



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**

Leila de Souza Conegero

**Estudos Visando a Síntese de Alcalóides Pirrolizidínicos
e Indolizidínicos. Aproveitamento da (+)-Retronecina e do
Ácido D-Isoascórbico.**

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

**Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade Estadual de Campinas para a
obtenção do título de Doutor em Ciências (Área
de Concentração: Química Orgânica).**

Campinas, 15 de Dezembro de 2006.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

Conegero, Leila de Souza.

C756e Estudos visando a síntese de alcalóides
pirrolizidínicos e indolizidínicos. Aproveitamento da
(+)-retronecina e do ácido D-isoascórbico / Leila de
Souza Conegero. -- Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Alcalóides pirrolizidínicos. 2. Alcalóides
indolizidínicos. 3. Retronecina. 4. Ácido D-
isoascórbico. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Studies toward the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine
alkaloids. Use of (+) -retronecine and D-isoascorbic acid.

Palavras-chaves em inglês: Pyrrolizidine alkaloids, Indolizidine alkaloids,
Retronecine, D-isoascorbic acid

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Carlos Roque Duarte
Correia, José Roberto Trigo, Fernando Antônio Santos Coelho (suplente), Raquel
Marques Braga (suplente), Ademir Farias Morel, Paulo Roberto Ribeiro Costa,
Vitor Francisco Ferreira (suplente)

Data de defesa: 15/12/2006

DEDICO ESTA TESE

À MINHA QUERIDA FAMÍLIA

***AOS MEUS PAIS, EDNA E ARISTIDES, POR TODO APOIO E INCENTIVO QUE
SEMPRE ME DERAM.***

***AOS MEUS IRMÃOS, VANDERLEI E FRANCIELE, E AOS DOIS NOVOS
MEMBROS QUE PASSARAM A FAZER PARTE DA MINHA FAMÍLIA, ALICIA E
JOSE LENER (AMO VOCÊS).***

***GOSTARIA AINDA DE DEDICAR ESTE TRABALHO, DE MODO ESPECIAL, AO
ODAIR, MEU GRANDE AMOR E
PORTO SEGURO.***

De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que ele estava sempre começando...

A certeza de que era preciso continuar...

A certeza de que seria interrompido antes de terminar.

Fazer da interrupção um caminho novo...

Fazer da queda um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro...

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento dessa Tese não teria sido possível sem a colaboração de inúmeras pessoas, as quais eu gostaria de agradecer:

- Primeiramente a minha família, em especial aos meus pais, que sempre me incentivaram e me apoiaram em minhas decisões;
 - Ao professor Ronaldo Aloise Pilli pela oportunidade, orientação, discussões e confiança;
 - Aos colegas de laboratório da “velha” e “nova” geração, pelo ótimo ambiente de trabalho, pelas discussões, pela amizade e pelos momentos de descontração: Adão, Andréa, César, Cilene, Diogo, Elaine, Fernando, Giovanni, Ilton, Lapis (Lapiseira), Leonardo, Luiz (Lóis-Galáctico), Manoel, Mayra, Ramon, Rodrigo e Roberta. Alguns nomes eu não poderia deixar de citar de modo especial. Niltinho, que muito me ajudou (e como esse “encardidinho” me ajudou!) durante todos esses anos. Gustavo (Gustavito) por todo apoio desde a minha chegada. E ao Ângelo pela grande amizade, discussões e incentivo;
 - As grandes amigas Lucimar, Andréa, Larissa e “Cilenita” pela sincera amizade;
 - Ao prof. Dr. Fábio Gozzo e ao grande amigo Amadeu pelos espectros de massa de alta resolução. Obrigado pela valiosa ajuda!
 - Ao Sidnei pela colaboração nas reações de hidrogenação;
 - A todos os funcionários do Instituto de Química da UNICAMP. Em especial aos funcionários da CPG, ao pessoal da RMN (Soninha, Tiago e Paula) e à Claudinha da sala do polarímetro, por serem tão atenciosos e prestativos;
 - Ao pessoal dos laboratórios de Síntese de Substâncias Orgânicas (LSSO) e de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos (LSPNF) pela grande amizade, empréstimos e excelente convívio;
 - Ao pessoal do Laboratório e Química do Estado Sólido (LQES);
 - Ao meu esposo Odair, pelo apoio e companheirismo;
 - À FAPESP, pelo financiamento desta Tese.
-

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome: Leila de Souza Conegero; **Nome em citações bibliográficas:** L. S. Conegero.

E-mail: conegero@iqm.unicamp.br ou leilaconegero@gmail.com;

Formação Acadêmica

Março/2001-Dezembro/2006: Doutorado em Química

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.

Título: Estudos Visando a Síntese de Alcalóides Pirrolizidínicos e Indolizidínicos. Aproveitamento da (+)-Retronecina e do Ácido Isoascórbico.

Orientador: Prof. Ronaldo Aloise Pilli.

Março/1999 – Março/2001: Mestrado em Química

Universidade Estadual de Maringá, UEM.

Título: Estudos Fitoquímico e de Atividade Antibacteriana e Anticâncer da Espécie *Alchornea glandulosa*.

Orientadora: Profa. Maria Helena Sarragiotto.

1995 – 1998: Graduação em Química.

Universidade Estadual de Maringá, UEM.

Produção Bibliográfica

Artigos

- 1 – Conegero, L. S.; Ide, R. M.; Nazari, A. S.; Sarragiotto, M. H.; Dias Filho, B. P.; Nakamura, C. V.; Carvalho, J. E.; Foglio, M. A. Constituintes Químicos d *Alchornea glandulosa* (EUPHORBIACEAE). *Quím. Nova* **2006**, 26, 825.
- 2 - de Fatima, A.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E. Styryl lactones and their derivatives: biological activities, mechanisms of action and potential leads for drug design. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 3371.

Trabalhos em Congressos Nacionais e Internacionais Relacionados ao Tema da Tese

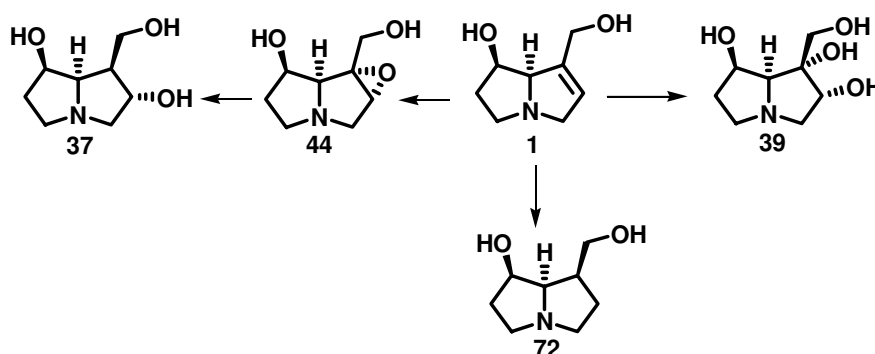
- 1 – Conegero, L. S.; Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. Uso da Retronecina na Síntese dos Alcalóides Pirrolizidínicos Menos Abundantes: Platinecina, Retronecanol e Rosmarinecina. *28ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química*, 2005.
- 2 – Conegero, L. S.; Pilli, R. A. Stereoselective Total Synthesis of Di- and Tetrahydroxyindolizidines. *11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 2005.

Outros Congressos

- 1 - Conegero, L. S.; Sarragiotto, M. H. Estudo Químico de *Alchornea glandulosa* (Euphorbiaceae), *24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2001.
 - 2 - Conegero, L. S.; Sarragiotto, M. H. Sais Quaternários de Amônio de *Schwenkia volubilis* (Solanaceae). *23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2000.
-

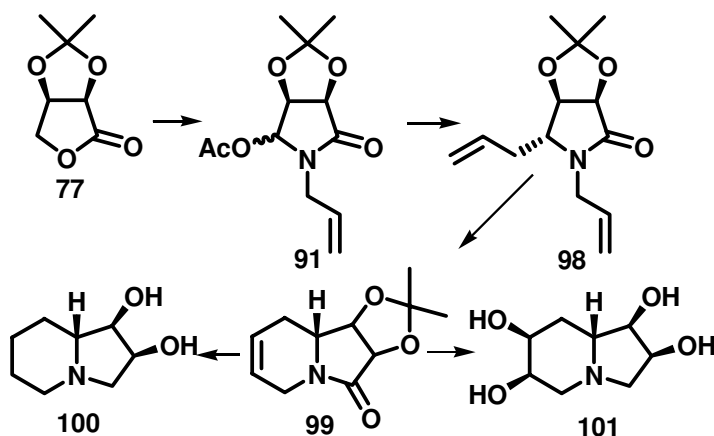
RESUMO

O trabalho desenvolvido visou a obtenção de alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos utilizando a (+)-retronecina (**1**) e o ácido D-isoascórbico (**35D**) como matérias primas, respectivamente. A retronecina (**1**) foi isolada da espécie vegetal *Senecio brasiliensis*. Para a preparação da base necínica (1*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-7-(hidroximetil)-hexaidro-1*H*-pirrolizina-1,6-diol (**37**), a retronecina (**1**) foi submetida à reação de epoxidação com ácido meta-cloroperbenzóico. A α -epóxi-retronecina (**44**), após proteção das hidroxilas com cloreto de *terc*butildimetilsilila, foi submetida à abertura com níquel de Raney, e a posterior desproteção forneceu o triol **37**, que foi obtido em 5 etapas e 15 % de rendimento. Os compostos (1*R*,2*R*,7*R*,8*S*)-1-(hidroximetil)-hexaidro-1*H*-pirrolizina-1,2,7-triol (**39**) e a platinecina (**72**) foram preparados a partir de reações de dihidroxilação e hidrogenação estereosseletiva da retronecina (**1**) em 70 e 86 % de rendimento, respectivamente.



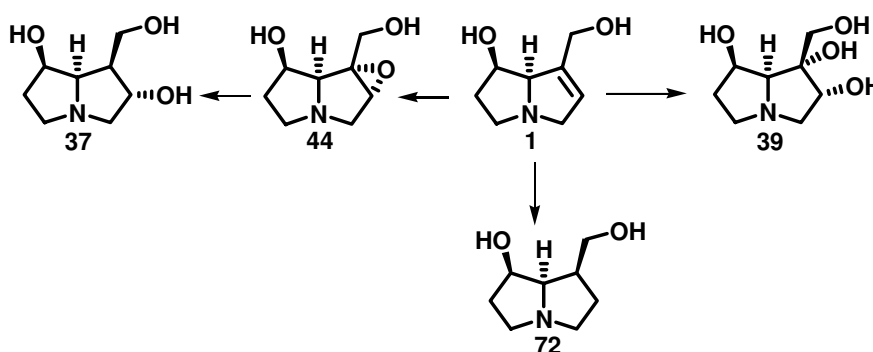
A abordagem sintética inicial para obtenção de alcalóides indolizidínicos foi baseada na adição do 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**94**) ao íon *N*-acilimínio derivado da lactama **90**. Em função do moderado rendimento e da modesta diastereosseletividade obtida foi proposta uma segunda abordagem sintética para obtenção de indolizidinas. Os alcalóides indolizidínicos, (1*R*,2*S*,8*aR*)-octaidroindolizina-1,2-diol (**100**) (ent-*epi*-lentiginosina) e (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*,8*aR*)-octaidroindolizina-1,2,6,7-tetrol (**101**) foram preparados a partir da lactona **77**. Os compostos **100** e **101** foram obtidos do intermediário-chave **82**, que foi preparado

a partir da adição de alilamina à lactona **77**, derivada do ácido isoascórbico. Em seguida a hidroxiamida **82** foi oxidada à hidroxilactama correspondente, que foi submetida à reação de acetilação fornecendo o composto **91**. Reação de alilação de **91**, seguido de metátese de olefinas forneceu a indolizidinona **99**. Reação de hidrogenação/hidroxilação de **99**, redução da lactama e desproteção do acetal levou ao diol **100** e ao tetrol **101** em rendimentos de 27 e 31 %, respectivamente, a partir da lactona **77**.



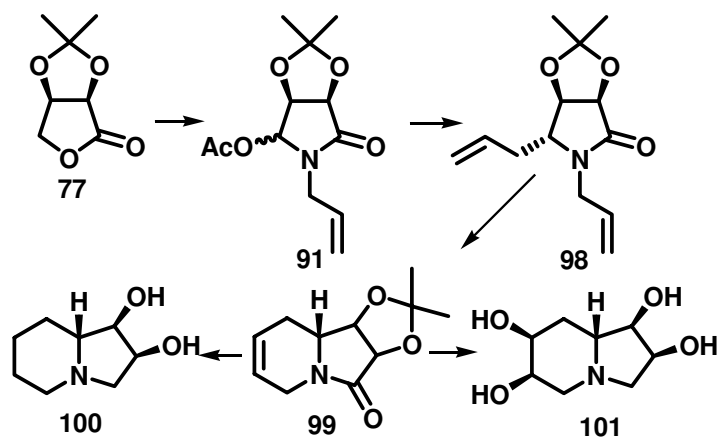
ABSTRACT

The aim of the present work was the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids using (+)-retronecine (**1**) and D-isoascorbic acid (**35D**) as starting materials, respectively. Retronecine (**1**) was isolated from the vegetal species *Senecio brasiliensis*. The synthesis of the necine base (1*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7-(hydroxymethyl)-hexahydro-1*H*-pyrrolizine-1,6-diol (**37**) was accomplished by the *m*-chloroperbenzoic acid epoxidation of retronecine (**1**). After hydroxyl protection with *tert*-butyldimethylsilyl chloride, epoxide **44** was subjected to ring opening with nickel Raney and deprotection to yield triol **37**, in 5 steps and 15 % yield. Compounds (1*R*,7*S*,8*R*)-7-(hydroxymethyl)-hexahydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol (**39**) and platynecine (**72**) were prepared after stereoselective dihydroxylation and hydrogenation reactions of retronecine (**1**) in 70 and 86 % yield, respectively.



The first approach to the synthesis of indolizidine alkaloids was based on the 2-*tert*-butyldimethylsilyloxyfuran addition to lactam **90**-derived *N*-acyliminium ion. Due to moderate yield and diastereoselectivity obtained, a second synthetic approach to the synthesis of indolizidines was suggested. Indolizidine alkaloids **100** and **101** were prepared from lactone **77**. Compounds **100** and **101** were obtained from key intermediate **82**, which was prepared from allylamine addition to isoascorbic acid-derived lactone **77**. Following that, hydroxyamide **82** was oxidized to the corresponding hydroxylactam which was subjected to acetylation, yielding compound **91**. Alkylation of **91** and subsequent ring closing olefin metathesis

yielded indolizidinone **99**. Hydrogenation/hydroxylation reaction of **99** followed by lactam reduction and deprotection of acetonide provided diol **100** and tetrol **101**, in 27 and 31 % yield, respectively, from lactone **77**.



ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	xxiii
LISTA DE TABELAS.....	xxxv
LISTA DE ESQUEMAS.....	xxxvii
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xli
1-INTRODUÇÃO.....	1
1.1-Aspectos Gerais Sobre Alcalóides.....	1
1.2-Alcalóides Pirrolizidínicos.....	2
1.3-Alcalóides Indolizidínicos.....	8
2-OBJETIVOS.....	13
3-RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	15
3.1-Isolamento e Identificação da (+)-retronecina (1).....	15
3.2-Utilização da Retronecina na Preparação de Pirrolizidinas.....	17
3.3-Estudos Visando a Síntese das Bases Necínicas (-)- Hadinecina (36), (-)-Rosmarinecina (37) e (+)-Croalbinecina (38).....	21
3.3.1-Proposta de Obtenção dos Alcalóides Pirrolizidínicos Hadinecina (36), Rosmarinecina (37), Croalbinecina (38)...	21
3.3.2-Estudos Visando a Epoxidação Estereosseletiva da Retronecina Sililada 52.....	22

3.3.3-Estudos de Epoxidação Estereosseletiva da Retronecina (1) - Obtenção do N-óxido Epóxido da Retronecina (43).....	24
3.3.4-Redução do <i>N</i> -Óxido Epóxido da Retronecina – Obtenção de 53	30
3.3.5-Abertura do Epóxido 53	35
3.3.6-Obtenção do Triol 37	38
3.3.7-Reação de Diidroxilação da Retronecina (1).....	42
3.3.8-Reação de Hidrogenação da Retronecina (1).....	51
3.4-Estudos Visando a Obtenção de Alcalóides Indolizidínicos	53
3.4.1-Primeira Abordagem Sintética.....	53
3.4.2-Preparação da Lactona 77	54
3.4.3-Preparação das Amidas 76 e 82	58
3.4.4-Preparação das Hidroxilactamas 75 e 89	60
3.4.5-Preparação das Acetil-lactamas 90 e 91	64
3.4.6-Adição de Sililoxifurano ao Precursor de Imínio 90	65
3.4.7-Segunda Abordagem Sintética.....	69
3.4.8-Preparação do Composto 98	70
3.4.9-Preparação da Lactama 99	74
3.4.10-Preparação de (1R,2R,8aR)-1,2-Diidroxi-indolizidina (100).....	77
3.4.11-Preparação de (1R,2R,6R,7S,8aR)-1,2,6,7-Tetraidroxí- indolizidina (101).....	83
4-CONCLUSÕES	93

5-PARTE EXPERIMENTAL.....	95
5.1-Considerações Gerais.....	95
5.2-Obtenção da retronecina (1).....	96
5.2.1-Coleta e Extração.....	96
5.2.2-Hidrólise da Fração Alcaloidal.....	98
5.3-Preparação do éter de silício da retronecina 52	99
5.4-Reação de Obtenção do <i>N</i> -Óxido- α -epoxi-retronecina (43) e <i>N</i> - Óxido-retronecina (2) (isatinecina).....	101
5.5-Reação de Redução do <i>N</i> -Óxido 43 – Obtenção do α -Epóxi- retronecina (44).....	102
5.6-Reação de Formação do Triciclo 49	103
5.7-Reação de Acetilação do Triciclo 49	104
5.8-Preparação do éter de silício do α -epoxi-retronecina (53).....	105
5.9-Abertura Epóxido 53	106
5.10-Obtenção do triol 37	108
5.11-Preparação da (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-1-(hidroximetil)-hexaidro-1 <i>H</i> - pirrolizina-1,2,7-triol (39).....	109
5.12-Diidroilação Assimétrica da Retronecina (1).....	110
5.13-Reação de Acetilação do Tetrol 39	111
5.14-Reação de Acetilação da Retronecina (1).....	112
5.15-Reação de Diidroilação da retronecina acetilada 70 /Acetilação.....	113
5.16-Reação de Hidrogenação da Retronecina (1).....	114

5.17-Preparação da (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-diidroxi-diidrofurano-2(3 <i>H</i>)-ona (78).....	115
5.18-Preparação da 2,3- <i>O</i> -isopropilideno-D-eritronolactona (77).....	117
5.19-Preparação da (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4-Hidróxi-2,3-(isopropilideno-dioxi)- <i>N</i> -(benzil)-butanamida (76).....	118
5.20-Preparação da (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4-Hidróxi-2,3-(isopropilidenodioxi)- <i>N</i> -(alil)-butanamida (82).....	119
5.21-Preparação do Lactamol 75.....	120
5.22-Preparação da (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(Alil)-3,4-(isopropilidenodioxi)-5-hidroxipirrolidin-2-ona (89).....	121
5.23-Reação de Acetilação do Lactamol 75.....	122
5.24-Preparação da Acetil-lactama 91.....	123
5.25-Adição de sililoxifurano à Acetil-lactama 90.....	124
5.26-Preparação da (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(Alil)-3,4-(isopropilidenodioxi)-5-alil-pirrolidin-2-ona (98).....	126
5.27-Preparação da Lactama Bicíclica 99.....	127
5.28-Reação de Hidrogenação do Biciclo 99.....	128
5.29-Reação de Diidroxilação do Biciclo 99 com Tetróxido de Ósmio.....	129
5.30-Diidroxilação Assimétrica do Composto 99.....	130
5.31-Obtenção do composto (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2-Diidroxi-indolizidina (100).....	131
5.32-Preparação do Diacetato 117.....	132
5.33-Obtenção do composto (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2,6,7-Tetraidroxi-indolizidina (101).....	133

5.34-Preparação de Reagentes Utilizados.....	134
5.34.1-Preparação de 2-triisopropilsililoxifurano.....	134
5.34.2-Preparação do 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3- (1 <i>H</i>)-ona-IBX.....	135
 6-ESPECTROS.....	 137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral para os alcalóides pirrolizidínicos.....	2
Figura 2: Alcalóides Pirrolizidínicos substituídos em C-3.....	5
Figura 3: Estrutura do <i>N</i> -óxido de Indicina (10).....	6
Figura 4: Estrutura geral de alcalóides indolizidínicos.....	9
Figura 5: Alcalóides Indolizidínicos poliidroxilados.....	9
Figura 6: Estereoisômeros da castanospermina (22).....	10
Figura 7: Estrutura da retronecina (1) e do ácido D-isoascórbico (35).....	13
Figura 8: Bases necínicas de ocorrência mais restrita.....	13
Figura 9: Tetróis obtidos a partir da retronecina (1).....	13
Figura 10: Alcalóides pirrolizidínicos isolados da espécie vegetal <i>Senecio brasiliensis</i> que contem a retronecina (1) com base necínica.....	15
Figura 11: Estrutura de raio-X da α -epóxi-retronecina(44).....	19
Figura 12: Orbitais envolvidos na reação de epoxidação de um alceno com um perácido.....	26
Figura 13: A) Conformação <i>exo</i> determinada por raios-X; B) Conformação <i>exo</i> rígida em função da ligação de hidrogênio entre O(11) e H(10'); C) Conformação <i>endo</i> ...	29
Figura 14: Ligação de hidrogênio entre H(11') e O(10) na conformação <i>exo</i> da retronecina (1).....	30

Figura 15: A) Espectro de RMN de ^1H do composto 37 (500 MHz, CD_3OD); B) Espectro de RMN de ^1H de uma das amostras de Denmark e col. que apresentou anomalias em relação ao produto natural.....	41
Figura 16: Ligantes usados na mistura de AD-mix.....	44
Figura 17: A) Espectro de RMN de ^1H do tetrol 39 obtido com AD-mix (α ou β) (500 MHz, D_2O); B) Espectro de RMN de ^1H do tetrol 39 obtido com tetróxido de ósmio (500 MHz, D_2O).....	45
Figura 18: Experimento de NOESY1D para o composto 66	48
Figura 19: Estereoisômeros do ácido ascórbico.....	54
Figura 20: Subprodutos da reação de obtenção do acetonídeo 77 quando dimetoxipropano é utilizado como reagente.....	58
Figura 21: Conformação proposta para os isômeros majoritários 75 e 89	63
Figura 22: Face do íon <i>N</i> -acilimínio atacada.....	73
Figura 23: Mecanismo dissociativo proposto para reação de metátese de olefinas.....	75
Figura 24: Diidroxilação de 129 ocorre pela face β	84
Figura 25: Dados de $n\text{Oe}$ para o composto majoritário 133	86
Figura 26: Modelo proposto por Shibasaki e col. para explicar a seletividade facial na obtenção de 136	87
Figura 27: Modelo proposto para explicar a seletividade facial na diidroxilação de 99	87
Figura 28: Representação da conformação de menor energia para o composto 99	88

Figura 29: A) Espectro de RMN de ^1H do composto 101 purificado em coluna de troca iônica (CD_3OD , 500 MHz); B) Espectro de RMN de ^1H do composto 101 purificado em coluna de sílica gel (CD_3OD , 300 MHz).....	91
Figura 30: Espectro de IV da retronecina (1).....	137
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H da retronecina (1) (300 MHz, CDCl_3).....	137
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C da retronecina (1) (75 MHz, CDCl_3).....	138
Figura 33: Espectro de massa de alta resolução da retronecina (1)..	138
Figura 34: Espectro de IV do composto 52	139
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H do composto 52 (300 MHz, CDCl_3).....	139
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 (125 MHz, CDCl_3).....	140
Figura 37: Espectro de massa de alta resolução do composto 52	140
Figura 38: Espectro de IV do composto 43	141
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (500 MHz, CD_3OD).....	141
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43 (125 MHz, CD_3OD).....	142
Figura 41: Espectro de massa de alta resolução do composto 43	142
Figura 42: Espectro IV do composto 2	143
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto 2 (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$).....	143

Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2 (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$).....	144
Figura 45: Espectro de IV do composto 44	145
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H do composto 44 (300 MHz, CD_3OD).....	145
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 44 (75 MHz, CD_3OD).	146
Figura 48: Espectro de massa de alta resolução do composto 44	146
Figura 49: Espectro de IV do composto 49	147
Figura 50: Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (300 MHz, CD_3OD).....	147
Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 49 (125 MHz, CD_3OD).....	148
Figura 52: Espectro de massa de alta resolução do composto 49	148
Figura 53: Espectro de IV do composto 57	149
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H do composto 57 (300 MHz, CDCl_3).....	149
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 57 (75 MHz, CDCl_3)	150
Figura 56: Espectro de IV do composto 53	151
Figura 57: Espectro de RMN de ^1H do composto 53 (500 MHz, CDCl_3)	151
Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (75 MHz, CDCl_3).....	152
Figura 59: Espectro de massa de alta resolução do composto 53	152
Figura 60: Espectro de IV do composto 58	153

Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do composto 58 (500 MHz, CDCl_3).....	153
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 58 (75 MHz, CDCl_3)	154
Figura 63: Espectro de massa de alta resolução do composto 58	154
Figura 64: Espectro de IV do composto 60	155
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H do composto 60 (300 MHz, CDCl_3).....	155
Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 60 (75 MHz, CDCl_3).....	156
Figura 67: Espectro de massa de alta resolução do composto 60	156
Figura 68: Espectro de IV do composto 37	157
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H do composto 37 (500 MHz, CD_3OD).....	157
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37 (75 MHz, CD_3OD).....	158
Figura 71: Espectro de NOESY1D do composto 37 (500 MHz, CD_3OD).....	158
Figura 72: Espectro de massa de alta resolução do composto 37	159
Figura 73: Espectro de IV do composto 39	160
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H do composto 39 obtido da reação de diidroxilação com tetróxido de ósmio (500 MHz, D_2O).....	160
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto 39 obtido da reação com AD-mix (α ou β) (500 MHz, D_2O).....	161

Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 39 (125 MHz, D_2O).....	161
Figura 77: Espectro de massa de alta resolução do composto 39	162
Figura 78: Espectro de IV de ^1H do composto 66	163
Figura 79: Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (300 MHz, CDCl_3).....	163
Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 66 (125 MHz, CDCl_3).....	164
Figura 81: Espectro de COSYH-H do composto 66 (500 MHz, CDCl_3).....	164
Figura 82: Espectro de HSQC do composto 66 (CDCl_3).....	165
Figura 83: Espectro de NOESY1D de 66 , irradiação em δ 5,25 (500 MHz, CDCl_3).....	165
Figura 84: Espectro de NOESY1D de 66 , irradiação em δ 3,87 (500 MHz, CDCl_3).....	166
Figura 85: Espectro de NOESY1D de 66 , irradiação em δ 5,49 (500 MHz, CDCl_3).....	166
Figura 86: Espectro de NOESY1D de 66 , irradiação em δ 3,01 (500 MHz, CDCl_3).....	167
Figura 87: Espectro de NOESY1D de 66 , irradiação em δ 3,19 (500 MHz, CDCl_3).....	167
Figura 88: Espectro de IV do composto 70	168
Figura 89: Espectro de RMN de ^1H do composto 70 (300 MHz, CDCl_3).....	168
Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 70 (75 MHz, CDCl_3).....	169

Figura 91:	Espectro de massa de alta resolução do composto 70	169
Figura 92:	Espectro de IV da platinecina (72).....	170
Figura 93:	Espectro de RMN de ^1H da platinecina (72) (300 MHz, CD_3OD).....	170
Figura 94:	Espectro de RMN de ^{13}C da platinecina (72) (75 MHz, CD_3OD).....	171
Figura 95:	Espectro de massa de alta resolução do composto 72	171
Figura 96:	Espectro de IV do composto 78	172
Figura 97:	Espectro de RMN de ^1H do composto 78 (300 MHz, CD_3OD).....	172
Figura 98:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 78 (75 MHz, CD_3OD).....	173
Figura 99:	Espectro de massa de alta resolução do composto 78	173
Figura 100:	Espectro de IV do composto 77	174
Figura 101:	Espectro de RMN de ^1H do composto 77 (300 MHz, CDCl_3).....	174
Figura 102:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 77 (75 MHz, CDCl_3).....	175
Figura 103:	Espectro de massa de alta resolução do composto 77	175
Figura 104:	Espectro de IV do composto 76	176
Figura 105:	Espectro de RMN de ^1H do composto 76 (300 MHz, CDCl_3).....	176
Figura 106:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 76 (75 MHz, CDCl_3).....	177
Figura 107:	Espectro massa de alta resolução 76	177
Figura 108:	Espectro de IV do composto 82	178

Figura 109: Espectro de RMN de ^1H do composto 82 (300 MHz, CDCl_3).....	178
Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 82 (125 MHz, CDCl_3).....	179
Figura 111: Espectro de massa de alta resolução do composto 82	179
Figura 112: Espectro de IV do composto 75	180
Figura 113: Espectro de RMN de ^1H do composto 75 (300 MHz, CDCl_3).....	180
Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 75 (75 MHz, CDCl_3).....	181
Figura 115: Espectro de massa de alta resolução do composto 75	181
Figura 116: Espectro de IV do composto 89	182
Figura 117: Espectro de RMN de ^1H do composto 89 (300 MHz, CDCl_3).....	182
Figura 118: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89 (75 MHz, CDCl_3).....	183
Figura 119: Espectro de massa de alta resolução do composto 89	183
Figura 120: Espectro de IV do composto 90	184
Figura 121: Espectro de RMN de ^1H do composto 90 (300 MHz, CDCl_3).....	184
Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90 (75 MHz, CDCl_3).....	185
Figura 123: Espectro de massa de alta resolução do composto 90	185
Figura 124: Espectro de IV do composto 91	186
Figura 125: Espectro de RMN de ^1H do composto 91 (300 MHz, CDCl_3).....	186

Figura 126:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 91 (75 MHz, CDCl_3).....	187
Figura 127:	Espectro de massa de alta resolução do composto 91	187
Figura 128:	Espectro de IV da mistura diastereoisomérica 74	188
Figura 129:	Espectro de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica 74 (300 MHz, CDCl_3).....	188
Figura 130:	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica 74 (75 MHz, CDCl_3).....	189
Figura 131:	Espectro de massa de alta resolução da mistura diastereoisomérica 74	189
Figura 132:	Espectro de IV do composto 98	190
Figura 133:	Espectro de RMN de ^1H do composto 98 (300 MHz, CDCl_3).....	190
Figura 134:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 98 (75 MHz, CDCl_3).....	191
Figura 135:	Espectro de massa de alta resolução do composto 98	191
Figura 136:	Espectro de IV do composto 99	192
Figura 137:	Espectro de RMN de ^1H do composto 99 (300 MHz, CDCl_3).....	192
Figura 138:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99 (75 MHz, CDCl_3).....	193
Figura 139:	Espectro de massa de alta resolução do composto 99	193
Figura 140:	Espectro de IV do composto 112	194
Figura 141:	Espectro de RMN de ^1H do composto 112 (300 MHz, CDCl_3).....	194

Figura 142: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112 (75 MHz, CDCl_3).....	195
Figura 143: Espectro de massa de alta resolução do composto 112 ...	195
Figura 144: Espectro de IV do composto 133	196
Figura 145: Espectro de RMN de ^1H do composto 133 (300 MHz, CD_3OD).....	196
Figura 146: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 133 (75 MHz, CD_3OD).....	197
Figura 147: Espectro de COSYH-H do composto 133 (300 MHz, CD_3OD).....	197
Figura 148: Espectro de HETCOR do composto 133 (CD_3OD).....	198
Figura 149: Espectro de NOESY1D do composto 133 com irradiação em δ 1,49 (500 MHz, CD_3OD).....	198
Figura 150: Espectro de NOESY1D do composto 133 com irradiação em δ 2,09 (500 MHz, CD_3OD).....	199
Figura 151: Espectro de NOESY1D do composto 133 com irradiação em δ 2,99 (500 MHz, CD_3OD).....	199
Figura 152: Espectro de NOESY1D do composto 133 com irradiação em δ 3,85 (500 MHz, CD_3OD).....	200
Figura 153: Espectro de massa de alta resolução do composto 133 .	200
Figura 154: Espectro de IV do composto 100	201
Figura 155: Espectro de RMN de ^1H do composto 100 (500 MHz, CDCl_3).....	201
Figura 156: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 100 (75 MHz, CDCl_3).....	202
Figura 157: Espectro de massa de alta resolução do composto 100 ...	202

Figura 158:	Espectro de IV do composto 117	203
Figura 159:	Espectro de RMN de ^1H do composto 117 (300 MHz, CDCl_3).....	203
Figura 160:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 117 (125 MHz, CDCl_3).....	204
Figura 161:	Espectro de massa de alta resolução do composto 117 ...	204
Figura 162:	Espectro de IV do composto 101	205
Figura 163:	Espectro de RMN de ^1H do composto 101 purificado em coluna de troca iônica (500 MHz, CD_3OD).....	205
Figura 164:	Espectro de RMN de ^1H do composto 101 purificado em coluna de sílica gel (300 MHz, CD_3OD).....	206
Figura 165:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 101 purificado em coluna de troca iônica (125 MHz, CD_3OD).....	206
Figura 166:	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 101 purificado em coluna de sílica gel (75 MHz, CD_3OD).....	207

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação dos dados obtidos de RMN de ^1H para 1 com os da literatura (δ - ppm e multiplicidade; 300 MHz; CDCl_3).....	17
Tabela 2: Estudos de epoxidação do composto 52	24
Tabela 3: Estudos de epoxidação da retronecina (1).....	28
Tabela 4: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da rosmarinecina com os do triol 37 , ambos em CD_3OD , J em Hz.....	40
Tabela 5: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do tetrol 39 obtido com OsO_4 e com AD-mix.....	47
Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de 72 com os da platinecina, ambos em CD_3OD	52
Tabela 7: Adição de diferentes nucleófilos ao precursor de íminio 92	66
Tabela 8: Condições reacionais testadas para adição de sililoxifurano ao precursor de imínio 90	67
Tabela 9: Comparação dos dados descritos na literatura de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 112 (ambos em CDCl_3 , J em Hz).....	79
Tabela 10: Comparação dos dados de RMN de C^{13} de 100 com os da literatura.....	80
Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C de 117 com os da literatura (ambos em CDCl_3 , J em Hz).....	82
Tabela 12: Atribuições dos deslocamentos químicos para o isômero majoritário 133 obtido da reação de diidroxilação do composto 99	85

Tabela 13:	Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 101 com os da literatura (ambos em CD_3OD , J em Hz).....	90
-------------------	--	----

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo de formação de pirróis a partir da retronecina (1).....	4
Esquema 2: Mecanismos propostos para o processamento de oligossacarídeos por glicosidases.....	5
Esquema 3: Rota Biossintética dos alcalóides pirrolizidínicos.....	8
Esquema 4: Rota Biossintética dos alcalóides indolizidínicos.....	12
Esquema 5: Procedimento utilizado para o isolamento da retronecina (1).....	16
Esquema 6: Preparação da (-)-rosmarinecina (37) a partir da retronecina (1).....	18
Esquema 7: Preparação dos análogos do <i>N</i> -óxido de indicina 46 e 47, 80 % de rendimento.....	18
Esquema 8: Preparação do α -epóxido da retronecina por Zalkow e colaboradores.....	19
Esquema 9: Preparação da hadinecina (36) a partir da α -epóxi-retronecina 44.....	20
Esquema 10: Preparação da hadinecina (36) a partir do derivado metilênico da retronecina (50).....	21
Esquema 11: Proposta de obtenção da (-)-hadinecina (36), (-)-rosmarinecina (37) e (+)-croalbinecina (38) a partir da retronecina (1).....	22
Esquema 12: Preparação do éter de <i>terc</i> -butildimetilsilila da retronecina (52).....	23
Esquema 13: Obtenção da epóxi-isatinecina (43) e da isatinecina (2)...	25

Esquema 14:	Mecanismo de formação do <i>N</i> -óxido.....	26
Esquema 15:	Mecanismo da reação de epoxidação.....	27
Esquema 16:	Mecanismo geral para redução de óxidos de aminas terciárias.....	30
Esquema 17:	Preparação do epóxido 44	31
Esquema 18:	Mecanismo da reação de redução do composto 43	32
Esquema 19:	Obtenção do triciclo 49	32
Esquema 20:	Preparação do composto 57	34
Esquema 21:	Preparação do composto 53	34
Esquema 22:	Condições testadas para abertura do epóxido 53	36
Esquema 23:	Condições reacionais empregadas para obtenção de 58 . ..	37
Esquema 24:	Proposta para formação do composto 60	38
Esquema 25:	Mecanismo proposto para abertura do epóxido 53 com níquel de Raney.....	38
Esquema 26:	Obtenção do triol 37	39
Esquema 27:	Reação de diidroxilação da retronecina com OsO ₄	42
Esquema 28:	Mecanismo da reação de diidroxilação.....	43
Esquema 29:	Diidroxilação da retronecina (1) com AD-mix-β.....	44
Esquema 30:	Diidroxilação da retronecina (1) com AD-mix-α.....	46
Esquema 31:	Reação de acetilação do tetrol 39	47
Esquema 32:	Preparação da (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-1-(hidroximetil)-hexaidro-1 <i>H</i> -pirrolizina-1,2,7-triol (39).....	49
Esquema 33:	Seqüência acetilação da retronecina (1), diidroxilação de 70 e acetilação do diol.....	50
Esquema 34:	Preparação da platinecina (72).....	52

Esquema 35: Proposta sintética para obtenção de alcalóides indolizidínicos.....	53
Esquema 36: Preparação da lactona 78	55
Esquema 37: Mecanismo proposto para reação de obtenção da lactona 78	56
Esquema 38: Preparação do 2,3- <i>O</i> -Isopropilideno-D-eritronolactona (77).....	57
Esquema 39: Mecanismo proposto para formação do acetonídeo 77	57
Esquema 40: Preparação da amida 81 por Overman e colaboradores..	58
Esquema 41: Preparação da hidroxiamidas 76 e 82	59
Esquema 42: Mecanismo proposto para abertura de 77 e formação de 76 e 82	60
Esquema 43: Preparação da lactama 85 por Hanessian.....	60
Esquema 44: Preparação de lactama 85 por Kamiya e colaboradores..	61
Esquema 45: Preparação das hidroxilactamas 75 e 89	62
Esquema 46: Mecanismo proposto para oxidação de álcoois primários com IBX ao respectivo aldeído. Formação do lactamol....	64
Esquema 47: Preparação das acetil-lactamas 90 e 91	64
Esquema 48: Resultados precedentes para formação de 95	68
Esquema 49: Adição de sililoxifurano ao precursor de imínio 90	69
Esquema 50: Segunda abordagem sintética para obtenção de indolizidinas.....	70
Esquema 51: Preparação das indolizidinas 24 e 109 realizada por Pilli e Klitzke.....	71
Esquema 52: Reação de alilação de 91	72

Esquema 53:	Mecanismo de geração do íon <i>N</i> -acilimínio.....	73
Esquema 54:	Mecanismo da reação de alilação.....	73
Esquema 55:	Preparação do composto 111 por Overman e colaboradores.....	74
Esquema 56:	Preparação da indolizidina 99	76
Esquema 57:	Seqüência reacional utilizada por Overman na obtenção de 100	77
Esquema 58:	Preparação do composto 100 por Colegate e colaboradores.....	77
Esquema 59:	Preparação das indolizidinas 122 e 123 por Casiraghi e colaboradores.....	77
Esquema 60:	Condições reacionais utilizadas na preparação de 100	79
Esquema 61:	Acetilação do composto 100	81
Esquema 62:	Mecanismo de redução de lactamas por BH_3 .DMS.....	81
Esquema 63:	Seqüência reacional utilizada na preparação de 101	83
Esquema 64:	Reação de diidroxilação de 99 com tetróxido de ósmio....	84
Esquema 65:	Seqüência reacional utilizada por Pyne e col. na preparação da (-)-swainsonina (23).....	88
Esquema 66:	Preparação da tetraidroxi-indolizidina 101	89

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Bn : Benzil

CCD : Cromatografia em camada delgada

CD₃OD : Metanol deuterado

CC: Cromatografia em coluna

CDCl₃ : Clorofórmio deuterado

COSY : *Correlation Spectroscopy* (¹H x ¹H ³J)

DMF : N,N-dimetilformamida

DMSO : Dimetilsulfóxido

δ : Deslocamento químico (em partes por milhão, ppm)

dt : Duplo tripleto

dd : Duplo dubleto

ddd : Duplo duplo dubleto

D₂O : Água Deuterada

DMS : Sulfeto de dimetila

CSA : Ácido canforsulfônico

DIBAL: Hidreto de di-*i*-butilalumínio

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMD : Dimetildioxirana

DEPT : *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*

EMAR : Espectrometria de massas de alta resolução

EV : Elétron-volt

HSQC : *Heteronuclear single quantum coherence* (correlação heteronuclear de ¹H x ¹³C a uma ligação)

HETCOR : Heteronuclear correlation (¹H x ¹³C a uma ligação)

HOMO : Orbital molecular ocupado de maior energia

Hz : Hertz

IV : Infra-vermelho

IBX : Ácido *o*-iodoxibenzóico

J : Constante de acoplamento

LUMO : Orbital molecular vazio de menor energia

MHz : Mega hertz

m : Multipleteo

m-CPBA : Ácido 3-cloroperbenzóico

MP : Material de partida

m/z : Relação massa por carga

NMO : *N*-metilmorfolina-*N*-óxido

NOE : Efeito Overhouser nuclear

NOESY: Espectroscopia de efeito nuclear de Overhouser

NAD⁺: *Nicotinamide adenine dinucleotide*

NADH : *Nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*

ppm : Parte por milhão

Re : Descritor para faces heterotópicas

RMN : Ressonância magnética nuclear

RMN ¹³C : Ressonância magnética nuclear de ¹³C

RMN ¹H : Ressonância magnética nuclear de ¹H

Red-Al : *Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride*

Super Hidreto : Trietilboroidreto de lítio

s : Singleto

sl : Singleto largo

t : Tripleto

td : Tripleto dubleto

TFMD : Trifluorometil dioxirana

TBSCI : Cloreto de *t*-butildimetilsilila

TBS : *t*-Butildimetilsilila

Re : Descritor para faces heterotópicas

TBAF : Fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

THF : Tetraidrofurano

TMS : Trimetilsilano

1-INTRODUÇÃO

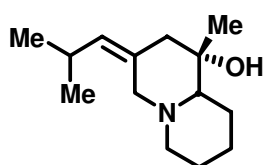
1.1-Aspectos Gerais Sobre Alcalóides

Uma definição precisa para o termo alcalóide ainda é motivo de muita discussão, principalmente, devido à ausência de uma separação precisa entre alcalóides propriamente ditos e demais compostos nitrogenados (como aminas complexas de ocorrência natural). Atualmente, alcalóides são definidos como metabólitos secundários contendo, de maneira geral, pelo menos um nitrogênio básico em um anel heterocíclico. Muitos deles, com atividade farmacológica destacada, os alcalóides são empregados há mais de 4000 anos na medicina popular sob a forma de poções, chás, ervas medicinais e venenos.¹

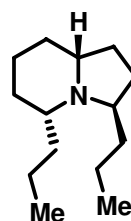
Os alcalóides podem ser encontrados tanto em animais como em vegetais, sendo que, sem dúvida, a maioria é encontrada em plantas. Aproximadamente 20 % das espécies vegetais possuem alcalóides, sendo que dos cerca de 12000 descritos, a maioria faz parte do arsenal químico das plantas contra estresse biótico ou abiótico atuando como protetor das mesmas.²

Os alcalóides podem ser subdivididos em três classes:

- ✓ **alcalóides verdadeiros:** origem biossintética de aminoácidos contendo um nitrogênio heterocíclico, geralmente básico, de baixo peso molecular, como a homopumiliotoxina **223G** e indolizidina **223AB**;



Homopumiliotoxina 223G

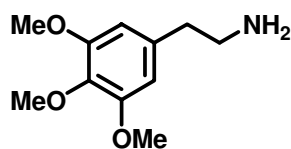


Indolizidina 223AB

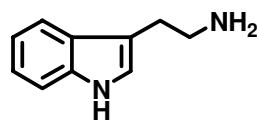
- ✓ **protoalcalóides:** aminas simples cujo nitrogênio não está, necessariamente, no anel heterocíclico, como a mescalina e a triptamina;

¹ a) Cordell, G. A. "Introduction to Alkaloids - A Biogenetic Approach", John Wiley & Sons, Nova Iorque **1981**, 1; b) Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B.; "Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance", Addison Wesley Longman, Ltd. Harlow, Essex, **1994**.

