

### **BRUNO VINICIUS MOTTA TEODORO**

### SÍNTESE DE NÚCLEOS INDOLIZIDÍNICOS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA A DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

CAMPINAS 2014



### UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

### **BRUNO VINICIUS MOTTA TEODORO**

### SÍNTESE DE NÚCLEOS INDOLIZIDÍNICOS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA A DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

**ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO** 

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR BRUNO VINICIUS MOTTA TEODORO, E ORIENTADA PELO PROF.DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS 2014 Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas Biblioteca do Instituto de Química Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

Teodoro, Bruno Vinicius Motta, 1985-Síntese de núcleos indolizidínicos a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Avaliação de uma metodologia para a dessimetrização de adutos de Morita-Baylis-Hillman / Bruno Vinicius Motta Teodoro. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.
Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
1. Morita-Baylis-Hillman. 2. Indolizidinas. 3. Dessimetrização. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Synthesis of indolizidine cores from Morita-Baylis-Hillman adducts. Evaluation of a methodology for desymmetrization of Morita-Baylis-Hillman adducts Palavras-chave em inglês: Morita-Baylis-Hillman Indolizidines Desymmetrization Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica Banca examinadora: Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador] Silvio do Desterro Cunha Igor Dias Jurberg Data de defesa: 20-05-2014 Programa de Pós-Graduação: Química

Dedico esta dissertação à minha família (Lucas, Renata, Nilza, Moacir e Diogo) por todo apoio e companheirismo dado durante a minha trajetória.

# Agradecimentos

À toda minha família pelo apoio incondicional, pois não chegaria até aqui sem eles;

Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Fernando Coelho, por me aceitar em seu grupo de pesquisa e por confiar em meu trabalho, além de ter tido fundamental contribuição para o meu desenvolvimento científico;

À todos os colegas que fazem ou fizeram parte do laboratório: Manoel, André Vargas, André Capretz, Kristerson, Daniara, José Tiago, Lucimara, João, Marília, Hamid, Juliana, Bruno Guidotti, Bruno Vilachã, Érica, Tiago, Luís, Nilton, Laís, Lucas, Rosi, Nathan, Douglas, Ralph e aos demais colegas de outros grupos: Rodrigo e Danilo pelos excelentes momentos de descontração durante estes 2 anos de trabalho;

Aos demais colegas dos laboratórios dos Prof.(s) Carlos Roque e Ronaldo Pilli pela troca de informações e empréstimos de reagentes;

Ao doutorando José Tiago pelo auxílio dado no trabalho das indolizidinas, além das excelentes discussões de química que tínhamos;

Aos técnicos Edson e Carol pelo apoio dado no laboratório;

Aos professores Igor Jurberg e Cátia Megiatto pelas contribuições no exame de qualificação deste trabalho;

Aos técnicos e funcionários do IQ-UNICAMP;

À CNPq pela bolsa concedida.

# **Bruno Vinicius Motta Teodoro**

### 1. Formação Acadêmica

- 2012-2014 Mestrado em Química. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP Título: Síntese de núcleos indolizidínicos a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Avaliação de uma metodologia para a dessimetrização de adutos de Morita-Baylis-Hillman Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
- 2007-2011 Graduação em Bacharelado em Química. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP Título: Síntese de uma supermolécula derivada de clusters trinucleares de crômio e rutênio. Orientador: André Luiz Barboza Formiga Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

### 2. Prêmios

2010 Prêmio INOVA UNICAMP de Iniciação à Inovação, Agência de Inovação da UNICAMP

### 3. Participação em eventos

2010	XVIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp,
2011	Campinas, SP, Brasil 34 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química,
2011	Florianópolis, SC, Brasil XIX Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamo
2011	Campinas, SP, Brasil
2012	XX Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, Campinas, SP, Brasil
2012	3rd Brazil-Spain Workshop on Organic Chemistry, Campinas, SP, Brasil
2013	15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Campos do Jordão, SP, Brasil.

### 4. Resumos publicados em anais de eventos

- B. V. M. TEODORO, J. T. M. Correia, F. Coelho, An expeditious approach to tetrahydroindolizines from Morita-Baylis-Hillman Adducts (14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2013, Campos do Jordão).
- B. V. M. TEODORO, A. L. B. Formiga, Síntese de complexos trinucleares de crômio assimétricos (XX Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, 2012, Campinas).
- B. V. M. TEODORO, A. L. B. Formiga, Síntese de uma Supermolécula Derivada de Clusters Trinucleares de Crômio e Rutênio (XIX Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, 2011, Campinas).
- B. V. M. TEODORO, A. L. B. Formiga, Nova Rota de Síntese e Caracterização por ESI-MS/MS de Complexos Trinucleares de Crômio (34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis)
- B. V. M. TEODORO, A. L. B. Formiga, Síntese de uma Supermolécula Derivada de Clusters Trinucleares de Crômio e Rutênio (34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis)
- B. V. M. TEODORO, A. L. B. Formiga, Nova rota de síntese para obtenção de precursores de supermoléculas (XVIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, 2010, Campinas).

### Resumo

## SÍNTESE DE NÚCLEOS INDOLIZIDÍNICOS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA A DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.

Esta dissertação de mestrado está dividida em duas partes. Na primeira parte descrevemos os resultados obtidos na síntese de núcleos indolizidínicos, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Na segunda parte, descrevemos os resultados obtidos na avaliação de uma reação de dessimetrização de adutos de MBH. Os núcleos indolizidínicos representam um padrão estrutural de grande interesse sintético, pois existem inúmeros alcaloides, com atividade biológica pronunciada, que contêm este núcleo. A metodologia desenvolvida nesse trabalho permite a preparação de núcleos indolizidínicos, a partir de adutos de MBH, em duas etapas. Assim, uma reação de ciclização intramolecular de um aduto, gera indolizinas que, após uma reação de hidrogenação total, conduz as indolizidinas. A rota desenvolvida é rápida, simples, eficiente e estereosseletiva. Os rendimentos globais variaram de 43 a 55%. Os excessos diastereoisoméricos obtidos variaram entre 68 e 86%, em favor do isômero cis. Nesta parte do trabalho avaliamos também um procedimento para preparar tetraidroindolizinas, a partir da hidrogenação parcial das indolizinas. Usando a mesma estratégia, descrevemos a preparação de tetraidroindolizinas com rendimentos que variaram entre 40-93%. Na segunda parte desse trabalho avaliamos uma alternativa de dessimetrização de adutos de MBH. A redução de  $\beta$ -ceto- $\alpha$ -metileno-ésteres, obtidos a partir de uma reação de oxidação de adutos de MBH racêmicos, nos permite acessar a esses adutos em suas formas enantiomericamente puras. Após realizar uma triagem de catalisadores de redução assimétrica, a melhor condição encontrada nos forneceu o aduto de MBH enantioenrriquecidos, com um rendimento de 25% e um excesso enantiomérico de 68%, utilizando o catalisador CBS. A partir deste dado, outros estudos poderão ser realizados visando verificar a generalidade do método desenvolvido.

### Abstract

## SYNTHESIS OF INDOLIZIDINE CORES FROM MORITA-BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS. EVALUATION OF A METHODOLOGY FOR DESYMMETRIZATION OF MORITA-BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS.

This work is divided in two parts. In the first part, we described the development of a strategy for preparing indolizidine skeletons starting from Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts. In the second part, the preliminary results of study for the desymmetrization of MBH adducts is reported. The indolizidine core is a structural pattern of great synthetic interest since it's present in the structure of several alkaloids with remarkable biological activity. The two-step methodology developed in this work allowed the efficient preparation of indolizidine nucleus from MBH adducts. Thus, an intramolecular cyclization reaction of MBH adducts derived from 2-pyridine-carboxaldehyde followed by platinum mediated hydrogenation affords the indolizidines in good overall yield. The developed methodology is simple, fast and stereoselective. The overall yields ranged from 43 and 55% and the diastereoisomeric excesses obtained ranged from 68 to 86%, in favor of the cis isomer. The partial hydrogenation of the indolizines allowed the preparation of tetrahydroindolizines. Thus, using the same strategy, we also described the preparation of tetrahydroindolizines with yields ranging from 40-93 %.

In the second part of this work we described the preliminary results of an evaluation of an alternative desymmetrization strategy of MBH adducts. The reduction of  $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylene esters obtained from an oxidation of racemic MBH adducts could allow us to access these adducts in their enantiomerically pure forms. A screening of asymmetric reduction catalysts showed us that the CBS catalyst provided the best condition. An enantioenriched MBH adduct was obtained in 25% yield and 68% enantiomeric excess. This result will stimulate new studies in order to check the scope of this method.

XV

# SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS	xix
LISTA DE FIGURAS	xxi
LISTA DE TABELAS	xxv
<b>1. PREPARAÇÃO DE NÚCLEOS INDOLIZIDÍNICOS A PARTIR</b>	DE
ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	1
1.1. Introdução	1
1.1.1. O termo Alcaloide	1
1.1.2. Indolizidinas	3
1.1.3. Tetraidroindolizinas	6
1.2. Objetivos	9
1.3. Proposta	9
1.4. Precedentes da literatura	10
1.5. Metodología sintética	13
1.5.1. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	13
1.5.2. Reação de Hidrogenação catalítica	20
1.6. Resultados e Discussoes	23
1.6.1. Preparação dos adulos	23
1.0.2. FTEPATAÇÃO DAS INDUNZINAS	20 10
1.9 Efeitos eletrônicos	40 54
1 10 Conclusão	56
1.10. Conclusão	56
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas</li> <li>2 ΔVΔLΙΔCÃO DE LIMA METODOLOGIA PABA</li> </ul>	56 57
<ol> <li>1.10. Conclusão</li></ol>	56 57 <b>A</b>
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas</li></ul>	56 57 A IAN
<ul> <li>1.10. Conclusão</li></ul>	56 57 A IAN 60
<ol> <li>Conclusão</li> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas</li> <li><b>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA</b></li> <li><b>DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</b></li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2 Proposta</li> </ol>	56 57 A IAN 60 60
<ul> <li>1.10. Conclusão</li></ul>	56 57 A IAN 60 60 65
<ul> <li>1.10. Conclusão</li></ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas</li> <li>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLN</li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> </ul>	56 57 <b>A</b> <b>IAN</b> 60 60 65 66 67 67
<ul> <li>1.10. Conclusão</li></ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 65 65 67 67 68
<ul> <li>1.10. Conclusão</li></ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67 67 68 84
<ul> <li>1.10. Conclusão</li></ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67 67 67 68 84 85
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas.</li> <li>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> <li>2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva</li> <li>2.5. Conclusão</li> <li>2.6. Perspectivas.</li> </ul> 3. PARTE EXPERIMENTAL	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 65 66 67 67 68 84 85 86
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas</li> <li><b>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA</b></li> <li><b>DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</b></li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> <li>2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva</li> <li>2.5. Conclusão</li> <li>2.6. Perspectivas</li> <li><b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b></li> <li>3.1. Considerações Gerais</li> </ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67 67 67 68 84 85 86
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas.</li> <li><b>2.</b> AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> <li>2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva</li> <li>2.5. Conclusão</li> <li>2.6. Perspectivas.</li> </ul> <b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b> <ul> <li>3.1. Considerações Gerais</li> <li>3.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectrais</li> </ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67 68 84 85 86 86 87
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas</li> <li><b>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA</b></li> <li><b>DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</b></li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> <li>2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva</li> <li>2.5. Conclusão</li> <li>2.6. Perspectivas</li> <li><b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b></li> <li>3.1. Considerações Gerais</li> <li>3.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectrais</li> <li>3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos adutos de MBH</li> </ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67 68 87 85 86 87 87 87
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas.</li> <li>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> <li>2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva</li> <li>2.5. Conclusão</li> <li>2.6. Perspectivas.</li> <li>3. PARTE EXPERIMENTAL</li> <li>3.1. Considerações Gerais</li> <li>3.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectrais</li> <li>3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos adutos de MBH</li> <li>3.2.2. Procedimento geral para a preparação das indolizinas</li> </ul>	56 57 <b>A</b> <b>1AN</b> 60 60 65 66 67 67 68 84 85 86 87 87 91
<ul> <li>1.10. Conclusão</li> <li>1.11. Perspectivas.</li> <li>2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLM</li> <li>2.1. Introdução</li> <li>2.2. Proposta</li> <li>2.3. Objetivos</li> <li>2.4. Resultados e discussão</li> <li>2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH</li> <li>2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva</li> <li>2.5. Conclusão</li> <li>2.6. Perspectivas.</li> <li>3. PARTE EXPERIMENTAL</li> <li>3.1. Considerações Gerais</li> <li>3.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectrais</li> <li>3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos adutos de MBH</li> <li>3.2.3. Preparação do 1-(Indolizin-2-il)etan-1-ona (52m)</li> </ul>	56 57 <b>A</b> <b>IAN</b> 60 60 65 66 67 68 85 84 85 86 87 87 91 96

3.2.5. Preparação da Indolizin-2-ilmetanol (520)	
3.2.6. Procedimento geral para a hidrogenação parcial das	indolizinas98
3.2.7. Procedimento geral para a hidrogenação total das in	dolizinas103
3.2.8. Preparação da Indolizin-2-ilmetanol (54f)	
3.2.9. Preparação da 2-benzoilprop-2-enoato de metila (80	)
3.2.10. Redução utilizando CBS	
4. ESPECTROS SELECIONADOS	108

# LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Análise retrossintética para a obtenção das indolizidinas	9
Esquema 2. Hidrogenação utilizando complexo de rênio	10
Esquema 3. Hidrogenação relatada por Gevorgyan	11
Esquema 4. Hidrogenação relatada por Yus.	11
Esquema 5. Metodologia desenvolvida por Soldatenkov	12
Esquema 6. Esquema geral das metodologias patenteadas	12
Esquema 7. Metodologia desenvolvida por Glorius para hidrogenação parcial d	le
indolizinas.	13
Esquema 8. Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman	13
Esquema 9. Moléculas sintetizadas em nosso laboratório	15
Esquema 10. Primeira proposta mecanística da reação de MBH	16
Esquema 11. Proposta mais recente para o mecanismo de MBH	18
Esquema 13. Esquema geral da reação de hidrogenação catalítica	20
Esquema 14. Primeiro teste de hidrogenação assimétrica	21
Esquema 15. Etapa chave para a síntese da L-DOPA	22
Esquema 16. Preparação dos núcleos carbapenema	23
Esquema 17. Ligação de hidrogênio intramolecular observadas nos adutos de	
MBH	26
Esquema 18. Metodologia desenvolvida por Bode	28
Esquema 19. Proposta mecanística para a metodologia desenvolvida por Bode	<u>د</u>
	29
Esquema 20. Metodologia desenvolvida por Batra utilizando adutos de MBH	_0
derivados de acrilatos	29
Esquema 21. Metodologia desenvolvida por Batra utilizando adutos de MBH	_•
derivados de 2-ciclohexenona ou ciclopentenona	30
Esquema 22. Proposta mecanística para a metodologia desenvolvida por Batra	а.
	30
Esquema 23. Metodologia descrita por Batra	31
Esquema 24. Metodologia desenvolvida por Vasconcellos	31
Esquema 25. Metodologia desenvolvida por Basavajah utilizando aldeídos	32
Esquema 26 Metodologia desenvolvida por Basavajah utilizando cetonas e	
metilvinilcetona	32
Esquema 27 Metodologia desenvolvida por Basavajah utilizando cetonas e 2-	02
ciclohexenona	33
Esquema 28. Proposta mecanística para a metodologia desenvolvida por	00
Basavaiah	33
Esquema 29 Mecanismo da alquilação de Friedel-Crafts	34
Esquema 30 Mecanismo da reação de Appel	36
Esquema 31 Preparação da indolizina <b>52m</b>	39
Esquema 32 Prenaração da indolizina <b>52n</b>	39
Esquema 33 Mecanismo da reação de hidrogenação	<u>Δ1</u>
Esquerna oo. Meeanismo da reação de murogenação	-

Esquema 34. pares de	Conformação favorável para que ocorra a deslocalização dos elétrons do nitrogênio	49
Esquema 35.	Proposta de intermediário reativo para ocorrer a hidrogenação to	tal 54
Esquema 36.	Hidrogenação total mediada por Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	55
Esquema 37. tetraidroi	Resultados obtidos para a preparação das indolizidinas e ndolizidinas	56
Esquema 38.	Primeira proposta para a síntese dos indolizidinas 167B e 209D.	58
Esquema 39.	Segunda proposta para a síntese dos indolizidinas 167B e 209D.	50
Esquema 40	Metodologia desenvolvida por Barrett	61
Esquema 41	Metodologia desenvolvida por Schaus	61
Esquema 42	Metodologia desenvolvida por Batakevama	62
Esquema 43	Metodologia de dessimetrização desenvolvida por Trost	63
Esquema 44	Metodologia de dessimetrização desenvolvida por liana	64
Esquema 45	Mecanismo proposto para a racionalização da metodologia de	01
dessimet	rização	65
Esquema 46.	Síntese de compostos tricarbonílicos vicinais	66
Esquema 47	Bedução assimétrica químiosseletiva de $\alpha$ -ceto- $\beta$ -metileno éstere	20
proposta		67
Esquema 48	Mecanismo de oxidação com IBX	67
Esquema 49.	Preparação do composto 80	68
Esquema 50	Mecanismo para a redução de carbonila utilizando boranas quira	is
Loquonia oo:	modamente para a readção de carbornia dimeardo perarias quira	70
Esquema 51	Bacionalização da redução do α-metilo-β-cetoéster <b>80</b> utilizando	
boranas	nuirais	71
Esquema 52	Possíveis estados de transição da redução promovida pelo BINA	/ -
H		72
Esquema 53.	Racionalização da reação utilizando BINAL-H	73
Esquema 54.	Ciclo catalítico de hidrogenação assimétrica de cetonas	75
Esquema 55.	Racionalização da mistura obtida na reação de hidrogenação	
assimétri	ca de cetonas	76
Esquema 56.	Ciclo catalítico para a reação de transferência de hidrogênio	78
Esquema 57.	Ciclo catalítico proposto para a reducão enantiosseletiva de	-
cetonas i	utilizando CBS	81
Esquema 58.	Racionalização da enantiosseletividade da reação	82
Esquema 59.	Proposta de redução da ligação dupla utilizando borana livre	84

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de alcaloides	2
Figura 2. Alguns esqueletos encontrados nos alcaloides.	3
Figura 3. Numeração dos átomos carbonos em núcleos indolizidínicos	3
Figura 4. Exemplos de alcaloides indolizidínicos	4
Figura 5. Numeração dos átomos carbonos em núcleos tetraidroindolizínicos.	6
Figura 6. Exemplos de alcaloides tetraidroindolizínicos	7
Figura 7. Estrutura do catalisador de Wilkinson	21
Figura 8. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H expandido do composto (+/-) <b>54c</b>	47
Figura 9. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C sem NOE expandido do composto (+/-) 54c	;47
Figura 10. Racionalização da configuração relativa das indolizidinas	50
Figura 11. Espectro de NOESY do composto (+/-) 54d	51
Figura 12. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>52a</b> em CDCl <sub>3</sub> após a adição	de
AcOH	53
Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>52a</b> em CDCI <sub>3</sub> após a adição	de
TFA	53
Figura 14. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>52a</b> em TFA- <i>d</i>	54
Figura 15. Estruturas das indolizidinas 209D (58a) e 167B (58b)	57
Figura 16. Boranas quirais disponíveis comercialmente onde: 81a - Alpino	
Borana e <b>81b</b> - DIP-CI	69
Figura 17. Estrutura do BINAL-H	72
Figura 18. Estrutura do catalisador de hidrogenação assimétrica de cetonas	74
Figura 19. Estrutura do catalisador de transferência de hidrogênio baseado em	1
Ru <sup>2+</sup>	77
Figura 20. Estrutura da oxazaborolidina desenvolvida por Corey	80
Figura 21. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250MHz) do composto <b>30a</b> 1	10
Figura 22. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30a</b> 1	11
Figura 23. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250MHz) do composto <b>30b</b> 1	12
Figura 24. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30b</b> 1	13
Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30c</b> 1	14
Figura 26. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl3 62,5 MHz) do composto <b>30c</b> 1	15
Figura 27. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30d</b> 1	16
Figura 28. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30d</b> 1	17
Figura 29. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30e</b> 1	18
Figura 30. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30e</b> 1	19
Figura 31. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30f</b> 1	20
Figura 32. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30f</b> 1	21
Figura 33. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30g</b> 1	22
Figura 34. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30g</b> 1	23
Figura 35. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30h</b> 1	24
Figura 36. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30h</b> 1	25
Figura 37. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30i</b> 1	26
Figura 38. Espectro de RMN de '°C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30i1	27

Figura 39. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30j</b> <sup>1</sup>	128
Figura 40. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCI <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30j</b> 1	129
Figura 41. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30k</b> 1	130
Figura 42. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30k</b> 1	131
Figura 43. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>301</b> 1	132
Figura 44. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30I</b> 1	133
Figura 45. Espectro de RMN de <sup>1</sup> <sub>1</sub> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>30m</b> 1	134
Figura 46. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>30m</b> 1	135
Figura 47. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52a</b> 1	136
Figura 48. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52a</b> 1	137
Figura 49. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52b</b> 1	138
Figura 50. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52b</b> 1	139
Figura 51. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52c</b> 1	140
Figura 52. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52c</b> 1	141
Figura 53. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52d</b> 1	142
Figura 54. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52d</b> 1	143
Figura 55. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52e</b> 1	144
Figura 56. Espectro de RMN de <sup>1</sup> °C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52e</b> 1	145
Figura 57. Espectro de RMN de 'H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52f</b>	146
Figura 58. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52f</b> 1	147
Figura 59. Espectro de RMN de H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52g</b> 1	148
Figura 60. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52g</b> 1	149
Figura 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup> <sub>1</sub> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52h</b> 1	150
Figura 62. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52h</b> 1	151
Figura 63. Espectro de RMN de <sup>1</sup> <sub>1</sub> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52i</b> 1	152
Figura 64. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52i</b> 1	153
Figura 65. Espectro de RMN de <sup>1</sup> / <sub>1</sub> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52j</b> 1	154
Figura 66. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52j</b> 1	155
Figura 67. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52k</b> 1	156
Figura 68. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52k</b> 1	157
Figura 69. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>521</b> 1	158
Figura 70. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52I</b> 1	159
Figura 71. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52m</b> 1	160
Figura 72. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52m</b> 1	161
Figura 73. Espectro de RMN de <sup>1</sup> <sub>1</sub> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>52n</b> 1	162
Figura 74. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>52n</b> 1	163
Figura 75. Espectro de RMN de $^{+}_{H}$ (DMSO- $d_6$ 250 MHz) do composto <b>520</b> 1	164
Figura 76. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>520</b> 1	165
Figura 77. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>53a</b> 1	166
Figura 78. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>53a</b> 1	167
Figura 79. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>53b</b> 1	168
Figura 80. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>53b</b> 1	169
Figura 81. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>53c</b> 1	170
Figura 82. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>53c</b> 1	171
Figura 83. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>53d</b> 1	172
Figura 84. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto <b>53d</b> 1	173
Figura 85. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> 250 MHz) do composto <b>53e</b> 1	174

Figura 86. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53e**. ..... 175 Figura 88. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53f**. ...... 177 Figura 89. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Acetona- $d_6$  250 MHz) do composto **53g**. 178 Figura 90. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53g**...... 179 Figura 92. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53h**. ..... 181 Figura 94. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53i**. ...... 183 Figura 96. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53**j. ...... 185 Figura 98. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62.5 MHz) do composto **53k**. ..... 187 Figura 100. Espectro de RMN de  $^{13}$ C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **53I**. ..... 189 Figura 101. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **53m**...... 190 Figura 102. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62.5 MHz) do composto **53m**....191 Figura 104. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (CDCl<sub>3</sub> 150 MHz) do composto Figura 106. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto Figura 108. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto Figura 109. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto **54c**. Figura 110. Espectro de RMN de DEPT90 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto 54c.199 Figura 111. Espectro de RMN de COSY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto **54c**....200 Figura 112. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto **54c**. 201 Figura 113. Espectro de RMN de NOESY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto **54c**. 202 Figura 114. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H ( $C_6D_6$  500 MHz) do composto **54d**..........203 Figura 115. Espectro de RMN de  $^{13}$ C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 500 MHz) do composto Figura 116. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54d**. Figura 117. Espectro de RMN de DEPT90 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54d**. Figura 118. Espectro de RMN de HSQC (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54d**...207 Figura 119. Espectro de RMN de COSY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54d**...208 Figura 120. Espectro de RMN de NOESY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54d**. 209 Figura 121. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 500 MHz) do composto **54e**...........210 Figura 122. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54e** 211

Figura 123. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54e**. Figura 124. Espectro de RMN de DEPT90 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54e**.213 Figura 125. Espectro de RMN de HSQC (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54e**...214 Figura 126. Espectro de RMN de COSY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54e**....215 Figura 127. Espectro de RMN de NOESY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54e. 216 Figura 128. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **54f**.......217 Figura 129. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **54f**. .....218 Figura 130. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **52a**, após a adição de AcOH.....219 Figura 131. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **52a**, após a Figura 132. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (TFA-d 250 MHz) do composto **52a**......221 Figura 133. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **80**......222 Figura 134. Espectro de RMN de  ${}^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto **80**. ..... 223 Figura 135. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **84**......224 Figura 136. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62.5 MHz) do composto **84**. ..... 225

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparação dos adutos de MBH	23
Tabela 2. Sinais das porções acrílicas dos adutos de MBH	27
Tabela 3. Avaliando as metodologias de formação da indolizina	34
Tabela 4. Preparação das indolizinas	37
Tabela 5. Resultados dos testes realizados na reação de hidrogenação	40
Tabela 6. Hidrogenação parcial das indolizinas	42
Tabela 7. Hidrogenação total das indolizinas	45
Tabela 8. Resultados da redução utilizando (S)-Me-CBS	83
3	

## **1. PREPARAÇÃO DE NÚCLEOS INDOLIZIDÍNICOS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN**

### 1.1. Introdução

### 1.1.1. O termo Alcaloide

A definição do termo alcaloide não é uma tarefa simples, e ainda causa muitas controvérsias no meio acadêmico.<sup>1</sup> A sua definição veio da necessidade de classificar estas moléculas a partir de sua descoberta.

