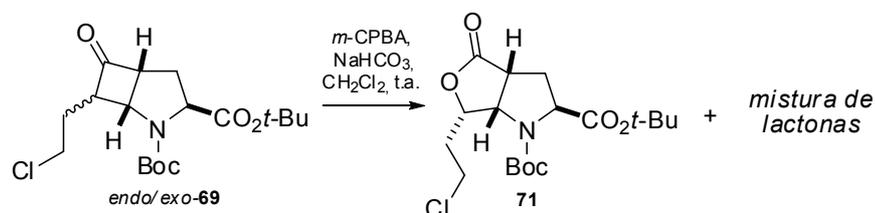
Sendo cicloaduto *endo*-**69** o produto de interesse para a continuação da rota sintética, a obtenção deste produto em boas quantidades torna-se relevante para os nossos objetivos. Em nosso caso, a epimerização é bem acetuada logo nos primeiros minutos de reação (verificado por RMN de ^1H após 10 min em quantidades equimolares), impedindo-nos de interroper a reação num estágio onde *endo* estaria em maior proporção e pouco material de partida teria sido consumido. Ao final da reação, a proporção entre os epímeros é aproximadamente a mesma, pois atingem a um estado de equilíbrio.

Devido à pequena diferença de polaridade entre os cicloadutos *endo* e *exo-69*, não foi possível uma boa separação cromatográfica dos cicloadutos. Percebemos a presença do lactamol **80** tanto no bruto reacional quanto após purificação do produto da reação, mas detectada apenas por RMN de ^1H , já que possui polaridade idêntica ao dos epímeros.

A mistura dos cicloadutos foi recristalizada em hexano e acetato de etila, permitindo-nos isolar os sólidos brancos formados, os quais foram caracterizados como sendo unicamente o cicloaduto *endo*. Este material foi utilizado para a reação de BV para a obtenção da lactona **71**, como será discutido a seguir. Contudo, inicialmente empregamos a mistura epimérica de ciclobutanonas para a reação de BV na tentativa de levar a produtos que possuam *R_f* distintos e que pudessem ser separáveis em coluna cromatográfica.

Baeyer-Villiger

Desta maneira, a mistura epimérica das ciclobutanonas *endo-69* e *exo-69* foi submetida à reação de BV (*m*-CPBA, NaHCO_3 e CH_2Cl_2) (esquema 16). Após 15 minutos de reação, foi obtido uma mistura complexa de produtos, o que sugere que a ciclobutanona *exo-69* tenha produzido uma mistura regioisomérica de lactonas, o que estaria de acordo como observado para lactonas haloalquílicas em trabalhos anteriores³⁰.



Esquema 16: Obtenção de uma mistura regioisomérica de lactonas.

Pudemos separar como produto majoritário a lactona **71**, porém não completamente puro. Este material foi recristalizado em CHCl_3 e os cristais formados puderam ser isolados e analisados por refratometria de Raios-X. A imagem cristalográfica obtida confirmou de forma bastante clara a regioquímica prevista (figura 14).

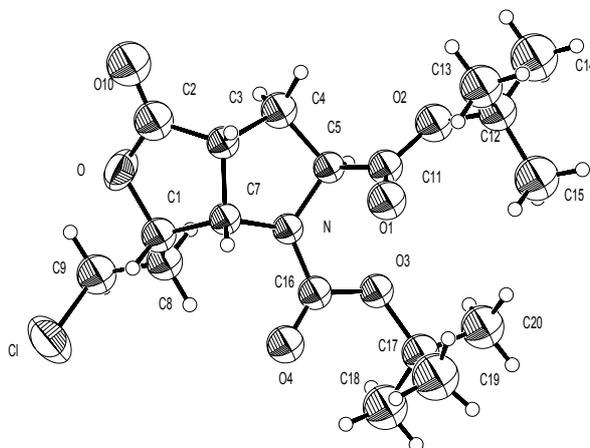
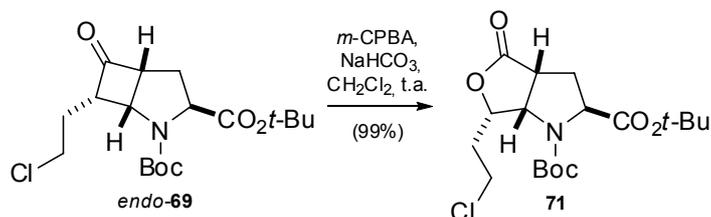


Figura 14: Estrutura cristalográfica da lactona **71**.

A reação de Bayer-Villiger com a ciclobutanona *endo*-**69** forneceu, de acordo com as nossas previsões, o produto **71** em 99% de rendimento como um único regioisômero (Esquema 17).



Esquema 17: Obtenção da lactona regioisomérica **71**.

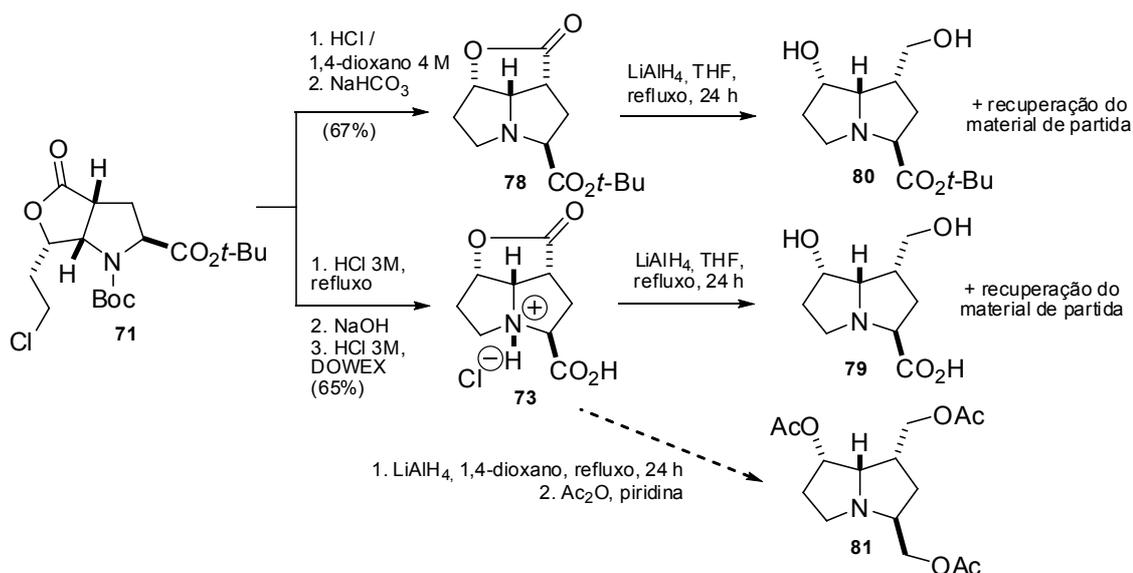
Ciclização Intramolecular e Redução

A seqüência de reações para o acesso da pirrolizidina triidroxilada **75** envolve a ciclização intramolecular de **71** mediante hidrólise do grupo protetor, e da redução do intermediário tricíclico formado (esquema 18). De forma semelhante a preparação do triciclo indolizidínico **74**, realizamos a reação de ciclização intramolecular de **71** ao intermediário tricíclico **73** empregando as mesmas condições descritas anteriormente ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , refluxo, 18 h). Esta condição, no entanto, levaram-nos a baixa conversão do material de partida. O uso de condições mais severas de hidrólise (1,4-dioxano/ HCl 4M, refluxo, 14 h), seguida de neutralização com NaOH 3M, possibilitou-nos a obtenção de **73** em 65% de rendimento, após purificação em resina de troca iônica DOWEX 50WX8-400.

A condição reacional de redução utilizada na preparação de **76** foi a mesma empregada na síntese de **75** (LiAlH_4 , THF, 24 h). Contrariamente as nossas expectativas, foi obtido uma mistura inseparável do produto de redução parcial, o diol-ácido **79**, juntamente com material de partida.

Na tentativa de se efetivar a redução do ácido carboxílico, preparamos o análogo éster *tert*-butílico **78**, uma vez que ésteres sofrem redução com maior facilidade em relação aos ácidos frente a hidretos. O produto **78** foi obtido em 67% de rendimento empregando 1,4-dioxano/HCl 4 M, 0 °C, 1 h e depois NaHCO_3 , 14 h. A redução do triciclo-éster **78** ao triol de interesse foi realizado empregando LiAlH_4 , THF, 24 h, mostrou-se igualmente ineficaz, pois foi obtido o produto de redução parcial **80** e o material de partida não foi totalmente consumido. A mistura de **78** e **80** mostraram inseparáveis por cromatografia em coluna. Neste caso, observou-se por RMN de ^1H uma maior proporção de **78**, evidenciando a dificuldade da aproximação do agente redutor devido ao volume do grupamento *tert*-butílico.

Por fim, a escolha de um solvente com maior ponto de ebulição com relação ao THF (65-66 °C), tal como 1,4-dioxano (102-103 °C), foi adequado em nosso caso. O emprego de LiAlH_4 , 1,4-dioxano, refluxo, 24 h, possibilitou o consumo total do material de partida, contudo, o material polar formado não pode ser convenientemente purificado. Na tentativa facilitar a purificação do produto de redução, o bruto reacional foi tratado com Ac_2O e piridina para a obtenção do derivado triacetilado **81**. Entretanto, não foi observado a formação do produto apolar acetilado esperado. Contrariando nossos interesses na obtenção e caracterização da pirrolizidina **73**, ou do derivado **81**, o trabalho foi interrompido para o fechamento desta tese.



Esquema 18: Tentativas de obtenção da pirrolizidina **73** e do seu derivado triacetilado **81**.

1.4 Conclusões

Nesta conclusão foram comparadas as reações em comuns realizadas para as sínteses dos compostos finais **75** e **76**. A reação de cicloadição [2+2], envolvendo o enecarbamato **68** e o ceteno gerado a partir do cloreto de 5-clorovalerila, forneceu exclusivamente a ciclobutanona diastereoisomérica *endo*-**70**, enquanto para a reação entre **68** e o ceteno produzido a partir do cloreto de 4-clorobutirila, obteve-se uma mistura diastereoisomérica dos cicloadutos *endo* e *exo*-**69** em proporções equimolares. A formação do cicloaduto *exo*-**69** está relacionada com a maior facilidade de epimerização de *endo*-**69** do que a ciclobutanona *endo*-**70**. As razões para esta observação ainda não estão claras, mas provavelmente são em decorrência de fatores estéricos.

Com relação as reações de BV, elas se mostraram excepcionalmente regioseletivas para os substratos da série *endo* (*endo*-**69** e *endo*-**70**) e levaram às respectivas lactonas regioisoméricas **71** e **72** em ótimos rendimentos (99% e 81%). Embora não tenhamos conseguido separar a ciclobutanona *exo*-**69** para verificarmos a regisseletividade frente à reação de BV, a mistura complexa de lactonas obtida a partir da mistura *endo/exo*-**69** nos evidencia que *exo*-**69** deve conduzir a uma mistura regioisomérica de lactonas, o que estaria de acordo com outros resultados do grupo de pesquisa.

As reações de ciclização intramolecular das lactonas **71** e **72** aos intermediários tricíclicos **73** e **74**, respectivamente, puderam ser otimizadas. O grupo protetor Boc pode ser hidrolisado seletivamente na presença do éster *terc*-butílico para a preparação do intermediário **78**.

Nas etapas finais, o produto final **76** foi obtido em 75% de rendimento utilizando LiAlH₄ em THF a partir de **74**, enquanto para o produto **76**, esta mesma condição reacional não foi suficientemente eficaz para a redução total de **73** e **78**. O produto de redução de **73** usando 1,4-dioxano como solvente não pôde ser isolado, mesmo após tentativa de acetilação do bruto reacional.

Como conclusão geral deste trabalho, pudemos ampliar o uso da reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos e cetenos como etapa-chave na construção de novos heterociclos poli-hidroxiados.

Capítulo 2

Estudos Sintéticos Visando a Síntese do Esqueleto Indolizidínico das Esteletamidas

2.1 Introdução

Alcalóides indolizidínicos conhecidos como Esteletamidas foram extraídos de esponjas marinhas pertencentes ao gênero *Stelletta* (figura 15). A Esteletamida A (**82**) foi isolada pela primeira vez em 1990 por Fusetani *et alli* no Japão, demonstrando atividade antifúngica e contra células epiteliais K562.³³ Este alcalóide é relatado como o primeiro metabólito indolizidínico encontrado em esponjas marinhas. Outro metabólito marinho relacionado estruturalmente com **82**, a Esteletamida B (**83**), isolada na Coreia em 1997 por Shin *et alli*, apresenta atividade antifúngica e com capacidade de clivagem de RNA.³⁴ Posteriormente, em 1999, o grupo de pesquisas de Fusetani relatou o isolamento da Esteletamida C (**84**), a qual é bactericida contra *Escherichia coli*.³⁵

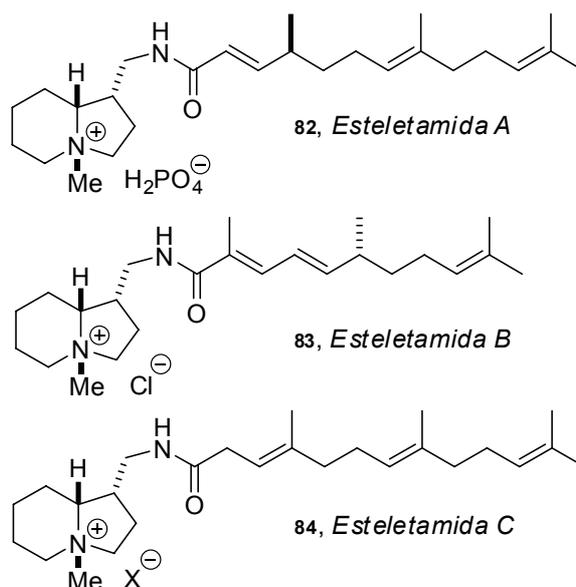


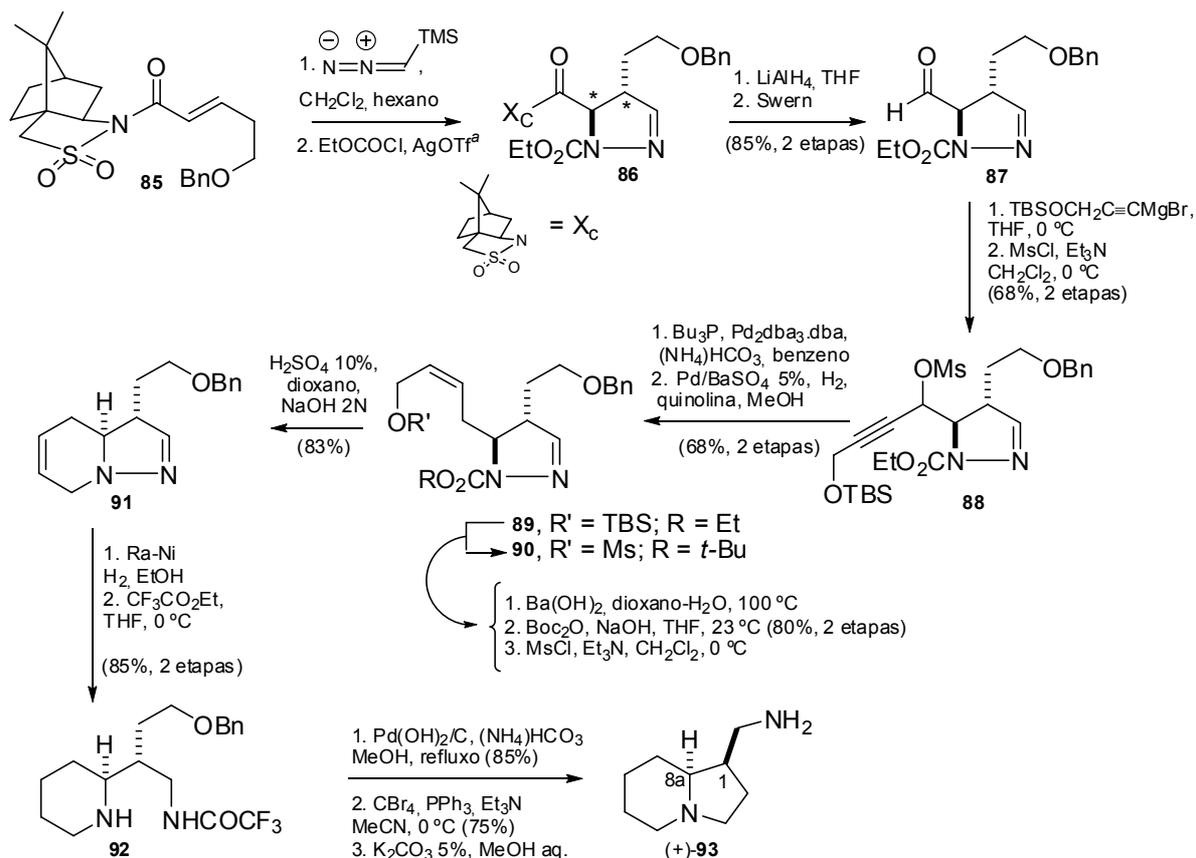
Figura 15: Esteletamidas **82-84**.

³³ Hirota, H.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *Tetrahedron Lett* **1990**, *31*, 4163-4164.

³⁴ Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K.-W.; Rho, J.-R.; Sim, C. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 611-613.

³⁵ Matsunaga, S.; Yamashita, T.; Tsukamoto, S.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1202-1204.

A estereoquímica absoluta de **82** foi estabelecida com a síntese total de seu antípoda ótico (*ent*-**82**), realizada por Carreira e Whitlock³⁶. Neste trabalho, os autores utilizaram a pirazolina quiral **86** como intermediário quiral obtida a partir da cicloadição dipolar [3+2] entre o dipolarófilo assimétrico **85** e trimetilsilildiazometano (esquema 18). Nesta etapa foram gerados os dois centros estereogênicos contidos no esqueleto indolizidínico de **82** nos C-1 e C-8a, além de incorporar os átomos de nitrogênio presentes nesta estrutura.



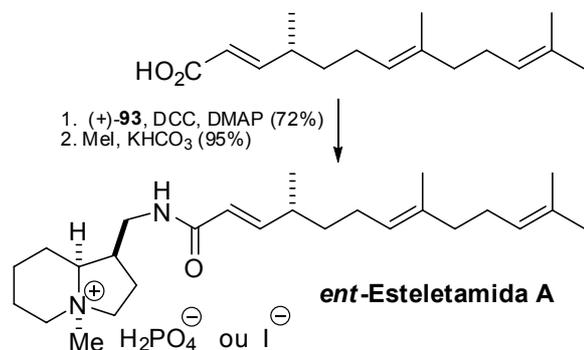
^a Rendimento quantitativo; *ds* 92:8 determinada após reação do bruto reacional com EtOCOCI , AgOTf , onde **86** é o produto majoritário obtido em 71% de rendimento isolado.

Esquema 18: Síntese enantiosseletiva de (+)-**93**.

A confirmação da estereoquímica absoluta de **82** foi determinada com a preparação de seus diastereoisômeros, obtidos a partir do acoplamento dos enantiômeros da cadeia lateral (sintetizados e acoplados separadamente) com a indolizidina quiral (+)-**93**, após as respectivas metilações. Foi encontrado que o diastereoisômero mostrado no esquema 19, a *ent*-**82** possui as

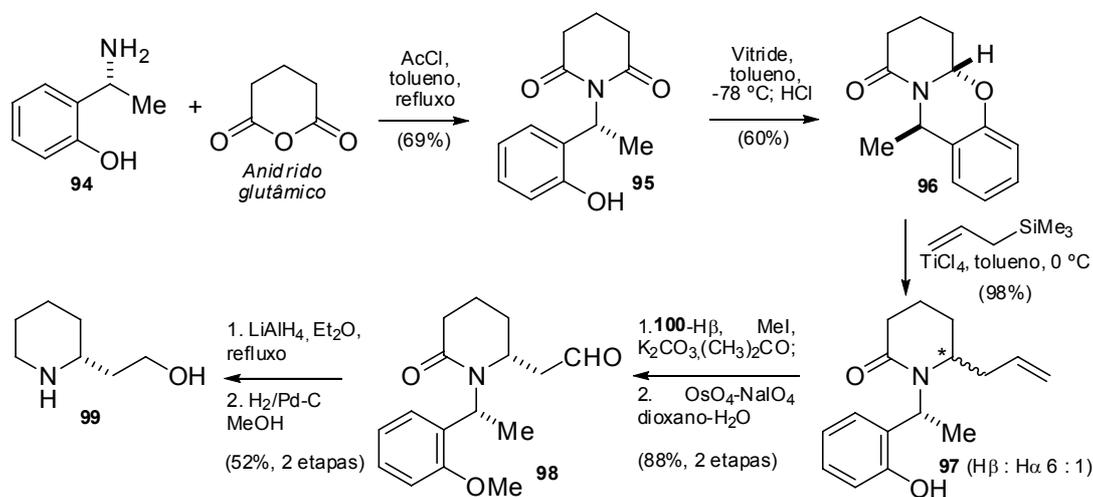
³⁶ Carreira, E. M.; Whitlock, G. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7916-7917.

mesmas atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C do produto natural marinho, porém com a rotação ótica invertida.



Esquema 19: Síntese da *ent*-82.

A estrutura da Esteletamida B (**83**, figura 15) também pôde ser revisada de maneira semelhante, através da primeira síntese total da esteletamida B realizada por Kibayashi *et alli*.³⁷ A estratégia sintética utilizada para a preparação do esqueleto indolizidínico **93** tem como uma das etapas-chave a alilação assimétrica do *N*-acil-*N,O*-acetal cíclico **96**, a qual leva a geração do centro assimétrico correspondente ao C-8a de **83** (esquema 20)³⁸.

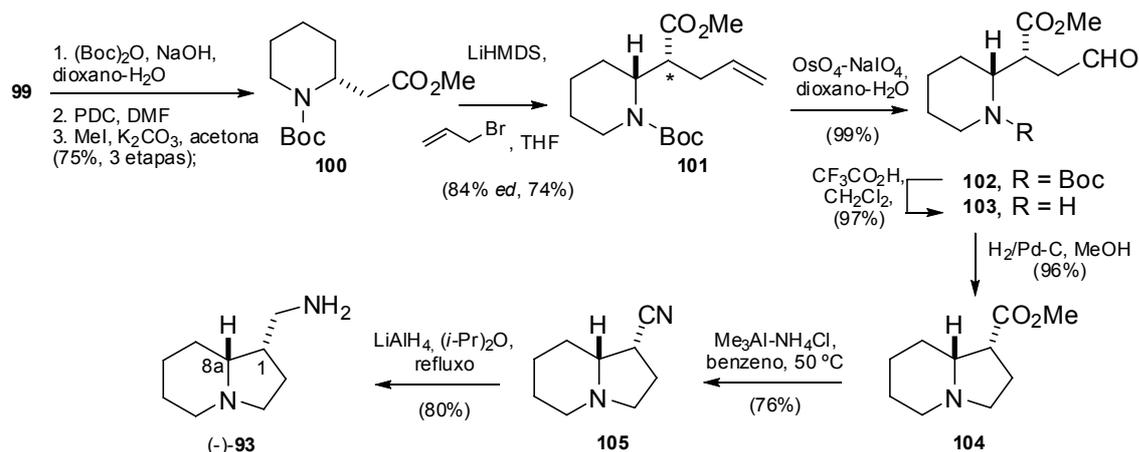


Esquema 20: Obtenção do aminoálcool **99**.

³⁷ Kibayashi, C.; Yamazaki, N.; Dokoshi, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 193-196.

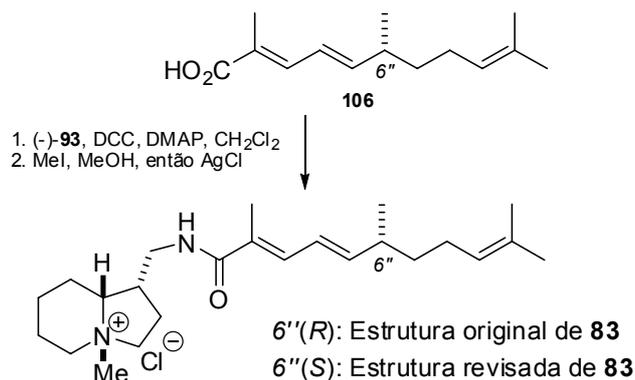
³⁸ Morley, C.; Knight, D. W.; Share, A. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 147-150.

Uma segunda alilação diastereosseletiva ao éster **100** foi aplicada para formar o segundo centro assimétrico de **83** (C-1), utilizando brometo de alila e hexametildissilazida de lítio (LHMDS) em THF, levando ao produto **101** com excesso diastereoisomérico de 84%, com rendimento de 74% (esquema 21).



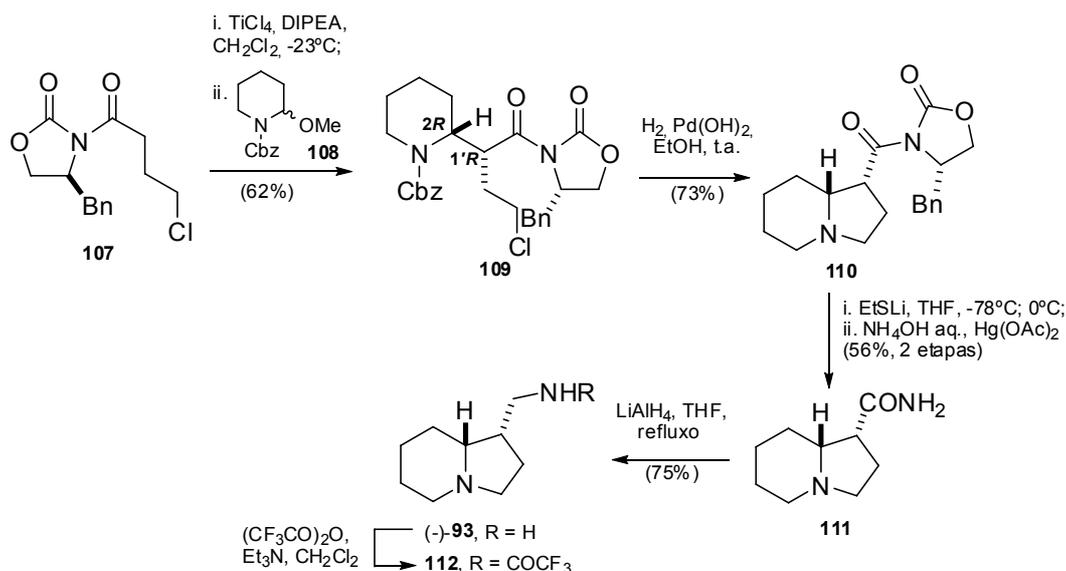
Esquema 21: Síntese da (1*S*,8a*R*)-(1-aminometil)indolizidina (-)-93.

A estereoquímica absoluta do produto natural marinho **83** proposta por Shin foi corrigida nesta síntese (esquema 22). Isto só foi permitido através da comparação dos dados de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e de rotação ótica do epímero da estrutura original, sintetizado através da reação de (-)-93 com ácido **106**, estabelecendo assim a estrutura verdadeira do alcalóide indolizidínico **83**.



Esquema 22: Síntese total da (-)-Esteletamida B (**83**).

Pilli, Zanotto e Böckelmann relataram a preparação do esqueleto indolizidínico das esteletamidas em sua forma enantiopura, a (1*S*,8*aR*)-1-(aminometil)indolizidina (-)-**93**, com uma expressiva redução de passos sintéticos e em rendimento global de 20% (esquema 23).³⁹ A adição estereosseletiva do enolato de titânio(IV), preparado a partir da *N*-propioniloxazolidinona **107**, ao íon *N*-acilimínio gerado *in situ* a partir de **108**, conduziu ao diastereoisômero majoritário **109**, no qual a configuração 1'*R*,2*R* foi verificada por difração de raios-X. A remoção do grupo protetor Cbz de **109** com H₂, Pd(OH)₂ em etanol promoveu a ciclização intramolecular formando o anel de 5 membros da indolizidina **110** em 73% de rendimento. A retirada do auxiliar quiral de Evans, recuperado em 72 %, empregando etilsulfeto de lítio, seguido de tratamento com NH₄OH_{aq}/Hg(OAc)₂, forneceu a amida **111** que, após ser reduzida com LiAlH₄ em THF, forneceu (-)-**93** em 75% de rendimento. (-)-**93** foi derivatizado à trifluoracetamida **112** para comparação dos dados espectroscópicos obtidos por Carreira.⁴⁵



Esquema 23: Síntese da (1*S*,8*aR*)-1-(aminometil)indolizidina (-)-**93**.

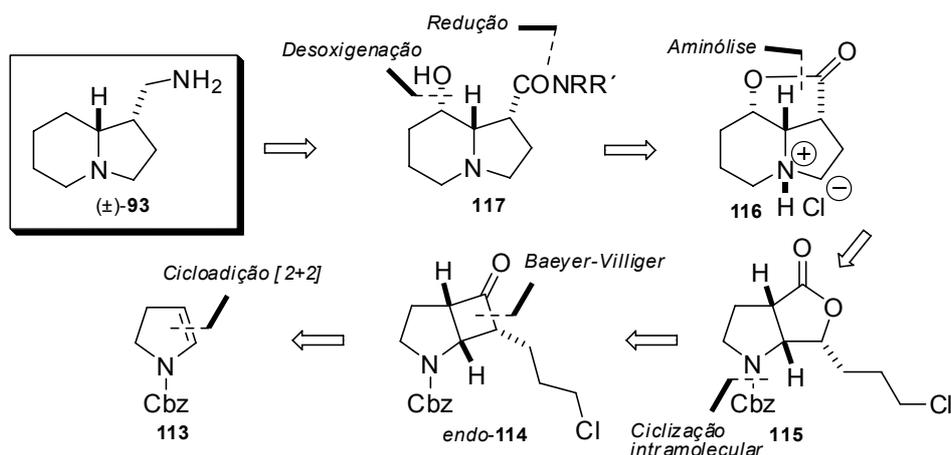
³⁹ Pilli, R. A.; Zanotto, P. R.; Böckelman, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003-7005.

2.2 Objetivos

Nosso objetivo principal consiste em sintetizar o esqueleto indolizidínico (1-aminometil)indolizidina **93** dos metabólitos marinho **82-83**, em sua forma racêmica, aplicando reações de cicloadição [2+2] que envolve encarbamatos endocíclicos de cinco membros e haloalquilcetenos. Desta forma, ensejamos explorar e ampliar a potencialidade sintética desta reação como etapa-chave para a preparação de *N*-heterociclos de interesse biológico.

A abordagem sintética proposta está descrita no esquema 24. A estratégia utiliza como intermediário a lactona tricíclica **116**, a qual foi empregada na síntese de uma indolizidina não-natural.¹⁹

A lactona tricíclica seria então preparada pela cicloadição [2+2] entre o encarbamato **113** e o cloroalquilcetenos, gerado a partir do cloreto de 5-clorovalerila, para se obter a ciclobutanona *endo*-**114**. O cicloaduto **114** sofreria oxidação de Baeyer-Villiger para fornecer a lactona bicíclica regioisomérica **115** que, por sua vez, seria ciclizado à lactona tricíclica **116**, após retirada do grupo protetor. A partir da **116**, sua aminólise conduziria ao intermediário hidroxiamida **117** que, ao ser desoxigenado, levar-nos-ia a amida **111** descrita pelo Prof. Pilli *et al*³⁹ (esquema 23), concluindo assim a sua síntese formal racêmica. A redução de **111** permitiria a obtenção da molécula-alvo (\pm)-**93**.

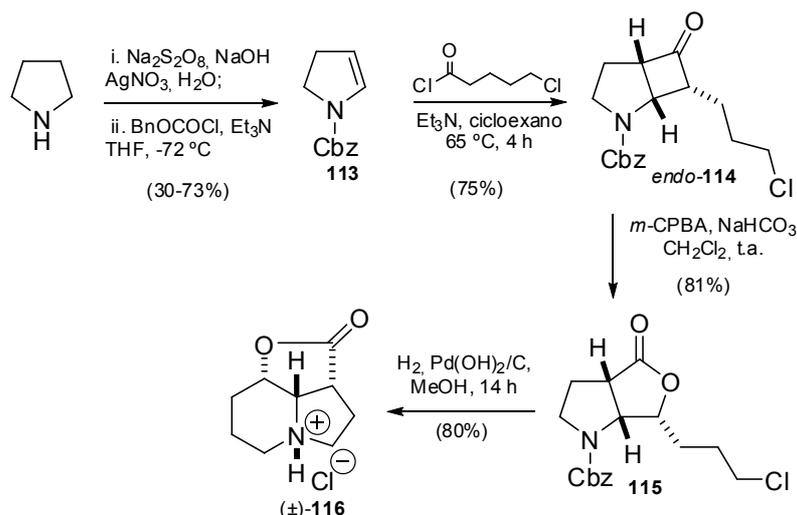


Esquema 24: Análise retrossintética para a síntese da 1-(aminometil)indolizidina (\pm)-**96**.

2.3 Resultados e Discussão

Preparação da lactona tricíclica **116**

O enecarbamato **113** foi produzido em escala multigramas a partir da pirrolidina em rendimentos que variam de 30 a 73% (esquema 25)⁴⁰. A ciclobutanona *endo*-**114** foi obtida através da reação de cicloadição [2+2] entre o enecarbamato **113** e o cloroalquilceteno gerado *in situ* a partir do cloreto de 5-clorovalerila (75% de rendimento). A oxidação de *endo*-**114** levou ao produto regioisomérico de Baeyer-Villiger **115** em ótimo rendimento (81%). A remoção do grupo carbobenzilóxi de **115** com hidrogênio na presença de hidróxido de paládio(II) promoveu a ciclização intramolecular, conduzindo ao produto tricíclico **116** na forma de seu cloridrato em 80% de rendimento (35% de rendimento para 4 etapas).



Esquema 25: Obtenção da lactona tricíclica (±)-**116**.

A recristalização da lactona tricíclica **116** em etanol nos possibilitou o isolamento de um monocristal do qual foi adquirida a imagem de sua estrutura cristalográfica por difração de raios-X (figura 16). Nesta imagem, podemos observar o anel butirolactônico está bem compactado e restringido conformacionalmente por participar dos dois anéis da indolizidina. A estrutura peculiar deste sistema tricíclico confere uma estabilização especial a função lactona no que se diz respeito a reatividade, conforme veremos nas discussões a seguir.

⁴⁰ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791-4792.

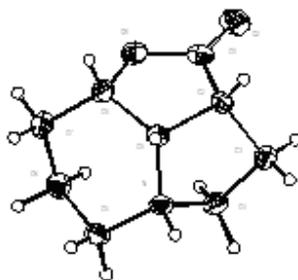


Figura 16: Imagem cristalográfica da lactona tricíclica 116.

Reações empregando a lactona tricíclica 116

Aminólise

De acordo com o plano inicial de trabalho, a etapa seguinte consistiu na abertura da lactona tricíclica 116 por aminas, visando a obtenção da respectiva hidroxiamida. Foram empregados vários métodos para esta transformação, conforme mostrado na tabela 1.

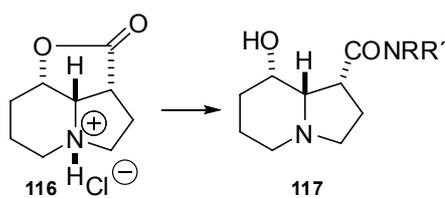


Tabela 1: Tentativas de aminólise da lactona tricíclica 116.

Entrada	R	R'	Reagentes e condições	Resultados
1	OMe	Me	HN(OMe)Me·HCl, AlMe ₂ Cl, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → 40 °C, 48 h	n.r. ^a
2a	H	H	NH ₃ , CH ₂ Cl ₂ , NH ₄ Cl, t.a.	n.r.
2b	H	H	NH ₃ , NH ₄ Cl (sob pressão)	n.r.
2c	H	H	NH ₃ , MeOH	n.r.
2d	H	H	NH ₃ , MeOH, ZnCl ₂	n.r.
2e	H	H	NH ₄ OH 28%, NH ₄ Cl (sólido), 100 °C, tubo selado	hidrólise ^b
3a	H	NMe ₂	NH ₂ NMe ₂ , EtOH, refluxo, 18 h	n.r.
3b	H	NH ₂	NH ₂ NH ₂ , EtOH, refluxo, 18 h	n.r.
3c	H	NH ₂	NH ₂ NH ₂ , DMF, refluxo, 22 h	n.r.
3d	H	NH ₂	NH ₂ NH ₂ , refluxo, 22 h	n.r.
3e	H	NH ₂	NH ₂ NH ₂ microondas, P = 700 W	n.r.
4	H	(R)-(+)- CH(CH ₃)Ph	(R)-(+)-metilbenzilamina, <i>n</i> -BuLi, THF	n.r.
5	H	Bn	BnNH ₂ ·(HCl), 2-etilexanoato de sódio, THF, refluxo	n.r.
6	H	Bn	BnNH ₂ , microondas, P = 700 W	50% ^c

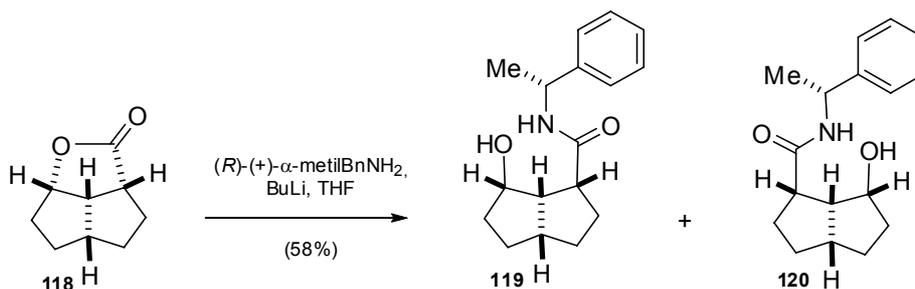
^an.r. = não reagiu e houve recuperação do material de partida; ^bFoi obtido o respectivo hidroxicarboxilato de amônio em rendimento quantitativo; ^cHouve recuperação do material de partida (não quantificado).

No primeiro experimento, visamos a preparação de uma amida de Wienreb (entrada 1). Amidas de Weinreb (*N*-metoxi-*N*-metilaminas) têm sido empregadas na preparação de aldeídos, cetonas (quando tratadas com reagentes de Grignard e organolítidos) e como grupos protetores de α -aminoácidos⁴¹. Shimizu *et alli* relataram a preparação de amidas de Wienreb partindo-se de butirolactonas através do uso de cloreto de dimetilalumínio (Me_2AlCl) e do cloridrato de *N*-metoxi-*N*-metilamina ($\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$).⁴² No entanto, ao aplicarmos estas condições reacionais em nosso substrato, não obtivemos sucesso (entrada 1).

Aminólises de ésteres em amônia líquida ou por NH_4OH , catalisadas por ácidos como NH_4Cl , são reações clássicas para a obtenção de amidas. Nos experimentos investigados, não observamos a formação da hidroxiamida desejada (entradas 2a-2d). Entretanto, obtivemos o produto de hidrólise básica quando foi usado hidróxido de amônio 28%, fornecendo o respectivo carboxilato de amônio em rendimento quantitativo (entrada 2e).

Em outros experimentos foram utilizadas hidrazinas, as quais são nucleófilos aminados mais fortes que amônia. Foram testadas em várias condições para a abertura da lactona, todavia, não se verificou qualquer reação (entradas 3a-3e).

A resistência a aminólises por butirolactonas tricíclicas, semelhantes a **116**, foram igualmente verificadas por Kelly *et alli* (esquema 26)⁴³. Neste trabalho, duas hidroxiamidas puderam ser obtidas após tratamento de **118** com (*R*)-(+)-metilbenzilamina, *n*-BuLi, THF à -78°C . Esta condição reacional, no entanto, não foi suficiente para promover a aminólise em **116**, mesmo sob refluxo (entrada 4).



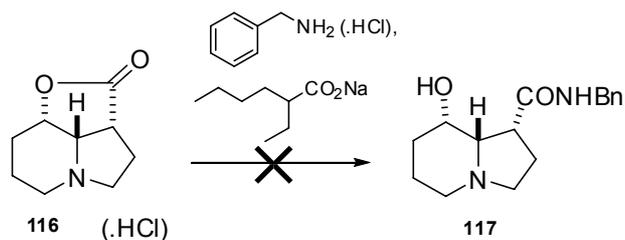
Esquema 26: Hidroxiamidas obtidas por Kelly *et alli*.

⁴¹ Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517-524.

⁴² Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2685-2688.

⁴³ Kelly, D. R.; Knowless, C. J.; Mahdi, J. G.; Wright, M. A.; Taylor, I. N.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Mishal, A. K.; Roberts, S. M.; Wan, P. W. H.; Grogan, G.; Willetts, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 16, 2057-2066.

Recentemente, foi publicada uma interessante metodologia geral para aminólise de lactonas⁴⁴. Ela envolve o emprego do aditivo 2-etilexanoato de sódio, que pode se apresentar como base e/ou catalisador. As aminas utilizadas devem estar na forma de cloridrato. A ausência do aditivo e/ou a utilização de aminas na forma livre pode significar nenhum ou baixo rendimento. A actona tricíclica e a amina (benzilamina) foram utilizadas como cloridrato ou como amina livre (esquema 27). Contudo, não ocorreu reação em nenhum dos casos (entrada 5).



Esquema 27: Tentativa de aminólise de **116**.

Já em outros testes, recorremos a técnica de microondas, a qual tem sido largamente empregada nas mais diversas transformações químicas, apresentando relevantes vantagens em conduzir reações mais rápidas, limpas e, em muitos casos, com aumento significativo no rendimento^{45,46}. Iniciamos os experimentos em um forno de microondas caseiro, baseando-nos no trabalho realizado por Cerchiaro e Baptistella, onde excelentes resultados foram obtidos para aminólises de uma butirolactona derivada do ácido quínico^{47,48}. Obtivemos hidroxiamida desejada **117** (R = R' = H) em 50% de rendimento isolado, utilizando benzilamina como solvente e reagente. Infelizmente, após sucessivas tentativas, esta reação não se mostrou reprodutível, impossibilitando a obtenção deste produto em maiores quantidades para o prosseguimento da rota sintética (entrada 6).

De modo geral, não houve sequer consumo do material de partida na grande maioria das reações verificadas. A forte resistência do sistema tricíclico, frente a reações de adição-eliminação com nucleófilos aminados, sugere-nos uma alta tendência de reversibilidade do

⁴⁴ Liu, W.; Xu, D. D.; Repič, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2439-2441.

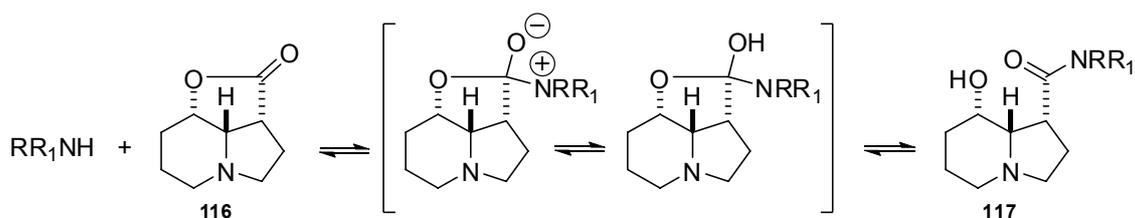
⁴⁵ Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.

⁴⁶ *Microwave Synthesis – Chemistry at the Speed of Light* – Brittany, L. Have, Ph. D. 2002, CEM Publishing.

⁴⁷ Aparelho gentilmente emprestado pela Profa. Dra. Lúcia H. B. Baptistella do Instituto de Química – UNICAMP.

⁴⁸ Baptistella, L. H. B.; Cerchiaro, G. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 665-671.

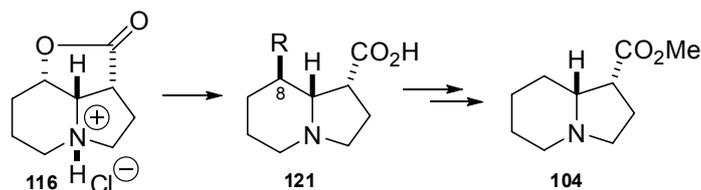
produto ao material de partida, provavelmente devido a sua baixa estabilidade termodinâmica (esquema 28). Pudemos observar que a hidroxiamida obtida, quando estocada em geladeira, retornou à lactona tricíclica espontaneamente em poucos dias, corroborando esta hipótese. O perfeito alinhamento da hidroxila secundária ao carbono carbonílico neste sistema tricíclico favorece esta tendência.



Esquema 28: Mecanismo de adição-eliminação da lactona tricíclica **116**.

Abertura pelo carbono carbinólico

Alternativamente, concebemos uma nova estratégia sintética onde a abertura da lactona **116** seria realizada pelo ataque de um nucleófilo ao carbono carbinólico, via S_N2 , levando-nos ao ácido correspondente **121** (esquema 29). Após a clivagem do substituinte em C-8 de **121**, seguida da esterificação do ácido, acessaríamos o mesmo intermediário sintetizado por Kibayashi, o éster **104** (esquema 27), o que significaria a síntese formal racêmica de **93**.

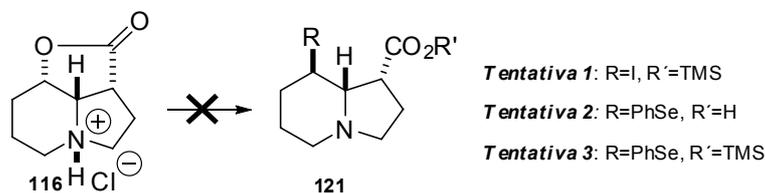


Esquema 29: Proposição sintética para obtenção de **104**.

A introdução do ânion SePh (benzenoselenilila), assim como a do iodeto, desempenharia o papel de remover o átomo de oxigênio nesta posição, responsável pelas indesejáveis ciclizações. Além disso, poderia ser convenientemente clivado em condições redutivas⁴⁹. Contudo, entre as condições apresentadas no esquema 30, não houve consumo do material de

⁴⁹ Wessjohann, L. A.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189-203.

partida ou formação de quaisquer subprodutos. O material de partida foi recuperado intacto (esquema 30).

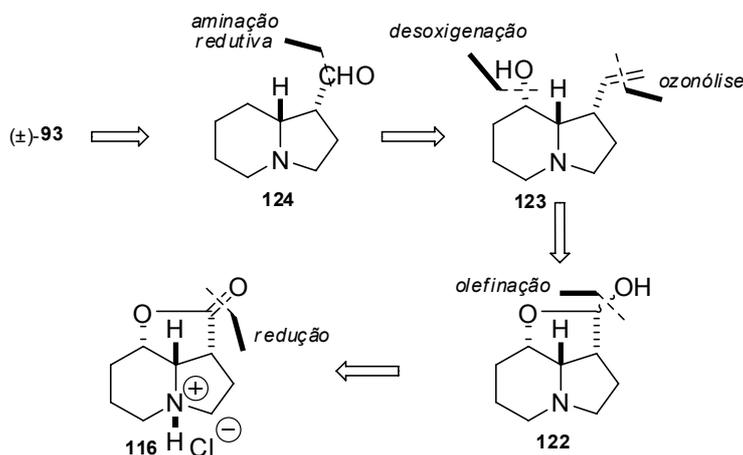


Reagentes e condições: Tentativa 1: TMSCl, NaI, CH₃CN, t.a.; Tentativa 2: Ph₂Se₂, Na (2eq), THF, HMPA, 12 h, refluxo; Tentativa 3: Ph₂Se₂, TMSCl, Na (2 eq), THF, HMPA, 12 h, refluxo.

Esquema 30: Tentativas de abertura da lactona **116** pelo carbono carbinólico.

Olefinação de Wittig

Em vista dos resultados anteriores, visualizamos uma outra rota sintética que envolve uma olefinação de Wittig ao lactol **122**, o qual seria obtido pela redução da lactona **116** (esquema 31). Uma vez instalada a ligação dupla, a hidroxiolefina **123** não se reciclizaria, evitando possíveis problemas. Após a desoxigenação de **123**, a olefina seria oxidada ao aldeído **124** através de ozonólise, o qual, por sua vez, sofreria uma aminação reductiva para fornecer o produto-alvo (\pm)-**93**.

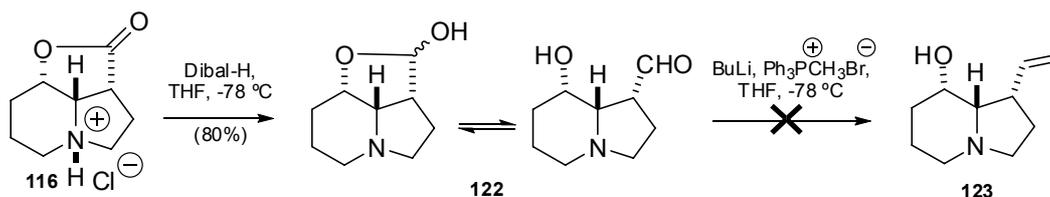


Esquema 31: Proposta sintética para a obtenção de (\pm)-**93**.

A lactona tricíclica foi reduzida com Dibal-H em THF a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ao lactol **122** em ótimo rendimento (80 %) (esquema 32). No espectro de infravermelho pôde-se confirmar

a transformação de **116** para o lactol **122** observando-se o desaparecimento da banda intensa referente ao estiramento da carbonila da lactona em $\nu = 1735 \text{ cm}^{-1}$ e o surgimento de uma banda larga relativa ao estiramento da ligação O-H da hidroxila hemiacetálica em 3335 cm^{-1} . Na análise do espectro de RMN de ^1H pôde-se constatar a presença de um duplete ($\delta = 5,15 \text{ ppm}$) correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono da função hemiacetal, enquanto para o espectro de RMN de ^{13}C este carbono possui deslocamento químico em 105 ppm.

O lactol está em equilíbrio com a sua forma aberta, o hidroxialdeído, possuindo a função adequada (aldeído) para sofrer o ataque do íldio gerado a partir do brometo de metiltrifenilfosfônio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$). Assim, executamos a reação de Wittig adicionando ao lactol tricíclico o íldio preparado previamente ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, $n\text{-BuLi}$ em THF a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$)⁵⁰. No entanto, após várias tentativas, não se observou reação. Isto sugere que o equilíbrio lactol-hidroxialdeído esteja pouco deslocado no sentido da direita, deixando-o menos disponível para a reação.

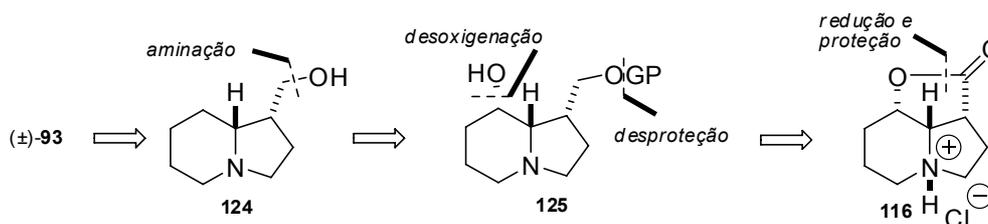


Esquema 32: Tentativa de obtenção da hidroxioléfina **123**.

Redução

Em função da considerável estabilidade estrutural do sistema tricíclico, na qual atribuímos em grande parte a sua falta de reatividade, decidimos mudar a abordagem sintética, cuja estratégia está representada no esquema 33. A redução da lactona tricíclica **116** ao seu respectivo diol, permitiria proteger seletivamente o álcool primário. Em seguida, a hidroxila secundária poderia ser convenientemente removida, levando-nos ao seu produto desoxigenado. Este produto, por sua vez, seria desprotegido para fornecer o álcool **124**. A conversão do álcool à função amina produziria o composto-alvo (\pm)-**93**.

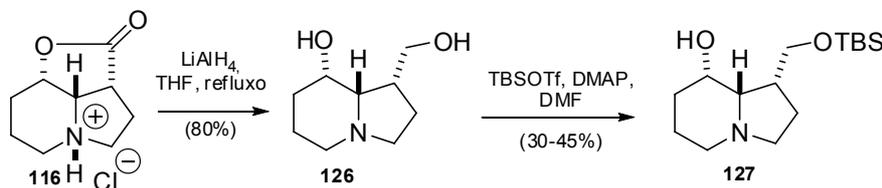
⁵⁰ Füstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2001**, 671-672.



Esquema 33: Rota sintética proposta para a obtenção de 93.

A redução da lactona **116** (LiAlH_4 , THF, refluxo) forneceu o diol **126** em 80% de rendimento, conforme protocolo já descrito¹⁹. Para a proteção seletiva do diol obtido, foi usado o grupo volumoso *tert*-butildimetilsilila (TBS) (esquema 34).

A introdução do protetor de silício, conduzida em TBSOTf, DMAP em DMF sob atmosfera de argônio, levou a produto monossililado **127** em modesto rendimento (30 a 45%). Foi recuperado material de partida e observado subprodutos polares que são, provavelmente, produtos de degradação do diol que se decompõe facilmente quando exposto ao ar e à luz. Deste modo, não foi possível a obtenção de boas quantidades do produto protegido, comprometendo o prosseguimento da rota sintética de modo satisfatório.

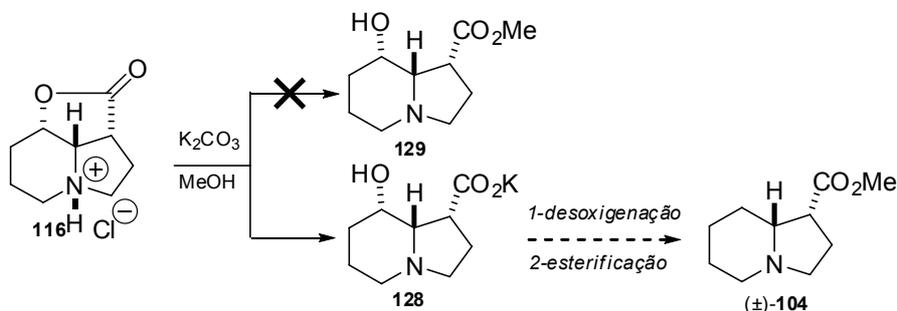


Esquema 34: Obtenção do intermediário monoprottegido **127**.

Hidrólise básica e desoxigenação

Ainda empregando o triciclo **116** como intermediário-chave para a síntese do esqueleto indolizidínico **93**, a preparação de hidroxicarboxilatos torna-se atraente para as nossas finalidades, já que podem ser facilmente obtidos a partir da hidrólise de **116** em meio básico. Esta habilidade de sofrer hidrólise foi constatada na tentativa de aminólise com NH_4OH (tabela 1, entrada 2e) e posteriormente durante a tentativa de transesterificação de **116**, onde foi obtido o hidroxicarboxilato de potássio **128** ao invés do hidroxiéster **129** (esquema 35). Deste modo, em poucas etapas, poderíamos obter o éster (±)-**104**, intermediário sintetizado por Kibayashi na

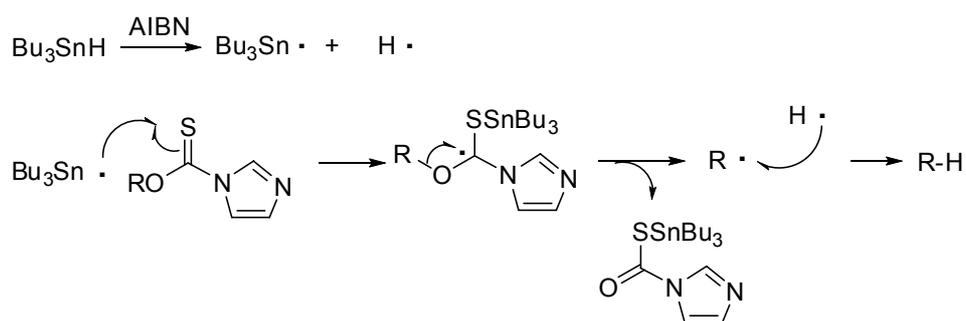
síntese total da Esteletamida B, o que representaria a síntese formal racêmica de **93** (esquema 35).



Esquema 35: Proposta de preparação de (\pm) -**104** a partir de **128**.

O hidroxicarboxilato de potássio **128** foi preparado quantitativamente através da hidrólise de **116** (K_2CO_3 , H_2O , t.a., 2 h). Esta conversão foi evidenciada pela análise do espectro de IV, onde se identificou uma banda larga de absorção referente ao estiramento da ligação O-H do álcool em $\nu = 3330 \text{ cm}^{-1}$. O produto foi utilizado sem purificações para a reação posterior.

No próximo passo foi escolhida a metodologia desenvolvida por Barton e McCombie para a preparação do produto desoxigenado⁵¹. Esta reação consiste na redução radicalar de derivados tiocarbônicos (xantatos, tiocarbamatos, etc.) empregando-se agentes redutores, tais como hidreto de tributilestano (Bu_3SnH) na presença de um iniciador de radicais, como a 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) (esquema 36).

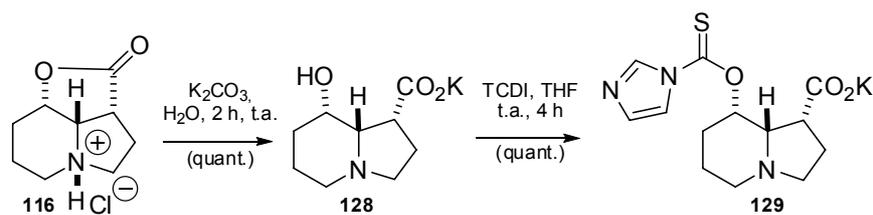


Esquema 36: Mecanismo de desoxigenação radicalar de um tiocarbamato.

Com o hidroxicarboxilato **128** em mãos, o seu correspondente tiocomposto, o tiocarbamato **129**, foi preparado em rendimento quantitativo utilizando um excesso de 1,1'-

⁵¹ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574.

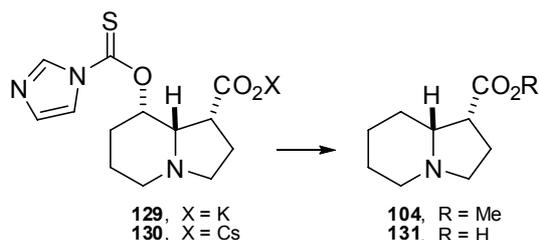
tiocarbonildiimidazol (TCDI) em THF seco (esquema 37).⁵² A estrutura de **129** pode ser confirmada através de seu espectro de RMN de ¹H, onde se observa a incorporação do grupamento tiocarbonilimidazólico através da presença dos três hidrogênios imidazólicos ($\delta = 6,93; 7,70; 8,47$ ppm). O hidrogênio α ao oxigênio aparece em $\delta = 6,15$ ppm, deslocamento químico típico observado nos derivados tioimidazólicos. As frequências do estiramento das ligações C-S puderam ser encontradas em seu espectro de IV, sendo a banda em 1587 cm^{-1} típica da ligação C=S.



Esquema 37: Obtenção do tiocarbamato **129**.

Com posse do tiocarbamato **129**, iniciamos os ensaios de desoxigenação em condições de redução radicalar visando o acesso ao ácido **131** e/ou ao éster **104**, os quais estão descritos na tabela 2 e comentados a seguir:

⁵² Oves, D.; Díaz, M.; Fernández, S.; Ferrero, M.; Gotor, V. *Synthesis Commun.* **2001**, *31*, 2335-2343.


Tabela 2: Tentativas de desoxigenação de **129** e **130**.

Entrada	Reagentes e condições*	Resultados
1	i. Bu ₃ SnH, AIBN, H ₂ O degaseificada; ii. HCl 1M; iii. CH ₂ N ₂	mistura complexa
2	i. Bu ₃ SnH, AIBN, DMF; ii. HCl 1M; iii. CH ₂ N ₂	-
3	i. Ph ₃ SnH, AIBN, DMF; ii. HCl 1M; iii. CH ₂ N ₂	-
4	i. Ph ₃ SnH, AIBN, TBAB, tolueno; ii. HCl 1M; iii. CH ₂ N ₂	-
5	H ₃ PO ₄ , Et ₃ N, AIBN, DME	hidrólise
6	Bu ₃ SnH, AIBN, DME, refluxo	-
7	i. Bu ₃ SnH, AIBN, tolueno:DME:MeOH 28:2:1, refluxo; ii. HCl 2,5 N; iii. CH ₂ N ₂	104 (3%)
8	Bu ₃ SnH, AIBN, tolueno:isopropanol 16:1, refluxo, 3 h	mistura complexa
9	Ph ₃ SnH, AIBN, tolueno:isopropanol 16:1, refluxo, 3 h	mistura complexa

*Entrada 1, X = K; entradas 2 a 9, X = Cs.

Uma vez que o tiocarbamato de potássio **129** possui baixa solubilidade em solventes orgânicos usuais, foi utilizada água degaseificada como solvente num primeiro ensaio. Foi utilizado Bu₃SnH na presença de AIBN (refluxo, 12 horas) (entrada 1). Os subprodutos de estanho gerados no meio reacional dificultaram o acompanhamento da reação. Durante o tratamento da reação, foi adicionado ácido clorídrico 1 M na tentativa de gerar o ácido carboxílico *in situ* e, após concentração do bruto reacional até a secura, adicionou-se diazometano na intenção de se produzir o éster e facilitar a purificação. No entanto, não foi possível separar os componentes da mistura complexa obtida.

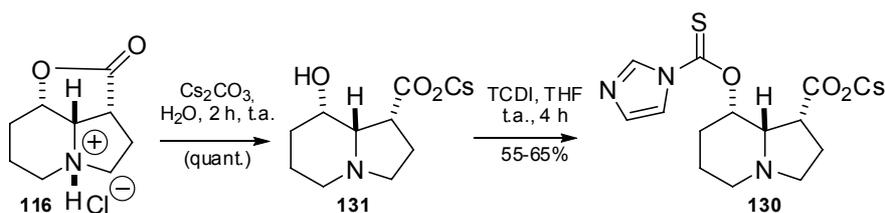
Evitando o uso de água, que não nos parecia promissor como solvente, decidimos preparar o tiocarbamato de céσιο **130** na tentativa de solubilizarmos este substrato em solvente orgânico. Carboxilatos de céσιο^{53,54} são, geralmente, solúveis em solventes polares apróticos, tal

⁵³ Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellog, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4230-4234.

⁵⁴ Wang, S.; Gisin, B. F.; Winter, D. P.; Makofske, R.; Kuleska, I. D.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1286-1290.

como DMF, e são conhecidos por exibirem características particulares de reatividade, atribuído ao chamado *efeito cério*.

Assim sendo, seu precursor, o hidroxicarboxilato de cério **131**, foi preparado a partir da hidrólise da lactona **116** com carbonato de cério (Cs_2CO_3) em água. O bruto reacional foi submetido para a reação posterior sem purificações (esquema 38). A partir de **131**, o tiocarbamato **130** foi preparado através do uso de TCDI em THF seco sob atmosfera de argônio com rendimentos que variaram de 55 a 65%.

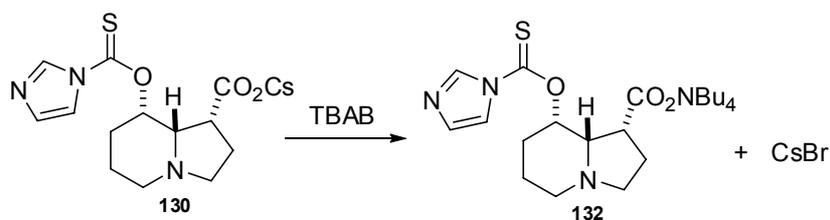


Esquema 38: Obtenção do tiocarbamato **130**.

Com **130** em mãos, este foi submetido às condições de redução radicalar (Bu_3SnH , AIBN, refluxo, 4 horas) empregando DMF como solvente (entrada 2). O substrato foi parcialmente solubilizado, contudo, houve o seu consumo total produzindo uma mistura complexa de produtos. A análise dos componentes do bruto reacional foi comprometida devido à presença dos subprodutos de estanho.

Na tentativa de se contornar o problema quanto aos resíduos de estanho, repetiu-se à reação com Ph_3SnH , que é alternativamente utilizado para facilitar o isolamento dos produtos de reação (entrada 3). Neste experimento, entretanto, não se observou qualquer reação.

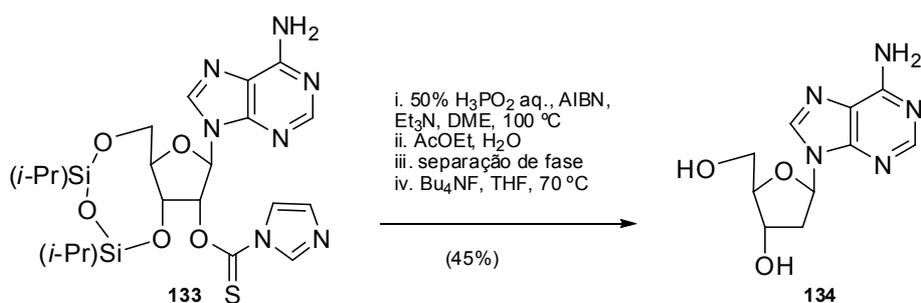
Na tentativa de aumentar a solubilidade do carboxilato de cério em solvente orgânico, tais como em tolueno e/ou benzeno, que são normalmente empregados para reduções radiculares, foi usado brometo de tetrabutilamônio (TBAB) com a finalidade de substituir o cátion de cério por outro mais apolar (esquema 39).



Esquema 39: Tentativa de aumentar a solubilidade de **130**.

Neste novo ensaio de desoxigenação, foi utilizado tolueno como solvente na presença de Ph_3SnH e AIBN. Houve, no entanto, solubilização parcial de **130**, mesmo à quente, sendo observado a formação de algumas misturas de óleo nas paredes do balão. Após 12 horas, foi adicionado ao meio reacional uma solução de NaBH_3CN em *tert*-BuOH para tratar resíduos de estanho⁵⁵. Após este tratamento, não se observou a formação do produto e foi isolado somente o material de partida.

Como alternativa ao uso de reagentes de estanho, Barton *et alii* demonstraram que dialquilfosfitos e o ácido hipofosforoso (H_3PO_2), disponíveis comercialmente e de baixo custo, podem ser empregados como eficientes redutores em reações radiculares.⁵⁶ No esquema abaixo (esquema 40), está exemplificado uma aplicação de desoxigenação conduzida pelo H_3PO_2 na preparação de um derivado nucleosídeo⁵⁷.



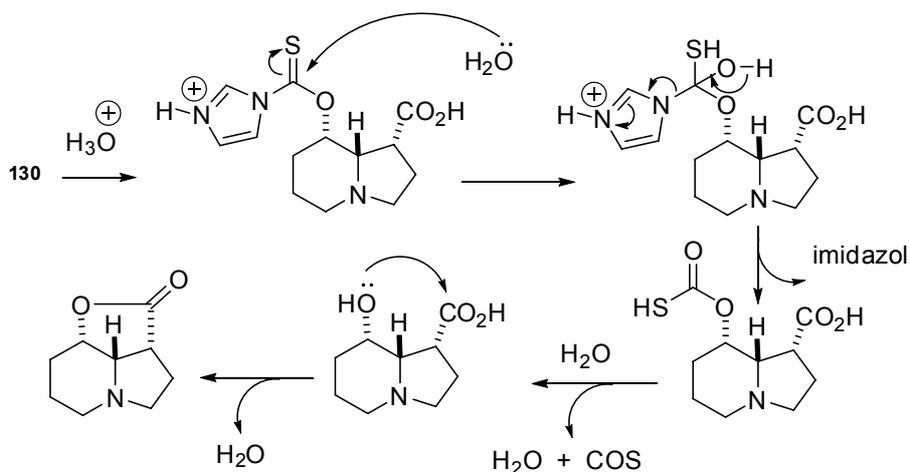
Esquema 40: Desoxigenação de **133** ao derivado nucleosídeo **134** empregando H_3PO_2 .

Quando utilizamos a condição de desoxigenação descrita acima (50% H_3PO_2 aq., AIBN, Et_3N , DME, 100 °C), observamos que o substrato foi solubilizado, provavelmente devido a combinação de água, trietilamina e DME (1,2-dimetoxietano) (entrada 5). A função tiocarbamato se mostrou bastante sensível nesta condição, pois praticamente todo o substrato foi hidrolisado e convertido à lactona tricíclica (esquema 41).

⁵⁵ Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7200-7201.

⁵⁶ Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5709-5712

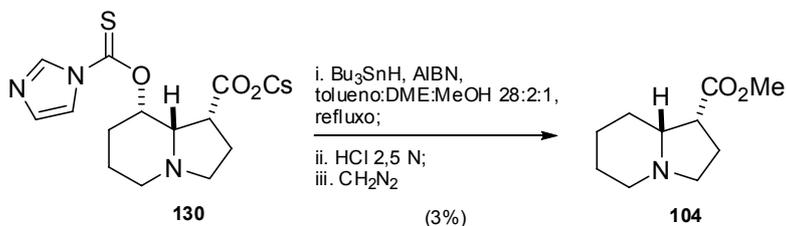
⁵⁷ Takamatsu, S.; Katayama, S.; Hirose, N.; Naito, M.; Izawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7605-7608.



Esquema 41: Hidrólise do tiocarbamato **130**.

Acreditando que a solubilidade do substrato poderia estar associada com o sucesso da reação, a utilização de DME poderia auxiliar na solubilização do substrato, o qual foi empregado como solvente (Bu_3SnH , AIBN, DME, refluxo) (entrada 6). Contudo, não observamos nenhuma reação.

Já no experimento da entrada 7, colocamos algumas gotas de metanol, suficiente para a solubilização de **130**, combinando desta vez DME e tolueno. Após o tratamento da reação, que incluiu acidificação e esterificação do bruto reacional, foi isolado um material que foi analisado por RMN de ^1H . Foram encontrados os sinais relativos aos hidrogênios do esqueleto indolizidínico e a presença de um simpleto, o qual foi atribuído ao grupo metila do éster metílico em $\delta = 3,4$ ppm. A análise desta amostra por EMAR (Espectrometria de Massas de Alta Resolução) permitiu-nos encontrar o 183,12442, coerente ao íon esperado (183,12593). Estas análises nos levam a crer que o composto desejado **104** foi realmente obtido, porém em baixíssimo rendimento (3%) (esquema 42).



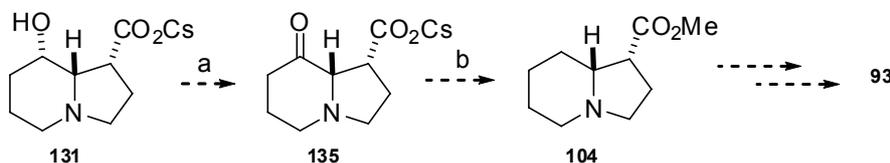
Esquema 42: Obtenção de **104**.

Foram realizadas novas tentativas nestas condições i. Bu_3SnH , AIBN, tolueno:DME:MeOH 28:2:1, refluxo; ii. HCl 2,5 N; iii. CH_2N_2), substituindo-se, desta vez, metanol (provável causador da hidrólise do tiocarbamato), por isopropanol (tabela 2, entrada 8). Tanto nesta condição, quanto naquela onde foi substituído Bu_3SnH por Ph_3SnH (tabela 2, entrada 9), foram obtidas uma mistura complexa de subprodutos.

Devido às dificuldades encontradas para a desoxigenação de **129** e **132**, decidimos não realizar novos testes, já que esta estratégia não nos pareceu muito promissora.

Desoxigenação pela reação de Wolff-Kishner

Várias metodologias de desoxigenação a partir de cetonas são encontradas na literatura, dentre elas, a reação de Wolff-Kishner. Ela consiste na redução de grupos carbonílicos a grupos metilênicos pela decomposição de hidrazonas catalisadas por base (esquema 43). Uma vez com o álcool oxidado, cetona **135**, evitaríamos a ciclização intramolecular à lactona tricíclica **116**. Após a conversão da cetona ao hidrocarboneto, a função carboxilato poderia ser convertida ao éster metílico **104**, intermediário este já descrito na literatura³⁷.

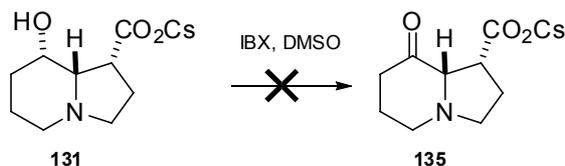


Reagentes e condições: (a) i. IBX, ii. HCl 2M; (b) i. NH_2NH_2 , KOH, refluxo ii. CH_2N_2 .

Esquema 43: Sequência sintética proposta para a obtenção de **93**.

O experimento foi realizado em DMSO, que solubiliza completamente o hidroxicarboxilato **131**, usando como oxidante o ácido *o*-iodoxibenzóico (IBX)⁵⁸. Tanto à temperatura ambiente por 18 horas, quanto à 60 °C por 2 dias, não houve reação, recuperando-se o material de partida (esquema 44).

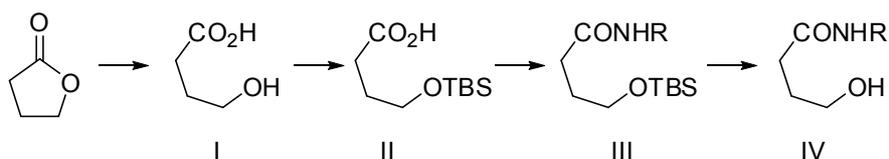
⁵⁸ Frigerio, M.; Santaagostinho, G.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.