² Facchini P. J. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **2001**, 52, 29.

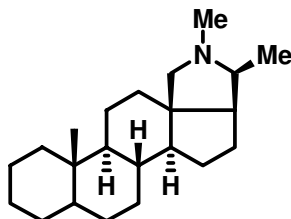


Mescalina

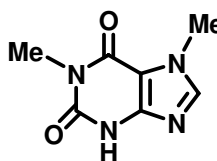


Triptamina

- ✓ **pseudoalcalóides**: não derivam de aminoácidos, são geralmente básicos e podem ser divididos em esteroidais (conessina) e purínicos (cafeína).



Conessina



Cafeína

Dentro dessa grande classe de produtos naturais duas, especificamente, são do interesse do trabalho aqui apresentado: os pirrolizidínicos e os indolizidínicos.

1.2-Alcalóides Pirrolizidínicos

Os alcalóides pirrolizidínicos (APs) são formados por dois anéis de cinco membros com um átomo de nitrogênio na fusão de anel, formando um sistema 1-azabicyclo-[3,3,0]-octano (**Figura 1**). A maioria dos APs são ésteres de **ácidos necínicos** com uma **base necínica** (saturada ou insaturada), podendo ocorrer na forma de monoésteres ou diésteres cíclico (**A**) ou acíclico (**B**). Eles podem ser encontrados na forma de base livre ou de *N*-óxidos, sendo que a estereoquímica também pode variar.³

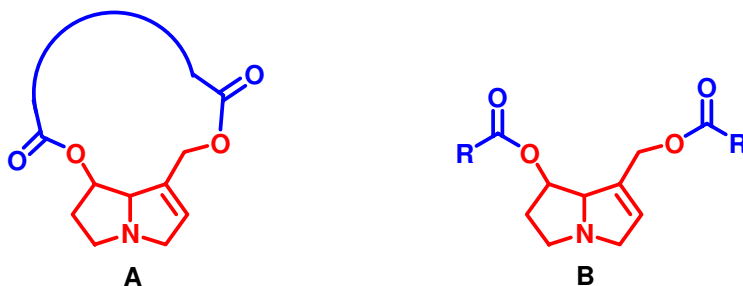


Figura 1: Estrutura geral para os alcalóides pirrolizidínicos.

Os alcalóides pirrolizidínicos possuem ampla distribuição, podendo ser encontrados em diversas regiões sobre a Terra. Esses compostos podem ser encontrados principalmente nas famílias Asteraceae (Compositae), Boraginaceae e Leguminosae.³ Estima-se que mais de 6000 espécies contenham alcalóides pirrolizidínicos, o que compreende a aproximadamente 3 % das angiospermas.⁴

Os alcalóides pirrolizidínicos constituem uma grande classe de produtos naturais com aproximadamente 400 estruturas conhecidas e um grande número de trabalhos de revisão encontra-se publicado.⁵

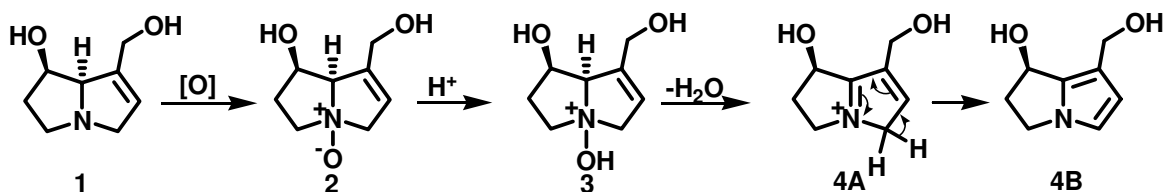
A diversidade de atividades biológicas apresentada por esses alcalóides está relacionada com a sua variação estrutural. Os APs ficaram conhecidos, principalmente, pela sua toxicidade acentuada. Numerosos estudos toxicológicos mostraram que a toxicidade crônica é causada pelas bases necínicas 1,2-insaturadas na forma esterificada. Os efeitos hepatotóxicos destes alcalóides, devido à atuação de seus metabólitos como agentes alquilantes, está bem estabelecido. Os alcalóides tornam-se tóxicos, quando metabolizados no fígado à forma pirrólica conhecida como deidroalcalóide que é altamente reativa podendo atacar as células do fígado e causar necrose.³ A formação de pirróis ocorre devido à oxidação do carbono α ao nitrogênio, que é catalisada por monooxigenase do citocromo P-450. Os derivados pirrólicos assim originados são reativos e sofrem conversão espontânea, originando potentes eletrófilos que são capazes de reagir com substâncias celulares de caráter nucleofílico através de uma adição de Michael (pirróis realizam alquilações em nucleófilos celulares como -OH, -NH₂ e -SH de proteínas e ácidos nucléicos).⁶ No **Esquema 1** é mostrado o mecanismo de formação de pirróis a partir da retronecina (**1**), que é uma base necínica bastante comum à maioria desses alcalóides.

³ Rizk, A-F. M. *Naturally Occurring Pyrrolizidine Alkaloids*, CRC Press, Boca Raton, **1991**, 2.

⁴ Robins, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 375.

⁵ a) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 213; b) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 613; c) Robins, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 413; d) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 187; e) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 653; f) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 363; g) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 455; h) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 773.

⁶ a) Hartmann, T.; Sander, H.; Adolph, R.; Toppel, G. *Pflanz. Stoffw.* **1988**, 175, 82; b) Parkash, A. S.; Pereira, T. N.; Reilly, P. E. B.; Seawright, A. A. *Mutat. Res.* **1999**, 443, 53.



Esquema 1: Mecanismo de formação de pirróis a partir da retronecina (1).

A glutationa reduzida apresenta caráter nucleofílico devido à presença de um grupo sulfidrila e, em função disso, protege o organismo, uma vez que captura os derivados pirrólicos tóxicos, sendo esta a principal rota de detoxificação utilizada pelo organismo. No entanto, outros nucleófilos das células, como resíduos de bases nitrogenadas ou aminoácidos, presentes nos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e proteínas, respectivamente, também reagem com os derivados pirrólicos, formando adutos.^{6b} A alteração na estrutura de moléculas vitais leva à alteração de sua função, o que explica as diversas manifestações patológicas ocasionadas pelos APs.

Recentemente vários alcalóides pirrolizidínicos, substituídos em C-3, com interessantes propriedades biológicas, como a alexina (**5**) (isolada da espécie *Alexa leiopetala*), a australina (**6**) (*Castanospermum australe*) e seus estereoisômeros (**7-9**) foram isolados (**Figura 2**).⁷ Esses compostos inibem em diferentes graus as glicosidases (classe de enzimas responsáveis pela hidrólise de ligações glicosídicas). A alexina (**5**) e a australina (**6**) apresentam atividade antiviral e todos os demais estereoisômeros apresentam atividade inibitória contra HIV-1.

⁷ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneu, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.

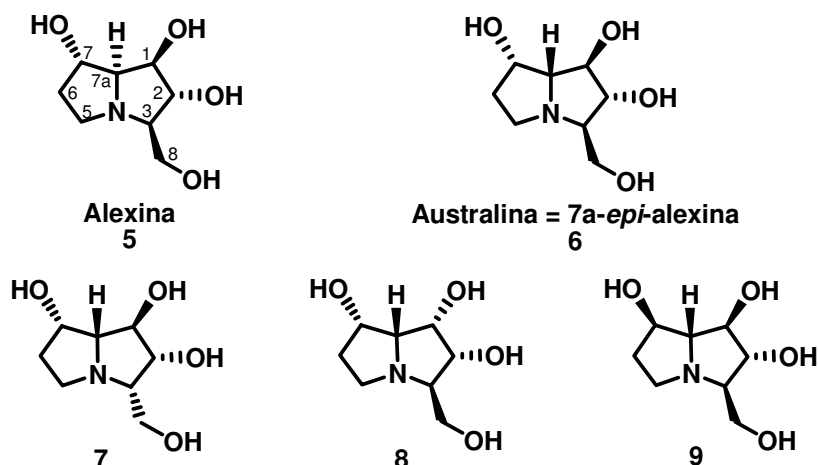
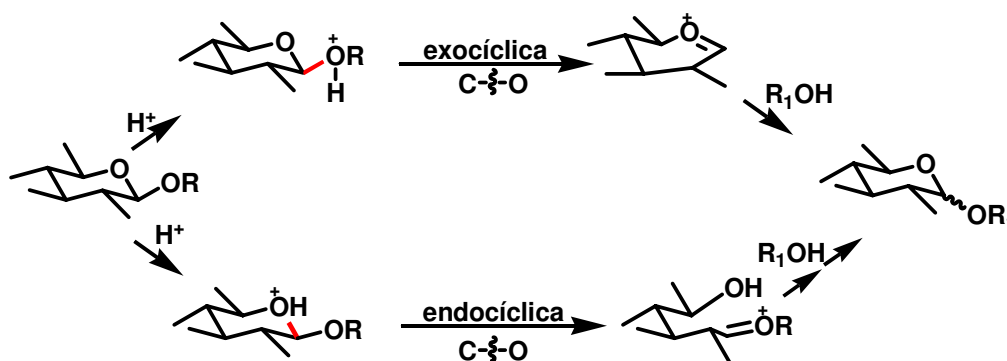


Figura 2: Alcalóides Pirrolizidínicos substituídos em C-3.

O mecanismo aceito para o processamento de oligossacarídeos pelas glicosidases envolve a clivagem da ligação carbono-oxigênio anomérico e formação de um íon oxocarbênio cíclico ou acíclico, sendo proposto que a ação inibidora de alcalóides pirrolizidínicos e de indolizidínicos poliidroxilados decorra da semelhança eletrônica e estrutural de sua forma protonada com o intermediário oxocarbênio envolvido no processamento de oligossacarídeos (**Esquema 2**).⁸



Esquema 2: Mecanismos propostos para o processamento de oligossacarídeos por glicosidases.

⁸ a) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Muller, L.; Schmidt, D. D.; Wingerder, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 744; b) Gupta, R. B.; Franck, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6554; c) Withers, S. G. *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1673; d) Lee, Y. C.; Lee, R. T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321.

O mecanismo exocíclico é o mais aceito para o processamento de oligossacarídeos.

Embora os APs possuam atividade antitumoral, eles não foram usados em triagens clínicas devido a sua conhecida hepatotoxicidade até 1976, quando Kugelman e colaboradores encontraram que o constituinte antitumoral da espécie *Heliotropim indicum* Linn era o *N*-óxido de indicina (**10**) (**Figura 3**).⁹ Este composto não mostrou a hepatotoxicidade associada a essa classe de compostos, e tornou-se o primeiro AP a ser testado em triagens clínicas, embora tenha sido descartado posteriormente, em função de sua toxicidade.

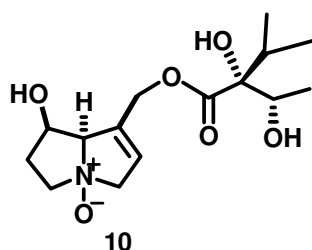


Figura 3: Estrutura do *N*-óxido de Indicina (**10**).

Compostos pirrolizidínicos possuem um papel muito importante nas plantas tomando parte em interações ecológicas como mediadores das relações planta-inseto-predador.¹⁰ Eles têm um papel de proteção química contra os seus inimigos naturais, incluindo herbívoros.¹¹ Alguns herbívoros superaram essa barreira química e ainda acumulam APs em benefício próprio, tais como proteção contra predadores e como precursores na biossíntese de sinalizadores químicos, como feromônios.¹²

Os alcalóides pirrolizidínicos são considerados um importante grupo de constituintes do gênero *Senecio*. O gênero *Senecio* (tribo Senecioneae, Asteraceae) é constituído por mais de 2000 espécies de ampla distribuição

⁹ Kugelman, M.; Liu, W. C.; Axelrod, M.; McBride, T. J.; Rao, K. V. *Lloydia* **1976**, 39, 125.

¹⁰ a) Trigo, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 551; b) Klitzke, C. F.; Trigo, J. R. *Biochem. Syst. Ecol.* **2000**, 28, 313; c) Silva, K. L.; Trigo, J. R. *J. Chem. Ecol.* **2002**, 28, 657; d) Trigo, J. R.; Brown Jr., K. S.; Henriques, S. A.; Barata, L. E. S. *Biochem. Syst. Ecol.* **1996**, 24, 181; e) Trigo, J. R.; Brown Jr., K. S.; Witte, L.; Hartmann, T.; Ernst, L.; Barata, L. E. S. *Biol. J. Linn. Soc.* **1996**, 58, 99.

¹¹ van Dam, N. M.; Vuister, L. W. M.; Bergshoeff, C.; de Vos, H.; van der Meijden, E. *J. Chem. Ecol.* **1995**, 21, 507.

¹² a) Boppré, M. *J. Chem. Ecol.* **1990**, 16, 165; b) Brown K. S. Jr.; Trigo, J. R. *The Alkaloids*, Academic Press, **1995**, 227.

mundial.¹³ No Brasil, foram catalogadas cerca de 85 espécies pertencentes ao gênero, dentre as quais 33 são nativas da região sul,¹³ sendo que 25 foram identificadas no estado do Rio Grande do Sul.¹⁴ Segundo Trigo, por serem muito comuns ao gênero, os APs poder ser utilizados como marcadores quimiossistemáticos para a tribo *Senecionaea*, podendo ser encontrados em várias espécies do gênero *Senecio*.¹⁵

Compostos dessa classe têm importância quimiotaxonômica no gênero *Senecio*.¹⁶ A retronecina é a base necínica mais comum aos alcalóides pirrolizidínicos, podendo ser encontrada em várias espécies do gênero *Senecio*.¹⁵ Dentre as várias espécies estudadas encontra-se a *Senecio brasiliensis* (conhecida como flor-das-almas, tasneirinha, margaridinha, ou Maria-mole), que pode ser encontrada facilmente nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, da qual pode ser extraída uma quantidade significativa de retronecina (**1**).

A grande quantidade de retronecina (**1**) que pode ser obtida de plantas do gênero *Senecio*, e a ampla distribuição geográfica de plantas desse gênero, fazem com que o interesse pelo aproveitamento dessa pirrolizidina como matéria prima seja despertado.

Alcalóides pirrolizidínicos têm sua biossíntese baseada na reação de duas moléculas de ornitina (que podem ser oriundas da degradação da arginina) que são utilizadas na formação do esqueleto bicíclico (**Esquema 3**), *via* o intermediário putrescina (**11**). A condensação dependente de NAD⁺ de uma molécula de putrescina com uma molécula de espermidina (**12**) produz a imina **13**. Esta após redução dependente de NADH, fornece a homospermidina **14**. A desaminação oxidativa de **14** leva a formação da base de Schiff que novamente sofre uma desaminação oxidativa e trapeamento intramolecular (reação de Mannich intramolecular) do enolato derivado do aldeído **17** fornecendo o aldeído **19** que contem o núcleo pirrolizidínico (**Esquema 3**). O composto pirrolizidínico natural

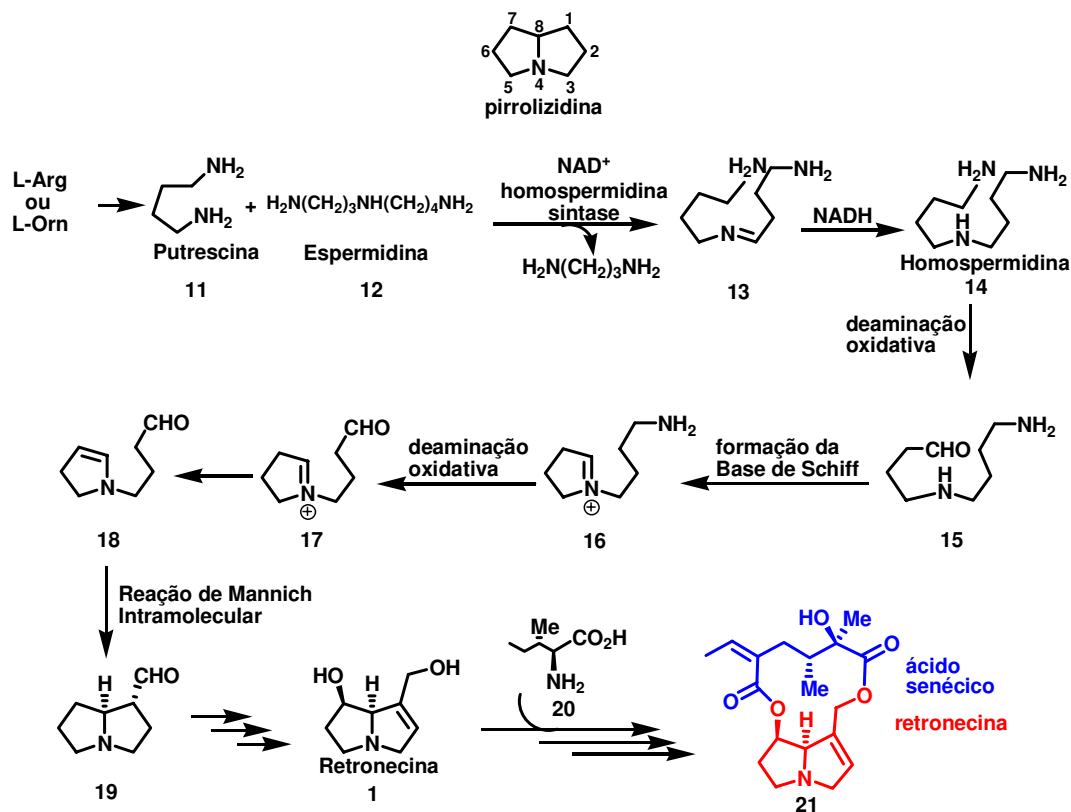
¹³ Cabrera, A. L.; Klein, R. M. *Flora Ilustrada Catarinense*, Reitz, O. R., ed.; Herbário Barbosa Rodrigues: Itajaí, **1975**.

¹⁴ Matzenbacher, N. I. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, **1998**.

¹⁵ Trigo, J. R.; Leal, I. R.; Matzenbacher, N. I.; Lewinshon, T. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1011.

¹⁶ da Silva, S. M.; Bolzan, A. A.; Heinzmann, B. M. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 1047.

mais conhecido é a retronecina (**1**), que pode ser formada a partir do aldeído pirrolizidínico **19** através das etapas oxidativas e redutivas.¹⁷



Esquema 3: Rota Biossintética dos alcalóides pirrolizidínicos.¹⁷

A retronecina (**1**) por ser encontrada em diversas espécies vegetais, que são amplamente distribuídas sobre o globo terrestre, é uma substância bastante atrativa, podendo servir de matéria prima quiral para preparação de outros alcalóides.

1.3-Alcalóides Indolizidínicos

Alcalóides indolizidínicos são caracterizados por anéis de cinco e de seis membros com um átomo de nitrogênio na fusão dos anéis (**Figura 4**), podendo apresentar diferentes padrões de oxidação.

¹⁷ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons, Chichester, **1997**.

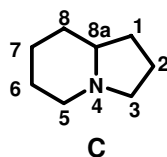


Figura 4: Estrutura geral de alcalóides indolizidínicos.

Esses sistemas fazem parte de importantes classes de compostos, ocorrendo em um grande número de produtos naturais. Sistemas indolizidínicos estão presentes em muitos alcalóides isolados de plantas, também em fungos e em fontes animais e muitos trabalhos de revisão sobre essa classe de compostos têm sido publicados.¹⁸

Em função de suas propriedades biológicas, intensa atividade sintética tem sido desenvolvida visando à síntese desses compostos (em especial os poliidroxiados) na forma enantiomericamente pura.

Alcalóides poliidroxiados como a castanospermina (**22**), a swainsonina (**23**) e a lentiginosina (**24**) possuem potencial atividade biológica como inibidores de glicosidases (**Figura 5**).⁷

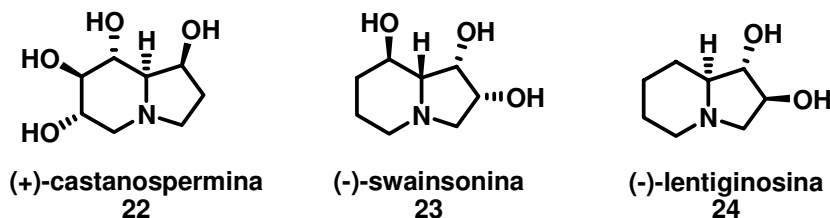


Figura 5: Alcalóides Indolizidínicos poliidroxiados.

A castanospermina (**22**) foi isolada pela primeira vez das folhas de uma leguminosa australiana, da espécie *Castanospermum australe*¹⁹ e também das vagens secas da *Alexa leiopetala*.²⁰ Esse composto é um potente inibidor

¹⁸ a) Rajeswari, S.; Chandrasekharan, S.; Govindachari, T. R. *Heterocycles* **1987**, *25*, 659; b) Grundon, M. F. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 415; c) Grundon, M. F. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 523; d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 485; e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 639; f) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625; g) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603.

¹⁹ Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Price, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811.

²⁰ Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Stirton, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403.

competitivo e reversível de várias glicosidases,²¹ tendo potencial para tratamento de diabetes, obesidade, câncer, infecções virais, incluindo HIV-1.²¹ Além disso apresentou-se como potente inibidor *in vitro* e *in vivo* de infecções causadas pelo vírus da dengue.²² Estereoisômeros da castanospermina (**Figura 6**), também isolados de fontes naturais, como a 6-*epi*-castanospermina (**25**) e a 6,7-di-*epi*-castanospermina (**26**) são igualmente inibidores de certas glicosidases; especificamente **25**, e em menor extensão **26**, inibe amiloglicosidase.²¹

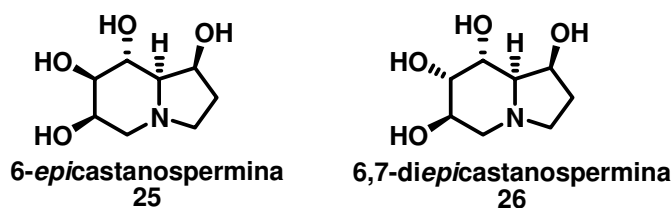


Figura 6: Estereoisômeros da castanospermina (**22**).

Há ainda trabalhos que descrevem a atividade de **22** como regulador do crescimento de plantas²³ e como inibidor de apetite em insetos (*antifeedant*).²⁴

Na literatura é possível encontrar mais de 60 sínteses da castanospermina (**22**) e de seus análogos.^{18, 21}

Outro alcalóide bastante importante é a swainsonina (**23**). Esse alcalóide foi isolado pela primeira vez do fungo *Rhizoctonia leguminicola*²⁵ e também foi encontrado em *Swainsona canescens*,²⁶ possui ação inibidora de α -manosidase e manosidase II, atividade antitumoral e antimetástase. A swainsonina (**23**) foi o primeiro inibidor de processamento de glicoproteína a ser selecionado para testes clínicos como droga anti-câncer, porém o alto custo impediu triagens clínicas.²⁷ Vários trabalhos descrevem a preparação da swainsonina e de seus análogos.^{18, 27}

A lentiginosina (**24**) é outro alcalóide indolizidínico bastante interessante do ponto de vista biológico. A diidroxiindolizidina **24**, isolada em 1990 das folhas da

²¹ Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron* **1992**, *20*, 4045.

²² Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698.

²³ Stevens, K. L.; Molyneux, R. J. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 1467.

²⁴ Campbell, B. C.; Molyneux, R. J.; Jones, K. C. *J. Chem. Ecol.* **1987**, *13*, 1759.

²⁵ Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Bronquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.

²⁶ Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.

²⁷ Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579.

espécie vegetal *Astragalus lentiginosus*,²⁸ é um potente e seletivo inibidor de amiloglicosidase. Esse composto é importante do ponto de vista bioquímico por ser o primeiro inibidor de glicosidase a possuir apenas duas hidroxilas. Geralmente compostos inibidores de glicosidases possuem três ou mais hidroxilas.

Alcalóides com atividade inibidora de glicosidases (pirrolizidínicos, indolizidínicos, dentre outros) são denominados como iminoaçúcares, poliidroxicálcoides, azaçúcares, aminoaçúcares ou ainda, alcalóides em forma de açúcares (devido a sua semelhança estrutural aos açúcares).²⁹

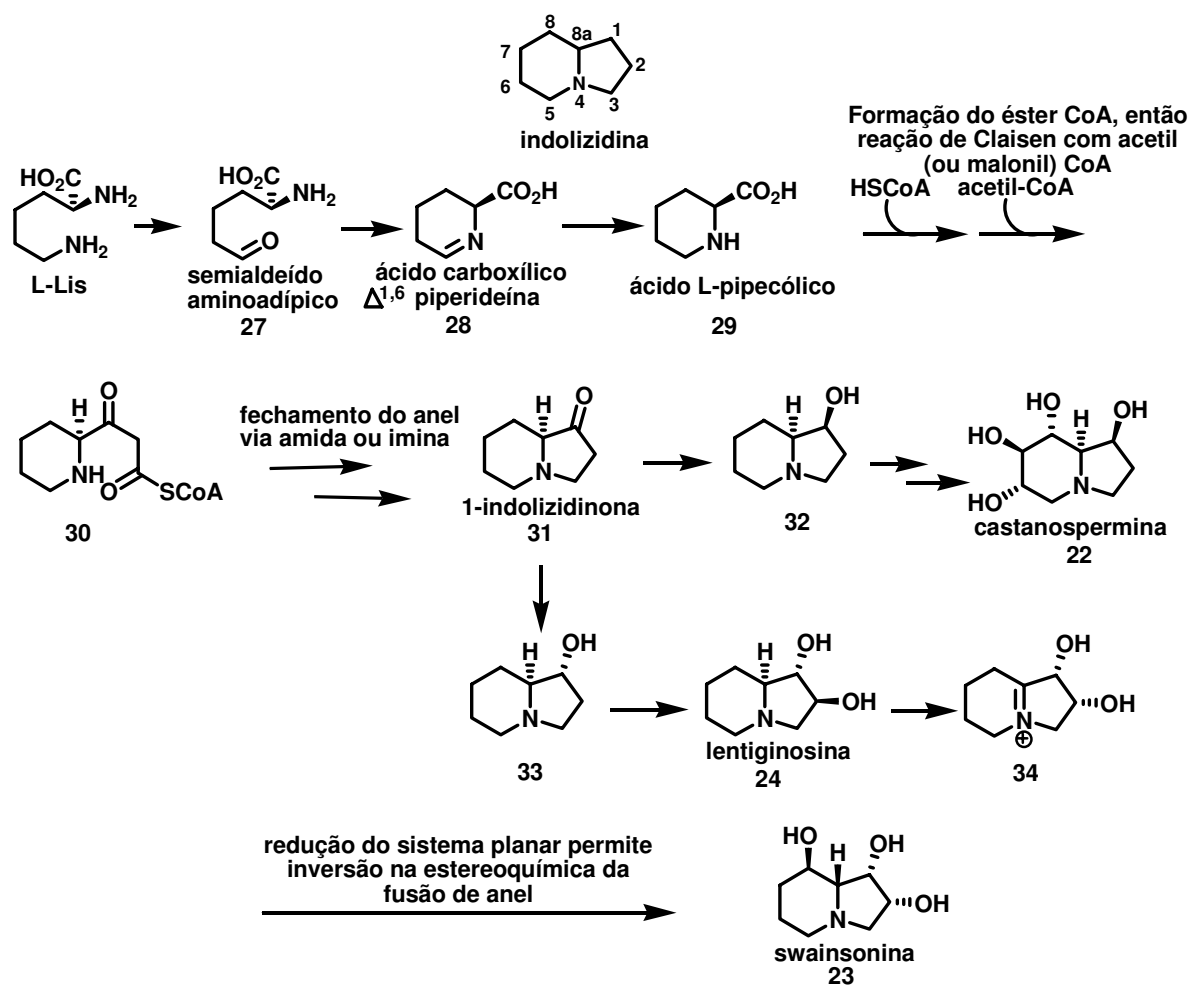
Biogeneticamente, alcalóides indolizidínicos são formados a partir da L-Lisina e têm como importante intermediário o ácido L-pipecólico (**29**), o qual mantém o átomo de nitrogênio do grupo α -amino da lisina. O ácido L-pipecólico (**29**) é formado a partir da desaminação oxidativa do grupo NH_2 da cadeia lateral da L-lisina, seguido pela formação da base de Schiff **28** e redução (**Esquema 4**). A indolizidinona **31**, um intermediário comum na biossíntese da castanospermina (**22**), lentiginosina (**24**) e swainsonina (**23**), é então produzida pela incorporação de uma unidade C_2 de acetato. Redução de **31**, seguida por hidroxilações, pode levar a formação da castanospermina (**22**) ou da lentiginosina (**24**). O envolvimento de um íon imínio coplanar **34** oriundo, por exemplo, da lentiginosina **24**, poderia levar a mudança na estereoquímica na fusão de anel. A redução e hidroxilação deste íon imínio **34** forneceria a swainsonina (**23**).¹⁷

Alcalóides poliidroxicálcoides como a castanospermina (**22**) e swainsonina (**23**) mostraram atividade contra o vírus HIV em função da capacidade que esses compostos têm de inibir enzimas envolvidas na biossíntese de glicoproteínas.

Ao longo dos últimos anos, estudos de relação estrutura-atividade foram desenvolvidos buscando-se identificar os parâmetros estruturais responsáveis pela atividade biológica nessa classe de compostos, visando conhecer as bases moleculares das interações e, eventualmente, desenhar análogos com atividade farmacológica superior a dos próprios produtos naturais.

²⁸ Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, 29, 1886.

²⁹ Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley-VCH, New York, **1999**, 8.



Esquema 4: Rota Biossintética dos alcalóides indolizidínicos.¹⁷

Os alcalóides indolizidínicos atuam inibindo glicosidases pelo mesmo mecanismo já apresentado para os alcalóides pirrolizidínicos.

2-OBJETIVOS

A experiência do grupo em síntese de alcalóides pirrolizidínicos³⁰ e indolizidínicos³¹ e o interesse em investigar o aproveitamento da retronecina (**1**) e do ácido D-isoascórbico (**35D**) (**Figura 7**) na síntese de sistemas pirrolizidínicos e indolizidínicos poli-hidroxilados, levou as propostas abaixo:

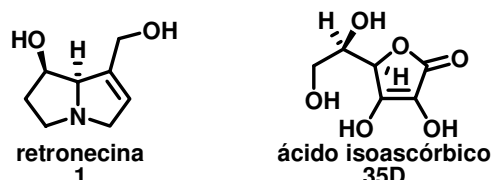


Figura 7: Estruturas da retronecina (**1**) e do ácido D-isoascórbico (**35D**).

2.1-Estudos sobre a epoxidação estereosseletiva da retronecina (**1**) visando à síntese das bases necínicas de ocorrência mais restrita, (-)-hadinecina (**36**), (-)-rosmarinecina (**37**) e (+)-croalbinecina (**38**) (**Figura 8**).

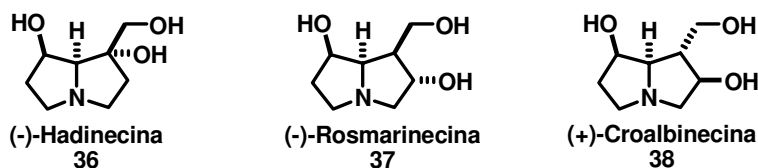


Figura 8: Bases necínicas de ocorrência mais restrita.

2.2-Estudos de dihidroxilação da retronecina (**1**) visando à obtenção dos tetróis **39** e **40** (**Figura 9**).



Figura 9: Tetróis obtidos a partir da retronecina (**1**).

2.3-Síntese de análogos da swainsonina (**23**) a partir de ácido isoascórbico (**35**).

³⁰a) Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187; b) Pereira, E.; Alves, C. D.; Bockelmann, M. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2691.

³¹a) Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717; b) Maldaner, A. O.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843; c) Pilli, R. A.; Klitzke, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605. d) Pilli, R. A.; Zanotto, P. R.; Bockelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003.

3-RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1-Isolamento e Identificação da (+)-retronecina (1)

Trabalhos anteriores realizados nesse laboratório mostraram que os alcalóides pirrolizidínicos integerrimina (**41**) e retrorsina (**42**) podem ser isolados em bons rendimentos (ca. 0,5 % a partir das flores secas) das flores secas da espécie vegetal *Senecio brasiliensis*.³² A hidrólise básica desses alcalóides forneceu a mesma base necínica, a retronecina (**1**).

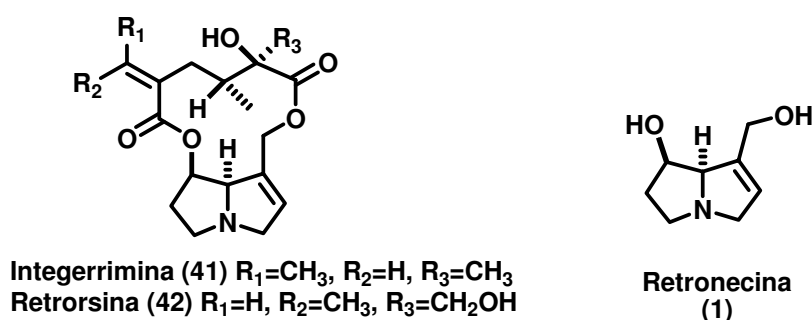
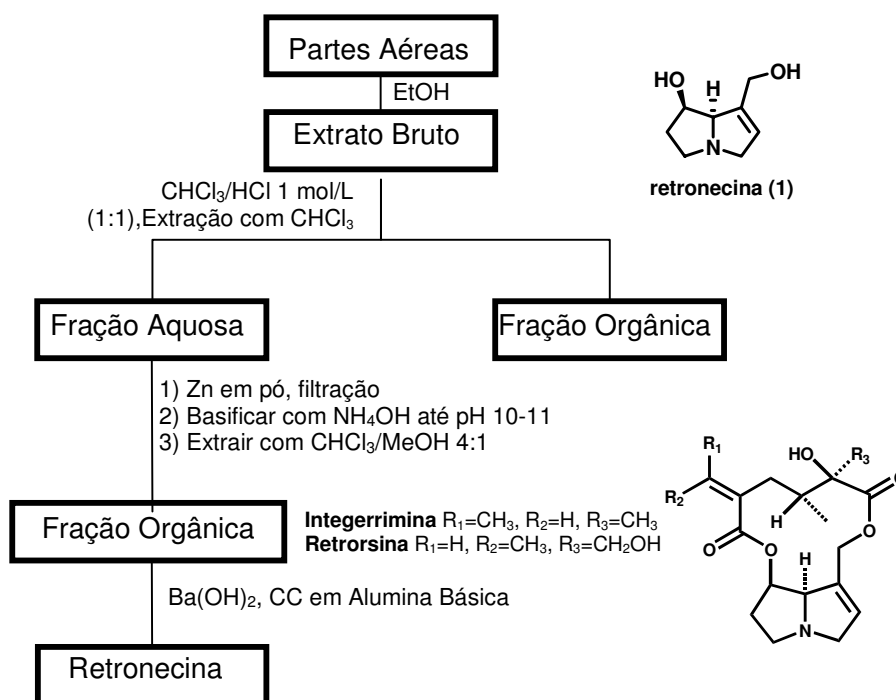


Figura 10: Alcalóides pirrolizidínicos isolados da espécie vegetal *Senecio brasiliensis* que contem a retronecina (**1**) com base necínica.

Os bons resultados obtidos previamente nos trabalhos de extração e isolamento da retronecina (**1**), despertou o interesse na aplicação desse alcalóide como precursor na preparação de outros compostos. Esse estudo foi iniciado com a coleta da planta, que foi realizada em Extrema, Minas Gerais, no período de floração da planta que, geralmente, ocorre de outubro a novembro.

A extração e fracionamento das partes aéreas da *S. brasiliensis* (994 g de peso fresco) resultou em 15,48 g da fração alcaloidal. A análise por CG-MS e RMN de ¹H e de ¹³C indicou a presença de dois alcalóides principais: integerrimina (**41**) e retrorsina (**42**). Após a hidrólise básica da fração alcaloidal e purificação em coluna, obtiveram-se 3,00 g da retronecina (ca 0,3 % de rendimento). No **Esquema 5** está apresentado o procedimento realizado para o isolamento da retronecina (**1**).

³² Klitzke, C. F., resultados não publicados.



Esquema 5: Procedimento utilizado para o isolamento da retronecina (1).

A base necínica foi caracterizada através de técnicas espectrométricas, espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e ^{13}C), de rotação ótica específica e ponto de fusão. A análise do espectro de IV mostra uma absorção em 3325 cm^{-1} característica de estiramento de hidroxila referente à presença das hidroxilas da retronecina. Os dados obtidos da análise do espectro de RMN de ^1H estão de acordo com os descritos na literatura para retronecina (**Tabela 1**).³³

Além dos dados mostrados na **Tabela 1**, a faixa de ponto de fusão encontrada ($117,1\text{--}118,6\text{ }^\circ\text{C}$) e o valor de rotação ótica ($+45$, EtOH, c 0,3) estão na faixa dos descritos na literatura ($121\text{--}122\text{ }^\circ\text{C}$ e $+51,3$, EtOH, c 0,3).³⁴

A retronecina (1) pode ser obtida comercialmente a partir da hidrólise da retrorsina (42). Porém esse composto é de custo elevado (vendida pela Aldrich, a um custo de U\$ 124.20 por 100 mg) e adquiri-lo tornaria inviável o desenvolvimento do projeto em discussão.

³³ Molineux, R. J.; Roitman, J. N.; Benson, M.; Lundin, R. E. *Phytochemistry* **1982**, 21, 439.

³⁴ Naghia, N. T.; Sedmera, P.; Klásek, A.; Boeva, A.; Drjanovska, L.; Dolejs, L.; Santavý, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 28, 2952.

Tabela 1: Comparação dos dados obtidos de RMN de ^1H para **1** com os da literatura,³³ para a retronecina (δ - ppm e multiplicidade; 300 MHz; CDCl_3).