O primeiro alcaloide isolado foi a morfina, que foi relatado em 1805 por Sertürner. Baseado nos métodos desenvolvidos por Sertürner, mais tarde Pelletier e Caventou, entre os anos de 1817 e 1821, trabalharam no isolamento de diversos alcaloides, tais como, brucina, febrifugina, quinina, cafeína e veratrina (Figura 1).<sup>1</sup>

O método de obtenção destes compostos baseava-se em extrações com soluções ácidas, assim o termo alcaloide (derivado da palavra *alcali*: substância com característica alcalina) foi atribuído a estes compostos devido a sua característica básica. Em 1819, Meissner, foi o primeiro autor a utilizar o termo alcaloide a esta classe de compostos.<sup>1</sup>

Diferentes áreas da ciência tentaram definir o termo alcaloide, porém a definição mais aceita foi a sugerida pela IUPAC: "Alcaloides são compostos contendo nitrogênio básico (principalmente heterocíclico) que ocorrem principalmente no reino vegetal (mas não excluindo os de origem animal). Os aminoácidos, peptídeos, proteínas, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açúcares, aminoácidos, e os antibióticos não são normalmente considerados como

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> T. Aniszewski, *Alkaloids - secrets of life: alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological Role.* **2007**, Amsterdam: Elsevier.

alcaloides. Por extensão, certos compostos neutros biogeneticamente relacionadas com alcaloides básicos estão incluídos."<sup>2</sup>



Figura 1. Exemplos de alcaloides

Dentro da classe dos alcaloides existe outra classificação no que diz respeito da origem do átomo de nitrogênio em sua estrutura.

Os alcaloides verdadeiros e os protoalcaloides possuem o seu átomo de nitrogênio originário de aminoácidos e, em geral, o esqueleto carbônico do aminoácido precursor é mantido sem nenhuma alteração embora o carbono da porção ácida seja perdido por uma reação de descarboxilação, enquanto os protoalcaloides possuem o seu átomo de nitrogênio contido em uma cadeia linear. Os aminoácidos envolvidos na incorporação do átomo de nitrogênio são basicamente: ornitina, lisina, ácido nicotínico, tirosina, triptofano, ácido antranílico, e histidina.<sup>3</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, *Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). Pure and Applied Chemistry*, **1995**, 67, 1307.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> P. M. Dewick *Medicinal natural products: a biosynthetic approach* **2009**, New York: Wiley.

Os pseudoalcaloides possuem seu átomo de nitrogênio que não tem como origem um aminoácido. Normalmente estes alcaloides incorporam o átomo de nitrogênio proveniente da via do acetato ou chiquimato. Existem também um grande número de alcaloides que podem adquirir o seu átomo de nitrogênio através de reações de transaminação, enquanto que o restante da molécula pode ser derivada a partir da via do acetato ou chiquimato, ou ainda pode ter origem terpenoidal ou esteroidal.3

Existem também uma classificação de acordo com a natureza do esqueleto que compõe o alcaloide, como por exemplos pirrolizidinas, piperidinas, indolizidinas, quinolizidinas e tetraidroindolizidinas (Figura 2).



Pirrolizidina Piperidina Indolizidina Quinolizidina Tetraidroindolizidina

Figura 2. Alguns esqueletos encontrados nos alcaloides.

### 1.1.2. Indolizidinas

Indolizidinas são compostos que possuem em sua estrutura o esqueleto 1-azabiciclo[4.3.0]nonano, que são caracterizados por serem anéis de 5 e 6 membros fundidos, onde um dos átomos cabeça-de-ponte é o nitrogênio. A numeração destes compostos segue a regra definida pela IUPAC (Figura 3).



Figura 3. Numeração dos átomos carbonos em núcleos indolizidínicos

Estes alcaloides possuem diversas atividade biológicas e constituem uma classe importante de produtos naturais. Estima-se que os esqueletos

indolizidínicos, junto com os quinolizidínicos, estejam presentes em 25 a 30% de todos os alcaloides (Figura 4).<sup>4</sup>



Figura 4. Exemplos de alcaloides indolizidínicos.

Um exemplo de alcaloide indolizidínico é a monomorina [(3R,5S,9S)-(+)-3-*n*-butil-5-metiloctaidroindolizina] (**1a** - Figura 4),<sup>5</sup> que foi isolado de formigas da espécie *Monomorium pharaonis*. A estrutura desse alcaloide foi elucidada em

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 1, 139. b) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, 24, 191. c) J. P. Michael, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 1, 27.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> N. Toyooka, D. Zhou, H. Nemoto, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4575.

1973 por Stein<sup>6</sup>. Ele desempenha um papel fisiológico muito importante para estes insetos, pois a monomorina é um feromônio responsável pela a formação de trilhas, o que normalmente está associada a fontes de alimentação dos insetos. Uma aplicação muito importante deste alcaloide está ligado ao controle de praga, em especial o controle de infecção hospitalar. É sabido que as formigas é um dos muitos insetos que são responsáveis pela infecção hospitalar, e uma forma de controle deste problema é o uso deste feromônio sintético para atrair as formiga para locais que contenham venenos que levam a morte destes insetos.<sup>7</sup>

A castanospermina (**1b** - Figura 4) é um alcaloide da classe das indolizidinas poli-hidroxiladas que foi isolado pela primeira vez de semente de plantas da espécie *Castanospermum australe.*<sup>8</sup> Este alcaloide tem uma atividade biológica pronunciada, sendo um potente inibidor de várias glicosidases. Essa atividade o credencia como um potencial agente para o tratamento de infecções virais, câncer, e diabetes; sendo que recentes estudos *in vitro* têm demonstrado que ele apresenta uma importante atividade de combate à dengue.<sup>9</sup> Devido a esta enorme importância, inúmeras sínteses já foram descritas para a castanospermina e análogos.

A swainsonina (**1c** - Figura 4) também é um representante dos alcaloides indolizidínicos poli-hidroxilados. Este alcaloide foi isolado pela primeira vez em 1973 de fungos que vivem em simbiose com plantas da família *Rhizoctonia leguminicola*.<sup>10</sup> Dentre as suas atividades, a que se destaca é a inibição de vários tipos de glicosidases,<sup>11</sup> assim esta substância possui uma atividade potencial no combate ao HIV. Assim como a castanospermina, a swainsonina

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> F. J. Ritter, I. E. M. Rotgans, E. Talman, P. E. J. Verwiel, F. Stein, *Experientia* **1973**, 29, 530.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> P. Wyatt, S. Warren, *Organic synthesis: the disconnection approach (2nd ed.)* **2008**, Oxford: Wiley-Blackwell.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> L. D. Hohenschutz, E. A. Bell, P. J. Jewess, D. P. Leworthy, R. J. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochemistry* **1981**, 20, 811.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> T. Machana, A. S. Davis, B.Liawruangrath, S. G. Pyne, *Tetrahedron* **2008**, 17, 2725.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> F. P. Guengerich, S. J. DiMari, H. P. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 2055.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> D. J. Wardrop, E. G. Bowen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2376.

possui diversas sínteses relatadas e a sua estrutura ainda é de grande interesse da comunidade científica.

#### 1.1.3. Tetraidroindolizinas

Tetraidroindolizinas são compostos que possuem em sua estrutura o esqueleto 5,6,7,8-tetraidroindolizina, caracterizados pela presença de anéis de 5 e 6 membros fundidos, onde o anel de 5 membros é um pirrol. A numeração destes compostos é semelhante aquele dada para as indolizidinas e segue as regras definidas pela IUPAC (Figura 5).



Figura 5. Numeração dos átomos carbonos em núcleos tetraidroindolizínicos.

Estes esqueletos são encontrados em alguns tipos de alcaloides, porém a sua ocorrência é rara.<sup>12</sup> O primeiro alcaloide isolado contendo o esqueleto tetraidroindolizina foi relatado em 1997. A poligolatina B foi isolado de plantas do gênero *Polygonatum sibiricum*, de origem chinesa.<sup>12</sup> Desde então alguns outros alcaloides foram isolados contendo esse esqueleto. De maneira geral, os compostos que apresentam esse esqueleto estão associados com atividades biológicas pronunciadas e variadas, o que vem chamando a atenção dos pesquisadores para esses compostos.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> A. Dinsmore, K. Mandy, J. P. Michael, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1032.



Figura 6. Exemplos de alcaloides tetraidroindolizínicos.

A poligolatina B (2g - Figura 6) e a kinganona (2h - Figura 6) são exemplos de dois alcaloides tetraidroindolizínicos que foram isoladas de plantas das famílias Polygonatum sibiricum Polygonatum е kingianum, respectivamente.<sup>12</sup> Estes alcaloides possuem atividade antimicrobiana moderada, o que comprova a eficácia do uso dos extratos destas plantas na medicina chinesa para o tratamento de doenças pulmonares.

O (-) razinilam (2a - Figura 6) é um alcaloide isolado de plantas da família dos leuconotis, que são encontrados principalmente em regiões da Malásia e

Indonésia. <sup>13</sup> Este tipo de alcaloide apresentou uma atividade biológica interessante, pois interfere no processo de polimerização da tubulina. Devido a esta característica, este composto possui uma atividade antitumoral similar a aquela apresentada pelo taxol, e por este motivo diversas sínteses para este produto natural foram desenvolvidas, incluindo de estruturas análogas encontradas em outros alcaloides desta família, como a (-) razinicina.<sup>14</sup>

Mais recentemente, foi isolado uma nova classe de alcaloide tetraidroindolizínicos. As myrmicarinas foram isoladas, pela primeira vez, de venenos extraídos de glândulas de formigas da família *Myrmicaria* encontrados na África. A atividade biológica destes compostos ainda não foi completamente elucidada.<sup>15</sup> Uma característica importante destes alcaloides é que eles são muitos sensíveis ao ar, sílica gel e alumina, o que torna a síntese total eficiente destes compostos, um grande desafio.<sup>15,16</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> a) O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 333. b) H. H. A. Linde, *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 1822. c) D. J. Abraham, R. D. Rosenstein, R. L. Lyon, H. H. S. Fong, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 909.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7168.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> S. A. Snyder, A. M. ElSohly, F. Kontes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9693.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> A. E. Ondrusa, M. Movassaghi, *Chem. Commun.* **2009**, 4151.

#### 1.2. Objetivos

Esse trabalho tem por objetivo desenvolver uma nova abordagem para a preparação de núcleos indolizidínicos, utilizando adutos de MBH como material de partida. Pretendemos utilizar uma abordagem sintética simples e direta, que se baseia em uma reação de ciclização intramolecular de adutos de Morita-Baylis-Hillman adequadamente funcionalizados, seguido de uma reação de hidrogenação.

Como pretendemos, também, avaliar o escopo dessa abordagem, serão utilizados diferentes substratos com diferentes padrões estruturais. A estereosseletividade da etapa de hidrogenação também é alvo desse trabalho.

Para a etapa de hidrogenação, pretendemos avaliar metodologias que nos permitam realizar a redução parcial, levando a preparação também de núcleos tetraidroindolizínicos.

#### 1.3. Proposta

Os núcleos indolizidínicos **3** (Esquema 1) poderiam ser obtidos a partir de uma reação de hidrogenação total da indolizina **4** (Esquema 1). Por sua vez, a indolizina **4** (Esquema 1) poderia ser facilmente obtida através de uma ciclização intramolecular de adutos de MBH, provenientes de acrilatos e 2-piridinacarboxialdeídos adequadamente substituídos.



Esquema 1. Análise retrossintética para a obtenção das indolizidinas

Essa abordagem é simples e rápida para acessar núcleos indolizidínicos, que estão presentes em diversos alcaloides, como apresentado anteriormente. Um outro ponto que justifica o desenvolvimento dessa proposta está relacionado ao número reduzido de trabalhos que abordam reações de hidrogenação de indolizinas.

#### 1.4. Precedentes da literatura

O primeiro trabalho metodológico que relatou este tipo de hidrogenação foi publicada por Poponova<sup>17</sup> utilizando complexos de rênio, sob condições drásticas de hidrogenação (260 °C e pressão de 140 atm de H<sub>2</sub>). Nesta metodologia foram relatados rendimentos que variaram de 9 a 71% e a proporção diastereoisomérica *trans/cis* dos produtos obtidos, variou de 34 a 80% (Esquema 2).



**Esquema 2.** Hidrogenação utilizando complexo de rênio. Condição: a)  $\text{Re}_2\text{S}_7$ , benzeno, 260 °C,  $\text{H}_2$  (140 atm), 4 h, 10 exemplos, 9 a 71%.

Gevorgyan<sup>18</sup> descreveu a hidrogenação da 3-butil-5-metilindolizina (**8** - Esquema 3), fornecendo o produto de hidrogenação total em 74% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 79% em favor do diastereoisômero *cis*. Neste trabalho não foi realizado um estudo metodológico e apenas um único substrato foi hidrogenado. Os autores não forneceram, no trabalho, qualquer justificativa para as condições utilizadas na redução.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> O. B. Zaporozhets, M. A. Ryashentseva, V. M. Polosin, R. V. Poponova, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 1209.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2074.



**Esquema 3.** Hidrogenação relatada por Gevorgyan. Condição: a) PtO<sub>2</sub> (10 mol%), CH<sub>3</sub>OH, HBr, H<sub>2</sub> (5 bar), t.a., 5,5 dias, 74%.

O exemplo mais recente deste tipo de hidrogenação foi relatado por Yus,<sup>19</sup> que em condições similares à reportada por Gevorgyan, hidrogenou a N,N-dibenzil-3-fenilindolizin-1-amina (**10** - Esquema 4), em 60% de rendimento com uma diastereosseletividade de 99%, em favor do diastereoisômero *cis*. Neste caso também não foi realizado um estudo metodológico e apenas um único substrato foi hidrogenado.



**Esquema 4.** Hidrogenação relatada por Yus. Condição: a) PtO<sub>2</sub> (4,4 mol%), HOAc, H<sub>2</sub> (55 psi), t.a., 2h, 60%.

Visto o número reduzido de exemplos que foram encontrados na literatura, iremos desenvolver uma metodologia para hidrogenar as indolizinas derivadas de adutos de MBH. Analogamente, iremos testar a obtenção de núcleos tetraidroindolizínicos as partir das mesmas indolizinas citadas anteriormente.

O primeiro estudo metodológico para a preparação de esqueletos tetraidroindolizínicos foi descrito por Soldatenkov,<sup>20</sup> que utilizou complexos de

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> M. J. Albaladejo, F. Alonso, M. Yus *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5242.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> S. A. Soldatova, J. A. Alarkon, Z. A. Mamyrbekova, L. I. Kryvenko, Z. Ntaganda, M. A. Ryashentseva, A. T. Soldatenkov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 331.

rênio sob condições drásticas para realizar a hidrogenação. Esses autores obtiveram o produto de hidrogenação parcial, contaminado com produtos de hidrogenação total. Além disso, a metodologia se mostrou bem limitada ao substrato.



**Esquema 5.** Metodologia desenvolvida por Soldatenkov. Condição: a)  $Re_2S_7$  (10% m/m), benzeno, 240° C, H<sub>2</sub> (140 bar), 1 exemplo, 42%.

Depois destes resultados, inúmeros trabalhos foram relatados utilizando Pd/C para realizar este tipo de transformação, porém todos estes relatos estão na forma de patentes.<sup>21</sup>



Esquema 6. Esquema geral das metodologias patenteadas

A metodologia mais recente foi publicada por Glorius,<sup>22</sup> que relatou a hidrogenação parcial enantiosseletiva de indolizinas utilizando complexos de Ru<sup>2+</sup> contendo carbenos N-heterocíclico, como ligante. Os produtos de hidrogenação parcial (**16** - Esquema 7) foram obtidos em rendimentos de 99 a 100% com excessos enantioméricos (e.e.) que variaram de 24 a 94%.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Crawford, J. J., Young, W. B. Genentech, Inc.; Patent US **2013/116245** A1; F2G LIMITED Patent **US2011/9390** A1.; SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. Patent **WO2007/112093** A2; SCHWARZ PHARMA AG Patent **WO2006/15737** A1; Mignani, Serge; Nemecek, Conception Patent **US2002/6380** A1; American Home Products Corporation Patent **US5756501** A1.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> N. Ortega, D. –T. D., Tang, S. Urban, D. Zhao, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.


**Esquema 7.** Metodologia desenvolvida por Glorius para hidrogenação parcial de indolizinas. Condição: a) [Ru(cod)(2-metilalil)<sub>2</sub>] (5 mol%), **17** (10 mol%), hexano, H<sub>2</sub> (100 bar), KOtBu.

#### 1.5. Metodologia sintética

### 1.5.1. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) foi descrita pela primeira vez em 1968 quando Morita<sup>23</sup> reagiu derivados acrílicos com aldeídos na presença de tricicloexilfosfina, como catalisador. Quatro anos mais tarde, Baylis e Hillman<sup>24</sup> desenvolveram uma nova metodologia utilizando um catalisador mais barato e menos tóxico, o DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano). A reação de MBH é uma reação de condensação entre um carbono eletrofílico sp<sup>2</sup> (geralmente de um aldeído ou imina) e uma olefina, contendo um grupo retirador de elétrons (derivado acrílico), catalisada por uma amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação  $\sigma$  C-C.



Esquema 8. Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> A. Baylis, M. Hillman Patente alemã 2155113, **1972**; *Chem. Abst.* **1972**, *77*, 34174.

A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como ser quimio- e regiosseletiva e dar origem a um novo centro estereogênico. Do ponto de vista estrutural seus adutos são moléculas poli-funcionalizadas, obtidas em condições reacionais brandas. Além dessas características, a reação de MBH é uma transformação eficiente no que diz respeito a economia atômica, pois todos os átomos presentes nos reagentes estão incorporados no produto. A economia de átomos dessa reação é tão eficiente quanto aquela encontrada em algumas reações de ciclo-adição, tais como, a reação de Diels-Alder.

Como os adutos de MBH possuem, na mesma molécula, uma carbonila (éster ou cetona) conjugada com uma ligação dupla, além de uma hidroxila que pode sofrer reações de oxidação ou substituição, esta classe de molécula se torna extremamente versátil como material de partida na síntese de diversos produtos naturais, como evidenciado pelo nosso grupo de pesquisa nos últimos anos.<sup>25</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> a) G. W. Amarante, M. Benassi, R. N. Pascoal, M. N. Eberlin, F. Coelho, *Tetrahedron* 2010, *66*, 4370. b) P. H. S. Paioti, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 6180. c) P. Rezende, P. H. S. Paioti, F. Coelho, *Synth. Commun.* 2011, 41, 227. d) W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 937. d) M. T. Rodrigues Jr, J. C. Gomes, J. Smith, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 4988. e) G. W. Amarante, F. Coelho, *Tetrahedron* 2010, *66*, 6749. f) K. R. Luna-Freire, C. F. Tormena, F. Coelho, *Synlett* 2011, 2059. g) K. R. Luna-Freire, J. P. S. Scaramal, J. A. L. C. Resende, C. F. Tormena, F. L. Oliveira, R. Aparicio, F. Coelho, *Tetrahedron* 2014, 70, 3319. g) C. R. Mateus, F. Coelho, *J. Braz. Chem. Soc.* 2005, *16*, 386.



Esquema 9. Moléculas sintetizadas em nosso laboratório

O primeiro mecanismo da reação de MBH foi sugerida por Hoffmann.<sup>26</sup> Nesta proposta a reação iniciava-se através de uma adição de Michael do catalisador (amina terciária ou fosfina) ao sistema α,β-insaturado, gerando um *zwitterion* II (Esquema 10). Um ataque nucleofílico de II sobre o centro eletrofílico presente no aldeído ou na imina leva à formação do alcóxido III (Esquema 10). Uma transferência de próton intramolecular forma o enolato IV (Esquema 3). Numa última etapa, o enolato IV sofreria uma reação de eliminação gerando o aduto de MBH e regenerando o catalisador.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> H. M. R. Hoffman, J. Rabe, Angew. Chem. Int. Ed. **1983**, 95, 795.



Esquema 10. Primeira proposta mecanística da reação de MBH

O mecanismo proposto por Hoffmann foi sustentado por Isaac e Hill depois de um estudo de efeito isotópico cinético utilizando uma acrilonitrila deuterada em posição  $\alpha$ , benzaldeído e DABCO como catalisador. A partir destes estudos, Isaac e Hill propuseram que a etapa determinante da reação seria a etapa de adição aldólica (etapa 2 - Esquema 10). Esta proposição foi sustentada pelo fato dos autores encontrarem um efeito isotópico cinético pequeno (k<sub>H</sub>/k<sub>D</sub> 1,03 ± 0,1), o que os levou a desconsiderar a etapa de transferência de próton (etapa 3 - Esquema 10) como etapa lenta da reação.

Uma grande contribuição do nosso grupo de pesquisa para o estudo do mecanismo da reação de MBH foi dado em 2004<sup>27</sup>, pois conseguimos interceptar todos os intermediário do mecanismo proposto para essa reação, utilizando, pela primeira vez, um monitoramento por espectrometria de massas sequencial para essa reação.