Esquema 44: Tentativa de oxidação de **131**.

Hidrólise/proteção

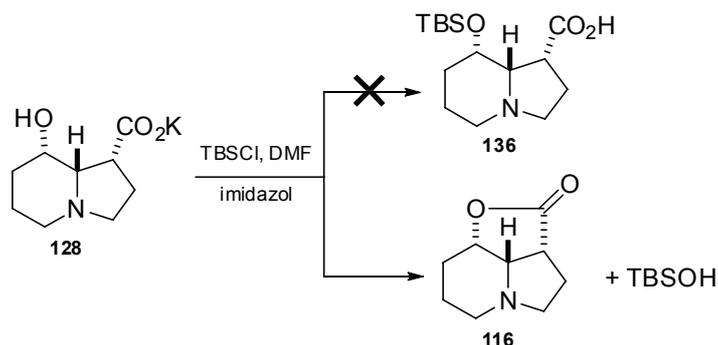
A obtenção direta de hidroxiamidas por aminólises de butirrolactonas, em muitos casos, não é possível, por estas apresentarem forte tendência de ciclização. Nestes casos, uma das estratégias empregadas para contornar este tipo de problema envolve os seguintes passos sintéticos (esquema 45): conversão da lactona em hidroxiácido (I); sililação da hidroxila secundária para evitar o fechamento ao anel (II), acoplamento de amina ao ácido carboxílico para se obter a amida (III); remoção do grupo protetor de silício (IV). Apesar do grande número de transformações, os rendimentos globais são geralmente elevados⁵⁹.



Esquema 45: Seqüência sintética para a obtenção de hidroxiamidas.

Aplicando esta metodologia para a lactona **116**, o seu produto de hidrólise **128** foi submetido à condição de sililação. Neste passo, evitou-se a acidificação para se impedir a reciclagem. Para nossa surpresa, não foi obtido o produto protegido **136** e a lactona tricíclica foi regenerada (esquema 46). Se o carboxilato **128** reagiu mais rapidamente com TBSCl, formando o éster de silício, a hidroxila ainda livre poderia atacar o carbono carbonílico e expulsar o siliol TBSOH, cuja presença foi evidenciada em cromatografia em camada delgada (CCD).

⁵⁹ a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Hommick, C. F.; Springler, J. P.; Hirshfield, J.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4615-4625. b) Dias, L. C.; Muñoz, G. D.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, *4*, 603-622. c) Nadin, A.; López, J. M. S.; Neduvélil, J. G.; Thomas, S. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1861-1864. d) Morton, D. R.; Thompson, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2102-2106.



Esquema 46: Tentativa de obtenção de **136**.

Reações empregando a lactona bicíclica **115**

Os esforços realizados até então para a transformação da lactona tricíclica **116** em intermediários compatíveis para o prosseguimento das rotas sintéticas propostas se mostraram insatisfatórias. Fatores como a resistência de **116** frente a vários nucleófilos e a sua enorme facilidade de lactonização quando hidrolisado, dificultaram sobremaneira o desenvolvimento deste trabalho.

Em contrapartida, a lactona bicíclica **115** é um intermediário interessante do ponto de vista estrutural, pois deve possuir um caráter menos rígido que **116** e ser mais susceptível à reações de aminólise, assim como outras transformações. Decidimos, portanto, conduzir os nossos estudos utilizando o biciclo **115**.

Aminólise

Nas reações iniciais empregamos a metodologia descrita por Wienreb *et alli*, a qual consiste na preparação de amidas e hidroxiamidas em condições suaves utilizando dimetilalumínioamidas ($\text{Me}_2\text{AlNRR}'$), preparadas com trimetilalumínio e aminas⁶⁰. De acordo com a tabela 3, foram empregadas uma amina primária, a benzilamina (entrada 1) e uma secundária, a dibenzilamina (entrada 2). Não ocorreu reação em nenhum dos casos.

⁶⁰ Weinreb, S. M.; Basha, A.; Lipton, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171-4174.

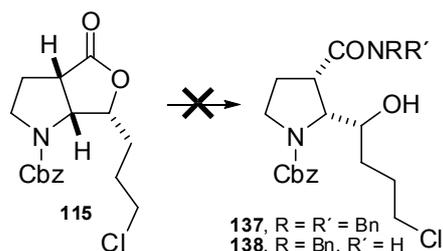


Tabela 3: Tentativas de aminólise de **115**.

Entrada	Reagentes e condições	Resultado ^a
1	Bn ₂ NH, AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C a 40 °C	-
2	BnNH ₂ , AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C a 40 °C	-
3	BnNH ₂ , AlCl ₃ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	-
4a	BnNH ₂ , CH ₃ CN, 1 min.	-
4b	BnNH ₂ , CH ₃ CN, 10 min.	-
4c	BnNH ₂ , CH ₃ CN, AlCl ₃ , 10 min.	-
4d	BnNH ₂ , DMF, 10 min.	-
4e	BnNH ₂ , DMF, 20,5 min.	-

^a n.r. não reagiu e houve recuperação do material de partida em todos os casos.

^b reações realizadas em um forno de microondas caseiro da marca Brastemp operando em 2,45 GHz, com até 950W de potência e sem controle de temperatura.

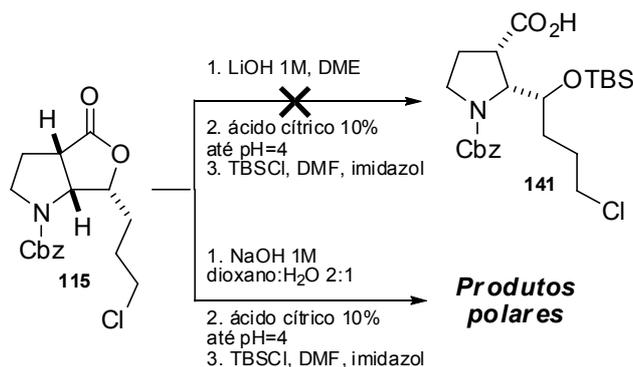
Alternativamente, foi testado a condição de aminólise relatada por Biggs e Lesimple, as qual utiliza um pequeno excesso de amina (primária ou secundária) na presença de Et₃N e AlCl₃, fazendo-se a preparação de hidroxiamidas em bons rendimentos⁶¹. Submetida a lactona **115** nestas condições, empregando a benzilamina como amina, não se observou reação (tabela 3, entrada 3).

Após as tentativas não bem sucedidas, recorremos à técnica de microondas para efetivarmos a aminólise como ocorrido no sistema tricíclico. Nas entradas 4a-4e estão apresentadas as tentativas de aminólise da lactona **115** com benzilamina em forno de microondas. Mais uma vez, não obtivemos o produto desejado em todas as condições testadas.

Hidrólise/proteção

Empregando a mesma estratégia de hidrólise e proteção para a obtenção de hidroxiamidas (p.58), visamos verificar a sua viabilidade frente à lactona **115**.

⁶¹ Bigg, D. C. H.; Lesimple, P. *Synthesis* **1992**, 277-278.



Esquema 47: Tentativas de obtenção do produto sililado **141**.

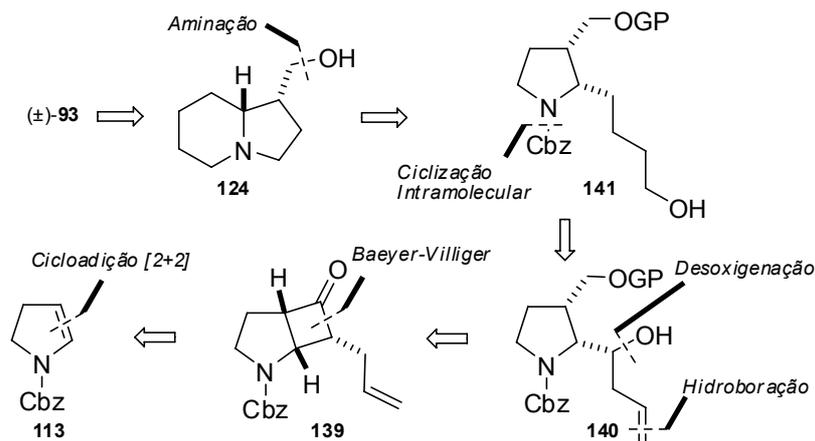
Nos estudos iniciais, uma solução aquosa de hidróxido de lítio foi usada para hidrolisar a lactona **115** para conduzir ao respectivo hidroxicarboxilato de lítio (condição A, esquema 19). Observou-se a hidrólise parcial de **115**, mesmo acrescentando um maior número de equivalentes e submetendo a mistura reacional ao refluxo. Mesmo com a pouca conversão, o meio reacional foi acidificado com ácido cítrico 10% até pH = 4 e a mistura concentrada até a secura. Ao bruto obtido, foi adicionado DMF anidro. Adicionou-se TBSCl e imidazol, deixando-se agitar por 14 horas. Não houve reação.

Numa segunda condição reacional (condição B, esquema 19), com o uso de uma base mais forte (NaOH 1 M) houve o consumo total do material de partida em apenas 30 minutos. Observou-se o surgimento de vários produtos polares. Após a adição de ácido cítrico e subsequente proteção (TBSCl, DMF, imidazol), não houve reação (esquema 47). Neste segundo experimento, pôde-se verificar que boa quantidade da lactona bicíclica foi regenerada com a acidificação do meio reacional e, além disso, suspeitamos que o grupo Cbz de **115** possa ter sido removido nestas condições, uma vez que detectamos outros materiais mais polares.

De um modo geral, a lactona bicíclica **115** não se mostrou um substrato adequado para as reações de hidrólise-acidificação-sililação. Considerando que neste sistema bicíclico, tal como no tricíclico, existe uma forte tendência a lactonização e, além disso, possui as funcionalidades Cbz e R-Cl que estão susceptíveis a reações laterais como verificado neste último método.

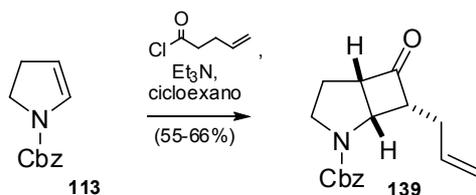
Preparação da ciclobutanona 142

Como nova meta de trabalho, tomamos uma estratégia que consiste na preparação de novas lactonas, partindo da cicloadição [2+2] empregando o enecarbamato **113** com cetenos gerados a partir de um cloreto de ácido contendo uma olefina na posição terminal, a qual pode ser trabalhada convenientemente para as nossas finalidades. A proposta sintética está apresentada no esquema 48.



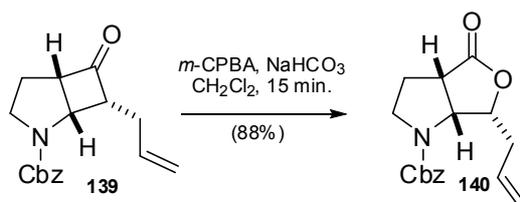
Esquema 48: Proposta sintética para a obtenção de (±)-93.

O cloreto de ácido (cloreto de 4-pentenoíla), precursor do ceteno, foi preparado a partir do ácido 4-pentenóico, usando cloreto de oxalila, DMF como catalisador, a 0 °C em cicloexano. A cicloadição [2+2] entre o enecarbamato **113** e ceteno gerado *in situ* a partir do cloreto prontamente preparado foi efetuada após 4 horas de reação, obtendo-se a ciclobutanona desejada em rendimentos na faixa de 55-66% (esquema 49). Pudemos isolar ainda o dímero do ceteno, que se apresenta como um sólido amarelo luminescente. A estrutura de **139** pôde ser confirmada por RMN de ^1H , onde se verificou a presença dos sinais dos hidrogênios olefínicos em $\delta = 5,1$ e $5,8$ ppm e pelo espectro de infravermelho, com o surgimento de uma banda intensa em $\nu = 1777 \text{ cm}^{-1}$ devido ao estiramento da carbonila de ciclobutanona.



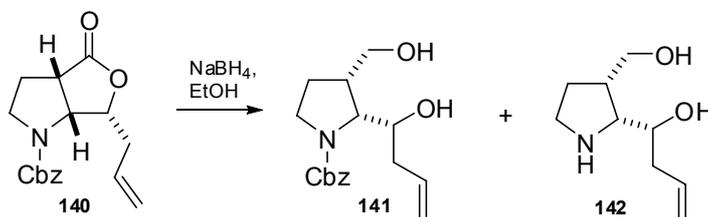
Esquema 49: Preparação da ciclobutanona **139**.

Com o cicloaduto sintetizado, a oxidação de Baeyer-Villiger (*m*-cloroperbenzóico, NaHCO₃, CH₂Cl₂) se processou quimiosseletivamente, uma vez que a olefina também é passível de oxidação (esquema 50). A reação foi completada em apenas 15 minutos em ótimo rendimento (88%). Observou-se a formação de um único regioisômero, evidenciado pelo sinal em 4,6 ppm atribuído ao hidrogênio α-carbônico. O outro possível regioisômero não foi detectado.



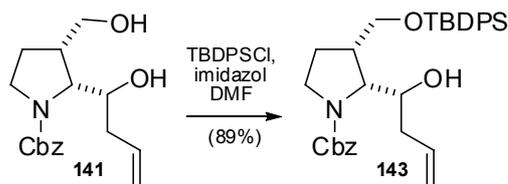
Esquema 50: Preparação da lactona **140**.

Com boas quantidades da lactona **140**, operamos a sua redução com NaBH₄ em etanol durante 14 horas (esquema 51). Obtivemos 44% de rendimento do diol desejado **141** com recuperação de material de partida (15%) e o produto lateral de hidrólise **142** (33%). A remoção deste grupo protetor deve ser consequência da hidrólise básica proveniente do alcóxido, gerado pela reação do NaBH₄ com etanol.



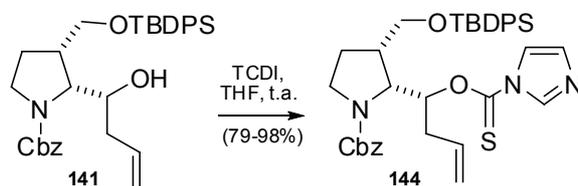
Esquema 51: Redução da lactona **140**.

Preparado o diol **141** protegemos a hidroxila primária reagindo-o com cloreto de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCI), na presença de imidazol em DMF seco. A reação se processou em ótimo rendimento (89%), levando ao produto monossililado **143** (esquema 52).



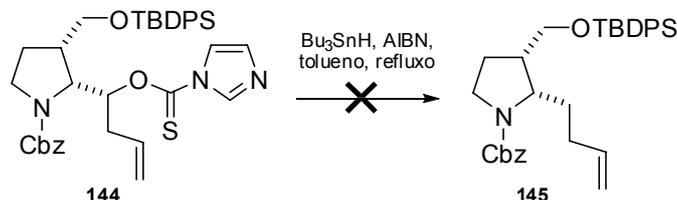
Esquema 52: Preparação do monossililado **143**.

Neste estágio, preparamos o tiocarbamato **144**, a partir do monossililado **141**, utilizando 1,1'-tiocarbonildiimidazol (TCDI) em THF seco sob atmosfera de argônio (esquema 53). O rendimento variou entre de 79 a 98%.



Esquema 53: Obtenção do tiocarbamato **144**.

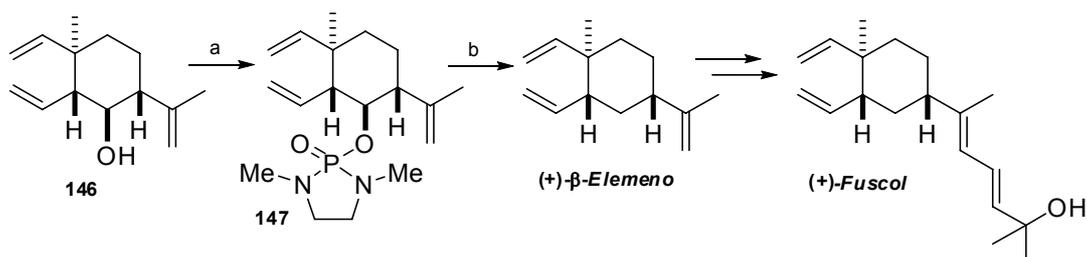
Com posse do tiocarbamato **144**, estávamos aptos a realizar a reação de desoxigenação de Barton para a obtenção de **145** (esquema 54). Numa solução de **144** contendo Bu_3SnH , na presença de AIBN em tolueno sob refluxo por 1 hora, o tiocarbamato se converteu numa mistura complexa de produtos, de difícil separação cromatográfica. Reproduzimos este experimento em maior escala para tentarmos isolar e identificar alguns destes subprodutos, mas não foi possível separá-los adequadamente.



Esquema 54: Tentativa de obtenção do produto desoxigenado **145**.

Estes resultados foram semelhantes com aqueles constatados por Corey *et alii*, durante as sínteses totais enantiosseletivas do (+)- β -Elemeno e do (+)-Fuscol (esquema 55).⁶² Na etapa de remoção da hidroxila do intermediário **146**, os autores relataram que todas suas tentativas falharam usando a metodologia de Barton empregando vários tionoésteres. No entanto, o derivado fosforamidato **147** foi submetido à condição redutiva radicalar (Li , NH_3 , álcool *terc*-amílico), obtiveram a desoxigenação desejada em 95% de rendimento. Os seus intermediários possuem em comum com nosso substrato olefinas homoalílicas, sugerindo que este grupamento poderia interferir durante o processo de redução radicalar.

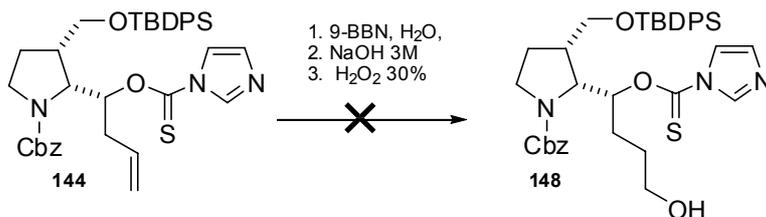
⁶² Corey, E. J.; Roberts, B. E.; Dixon; B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193-196.



Reagentes e condições: a) 2-cloro-1,3-dimetil-1,3,2-diazafosfolana, trietilamina, CH_2Cl_2 , H_2O_2 30% (77%, 92% após 2 ciclos). b) Álcool *terc*-amílico, THF, Li, NH_3 , $-33\text{ }^\circ\text{C}$ (95%).

Esquema 55: Sínteses do (+)- β -Elemeno e do (+)-Fuscol.

Como a olefina contida no substrato pode estar relacionada com o insucesso da reação, tentamos converter a ligação dupla em outra função orgânica. O produto de hidroboração de **144**, o álcool **148**, (esquema 56), no qual seria submetido às condições de Barton, não foi obtido. Nas condições empregadas (9-BBN, H_2O , NaOH 3 M e H_2O_2 30%) houve hidrólise do grupo tiocarbonilimidazol.

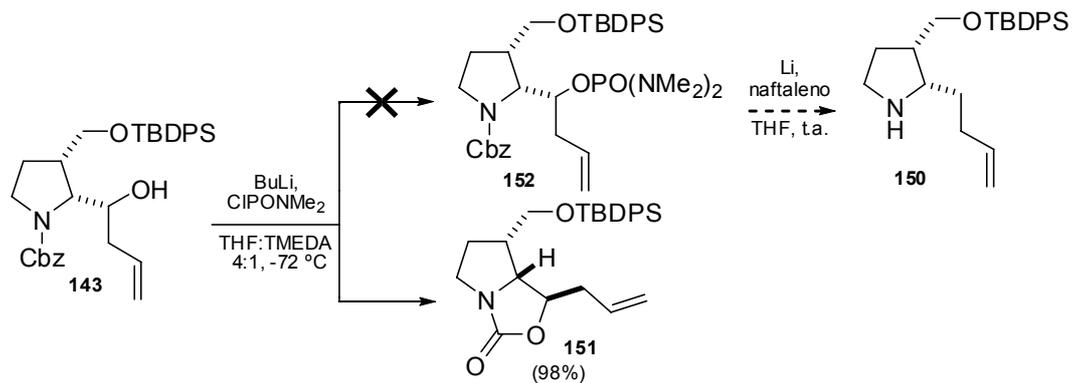


Esquema 56: Tentativa de obtenção do álcool **148**.

Buscando soluções para a remoção da hidroxila secundária, tentamos preparar, como no método empregado por Corey, o fosforamidato **149**, utilizando *n*-BuLi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a partir de **143**, com excesso de cloreto de tetrametilfosforodiamidila (TMDACl), em THF e tetrametiletlenodiamina (TMEDA) (4:1)⁶³ e que seria posteriormente clivado por uma solução de naftanelídeo de lítio ao composto **150** (esquema 57)⁶⁴. Após 2 horas de reação, foi obtido o carbamato **151** ao invés do fosforamidato **152**. O alcóxido gerado preferiu atacar o grupo Cbz ao invés do TMDACl presente no meio reacional, levando a formação de um anel de cinco membros. O rendimento para **151** foi de 98%.

⁶³ Ireland, R. E.; Muchmore, D. C.; Hengartner, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5098-5100.

⁶⁴ Liu, H.-J.; Shang, X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 367-370.



Esquema 57: Tentativa de obtenção do fosforamidatao **150**.

2.4. Conclusões

Nos trabalhos investigativos realizados visando a síntese do esqueleto indolizidínico (\pm)-**93**, foram encontradas várias dificuldades na superação das etapas-chave necessárias para o avanço das etapas finais.

Entre as estratégias estudadas, a mais promissora foi aquela onde foi obtida a hidroxiamida **117**, a qual permitiria a obtenção de **93** em poucas etapas. Contudo, após várias tentativas, não conseguimos reproduzir o experimento.

Durante nossos estudos, pudemos constatar que a lactona tricíclica **116**, intermediário comum em várias das estratégias, possui uma enorme tendência de se regenerar quando aberta por nucleófilos ou por hidrólise básica.

Também devemos destacar as tentativas de desoxigenação dos tiocarbamatos **131** e **132**. Embora estes substratos sejam obtidos em bons rendimentos, a função tiocarbamato se mostrou bastante lábil em muitas das condições reacionais testadas. Estes compostos, além de serem bastante instáveis por sofrerem decomposição pela luz ou pelo ar, apresentaram baixa ou nenhuma solubilidade em solventes orgânicos. Ao mesmo tempo, a eliminação dos subprodutos de estanho, gerada durante estas reações, comprometeu um melhor acompanhamento da evolução das reações, assim como na purificação dos produtos.

Com relação à outra rota sintética que se iniciou pela ciclobutanona **139**, a etapa-chave de desoxigenação foi igualmente crítica. A redução radicalar do tiocarbamato levou à formação de vários subprodutos. A tentativa de obtenção do fosforamidato **152**, produto precursor para a reação de desoxigenação, obtivemos o carbamato cíclico **151** como produto lateral.

De modo em geral, o projeto encontrou diversas dificuldades durante a sua execução. Estratégias alternativas para a superação das etapas cruciais, como as de aminólise e de desoxigenação, foram idealizadas e colocadas em prática, contudo, sem os resultados esperados. Muito embora o esqueleto indolizidínico **93** não tenha sido obtido, os estudos realizados neste capítulo poderão guiar trabalhos futuros visando a sua obtenção ou de outros trabalhos relacionados com a química aqui desenvolvida.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 Material e Métodos

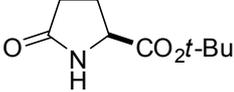
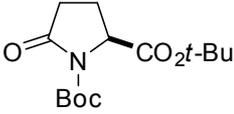
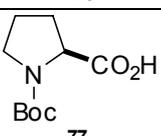
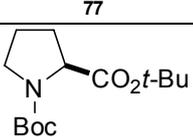
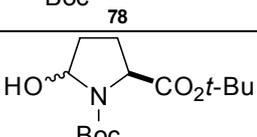
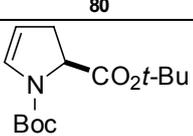
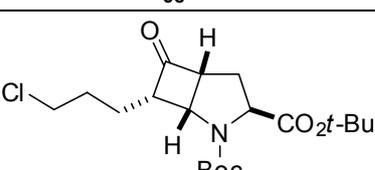
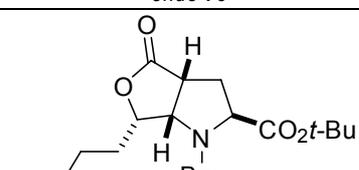
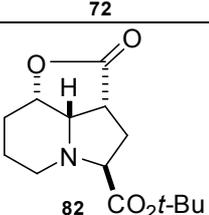
As reações foram realizadas em balões de fundo redondo e agitadas vigorosamente com barras magnéticas recobertas de teflon através de placas agitadoras da Corning e Fisaton. Nas reações conduzidas sob atmosfera inerte foi utilizado nitrogênio ou argônio e a vidraria foi seca previamente em estufa sob a temperatura de 140 a 160 °C por 2 h, resfriadas em dessecadores contendo sílica gel. Os solventes orgânicos foram utilizados diretamente da garrafa ou foram destilados sob atmosfera de argônio, após o tratamento com os seguintes agentes secantes. O tetraidrofurano (THF), o benzeno e o tolueno foram destilados sob sódio metálico na presença de benzofenona, enquanto a trietilamina (Et₃N), o cicloexano, a acetonitrila (CH₃CN) e o diclorometano (CH₂Cl₂) foram secos sob CaH₂, assim como para a 2,4-lutidina e a 2,6-lutidina, as quais foram estocadas sob peneira molecular. O metanol foi destilado sob magnésio metálico/iodo e armazenado sob peneira molecular. O anidrido trifluoracético (TFAA) foi destilado sob KMnO₄ e era utilizado frescamente na forma de uma solução em tolueno. A peneira molecular 4 Å foi seca previamente em mufla a 300 °C por 3 h. Todos os reagentes foram adquiridos a partir dos fornecedores Merck, Aldrich-Sigma e/ou Acros e utilizados sem demais purificações. O diazometano (CH₂N₂) preparado a partir de Diazald[®] (*N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenossulfonamida), EtOH, éter etílico, água e KOH, de acordo com a metodologia descrita na literatura⁶⁵. A adição lenta dos reagentes foi realizada através de um adicionador automático da Sage Instruments, modelo 341-B. Os compostos foram purificados por cromatografia de adsorção em coluna usando sílica gel (230-400 mesh, Aldrich), de acordo com a técnica sugerida por Still denominada de cromatografia *flash*.⁶⁶ O acompanhamento reacional foi realizado através por cromatografia em camada delgada (CCD), disponíveis em cromatofolhas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio de espessura de 0,2 mm, contendo revelador para ultravioleta (UV). A visualização dos compostos se deu através dos seguintes reveladores: vapor de iodo adsorvido em sílica; ácido fosfomolibdico 5% em etanol; lâmpada de UV; *p*-anisaldeído:AcOH:EtOH:H₂SO₄ 2,4:1,0:90,0:3,3; solução aquosa de KMnO₄. As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em um aparelho Hewlett-Packard (HP) 6890 utilizando uma coluna capilar HP-5, registradas pelo integrador HP-3395 empregando o seguinte método:

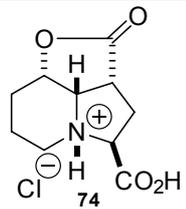
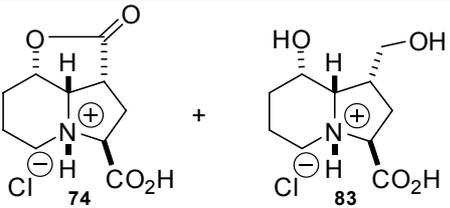
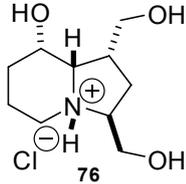
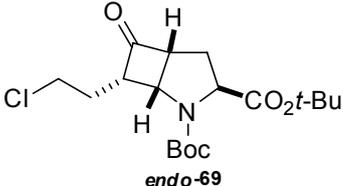
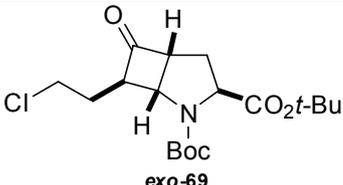
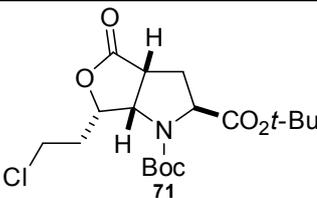
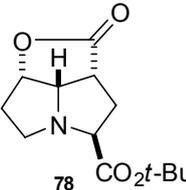
⁶⁵ Ikota, N., Takamura, N.; Yong, S. D.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4163-4166.

⁶⁶ Still, W. C.; Kalm, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

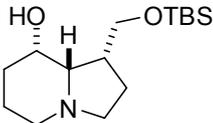
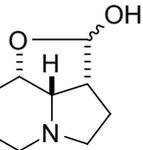
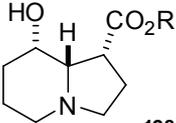
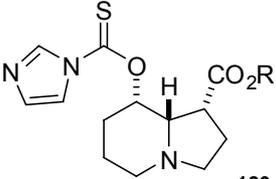
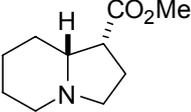
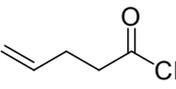
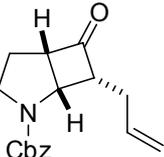
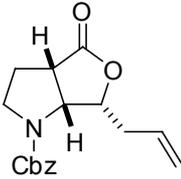
temperatura inicial do forno a 100 °C durante 1 minuto; taxa de elevação de temperatura de 10 °C por minuto até 150 °C e depois 20 °C por minuto até 250 °C durante 10 minutos, tempo final de 16 minutos; detector FID. Os espectros de ressonância magnética nuclear foram adquiridos através dos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ^1H e 75 MHz para ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de TMS ($\delta = 0$ ppm). Quando foi utilizado CDCl_3 como solvente, a referência também pôde ser feita em $\delta = 77$ ppm para os espectros de RMN de ^{13}C ou pelo seu resíduo de CHCl_3 em $\delta = 7,27$ ppm para RMN de ^1H . Com CD_3OD , o simpleto em $\delta = 4,87$ ppm foi o sinal de referência para RMN de ^1H , enquanto para o RMN de ^{13}C foi o septeto em $\delta = 49,15$ ppm. Para solvente D_2O , a referência foi atribuída pelo sinal da água residual de $\delta = 4,80$ ppm para RMN de ^1H e na aquisição do espectro de RMN de ^{13}C , foi colocado um capilar contendo CCl_4 no tubo e referenciado em $\delta = 96$ ppm. Nas amostras em CCl_4 , foi colocado um capilar contendo D_2O , permitindo a referência através do sinal da água residual em $\delta = 4,80$ ppm para RMN de ^1H . Os espectros de infravermelho foram obtidos nos aparelhos Perkin-Elmer 1600 FTIR e Thermo Nicolet IR 200. No primeiro aparelho as amostras foram aplicadas como filme em um cristal de NaCl ou foram feitas pastilhas usando KBr . No segundo, as amostras foram diretamente colocadas sobre o cristal de germânio. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho AutoSpecVG através de injeção direta e os de baixa resolução foram adquiridos em um espectrômetro de massas de trapeamento de íons (*Quadrupole Ion-Trap Mass Spectrometry*). Os pontos de fusão foram medidos no aparelho Thomas Hoover com um aparato capilar para ponto de fusão. As reações conduzidas sob microondas foram realizadas em um forno de microondas caseiro da marca Brastemp operando em 2,45 GHz, com até 950W de potência e sem controle de temperatura num equipamento de microondas (microwave labstation) projetado para síntese orgânica (MicroSynth da Milestone), controlado via computador, operando a 2,45 GHz, com magnetos de até 1000 W de potência, acoplado a um sistema termopar para controle de temperatura e com um agitador magnético. As medidas de α_D foram feitas em um polarímetro da marca Perkin-Elmer modelo 341 através de lâmpada de sódio de 589 nm e as amostras preparadas na concentração de g/100 mL; caminho ótico de 10 mm. As imagens cristalográficas foram adquiridas por difração de raios-X pelo Prof. Julio Zukerman-Schpector (UFSCar) em um aparelho diffractometer CAD4.

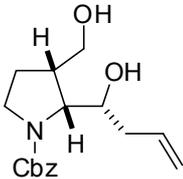
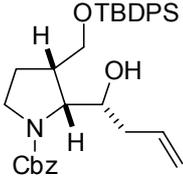
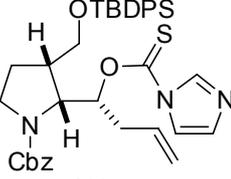
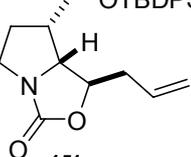
3.2 Índice de Compostos

Estrutura	Página do Procedimento Experimental	Página Inicial dos Espectros
 <p>81</p>	77	1
 <p>79</p>	78, 81	4
 <p>77</p>	79	7
 <p>78</p>	80	10
 <p>80</p>	82	13
 <p>68</p>	82	14
 <p>endo-70</p>	84	17
 <p>72</p>	85	21
 <p>82</p>	86	25

Estrutura	Página do Procedimento Experimental	Página Inicial dos Espectros
 <p>74</p>	87	28
 <p>74 + 83</p>	-	32
 <p>76</p>	88	34
 <p>endo-69</p>	89	39
 <p>exo-69</p>	89	-
 <p>71</p>	90	43
 <p>78</p>	91	47

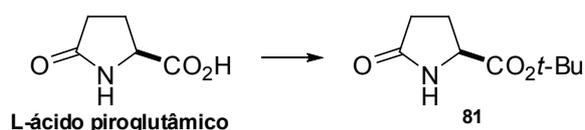
Estrutura	Página do Procedimento Experimental	Página Inicial dos Espectros
<p>73</p>	92	50
<p>"trímero" 113</p>	93	-
<p>113</p>	94	53
<p>endo-114</p>	95	56
<p>115</p>	96	59
<p>116</p>	97	62
<p>117</p>	100	68
<p>126</p>	97	64

Estrutura	Página do Procedimento Experimental	Página Inicial dos Espectros
 <p>127</p>	98	72
 <p>122</p>	101	65
 <p>128, R = K 129, R = Cs</p>	102	74
 <p>129, R = K 130, R = Cs</p>	103	77
 <p>107</p>	-	80
 <p>cloreto de pent-4-enoíla</p>	104	-
 <p>139</p>	104	82
 <p>140</p>	105	86

Estrutura	Página do Procedimento Experimental	Página Inicial dos Espectros
 <p>141</p>	106	90
 <p>143</p>	107	94
 <p>144</p>	108	97
 <p>151</p>	109	100

3.3 Preparação dos Compostos dos Capítulos 1 e 2

Preparação do (+)-5-oxo-2-azolanocarboxilato de *tert*-butila (**81**)^{67,68}



Em uma suspensão do L-ácido piroglutâmico (5,00 g; 38,8 mmol; 1,0 eq.) em acetato de *tert*-butila (100 mL) foi adicionado ácido hiperclórico concentrado (HClO₄ · 2 H₂O) (1,4 mL; 9,7 mmol; 0,25 eq.) a t.a., deixando-se a mistura agitar por 3 dias. A mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com AcOEt (3 x 100 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura, fornecendo o éster *tert*-butílico **81** como um sólido cristalino incolor, homogêneo por CCD, em 3,16 g (44% de rendimento). O material bruto obtido foi utilizado sem purificações para a reação posterior.

CCD ($R_f = 0,45$; AcOEt:Hex 7:3).

PF (lit.):⁶⁹ 91-92 °C.

[α]_D²⁰ (lit.):⁶⁹ + 6,3 (c 0,99; EtOH).

IV (pastilha, cm⁻¹): 3264, 2969, 1733, 1780, 1678, 1396, 1367, 1283, 1229, 1163, 1146, 1106.

RMN de ¹H (300 MHz, CHCl₃, t.a., ppm): δ 1,50 (*s*, 9 H, 3 CH₃); 2,12-2,50 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 4,17 (*dd*, J 8,8 e 5,9 Hz, 1 H, CH), 6,55 (*sl*, 1 H, NH).

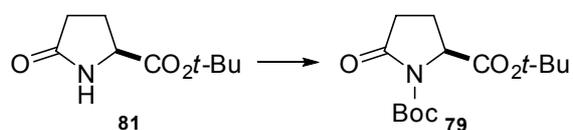
RMN de ¹³C (75 MHz, CHCl₃, t.a., ppm): 24,8 (CH₂); 28,0 (CH₃); 29,3 (C(CH₃)₃); 56,1 (CH₂); 82,4 (CH); 170,9 (CO₂*t*-Bu); 177,8 (C=O).

⁶⁷ a) Taschner, V. E.; Wasielewski, C.; Biernat, J. F. *Bd.* **1961**, 646, 119-122. b) Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1711-1721.

⁶⁸ Adicionar 0,10-0,25 mmol de HClO₄ · 2·H₂O para 1,00 mmol do aminoácido.

⁶⁹ Johnson, A. L.; Price, W. A.; Wong, P. C.; Vavala, R. F.; Stump, J. M. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1596-1602.

Preparação do (-)-5-oxo-1,2-azolanodicarboxilato de di-*tert*-butila (79)^{70,71}



Em uma solução do éster *tert*-butílico **81** (2,21 g; 12,0 mmol; 1,0 eq.) em CH₃CN (30 mL) foram adicionados Boc₂O (3,0 mL; 13,2 mmol; 1,1 eq.) e DMAP (0,15 g; 1,2 mmol; 0,1 eq.). Após 30 minutos o solvente foi removido e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 3:7). Obteve-se 3,40 g da lactama protegida **79** como um óleo incolor, que se cristaliza a 0 °C, em rendimento quantitativo.

CCD (*R_f* = 0,50; AcOEt:Hex 3:7).

[α]_D²⁰ (lit.):⁷² -35,9 ° (*c* 0,91, CHCl₃).

IV (filme, cm⁻¹): 2979, 2933, 1795, 1739, 1716, 1369, 1313, 1155, 1022, 843, 755.

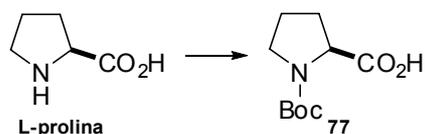
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,47 e 1,49 (2 *s*, 18 H, 6 CH₃); 1,91-2,08 (*m*, 1 H, CHH); 2,15-2,65 (*m*, 3 H, CH₂ e CHH); 4,46 (*dd*, *J* 2,6 e 9,5 Hz, 1 H, CH).

RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 21,5 (CH₂); 28,0 (9 CH₃); 31,0 (CH₂); 59,7 (CH); 82,1 (Cq); 83,2 (Cq); 149,2 (NCO₂*t*-Bu); 170,4 (CO₂*t*-Bu); 173,5 (C=O).

⁷⁰ Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* **1997**, 863-865.

⁷¹ Para a *N*-proteção de ésteres do ácido piroglutâmico utilizando LiHMDS em THF, veja: Li, H.; Sakamoto, T.; Kato, M.; Kikugama, Y. *Synthetic Commun.* **1995**, 24, 4045-4052.

⁷² Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M.; Hokelek T. *Tetrahedron* **1987**, 45, 7459-7468.

Preparação do (-)-ácido 1-*terc*-butil-1,2-azolanodicarboxílico (77)⁷³

Em uma solução de L-prolina (3,00 g; 26,1 mmol; 1,0 eq.) em 1,4-dioxano (48 mL) e água destilada (24 mL) foi adicionado uma solução de Na₂CO₃ 2 M (57,0 mL; 26,1 mmol; 1,0 eq.). A mistura bifásica foi resfriada a 0 °C e foi acrescentado Boc₂O (6,6 mL; 28,7 mmol; 1,1 eq.). O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos. O solvente orgânico foi evaporado e a solução aquosa remanescente foi extraída com AcOEt (2 x 75 mL). A fase orgânica foi descartada e a fase aquosa foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico 1 M até atingir o pH na faixa de 2 a 3, sendo em seguida extraída com AcOEt (3 x 75 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. Obteve-se o carbamato 77 (5,17 g) como um óleo incolor em 92 % de rendimento. O material bruto encontrava-se homogêneo por CCD e foi utilizado sem purificações para a reação posterior.

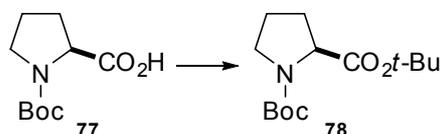
CCD (*R_f* = 0,25; AcOEt:Hex 1:1).

IV (KBr, cm⁻¹): 2977, 2935, 2900, 1745, 1641, 1432, 1214, 1168, 1131, 902.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,40 e 1,46 (2 *s*, 9 H, 6 CH₃); 1,87-2,25 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 3,20-3,62 (*m*, 2 H, CH₂); 4,28 e 4,38 (2 *dd*, *J* 3,0 e 5,1 Hz, 1 H, CH), 9,75 (*sl*, 1 H, CO₂H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 23,6 e 24,3 (CH₂); 28,3 e 28,8 (3 CH₃); 30,8 (CH₂); 46,3 e 46,9 (CH₂); 59,0 (CH); 80,3 e 81,1 (Cq); 154,0 e 156,0 (NCO₂*t*-Bu); 175,7 e 178,7 (CO₂H).

⁷³ Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practical of Peptide Synthesis*, 2^a Ed., Springer-Verlag Berlin: Heidelberg, 1994.

Preparação do (-)-1,2-azolanodicarboxilato de di-*terc*-butila (78)

Em uma solução do carbamato **77** (5,16 g; 24,0 mmol; 1,0 eq.) com DMAP (290 mg; 0,2 mmol; 0,1 eq.) em CH₂Cl₂ seco (50 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado *t*-BuOH (6,48 mL; 72,1 mmol; 3,0 eq.). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e se adicionou DIC (4,5 mL; 28,8 mmol; 1,2 eq.). O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 3 h. O solvente foi removido por rotaevaporação e o material bruto obtido retomado em éter. A suspensão resultante foi filtrada em celite e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 2:8). Obteve-se o éster **78** (4,88 g) como um óleo incolor pouco viscoso em 75% de rendimento.

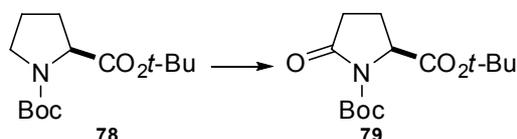
CCD ($R_f = 0,70$; AcOEt:Hex 2:8).

$[\alpha]_D^{20}$: -54,6 (c 3,2; AcOEt).

IV (filme, cm⁻¹): 2978, 2933, 2879, 1741, 1705, 1394, 1367, 1153.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,41-1,43 (2 *s*, 18 H, 6 CH₃); 1,78-1,95 (*m*, 3 H, CH₂ e CHH); 2,10-2,17 (*m*, 1 H, CHH); 3,36-3,55 (*m*, 2 H, CH₂); 4,08 e 4,16 (2 *dd*, J 3,0 e 5,1 Hz, 1 H, CH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 23,4 e 24,2 (CH₂); 28,0 e 28,3 (9 CH₃); 29,8 e 30,8 (CH₂); 46,3 e 46,5 (CH₂); 59,7 (CH); 79,4 e 79,8 (Cq); 80,8 (Cq); 154,0 e 154,3 (NCO₂*t*-Bu); 172,3 (CO₂*t*-Bu).

Preparação do (-)-5-oxo-1,2-azolanodicarboxilato de di-*terc*-butila (79)

Em uma solução do éster **78** (4,88 g; 18,0 mmol; 1,8 eq.) em AcOEt (83 mL) foi adicionado uma solução aquosa de NaIO₄ 10 % p/V (173,3 mL; 81,2 mmol; 4,5 eq.).⁷⁴ A mistura bifásica foi resfriada a 0 °C e foi acrescentado RuCl₃ (1,87 g; 9,0 mmol; 0,5 eq.). O banho de gelo foi removido e a solução mantida sob agitação por 3 h. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na₂S₂O₃ (2 x 100 mL) e foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 3:7). Obteve-se um óleo incolor correspondente a lactama **79** (4,36 g) em 85 % de rendimento.

CCD ($R_f = 0,50$; AcOEt:Hex 3:7).

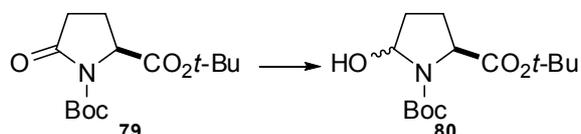
$[\alpha]_D^{20}$ (lit):⁷² $-35,9^\circ$ (c 0,91, CHCl₃).

IV (filme, cm⁻¹): 2979, 2933, 1795, 1739, 1716, 1369, 1313, 1155, 1022, 843, 755.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,47 e 1,49 (2 *s*, 18 H, 6 CH₃); 1,91-2,08 (*m*, 1 H, CHH); 2,15-2,65 (*m*, 3 H, CH₂ e CHH); 4,46 (*dd*, J 2,6 e 7,0 Hz, 1 H, CH).

RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 21,5 (CH₂); 28,0 (9 CH₃); 31,0 (CH₂); 59,7 (CH); 82,1 (Cq); 83,2 (Cq); 149,2 (NCO₂*t*-Bu); 170,4 (CO₂*t*-Bu); 173,5 (C=O).

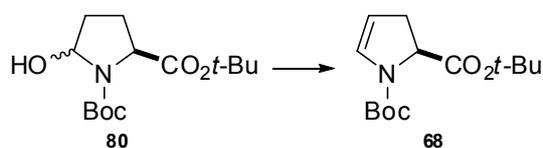
⁷⁴ A lactama também pode ser obtida a partir da prolina diprotetida pelo emprego de RuO₄: Yoshifugi, S.; Tanaka, K.-I.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3873-3878.

Preparação do (-)-5-hidroxi-1,2-azolanodicarboxilato de di-*tert*-butila (80)

Em uma solução da lactama **79** (2,72 g; 9,5 mmol) em THF seco (60 mL) foi adicionado lentamente uma solução de Dibal-H 1,2 M em tolueno (8,7 mL; 10,5 mmol; 1,2 eq.) a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera de argônio. Após 1 hora de reação, foram acrescentados uma solução saturada de tartarato de sódio e potássio (sal de Rochelle) (100 mL) e AcOEt (100 mL) à t.a. e deixado agitar por 1 hora. A mistura foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada exaustivamente com AcOEt. A reunião das fases orgânicas foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a *secura*. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 3:7). Obteve-se o lactamol **80** em 93% de rendimento (2,55 g), como um óleo incolor. *Obs*: O bruto reacional pode ser submetido sem purificações para a preparação do enecarbamato **68**. No entanto, melhores rendimentos são observados quando a purificação é realizada.

CCD ($R_f = 0,55$; AcOEt:Hex 1:2).

IV (filme, cm^{-1}): 3435, 2978, 1747, 1699, 1392, 1169, 750, 698.

Preparação do (-)-2,3-diidro-1*H*-1,2-azolodicarboxilato de di-*tert*-butila (68)

Em uma solução do lactamol **80** (2,00 g; 7,0 mmol; 1,0 eq.) em tolueno seco (100 mL) e 2,4-lutidina destilada (3,2 mL; 28,0 mmol; 4,0 eq.) foi adicionado lentamente uma solução de TFAA 0,7 M em tolueno recém-preparada (9,5 mL; 6,6 mmol; 0,95 eq.) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera de argônio. O banho de gelo retirando após a adição e a reação foi agitada por 1 h. A mistura

reacional foi mergulhada em um banho de óleo pré-aquecido a 150 °C e refluxada por 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada e o material bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 1:9). Obteve-se o enecarbamato **68** (1,52 g) como um óleo levemente amarelado em 81 % de rendimento.

CCD ($R_f = 0,40$; AcOEt:Hex 1:9).

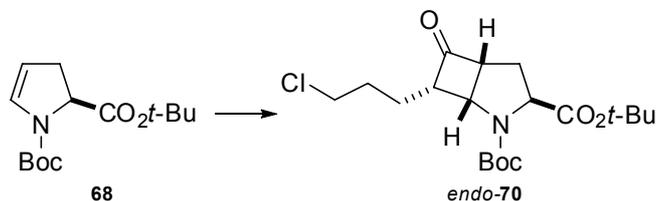
$[\alpha]_D^{20}$ (lit.):¹⁸ $-55,0$ (c 3,5; AcOEt).

IV (filme, cm^{-1}): 2976, 2933, 1749, 1709, 1624, 1394, 1367, 1176, 1139, 754, 698.

RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4 , t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,38-1,51 (3 *s*, 18 H, 6 CH_3); 2,55 (*m*, 1 H, CH) e 2,98 (*m*, 1 H, CH); 4,38 e 4,79 (*ddd* e *m*, J 5,0 e 11,0 Hz, 1 H, CH); 6,41 e 6,58 (2 *dl*, 1 H, CH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CCl_4 , t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 27,9 e 28,2 (9 CH_3); 33,9 e 35,4 (CH_2); 58,1 e 58,3 (CH); 79,4 e 80,0 (Cq); 103,1 e 103,6 (Cq); 130,3 e 130,8 (CH); 150,1 e 150,2 ($\text{NCO}_2t\text{-Bu}$); 169,3 e 169,6 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$).

Preparação do (-)-5-(3-cloropropil)-4-oxoperiidrociclobuta[b]azolo-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butila (*endo*-70)



Em uma solução do enecarbamato **68** (500 mg; 1,90 mmol; 1,0 eq.) em cicloexano (50 mL; 0,04 M) com trietilamina (520 μ L; 3,7 mmol; 2,0 eq.) sob refluxo e atmosfera inerte foi adicionado uma solução de cloreto de 5-clorovalerila (360 μ L; 2,79 mmol; 1,5 eq.) em cicloexano (4,4 mL; 0,06M) durante 50 minutos. Após a adição, deixou-se a suspensão refluxar por 4 h. A mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL) e salmora (2 x 100 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 2:8). Obteve-se a ciclobutanona *endo*-70 (540 mg) como um sólido branco em 70 % de rendimento.

CCD (R_f = 0,35; AcOEt:Hex 2:8).

PF: 96-98 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -110,3° (c 2,7; CHCl₃).

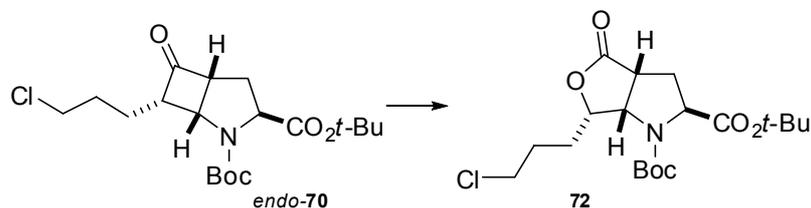
IV (KBr, cm⁻¹): 2977, 2934, 1780, 1742, 1712, 1477, 1455, 1391, 1255, 1157, 850.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,38-1,57 (4 *s*, 18 H, 6 CH₃); 1,69-2,12 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 2,40-2,59 (*m*, 2 H, CH₂); 3,23-3,35 (*m*, J 4,0 e 7,3 Hz, 1 H, CH₂); 3,40-3,60 (*m*, J 6,4 Hz, 2 H), 3,71-3,87 (*m*, 1 H); 4,23 (*m*, J 9,2 Hz, 1 H); 4,68 e 4,77 (*m*, 2 *ta*, J 7,3 Hz, 1 H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 22,4 e 22,6 (CH₂); 27,9, 28,0, 28,1, 28,27 (6 CH₃); 29,3, 29,9, 30,2, 30,7 (2 C(CH₃)₃); 44,9, 44,7 (CH₂Cl); 53,7, 54,5 (CH₂), 58,8 (CH), 60,6 (CH), 62,4, 63,2 (CH); 80,7, 80,8 (CH); 81,5 (Cq), 154,5 (CO₂*t*-Bu), 171,2 (NCO₂*t*-Bu), 211,1, 211,2 (C=O).

EMAR: calculado para C₁₉H₃₀O₅NCl (387,18125), encontrado 387,18124.

Preparação do (-)-6-(3-cloropropil)-4-oxoperidrofuro[3,4-*b*]azolo-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butila (72)



Em uma solução da ciclobutanona *endo-70* (510 mg; 1,3 mmol; 1,0 eq.) com NaHCO₃ (160 mg; 1,9 mmol; 1,5 eq.) em CH₂Cl₂ (30 mL) adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (260 mg; 1,5 mmol; 1,2 eq.). Deixou-se a suspensão agitar por 30 minutos. A suspensão foi transferida para um funil de separação e lavada com soluções saturada de Na₂SO₃ (2 x 20 mL) e de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 1,5:8,5). Obteve-se a lactona **72** como um sólido branco (0,43 g; 1,10 mmol) em 81% de rendimento.

CCD (*R_f* = 0,35; AcOEt:Hex 2:8).

[α]_D²⁰ : -78,9° (*c* 1,48; CHCl₃).

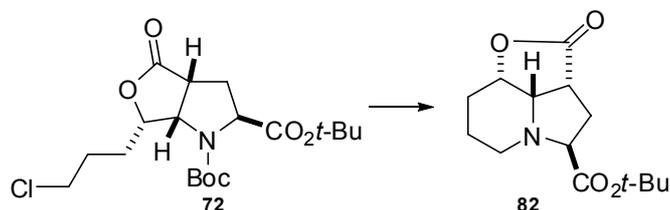
PF: 126-128 °C.

IV (KBr, cm⁻¹): 2974, 2933, 2881, 1763, 1835, 1599, 1455, 1395, 1169.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 1,40-1,52 (4 *s*, 18 H, 6 CH₃); 1,72-2,20 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 2,23-2,51 (*m*, 2 H, CH₂); 3,24-3,43 (*qa*, *J* 9,5 Hz, 1 H, CH); 3,48-3,73 (*ta*, *J* 4,4 e 6,6 Hz, 2 H, CHH e CH); 4,34-4,42 (*m*, *J* 5,1, 7,3 e 8,1 Hz, 1 H); 4,55 e 4,75 (*m*, *J* 5,1 e 7,3 Hz, 1 H); 4,88 e 4,96 (*t*, *J* 7,3 e *J* 9,5 Hz, 1 H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 28,0; 28,2; 28,3; 29,0; 29,2; 29,3; 29,8 (6 CH₃); 32,2; 31,9; 33,3; 42,1; 43,2; 44,4; 44,7; 60,9; 61,1; 62,7; 62,9; 81,4; 81,6; 82,2; 154,4; 170,5; 175,1.

EMAR (*m/z* – Boc): calculado para C₁₄H₂₁O₄NCl (302,11591), encontrado 302,11441.

Preparação do (-)-2-oxoperidrofuro[2,3,4-*hi*]indolizina-4-carboxilato de *tert*-butila (82)

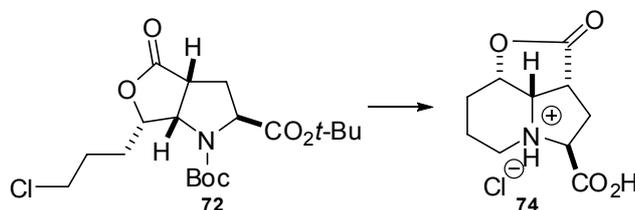
Em uma solução da lactona **72** (260 mg; 0,7 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (1,26 mL; 16,4 mmol; 26,0 eq.) à t.a. e deixado agitar por 2,5 h. Após este tempo, NaHCO₃ sólido (1,59 g; 18,9 mmol; 30,0 eq.) foi acrescentado durante 1 hora em pequenas porções na mistura reacional, deixando-se agitar por 15 h. O bruto reacional foi filtrado em sílica gel, sendo lavado exaustivamente com AcOEt. A solução foi evaporada até a secura e o material bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 3:7). Obteve-se o tricyclo-éster **82** como um óleo amarelo (87,3 mg) em 76 % de rendimento baseado na recuperação do material de partida (133 mg).

CCD (*R_f* = 0,45; AcOEt:Hex 3:7).

IV (filme, cm⁻¹): 2989, 2935, 2858, 1774, 1738, 1453, 1368, 1155, 984.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,45 (*s*, 9 H, CH₃); 1,59-1,79 (*m*, 2 H, CH₂); 2,05-2,17 (*m*, *J* 8,1 e 13,2 Hz, 2 H), 2,23-2,34 (*m*, 1 H, CHH); 2,52 (*q*, *J* 5,9 e 12,5 Hz, 1 H, CHH), 2,83-3,04 (*m*, *J* 2,2 e *J* 4,4 Hz, 2 H, CH₂); 3,17 (*dd*, *J* 5,9 e 8,1 Hz, 1 H, CH); 3,59 (*dd*, *J* 8,8 e 6,6 Hz, 1 H); 3,94 (*dd*, *J* 5,2 e 5,9 Hz, 1 H); 4,40 (*dd*, *J* 5,9 Hz, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 15,9; 26,1; 28,2; 29,8; 32,4; 44,7; 46,7; 59,0; 62,4; 76,1; 81,5; 171,6; 179,1.

Preparação do (-)-ácido 2-oxoperidrofuro[2,3,4-*hi*]indolizina-4-carboxílico (74)

Em uma solução da lactona **72** (50 mg; 120 μmol ; 1,0 eq.) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado TFA (240 μL ; 3,1 mmol; 10,0 eq.) e Et_3SiH (504 μL ; 3,1 mmol). A mistura foi aquecida a 40 $^\circ\text{C}$ durante 18 h. Resfriou-se a mistura reacional a 0 $^\circ\text{C}$, acrescentou-se NaHCO_3 sólido, pouco a pouco, em quantidade suficiente para a neutralização do meio reacional. Após agitação de 1 hora, a mistura foi concentrada a *secura* e o material obtido acidificado com uma solução de HCl 2,5 N a 0 $^\circ\text{C}$, deixando-se a nova solução agitar por 15 minutos. Removeu-se o solvente por rotaevaporação até a *secura*. O bruto foi lavado com uma mistura de CHCl_3 e MeOH (1:1) sucessivas vezes. O material obtido, após remoção do solvente, foi filtrado em resina DOWEX 50WX8-400. Obteve-se o triciclo **74** (20 mg) como um sólido branco cristalino em 75% de rendimento.

CCD ($R_f = 0,50$; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 1:1).

PF: (o produto se decompõe na faixa de 205-225 $^\circ\text{C}$).

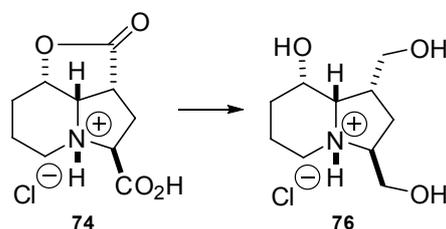
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-6,5^\circ$ (c 1,7; H_2O).

IV (pastilha, cm^{-1}): 3456, 3419, 1772, 1609, 1405, 1194, 984, 768.

RMN de ^1H (300 MHz, D_2O , CCl_4 , t.a., ppm): δ 1,69-2,02 (*m*, 3 H); 2,28-2,50 (*t*, J 8,1 Hz, 2 H); 2,84 (*dd*, J 6,2 e 13,8 Hz, 1 H); 3,30-3,45 (*m*, 1 H); 3,52-3,62 (*m*, 1 H); 3,88 (*t*, J 7,7 Hz, 1H); 4,49 (*dd*, 5,9 e 12,8 Hz, 1 H); 4,74 (*t*, 6,2 Hz, 1 H); 5,00-5,09 (*m*, 1 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, D_2O , CCl_4 , t.a., ppm): δ 46,6 (CH_2); 31,3 (CH_2); 22,5 (CH_2); 11,1 (CH_2); 74,7 (CH); 63,4 (CH); 60,9 (CH); 45,7 (CH); 177,9 (Cq); 168,9 (Cq).

EMAR: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (2111,08446), encontrado 211,08501.

Preparação do (-)-1,3-bis(hidroximetil)octaidroindolizin-8-ol (76)

Em uma solução do triciclo indolizidínico **74** (10 mg; 0,04 mmol; 1,0 eq.) em THF recém-destilado sob atmosfera de argônio e refluxo foi adicionado LiAlH_4 (8 mg; 0,20 mmol; 5,0 eq.). A mistura reacional foi refluxada por 24 h. A reação foi tratada cuidadosamente adicionando-se à 0 °C água (1 gota), NaOH 15% (1 gota) e água novamente (3 gotas). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada até a floculação dos sais brancos de alumínio, sendo estes filtrados em celite, lavando-os com THF à quente. A reunião dos extratos orgânicos foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura. Obteve-se 7 mg do triol **76** como um óleo marrom em 75 % de rendimento.

CCD ($R_f = 0,2$; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: $-8,75^\circ$ (c 0,1; H_2O).

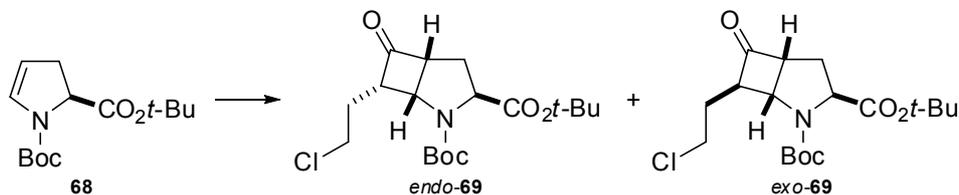
IV (filme, cm^{-1}): 3310, 2952, 2889, 1597, 1455, 1368, 1339, 1115, 1083, 1049.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,62-1,77 (*m*, 2 H); 1,85-2,20 (*m*, J 3,66 e 5,13 Hz, 4 H); 2,61 (*sext* largo, J 7,32 Hz, 1 H); 3,17 (*td*, J 3,66 e 13,18, 1 H); 3,51 (*dt* largo, 1 H); 3,58 (*dd* largo, J 1,41 Hz, 1 H); 3,72-4,00 (*m*, J 2,93 Hz, 3 H); 3,80 (*t*, J 2,20 Hz, 1 H); 4,30 (*sl*, 1 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 13,8 (CH); 28, 2 (CH_2); 28,6 (CH_2); 40,8 (CH); 46,4 (CH_2); 58,8 (CH_2); 59,8 (CH_2); 62,6 (CH); 63,1 (CH); 65,8 (CH).

ESI-MS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 202,2.

Preparação do (-)-5-(2-cloroetil)-4-oxoperidrociclobuta[b]azolo-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butila **69 (*endo*-**69** e *exo*-**69**)**



Em uma solução do enecarbamato **68** (630 mg; 2,4 mmol; 1,0 eq.) em cicloexano (60 mL) com trietilamina (1,0 mL; 7,29 mmol; 3,0 eq.) sob refluxo e atmosfera inerte foi adicionado uma solução de cloreto de 4-clorobutirila (700 μ L; 7,1 mmol; 3,0 eq.) em cicloexano (4,3 mL) durante 50 minutos. Após a adição, deixou-se a suspensão refluxar por 4 h. A mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL) e salmora (2 x 100 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 2:8). Obteve-se um sólido branco como sendo uma mistura de ciclobutanonas diastereoisoméricas *endo*-**69** e *exo*-**69** (450 mg) em 51% de rendimento. Observa-se a presença de lactamol **80** nesta mistura, mesmo após a purificação (**80** possui o mesmo *R_f* da mistura de cicloadutos). Esta mistura de compostos foi recristalizada em AcOEt/Hex, onde se pode separar o cicloaduto *endo*-**69** puro (200 mg) na forma de um sólido branco. Após a remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelo referente à mistura de *endo*-**69**, *exo*-**69** e **80** (250 mg).

Caracterização do cicloaduto endo-69:

CCD (*R_f* = 0,60; AcOEt:Hex 7:3).

[α]_D²⁰ : -186,6° (*c* 2,34; CHCl₃).

PF: 98-101 °C.

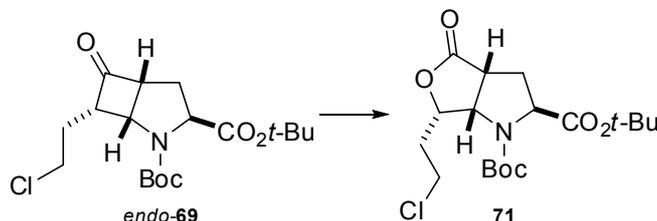
IV (KBr, cm⁻¹): 2977, 2934, 1784, 1739, 1705, 1606, 1387, 1369, 1154, 859.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,32-1,60 (4 *s*, 18 H); 1,88-2,20 (*m*, 3 H); 2,40-2,62 (*m*, 1 H); 3,50-3,70 (*m*, 1 H); 3,75 (*t*, *J* 6,6 Hz, 2 H); 3,79-4,00 (*m*, 1 H); 4,30 (*qa*, 1 H); 4,72 e 4,81 (*t*, *J* 7,3 Hz, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 27,8; 27,9; 28,0; 28,2; 28,2; 28,3; 29,0; 42,7; 50,0; 53,7; 54,5; 59,1; 60,1; 60,8; 60,9; 63,1; 63,4; 81,0; 81,2; 81,7; 154,5; 154,8; 171,0; 171,4; 210,8; 210,9.

EMAR: calculado para C₁₈H₂₈O₅NCl (373,16560), encontrado: 373,16505.

Preparação do (-)-6-(2-cloroetil)-4-oxoperidrofuro[3,4-b]azolo-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butila (71)



Em uma solução da ciclobutanona *endo*-**69** (250 mg; 0,67 mmol; 1,0 eq.) com NaHCO₃ (126 mg; 1,34 mmol; 2,0 eq.) em CH₂Cl₂ (30 mL) adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (173 g; 1,01 mmol; 1,5 eq.). Deixou-se a suspensão agitar por 30 minutos. A suspensão foi transferida para um funil de separação e lavada com soluções saturada de Na₂SO₃ (2 x 20 mL) e de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto se apresentava homogêneo por CCD não necessitando purificações. Obteve-se a lactona **71** como um sólido branco (258 mg) em 99% de rendimento.

CCD ($R_f = 0,50$; AcOEt:Hex 3:7).

PF: 99-101 °C.

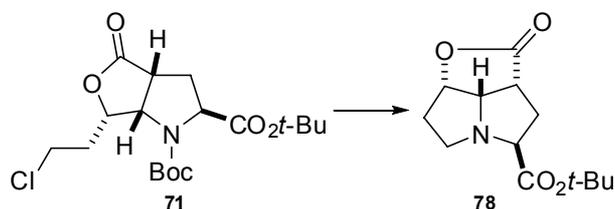
$[\alpha]_D^{20}$: -159,2° (c 2,53; CHCl₃).

IV (KBr, cm⁻¹): 2978, 2932, 1778, 1721, 1687, 1440, 1366, 1302, 1257, 1175, 1144.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,33-1,60 (4 *s*, 18 H); 1,90-2,18 (*m*, 1 H); 2,18-2,39 (*m*, 1 H); 2,39-2,58 (*m*, 1 H); 2,72 (*m*, 1 H); 3,22-3,40 (*m*, 1 H); 3,60-3,77 (*m*, 2 H); 4,21-4,38 (*m*, 2 H); 4,42 (*dd*, J 2,2 e 8,4 Hz, 1 H); 4,79-4,90 (*m*, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 28,0; 28,1; 28,2; 28,4; 29,8; 31,2; 32,1; 37,3; 37,4; 40,2; 40,4; 42,3; 43,4; 61,2; 61,4; 63,5; 64,2; 81,4; 81,6; 81,7; 82,0; 82,1; 153,4; 154,1; 170,7; 171; 176,1; 176,3.

EMAR (m/z – Boc): calculado para C₁₃H₁₉NO₄ (288,10026), encontrado: 288,10486.

Preparação do (-)-2-oxoperidrofuro[2,3,4-*gh*]pirrolizina-4-carboxilato de *tert*-butila (78)

Em uma solução da lactona **71** (50 mg; 0,13 mmol; 1,0 eq.) em 1,4-dioxano (1 mL) foi adicionado uma solução de 1,4-dioxano/HCl seco 4 M (2 mL) a 0 °C sob atmosfera de argônio. Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a reação foi agitada por 1 h. A mistura reacional foi levada à secura por rotaevaporação. O bruto reacional foi retomado em metanol e foi acrescentado NaHCO₃ (excesso) e deixado refluxar por 14 h. Removeu-se o solvente da reação e se adicionou CH₂Cl₂, lavando-se com salmora (3 x 20 mL). Obteve-se 17 mg do triciclo pirrolizidínico **78** em 67 % de rendimento.

CCD ($R_f = 0,40$; AcOEt:Hex 3:7).

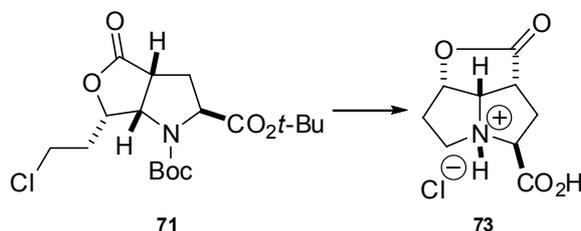
PF: 79-80 °C.

IV (filme, cm⁻¹): 2978, 2923, 2851, 1777, 1737, 1705, 1450, 1393, 1389, 1257, 1155, 1042, 997.

[α]_D²⁰: -78,3° (c 0,6; CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,48 (*s*, 9 H); 2,13-2,35 (*m*, 3 H); 2,35-2,52 (*m*, J 8,0 Hz, 1 H); 2,62-2,78 (*m*, J 2,6 Hz, 2 H); 3,19 (*quint* aparente, J 2,9 e 8,8, 1 H); 3,29 (*ddd*, J 2,9, 7,7 e 10,6 Hz, 1 H); 3,45 (*t*, J 7,7 Hz, 1 H); 4,35 (*dd*, J 4,8 e 7,0 Hz, 1 H); 4,97 (*dd*, J 3,3 e 4,8 Hz, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 28,0 (3 CH₃); 32,2; 35,3; 45,1; 52,3; 68,1; 70,9; 81,4; 82,5; 171,9; 178,7.

Preparação do (-)-ácido 2-oxoperidrofuro[2,3,4-*gh*]pirrolizina-4-carboxílico (73)

Em uma solução da lactona **71** (50 mg; 0,13 mmol; 1,0 eq.) em 1,4-dioxano (1 mL) foi adicionado uma solução de 1,4-dioxano/HCl seco 4 M (2 mL) a t.a. sob atmosfera de argônio. A reação foi agitada por 14 h sob refluxo. A mistura reacional foi levada à secura por rotaevaporação. O bruto reacional foi retomado em H₂O e foi acrescentado Et₃N. Como a reação de ciclização intramolecular estava lenta com a utilização desta base, acrescentou-se ao meio reacional uma base mais forte, NaOH 3 M, até pH 12. Após 12 h de agitação, acidificou-se novamente o meio reacional com HCl 4 M até pH = 2. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o sólido obtido foi dissolvido em água e aplicado em DOWEX 50WX8-400. Após lavagem com água, o produto foi retirado adicionando-se NH₄OH 5%. A lavagem foi concentrada até a secura. Obteve-se 19 mg do triciclo pirrolizidínico **73** como um sólido branco em 65 % de rendimento.

CCD (*R_f* = 0,20; CHCl₃:MeOH:NH₄OH 14:6:1).

IV (filme, cm⁻¹): 3399, 3026, 1774, 1621, 1399, 1358, 1188, 1157, 1101, 1054, 1018, 996, 911.

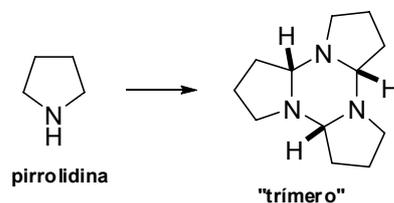
[α]_D²⁰: -19,13 ° (*c* 2,0; H₂O).

RMN de ¹H (300 MHz, D₂O, t.a., ppm): (presença de Et₃N·HCl residual: δ 1,36 (*t*, *J* 7,32 Hz, CH₃) e 3,28 (*q*, *J* 7,32 Hz, CH₂)) δ 2,64 (*m*, 1 H); 2,80-3,13 (*m*, *J* 4,77 Hz, 2 H); 3,53 (*td*, *J* 8,43 e 12,10 Hz, 1 H); 3,88 (*td*, *J* 4,40 e 9,15 Hz, 1 H); (*quint* aparente, *J* 5,86 e 6,22 Hz, 1 H); 4,40 (*t*, *J* 7,33 Hz, 1 H); 5,31 (*ta*, *J* 6,22 e 8,43 Hz, 1 H); 5,51 (*m*, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O, t.a., ppm, referência interna): (presença de Et₃N·HCl residual; δ 8,2 e 46,6) δ 31,6; 33,3; 43,4; 51,7; 69,4; 72,5; 81,9; 171,5; 178,4.

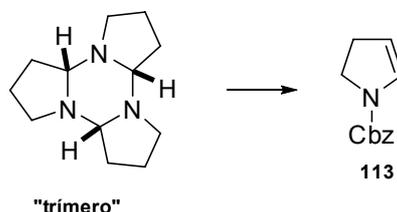
O PF e o EMAR não foram calculados devido à presença do sal Et₃N·HCl residual.