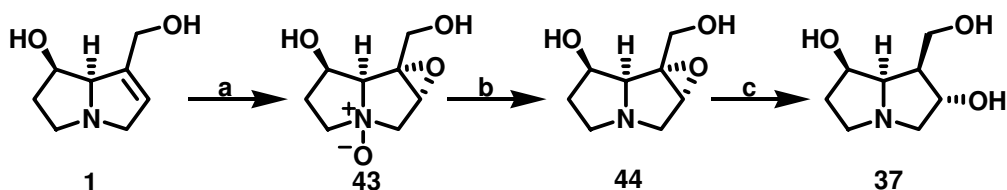
nº H/C	RMN de ^1H Lit. ³³	RMN de ^1H (1)	RMN ^{13}C Lit. ³³	RMN de ^{13}C (1)
1			137,6	137,4
2	5,69 m (1H)	5,67 sl (1H)	127,4	127,3
3 α	3,40 dd (1H)	3,41 dd (1H)	61,9	61,9
3 β	3,83 dd (1H)	3,84 dd (1H)		
5 α	2,73 ddd (1H)	2,74 ddd (1H)	54,1	54,1
5 β	3,22 dd (1H)	3,23 m (1H)		
6 α	1,91 m (1H)	1,95 m (2H)	35,3	35,4
6 β	1,98 dd (1H)			
7	4,29 d (1H)	4,30 d (1H)	71,0	71,0
8	4,15 m (1H)	4,17 sl (1H)	79,4	79,4
9 α	4,08 d (1H)	4,08 dd (1H)	58,7	58,8
9 β	4,30 d (1H)	4,31 d (1H)		

3.2-Utilização da Retronecina (1) na Preparação de Pirrolizidinas

Sistemas pirrolizidínicos são formados pela fusão *cis* de dois anéis de cinco membros, tendo um átomo de nitrogênio na fusão (par de elétron do nitrogênio e o hidrogênio de fusão de anel estão na mesma face). Esse tipo de fusão confere uma conformação de natureza côncava que é característica desse sistema (uma das faces do sistema bicíclico é menos impedida, enquanto a outra fica seriamente comprometido devido ao impedimento estéreo).

Estudos visando o aproveitamento da retronecina (**1**) para a preparação de análogos menos abundantes datam de meados do século passado. Em 1955, Dry e colaboradores³⁵ descreveram a preparação da (-)-rosmarinecina (**37**) a partir da oxidação de **1** com ácido perbenzóico (8 dias à -6°C), redução do *N*-óxido com zinco em meio ácido e abertura do epóxido com níquel de Raney (**Esquema 6**).

³⁵ Dry, L. J., Koekemoer, M. J., Warren, F. L. *J. Chem. Soc.* **1955**, 59.



Condições e Reagentes: a) ácido perbenzóico, CHCl₃, -6 °C, 8 dias, 87 %; b) Zn/H⁺; c) níquel de Raney.

Esquema 6: Preparação da (-)-rosmarinecina (37) a partir da retronecina (1).

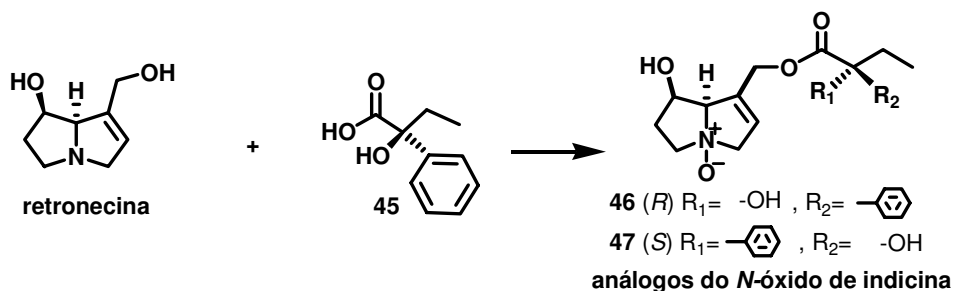
A formação do epóxido **43** ocorre pela face α do sistema pirrolizidínico e a hidrogenólise do epóxido ocorreu no carbono mais substituído.

Nesse trabalho os autores descrevem que o epóxido foi extremamente estável a ambas as hidrólises básicas e ácidas.

Apesar de os autores desse trabalho haverem caracterizado a (-)-rosmarinecina (**37**) obtida na forma de seu picrato não há relato do rendimento para as etapas de redução empregadas no processo.

Zalkow e colaboradores,³⁶ com o objetivo de compreender quais as características estruturais necessárias para a atividade antitumoral do *N*-óxido de indicina (**10**) (**Figura 3**, pág. 5),⁹ realizaram a síntese de análogos desse composto.

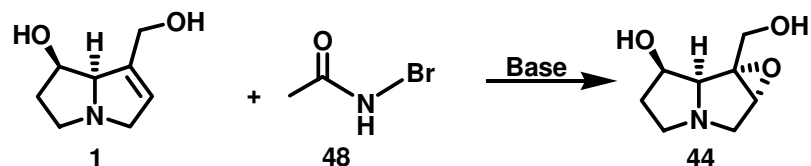
Esse grupo preparou os análogos **46** e **47** utilizando uma reação de esterificação da retronecina (**1**) com o ácido 2-hidróxi-2-fenilbutírico (**45**), **Esquema 7**. A retronecina foi obtida da hidrólise do AP monocrotalina (isolada da espécie vegetal *Crotolaria spectabilis*) e o ácido 2-hidróxi-2-fenilbutírico foi sintetizado a partir da propiofenona através da respectiva cianoidrina.



Esquema 7: Preparação dos análogos do *N*-óxido de indicina **46** e **47**, 80 % de rendimento.³⁶

³⁶ Gelbaum, L. T.; Gordon, M. M.; Miles, M.; Zalkow, L. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2501.

Zalkow e colaboradores,³⁷ de um modo alternativo, também prepararam o α -epóxido da retronecina (**44**), que foi obtido através da reação da retronecina (**1**) com *N*-bromoacetamida (**48**), seguido de tratamento com base, sendo que não foi detectada a formação do β -epóxido da retronecina, **Esquema 8**.



Esquema 8: Preparação do α -epóxido da retronecina por Zalkow e colaboradores.³⁷

A formação do α -epóxido da retronecina pode ser racionalizado com a formação de um íon bromônio pela face β do sistema pirrolizidínico. A formação do bromônio pela face β da retronecina ocorre, provavelmente, devido a algum tipo de assistência da hidroxila em C-7. A abertura do β -bromônio ocorreria pela face α do sistema pirrolidínico levando a formação do epóxido **44**.

Nesse trabalho não estão descritos detalhes da parte experimental das reações, nem rendimentos, e apenas análises de ponto de fusão, rotação ótica específica e cristalografia de raios-X foram utilizadas para caracterizar os produtos. Na **Figura 11** é mostrado a estrutura proposta do epóxido da retronecina através da análise de difração de raios-X.

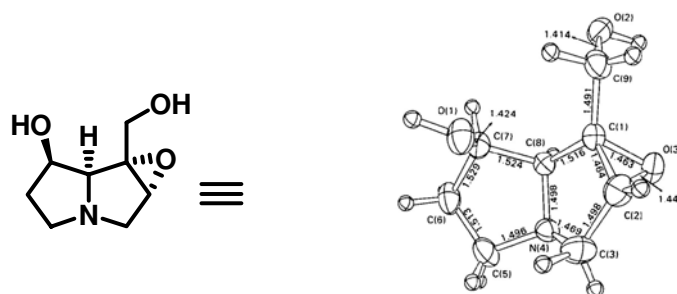
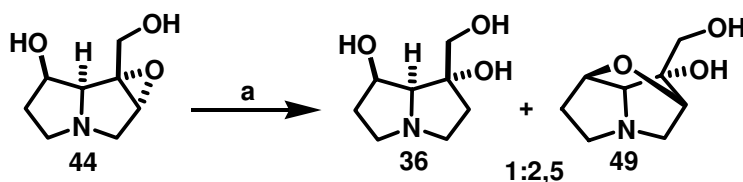


Figura 11: Estrutura de raio-X da α -epóxi-retronecina (**44**).³⁷

³⁷ Glinski, J. A.; VanDerveer, D.; Zalkow, L. H. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1985**, *C41*, 1345.

O epóxido obtido, analisado através de difração raios-X, teve sua configuração absoluta inferida com base na configuração absoluta de seu precursor.

Mais recentemente, Hanselmann e Benn descreveram seus estudos de obtenção da (-)-hadinecina (**36**) a partir da retronecina (**1**).³⁸ O epóxido **44** foi preparado de modo idêntico ao descrito por Dry e colaboradores.³⁵ Embora Dry e colaboradores³⁵ tenham descrito que hidrogenação catalítica do epóxido **44** forneça a rosmarinecina (**37**) com nenhuma indicação da formação de **36**, os autores assumiram que a abertura do epóxido com redutores que atuam através de um mecanismo do tipo S_N2 levaria a hadinecina (**36**). Porém na etapa de abertura do epóxido da retronecina (com DIBAL-H) eles obtiveram a hadinecina (**36**) como produto minoritário e o a pirrolizidina tricíclica **49** como produto principal (**Esquema 9**).



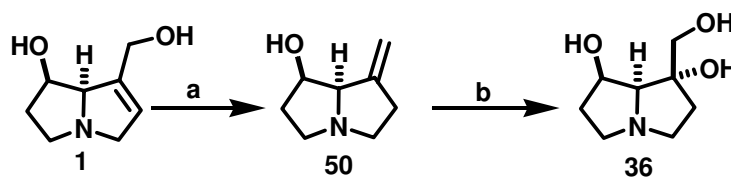
Condições e Reagentes: a) DIBAL, CH₂Cl₂, 70 %.

Esquema 9: Preparação da hadinecina (**36**) a partir da α -epóxi-retronecina **44**.³⁸

Os autores tentaram vários outros agentes redutores como LiAlH₄, Super-Hidreto, Red-Al, NaBH₄ e níquel de Raney/H₂ e, geralmente, o produto majoritário obtido foi o éter cíclico **49**, que é produto da abertura intramolecular do 1,2- α -epóxido. Para evitar a formação do triciclo **49** os autores descrevem que investigaram a proteção hidroxila em C-7, mas os resultados obtidos não foram promissores (em função do impedimento de natureza estérea dessa hidroxila e da labilidade do epóxido) e uma outra alternativa para obtenção de **36** foi investigada.

A alternativa encontrada pelos autores para obter a (-)-hadinecina (**36**) a partir da retronecina foi através do derivado metilênico **50** da retronecina (**1**) (**Esquema 10**).

³⁸ Hanselmann, R.; Benn, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3511.



Condições e Reagentes: a) i. SOCl_2 ; ii. $\text{Zn}/\text{H}_2\text{SO}_4$, 36 %; b) $\text{OsO}_4(\text{cat.})$, NMO, acetona/água, 56 %.

Esquema 10: Preparação da hadinecina (**36**) a partir do derivado metilênico da retronecina (**50**).³⁸

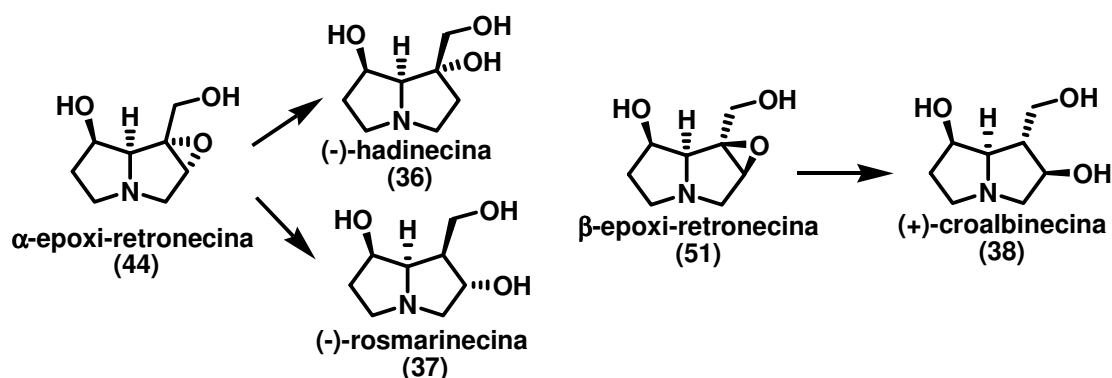
No trabalho descrito acima os rendimentos para as duas abordagens foram baixos.

3.3-Estudos Visando a Síntese das Bases Necínicas (-)-Hadinecina (**36**), (-)-Rosmarinecina (**37**) e (+)-Croalbinecina (**38**).

3.3.1-Proposta de Obtenção dos Alcalóides Pirrolizidínicos Hadinecina (**36**), Rosmarinecina (**37**), Croalbinecina (**38**)

A proposta de obtenção da hadinecina (**36**), rosmarinecina (**37**) e croalbinecina (**38**) foi baseada na abertura dos epóxidos que seriam provenientes da epoxidação estereosseletiva da retronecina (**1**) (**Esquema 11**). A obtenção do α -epóxido **44** seria facilitada, pois o sistema pirrolizidínico da retronecina, de natureza côncava, favorece a adição eletrofílica *cis*, isto é, epoxidação *cis* ao hidrogênio de fusão de anel. Para a preparação (+)-croalbinecina (**38**) a partir da retronecina (**1**) é necessário vencer essa seletividade facial intrínseca do sistema pirrolizidínico. Para isso, aproveitando a natureza alílica do álcool presente em **1**, a reação de epoxidação assimétrica de Sharpless³⁹ foi estudada visando à obtenção do β -epóxido **51**.

³⁹ a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113; c) Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106; d) Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2060.



Esquema 11: Proposta de obtenção da (-)-hadinecina (36), (-)-rosmarinecina (37) e (+)-croalbinecina (38) a partir da retronecina (1).

3.3.2-Estudos Visando a Epoxidação Estereosseletiva da Retronecina

Sililada 52

É conhecido que aminas terciárias reagem rapidamente com agentes epoxidantes formando os respectivos *N*-óxidos, o que diminui o caráter nucleofílico da dupla ligação. Recentemente, Messeguer e colaboradores⁴⁰ descreveram o uso de dioxiranas⁴¹ para a oxidação quimiosseletiva de aminas terciárias insaturadas, incluindo aminas alílicas, através do uso dos respectivos adutos com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Após epoxidação do sistema olefínico com dimetildioxirana (DMD), ou com trifluorometil metildioxirana (TFMD), o epóxido da amina terciária é liberado através de tratamento com KHCO_3 .

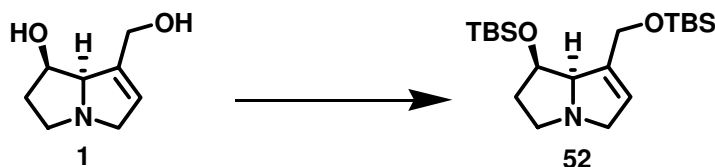
Em razão do longo tempo de reação descrito em literatura para a epoxidação da retronecina (1) com ácido perbenzóico e do insucesso inicial em reproduzir esse resultado utilizando-se ácido *m*-cloroperbenzóico ou monoperoxiftalato de magnésio, o uso da metodologia de Messeguer⁴⁰ para a epoxidação da retronecina (1) foi investigado.

Os estudos de epoxidação iniciaram-se com a retronecina na forma protegida. Primeiramente foi realizada a proteção dos dois grupos hidroxilas da

⁴⁰ a) Ferrer, M.; Sanchez-Baeza, F.; Messeguer, A.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 3, 293.

⁴¹ Para um método de epoxidação de olefinas usando DMD, ver: Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5021.

retronecina (**1**) na forma do éter de *tert*-butildimetilsilila **52**, que ocorreu em 74 % de rendimento. Essa proteção tem a finalidade de evitar a complexação desses grupos com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e garantir maior regioseletividade na etapa de abertura do epóxido com agentes redutores (**Esquema 12**).



Condições e Reagentes: a) TBSCl, imidazol, DMF, t.a, 24 h, 74 %.

Esquema 12: Preparação do éter de *tert*-butildimetilsilila da retronecina (**52**).

A caracterização do éter **52** foi realizada através de espectroscopia IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , e de espectrometria de massas. A análise do espectro de IV mostra o desaparecimento da banda em 3377 cm^{-1} referente ao estiramento O-H. O espectro de RMN de ^1H apresenta quatro sinais adicionais (0,88; 0,83; 0,075; 0,059; 0,048) com integração total para 30 hidrogênios, que são referentes aos dois grupos *tert*-butildimetilsilila. Também no espectro de carbono há sinais referentes à formação de **52** [25,7 (3CH_3); 25,5 (3CH_3); 18,2 (C); 17,7 (C); 18,1 (CH_3); 17,7 (CH_3); -4,3 (CH_3); -4,3 (CH_3); -5,4 (CH_3); -5,4 (CH_3); -5,5 (CH_3)]. A massa molecular encontrada, através da análise CG-MS, $m/z = 383$, também confirma a obtenção do composto protegido **52**.

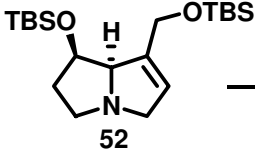
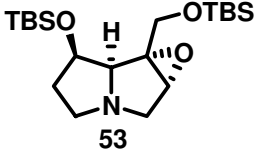
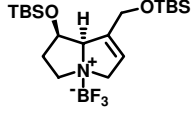
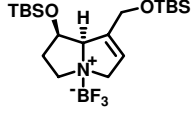
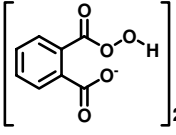
De posse do composto **52** foram iniciados os estudos de epoxidação que se encontram descritos na **Tabela 2** nas diferentes condições testadas.

Nas entradas **1** e **2** apenas foi observado a formação do produto de complexação do ácido de Lewis com o nitrogênio (que foi evidenciado pelo deslocamento dos sinais nos espectros de RMN para campo mais baixo). Assim na entrada **3** foi, primeiramente, feita a adição de ácido acético para garantir a protonação do nitrogênio e, desse modo, evitar a formação do *N*-óxido (que poderia influenciar na reação de epoxidação). Em seguida foi adicionado um excesso do monoperoxifitalato de magnésio, e o acompanhamento reacional através de cromatografia em camada delgada mostrou a formação de um novo composto. Porém, após o tratamento da reação e evaporação dos solventes, a mistura reacional apresentava-se bastante escura e insolúvel em solventes

orgânicos e em água. Tentativas de epoxidação da retronecina sililada com ácido *meta*-cloroperbenzóico (entrada 4) não levaram ao produto desejado nem a recuperação do material de partida.

Não tendo obtido o epóxido desejado nas condições testadas decidiu-se estudar a epoxidação da retronecina na forma livre.

Tabela 2: Estudos de epoxidação do composto 52.

 52 →  53		
Entradas	Condições	Produto
1	BF ₃ .OEt ₂ (1 eq.), 	
2	BF ₃ .OEt ₂ (1 eq.), <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂	
3	 Mg ₂ ⁺ , HCl (1eq.)	Não ocorreu recuperação do MP; Não foi isolado o epóxido.
4	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂	Não ocorreu recuperação do MP; Não foi isolado o epóxido.

^aMetodologia de Messeguer e colaboradores.

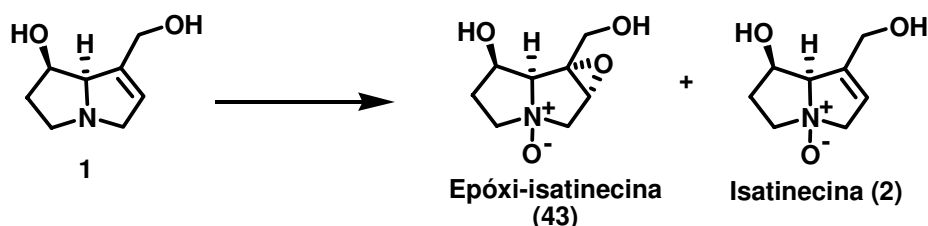
3.3.3-Estudos de Epoxidação Estereosseletiva da Retronecina (1) - Obtenção do *N*-óxido Epóxido da Retronecina (43)

Como já apresentado anteriormente, há na literatura três trabalhos de preparação do epóxido da retronecina.^{35,37,38}

Para a obtenção do epóxido 44, optou-se, primeiramente, por testar a condição descrita por Dry e colaboradores,³⁵ sendo que algumas modificações foram feitas. Foi usado um excesso maior do agente epoxidante e a temperatura

de reação variou de 0 °C, que foi a temperatura de adição do *m*-CPBA, à temperatura ambiente por 64 horas (ou mais, dependendo da escala de reação).

A reação da retronecina com *m*-CPBA levou a formação dos produtos **43** e **2**, em 66 e 27 % de rendimento, respectivamente (91 % para **43**, baseado na recuperação do material de partida recuperado na forma de *N*-óxido), conforme mostrado no **Esquema 13**.



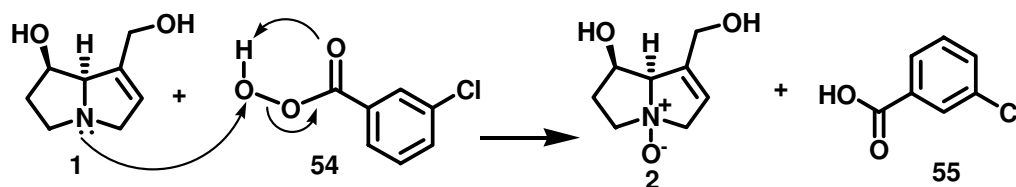
Condições e Reagentes: *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C-t.a, 64 h, 66 % de **43** e 27 % de **2** (91 % baseado no material de partida recuperado).

Esquema 13: Obtenção da epóxi-isatinecina (**43**) e da isatinecina (**2**).

Os compostos obtidos foram separados por cromatografia em coluna, e posteriormente caracterizados através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H o indício marcante da formação do epóxido é o desaparecimento do sinal em δ 5,67, que é característico do hidrogênio vinílico da retronecina. Além disso, no espectro de RMN de ¹³C não há sinal de carbonos olefínicos, podendo se observados, com auxílio do DEPT, sinais de três carbonos metínicos, quatro metilênicos e de um carbono não ligado a hidrogênio, o que é concordante com a formação do composto **43**. Dados de espectrometria de massas estão de acordo com o epóxido obtido. O produto minoritário **2** mostrou nos espectros de RMN sinais de deslocamento na região de olefinas, sendo que o sinal no espectro de RMN de ¹³C em 96 ppm é característico de carbono de fusão do anel do sistema pirrolizidínico (C-8) com o nitrogênio sob a forma de *N*-óxido.³

O *m*-CPBA, assim como os demais peroxiácido, tem um átomo de oxigênio extra entre o grupo carbonila e o hidrogênio ácido. Esse oxigênio adicional é eletrofílico, podendo ser atacado por um nucleófilo, deslocando o grupo carboxilato (bom grupo abandonador). Devido ao forte caráter nucleofílico do

nitrogênio ele reage primeiro com o perácido formando o *N*-óxido, que é uma espécie dipolar bastante estável (**Esquema 14**).



Esquema 14: Mecanismo de formação do *N*-óxido.

A nível da Teoria de Orbitais Moleculares (TOM), os orbitais envolvidos na reação de epoxidação de um alceno com um perácido são: o orbital σ^* da fraca ligação O-O do perácido (LUMO) e o orbital π ocupado do alceno (HOMO). A **Figura 12** mostra os orbitais envolvidos na reação.⁴²

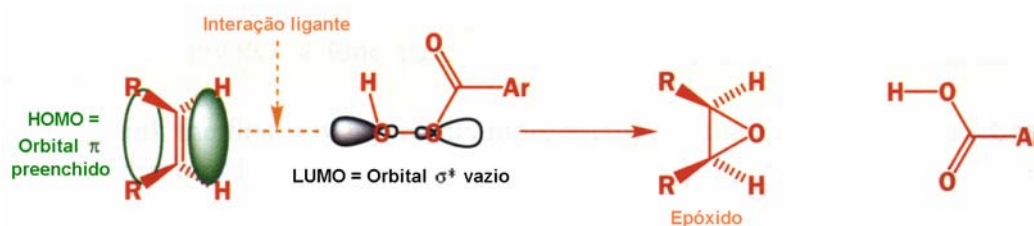


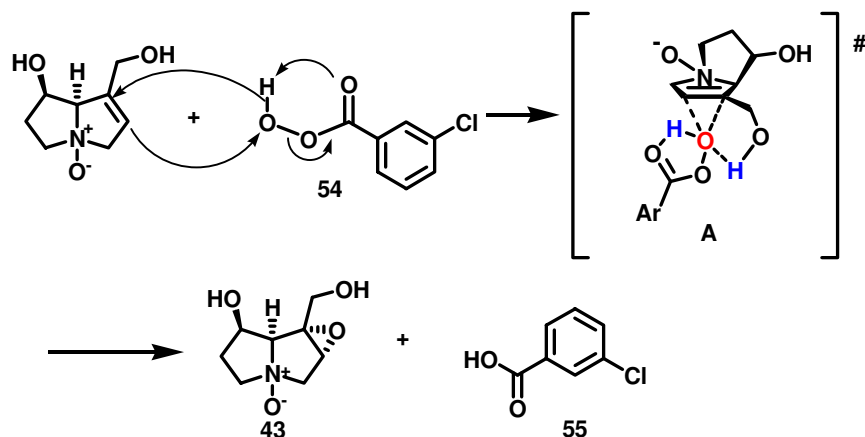
Figura 12: Orbitais envolvidos na reação de epoxidação de um alceno com um perácido.

A reação de epoxidação com *m*-CPBA é considerada como uma reação concertada (única etapa) e envolve o ataque nucleofílico da ligação π do alceno ao oxigênio eletrofílico do perácido (como pode ser observado para a retronecina), enfraquecendo a ligação O-O que é desfeita. Assim são formados o epóxido e o ácido carboxílico (**Esquema 15**).

A estereoquímica proposta para o epóxido formado foi atribuída considerando-se que a reação estaria ocorrendo pela face α , menos impedida, da

⁴² Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001.

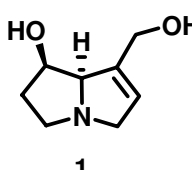
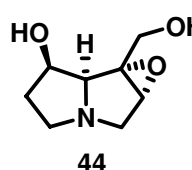
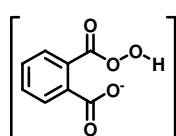
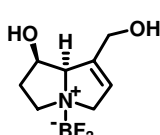
retronecina (mesma face do hidrogênio de fusão de anel). O estado de aproximação **A** no **Esquema 15** abaixo explicaria o α -epóxido formado.



Esquema 15: Mecanismo da reação de epoxidação.

Foram realizados outros experimentos de epoxidação sob as mais variadas condições, conforme mostrado na **Tabela 3**. Tentativas de epoxidação utilizando as condições de Sharpless (entrada **1**),³⁹ de Messeguer e colaboradores⁴⁰ (entrada **3**), foram realizadas, mas sem sucesso. No primeiro caso não havendo recuperação do material de partida e nem a obtenção do produto esperado. No caso da aplicação da metodologia de Messeguer apenas o produto de complexação do ácido de Lewis com o nitrogênio da retronecina (**1**) foi evidenciado através de espectros de RMN. Na tentativa de vencer a preferência facial imposta pela retronecina (**1**) na reação de epoxidação e preparar o β -epóxido, que após abertura forneceria a croalbinecina (**38**), a metodologia de epoxidação assimétrica de Sharpless³⁹ foi testada (entradas **4** e **5**), mas também nesse caso sem sucesso, sendo que o material de partida foi totalmente recuperado. Tentativas de epoxidação do complexo retronecina:BF₃ com ácido *meta*-cloroperbenzóico não levaram ao produto desejado nem a recuperação do material de partida.

Tabela 3: Estudos de epoxidação da retronecina (**1**).

 1 $\xrightarrow{\quad\quad\quad}$  44		
Entradas	Condições	Produto
1	<i>t</i> -BuOOH, VO(acac) ₂ , CHCl ₃	Não ocorreu recuperação do M.P Não foi isolado o epóxido
2	 $\left[\text{Mg}^{2+}, \begin{bmatrix} \text{CH}_2\text{Cl}_2 \\ \text{MeOH} \\ \text{AcOH Glacial} \end{bmatrix} \right]_2$	Não ocorreu recuperação do M.P Não foi isolado o epóxido
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,  $\left[\begin{bmatrix} \text{Acetona} \\ \text{Acetona/CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 1:1} \end{bmatrix} \right]$	
4	Ti(<i>i</i> OPr) ₄ , (+ ou -)-DIPT, <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂	Recuperou o M.P
5	Ti(<i>i</i> OPr) ₄ , (+ ou -)-DET, <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂	Recuperou o M.P
6	H ₂ O ₂ 60%, (CF ₃ CO) ₂ O → CF ₃ COOOH CH ₂ Cl ₂	Recuperou o M.P
7	BF ₃ ·OEt ₂ , <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂	Não ocorreu recuperação do M.P Não foi isolado o epóxido

Há duas conformações possíveis para retronecina (**1**): *exo* (A e B) e *endo* (C). Informações obtidas a partir da determinação estrutural da retronecina (**1**) por difração de raios X mostraram uma preferência *exo* (**Figura 13A**).⁴³ Dados experimentais sobre a conformação mais estável da retronecina também foram obtidos a partir de estudos de RMN de ¹H em solução. Estes estudos indicaram a

⁴³ Glinski, J. A.; VanDerveer, D.; Zalkow, L. H. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1985**, *C41*, 1342.

presença de uma conformação *exo* rígida para a retronecina (**1**) que pode ser atribuída à ligação de hidrogênio intramolecular que ocorreria entre O(11) e H(10') (**Figura 13B**).⁴⁴ Giordan e colaboradores reforçaram os resultados da preferência conformacional *exo* da retronecina (**1**) utilizando vários métodos de cálculos computacionais, sendo que os métodos semi-empírico MP3 e *ab initio* forneceram resultados que estão em excelente acordo com os trabalhos citados anteriormente. Através de cálculos *ab initio* a conformação *exo* apresentou maior estabilidade conformacional que a *endo* (**Figura13C**) por aproximadamente 2,6 kcal mol⁻¹.⁴⁵

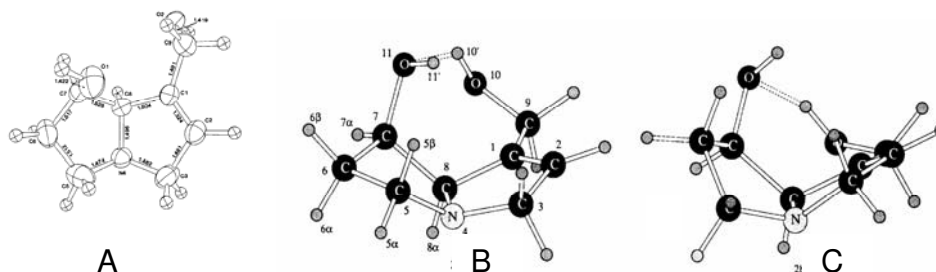


Figura 13: **A)** Conformação *exo* determinada por difração de raios X; **B)** Conformação *exo* rígida em função da ligação de hidrogênio entre O(11) e H(10'); **C)** Conformação *endo*.

Mais recentemente, Giordan⁴⁶ publicou um trabalho onde a preferência conformacional da retronecina (**1**) foi reavaliada. Nesse trabalho a inserção de novos parâmetros, agora otimizados, mostra a conformação *exo* com interação de hidrogênio como a mais estável. A utilização de novos parâmetros nos cálculos empregados mostrou que a ligação de hidrogênio intramolecular da retronecina (**1**) ocorre entre H(11') e O(10), **Figura 14**.

⁴⁴ Culvenor, C. C. J.; Heffernan, M. L.; Woods, W. G. *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 1605.

⁴⁵ Giordan, M.; Custódio, R.; Trigo, J. R. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 156.

⁴⁶ Giordan, M. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1853.

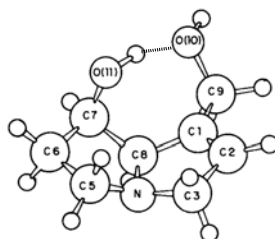
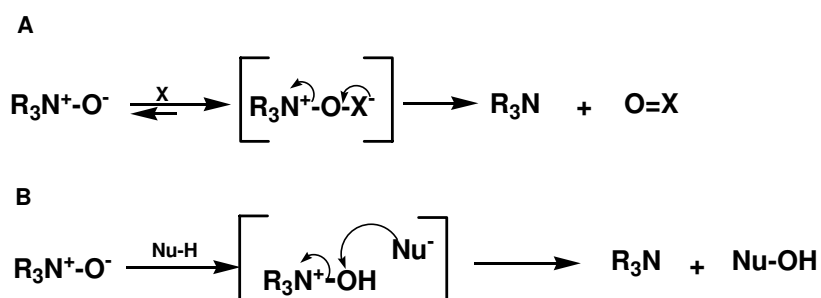


Figura 14: Ligação de hidrogênio entre H(11') e O(10) na conformação *exo* da retronecina (1).

Dados de mecânica molecular mostraram uma ligação de hidrogênio intramolecular permanente na retronecina. Essa interação leva a formação de um pseudo-anel de sete membros, e este anel dificultaria a livre rotação da ligação C1-C9. Esse pseudo-anel cria um impedimento adicional na face côncava do anel. Na face convexa nenhum impedimento da dupla ligação C1-C9 é observado.

3.3.4-Redução do *N*-Óxido Epóxido da Retronecina – Obtenção de 53

Óxidos de aminas terciárias (*N*-óxidos) podem ser reduzidos às aminas correspondentes por vários agentes redutores, tais como os compostos de fósforo trivalente [PCl₃, P(OMe)₃, etc.], compostos de enxofre, carbenos, hexaclorodisilazana e hidretos metálicos. Estes agentes redutores operam por diferentes mecanismos, conforme mostrado no esquema geral a seguir (**Esquema 16**).⁴⁷



Esquema 16: Mecanismo geral para redução de óxidos de aminas terciárias.

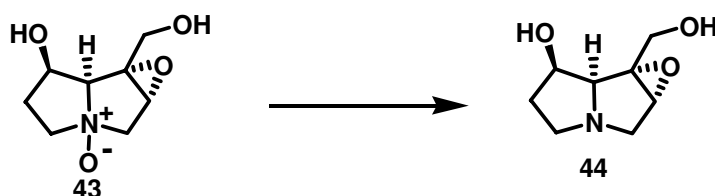
⁴⁷ Yoshimura, T.; Asada, K.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3000.

O mecanismo **A** envolve um ataque nucleofílico inicial do redutor (como compostos de fósforo trivalente, carbenos e de enxofre), seguido da doação de um par de elétrons do agente redutor, clivando a ligação N-O. O mecanismo **B** envolve a coordenação inicial do eletrófilo no oxigênio do *N*-óxido seguido pela substituição nucleofílica no átomo de oxigênio.

Ainda é possível reduzir *N*-óxidos fazendo uso da metodologia descrita por Danieli e colaboradores,⁴⁸ que faz uso de cianoboroidreto de sódio, formaldeído aquoso a 40 %, em tampão acetato pH=4,2.

Seguindo o trabalho desenvolvido por Oae e colaboradores,⁴⁷ escolheu-se primeiramente o dissulfeto de carbono para a redução do *N*-óxido. Porém, nessa condição, mesmo utilizando um excesso do reagente e deixando por um tempo relativamente longo (7 dias), o produto de interesse foi obtido em baixo rendimento.

Em analogia ao dissulfeto de carbono, o sulfeto de dimetila foi utilizado objetivando a obtenção da amina livre, conforme está mostrado no **Esquema 17**. Utilizando as condições mostradas abaixo o produto de redução **44** foi obtido de modo satisfatório em 74 % de rendimento.



Condições e Reagentes: Me₂S, MeOH, 40 °C, 18 h, 74 %.

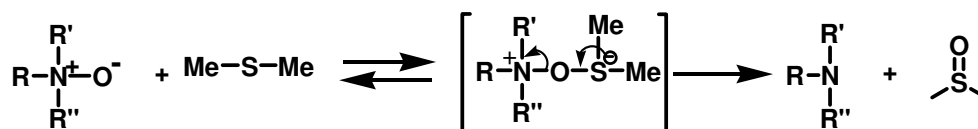
Esquema 17: Preparação do epóxido **44**.

A redução do nitrogênio foi confirmada através das análises de IV, RMN de ¹H e ¹³C. O espectro de RMN de ¹H mostra que alguns hidrogênios estão mais protegidos, e no espectro de RMN de ¹³C não se observa mais o sinal em 96 ppm, que é atribuído ao carbono de fusão de anel α-nitrogênio do *N*-óxido. Dados de espectrometria de massas são concordantes com o produto de redução e o valor

⁴⁸ Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G.; Riva, R. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 909.

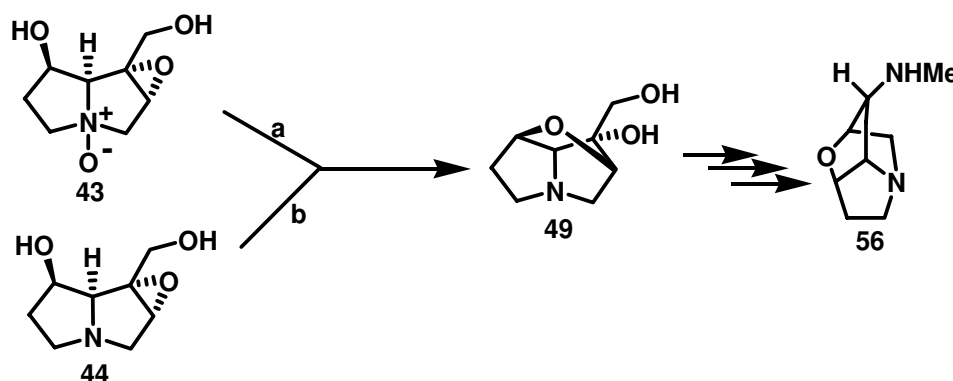
de rotação ótica específica encontrada para o composto **44** está de acordo com o encontrado por Zalkow e colaboradores.³⁷

O mecanismo proposto para a redução do *N*-óxido por sulfeto de dimetila está mostrado no **Esquema 18**. Primeiro ocorreria um ataque nucleofílico do oxigênio do *N*-óxido ao orbital *d* vazio do enxofre, formando uma ligação -O-S-. Em seguida o par de elétron do enxofre irá estabelecer uma dupla ligação com o oxigênio, levando a quebra heterolítica da ligação nitrogênio-oxigênio, ficando o par de elétron com o nitrogênio. Desse modo há formação de dimetilsulfóxido e liberação da amina livre.



Esquema 18: Mecanismo da reação de redução do composto **43**.

Como já discutido anteriormente, tentativas de abertura direta do epóxido **44** com redutor básico (como DIBAL) leva a formação do triciclo **49**. Ainda assim optou-se por tentar abertura direta de **43**, mas agora utilizando boroidreto de sódio em metanol, na expectativa que pudesse ocorrer a abertura do epóxido com concomitante redução do *N*-óxido. Assim como Hanselman e Ben descreveram, a formação do triciclo **49** foi observada. Desse modo, optou-se por tentar a abertura do epóxido utilizando condições não básicas, como hidrogenólise com Pd/C 10%. Também neste caso apenas a formação de **49** foi verificada (**Esquema 19**).



Condições e Reagentes: a) NaBH₄, MeOH, quantitativo; b) H₂, Pd/C 10 %, 8 atm, 94%.

Esquema 19: Obtenção do triciclo **49**.

A análise do espectro de RMN de ^1H apresentou sinais para 13 hidrogênios, sendo que cinco deles na região de campo baixo. Desses cinco, quatro podem ser atribuídos aos carbinólicos e um ao hidrogênio de fusão de anel. Mas foi o espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ que forneceu informações mais conclusivas a respeito da formação de **49**. Analisando o espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ verificou-se a presença de 1C_0 , 3CH e 4CH_2 . Se a abertura do epóxido tivesse levado a hadinecina (**36**), seriam encontrados no espectro citado anteriormente a presença de 1C_0 , 2CH e 5CH_2 . A ausência no espectro de RMN de ^{13}C do sinal na região de aproximadamente δ 90 nos forneceu a informação que a redução do *N*-óxido ocorreu simultaneamente com a abertura do epóxido.

A abertura no carbono C-1 é mais dificultada em função do impedimento estéreo. Além disso, a abertura nessa posição levaria a formação de um anel de quatro membros que é bastante instável.

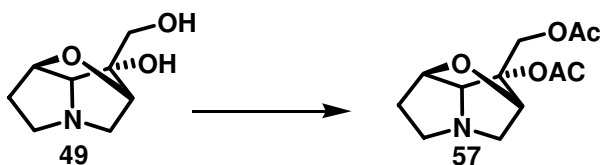
A formação de **49** com boroidreto de sódio em metanol pode ser racionalizada através da geração do alcóxido da hidroxila em C-7. Esse ânion realizaria um ataque nucleofílico intramolecular na posição menos impedida do epóxido, abrindo-o.

A formação do tríciclo sob condições de hidrogenólise com Pd/C pode ser em função da possibilidade do paládio estar se coordenando ao oxigênio do epóxido utilizando o orbital vazio de baixa energia (LUMO), agindo, dessa forma, como ácido de Lewis, ativando o carbono metínico do epóxido para um ataque nucleofílico.

Embora o tríciclo **49** não seja desejado, ele pode ser intermediário importante na síntese de alcalóides como a lolina **56**.⁴⁹

A confirmação da formação de **49** foi realizada através da reação de acetilação desse substrato (**Esquema 20**).

⁴⁹ a) Tufariello, J. J.; Meckler, H.; Winzenberg, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3556; b) Blakemore, P. R.; Schulze, V. K.; White, J. D. *Chem. Comm.* **2000**, 1263; c) Blakemore, P. R.; Kim, S-K.; Schulze, V. K.; White, J. D.; Yokochi, A. F. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1831.

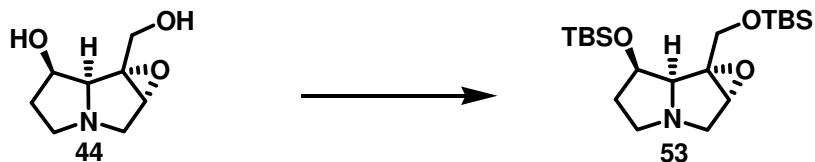


Condições e Reagentes: Ac_2O , piridina, DMAP, 6 h, 86 %.

Esquema 20: Preparação do composto **57**.