Com o passar dos anos muitas metodologias para a reação de MBH foram desenvolvidas e, em algumas delas, foi constatado a formação de produto cíclicos (dioxanonas).<sup>28</sup> Devido a estes resultados, o mecanismo foi revisitado afim de tentar explicar a formação destes subprodutos. Assim novas propostas de mecanismo foram sugeridas. O primeiro autor a revisitar o mecanismo da

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> L. S. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M .N. Eberlin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4330.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> S. E. Drewes, O. L. Najamela, N. D. Emslie, J. S. Field, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807.

reação de MBH foi McQuade,<sup>29</sup> que através de estudos cinéticos relataram um efeito isotópico cinético de primeira ordem ( $k_{H}/k_{D}$  5,2 ± 0,6, em DMSO) para a etapa de abstração de prótons. Baseado nesse dado, McQuade propôs que a etapa determinante da reação não seria a adição aldólica, mas sim a abstração do próton em posição  $\alpha$ -carbonila. Esses resultados são contrários aqueles descritos por Isaacs e Hill, que encontraram valores para o efeito isotópico cinético secundários ( $k_{H}/k_{D}$  1,03 ± 0,1). Ainda segundo McQuade, a reação seria de segunda ordem em relação ao aldeído, o que explicaria a formação das dioxanonas observadas inicialmente por Drewes.<sup>28</sup>

Paralelamente a este trabalho, Aggarwal<sup>30</sup> através de estudos cinéticos e computacionais apresentou uma proposta complementar para o mecanismo da reação. Neste trabalho Aggarwal propôs que dois mecanismos poderiam ocorrer simultaneamente na etapa de transferência de próton: i) adição da segunda molécula de aldeído para a formação do hemiacetal, seguido pela transferência de próton e ii) a autocatálise da reação, na qual o próprio aduto de MBH poderia funcionar como catalisador, agindo como fonte de próton. Pela proposta de Aggarwal, o alcóxido **III** (Esquema 11) abstrai o hidrogênio do aduto e o aduto abstrai o hidrogênio  $\alpha$ -carbonila gerando o intermediário **VI** (Esquema 11), via um estado de transição cíclico de 6 membros. Aggarwal propôs que inicialmente a reação aconteceria pelo mecanismo proposto por McQuade, porém após 20% de conversão, o próprio aduto de MBH funcionaria como fonte de próton e a reação se tornaria auto-catalítica.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> a) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* 2005, *7*, 147.
b) K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 3980.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> R. Robiette, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

Aduto de MBH



Esquema 11. Proposta mais recente para o mecanismo de MBH

Novamente o nosso grupo deu uma contribuição fundamental para esclarecer as propostas feitas tanto por McQuade, quanto por Aggarwal. Em experimentos de espectrometria de massas sequencial foi possível interceptar os intermediários propostos por Aggarwal e McQuade, evidenciando que a reação de MBH tem um caráter dualístico.<sup>31</sup>

Com base nestes resultados, novos estudos computacionais foram realizados por Cantillo e Kappe<sup>32</sup> que possibilitaram avaliar as energias dos intermediários bem como os dados cinéticos da reação. Estes estudos permitiram concluir que as propostas mecanísticas de McQuade e Aggarwal são realmente competitivas. Cantillo e Kappe julgaram que no trabalho de Aggarwal

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> a) G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031. b) G. W. Amarante, M. Benassi, M.H. M. S. Milagre, A. A. C. Braga, F. Maseras, M. N. Eberlin, F. Coelho, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12460.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.

a base de dados utilizado (B3LYP) não eram adequados para a previsão das barreiras energéticas da reação de MBH. O argumento utilizado pelo autores é que a base de dados B3LYP não consideram a energia vibracional para o cálculo global da energia livre destes estados. Neste novo trabalho desenvolvido foi utilizado um método computacional recentemente desenvolvido (M06-2X), e foram calculadas algumas propriedades termodinâmicas, como entalpia e entropia da reação. Outro estudo realizado foi à comparação entre as barreiras energéticas da etapa de adição aldólica e da etapa de transferência de prótons anteriormente propostas, e constatou-se que na presença de bons doadores de prótons, a reação poderia ter a etapa de adição aldólica como determinante da velocidade da reação.





Diante do exposto, fica claro que o mecanismo da reação de MBH não é um mecanismo simples e ainda não foi completamente elucidado. Devido a esta complexidade muitos esforços estão sendo despendidos para criar metodologias mais eficientes, principalmente para diminuir os longos tempos reacionais e desenvolver uma versão enantiosseletiva geral.

#### 1.5.2. Reação de Hidrogenação catalítica

A hidrogenação catalítica é, sem dúvida, a forma mais útil e amplamente aplicável para a redução de compostos que contenha duplas ligações (olefinas, cetonas e iminas por exemplo), e atualmente existem inúmeras aplicações em síntese orgânica em laboratórios de pesquisa e processos industriais.

A reação de hidrogenação catalítica consiste basicamente na redução de uma dupla ligação, como olefinas, cetona e iminas; obtendo-se como produto um composto saturado. Os catalisadores usados para este tipo de transformação são basicamente baseados em metais de transição (Pt, Pd, Ru, Rh, Ir) onde uma fonte hidrogênio é necessário (H<sub>2</sub>, ácido fórmico/trietilamina, éster de Hantzsch).



Esquema 13. Esquema geral da reação de hidrogenação catalítica

As metodologias mais estudadas até então em reações deste tipos são aquelas que utilizam catalisadores em meio heterogêneo.

Os catalisadores heterogêneos tem como principais características: i) possuir baixa seletividade, ii) alta eficiência, iii) grande estabilidade em altas temperaturas, iv) elevada capacidade catalítica, v) reduzir olefinas com elevados impedimentos estéreos e vi) participar de reações de hidrogenólise. Devido a estas características esta reação pode ser considerada ideal do ponto de vista da química verde, pois quando se usa H<sub>2</sub> com fonte de hidrogênio a reação demonstra-se limpa na grande maioria dos casos, pois não ocorre a formação de resíduos, e com uma simples filtração é possível obter o produto da reação com alta pureza e o catalisador pode ser recuperado e empregado em outras reações.<sup>33</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> G. V. Smith, F. Notheisz, *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry* **2000**, Elsevier.

Para o problema da baixa seletividade algumas soluções foram propostas por meio do uso de catalisadores em meio homogêneo. Um grande avanço para o desenvolvimento das metodologias utilizando catalisadores homogêneos foi dado quando G. Wilkinson, que desenvolveu o primeiro catalisador considerado eficiente para este tipo de reação. O catalisador em questão é baseado em um complexo de Rh<sup>+</sup> contendo fosfinas como ligantes (**18** - Figura 7).



Figura 7. Estrutura do catalisador de Wilkinson

Baseados nestes resultados, inúmeros protocolos experimentais foram desenvolvidos com o propósito de melhorar a eficiência deste catalisador. Dentre os trabalhos relatados, se destaca o trabalho pioneiro de W. Knowles que, inspirados pelos trabalhos de Wilkinson, realizou a troca da trifenilfosfina por fosfinas quirais para investigar se era possível ocorrer transferência de quiralidade nessas reações. O primeiro resultado positivo destes testes foi alcançado quando Knowles substituiu a fosfina do catalisador pela espécie (R)-metilfenilpropilfosfina (**21** - Esquema 14) na hidrogenação do ácido fenilacrílico (**19** - Esquema 14) fornecendo o produto de hidrogenação (**20** - Esquema 14) com 15% de excesso enantiomérico.<sup>34</sup>



**Esquema 14.** Primeiro teste de hidrogenação assimétrica. Condição: a) RhCl<sub>3</sub>, **21**, H<sub>2</sub>, 15% e.e.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.

O resultado obtido não foi bom, entretanto esse foi o primeiro relato de uma reação de hidrogenação enantiosseletiva. Este fato encorajou o desenvolvimento de diversos trabalhos em diferentes grupos de pesquisas com o intuito de desenvolver novos ligantes para melhorar a eficiência desta reação.

Uma consequência importante deste trabalho ocorreu quando Knowles desenvolveu uma metodologia que permitiu a síntese da L-DOPA (**24** - Esquema 15) (um medicamento que auxilia no tratamento do mal de Parkinson) em larga escala.<sup>35</sup>





Outro trabalho que se destacou nesta área foi desenvolvido R. Noyori, que trabalhou na preparação de catalisadores baseados em Ru<sup>2+</sup> e ligantes atropoisoméricos (BINAP e derivados) que são capazes de hidrogenar tanto olefinas quantos cetonas. Uma aplicação importante deste trabalho foi a preparação em larga escala de antibióticos que contém o esqueleto carbapenema (**28** - Esquema 16). A estratégia para a síntese destes esqueletos consiste na redução do β-cetoéster racêmico (**26** - Esquema 16), gerando o composto **27** (Esquema 16) quiral através de uma resolução cinética dinâmica, utilizando como ligante quiral para a reação (R)-BINAP.<sup>36</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> W. S. Knowles, Acc. Chem. Res. **1983**, *16*, 106.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.



**Esquema 16.** Preparação dos núcleos carbapenema. Condição: a) [Ru((S)-BINAP],  $H_2$ 

Diante do exposto vimos que estas reações são de extrema importância tanto do ponto de vista acadêmico quanto do ponto de vista industrial

# 1.6. Resultados e Discussões

#### 1.6.1. Preparação dos adutos

Os adutos de MBH, utilizados como material de partida neste projeto, foram preparados utilizando uma metodologia desenvolvida em nosso laboratório.<sup>37</sup> Assim, a reação entre o aldeído (1 eq.) e o acrilato correspondente (4 eq.), na presença de DABCO como catalisador (0,65 eq.) foi mantida em um banho de ultrassom por um tempo determinado. Os adutos foram obtidos com rendimento variando de 50 a 95% em tempos reacionais que variaram de 2 a 12 horas, com exceção do aduto **30m**, que foi obtido em um tempo reacional de 12 dias.





<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> F. Coelho, W. P. Almeida, P. Veronese, E. C. S. Lopes, G. P. C. Silveira, R. C. Rossi, C. H. Pavam, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437.

Entrada	Aduto de MBH	Tempo (h)	(%) <sup>a</sup>
1	OH O N 30a	12	93
2		12	96
3		12	93
4		12	95
5	30d OH N 30e	3	95
6	OH O N 30f	24	50
7	OH O OH O N 30g	12	88



<sup>a</sup> Rendimentos se referem aos produtos isolados e purificados.

Todos os adutos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A análise dos espectros e a comparação com os dados obtidos na literatura mostra que todas as estruturas são compatíveis com o proposto.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H obtidos são típicos dos adutos de MBH. Foram encontrados sinais na região de 5,90 a 6,37 ppm que foram atribuídos ao

hidrogênios olefínicos. Os sinais presentes na região de 4,81 a 5,59 ppm foram atribuídos ao hidrogênio carbinólico.

Na região de 4,20 a 5,25 ppm foram observados singletos largos referentes ao hidrogênio da hidroxila. Em alguns adutos observamos dois sinais na região mencionada, que pode ser justificado pela formação de uma ligação de hidrogênio, entre o hidrogênio da hidroxila e o átomo de nitrogênio do anel piridínico (Esquema 17). Foi observado também que em alguns adutos o sinal referente ao hidrogênio da hidroxila apresentou-se na forma de um dubleto fino, que foi atribuído à uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila e o átomo de oxigênio da porção acrílica (Esquema 17).



**Esquema 17.** Ligação de hidrogênio intramolecular observadas nos adutos de MBH.

Os sinais observados na região de 6,99 a 8,60 ppm foram atribuídos aos hidrogênios da porção piridínica, enquanto que aqueles observados na região de 0,83 a 4,13 ppm foram atribuídos aos hidrogênios dos resíduos alquila presentes no éster e em substituintes no aldeído (Tabela 2).

No espectro de <sup>13</sup>C foram observados sinais na região entre 14,2 a 72,3 ppm, atribuídos aos carbonos alifáticos tanto da porção acrílica (Tabela 2) quanto do carbono carbinólico. Os sinais observados na região entre 116,8 a 126,7 ppm, foram atribuídos aos carbonos olefínicos e os sinais na região entre 123,8 a 161,5 ppm, foram atribuídos aos carbonos da porção aromática. Os sinais observados na região entre 165,5 a 166,8 foram atribuídos às carbonilas de ésteres, com exceção dos adutos **30e** e **30f** que apresentam sinais em 208,8 e 156,3 ppm que foram atribuídos aos sinais de carbonila de cetona e do grupo ciano, respectivamente (Tabela 2).

Entrada	Porção Acrílica	<sup>1</sup> H (ppm)	<sup>13</sup> C (ppm)
1	N O	3,69	52,0
2	Not O	1,18 a 4,13	14,2 a 60,9
3	0 1 0	0,83 a 4,06	13,8 a 64,8
4		1,35	28,1 a 81,4
5	N	-	156,3
6		2,39 a 2,60	26,8 a 35,4

Tabela 2. Sinais das porções acrílicas dos adutos de MBH

#### 1.6.2. Preparação das Indolizinas

#### 1.6.2.1. Precedentes da literatura

Em posse dos adutos de MBH a etapa posterior foi avaliar qual metodologia seria a mais eficiente para a preparação das indolizinas. Atualmente, existem inúmeras metodologias para preparar estes compostos,<sup>38</sup> porém daremos ênfase somente aquelas que envolvem o uso de adutos de MBH. Existe na literatura, quatro metodologias de preparação de indolizinas, a partir de adutos de MBH.

Acetilação seguida de ciclização térmica: o primeiro trabalho utilizando adutos de MBH para sintetizar indolizinas foi publicado por Bode.<sup>39</sup> A abordagem é executada em duas etapas. Os adutos, oriundos da 2-piridinacarboxialdeído, são inicialmente acetilados e em seguida ciclizados termicamente, na ausência de solvente.



**Esquema 18.** Metodologia desenvolvida por Bode. Condições: a) Ac<sub>2</sub>O, 100 °C. b) 120 °C, 16-53% (2 etapas – 7 exemplos).

O mecanismo proposto para essa reação inicia-se com uma adição de Michael intramolecular, onde o nitrogênio piridínico faz um ataque sobre o carbono terminal da olefina gerando o intermediário **33b** (Esquema 19), que sofre uma eliminação de acetato do tipo E1cb, gerando o intermediário **33c** (Esquema 19). A última etapa do mecanismo consiste na liberação do próton

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> G. S. Singh, E. E. Mmatli, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5237.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> a) M. L. Bode, P. T. Kaye, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 1, 1809. b) M. L. Bode, P. T. Kaye, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1, 2612.

ácido  $\alpha$  ao nitrogênio, e aromatização do sistema gerando a indolizina **33d** (Esquema 19). Este mecanismo foi proposto a partir de estudos cinéticos.<sup>40</sup>



Esquema 19. Proposta mecanística para a metodologia desenvolvida por Bode

Na avaliação do escopo foi observado que esta metodologia tolera acrilonitrila, vinilcetonas e diferentes tipos de acrilatos, além de funcionar para diferentes aldeídos substituídos com grupos doadores de elétrons.

**Bromação alílica**: esta metodologia foi descrita por Batra.<sup>41</sup> Ela se baseia em uma reação de bromação alílica do aduto de MBH. Em seguida, o produto halogenado é transformado na indolizina. Batra descreve exemplos em que a etapa de bromação é altamente regiosseletiva.



**Esquema 20.** Metodologia desenvolvida por Batra utilizando adutos de MBH derivados de acrilatos. Condição: a) PBr<sub>3</sub> (1,0 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 41-74% (10 exemplos).

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> P. O. Deane, R. George, P. T. Kaye, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3871.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> V. Singh, S. Hutait, S. Batra, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3684.



**Esquema 21.** Metodologia desenvolvida por Batra utilizando adutos de MBH derivados de 2-ciclohexenona ou ciclopentenona. Condição: a) PBr<sub>3</sub> (1,0 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 <sup>o</sup>C, 42-82% (4 exemplos).

O mecanismo da reação inicia-se com o ataque do tipo  $S_N 2$  do oxigênio do aduto de MBH sobre o átomo de fósforo liberando brometo. Em seguida, o brometo liberado no meio reacional faz um ataque do tipo  $S_N 2^{'}$  sobre o carbono terminal da olefina, gerando o intermediário bromado **38c** (Esquema 22). A próxima etapa consiste na ciclização, que ocorre a partir de um ataque do tipo  $S_N 2$  do nitrogênio piridínico sobre o carbono bromado, gerando o intermediário catiônico **38d** (Esquema 22). A última etapa do mecanismo é a liberação do próton ácido  $\alpha$  ao nitrogênio, seguida da aromatização do sistema, similar a última etapa do mecanismo proposto por Bode.



Esquema 22. Proposta mecanística para a metodologia desenvolvida por Batra.

Batra analisou o escopo dessa metodologia simplesmente variando a porção acrílica do aduto de MBH. Foi observado que a reação funciona para diferentes acrilatos, acrilonitrila, 2-ciclohexenona e ciclopentenona. No mesmo trabalho, Batra relatou que indolizinas derivadas de 2-ciclohexenona poderiam ser obtidas por um método *one-pot,* a partir de seus respectivos adutos de MBH, porém o escopo desta reação não foi estudado.



**Esquema 23.** Metodologia descrita por Batra. Condição: a) DMAP (0,40 eq.), THF/H<sub>2</sub>O (1:1), t.a., 4 dias, 58%.

**Microondas**: esta metodologia foi desenvolvida recentemente por Vasconcellos.<sup>42</sup> Os adutos de MBH foram submetidos à radiação microondas, e as indolizinas foram obtidas em altos rendimentos. Entretanto, o autor testou apenas adutos derivados de acrilato de metila e acrilonitrila, obtendo produtos em rendimentos variando de 70 a 81%. O número limitado de exemplos dificulta a avaliação da generalidade dessa metodologia.



**Esquema 24.** Metodologia desenvolvida por Vasconcellos. Condição. a) TFE, microondas, 80 °C, 70-81% (2 exemplos).

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup>S. M. D. Cunha, R. G. Oliveira, M. L. A. A. Vasconcellos, *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 432.

**Ácido de Lewis:** Na tentativa de desenvolver uma metodologia autocatalítica da reação de MBH, Basavaiah reportou a preparação de indolizinas a partir de 2-piridinacarboxialdeído e vinilcetonas. Ele observou que nas condições testadas, indolizinas eram formadas. Esta observação rendeu 2 comunicações distintas. Na primeira (Esquema 25)<sup>43</sup> foi descrito a formação de indolizinas, utilizando o 2-piridinacarboxialdeído como componente eletrofílico e metilvinilcetona ou 2-ciclohexenona como componente nucleofílico. Na segunda (Esquemas 26 e 27),<sup>44</sup> Basavaiah descreveu a formação das indolizinas, utilizando agora derivados da 2-acetopiridina. Ambas as metodologia são conduzidas em meio ácido, utilizando acetonitrila contendo 1% de água.



**Esquema 25.** Metodologia desenvolvida por Basavaiah utilizando aldeídos. Condição: a) CH<sub>3</sub>CN (1% H<sub>2</sub>O), TMSOTf (1 eq.), 0 <sup>o</sup>C até t.a., 38-55% (9 exemplos).



**Esquema 26.** Metodologia desenvolvida por Basavaiah utilizando cetonas e metilvinilcetona. Condição: a)  $CH_3CN$  (1%  $H_2O$ ), TMSOTf (1 eq.), refluxo, 12h, 27-62% (10 exemplos).

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> D. Basavaiah, A. J. Rao, *Chem. Comm.* **2003**, 604.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, S. S. Badsara, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1551.



**Esquema 27.** Metodologia desenvolvida por Basavaiah utilizando cetonas e 2ciclohexenona. Condição: a)  $CH_3CN$  (1%  $H_2O$ ), TMSOTf (1 eq.), refluxo, 12h, 10-60% (6 exemplos).

O mecanismo proposto pelo autor inicia-se com uma adição de Michael do nitrogênio piridínico sobre a olefina ativada com TMSOTf. O enolato **48b** formado (Esquema 28) realiza uma adição aldólica intramolecular sobre a carbonila de aldeído gerando o intermediário **48c** (Esquema 28). Na etapa seguinte, ocorre a abstração do próton  $\alpha$  endocíclico ao anel gerando o enolato **48d** (Esquema 28), liberando ácido tríflico. Na etapa seguinte, ocorre a eliminação de uma molécula de trimetilsilanol que, após uma etapa de abstração de próton do intermediário **48e** (Esquema 28), forma a indolizina.



**Esquema 28.** Proposta mecanística para a metodologia desenvolvida por Basavaiah.

Neste trabalho alguns testes foram realizadas em meio anidro, e nestas condições nenhum produto foi obtido. Este resultado, levou o autor a propor que a água presente do meio reacional participa da etapa de eliminação do trimetilsilanol.

Esta metodologia apresenta algumas limitações. Ela só pode ser efetuada com vinilcetonas, e apresenta um subproduto oriundo da alquilação de Friedel-Crafts destas indolizinas na posição 3. Devido a esta reatividade da indolizina, o uso de excesso de metilvinilcetonas pode reduzir drasticamente o rendimento da reação.



Esquema 29. Mecanismo da alquilação de Friedel-Crafts

## 1.6.2.2. Resultados e discussões

Devido as particularidade das metodologias apresentadas, decidimos testar as metodologias de bromação alílica e acetilação seguido de tratamento térmico. No nosso entender, essas metodologias eram mais simples de executar. Realizamos, nessa parte do trabalho, algumas modificações nestas metodologias que estão resumidas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Avaliando as metodologias de formação da indolizina



Entrada	Condições	(%) <sup>a</sup>
1	PBr <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 <sup>o</sup> C	7
2	PPh <sub>3</sub> , CBr <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 <sup>o</sup> C até t.a.	20
3	i) Ac <sub>2</sub> O, 100 <sup>o</sup> C. ii) 130 <sup>o</sup> C	20
4	i) Py, AcCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 <sup>o</sup> C até t.a. ii) tolueno, refluxo	55

<sup>a</sup> Rendimento se refere ao produto isolado e purificado.

A metodologia utilizando PBr<sub>3</sub> nos forneceu um rendimento de apenas 7%. Foi possível observar por CCD que esta reação gerou uma mistura complexa de produtos mais polares, que contaminavam a indolizina.

Como alternativa à reação de bromação com PBr<sub>3</sub>, testamos a reação de Appel, na qual trifenilfosfina é associada ao CBr<sub>4</sub>.<sup>45</sup>

O mecanismo desta reação inicia-se pela ativação da trifenilfosfina, através de uma reação com tetrabrometo de carbono gerando o intermediário **51b** (Esquema 30). Este sofre um ataque do tipo  $S_N 2$  do oxigênio do álcool gerando o intermediário **51d** (Esquema 30). Após a formação do intermediário **51d**, o oxigênio se torna um bom grupo abandonador, assim o brometo realiza um ataque do tipo  $S_N 2'$  no carbono terminal da olefina, eliminando o óxido de trifenilfosfina e gerando o brometo alílico **51e** (Esquema 30).

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801.



Esquema 30. Mecanismo da reação de Appel

Isolamos a indolizina com 20% de rendimento, porém esta reação demonstrou ser pouco reprodutível para o substrato utilizado. Foi observado também que esta reação gera a mesma mistura complexa de produtos observado na reação com PBr<sub>3</sub>.

Outra metodologia testada foi a desenvolvida por Bode. Ao empregar a acetilação utilizando anidrido acético à 100 °C, foi possível observar que o produto acetilado era formado, porém observamos também a formação da indolizina nesta etapa, acompanhada por uma mistura complexa de produtos mais polares. O produto acetilado foi isolado em 40% de rendimento e os produtos mais polares formados não foram isolados. Em posse do adutos de MBH acetilados, testamos a obtenção da indolizina sob aquecimento na ausência de solvente. A indolizina foi obtida em 50% de rendimento para a essa etapa e com um rendimento global de 20%.