Preparação da (±)-peridrotiazolo[1,2-a:1,2-c:1,2-e][1,3,5]triazina (“trímero”)⁷⁵



Uma solução aquosa a 25% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (20,7 g; 88,0 mmol; 1,0 eq.) em água (90 mL) foi adicionada lentamente à 0 °C numa solução de pirrolidina (7,3 mL; 88,0 mmol; 1,0 eq.), NaOH (6,9 g; 176 mmol; 2,0 eq.) e AgNO_3 (70 mg; 0,4 mmol; 5 meq.) em 90 mL de água. Ao término da adição, a solução foi deixada por mais 1 hora a 0 °C e por mais 3 h a temperatura ambiente. A solução escura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 , filtrada e, após remoção do solvente, obteve-se 3,34 g de um líquido viscoso, amarelado e de odor desagradável, correspondendo ao trímero em um rendimento de 55%. O trímero foi filtrado em uma coluna pequena contendo alumina neutra usando éter etílico. Em seguida, após remoção do solvente, o material levemente amarelado foi usado na preparação do enecarbamato **113** sem demais purificações, sempre no mesmo dia.

⁷⁵ Nomura, Y.; Ogawa, K.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. *Chemistry Lett.* **1977**, 693-696.

Preparação da (±)-2,3-diidro-1*H*-1-azolocarboxilato de benzila (**113**)⁷⁶

Destilou-se uma solução do trímero da 1-pirrolidina (2,56 g; 12,4 mmol; 1,0 eq.) em THF destilado (125 mL), recolhendo-se o destilado para um recipiente *pré-resfriado* à -78 °C, contendo trietilamina (3,5 mL; 24,8 mmol; 2,0 eq.). Após o término da destilação, adicionou-se lentamente sobre o destilado, **ainda -78 °C**, cloroformato de benzila (3,5 mL; 24,8 mmol; 2,0 eq.). Deixou-se a suspensão resultante em agitação durante a noite, permitindo o aquecimento gradual até a temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada e após remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado. O cloreto de benzila presente como subproduto pode ser removido, por destilação à vácuo (temperatura ambiente; 1 mmHg) ou por cromatografia em coluna. O óleo purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:hexano 1:9), fornecendo 1,64 g de um líquido incolor, correspondendo ao enecarbamato **113** num rendimento de 65 %, calculado a partir da pirrolidina.

CCD ($R_f = 0,50$; AcOEt:Hex 1:9).

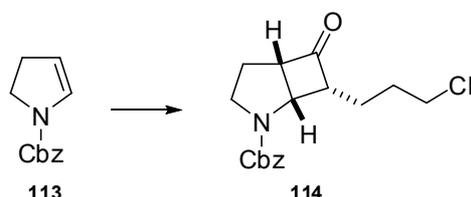
IV (filme, cm^{-1}): 3032, 2956, 1706, 1618, 1422, 1342, 1214, 1128, 756, 698.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 2,64 (*qa*, J 9,7 Hz, 2 H); 3,77 (*q*, J 9,1 Hz, 2 H); 5,02 e 5,07 (*m*, 1 H); 5,17 (*s*, 2 H); 6,54 e 6,63 (*m*, 1 H); 7,35 (*m*, 5 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 21,2; 21,3; 25,5; 26,2; 30,3; 30,4; 44,5; 44,8; 46,8; 47,1; 52,3; 52,9; 61,7; 62,9; 63,2; 67,2; 67,3; 136,4; 154,4.

⁷⁶ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791-4792.

Preparação da (\pm)-5-(2-cloroetil)-4-oxoperidrociclobuta[b]azolo-1-carboxilato de benzila (*endo*-114)



Em uma solução sob refluxo e atmosfera inerte de argônio do enecarbamato **113** (0,22 g; 1,1 mmol; 1,0 eq.) e trietilamina seca (0,18 mL; 1,3 mmol; 1,2 eq.) em ciclohexano seco (10 mL), adicionou-se lentamente durante 40 minutos via seringa, uma solução de cloreto de 5-clorovalerila (156 μ L; 1,3 mmol; 1,2 eq.) em ciclohexano seco (3 mL). Ao final da adição, obteve-se uma suspensão ligeiramente amarelada que foi deixada sob refluxo por 4 h. Uma mistura de AcOEt e hexano (1:1) foi acrescentada na mistura reacional e lavada com solução aquosa de NaHCO₃ 10 % (2 x 10 mL) e salmora (2 x 10 mL). Após secagem da fase orgânica em Na₂SO₄, filtração e remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado que foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:hexano 1:3). Obteve-se 0,26 g de um líquido viscoso levemente amarelo, identificado como a ciclobutanona *endo*-**114** em 76 % de rendimento.

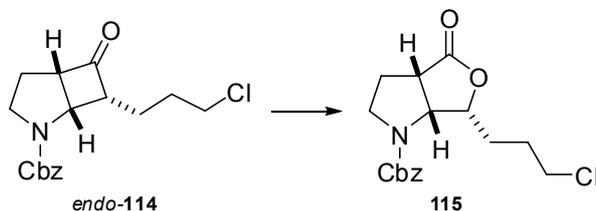
CCD (R_f = 0,50; AcOEt:Hex 1:1).

IV (filme, cm⁻¹): 2954, 1776, 1702, 1415, 1361, 1187, 1096, 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 1,41-1,95 (*m*, 5 H); 2,16 (*dd*, *J* 6,6 e 13,1 Hz, 1 H); 3,21 (*dt*, *J* 6,6 e 11,4 Hz, 1 H); 3,28-3,48 (*m*, 3 H); 3,84-4,08 (*m*, 2 H); 4,75 e 4,85 (*t*, *J* 7,2 Hz, 1 H); 5,15 e 5,17 (*s*, 2 H); 7,36 e 7,37 (*s*, 5 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 21,2 (CH₂); 25,8 (CH₂); 30,3 (CH₂); 44,7 (CH₂); 47,0 (CH₂); 52,6 (CH); 62,5 (CH); 62,9 (CH); 67,4 (CH₂); 128,1; 128,8 (CH); 136,6 (Cq); 155,0 (Cq); 213,2 (Cq).

Preparação do (±)-6-(3-cloropropil)-4-oxoperidrofuro[3,4-*b*]azolo-1-carboxilato de benzila (115)



Em uma solução da ciclobutanona *endo-114* (880 mg; 2,8 mmol; 1,0 eq.) em CH₂Cl₂ (50 mL) com NaHCO₃ (350 mg; 4,2 mmol; 1,5 eq.) adicionou-se em pequenas porções de *m*-CPBA (0,72; 4,2 mmol; 1,5 eq.) a temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 30 minutos. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de Na₂SO₃ (2 x 20 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a *secura*. Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:hexano 3:7), fornecendo 750 mg de um óleo incolor identificado como a lactona **115** em 85 % rendimento.

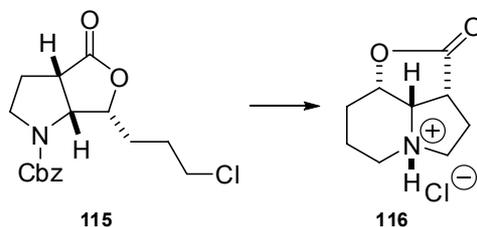
CCD (*R_f* = 0,45; AcOEt:Hex 1:1).

IV (filme, cm⁻¹): 2959, 2877, 1773, 1703, 1447, 1413, 1353, 1197, 1113, 970, 699.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 1,60-2,10 (*m*, 5 H); 2,29 (*dd*, *J* 5,6 e 12,6 Hz; 1 H); 3,07 (*m*, 1 H); 3,36 (*t*, *J* 7,9 Hz; 1 H); 3,43 -3,56 (*m*, 2 H); 3,98 e 4,08 (*m*, 1 H); 4,50 e 4,57 (*m*, 1 H); 4,68 e 4,76 (*m*, 1 H); 5,14 (*m*, 2 H); 7,36 (*s*, 5 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 27,2 (CH₂); 28,5 (CH₂); 29,4 (CH₂); 44,4 (CH₂); 45,3 (CH); 46,2 (CH₂); 60,3 (CH); 67,6 (CH₂); 83,1 (CH); 127,9-128,8 (CH, 5 sinais); 136,2 (C); 155,4 (C=O); 177,1 (C=O).

Preparação do cloridrato da (±)-peridrofuro[2,3,4-*hi*]indolizin-2-ona (116**)**



Em uma solução da lactona bicíclica **115** (1,24 g; 3,7 mmol; 1,0 eq.) em metanol (90 mL) e hidróxido de paládio sob carvão, Pd(OH)₂, (0,12 g; 0,8 mmol; 0,24 eq.). A suspensão foi purgada com hidrogênio por cerca de 10 minutos e deixada sob pressão de hidrogênio por 12 h. Após filtração em celite e evaporação do solvente, obteve-se um sólido branco que foi lavado com CH₂Cl₂ para retirada das impurezas solúveis. Obteve-se um sólido branco (0,63 g) como sendo o cloridrato da lactona tricíclica **116** em 84 % de rendimento.

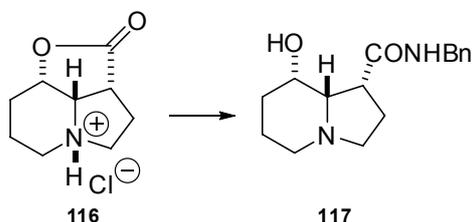
CCD (*R_f* = 0,50; CH₂Cl₂:MeOH 1:1).

IV (pastilha de KBr, cm⁻¹): 2950, 2411, 2567, 1760, 1443, 1368, 1211, 1171, 984.

RMN de ¹H (300 MHz, D₂O, t.a., ppm): δ 1,62-1,85 (*m*, 3 H); 2,09-2,24 (*m*, 2 H); 2,36 (*dd*, *J* 5,6 e 14,0 Hz, 1 H); 3,05-3,38 (*m*, 3 H); 3,46 (*dd*, *J* 6,6 e 11,7 Hz; 1 H); 3,69 (*t*, *J* 7,5 Hz, 1 H); 4,47 (*dd*, *J* 4,2 e 6,4 Hz, 1 H); 4,90 (*m*, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O, t.a., ppm): δ 11,0 (CH₂); 22,6 (CH₂); 27,1 (CH₂); 46,4 (CH₂); 46,7 (CH); 51,2 (CH₂); 59,5 (CH); 74,7 (CH); 178,8 (C=O).

Preparação da (±)-N-benzil-8-hidroxi-peridro-1-indolizina-carboxamida (117)



Em um tubo de ensaio pequeno foram colocados o cloridrato do triciclo **116** (30,0 mg) e benzilamina em excesso (3 mL). Este sistema foi colocado dentro de um tubo maior para evitar projeções do solvente por aquecimento. Este novo sistema foi colocado num pote de teflon e aquecido em um forno de microondas doméstico numa potência de 700 W durante 15 minutos. O material de partida foi parcialmente consumido. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* (MeOH:CH₂Cl₂ 9:1), fornecendo 20 mg da hidroxiamida **117** como um óleo incolor em 50 % de rendimento e se recuperou material de partida (não quantificado).

CCD ($R_f = 0,40$; CHCl₃:MeOH 1:1).

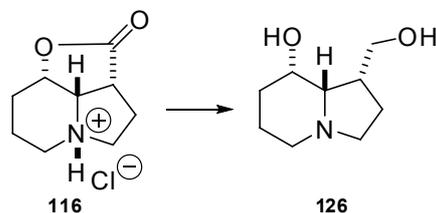
IV (filme, cm⁻¹): 3262, 3072, 3023, 2930, 2852, 2793, 1650, 1557, 1465, 1386, 1245, 1157, 1108, 991, 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,42 (*m*, 2 H); 1,83-2,13 (*m*, 3 H); 2,13-2,47 (*m*, 3 H); 2,54 (*d*, *J* 8,06 Hz, 1 H); 3,00 (*dd*, *J* 8,43 e 8,06 Hz, 1 H); 3,18 (*dl*, *J* 10,26 Hz, 1 H); 3,30 (*dt*, 2,56 e 8,42 Hz, 1 H); 4,40 (*sl*, 2 H); 4,45 (*ta*, *J* 5,86 Hz, CH₂Bn, 2 H); 6,80 (*sl*, NH, 1 H); 7,25 (*m*, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 18,1; 27,4; 31,5; 44,1; 46,9; 52,2; 53,1; 65,2; 68,7; 127,5; 127,7; 128,0; 128,6; 128,7; 138,2; 174,3.

EMAR: calculado para C₁₆H₂₂N₂O₂ (274,16813), encontrado 274,16766.

Preparação do (±)-1-hidroxi metilperidro-8-indolizíno (126)



Numa suspensão do cloridrato da lactona tricíclica **116** (0,06 g; 0,3 mmol; 1,0 eq.) em THF seco (5 mL) adicionou-se uma solução de LiAlH_4 (1,4 mL de solução 1 M em Et_2O). Após 4 h de refluxo, a mistura reacional foi tratada cuidadosamente pelo seguinte procedimento: água (0,1 mL), 30 min. de agitação; NaOH 15 % (0,1 mL), 30 min. de agitação; água (0,3 mL), 2 h de agitação, levando a floculação dos sais de alumínio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi triturado várias vezes com clorofórmio. A combinação dos extratos orgânicos foi seca sob Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura. Obteve-se um óleo amarelado que foi purificado por cromatografia *flash* (CHCl_3 :MeOH: NH_4OH 75:21:4), fornecendo 40 mg de um líquido oleoso incolor, identificado com o diol **126** (80% de rendimento). *Obs*: O diol **126** tende a se degradar para um material marron quando exposto ao ar.

CCD ($R_f = 0,50$; CHCl_3 :MeOH: NH_4OH 75:21:4).

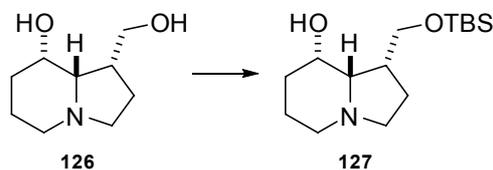
IV (KBr, cm^{-1}): 3329, 2937, 2794, 1438, 1384, 1330, 1272, 1218, 1154, 1053, 999, 915.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): δ 1,37-1,53 (m, 3 H); 1,67 (m, 1 H); 1,78-2,11 (m, 5 H); 2,35 (m, 1 H); 3,04-3,18 (m, 2 H); 3,56 (dd, J 4,4 e 11,7 Hz, 1 H); 3,67 (m, 1 H); 4,18 (sl, 1 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , t.a.; ppm): δ 19,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 31,8 (CH_2); 41,9 (CH); 54,0 (CH_2); 54,1 (CH_2); 63,2 (CH_2); 65,7 (CH); 69,2 (CH).

OBS: Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C compilados da referência 20.

Preparação do (±)-1-*terc*-butildimetilsililoximetilperidro-8-indolizinol (127)



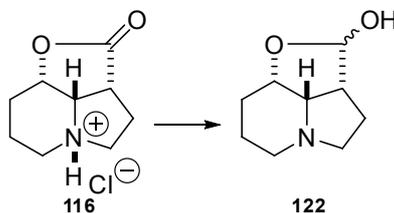
Em uma solução do diol **126** (30 mg; 0,18 mmol, 1,0 eq.), DMAP (2 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) em DMF (3 gotas) foi adicionado TBSOTf (46 μ L; 0,20 mmol, 1,1 eq.). A reação foi agitada por 14 h. A mistura reacional foi lavada com NH_4Cl (2 x 10 mL) e salmora (2 x 10 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a *secura*. Obteve-se 23 mg do produto sililado **127** em 45% de rendimento como um óleo levemente amarelado.

CCD ($R_f = 0,6$; AcOEt:Hex 2:8).

IV (KBr, cm^{-1}): 3475, 2953, 2931, 2887, 2857, 2788, 2738, 1603, 1469, 1445, 1388, 1361, 1254, 1091, 1005, 837, 776.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (presença de resíduo de DMF em δ 1,98): δ 0,10 (4 s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,89 (2 s, 6 H, 2 CH_3); 1,08-1,80 (m, 9 H); 2,42 (dd, J 7,63 e 8,27 Hz, 1 H); 3,12 (m, J 8,24 Hz, 1 H); 3,23 (td, J 3,66 e 8,24 Hz, 1 H); 3,52 (dd, J 3,66 e 3,97 Hz, 1 H); 3,68 (dt, J 7,09 e 10,38 Hz, 1 H); 3,72 (dt, J 7,93 e 10,38 Hz, 1 H); 4,08 (quint, J 3,97 Hz, 1 H); 4,27 (sl, 1 H).

Preparação do (±)-octaidro-2*H*-furo[2,3,4-*hi*]indolizin-2-ol (122**)**



Procedimento 1: Em uma suspensão do triciclo **116** (50 mg; 0,3 mmol; 1,0 eq.) em THF seco (10 mL), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente hidreto de diisobutilalumínio (Dibal-H) (0,55 mL de uma solução 1,2 M em tolueno; 0,66 mmol; 2,2 eq.). Após 2 h de agitação foi adicionada à mistura reacional uma solução saturada de sal de Rochele (tartarato de sódio e potássio) (10 mL). Depois de 15 minutos de agitação, observou-se a formação de um gel de consistência firme. A emulsão se desfez quando o balão contendo a mistura reacional foi colocado num banho de ultrassom. Acrescentou-se AcOEt (5 mL) para facilitar a agitação. A mistura foi vertida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com AcOEt (3 x 20 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na_2SO_4 e evaporada até a secura. O produto mostrou-se homogêneo por CCD não sendo necessário purificação. Obteve-se o lactol **122** como um óleo (40,8 mg; 0,24 mmol) em 81 % de rendimento.

Procedimento 2: Em uma suspensão da lactona tricíclica **116** (100 mg; 0,6 mmol; 1,0 eq.) em THF seco (2 mL), sob atmosfera de argônio a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado lentamente uma solução de Dibal-H (1,15 mL de uma solução 1,2 M em tolueno; 1,38 mmol; 2,3 eq.). Após 6 h de agitação, a reação foi cuidadosamente tratada. Foram adicionados: água (1 gota) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 hora; NaOH 15% (1 gota) e hexano (1 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, permitindo-se o aquecimento gradual até a temperatura ambiente, 30 minutos; água (3 gotas), 8 h. Após este tempo, os aglomerados brancos formados foram filtrados em celite e lavados exaustivamente com THF quente. A solução orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura. Obteve-se 83 mg de um óleo levemente amarelado, correspondendo a 80 % de rendimento. Obs: O lactol **122** sofre degradação facilmente quando exposto ao ar.

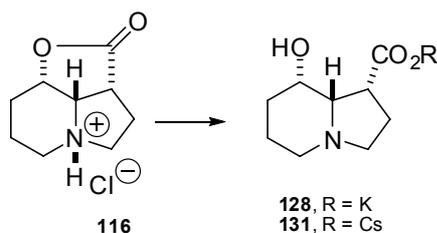
CCD ($R_f = 0,25$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:1).

IV (filme, cm^{-1}): 3350, 2931, 1575, 1446, 1384, 1350, 1274, 1221, 1055, 1009, 721.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (presença de Dibal-H (0,90-1,15); composto em equilíbrio com a forma hidróxi-aldeído) δ 1,60-2,22 (*m*, 8 H); 2,71 (*t*, J 7,33 Hz, 1 H); 2,82 (*t*, 7,33, 1 H); 2,89 (*dd*, J 4,03 e 8,42 Hz, 1 H); 2,91 (*dd*, J 4,76 e 7,69 Hz, 1 H); 3,00-3,19 (*m*, 2 H); 3,61 (*dd*, J 2,93 e 3,66 Hz, 1 H); 4,08 (*d*, J 6,69 Hz, 1 H); 4,18 (*m*, 1 H); 5,08 (*s*, 1 H); 7,18 (*s*, 1 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (presença de Dibal-H e tolueno) δ 19,3; 26,6; 29,7; 46,7; 50,2; 52,5; 71,8; 74,4; 105,0.

Preparação do (\pm)-8-hidroxiocetaidroindolizina-1-carboxilato de potássio (**129**) ou de céσιο (**131**)



Em uma solução da lactona tricíclica **116** (50 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.) em água destilada (3 mL) foi adicionado K_2CO_3 (35 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.) ou CsCO_3 (48 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.). Após 4 h de reação, a mistura reacional foi concentrada até a secura, fornecendo um sólido branco em ambos os casos em rendimento quantitativo (55 mg para **128** e 95 mg para **131**). O material foi submetido sem purificações para a reação subsequente.

Dados espectroscópicos do produto 128:

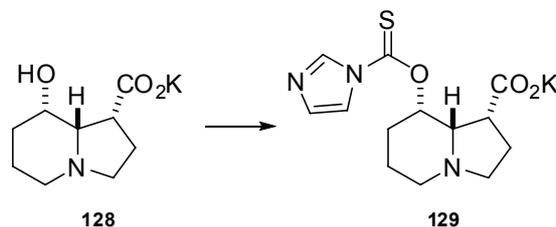
CCD ($R_f = 0,20$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:1).

IV (KBr, cm^{-1}): 3370, 2935, 2789, 2735, 1582, 1411, 1343, 1147, 1098, 991.

RMN de ^1H (500 MHz, D_2O , t.a., ppm): (composto em equilíbrio com **116**) δ 1,8-2,14 (*m*, 3 H); 1,34-2,55 (*m*, 2 H); 2,83 (*dd*, J 5,86 e 13,92 Hz, 1 H); 3,35-3,51 (*m*, 2 H); 3,57 (*sl*, 1 H); 3,62 (*sl*, 1 H); 3,92 (*t*, J 7,69, 1 H); 4,12 (*dd*, J 5,86 e 7,69 Hz, 1 H); 4,8 (sobrepuesto ao sinal da água residual) (*m*, 2 H); 5,12 (*m*, 1 H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O , CCl_4 , t.a., ppm): (composto em equilíbrio com **119**) δ 11,2; 22,7; 31,8; 46,1; 46,6; 60,6; 65,4; 74,8; 170,4 (CO_2CH); 178,5 (CO_2^-).

Preparação do (±)-8-[(1*h*-imidazol-1-ilcarbonil)oxi]octaidroindolizina-1-carboxilato de potássio (129)



Num balão de fundo redondo contendo carboxilato de potássio **128** (1,0 eq.) e tiocarbonildiimidazol (TCDI) (2,0 eq.) sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente foi adicionado THF recém-destilado (algumas gotas, até o agitador magnético agitar). O balão foi envolvido com papel alumínio. Após 1 hora de reação, a suspensão foi concentrada até a secura e o sólido marrom obtido foi purificado por cromatografia *flash* (CHCl₃:MeOH 7:3). Foi obtido sólido levemente alaranjado, correspondendo ao tiocarbamato **129** em rendimento quantitativo.

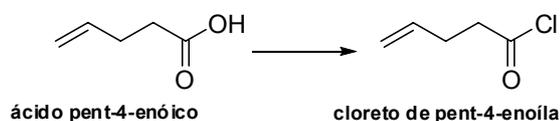
CCD (*R_f* = 0,6; CH₂Cl₂:MeOH 1:1).

IV (KBr, cm⁻¹): 3370, 2935, 2789, 2735, 1582, 1411, 1341, 1147, 1098, 991.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,55-1,92 (*m*, 4,5H); 1,92-2,17 (*m*, 2 H); 2,28-2,68 (*m*, 5,5 H); 3,15 (*m*, 2,5 H); 3,47 (*m*, 3 H); 5,80 (*s*, 0,21 H); 6,08 (*s*, 1 H); 7,00 (*s*, 0,9 H); 7,10 (*s*, 1 H); 7,80 (*s*, 0,6 H); 7,97 (*s*, 1 H); 8,62 (*s*, 1 H).

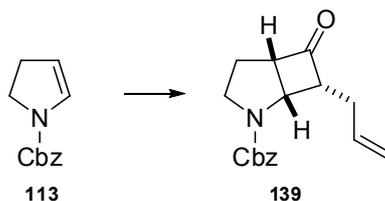
RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD, t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 20,7; 26,5; 26,7; 28,0; 37,1; 45,7; 53,8; 54,9; 68,9; 69,4; 78,5; 120,5; 122,3; 130,2; 136,1; 138,7; 164,7; 177,6; 184,7.

Preparação do cloreto de pent-4-enoíla



Em uma solução do ácido pent-4-enóico (665 μ L; 6,52 mmol; 1,0 eq.) em cicloexano destilado (9,4 mL) (a solução fica levemente esbranquiçada) foi adicionado cloreto de oxalila (683 μ L; 7,82 mmol; 1,2 eq.) e DMF (1 gota) à 0 °C e sob atmosfera de argônio (*reação exotérmica com desprendimento de gás*). A solução do produto foi submetida sem purificações para a reação de cicloadição [2+2], logo após cessar o borbulhamento.

Preparação do (\pm)-5-alil-4-oxoperidrociclobuta[*b*]azolo-1-carboxilato de benzila (*endo*-139)

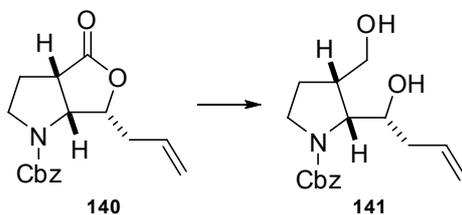


Em uma solução do enecarbamato **113** (750 mg; 3,7 mmol; 1,0 eq.) em cicloexano (46 mL), sob atmosfera de argônio sob refluxo, foi adicionado uma solução do cloreto de 4-pentenoíla recém preparada durante 50 minutos. Após a adição do cloreto de ácido, foi deixada a reação agitar por 2,5 h. Lavou-se a mistura reacional com uma solução saturada de NaHCO_3 (3 x 50 mL) e salmora (2 x 50 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada até a secura. O óleo marrom-escuro obtido foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 3:7). A ciclobutanona *endo*-**139** foi isolada em 59% de rendimento (700 mg) como um óleo de cor laranja pouco viscoso.

CCD (R_f = 0,50; AcOEt:Hex 1:1).

IV (filme, cm^{-1}): 3448, 2954, 1777, 1699, 1417, 1362, 1214, 1104, 993, 699.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,77-2,52 (*m*, 4 H); 3,21

Preparação do 2-(1-hidroxi-3-butenil)-3-hidroximetil-1-azolanocarboxilato de benzila (141)

Em uma solução da lactona bicíclica **140** (151 mg; 0,50 mmol; 1,0 eq.) em etanol absoluto (20 mL) foi adicionado NaBH_4 (38 mg; 1,0 mmol; 2,0 eq.) a 0 °C, permitindo o aquecimento até a temperatura ambiente. Após 20 h de reação, foram acrescentadas 2 gotas de água e se deixou a mistura agitar por mais 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o sólido formado foi triturado com CHCl_3 (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura. O material obtido foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 1:1), obtendo-se o diol desejado **141** (67 mg) em 44% de rendimento.

CCD ($R_f = 0,45$; AcOEt:Hex 3:7).

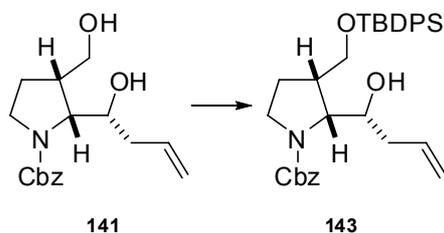
IV (filme, cm^{-1}): 3400, 3047, 3032, 2950, 2894, 1675, 1416, 1356, 1114, 1029.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,80-2,60 (*m*, 5 H); 2,60-3,38 (*m*, 1 H); 3,38-3,69 (*m*, 3 H); 3,69-4,02 (*m*, 3 H); 4,02-4,20 (*dl*, 1 H); 5,00-5,21 (*m*, 4 H); 5,65-6,00 (*m*, 1 H); 7,37 (*m*, 5 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 26,6; 39,2; 46,4; 46,7; 61,3; 61,9; 67,9; 67,0; 71,3; 117,8; 127,6; 127,9; 128,3; 136,4; 155,8.

ESI-MS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 306,2.

Preparação do (±)-2-(1-hidroxi-3-butenil)-3-*tert*-butildifenilsiloximetil-1-azolanecarboxilato de benzila (143)



Em uma solução do diol **141** (49 mg; 0,16 mmol; 1,0 eq.) e imidazol (24 mg; 0,35 mmol; 2,2 eq.) em DMF foi adicionado sob atmosfera inerte cloreto de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCl) (50 μ L; 0,19 mmol; 1,2 eq.). Após 4 h, foi adicionado AcOEt (5 mL) à mistura reacional, formando-se uma solução turva e esbranquiçada que, em seguida, lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 30 mL). A reunião das fases orgânicas foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 2:8). O produto sililado **143** desejado foi isolado como um óleo incolor viscoso (63 mg) em 72% de rendimento.

CCD (R_f = 0,5; AcOEt:Hex 1:9).

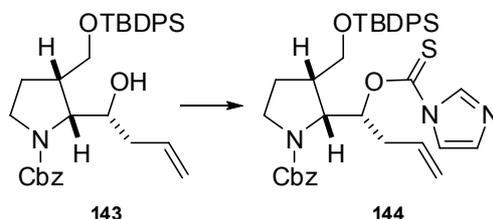
IV (filme, cm⁻¹): 3436, 3070, 2951, 2931, 2892, 2857, 1681, 1426, 1414, 1357, 1110, 705.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,07 (s, 9H, 3 CH₃); 1,67-2,35 (m, 5 H); 2,48 (m, 2 H); 3,54 (m, 2 H); 3,78-4,09 (m, 3 H); 4,1 (m, 1 H); 4,95-5,28 (m e 2 d, J 12,45 Hz, 4 H); 5,67-5,98 (m, 1 H); 7,25-7,80 (m, 15 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 19,3; 26,9; 40,3; 44,0; 46,6; 62,2; 63,1; 66,9; 71,3; 117,5; 127,6; 128,2; 129,6; 133,0; 135,3; 156,3.

ESI-MS (M⁺ + H): 544,3.

Preparação do (±)-2-(1-*H*-1-imidazolocarbotioxi-3-butenil)-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-1-azolanecarboxilato de benzila (144)



Num balão de fundo redondo contendo o material monossilado **143** (30 mg; 0,06 mmol; 1,0 eq.) e tiocarbonildiimidazol (TCDI) (21 mg; 0,12 mmol; 2,0 eq.), sob atmosfera de argônio, adicionou-se THF recém-destilado, suficiente para a solubilização dos reagentes (apenas algumas gotas são suficientes). Após 2 h, concentrou-se a mistura reacional até a secura e o bruto foi diretamente purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:Hex 3:7). Obteve-se o tiocarbamato desejado **144** como um óleo incolor (36 mg) em rendimento quantitativo.

CCD ($R_f = 0,45$; AcOEt:Hex 3:7).

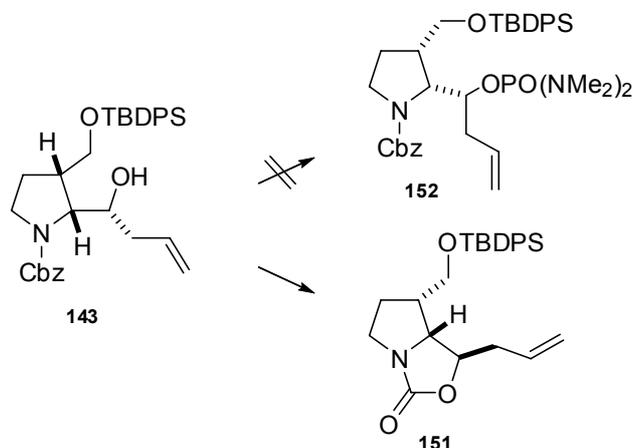
IV (filme, cm^{-1}): 2958, 2929, 2856, 1759, 1702, 1470, 1387, 1323, 1284, 1230, 1182, 1108, 978, 701.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (Presença de rotâmeros) δ 1,09 (*s*, 9 H); 1,40-1,94 (*m*, 4 H); 2,40-2,90 (*m*, 2 H); 3,50 (*m*, 2 H); 3,60 (*d*, 2 H); 5,65 (*m*, 1 H), 5,90 (*m*, 1 H); 5,33 (*m*, 4 H); 5,65 (*m*, 1 H); 5,90 (*m*, 1 H); 7,00 (*s*, 1 H); 7,20-7,80 (*m*, 17 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a., ppm): (presença de rotâmeros) δ 13,6; 19,1; 25,7; 26,5; 26,8; 26,8; 29,7; 36,2; 36,4; 37,4; 44,2; 45,0; 46,3; 46,8; 58,9; 59,2; 62,7; 67,1; 67,6; 81,9; 82,4; 117,8; 119,0; 127,7; 127,8; 128,0; 128,5; 129,8; 130,7; 132,2; 132,5; 132,9; 133,1; 135,4; 135,5; 135,6; 136,5; 137,0.

ESI-MS ($\text{M}^+ + \text{H}$): 654,1.

Preparação da (±)-1-alil-7-(*tert*-butildifenilhidroximetil)tetraidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona (151)



Em uma solução do monossilado **143** (300 mg; 0,55 mmol; 1,0 eq.) em uma mistura de THF (6 mL) e TMEDA (24 mL) destilados e sob atmosfera de argônio a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado uma solução de *n*-BuLi 2 M (290 μL ; 0,58 mmol; 1,05 eq.) em hexano. Após 10 minutos acrescentou-se CIPO(NMe₂)₂ (245 μL , 1,65 mmol, 3,0 eq.) ainda a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após a adição retirou-se o banho de gelo seco em etanol e a reação foi agitação por 1 h. A mistura reacional foi adicionado 10 mL de AcOEt e lavada com solução saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. Contudo, obteve-se 236 mg do carbamato **151**, correspondendo a 98% de rendimento.

CCD ($R_f = 0,;$ AcOEt:Hex 3:7).

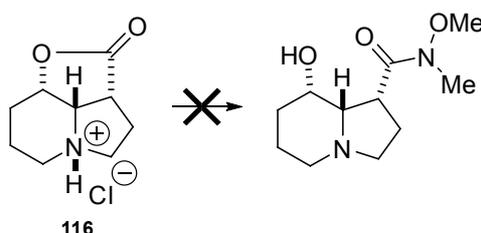
IV (filme, cm⁻¹): 3071, 2931, 2896, 2858, 1753, 1471, 1427, 1375, 1248, 1212, 1111, 921, 823, 741, 703.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 1,60-1,75 (*m*, J 2,2 Hz, 1 H); 1,96 (*sext* aparente, J 8,05 Hz; 1 H); 2,39 (*m*, 1 H); 2,54 (*m*, J 6,6 Hz, 2 H); 3,05 (*ddd*, J 5,86, 8,42 e 11,35 Hz, 1 H); 3,48-3,60 (*m*, 2H); 3,62 (*dd*, J 8,43 e 10,99 Hz, 1 H); 3,77 (*dd*, J 4,39 e 6,96 Hz, 1 H); 4,97 (*td*, J 4,03 e 6,22 Hz, 1 H); 5,12-5,26 (*m*, J 8,42, 10,2 e 17, 22 Hz, 2 H); 5,81 (*ddd*, J 3,32, 6,69 e 10,62 Hz, 1 H); 7,40 e 7,63 (*m*, 10 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a., ppm): δ 19,1; 26,7; 29,2; 39,8; 42,2; 44,4; 63,1; 65,3; 74,9; 119,0; 127,8; 129,9; 131,8; 132,7; 132,9; 135,5; 160,7.

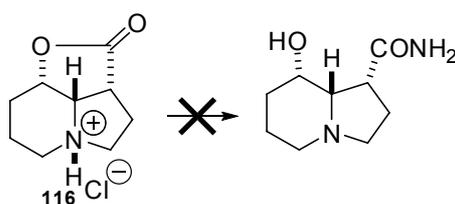
3.3.1. Tentativas de Preparação de Alguns Compostos descritos no Capítulo 2

Tentativa de preparação do (±) - *N*-metoxi-*N*-metil-8-hidroxi-peridro-1-indolizina carboxamida



Uma solução de cloreto de dimetilalumínio (1,3 mL; 1,3 mmol; 5,2 eq.) foi adicionada durante 5 minutos numa suspensão do cloridrato de *N,O*-dimetilidroxilamina (126,8 mg; 1,3 mmol; 5,2 eq.) em CH₂Cl₂ (5 mL) sob atmosfera inerte à 0 °C. Após 1 hora de agitação, permitiu-se o aquecimento gradual até a temperatura aumente até à temperatura ambiente. Então uma suspensão da lactona tricíclica **116** (50,0 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.) em CH₂Cl₂ (3 mL) sob peneira molecular foi adicionado gota a gota. Foi deixada a mistura agitar por 3 h. Não houve consumo do material de partida e a reação foi abandonada. Nova tentativa foi realizada com o sistema sob refluxo durante 48 h. Não houve reação.

Tentativas de preparação da (±)- 8-hidroxi-peridro-1-indolizina carboxamida



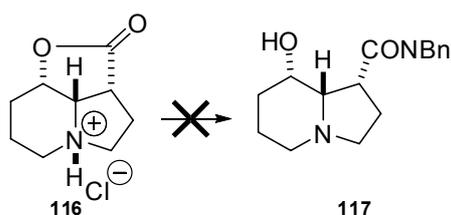
Tentativa 1: Numa solução aquosa de amônia a 28 % (5 mL; pH = 11) foi adicionado **116** (53,0 mg; 0,26 mmol), deixando-se agitar por 2,5 h a temperatura ambiente. Observou-se o consumo total do material de partida. Contudo, quando o material foi concentrado até a secura, observou-se a formação de dois compostos por CCD, sendo o próprio material de partida e o respectivo carboxilato de amônio, confirmado pelo seu espectro de IV.

Tentativa 2: Em um tubo para reação sob pressão, foram colocados **116**, NH_4OH e NH_4Cl sólidos (em quantidades equivalentes). O tubo foi selado e levado a temperatura de $100\text{ }^\circ\text{C}$ por 12 h. Não houve reação.

Tentativa 3: Em uma solução de **116** (20,0 mg) em metanol seco (10 mL), sob atmosfera inerte a $0\text{ }^\circ\text{C}$, foi gotejada amônia líquida em excesso, seca previamente com sódio metálico. O banho foi retirado e foi deixado o sistema reacional sob refluxo à temperatura ambiente por 2 h. Não houve reação.

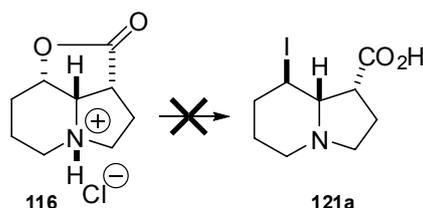
Tentativa 4: O experimento anterior foi repetido na presença de cloreto de zinco (ZnCl_2) seco. Ainda sim, não houve reação.

Tentativa de preparação da (\pm)-N-1-benzil-8-hidroxi-peridro-1-indolizina-carboxamida (**117**)



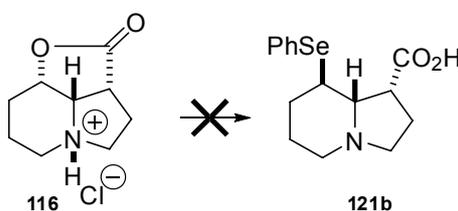
Em um balão de fundo redondo, foram colocados a lactona tricíclica **116** (50 mg; 0,25 mmol; 1,0 eq.), cloridrato da benzilamina (53,8 mg; 0,38 mmol; 1,5 eq.) e 2-etil-hexanoato de sódio (103,8 mg; 0,63 mmol; 2,5 eq.). Sob atmosfera de argônio, adicionou-se THF destilado (10 mL). Deixou-se agitar por 12 h. Não houve reação. O mesmo experimento foi realizado com **116** com o nitrogênio desprotonado. Também neste caso não houve reação.

Tentativa de preparação do (\pm)-8-iodo-peridro-1-indolizina-carboxilato de trimetilsilano (**121a**, R = I)



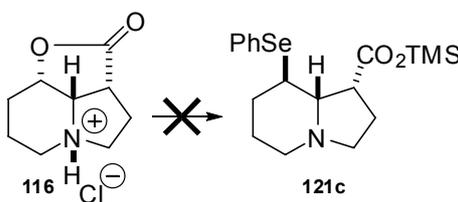
Em uma solução do triciclo **116** (20,0 mg; 0,1 mmol) com iodeto de sódio anidro (45,0 mg; 0,3 mmol) em 3 mL de acetonitrila seca foi adicionado cloreto de trimetilsilila (0,39 mL; 0,3 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. A solução foi agitada por 2 h. Após este tempo verificou-se por CCD que não houvera consumo do material de partida. Acrescentaram-se 10 equivalentes de iodeto de sódio e de cloreto de trimetilsilano, deixando-se agitar por mais 12 h. Não houve reação.

Tentativa de preparação do (±)-ácido 8-(fenilselenil)periidro-1-indolizincarboxílico (121b, R = SePh)



Em uma solução de difenildisseleneto (15,6 mg; 0,05 mmol) em THF seco (2 mL) foi adicionado sódio metálico (2,3 mg; 0,1 mmol) e a mistura resultante foi refluxado por 3 h. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de HMPA seco (3 gotas) e do triciclo **116** (20,0 mg; 0,1 mmol) em THF (1 mL) via cânula. Após 4 h de agitação, não se observou por CCD o consumo do material de partida. A reação foi abandonada.

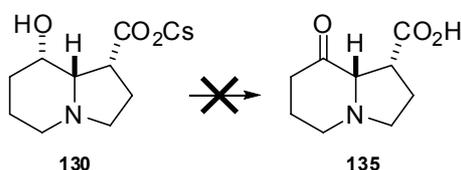
Tentativa de preparação do (±)-8-(fenilselenil)peridro-1-indolizincarboxilato de trimetilsilano (121c, R = SePh, CO₂TMS)



Foi preparada uma solução de difenildisseleneto (78,0 mg; 0,25 mmol) e cloreto de trimetilsilano (0,1 mL; 0,7 mmol) em benzeno (1,0 mL) sob atmosfera de argônio e agitada à temperatura

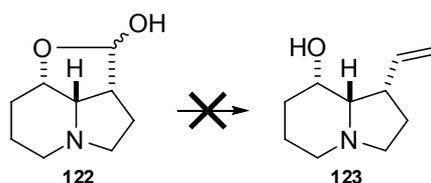
ambiente. Esta solução foi adicionada através de cânula à suspensão de sódio metálico (11,45 mg; 0,5 mmol) em benzeno (1,0 mL) sob refluxo à atmosfera de argônio. Esta mistura ficou sob agitação e refluxo por 3 h. Foi adicionada, através de cânula, a suspensão do tricyclo **116** (20,0 mg; 0,1 mmol) em DMF destilado (1,0 mL) sob atmosfera de argônio e sob refluxo (110 °C), deixado agitar por 48 h. Não houve reação. OBS: Durante a reação, foram adicionados outros 10 equivalentes de TMSCl, pois este é volátil e se hidrolisa facilmente.

Tentativa de preparação do (±)-ácido 8-oxooctaidroindolizina-1-carboxílico (**135**)



Na suspensão do hidroxicarboxilato **130** (50 mg; 0,15 mmol; 1,0 eq.) em DMSO comercial foi adicionado IBX (126 mg; 0,45 mmol; 3,0 eq.) a t.a., deixada agitar por 12 h. Pela análise de cromatograma da reação, não houve consumo do material de partida. A reação foi então agitada por mais 48 h a 60 °C. Não houve reação.

Tentativa de preparação da (±)-1-viniloctaidroindolizina-8-ol (**123**)

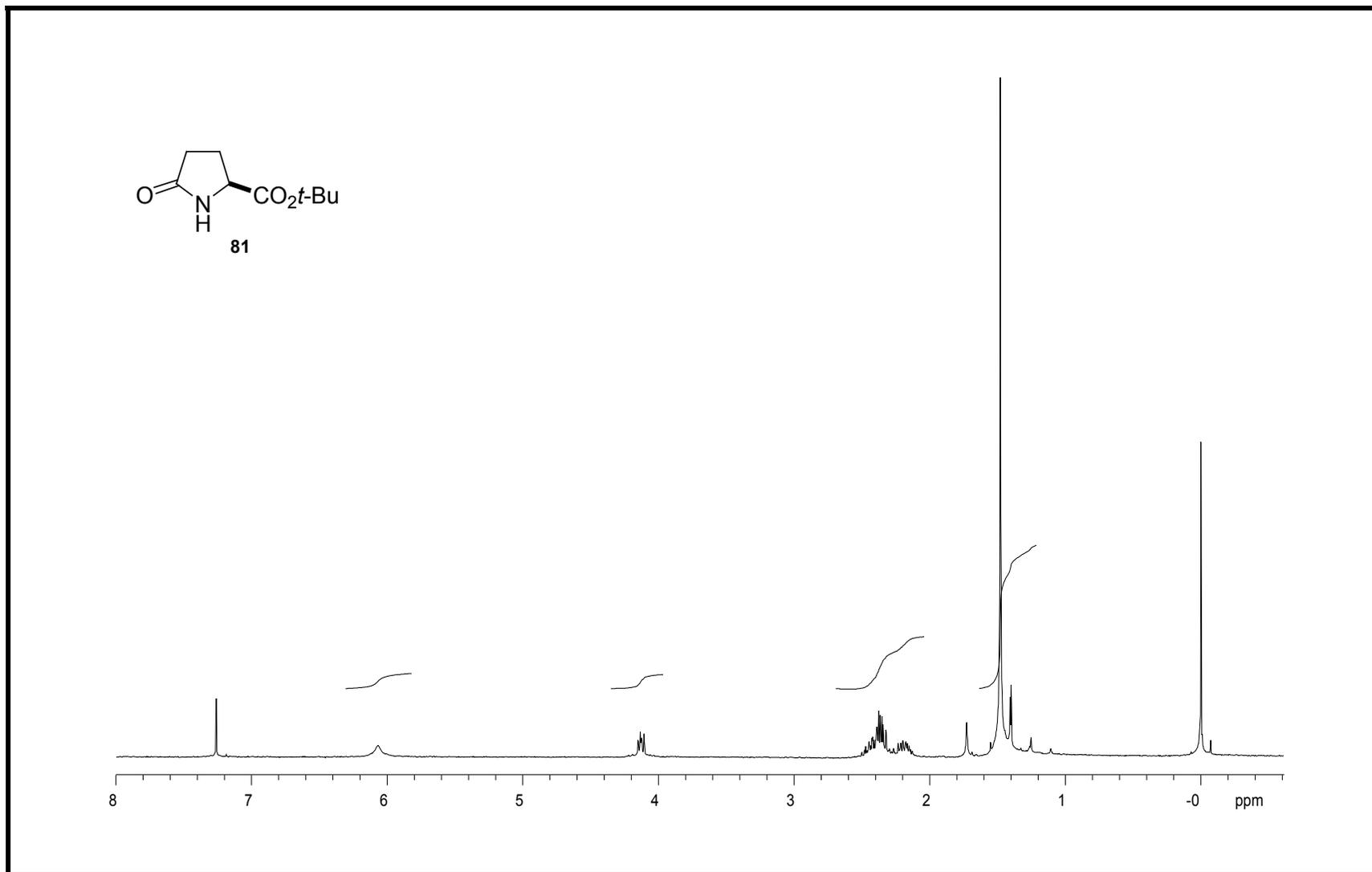


Tentativa 1: Em um balão de fundo redondo, flambado e sob atmosfera de argônio, foi adicionado brometo de metileno-trifenilfosfônio (138 mg; 0,5 mmol; 2,5 eq.). Este foi levado ao alto-vácuo por 1 hora, sendo flambado ocasionalmente. Retirou-se o balão sob atmosfera de argônio e adicionou-se THF (3 mL). A suspensão foi resfriada sob banho de gelo e uma solução de butilítio 1,81 M recentemente titulada (0,3 mL; 0,54 mmol; 2,7 eq.) foi adicionada gota a gota, resultando numa mudança de coloração (de branco, passando por amarelo, laranja e finalmente

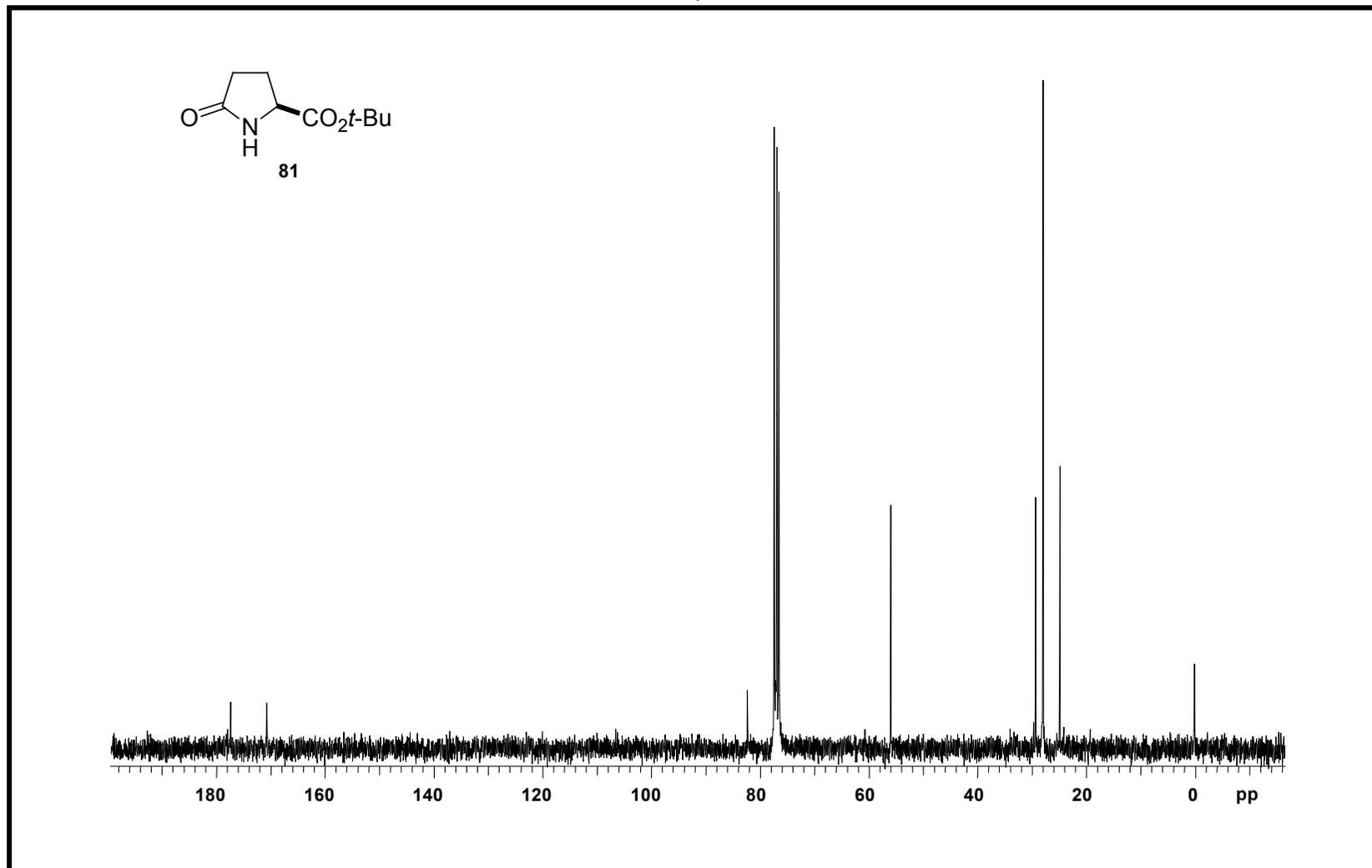
para castanho). Após 5 minutos, o banho de gelo foi retirado e a solução agitada por 15 minutos e então uma solução do lactol **122** (34 mg; 0,2 mmol; 1,0 eq.) em THF (3 mL) e DMSO (1 mL) foi adicionada por cânula. Deixou-se a solução agitar por 24 h. Não houve reação.

Tentativa 2: Em um balão flambado sob argônio foi colocado brometo de metiltrifenilfosfônio (70,2 mg; 0,28 mmol; 2,5 eq.). Após 1 hora sob alto-vácuo, o balão foi preenchido com argônio e tetraidrofurano (3 mL) foi adicionado. A suspensão foi resfriada a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ e foi adicionado *n*-BuLi $\sim 1,6\text{ M}$ (0,18 mL; 0,29 mmol; 2,62 eq.), resultando numa imediata mudança de coloração (incolor para verde-limão). Após 5 minutos o banho foi removido e a solução foi deixada agitar por 15 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ quando foi adicionada por cânula solução do lactol **122** (15 mg; 0,11 mmol; 1,0 eq.) em tetraidrofurano (2 mL). A solução mudou de coloração passando para branco leitoso. Após 12 h de agitação, não houve consumo do material de partida. A reação foi encerrada.

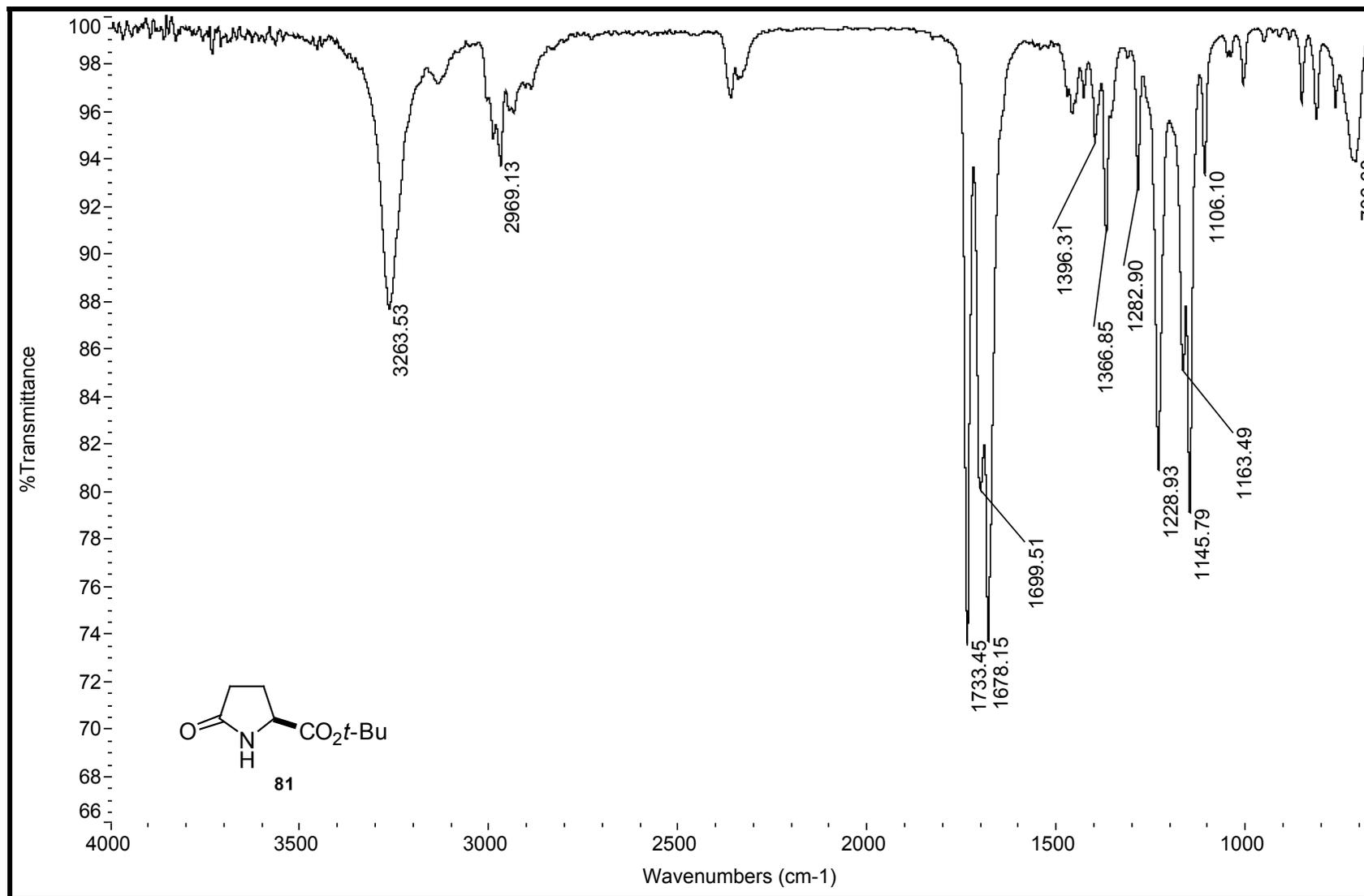
3.4 Espectros



Espectro 1: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **81**.

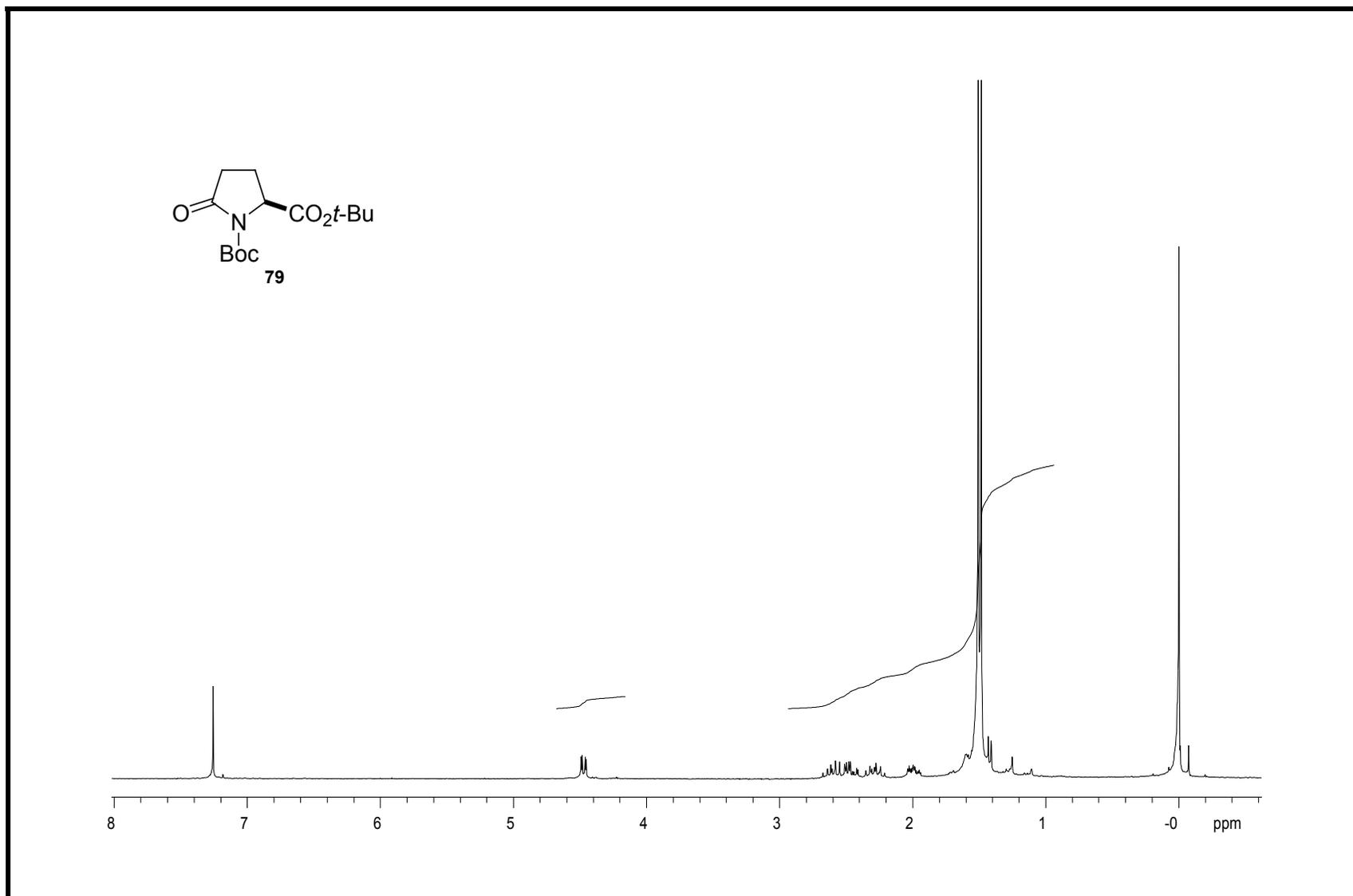


Espectro 2: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **81**.

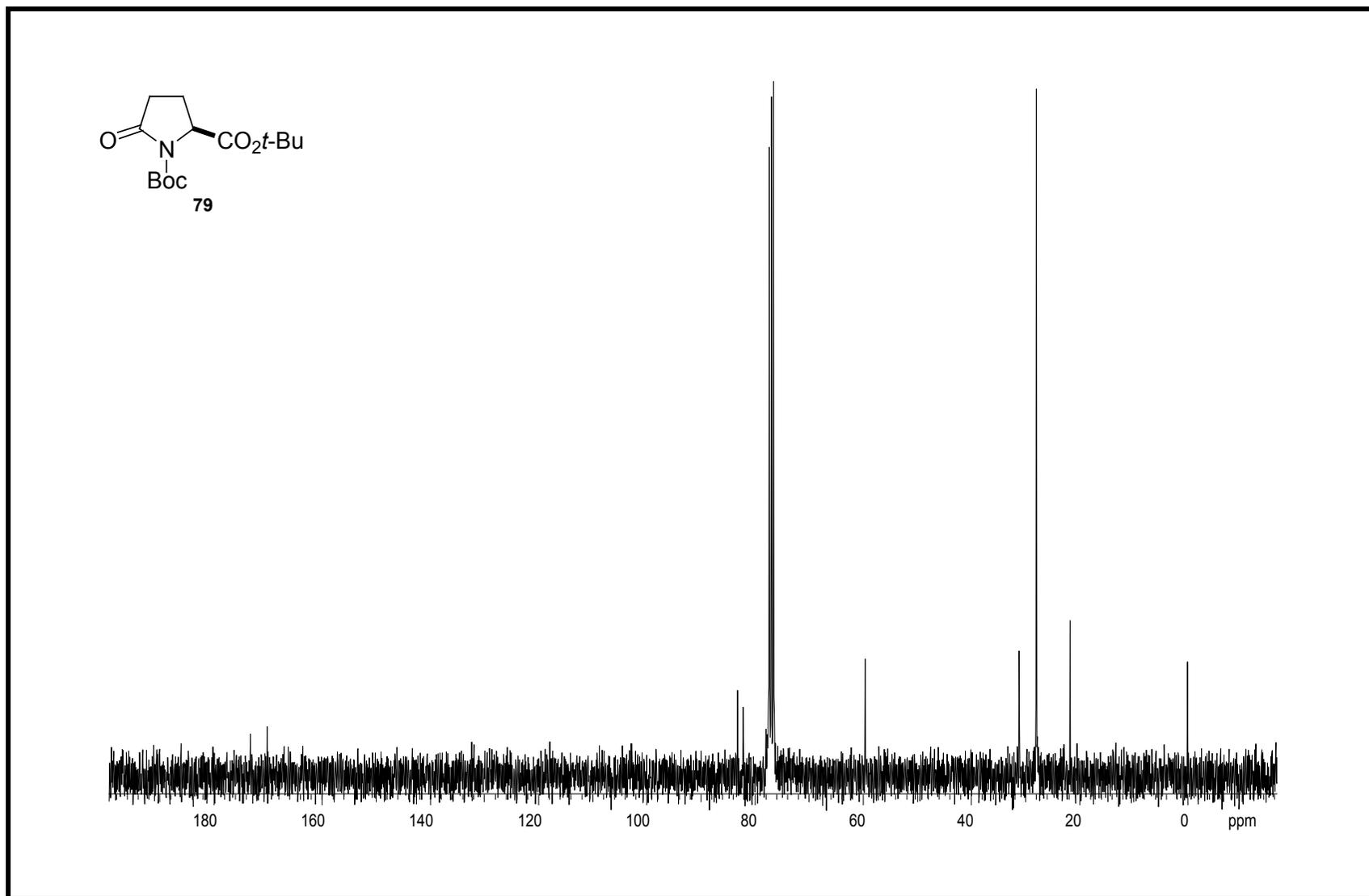


Espectro 3: Espectro de infravermelho do composto **81**.

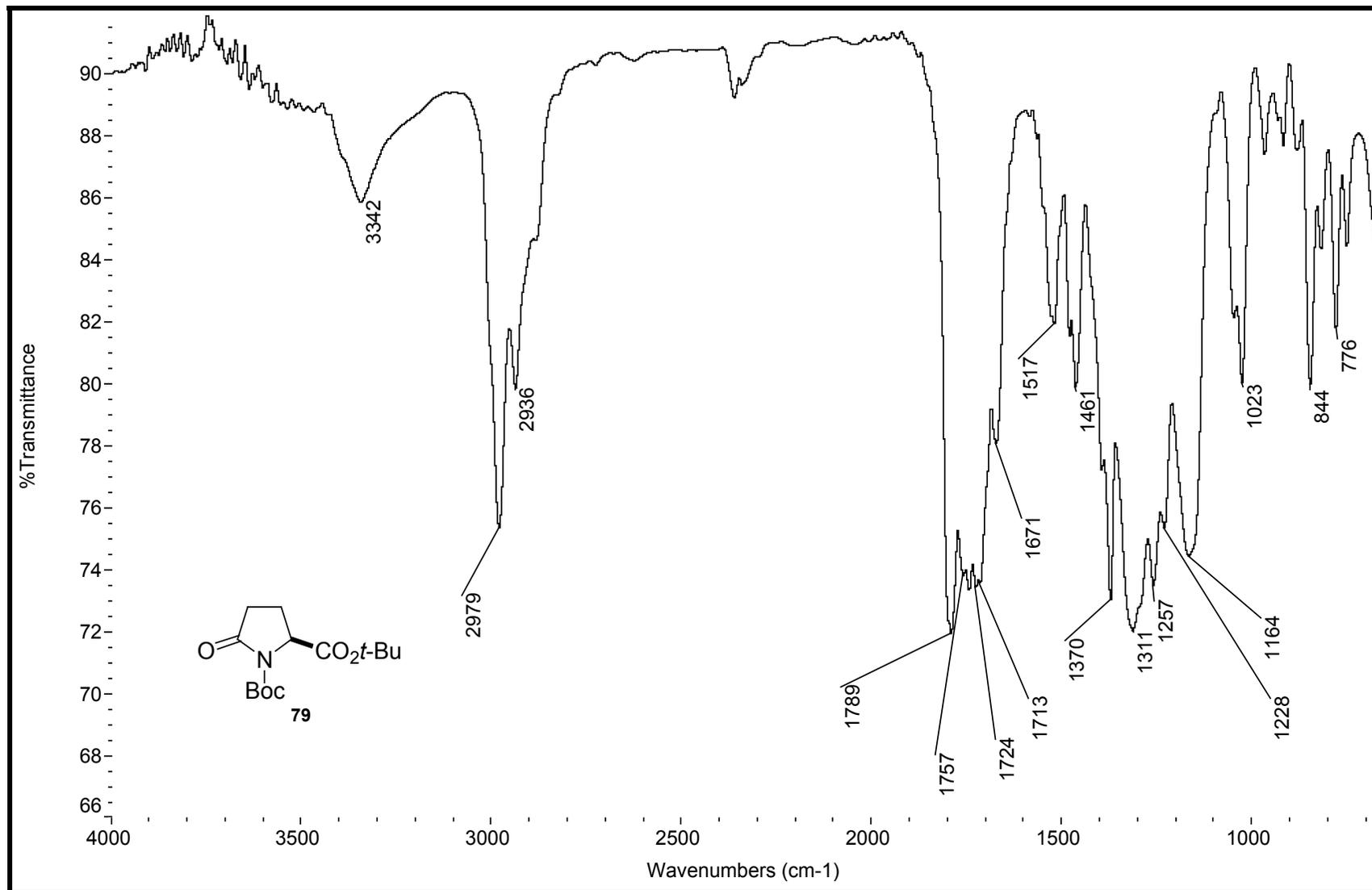
120



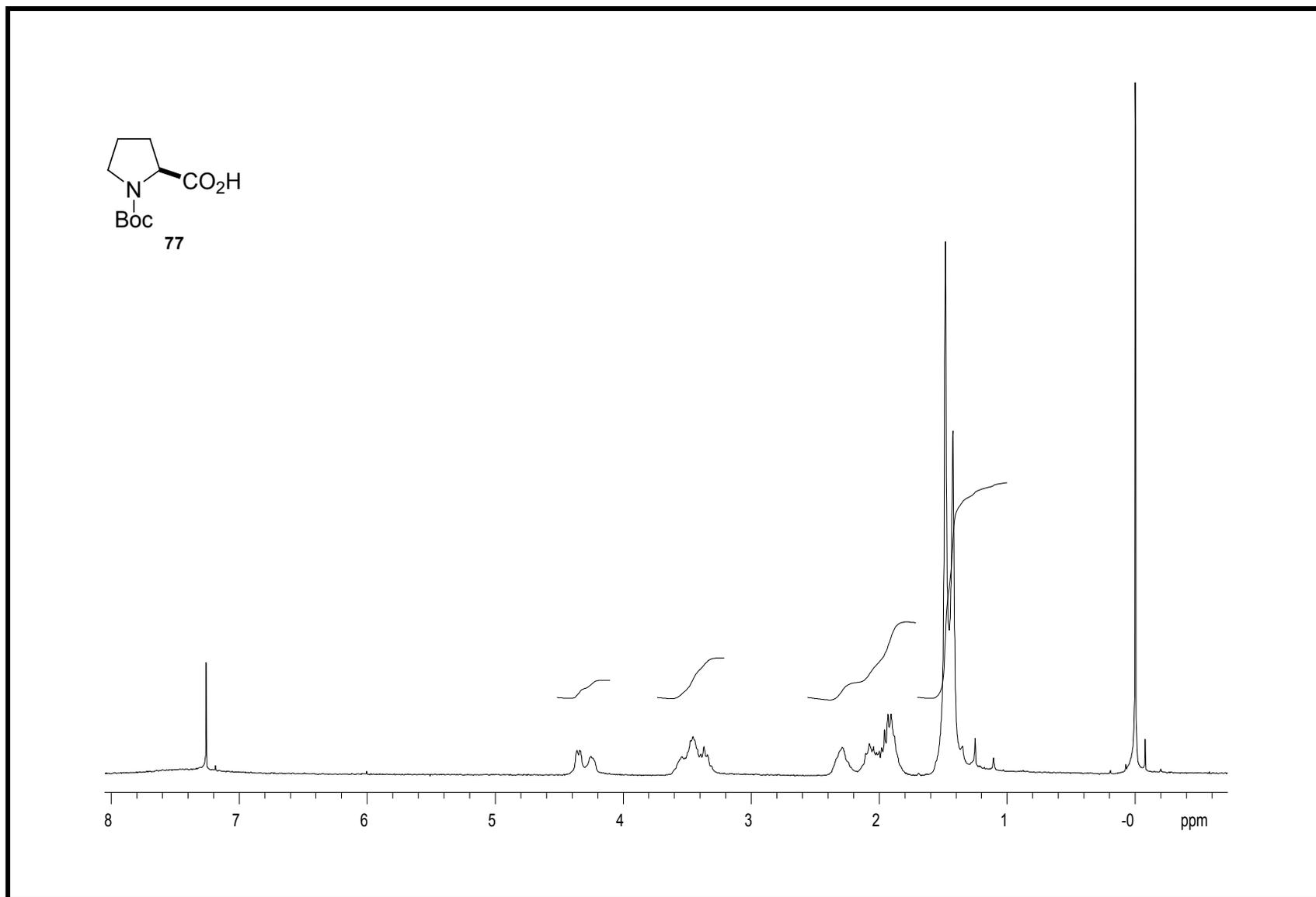
Espectro 4: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **79**.