A análise dos espectros de RMN de ^1H mostrou sinais em δ 2,10 e δ 2,07 integrando para seis hidrogênios e o espectro de RMN de ^{13}C apresentou sinais referentes a duas carbonilas (δ 170,3 e δ 169,6) e duas metilas (δ 21,4 e δ 20,8). Sendo a hadinecina (**36**) um triol, se ela tivesse sido obtida seria observada a presença de três grupos acetila.

Com o objetivo de evitar a formação do subproduto **49** (conforme já descrito anteriormente) procedeu-se com a proteção das hidroxilas na expectativa de que a presença de um grupo protetor volumoso, além de impedir a formação do triciclo, garantisse a regioseletividade na abertura do epóxido pela posição menos impedida estericamente, **Esquema 21**.



Condições e Reagentes: TBSCl, imidazol, DMF, t.a, 120 h, 78 %.

Esquema 21: Preparação do composto **53**.

A caracterização do produto sililado **53**, obtido em 78 % de rendimento, foi feita através dos métodos espectroscópicos de IV e RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de IV não há banda de estiramento de OH. As análises de RMN mostraram sinais característicos do grupo de proteção usado, e análises de espectro de massas somam-se as evidências da formação de **53**.

3.3.5-Abertura do Epóxido **53**

Tendo obtido o composto **53** de modo satisfatório, deu-se início aos estudos de abertura. Na literatura são descritos vários métodos para a abertura de epóxidos. Alguns métodos utilizam redutores básicos como LiAlH_4 , Super-Hidreto, Red-Al, DIBAL, etc., que operam através de mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Outros métodos de abertura fazem uso de hidretos que operam via $\text{S}_{\text{N}}1$ (favorecido pelo uso de ácidos de Lewis) como $\text{NaBH}_3\text{CN}\cdot\text{BF}_3$, $\text{Zn}/\text{Me}_3\text{SiCl}$ ou $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/\text{NaBH}_4$.⁵⁰ Há ainda a hidrogenação catalisada por metais, como paládio,⁵¹ níquel de Raney e óxido de platina.⁵²

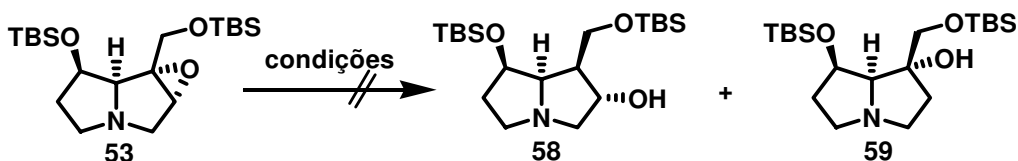
O epóxido **53** seria um intermediário versátil podendo fornecer tanto a rosmarinecina (**37**) quando a hadinecina (**36**), dependendo do reagente utilizado na reação de abertura do epóxido. A abertura de **53** por redutores que operam via mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ (DIBAL, LiAlH_4 , Super-Hidreto, Red-Al, etc.) levaria a obtenção da hadinecina (**36**), pois, provavelmente, a adição do hidreto ocorreria na posição menos impedida estericamente. Já sua abertura com reagentes que operam via mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ (abertura com auxílio de um ácido de Lewis) levaria a obtenção da rosmarinecina (**37**).

Na expectativa de obter o produto de abertura do epóxido, o composto **53** foi submetido a várias condições reacionais. No **Esquema 22** encontram-se apresentadas as condições e os reagentes testados na abertura do epóxido. Em todas as condições apresentadas na o material de partida foi completamente recuperado. A exceção foi quando hidreto de lítio foi utilizado onde se constatou que o epóxido era mantido e ocorria a perda de um dos grupos protetores de silício da molécula, o grupo –TBS primário.

⁵⁰ a) Hutchens, R. O.; Taffer, I. M.; Burgoyne, W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5214; b) Yashwant, D. V.; Padmashree, S. A.; Rão, C. T. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 869; c) Lenox, R. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 957; d) Brown, H. C.; Nung, M. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1549; e) Brown, H. C.; Nung, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2686. f) Yadav, J. S.; Srinivas, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7789. g) Mastihubova, M.; Biely, P. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2101.

⁵¹ Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.; Ohshima T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.

⁵² Adams, R.; Rogers, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 537.

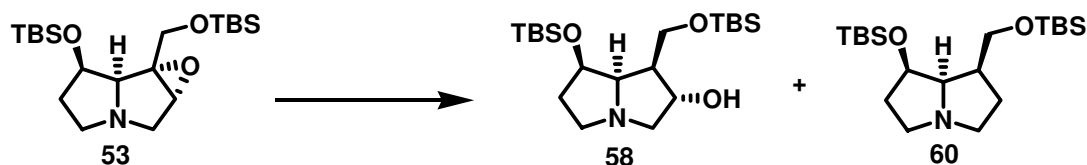


Reagentes e condições: DIBAL, CH₂Cl₂, -78 - 0 °C; t.a
 LiAlH₄, THF, t.a
 Super-Hidreto, THF, 0 °C – t.a -refluxo
 Red-Al, THF, t.a
 Pt, H₂ (1 atm), acetato de etila
 PtO₂, H₂ (1 atm), acetato de etila
 Pd/C, H₂ (1 atm), MeOH
 Pd/C, H₂ (40 atm), MeOH

Esquema 22: Condições testadas para abertura do epóxido **53**.

Para a obtenção da hadinecina (**36**) acreditava-se que a redução utilizando DIBAL ocorreria regioseletivamente na posição menos impedida estericamente, conforme descrita por Hanselmann e Benn.³⁸ Como as hidroxilas em **53** estavam protegidas não ocorreria a formação do subproduto **49** (que é descrito pelos autores acima). Surpreendentemente o material de partida foi recuperado em todas as condições testadas (variando reagente, solvente, pressão e temperatura). É possível que, nesse caso, a presença de grupo protetor volumoso esteja impedindo a coordenação do redutor ao epóxido.

Enfim o produto de abertura **58** foi obtido em 52 % de rendimento, quando Níquel de Raney foi utilizado como catalisador e uma pressão de 8 atm de hidrogênio foi aplicada, conforme apresentado no **Esquema 23**.



Condições e Reagentes: Ni-Raney, MeOH, t.a, 3 h, H₂ (8 atm), 52 % de **58**, 34 % de **60**.

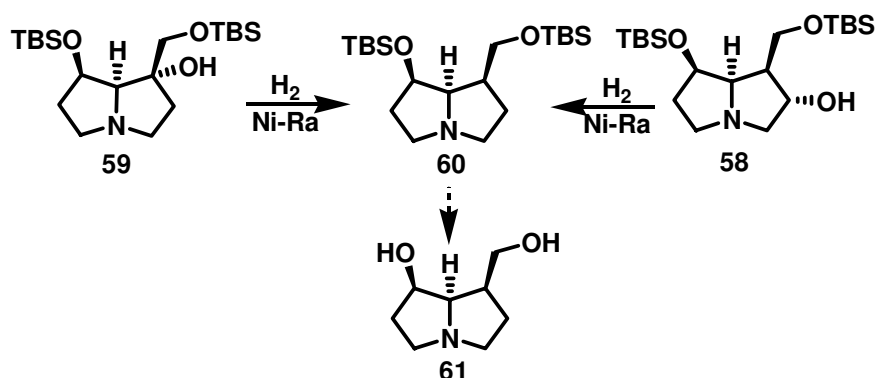
Esquema 23: Condições reacionais empregadas para obtenção de **58**.

A reação de abertura ocorreu com ausência de seletividade fornecendo uma mistura de **58** e **60**. A mistura dos compostos foi submetida à coluna cromatográfica em sílica gel e estes foram separados e identificados através de métodos espectroscópicos e espectrométricos. Após os dois compostos terem sido separados, foram feitas análises de IV dos dois conjuntos de frações obtidas e verificou-se que um deles possuía banda de estiramento de hidroxila (3323 cm^{-1}) e o outro não, sendo essa a primeira evidência da formação de **58**.

A análise do espectro de RMN de ^1H de **58** mostrou integração para 42 hidrogênios. Os sinais δ 4,37-4,33; δ 4,17; δ 4,05 e δ 3,92 atribuídos aos quatro hidrogênios carbinólicos presentes em **58**. Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C /DEPT verificou-se, em ambos os espectros, a presença de 8 sinais (mais os referentes ao grupo *terc*-butildimetilsilício), sendo 4 carbonos metínicos (δ 74,0; δ 72,7; δ 71,2 e δ 51,1) e 4 metilênicos (δ 64,0; δ 62,4; δ 53,4 e δ 36,3), o que está de acordo com a estrutura **58**. O espectro de massas de alta resolução não deixa dúvidas quanto à obtenção do álcool **58** (massa calculada: 401,27815; massa obtida: 401,28460).

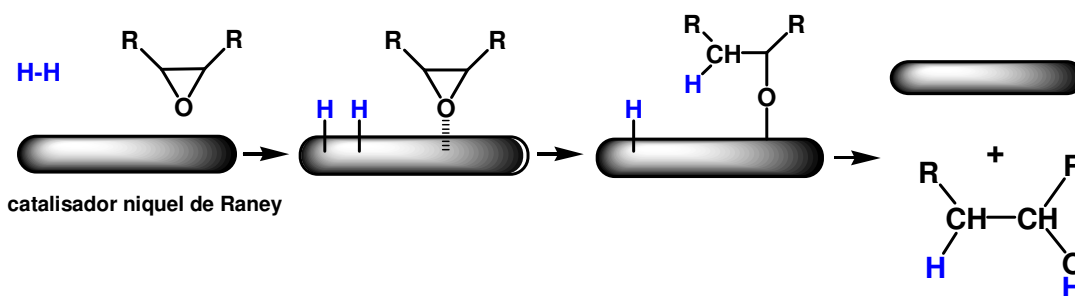
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **60** são encontrados sinais para 20 carbonos e com auxílio do DEPT verificou-se que, os sinais referentes a base necínica, compreende 3 carbonos metínicos e 5 metilênicos, o que é concordante com a estrutura proposta. Também neste caso o espectro de massas de alta resolução soma-se aos demais dados fornecendo massa exata (385,28057) concordante com a massa calculada esperada para **60** (385,28323).

O produto **60** poderia ter sido formado a partir da hidrogenólise de **58** ou, o que é mais provável, o composto **60** também estaria sendo formado e este sofreria hidrogenólise mais facilmente levando a **60**. A desproteção de **60** provavelmente levaria ao alcalóide pirrolizidínico platinecina (**61**) (**Esquema 24**).



Esquema 24: Proposta para formação do composto 60.

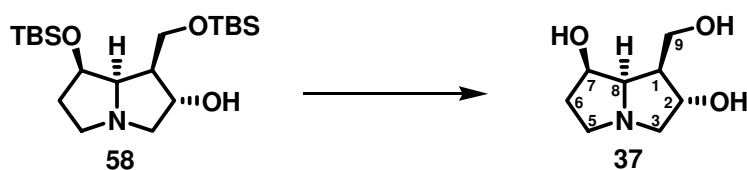
O mecanismo para a abertura do epóxido por níquel de Raney (liga de níquel com alumínio) é proposto como sendo: primeiramente a inserção oxidativa de hidrogênio ao níquel e, em seguida, a coordenação do oxigênio do epóxido ao níquel e numa etapa posterior a transferência de hidrogênio adsorvido em sua superfície para o carbono pela mesma face do epóxido (**Esquema 25**).



Esquema 25: Mecanismo proposto para abertura do epóxido 53 com níquel de Raney.

3.3.6-Obtenção do Triol 37

Obtido o álcool 58 a etapa seguinte foi a remoção dos grupos de sílcio. Assim sendo escolheu-se o fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF) para realizar a desproteção, e obteve-se o triol desejado num rendimento de 73 % após 48 horas de reação (**Esquema 26**).



Condições e Reagentes: TBAF [1 mol/L em THF (5 % H₂O)], t.a, 48 h, 73 %.

Esquema 26: Obtenção do triol **37**.

A análise do espectro de massa de alta resolução mostrou que o produto obtido possuía a massa do íon molecular coincidente com a do composto **37** (calculado: 173,10519; obtido: 173,10503). Procedeu-se então a comparação dos dados de RMN de ¹H e ¹³C do produto obtido com os da literatura para rosmarinecina natural e verificou-se que todos os sinais dos hidrogênios da amostra sintética estavam significativamente deslocados em relação ao produto natural (**Tabela 4**).

Os sinais em δ 4,51-4,46 e δ 4,42 foram atribuídos aos hidrogênios carbinólicos H-2 e H-7, respectivamente. No espectro de NOESY não é observada relação espacial entre os hidrogênios H-2 e H-7 sugerindo que eles estão numa relação *trans* (sabendo que H-7 está no plano α do sistema pirrolizidínico, isso sugere que H-2 está no plano β), embora a ausência de incrementos de NOE não assegure que realmente não haja.

Tabela 4: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C da rosmarinecina com os do triol **37**, ambos em CD_3OD , J em Hz.⁵³

RMN de ^1H da rosmarinecina (400 MHz) ⁵³	RMN de ^1H do triol 37 (500 MHz)	RMN de ^{13}C da rosmarinecina (100 MHz) ⁵³	RMN de ^{13}C do triol 37 (75 MHz)
4,37 (1H, ddd, $J = 9,7$; 7,7; 7,7)	4,51-4,46 (1H, m)	72,6	73,5
4,23-4,22 (1H, m)	4,42 (1H, sl)	72,4	71,9
4,02 (1H, dd, $J = 11,0$; 6,8)	4,05 (1H, dd, $J = 11,0$; 7,2)	71,0	71,3
3,90 (1H, dd, $J = 11,0$; 3,7)	3,93 (1H, dd, $J = 11,0$; 4,0)	64,6	64,0
3,37 (1H, dd, $J = 8,1$; 3,0)	3,80 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,5)	59,6	59,5
3,19 (1H; ddd, $J = 9,8$; 8,1; 1,7)	3,58-3,54 (1H, m)	55,2	55,3
2,99 (1H, dd, $J = 11,0$; 8,1)	3,22-3,30 (1H, m)	51,7	51,5
2,90 (1H, dd, $J = 11,2$; 7,3)	3,18 (1H, dd, $J = 12,0$; 7,0)	36,2	36,2
2,77 (1H, ddd, $J = 11,4$; 10,0; 6,8)	3,10 (1H, ddd, $J = 11,5$; 10,5; 7,0)		
2,31-2,24 (1H, m)	2,43-2,37 (1H, m)		
1,89-1,76 (2H, m)	2,02-1,96 (2H, m)		

Denmark e colaboradores⁵³ descrevem que obtiveram espectros diferentes em reações que levariam ao mesmo produto, a rosmarinecina (**37**). Eles sugeriram que as anomalias nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C eram provenientes da concentração variável de hidratos ou da formação de complexos entre moléculas de rosmarinecina. Eles confirmaram essa suposição fazendo uma purificação

⁵³ a) Denmark, S. E.; Thorarensen, A.; Middleton, D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3574; b) Denmark, S. E.; Thorarensen, A.; Middleton, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8266

adicional desses compostos em alumina básica seguida de recristalização com acetona/pentano, levando-os a um mesmo composto que possuía os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C idênticos aos reportados para rosmarinicina (**37**). No caso em questão, embora se tenha feito a purificação da mistura reacional em alumina básica, a pequena quantidade de material obtida impediu a realização da etapa de recristalização. Porém a similaridade dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , com um dos apresentados no trabalho de Denmark e colaboradores para uma das amostras de rosmarinicina que após filtração em alumina básica e recristalização apresentou espectros de RMN de ^1H e ^{13}C idênticos aos do produto natural, permite sugerir que o produto obtido da desproteção de **58** é a rosmarinicina (**37**) (Figura 15).

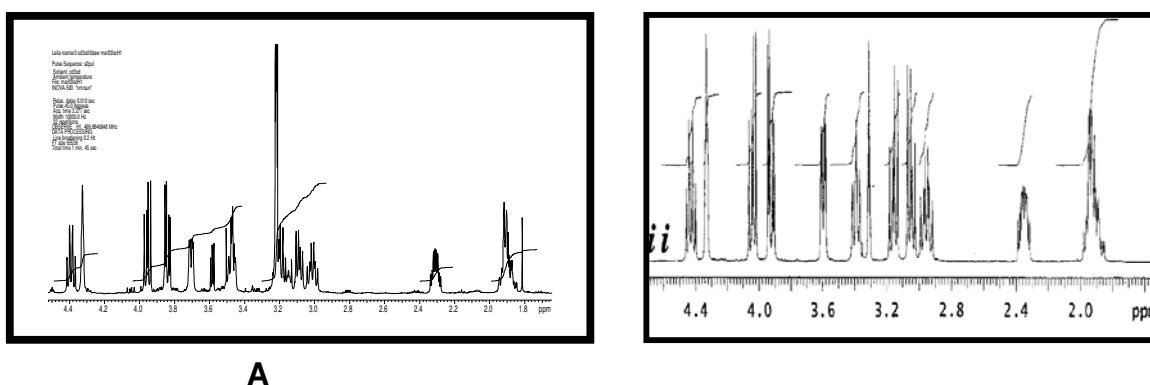


Figura 15: **A)** Espectro de RMN de ^1H do composto **37** (500 MHz, CD_3OD); **B)** Espectro de RMN de ^1H de uma das amostras de Denmark e col. que apresentou anomalias em relação ao produto natural.

A reação de desproteção utilizando fluoreto de tetrabutyl amônio ocorre com a coordenação do íon fluoreto no átomo de silício. A ligação F-Si é mais forte que a ligação O-Si e assim o silício deixa o par de elétrons envolvido na ligação O-Si com o oxigênio. Dessa forma ocorre a formação de fluoreto de *terc*-butildimetilsilício, e a água presente no meio reacional serve como fonte de próton para a formação das hidroxilas.

Nesta etapa foi tomado cuidado de não se utilizar reagentes ácidos para evitar a protonação do nitrogênio.

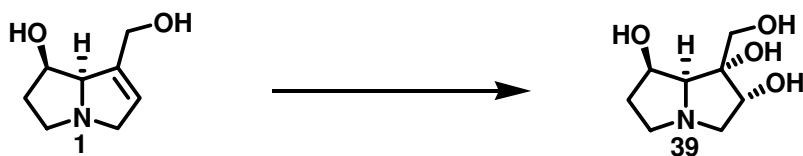
Há várias sínteses da rosmarinecina (**37**) descritas na literatura. Tatsuta e colaboradores⁵⁴ fizeram a primeira síntese total da rosmarinecina (**37**) em 18 etapas e 6,9 % de rendimento total a partir de D-glucosamida. No trabalho de Denmark,⁵³ já citado anteriormente, a rosmarinecina (**37**) foi obtida em 8,6 % de rendimento através de reações de cicloadição *tandem* [4 + 3]/[3 + 2]. Mais recentemente, Brandi e col.⁵⁵ publicaram a síntese de **37** em 3 etapas que foi obtido de um processo dominó de reação de Mitsunobu/cicloadição intramolecular de nitrona quiral em 7,2 % de rendimento.

A estratégia abordada nesse trabalho (reação de epoxidação) forneceu o triol **37** em 5 etapas e 15 % de rendimento total a partir da retronecina (**1**).

3.3.7-Reação de Diidroxilação da Retronecina (**1**)

Vislumbrando uma outra aplicação para retronecina deram-se início aos estudos de diidroxilação desse substrato com o objetivo de isolar, caracterizar e determinar a estereoquímica do tetrol obtido. Em função da preferência conformacional da retronecina, espera-se que a diidroxilação ocorra pela face α da base necínica.

Inicialmente a retronecina (**1**) foi submetida a condições de diidroxilação com tetróxido de ósmio (**Esquema 27**). Nessas condições foi observado o completo consumo do material de partida e a formação de tetrol como um único diastereoisômero.



Condições e Reagentes: OsO₄, NMO, acetona/água 1,5:1, t.a, 24 h, 64 %.

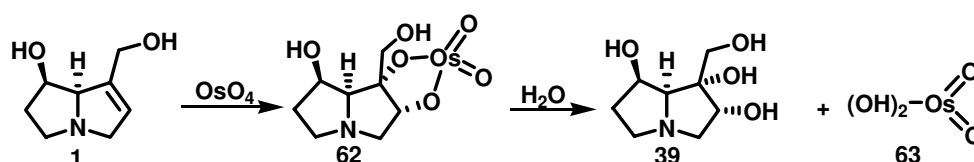
Esquema 27: Reação de diidroxilação da retronecina com OsO₄.

⁵⁴ Tatsuta, K.; Takahashi, H.; Amemiya, Y.; Kinoshita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4096.

⁵⁵ Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Cordero, F. M.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1367.

O produto de diidroxilação **39** foi obtido em 64 % de rendimento e teve sua caracterização feita através de técnicas espectroscópicas e espectrométricas. A análise do espectro de RMN de ^1H não mostrou sinais na região de olefínicos e espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ mostrou sinais de um carbono não ligado a hidrogênio, quatro carbonos metínicos (sendo dois carbinólicos) e quatro metilênicos (um carbinólico), o que é compatível com o produto diidroxilado **39**. Dados de espectrometria de massas são concordantes com o produto **39**.

O mecanismo da reação de diidroxilação com tetróxido de ósmio está descrito no **Esquema 28**.



Esquema 28: Mecanismo da reação de diidroxilação.

O mecanismo consiste na adição 1,3-dipolar do tetróxido de ósmio à dupla ligação formando o derivado éter monomérico de ósmio **62**, que em seguida sofre hidrólise formando **39**. O *N*-óxido de *N*-metilmorfolina promove a oxidação da forma reduzida do ósmio, que é reintegrado ao ciclo catalítico.

Como o produto de diidroxilação da retronecina foi obtido como um único isômero optou-se por utilizar então um reagente de diidroxilação assimétrica na expectativa de obter o outro diastereoisômero (produto da diidroxilação pela face β do sistema pirrolizidínico). A metodologia de diidroxilação assimétrica de Sharpless foi escolhida na expectativa de que esse método vencesse a preferência facial do substrato e levasse ao outro diastereoisômero.

A metodologia de Sharpless envolve a coordenação de uma amina quiral ao ósmio. Esse complexo ósmio-amina seleciona a face na reação de diidroxilação. A combinação de olefina quiral com a seletividade facial da reação de diidroxilação pode aumentar ou duplicar a diastereosseletividade da reação.

Os reagentes de diidroxilação assimétrica de Sharpless são o AD-mix- β e o AD-mix- α , sendo que os ligantes desses reagentes estão mostrados na **Figura 16**.

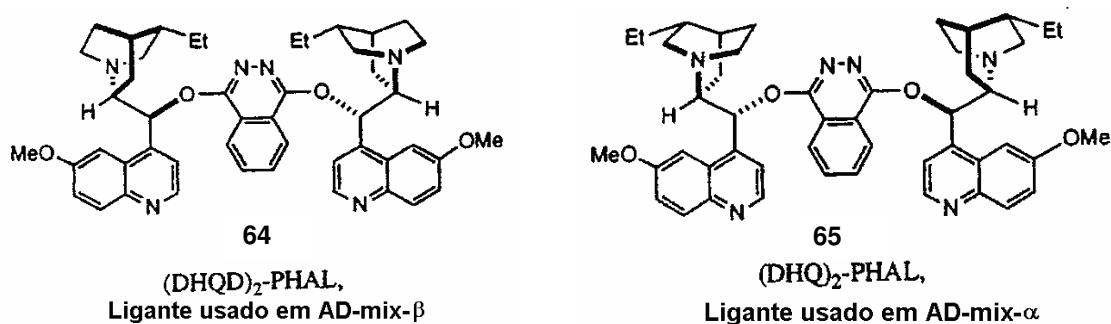


Figura 16: Ligantes usados na mistura de AD-mix.

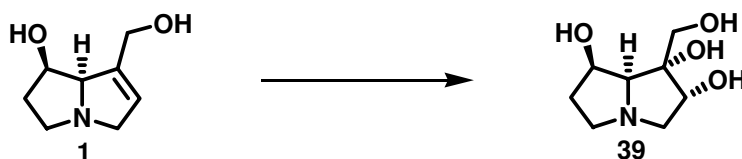
A transição de dihidroxilação assimétrica estequiométrica para catalítica foi feita em 1987 por Sharpless e colaboradores, que descobriram que o processo estequiométrico se torna catalítico quando NMO é usado como co-oxidante. A inclusão de um co-oxidante na reação tem a função de oxidar o ósmio ao nível de oxidação do tetróxido de ósmio e permitir o seu uso em quantidades catalíticas.⁵⁶

A fórmula original para o reagente de dihidroxilação desenvolvido por Sharpless (AD-mix-α e AD-mix-β) é: 699,96 g de $K_3Fe(CN)_6$, 294,00 g de K_2CO_3 , 5,52 g $(DHQD)_2^-$ ou $(DHQ)_2$ -PHAL e 0,52 g $K_2OsO_2(OH)_4$, e razão ligante/ósio de 5:1, para 1 kg de AD-mix.

Na reação de dihidroxilação com tetróxido de ósmio o NMO é utilizado como co-oxidante. Com AD-mix é o $K_3Fe(CN)_6$ que atua como co-oxidante do ósmio, devolvendo esse sob a forma oxidada ao ciclo catalítico. A temperatura mais recomendada para a reação de dihidroxilação na forma assimétrica é 0 °C. A adição de metanosulfonamida tem a função de aumentar a velocidade de hidrólise do éster osmato derivado de olefinas 1,2-dissubstituída e trissubstituída, que é formado durante a reação.

Primeiramente o AD-mix-β foi escolhido (**Esquema 29**), na expectativa que o produto β-hidroxilado fosse formado.

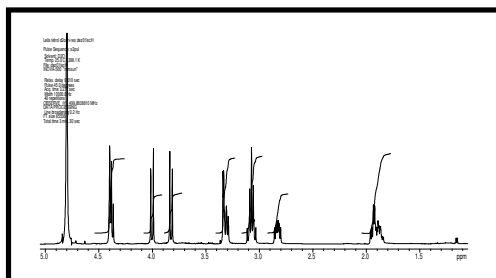
⁵⁶ a) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH Publishers, Inc., New York, **1993**; b) Waldmann, H. *Organic Synthesis-Highlights II*, VCH Publishers, Inc., New York, **1995**.



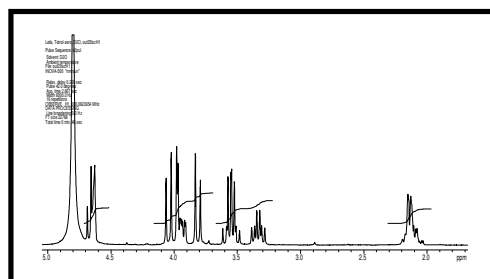
Condições e Reagentes: AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1,5), 0 °C, 10 dias, 70 %.

Esquema 29: Diidroxilação da retronecina (**1**) com AD-mix- β .

Nessas condições novamente o composto **39** foi obtido em 70 % de rendimento (baseado no material de partida recuperado). Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C (**Figura 17B**) são compatíveis com o produto diidroxilado, porém estes se apresentaram diferentes dos obtidos na reação com tetróxido de ósmio (**Figura 17A**). Surpreendentemente através de análises de cromatografia em camada delgada foi constatado que o produto formado possuía o mesmo valor de *R_f* que o obtido da reação com tetróxido de ósmio. Além disso, análises de rotação óptica específica dos produtos obtidos nas duas reações de diidroxilação são, praticamente, idênticos.



A

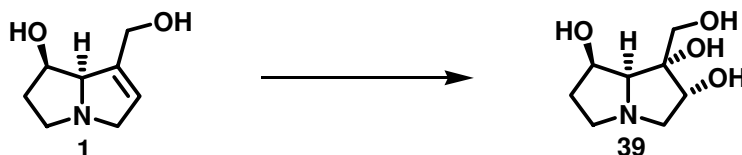


B

Figura 17: **A**) Espectro de RMN de ^1H do tetrol **39** obtido com tetróxido de ósmio (500 MHz, D_2O) ; **B** Espectro de RMN de ^1H do tetrol **39** obtido com AD-mix (α ou β) (500 MHz, D_2O).

Tentativas de atribuir a estereoquímica do produto obtido nas duas reações através de RMN (experimentos de NOESY1D e 2D) não foram bem sucedidas em função da sobreposição dos sinais dos hidrogênios carbinólicos dos centros estereogênicos.

Os resultados obtidos anteriormente causaram inquietação e decidiu-se testar a mesma reação utilizando agora o AD-mix- α (**Esquema 30**).



Condições e Reagentes: AD-mix- α , MeSO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O (1:1,5), 0 °C, 10 dias, 70 %.

Esquema 30: Diidroxilação da retronecina (**1**) com AD-mix- α .

O produto de diidroxilação **39** foi obtido na mesma faixa de rendimento que o obtido com AD-mix- β . Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C apresentaram-se idênticos aos obtidos da reação com AD-mix- β . As demais análises, como de espectrometria de massas e de rotação ótica específica, também são concordantes com os dados do tetrol já obtido com AD-mix- β e tetróxido de ósmio. Desse modo pode-se afirmar que a diidroxilação é controlada pela conformação do substrato em todas as condições estudadas

Todas as reações foram feitas, no mínimo, em duplicatas. A reação de diidroxilação com tetróxido de ósmio foi repetida cinco vezes. Sendo três a temperatura ambiente e duas a 0 °C. Na primeira vez que a reação de diidroxilação foi feita a 0 °C o espectro do tetrol (já purificado) apresentou-se igual ao das reações com AD-mix, e na segunda foi concordante com os obtidos anteriormente com tetróxido de ósmio. Nas duas vezes que a diidroxilação da retronecina (**1**) foi feita com AD-mix os resultados apresentaram-se reprodutíveis.

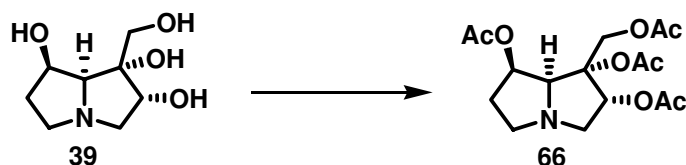
Como em uma das vezes que a diidroxilação foi realizada com tetróxido de ósmio ela forneceu espectro idêntico ao do produto obtido com AD-mix cogitou-se a possibilidade de estar havendo com o tetrol **39** os mesmos problemas já apontados por Denmark e colaboradores⁵³ na síntese da rosmarinecina (**37**), como concentração variável de hidratos ou da formação de complexos entre moléculas. Daí a variação nos espectros de RMN. Na **Tabela 5** estão apresentados os dados

de RMN de ^1H e ^{13}C para o tetrol obtido da reação de dihidroxilação com tetróxido de ósmio e para o tetrol obtido com AD-mix (α ou β).

Tabela 5: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do tetrol **39** obtido com OsO_4 e com AD-mix.

^1H do tetrol com OsO_4 (500 MHz)	^1H do tetrol com AD-mix (500 MHz)	^{13}C do tetrol com OsO_4 (125 MHz)	^{13}C do tetrol com AD-mix (125 MHz)
4,40-4,36 (2H, m)	4,72-4,66 (2H, m)	80,0 (C_0)	79,9 (C_0)
4,00 (1H, d, $J = 12,0$)	4,08 (1H, d, $J = 12,0$)	76,3 (CH);	78,6 (CH)
3,83 (1H, d, $J = 12,0$)	4,01 (1H, d, $J = 3,0$)	70,9 (CH)	70,9 (CH)
3,34 (1H, d, $J = 3,0$)	3,85 (1H, d, $J = 12,0$)	69,3 (CH)	68,8 (CH)
3,30 (1H, dl, $J = 9,0$)	3,94-3,98 (1H, m)	62,7 (CH_2)	62,8 (CH_2)
3,04-3,11 (2H, m)	3,62-3,55 (2H, m)	57,9 (CH_2)	58,0 (CH_2)
2,86-2,80 (1H, m)	3,37 (1H, dt, $J = 12; 6,5$)	53,4 (CH_2)	54,6 (CH_2)
1,96-1,84 (2H, m)	2,18-2,16 (2H, m)	35,0 (CH_2)	35,1 (CH_2)

Se os problemas citados por Denmark estivessem ocorrendo com o tetrol **39**, esses seriam suprimidos se as hidroxilas estivessem protegidas. Assim optou-se por realizar a reação de acetilação das amostras obtidas da reação com tetróxido de ósmio e das obtidas com AD-mix (**Esquema 31**).



Condições e Reagentes: Ac_2O , piridina, DMAP, t.a, 10 h, 89 %.

Esquema 31: Reação de acetilação do tetrol **39**.

O composto **66** foi obtido em bom rendimento nas duas reações (80 % de rendimento). A análise por cromatografia em camada delgada mostrou que ocorreu o completo consumo do material de partida nas duas reações e que os produtos que se foram formados nas duas reações apresentavam o mesmo valor de *R_f*. Como se suspeitava os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos das duas reações de acetilação (do tetrol obtido da reação da retronecina com tetróxido de ósmio e do tetrol obtido com AD-mix) apresentaram-se iguais.

Com o tetrol acetilado os sinais dos hidrogênios carbinólicos (que antes se apresentavam sobrepostos) ficaram separados no espectro de RMN. Através de experimento de COSY foi possível fazer a atribuição desses sinais e irradiando seletivamente alguns hidrogênios determinar a estereoquímica do produto formado na reação de dihidroxilação. Na **Figura 18** está apresentada as irradiações que foram feitas e os incrementos obtidos em cada irradiação.

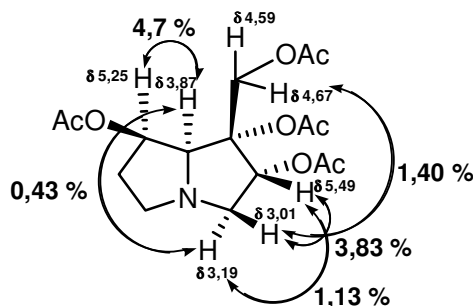
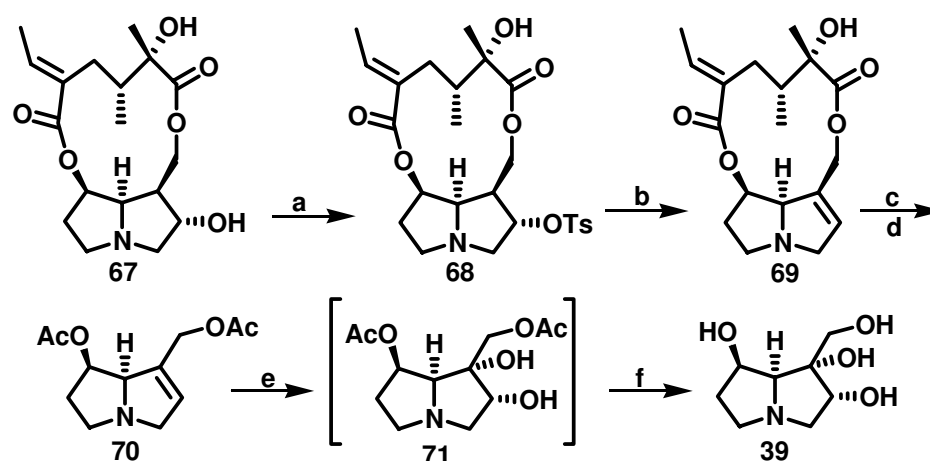


Figura 18: Experimento de NOESY1D para o composto **66**.

A irradiação no hidrogênio em 5,25 ppm, atribuído ao H-7, mostrou incremento de nOe apenas no hidrogênio em 3,87 ppm, atribuído a H-8, sendo que nenhum incremento foi observado no hidrogênio em 5,49 ppm (atribuído a H-2). Decidiu-se irradiar o hidrogênio em 5,45 ppm e neste caso também não se observou interação espacial entre esse sinal e os hidrogênios em 5,25 e 3,87 ppm. Como essas irradiações não confirmavam a estereoquímica do composto **66** optou-se por irradiar o hidrogênios α a H-2 (3,19 e 3,01 ppm). As irradiações dos sinais em 3,19 ppm e 3,01 ppm forneceram incrementos 1,13 % e 3,83 %, respectivamente com H-2. O maior incremento obtido no sinal em 5,49 ppm quando o sinal em 3,01 ppm foi irradiado permite afirmar que são esses

hidrogênios que estão em *cis*. A irradiação do hidrogênio em 3,19 ppm forneceu incremento de 0,43 % no sinal em 3,87 e nenhum incremento nesse sinal foi observado quando o hidrogênio em 3,01 foi irradiado. Esses resultados permitem inferir que a diidroxilação da retronecina (**1**) ocorreu pela face α do sistema pirrolizidínico e sendo assim H-2 está numa relação *trans* a H-7 e H-8.

Na literatura é encontrado um trabalho bastante similar ao que foi apresentado. Mancilla e colaboradores⁵⁷ prepararam o composto **39** a partir da reação de diidroxilação da retronecina sob a forma acetilada a qual foi obtida da degradação da rosmarinina **67**, conforme mostrado no **Esquema 32**. A retronecina na forma acetilada **70** foi diidroxilada com quantidade catalítica de tetróxido de ósmio e em seguida o diol obtido **71**, sem ter sido isolado, foi submetido a condições de hidrólise básica fornecendo o tetrol **39**.



Reagentes e condições: a) TsCl, piridina, 5 °C, 72 h, 95 %; b) piridina, refluxo, 45 %; c) KOH/MeOH, refluxo; d) Ac₂O, refluxo, 30 min, 85 %; e) NMO/OsO₄(cat), t.a., acetona/água 3:1, 45 min.; f) K₂CO₃/MeOH, t.a., 65 %.

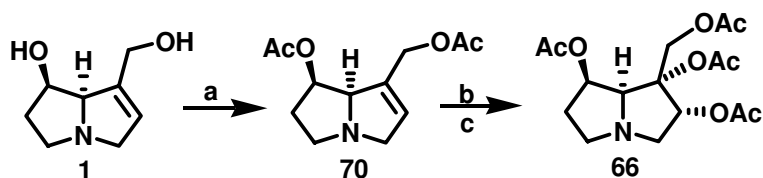
Esquema 32: Preparação da (1*R*,2*R*,7*R*,7*aS*)-1-(hidroximetil)-hexaidro-1*H*-pirrolizina-1,2,7-triol (**39**).⁵⁷

O fato de Mancilla e col. relatarem os dados de RMN de ¹H e ¹³C em clorofórmio causa uma certa surpresa pois o composto **39** não foi solúvel nesse solvente. Mesmo em metanol ele apresenta-se parcialmente solúvel. O número de

⁵⁷ Nieto-Alvarez, D. A.; Calderón, J. S.; Mancilla, T. *Nat. Prod. Res.* **2002**, 17, 33.

hidrogênios descritos pelos autores é inferior aos da molécula (mesmo desconsiderando-se os hidrogênios das hidroxilas, ainda faltam três hidrogênios). A comparação de dados de RMN para compostos de elevado grau de polaridade e hidroxilação como **66** não é muito trivial em razão dos problemas de variação de deslocamento nos espectros de RMN, já citados anteriormente. Além disso, a comparação dos dados de RMN obtidos nesse trabalho com os publicados por Mancilla e colaboradores torna-se inviável em função do solvente em que a amostra foi analisada. Foram feitas tentativas de contato com os autores com intuito de averiguar se eles possuíam dados de RMN do tetrol **39** em outro solvente, mas não foi obtida resposta. O valor de rotação ótica específica relatada pelos autores é em água e o valor encontrado é $[\alpha]_D$: -6,9 (H₂O, c 1,2). Nesse trabalho o valor encontrado difere do da literatura em, aproximadamente, dez vezes $\{[\alpha]_D = -59 \text{ (H}_2\text{O; c 1,3)}\}$.

Diante disso decidiu-se preparar o tetrol utilizando-se as condições descritas no trabalho de Mancilla e col.⁵⁷ Para isso, procedeu-se primeiramente com a reação de acetilação da retronecina e em seguida o produto acetilado foi submetido a condições de diidroxilação (**Esquema 33**).



Reagentes e condições: a) Ac₂O, piridina, DMAP, t.a, 10 h, 85 %; b) OsO₄, NMO, acetona/água 1,5:1, t.a, 24 h; c) Ac₂O, piridina, t.a, 10 h, 62 %.

Esquema 33: Seqüência acetilação da retronecina (**1**), diidroxilação de **70** e acetilação do diol.

O produto acetilado **70**, obtido em 85 % de rendimento, foi caracterizado através de análises de IV, técnicas espectroscópicas e espectrométricas. No espectro de IV não há bandas de estiramento na região característica de hidroxila e a banda em 1738 cm⁻¹, característica de estiramento de éster, indica a formação de **70**. Nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, os sinais em 2,08 e 2,05 ppm, 170,2,

169,8, 21,1 e 20,7 ppm são atribuídos aos hidrogênios e carbonos dos grupos acetila, respectivamente.

Em seguida o composto **70** foi submetido a condições de dihidroxilação. O acompanhamento reacional através de cromatografia em camada delgada mostrou o consumo do material de partida e a formação de um produto mais polar. Então sulfito de sódio foi adicionado e os solventes evaporados. A mistura reacional foi suspensa em metanol, filtrada, evaporada e submetida a uma curta coluna cromatográfica em sílica gel. Na seqüência o bruto reacional foi submetido a condições de acetilação e a purificação da reação forneceu um produto **66** em 62 % de rendimento. O espectro de RMN ^1H do produto obtido foi idêntico ao do composto **66**. Sendo assim, conclui-se que a dihidroxilação de **70** está ocorrendo pela mesma face que a dihidroxilação da retronecina (**1**), e pode-se afirmar que o tetrol obtido dessa reação é idêntico a **39**.

Mancilla e col. obtiveram o tetrol **39** em 6 etapas com 23 % de rendimento a partir do composto **67** (**Esquema 32**). No trabalho descrito aqui o tetrol **39** foi preparado em rendimentos superiores a 60 % a partir da retronecina (**1**).