Visando diminuir a quantidade de subprodutos nas reações citadas, testamos uma condição de acetilação mais branda e clássica. Utilizamos, então, cloreto de acetila e piridina em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, iniciando a reação à 0 °C até a temperatura ambiente. Com esta metodologia o produto acetilado foi isolado em 70% de rendimento e a indolizina foi obtida em 79% de rendimento quando submetida ao aquecimento em tolueno à 100 °C. O aumento do rendimento deve estar relacionado a realização de ciclização em condições de maior diluição. Isso deve favorecer as reações intramoleculares. As modificações que introduzimos nessa reação, nos permitiu obter a indolizina desejada, com rendimento global de 55% (para duas etapas).

36

Outro teste realizado foi utilizando o produto de acetilação sem realizar uma purificação por coluna cromatográfica e, vimos que a indolizina também era obtida com praticamente o rendimento inalterado. Diante dessas observações experimentais, decidimos realizar a reação de acetilação com cloreto de acetila e piridina. Os adutos acetilados foram ciclizados sem qualquer purificação adicional. Essa sequência foi utilizada como padrão para todas as indolizinas preparadas no nosso trabalho. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 4.





<sup>a</sup> Rendimentos se referem a duas etapas e correspondem aos produtos isolados e purificados.

Adicionalmente, duas indolizinas derivadas de 2-ciclohexenona e metilvinilcetona foram preparadas utilizando a metodologia padrão. Os rendimentos obtidos dos produtos isolados estão de acordo com as mencionadas na literatura e os mecanismo destas reações foram discutidos anteriormente.



**Esquema 31.** Preparação da indolizina **52m**. Condição: a)  $CH_3CN$  (1%  $H_2O$ ), TMSOTf (1 eq.), 0 °C até t.a., 12h, 35%.



**Esquema 32.** Preparação da indolizina **52n.** Condição: a) THF/H<sub>2</sub>O (1:1), DMAP (0,40 eq.), t.a., 4 dias, 50%

Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram observados sinais na região de 0,96 a 4,32 ppm que foram atribuídos ao hidrogênios das cadeias alifáticas das porções acrílica, e os sinais observados na região de 6,33 a 7,83 ppm foram atribuídos aos hidrogênios da porção aromática.

Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram observados sinais na região de 13,9 a 80,4 ppm que foram atribuídos aos carbonos alifáticos da porção acrílica, enquanto os sinais observados na região de 164,7 a 165,9 ppm foram atribuídos ao sinal da carbonila de éster, com exceção dos compostos **52f**, **52n** e **52m** que apresentaram sinais na região de 195,2 a 198,7 ppm que foram atribuídos aos sinais da carbonila de cetona. Os sinais observados na região de 92,0 a 147,9 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos da indolizina. No espectro do composto **52e** foi observado um sinal em 132,8 ppm que foi atribuído ao grupo ciano. Todos o espectros obtidos foram comparados com espectros já conhecidos da literatura e todos eles estão de acordo com as estruturas propostas. Nos espectros de IV foram observadas bandas na região de 1639 a 1728 cm<sup>-1</sup> e 1661 a 1677 cm<sup>-1</sup> que foram atribuídas ao estiramento do grupo carbonila de ésteres e cetona, respectivamente. Para a indolizina **52e** foi observada uma banda em 2226 cm<sup>-1</sup>, que foi atribuída ao estiramento do grupo ciano.

## 1.7. As reações de hidrogenação

Em posse das indolizinas, a próxima etapa foi avaliar a performance da reação de hidrogenação frente a diferentes catalisadores de hidrogenação em meio heterogêneo, assim como avaliar a melhor condição experimental. Para a otimização das condições de reação, a indolizina **52a** foi escolhida como substrato modelo. Os catalisadores testados foram: Pd/C, PtO<sub>2</sub>, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e Rh/C. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados dos testes realizados na reação de hidrogenação

Entrada	Catalisador	H₂ (bar)	Aditivo	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>	33a	34a
1	Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1	-	24	b	-	-
2	Rh/C	1	-	24	b	-	-
3	Pd/C	1	-	2	90	100	0
4	PtO <sub>2</sub>	1	-	0.5	93	100	0
5	PtO <sub>2</sub>	5	-	4	92	100	0
6	PtO <sub>2</sub>	5	AcOH	4	91	99>	<1
7	PtO <sub>2</sub>	5	TFA	4	78	0	100

<sup>a</sup> Rendimentos se referem aos produtos isolados e purificados

<sup>b</sup> Material de partida recuperado

A condição padrão escolhida para os testes foi utilizar como solvente metanol e pressão atmosférica de H<sub>2</sub>. Foi observado que ao utilizar os catalisadores de ródio (Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e Rh/C) nenhuma reação de hidrogenação foi observada e ao final de 24 horas, o material de partida foi recuperado. Em contrapartida, utilizando Pd/C e PtO<sub>2</sub> foi observado que a hidrogenação ocorria parcialmente apenas no anel de 6 membros em rendimentos de 90 e 93%, respectivamente. A reação na presença de PtO<sub>2</sub> foi mais rápida do que aquela com Pd/C.

Ao aumentar a pressão foi observado que ao final de 4 horas de reação nenhum produto de hidrogenação total foi observado e foi recuperado o produto de hidrogenação parcial em 92% de rendimento.

Em seguida foram realizados testes nas mesmas condições, porém adicionando ácido. Ao realizar a reação na presença de ácido acético foi verificado por CCD a presença de traços do produto de hidrogenação total, porém o produto majoritário ainda era a tetraidroindolizina, que foi isolada em 91% de rendimento. Ao realizar a reação em ácido trifluoroacético foi observado, ao final da reação, apenas a formação do produto de hidrogenação total, em 78% de rendimento.

O mecanismo aceito atualmente para a hidrogenação heterogênea utilizando H<sub>2</sub> como fonte de hidrogênio inicia-se com a adição oxidativa de uma molécula de hidrogênio e da olefina na superfície do catalisador. Em seguida, ocorre a primeira transferência de hidrogênio, gerando o intermediário **55b** (Esquema 33) em um processo reversível. A segunda etapa consiste na transferência do segundo hidrogênio em um processo irreversível, gerando o composto insaturado e liberando o catalisador para o meio reacional.



Esquema 33. Mecanismo da reação de hidrogenação

Visto que no processo de otimização foi possível alcançar tanto as indolizidinas, quanto as tetraidroindolizinas, os escopos das duas metodologias foram avaliados.

O escopo para a preparação da tetraidroindolizina foi avaliado e os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 6.



Entrada	Tetraidroindolizinas	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	⊖O	2	93
2		2	91
	53b		
3		22	95
	53c		
4		2	95
	53d		
5	<u>N</u> →=N	12	40
	53e		

6		4	91
	<b>53f</b>		
7		48	67 <sup>b</sup>
	53g		
8		12	79
	53h		
9		12	81
	53i		
10		13	79
	53j		
11		15	83
	53k		
12		3	65
	531		
13		4	90
	53m		

<sup>a</sup> Rendimentos se referem aos produtos isolados e purificados. <sup>b</sup> Reação conduzida à 5 bar de pressão Ao analisar o escopo da reação, vimos que as indolizinas que não apresentam substituintes no anel de 6 membros (Entradas 1 a 4, 6, 12 e 13 -Tabela 6) forneceram os produtos em rendimentos de 65 a 95%, em curtos tempos reacionais (até 4 horas). A presença do substituinte ciano levou à queda drástica do rendimento (Entrada 5 - Tabela 6). Provavelmente esta queda de rendimento está ligada ao fato deste grupo funcional competir com o sistema aromático nas condições de hidrogenação. Indolizinas contendo substituintes no anel de 6 membros (Entradas 7 a 11 - Tabela 6) foram hidrogenadas parcialmente em rendimentos variando de 67 a 83%, em tempos reacionais mais longos (até 48 horas). Particularmente, no exemplo **53g** (Entrada 7 - Tabela 6) foi necessário conduzir a reação a uma pressão de 4 bar para obter o produto de hidrogenação parcial. Este aumento de tempo reacional deve, provavelmente, estar ligado ao fato de que a substituição no anel de 6 membros aumenta o impedimento estéreo e dificulta a adsorção da olefina na superfície do catalisador.

Ao utilizar a indolizina **52I** (Tabela 4 - Entrada 12), recuperamos o produto **53a**. Provavelmente o PtO<sub>2</sub> realiza uma adição oxidativa na ligação C-Br, seguido de uma eliminação redutiva gerando a indolizina **52a**, que sofre uma hidrogenação parcial gerando a tetraidroindolizina **53a**.

Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos produtos obtidos foi possível observar dois singletos na região de 5,90 a 7,12 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios da porção pirrólica do composto. Na região de 0,92 a 4,22 ppm foram observados sinais que foram atribuídos aos hidrogênios da porção acrílica do composto. Na região de 1,73 a 3,92 ppm houve o aparecimento de sinais que foram atribuídos aos hidrogênio ligados aos carbonos do anel de 6 membros. Na região de 3,81 a 3,92 ppm foram observados tripletos que foram atribuídos aos sinais dos hidrogênios ligados ao carbono 5, enquanto que o tripleto encontrado na região de 2,71 a 2,72 ppm foi atribuido aos sinais dos hidrogênios ligados ao carbono 8. Na região de 1,75 a 1,98 ppm foram observados multipletos atribuídos aos hidrogênios ligados ao carbono 6, e na região de 1,73 a 1,85 ppm foram observados multipletos atribuídos aos hidrogênios ligados ao carbono 7.

44

Nos espectros de <sup>13</sup>C foi possível observar sinais de 13,9 a 63,5 ppm que foram atribuídas aos carbono tanto da porção acrílica, quanto aos carbonos do anel de 6 membros, e na região de 101,1 a 158,6 ppm foram observados sinais atribuídos aos carbonos da porção pirrólica do composto. Na região de 164,9 a 165,8 ppm e 193,7 a 196,6 ppm foram observados sinais que foram atribuídos às carbonilas de ésteres e cetonas, respectivamente. Para o composto **53e** foi observado um sinal em 130,8 ppm que foi atribuído ao carbono do grupo ciano.

No espectro de IV destes compostos foi possível observar bandas na região de 1697 a 1710 cm<sup>-1</sup> e 1649 a 1742 cm<sup>-1</sup>, atribuídas aos estiramentos do grupo carbonila de ésteres e cetonas, respectivamente. No composto **53e** foi possível observar a presença de uma banda em 2219 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento do grupo ciano.

O escopo da hidrogenação total também foi avaliado, e os rendimentos obtidos para esta reação estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7. Hidrogenação total das indolizinas



Entrada	Indolizina	Indolizidina	(%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>b</sup>
1			78	92:8
		(+/-) <b>54a</b>		
2	0 N 52b		80	84:16
		(+/-) <b>54b</b>		
3			92	93:7



<sup>a</sup> Rendimentos se referem aos produtos isolados e purificados; <sup>b</sup> estereoquímica relativa determinada por espectro de NOESY e proporção diastereoisomérica confirmada por espectro de RMN de <sup>13</sup>C desacoplado sem NOE

Na análise do escopo, as indolizidinas foram obtidas em rendimentos variando de 78 a 92%, com diastereosseletividade variando de 84 a 95%, em favor do diastereoisômero *cis*.

Após a purificação destas indolizidinas, vimos que o espectro de RMN de <sup>13</sup>C destes compostos mostravam todos os sinais duplicados, com intensidade bem distintas entre eles. Isto ocorreu porque nesta reação havia se formado uma mistura de diastereoisômeros, porém alguns testes para separá-los por CCD e por cromatografia gasosa falharam.

Devido a este problema a proporção diastereoisomérica foi obtida na análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, acompanhada da análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C desacoplado sem NOE.

Ao ampliar a região de 2,0 a 3,5 ppm dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 8) é possível perceber a presença de sinais de menor intensidade, que possivelmente poderiam ser atribuídos ao diastereoisômero minoritário. Ao integrar estes sinais e aqueles obtidos no espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (Figura 9) obtivemos a mesma proporção. Assim, optamos por inferir a razão diastereoisomérica por RMN de <sup>1</sup>H e confirmá-la no espectro RMN de <sup>13</sup>C sem NOE.

46



Figura 9. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE expandido do composto (+/-) 54c

A atribuição dos sinais do RMN foram realizados com base nos dados de DEPT135, DEPT90, HSQC e COSY. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H foram observados sinais na região de 0,83 a 1,71 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos 6, 7, 8 e 8a. Na região de 1,87 a 1,96 ppm foi observado um multipleto, atribuído aos dois hidrogênio ligados ao carbono 1, e em 2,60 a 2,64 ppm foi observado um quarteto de dubleto, referente ao hidrogênio ligado ao carbono 2. Na região de 2,01 a 2,11 ppm foi observado um sinal na forma de um tripleto, atribuído a um dos hidrogênios diastereotópicos ligado ao carbono 3, enquanto que o sinal do outro hidrogênio diastereotópico foi encontrado na região de 3,46 a 3,65 ppm, na forma de um duplo dubleto. Na região de 1,69 a 1,96 ppm foi observamos um sinal na forma de um triplo

dubleto, atribuído a um dos hidrogênios diastereotópicos ligados ao carbono 5, enquanto o sinal do outro hidrogênio diastereotópico foi encontrado na região de 2,87 a 2,92 ppm, na forma de um multipleto. Na região de 0,95 a 3,95 ppm foram observados sinais que foram atribuídos aos hidrogênios da porção acrílica da indolizidina, e na região de 6,5 a 8,0 ppm não foram encontrados sinais, o que nos indica que a molécula não possui hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C foram encontrados sinais de 14,6 a 65,0 ppm que foram atribuídos aos sinais dos carbonos alifáticos da indolizidina, e na região de 174,7 a 175,9 ppm foram encontrados sinais dos carbonos que foram atribuídos às carbonilas de ésteres.

No espectro de IV foram encontradas bandas na região de 2850 a 2975 cm<sup>-1</sup> que foram atribuídas aos estiramentos simétrico e assimétrico dos grupo  $CH_3 e CH_2$ , e na região de 1739 a 1742 cm<sup>-1</sup> foi observado uma banda. atribuída ao estiramento do grupo carbonila de éster. Na região de 2725 a 2793 cm<sup>-1</sup> foi observada uma banda, atribuída ao estiramento do grupo C-H referente ao carbono 8a. Esta vibração observada no IV é conhecida como a banda de Bohlmann,<sup>46</sup> e o estiramento C-H do carbono da junção nestes compostos se encontra em uma região de menor número de onda que o normal. Isto ocorre devido a uma doação de densidade eletrônica dos pares de elétrons livres do nitrogênio para o orbital antiligante desta ligação C-H. Este fenômeno faz com que o comprimento desta ligação seja maior que o esperado e o número de onda seja menor. Outra consequência mais evidente deste fenômeno ocorre em termos de blindagem eletrônica, pois esta doação de densidade eletrônica faz com que esta ligação CH seja mais blindada que o esperado e uma consequência disto é que o sinal deste hidrogênio no espectro de RMN de <sup>1</sup>H se encontre na região de 1,6 ppm, onde era esperado que estes sinais aparecessem acima de 2,0 ppm.

Vale ressaltar que para que isto ocorra é necessário que os pares de elétrons livres do nitrogênio adote uma conformação *cis* com a ligação C-H da junção dos anéis, por isso a presença da banda de Bohlmann nas indolizidinas é

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> S. Wolfe, H. B. Schlegel, M. –H. Whangbo, F. Bernardi *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3787.
um indicativo que estes compostos apresentem o substituinte do carbono 8a em posição equatorial (**56b** – Esquema 34).<sup>47</sup>



**Esquema 34.** Conformação favorável para que ocorra a deslocalização dos pares de elétrons do nitrogênio

Após a obtenção da proporção diastereoisomérica dos compostos, a próxima etapa foi atribuir a configuração relativa das indolizidinas. A obtenção da configuração relativa das indolizidinas foi obtida através da análise do espectro de NOESY.

A primeira tarefa para se obter a estereoquímica relativa destes compostos foi analisar os centros estereogênicos 2 e 9, e para isto iniciamos a interpretação do espectro de NOESY do composto (+/-) **54c**.

Ao analisar o espectro de NOESY deste composto, vimos que os melhores sinais para realizar a atribuição da estereoquímica relativa são aqueles referentes aos hidrogênios diastereotópicos  $H_{3\alpha} e H_{3\beta}$ , pois eles se encontram em uma região limpa do espectro e estarem muito próximos de ambos os centros estereogênicos. O hidrogênio  $H_{3\alpha}$  possui um acoplamento espacial com o hidrogênio  $H_2$ , enquanto o hidrogênio  $H_3\beta$  não acopla espacialmente com  $H_2$ . A partir deste dado podemos afirmar que o hidrogênio  $H_{3\alpha}$  possui uma configuração relativa *cis* com o hidrogênio  $H_2$ , enquanto  $H_3\beta$  possui uma configuração relativa *trans* com o hidrogênio  $H_2$ . Novamente analisando os sinais de  $H_{3\alpha} e H_{3\beta}$ , observamos que somente  $H_{3\alpha}$  possui um acoplamento espacial com  $H_{8a}$ . A partir destas observações podemos atribuir que a configuração relativa dos hidrogênios dos centros estereogênicos 2 e 9 é *cis*. A configuração relativa (+/-) **54a** e (+/-) **54b** não foram analisadas por NOESY,

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> G. W. Gribble, R. B. Nelson *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2831.

e suas configurações relativas foram atribuídas por extensão dos resultados obtidos.

As indolizidinas (+/-) **54d** e (+/-) **54e** também foram analisadas por NOESY e, em ambos os compostos, a estereoquímica relativa dos centros estereogênicos 2 e 9 foram obtidas de forma semelhante à descrita para a obtenção da estereoquímica relativa do composto (+/-) **54c**. Ao analisar o espectro de NOESY da indolizidina (+/-) **54d**, vimos que o hidrogênio H<sub>3</sub> $\alpha$  acopla espacialmente como hidrogênio H<sub>5</sub>, enquanto o hidrogênio H<sub>3</sub> $\alpha$  acopla espacialmente com os hidrogênios da metila ligada ao carbono 5. Assim, podemos afirmar que todos os hidrogênios dos centros estereogênicos formados possuem uma configuração relativa *cis*. Ao analisar o espectro de NOESY da indolizidina (+/-) **54e**, vimos que o hidrogênio H<sub>8</sub> $\alpha$  possui um acoplamento espacial com o hidrogênio H<sub>7</sub>. Assim, podemos afirmar também que neste composto todos os hidrogênios dos centros estereogênicos formados possuem uma configuração relativa *cis*. Todas estas observações obtidas por NOESY estão resumidas na Figura 10.



Figura 10. Racionalização da configuração relativa das indolizidinas.



Figura 11. Espectro de NOESY do composto (+/-) 54d.

#### 1.8. Efeito do ácido na hidrogenação das indolizinas

Conforme mostrado anteriormente vimos que somente após a adição de ácido que a reação de hidrogenação total foi alcançada. Nas metodologias anteriormente descritas vimos que os autores usaram diferentes ácidos, como ácido acético (pK<sub>a</sub>= 4,76) e HBr (pK<sub>a</sub>= -9), e nenhuma justificativa da escolha dos ácidos foram fornecidas pelos autores. Em alguns exemplos mencionados,<sup>19</sup> os autores reportaram este tipo de hidrogenação utilizando ácido acético, porém ao utilizar o mesmo ácido para as indolizinas oriundos de adutos de MBH, nenhum produto de hidrogenação total foi obtido. Com base nesta diferença de

reatividade realizamos alguns experimentos para elucidar o papel do ácido nesta reação.

É conhecido de trabalhos na literatura que a basicidade do nitrogênio da indolizina é muito baixa ( $pK_a$ = 3,9)<sup>48</sup> e isto faz com que em meio ácido ocorra a protonação preferencialmente dos carbonos 1 e 3, e dentre estes carbonos os não substituídos são os mais facilmente protonados. Vale ressaltar que nestes trabalhos, em todos os exemplos estudados não havia nenhum grupo retirador de elétrons ligados ao carbono 2.

Com base nestes estudos, fizemos dois experimentos de RMN. Registramos dois espectros de RMN de <sup>1</sup>H da indolizina **52a**. Um em que ela foi tratada com com ácido acético (pKa= 3,9) e outro com ácido trifluoracético (TFA, pK<sub>a</sub>= 0,23), em uma solução de CDCl<sub>3</sub> para ambos os casos. De acordo com os espectros obtidos, ao adicionar ácido acético nenhuma alteração foi observada no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, porém ao tratar a mesma indolizina com TFA foi observado primeiramente que a solução que antes era incolor se tornou amarela, e também foi observado alterações significativas no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. A região dos hidrogênios aromáticos mudou drasticamente, e observamos que ocorreu o aparecimento de bandas alargadas em baixo campo, que se sobrepuseram com o hidrogênios do anel piridínico. Isso ocorre quando anel indolizinico é protonado, conforme já relatado em trabalhos anteriores.<sup>48</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> a) M. Fraser, S. McKenzie, H. Reid, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 44. b) W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 191.



Figura 12. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 52a em CDCl<sub>3</sub> após a adição de AcOH



**Figura 13.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **52a** em CDCl<sub>3</sub> após a adição de TFA

A partir destes experimentos vimos que o ácido trifluoroacético é forte o suficiente para protonar a indolizina nos carbonos 1 e 3 e, acreditamos que o intermediário piridínico (**57** - Esquema 35) é que é susceptível à reação de hidrogenação para se obter as indolizidinas. Portanto para ocorrer estas reações, é necessário que o ácido seja forte o suficiente para protonar as indolizinas nos carbonos 1 e 3.



**Esquema 35.** Proposta de intermediário reativo para ocorrer a hidrogenação total

Para confirmar esta hipótese realizamos um novo teste onde foi obtido um espectro de RMN de <sup>1</sup>H da indolizina **52a** utilizando TFA deuterado como solvente. Foi observado que na região de hidrogênios aromáticos foram encontrados apenas 4 hidrogênios e as suas multiplicidades são compatíveis com os hidrogênios do anel de 6 membros, confirmando que os hidrogênios ligados aos carbonos carbono 1 e 3 foram completamente substituídos por deutério. Além disto, foi possível observar que em 11,50 ppm ocorreu uma intensificação do sinal do TFA residual.



**Figura 14.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **52a** em TFA-*d*.

# 1.9. Efeitos eletrônicos

Inicialmente desconfiamos que a diferença com que os catalisadores se comportavam na reação de hidrogenação das indolizinas estavam ligados a fatores eletrônicos. Para confirmar este efeito a porção éster da indolizina **52a** foi reduzida para o álcool respectivo, utilizando LiAlH<sub>4</sub>. Essa condição forneceu o álcool desejado **520**, em 83% de rendimento.

Com o substrato **520** em mãos, testamos a sua hidrogenação utilizando PtO<sub>2</sub>, Pd/C e Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> em CH<sub>3</sub>OH, a pressão atmosférica de H<sub>2</sub>. Foi observado que para este novo substrato tanto PtO<sub>2</sub> e Pd/C não forneceram produtos de hidrogenação e o material de partida foi recuperado. Em contrapartida ao utilizar Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nas mesmas condições anteriormente descritas, o produto de hidrogenação total foi isolado em 98% de rendimento com diastereosseletividade de 66,5% em favor da indolizidina *cis*. A proporção diastereoisomérica foi obtida a partir da comparação do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura dos diastereoisômeros com espectros já conhecidos na literatura.<sup>49</sup>



**Esquema 36.** Hidrogenação total mediada por  $Rh/Al_2O_3$ . Condições: a) THF, LiAlH<sub>4</sub> (1,5 eq.), 0 °C até t.a., 83%. b) CH<sub>3</sub>OH, PtO<sub>2</sub> (10 mol%), H<sub>2</sub> (1 bar). c) CH<sub>3</sub>OH, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5% (10% m/m), H<sub>2</sub> (1 bar), 98%.