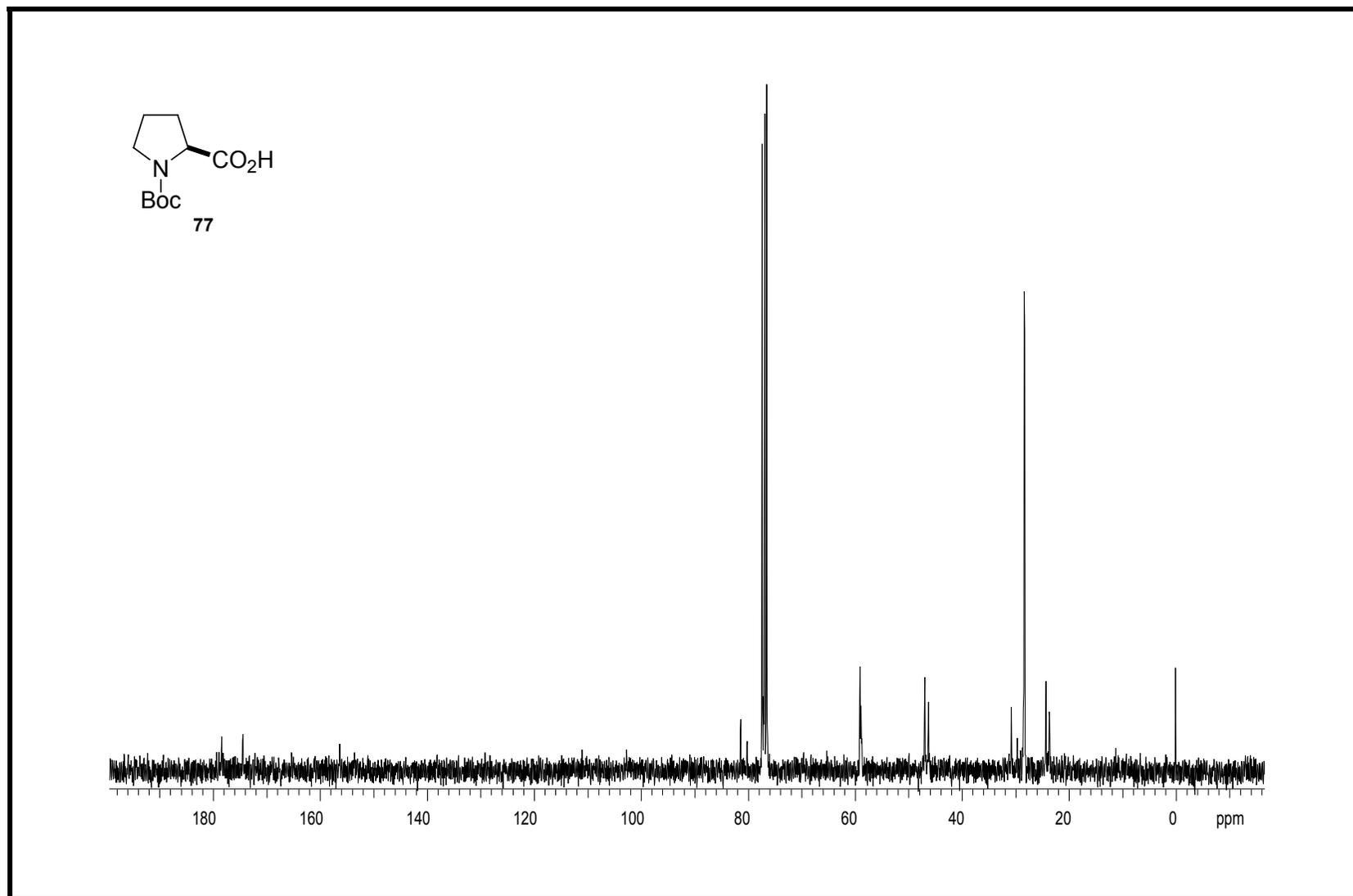
Espectro 5: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **79**.

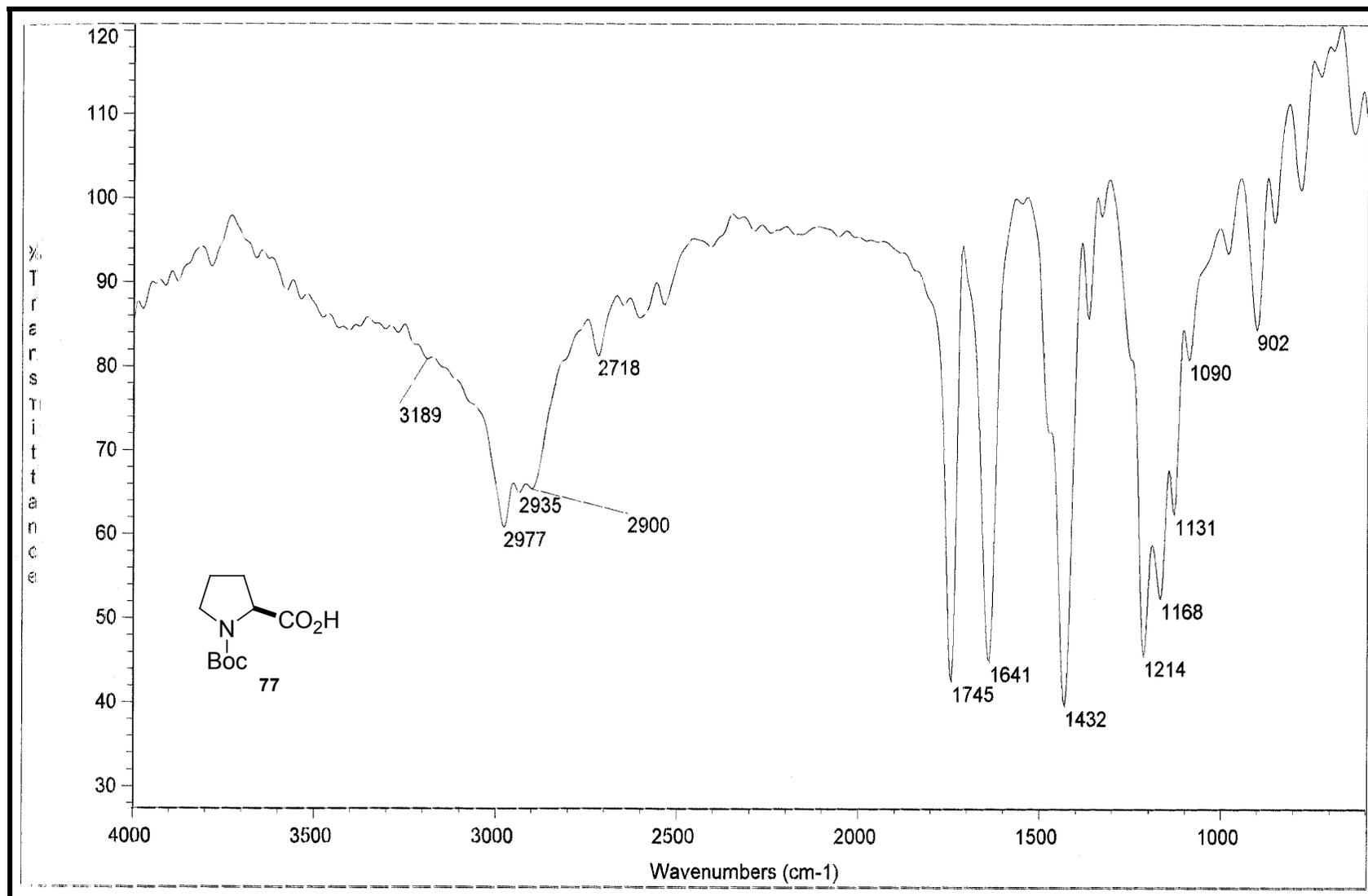


Espectro 6: Espectro de infravermelho **79**.

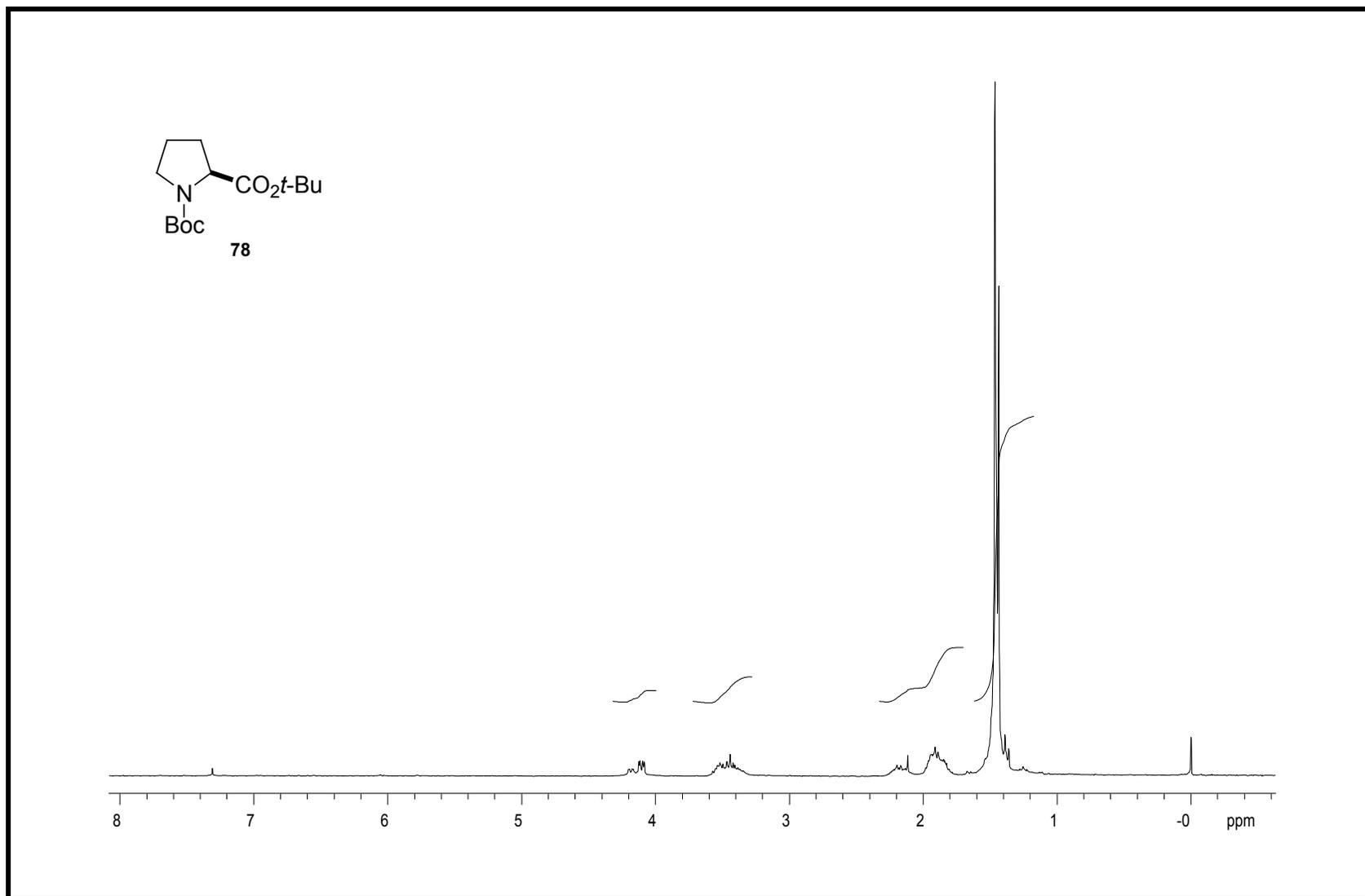


Espectro 7: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto 77.

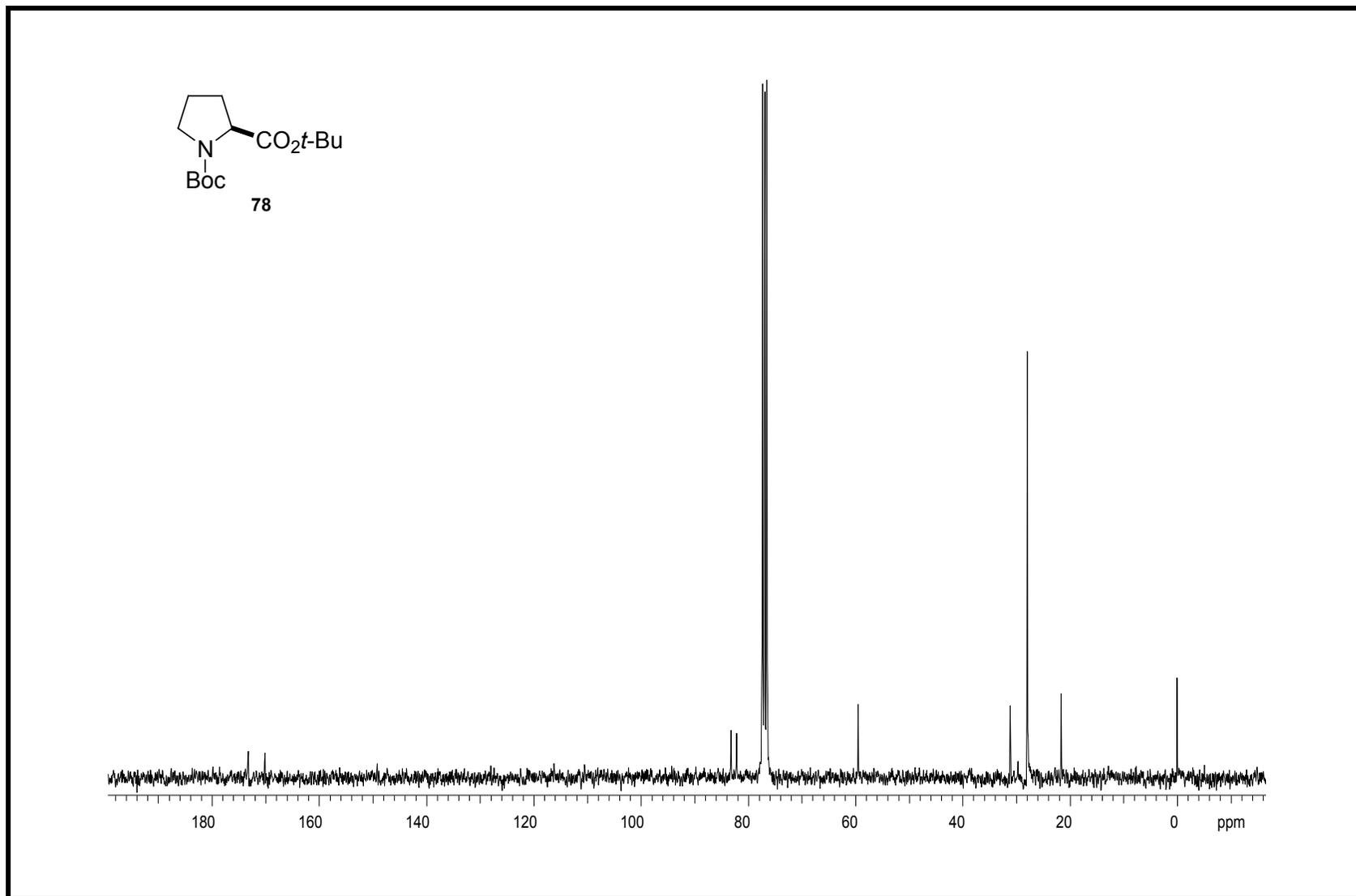




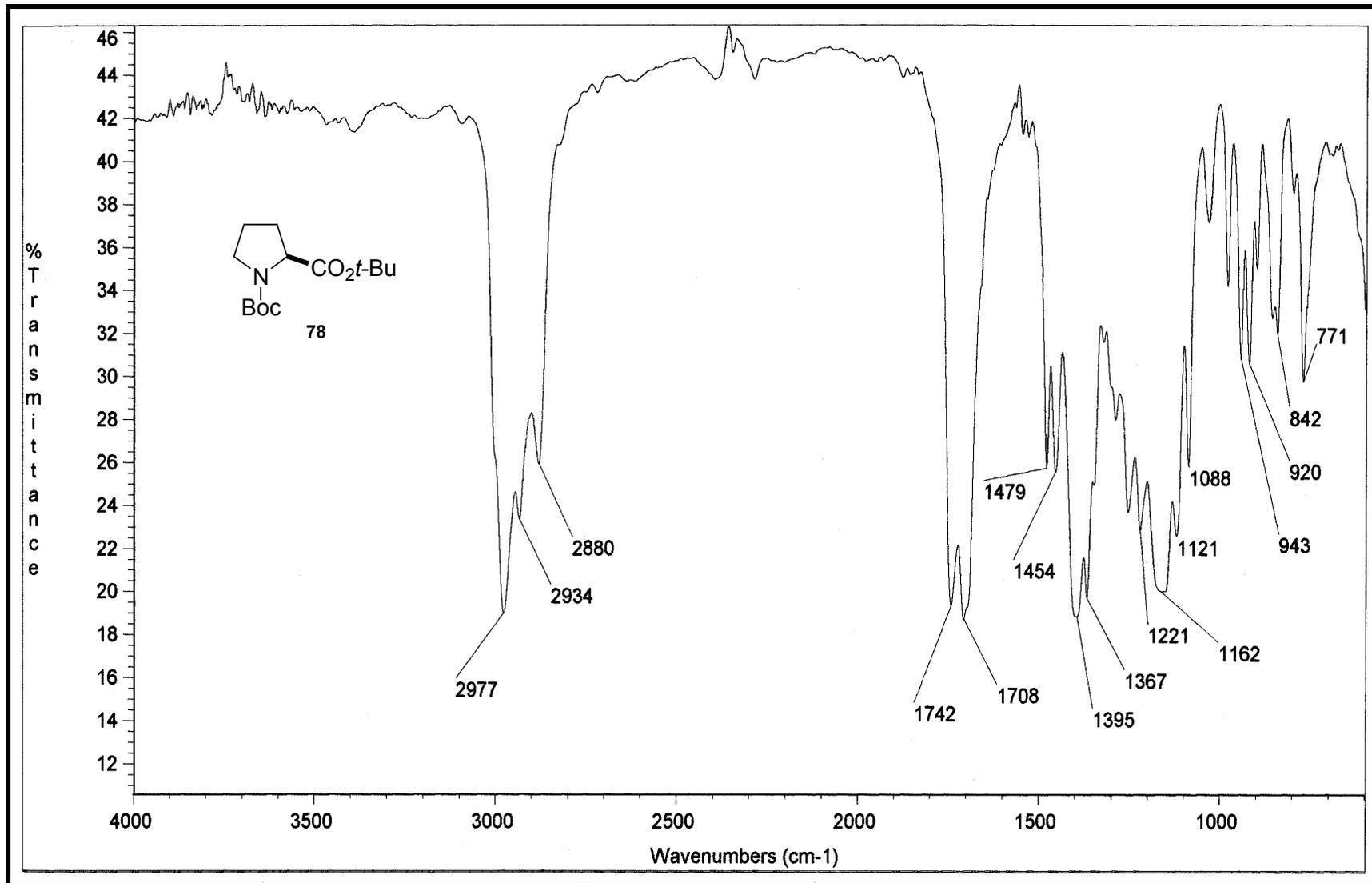
Espectro 9: Espectro de infravermelho do composto 77.



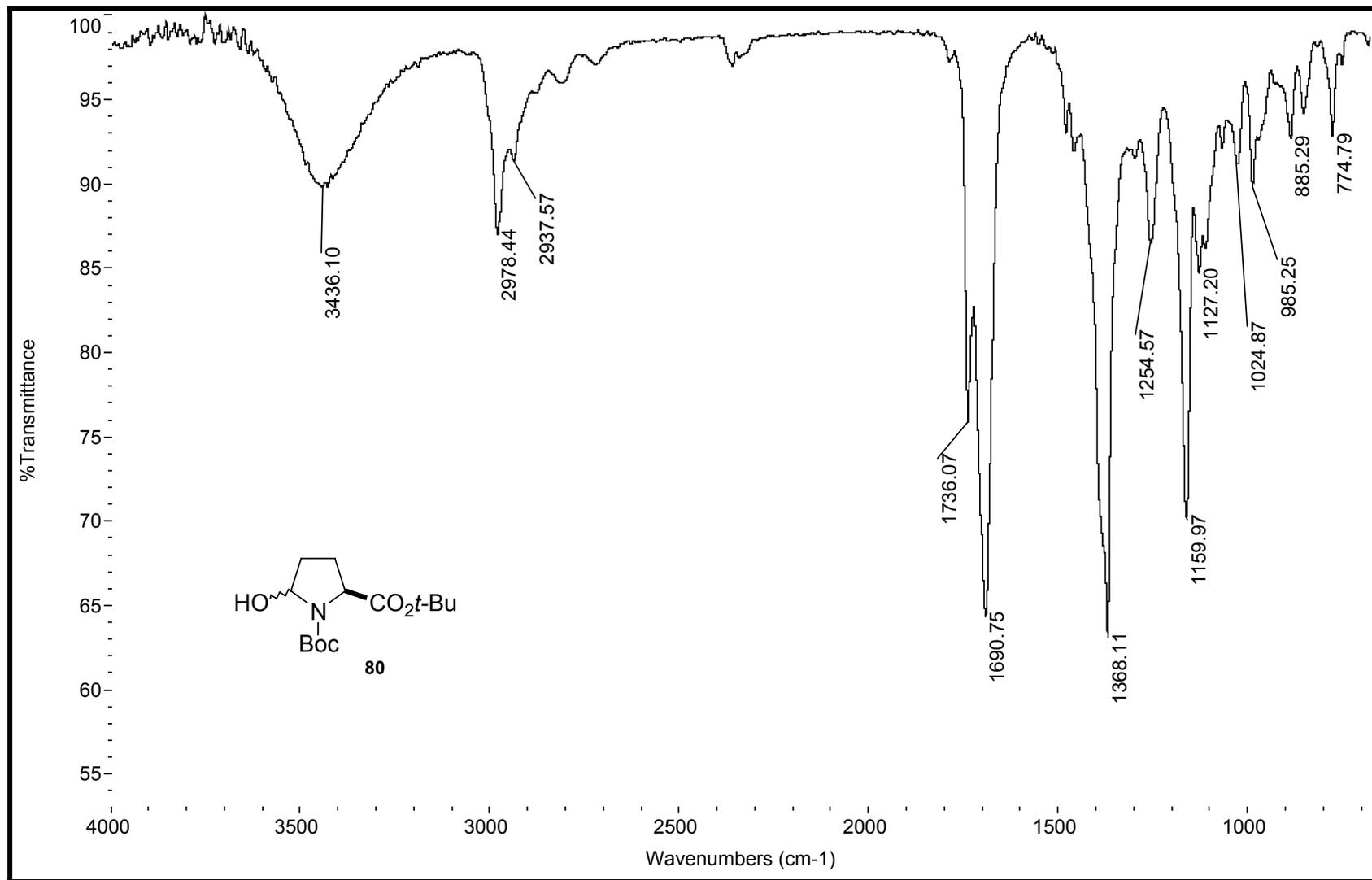
Espectro 10: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **78**.



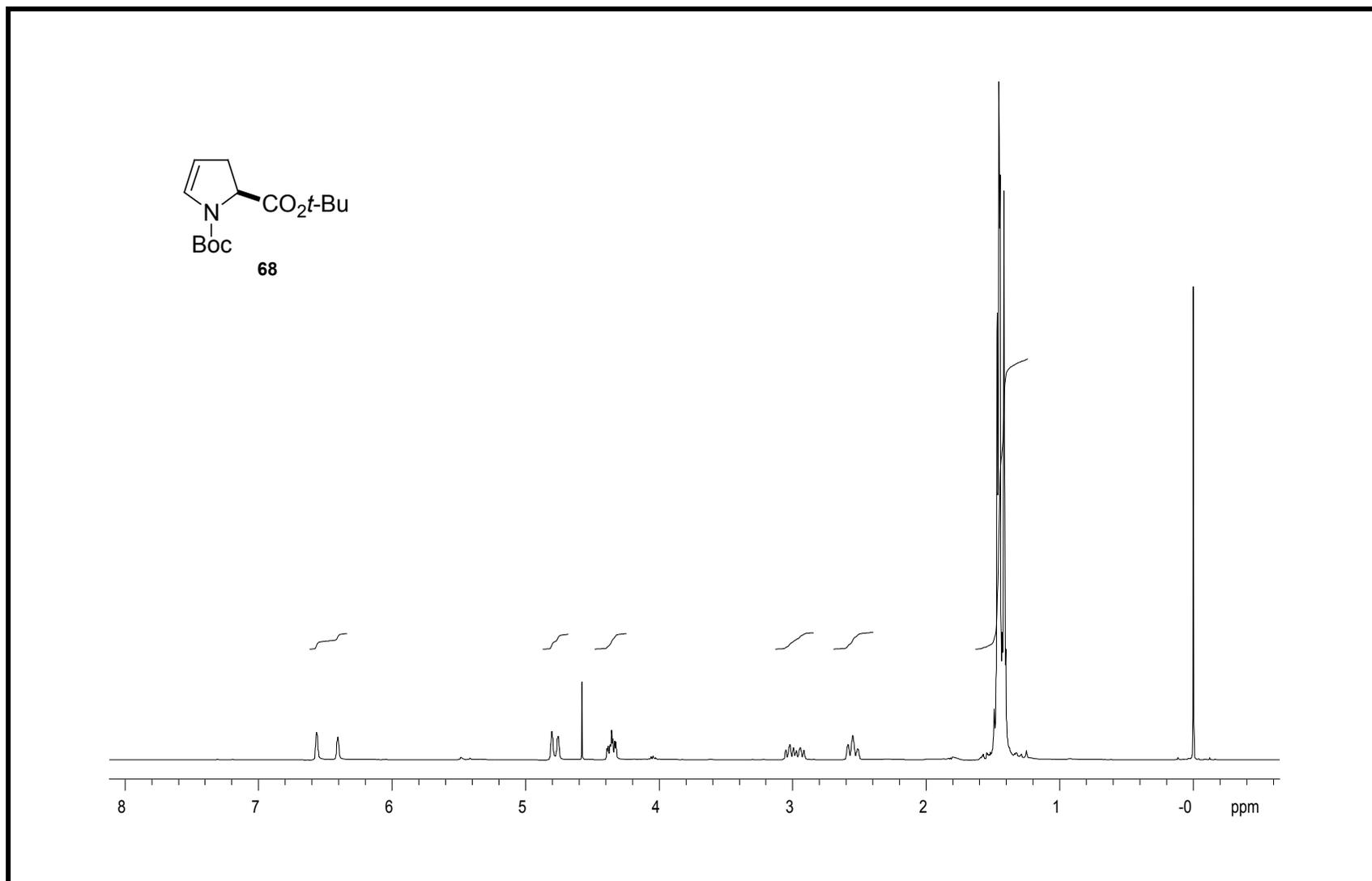
Espectro 11: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl₃, t.a.) do composto **78**.



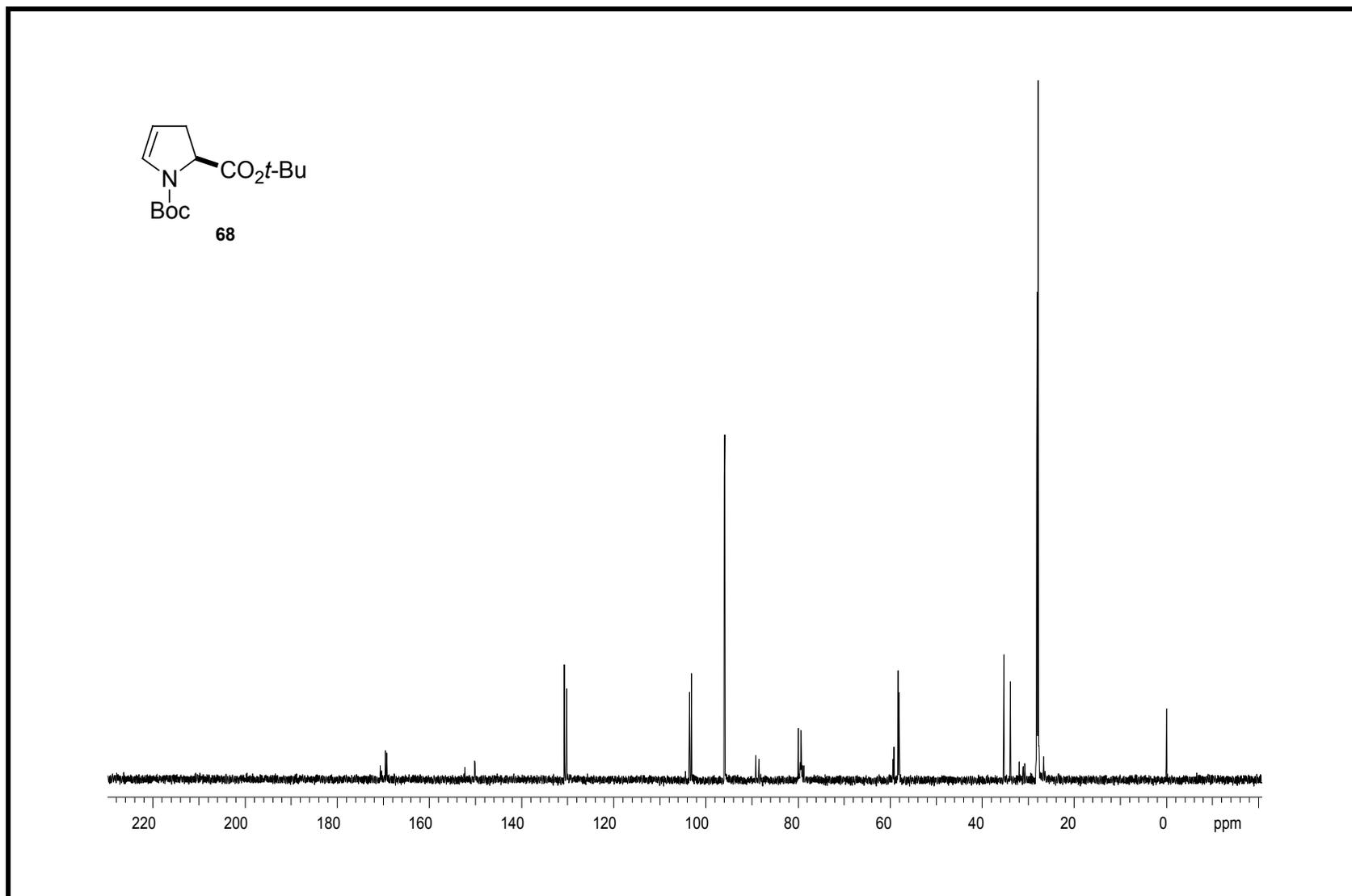
Espectro 12: Espectro de infravermelho do composto 78.



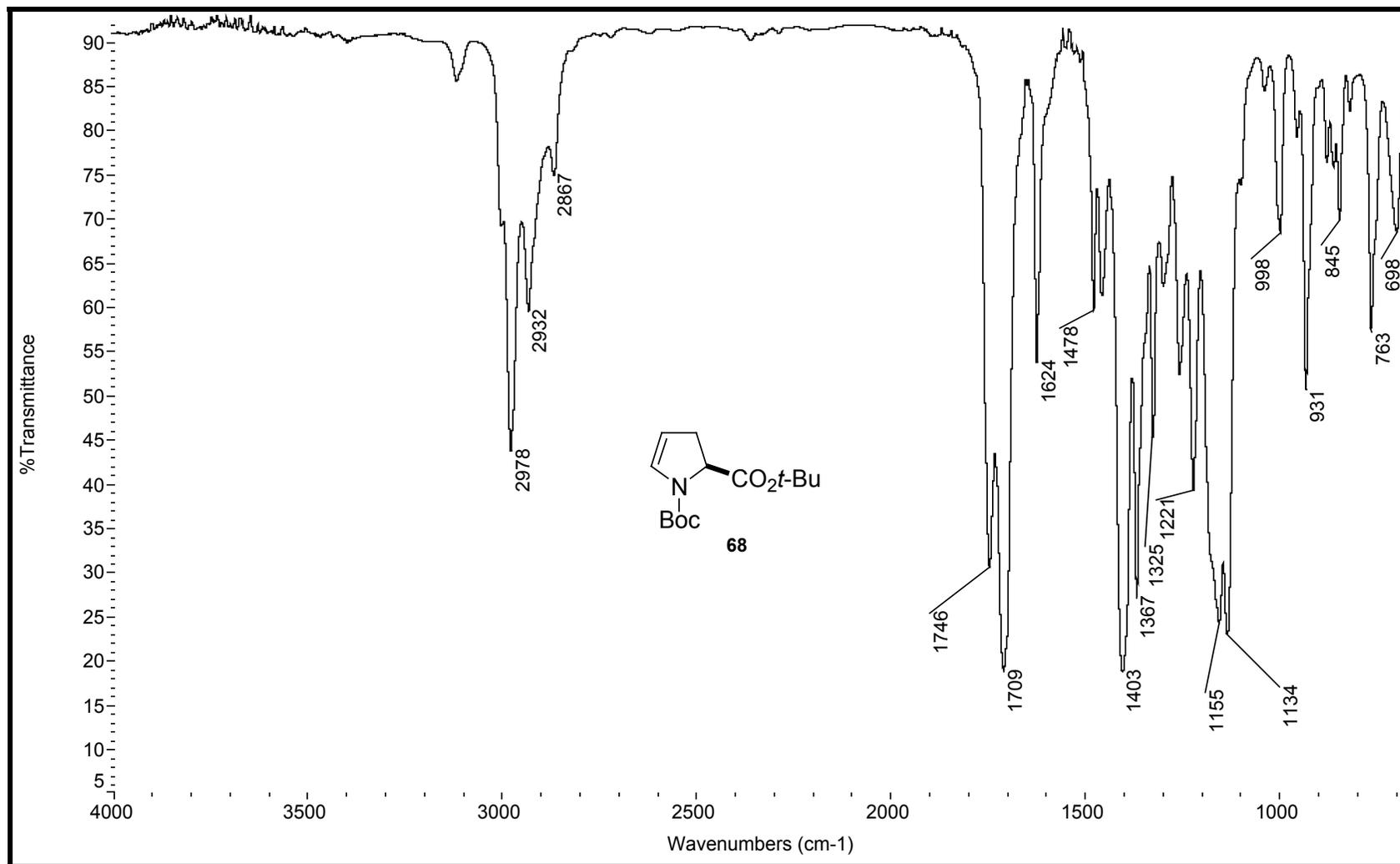
Espectro 13: Espectro de infravermelho do composto **80**.



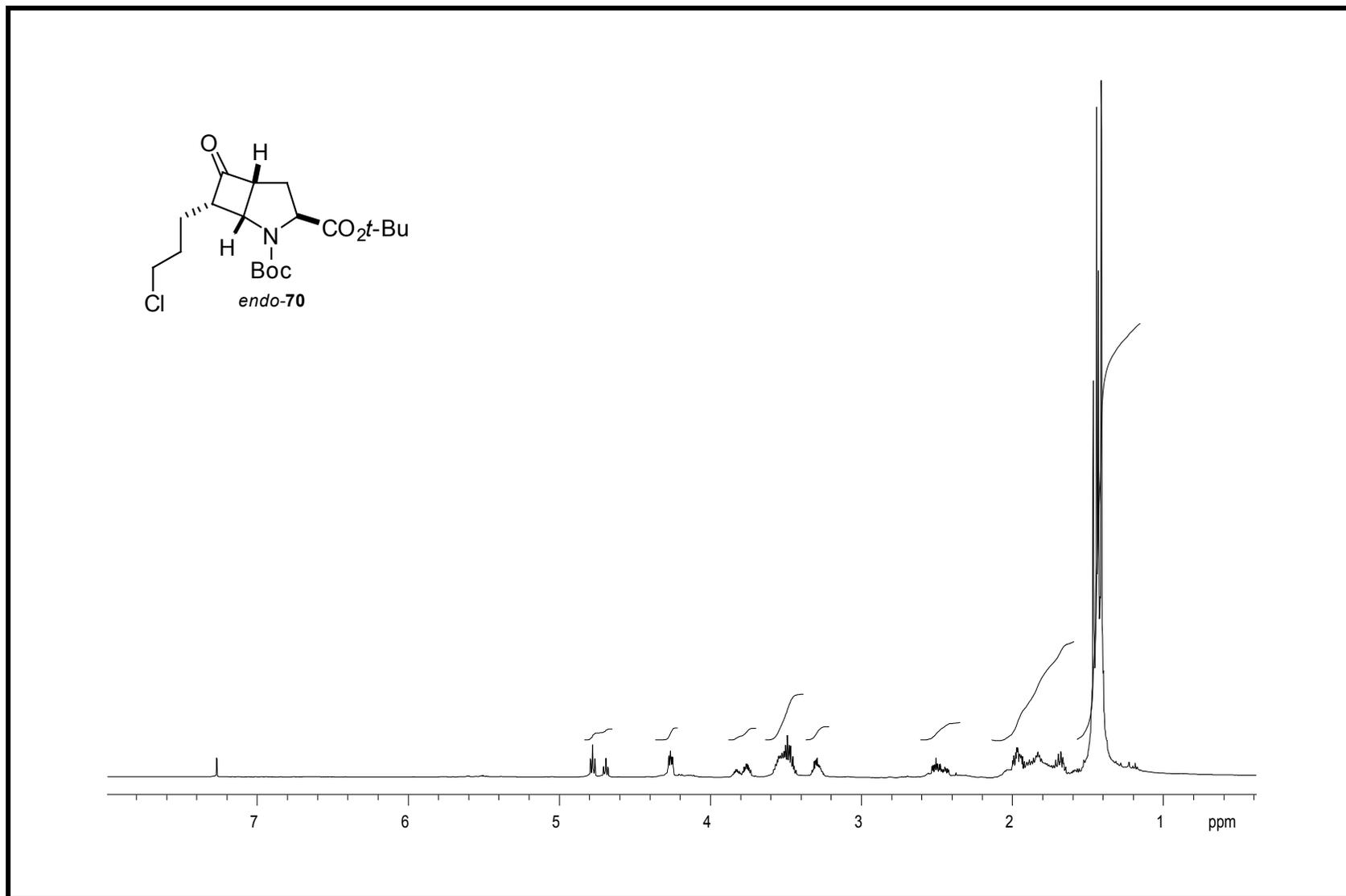
Espectro 14: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **68**.



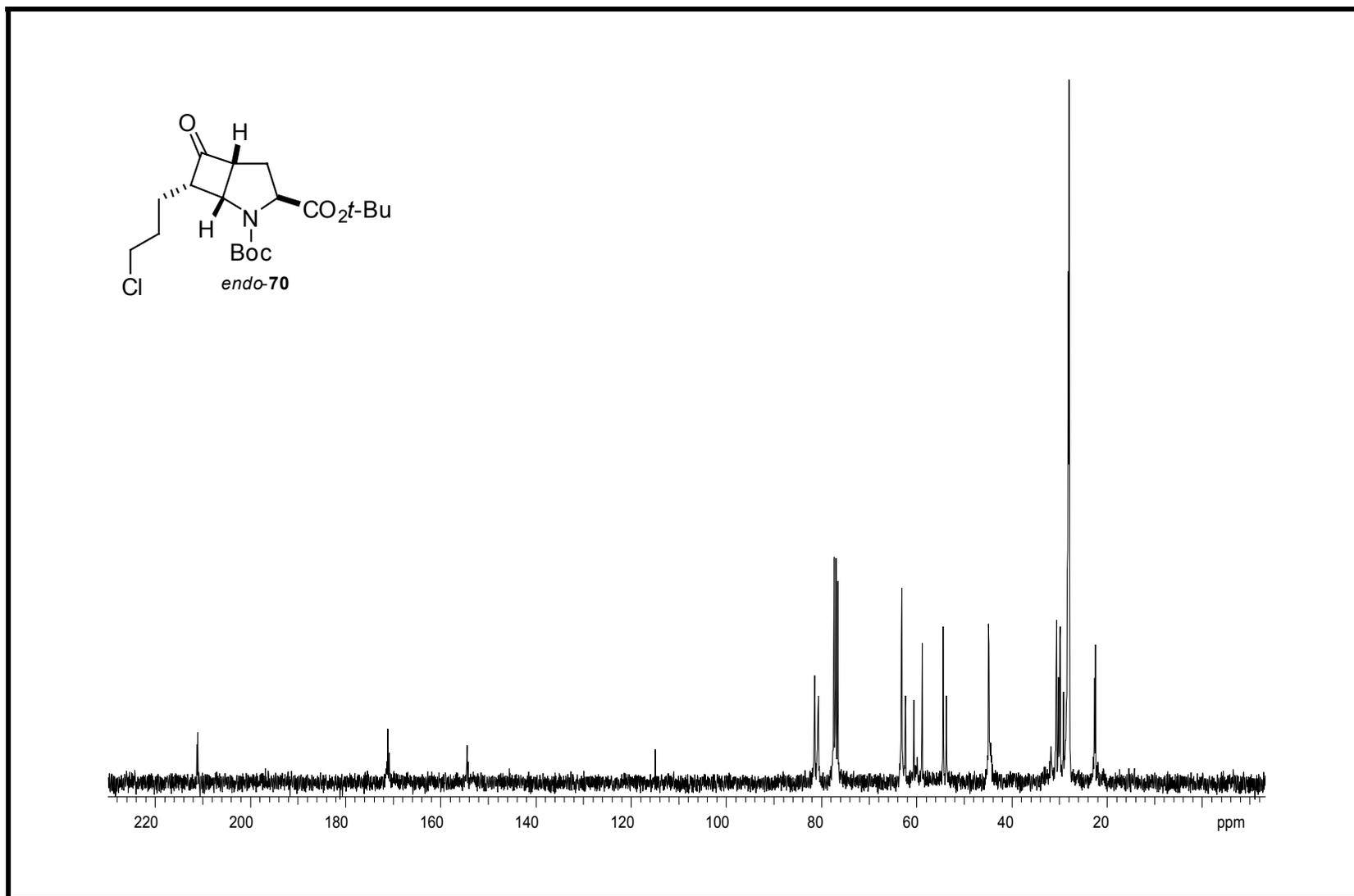
Espectro 15: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **68**.



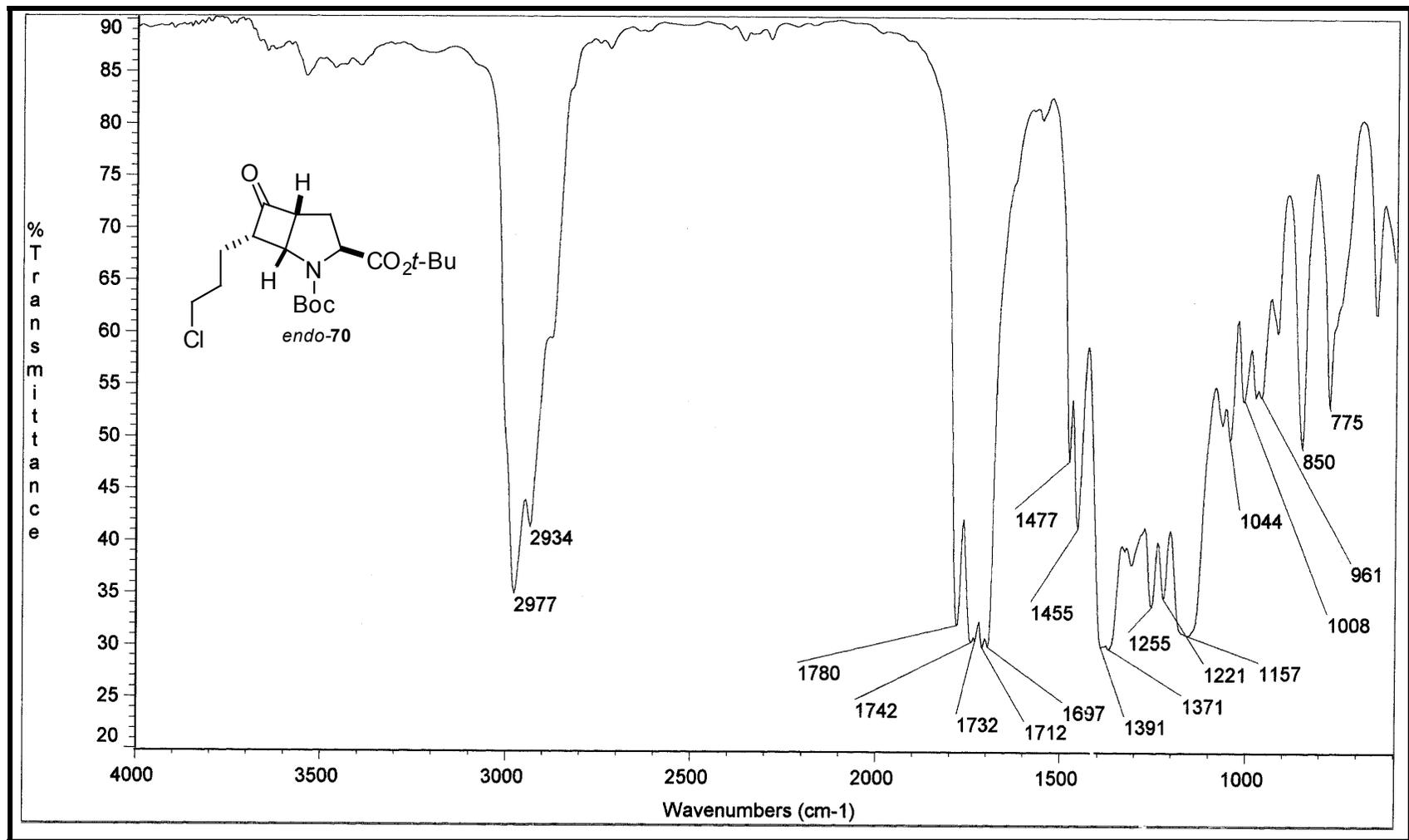
Espectro 16: Espectro de infravermelho do composto **68**.



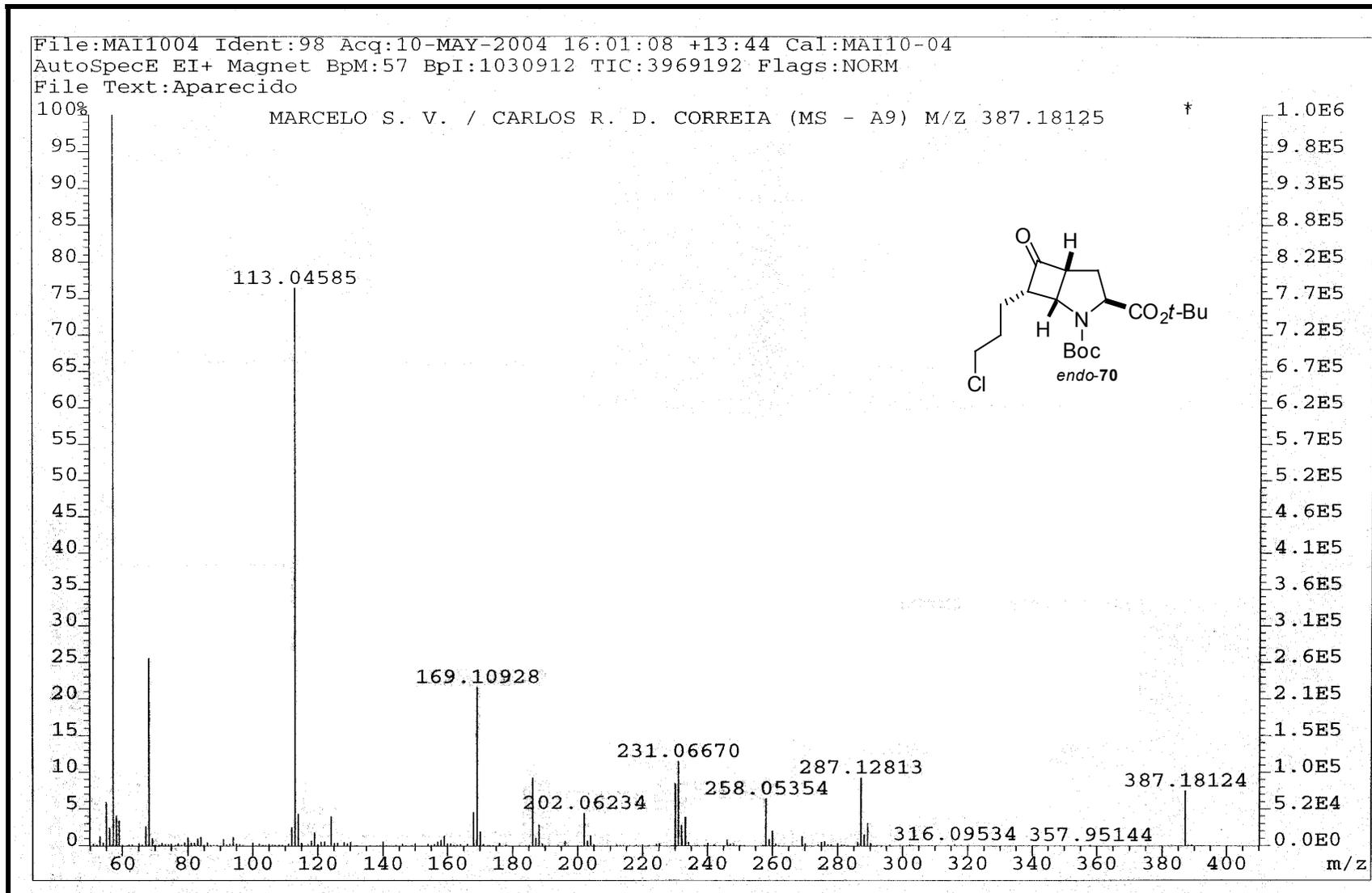
Espectro 17: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto *endo-70*.



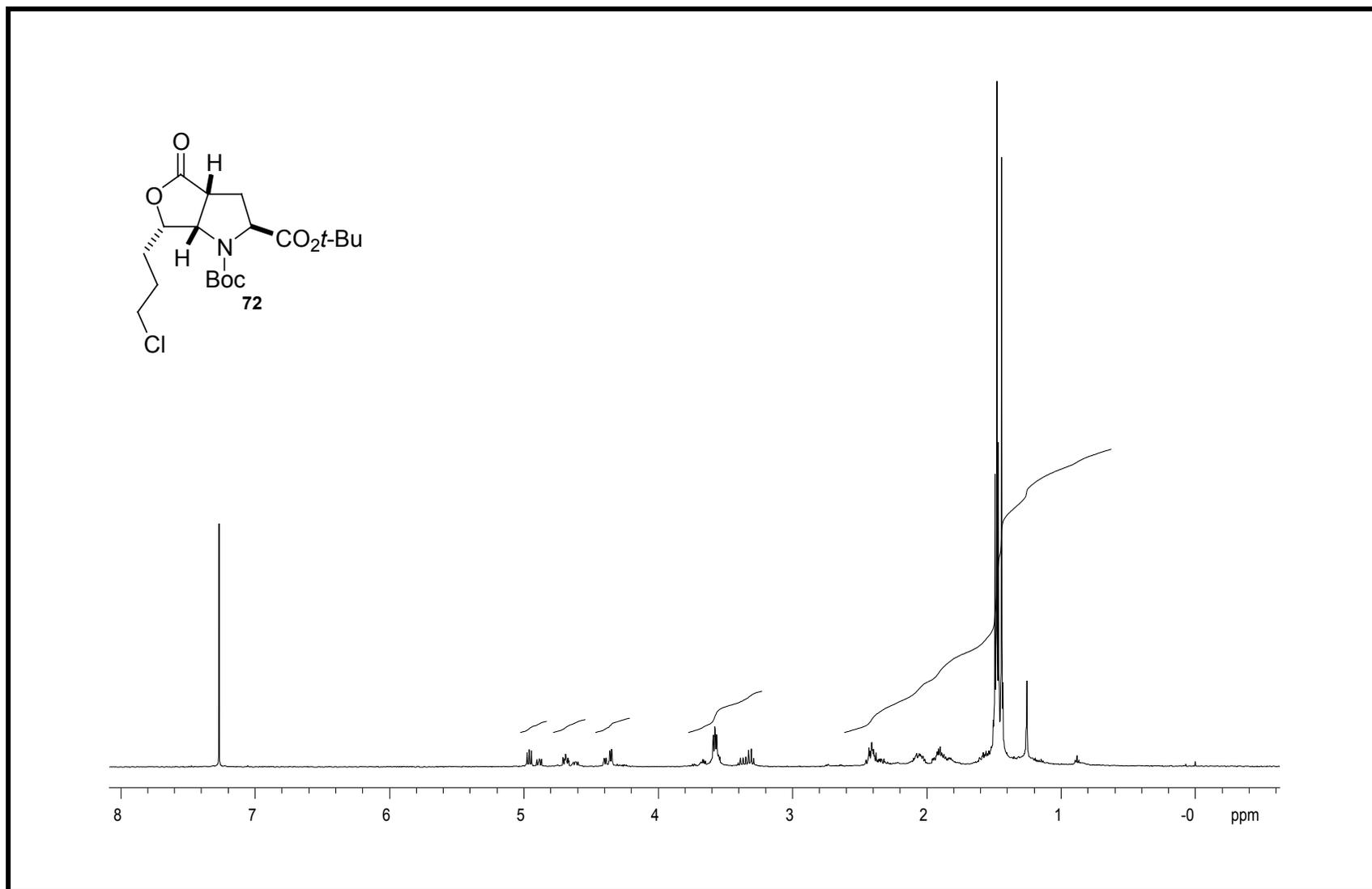
Espectro 18: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto *endo-70*.



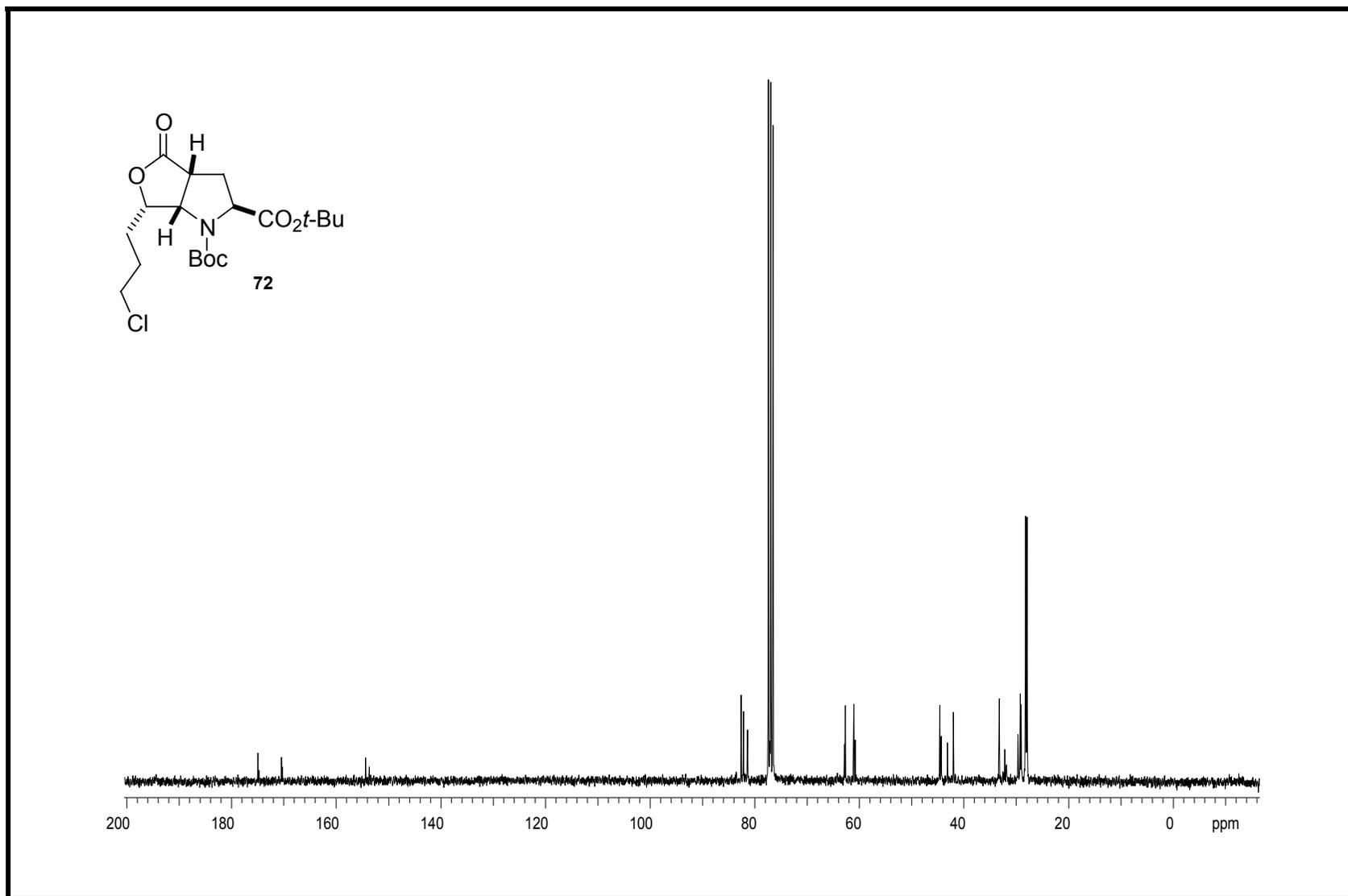
Espectro 19: Espectro de infravermelho do composto *endo-70*.



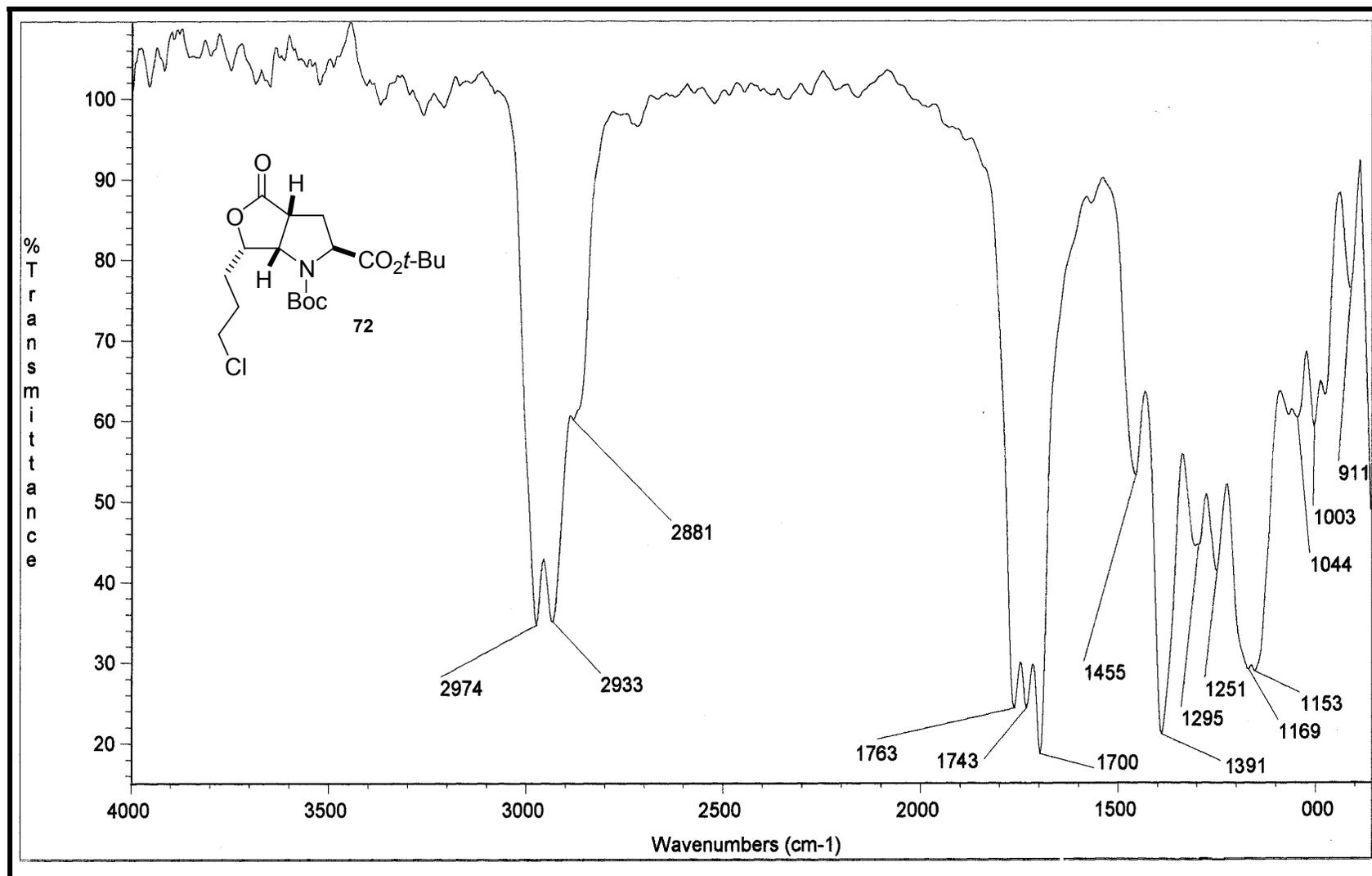
Espectro 20: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto *endo-70*.



Espectro 21: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **72**.



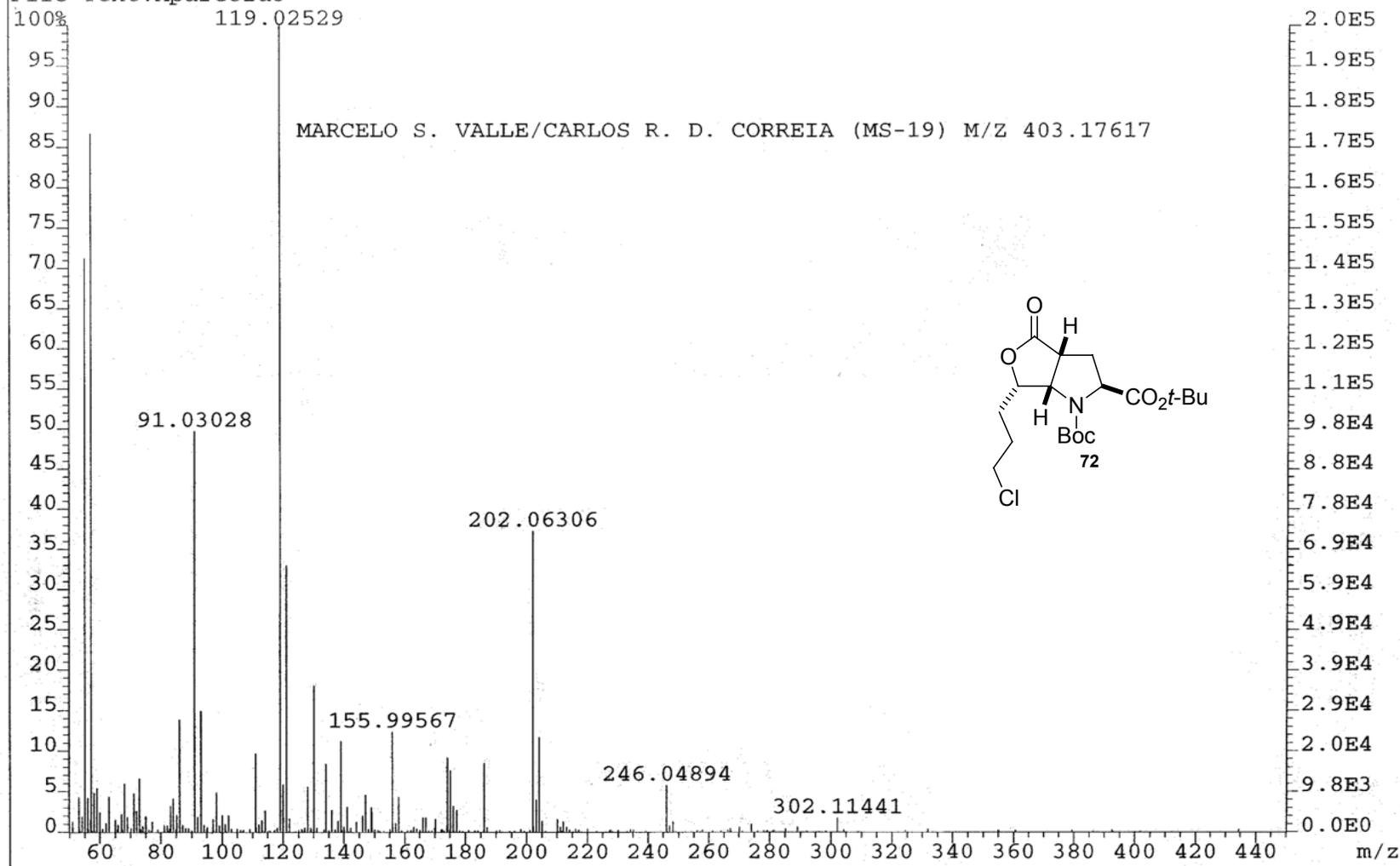
Espectro 22: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto 72.



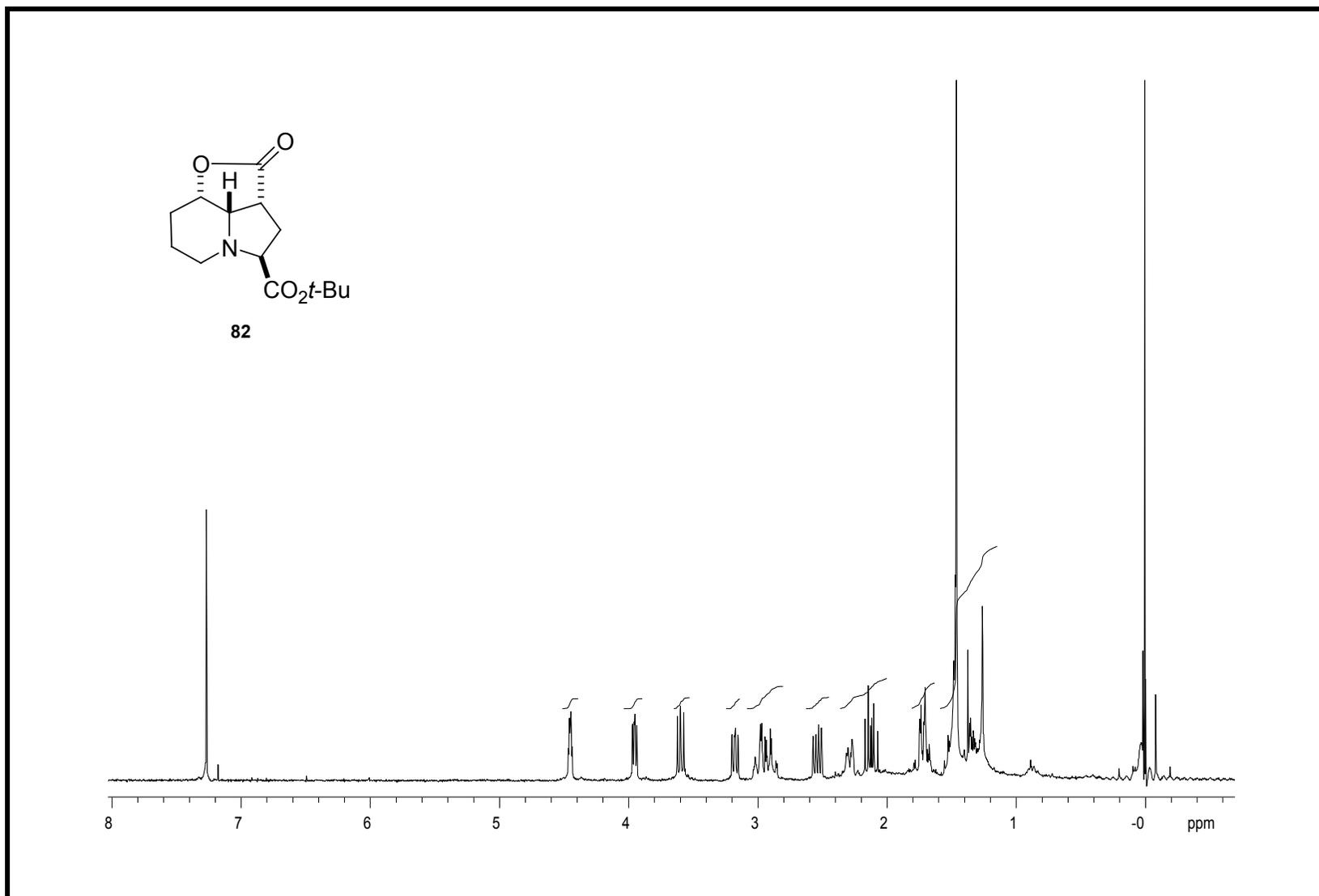
Espectro 23: Espectro de infravermelho do composto 72.

File:MAI1204 Ident:63 Acq:12-MAY-2004 15:29:27 +8:52 Cal:MAI1204
AutoSpecE EI+ Magnet BpI:195925 TIC:1471999 Flags:HALL
File Text:Aparecido

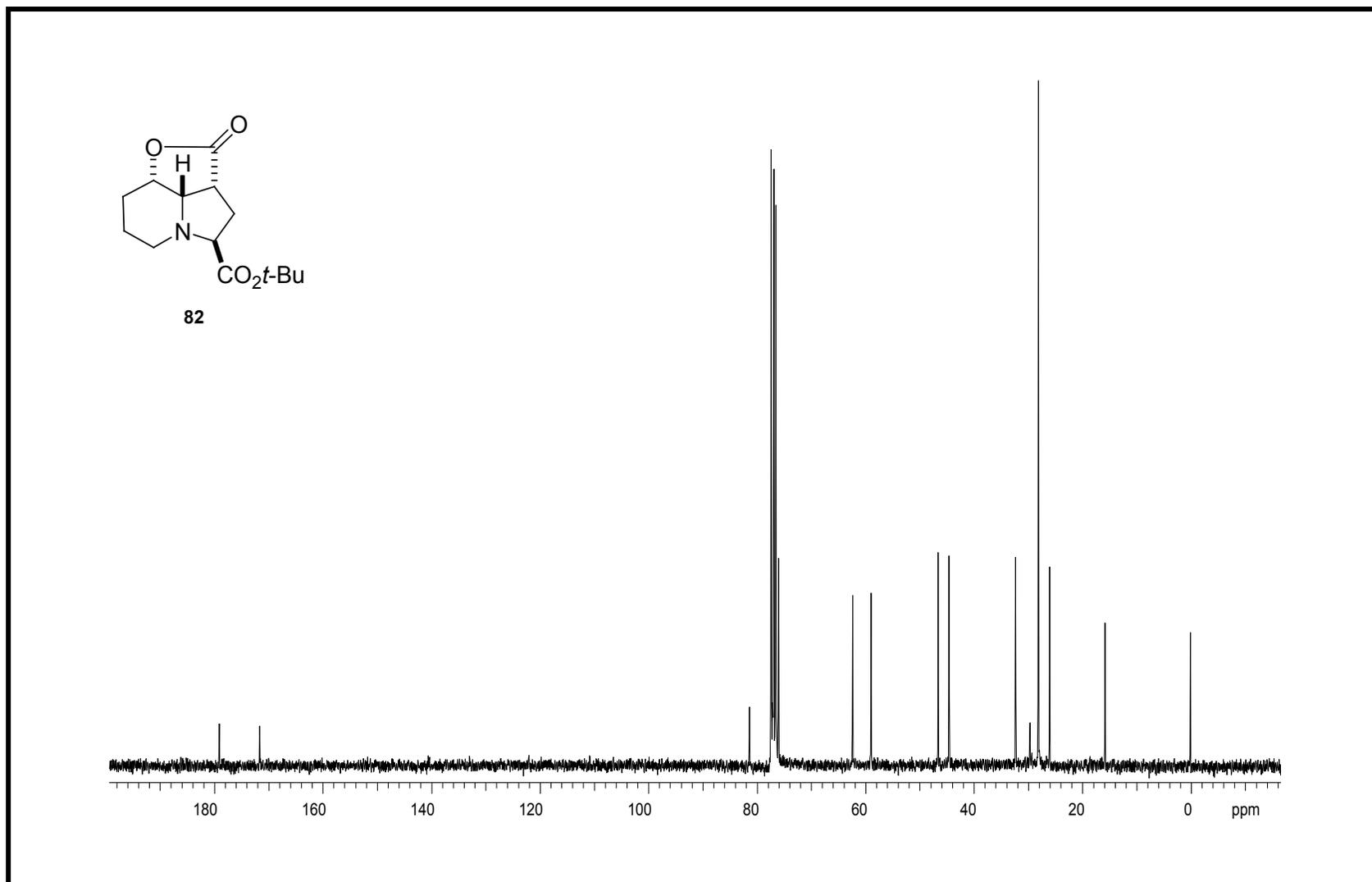
140



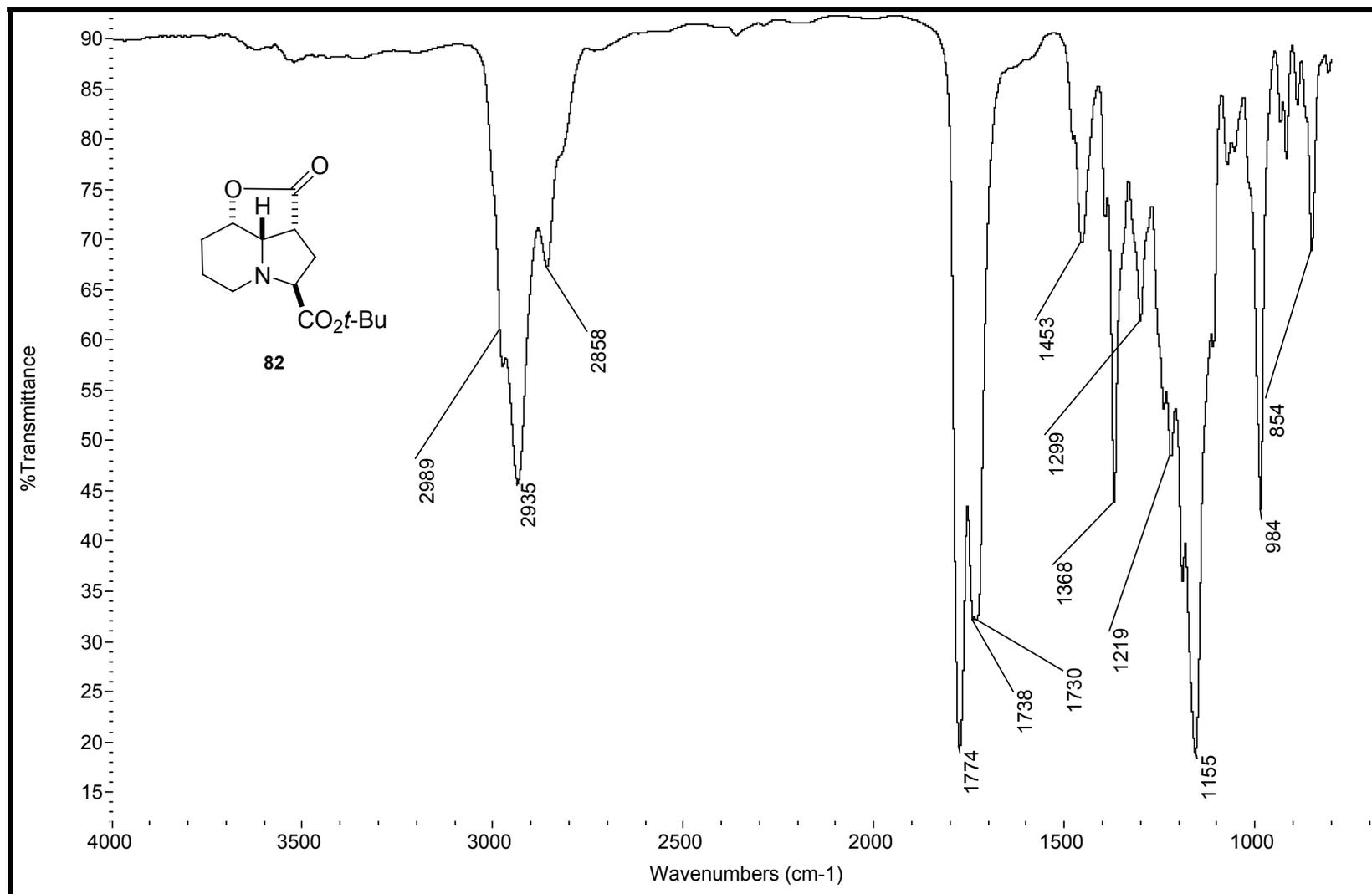
Espectro 24: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto **72**.