3.3.8-Reação de Hidrogenação da Retronecina (1)

A platinecina (**72**) foi isolada pela primeira vez em 1935 da espécie vegetal *Senecio platyphyllusi*.⁵⁸ Têm sido publicado mais de uma dezena de trabalhos sintéticos sobre esse composto, sendo alguns bastante recentes.⁵⁹

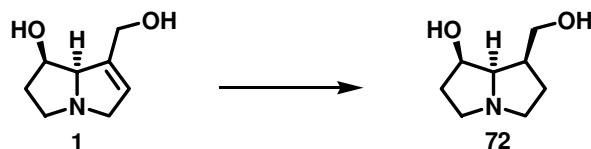
A platinecina (**72**) pode ser facilmente obtida pela reação de hidrogenação da retronecina (**1**).⁶⁰ O interesse do grupo do prof. Pilli em investigar derivados saturados da retronecina como catalisadores quirais em diversos tipos de reações foi o motivo que impulsionou a preparação de caracterização desse composto.

⁵⁸ a) Orechhoff, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 650; b) Orechhoff, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 1886.

⁵⁹ a) Zhou, C.Y.; Yu, W.Y.; Chan, P.W.H.; Che, C.M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7072. b) de Oca, A. C. B. M.; Correia, C. R. D. *Arkivoc*, **2003**, 67, 3651. c) de Faria, A. R.; Salvador, E.L.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3651. c) Donohoe, T. J.; Guillermin, J. B.; Walter, D.S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 11, 1369.

⁶⁰ Adams, R.; Rogers, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 537.

O composto **72** foi obtido através da reação de hidrogenação da retronecina em 86% de rendimento, conforme apresentado no **Esquema 34**.



Reagentes e condições: Pd/C 10 %, H₂ (1 atm), MeOH, 3 h.

Esquema 34: Preparação da platinecina (**72**).

O produto de hidrogenação da retronecina (**1**) foi caracterizado através de técnicas espectroscópicas. A ausência de sinais na região de hidrogênios olefínicos foi a primeira evidência da obtenção de **72**. Na **Tabela 6** é mostrada a comparação dos dados de RMN de ¹³C do produto de hidrogenação da retronecina com os da literatura para a platinecina.⁶¹

Em 1941 Rogers e col.⁶⁰ também preparam a platinecina (**72**) a partir da hidrogenação da retronecina com níquel de Raney em 60 % de rendimento.

Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de ¹³C de **72** com os da platinecina,⁶¹ ambos em CD₃OD.

RMN de ¹³ C 72 (75 MHz)	RMN de ¹³ C Platinecina (125 MHz)
73,2	73,1
72,8	72,9
61,8	61,5
56,7	56,6
54,9	54,9
45,2	44,9
37,5	37,3
29,1	28,9

Na **Tabela 6** pode-se observar que há boa concordância entre os dados obtidos com os da literatura para a platinecina.

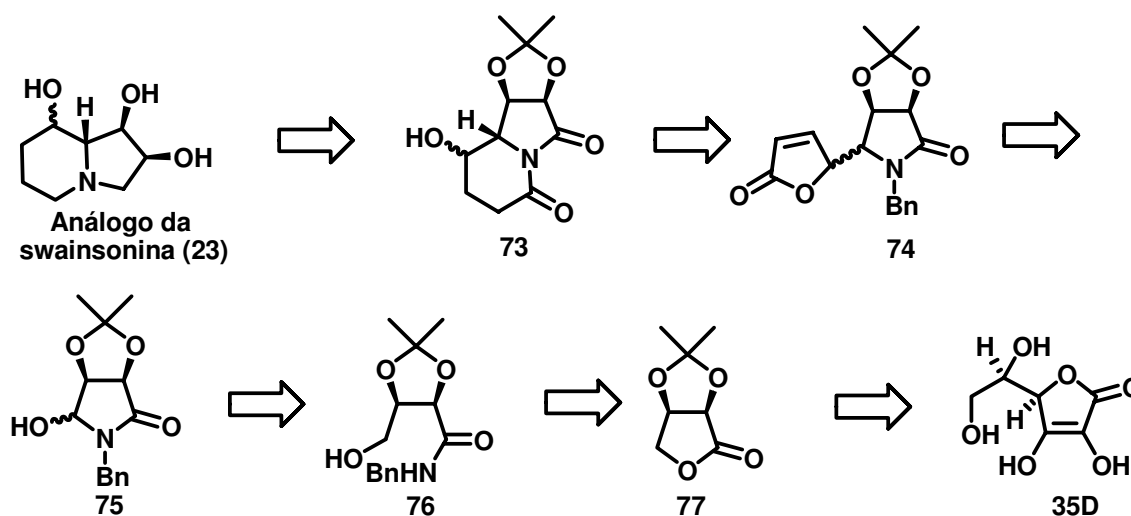
⁶¹ Denmark, S. E.; Parker Jr, D. L.; Dixon, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 435.

A formação exclusiva da platinecina (**72**) pode ser interpretada através da fusão *cis* do sistema pirrolizidínico e interação preferencial do substrato com a superfície do catalisador através do par de elétrons do nitrogênio pela mesma face do hidrogênio de fusão de anel.

3.4-Estudos Visando a Obtenção de Alcalóides Indolizidínicos

3.4.1-Primeira Abordagem Sintética

O grupo do prof. Pilli tem realizado estudos envolvendo a adição de sililoxifurano a íons *N*-acilimínio⁶² e com esses precedentes foi proposta uma rota sintética para obtenção de alcalóides indolizidínicos, análogos da swainsonina (**23**), baseada na adição de sililoxifurano a um íon *N*-acilimínio, a ser preparado a partir da lactona **77**, derivada do ácido D-isoascórbico (**35D**), **Esquema 35**.



Esquema 35: Proposta sintética para obtenção de alcalóides indolizidínicos.

⁶² a) D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9709; b) de Oliveira, M. C. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6995; c) Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6999.

3.4.2-Preparação da Lactona 77

A lactona **77** foi preparada a partir do ácido D-isoascórbico (**35D**). Embora possa ser adquirida comercialmente, a facilidade com que o composto **77** pode ser preparado, a disponibilidade no laboratório e o baixo custo de **35D** (vendido pela Aldrich, a um custo de U\$ 36.80 por 500 g) fez com que a opção pela sua preparação fosse feita.

O ácido L-ascórbico (vitamina C) é um nutriente essencial aos humanos. A ingestão insuficiente de vitamina C causa uma doença chamada escorbuto. A dose média recomendada para adultos é de 60 mg por dia. Cerca de 10 mg por dia evita o escorbuto, porém doses mais elevadas podem ter outros efeitos benéficos para a saúde. Há grande controvérsia entre os nutricionistas quanto aos benefícios da ingestão de vitamina C em doses mais altas do que a recomendada. O ácido ascórbico, que ocorre naturalmente como ácido L-ascórbico, está presente em muitos frutos e vegetais. Como esta molécula tem dois átomos de carbono quirais, existem 4 estereoisômeros do ácido ascórbico (**Figura 19**).⁶³

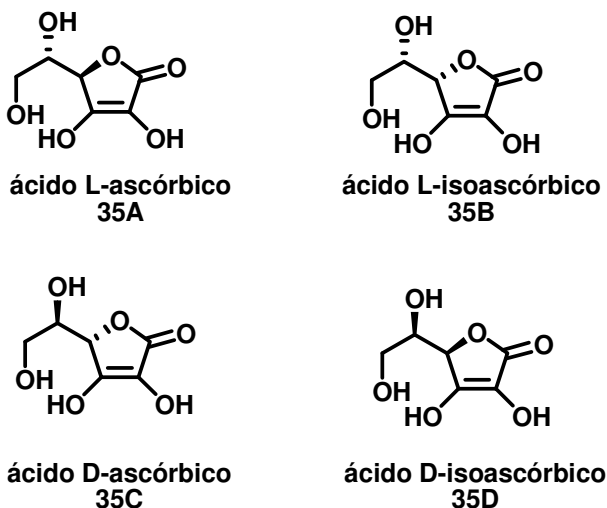


Figura 19: Estereoisômeros do ácido ascórbico.

Ácido ascórbico sintético é considerado geralmente como um aditivo alimentar seguro. É adicionado a uma grande variedade de alimentos tanto por

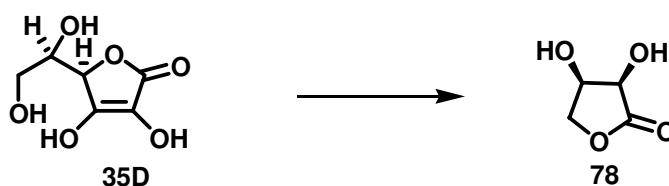
⁶³ http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/qba/main/PraticasQBA_2005.pdf, acessado em 22/11/2006.

razões nutricionais como técnicas (por exemplo para evitar a corrosão de embalagens ou para estabilizar a cor de carnes).

A estereoquímica tem influência na sua atividade como vitamina. O ácido D-ascórbico tem apenas 1/10 da atividade do ácido L-ascórbico e os diastereoisômeros (ácido isoascórbico) apenas 1/20 da atividade.

O ácido D-isoascórbico (**35D**) possui vários sinônimos como: ácido eritórbito, ácido D-araboascórbico; isovitamina C; ácido D-eritoexen-2-óico; gama-lactona; ácido glucosacarônico; ácido sacarônico. É utilizado como conservante por possuir atividade antimicrobiana, anti-oxidante, principalmente, na indústria alimentícia.⁶⁴

A lactona **78** (D-eritronolactona) foi preparada a partir da oxidação do ácido D-isoascórbico (**35**) com peróxido de hidrogênio 30 % em meio básico, em 40 % de rendimento de acordo com o procedimento descrito por Cohen e colaboradores (**Esquema 36**).⁶⁵



Reagentes e condições: Água destilada, Na_2CO_3 , H_2O_2 30 %, 0 °C – 43 °C, 30 min., então carvão ativo, 72 °C por 40 min, 40 %.

Esquema 36: Preparação da lactona **78**.

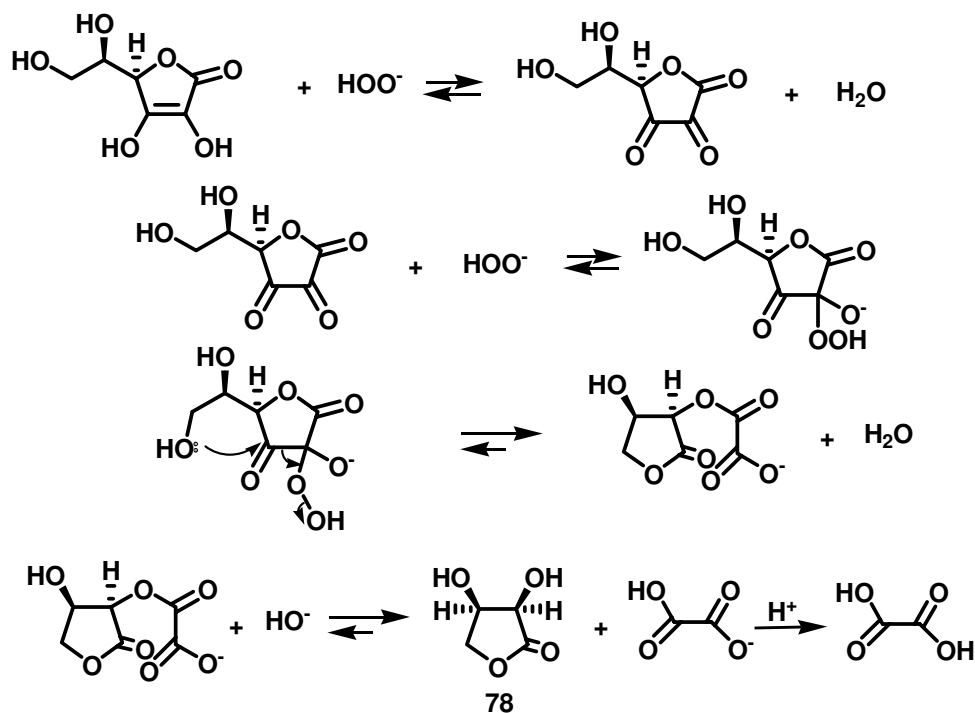
A caracterização da lactona **78** foi realizada através de espectroscopias de IV, RMN de ^1H e ^{13}C , ponto de fusão, espectrometria de massa e medidas de rotação ótica específica. A análise do espectro de IV mostra a presença dos estiramentos característicos de hidroxila e carbonila de lactona em 3458 e 1782 cm^{-1} , respectivamente. A análise do espectro de RMN de ^{13}C /DEPT mostrou sinais para quatro carbonos, sendo um metilênico em 70,5 ppm e dois metínicos em 73,7 e 71,3 ppm, além de uma carbonila com deslocamento característico de lactona

⁶⁴ <http://www.brazmo.com.br>, acessado em 22/11/2006.

⁶⁵ Cohen, N.; Banner, B. L.; Laurenzano, A. J.; Carozza, I. *Org. Synth.* **1985**, 63, 127.

em δ 178,8. Os valores obtidos de ponto de fusão (101,5–102,3 °C) e rotação ótica específica $\{[\alpha]_D^{25} = -69,8 \text{ (H}_2\text{O, c 0,415)}\}$ estão concordantes com a literatura $\{\text{P.F. } 97,5\text{--}99,5^\circ\text{C, } [\alpha]_D^{25} = -72,8, \text{ (H}_2\text{O, c 0,498)}\}$.⁶⁵

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no **Esquema 37**.



Esquema 37: Mecanismo proposto para reação de obtenção da lactona **78**.

De posse da lactona **78** procedeu com a preparação do acetonídeo **77**. Esse composto é uma ferramenta quiral bastante versátil e tem sido amplamente utilizado na preparação de diversos produtos naturais. Há relatos na literatura de sua aplicação na síntese da swainsonina⁶⁶ (**23**) e de seus análogos,⁶⁷ na preparação de 6-fosfogluconato desidrogenase (inibidores de *Trypanosoma brucei*),⁶⁸ de pirrolidinas substituídas,⁶⁹ de fragmentos da caliculina,⁷⁰ de análogos da lentiginosina (**24**)⁷¹ e na síntese de alcalóides da família Amaryllidaceae.⁷²

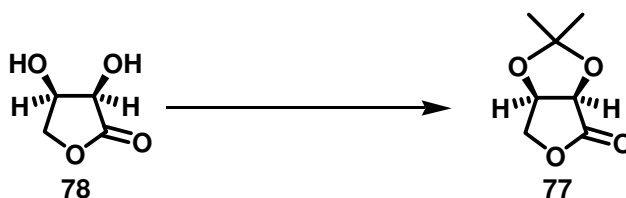
⁶⁶ a) Kang, S. H.; Kim, G. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5049; b) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7217.

⁶⁷ Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8273.

⁶⁸ Dardonville, C.; Rinaldi, E.; Barrett, M.; Brun, R.; Gilbert, I. H.; Hanau, S. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3427.

⁶⁹ Kim, B. Y.; Ahn, J. B.; Lee, H. W.; Moon, K. S.; Sim, T. B.; Shin, J. S.; Ahn, S. K.; Hong, C. *Chem. Pharm. Bull* **2003**, 51, 276.

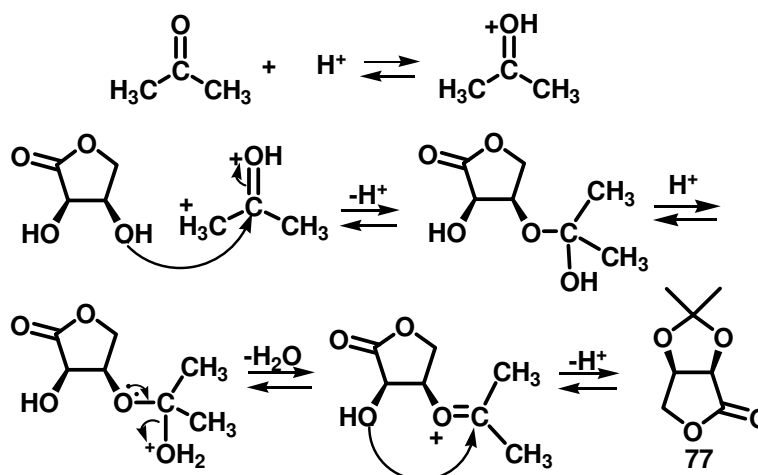
O acetonídeo **77** foi preparado em 66 % de rendimento, conforme apresentado no **Esquema 38**.



Condições e reagentes: CSA, acetona, peneira molecular, t.a-refluxo, 62 h, 66 %.

Esquema 38: Preparação do 2,3-O-Isopropilideno-D-eritronolactona (**77**).

A formação de **77** foi confirmada através de análises de IV, RMN de ^1H e ^{13}C , medidas de ponto de fusão e espectrometria de massas. O espectro de IV do acetonídeo mostrou o desaparecimento da banda em 3458 cm^{-1} , referente ao estiramento OH. Analisando o espectro de RMN de ^1H foi observado dois sinais adicionais, em δ 1,49 (3H, s) e δ 1,41 (3H, s), referentes às metilas do grupo protetor. A medida do ponto de fusão ($65\text{-}66^\circ\text{C}$), e as demais análises discutidas anteriormente, estão de acordo com os dados da literatura.^{65,73} O mecanismo proposto para a formação do acetonídeo **79** está apresentado no **Esquema 39**.



Esquema 39: Mecanismo proposto para formação do acetonídeo **77**.

⁷⁰ Smith III, A. B.; Salvatore, B. A.; Hull, K. G.; Duan, J. J. -W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4859.

⁷¹ Heitz, M-P.; Overman, L. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2591.

⁷² a) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12336; b) Pearson, W. H.; Lovering, F. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3607.

⁷³ Gypser, A.; Petersek, M.; Scharf, H-D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1013.

Tentativas de obtenção do acetonídeo **77** usando 2,2-dimetoxipropano resultaram em baixo rendimento e a formação do composto **79a**, que é o produto de abertura da lactona pelo metanol, foi observada. Scharf e colaboradores⁷³ observaram o mesmo produto durante seus estudos. Cohen e col. observaram a formação de **79b** durante a preparação do acetonídeo **77** (**Figura 20**).⁶⁵

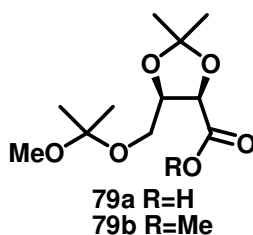
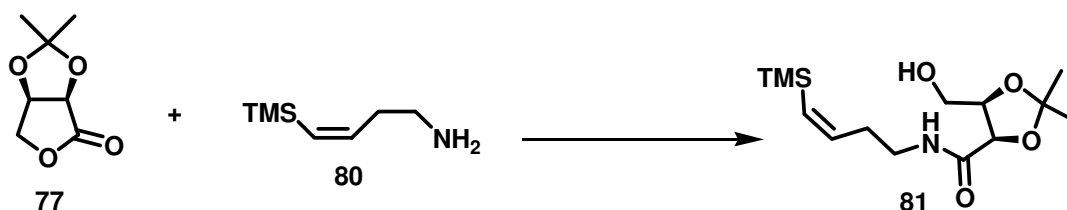


Figura 20: Subprodutos da reação de obtenção do acetonídeo **77** quando dimetoxipropano é utilizado como reagente.

3.4.3-Preparação das Amidas **76** e **82**

As amidas **76** e **82** foram preparadas conforme metodologia descrita no trabalho de Overman e colaboradores,⁷¹ onde eles realizam a síntese de compostos indolizidínicos. Nesse trabalho os autores descrevem a aminólise de **77** com uma “amida de alumínio” formada a partir da vinilsilano amina **80**, (**Esquema 40**), que fornece a amida **81** em 92 % rendimento.



Condições e reagentes: Me₃Al, CH₂Cl₂-Hexano, t.a, 92 %.

Esquema 40: Preparação da amida **81** por Overman e colaboradores.

Smith e colaboradores⁷⁰ utilizam essa metodologia para adicionar a amida de alumínio derivada da *p*-metoxibenzilamina a mesma lactona.

Os compostos **76** e **82** foram preparados seguindo essa metodologia,⁷¹ porém utilizando a reação de aminólise numa versão intermolecular, conforme mostrado no **Esquema 41**.

Os compostos **76** e **82** foram obtidos em 83 % e 73 % de rendimento, respectivamente. Ambos foram caracterizados por espectroscopia de IV, RMN de ^1H e ^{13}C .



Condições e reagentes: Me_3Al , R-NH_2 , CH_2Cl_2 , t.a.

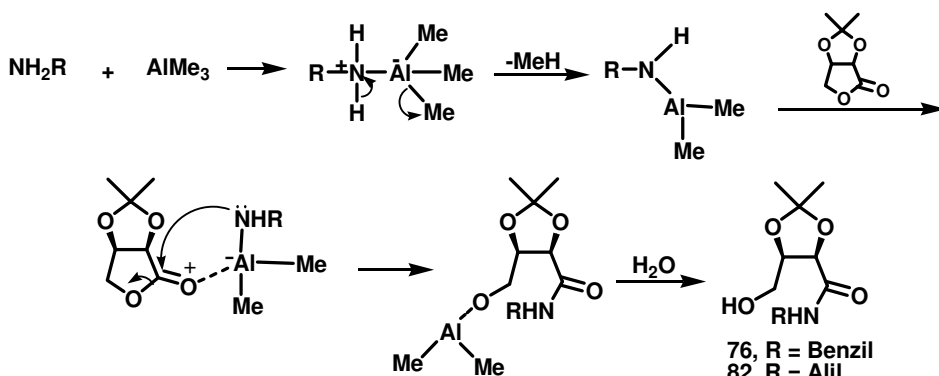
Esquema 41: Preparação da hidroxiamidas **76** e **82**.

Os espectros de IV dos dois compostos apresentam estiramentos em regiões características de amida secundária ($\nu_{\text{N-H}}=3300\text{--}3440\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}}=1650\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-N}}=1530\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$).

O espectro de RMN de ^1H de **76** apresentou um sinal largo em δ 7,09 (1H), um multipeto na região de δ 7,25 - 7,38 (5H), os quais são atribuídos aos grupos N-H e aromático, respectivamente. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou sinais adicionais em δ 43,0, 137,4 (C_0), 128,8 (2CH), 127,7 (CH) e 125,5 (2CH) que são referentes ao grupo benzil.

O composto **82** forneceu um espectro de RMN de ^1H com sinais característicos do grupo alil em δ 5,20 (2H da dupla terminal) e δ 5,84 (1H) e do hidrogênio do grupo NH em δ 6,88. A análise do espectro de RMN de ^{13}C mostra a presença dos carbonos em δ 41,2 (CH_2), em δ 116,6 (CH_2 terminal) e em δ 133,3 (CH vinílico), que são atribuídos ao grupo alil.

No **Esquema 42** é apresentado o mecanismo proposto para abertura da lactona **77**, levando a formação das amidas **76** e **82**.

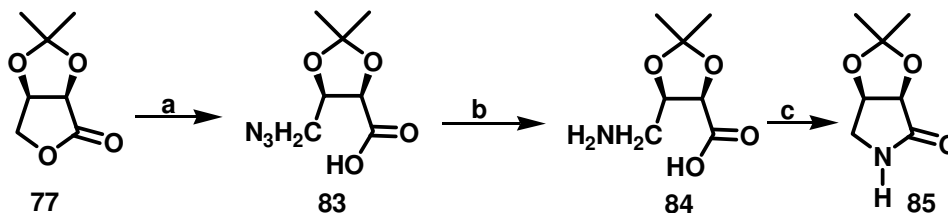


Esquema 42: Mecanismo proposto para abertura de **77** e formação de **76** e **82**.

Primeiramente ocorre a formação de um complexo da amina com o ácido de Lewis (AlMe_3), com a liberação de metano. Em seguida a esse complexo é adicionado a lactona com a coordenação do complexo R-NH-AlMe_2 ao oxigênio da carbonila, deixando o carbono sp_2 da carbonila mais eletrofílico, e desse modo o nitrogênio faz um ataque nucleofílico abrindo a lactona. Após hidrólise, as amidas **76** e **82** são liberadas.

3.4.4-Preparação das Hidroxilactamas **75** e **89**

Na literatura encontram-se descritas várias metodologias que levam a formação de lactamas a partir da lactona **77**. Stephen Hanessian⁷⁴ descreveu a preparação da lactama **85** a partir da reação da lactona **77** com azida de sódio e hidrogenação catalítica fornecendo a respectiva amina **84**, que foi submetida à sublimação levando a lactama **85**, **Esquema 43**.



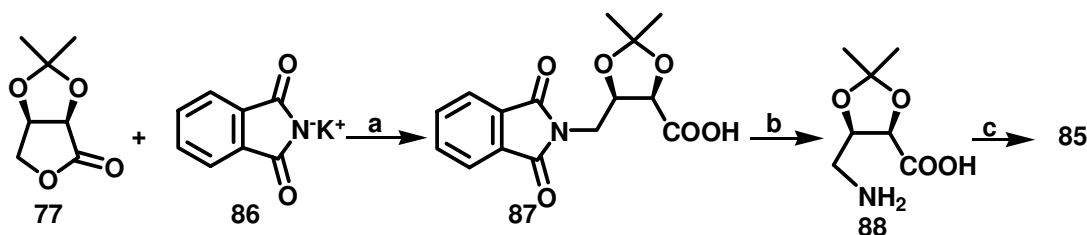
Reagentes e condições: a) NaN_3 , DMF, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 70 %; b) MeOH, Pd/C 20 %, H_2 (1 atm), t.a, 94 %; c) refluxo.

Esquema 43: Preparação da lactama **85** por Hanessian.⁷⁴

⁷⁴ Hanessian, S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 675.

Embora os rendimentos sejam bons essa metodologia é um tanto trabalhosa e as condições reacionais são relativamente drásticas.

Segundo Kamiya e colaboradores⁷⁵ a lactama **85** pode vir da reação da lactona **77** com ftaliimida de potássio **86**, seguido do tratamento com hidrato de hidrazina e posterior sublimação, **Esquema 44**.



Reagentes e condições: a) DMF, refluxo, 5 h, 80 %; b) $\text{H}_2\text{N-NH}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, EtOH/ H_2O , refluxo, 1 h, AcOH 20 %, 70 %; c) refluxo.

Esquema 44: Preparação de lactama **85** por Kamiya e colaboradores.⁷⁵

Um outro método é descrito por Overman e Heitz.⁷¹ Inicialmente a hidroxiamida é oxidada com o complexo $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (oxidação de Parikh) á aldeído, com a ciclização *in situ* formando o respectivo lactamol. As amidas **76** e **82** foram submetidas a essas condições, porém em nenhum teste realizado o produto de oxidação desejado foi obtido (sendo o material de partida recuperado).

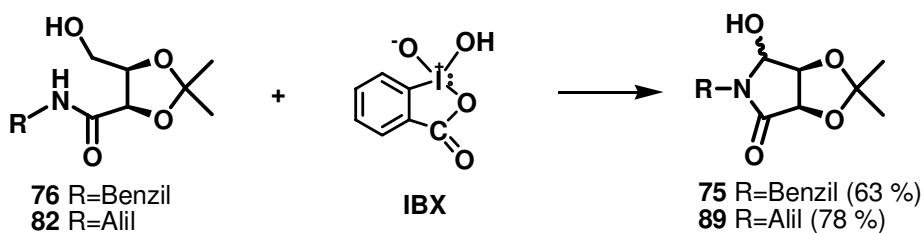
O IBX⁷⁶ pode ser utilizado na preparação de aldeídos e cetonas a partir de álcoois.⁷⁷ Diante da dificuldade de obtenção do produto de oxidação nas condições descritas anteriormente decidiu-se utilizar o IBX como oxidante para a hidroxila primária de **76** e **82**.

As hidroxilactamas **75** e **89** foram obtidas em 63 % e 78 % de rendimento, respectivamente, a partir da oxidação com IBX dos álcoois **76** e **82** aos aldeídos correspondentes, **Esquema 45**.

⁷⁵ Kamiya, T.; Saito, Y.; Hashimoto, M.; Seki, H. *Tetrahedron* **1972**, 28, 899.

⁷⁶ Hartaman, C.; Meyer, V. *Ber. Disch. Ges.* **1983**, 26, 1727.

⁷⁷ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.



Condições e reagentes: Acetato de etila, 80 °C, 3 h.

Esquema 45: Preparação das hidroxilactamas **75** e **89**.

A análise do espectro de IV de **75** e **89** mostrou bandas em 3325 e 3344 cm^{-1} , respectivamente, que são atribuídas ao estiramento da hidroxila, e bandas em 1684 e 1691 cm^{-1} que são características de carbonila da lactama.

Quando a reação foi realizada em pequena escala observou-se a obtenção de uma mistura diastereoisomérica de, aproximadamente, 3:1. Através de análises de RMN de ^1H foi possível determinar a configuração do centro estereogênico formado. Como as hidroxilactamas **75** e **89** serão utilizadas na formação dos respectivos íons *N*-acilimínios não foi necessário fazer a separação dos diastereoisômeros.

Quando as reações de oxidação das amidas **76** e **82** foram feitas em grande escala foi observado apenas um diastereoisômero. Como se trata de uma reação de equilíbrio (o tempo reacional é relativamente maior), provavelmente, o equilíbrio está levando a formação do produto termodinamicamente mais estável.

Nos espectros de RMN de ^{13}C /DEPT de **75** a presença de três carbonos metínicos em δ 76,9; δ 79,5 e δ 84,2 são atribuídos a C3, C4 e C5, respectivamente. Além disso, o espectro de DEPT 90° e 135° mostra a presença de apenas um carbono metilênico.

Os espectros de RMN de ^1H de **89**, juntamente com os de RMN de ^{13}C , apresentam sinais que evidenciam a formação da lactama. No espectro de RMN de ^1H a ausência do sinal em δ 6,88 (1H, sl) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e a presença do sinal em δ 5,10 (1H, sl) atribuído a H-5 (isômero majoritário), são os indícios marcantes da formação de **89**. A análise dos dados de

RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ de **89** mostra a presença de três carbonos metínicos carbinólicos em δ 84,3; δ 79,6 e δ 76,8, comprovando assim a ciclização da amida.

O sinal de H-5 do isômero majoritário apresenta-se como um singlete tanto para **75** (δ 4,96) como para **89** (δ 5,10). Isso fornece evidências sobre a estereoquímica do diastereoisômero majoritário. Para que não ocorra acoplamento entre H-5 e H-4 eles devem estar dispostos num ângulo de 90° (**Figura 21**). Nessa situação não haveria simetria de orbitais adequada para ocorrer acoplamento. Esse requisito só é alcançado quando grupo $-\text{OH}$ (ou um **R** qualquer) estiver *trans* ao substituinte em C-4. No caso em questão as hidroxilas dos isômeros majoritários estariam *trans* ao sistema isopropilidênico.

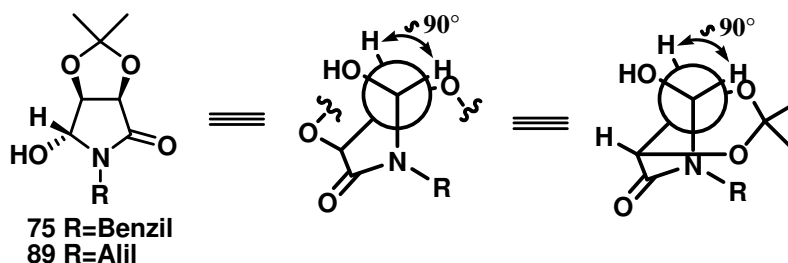
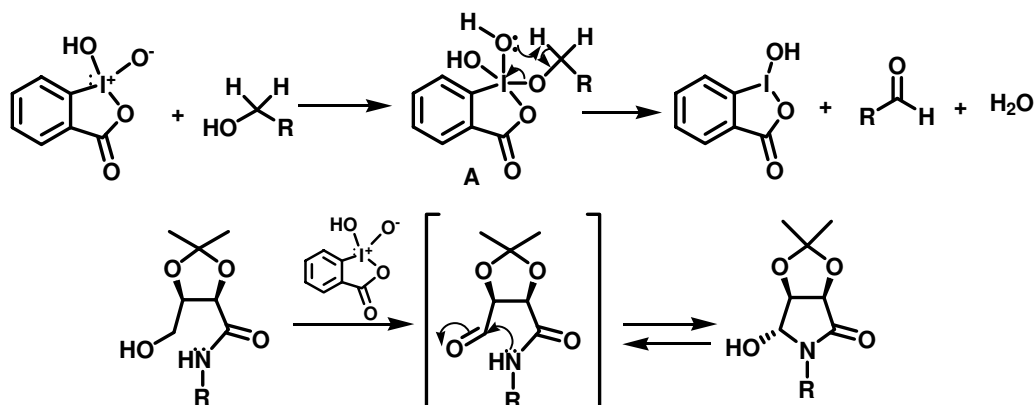


Figura 21: Conformação proposta para os isômeros majoritários **75** e **89**.

É possível que o mecanismo operante na reação de oxidação do álcool primário utilizando IBX seja semelhante ao proposto para a oxidação com a Periodinana de Dess-Martin [1,1,1-triacetóxi-1,1-dihidro-1,2,-benziodoxol-3(1H)-ona], que é um método brando e eficiente para oxidação de álcoois primários a aldeídos.⁷⁸ Possivelmente, a formação do aldeído com IBX envolve a coordenação do álcool ao iodo, formando o complexo **A** que, com posterior remoção de um próton α -oxigênio pelo grupo hidróxi forma o aldeído correspondente (**Esquema 46**).

⁷⁸ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156; b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

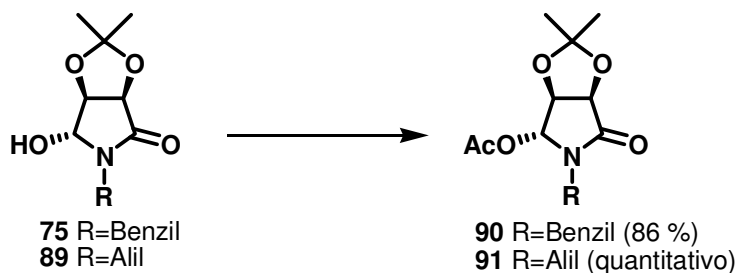


Esquema 46: Mecanismo proposto para oxidação de álcoois primários com IBX ao respectivo aldeído. Formação do lactamol.

Ainda foi testada a oxidação do álcool utilizando as condições de Swern, que forneceu mistura complexa de produtos, e clorocromato de piridínio que levou a formação da imida correspondente.

3.4.5-Preparação das Acetil-lactamas 90 e 91

Para dar início aos estudos de adição de sililoxifurano ao imínio derivado **75** procedeu-se primeiramente com a reação de acetilação desse lactamol com o intuito de facilitar a formação do imínio e assim promover mais rapidamente a adição do nucleófilo. O produto acetilado **90** foi obtido em 86 % de rendimento (**Esquema 47**).



Reagentes e condições: Ac₂O, piridina, t.a, 5 h.

Esquema 47: Preparação das acetil-lactamas **90** e **91**.

A análise do espectro de IV do composto **90** forneceu resultados conclusivos quanto à formação da acetil-lactama, pois além de não haver a

presença da banda atribuída ao estiramento da hidroxila, a banda adicional em 1717 cm^{-1} sugere a presença do grupo acetila.

A análise do espectro de RMN de ^1H de mostra a presença de um singlete adicional em 1,91 ppm com integração para três hidrogênios, atribuído a metila do grupo acetila. Nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ os sinais de três carbonos metílicos em δ 26,9; δ 25,7 e δ 20,6, e de dois sinais de carbonilas em δ 172,0 e δ 169,8 estão de acordo com o composto **90**.

A acetil-lactama **91** foi identificada de modo análogo ao descrito para **90**. Sendo que todas as análises espectroscópicas e espectrométricas são concordantes com a estrutura **91**.

Quando misturas diastereoisoméricas das lactamas **75** e **89** foram submetidas a condições de acetilação os produtos formados apresentavam-se como um único diastereoisômero.

3.4.6-Adição de Sililoxifurano ao Precursor de Imínio 90

Sililoxifuranos têm sido utilizados como versáteis reagentes para preparação de compostos de interesse biológicos enantiomericamente puros.⁷⁹ Entre eles pode-se encontrar a homopumiliotoxina e alcalóides *Stemona*.⁸⁰ Pilli e Santos utilizaram essa metodologia na síntese do alcalóide ($\pm$)-homopumiliotoxina 223G.^{62c}

Pilli e colaboradores^{62b} estudaram a diastereosseletividade da reação de adição de sililoxifurano a íons *N*-acilimínio de cinco, seis e sete membros. Nesse trabalho encontraram que o isômero *treo* é formado majoritariamente. Esse resultado é concordante com o trabalho já publicado do grupo sobre adição de sililoxifurano a precursores de imínios contendo auxiliares quirais.^{62a}

⁷⁹ a) Casiraghi, G.; Rassu, G. *Synthesis* **1995**, 607; b) Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 109.

⁸⁰ Pilli, R. A.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 117.

Smith e colaboradores⁸¹ descreveram a adição de alilsilano, TMSCN e sililenoléter⁷⁰ ao precursor do imínio **92** na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, fornecendo preferencialmente o produto de ataque pela face β , como apresentado na **Tabela 7**. A adição do aliltrimetilsilano á **92** forneceu exclusivamente o β -alil (+)-**93a** em 86 % de rendimento (entrada **a**). As reações de **92** com TMSCN (entradas **b-d**) forneceu os produtos de adição em bons rendimentos, porém com modesta seletividade β .

Embora nosso grupo já tenha experiência em reações de adição de sililoxifurano á precursores de íons imínio,⁶² optou-se por testar primeiramente as condições descritas por Smith e colaboradores,⁸¹ em função da similaridade estrutural dos precursores de imínio **90** e **92**, na expectativa que em função dessa semelhança a adição ocorresse sem maiores dificuldades.

Tabela 7: Adição de diferentes nucleófilos ao precursor de imínio **92**.

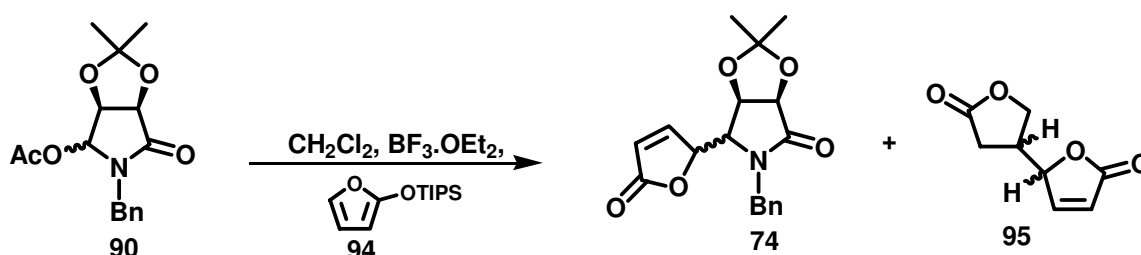
Entrada	Nu	condições	Produto	Rend. (%)	Razão(β/α)
a		CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	(+)- 93a	86	β
b	TMSCN	Tolueno, $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	93b	70	2.5:1
c	TMSCN	CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	93c	85	3.6:1
d	TMSCN	THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	93d	91	5.9:1
e		CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	(+)- 93e	81	β
f		CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	93f	46	β

⁸¹ Smith, A. B., III; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Duan, J. J.W; Hull, K. G.; Qiu, Y.; Spoors, P. G.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10479.

Visando a obtenção do aduto **74** (que após hidrogenólise do grupo benzil levaria a indolizidinas) as seguintes condições reacionais foram investigadas (**Tabela 8**).

Os resultados apresentados na tabela abaixo demonstram a dificuldade encontrada para realizar a adição do sililoxifurano a lactama **90**. Em todas as entradas, com exceção da entrada **4**, constatou-se apenas a formação do aduto **95**. Esse aduto é produto de uma reação de homoacoplamento (do tipo Michael) entre o sililoxifurano e a sua lactona precursora (formada a partir de hidrólise de parte do sililoxifurano, embora todos os cuidados tenham sido tomados para manter a reação sob condições anidras) (**Esquema 48**). Tal resultado já foi observado nesse grupo de pesquisa durante tentativas de formação de ligação carbono-carbono entre lactonas 3,5-monosubstituídas e 3,5-disubstituídas frente ao sililoxifurano **94**, visando a síntese de alcalóides *Stemona*.⁸²

Tabela 8: Condições reacionais testadas para adição de sililoxifurano ao precursor de imínio **90**.



Entrada	nº de eq. do Ácido de Lewis	nº de eq. de 94	Temperatura °C ^a	Produto Formado
1	1,5	1,5	0 (0→ta)	95
2	2,0	4,0	0 (0→ta)	95
3 ^b	2,0	4,0	-23 (-23→ta)	95
4	1,1	2,0	-78 (-78→ta)	74 (28 %) 95 (53 %)

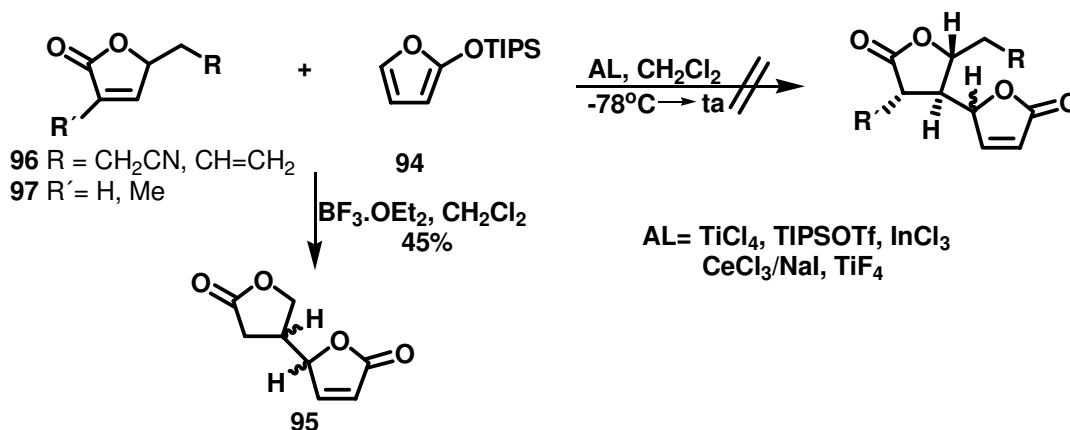
^a temperatura de adição do $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, e entre parênteses temperatura de adição do sililoxifurano.