A partir deste experimento foi constatado que a reatividade das indolizinas frente a diferentes a catalisadores de hidrogenação parece depender também da densidade eletrônica do anel, que pode ser modulada pela incorporação racional de diferentes grupos substituintes na indolizina, utilizada como substrato.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> J. Chastanet, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2910.

#### 1.10. Conclusão

Foi possível obter as tetraidroindolizinas e indolizidinas a partir de adutos de MBH por uma metodologia simples e direta. As tetraidroindolizinas foram obtidas em rendimentos globais variando de 12 a 57%, a partir dos adutos de MBH, e as indolizidinas foram obtidas em rendimentos globais que variaram de 35 a 43% de rendimento, a partir dos adutos de MBH, com diastereosseletividade variando de 84 a 95% em favor do diastereoisômero *cis*.

As indolizidinas foram obtidas somente depois de se adicionar ácido ao meio reacional, e pela nossa proposta este aditivo é de fundamental importância para gerar um intermediário piridínico, que é susceptível à hidrogenação total. A força do ácido parece ser de importância fundamental, pois ele deve ser capaz de protonar eficientemente a indolizina para facilitar a redução total.

Outro fator importante parecer ser a natureza dos substituintes do anel da indolizina. O catalisador de ródio não é capaz de hidrogenar indolizinas com grupo retiradores de elétrons ligados à posição 2, porém ao reduzir o grupo éster para o seu respectivo álcool, a hidrogenação ocorre sem maiores problemas. Este experimento comprova que a escolha do catalisador está ligado aos fatores eletrônicos do substrato.



**Esquema 37.** Resultados obtidos para a preparação das indolizidinas e tetraidroindolizidinas

#### 1.11. Perspectivas

Como perspectiva será necessário analisar como os fatores eletrônicos destes substratos interferem na escolha dos catalisadores, a partir de cálculos teóricos.

Outra perspectiva para este trabalho seria o uso da metodologia desenvolvida para a síntese de alcaloides obtidos de fontes comerciais, tais como as indolizidinas 167A (**58a** - Figura 15) e 209D (**58b** - Figura 15).



Indolizidina 209D (58a) Indolizidina 167B (58b)

Figura 15. Estruturas das indolizidinas 209D (58a) e 167B (58b)

Para a síntese de ambos os alcaloides pensamos em duas abordagens sintéticas. Na primeira, a cadeia alquílica presente do anel de 6 membros seria introduzida no aldeído que é utilizado como substrato na reação de MBH. Para isso o aldeído seria sintetizado a partir da 2,6-dibromopiridina através do tratamento com *n*-BuLi, seguido da adição de um eletrófilo. Neste caso o aldeído seria preparado em duas etapas. Na primeira etapa o eletrófilo usado seria um brometo de alquila, enquanto a segunda etapa o eletrófilo usado seria DMF. As etapas posteriores seriam a hidrólise do grupo éster e, a partir do ácido carboxílico, a reação de descarboxilação de Barton forneceria o alcaloide.



**Esquema 38.** Primeira proposta para a síntese dos indolizidinas 167B e 209D. Condições. a) THF, -78 °C, *n*-BuLi (1,0 eq.), R-Br (1,5 eq.). b) THF, -78 °C, *n*-BuLi (1,0 eq.), DMF (1,5 eq.). c) CH<sub>3</sub>OH, LiOH (2,0 eq.), refluxo. d) DCC, DMAP, **65** (1,1 eq.). e) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN

Uma segunda estratégia proposta seria o uso da indolizina **52I** que, a partir de uma reação de Suzuki, forneceria as indolizinas substituídas com grupos alquilas na posição 5. A continuação da síntese seria a mesma da primeira proposta citada anteriormente.



**Esquema 39.** Segunda proposta para a síntese dos indolizidinas 167B e 209D. Condições. a) DMF, 60  $^{\circ}$ C, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,5 mol%), R-B(OH)<sub>2</sub> (1,1 eq.). b) CH<sub>3</sub>OH, LiOH (2,0 eq.), refluxo. c) DCC, DMAP, **65** (1,1 eq.). d) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN

Adicionalmente uma versão enantiosseletiva de ambas reações de hidrogenações aqui reportadas também serão desenvolvidas no futuro.

# 2. AVALIAÇÃO DE UMA METODOLOGIA PARA A DESSIMETRIZAÇÃO DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

## 2.1. Introdução

A reação de MBH apresenta alguns problemas experimentais, tais como tempo de reação e a falta de uma versão enantiosseletiva geral. Para o primeiro problema várias soluções já foram propostas com grande sucesso. <sup>50</sup> Os protocolos experimentais existentes atingiram um tal grau de excelência, que a reação pode ser executada em tempos bastante razoáveis, do ponto de vista preparativo. Entretanto o mesmo não pode ser dito para a segunda limitação.

Existem na literatura várias abordagens enantiosseletivas para a reação de MBH,<sup>51</sup> entretanto nenhuma delas pode ser considerada como geral. Todas são dependentes de substratos e exigem condições experimentais bem particulares.

Uma das primeiras versões enantiosseletivas reportadas na literatura foi desenvolvida por Barrett<sup>52</sup>, que utiliza uma pirrolizidina (**67** - Esquema 40), como auxiliar quiral, na reação de MBH entre aldeídos e vinilcetonas. Nesta metodologia o autor relatou a formação de adutos com excessos enantioméricos variando de 21 a 72%. A grande limitação desta metodologia é a sua restrição à vinilcetonas.

 <sup>&</sup>lt;sup>50</sup> a) M. K. Kundu, S. B. Mukherjee, N. Balu, R. Padmakumar, S. V. Bhat, *Synlett* **1994**, 444. b) F. Coelho, W. P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. S. Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Silveira, C. H. Pavam, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437. c) T. Kataoka, H. Kinoshita, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 45. d) M. Shi, J. K. Jiang, S. C. Cui, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7343. e) K. He, Z. Zhou, G. Zhao, C. Tang, *Heteroatom Chem.* **2006**, *17*, 317.
 <sup>51</sup> a) J. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. Williams, *J. Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109. b) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. c) Y. Wei, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005. d) V. Carrasco-Sanchez, M. J. Simirgotis, L. S. Santos, *Molecules* **2009**, *14*, 3989.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> A. G. M. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, *Chem. Commun.* **1998**, 2533.



**Esquema 40.** Metodologia desenvolvida por Barrett. Condição: a) CH<sub>3</sub>CN, NaBF<sub>4</sub>, -40 °C, **67** (10 mol%), 10 exemplos, 17 a 93%, 21 a 72% e.e.

Outra versão enantiosseletiva conhecida foi descrita por Schaus.<sup>53</sup> Nessa reação, catalisadores quirais, derivados do H<sub>8</sub>-BINOL (**68** - Esquema 41), são utilizados na reação de MBH entre aldeídos e 2-ciclohexenona. Os adutos de MBH foram obtidos em rendimentos que variaram de 39 a 88% e excessos enantioméricos que variaram de 67 a 96%. Apesar de interessante, essa metodologia é restrita ao uso de 2-ciclohexenona.



**Esquema 41.** Metodologia desenvolvida por Schaus. Condição: a) THF,  $PEt_3$  (1,0 eq.), -10  $^{\circ}C$ , **68** (10 mol%), 48 h, 8 exemplos, 39 a 88%, 67 a 96% e.e.

A melhor alternativa de versão enantiosseletiva para essa reação foi descrita por Hatakeyama. <sup>54</sup> Esse autor desenvolveu um catalisador quiral

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12094.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> a) Y. Iwabuchi, M. Nakatami, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. b) A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Katakeyama, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790. c) A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M.

derivado da chinchona (**69** - Esquema 42). Apesar de apresentar um certo grau de generalidade, essa reação ainda tem sérios limitantes, pois não funciona com qualquer substrato, requer o uso de um acrilato especial de alto custo e fornece o aduto com elevado excesso enantiomérico, mas em baixo rendimento já que é uma resolução. Uma parte do produto é perdida na forma de uma dioxanona, com excesso enantiomérico muito baixo. Além disso, o catalisador (**69** - Esquema 42) é de difícil preparação.



**Esquema 42.** Metodologia desenvolvida por Hatakeyama. Condição: DMF, -55 <sup>o</sup>C, 1-72h, **69** (10 mol%), 8 exemplos, 31-58%, 91-98% e.e..

Existem outras estratégias enantiosseletivas para a reação de MBH, entretanto todas sofrem da mesma limitação de falta de generalidade.<sup>55</sup>

Curiosamente, o mesmo não se pode dizer para a versão *aza*- da reação de MBH. Para esse caso existem inúmeras abordagens gerais que funcionam

Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Katakeyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381. d) A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5357. e) E. M. Sarkar, E. N. Wanzala, S. Shibara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2009**, 5907.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> C. O. Dálaigh, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7066.

com vários substratos fornecendo os aza-adutos em excelentes rendimentos e elevados excessos enantioméricos.<sup>56</sup>

Como alternativa a falta de uma versão enantiosseletiva geral para a reação de MBH, vem aparecendo, nos últimos anos, algumas abordagens de dessimetrização de adutos de MBH. O primeiro exemplo dessa estratégia foi descrito por Trost, que utilizou a reação de Tsuji-Trost como etapa-chave para essa dessimetrização (Esquema 43). <sup>57</sup> Embora seja chamada de dessimetrização por muitos autores, na realidade trata-se de uma resolução cinética dinâmica assimétrica (termo em inglês: DYKAT), por usar carbonatos de adutos de MBH racêmicos como material de partida (**71a** - Esquema 43), sendo obtidos como produtos adutos de MBH com elevados excessos enantioméricos.



**Esquema 43.** Metodologia de dessimetrização desenvolvida por Trost. Condições: a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 1,6-diidroxibenzeno (1,0 eq.). b) CAN, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O

Desdobramentos dessa estratégia vem sendo utilizado com grande sucesso na preparação de derivados de adutos de MBH com elevado excesso enantiomérico.<sup>58</sup>

Recentemente, Jiang <sup>59</sup> reportou uma metodologia baseada na hidroxilação alílica enantiosseletiva de carbonatos obtidos de adutos de MBH

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> a) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1. b) Y. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905. c) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> B. M. Trost, H. –C. Tsui, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3534.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> X. Feng, Y. –Q. Yuan, H. –L. Cui, K. Jiang, Y. –C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3660.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> B. Zhu, L. Yan, Y. Pan, R. Lee, H. Liu, Z. Han, K. –W. Huang, C. –H. Tan, Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6894.

(73a - Esquema 44), na presença de H<sub>2</sub>O e uma base de Lewis quiral (74 -Esquema 44). Essa sequência leva à obtenção de adutos de MBH com elevados excesso enantioméricos.



**Esquema 44.** Metodologia de dessimetrização desenvolvida por Jiang. Condição: a) DMAC, 0  $^{\circ}$ C, CaF<sub>2</sub> (2,0 eq.), **74** (10 mol%), 10 exemplos, 75 a 95%, 81 a 94% ee.

Segundo os autores essa reação pode ocorrer pelo caminho A ou B (Esquema 45). Na presença de uma base de Lewis, o íon *terc*-butóxido se origina através da expulsão do carbonato, que então gera o íon hidróxido no meio reacional. Em condições adequadas, o íon hidróxido pode agir como nucleófilo e realizar uma nova adição tipo Michael para formar o aduto de MBH de novo. Não se pode, entretanto, descartar a possibilidade da formação do íon hidrogenocarbonato no meio reacional, que pode agir como substituto da água. Essa metodologia foi utilizada com sucesso na preparação de vários adutos de MBH com elevados excessos enantioméricos, utilizando para essa finalidade uma base de Lewis quiral.



**Esquema 45.** Mecanismo proposto para a racionalização da metodologia de dessimetrização

Apesar de eficiente, essa reação exige a preparação de um carbonato oriundo do aduto de MBH e utiliza uma base quiral de elevado custo, embora seja utilizada como catalisador.

Os recentes resultados obtidos com a resolução de adutos MBH vem abrindo caminho para várias transformações utilizando esses adutos como substratos, o que nos levou a formular essa proposta de trabalho de mestrado.

# 2.2. Proposta

Baseado na importância sintética dos adutos de MBH, esse subprojeto tem por objetivo propor o desenvolvimento de uma nova abordagem para a dessimetrização de adutos de MBH e utilizar esses adutos enantio-enriquecidos na síntese assimétrica de produtos naturais.

65

## 2.3. Objetivos

Recentemente desenvolvemos uma metodologia que nos permitiu preparar substâncias tricarboniladas vicinais a partir de adutos de MBH. Essa metodologia se baseia em uma sequência simples, envolvendo uma dupla oxidação, que fornece os produtos desejados com excelentes rendimentos globais. <sup>60</sup> Para estabelecermos essa metodologia foi necessário oxidar, primeiramente e de forma eficiente, a hidroxila secundária presente na estrutura do aduto de MBH (Esquema 46). Essa reação realizada com grande facilidade utilizando uma reação de oxidação baseada no emprego de um reagente de iodo-hipervalente, no caso, IBX.



**Esquema 46.** Síntese de compostos tricarbonílicos vicinais. Condições: a) CH<sub>3</sub>CN, IBX (1,5 eq.), 70 °C. b) CH<sub>3</sub>OH, O<sub>3</sub>, -72 °C, S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Esse reagente já havia sido utilizado com bastante sucesso em várias transformações utilizando adutos de MBH. Os adutos oxidados foram obtidos com excelentes rendimentos e com elevado grau de pureza, o que dispensou a necessidade de se proceder qualquer purificação cromatográfica.

Os ésteres  $\beta$ -ceto- $\alpha$ -metileno obtidos nessa etapa de oxidação (**77** - Esquema 46) podem ser utilizados como substrato em uma metodologia simples e alternativa de dessimetrização de adutos de MBH. Para atingirmos esse objetivo seria necessário realizar uma reação de redução enantio- e quimiosseletiva (Esquema 47).

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> M. S. Santos, F. Coelho, *RSC Adv.* **2012**, 2, 3237.



**Esquema 47.** Redução assimétrica quimiosseletiva de  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -metileno ésteres proposta

Para realizarmos esse trabalho testamos alguns redutores quirais, disponíveis comercialmente.

#### 2.4. Resultados e discussão

## 2.4.1. Oxidação do Aduto de MBH

O mecanismo aceito para esta reação inicia-se com o ataque do oxigênio do álcool sob o átomo de iodo, liberando uma molécula de água. Na etapa seguinte ocorre a abstração do próton carbinólico do álcool, gerando a carbonila que é liberado para o meio reacional junto com o ácido orto-iodosobenzóico (IBA).



Esquema 48. Mecanismo de oxidação com IBX

Através de estudos mecanísticos sabe-se hoje que a etapa de eliminação de água e a etapa de abstração do próton carbinólico não são determinantes para o mecanismo da reação. Baseado em experimentos cinéticos e cálculos teóricos, Goddard III<sup>61</sup> propôs que a etapa lenta da reação seria uma rotação das ligações em torno do átomo de iodo no intermediário **79c** (Esquema 48). Esta rotação foi denominado pelos autores de *hypervalent twisting*. A etapa lenta

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> W. A. Goddard III, J. T. Su, *J. Am. Chem .Soc.* **2005**, *127*, 14146.

da reação foi atribuída a uma barreira energética de 12,1 kcal/mol, contra 9,1 kcal.mol<sup>-1</sup> na etapa de eliminação de água e 4,7 kcal.mol<sup>-1</sup> na etapa de eliminação da cetona. Nessa proposta, os autores propuseram que substituintes volumosos no álcool de partida favoreceriam essa rotação e consequentemente aumentariam a velocidade da reação.



**Esquema 49.** Preparação do composto **80**. Condições; a) CH<sub>3</sub>CN, IBX (1,5 eq.), 70 °C, 90%.

O éster  $\beta$ -ceto- $\alpha$ -metileno **80** (Esquema 49) foi obtido após 3 horas de reação em 90% de rendimento. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C mostrou um grau de pureza elevado, assim não houve a necessidade de purificação nesta etapa.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **80** nos mostra que houve o desaparecimentos do dubleto em 5,63 ppm, que corresponde ao hidrogênio carbinólico do material de partida.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C nos mostra o desaparecimento do sinal em 73,3 ppm, que correspondia ao carbono carbinólico, enquanto houve o aparecimento de um sinal em 193,1 ppm, que foi atribuído ao carbono carbonílico de cetona.

A comparação do espectro obtido com o mesmo da literatura nos mostra que ambos estão condizentes com a estrutura proposta.

## 2.4.2. Testes de redução enantiosseletiva

2.4.2.1 Boranas quirais

68

Existem basicamente dois tipos de boranas utilizadas para reduções enantiosseletivas de cetonas: a alpino borana (81a - Figura 16) e o DIP-CI (81b - Figura 16).



Figura 16. Boranas quirais disponíveis comercialmente onde: 81a - Alpino Borana e 81b - DIP-CI

A alpino borana, também conhecida como catalisador de Midland, foi desenvolvido em M. M. Midland no final da década de 1970.<sup>62</sup> Os autores perceberam que o composto B-alquil-9-borabiciclo[3.3.1]nonano era capaz de reduzir o benzaldeído para o seu respectivo álcool, sob refluxo em THF. A partir desta observação, Midland empenhou seus esforços para desenvolver a versão enantiosseletiva desta reação, que foi alcançada quando o  $\alpha$ -pineno foi utilizado como elemento de quiralidade.

A reação com a alpino borana tem como característica ocorrer em condições brandas, geralmente à temperatura ambiente, levando à formação de produtos com excesso enantiomérico que variam de 40 a 100%. Alguns resultados indicam que reações em altas pressões fornecem excessos enantioméricos mais elevados.

Outra borana conhecida é a DIP-CI, ou simplesmente Ipc<sub>2</sub>BCI. Essa borana foi desenvolvida por Brown na década de 1980,<sup>63</sup> ao realizar uma hidroboração do  $\alpha$ -pineno utilizando BH<sub>3</sub>.(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S. As características da redução de carbonilas utilizando este catalisador se assemelha em muitos pontos a

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> a) M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5211. b) M. M. Midland, A. Tramontano, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, *D. Arg. Chem.* **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, S. A. Tramontano, J. Org. Chem. **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, J. Org. Chem. **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, S. A. Tramontano, J. Org. Chem. **1978**, 43, 1470. c) M. M. Midland, S. Creat, A. Tramontano, J. C

Greer, A. Tramontano, S. A. Zderic, J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 2352.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. K. Mandal, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3547. b) H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramanchandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1539.

alpino borana. As principais diferenças estão nos protocolos experimentais, além de que as reação utilizando DIP-CI costumam ser mais rápidas. O átomo de cloro ligado ao boro aumenta a eletrofilicidade do boro, facilitando a coordenação desse último na carbonila da cetona.

O mecanismo de ambas reações é idêntico, iniciando-se com a coordenação do átomo de oxigênio da cetona ao boro gerando uma carga parcial negativa no átomo de boro que aumenta a nucleofilicidade do hidrogênio  $\beta$  ao boro, fazendo com que este seja transferido em um processo concertado, via um estado de transição do tipo barco (Esquema 50).



**Esquema 50.** Mecanismo para a redução de carbonila utilizando boranas quirais.

Ao testar ambos os catalisadores na redução do composto **80**, foi observado que no espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto purificado sinais na região de 7,0 a 8,0 ppm, que correspondem aos sinais dos hidrogênio aromáticos do anel benzênico, além de sinais na região de 0,5 a 3,5 ppm. Nenhum sinal característico dos adutos de MBH foi detectado no espectro de RMN de <sup>1</sup>H.

Nessa reação de redução pode também ocorrer um redução do tipo 1,4, gerando um enolato intermediário. O enolato formado possui dois oxigênios com

geometria favorável para formar um complexo bidentado com o átomo de boro, e provavelmente este complexo foi isolado ao final da reação. Isto explicaria a presença de sinais na região de 0,5 a 3,5 ppm no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, que são característicos de hidrogênios de cadeia alifática.



**Esquema 51.** Racionalização da redução do α-metilo-β-cetoéster **80** utilizando boranas quirais.

Esta racionalização foi suportada pelos resultados descritos por Ramachandran.<sup>64</sup> O objetivo desse pesquisador era verificar a eficiência destes catalisadores nas redução de  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -cetoésteres e cetoácidos. Foi observado que estes catalisadores foram bem eficientes nas reduções de  $\alpha$ - e  $\gamma$ -cetoésteres e cetoácidos, porém na redução de  $\beta$ -cetoésteres e cetoácidos foram isolados produtos semelhantes aquelas observados neste trabalho. Uma das hipóteses levantada pelos autores foi que na presença do DIP-CI estes compostos se interconvertem na sua forma enólica, que pode formar um complexo bidentado com o boro, levando à total falha da reação de redução.

# 2.4.2.2. BINAL-H

O BINAL-H (83 - Figura 17) é um redutor baseado em hidreto de lítio e alumínio capaz de reduzir cetonas aos seus respectivos álcoois.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> P. V. Ramanchandran, S. Pitre, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5315.



Figura 17. Estrutura do BINAL-H

A primeira modificação do LiAlH<sub>4</sub> foi reportada em 1951, porém somente nos meados dos anos 1980 Noyori<sup>65</sup> propôs uma modificação introduzindo um grupo bi-naftol e uma porção alcóxido gerando *in situ* o catalisador. Esta reação normalmente é realizada a -78°C ou menos, com excelente diferenciação facial para cetonas que contenham um grupo alquila e um grupo insaturado, inclusive a redução de cetonas  $\alpha$ , $\beta$ -insaturadas foram descritas por Noyori com excelentes rendimentos e elevados excessos enantioméricos.





A reação passa por um estado de transição de seis membros com conformação do tipo cadeira, onde o lítio se coordena aos oxigênios da cetona e do alcóxido (Esquema 52), assim ocorre a transferência do hidreto para o carbonila. Como mostrado, há dois possíveis estados de transição. O mais estável é aquele que não possui uma repulsão  $n-\pi$  dos elétrons livres do

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709. b) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717.

oxigênio com os orbitais ligantes do sistema  $\pi$ , portanto é necessário que um dos grupos ligados ao carbono carbonílico seja alquílico. Testes realizados por Noyori com dois grupos alquílicos geraram produtos de redução racêmico, portanto esta interação é de extrema importância na seleção facial.

Ao realizar esta reação foi possível recuperar o produto de redução apenas da dupla ligação em 91% de rendimento, que não apresentou excesso enantiomérico. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi possível observar a presença de sinais na região de 6,40 a 6,70 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático, e foi encontrado um singleto em 3,73 ppm que foi atribuído aos hidrogênios da porção acrílica. Foi possível observar um quarteto em 4,41 ppm que foi atribuído ao hidrogênio  $\alpha$  às carbonilas, enquanto um dubleto em 1,51 ppm foi atribuído aos hidrogênios das metilas ( $\beta$  às carbonilas).



Esquema 53. Racionalização da reação utilizando BINAL-H

Como este catalisador nos forneceu o produto de redução 1,4, nenhum rastro do álcool alílico foi encontrado.

#### 2.4.2.3 Hidrogenação assimétrica de cetonas

O catalisador de hidrogenação assimétrica de cetonas desenvolvido por Noyori (**85** - Figura 18) é um redutor baseado em um complexo de Ru<sup>2+</sup>, contendo os ligantes BINAP e uma diamina quiral.