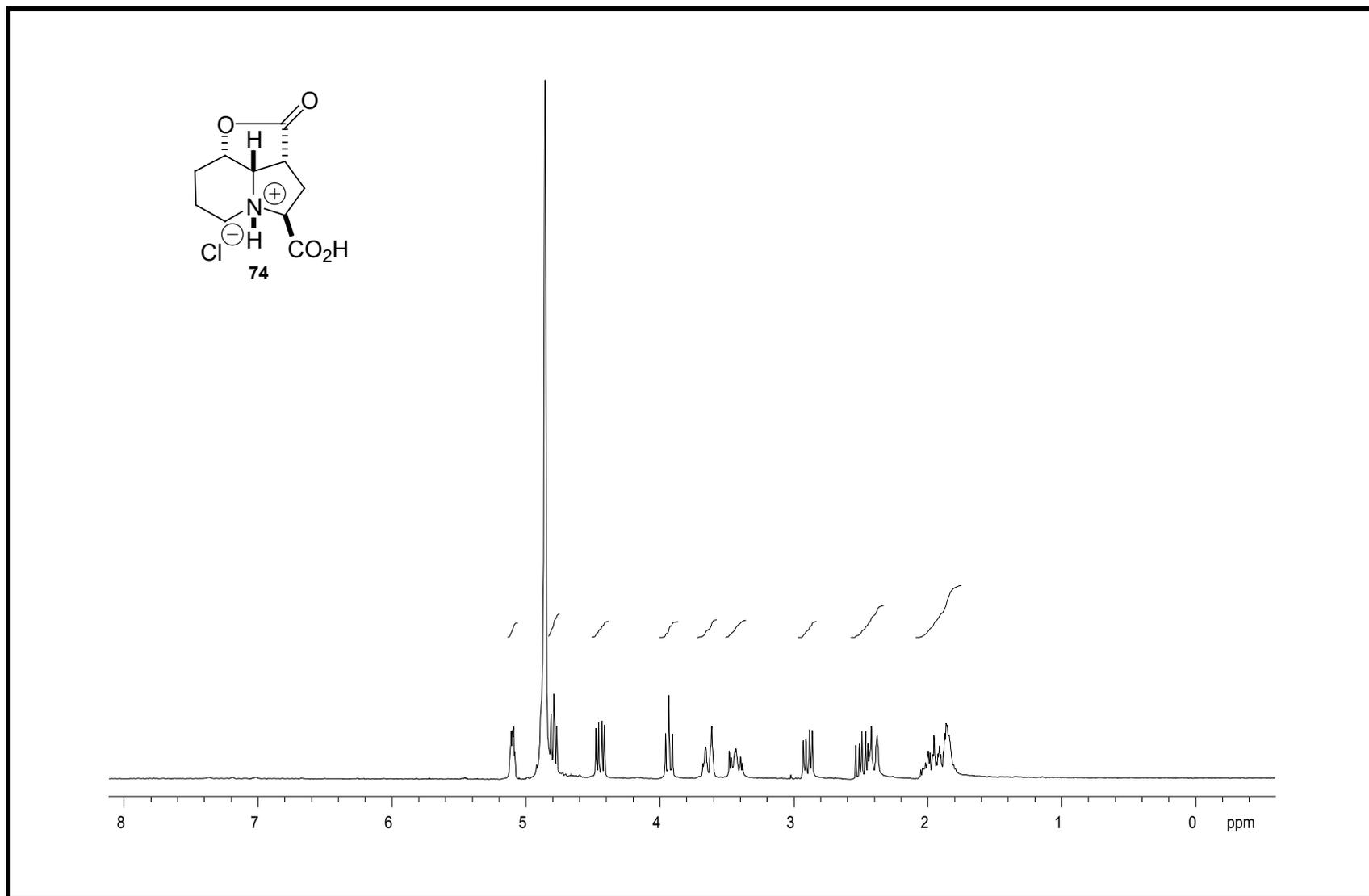
Espectro 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **82**.



Espectro 26: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **82**.

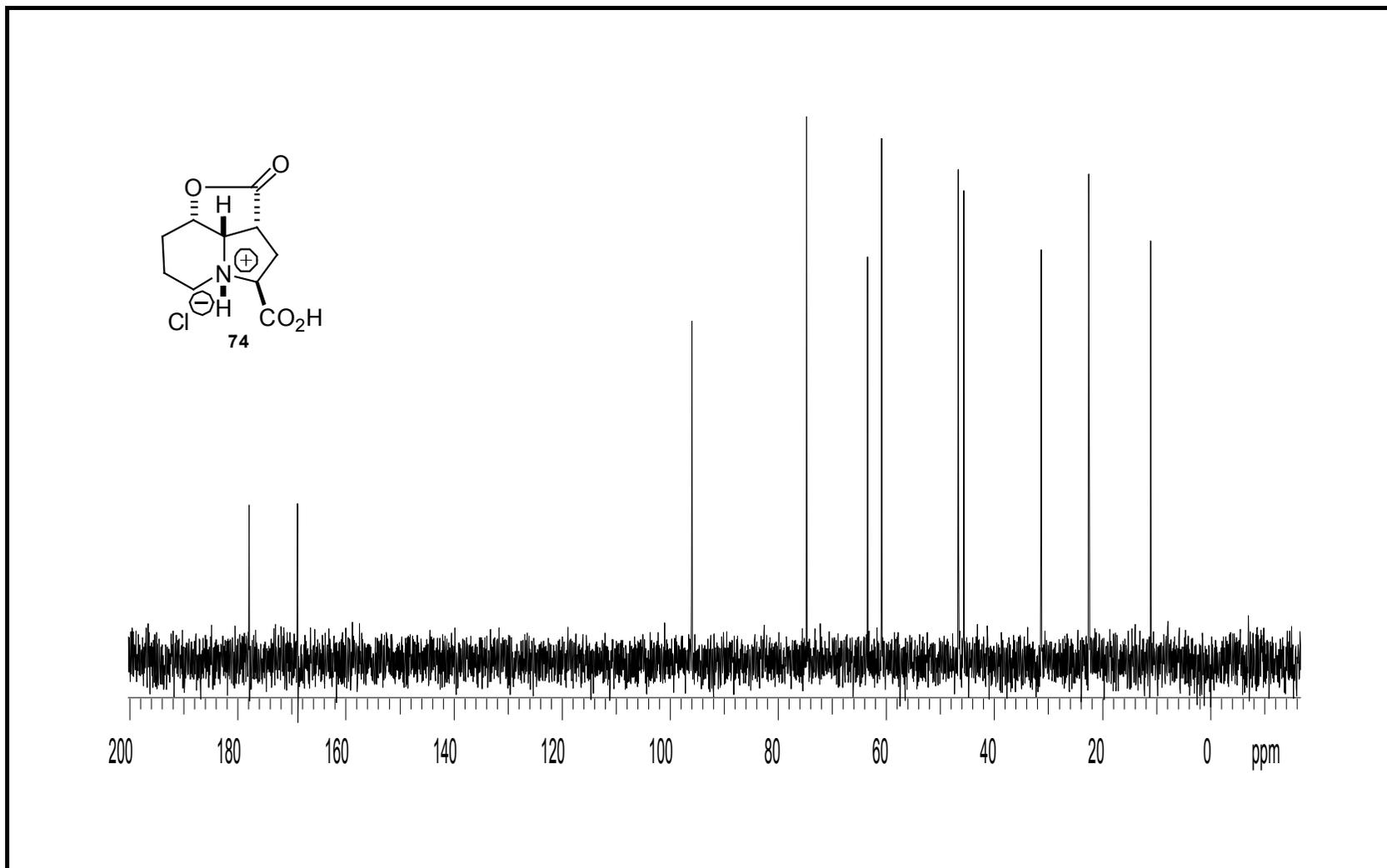


Espectro 27: Espectro de infravermelho do composto **82**.

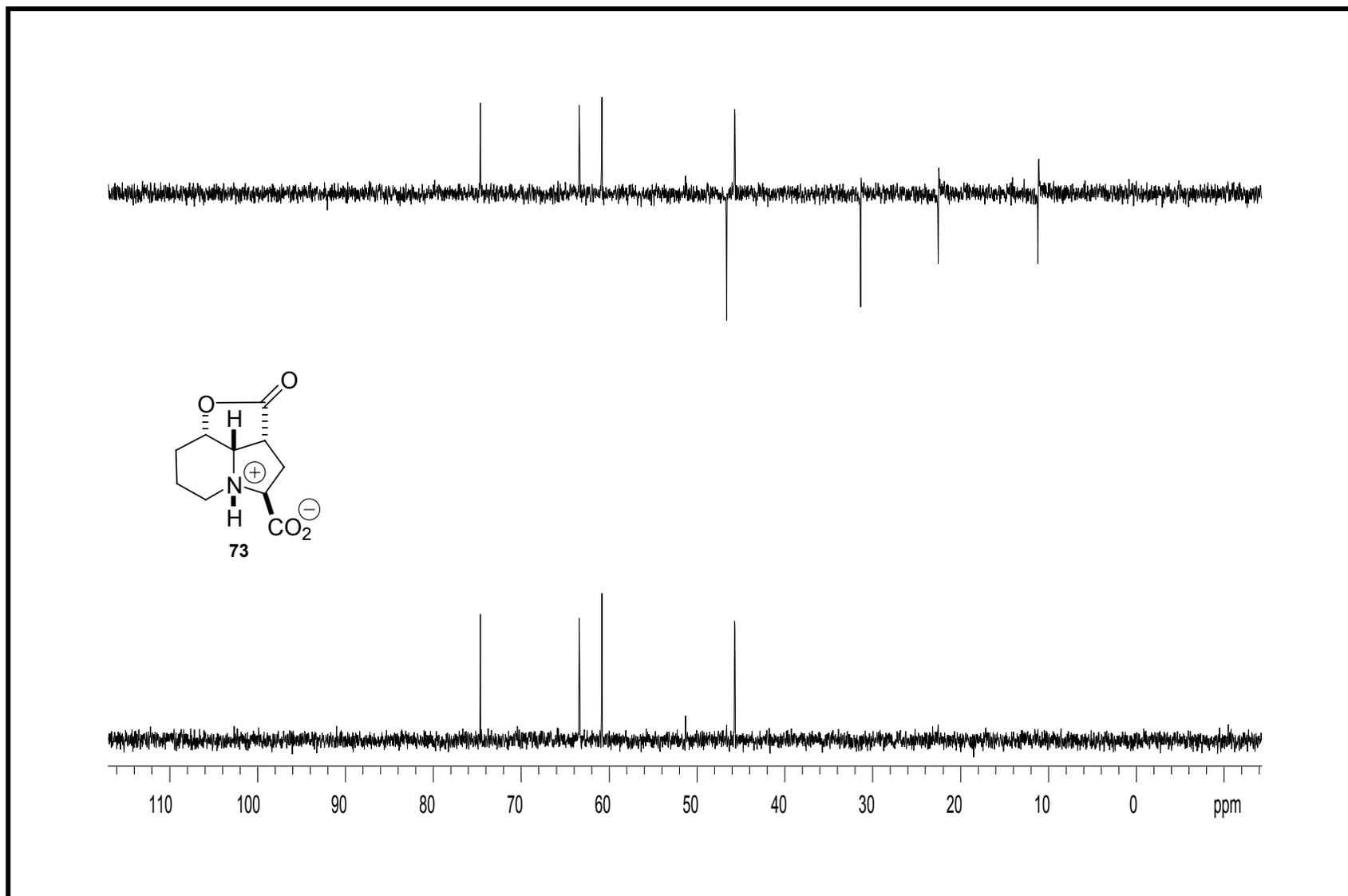


Espectro 28: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O , t.a.) do composto **74**.

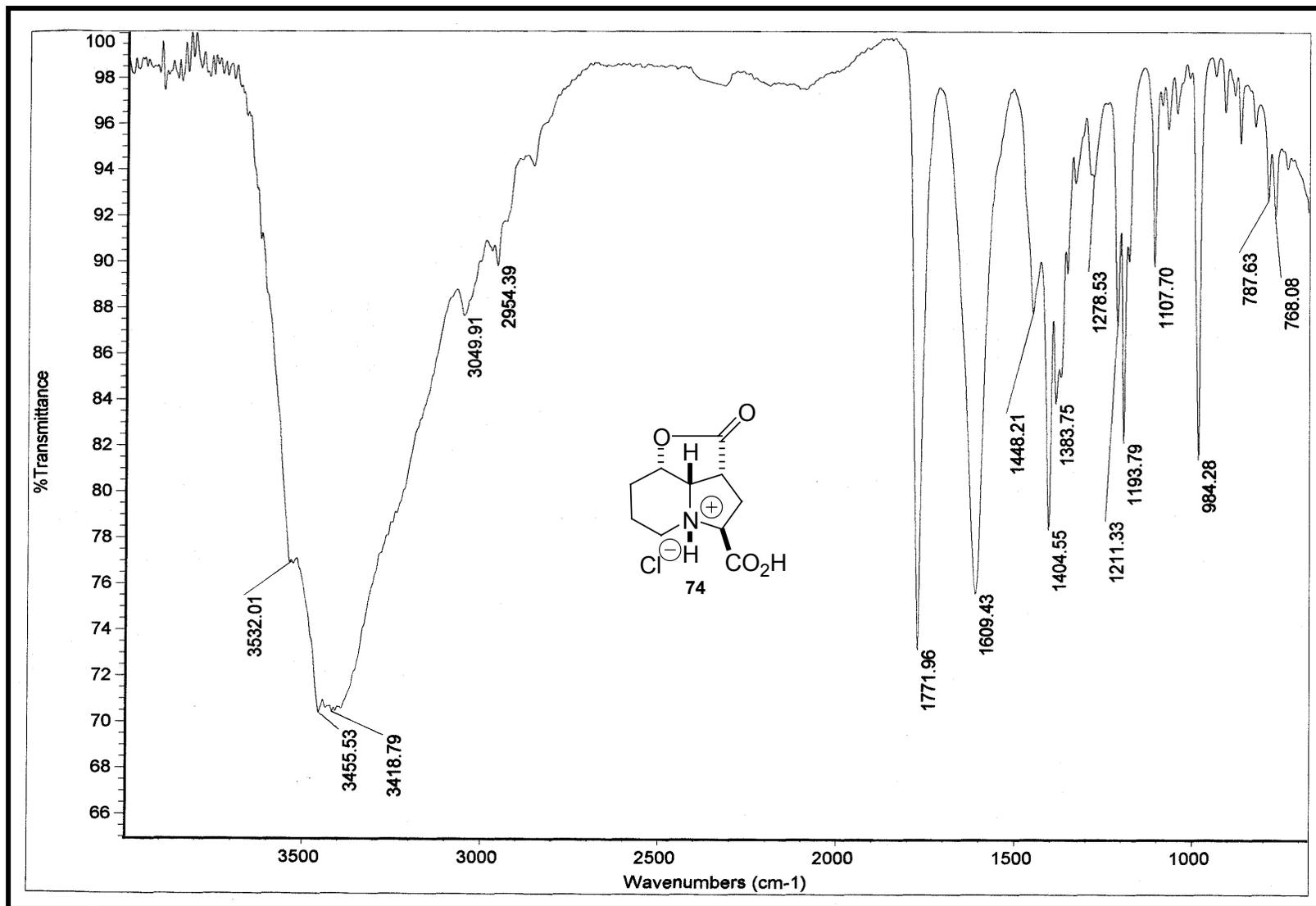
145



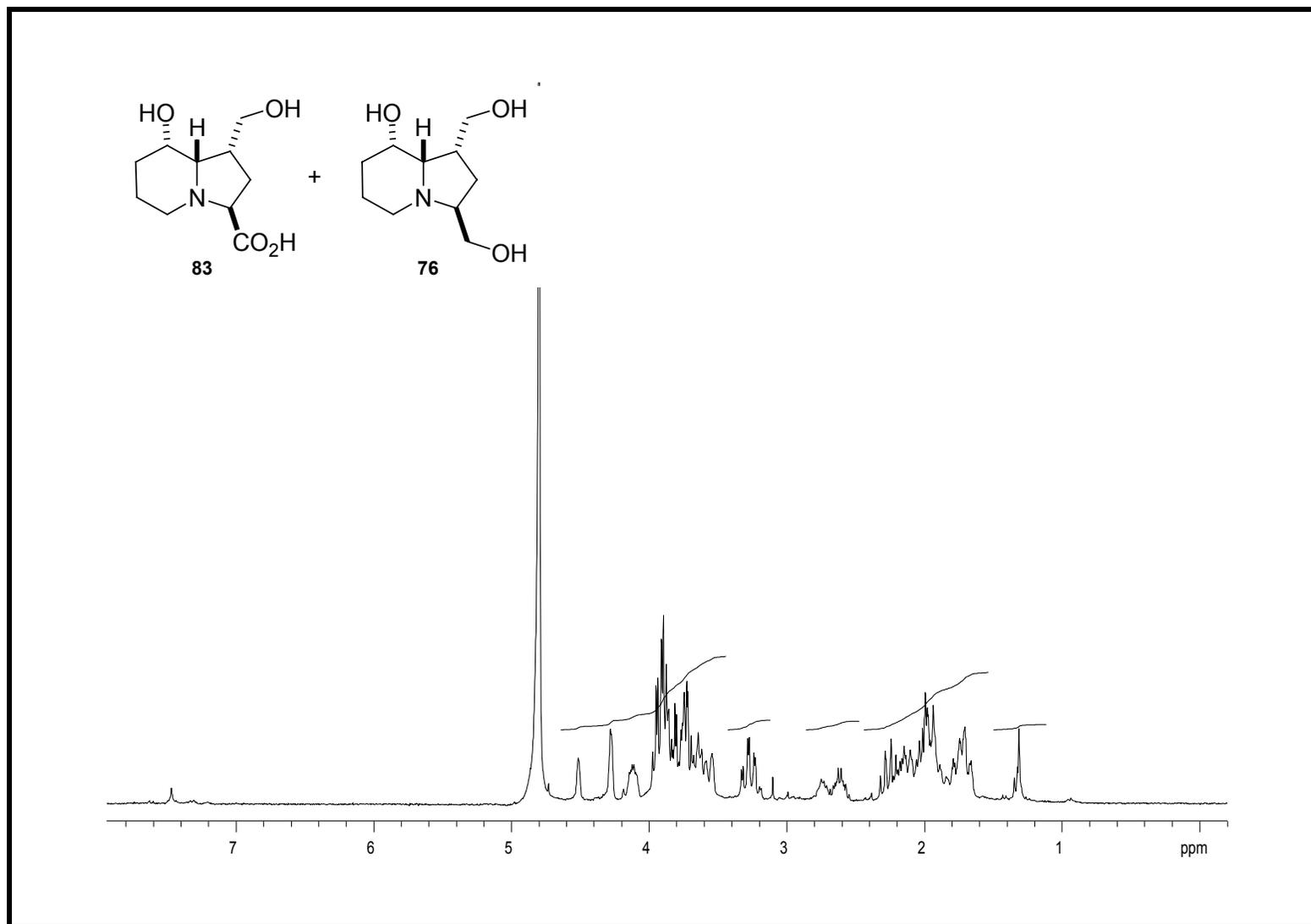
Espectro 29: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, D_2O , CCl_4 , t.a.) do composto **74**.



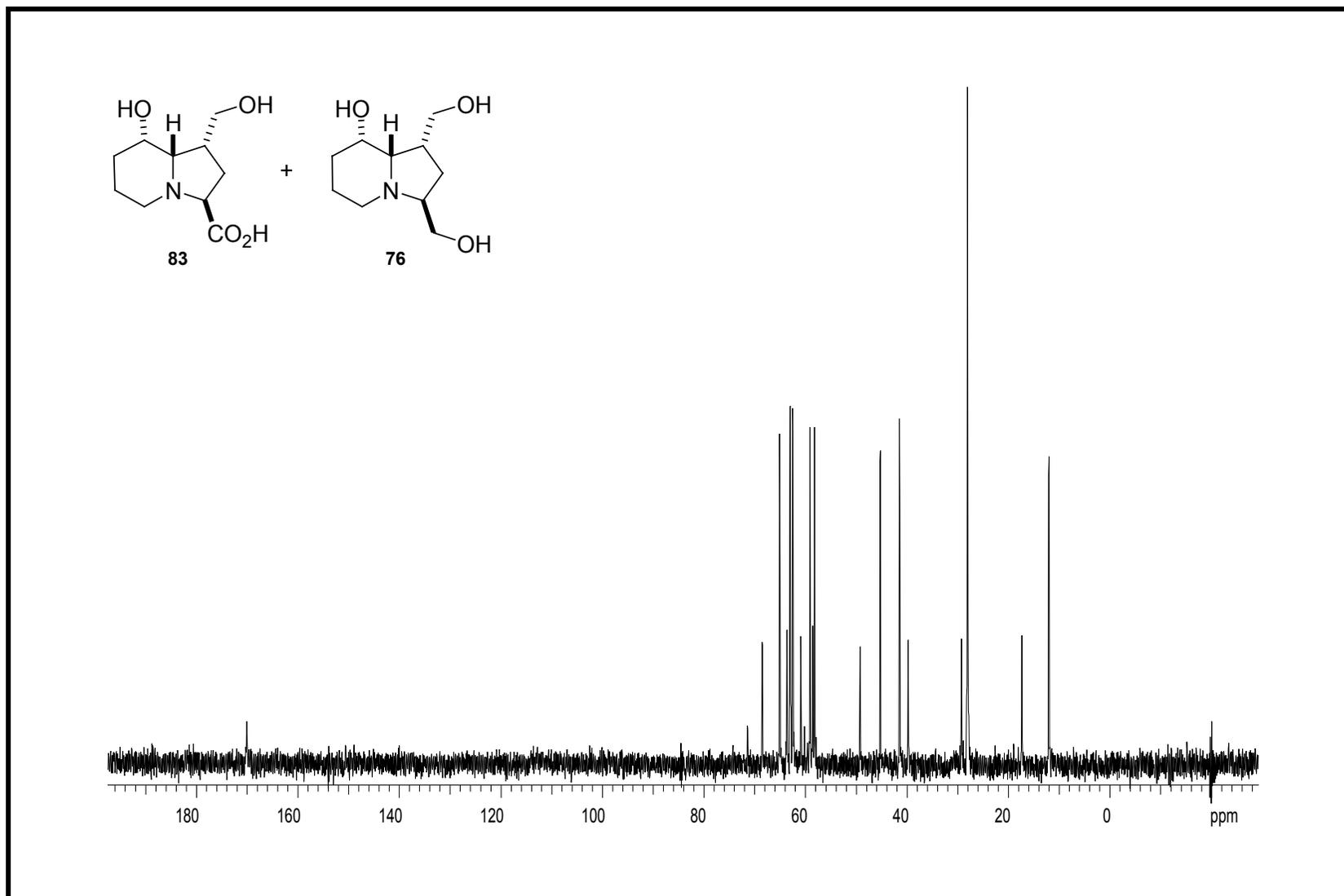
Espectro 30: Espectro de Dept (75 MHz, D₂O, CCl₄, t.a.) do composto 74.



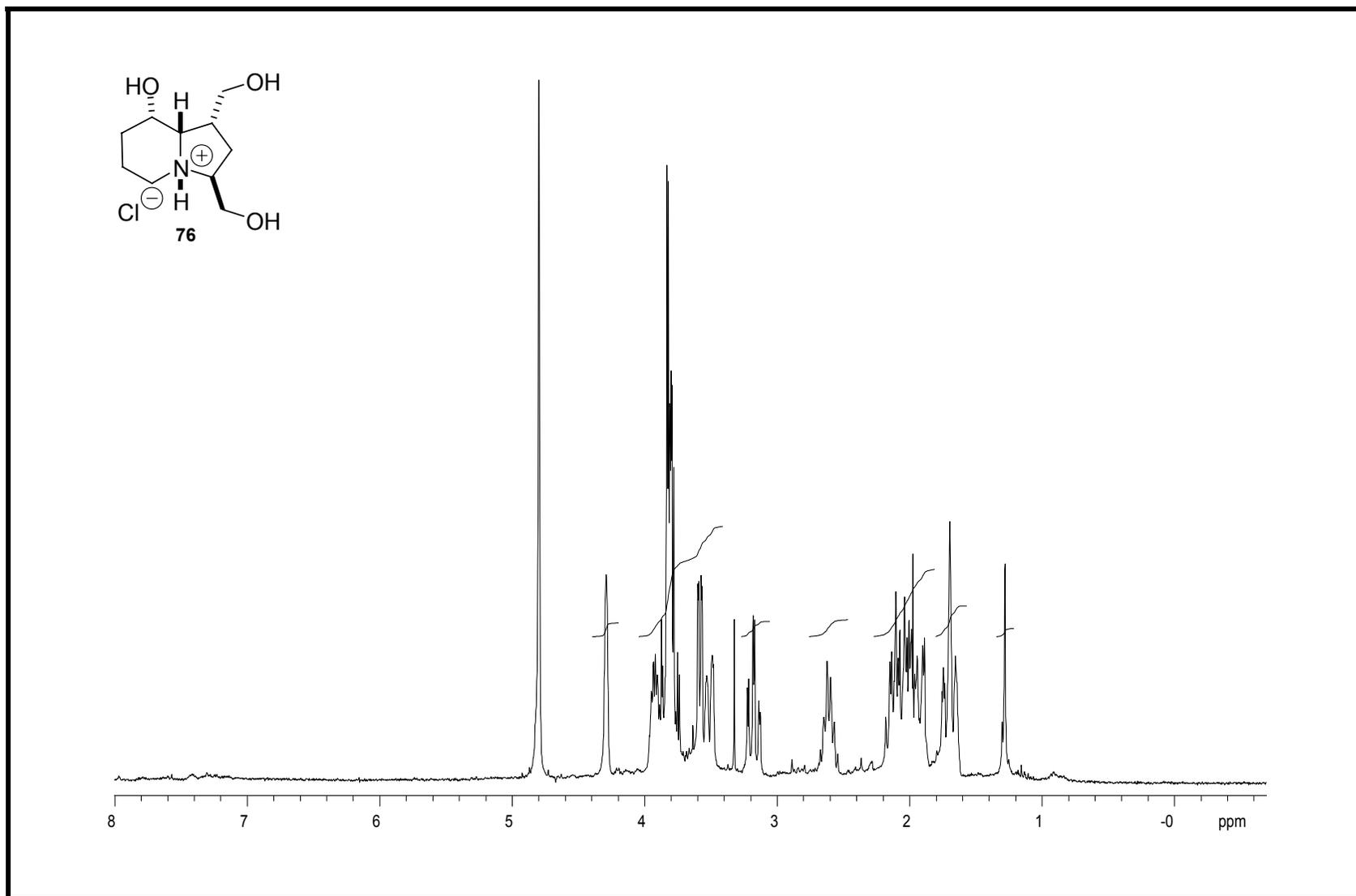
Espectro 31: Espectro de infravermelho do composto 74.



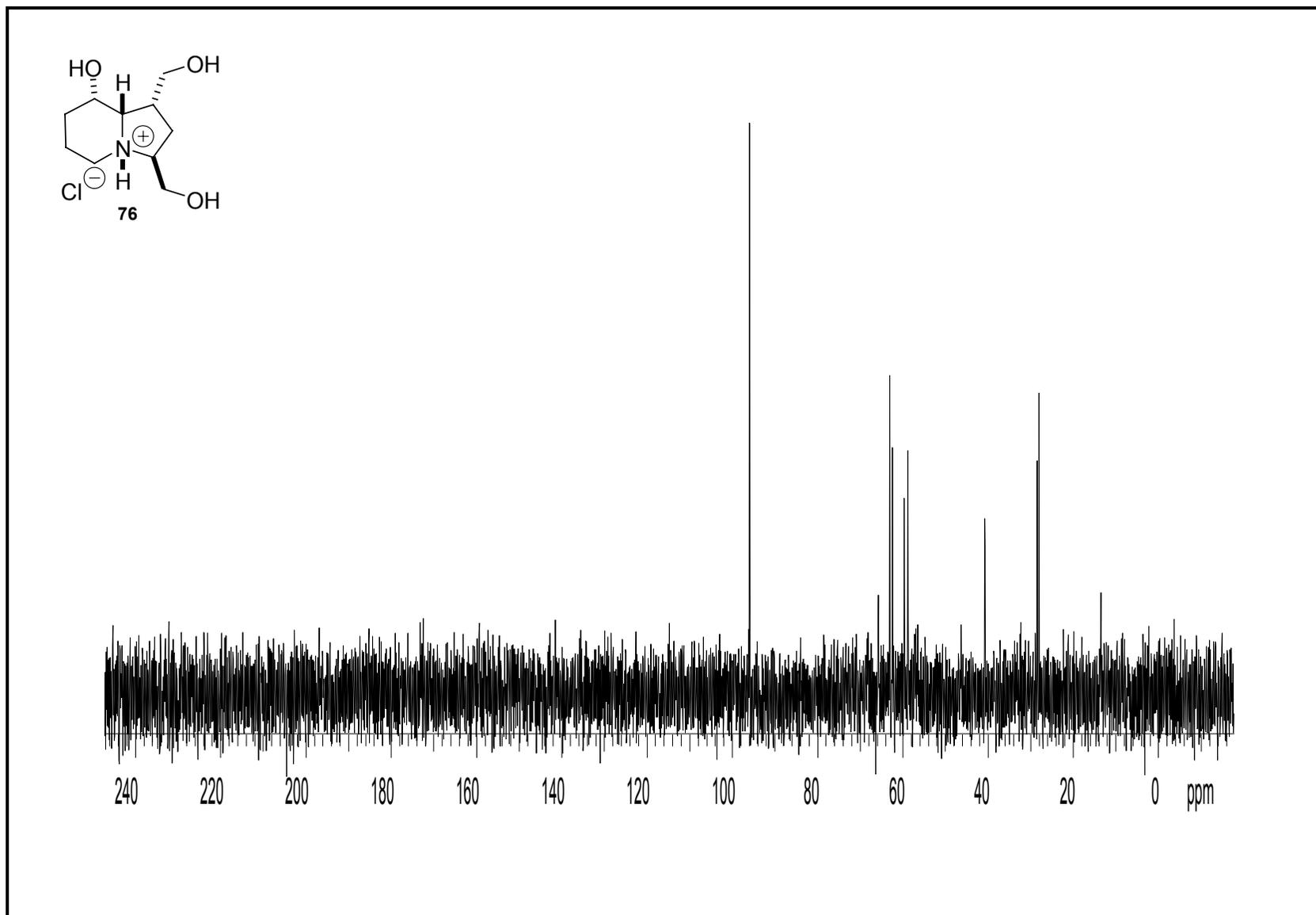
Espectro 32: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, D₂O, t.a.) da mistura de compostos **83** e **76**.



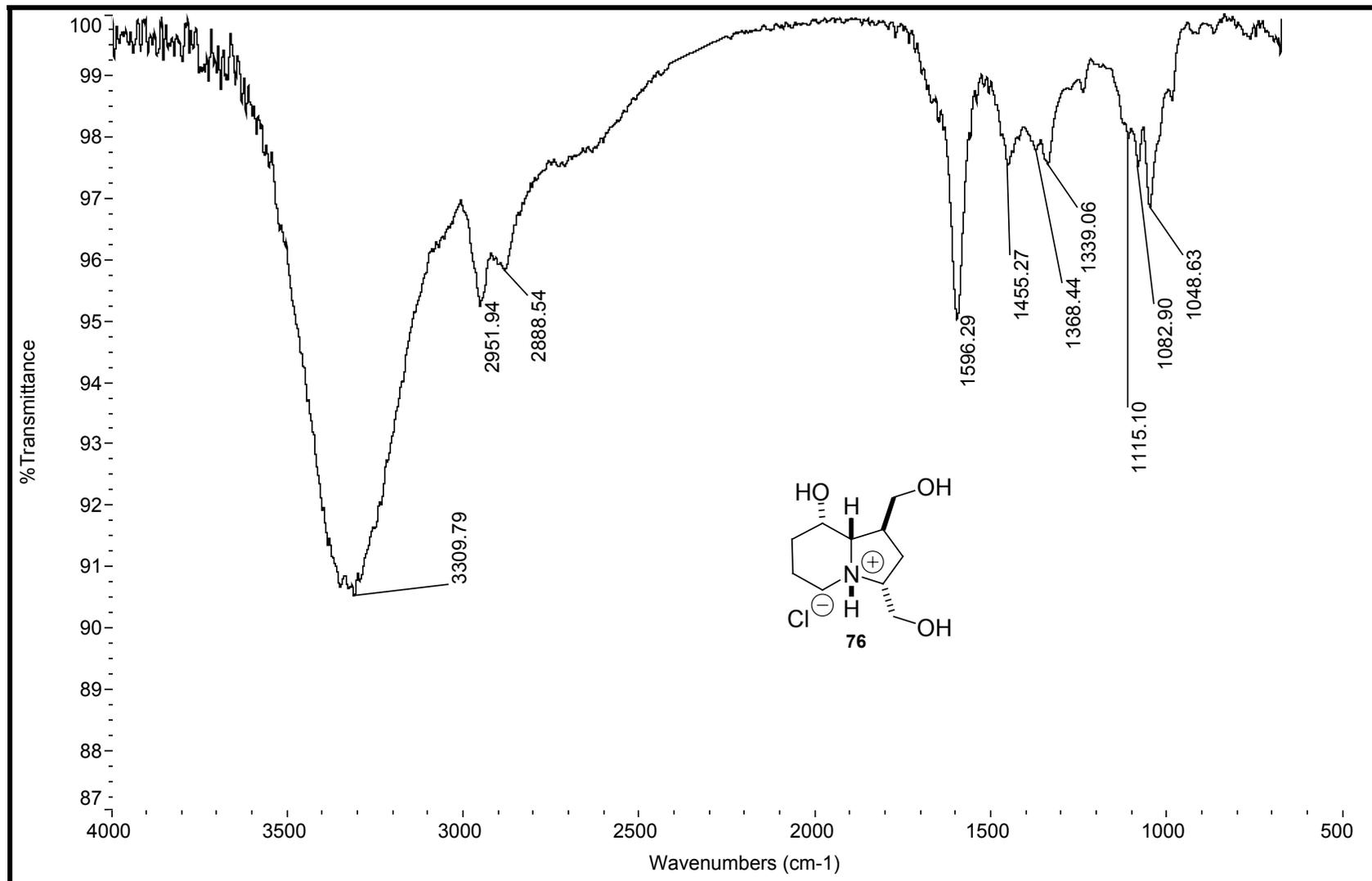
Espectro 33: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O , t.a.) do composto **83** e **76**. Referência feita com padrão interno.



Espectro 34: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **76**.



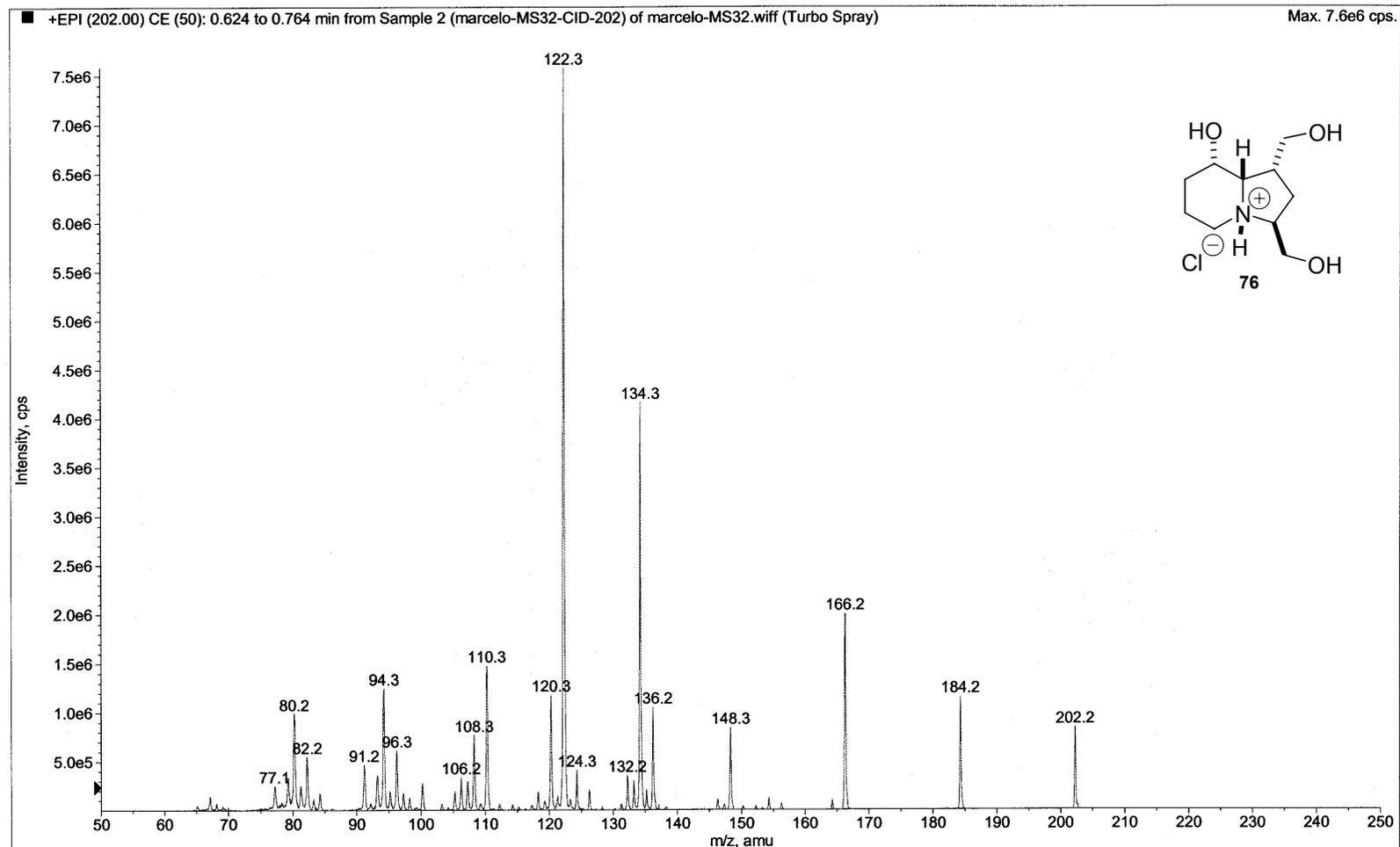
Espectro 35: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, D₂O, CCl₄, t.a.) do composto **76**.



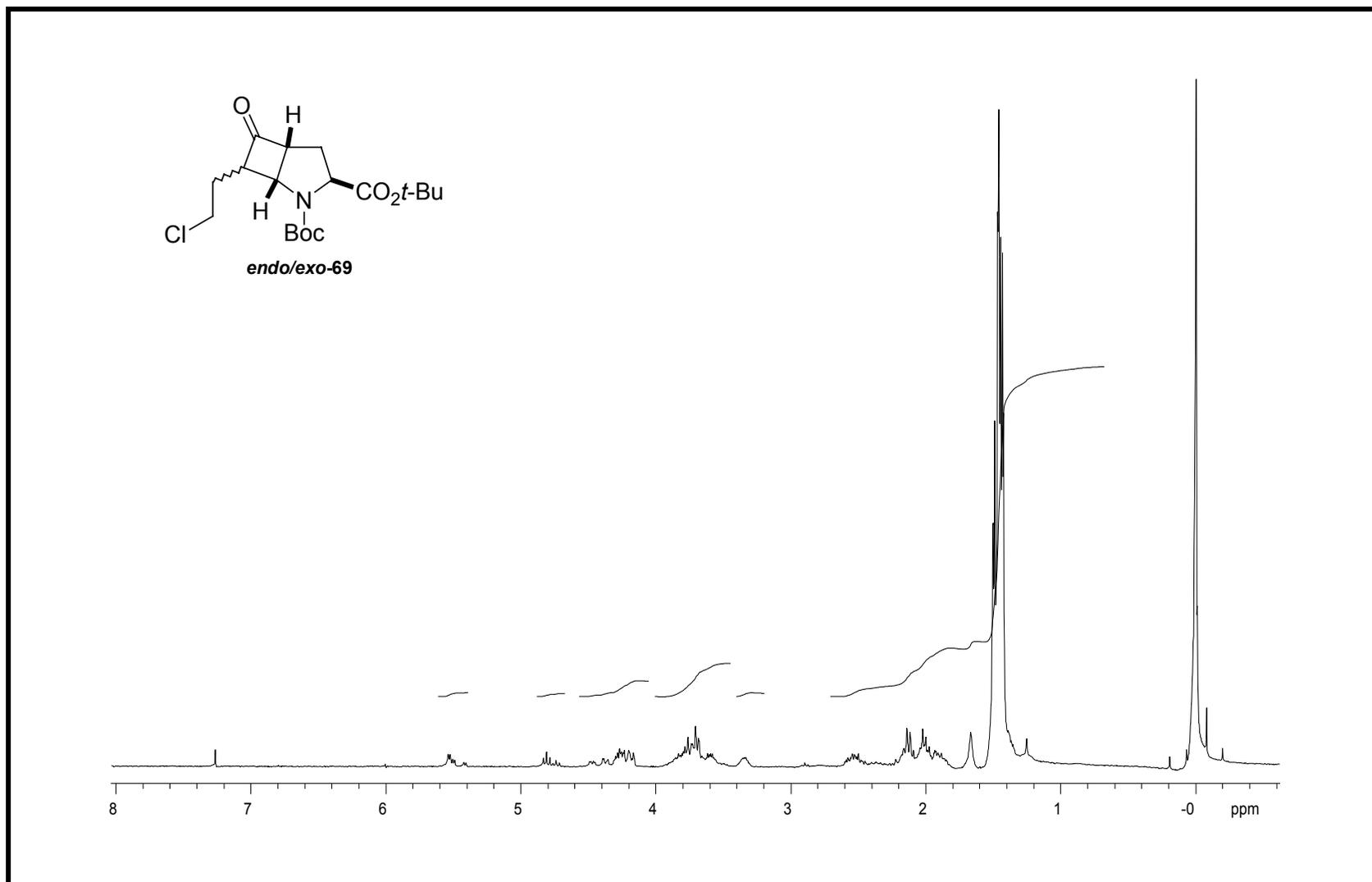
Espectro 36: Espectro de infravermelho do composto **76**.

Acq. File: marcelo-MS32.wiff

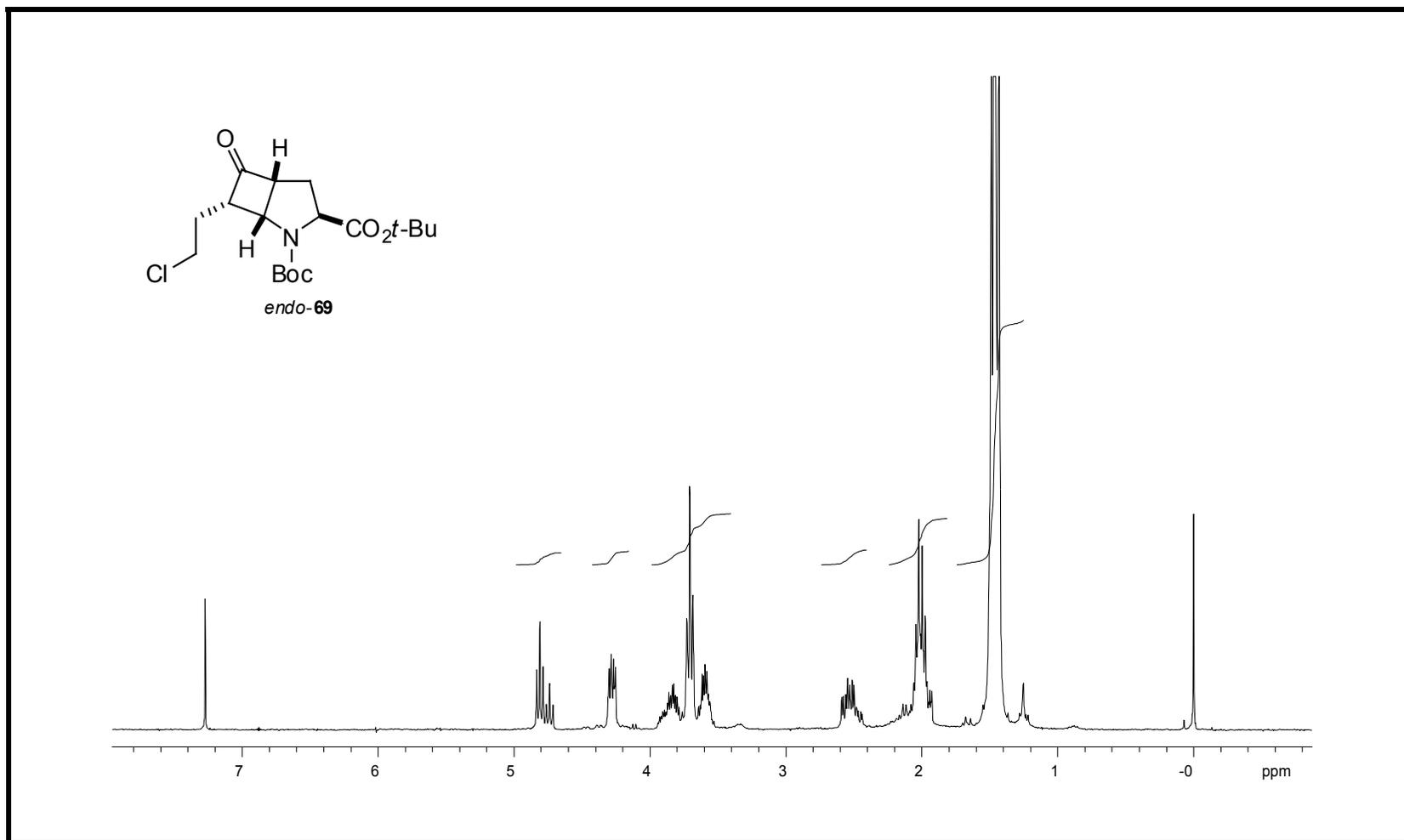
Sample Name: marcelo-MS32-CID-202
Sample Number: N/A



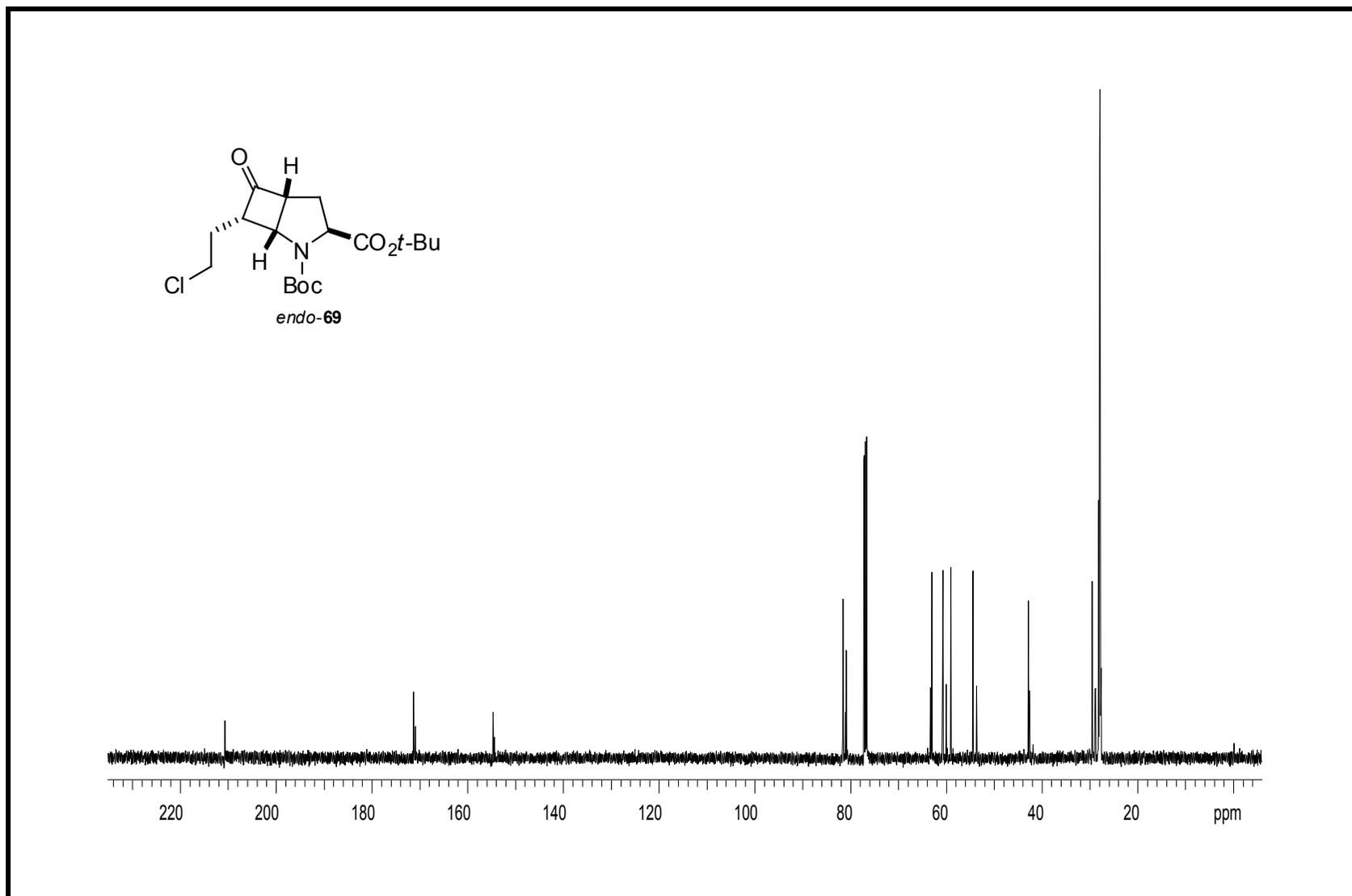
Espectro 37. Espectro de ES-ESI do composto **75**.



Espectro 38: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a.) do composto *endo/exo*-69. (Presença de lactamol δ=5,5 ppm)

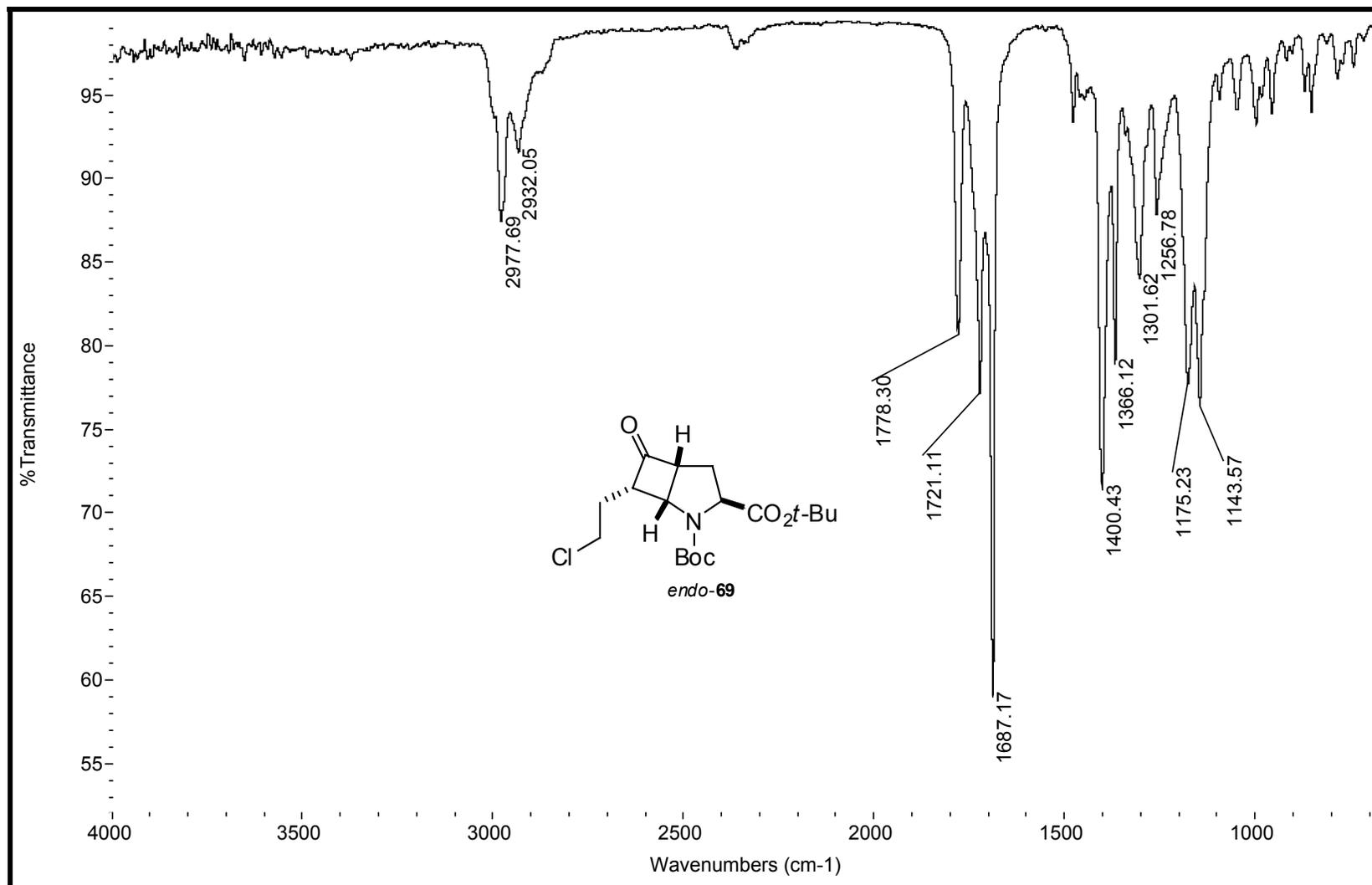


Espectro 39: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a.) do composto *endo*-69.

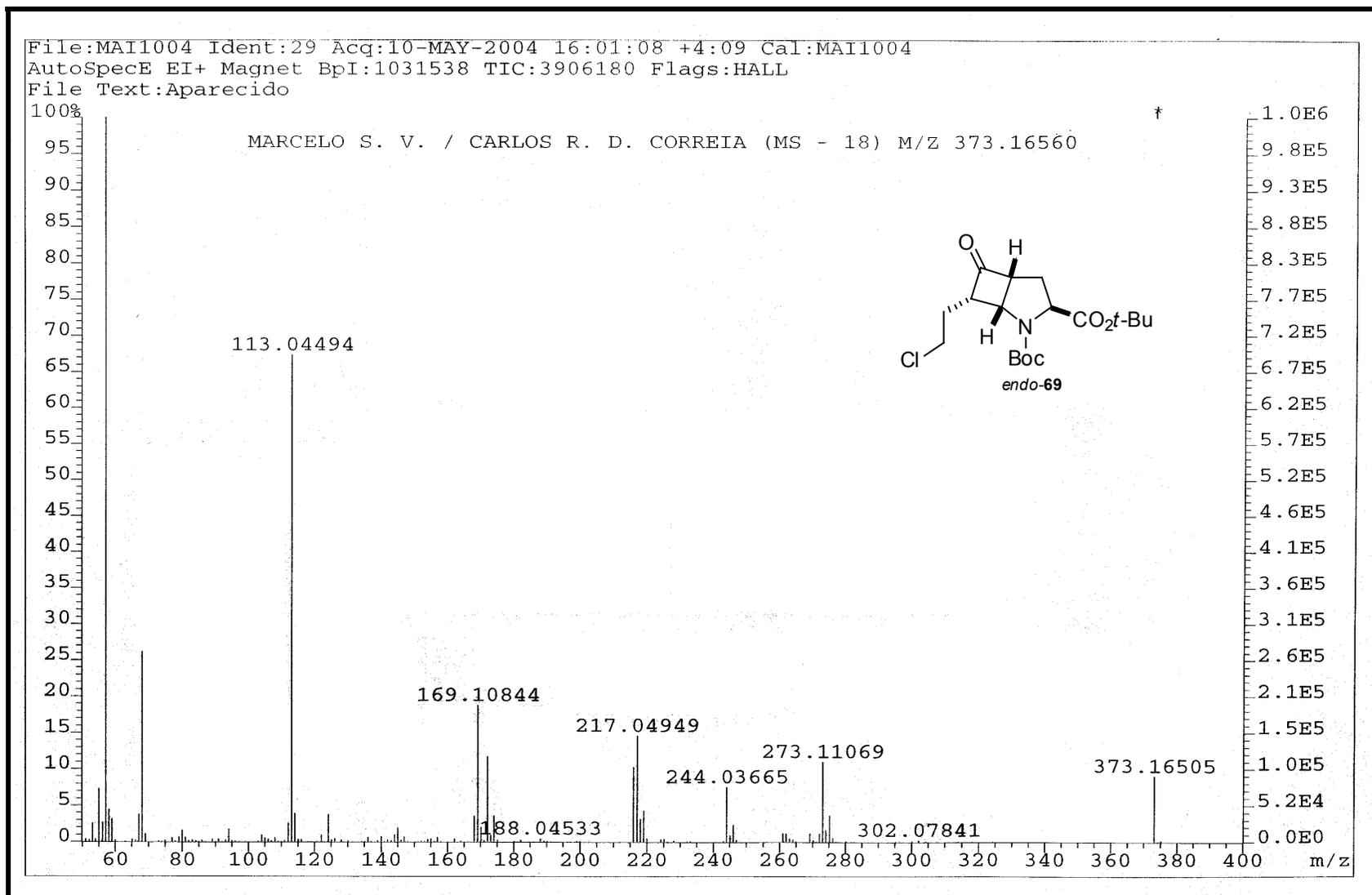


Espectro 40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto *endo*-69.

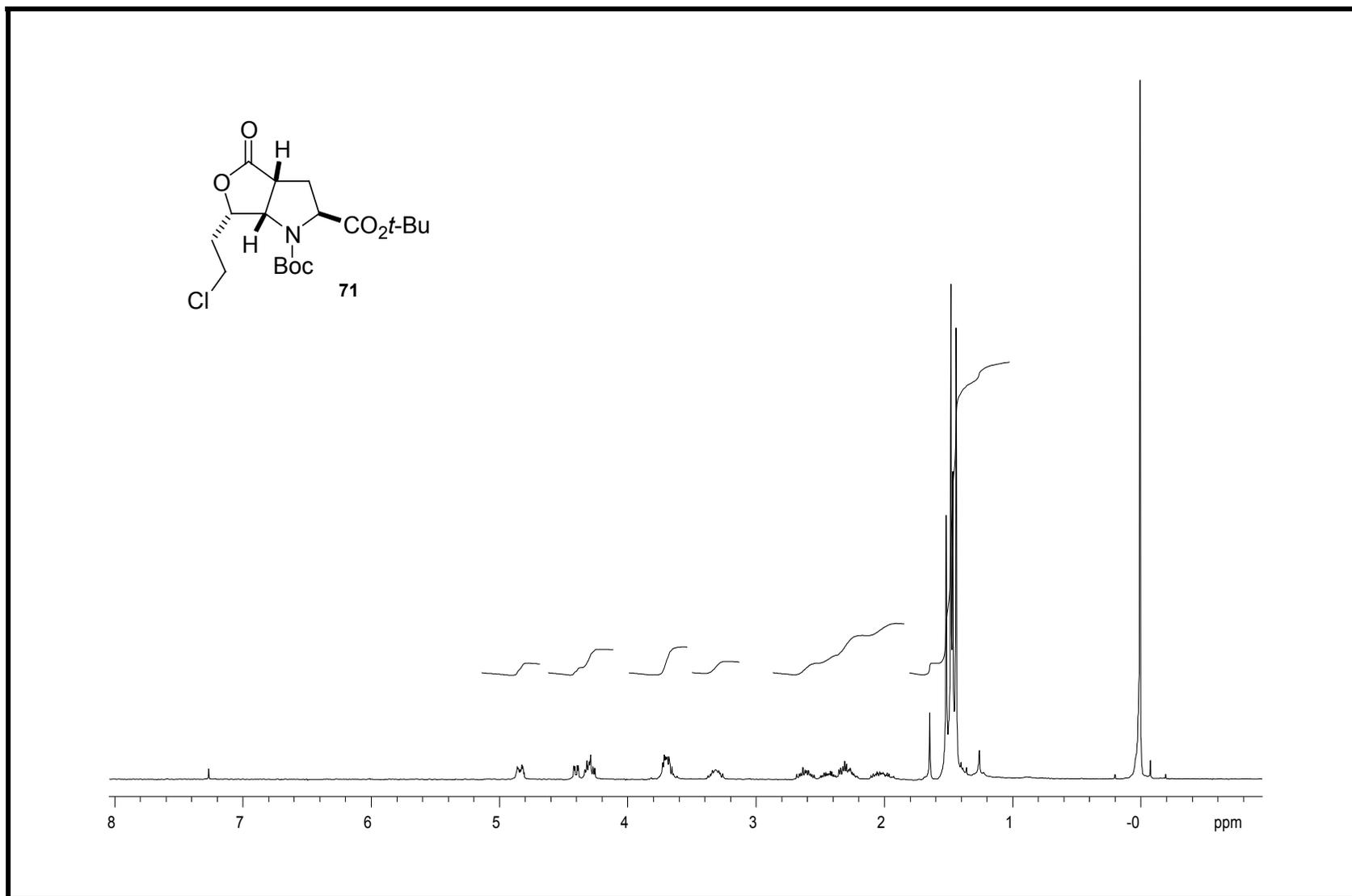
LSI



Espectro 41: Espectro de infravermelho do composto *endo-69*.

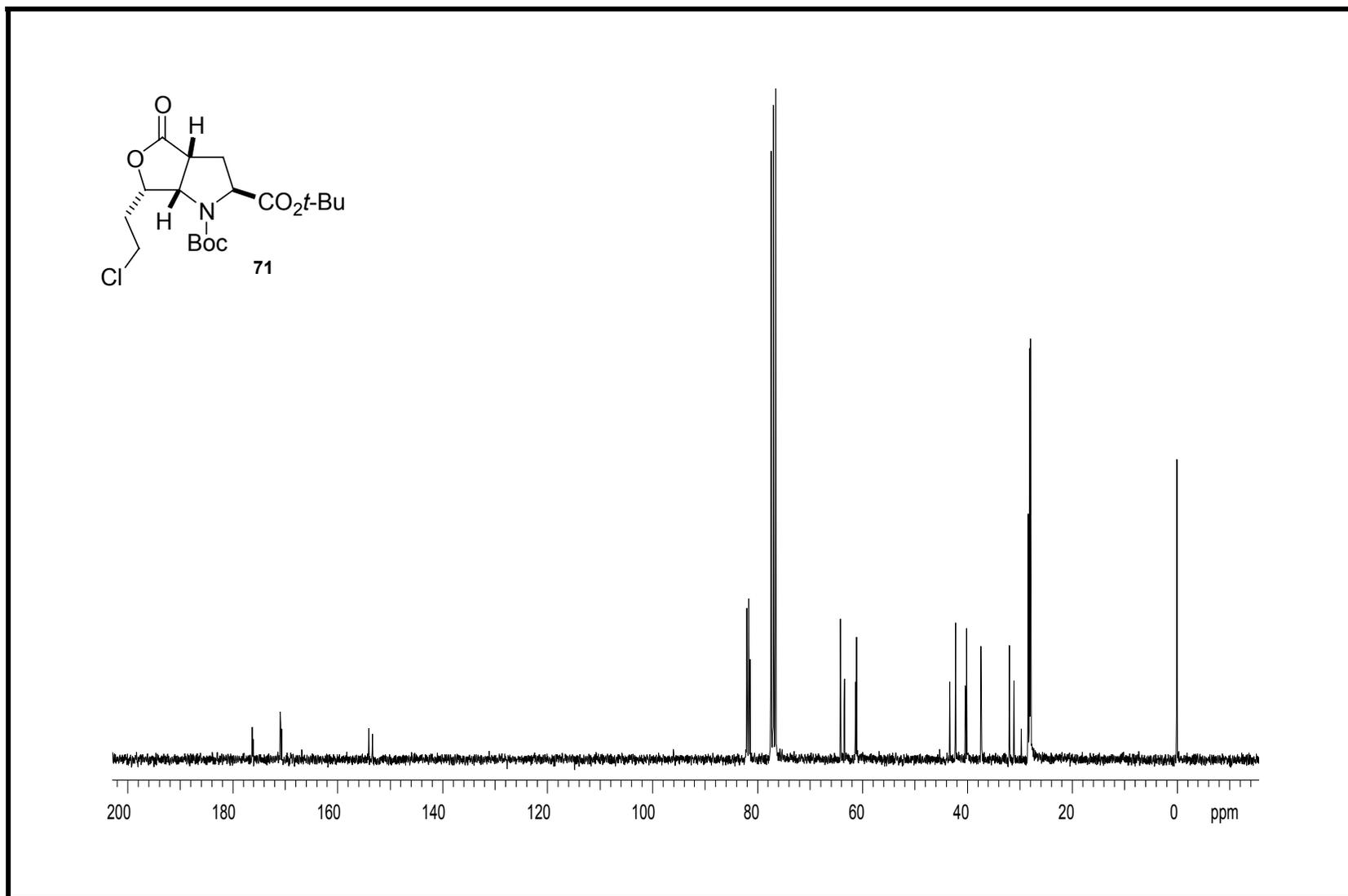


Espectro 42: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto *endo*-69.

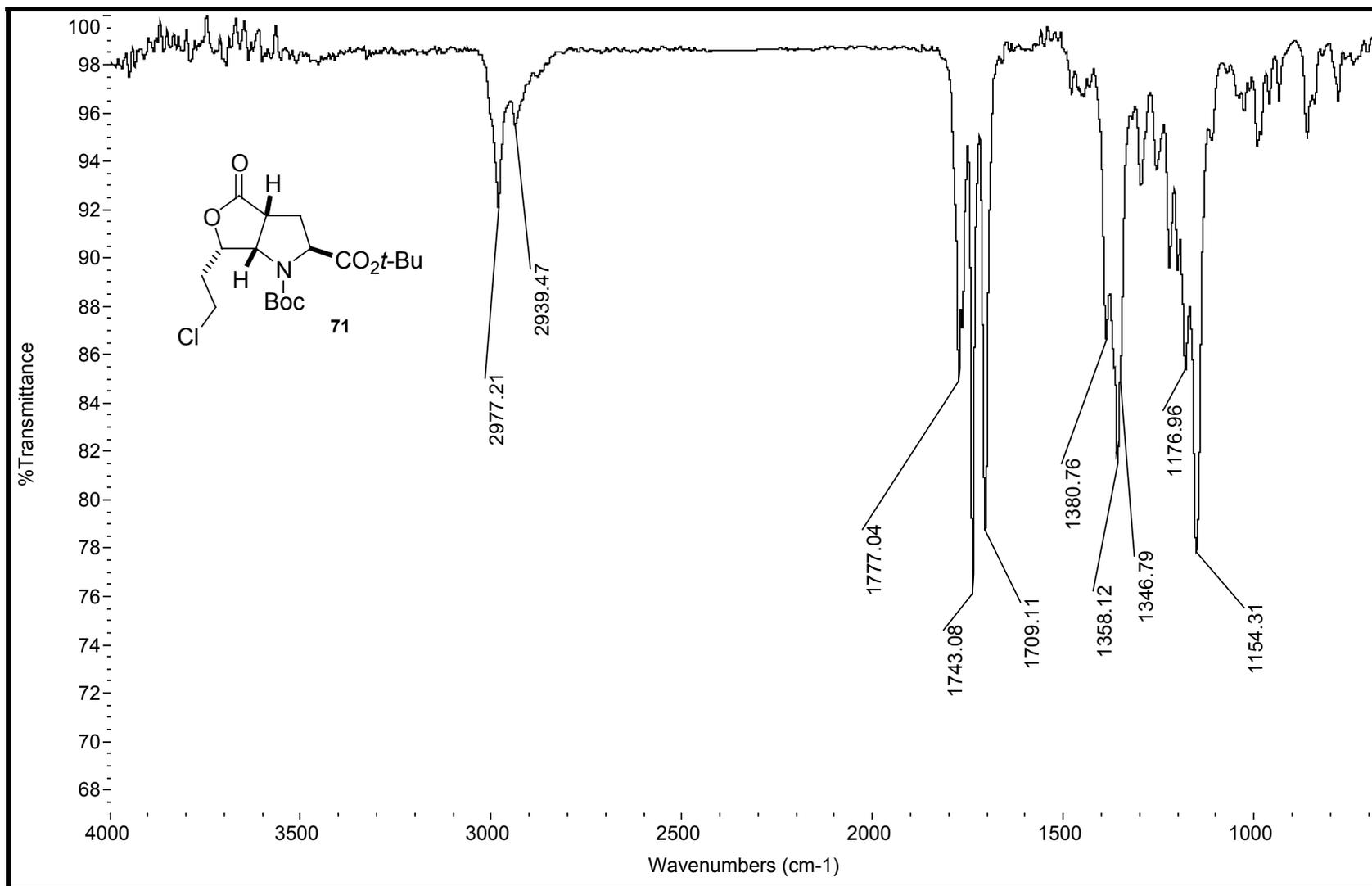


Espectro 43: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **71**.

160

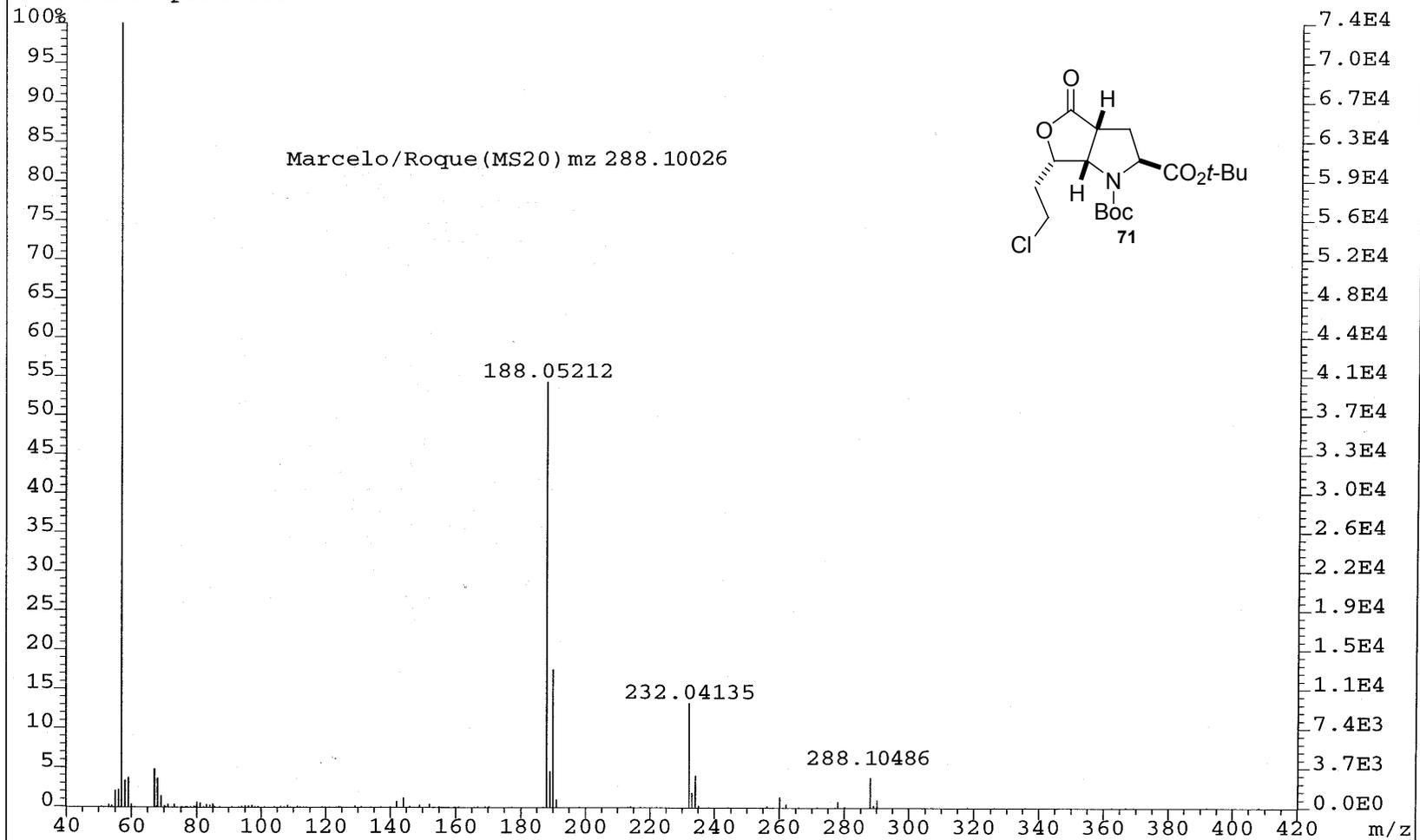


Espectro 44: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **71**.