^b -23 °C por 4 horas.

⁸² Rosso, G. R. Tese de Doutorado: *Estudos Visando a Elucidação Estrutural do Alcalóide Parviestemoamida: Síntese de (±)-10-epi-Parviestemoamida* – IQ – UNICAMP – Março/2005, Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

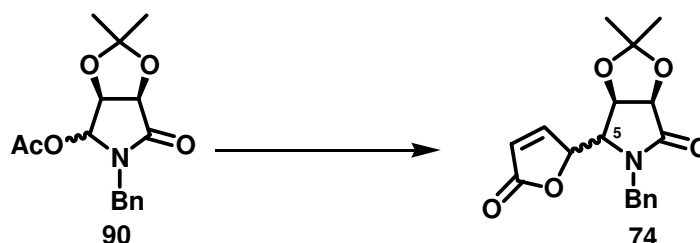
A análise do espectro de IV do aduto **95** mostrou uma banda bastante larga com centro em 1744 cm^{-1} que pode ser atribuída a sobreposição das carbonilas do sistema lactônico saturado e insaturado.

O espectro de RMN de ^1H de **95** (mistura de diastereoisômero de proporção molar 3,5:1) mostrou sinais em δ 7,45 (1H) e δ 6,29 (1H) referentes aos hidrogênios do sistema lactônico insaturado e sinais em δ 5,11 (1H); δ 4,43 (1H) e δ 4,22 que podem ser atribuídos aos hidrogênios carbinólicos dos sistemas lactônicos. Os dados de RMN de ^{13}C são concordantes com o aduto **95**, apresentando sinais em δ 174,8; δ 171,5; δ 152,6 e em δ 124,0 atribuídos a carbonila do sistema lactônico saturado, carbonila do sistema saturado, e aos carbonos β e α carbonila, respectivamente.



Esquema 48: Resultados precedentes para formação de **95**.

Não tendo obtido sucesso com as condições descritas por Smith e col.⁸¹ optou-se por utilizar as condições descritas por Pilli e col.^{62b} que utiliza TMSOTf como agente sililante em reações de adição do sililoxifurano a precursores de imínios cíclicos de cinco, seis e sete membros.⁶² Utilizando essas condições o composto **74** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica de 1:1 em 54 % (**Esquema 49**), não tendo sido observada a formação do produto de homoacoplamento **95**.



Condições e reagentes: TMSOTf, CH₂Cl₂, sililoxifurano, -78 - 0 °C, 54 %.

Esquema 49: Adição de sililoxifurano ao precursor de imínio **90**.

No espectro de RMN de ¹H os sinais em δ 7,42-7,38 (m), δ 6,31 (dd, $J = 6,0$; 2,4) e δ 6,23 (dd, $J = 6,0$; 2,4) são referentes aos hidrogênios da dupla ligação β e α -carbonila, respectivamente.

A formação de dois diastereoisômeros sugere que somente a face do precursor do imínio estaria sendo selecionada no processo de adição, daí a formação da mistura de diastereoisômeros na proporção de aproximadamente 1:1. Essa mistura se apresentou difícil de ser separada. Dados de espectrometria de massas são concordantes com a estrutura **74**.

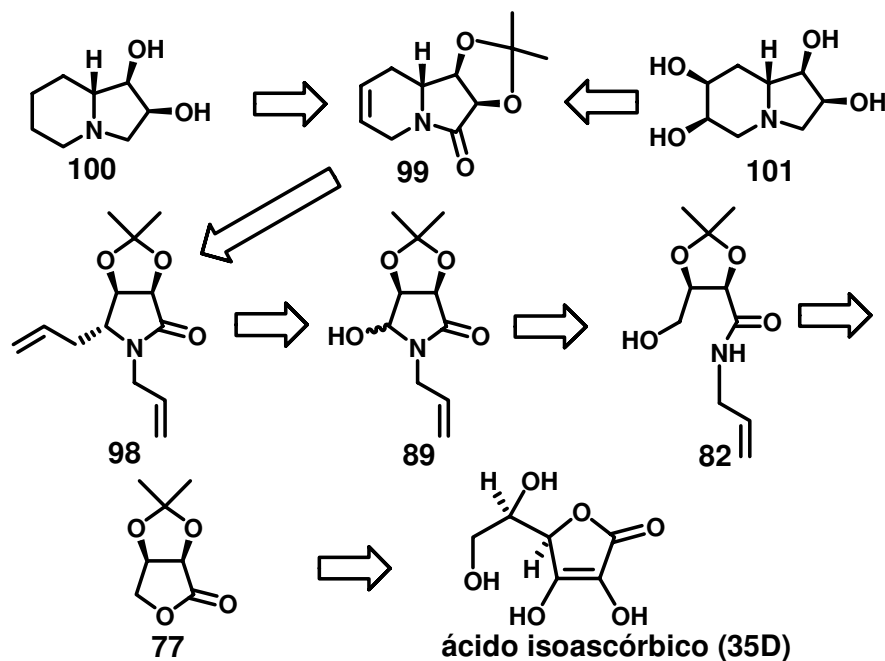
Diante desses resultados, e da dificuldade encontrada em testes preliminares para remoção do grupo benzila, decidiu-se mudar a abordagem utilizada para preparação de sistemas indolizidínicos.

3.4.7-Segunda Abordagem Sintética

Essa segunda abordagem utiliza o mesmo material de partida e algumas reações-chave iguais às apresentadas na primeira abordagem para preparação de sistemas indolizidínicos, como: abertura da lactona com amina; oxidação do álcool primário a aldeído, seguido de ciclização “*in situ*”, e adição de um nucleófilo ao precursor de imínio, conforme apresentado no **Esquema 50**.

O intermediário **89** (preparado conforme descrito previamente) quando submetido à reação de alilação com aliltrimetilsilano forneceria o composto **98**, que por sua vez, sofreria reação de fechamento de anel através da reação de metátese de olefinas (utilizando catalisador de Grubbs) para fornecer a

indolizidinona **99**. Após manipulação adequada de grupos funcionais as indolizidinas hidroxiladas **100** e **101** seriam obtidas.



Esquema 50: Segunda abordagem sintética para obtenção de indolizidinas.

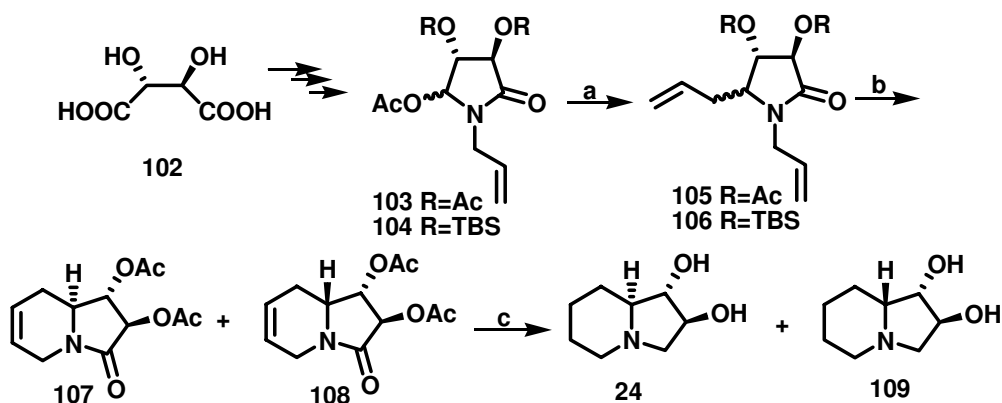
3.4.8-Preparação do Composto 98

Reações entre *N*-acilimínios e nucleófilos (também definida como amidoalquilação ou condensação do tipo Manich) têm sido frequentemente utilizadas para introduzir substituintes no carbono α de uma amina.⁸³

Pilli e Klitzke⁸⁴ utilizaram reação de alilação do íon *N*-acilimínio derivado do ácido tartárico (**102**), seguido de metátese de fechamento de anel, para preparar as indolizidinas hidroxiladas lentiginosina (**24**) e 8a-*epi*-lentiginosina (**109**), **Esquema 51**.

⁸³ Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.

⁸⁴ Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.



Condições e reagentes: a) Alilsilano ou alilestanana, ác. de Lewis; b) Cat. de Grubbs 4 mol %, CH_2Cl_2 , 44 % (**107**) e 44 % (**108**); c) i) PtO_2/H_2 , AcOEt, ii) LiAlH_4 , THF, refluxo, 82 % (**24**) e 60 % (**109**).

Esquema 51: Preparação das indolizidinas **24** e **109** realizada por Pilli e Klitzke.

Nesse trabalho, foi avaliada a influência do ácido de Lewis na reação de alilação. Os autores observam que a reação com aliltrimetilsilano, quando $\text{R}=\text{Ac}$, fornece uma diastereosseletividade *cis-trans* de 1:1 quando TiCl_4 ou $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ são utilizados como ácidos de Lewis. As reações de alilação quando $\text{R}=\text{TBS}$ ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como ácido de Lewis) com aliltrimetilsilano e aliltributilestanana forneceram os produtos alilados numa razão diastereoisomérica de 2,5:1 e 4:1, respectivamente.

De modo análogo ao trabalho de Pilli e col.,⁸⁴ El-Nezhawy e colaboradores,⁸⁵ obtiveram os mesmos resultados em seus estudos de diastereosseletividade quando realizaram a alilação do íon *N*-acilimínio (TMSOTf utilizado para facilitar a formação do imínio) obtido da lactama análoga à **103** tendo como grupo abandonador o tricloroacetiimidato ($-\text{CNCl}_3$). Utilizando a mesma seqüência reacional descrita no **Esquema 51** a lentiginosina (**24**) e seu epímero **109** foram preparados.

Kotsuki e colaboradores⁸⁶ realizaram a reação de adição de aliltrimetilsilano ao *N*-acilimínio derivado da acetil-lactama *ent*-**91** (gerado com $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$), obtendo o produto alilado com total controle diastereoisomérico em 98 % de rendimento.

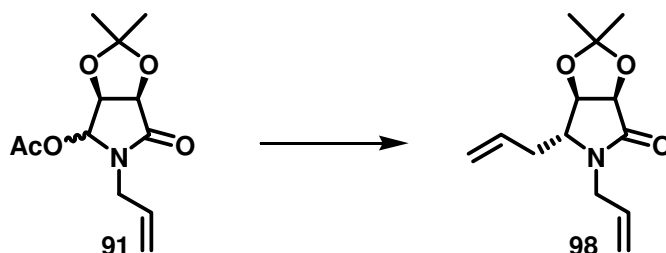
Com base nesses trabalhos e tendo em mãos a acetil-lactama **91**, procedeu-se com a reação de alilação desse substrato empregando as condições

⁸⁵ El-Nezhawy, A. O. H.; El-Diwani, H. I.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4137.

⁸⁶ Kotsuki, H.; Iwasaki, M.; Ochi, M. *Heterocycles* **1994**, *38*, 17.

de Smith e colaboradores⁸¹ nas reações de nucleófilos ao precursor de imínio **92**, nas quais foram obtidos em bons rendimentos e diastereosseletividade bastante satisfatória.

A reação de alilação de **91** foi realizada em 85 % de rendimento fornecendo o produto de adição como um único diastereoisômero (**Esquema 52**).



Condições e reagentes: aliltrimetilsilano, CH₂Cl₂, BF₃.OEt₂, 0 °C – t.a, 85 %.

Esquema 52: Reação de alilação de **91**.

A análise dos espectros de RMN de ¹³C/DEPT mostra sinais para 13 carbonos, sendo que desses quatro são olefínicos. Além disso, dados de espectrometria de massas também são concordantes com o produto de alilação de **91**.

Através das análises de RMN de ¹H foi possível concluir que um único diastereoisômero foi formado, e este é o produto de adição *trans* em relação ao grupo isopropilideno (**Figura 22**). Essa informação é obtida em função das constantes de acoplamento do hidrogênio carbinólico H-4 (dd): acopla com uma constante de 5,7 Hz com H-3 e 0,9 Hz com H-5. O hidrogênio H-5 está em *trans* com H-4, o que implica em ângulo diedro de aproximadamente 90° com esse hidrogênio e assim não há ângulo para acoplamento. A conformação de natureza côncava do sistema bicíclico de **91**, deixa a face *Re* mais disponível para a adição do nucleófilo (favorecendo uma adição diastereosseletiva). O resultado obtido está de acordo com os obtidos por Smith e colaboradores.⁸¹

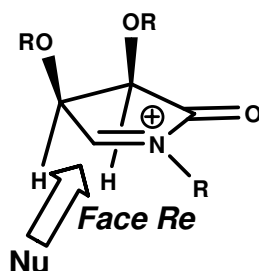
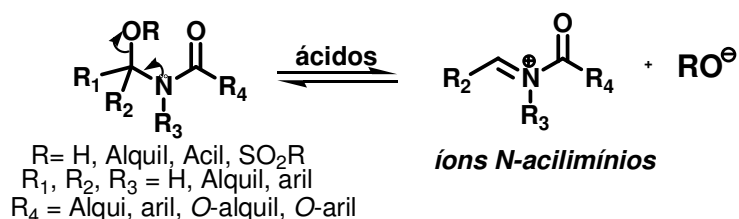


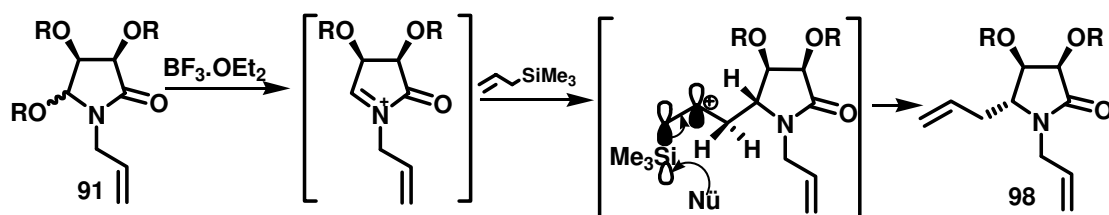
Figura 22: Face do íon *N*-acilimínio atacada.

O mecanismo da reação de adição de nucleófilos a precursores de imínios ocorre em duas etapas. Primeiro o ácido se coordena ao grupo abandonador (geralmente oxigenados: -OH, -OMe, -OEt, -OAc e -SO₂R) α ao nitrogênio. O par de elétrons do nitrogênio assiste à saída do grupo abandonador (a qual ocorre com a quebra da ligação C-O), levando a formação do imínio em uma reação de equilíbrio (**Esquema 53**).



Esquema 53: Mecanismo de geração do íon *N*-acilimínio

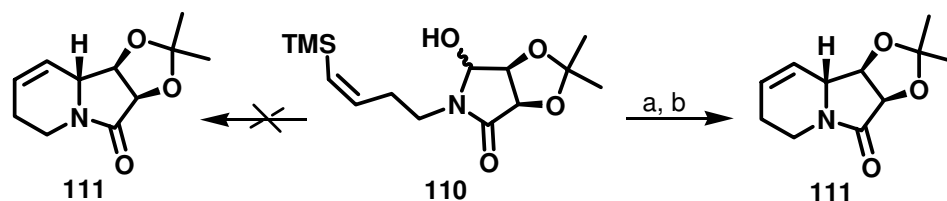
Numa segunda etapa o imínio formado sofre o ataque do nucleófilo levando ao produto de adição. No **Esquema 54** está apresentado o mecanismo da adição de aliltrimetilsilano ao precursor do íon *N*-acilimínio **91**.



Esquema 54: Mecanismo da reação de alilação.

O carbocátion intermediário é estabilizado pelo orbital σ_{C-Si} e, após ataque de um nucleófilo ao átomo de silício obtem-se o produto de alilação resultante de substituição eletrofílica com rearranjo alílico.

A alilação direta do substrato **89** resultou em rendimento inferior (65 %) ao alcançado com o derivado acetilado **91**. Overman e colaboradores⁷¹ não tiveram sucesso em tentativas de obter a indolizidinona **111** a partir da ciclização direta do lactamol **110** (adição intramolecular do vinilsilano ao imínio derivado de **110**), mesmo usando ativantes como CF_3COOH , HCO_2H , CH_3SO_2Cl/Et_3N , ou ácidos de Lewis ($SnCl_4$, Et_2AlCl). A acetilação do composto **110** e tratamento com $BF_3 \cdot OEt_2$ resultou na imediata ciclização de **110**, fornecendo **111** como um único isômero, em bons rendimentos (**Esquema 55**).



Condições e reagentes: a) Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , 95 %; b) $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , t.a., 72 %.

Esquema 55: Preparação do composto **111** por Overman e colaboradores.⁷¹

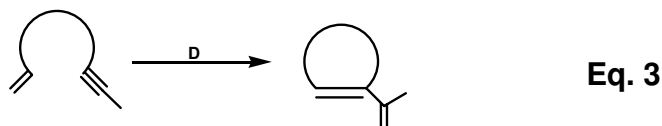
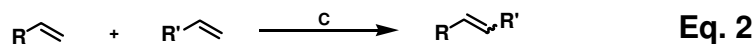
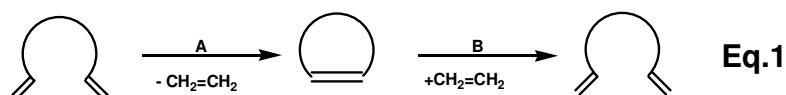
3.4.9-Preparação da Lactama **99**

O composto **98** foi utilizado na preparação da indolizidinona **99**, que é bastante semelhante a indolizidinona **111** preparada por Overman. Para isso **98** foi submetido às condições de metátese de olefinas.^{84, 87}

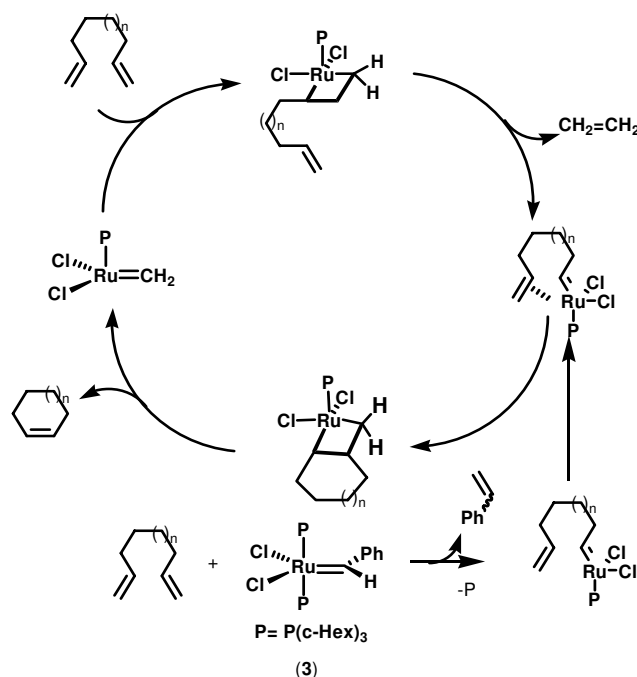
Reações de metátese de olefinas⁸⁸ possuem variantes como, fechamento e abertura de anéis (**Eq. 1**), metátese cruzada (**Eq. 2**) e metátese de eninos (**Eq. 3**).

⁸⁷ a) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8721; b) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Arkivoc* **2003**, 10, 118; c) Salvador, M. B. *Processo FAPESP n° 01/10882-3*; d) Riston, J. R. *Processo FAPESP n° 03/10728-0*.

⁸⁸ a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18; b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012; c) Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75; d) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413; e) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371; f) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036.



Na **Figura 23** é apresentado o ciclo catalítico proposto para a reação de metátese de olefinas.



Mecanismo dissociativo para a reação de metátese de olefinas

Figura 23: Mecanismo dissociativo proposto para reação de metátese de olefinas.

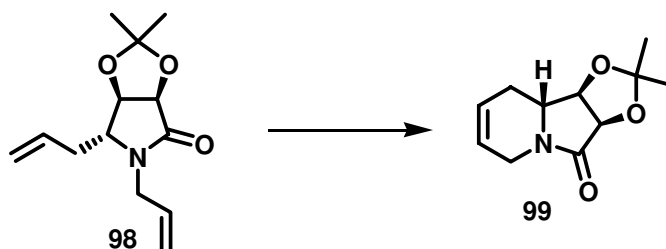
Os mecanismos operantes para essa reação podem ser de dois tipos:

- *Associativo*: assume que um complexo de 18 elétrons é formado. A fosfina não se dissocia do complexo.
- *Dissociativo*: assume que quando a olefina se liga ao centro metálico a fosfina se dissocia do complexo formando um complexo de 16 elétrons.

A adição de 1 equivalente de fosfina (em relação ao catalisador) faz com que a velocidade de reação diminua por um fator de 20 vezes, suportando a

participação de um mecanismo dissociativo. Neste estudo concluiu-se que o mecanismo dissociativo participa em 95 % do processo.⁸⁹

A lactama **98** foi submetida a condições de metátese de olefinas, utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração, fornecendo a indolizidinona **99** em excelente rendimento (97 %) (**Esquema 56**).



Condições e reagentes: $[(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh]$, CH_2Cl_2 , 45-65 °C, 7 h, 97 %.

Esquema 56: Preparação da indolizidina **99**.

Em comparação a **98**, o espectro de RMN de 1H do composto **99** apresentou-se mais simplificado, integrando para 15 hidrogênios (quatro a menos que **99**, em função da perda de etileno). Os sinais em δ 5,83-5,78 e δ 5,77-5,68 são referentes aos hidrogênios olefínicos e os dois dubletos, em δ 4,68 e δ 4,45 (ambos integrando para um hidrogênio e $J = 6,6$ Hz), são referentes aos hidrogênios carbinólicos. Os dois hidrogênios carbinólicos apresentam-se como dubletos, e como já citado anteriormente, devem estar numa relação *trans* com o hidrogênio da fusão de anel não havendo ângulo para que ocorra acoplamento. O espectro de RMN de ^{13}C apresentou um total de 11 sinais, apresentando apenas dois carbonos com deslocamento característico de olefínicos δ 123,7 e δ 123,6.

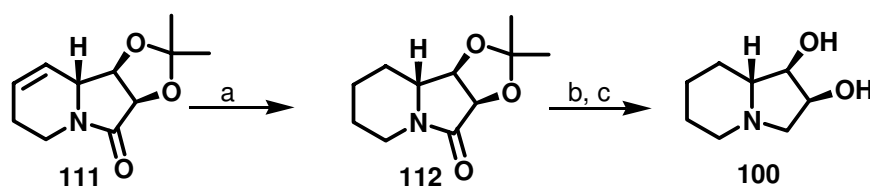
Outro dado marcante do espectro de RMN de 1H é a diferença de deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos vizinhos ao nitrogênio (δ 4,35 e δ 3,59). A desproteção de um dos hidrogênios ($\Delta\delta$ 0,76) pode se atribuída ao efeito anisotrópico do grupo carbonílico. Esse comportamento já havia sido observado anteriormente em nosso laboratório em compostos semelhantes, através de estudos de modelos moleculares e de otimização de geometria por

⁸⁹ Dias, E. L.; Nguyen, S. –B. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887.

método *ab initio* (HF/6-31g(d)), que revelou uma orientação coplanar de um dos hidrogênios e o grupo carbonílico.⁹⁰

3.4.10-Preparação de (1*R*,2*S*,8*aR*)-1,2-Diidroxi-indolizidina (**100**)

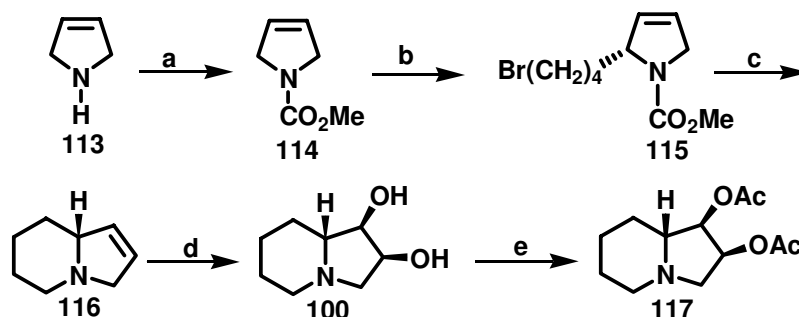
Overman e colaboradores concluíram a síntese da *ent*-2-*epi*-lentiginosina (**100**) a partir do composto **111** utilizando reações de hidrogenação da insaturação, redução da lactama, seguido da clivagem do acetal (**Esquema 57**).



Condições e reagentes: a) H₂, Pd/C 10 %, EtOAc, t.a, 89 %; b) LiAlH₄, Et₂O, refluxo, 3 h, 78 %; c) HCl 2 M, 80 °C, 16 h, 72 %.

Esquema 57: Sequência reacional utilizada por Overman na obtenção de **100**.⁷¹

Colegate e colaboradores⁹¹ já haviam preparado o composto **100**, porém na sua forma racêmica. A abordagem desses pesquisadores envolveu uma reação de α -alquilação da 3-pirrolina na forma protegida (**114**) como uma das etapas chave, como mostrado no **Esquema 58**.



Condições e reagentes: a) ClCO₂Me, EtOH, Na₂CO₃, 2 h, 58 %; b) Br(CH₂)₄Br, LiNⁱPr₂, THF, -70 °C, 70 %; c) i. Me₃SiI; ii. MeOH; iii. Na₂CO₃, 76 %; d) OsO₄; Ac₂O, CHCl₃, 16 h, 73 %.

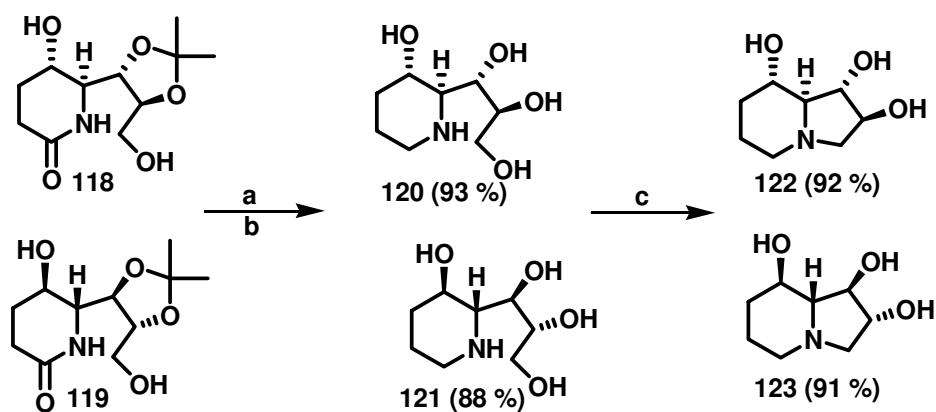
Esquema 58: Preparação do composto **100** por Colegate e colaboradores.⁹¹

⁹⁰ Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Synthesis* **2002**, 87.

⁹¹ Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1984**, 1503.

O sistema deidroindolizidina **116** foi obtido a partir da hidrólise do carbamato **115** e subsequente ciclização. Reação de dihidroxilação do composto **116** forneceu o indolizidinol **100** como uma mistura racêmica.

Através das transformações triviais de grupos funcionais, já apresentadas no **Esquema 50**, procedeu-se a preparação de **100** a partir da indolizidinona **99**. As condições reacionais escolhidas foram as utilizadas por Casiraghi e colaboradores⁹² na síntese da (2,8,8a)-tri-*epi*-swansonina **122** e da 1-*epi*-swansonina **123** (**Esquema 59**), por serem essas mais brandas, os rendimentos superiores e tempos reacionais menores.

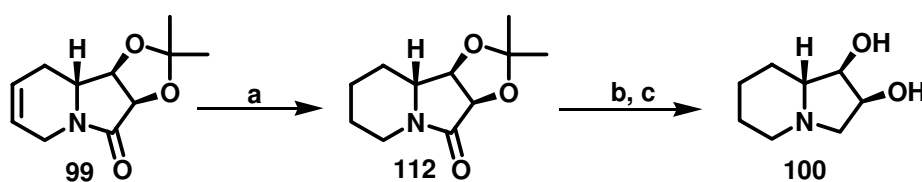


Condições e reagentes: a) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}$, THF, t.a, 30 min.; b) TFA 60 %, t.a, 15 min.; c) Ph_3P , CCl_4 , Et_3N , DMF, t.a, 1 h.

Esquema 59: Preparação das indolizidinas **122** e **123** por Casiraghi e colaboradores.⁹²

Empregando as condições descritas por Casiraghi e colaboradores⁹² a *ent*-2-*epi*-lentiginosina **100** foi preparada em 57 % de rendimento a partir da indolizidina **99**, conforme mostrado no **Esquema 60**.

⁹² Casiraghi, G.; Rassu, G.; Spanu, P.; Pinna, L.; Ulgheri, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3397.



Condições e reagentes: a) H_2 , Pd/C 10 %, EtOAc, t.a, 92 %; b) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, 20 h; c) TFA 60 %, 16 h, 62 %.

Esquema 60: Condições reacionais utilizadas na preparação de **100**.

O composto **112** foi obtido em excelente rendimento através da reação de hidrogenação de **99**. A formação de **112** foi confirmada através das análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C que não mais apresentavam sinais característicos de hidrogênios e carbonos olefínicos, respectivamente. O espectro de massas é concordante com o produto obtido assim como o valor de rotação ótica específica. Na **Tabela 9** está apresentada a comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do produto obtido da reação de hidrogenação de **100** com os da literatura⁷¹ para o composto **112**.

Tabela 9: Comparação dos dados descritos na literatura de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **112** (ambos em CDCl_3 , J em Hz).

$\delta\ ^1\text{H}^{71}$ (500 MHz)	$\delta\ ^1\text{H}$ (300 MHz)	$\delta\ ^{13}\text{C}^{71}$ (125 MHz)	$\delta\ ^{13}\text{C}$ (75 MHz)
4,63 (1H, d, $J=6,6$)	4,62 (1H, d, $J=6,6$)	168,4	168,3
4,35 (1H, d, $J=6,6$)	4,34 (1H, d, $J=6,6$)	112,6	112,5
4,17 (1H, dd, $J=13,2$ e 5,0)	4,16 (1H, dd, $J=13,2$ e 4,8)	77,4	77,4
3,46 (1H, dd, $J=12,5$ e 3,0)	3,46 (1H, dd, $J=12,5$ e 2,8)	77,3	77,4
2,71 (1H, td, $J=13,0$ e 3,4)	2,70 (1H, td, $J=12,9$ e 3,3)	62,1	62,2
2,00-1,91 (2H, m)	1,99-1,90 (2H, m)	40,4	40,5
1,68 (1H, dl, $J=13,3$)	1,67 (1H, dl, $J=13,2$)	30,7	30,9
1,56-1,25 (2H, m)	1,51 (1H, dt, $J=13,2$ e 3,3)	26,7	26,8
1,44 (3H, s)	1,43 (3H, s)	25,3	25,5
1,37 (3H, s)	1,36 (3H, s)	24,5	24,7
	1,33-1,24 (1H, m)		
1,08 (1H, qd, $J=12,8$ e 3,5)	1,07 (1H, qd, $J=12,7$ e 3,7)	23,7	23,9

Além da similaridade dos dados espectroscópicos apresentados na tabela acima, também dados de espectrometria de massas (calculado: 211,12089; obtido: 211,12051) e ponto de fusão (107,5-109,4 °C) estão concordantes com os descritos na literatura (107-108 °C) para o composto **112**.

Em seguida o composto **112**, foi submetido à redução da lactama, que foi realizada utilizando o complexo $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, seguido da reação de clivagem do acetal com solução aquosa de ácido trifluoroacético 60 %, tendo sido alcançado um rendimento de 62 % para as duas etapas (**Esquema 60**).

A redução da lactama e clivagem do acetonídeo foram evidenciadas através de análises espectroscópicas, como infravermelho e ressonância magnética nuclear. No espectro de infravermelho não se observa banda de estiramento para carbonila e no espectro de RMN de ^{13}C há sinais de oito carbonos, e ausência de sinais referentes à carbonila e ao acetonídeo. Com auxílio do DEPT, cinco carbonos metilênicos são identificados. Estas informações estão de acordo com a perda de três carbonos do acetonídeo e da redução da lactama.

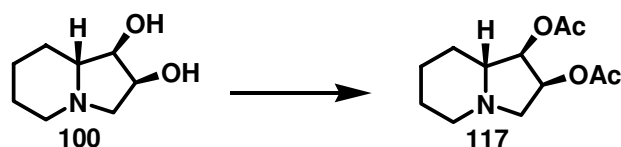
Era esperado que a comparação dos dados espectroscópicos do produto de redução da lactama e clivagem do acetal fosse concordante com os obtidos por Overman e colaboradores⁷¹ para **100**. Porém os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C não se apresentaram concordantes com os descritos na literatura. Na **Tabela 10** é apresentada a comparação dos dados de RMN de ^{13}C com os da literatura.⁷¹

Tabela 10: Comparação dos dados de RMN de C^{13} de **100** com os da literatura.⁷¹

100 ⁷¹ (125 MHz, CDCl_3)	100 (75 MHz, CDCl_3)
74,4	73,2
67,7	67,3
66,9	66,7
61,5	59,9
52,8	52,7
28,2	26,5
24,7	23,5
23,5	22,7

Dados de espectrometria de massas e de rotação ótica específica estão de acordo com o descrito na literatura para **100**. Assim sendo, é possível que o mesmo problema observado para a rosmarinicina (**37**),⁵³ e já descrito anteriormente, esteja ocorrendo com o composto **100**.

Overman e col. ainda realizaram a acetilação de **100** e verificaram a concordância entre os dados de RMN obtidos para o produto acetilado com os já descritos na literatura para a forma racêmica. Diante disso decidiu-se realizar a acetilação da indolizidina **100** e comparar com a literatura, **Esquema 61**. Na forma acetilada problemas que poderiam estar ocorrendo como a formação de hidratos e interações de hidrogênio entre as hidroxilas livres seriam suprimidos.

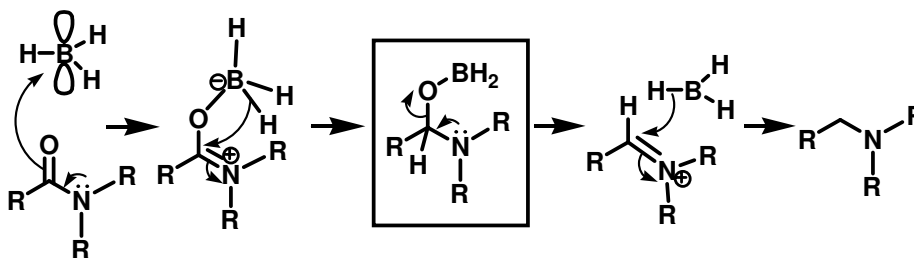


Condições e reagentes: Ac₂O, piridina, CH₂Cl₂, t.a, 20 h, 78 %.

Esquema 61: Acetilação do composto **100**.

O produto acetilado **117** foi obtido em 78 % de rendimento e dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C são concordantes com os da literatura (**Tabela 11**). Além disso, o valor de rotação ótica específica [+66 (CHCl₃, c 0,3)] está de acordo com o publicado por Overman [+70,4 (CHCl₃, c 0,26)].

O tratamento redutivo de **112** com o complexo BH₃.SMe₂ (ácido de Lewis), envolve a coordenação da borana, através do orbital *p* vazio do boro, no oxigênio da carbonila (base de Lewis), que acontece com a formação de um íon imínio que sofre redução através da transferência de hidreto do boro aniônico para o carbono eletrofílico da lactama. A redução do imínio resulta da transferência de mais um hidreto da borana (**Esquema 62**).



Esquema 62: Mecanismo de redução de lactamas por BH₃.DMS.

Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **117** com os da literatura⁹¹ (ambos em CDCl_3 , J em Hz).

δ ^1H de 117 (300 MHz)	δ ^1H Lit. (90 MHz)	δ ^{13}C de 117 (125 MHz)	δ ^{13}C Lit. (20 MHz)
5,20 (1H, ddd, J = 5,5; 7,0; 8,5)	5,22 (1H, ddd, J = 5,0; 6,9; 8,2)	169,9	170,1
4,72 (1H, dd, J = 7,5; 9,0)	4,74 (1H, dd, J = 8,2; 8,2)	74,8	75,3
3,55 (1H, dd, J = 7,0; 10,0)	3,58 (1H, dd, J = 6,9; 10)	68,2	68,6
3,00 (1H, dl, J = 11,0)	3,02 (1H, dl, J = 10)	64,9	65,2
2,04 (3H, s)	2,06 (3H, s)	59,3	59,6
2,02 (3H, s)	2,04 (3H, s)	52,6	52,8
2,24 (1H, dd, J = 5,7; 10,5)	2,50-1,09 (9H, m sobrepostos)	28,4	28,8
2,19-1,18 (8H, m sobrepostos)		24,9	25,2
		23,5	23,7
		20,6	20,7
		20,5	20,5

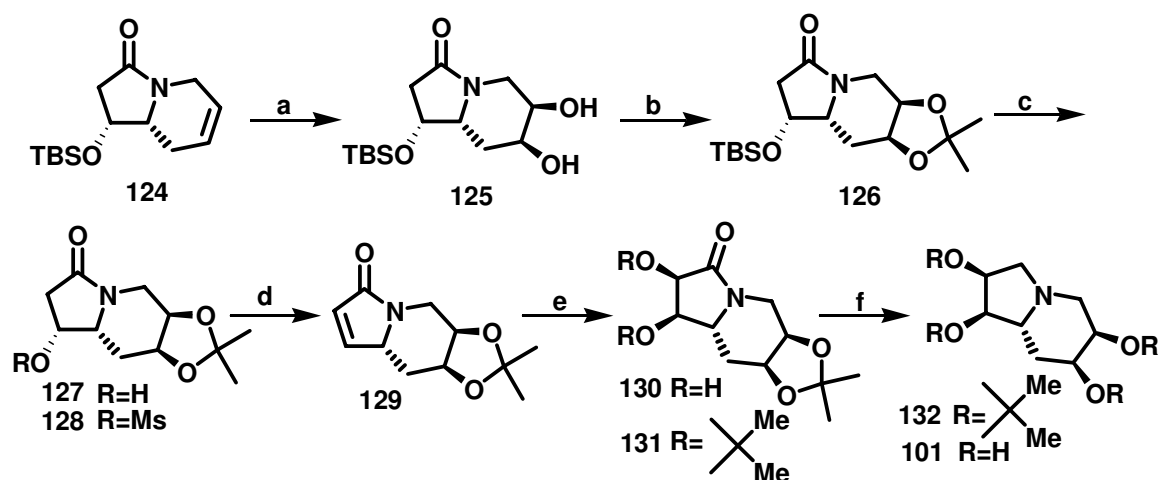
O enantiômero do composto **100** (*ent*-**100**), também sintetizado por Overman, foi isolado pela primeira vez do fungo *Rhizoctonia legumicola*, o qual também produz a swansonina (**23**).

Overman e col. sintetizaram a *ent*-2-*epi*-lentiginosina **100** em 7 etapas com rendimento de 26 % a partir do lactona **77**. A metodologia aqui descrita possibilitou a obtenção do composto **100**, também em 6 etapas, e com rendimento global de 27 % a partir da mesma lactona.

3.4.11-Preparação de (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*,8*aR*)-1,2,6,7-Tetraidroxi-indolizidina (**101**)

Na literatura é possível encontrar o uso bastante difundido das reações de diidroxilação, tanto na versão racêmica quanto assimétrica, em etapas de preparação de alcalóides indolizidínicos poliidroxilados.^{93b}

Steckhan e colaboradores^{93b} prepararam o composto **101** a partir **124** em 4 etapas, utilizando reações de diidroxilação, proteção do diol formado, redução da lactama e clivagem de acetal (**Esquema 63**).



Condições e reagentes: a) $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, NMO, 91 %; b) 2,2-dimetoxipropano, PPTS, 86 %; c) i. TBAF, THF; ii. MsCl, Et_3N , 91 %; d) DBU, THF, 0 °C, 72 %; e) i. $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, NMO, 70 %; ii. 2,2-dimetoxipropano, PPTS, 86 %; f) i. $BH_3 \cdot DMS$, THF, 0 °C-t.a, 91 %; ii. *p*-TsOH, MeOH, quantitativo.

Esquema 63: Seqüência reacional utilizada na preparação de **101**.^{93b}

Os autores descrevem que a reação de diidroxilação ocorreu pela face convexa, estericamente menos impedida do composto bicíclico, e a estereoquímica foi confirmada por difração de raio-X. A atribuição da

⁹³ a) Vicente, J.; Arrayás, R. G.; Cañada, J.; Carretero, J. C. *Synlett* **2000**, 53; b) Lennartz, M.; Steckhan, E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 675; c) Pyne, S. G.; Lindsay, K. B.; Tang, M. *Synlett* **2002**, 731; d) Pyne, S. G.; Lindsay, K. B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7774; e) Zhang, H. X.; Xia, P.; Zhou, W.S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2015; f) Davis, A. D.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3139; g) Chaudhari, V. D.; Ajish Kumar, K. S.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8363; h) Chevallier, F.; Le Grogne, E.; Beaudet, I.; Fliegel, F.; Evain, M.; Quintard, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3128; i) Para revisão recente sobre indolizidinas ver referências 18f e 18g.

estereoquímica da configuração relativa do produto bis-hidroxilado **130** foi determinada a partir das constantes de acoplamento observadas para o derivado **131**. Nenhum acoplamento foi observado entre os hidrogênios H-1 e H-8a, indicando a relação *trans* entre eles.