Figura 18. Estrutura do catalisador de hidrogenação assimétrica de cetonas

Reações de hidrogenação assimétrica tem como características serem reações extremamente eficientes e limpas, portanto esta classe de reações tem um grande importância na química sintética. Em meados da década de 1980, Noyori desenvolveu uma série de catalisadores de hidrogenação assimétrica baseado em complexos de Ru<sup>2+</sup>, e por volta da década de 1990, o seu grupo desenvolveu a "segunda geração" destes catalisadores baseados em difosfinas e diaminas quirais. As reações destes catalisadores ocorre na presença de baixa a média pressão de H<sub>2</sub> e de uma base como o *t*-BuOK, e tem a capacidade de reduzir cetonas pró-quirais com elevado excesso enantiomérico.<sup>66</sup> Na presença de H<sub>2</sub> e uma base ocorre a formação do hidreto de rutênio **86b** (Esquema 54) que é a espécie ativa no ciclo catalítico.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> a) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 1995 117, 10417. b)
T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4872. c)
T. Ohkuma, H. Ikehira, T. Ikariya, R. Noyori, *Synlett* 1997, 467. d)
T. Ohkuma, B. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2675. e)
T. Ohkuma, R. Noyori, *J. Syn. Org. Chem., Japan* 1996, 57, 553.



Esquema 54. Ciclo catalítico de hidrogenação assimétrica de cetonas

A transferência do hidreto é realizado de uma forma concertada fora da esfera de coordenação do metal (**86c** - Esquema 54) e a ligação de hidrogênio do oxigênio da cetona com o hidrogênio da diamina é de fundamental importância para ocorrer a reação.<sup>67</sup>

Estes catalisadores demonstraram a sua eficiência ao obter produtos com elevados excessos enantioméricos e também um número de *turnover* muito elevado, sendo aproximadamente 1 milhão em alguns casos.<sup>68</sup>

Ao testar esta metodologia na redução do composto **80**, foi possível observar ao final da reação uma mistura complexa de produtos, sendo que foi possível observar por CCD a presença do produto de redução **84**. Possivelmente esta mistura complexa seja a mistura do composto **84** com os diastereoisômeros provenientes da redução total. Uma possível racionalização para este efeito seria que em um primeiro momento ocorreria uma redução 1,4, formando o enolato **87** (Esquema 55). Devido ao equilíbrio cetoenólico, o  $\beta$ -cetoéster **84** (Esquema 55) é formado. Em seguida, a carbonila desta espécie

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñiz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40.

também é reduzida gerando o produto de redução total **88** (Esquema 55). Nesta reação não foram encontrados traços dos adutos de MBH.



**Esquema 55.** Racionalização da mistura obtida na reação de hidrogenação assimétrica de cetonas

## 2.4.2.4. Catalisadores de transferência de hidrogênio

A redução de cetonas via transferência de hidrogênio é uma reação de fácil execução operacional e apresenta uma série de vantagens. A mais destacada é que não necessita do uso de altas pressões de hidrogênio, o que chama muito atenção por eliminar todos os riscos inerentes da manipulação de hidrogênio. A fonte de hidrogênio mais comum para esta reação é uma mistura azeotrópica de trietilamina e ácido fórmico, e também isopropanol, que é um álcool de fácil manipulação, barato e de toxicidade muito baixa. Esta reação pode ser considerada uma versão enantiosseletiva da reação de Meerwein-Ponndorf-Verley.

Hoje em dia existem inúmeros catalisadores de transferência de hidrogênio baseados em diferentes metais, porém neste projeto só foi testado os catalisadores baseados em Ru<sup>2+</sup> contendo ligante diaminas quirais e derivados de *p*-cumeno (**89** - Figura 19).



Figura 19. Estrutura do catalisador de transferência de hidrogênio baseado em Ru<sup>2+</sup>.

Estes catalisadores de transferência de hidrogênio foram desenvolvidos por Noyori. A primeira metodologia apresentada<sup>69</sup> emprega como fonte de hidrogênio isopropanol e uma base na presença do catalisador. O ciclo se inicia com a oxidação do isopropanol gerando o hidreto metálico **90c** (Esquema 56). Na presença de uma cetona, a transferência de hidrogênio ocorre por um estado de transição de 6 membros (**90d** - Esquema 56), sugerindo assim que uma ligação de hidrogênio entre a carbonila da cetona e hidrogênio da diamina é necessário para ocorrer a reação. Vale lembrar que esta metodologia depende de quantidade catalíticas de uma base para abstrair um próton da amina para gerar a espécie de 16 elétrons **90b** (Esquema 56) que é capaz de oxidar o isopropanol e gerar o hidreto de rutênio<sup>70</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466.





Estudos utilizando diaminas substituídas mostraram que a reação não ocorre, isto é uma evidência que a reação depende da ligação de hidrogênio citada.

Vale ressaltar que esta metodologia que emprega isopropanol como fonte de hidrogênio mantém a reação em equilíbrio, portanto o tempo é um fator muito importante no que se refere aos rendimentos e a enantiosseletividade da reação. Noyori descreve em seus trabalhos de que quanto maior o tempo de reação, menor o excesso enantiomérico dos produtos obtidos, devido a um maior contato do catalisador com o substrato. Outro fator importante que influi diretamente no rendimento da reação é que para que o rendimento seja alto, é necessário que haja um grande diferença da energia entre os produtos e reagentes.

Devido a estes problemas, outras metodologias foram criadas com sucesso para a formação da espécie ativa no ciclo catalítico. O uso de trietilamina e ácido fórmico foi a melhor modificação empregada neste tipo de reação.<sup>71</sup> Nesta metodologia, esta mistura é capaz de formar o hidreto de rutênio e liberar CO<sub>2</sub>, portanto a reação ocorre fora do equilíbrio, assim os tempos das reações tendem a diminuir significativamente e também os excessos enantioméricos tendem a serem maiores para muitos os casos.

Quanto a explicação da enantiosseletividade da reação existem duas propostas: a primeira diz que a diferenciação facial ocorre devido apenas as interações estéricas<sup>72</sup> e a segunda proposta diz que a diferenciação facial ocorre devido a uma interação agóstica CH/ $\pi$  do grupo aril da cetona com o agrupamento aril do catalisador.<sup>73</sup> Esta última proposta explica muito bem o porquê destes catalisadores possuirem os melhores resultados para cetonas aromáticas.

Ambas as metodologias foram utilizadas e, foi observado ao final da reação por CCD, a mesma mistura observada na reação de hidrogenação assimétrica de cetonas. Provavelmente neste caso ocorre a redução total do material de partida conforme comentado anteriormente e nenhum traço do aduto de MBH foi observado

# 2.4.2.5. CBS (Corey-Bakshi-Shibata)

O redutor de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) (**91** - Figura 20) é uma mistura de uma oxazaboralidina quiral com um excesso de borana em um solvente aprótico. Este tipo de catalisador foi descrito pela primeira vez por Itsuno.<sup>74</sup> Esse autor relatou o uso de aminoálcoois e BH<sub>3</sub>.THF na relação molar de 1:2 em THF para a redução de cetonas a álcoois secundários com altos rendimentos e excessos enantioméricos variando de 10 a 73 %. A partir destes resultados, o grupo de pequisa de Corey se empenhou para desvendar os detalhes desta

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> a) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521. b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> P. Brandt, P. Roth, P. G. Anderson, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4885.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2818.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315.

reação, conseguindo isolar a oxazaboralidina derivada do difenilprolinol e determinar a sua estrutura por técnicas cristalográficas. Além de desvendar a estrutura do catalisador, o grupo também estabeleceu vários protocolos experimentais para este tipo de redução, por isso esta reação levou o seu nome.<sup>75</sup>



Figura 20. Estrutura da oxazaborolidina desenvolvida por Corey

A reação inicia-se com a coordenação da borana ao nitrogênio da oxazaborolidina pela face  $\alpha$ , gerando o intermediário **92b** (Esquema 57). Este tipo de coordenação, além de ativar o hidrogênio do boro para a redução, faz com que também aumente a acidez do boro do catalisador, facilitando a coordenação da cetona ao boro pelos pares de elétrons mais acessíveis, gerando o estado de transição **92c** (Esquema 57). A transferência de hidreto é realizada através de um estado de transição de 6 membros que é favorecido tanto entalpica- quanto entropicamente gerando o intermediário **92d** (Esquema 57). A regeneração do catalisador ocorre de duas formas. A primeira proposta é que uma nova molécula de BH<sub>3</sub> interage com o intermediário **92e** que, através um estado de transição de 6 membros, regenera a espécie ativada **92b** e o boronato **92f** (Esquema 57) é formado. A outra proposta é que o boronato **92f** é formado a partir de um mecanismo de desproporção do intermediário **92f** que passa por um estado de transição endocíclico de 4 membros. Nesse caso, o catalisador é regenerado na forma de **92a** (esquema 57).<sup>76</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551. b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925. c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861. d) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209.



**Esquema 57.** Ciclo catalítico proposto para a redução enantiosseletiva de cetonas utilizando CBS

A coordenação pela face  $\alpha$  explica a excelente enantiosseletividade da reação ao utilizar a oxazaboralidina preparada por Corey em relação à utilizada por Itsuno. A coordenação da borana ao nitrogênio do catalisador ocorre com uma configuração relativa *trans* ao grupo isopropila (esquema 58). A baixa enantiosseletividade da reação de Itsuno se dá porque ocorre também uma coordenação relativa *cis*. A grande vantagem do sistema preparado por Corey é que o sistema [3.3.0] é rígido o suficiente para que a coordenação ocorra exclusivamente pela face  $\alpha$ . A coordenação pela face  $\beta$  (Esquema 58) gera um estado de transição com cerca de 10 kcal.mol<sup>-1</sup> a mais.<sup>76</sup>



Esquema 58. Racionalização da enantiosseletividade da reação

Uma última questão levantada era referente à etapa determinante da velocidade da reacão. Experimentos cinéticos utilizando acetofenona substituídos com os grupo p-NO2 e p-OMe foram realizados. O que foi encontrado é que enquanto a redução da acetofenona possui uma velocidade relativa de 1,0, a redução dos análogos p-NO<sub>2</sub> e p-OMe possuem as velocidades relativas de 3,4 e 1,8, respectivamente. Isto indica que a coordenação da carbonila no catalisador não é a etapa determinante. Em um experimento adicional de efeito isotópico cinético utilizando excesso de uma mistura de 1:1 de  $B^{1}H_{3}$  e  $B^{2}H_{3}$  foi observado um efeito isotópico cinético de 1,7. Este valor indica que esta etapa passa por um estado de transição atrasado. Estes dois resultados combinados indica que tanto a coordenação da carbonila quanto a etapa de transferência de hidreto possuem uma velocidade comparável e rápida e podem ser consideradas que ambas as etapas são determinante na reação.<sup>76</sup>

Cálculos teóricos foram realizados e confirmaram as observações realizadas.<sup>77</sup> Todos os cálculos indicaram que os estados de transições da complexação da carbonila e a etapa de transferência de hidreto estão de acordo com as observações e o efeito isotópico cinético calculado foi de 1,8 à 23 °C.

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> a) L. P. Linney, C. R. Self, I. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 1651. b) G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8516.

Ao realizar o primeiro teste à temperatura ambiente, foi possível verificar ao final da reação que o produto recuperado foi o composto **84**, porém foi observado traços do aduto de MBH **30m**. Diante desse resultado, variamos as condições experimentais dessa reação, com o objetivo de aumentar a proporção do aduto de MBH (Tabela 8).

	80	/ (S)-Me-Cl BH <sub>3</sub> .Me <sub>2</sub>	BS (0,1 eq.)	OH O * 0 + 30m	0 0 84
En	trada	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)	29m:63
	1	THF	10°C	84	1:99
	2	THF	0°C	86	29:71
	3	THF	-10°C	83	11:89
	4	THF	-20°C	86	3:97
	5	DME	0°C	83	0:100
	6	Dioxano	20°C	80	0:100
	7	$CH_2CI_2$	0°C	75	0:100
_	8	Tolueno	0°C	79	7:93

Tabela 8. Resultados da redução utilizando (S)-Me-CBS

De acordo com o resultados obtidos, vimos que a melhor condição experimental é à 0°C, porém mesmo assim apenas em torno de 25% do produto obtido foi o aduto de MBH. Para verificar a pureza óptica deste aduto foi realizado uma análise no polarímetro constatando que o produto obtido possui um excesso enantiomérico estimado em 65% ( $[\alpha]_D^{20} = +79,3, c = 0,5, CH_3OH / [\alpha]_D^{20} = -110 c = 0.947, CH_3OH$ ).<sup>78</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> I. Shiina, Y. –S. Yamai T. Shimazaki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8103.

Para investigar melhor como o composto **84** é formado, a reação foi repetida na ausência da oxazaborolidina. Após a adição do substrato, por CCD foi possível confirmar que o material de partida foi consumido em menos de 5 minutos e o composto **84** foi formado com 80% de rendimento.

De acordo com os resultados apresentados a borana livre é capaz de fazer redução 1,4 neste sistema. Isto ocorre, provavelmente, porque a espécie BH<sub>3</sub>, que é um ácido de Lewis, se coordena à carbonila da cetona gerando uma carga negativa no boro. Esta carga aumenta a densidade eletrônica no hidrogênio ligado ao boro, assim ocorrendo a transferência de hidreto para a porção olefínica (**93** - Esquema 59), gerando o intermediário **94** (Esquema 59) que através do *work-up* da reação seguido do equilíbrio cetoenólico, acaba gerando o composto **84**.



**Esquema 59.** Proposta de redução da ligação dupla utilizando borana livre. Condição. a) BH<sub>3</sub>.(CH3)<sub>2</sub>S (1,0 eq.), THF, 0 <sup>o</sup>C, 5 min 80%

#### 2.5. Conclusão

A redução do α-metileno-β-cetoéster utilizando as boranas quirais (Alpinoborano e DIP-CI) não forneceram o produto de redução desejado. Ao final da reação foi possível isolar um complexo de boro com o produto de redução 1,4 como ligante.

A redução do α-metileno-β-cetoéster utilizando BINAL-H gerou exclusivamente o produto de redução 1,4 do sistema em 91% de rendimento, e a redução utilizando os catalisadores de hidrogenação assimétrica de cetonas e transferência de hidrogênio forneceram uma mistura complexa de produtos, não
sendo observado nenhum traço do aduto de MBH em nenhum dos casos testados.

A redução com CBS inicialmente gerou o composto **84** e apenas traços do produto desejado. Após a otimização da reação obtivemos o produto de redução desejado em 25% de rendimento, com um excesso enantiomérico estimado em 65%. Apesar dos baixos rendimentos da reação, os testes realizados nos mostraram que é possível obter adutos de MBH enantioenrriguecidos.

#### 2.6. Perspectivas

Como perspectivas incialmente seria necessário avaliar uma condição para se obter o excesso enantiomérico com exatidão.

Visando aumentar os rendimentos da reação, seria necessário também avaliar o uso de diferentes boranas, que devido as suas características eletrônicas poderá ter um aumento significativo no rendimento e excesso enantiomérico.

Após a otimização da reação será preciso efetuar um estudo para avaliar escopo em relação ao substrato possuindo diferentes características eletrônicas, visando avaliar a generalidade da metodologia.

85

# **3. PARTE EXPERIMENTAL**

#### 3.1. Considerações Gerais

Todos os solventes utilizados foram previamente tratados. O éter etílico, tetraidrofurano e o 1,4-dioxano foram inicialmente destilados sob hidreto de cálcio e redestilados sob sódio metálico/benzofenona. O diclorometano, acetonitrila e piridina foram destilados sob hidreto de cálcio.

Os aldeídos, bem como os catalisadores utilizados são comerciais e foram adquiridos da Aldrich Chemical Company e Acros. Todos os reagentes possuíam pureza analítica e nenhuma purificação prévia foi empregada.

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

As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel *flash* (230-400 mesh) ou utilizando o equipamento Biotage Isolera 4S, e o acompanhamento das reações foram realizadas por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplacas Merck, utilizando solução reveladora de vanilina sulfúrica ou permanganato de potássio, e lâmpada de UV (254-700 nm)

As caracterizações por RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C foram realizadas nos equipamentos BRUKER (250 MHz para <sup>1</sup>H e 62,5 MHz para <sup>13</sup>C), Varian Inova 500 (500 MHz para <sup>1</sup>H e 125 MHz para <sup>13</sup>C) e BRUKER (600 MHz para <sup>1</sup>H e 150 MHz para <sup>13</sup>C). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm utilizando como padrão interno clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>, com  $\delta$ = 7,24 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$ = 77,23 ppm para <sup>13</sup>C), metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD, com  $\delta$ = 4,78 e 3,31 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$ = 49,2 ppm para <sup>13</sup>C), acetona deuterada ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, com  $\delta$ = 2,05 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$ = 29,92 e 206,68 ppm para <sup>13</sup>C), dimetilsulfóxido deuterado ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, com  $\delta$ = 2,50 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$ = 39,51 ppm para <sup>13</sup>C), benzeno deuterado (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, com  $\delta$ = 11,50 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$ = 164,20 e 116,60 ppm para <sup>13</sup>C).

A multiplicidade dos sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram apresentadas seguindo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto) t (tripleto) dt (duplo tripleto), tt (triplo tripleto), q (quarteto), qu (quinteto), sext (sexteto), m (multipleto).

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

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho FT-IR Bomem MB series modelo B100, com as frequências expressas em cm<sup>-1</sup>, utilizando-se cela de NaCI para amostras líquidas ou pastilha de KBr para amostras sólidas.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos nos equipamentos Micromassas (Manchester-UK) instrumento Q-Tof (modo positivo) de configuração ESI-QqTof com resolução de 5.000 e 50 ppm de precisão no analisador de massas TOF e Thermo LTQ – FT –Ultra instrumento ESI (modo positivo) com precisão de massa menor que 1 ppm.

Os pontos de fusão foram obtidos por meio do aparelho Gehaka - PF 1500 Farma, com um termômetro não aferido.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelo programa MarvinSketch 5.5.0.1 correspondendo à nomenclatura oficial da IUPAC.

#### 3.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectrais

#### 3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos adutos de MBH



A uma mistura de aldeído (5 mmol, 1 eq.) e acrilato ou ciclopentenona (20 mmol, 4 eq.), foi adicionado DABCO (0,65 eq.). A mistura resultante foi mantida

sob banho de ultrassom por tempos que variaram de 2 a 12 horas. Ao término da reação, o acrilato em excesso foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi dissolvido em acetato de etila (30 mL). A solução foi lavada com água (2 x 30 mL), solução aguosa saturada de NaCl (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 30:70 até 100:0.

# 2-[Hidroxi(piridin-2-il)metil]prop-2-enoato de metila (30a)



Rendimento: 93%. Característica: Óleo amarelo. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,69 (s, 3H); 4,84 (sl, 1H); 5,59 (s, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 7,17 (ddd, 1H, J 0,8, 4,9 e 7,4 Hz); 7,38 (d, 1H, *J* 7,8 Hz); 7,64 (td, 1H, *J* 1,7 e 7,7 Hz); 8,50 (d, 1H, *J* 4,7 Hz) ppm. **RMN de**  $^{13}$ **C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  52,0; 72,3; 121,5; 122,9; 127,0; 137,0; 141,9; 148,5; 159,7; 166,7 ppm.

# 2-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)prop-2-enoato de etila (30b)



Rendimento: 96%. Característica: Óleo amarelo. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (t, 3H, *J* 7,1 Hz); 4,13 (q, 2H, *J* 7,1 Hz); 4,87 (sl, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,58 (s, 1H); 5,90 (s,

1H); 6,31 (s, 1H); 7,15 (ddd, 1H, J0,7, 4,9 e 7,3 Hz); 7,37 (d, 1H, J7,9 Hz); 7,62 (td, 1H, J 1,7 e 7,7 Hz); 8,48 (d, 1H, J 4,8 Hz) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, **CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  14,2; 60,9; 72,4; 121,4; 122,7; 126,8; 136,9; 142,2; 148,4, 159,8; 166,2 ppm.

# 2-[Hidroxi(piridin-2-il)metil]prop-2-enoato de butila (30c)

Rendimento: 93%. Característica: Óleo amarelo. OH 0 **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0,83 (t, 3H, *J* 7,3 Hz); 1,18-1,32 (m, 2H); 1,46-1,57 (m, 2H); 4,06 (t, 2H, J 6,6 Hz); 4,93 (sl, 1H); 5,56 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,11-7,17 (m, 1H); 7,36 (d, 1H, *J* 7,8 Hz); 7,61 (td, 1H, *J* 1,7 e 7,7 Hz); 8,47 (d, 1H, *J* 4,2 Hz) ppm. **RMN** de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): δ 13,8; 19,2; 30,6; 64,8; 72,4; 121,3; 122,7; 126,8; 136,9; 142,1; 148,3; 159,8; 166,3 ppm.

# 2-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)prop-2-enoato de terc-butila (30d)



**Rendimento:** 95%. **Característica:** Óleo amarelo. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 1,35 (s, 9H); 4,83 (sl, 1H); 5,52 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 7,14 (dd, 1H, *J* 4,8 e 6,9 Hz);

7,36 (d, 1H, *J* 7,9 Hz); 7,62 (td, 1H, *J* 1,7 e 7,7 Hz); 8,48 (d, 1H, *J* 4,7 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 28,1; 72,7; 81,4; 121,2; 122,6; 126,2; 136,9; 143,4; 148,3; 160,2; 165,5 ppm.

# 2-[Hidroxi(piridin-2-il)metil]prop-2-enenitrila (30e)

 OH
 Rendimento: 95%. Característica: Sólido amarelo claro. RMN

 de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,27 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 7,27 (ddd, 1H, J 0,6, 4,8 e 7,4 Hz); 7,38 (d, 1H, J 7,8 Hz);

 7,74 (td, 1H, J 1,6 e 7,7 Hz); 8,54 (d, 1H, J 4,8 Hz) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 73,1; 116,9; 121,4; 123,9; 125,9; 131,2; 137,6; 148,6; 156,3 ppm.

# 2-[Hidroxi(piridin-2-il)metil]ciclopent-2-en-1-ona (30f)

Rendimento: 50%. Característica: Sólido branco. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,39-2,44 (m, 2H); 2,52-2,60 (m, 2H); 4,99 (sl, 1H); 5,56 (s, 1H); 7,15-7,20 (m, 1H); 7,46-7,54 (m, 2H); 7,61-7,67 (m, 1H); 8,49 (d, 1H, *J* 4,4 Hz) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 26,9; 35,5; 68,5; 121,5; 123,0; 137,2; 147,8; 148,3; 159,3; 160,2; 209,0 ppm.

# 2-[Hidroxi(quinolin-2-il)metil]prop-2-enoato de metila (30g)



**Rendimento:** 88%. **Característica:** Óleo vermelho. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 3,71 (s, 3H); 5,25 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 7,43 (d, 1H, *J* 8,4 Hz); 7,47-7,53 (m, 1H); 7,65-7,72 (m, 1H); 7,77 (dd, 1H, *J* 0,8 e 8,2 Hz); 8,07 (t, 2H, 8,6 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 52,1; 72,0; 119,0; 126,7; 127,7; 129,0; 130,0; 137,2; 141,9; 146,5; 159,5; 166,8 ppm.

## 2-[Hidroxi(4-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enoato de metila (30h)



**Rendimento:** 85%. **Característica:** Sólido branco. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 2,32 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,84 (sl, 1H); 5,54 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 6,99 (d, 1H, *J* 

5,1 Hz); 7,18 (s, 1H); 8,35 (d, 1H, *J* 5,1 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21,3; 52,1; 72,2; 122,1; 123,9; 127,0; 142,1; 148,1; 148,3; 159,5; 166,8 ppm.

## 2-[(4-Etilpiridin-2-il)(hidróxi)metil]prop-2-enoato de metila (30i)

OH O H OH O 1H J7

**Rendimento:** 99%. **Característica:** Óleo incolor. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 1,21 (t, 3H, *J* 7,6 Hz); 2,62 (q, 2H,

J 7,6 Hz); 3,71 (s, 3H); 4,81 (sl, 1H); 5,56 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 7,00-7,03 (m, 1H); 7,21 (s, 1H); 8,38 (d, 1H, *J* 5,0 Hz). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  14,4; 28,4; 51,9; 72,2; 120,9; 122,5; 126,8; 142,1; 148,2; 154,2; 159,6; 166,7 ppm.