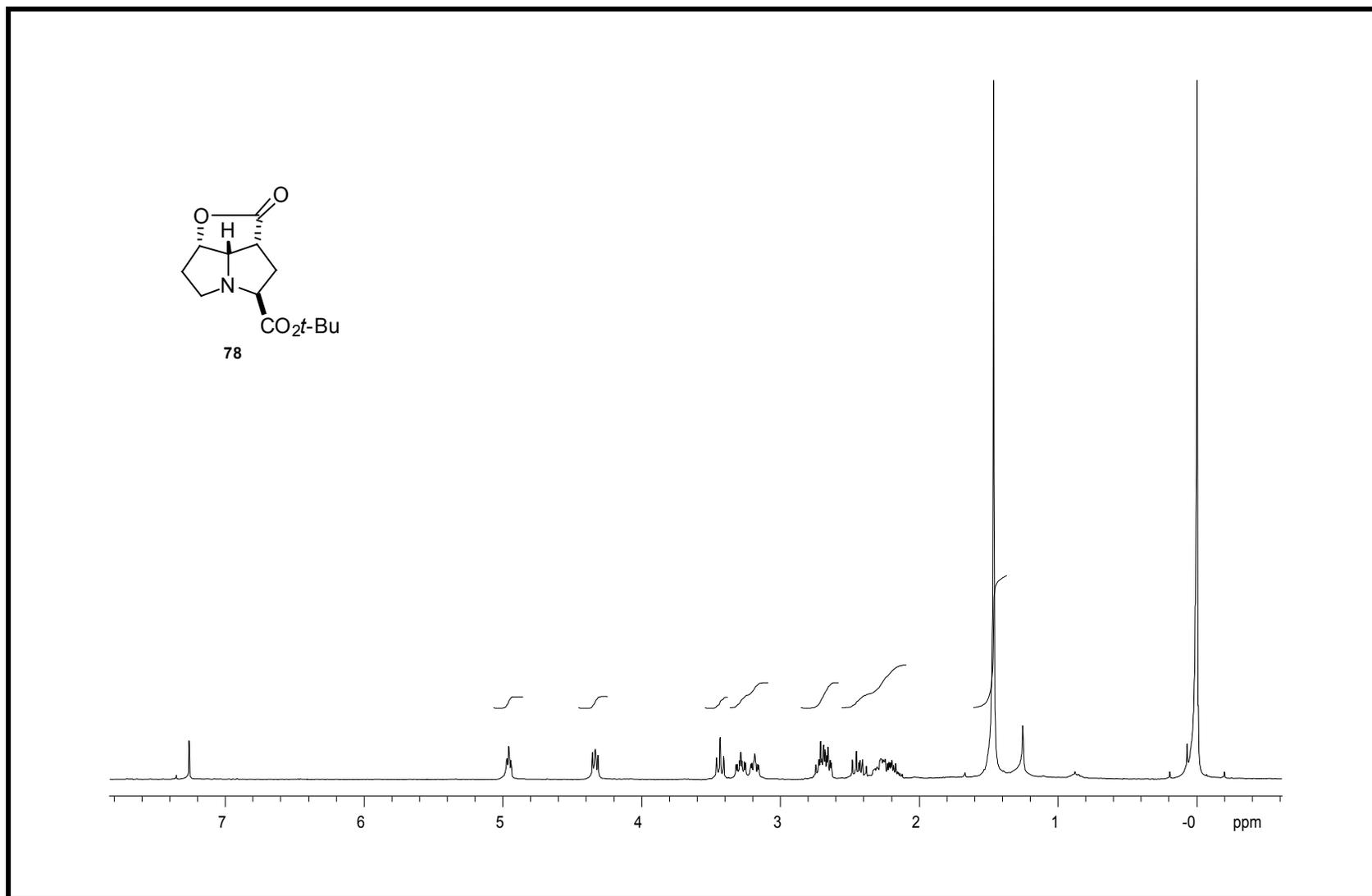
Espectro 45: Espectro de infravermelho do composto **71**.

File:ABR2402A Ident:133_149 Win 1000PPM Acq:24-APR-2002 15:34:42 +19:42 Cal:ABR2402A
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:57 BpI:74015 TIC:178702 Flags:HALL
File Text:Aparecido

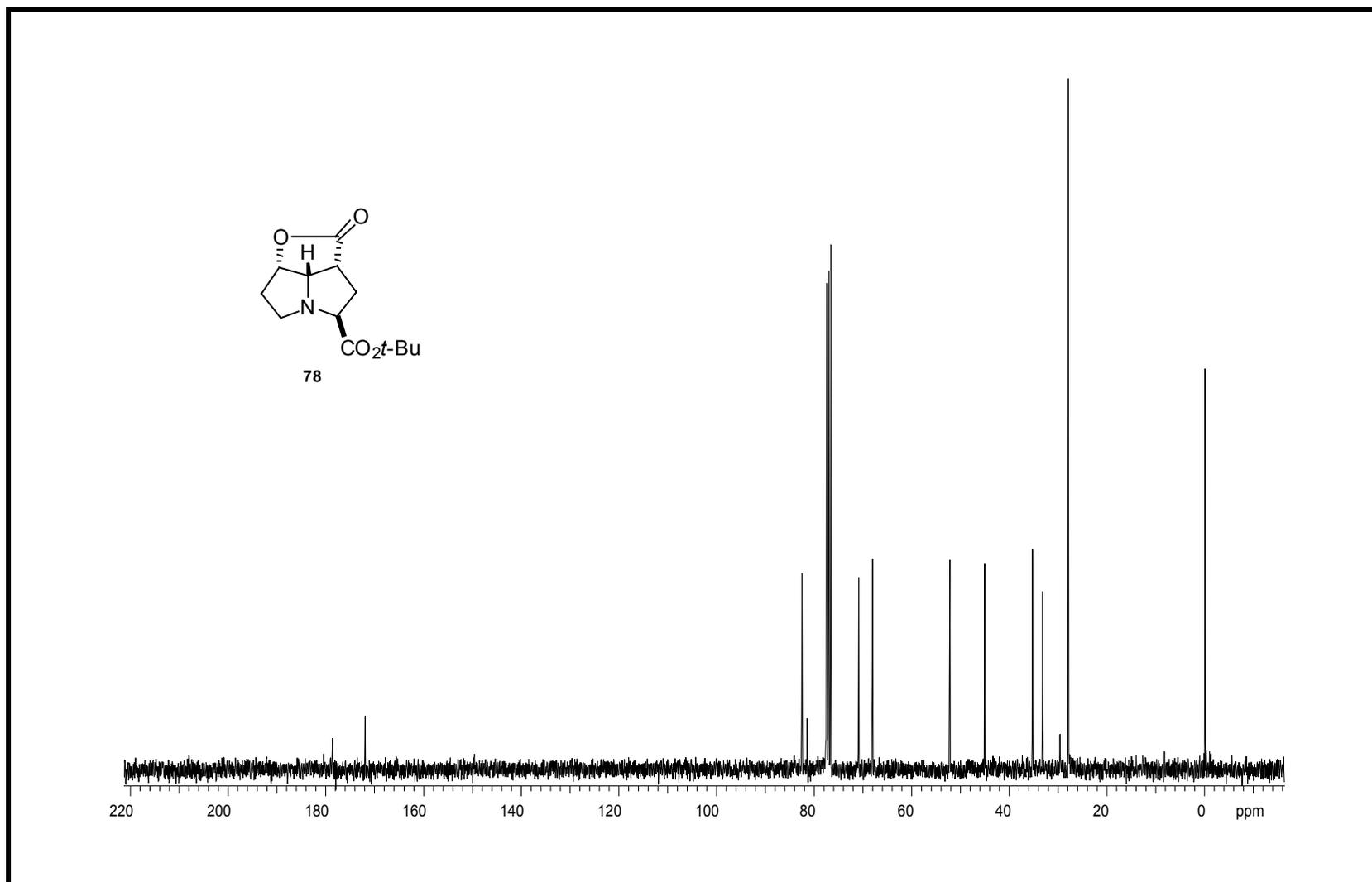


162

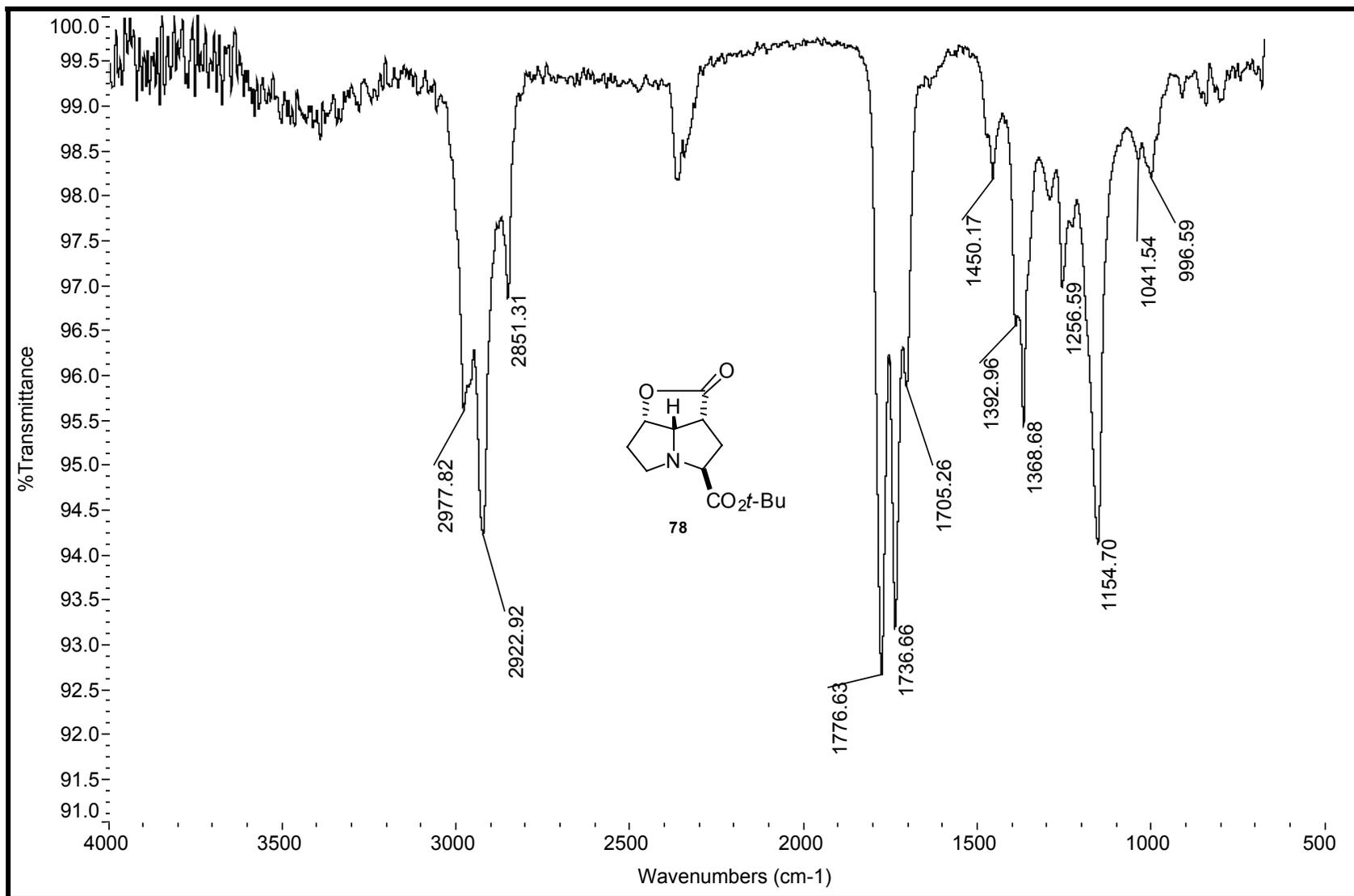
Espectro 46: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto 71.



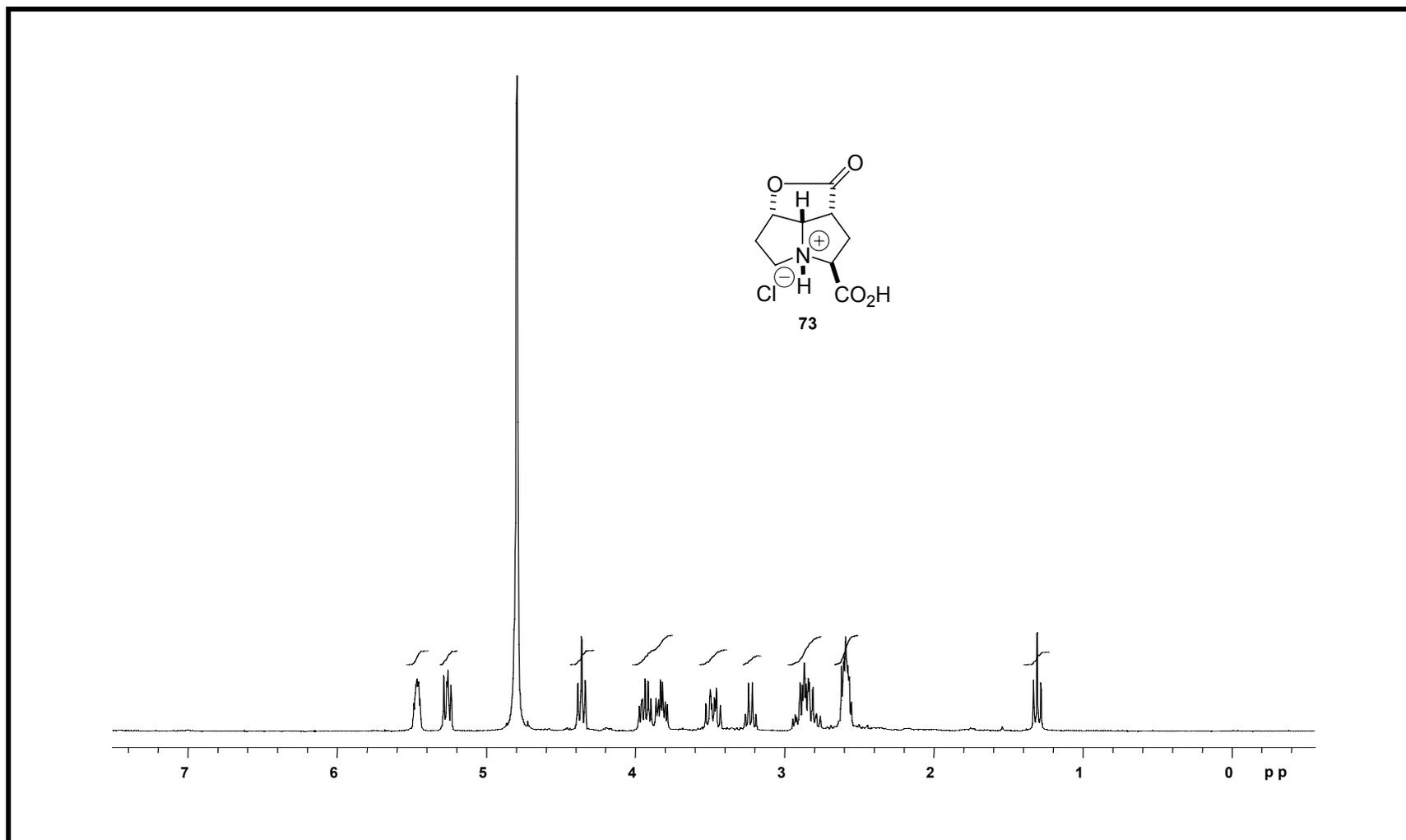
Espectro 47: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **78**.



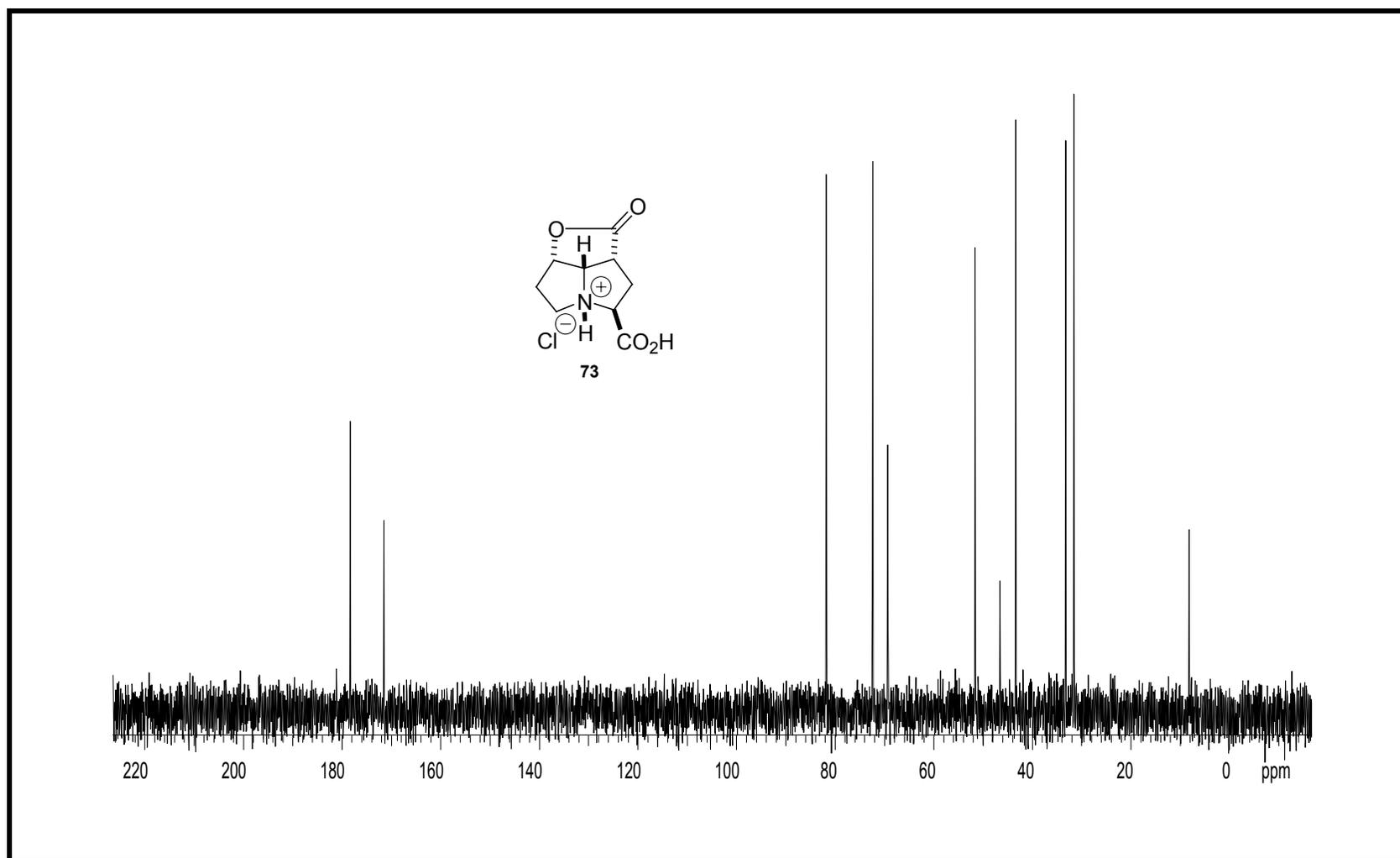
Espectro 48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **78**.



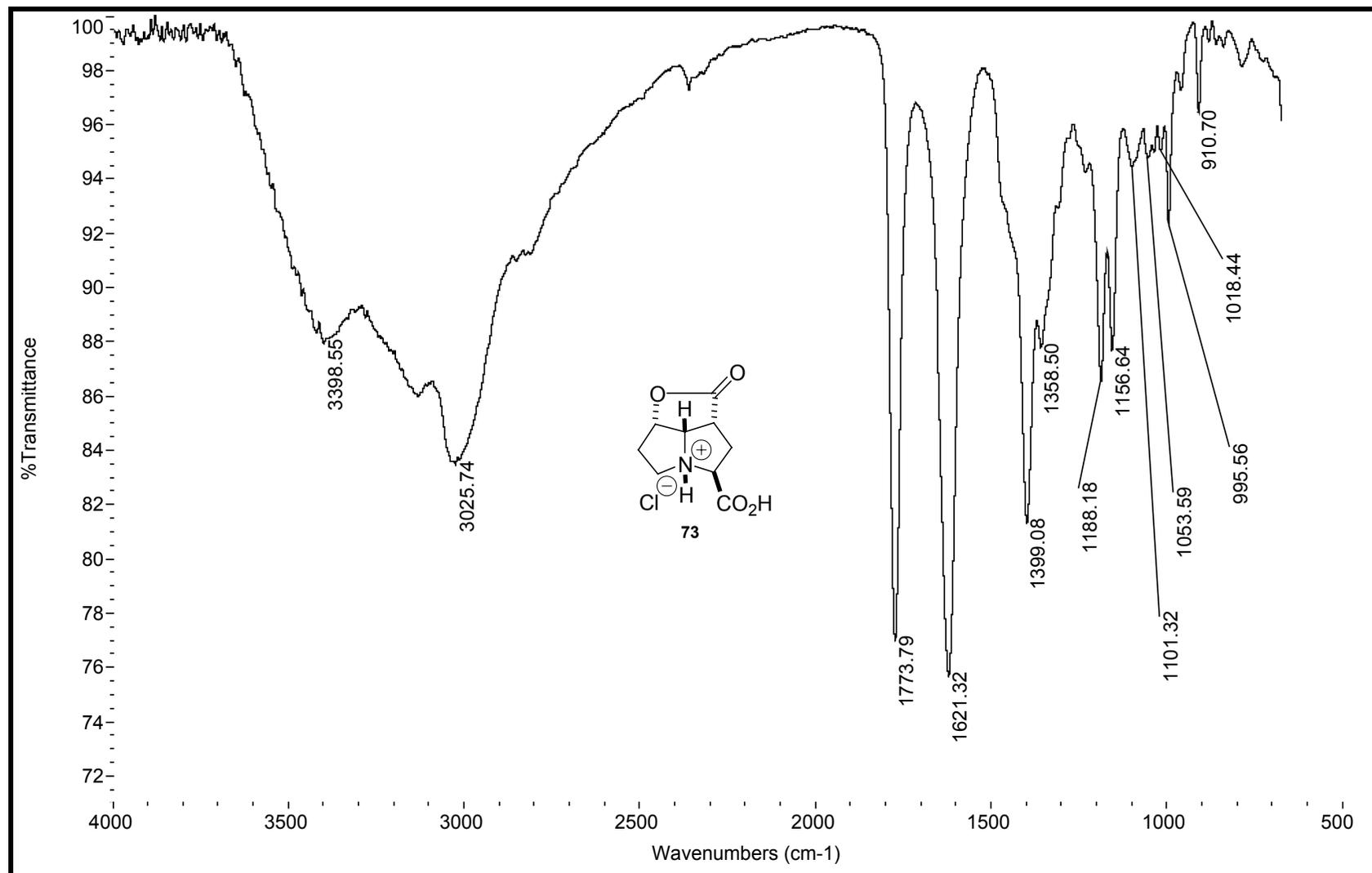
Espectro 49: Espectro de infravermelho do composto 78.



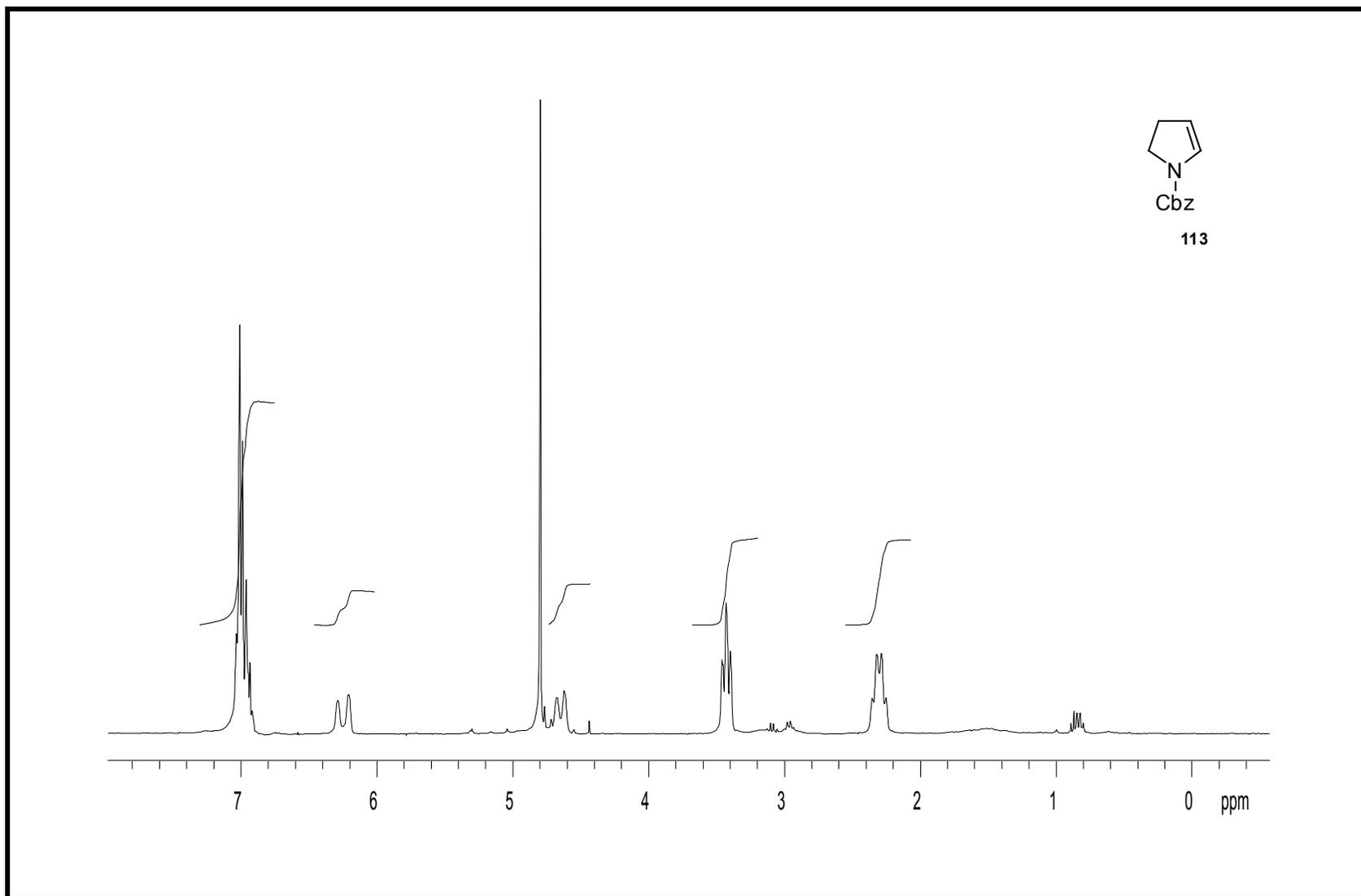
Espectro 50: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **73**. Presença de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ residual.



Espectro 51: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto 73. Presença de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ residual. Referência feita com padrão interno.

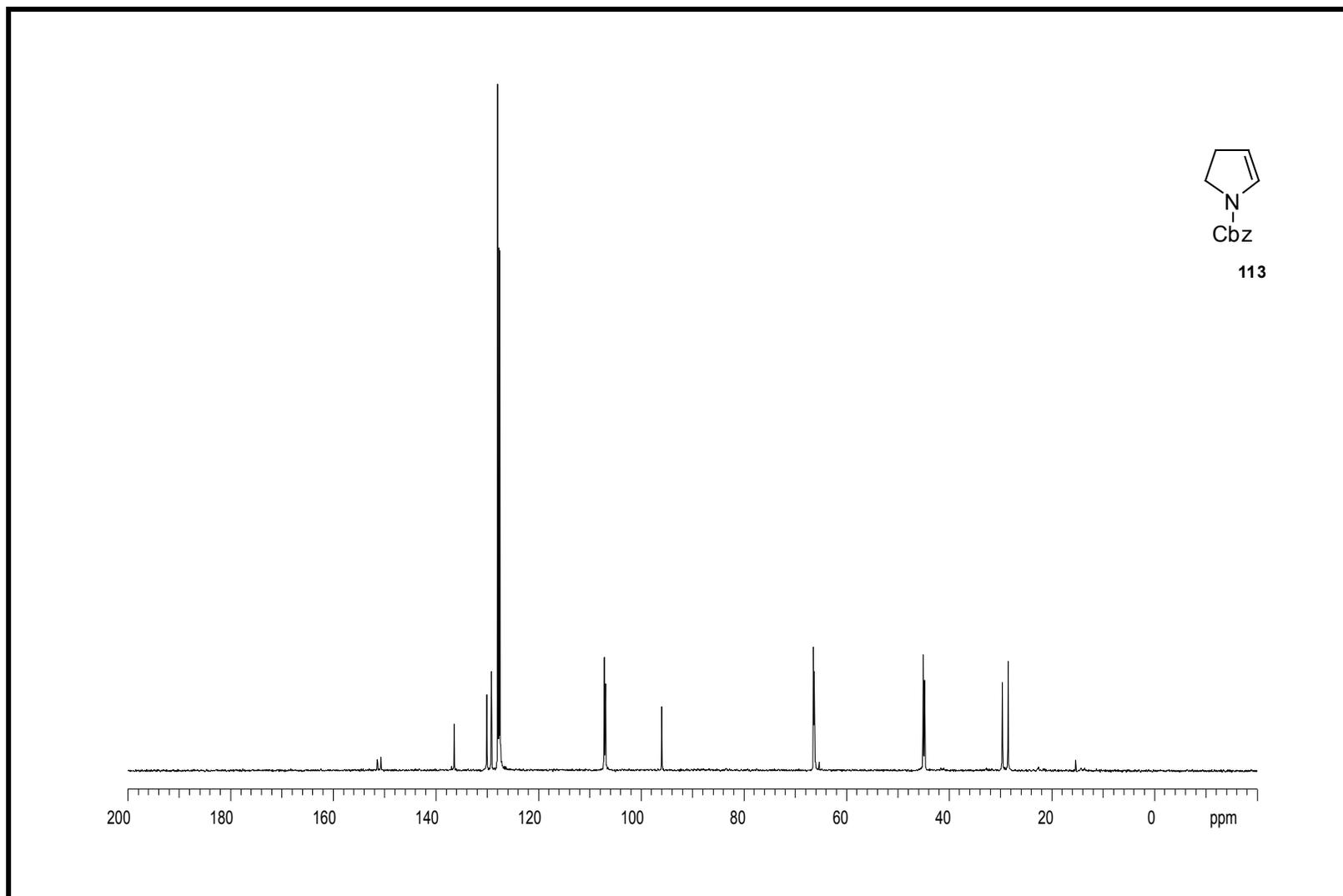


Espectro 52: Espectro de infravermelho do composto 73.

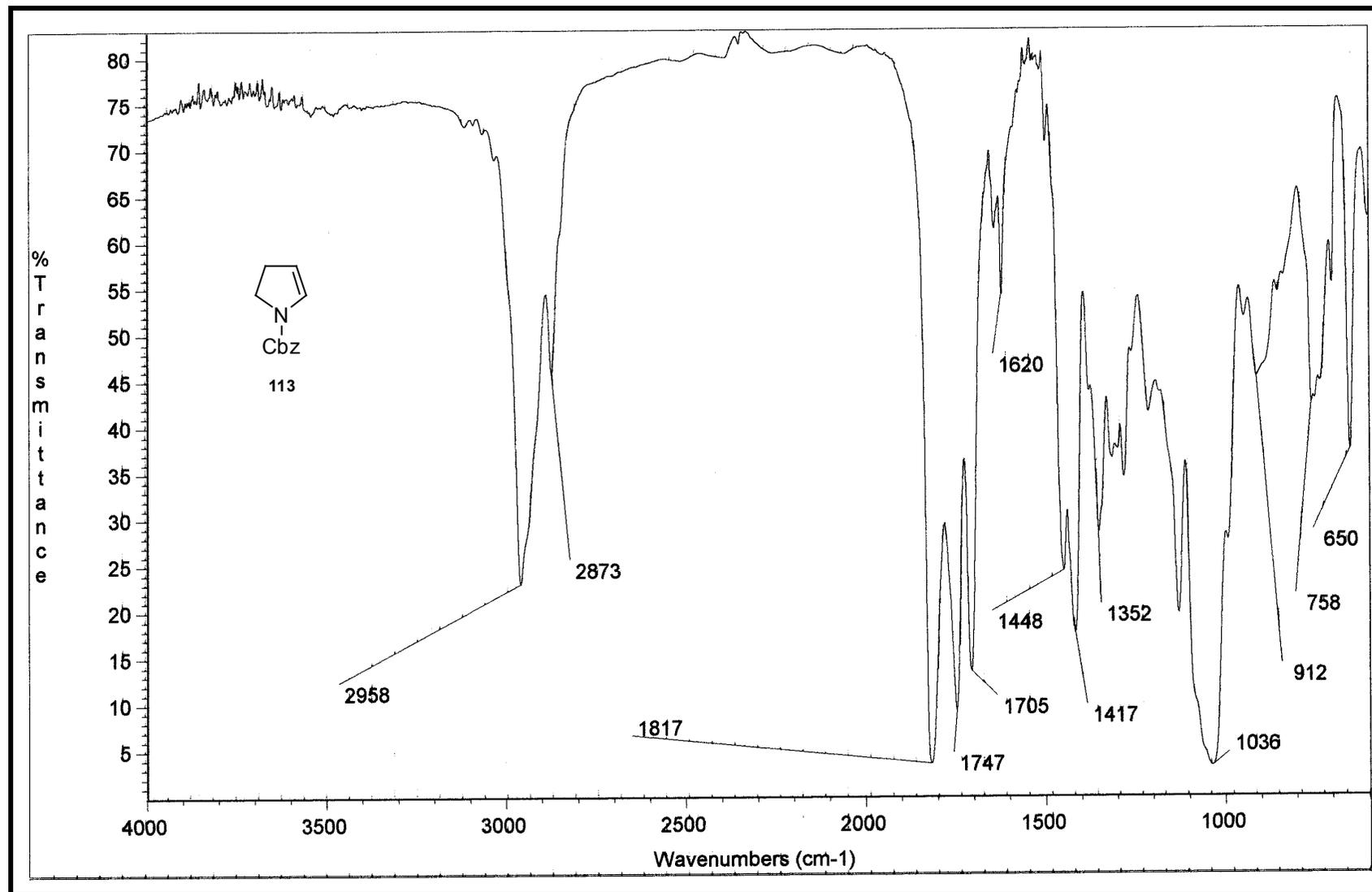


Espectro 57: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **113**.

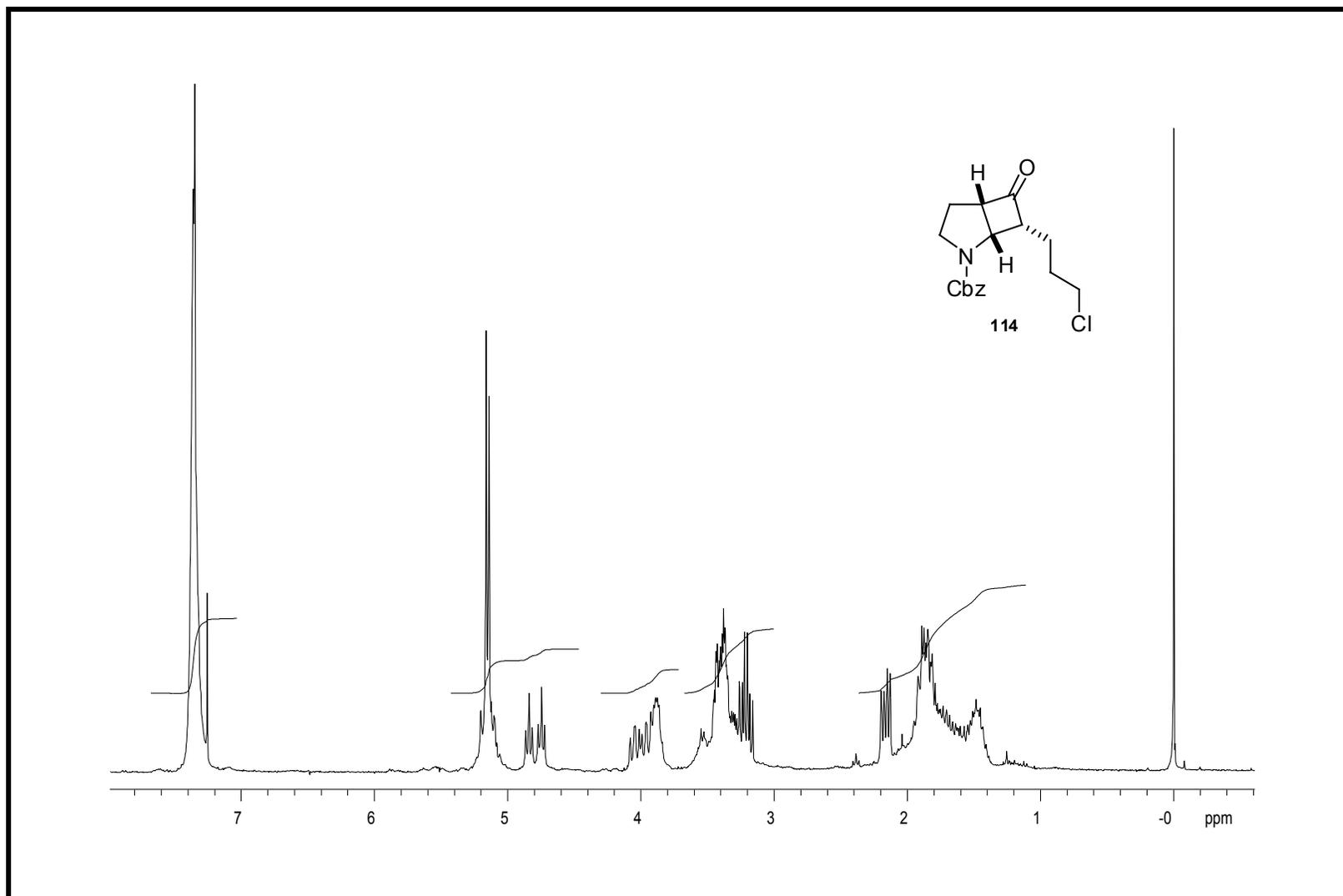
170



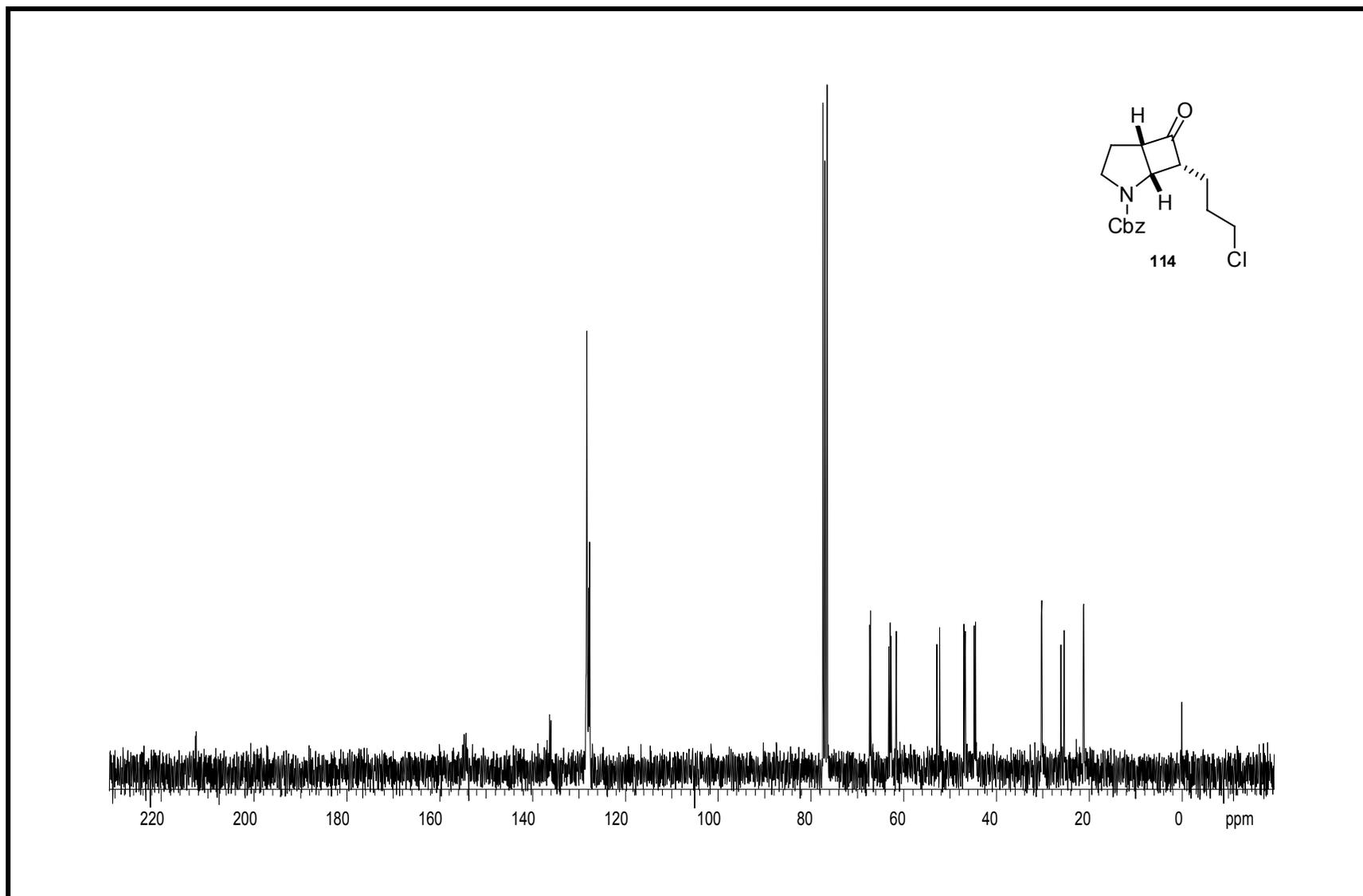
Espectro 58: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, t.a.) do composto 113.



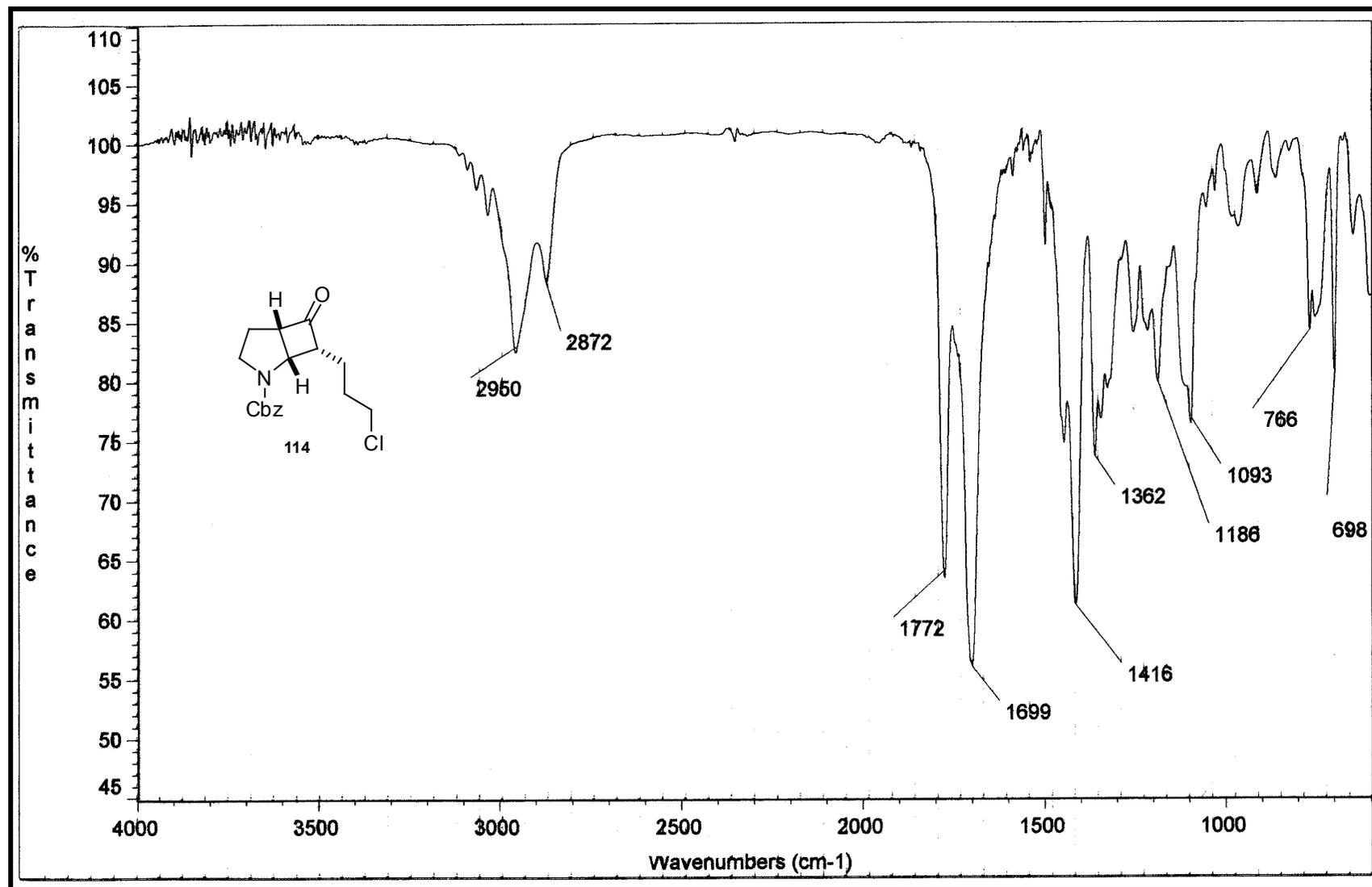
Espectro 59: Espectro de infravermelho do composto 113.



Espectro 60: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto 114.

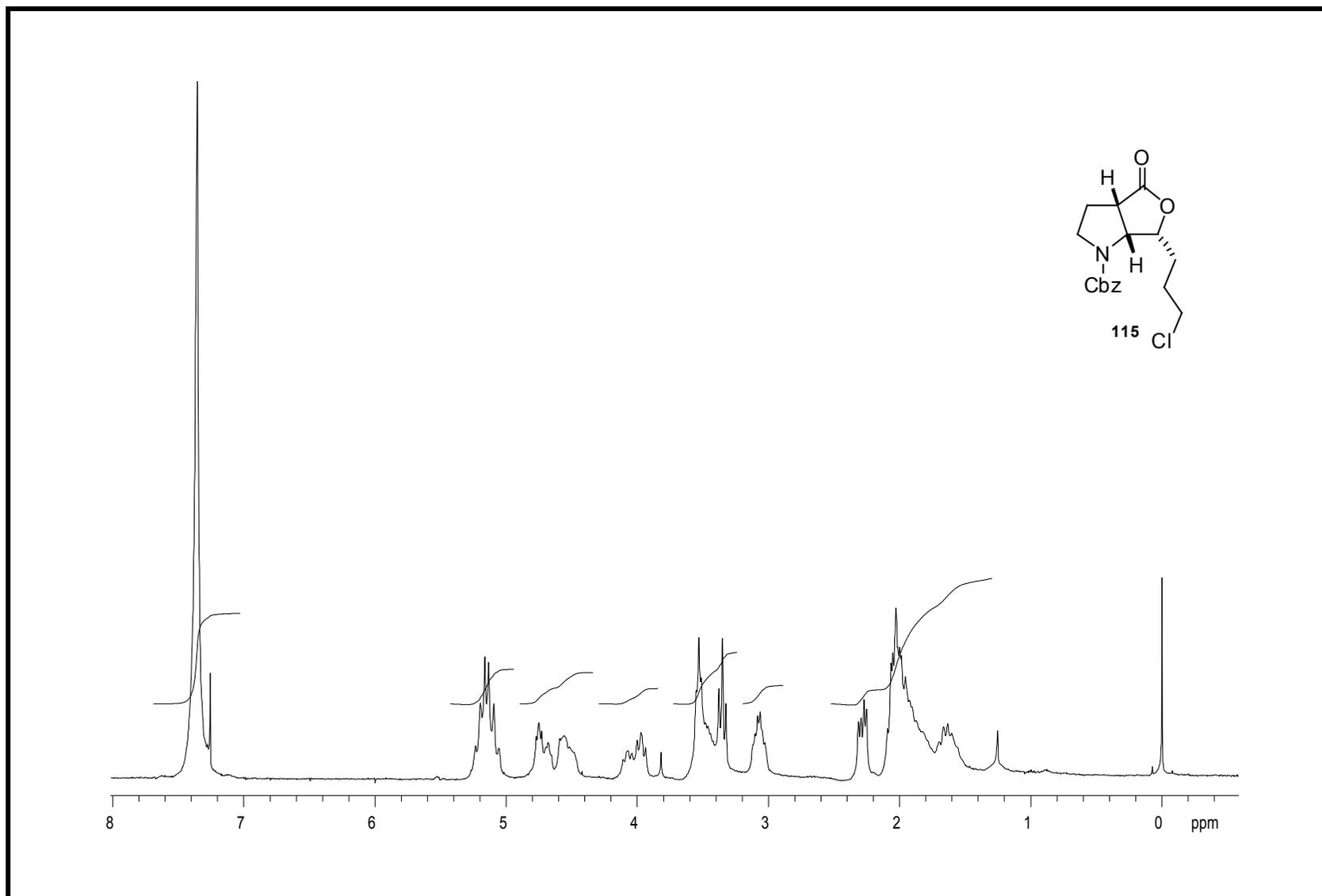


Espectro 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **114**.

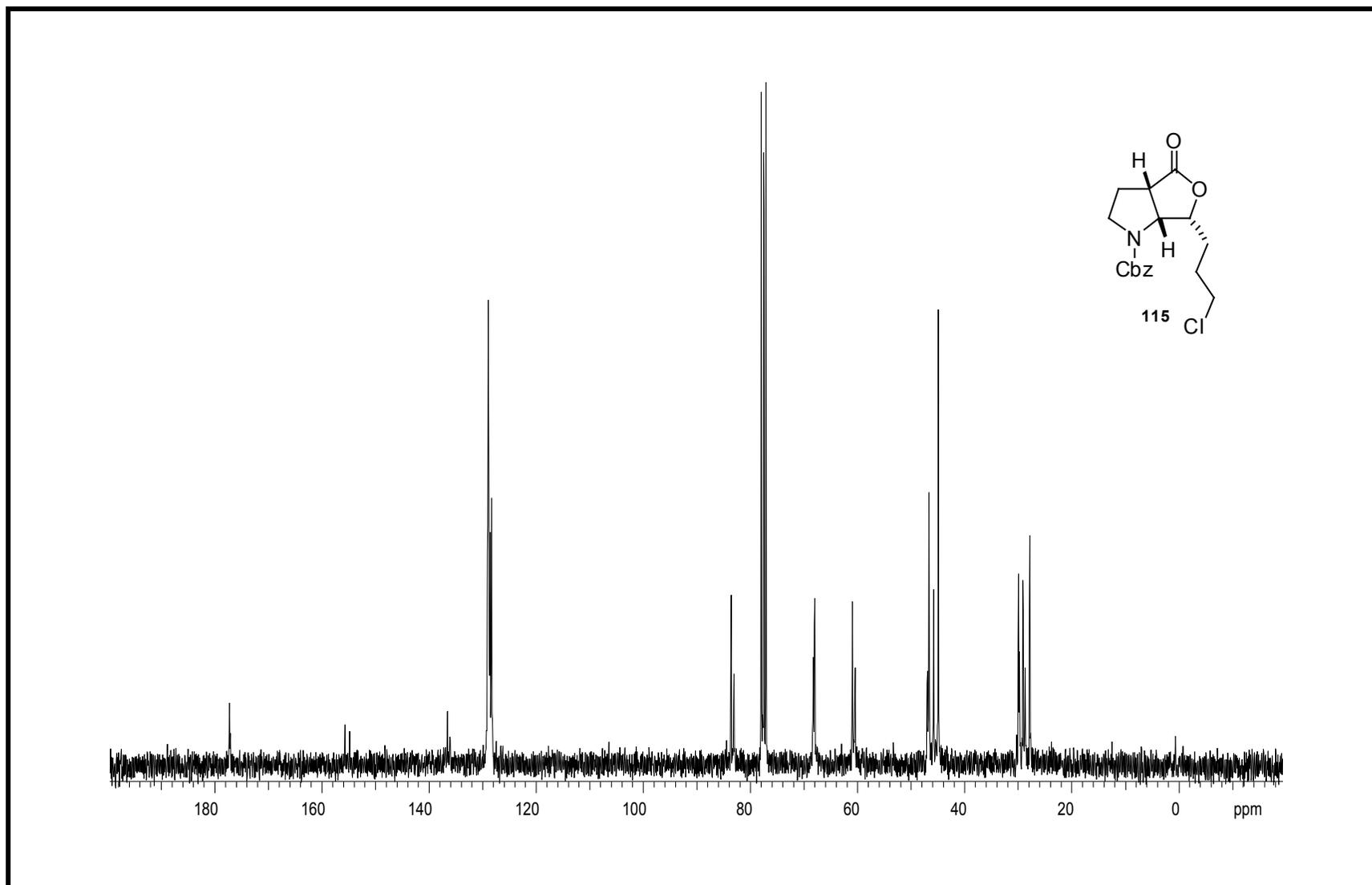


Espectro 62: Espectro de infravermelho do composto 114.

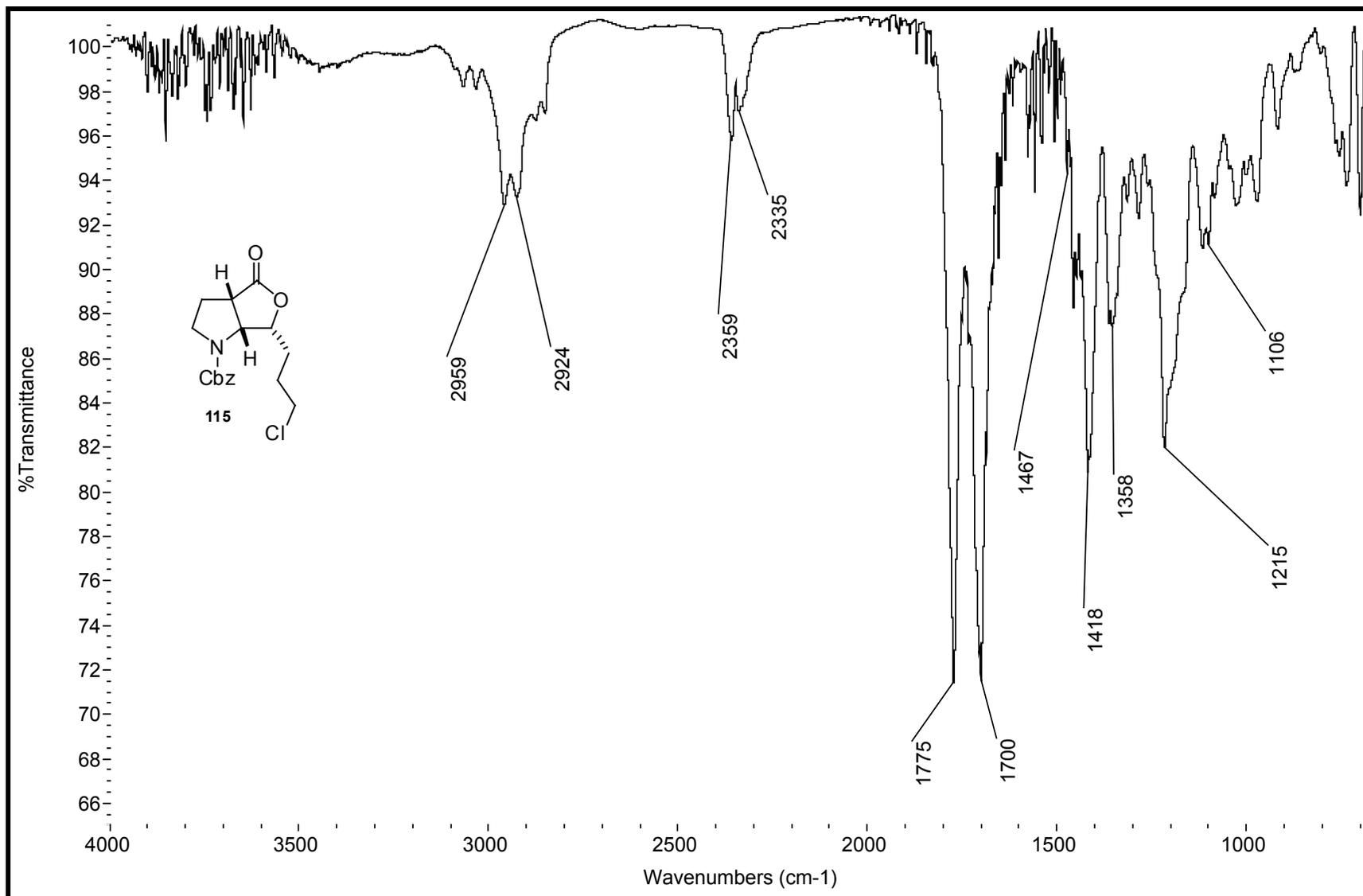
175



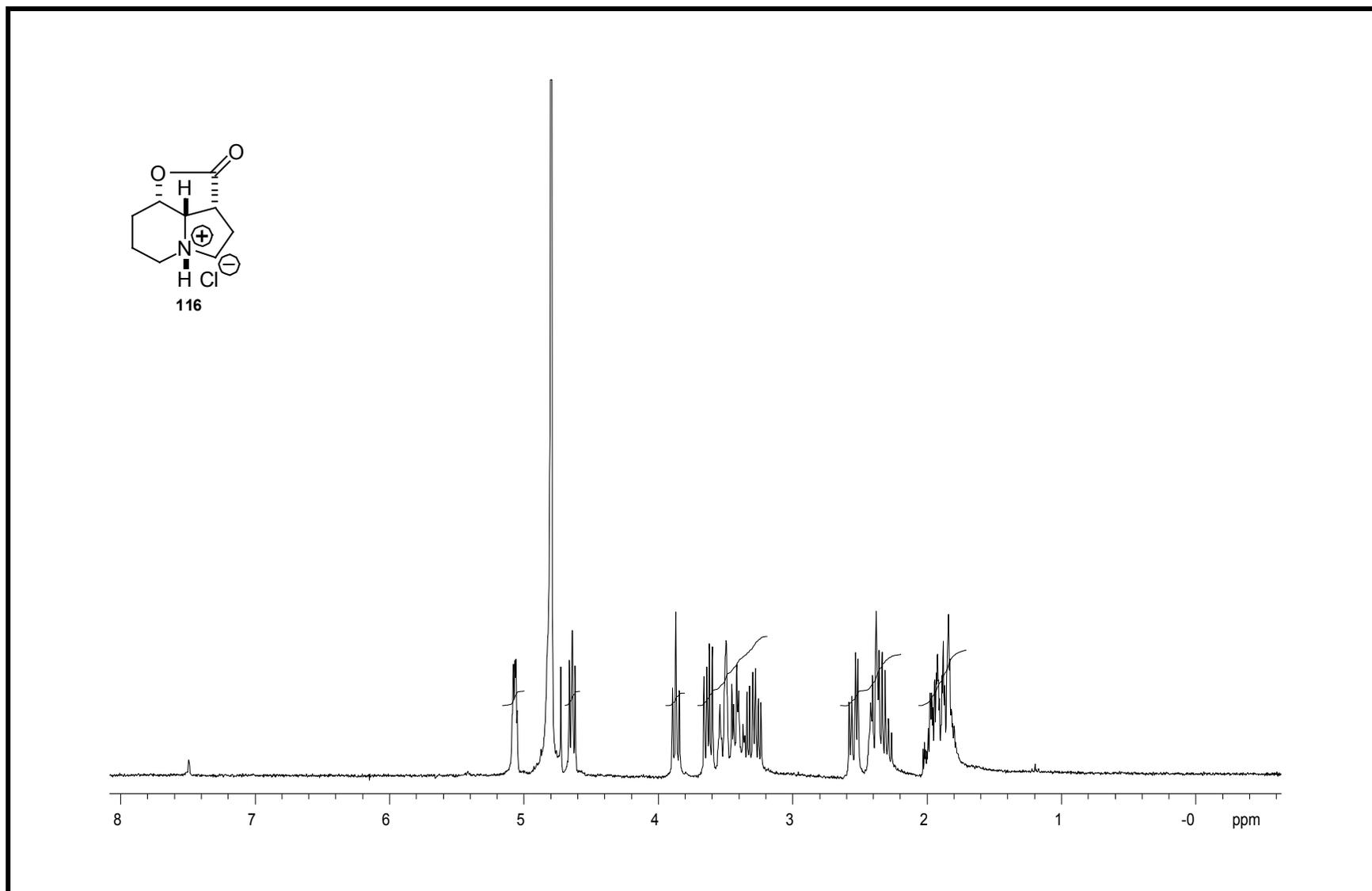
Espectro 63: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, t.a.) do composto **115**.



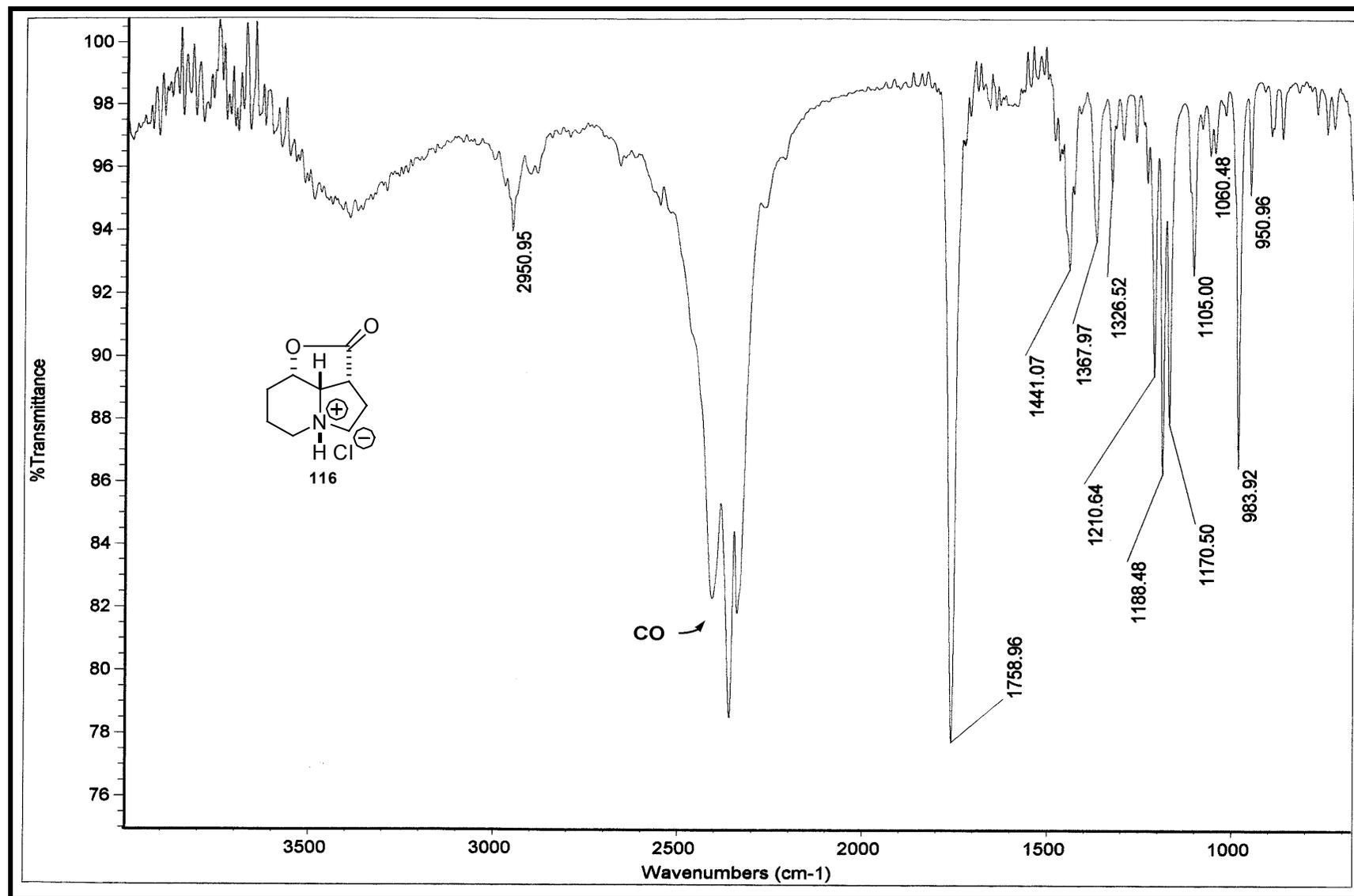
Espectro 64: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **115**.



Espectro 65: Espectro de infravermelho do composto **115**.

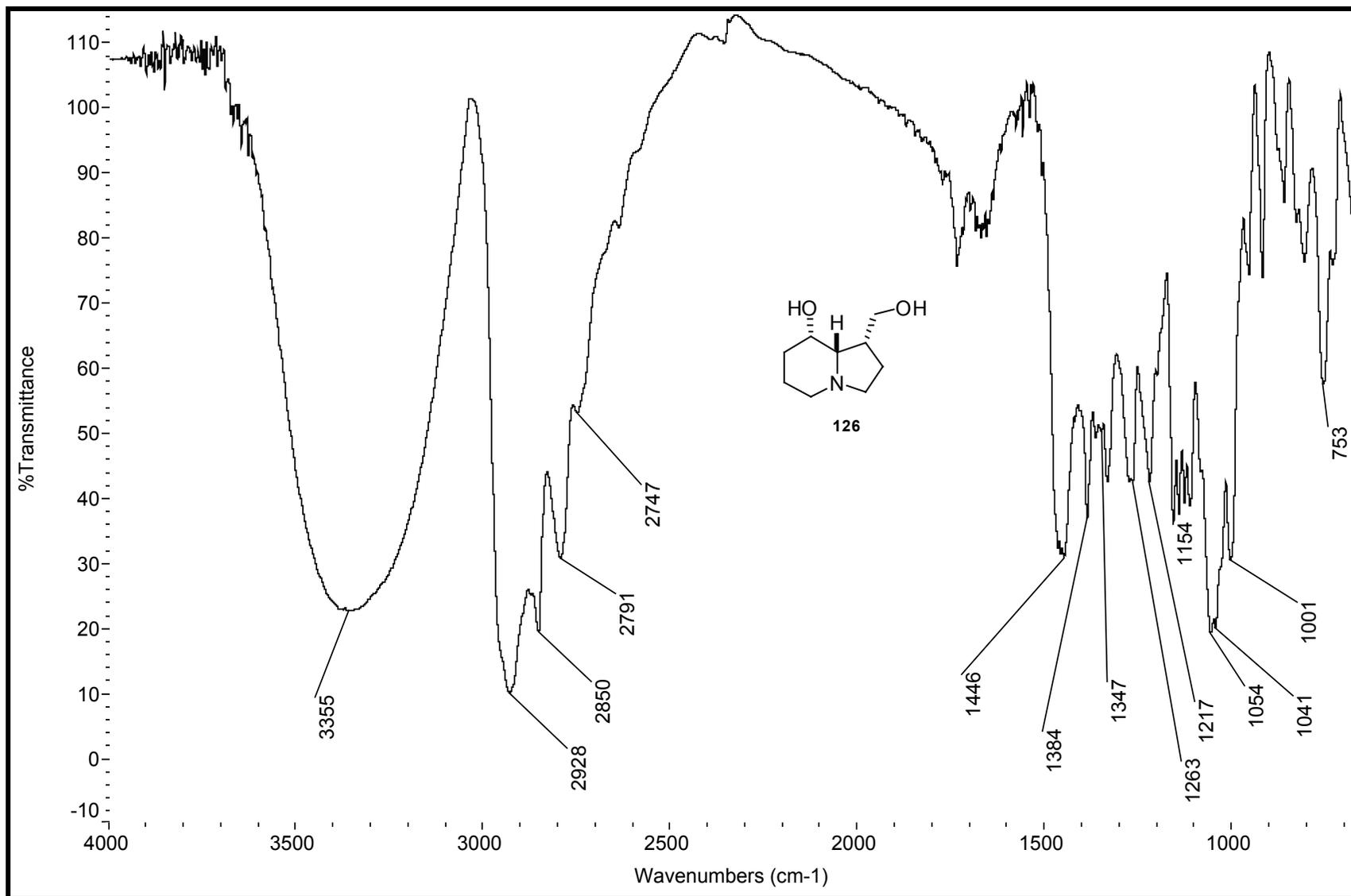


Espectro 66: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **116**.

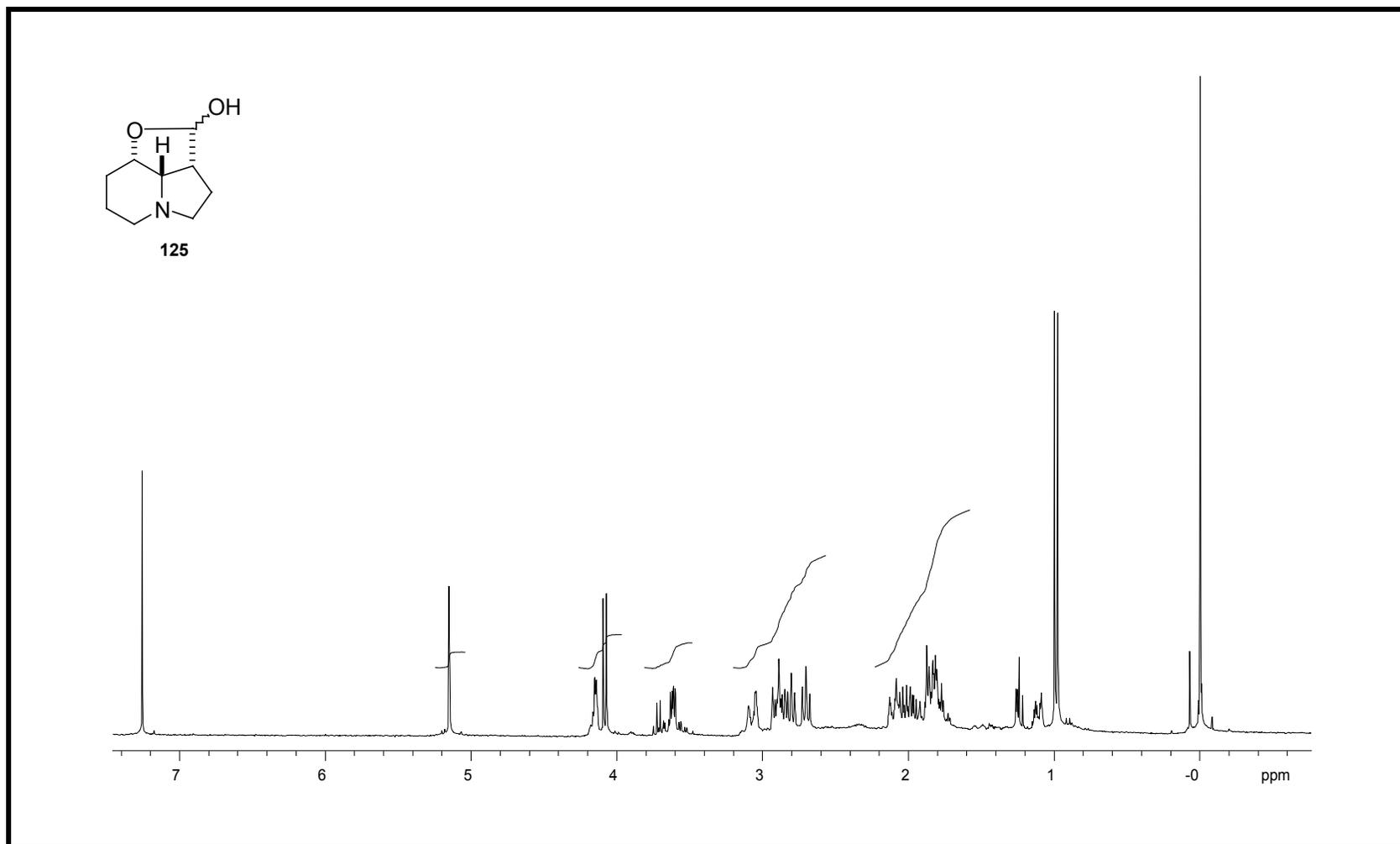


Espectro 67: Espectro de infravermelho do composto 116.