Segundo Steckhan e colaboradores^{93b} a seletividade facial na reação de osmilação de **129** pode ser racionalizada em termos de interações 1,2- e 1,3-diaxiais. Na conformação mais estável há o hidrogênio alílico H-8a orientado axialmente, mas também há um hidrogênio H-8 axial projetando para a face oposta, assim o reagente oxidante se aproxima da dupla de modo a evitar interações estéricas 1,3- com o hidrogênio H-8 (**Figura 24**).

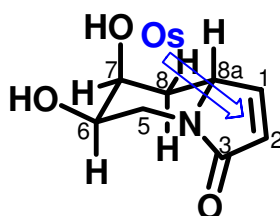
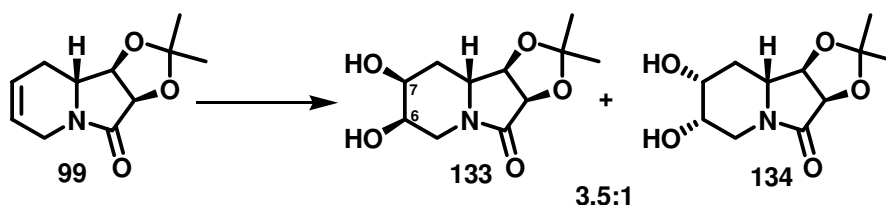


Figura 24: Diidroxilação de **129** ocorre pela face β .

Diante desse precedente foi dado início aos estudos de diidroxilação do composto **99** usando, primeiramente, tetróxido de ósmio. A reação de oxidação da insaturação resultou numa mistura de diastereoisômeros de proporção 3.5:1 (**Esquema 64**), que foram separados através de coluna cromatográfica de sílica gel e o isômero majoritário identificado por meio de técnicas espectroscópicas.



Condições e reagentes: OsO₄, NMO, H₂O/acetona (1:1,5), 18 h, 57 % de **133**.

Esquema 64: Reação de diidroxilação de **99** com tetróxido de ósmio.

Analisando o espectro de RMN de ¹H do isômero majoritário, observa-se o desaparecimento de dois hidrogênios olefínicos, em δ 5,83-5,78 e δ 5,77-5,68 ppm, e o surgimento dos sinais adicionais em δ 4,05 e δ 3,46 que foram atribuídos, de

forma inequívoca, através de experimentos de COSY e HETCOR, aos hidrogênios carbinólicos H-6 e H-7. No espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ os sinais adicionais em 68,8 (CH) e 68,7 (CH) podem ser atribuídos aos carbonos carbinólicos C-6 e C-7. A análise dos espectros de ^1H , COSY, ^{13}C , DEPT e HETCOR permitiu a atribuição completa dos deslocamentos químicos para o produto majoritário da reação de dihidroxilação (**Tabela 12**).

Tabela 12: Atribuições dos deslocamentos químicos para o isômero majoritário **133** obtido da reação de dihidroxilação do composto **99**.

n° H/C	δ C (75 MHz, CD_3OD)	δ H (300 MHz, CD_3OD)
1	79,3	4,71
2	78,2	4,44
3	171,5 (C=O)	-
5	41,7	3,92 e 2,99
6	68,8*	3,46
7	68,7*	4,05
8	36,5	2,09 e 1,49
8a	57,5	3,85
9	113,7 (C_0)	-
10	27,3	1,39
11	25,8	1,36

*Sinais podem estar trocados

No espectro de IV a presença da banda de estiramento em 3342 cm^{-1} confirma a formação do diol. Uma outra característica importante do espectro de IV é a forma dessa banda, que se apresenta como que desdobrada (3352 e 3252 cm^{-1}) sugerindo que pode estar havendo ligação de hidrogênio tanto intra quanto intermolecular.

A atribuição da estereoquímica da configuração relativa do produto hidroxilado majoritário foi feita através experimentos de nOe diferencial. A análise dos espectros de experimentos de nOe diferencial mostrou um incremento de 2,24 % no hidrogênio em δ 2,09 quando o hidrogênio de fusão de anel em δ 3,85 (de

configuração conhecida) foi irradiado, e assim é possível inferir que esses dois hidrogênios estão em uma relação *cis* (hidrogênio em 2,09 ppm na posição equatorial-H-8_{eq}). Procedeu-se então com a irradiação do H-8 da posição axial com deslocamento químico de 1,49 ppm. A irradiação desse sinal permitiu tirar informações conclusivas sobre a estereoquímica do produto majoritário obtido da reação de dihidroxilação, haja vista que a irradiação desse hidrogênio resultou em um incremento de 1,6 % e 2,1 % nos hidrogênios carbinólicos H-6 e H-7, respectivamente. Daí a conclusão que H-6, H-7 e H-8_{ax} encontram-se numa relação *cis* (**Figura 25**).

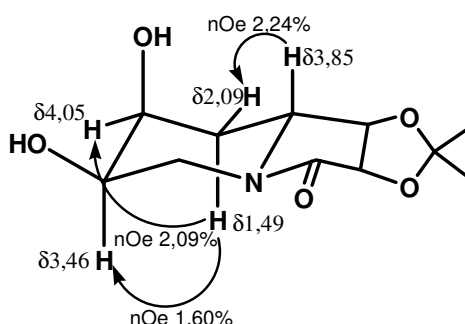


Figura 25: Dados de nOe para o composto majoritário **133**.

Os dados de nOe foram conclusivos para que a configuração dos centros estereogênicos formados fossem estabelecidos e assim inferir que a face β da olefina **99** foi dihidroxilada preferencialmente.

Desse modo, concluiu-se que os centros estereogênicos do isômero majoritário **133** apresentam a mesma estereoquímica do composto **130** (**Esquema 63**).

Shibasaki e colaboradores⁹⁴ propuseram o modelo de estado de transição mostrado na **Figura 26** para explicar a preferência facial da reação de dihidroxilação de **135** com tetróxido de ósmio. Eles propõem que a conformação do substrato deve ser considerada, e que no estado de transição a estabilização pela interação $\sigma^*-\sigma_{\text{CHa}}$ é ótima, o que leva ao ataque do eletrófilo pela face α do substrato. Assim, o que estaria favorecendo o ataque pela face α é interação estabilizante $\sigma^*-\sigma_{\text{CHa}}$.

⁹⁴ Seiji, N.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 398.

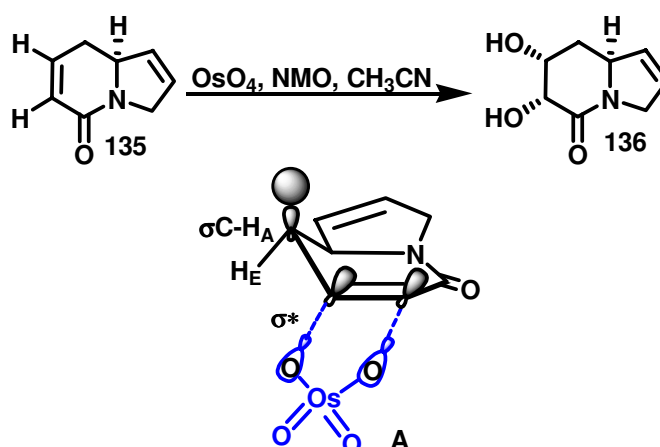


Figura 26: Modelo proposto por Shibasaki e col. para explicar a seletividade facial na obtenção de **136**.

Em analogia ao modelo proposto por Shibasaki e colaboradores,⁹⁴ pode-se explicar a seletividade facial obtida na reação de dihidroxilação de **99** através do modelo de estado de transição **B** análogo a **A**, sendo que nesse caso há duas possibilidades de interações σ^* - σ_{CH_A} (**Figura 27**).

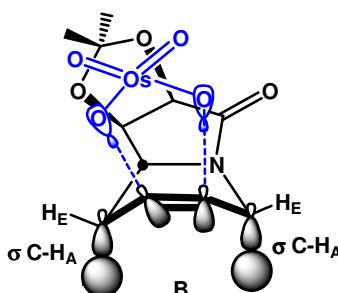


Figura 27: Modelo proposto para explicar a seletividade facial na dihidroxilação de **99**.

Um cálculo de minimização de energia conformacional (MM2) forneceu a estrutura mostrada na **Figura 28** como sendo a de menor energia.

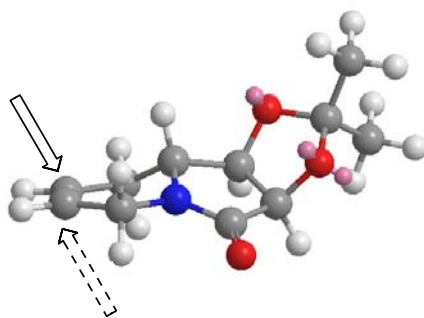
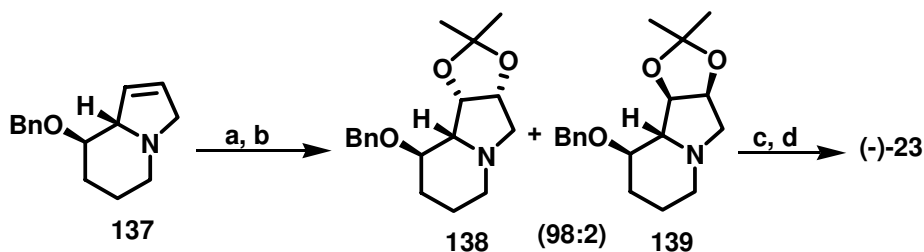


Figura 28: Representação da conformação de menor energia para o composto **99**.

Na figura acima é possível observar que tanto a face α quanto a β não possuem diferença significativa de impedimento estérico. Sendo assim, é provável, que na reação de dihidroxilação a preferência facial esteja sendo mais influenciada por efeitos eletrônicos do que estéreos.

Reações de dihidroxilação catalítica e assimétrica têm sido utilizadas na preparação de importantes indolizidinas, como a swainsonina (**23**). Pyne e Lindsay^{93d} utilizaram a reação de dihidroxilação catalítica e assimétrica como uma das etapas para obtenção da swainsonina (**23**) (**Esquema 65**).



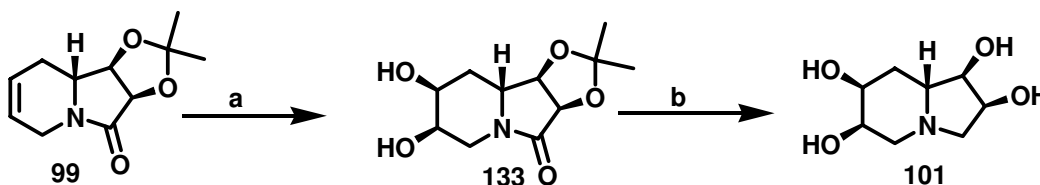
Condições e reagentes: a) AD-mix- α , MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 0°C , 6 dias; b) 2,2-dimetoxipropano, $p\text{-TsOH}$, 3 h, t.a, 49 %; c) PdCl_2 , H_2 , MeOH , t.a, 1 h, 100 %; d) HCl 2 M, THF, t.a, 20 h, resina de troca iônica, 94 %.

Esquema 65: Seqüência reacional utilizada por Pyne e col. na preparação da (-)-swainsonina (**23**).^{93d}

Baseado na preferência facial já obtida na reação de dihidroxilação com tetróxido de ósmio, e baseado no trabalho mostrado no **Esquema 65** decidiu-se utilizar o reagente de dihidroxilação assimétrica de Sharpless, na expectativa de obter melhor excesso diastereoisomérico. O AD-mix- β foi escolhido em função do

modelo de aproximação, o qual descreve que a aproximação ocorre preferencialmente pela face β , formando o produto β dihidroxilado. Para a formação de **134**, com a utilização de AD-mix- α , a aproximação do reagente ocorreria pela face α da olefina.

A utilização de AD-mix- β na reação de dihidroxilação de **99** forneceu o produto de dihidroxilação como único diastereoisômero e em bom rendimento (**Esquema 66**). A comparação dos dados espectroscópicos e ponto de fusão se mostraram idênticos ao do produto majoritário obtido na reação de dihidroxilação com tetróxido de ósmio.



Condições e reagentes: a) AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1,5), 0 °C, 5 dias, 79 %; b) i. $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$, THF, 20 h; ii. TFA 60 %, 18 h, 85 %.

Esquema 66: Preparação da tetraidroxi-indolizidina **101**.

Após a preparação do composto **133**, que foi obtido diastereosseletivamente e em bom rendimento, prosseguiu-se no sentido de obter o composto **101** utilizando as mesmas condições reacionais utilizadas por Steckhan.^{93b}

O composto **101** foi obtido em 85 % de rendimento a partir de **133**. A redução da lactama pôde ser evidenciada através das análises dos espectros de RMN de ^{13}C e de IV, nos quais não se observa os sinais característicos de carbonila em 171,5 ppm e 1675 cm^{-1} , respectivamente. A clivagem do acetal foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$. No primeiro não há sinais referentes as duas metilas do acetal, e no segundo, além da ausência das metilas, também não são observados os sinais da carbonila e do carbono C_o do acetal. Além disso, no DEPT há um sinal de carbono metilênico adicional.

Na **Tabela 13** é apresentada a comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o tetrol **101** com os da literatura.^{93b}

Tabela 13: Comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **101** com os da literatura (ambos em CD_3OD , J em Hz).

$\delta^1\text{H}^{93b}$ (400 MHz)	^1H (300 MHz)	$^{13}\text{C}^{93b}$ (100 MHz)	$\delta^{13}\text{C}$ (75 MHz)
4,03 (1H, td, $J=6,9$ e 5,2)	4,12 (1H, td, $J=6,9$ e 5,4)	75,7	75,8
3,89 (1H, q, $J=3,0$ Hz)	3,99 (1H, q, $J=3,0$)	70,0	70,3
3,57 (1H, ddd, $J=10,6$; 4,9 e 3,0z)	3,66 (1H, ddd, $J=10,8$; 5,1 e 3,0)	68,9	68,9
3,38 (1H, dd, $J=8,6$ e 7,1 Hz)	3,46 (1H, dd, $J=8,7$ e 6,9)	68,4	68,6
3,29 dd (1H, dd, $J=10,1$ e 6,9)	3,38 (1H, dd, $J=9,9$ e 6,9)	62,1	62,3
2,73 (1H, dd, $J=10,3$ e 4,9)	2,81 (1H, dd, $J=10,0$ e 5,1)	61,7	61,7
2,26-2,36 (2H, m)	2,33-2,43 (2H, m)	54,0	54,1
2,15 (1H, dd, $J=10,1$ e 5,2)	2,21 (1H, dd, $J=10,0$ e 5,1)	34,7	35,1
2,04 (1H, dt, $J=13,5$ e 3,0)	2,14 (1H, dt, $J=13,8$ e 3,3)		
1,30 (1H, ddd, $J=13,8$; 11,6 e 2,5)	1,39 (1H, ddd, $J=12,6$; 11,2 e 2,7);		

Os espectros de RMN do composto **101** também apresentam variações de deslocamento químico, em função de suas características funcionais. Em uma das reações de obtenção de **101** a partir de **133** a mistura reacional foi dividida em duas frações e estas foram purificadas de dois modos diferentes: coluna de troca iônica e em coluna cromatográfica de sílica gel, e os espectros de RMN de ^1H do composto **101** obtido pelos dois métodos de separação estão apresentados na **Figura 29A** e **Figura 29B**, respectivamente.

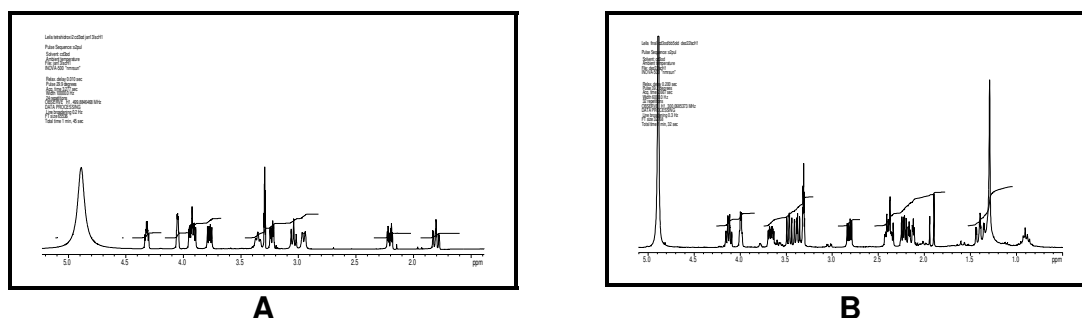


Figura 29: **A)** Espectro de RMN de ^1H do composto **101** purificado em coluna de troca iônica (CD_3OD , 500 MHz); **B)** Espectro de RMN de ^1H do composto **101** purificado em coluna de sílica gel (CD_3OD , 300 MHz).

A diferença apresentada nos espectros vem a somar com os dados já discutidos anteriormente sobre as possibilidades de variações nos espectros de RMN de alcalóides poliidroxilados, como os discutidos nesse trabalho.

Tendo obtido bons resultados na reação de dihidroxilação com AD-mix- β , decidiu-se testar a dihidroxilação com AD-mix- α , mas nesse caso foi obtida uma mistura de diastereoisômero que foi por RMN de ^1H apresentou-se numa proporção de (2:1). Sendo assim, estudos com AD-mix- α foram interrompidos.

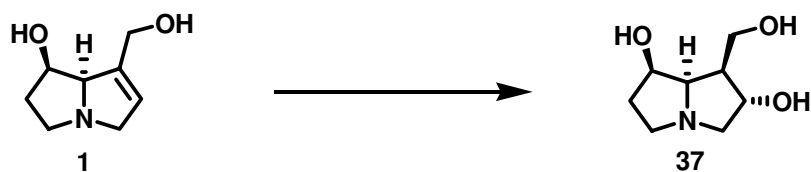
O composto **99** reage com tetróxido de ósmio preferencialmente pela β , daí pode-se inferir que o substrato reage preferencialmente pela face β . A utilização de AD-mix- β leva ao β -diol, reforçando a seleção da face β , e nesse caso a formação de um *par casado* leva a obtenção de um único diastereoisômero. O AD-mix- α reage preferencialmente com alcenos levando ao produto α -dihidroxilado. O composto **99** possui seletividade β frente ao reagente de dihidroxilação, assim quando o AD-mix- α é utilizado tem-se a formação de *par não-casado*, o que reflete na baixa diastereosseletividade observada quando esse reagente é utilizado.

Steckhan e colaboradores^{93b} sintetizaram a indolizidina hidroxilada **101** em 12 etapas e com rendimento global de 11 %. Em nosso trabalho o composto **101** foi preparado satisfatoriamente em 6 etapas e 31 % de rendimento a partir da lactona **77**.

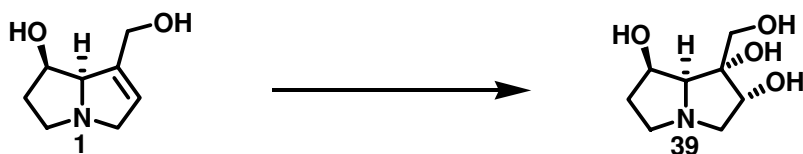
4-Conclusões

A retronecina (**1**) apresentou-se como matéria prima versátil para obtenção de outros sistemas pirrolizidínicos, podendo ser funcionalizada de modos variados:

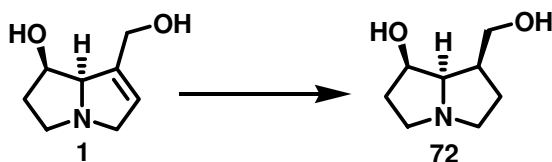
1) Reação de epoxidação estereosseletiva de **1**, seguida de abertura com níquel de Raney, forneceu o triol **37** em 15 % de rendimento.



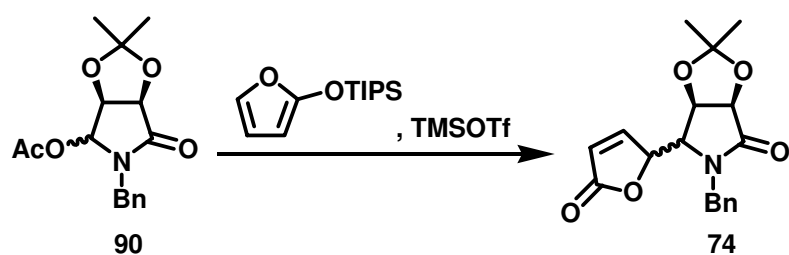
2) Através da reação de dihidroxilação de **1** o tetrol **39** foi obtido em 70 % de rendimento.



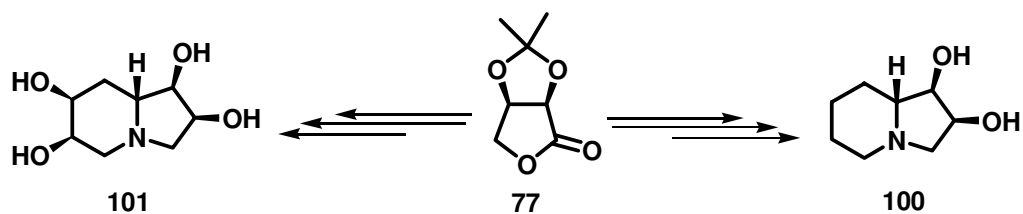
3) Reação de hidrogenação da retronecina (**1**) forneceu a platinecina (**72**) em 86 % de rendimento.



A reação de adição de sililoxifurano ao precursor de imínio **90** ocorreu em 54 % de rendimento e na proporção diastereoisomérica de 1:1, quando TMSOTf foi utilizado como ácido de Lewis. O rendimento e a diastereosseletividade dessa reação não se apresentaram promissores para obtenção de sistemas indolizidínicos.



Através de reações de alilação estereosseletiva do precursor de imínio **91**, seguido de reação de metátese de olefinas, os compostos indolizidínicos **100** e **101** foram preparados em 6 etapas em 27 e 31 % de rendimento, respectivamente, a partir da lactona **77**.



5-Parte Experimental

5.1-Considerações Gerais

Todos os reagentes e solventes comerciais, foram utilizados sem prévia purificação, exceto quando as reações os requeriam purificados. Nas reações que exigiam condições especiais, como solventes tratados e atmosfera inerte, essas foram obedecidas.

O acompanhamento reacional foi feito por cromatografia em camada delgada (CCD, Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄ e Polygram[®] ALOX N/UV₂₅₄) e por cromatografia gasosa em um aparelho HP 5890, com coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,53 mm x 1,3 µm) nas seguintes condições: $T_{\text{injetor}} = 250^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{detector}} = 280^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{coluna}} = 100^{\circ}\text{C}$ (1min.); velocidade de aquecimento = $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$; $T_{\text{final}} = 250^{\circ}\text{C}$ (20 min.). O gás de arraste utilizado é nitrogênio ultra-puro e o detector FID.

As análises de CG-EM foram realizadas em cromatógrafo Hp 5890 acoplado a um espectrômetro de massas Hp 5970 MSD.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um aparelho Autospec-Micromass-EBR ou Q-ToF Ultima API-Micromass.

Os produtos reacionais foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel da Aldrich (70-230 mesh) e alumina básica da Merck (70-230 mesh). As eluições foram feitas com solventes orgânicos combinados em ordem crescente de polaridade.

Os espectros de absorção na região do IV foram registrados no espectrofotômetro Nicolet Impact 410, com frequências de absorção expressas em cm^{-1} . Os espectros foram obtidos em cela de NaCl ou pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram adquiridos nos espectrofotômetros Bruker AC-300p (300 MHz, 7.0 Tesla), Varian Gemini 300 (300 MHz, 7.0 Tesla) e Varian Inova 500 (500 MHz, 11.7 Tesla). Os solventes deuterados utilizados foram CD_3OD e D_2O (Aldrich), CDCl_3 (Isotec), ambos tendo como padrão interno TMS ($\delta = 0,0$ ppm), com exceção da água deuterada. Os

deslocamentos químicos (δ) expressos em parte por milhão (δ ppm) e as multiplicidades de modo usual (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto, m, multiplete....).

Os pontos de fusão (PF) foram obtidos em um aparelho Electrothermal 9100 e os valores não foram corrigidos.

Os valores de rotação ótica específica foram obtidos em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss/Jena) usando uma cela de quartzo e lâmpada de mercúrio ($\lambda = 546$ nm).

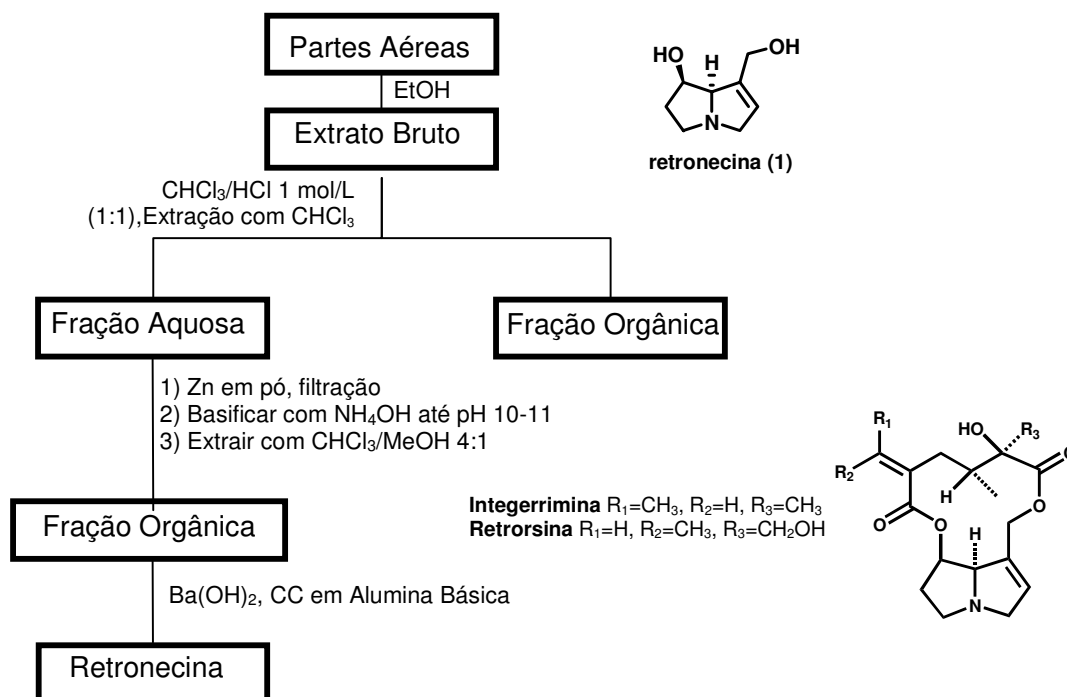
5.2-Obtenção da retronecina (1)

5.2.1-Coleta e Extração

A espécie vegetal *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) foi coletada na Serra de Extrema (Minas Gerais), no dia 02/12/2001.

As partes aéreas (folhas, flores e pequenos caules) (994,70 g), sem prévia secagem, foram triturados com etanol (8 L) em um liquidificador comum, e submetidas a sucessivas extrações: maceração por 21 dias (primeira maceração), 10 dias (segunda maceração) e 7 dias (terceira maceração). Após a evaporação do solvente obteve-se 72,00 g do extrato etanólico bruto.

A fração etanólica foi dissolvida em 500 mL de uma mistura 1:1 de CHCl_3/HCl 1 Mol/L. Essa solução ácida foi extraída com clorofórmio (4 x 500 mL), obtendo-se assim duas frações (fração orgânica e fração aquosa ácida). A fração orgânica foi descartada e a fração aquosa ácida foi submetida a um tratamento com zinco em pó (agitação por 3 horas, seguido de filtração). Após esse procedimento a fração aquosa foi basificada com NH_4OH (pH=11), e extraída repetidas vezes com uma mistura de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4:1 (4 x 350 mL). A fração orgânica foi então seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado, obtendo-se a fração alcaloidal, como uma mistura dos alcalóides integerrimina (**41**) e retrorsina (**42**) (15,48 g), **Esquema 67**.



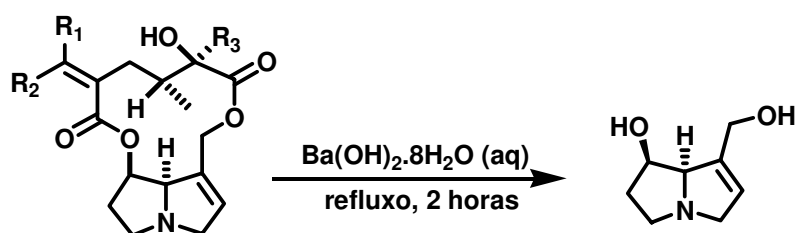
Esquema 67: Esquema de obtenção da retronecina (1) a partir da mistura de ácidos nécicos (41) e (42).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm), J (Hz): 0,82 (d, J = 6,3); 0,87 (d, J = 6,9); 1,32 (s); 1,74 (d, J = 7,5); 1,80 (dd, J = 5,7; 1,7); 2,00-2,60 (m); 3,22 (q, J = 8,6); 3,38 (dd, J = 15,0; 5,6); 3,63 (s); 3,89 (d, J = 14,7); 4,17 (dd, J = 12,0; 5,8); 4,31 (sl); 4,87 (s); 5,03 (m); 5,37 (d, J = 11,7); 5,47 (d, J = 11,7); 5,75 (qd, J = 9,0; 1,5); 6,19 (sl); 6,47 (q, J = 6,9).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 11,7 (CH₃); 11,9 (CH₃); 14,4 (CH₃); 15,2 (CH₃); 25,5 (CH₃); 30,6 (CH₂); 34,6 (CH₂); 35,6 (CH₂); 37,1 (CH); 39,1 (CH₂); 41,0 (CH); 53,9 (CH₂); 54,0 (CH₂); 60,7 (CH₂); 63,4 (CH₂); 63,7 (CH₂); 68,0 (CH₂); 76,3 (CH); 76,7 (CH); 77,9 (CH); 78,0 (CH); 78,4 (CH); 82,7 (C); 133,5 (C); 134,2 (C); 135,0 (C); 135,4 (C); 136,0 (CH); 136,2 (CH); 136,3 (CH); 168,7 (C=O); 170,4 (C=O); 175,9 (C=O); 178,0 (C=O).

CG-MS: t_r = 4.436 min. e m/z = 387; t_r = 4.628 min. e m/z = 398; t_r = 20.129 min e m/z = 336; e t_r = 21.295 e m/z = 336.

5.2.2-Hidrólise da Fração Alcaloidal



A fração alcaloidal (alcalóides totais) foi submetida à hidrólise básica. À essa fração (15,48 g) foi adicionada uma solução aquosa de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (500 mg da fração alcaloidal – 600 mg de base). Essa mistura foi mantida em refluxo por 2 horas. Em seguida o hidróxido de bário foi precipitado com CO_2 (gelo seco), e a solução resultante foi filtrada e evaporada. A fração hidrolisada (um sólido amarelo) foi submetida a coluna cromatográfica em Alumina Básica ($\phi = 8$ cm, $h = 13$ cm), sendo utilizado uma combinação de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 30:1, 30:2, 30:3 e 30:4 e $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 42,5:7,5:1. Foram coletadas um total de 80 frações. A retronecina foi eluída com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 42,5:7,5:1, obtendo-se 3,00 g desta base.

Aspecto Físico: Sólido amarelo claro.

P.F.: 117,1-118,6 °C (P.F. literatura 121-122°C).³⁴

IV_v_{max} cm⁻¹ (KBr): 3377, 2929, 2850, 1439, 1334, 1196, 1128, 1103, 1028, 997.

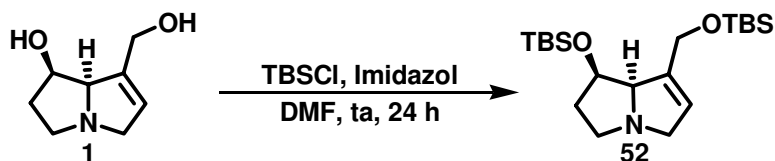
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 5,69 (1H, sl); 4,32-4,28 (3H, m); 4,17 (1H, sl); 4,08 (1H, ddl, *J* = 11,7; 1,2); 3,84 (1H, ddl, *J* = 15,9; 2,1); 3,41 (1H, ddl, *J* = 15,3; 5,2); 3,24 (1H, m); 2,78-2,69 (1H, m); 2,02-1,85 (2H, m).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 137,4 (C₀); 127,3 (CH); 79,4 (CH); 71,0 (CH); 61,9 (CH₂); 58,8 (CH₂); 54,2 (CH₂); 35,4 (CH₂).

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 155,09463 Obtido: 155,09681.

[α]_D = +45 (EtOH, *c* 0,3); Lit. = +51,3 (EtOH, *c* 0,3).³⁴

5.3-Preparação do éter de silício da retronecina 52



Em um balão contendo a retronecina (**1**) (0,65 mmol, 100 mg), o TBSCl (1,69 mmol, 255 mg) e o imidazol (3,38 mmol, 230 mg), adicionou-se DMF (apenas o suficiente para agitação). A reação foi deixada a t.a por 24 horas. Em seguida a mistura reacional foi diluída com éter etílico e transferida para um funil de extração e lavada com uma solução saturada de NaCl e água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo marrom, que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, eluída com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5 %, fornecendo o composto **52** em 74 % de rendimento.

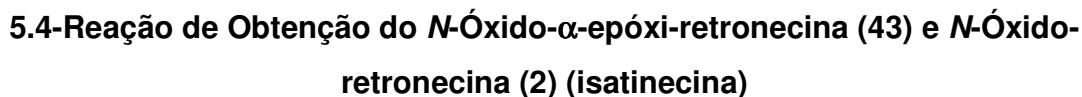
Aspecto Físico: Óleo amarelo claro.

$\text{IV}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 2954, 2929, 2857, 1471, 1389, 1361, 1255, 1120, 929, 838.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,58 (1H, d, $J = 1,5$); 4,49 (1H, sl); 4,37 (1H, dl, $J = 1,8$); 4,24 (1H, s); 4,21 (1H, s); 4,14 (1H, dd, $J = 13; 2,5$); 3,70-3,65 (1H, m); 3,45-3,42 (1H, m); 2,93-2,84 (1H, m); 2,13-2,01 (1H, m); 1,96 (1H, dd, $J = 13,2; 6$); 0,88 (9H, s); 0,83 (9H, s); 0,075 (3H, d, $J = 4,8$); 0,059 (3H, s); 0,048 (6H, s).

RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 138,7 (C_o); 120,1 (CH); 77,8 (CH); 71,1 (CH); 61,9 (CH_2); 59,9 (CH_2); 53,6 (CH_2); 36,5 (CH_2); 25,7 (CH_3); 25,5 (CH_3); 18,2 (C); 17,7 (C); 18,1 (CH_3); 17,7 (CH_3); -4,3 (CH_3); -4,3 (CH_3); -5,4 (CH_3); -5,4 (CH_3); -5,5 (CH_3).

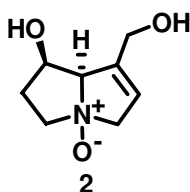
EMAR: $[\text{M}+\text{H}]$, Calculado: 384,2754 Obtido: 384,2835



RMN de ^{13}C /DEPT (125 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 90,9 (CH); 74,8 (CH_2); 74,5 (CH_2); 67,3 (C_o); 60,7 (CH); 60,6 (CH_2); 59,0 (CH); 35,9 (CH_2).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 187,0845 Obtido: 187,0765.

$[\alpha]_\text{D}$ = -26 (EtOH, c 1,0). Lit. = -24 (EtOH, c 1,0).³⁷



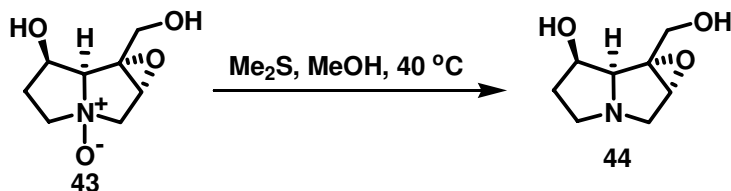
Aspecto Físico: Óleo marrom.

IV_{vmax} cm^{-1} (filme): 3191; 1650; 1560; 1458; 1376; 1198; 1133; 1034; 1009; 944; 832.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$), δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,64 (1H, d, J = 1,5); 4,59 (2H, sl); 4,49 (1H, dt; J = 16, 1,7); 4,29 (1H, ddl, J = 15, 1,6); 4,16 (2H, sl); 3,72 (2H, m); 2,44-2,57 (1H, m); 1,99-2,07 (1H, m).

RMN de ^{13}C /DEPT (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$), δ (ppm): 136,4 (C); 118,5 (CH); 96,0 (CH); 77,7 (CH_2); 69,1 (CH); 68,1 (CH_2); 57,9 (CH_2); 33,7 (CH_2).

5.5-Reação de Redução do *N*-Óxido **43** – Obtenção do α -Epóxi-retronecina (**44**)



Em um tubo contendo uma solução do *N*-óxido **43** (40 mg, 0,214 mmol) em 1,5 mL de MeOH, equipado com agitação magnética, foi adicionado 0,7 mL de sulfeto de dimetila e, com o tubo fechado, a temperatura mantida a 40 °C. Após 18 h a mistura reacional foi filtrada e o epóxido **44** foi obtido após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente um mistura $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (14:6:1) em 74 % de rendimento.

Aspecto Físico: Óleo de elevada viscosidade de cor amarela.

I.V.v_{max} cm⁻¹ (filme): 3423; 2983; 2927; 2889; 2725; 1630; 1450; 1234; 1128; 1053; 1018; 812.

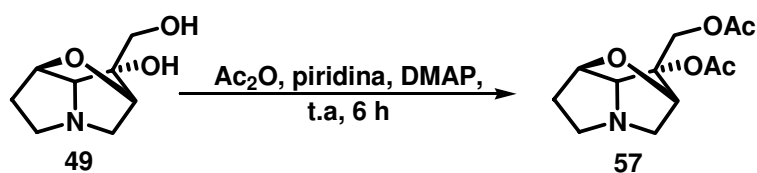
RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 4,63 (1H, d, *J* = 2,4); 4,28 (1H, d, *J* = 7,8); 4,23 (1H, d, *J* = 2,7); 4,02 (2H, d, *J* = 11,1); 3,85-3,77 (2H, m); 3,49 3,39- (2H, m); 2,30-2,25 (2H, m).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 75,1 (CH); 70,8 (CH); 66,9 (C); 60,2 (CH₂); 60,1 (CH₂); 59,7 (CH₂); 54,5 (CH₂); 37,7 (CH₂).

EMAR: [M+H], Calculado: 172,0974 Obtido: 172,0967

[α]_D⁵⁸⁹ = -23 (H₂O c 0,9).

5.7-Reação de Acetilação do Triciclo 49



A uma solução do triciclo **49** (50 mg; 0,29 mmol) em anidrido acético (0,1 mL) foi adicionado DMAP (6,25 mg, 0,045 mmol) seguido de piridina (0,1 mL). Após 6 horas adicionou-se 4,0 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 e 5,0 mL de CH_2Cl_2 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). As fases orgânicas agrupadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl e secas em MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel tendo $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10 % como eluente, obtendo-se 63 mg do produto acetilado **57** como um óleo amarelo (86 % de rendimento).

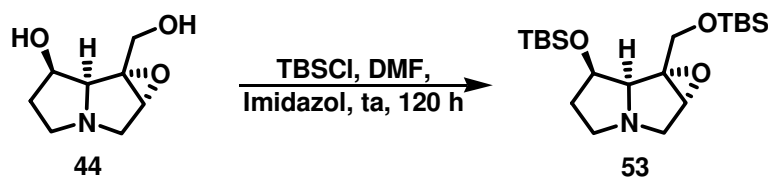
Aspecto físico: óleo amarelo.

I.V.v_{max} cm⁻¹ (filme): 2924, 2854, 1743, 1539, 1372, 1234, 1068.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,26 (1H, t, J = 3,1); 4,54 (1H, d, J = 12,9); 4,18 (1H, d, J = 12,6); 3,77 (1H, d, J = 0,8); 3,78 (1H, d, J = 1,2); 3,69 (1H, d, J = 3,0); 3,57 (1H, d, J = 11,1); 3,37-3,29 (1H, m); 2,74-2,62 (2H, m); 2,18-2,11 (2H, m); 2,10 (3H, s); 2,07 (3H, s);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT): 170,3 (C=O); 169,6 ((C=O); 75,2 (CH); 68,7 (CH); 63,4 (C₀); 62,4 (CH₂); 61,4 (CH); 57,9 (CH₂); 52,9 (CH₂); 35,5 (CH₂); 21,4 (CH₃); 20,7 (CH₃).

5.8-Preparação do éter de silício do α -epóxi-retronecina (**53**)



No balão contendo o epóxido **44** (40 mg, 0,233 mmol), TBSCl (138 mg; 0,93 mmol) e imidazol (51 mg, 0,698 mmol), adicionou-se DMF (apenas o suficiente para agitação). A reação foi deixada a t.a por 120 horas. Em seguida a mistura reacional foi diluída com éter etílico (15 mL) e transferida para um funil de extração, lavada com uma solução saturada de NaCl e água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo marrom que foi purificado em CC de sílica gel, com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10 % fornecendo 72 mg do produto desejado **53** (0,182 mmol, 78 % de rendimento).

Aspecto Físico: Óleo amarelo.