# 2-[Hidroxi(5-metilpiridin-2-il)metil)]prop-2-enoato de metila (30j)



**Rendimento:** 94%. **Característica:** Óleo incolor. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 2,30 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,72 (d, 1H, *J* 6,4 Hz); 5,56 (d, 1H, *J* 6,1 Hz); 5,92 (s, 1H); 6,31 (s,

1H); 7,26-7,29 (m, 1H); 7,45 (dd, 1H, *J* 1,5 e 8,0 Hz); 8,34 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  18,2; 52,0; 72,1; 120,9; 126,7; 132,3; 137,6; 142,1; 148,7; 156,8; 166,8 ppm.

# 2-[Hidroxi(6-metilpiridin-2-il)metil]prop-2-enoato de metila (30k)



**Rendimento:** 89%. **Característica:** Óleo incolor. **RMN de** <sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,53 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,16 (sl, 1H); 5,57 (s, 1H) 5,91 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, *J* 7,5 Hz); 7,13 (d, 1H, *J* 7,6 Hz); 7,52 (t, 1H, *J* 7,6 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C** 

**(62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 24,3; 52,0; 71,4; 118,2; 122,3; 126,7; 137,2; 142,3; 157,2; 158,5; 166,8 ppm.

# 2-[(6-Bromopiridin-2-il)(hidróxi)metil]prop-2-enoato de metila (30I)



Rendimento: 97%. Característica: Óleo incolor. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$  3,73 (s, 3H); 4,20 (d, 1H, *J* 7,0 Hz); 5,56 (d, 1H, *J* 7,0 Hz); 5,94 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 7,36-7,41 (m, 1H); 7,49-7,55 (m, 1H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$ 

52,2; 72,4; 120,3; 127,2; 127,6; 139,3; 141,0; 141,2; 161,5; 166,6 ppm.

# 2-[hidroxi(fenil)metil]acrilato de metila (30m)



**Rendimento:** 89%. **Característica:** Óleo incolor. **RMN de** <sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,12 (d, 1H, *J* 5,0 Hz); 3,69 (s, 3H); 5,54 (d, 1H, *J* 5,0 Hz); 5,82 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,25-7,37 (m, *5*H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  52,1; 73,3; 126,2; 126,8; 128,0; 128,6; 141,5; 142,2; 166,9.

# 3.2.2. Procedimento geral para a preparação das indolizinas



A uma mistura dos adutos **30a-I** (1 eq.) e piridina (1,5 eq.) em  $CH_2CI_2$ anidro (5 mL) foi adicionado, sob atmosfera de  $N_2$  à 0  $^{\circ}C$ , cloreto de acetila (1,5 eq.). A reação foi mantida nestas condições por 10 minutos. Em seguida, a temperatura da reação foi elevada até a temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 20 minutos. Ao final da reação, foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e a solução bifásica formada foi mantida sob vigorosa agitação por 30 minutos. Após esse tempo, a fase orgânica foi separada e lavada com água (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (1 x 10 mL), seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi dissolvido em tolueno (10 mL) e mantido sob refluxo por 12 horas. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 10:90 até 40:60.

#### Indolizina-2-carboxilato de metila (52a)

**Rendimento:** 55 %. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 101- 0 102 °C). **IV (KBr**,  $v_{max}$ ): 1713, 1634, 1571, 1541, 1849, 1216 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,86 (s, 3H); 6,49 (td, 1H, *J* 1,1 e 7,0 Hz); 6,65 (ddd, 1H, *J* 1,0, 6,5 e 9,1 Hz); 6,79 (s, 1H); 7,32 (d, 1H, *J* 9,0 Hz); 7,76 (d, 1H, *J* 1,0 Hz); 7,82 (dd, 1H, *J* 1,0 e 7,1 Hz). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ 51,6; 100,6; 112,4; 116,0; 118,3; 119,8; 120,4; 125,5; 132,9; 165,7. **EMAR (FT-MS,** *m/z***)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 176,07061; encontrado: 176,07041

#### Indolizina-2-carboxilato de etila (52b)



**Rendimento:** 52%. **Característica:** Sólido cinza (P.F.: 63-64 <sup>ο</sup>C). **IV (KBr, ν<sub>max</sub>):** 3123, 3062, 2996, 2979, 1694, 1544, 1519, 1500, 1350, 1304, 1252 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz,** 

**CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,34 (t, 3H, *J* 7,1 Hz); 4,32 (q, 2H, *J* 7,1 Hz); 6,44 (t, 1H, *J* 6,7 Hz); 6,60 (dd, 1H, *J* 6,6 e 8,8 Hz); 6,79 (s, 1H); 7,29 (d, 1H, *J* 9,1 Hz); 7,75-7,79 (m, 2H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  14,5; 60,2; 100,5; 112,2; 115,9; 118,1; 120,1; 120,3; 125,4; 132,8; 165,2 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 190,08626; encontrado: 190,08620.

#### Indolizina-2-carboxilato de *n*-butila (52c)



**Rendimento:** 59%. **Característica:** Óleo amarelo. **IV** (filme,  $v_{max}$ ): 3133, 2959, 2872, 1709, 1636, 1544, 1518, 1498, 1458, 1410, 1358, 1304 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>H (250

**MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0,96 (t, 3H, *J* 7,3 Hz); 1,38-1,53 (m, 2H); 1,69-1,77 (m, 2H); 4,27 (t, 3H, *J* 6,6 Hz); 6,47 (td, 1H, *J* 1,1 e 13,5 Hz); 6,63 (ddd, 1H, *J* 0,8, 7,3 e 9,8 Hz); 6,81 (s, 1H); 7,31 (d, 1H, *J* 9,1 Hz); 7,76 (d, 1H, *J* 0,8 Hz); 7,81 (dd, 1H, *J* 0,9 e 7,1 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13,9; 19,4; 31,0; 64,2; 100,5; 112,3; 115,9; 118,2; 120,2; 120,4; 125,5; 132,9; 165,4 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 218,11756; encontrado: 218,11781.

### Indolizina-2-carboxilato de terc-butila (52d)



**Rendimento:** 60%. **Característica:** Sólido amarelo (P.F.: 42-43 °C). **IV (KBr,** ν<sub>max</sub>): 3133, 2974, 2929, 1705, 1541, 1499, 1392, 1364, 1353, 1304 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz,** 

**CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,57 (s, 9H); 6,48 (td, 1H, *J* 1,2 e 7,0 Hz); 6,63 (ddd, 1H, *J* 0,9, 6,5 e 9,0 Hz); 6,75 (s, 1H); 7,31 (d, 1H, *J* 9,0 Hz); 7,70 (d, 1H, *J* 0,8 Hz); 7,82 (dd, 1H, *J* 1,0 e 7,0 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  28,5; 80,4; 100,6; 122,2; 115,8; 118,1; 120,4; 122,0; 125,5; 132,8; 164,7 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 218,1181; encontrado: 218,1202.

#### Indolizina-2-carbonitrila (52e)

**Rendimento:** 30%. **Característica:** Sólido amarelo (P.F.: 69-70  $^{\circ}$ C). **IV (KBr, v<sub>max</sub>):** 2226, 1638, 1520, 1488, 1458, 1369, 1349, 1309, 1250, 1219, 1188, 1141, 1121 cm<sup>-1</sup>**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl\_3):**  $\delta$  6,55-6,62 (m, 2H); 6,74 (dd, 1H, *J* 7,0 e 8,7 Hz); 7,32 (d, 1H, *J* 9,1 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,83 (d, 1H, *J* 7,0 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl\_3):**  $\delta$  97,4; 102,6; 113,2; 116,6; 117,6; 119,6; 119,8; 125,2; 132,8 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 143,06037; encontrado: 143,06023.

#### 1H,2H,3H-ciclopenta[b]indolizin-1-ona (52f)



Rendimento: 65%. Característica: Sólido amarelo (P.F.: 156-157 °C). IV (KBr, v<sub>max</sub>): 3128, 2921, 1678, 1631, 1529, 1472, 1451 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2.95-2.99 (m, 2H);

Rendimento: 45%. Característica: Sólido branco (P.F.:

3,03-3,07 (m, 2H); 6,44 (s, 1H); 6,51 (td, 1H, J 1,1 e 7,0 Hz); 6,65 (ddd, 1H, J 0,8, 6,6 e 9,3 Hz); 7,31 (d, 1H, J 9,3 Hz); 7,63 (dd, 1H, J 1,0 e 7,0 Hz) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20,0; 41,4; 92,0; 112,1; 119,0; 121,8; 122,8; 129,5; 139,1; 147,9; 198,8 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 172,07569; encontrado: 172,07581.

#### Pirrolo[1,2-a]quinolina-2-carboxilato de metila (52g)



110-111 °C). IV (KBr, v<sub>max</sub>): 1710, 1607, 1561, 1552, 1510, 1479, 1452, 1430, 1369, 1323 cm<sup>-1</sup>, **RMN de** <sup>1</sup>H (250 MHz, **CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,89 (s, 3H); 6,88 (d, 1H, J 1,4 Hz); 6,97-7,01 (m, 1H); 7,22-7,26 (m, 1H); 7,31-7,37 (m, 1H); 7,47-7,54 (m, 1H); 7,61 (dd, 1H, J 1,1 e 7,7 Hz); 7,88 (d, 1H, J 8.5 Hz); 8,36 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 51,7; 103,9; 114,6; 116,1; 119,2; 119,3; 120,5; 124,5; 125,0; 128,5; 129,0; 131,5; 133,2; 165,6 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para  $C_{14}H_{12}O_2N$  (M+H)<sup>+</sup>: 226,08626; encontrado: 226,08634.

# 7-Metilindolizina-2-carboxilato de metila (52h)

Rendimento: 39%. Característica: Sólido branco (P.F.: 111-112 °C). IV (KBr, v<sub>max</sub>): 1716, 1545,9, 1491, 1446, 1403, 1301, 1318, 1215 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,22 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,33 (dd, 1H, J 1,5 e 7,1 Hz); 6,64 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,64 (d, 1H, J 1,1 Hz); 7,72 (d, 1H, J7,2 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21,2; 51,6; 98,9; 115,4; 115,5; 118,2; 119,8; 125,0; 128,4; 133,3; 165,9 ppm. EMAR (FT-**MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 190,08626; encontrado: 190,08624.

# 7-Etilindolizina-2-carboxilato de metila (52i)

**Rendimento:** 44%. **Característica:** Sólido amarelo claro (P.F.: 49-50 °C). **IV (KBr, v\_{max}):** 3133, 2963, 1701, 1544, 1492, 1473, 1459, 1438, 1406, 1359, 1323, 1222 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,20 (t, 3H, *J* 7,5 Hz); 2,52 (q, 2H, *J* 7,5 Hz); 3,85 (s, 3H); 6,37 (dd, 1H, *J* 1,6 e 7,2 Hz); 6,67 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,69 - 7,70 (m, 1H); 7,74 (d, 1H, *J* 7,2 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  14,4; 28,3; 51,6; 99,2; 114,4; 115,4; 116,7; 119,8; 125,2; 133,4; 134,6; 165,9 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 204,1024; encontrado: 204,1019.

#### 6-Metilindolizina-2-carboxilato de metila (52j)

**Rendimento:** 39%. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 82-83 °C). **IV (KBr, v\_{max}):** 1716, 1545, 1491, 1445, 1403, 1300, 1318, 1215, 1096 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,18 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,51 (d, 1H, *J* 9,2 Hz); 6,74 (s, 1H); 7,24 (d, 1H, 9,0 Hz); 7,61 (s, 1H); 7,68 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  18,5; 51,6; 100,4; 115,7; 119,3; 119,9; 121,9; 122,8; 131,9; 165,9 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 190,08626; encontrado: 190,08620

#### 5-metilindolizina-2-carboxilato de metila (52k)



**Rendimento:** 41%. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 59-60 <sup>o</sup>C). **IV (KBr, ν<sub>max</sub>):** 1717, 1546, 1500, 1438, 1422, 1382, 1360, 1218, 1154 cm<sup>-1</sup>.**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz. CDCI<sub>3</sub>):** δ 2.46 (s. 3H):

3,88 (s, 3H); 6,38 (d, 1H, *J* 6,6 Hz); 6,67 (dd, 1H, *J* 6,6 e 9,1 Hz); 6,88 (d, 1H, *J* 1,4 Hz); 7,29 (d, 1H, *J* 9,1 Hz); 7,69 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  18,6; 51,6; 101,2; 111,5; 113,2; 118,1; 118,7; 119,7; 133,2; 133,7; 165,9 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 190,0868; encontrado: 190,0863.

#### 5-bromoindolizina-2-carboxilato de metila (52l)

NORendimento: 38%. Característica: Sólido amarelo claro (P.F.:<br/>83-84 °C). IV (KBr,  $\nu_{max}$ ): 1723, 1623, 1543, 1506, 1493,<br/>1203, 1230 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$  3,88 (s, 3H);<br/>6,55-6,61 (m, 1H); 6,82-6,84 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,37 (d, 1H, J 8,7 Hz); 8,07 (s,<br/>1H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$  51,8; 103,0; 114,8; 116,5; 117,2;<br/>118,5; 119,5; 120,1; 134,5; 165,4 ppm. EMAR (FT-MS) calculado para<br/>C $_{10}H_{19}^{79}BrO_2N$  (M+H)<sup>+</sup>: 253,98112; encontrado: 253,98166.

#### 3.2.3. Preparação do 1-(Indolizin-2-il)etan-1-ona (52m)



A uma solução da 2-piridinacarboxialdeído (1 mmol) em CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (2 mL, 99:1 v/v), foi adicionado TMSOTf (1 mmol) à 0 °C. Em seguida, a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e mantido sob agitação por 12 horas. Ao término da reação, a solução foi diluída em éter etílico (10 mL) e com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Em seguida a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com éter etílico (2 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavada com água (2 x 15 mL), solução aquosa saturada de NaCl (1x 15 mL), seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 5:100 até 40:60. **Rendimento:** 35%. **Característica:** Sólido branco. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,51 (s, 3H); 6,50 (td, 1H, *J* 1,1 e 7,0 Hz); 6,64 (ddd, 1H, *J* 0,8, 6,5 e 8,9 Hz); 6,75 (s, 1H); 7,31 (d, 1H, *J* 9,1 Hz); 7,72 (d, 1H, *J* 1,0 Hz); 7,81 (dd, 1H, *J* 0,9 e 7,1 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  27,8; 99,7; 112,8; 115,4; 118,6; 120,7; 125,7; 128,6; 133,3; 195,2 ppm.

#### 3.2.4. Preparação da 6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-a]indol-9-ona (52n)



A uma solução da 2-piridinacarboxialdeído (1 mmol) em THF:H<sub>2</sub>O (2 mL, 1:1 v/v), foi adicionado DMAP (0,40 mmol) e 2-ciclohexenona (2,6 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 96 horas. Ao final da reação, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 50:50 até 100:0. **Rendimento:** 40%. **Característica:** Sólido amarelo (P.F.: 87-88 °C). **IV (KBr,**  $v_{max}$ ): 3073, 2944, 2869, 2832, 1661, 1537, 1465, 1448, 1416, 1363, 1331, 1304, 1245, 1214 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,23-2,33 (m, 2H); 2,58-2,63 (m, 2H); 2,94 (t, 2H, *J* 6,2 Hz); 6,54 (td, 1H, *J* 1,3 e 7,0 Hz); 6,64 (ddd, 1H, *J* 1,0, 6,4 e 8,9 Hz); 6,73 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, *J* 9,1 Hz); 7,61 (dd, 1H, *J* 1,0 e 7,1 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  21,2; 23,8; 38,8; 95,5; 112,4; 118,2; 121,2; 122,4; 123,4; 132,2; 133,1; 196,2 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 186,09134; encontrado: 186,09156.

#### 3.2.5. Preparação da Indolizin-2-ilmetanol (520)



A uma solução da indolizina **52a** (0,176 g, 1,0 mmol) em THF (5 mL) sob atmosfera inerte à 0 °C, foi adicionado lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,5 eq.). Após 1 hora, a reação foi levada até a temperatura ambiente e estas condições foram por 1 hora. Ao final da reação foi adicionado lentamente água (0,5 mL), e a mistura formada foi filtrada em um plug de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e celite, e o filtrado foi lavado com THF anidro. Em seguida a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 60:40 até 100:0. **Rendimento:** 83%. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 106-107 °C). **IV** (**KBr**,  $v_{max}$ ): 3407, 2924, 2866, 1685, 1654, 1560, 1541, 1508, 1458, 1362, 1292, 1137 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H** (**250 MHz, DMSO-d6):**  $\delta$  4,55 (d, 2H, *J* 5,5 Hz); 4,91 (t, 1H, *J* 5,6 Hz); 6,29 (s, 1H); 6,45 (td, 1H, *J* 1,3 e 6,9 Hz); 6,62 (ddd, 1H, *J* 0,9; 6,5 e 8,9 Hz); 7,31 (d, 1H, *J* 9,0 Hz); 7,42 (s, 1H); 8,17 (dd, 1H, *J* 0,9 e 6,9 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C** (**62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): \delta 59,3; 98,1; 110,5; 110,9; 117,4; 119,2; 125,3; 129,4; 133,3 ppm. <b>EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 148,0757; encontrado: 148,0769.

#### 3.2.6. Procedimento geral para a hidrogenação parcial das indolizinas



A uma solução das indolizinas **52a-n** (0,25 mmol) em CH<sub>3</sub>OH (5 mL), foi adicionado PtO<sub>2</sub> (0,02 mmol, 10 mol%) e a atmosfera da reação foi substituída por N<sub>2</sub>, seguido de H<sub>2</sub>. A reação foi mantida sob agitação vigorosa de 2 a 48 horas. Ao final da reação, a solução foi filtrada sob um plug de celite, e o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 10:90 até 40:60.

#### 5,6,7,8-Tetraidroindolizina-2-carboxilato de metila (53a)

O Rendimento: 93 %. Característica: Sólido branco (P.F.: 73-74)
 O ºC). IV (KBr, v<sub>max</sub>): 3122, 2945, 1700, 1559, 1521, 1466,

1437, 1391, 1204 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,74-1,83 (m, 2H); 1,87-1,96 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, *J* 6,1 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,91 (t, 2H, *J* 12,1 Hz); 6,21 (d, 1H, *J* 1,3 Hz); 7,11 (d, 1H, *J* 1,7 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  21,3; 23,3; 23,7; 46,0; 51,1; 105,8; 115,1; 124,4; 130,4; 165,8 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)+: 180,1024; encontrado: 180,1020.

# 5,6,7,8-Tetraidroindolizina-2-carboxilato de etila (53b)

**Rendimento:** 91 %. **Característica:** Óleo incolor. **IV (filme,** v<sub>max</sub>): 2945, 2868, 1704, 1561, 1519, 1470, 1455, 1406, 1383, 1322 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,29 (t, 3H,

*J* 7,1 Hz); 1,73-1,83 (m, 2H); 1,86-1,96 (m, 2H); 2,71 (t, 2H, *J* 6,5 Hz); 3,90 (t, 2H, *J* 12,0 Hz); 4,22 (q, 3H, *J* 7,1 Hz); 6,21 (s, 1H); 7,11 (d, 1H, *J* 1,7 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 14,6; 21,2; 23,2; 23,7; 45,9; 59,6; 115,5; 124,2; 130,3; 165,4 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para  $C_{11}H_{16}O_2N$  (M+H)<sup>+</sup>: 194,11756; encontrado: 194,11777.

# 5,6,7,8-Tetraidroindolizina-2-carboxilato de *n*-butila (53c)



Rendimento: 95 %. Característica: Óleo amarelo. IV (filme, v<sub>max</sub>): 2955, 2871, 1704, 1561, 1519, 1470, 1456,
 1407, 1389, 1322 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H NMR (250 MHz,

**CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0,92 (t, 3H, *J* 7,3 Hz); 1,33-1,48 (m, 2H); 1,59-1,71 (m, 2H); 1,73-1,83 (m, 2H); 1,85-1,95 (m, 2H); 2,71 (t, 2H, *J* 6,1 Hz); 3,90 (t, 2H, *J* 12,0 Hz); 4,17 (t, 3H, *J* 6,6 Hz); 6,21 (s, 1H); 7,10 (d, 1H, *J* 1,7 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  13,9; 19,4; 21,2; 23,2; 23,7; 31,1; 45,9; 63,5; 105,7; 115,5; 124,2; 130,3; 165,4 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 222,14886; encontrado: 222,14897.

# 5,6,7,8-tetraidroindolizina-2-carboxilato de terc-butila (53d)

 O
 Rendimento:
 95 %.
 Característica:
 Sólido branco (P.F.:

 N
 O
 63-64 °C).
 IV (filme,  $v_{max}$ ):
 2977, 2964, 2937, 2877, 1697,

1520, 1473, 1457, 1448, 1400, 1390, 1367, 1324, 1222 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 1,50 (s, 9H); 1,75-1,80 (m, 2H); 1,89-1,95 (m, 2H); 2,71 (t, 2H, *J* 6,1 Hz); 3,89 (t, 2H, *J* 5,9 Hz); 6,17 (s, 1H); 7,04 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 21,3; 23,3; 23,8; 28,6; 46,0; 79,3; 105,8; 117,3; 124,0; 130,1; 164,9 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para  $C_{13}H_{20}O_2N$  (M+H)<sup>+</sup>: 222,1489; encontrado: 222,1507.

# 5,6,7,8-Tetraidroindolizina-2-carbonitrila (53e)

**Rendimento:** 40%. **Característica:** Óleo roxo. **IV (filme,**  $v_{max}$ ): 3116, 2953, 2897, 2861, 2219, 1556, 1514, 1470, 1455, 1384, 1193, 1153, 1126 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,75-1,85 (m, 2H); 1,88-1,98 (m, 2H); 2,71 (t, 2H, *J* 6,1 Hz); 3,91 (t, 2H, *J* 12,1 Hz); 6,04 (s, 1H); 6,95 (d, 1H, *J* 1,6 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  20,9; 23,0; 23,5; 46,1; 92,0; 107,8; 117,6; 126,2; 130,8 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 147,09168; encontrado: 147,09166.

# 1H,2H,3H,5H,6H,7H,8H-ciclopenta[b]indolizin-1-ona (53f):

**Rendimento:** 90 %. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 141-142 °C). **IV (KBr, v\_{max}):** 2953, 2890, 1661, 1556, 1538, 1517, 1488, 1471, 1455 cm<sup>-1</sup>.**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,72-1,81 (m, 2H); 1,88-1,98 (m, 2H); 2,71-2,76 (m, 6H); 3,81 (t, 2H, *J* 6,1 Hz); 5,90 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  20,2; 20,9; 23,3; 24,2; 41,1; 43,7; 98,4; 126,0; 137,5; 158,6; 196,6 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 176,10699; encontrado: 176,10690.

# 5H,6H-pirrolo[1,2-*a*]quinolina-2-carboxilato de metila (53g)



**Rendimento:** 67 %. **Característica:** Óleo incolor. **IV (filme,**  $v_{max}$ ): 3054, 2987, 1707, 1524, 1497, 1438, 1422 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, Acetona-d6):**  $\delta$  2,91 (s, 4H); 3,76 (s, 3H); 6,36 (s, 1H); 7,15-7,21 (m, 1H); 7,32-7,38 (m, 2H); 7,65-7,68

(m, 1H); 7,91 (d, 1H, *J* 1,6 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  22,2; 26,9; 51,4; 106,7; 115,8; 116,9; 119,9; 125,4; 127,9; 128,6; 129,4; 130,8; 136,0; 165,5 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 228,10191; encontrado: 228,10175.