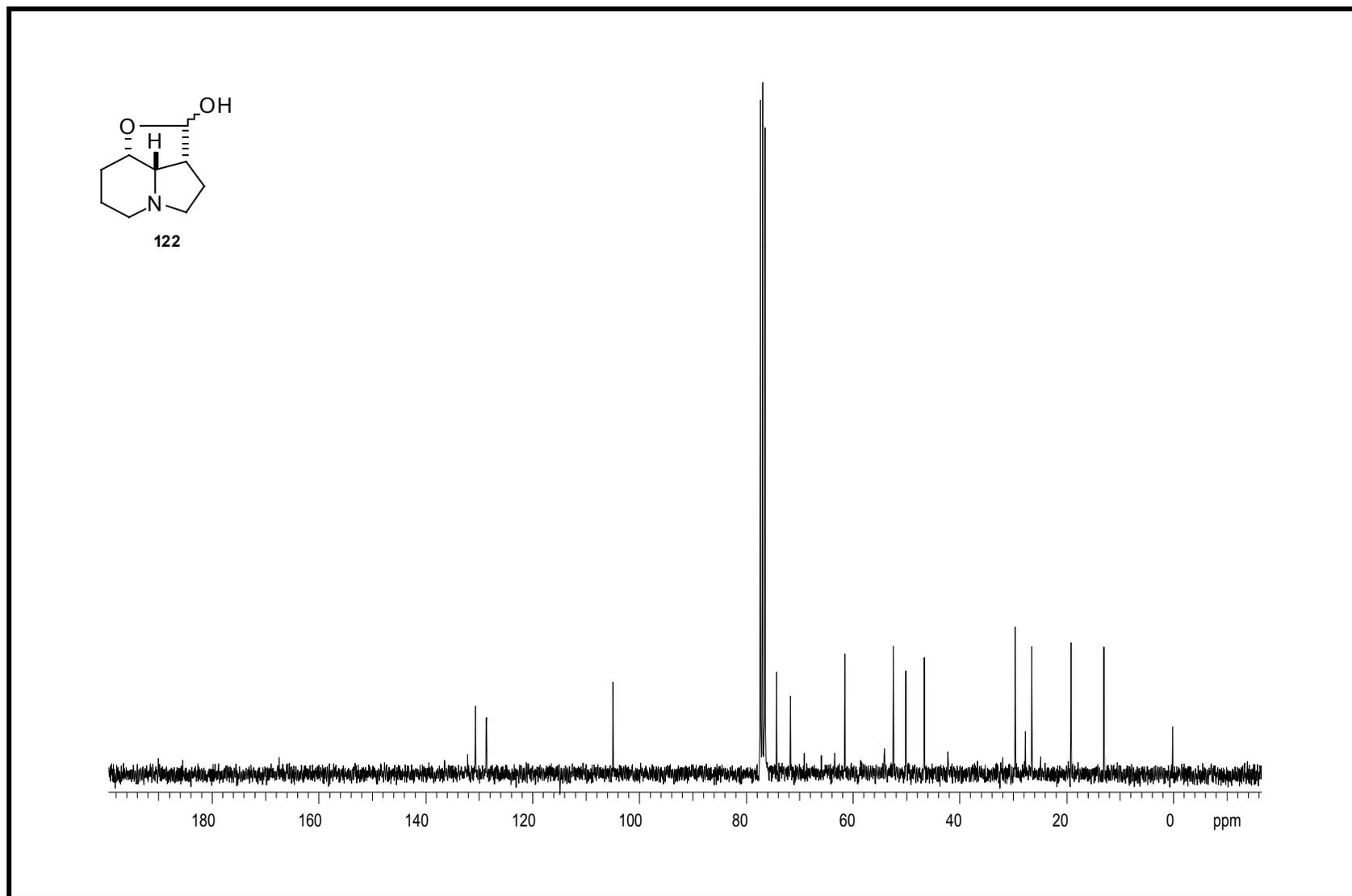
081



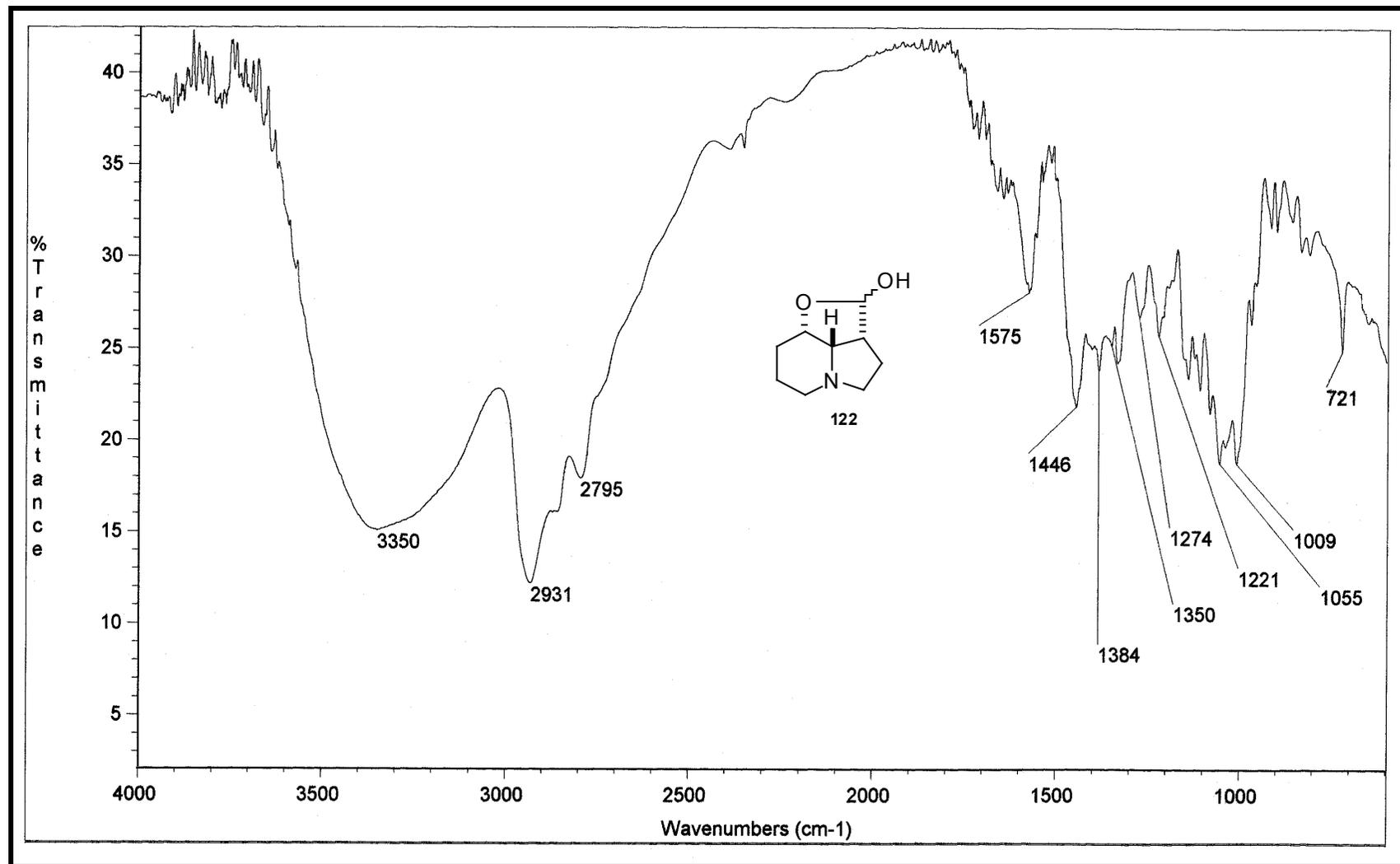
Espectro 68: Espectro de infravermelho do composto 126.



Espectro 69: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **125**. Presença de Dibal-H.

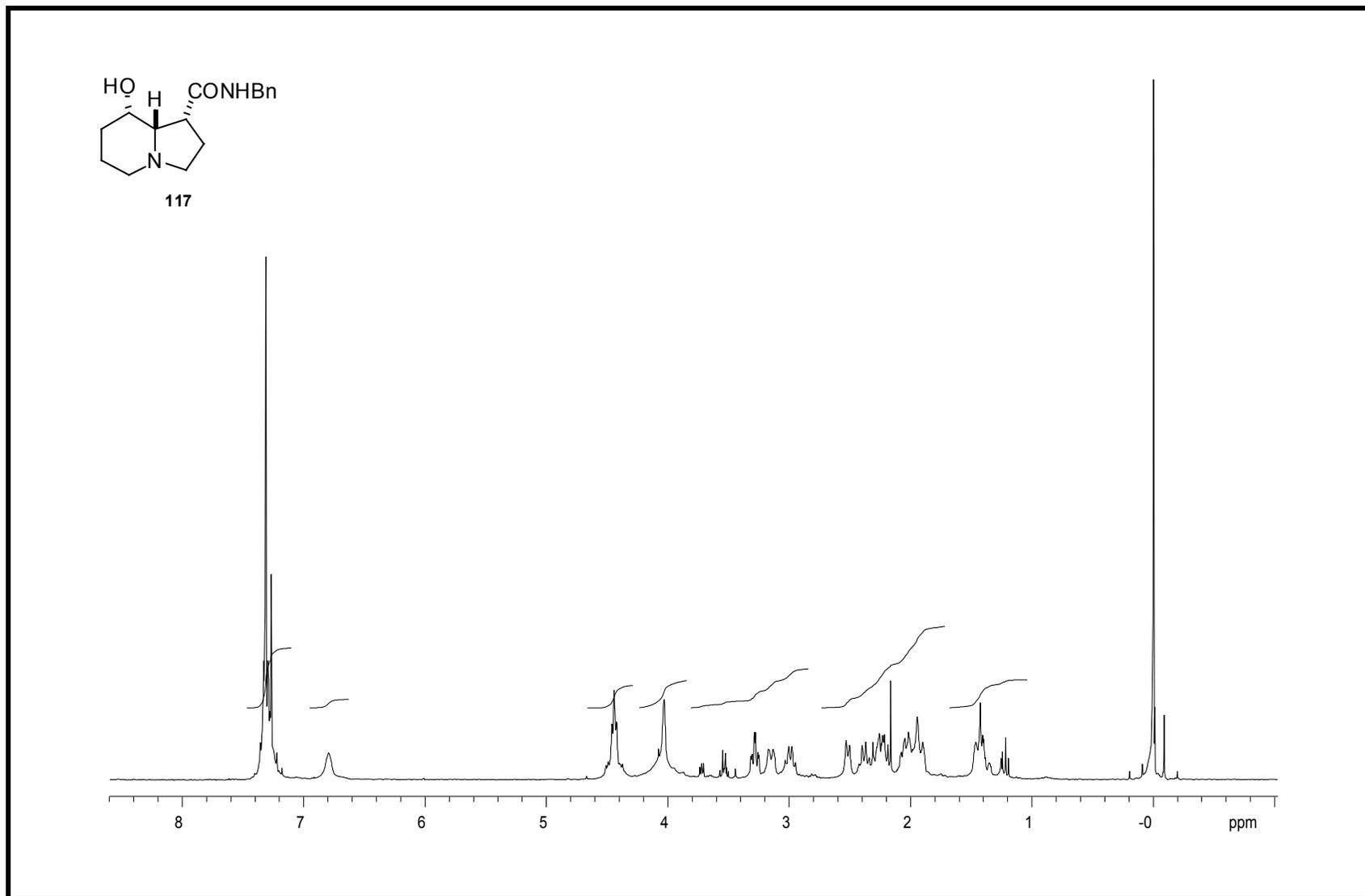


Espectro 70: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **122**.

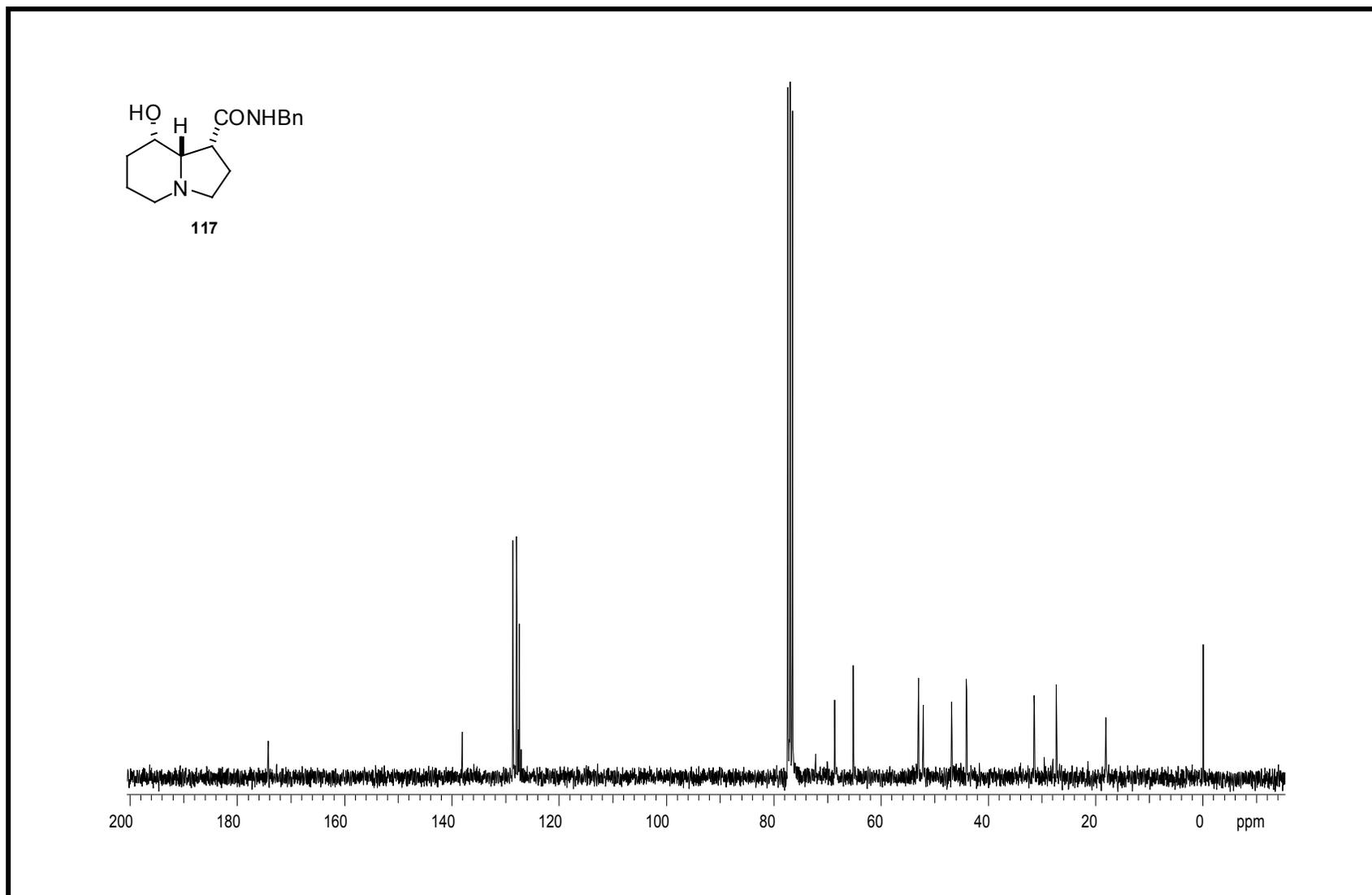


Espectro 71: Espectro de infravermelho do composto 122.

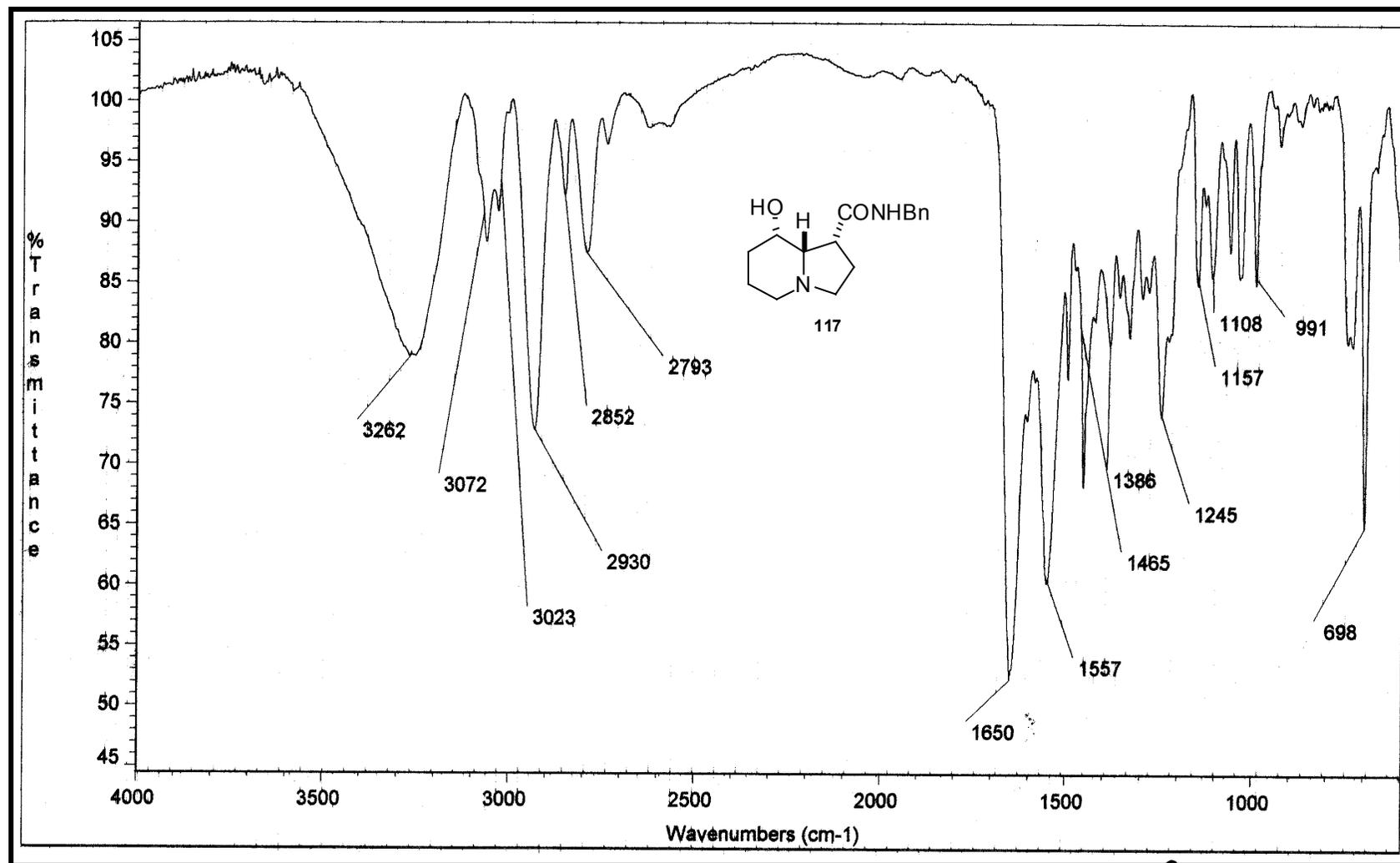
184



Espectro 72: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **117**.

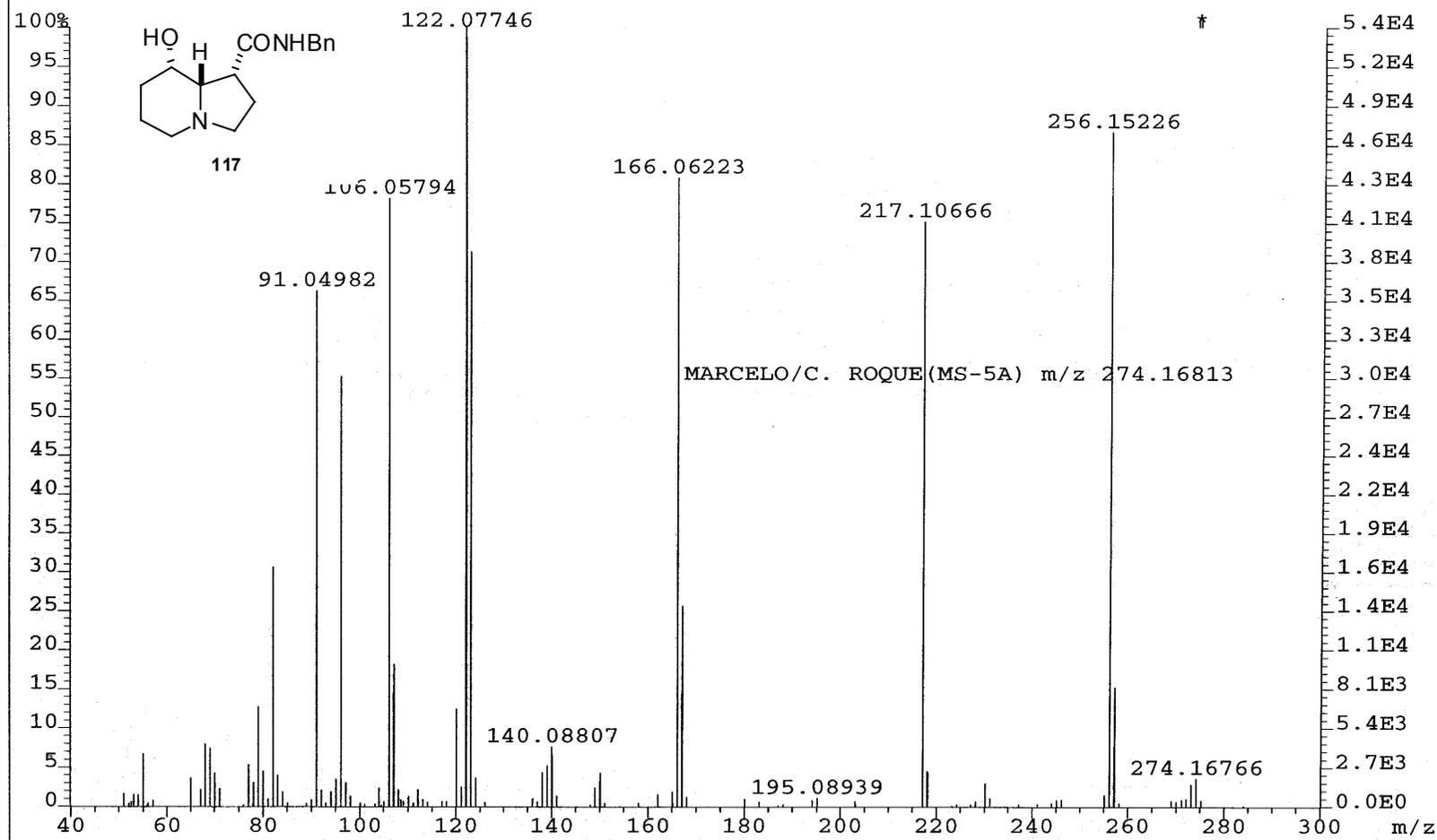


Espectro 73: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto 117.

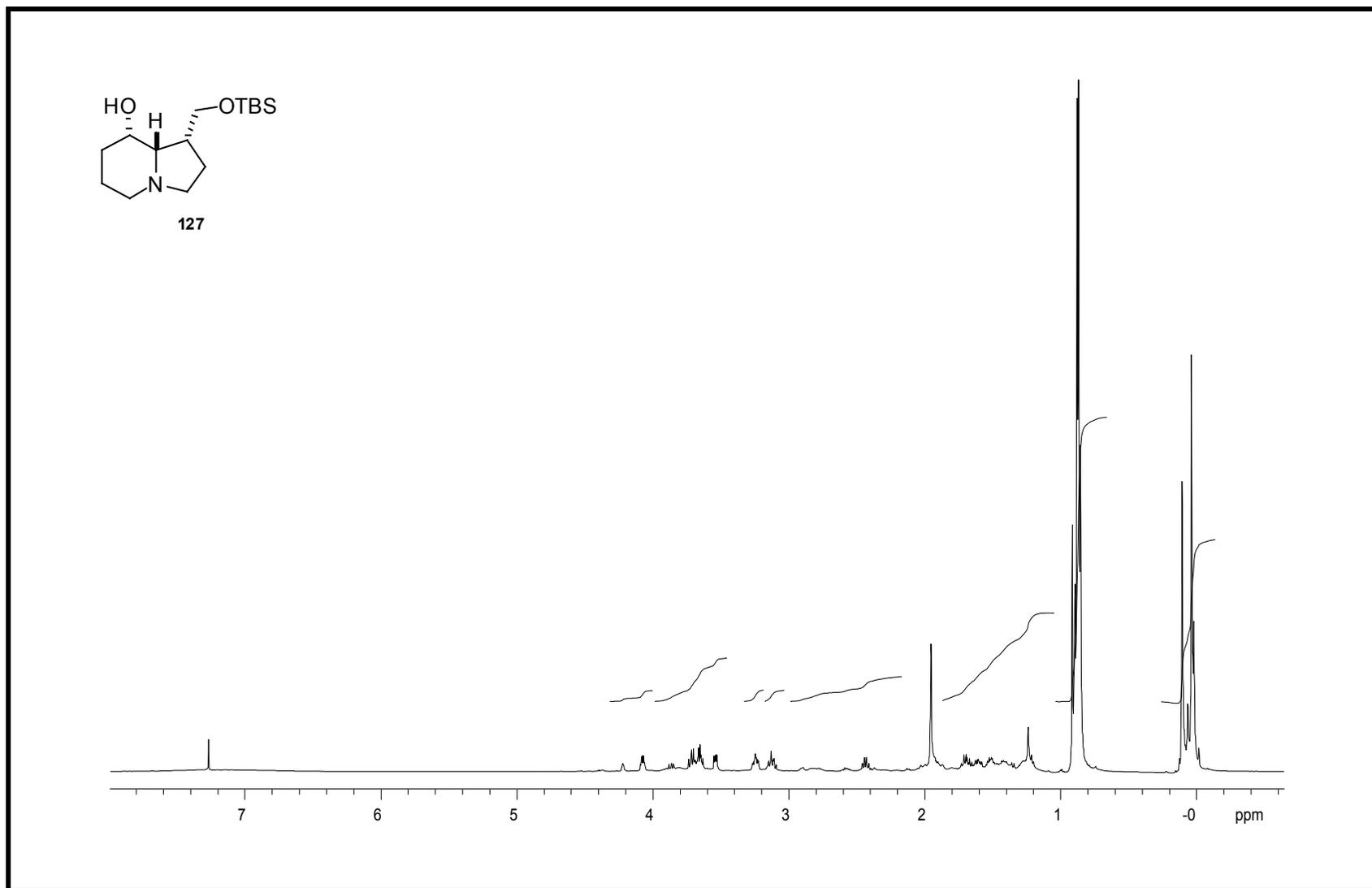


Espectro 74: Espectro de infravermelho do composto 117.

File:DEZ100 Ident:378 Acq: 1-DEC-2000 10:20:03 +47:36 Cal:DEZ100
AutoSpec EI+ Magnet BpI:54270 TIC:900758 Flags:HALL

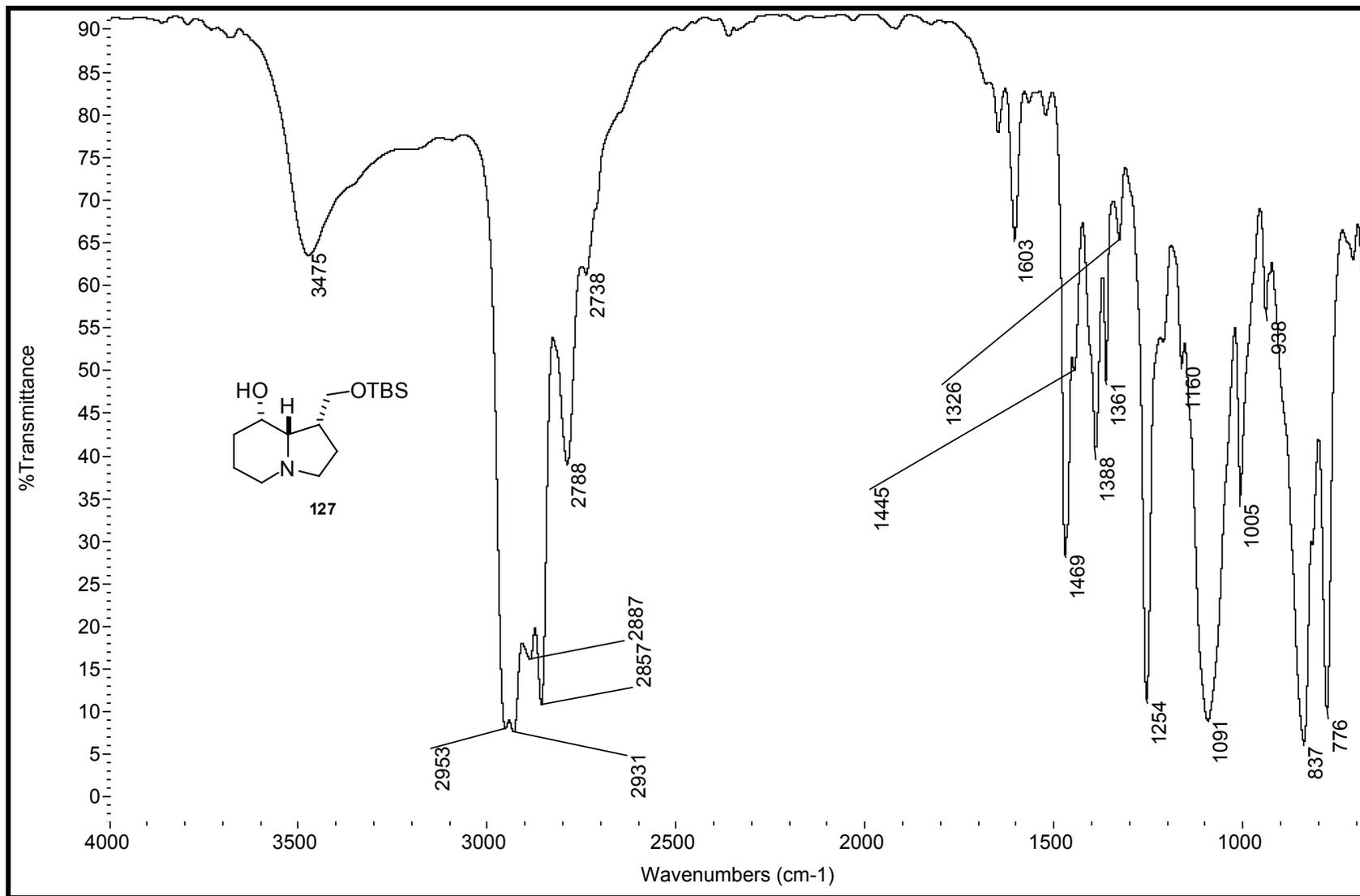


Espectro 75: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto 117.



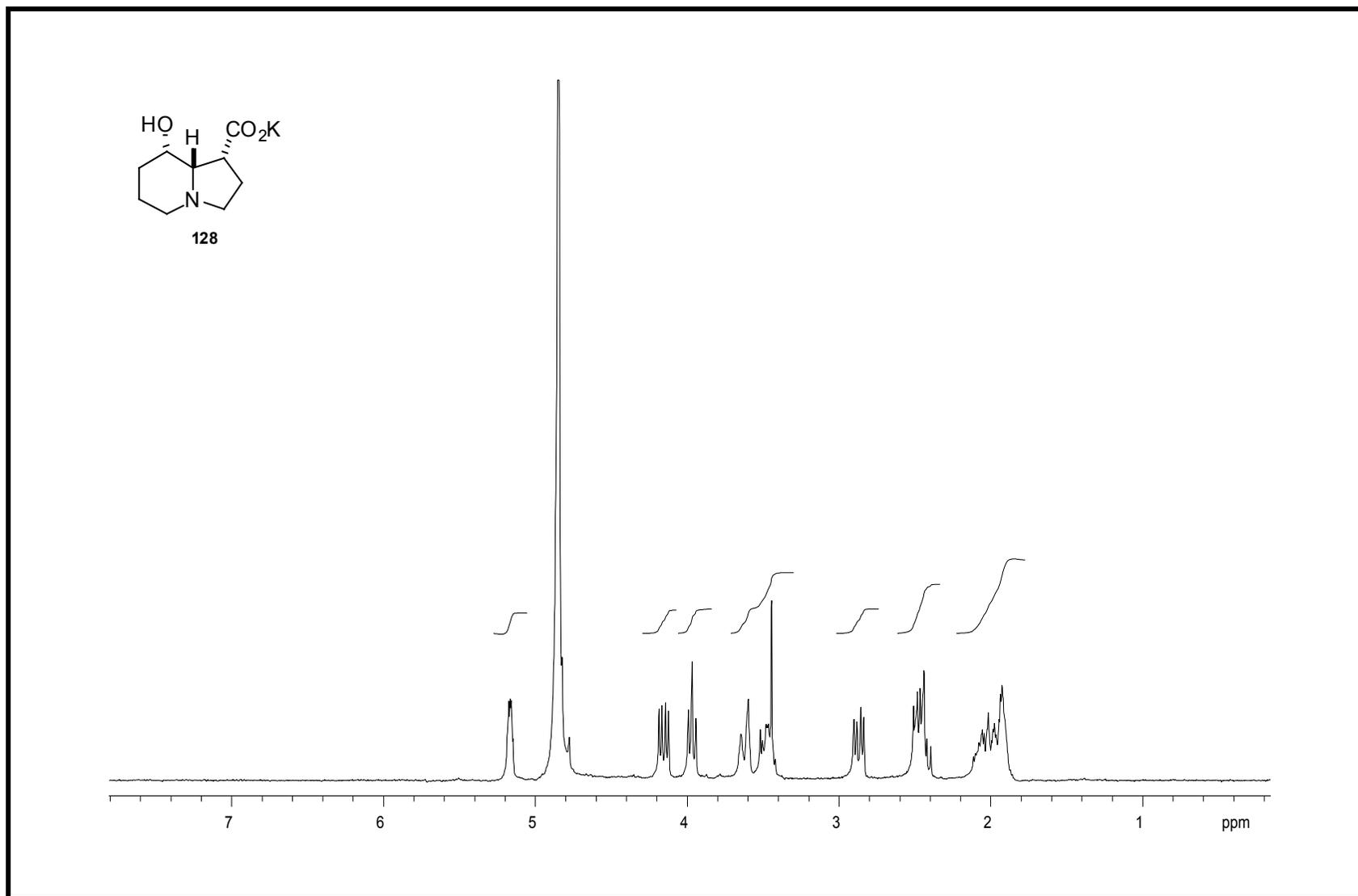
Espectro 76: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **127**.

681



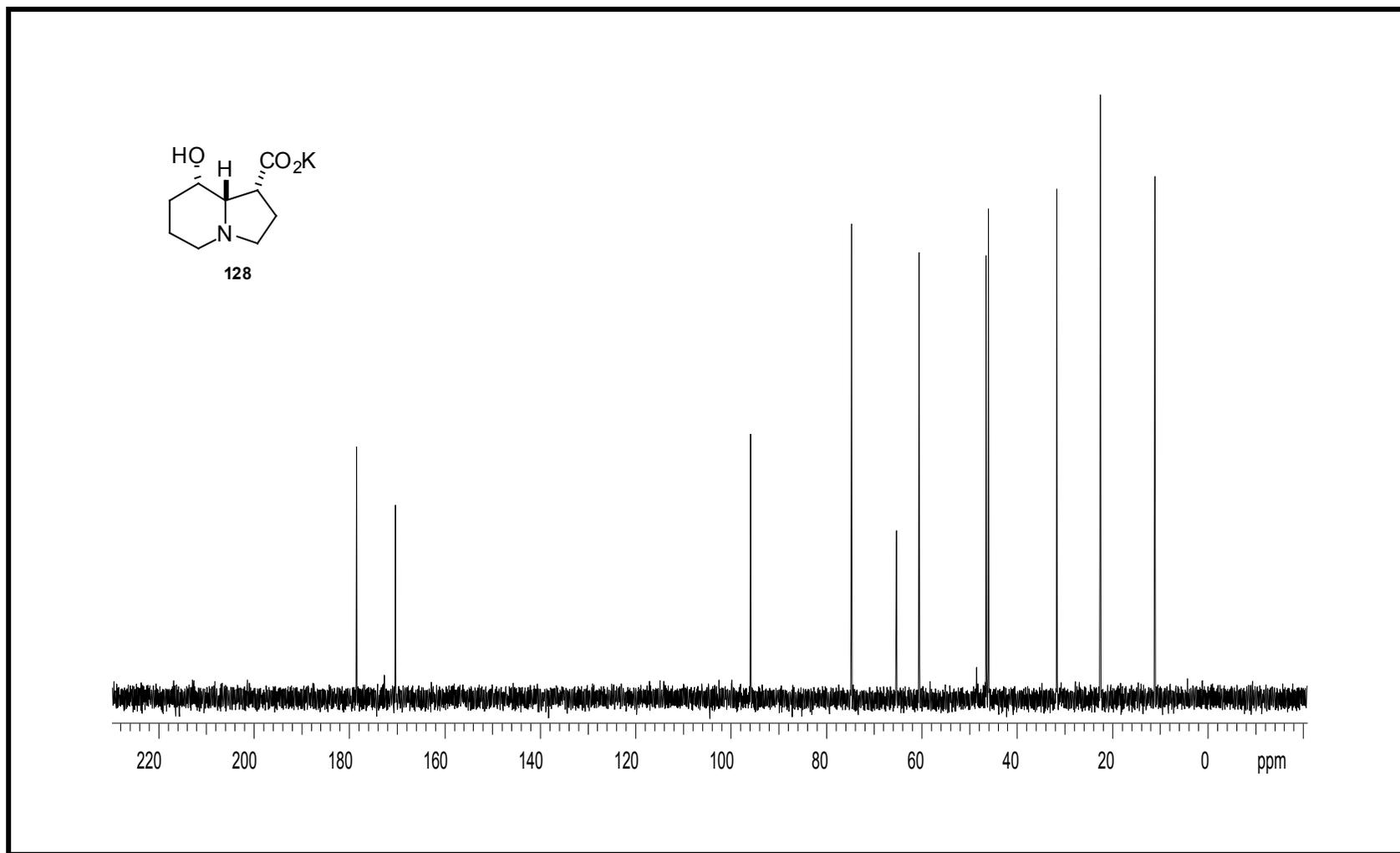
Espectro 77: Espectro de infravermelho do composto 127.

190

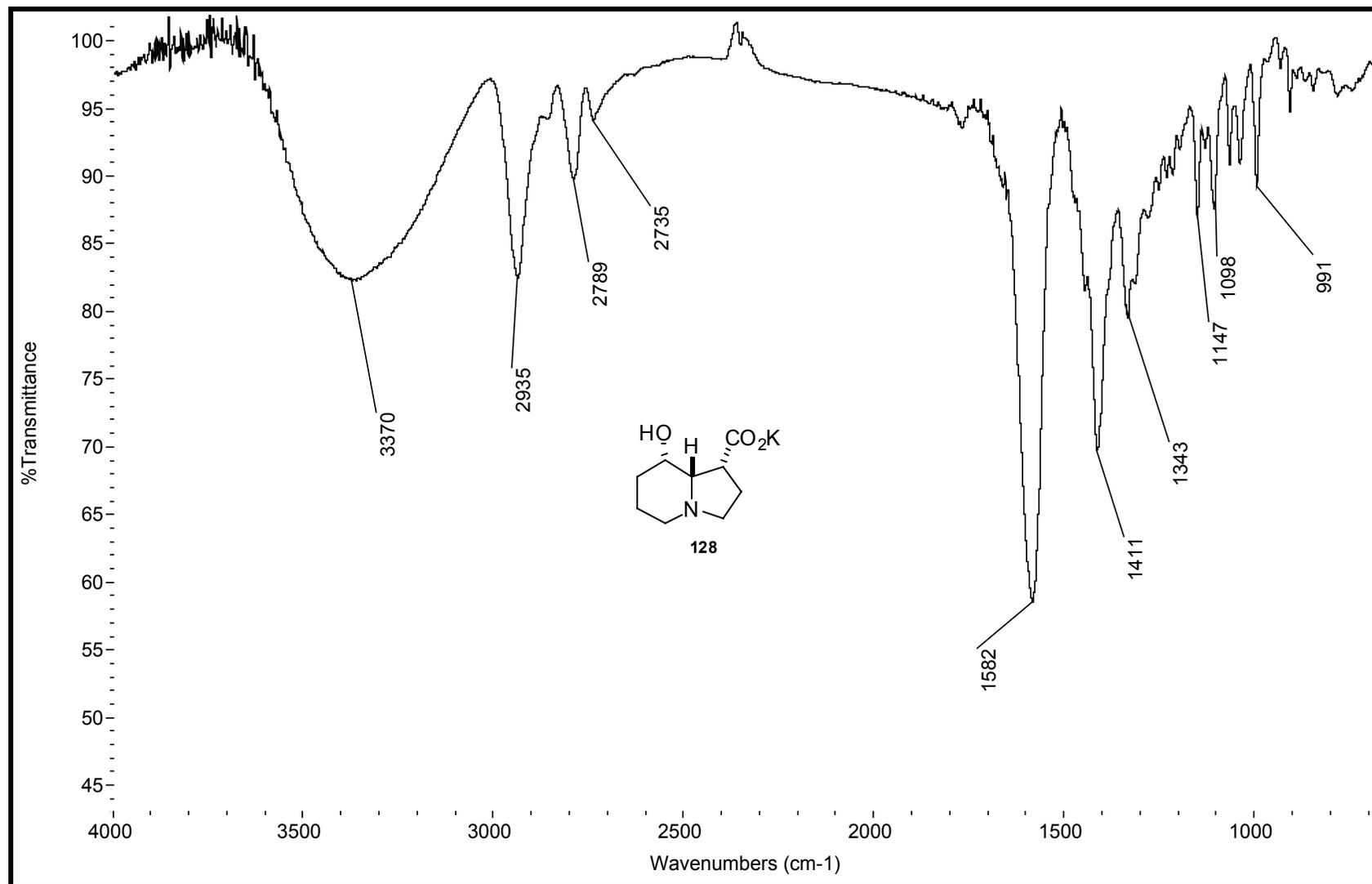


Espectro 78: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **128**.

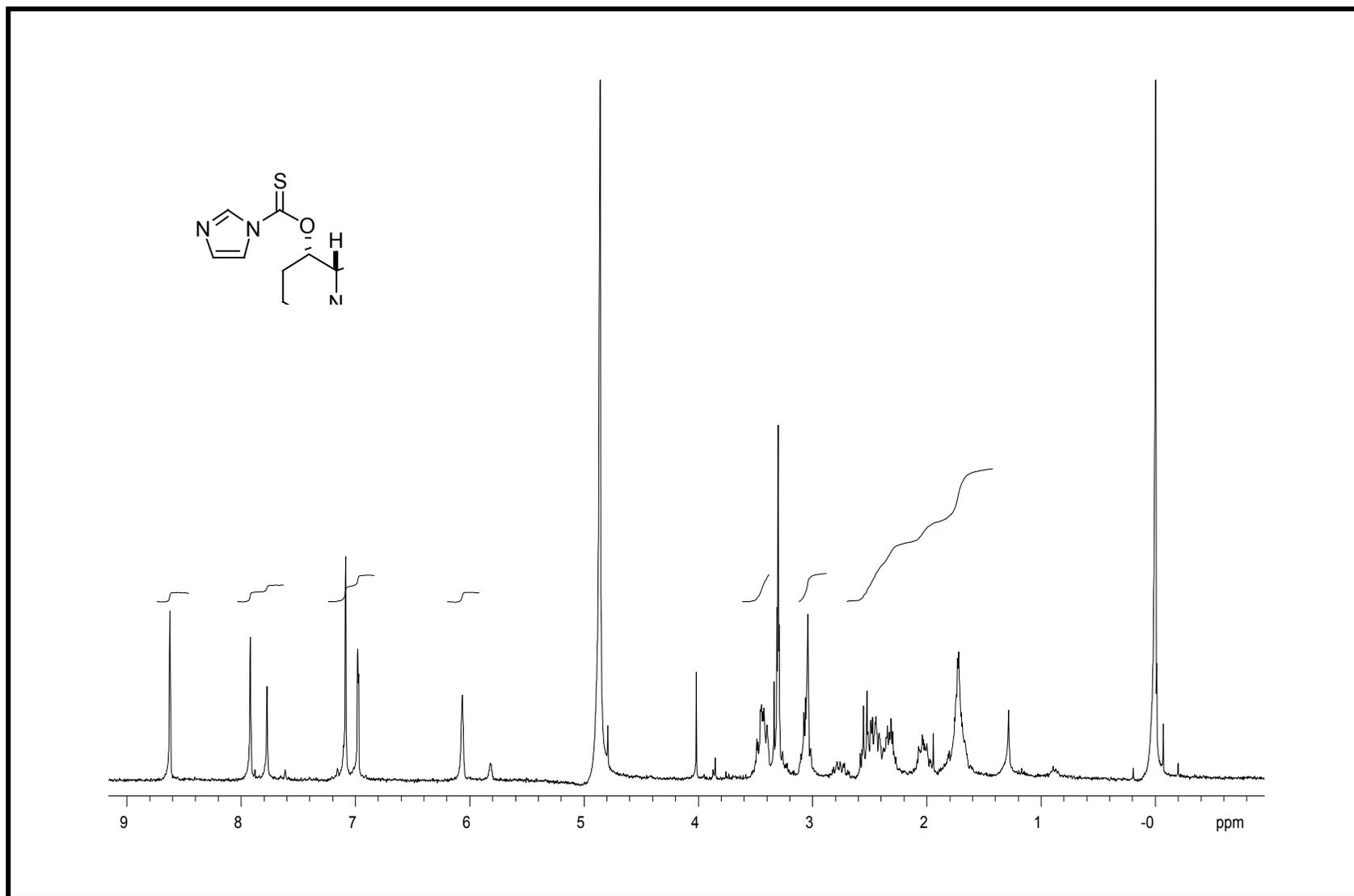
191



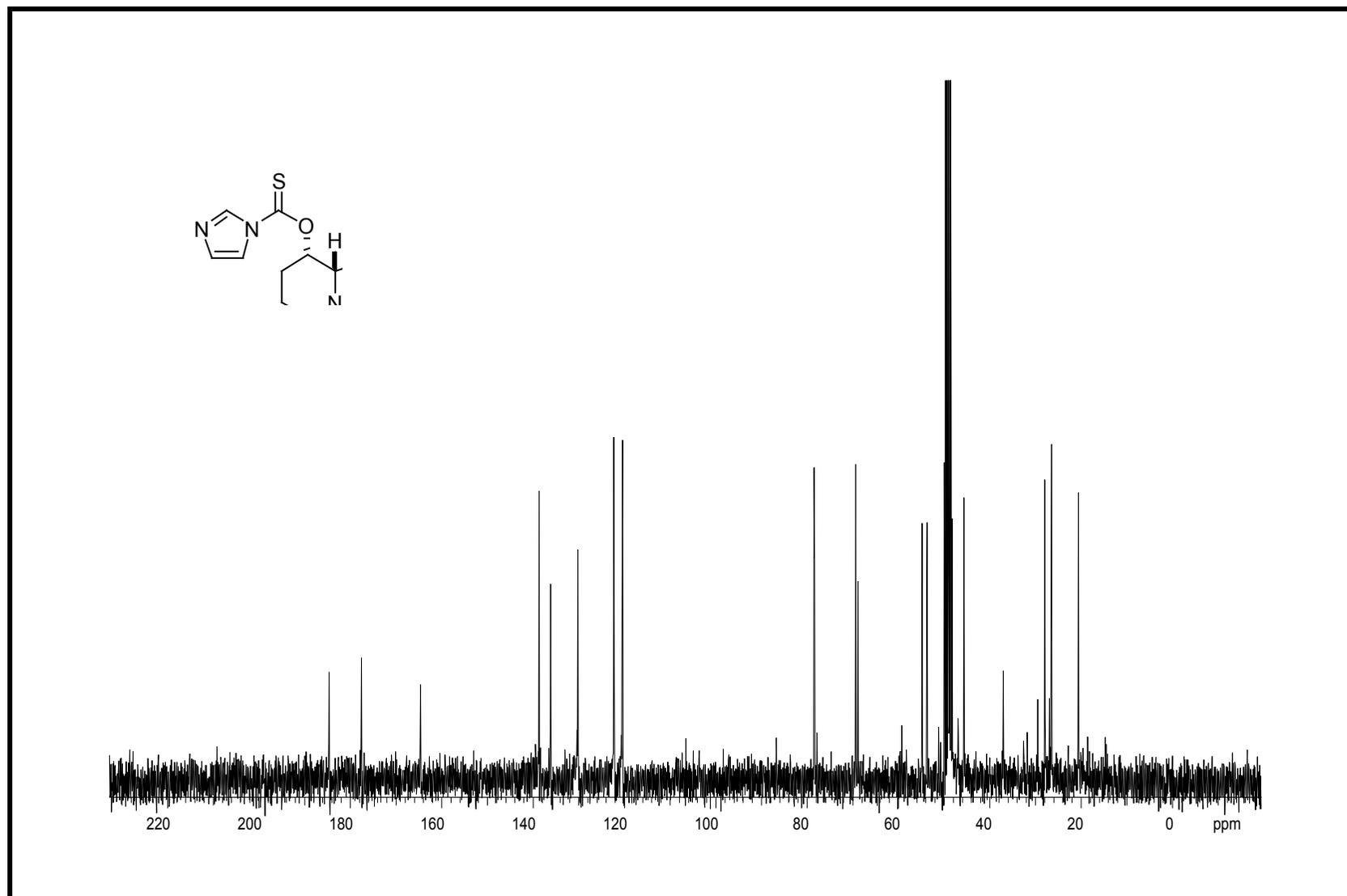
Espectro 79: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **128**.



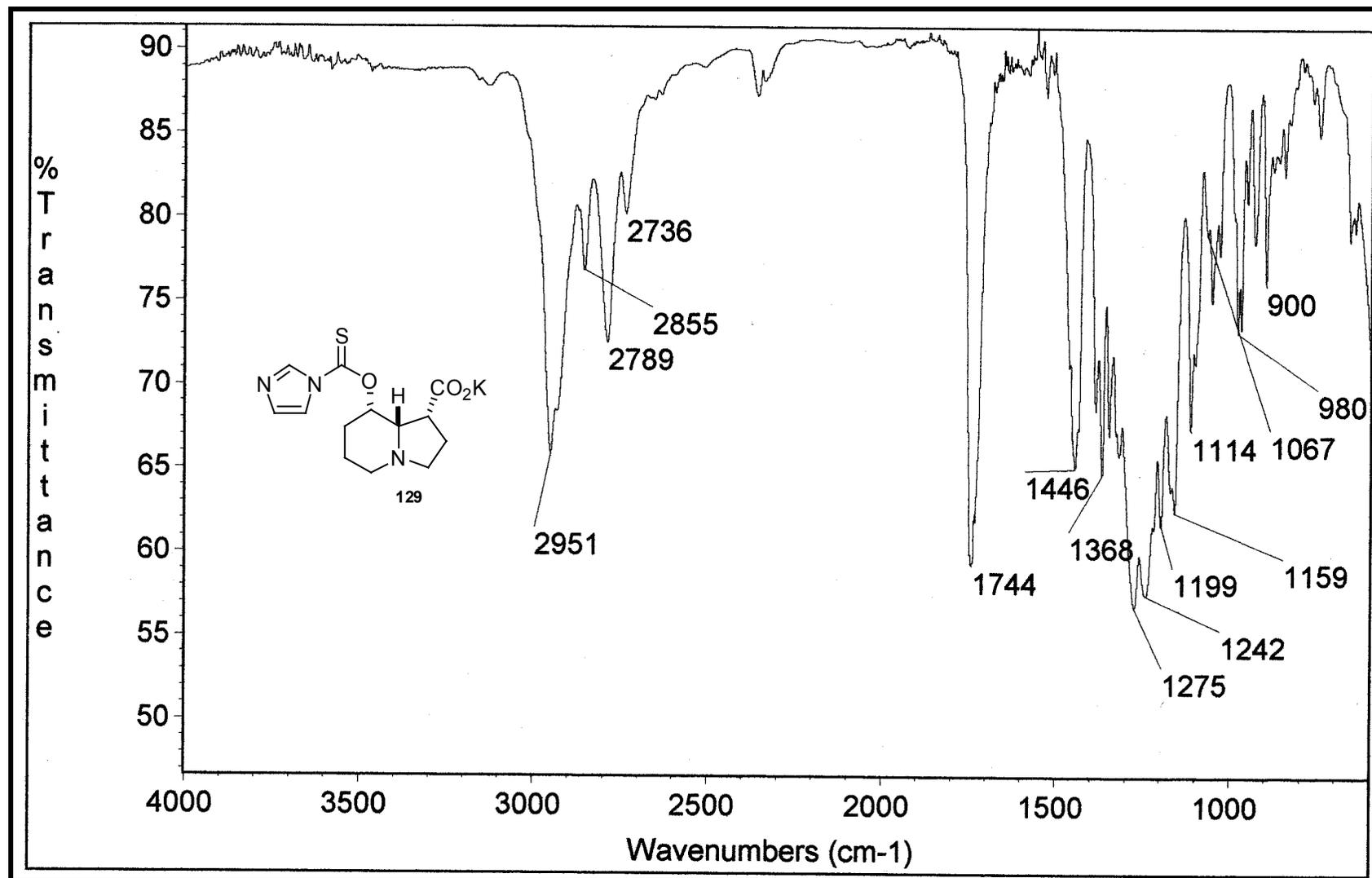
Espectro 80: Espectro de infravermelho do composto **128**.



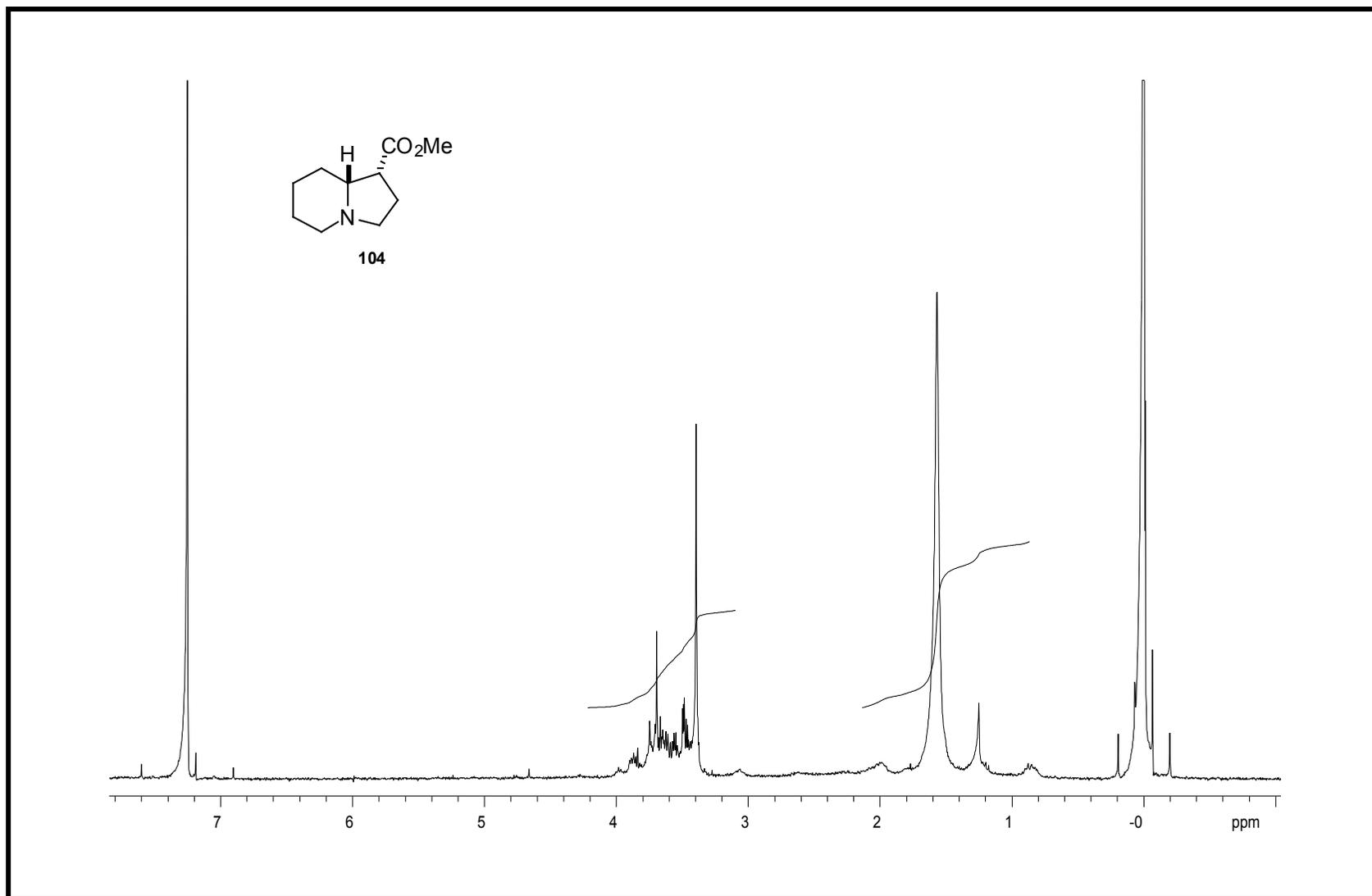
Espectro 81: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **129**.



Espectro 82: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **129**.

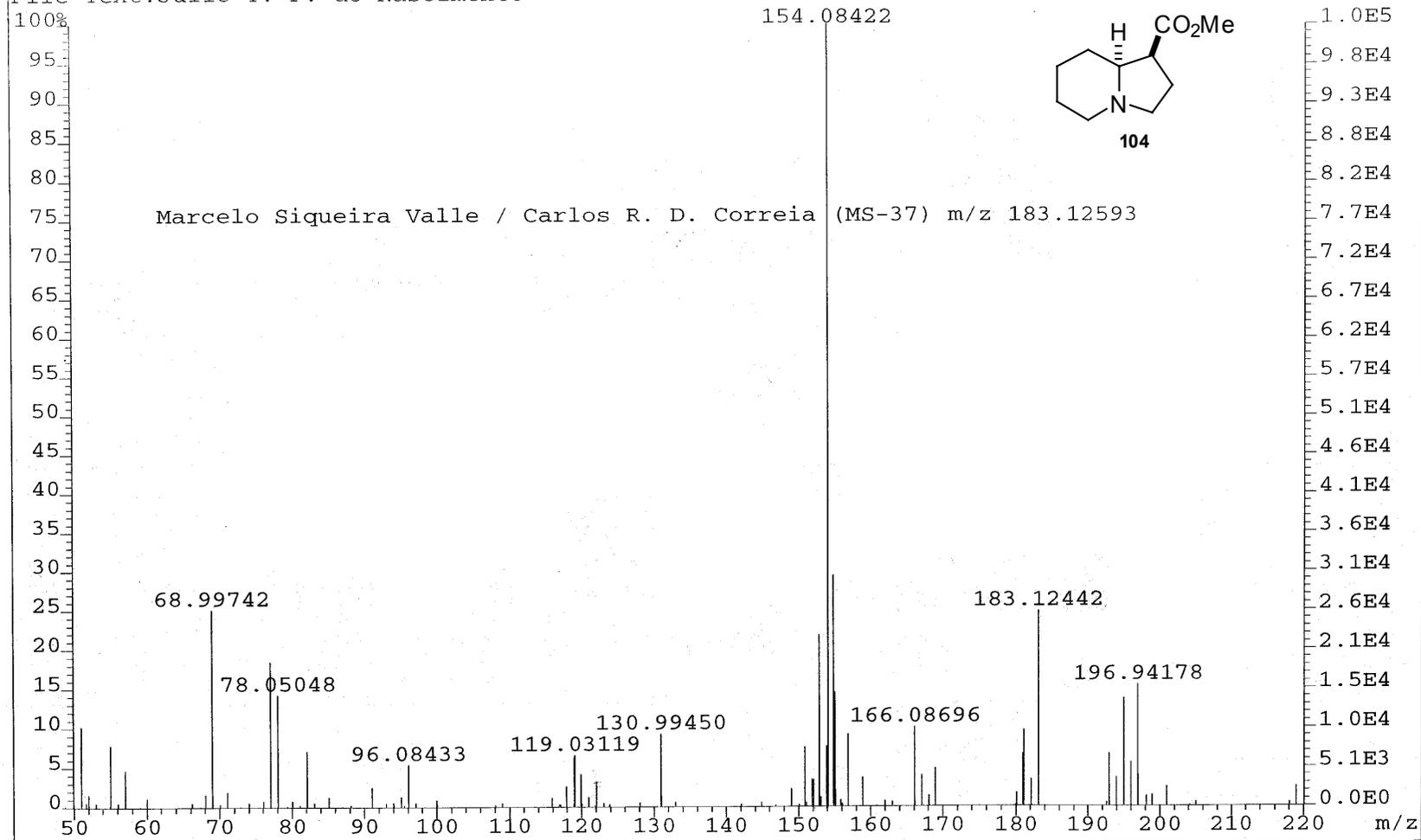


Espectro 83: Espectro de infravermelho do composto 129.



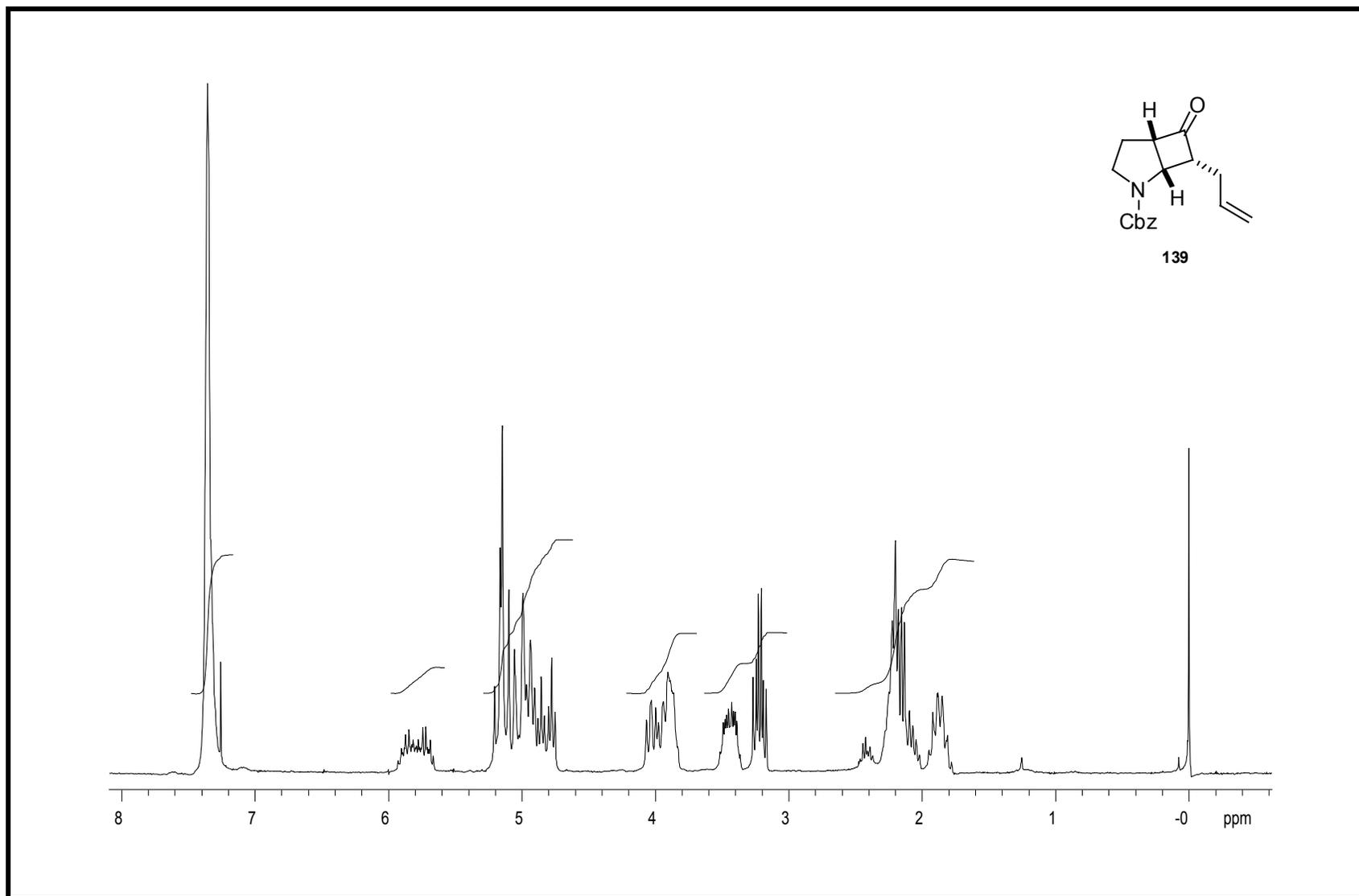
Espectro 84: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **104**.

File:JUN0804 Ident:384 Acq: 8-JUN-2004 12:05:21 +53:23 Cal:JUN08-04
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:154 BpI:102944 TIC:1025449 Flags:NORM
File Text:Julio T. F. do Nascimento

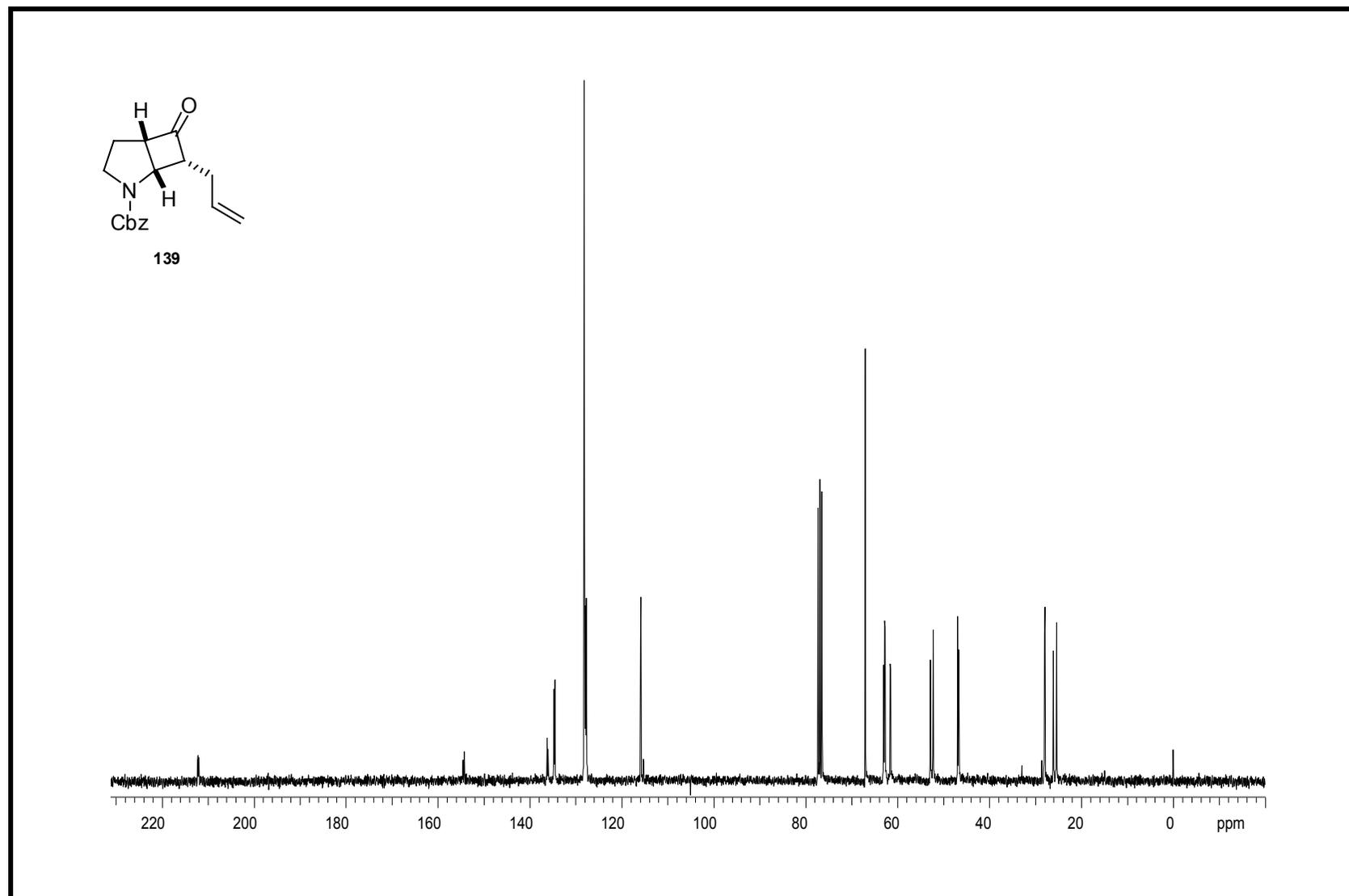


Espectro 85: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto **104**.

198

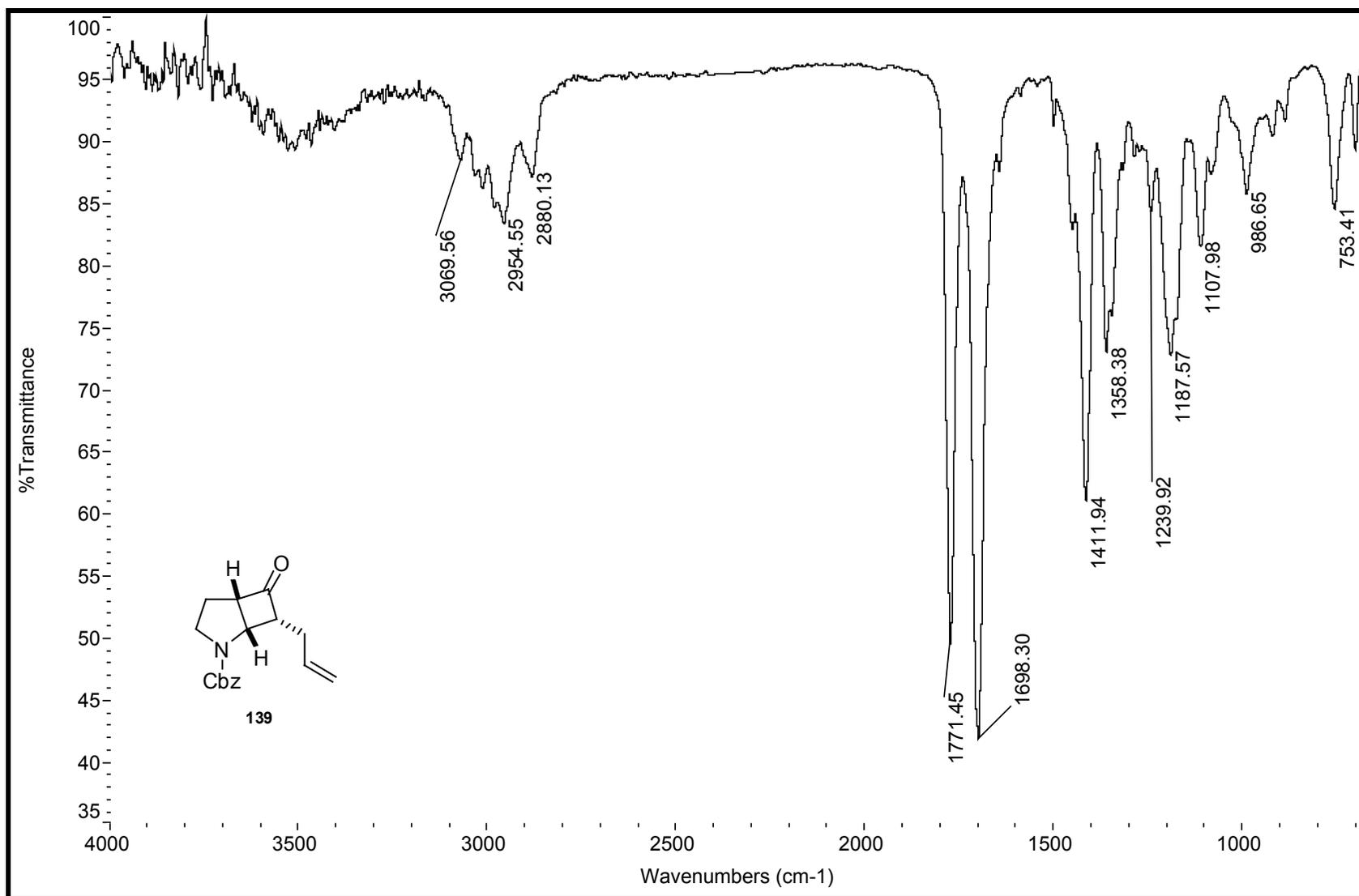


Espectro 86: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **139**.



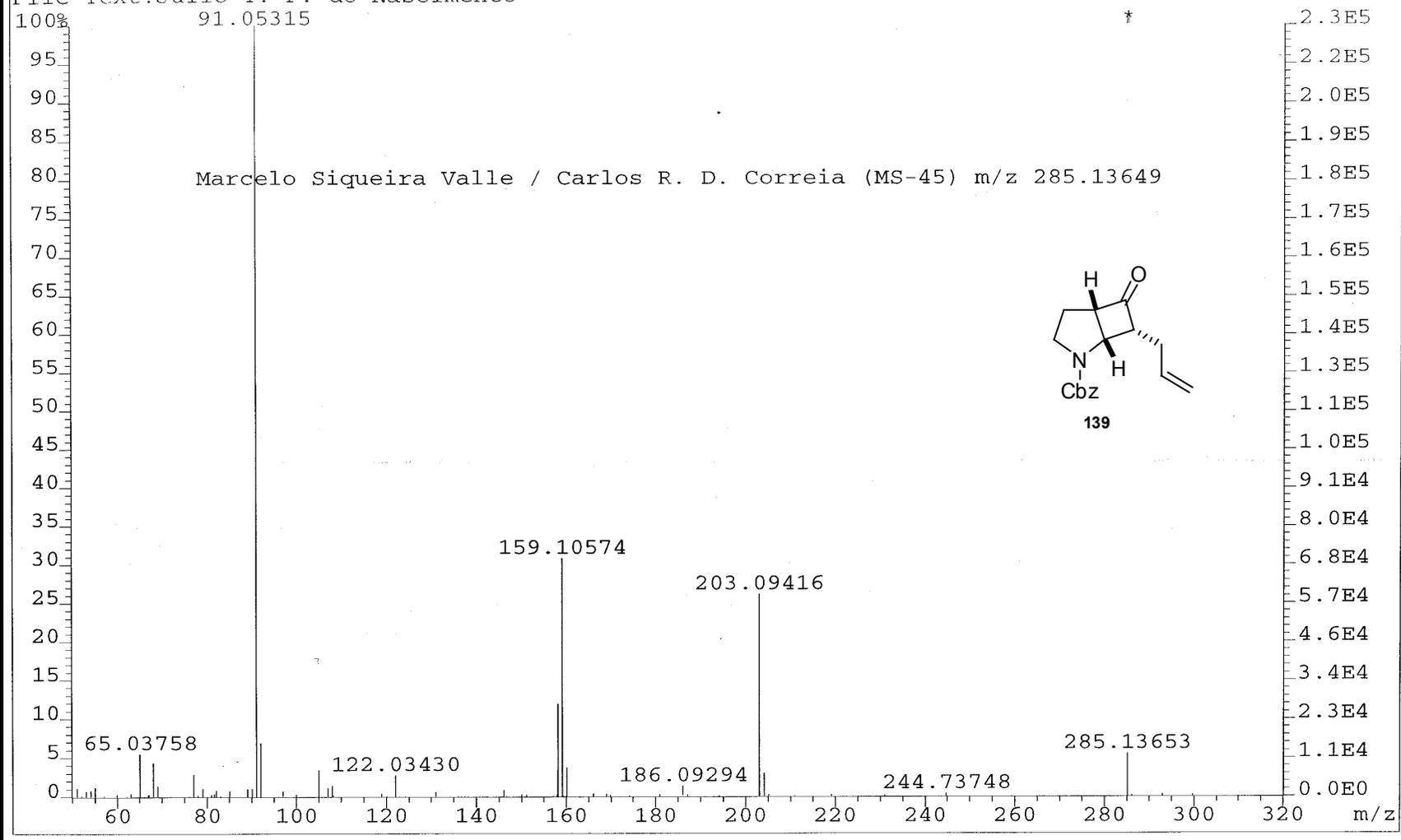
Espectro 87: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **139**.

200



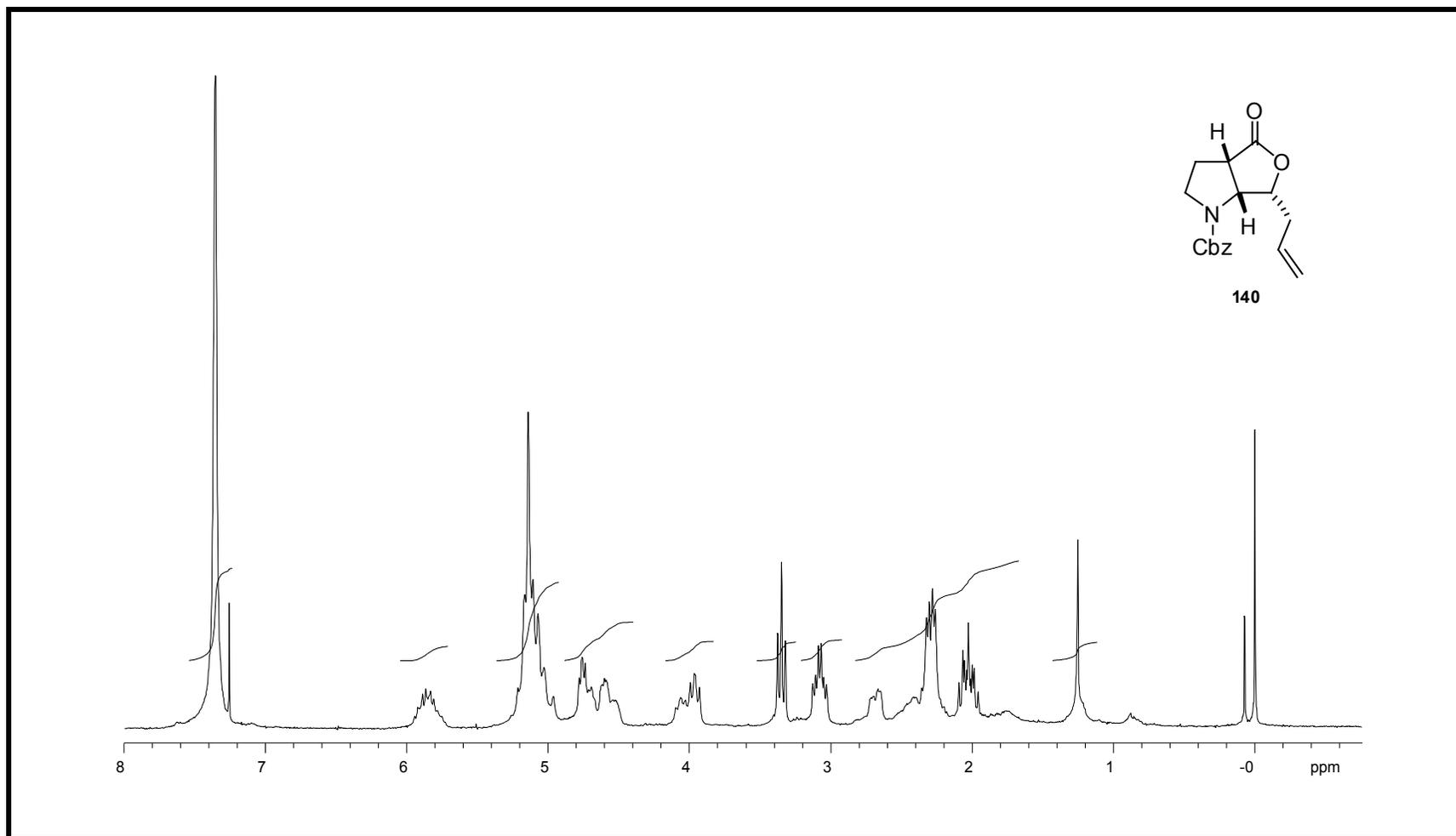
Espectro 88: Espectro de infravermelho do composto **139**.

File:JUN0804 Ident:238 Acq: 8-JUN-2004 12:05:21 +33:08 Cal:JUN0804
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:91 BpI:227648 TIC:540769 Flags:NORM
File Text:Julio T. F. do Nascimento

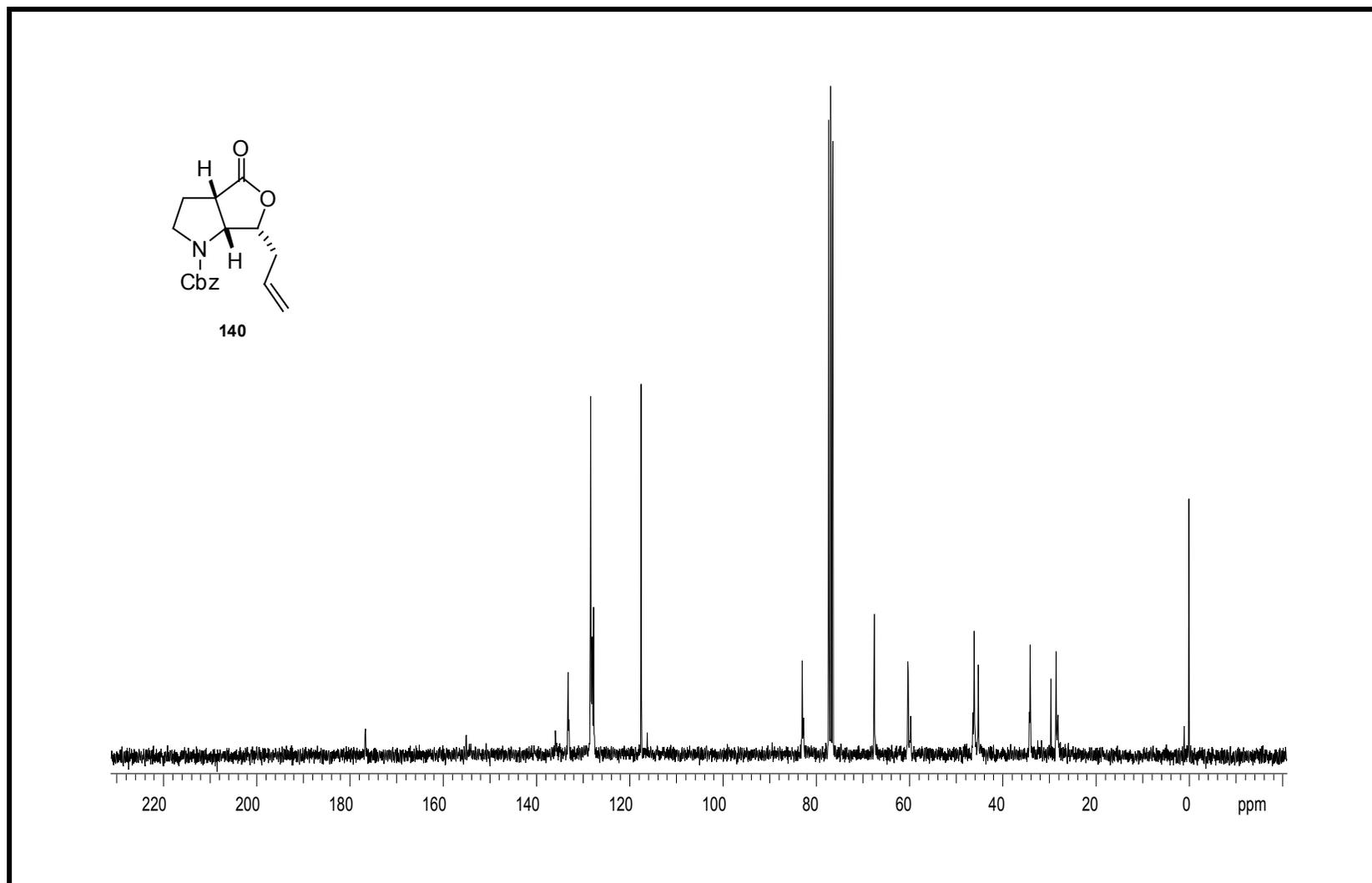


201

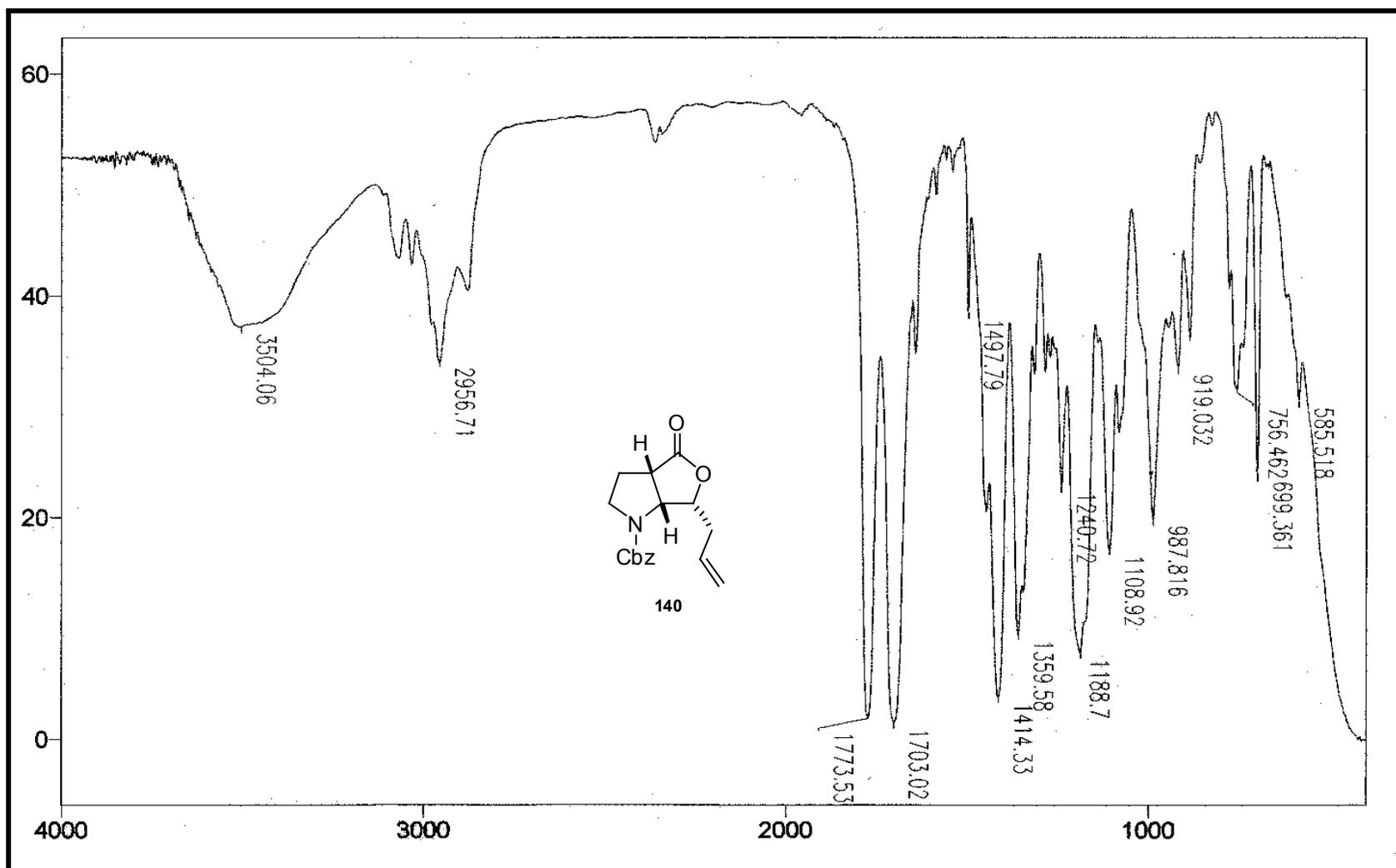
Espectro 89: Espectro de massas de alta resolução (EMAR) do composto **139**.



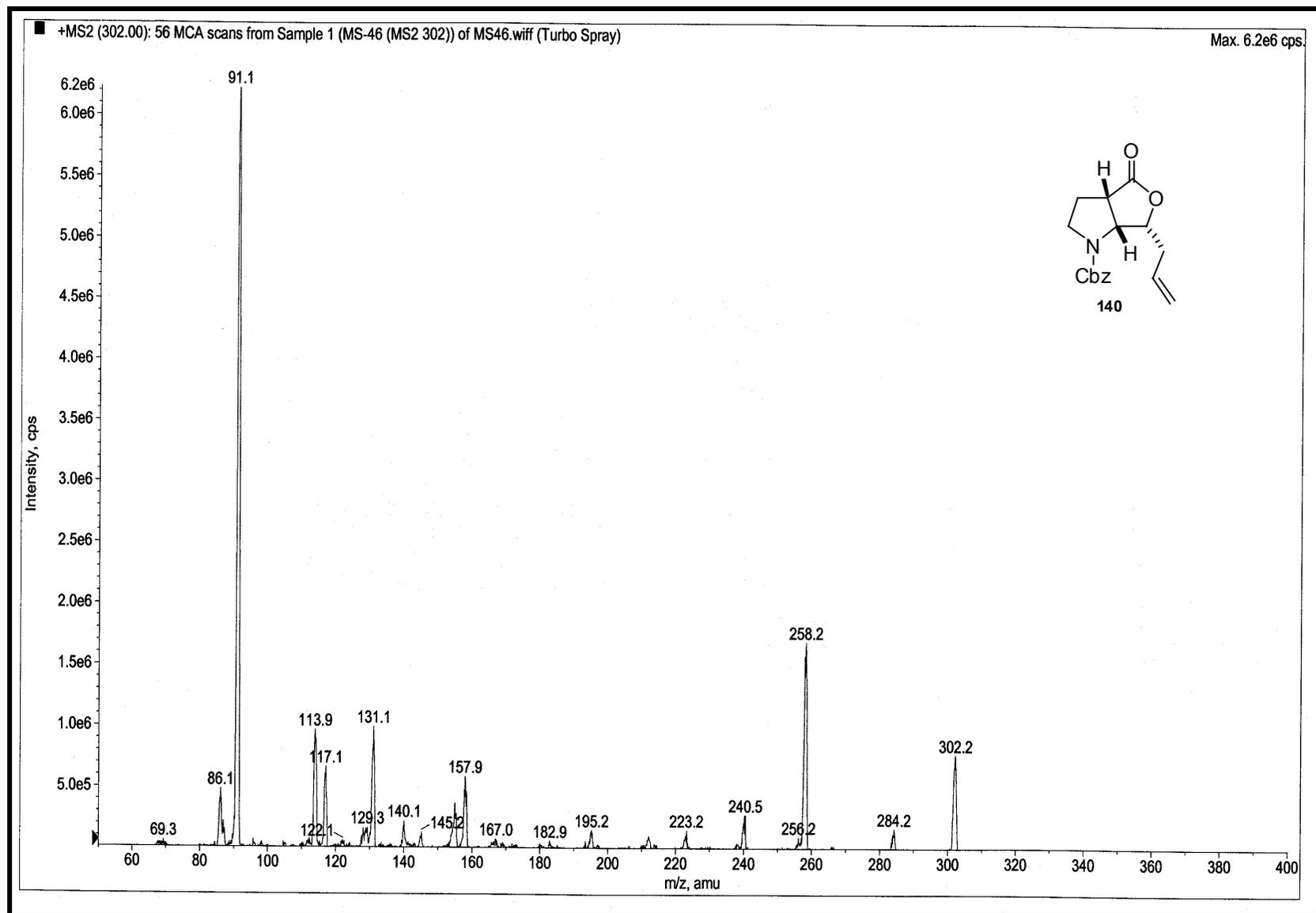
Espectro 90: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **140**.



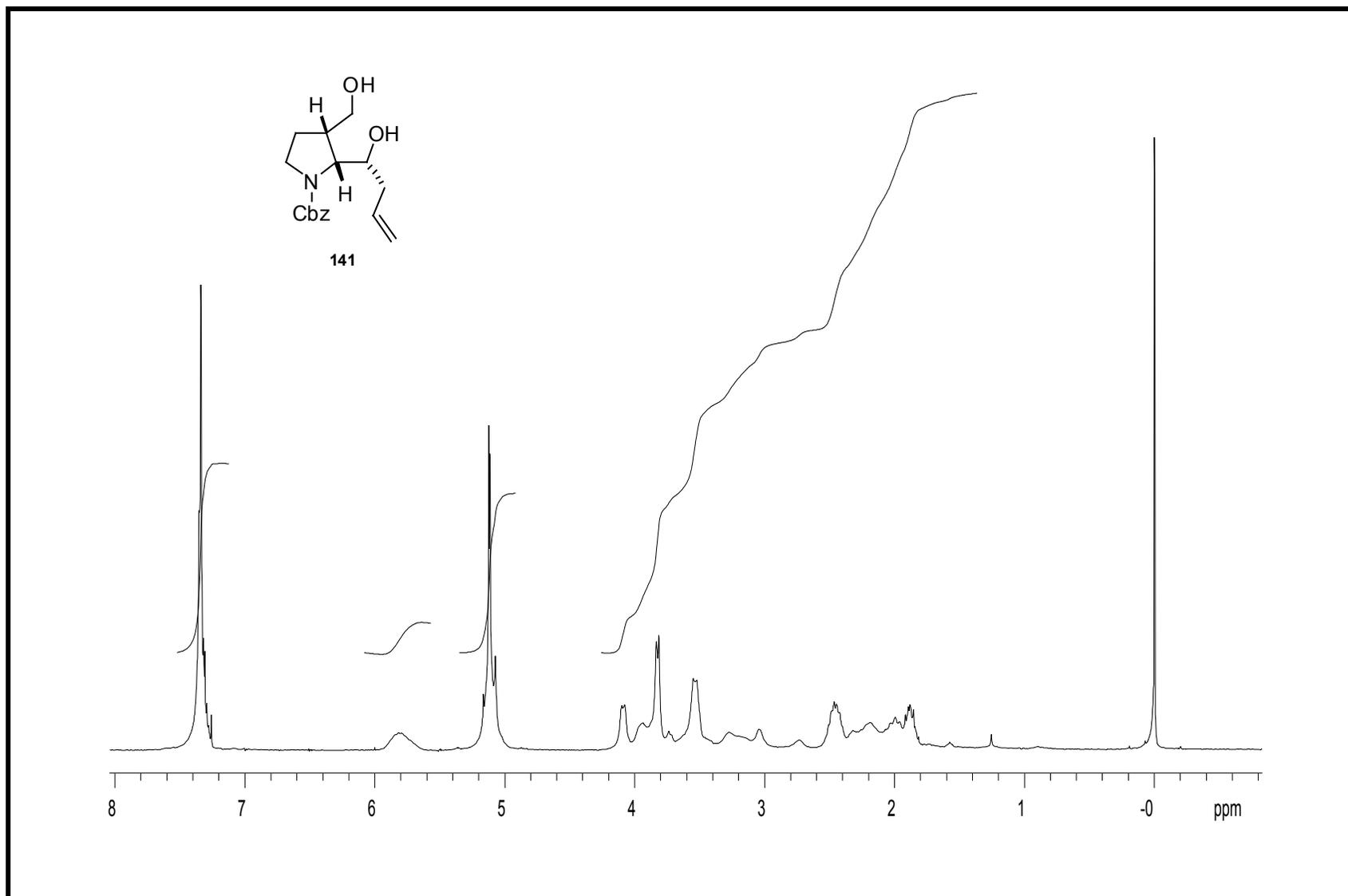
Espectro 91: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **140**.



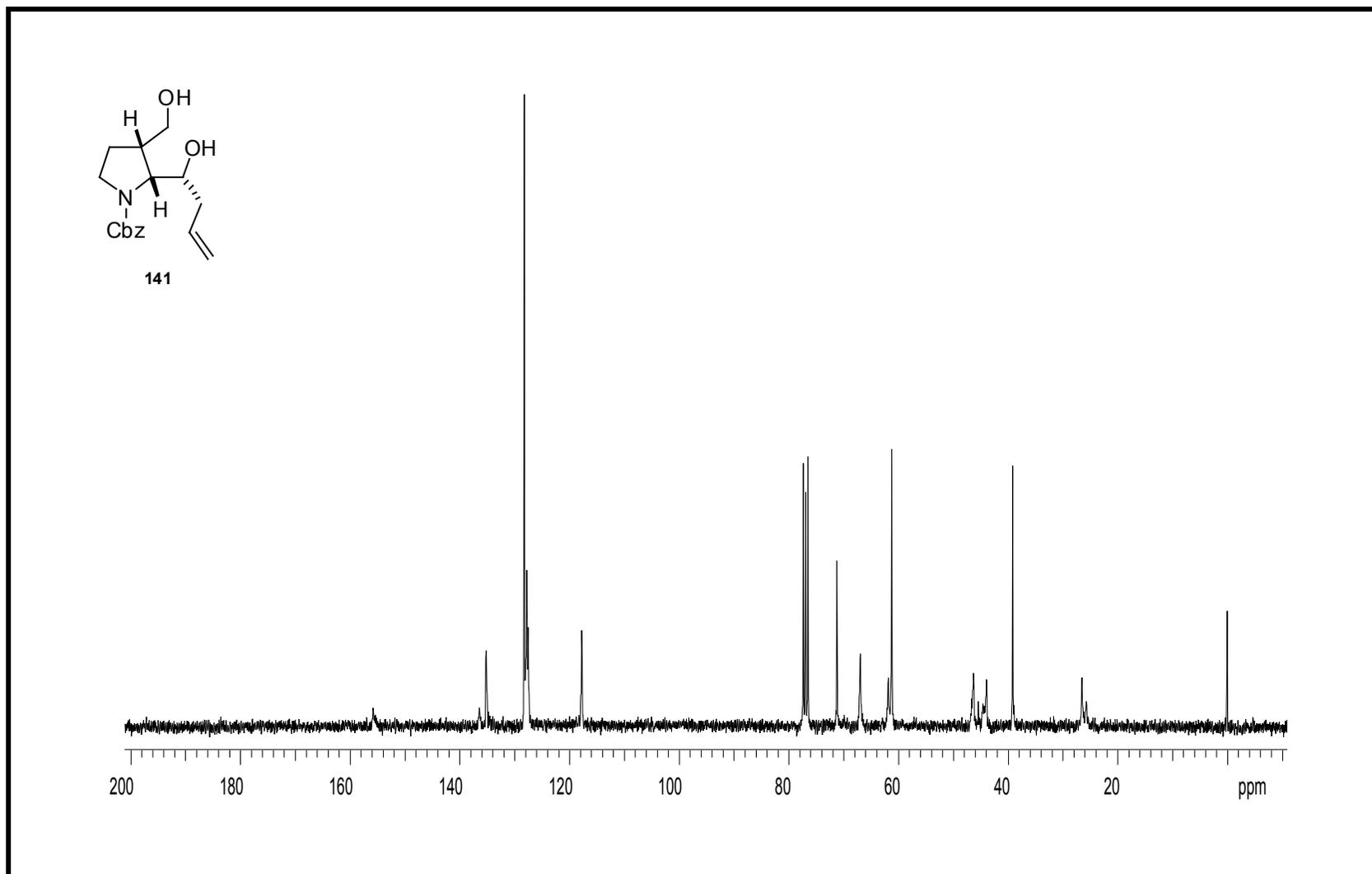
Espectro 92: Espectro de infravermelho do composto 140.



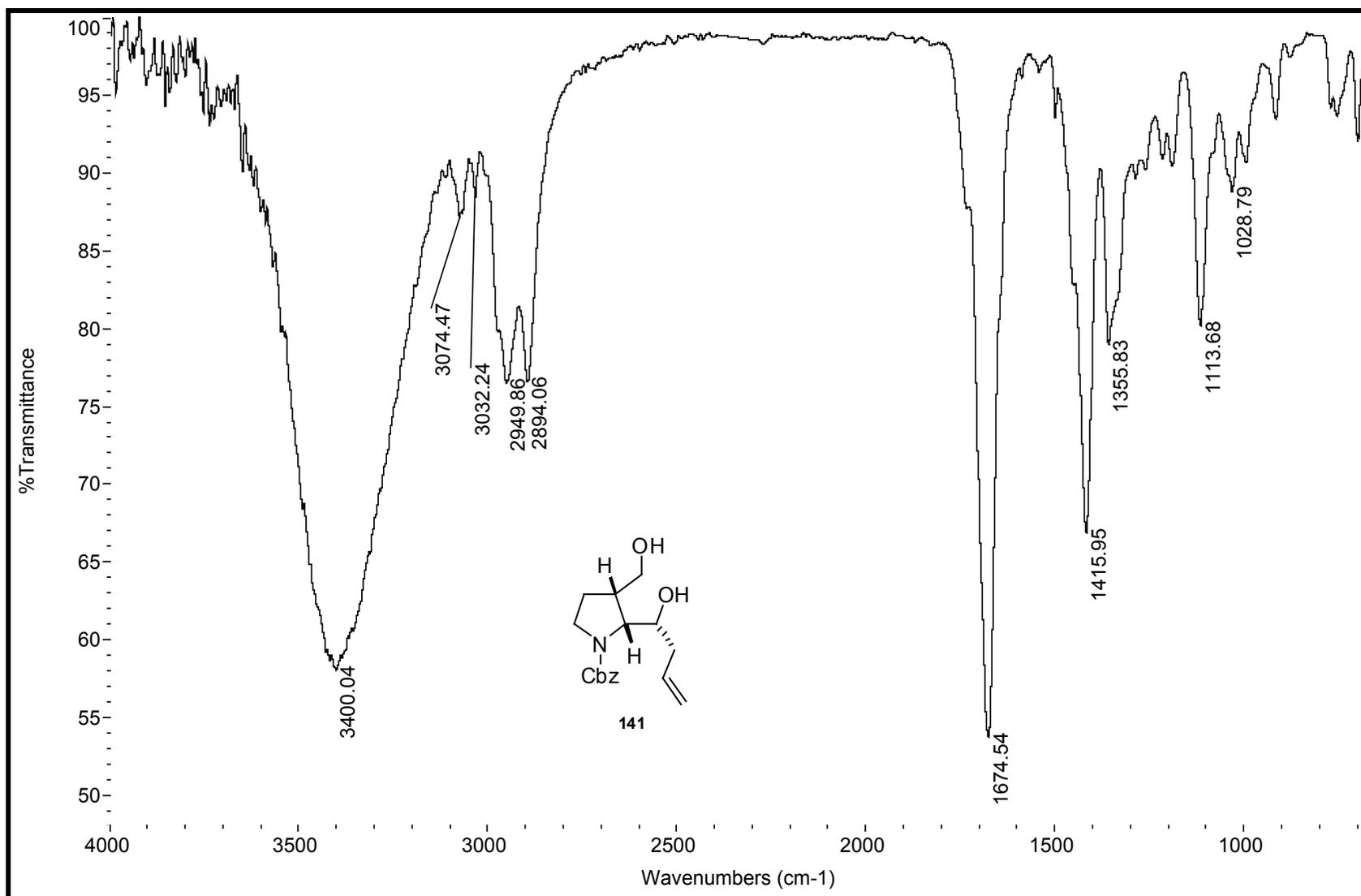
Espectro 93. Espectro de ES-ESI do composto **140**.



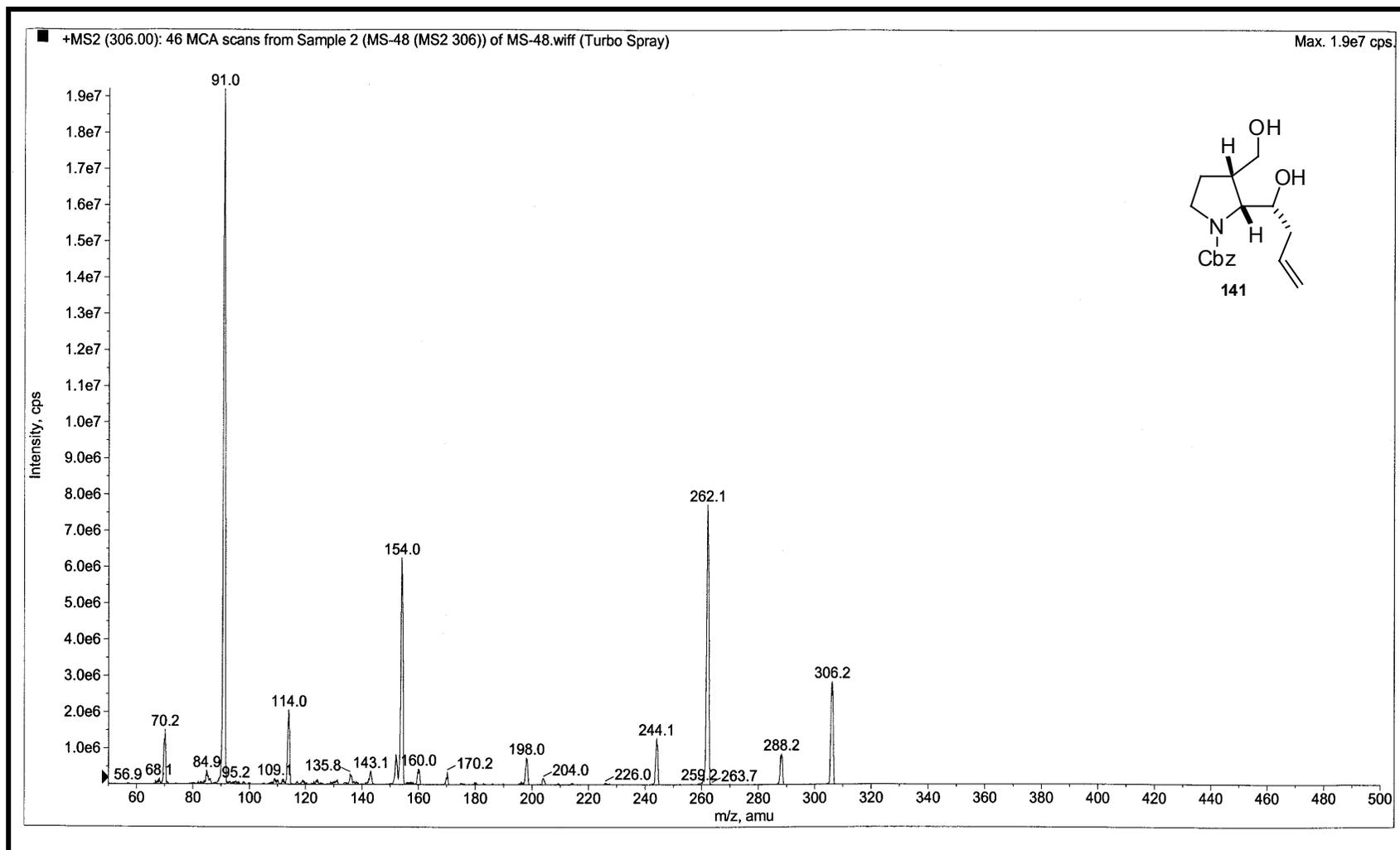
Espectro 94: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **141**.



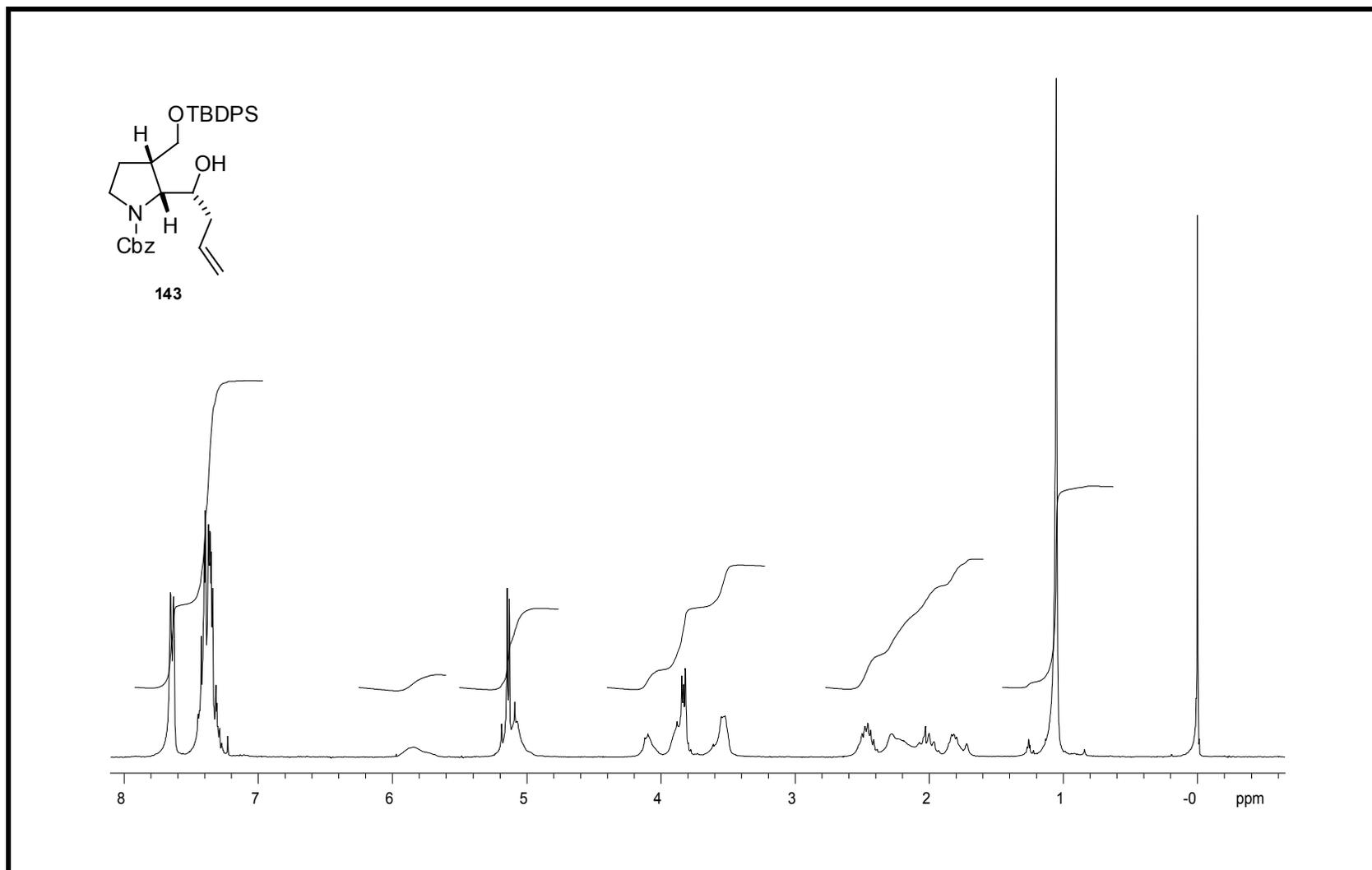
Espectro 95: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **141**.



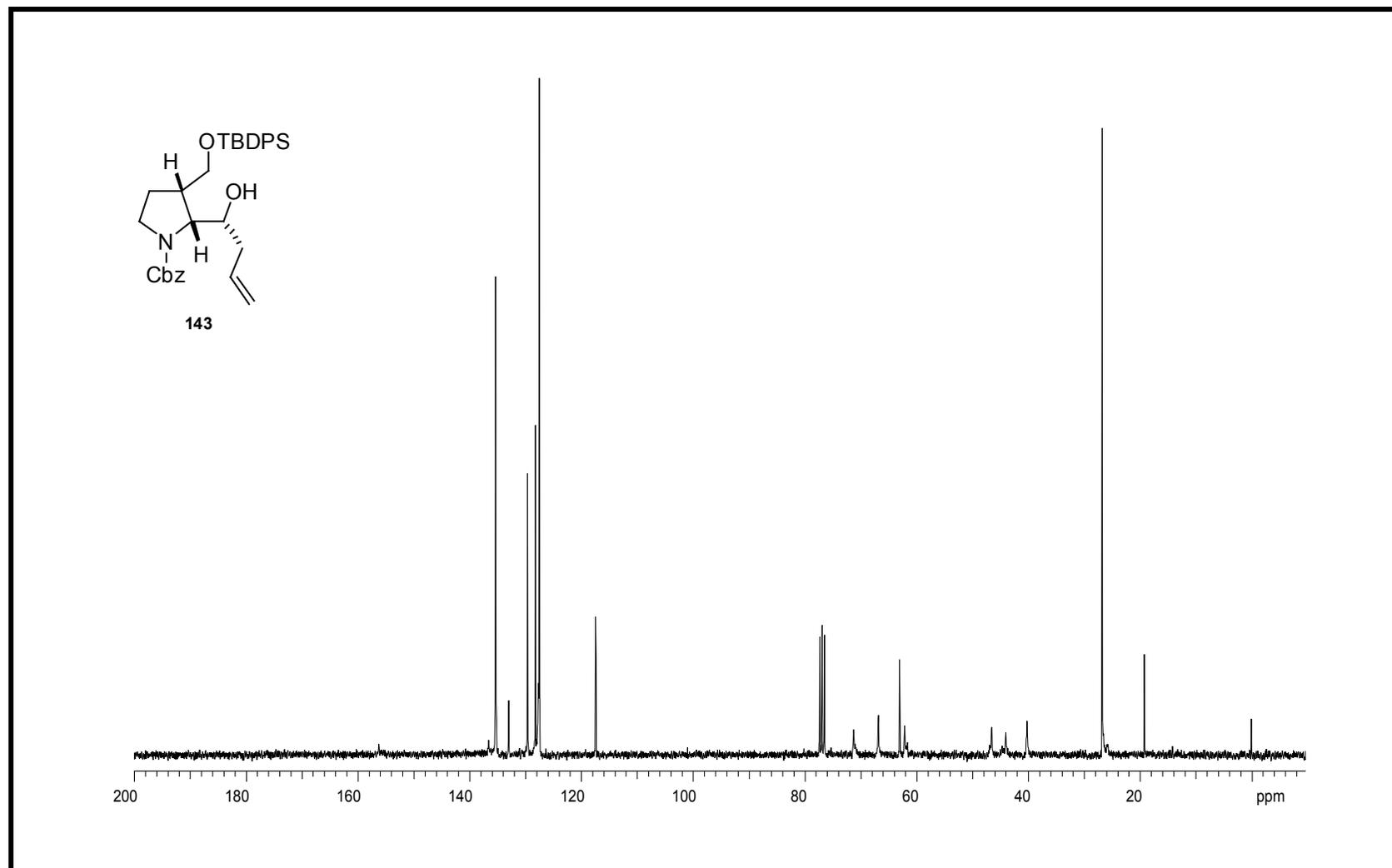
Espectro 96: Espectro de infravermelho do composto **141**.



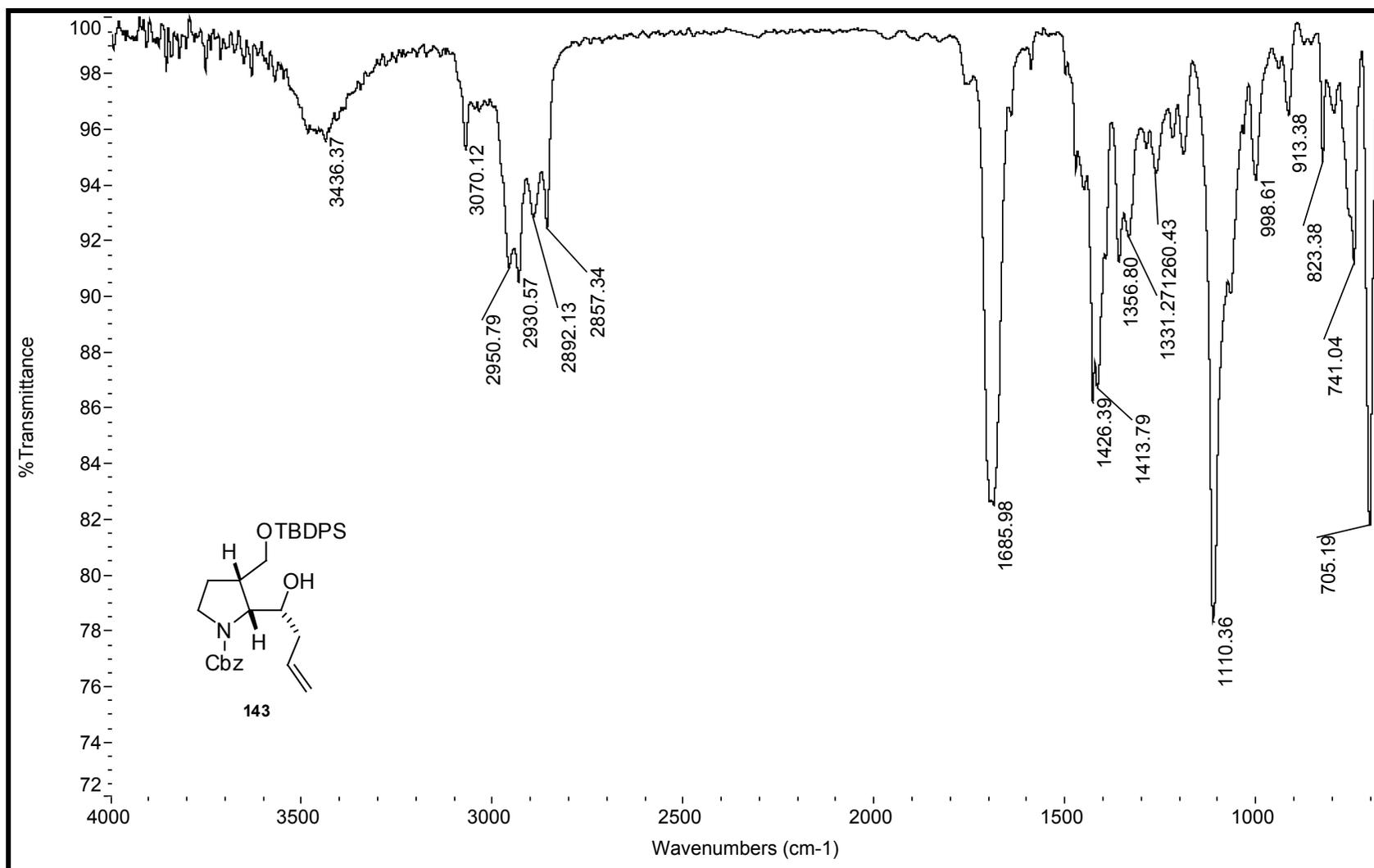
Espectro 97. Espectro de ES-ESI do composto **141**.



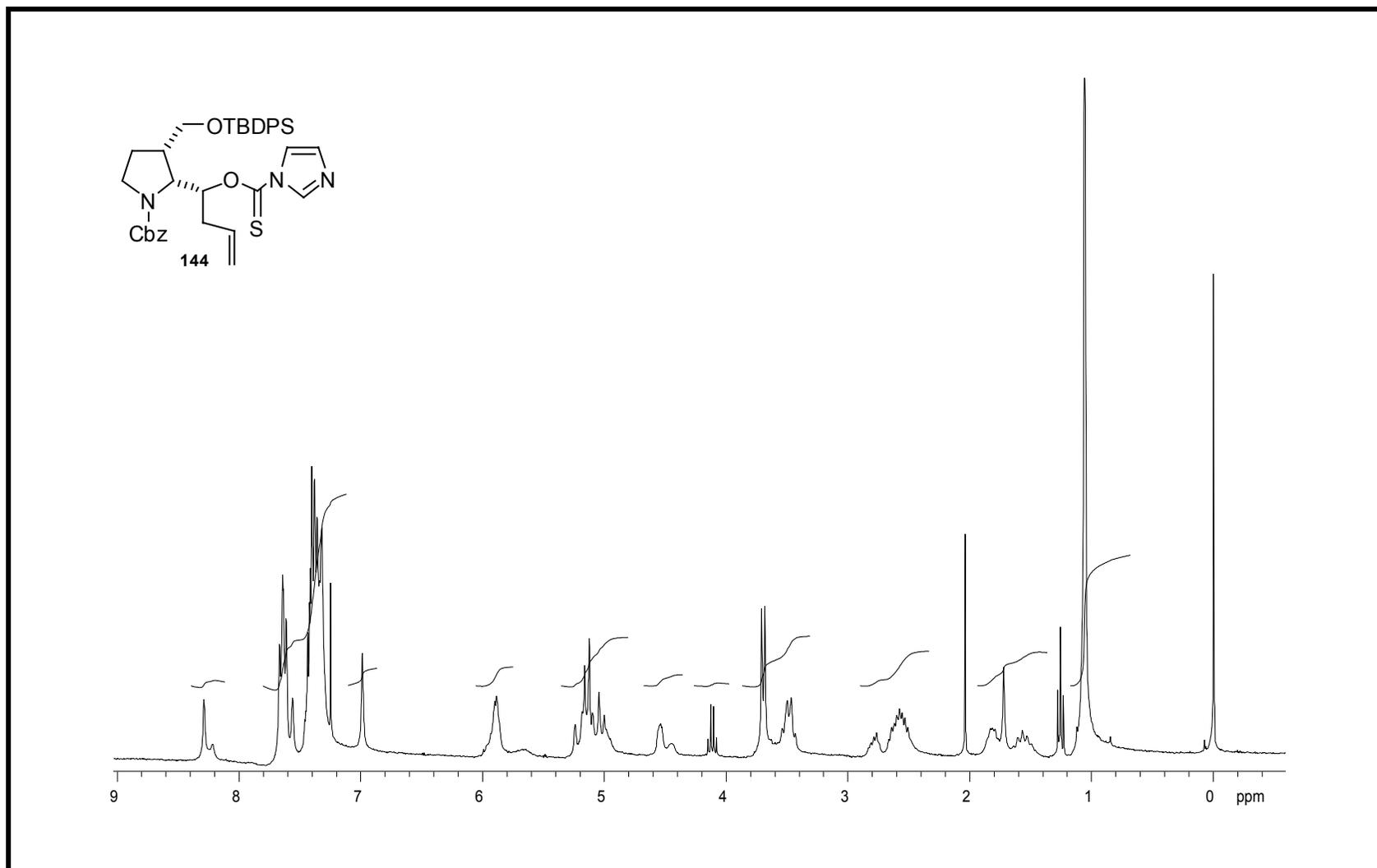
Espectro 98: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **143**.



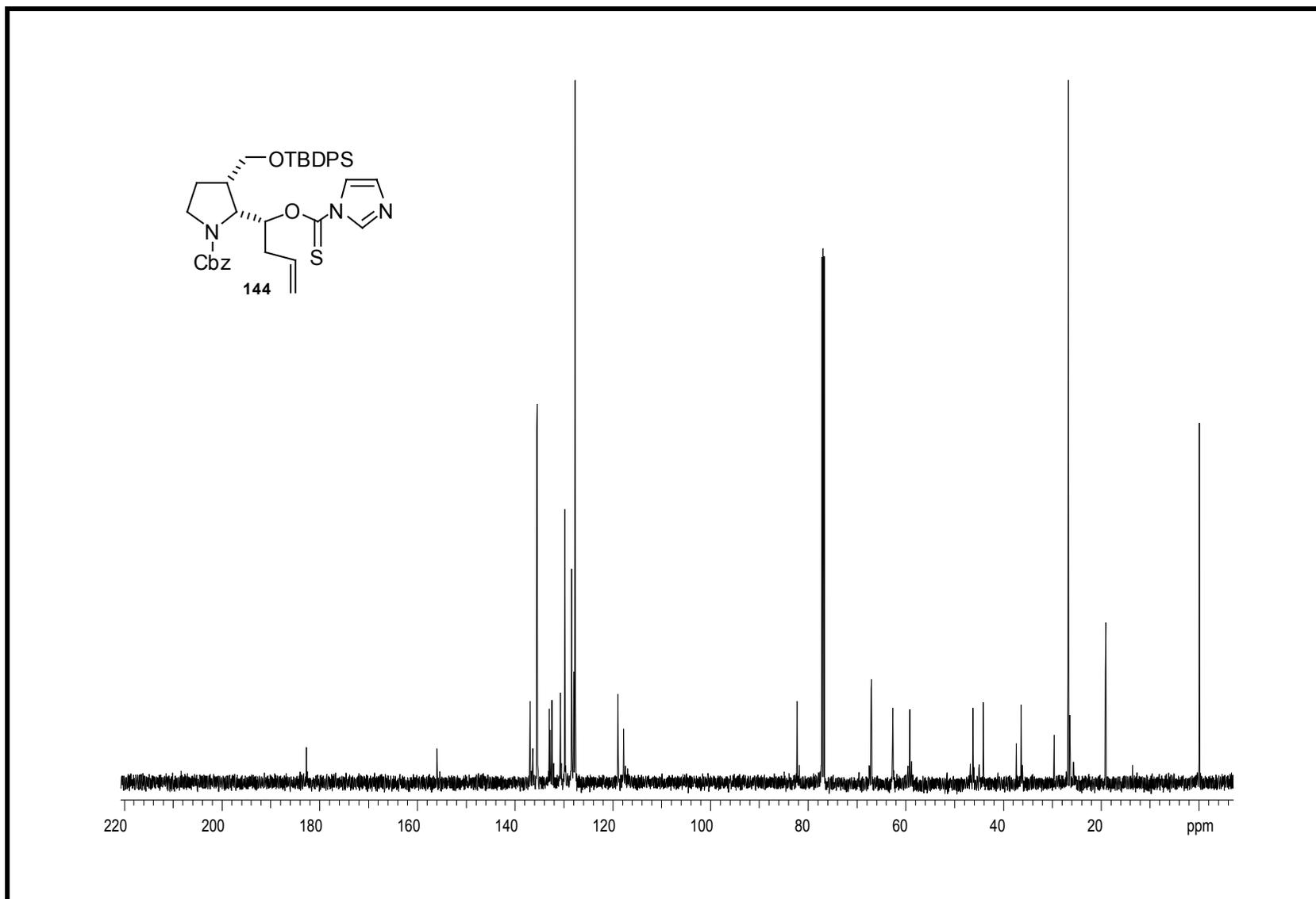
Espectro 99: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **143**.



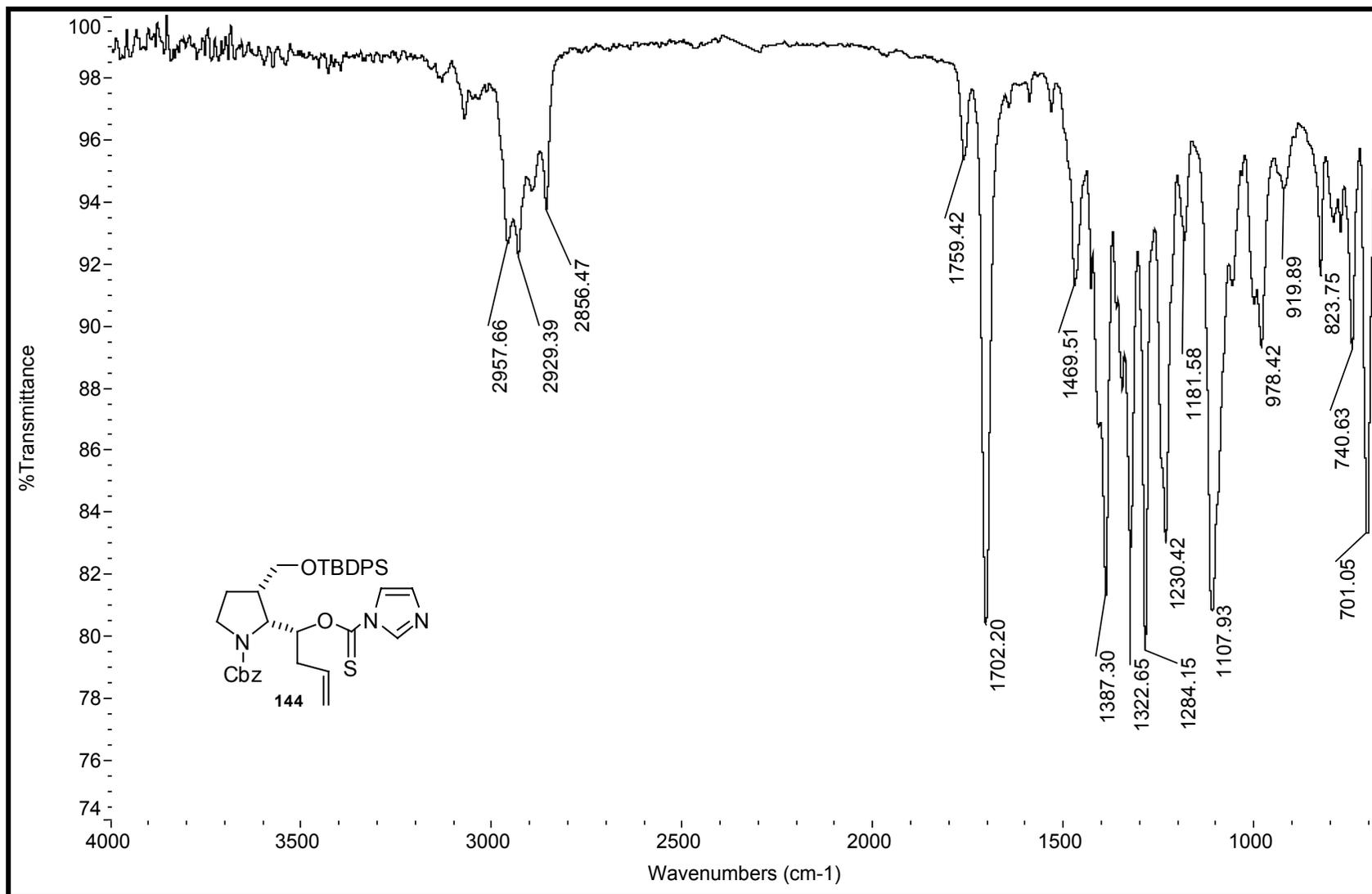
Espectro 100: Espectro de infravermelho do composto 143.



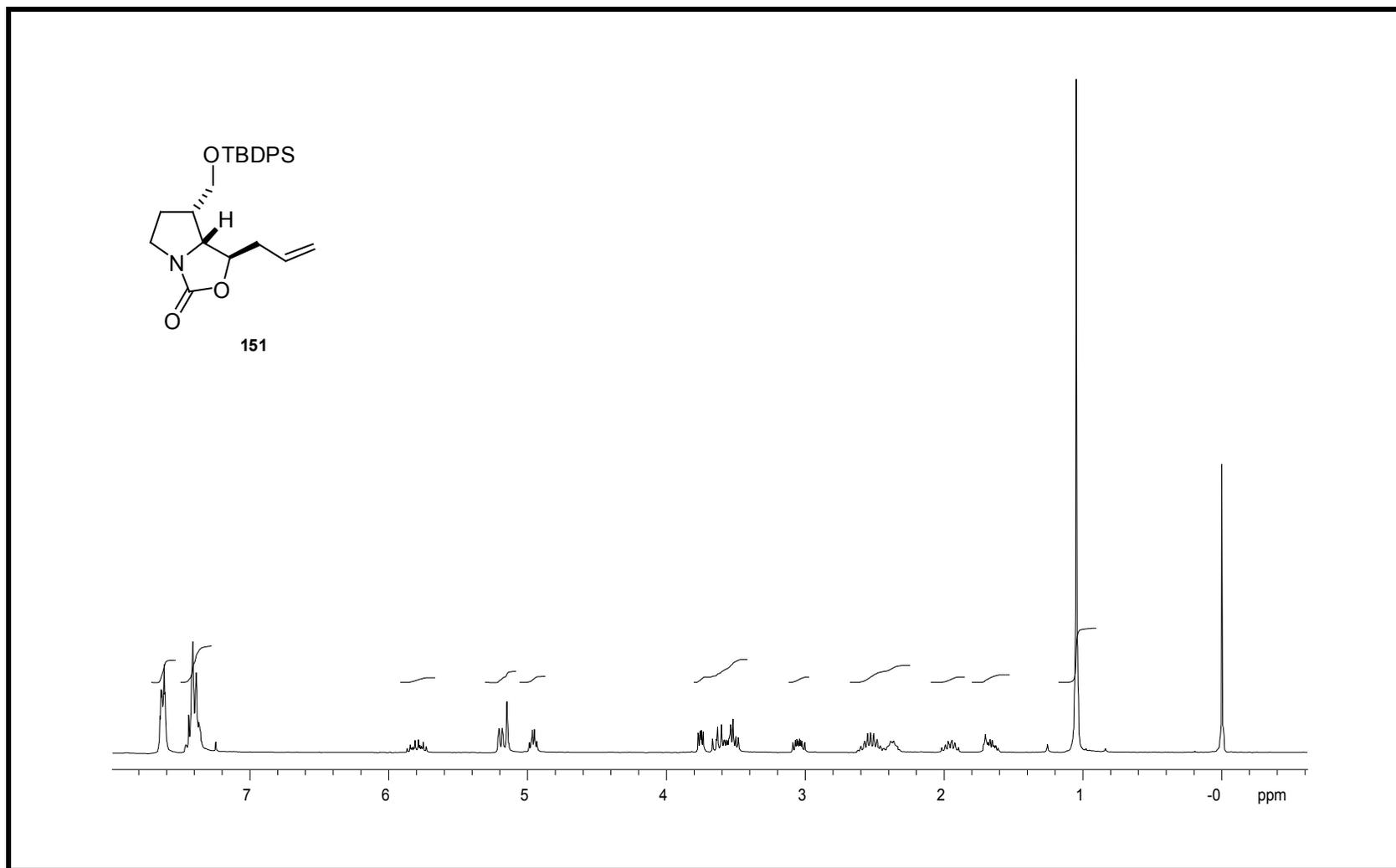
Espectro 101: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto 144.



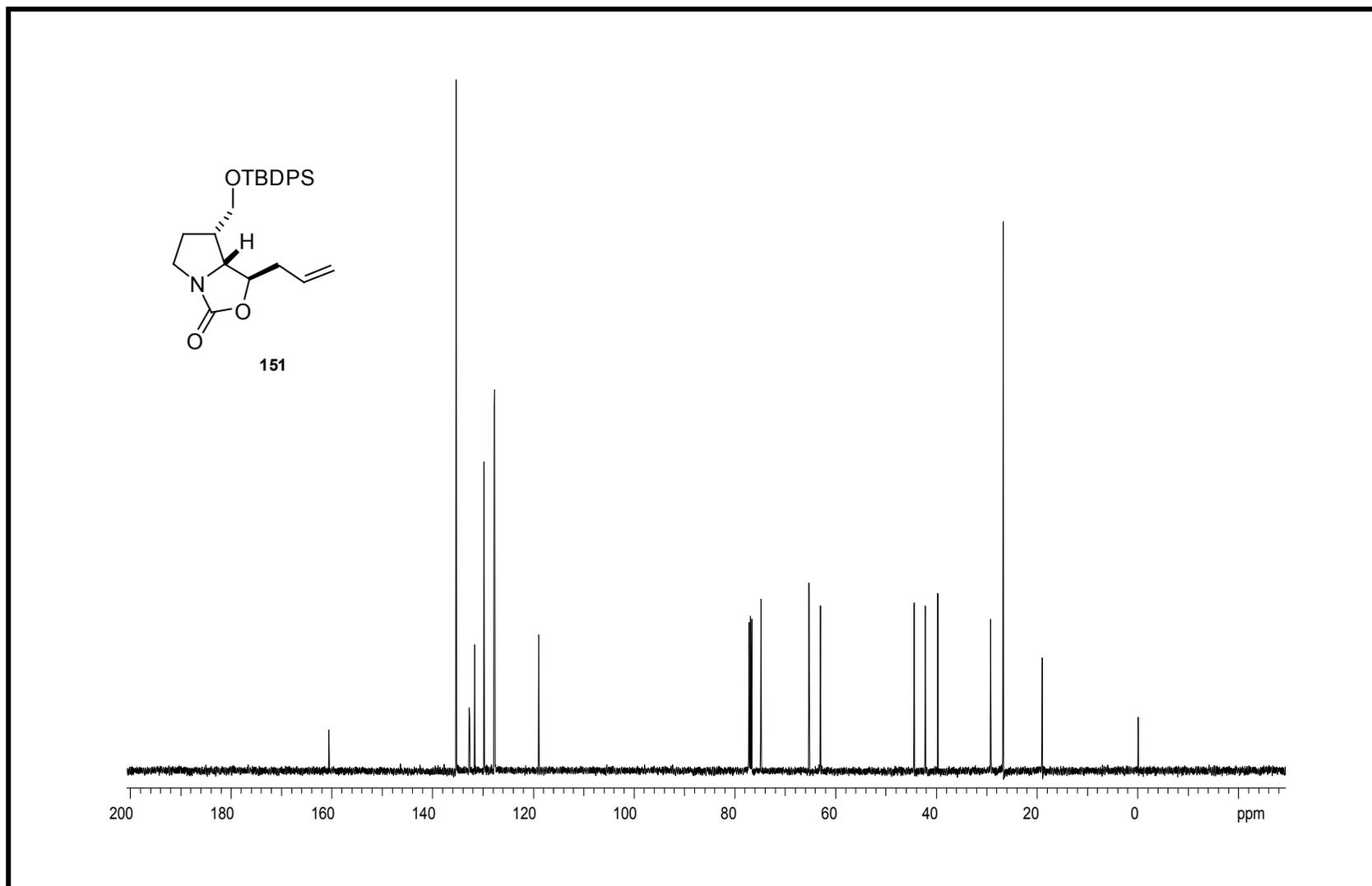
Espectro 102: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **144**.



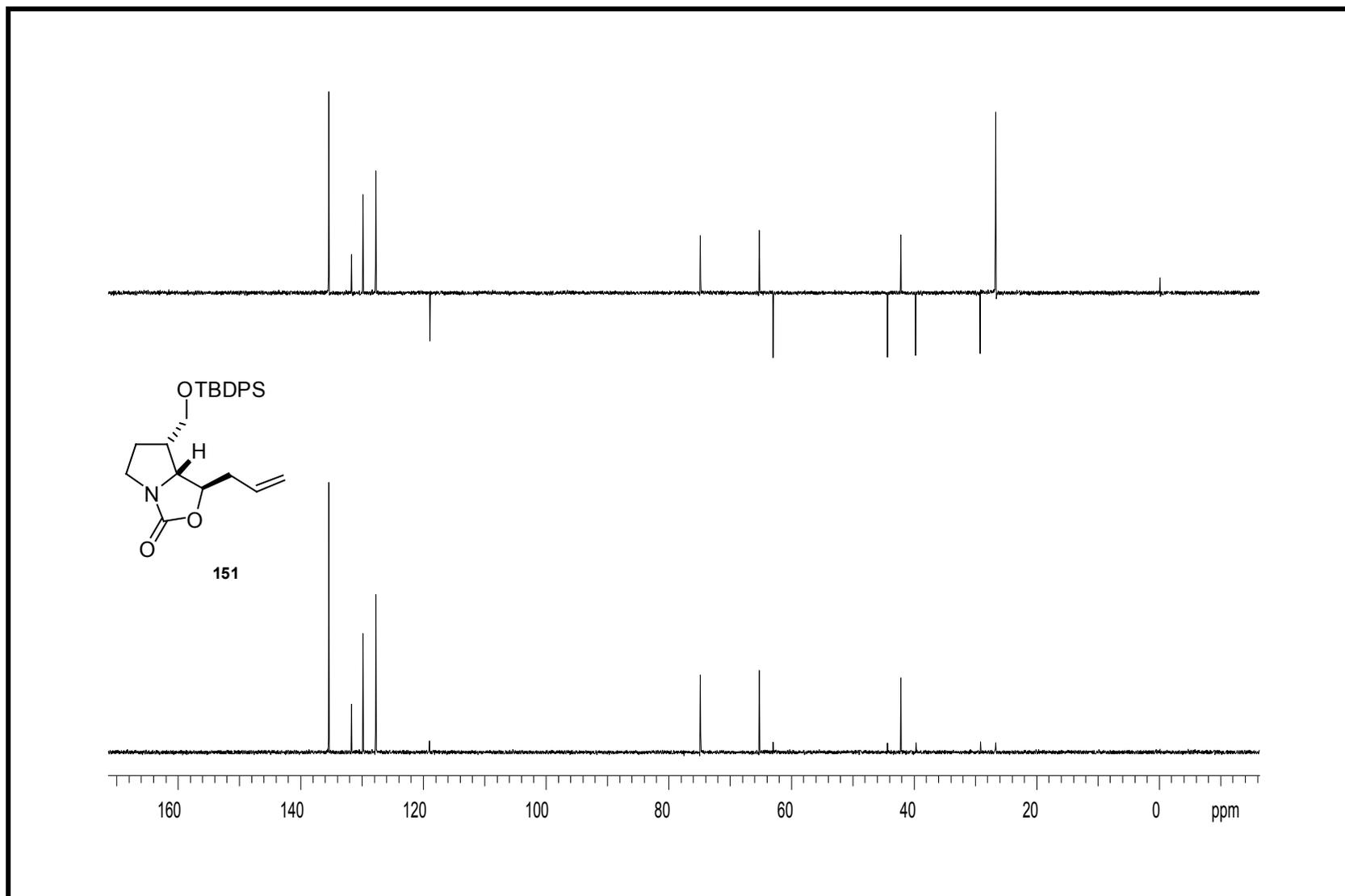
Espectro 103: Espectro de infravermelho do composto 144.



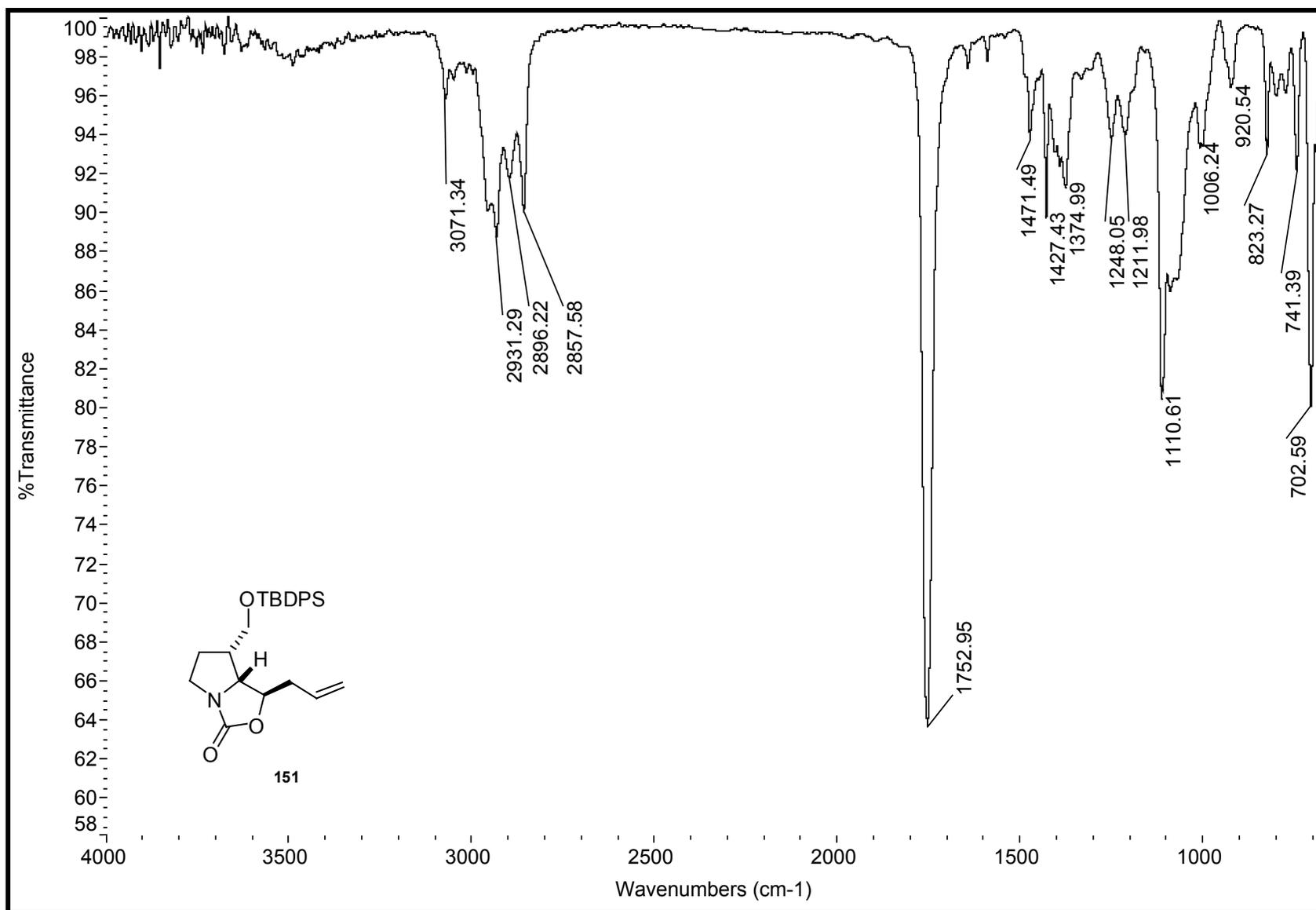
Espectro 104: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **151**.



Espectro 105: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **151**.



Espectro 106: Espectro de Dept (75 MHz, CDCl_3 , t.a.) do composto **151**.



Espectro 107: Espectro de infravermelho do composto 151.