#### 7-metil-5,6,7,8-tetraidroindolizina-2-carboxilato de metila (53h)

**Rendimento:** 79 %. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 83–84 °C). **IV (KBr, v\_{max}):** 2954, 2893, 1705, 1517, 1447, 1386 cm<sup>-1</sup>.**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,06 (d, 1H, *J* 6,4 Hz); 1,50-1,67 (m, 1H); 1,82-1,92 (m, 2H); 2,21-2,32 (m, 1H); 2,84 (dd, 1H, *J* 4,5 e 16,0 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,85 (td, 1H, *J* 4,5 e 11,4 Hz); 3,97-4,06 (m, 1H); 6,19 (s, 1H); 7,12 (d, 1H, *J* 1,6 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  21,5; 28,0; 31,6; 31,7; 45,4; 51,1; 105,6; 115,4; 124,2; 130,5; 165,8 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 194,11755; encontrado: 194,11762.

#### 7-Etil-5,6,7,8-tetraidroindolizina-2-carboxilato de metila (53i)

**Rendimento:** 81%. **Característica:** Sólido branco (P.F.: N –  $\int_{0}^{0}$  50-51 °C). **IV (KBr, v<sub>max</sub>):** 2959, 2925, 2961, 2854, 1710, 1559, 1521, 1465, 1437, 1394, 1245, 1207 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**   $\delta$  0,94 (t, 3H, *J* 7,2 Hz); 1,37-1,43 (m, 2H); 1,60-1,63 (m, 2H); 1,97-2,02 (m, 1H); 2,22-2,32 (m, 1H); 2,85-2,92 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,85-3,89 (m, 1H) 4,00-4,05 (m, 1H); 6,20 (s, 1H); 7,12 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  11,5; 28,7; 29,5; 34,7; 45,5; 51,1; 105,7; 115,4; 124,1; 130,6; 165,8 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 208,1333; encontrado: 208,1338.

#### 6-Metil-5,6,7,8-tetraidroindolizina-2-carboxilato de metila (53j)

**Rendimento:** 79%. **Característica:** Óleo incolor. **IV (KBr,**  $v_{max}$ ): 2954, 2928, 2851, 1710, 1561, 1465, 1440, 1394, 1210 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,05 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 1,37-1,48 (m, 1H); 1,87-2,00 (m, 2H); 2,59-2,73 (m, 1H); 2,79-2,89 (m, 1H); 3,37-3,46 (m, 1H); 3,69 (dd, 1H, *J* 4,8 e 12,2 Hz); 3,75 (s, 3H); 6,22 (s, 1H); 7,09 (s, 1H) ppm. **RMN**  de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  19,0; 22,7; 29,6; 29,7; 51,1; 52,7; 105,6; 115,3; 124,2; 130,0; 165,8 ppm. EMAR (TOF-MS) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 194,1176; encontrado: 194,1169.

#### 5-Metil-5,6,7,8-tetraidroindolizina-2-carboxilato de metila (53k)

 $\begin{array}{c} & \textbf{Rendimento: 80\%. Óleo incolor. IV (KBr, <math>v_{max}$ ): 2944, 2861, } \\ & & 1708, 1561, 1520, 1439, 1404, 1384, 1344, 1322 cm<sup>-1</sup>. **RMN** \\ & & \textbf{de }^{1}\textbf{H} (\textbf{250 MHz, CDCl}\_{3}): \delta 1,45 (d, 3H, J 6,5 Hz); 1,57-1,73 \end{array}

(m, 2H); 1,86-1,95 (m, 1H); 1,98-2,08 (m, 1H); 2,58-2,79 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,97-4,10 (m, 1H); 6,19 (s, 1H); 7,26 (d, 1H, *J* 1,8 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  19,7; 22,4; 23,6; 31,8; 51,1; 51,3; 105,6; 115,0; 122,8; 130,8; 165,8 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 194,1176; encontrado: 194,1170.

#### 1-(5,6,7,8-Tetraidroindolizin-2-il)etan-1-ona (53l)

**Rendimento:** 65%. **Característica:** Sólido amarelo claro (P.F.: 57-58 °C). **IV (KBr, v\_{max}):** 2942, 2869, 1649, 1518, 1556, 1469, 1441, 1399, 1383 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,74-1,82 (m, 2H); 1,91-1,97 (m, 2H); 2,32 (s, 1H); 2,72 (t, 2H, *J* 6,2 Hz); 3,92 (t, 2H, *J* 6,0 Hz); 6,22 (s, 1H); 7,09 (d, 1H, *J* 1,4 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  21,2; 23,2; 23,7; 27,1; 46,1; 104,9; 124,4; 125,4; 131,1; 193,7 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 164,10699; encontrado: 164,10680.

### 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (53m)

**Rendimento:** 91%. **Característica:** Sólido branco (P.F.: 106-107 °C). **IV (KBr, ν<sub>max</sub>):** 2954, 2890, 1743, 1635, 1592, 1573, 1473, 1438 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,72-1.82 (m.

2H); 1,89-1,99 (m, 2H); 2,04-2,14 (m, 2H); 2,37-2,43 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J 6,3 Hz); 2,65 (t, 2H, J 6,2 Hz); 3,76 (t, 2H, J 6,1 Hz); 6,16 (s, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,0; 21,5; 23,4; 23,6; 23,8; 38,1; 43,3; 101,1; 119,9;

131,0; 142,4; 194,2 ppm. **EMAR (FT-MS)** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 190,12264; encontrado: 190,12292.

#### 3.2.7. Procedimento geral para a hidrogenação total das indolizinas



A uma solução das indolizinas **52a**,**b**,**d**,**h**,**k** (0,25 mmol) em CH<sub>3</sub>OH:TFA (5 mL 1:1 v/v), foi adicionado PtO<sub>2</sub> (0,02 mmol, 10 mol%) e a solução formada foi colocada em uma autoclave de vidro. O ar da autoclave foi retirado passando um fluxo de H<sub>2</sub> durante 5 minutos. Em seguida o H<sub>2</sub> foi adicionado ao sistema em uma pressão de 3 bar, e depois reduzido até 1 bar de pressão e, este ciclo foi repetido 3 vezes. Logo após o sistema foi pressurizado até 5 bar de pressão e nestas condições a reação foi mantida sob agitação vigorosa por 4 horas. Ao final da reação, a solução foi filtrada sob plug de celite, concentrado e o material bruto foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Logo após foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e a solução bifásica formada foi mantida sob vigorosa agitação por 30 minutos. Em seguida a fase orgânica foi separada e lavada com água (2 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (1 x 10 mL), seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de metanol:clorofórmio variando de 0:100 até 10:90.

#### (+/-)-Octaidroindolizina-2-carboxilato de metila (54a)



Rendimento: 78%. Característica: Óleo verde claro. IV (filme,  $v_{max}$ ): 2932, 2854, 2785, 2753, 2725, 1739, 1436, 1383, 1341, 1266, 1175 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0,98-

1,05 (m, 1H); 1,18-1,26 (m, 1H); 1,36-1,39 (m, 1H); 1,49-1,58 (m, 4H); 1,69-1,74

(m, 1H); 1,88-1,91 (m, 2H); 2,06 (t, 1H, J 9,1 Hz); 2,60 (qd, 1H, J 2,4 e 9,2 Hz); 2,88-2,90 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,46 (dd, 1H, J 2,1 e 9,1 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C** (150 MHz, CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$  24,3; 25,2; 30,6; 35,2; 39,8; 52,1; 52,9; 56,8; 64,6; 175,9 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 184,1338; encontrado: 184,1345.

#### (+/-)-Octaidroindolizina-2-carboxilato de etila (54b)

Rendimento: 80%. Característica: Óleo verde claro. IV (filme, v<sub>max</sub>): 2932, 2856, 2786, 2754, 2726, 1737, 1449,
 1384, 1370, 1341, 1278, 1182 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz,

**C**<sub>6</sub>**D**<sub>6</sub>**):** δ 0,95 (t, 3H, *J* 7,2 Hz); 0,98-1,03 (m, 1H); 1,24-1,28 (m, 1H); 1,36-1,39 (m, 1H); 1,52-1,57 (m, 4H); 1,70-1,74 (m, 1H); 1,88-1,96 (m, 2H); 2,08 (t, 1H, *J* 9,6 Hz); 2,60-2,65 (m, 1H); 2,91-2,92 (m, 1H); 3,52 (dd, 1H, *J* 2,4 e 9,6 Hz); 3,96 (q, 2H, *J* 7,2 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (125 MHz, C**<sub>6</sub>**D**<sub>6</sub>**):** δ = 14,6; 25,0; 25,9; 31,2; 35,5; 40,4; 53,0; 57,2; 60,8; 64,7; 175,0 ppm.. **EMAR (TOF-MS)** calculado para  $C_{11}H_{20}O_2N (M+H)^+$ : 198,1489; encontrado: 198,1494.

#### (+/-)-Octaidroindolizina-2-carboxilato de *terc*-butila (54c)



Rendimento: 92%. Característica: Óleo verde claro. IV (filme,  $v_{max}$ ): 2975, 2932, 2857, 2785, 2752, 1732, 1449, 1367, 1331, 1321, 1279, 1262, 1216, 1153 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H

(600 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  0,98-1,05 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 1H); 1,36-1,37 (m, 10H); 1,51-1,58 (m, 4H); 1,71-1,75 (m, 1H); 1,88-1,92 (m, 2H); 2,11 (t, 1H, *J* 9,3 Hz); 2,64 (qd, 1H, *J* 2,4 e 9,3 Hz); 2,91-2,92 (m, 1H); 3,52 (dd, 1H, *J* 2,3 e 9,1 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C** (125 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  24,4; 25,3; 28,3; 30,7; 35,4; 40,7; 53,0; 56,7; 64,6; 80,3; 174,7 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para  $C_{13}H_{24}O_2N$  (M+H)<sup>+</sup>: 226,1802; encontrado: 226,1807.

(+/-)-7-Metiloctaidroindolizina-2-carboxilato de metila (54d):



**Rendimento:** 87%. **Característica:** Óleo verde claro. **IV** (filme, v<sub>max</sub>): 2950, 2923, 2871, 2850, 2793, 1742, 1456, 1435, 1376, 1333, 1202, 1191 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz,** 

**C**<sub>6</sub>**D**<sub>6</sub>**):**  $\delta$  0,83 (d, 3H, *J* 6,4 Hz); 0,90-0,99 (m, 1H); 1,21-1,28 (m, 1H); 1,36-1,40 (m, 1H); 1,49-1,60 (m, 2H); 1,74 (td, 1H, *J* 2,6 e 11,2); 1,87-1,90 (m, 2H); 2,06 (t, 1H, *J* 9,1 Hz); 2,64 (qd, 1H, *J* 2,2 e 8,7 Hz); 2,87-2,90 (m, 1H); 3,46 (dd, 1H, *J* 2,1 e 9,1 Hz) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (125 MHz, C**<sub>6</sub>**D**<sub>6</sub>**):**  $\delta$  22,5; 31,8; 34,7; 35,4; 39,8; 40,8; 51,7; 52,5; 57,0; 64,6; 175,5 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 198,1489; encontrado: 198,1494.

#### (+/-)-5-Metiloctaidroindolizina-2-carboxilato de metila (54e)

Rendimento: 85%. Característica: Óleo verde claro. IV (filme,  $v_{max}$ ): 2951, 2930, 2851, 2790, 1750, 1450, 1455, 1370 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 1,01 (d, 3H, *J* 6,2 Hz); 1,09-1,25 (m, 3H); 1,35-1,38 (m, 1H); 1,53-1,58 (m, 2H); 1,61-1,67 (m, 1H); 1,78-1,83 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 2H); 2,01 (t, 1H, *J* 9,4 Hz); 2,61 (qd, 1H, *J* 2,3 e 9,7 Hz); 3,65 (dd, 1H, *J* 2,4 e 9,2 Hz) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 21,6; 25,2; 31,3; 34,7; 35,6; 40,0; 51,7; 54,9; 58,9; 65,0; 175,5 ppm. EMAR (TOF-MS) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 198,1489 encontrado: 198,1495.

#### 3.2.8. Preparação da Indolizin-2-ilmetanol (54f)



A uma solução da indolizina **52a** (29 mg; 0,20 mmol) em CH<sub>3</sub>OH (5 mL), foi adicionado Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 mg; 10% m/m) e a atmosfera da reação foi substituída por N<sub>2</sub>, seguido de H<sub>2</sub>. A reação foi mantida sob agitação vigorosa por 6 horas. Ao final da reação, a solução foi filtrada sob plug de celite, e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de metanol:clorofórmio variando de 0:100 até 10:90. **Rendimento**: 98%. **Característica:** Óleo amarelo. **IV (filme, v\_{max}):** 3404, 2932, 2857, 2795, 2730, 1471, 1450, 1385, 1331, 1317, 1272, 1264, 1227, 1190, 1140 cm<sup>-1</sup>. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  (Diastereoisômero majoritário - *cis*) 3,02-2,98 (m, 2H); (Diastereoisômero minoritário - *trans*) 2,86 (d, 2H, *J* 8,15 Hz) m 3,14-3,20 (m, 1H) ppm. **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$  (Diastereoisômero majoritário *cis*) 25,3; 30,9; 34,2; 36,7; 53,0; 58,4; 64,9; 67,5; (Diastereoisômero minoritário *trans*) 25,3; 30,8; 34,4; 37,5; 53,1; 58,4; 63,6; 66,0 ppm. **EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>ON (M+H)<sup>+</sup>: 156,1383; encontrado: 156,1488.

#### 3.2.9. Preparação da 2-benzoilprop-2-enoato de metila (80)



A uma solução de **30m** (385 mg, 2,0 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (14,3 mL; 0,14 mol.L<sup>-1</sup>) foi adicionado IBX (1,5 eq.), e a reação foi mantida sob agitação vigorosa à 70 <sup>e</sup>C por 3 horas. Em seguida a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e o sólido remanescente foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida e seca sob vácuo. O produto resultante apresentou pureza suficiente para prosseguir para a próxima etapa. **Rendimento:** 90% (0,343 g). **Característica:** Óleo amarelo. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,73 (s, 3H); 6,02 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,54-7,59 (m, 1H); 7,83 (d, 2H, *J* 10 Hz). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  52,6; 128,8; 129,7; 131,7; 133,9; 136,2; 141,1; 165,0; 193,2.

#### 3.2.10. Redução utilizando CBS



A uma solução de Me-CBS (0,10 eq.) e BH<sub>3</sub>.(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S (1,0 eq.) em THF (1 mL), foi adicionado lentamente (30 minutos) uma solução de **80** (0,060 g, 0,31 mmol, 1,0 eq.) dissolvido em THF (0,5 mL), sob atmosfera inerte à 0 °C. Ao final da adição a solução foi mantida sob agitação por mais 10 minutos nas mesmas condições reacionais descritas. Ao final da reação foi adicionado CH<sub>3</sub>OH (0,5 mL), e a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi dissolvido em acetato de etila (5 mL), e a solução foi lavada com água (2x 5 mL), solução aquosa concentrada de NaCl (1x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano variando de 0:100 até 40:60.

#### 2-Metil-3-oxo-3-fenilpropanoato de metila (84)



**Característica:** Óleo levemente amarelo. **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>):** δ 1,48 (d, 3H, *J* 7,0 Hz); 3,67 (s, 3H); 4,38 (q, 1H, *J* 7,0 Hz); 7,43-7,49 (m, 2H); 7,54-7,60 (m, 1H); 7,95 (d,

2H). **RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 13,7; 47,8; 52,2; 128,4; 128,6; 133,4; 135,6; 171,1.

#### 2-[hidroxi(fenil)metil]acrilato de metila (30m)

Característica: Óleo incolor.  $[\alpha]_D^{20} = +79,3$  (c = 0,5, CH<sub>3</sub>OH) – Lit. -110 (c = 0,947; CH<sub>3</sub>OH). **RMN de** <sup>1</sup>H (250 MHz, **CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,12 (d, 1H, J 5,0 Hz); 3,69 (s, 3H); 5,54 (d, 1H, J

5,0 Hz); 5,82 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,25-7,37 (m, *5*H). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 52,1; 73,3; 126,2; 126,8; 128,0; 128,6; 141,5; 142,2; 166,9.

# 4. ESPECTROS SELECIONADOS



Figura 21. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250MHz) do composto 30a.



Figura 22. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30a.



Figura 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250MHz) do composto 30b.



CDC13 250MHz - mai29bmtC2 2013

Figura 24. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30b.

bmt-074 CDCl3 250MHz mai26bmtH



Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30c.



Figura 26. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl3 62,5 MHz) do composto 30c.

CDCl3 250 MHz - set11jtmH3



Figura 27. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30d.



Figura 28. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30d.

CDC13 250MHz - mai21bmtH 2013



Figura 29. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30e.



Figura 30. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30e.



Figura 31. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30f.


Figura 32. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30f.



CDC13 250MHz - mai29bmtH3 2013

Figura 33. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30g.



Figura 34. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30g.

CDCl3 250 MHz - jun26bmtH1 2013



Figura 35. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30h.

250 MHz CDC13 - jun26bmtC1 2013



Figura 36. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30h.

CDC13 250 MHz - ago27bmtH 2013



Figura 37. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30i.





Figura 38. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30i.

CDCl3 250MHz - out11bmtH1 2013



Figura 39. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30j.





Figura 40. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30j.



Figura 41. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **30k**.

CDC13 250 MHz - ago16bmtH 2013



Figura 42. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30k.

CDC13 250 MHz - ago14bmtH 2013



Figura 43. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30I.



Figura 44. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30I.

CDC13 250 MHz - jul31bmtH 2012



Figura 45. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 30m.

250 MHz CDCl3 - jul31bmtC 2012



Figura 46. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 30m.

CDCl3 250 MHz - mar05bmtH1



Figura 47. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52a.



Figura 48. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52a.





Figura 49. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52b.

CDC13 250MHz - mai27bmtC4 2013



Figura 50. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52b.





Figura 51. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52c.

CDC13 250MHz - mai27bmtC1 2013



Figura 52. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52c.





Figura 53. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52d.

CDC13 250 MHz - set29bmtC 2013



Figura 54. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52d.



**Figura 55.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **52e**.



Figura 56. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52e.



Figura 57. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52f.

CDC13 250 MHz - ago11bmtC 2013



Figura 58. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52f.

CDCl3 250MHz - mar18bmtH 2014



Figura 59. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52g.



Figura 60. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52g.





Figura 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52h.

## 250 MHz CDCl3 - jun29bmtC 2013



Figura 62. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52h.



**Figura 63.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **52i**.

CDC13 250MHz - out16bmtC2 2013



Figura 64. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52i.





Figura 65. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52j.

CDCl3 250MHz - out20bmtC 2013



Figura 66. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52j.



**Figura 67.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto **52k**.
CDC13 250 MHz - out27bmtC 2013



Figura 68. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52k.

CDCl3 250MHz - out11bmtH2 2013



Figura 69. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 521.



Figura 70. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52I.



CDCl3 250 MHz - jun29jtmH1 2013

1.00

8.5

9.0

9.5

-11

1.05

8.0

Ц

1.07

7.0

7.5

雨山 Ŵ M

6.5

1.10

6.0

Figura 71. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52m.

5.5

5.0

4.5

4.0

3.5

3.0

2.5

3.27

1.5

ppm

2.0



Figura 72. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52m.



Figura 73. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52n.

CDC13 250 MHz - jul31bmtc 2013



Figura 74. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 52n.

DMSO-d6 250MHz - out11bmH3 2013



**Figura 75.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  250 MHz) do composto **520**.

## CDC13 250 MHz - jul09bmtC 2013



Figura 76. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 520.



CDC13 250 MHz - mar13bmtH1

Figura 77. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53a.

CDC13 250 MHz - mar13bmtC



Figura 78. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53a.



Figura 79. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53b.





Figura 80. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53b.



Figura 81. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53c.





Figura 82. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53c.

CDCl3 250MHz - out16bmtH5 2013



Figura 83. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53d.

CDCl3 250MHz - out16bmtC4 2013



Figura 84. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53d.

250 MHz CDCl3 - jun12bmtH1 2013



Figura 85. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53e.

250 MHz CDCl3 - jun12bmtC1 2013



Figura 86. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53e.



Figura 87. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53f.

CDC13 250 MHz - jul05bmtC 2013



Acetone-d6 250 MHz - ago07bmtH3 2013



**Figura 89.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Acetona- $d_6$  250 MHz) do composto **53g**.



CDC13 250 MHz - ago03bmtC1

Figura 90. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53g.





Figura 91. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53h.

CDC13 250 MHz - jul02bmtC 2013



Figura 92. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53h.

CDCl3 250MHz - out11bmtH 2013



Figura 93. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53i.





Figura 94. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53i.

CDCl3 250 MHz - out23bmtH2



Figura 95. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53j.

CDCl3 250 MHz - out23bmtC



Figura 96. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53j.



Figura 97. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53k.



CDCl3 250 MHz - jan29bmtCl 2014

Figura 98. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53k.



CDC13 250 MHz - jul03bmtH 2013

Figura 99. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53I.

## CDC13 250 MHz - jul03bmtC 2013



189

CDCl3 250 MHz - jun18bmtH1 2013



Figura 101. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 53m.

CDC13 250 MHz - jun18bmtC 2013



Figura 102. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 53m.

C6D6 500 Mhz - set20bmtH1 2013



Figura 103. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 500 MHz) do composto 54a.
CDC13 600 MHz - out01bmtC1



Figura 104. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (CDCl<sub>3</sub> 150 MHz) do composto 54a.

C6D6 600MHz - out17bmtH1 2013



**Figura 105.** Espectro de RMN de  ${}^{1}$ H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 600 MHz) do composto **54b**.



**Figura 106.** Espectro de RMN de  ${}^{13}$ C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54b**.

C6D6 600 MHz - set19bmtH2



Figura 107. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 600 MHz) do composto 54c.



**Figura 108.** Espectro de RMN de  ${}^{13}$ C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto **54c**.

C6C6 600 MHz - out17bmtD1 - DEPT 135



Figura 109. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto 54c.



Figura 110. Espectro de RMN de DEPT90 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto 54c.



Figura 111. Espectro de RMN de COSY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto 54c.



Figura 112. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto 54c.



Figura 113. Espectro de RMN de NOESY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 150 MHz) do composto 54c.



Figura 114. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 500 MHz) do composto 54d.



Figura 115. Espectro de RMN de  $^{13}$ C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 500 MHz) do composto 54d.



Figura 116. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54d.



C6D6 500 MHz - out21bmtH1 - DEPT 90

Figura 117. Espectro de RMN de DEPT90 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54d.



Figura 118. Espectro de RMN de HSQC (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54d.



Figura 119. Espectro de RMN de COSY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54d.



Figura 120. Espectro de RMN de NOESY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54d.

C6D6 500 MHz - nov06bmtH1



Figura 121. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 500 MHz) do composto 54e.



Figura 122. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C sem NOE (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54e.



Figura 123. Espectro de RMN de DEPT135 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54e.





Figura 125. Espectro de RMN de HSQC (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54e.



Figura 126. Espectro de RMN de COSY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54e.



Figura 127. Espectro de RMN de NOESY (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 125 MHz) do composto 54e.



Figura 128. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 54f.



Figura 129. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 54f.



Figura 130. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52a, após a adição de AcOH.





Figura 131. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 52a, após a adição de TFA.





**Figura 132.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (TFA-*d* 250 MHz) do composto **52a**.



Figura 133. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 80.



Figura 134. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 80.





Figura 135. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 250 MHz) do composto 84.

CDC13 250 MHz - set21bmtC 2013



Figura 136. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 62,5 MHz) do composto 84.