IV_vmax cm⁻¹ (filme): 2925; 2857; 1724; 1597; 1465; 1362; 1255; 1093; 1069; 1030; 927; 844; 771.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 4,35-4,32 (2H, m); 3,67 (1H, d, *J* = 12); 3,60 (1H, s); 3,52-3,49 (2H m); 3,28 (1H, t, *J* = 9); 2,73-2,67 (2H, m); 2,02-1,89 (2H, m); 0,88 (9H, s); 0,86 (9H, s); 0,11 (3H, s); 0,10 (3H, s); 0,077 (3H, s); 0,057 (3H, s).

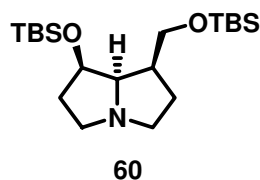
RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 72,7 (CH); 71,3 (CH); 67,1 (C); 62,1 (CH₂); 60,7 (CH); 59,3 (CH₂); 53,3 (CH₂); 37,8 (CH₂); 25,9 (3CH₃); 25,8 (3CH₃); 18,3 (C); 17,7 (C); -3,5 (CH₃); -5,0 (CH₃); -5,2 (CH₃); -5,3 (CH₃).

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 399,26250 Obtido: 399,26250.

[α]_D = -26,3 (CHCl₃, c 1,0).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 401,27815 Obtido: 401,28460.

$[\alpha]_D = -62$ (CHCl_3 , c 0,6).



Aspecto físico: óleo amarelo.

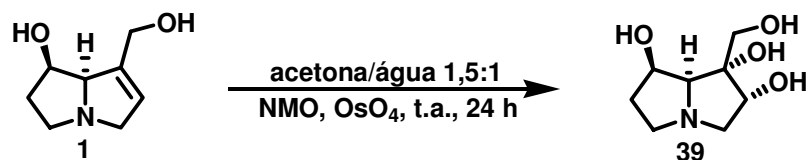
I.V. (filme $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2954, 2944, 2857, 1470, 1256, 1082, 1047, 837, 780.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,56 (1H, sl); 4,03-3,66 (7H, m); 2,64-2,73 (1H, m); 1,96-2,16 (4H, m); 0,90 (9H, s); 0,86 (9H, s); 0,15 (3H, s); 0,14 (3H, s); 0,032 (6H, s).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/DEPT : 72,8 (CH); 72,3 (CH); 61,0 (CH_2); 54,9 (CH_2); 53,5 (CH_2); 43,2 (CH); 36,4 (CH_2); 28,0 (CH_2); 25,7 (6 CH_3); 18,0 (C_0); 17,6 (C_0); -4,2 (CH_3); -5,0 (CH_3); -5,3 (CH_3); -5,4 (CH_3).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 385,28323 Obtido: 385,28057.

5.11-Preparação da (1*R*,2*R*,7*R*,8*S*)-1-(hidroximetil)-hexaidro-1*H*-pirrolizina-1,2,7-triol (39)



A retronecina (40 mg; 0,258 mmol) foi dissolvida em uma mistura de acetona (1,5 mL) e água (1,0 mL). A essa solução, a temperatura ambiente, *N*-metilmorfolina *N*-óxido (60 mg; 0,51 mmol) e o tetróxido de ósmio (6,6 mg; 0,026 mmol) foram adicionados. A mistura reacional permaneceu agitando a temperatura ambiente por 24 horas, e então todos os voláteis foram removidos a vácuo. A mistura reacional foi purificada através de coluna de resina de troca iônica ácida fornecendo uma mistura de um único isômero em 64 % de rendimento (31 mg).

Aspecto físico: óleo marrom altamente viscoso.

I.V. (KBr/cm⁻¹): 3392, 2935, 2881, 1641, 1466, 1437, 1414, 1309, 1238, 1119.

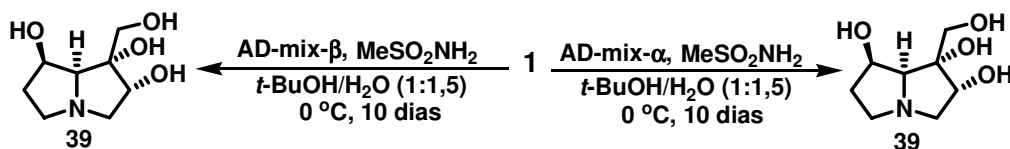
RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 4,40-4,36 (2H, m); 4,00 (1H, d, *J* = 12,0); 3,83 (1H, d, *J* = 12,0); 3,34 (1H, d, *J* = 3,0); 3,30 (1H, dl, *J* = 9,0); 3,04-3,11 (2H, m); 2,86-2,80 (1H, m); 1,96-1,84 (2H, m).

RMN de ¹³C (75 MHz, D₂O) δ/DEPT: 80,0 (C₀); 76,3 (CH); 70,9 (CH); 69,3 (CH); 62,7 (CH₂); 57,9 (CH₂); 53,4 (CH₂); 35,0 (CH₂);

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 189,10011 Obtido: 189,10105

[α]_D = -55 (MeOH, *c* 1,0); -59 (H₂O; *c* 1,3); {lit. **[α]_D** = -6,9 (H₂O, *c* 1,2)}.⁵⁷

5.12-Diidroxilação Assimétrica da Retronecina (1)

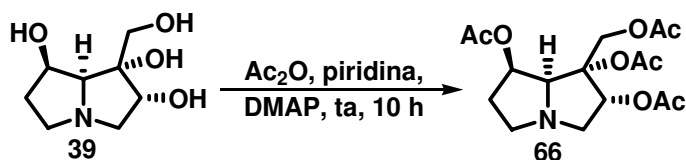


Uma massa de 565 mg do reagente de diidroxilação (AD-mix- α ou AD-mix- β) foi dissolvida em uma mistura de 3,2 mL de água e 2,2 mL de *tert*-butanol, e então resfriada a 0 °C. Metanossulfonamida 75 mg (0,60 mmol) e a retronecina (**1**) (50 mg; 0,322 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de *tert*-butanol/água (1:1) e então adicionados, e a mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C por 10 dias. Sulfito de sódio (0,90 g) foi adicionado e a mistura que ficou sob agitação a t.a por 10 horas. Todos os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi suspenso em metanol (10 mL) e filtrado. Os sólidos foram lavados com metanol (2 x 10 mL) e os filtrados combinados foram evaporados em vácuo para fornecer uma mistura bruta de dióis que foram purificados em coluna de sílica gel com uma mistura de CHCl₃/MeOH/NH₄OH 5:4:1, fornecendo um único isômero em 70 % de rendimento médio (30 mg, 0,159 mmol), baseado no material de partida recuperado.

RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 4,72-4,66 (2H, m); 4,08 (1H, d, *J* = 12,0); 4,01 (1H, d, *J* = 3,0); 3,85 (1H, d, *J* = 12,0); 3,94-3,98 (1H, m); 3,62-3,55 (2H, m); 3,37 (1H, dt, *J* = 12; 6,5); 2,18-2,16 (2H, m).

RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O) δ /DEPT): 79,9 (C₀); 78,6 (CH); 70,9 (CH); 68,8 (CH); 62,8 (CH₂); 58,0 (CH₂); 54,6 (CH₂); 35,1 (CH₂);

5.13-Reação de Acetilação do Tetrol 39



A uma solução do tetrol **39** (62 mg; 0,328 mmol) em piridina (0,5 mL) e anidrido acético (0,5 mL) foi adicionado DMAP (7,0 mg). Após 10 horas adicionou-se 10 mL de diclorometano e em seguida foram adicionados 10 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas em MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo marrom o qual foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel tendo acetato de etila/MeOH 20 % como eluente. Obteve 55 mg do produto acetilado **66** como um óleo amarelo (89 % de rendimento).

Aspecto físico: óleo amarelo.

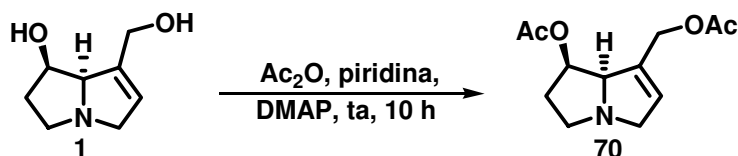
I.V. (filme $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2979, 2937, 2873, 1743, 1371, 1230, 1032.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,49 (1H, t, $J = 6,0$); 5,25 (1H, sl); 4,67 (1H, d, $J = 12,9$); 4,59 (1H, d, $J = 12,3$); 3,87 (1H, d $J = 12,3$); 3,24-3,18 (1H, m); 3,14 (1H, dd, $J = 11,4$; 6,3); 2,96 (1H, dd, $J = 11,1$; 6,3); 2,67-2,58 (1H, m); 2,05 (3H, s); 2,03 (3H, s); 2,01 (3H, s); 1,99 (3H, s); na região de δ 2,05-1,99 há 2 hidrogênios sobrepostos.

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ /DEPT): 170,2 (C=O); 170 (C=O); 169,9 (C=O); 169,2 (C=O); 85,6 (C_o); 75,3 (CH); 73,6 (CH); 72,7 (CH); 62,3 (CH_2); 56,2 (CH_2); 52,5 (CH_2); 34,6 (CH_2); 21,5 (CH_3); 21,3 (CH_3); 20,7 (CH_3); 20,5 (CH_3).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: Obtido:..

5.14-Reação de Acetilação da Retronecina (1)



A uma solução de retronecina (1) (200 mg; 1,29 mmol) em anidrido acético (2,0 mL) foi adicionado DMAP (25 mg, 0,20 mmol) seguida de piridina (0,9 mL, 6,81 mmol). Após 10 horas adicionou-se uma 15 mL de solução saturada de Na_2CO_3 e 20 mL de CH_2Cl_2 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas em MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo marrom o qual foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel tendo $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15% como eluente, obtendo-se 263 mg do produto acetilado **70** como um óleo marrom (85 % de rendimento).

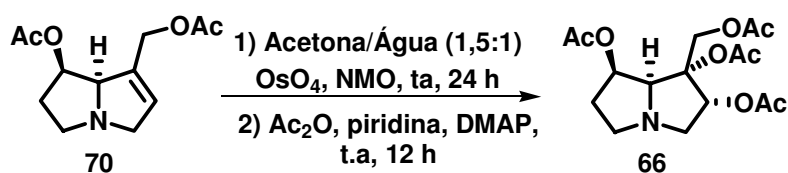
Aspecto físico: óleo marrom.

I.V. (filme $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 2931, 2850, 1738, 1371, 1240, 1024.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,75 (1H, d, $J = 1,5$); 5,31-5,28 (1H, m); 4,67 (1H, d, $J = 12,9$); 4,57 (1H, d, $J = 13$); 4,27 (1H, sl); 3,95-3,88 (1H, m); 3,43-3,35 (1H, m); 3,32-3,25 (1H, m); 2,68-2,59 (1H, m); 2,05 (3H, s); 2,01 (3H, s); Na região de aproximadamente δ 2,08-2,06 há integração para oito hidrogênios, e é provável que os sinais das metilas estejam sobrepostas ao sinal referente a dois hidrogênio

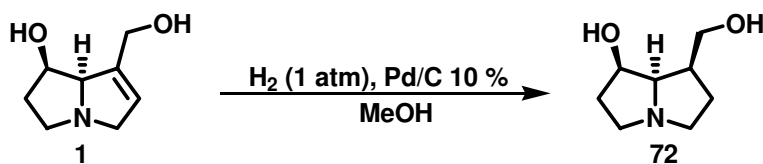
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /DEPT): 170,2 (C=O); 169,8 (C=O); 133,4 (C_o); 127,1 (CH); 75,6 (CH); 73,7 (CH); 62,6 (CH_2); 61,0 (CH_2); 53,5 (CH_2); 34,4 (CH_2); 21,1 (CH_3); 20,7 (CH_3).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 239,11576 Obtido: 239;11378.

5.15-Reação de Diidroxilação da retronecina acetilada 70/Acetilação

A retronecina acetilada **70** (100 mg; 0,418 mmol) foi dissolvida em acetona/água 1,5:1. *N*-óxido de *N*-metil-morfolina (160 mg; 1,34 mmol) e OsO₄ (17,0 mg; 0,048 mmol) foram adicionados. A mistura permaneceu a temperatura ambiente por 24 horas, e então todo o solvente foi removido em vácuo fornecendo uma mistura bruta do diol. Sulfito de sódio foi adicionado e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 50 minutos. Então todo o solvente foi evaporado e o bruto reacional foi filtrado em sílica gel com CHCl₃/MeOH 30 %. O bruto reacional foi submetido a condições de acetilação com anidrido acético e piridina. Após 12 horas foi adicionada 10 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ e a reação foi extraída com 3 x 10 mL de CH₂Cl₂. Após cromatografia em sílica gel com acetato de etila/MeOH 20 % obtêve-se o produto acetilado em 62 % de rendimento. Comparando os dados de RMN do produto obtido com os do composto **66** constatou-se que se tratava do mesmo composto.

5.16-Reação de Hidrogenação da Retronecina (1)



Em um balão contendo 114 mg (0,735 mmol) do composto **1** em 2 mL de metanol foi adicionado 12 mg Pd/C 10 % e a solução foi mantida com agitação sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada em sílica gel com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 14:6:1 fornecendo 100 mg do produto hidrogenado **72** (86 % de rendimento).

Aspecto físico: óleo amarelo.

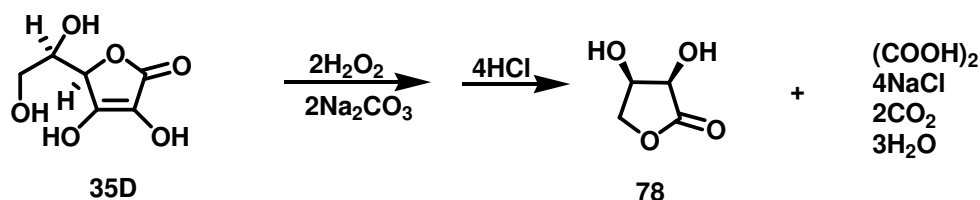
I.V. (filme $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3379; 2960; 2874; 1623; 1486; 1467; 1381, 883.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,31-4,28 (1H, m); 3,96 (1H, d, $J = 5,0$); 3,93 (1H, d, $J = 1,53$); 3,41 (1H, dd, $J = 8,0$ e 3,3); 3,23-3,14 (1H, m); 2,99-2,85 (2H, m); 2,49-2,45 (1H, m); 2,08-1,88 (3H, m); 1,83-1,76 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ/DEPT : 73,1 (CH); 72,9 (CH); 61,5 (CH_2); 56,6 (CH_2); 54,9 (CH_2); 44,9 (CH); 37,3 (CH_2); 28,9 (CH_2).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 157,11028 Obtido: 157;11088.

$[\alpha]_{\text{D}} = -75$ (CHCl_3 , c 1,12). Lit. = $-61,5$ (CHCl_3 , c 1,0).⁶¹

5.17-Preparação da (3*R*,4*R*)-3,4-diidroxidiidrofurano-2(3*H*)-ona (78)

Em um balão de duas bocas com agitação, contendo uma solução do ácido *iso*ascórbico **35D** (0,02 mol, 3,52 g) em água destilada (50 mL) e em banho de gelo, foi adicionado em pequenas porções o Na_2CO_3 (0,04 mol, 4,25 g). A solução amarela resultante foi mantida em banho de gelo e foi então adicionado gota a gota, o peróxido de hidrogênio 30 % (0,045 mol, 4,88 mg, 4,4 mL). Em seguida foi retirado o banho de gelo e o balão foi colocado em um banho de água e aquecido a 43 °C por 30 minutos. Adicionou-se em seguida, em pequenas porções, 1,00 g de carvão ativo, e a mistura foi aquecida a 72 °C por 40 minutos, até que não mais se observou a evolução de gás, decorrente da decomposição do H_2O_2 . A mistura foi filtrada a quente em celite e lavada com 30 mL de água deionizada. O filtrado e as águas de lavagem foram acidificadas com 15 mL de HCl 6N. A solução ácida foi evaporada a 55 °C, fornecendo um sólido amarelo.

A mistura sólida foi triturada e refluxada com 40 mL de acetato de etila por 5 minutos. A solução foi decantada, o sólido novamente triturado e refluxado com 20 mL de acetato de etila. As soluções combinadas foram resfriadas a 5 °C e filtradas, sendo o sólido lavado com 40 mL de acetato de etila a frio. Após secagem ao ar livre foram obtidos 0,94 g da lactona (40 % de rendimento) como um sólido branco, em forma de cristais agulhas.⁶⁵

Aspecto Físico: Sólido branco.

P.F.: 101,5-102,3 °C. (P.F. literatura 97,5-99,5 °C).⁶⁵

IV_vmax cm⁻¹ (KBr): 3458, 3311, 1782, 1631, 1186, 1147, 1103, 1035, 966, 771, 727.

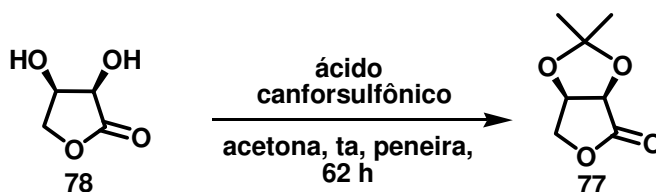
RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,23 (1H, d, J = 10,5); 4,41 (2H, m); 4,50 (1H, d, J = 5,3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 178,8 (C=O); 73,7 (CH); 71,3 (CH); 70,5 (CH₂).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 118,02661; Obtido: 118,02487 .

[α]_D= -69,8 (H₂O, c 0,41,0). Lit. **[α]_D=** -72,8 (H₂O, c 0,498).⁶⁵

5.18-Preparação da 2,3-O-isopropilideno-D-eritronolactona (77)



Em um balão contendo a lactona **78** (1,60 mmol, 200 mg) e o ácido canforsulfônico (0,22 mmol, 50 mg), sob atmosfera de argônio, foi adicionado 16 mL de acetona anidra. A solução foi deixada à temperatura ambiente por 48 horas. Não sendo observado a completa conversão do reagente, foi adicionada peneira molecular e a mistura reacional foi colocada sob refluxo por 14 horas. Após 64 horas a peneira foi separada por filtração e a mistura reacional foi evaporada fornecendo um óleo marrom escuro que foi purificado em coluna cromatográfica, eluída com CH₂Cl₂/MeOH 9:1, fornecendo um sólido branco cintilante em 66 % de rendimento (1,11 mmol, 176,3 mg).

Aspecto Físico: Sólido branco.

P.F: 66-67 °C. (literatura 65,5-66 °C).⁶⁵

IV_v_{max} cm⁻¹ (KBr): 2989, 1768, 1465, 1382, 1279, 1196, 1103, 1069, 1001, 898.

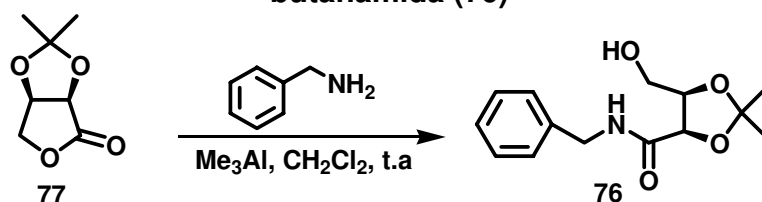
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,88 (1H, m); 4,75 (1H, d, J = 5,7); 4,44 (2H, m); 1,49 (3H, s); 1,41 (3H, s).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 174,0 (C=O); 114,0 (C_O); 75,4 (CH); 74,6 (CH); 70,2 (CH₂); 26,7 (CH₃); 25,6 (CH₃).

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 158,05791; Obtido: 158,05748 .

[α]_D = -129 (CHCl₃, c 1,1), {lit.: [α]_D = -113,8 (H₂O, c 1,11)}.⁶⁵

5.19-Preparação da (2*R*,3*R*)-4-Hidróxi-2,3-(isopropilideno-dioxi)-*N*-(benzil)-butanamida (**76**)



Uma solução de Me_3Al (0,5 mL de uma solução 2 mol/L em tolueno, 1 mmol) foi adicionada lentamente à temperatura ambiente (t.a) a uma solução de benzilamina (72 mg, 1 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL). A solução resultante foi mantida a temperatura ambiente por 15 min., e uma solução da lactona **77** (158 mg, 1 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionada. A solução resultante foi mantida a t.a por 18 h, quando então foi cuidadosamente acidificada com HCl 1 mol/L até pH=4 e extraída com CH_2Cl_2 (4 x 7 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas. A mistura reacional foi purificada através de coluna cromatográfica em sílica gel, eluída com uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1, fornecendo 222 mg da hidroxiamida **76** (83 % de rendimento).

Aspecto Físico: Sólido branco.

P.F.: 84,6 - 85,8 °C.

IV_vmax cm⁻¹ (KBr): 3325, 2985, 2914, 1658, 1531, 1452, 1412, 1373, 1269, 1217, 1155, 1074, 1051, 974, 902, 854, 818, 724, 694.

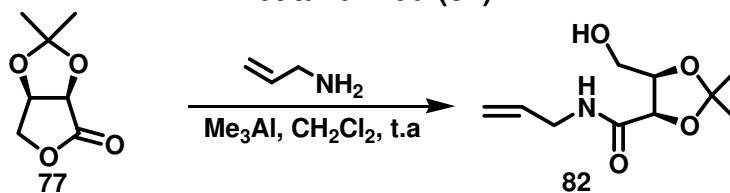
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 7,25-7,38 (5H, m); 7,09 (1H, sl); 4,70 (1H, d, J = 7,5); 4,60-4,55 (1H, m); 4,53 (1H, d, J = 6,0); 4,45 (1H, dd, J = 14,5; 6,0); 3,86-3,76 (1H, m); 3,68-3,59 (2H, m); 1,49 (3H, s); 1,39 (3H, s).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170,5 (C=O); 137,4 (C₀); 128,8 (2CH); 127,7 (CH); 127,5 (2CH); 110 (C); 77,6 (CH); 76,7 (CH); 61,6 (CH₂); 43,0 (CH₂); 26,9 (CH₃); 24,4 (CH₃).

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 265,13141; Obtido: 265,13143 .

[α]_D⁵⁸⁹ = +8,25 (CHCl₃, c 1,0).

5.20-Preparação da (2*R*,3*R*)-4-Hidróxi-2,3-(isopropilidenodioxi)-*N*-(alil)-butanamida (**82**)



Uma solução de Me_3Al (0,27 mL de uma solução 2 mol/L em tolueno, 0,53 mmol) foi adicionada lentamente à temperatura ambiente a uma solução de alilamina (31 mg, 0,53 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL). A solução resultante foi mantida a temperatura ambiente por 15 min., e uma solução da lactona **77** (84 mg, 0,53 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionada. A solução resultante foi mantida a t.a por 18 h, quando então foi cuidadosamente acidificada com HCl 1 mol/L até pH=4 e extraída com CH_2Cl_2 (4 x 8 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas. A mistura reacional foi purificada através de coluna cromatográfica em sílica gel, eluída com uma mistura de hexano/acetato 1:1, fornecendo 83 mg da hidroxiamida **82** (73 % de rendimento).

Aspecto Físico: Sólido branco cristalino.

P.F.: 46,8 - 48,9 °C.

IV_v_{max} cm⁻¹ (KBr): 3421, 3367, 2987, 2935, 1662, 1531, 1421, 1381, 1267, 1217, 1163, 1074, 922, 870.

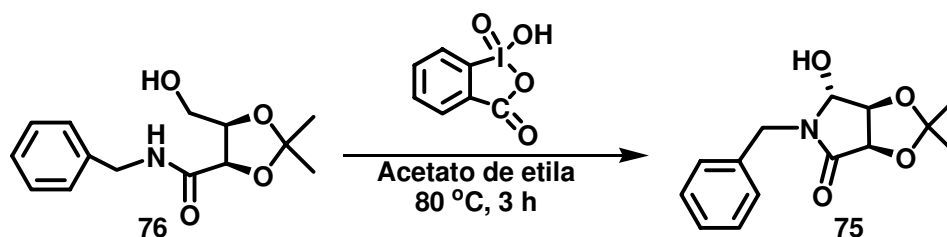
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 6,88 (1H, sl); 5,84 (1H, m); 5,20 (2H, m); 4,64 (1H, d, J = 7,5); 4,56 (1H, td, J = 4,5; 7,7); 4,11-3,70 (3H, m); 3,65-3,57 (1H, m); 3,52 (1H, dd, J = 4,5; 10,0); 1,55 (3H, s); 1,40 (3H, s).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170,4 (C=O); 133,3 (CH); 116,6 (CH₂); 109,9 (C_O); 77,5 (CH); 76,7 (CH); 61,5 (CH₂); 41,2 (CH₂); 26,8 (CH₃); 24,3 (CH₃).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 215,11576; Obtido: 215,11414 .

[α]_D⁵⁸⁹ = +5,87 (CHCl₃, c 1,0).

5.21-Preparação do Lactamol 75



A hidroxiamida **76** (40 mg, 0,151 mmol) foi dissolvida em acetato de etila (1,0 mL), e o IBX (127 mg, 0,453 mmol) foi adicionado. A suspensão resultante foi aquecida a 80 °C por 3 h, e então levada a t.a. A mistura reacional foi então filtrada em funil de vidro sinterizado e lavada com acetato de etila (3x25 mL). As frações orgânicas reunidas foram concentradas e submetidas à cromatografia em coluna de sílica gel com hexano/acetato de etila 1:1, fornecendo 25 mg da hidroxilactama **75** (63 % de rendimento).

Aspecto Físico: Sólido branco.

P.F.: 100,5-102,3 °C.

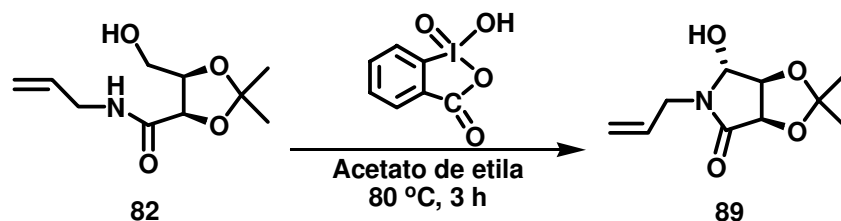
IV_vmax cm⁻¹ (KBr): 3325; 2987; 2925; 2852; 1684; 1454; 1375; 1286; 1215; 1155; 1074; 970; 939; 858; 704

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (integração, multiplicidade, J em Hz) do isômero majoritário: 7,25-7,33 (5H, m); 4,96 (1H, s); 4,86 (1H, d, J = 5,7); 4,82 (1H, d, J = 15,0); 4,51 (1H, d, J = 5,7); 4,14 (1H, d, J = 15,0); 1,33 (3H, s); 1,32 (3H, s).

RMN de ¹³C/DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm) do isômero majoritário: 171,6 (C=O); 135,1 (C_O); 128,7 (2CH); 128,1 (2CH); 127,8 (CH); 113,0 (C_O); 84,2 (CH); 79,5 (CH); 76,9 (CH); 43,8 (CH₂); 27,1 (CH₃); 25,9 (CH₃).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 263,11576; Obtido: 263,11421 .

5.22-Preparação da (3*R*,4*S*)-1-(Alil)-3,4-(isopropilidenodioxi)-5-hidroxipirrolidin-2-ona (**89**)



A uma solução da hidroxiamida **82** (1,79 g; 8,32 mmol) em 55 mL de acetato de etila foi adicionado o IBX recém preparado (9,32 g; 33,3 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 80 °C por 3 h, e então levada à temperatura ambiente e filtrada em funil de vidro sinterizado e lavada com acetato de etila (3 x 80 mL). As frações orgânicas reunidas foram concentradas e submetidas à cromatografia em coluna de sílica gel com hexano/acetato de etila 1:1, fornecendo 1,53 g da hidroxilactama **89** como uma mistura diastereoisomérica (78 % de rendimento).

Aspecto físico: óleo amarelo.

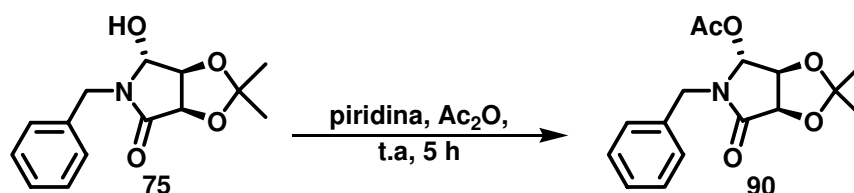
IV_vmax cm⁻¹ (filme): 3344, 2987, 2939, 1691, 1456, 1379, 1076, 933, 864.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(integração multiplicidade, *J* em Hz) mistura isômero majoritário: 5,81-5,68 (1H, m); 5,28-5,18 (2H, m); 5,10 (1H, sl); 4,84 (1H, d, *J* = 5,7); 4,54 (1H, d, *J* = 5,4); 4,17 (1H, ddl, *J* = 15,6; 4,5); 3,81-3,59 (1H, m); 1,41 (3H, s); 1,37 (3H, s).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT: 171,5 (C=O); 131,1 (CH); 118,1 (CH₂); 112,9 (C_o); 84,3 (CH); 79,6 (CH); 76,8 (CH); 42,3 (CH₂); 27,1 (CH₃); 25,8 (CH₃).

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 213,10011; Obtido: 213,09695.

5.23-Reação de Acetilação do Lactamol **75**



Em um balão contendo uma solução da hidroxilactama **75** (400 mg; 1,52 mmol) e piridina foi adicionado um excesso de anidrido acético, e a reação foi mantida a temperatura ambiente. Após 5 h a mistura reacional foi diluída em 50 mL de CH_2Cl_2 , lavada com 70 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com 3 x 60 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com 40 mL de solução saturada de cloreto de sódio e seca em MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel tendo acetato de etila/hexano 1:1 como eluente, sendo obtido 398 mg do produto acetilado **90** (86 % de rendimento).

Aspecto físico: sólido amarelo

P.F.: 108-110 °C.

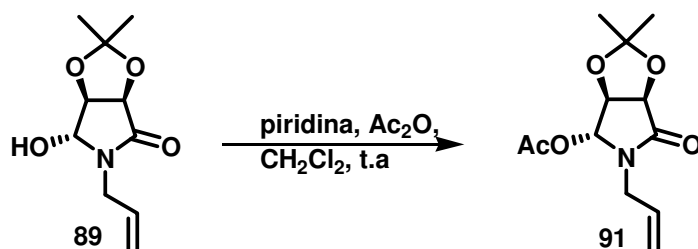
IV_vmax cm⁻¹ (filme): 2990, 2934, 1717, 1380, 1225, 1018, 974.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, J em Hz) do diastereoisômero majoritário: 7,34-7,24 (5H, m); 5,94 (1H, s); 4,86 (1H, d, J = 5,4); 4,71 (1H, d, J = 14,7); 4,51 (1H, d, J = 5,4); 4,27 (1H, d, J = 14,7); 1,91 (3H, s); 1,37 (3H, s); 1,36 (3H, s).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ/DEPT do diastereoisômero majoritário: 172,0 (C=O); 169,8 (C=O); 135,2 (C₀); 128,7 (2CH); 128,3 (2CH); 127,9 (CH); 113,6 (C₀); 84,7 (CH); 77,4 (CH); 76,4 (CH); 44,9 (CH₂); 26,9 (CH₃); 25,7 (CH₃); 20,6 (CH₃).

EMAR: [M+H], Calculado: 306,1336; Obtido: 306,1311.

5.24-Preparação da Acetil-lactama 91



Em um balão contendo uma solução da hidroxilactama **89** (503 mg; 2,36 mmol) em 20 mL de CH_2Cl_2 e um excesso de piridina, foi adicionado, também em excesso, anidrido acético, e a reação foi mantida a temperatura ambiente. Após 5 h a mistura reacional foi diluída em 50 mL de CH_2Cl_2 , lavada com 70 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com 3 x 60 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com 40 mL de solução saturada de cloreto de sódio e seca em MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel tendo acetato de etila/hexano 1:1 como eluente, sendo obtido 600 mg (2,35 mmol) de um único diastereoisômero do produto acetilado em rendimento quantitativo.

Aspecto físico: óleo incolor.

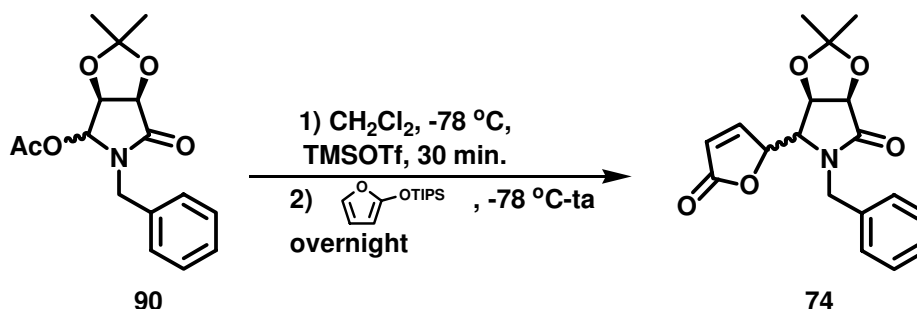
IV_vmax cm⁻¹ (filme): 2989; 2939; 1726; 1442; 1415; 1377; 1227; 1099; 1018; 974.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 6,02 (1H, s); 5,75-5,62 (1H, m); 5,21 (1H, d, J = 10,8); 5,16 (1H, d, J = 2,1); 4,78 (1H, d, J = 6,0); 4,50 (1H, d, J = 6,0); 4,12 (1H, dd, J = 15,3; 5,1); 3,65 (1H, dd, J = 15,3; 6,0); 2,06 (3H, s); 1,39 (3H, s); 1,35 (3H, s).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT: 171,6 (C=O); 169,6 (C=O); 130,8 (CH); 118,4 (CH₂); 113,5 (C_o); 84,5 (CH); 77,3 (CH); 76,2 (CH); 43,4 (CH₂); 27,0 (CH₃); 25,8 (CH₃); 20,9 (CH₃).

EMAR: [M+1], Calculado: 256,1185; Obtido: 256,1168.

[α]_D⁵⁸⁹ = +12,6 (CHCl₃, c 1,12).

5.25-Adição de sililoxifurano à Acetil-lactama **90**

A uma solução da acetil-lactama **90** (40 mg, 0.131 mmol) em CH_2Cl_2 seco e a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado lentamente TMSOTf (0,140 mmol). O sililoxifurano (63 mg; 0,262 mmol) foi adicionado após 30 min. Após duas horas a mistura reacional foi levada a t.a, permanecendo a esta temperatura por 17 h. Adicionou-se 5 mL de solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e secas em MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, a mistura reacional foi submetida a coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/acetato de etila 80 %) fornecendo 23 mg de **74** (0,071 mmol, 54 % de rendimento).

Aspecto físico: óleo amarelo.

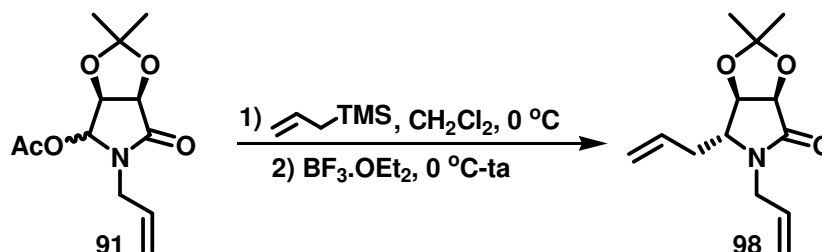
IV_vmax cm^{-1} (filme): 2989, 2933, 1759, 1703, 1446, 1379, 1219, 1157, 1099.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (integração multiplicidade, J em Hz) mistura diastereoisomérica: 7,42-7,38 (2H, m); 7,36-7,26 (5H, m); 6,31 (1H, dd, $J = 6,0$; 2,4); 6,23 (1H, dd, $J = 6,0$; 2,4); 5,18 (1H, dd, $J = 3,9$; 2,4); 5,12 (1H, dd, $J = 3,6$; 1,8); 5,10 (1H, d, $J = 4,8$); 5,05 (1H, d, $J = 4,5$); 4,95 (1H, d, $J = 14,4$); 4,79 (1H, dd, $J = 5,4$; 0,9); 4,74-4,72 (1H, m); 4,53 (1H, d, $J = 4,2$); 4,30-4,26 (1H, m); 4,18 (1H, d, $J = 4,2$); 4,11 (1H d, $J = 5,7$); 4,07 (1H, d, $J = 14,4$); 3,91 (1H, d, $J = 15,3$); 3,85 (1H, d, $J = 3,3$); 3,79 (1H, d, $J = 2,4$); 1,43 (3H, s); 1,42 (3H,s); 1,36 (3H, s); 1,32 (3H, s).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /DEPT da mistura: 172,2; 171,3; 151,7; 151,5; 134,7; 128,8; 128,7; 128,6; 128,2; 124,7; 124,1; 112,7; 85,9; 81,9; 79,8; 77,2; 75,2; 72,1; 70,3; 61,1; 60,7; 46,4; 44,8; 27,0; 27,1; 26,9; 25,7.

EMAR: $[\text{M}+\text{H}]$, Calculado: 330,1263; Obtido: 330,1271.

5.26-Preparação da (3*R*,4*S*)-1-(Alil)-3,4-(isopropilidenodioxi)-5-alil-pirrolidin-2-ona (**98**)



Uma solução da mistura anomérica da hidroxilactama **91** (199 mg, 0,93 mmol) e aliltrimetilsilano (427 mg, 3,73 mmol) em 9 mL de CH₂Cl₂ foi resfriada a 0 °C e BF₃.OEt₂ (265 mg, 1,87 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 11 h foram adicionados 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ e a fração aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As frações orgânicas foram secas com Na₂SO₄ e purificadas em coluna cromatográfica de sílica gel fornecendo 144 mg do produto alilado **98** (85 % de rendimento).

Aspecto físico: óleo incolor.

IV_vmax cm⁻¹ (filme): 3078, 2984, 2929, 1700, 1448, 1378, 1274, 1220, 1091, 922.

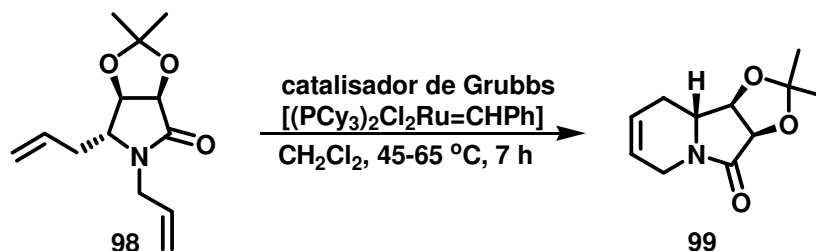
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 5,57 (2H, m); 5,29 (1H, quart., *J* = 1,5); 5,25-5,21 (1H, m); 5,21 (1H, d, *J* = 1,2); 5,17-5,15 (1H, m); 4,64 (1H, dd, *J* = 5,7 e 0,9); 4,44 (1H, d, *J* = 5,7); 4,39 (1H, ddt, *J* = 15,5; 4,8; 1,8); 3,74 (1H, dd, *J* = 7,3 e 3,7); 3,50 (1H, dd(l), *J* = 15,5; 7,1); 2,48-2,38 (1H, dddt, *J* = 14,5; 7,3; 3,4; 0,9); 2,32-2,22 (1H, dt, *J* = 14,7; 7,2); 1,43 (3H, s); 1,37 (3H, s).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT): 170,6 (C=O); 131,3 (CH); 131,2 (CH); 119,9 (CH₂); 118,3 (CH₂); 111,9 (C₀); 77,1 (CH); 76,7 (CH); 60,1 (CH); 42,9 (CH₂); 34,9 (CH₂); 27,1 (CH₃); 25,8 (CH₃).

EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 237,13645; Obtido: 237, 13565.

[α]_D⁵⁸⁹ = +12,61 (CHCl₃, c 1,12).

5.27-Preparação da Lactama Bicíclica **99**



Em um balão flambado e sob atmosfera de argônio contendo 110 mg do composto bis-alilado **98** (0,46 mmol) foi adicionado 46 mL de CH_2Cl_2 seco e a solução foi colocada em refluxo. Com a solução á $50\text{ }^\circ\text{C}$ adicionou-se 20 mg (0,023 mmol) do catalisador de Grubbs (primeira geração) dissolvido em 5,8 mL de CH_2Cl_2 seco e a mistura reacional permaneceu sob refluxo por 7 h. Após ter observado o consumo completo do material de partida evaporou-se o solvente e a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel com hexano/acetato de etila 1:1, sendo obtido 94 mg do biciclo **99** (97 % de rendimento).

Aspecto físico: óleo levemente amarelado.

IV_v_{max} cm⁻¹ (filme): 3041, 2979, 2934, 2850, 1700, 1442, 1374, 1206, 1099.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,83-5,78 (1H, m); 5,77-5,68 (1H, m); 4,68 (1H, d, J = 6,6); 4,45 (1H, d, J = 6,6); 4,35 (1H, dd, J = 2,7; 18,0); 3,70 (1H, dd, J = 4,5; 11,4); 3,59 (1H, ds*, J = 2,0; 18,0); 2,47-2,36 (1H, m); 2,03-1,92 (1H, m); 1,46 (3H, s); 1,39 (3H, s).

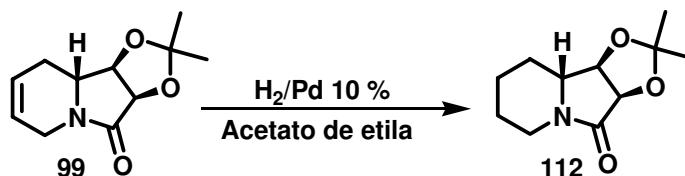
*duplo sexteto.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT): 168,8 (C=O); 123,7 (CH); 123,6 (CH); 112,4 (C₀); 77,4 (CH); 77,2 (CH); 57,4 (CH); 40,2 (CH₂); 29,3 (CH₂); 26,7 (CH₃); 25,4 (CH₃).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 209,10519 Obtido: 209,10478.

[α]_D = +54 (CHCl₃, c 1,0).

5.28-Reação de Hidrogenação do Biciclo 99



Em um balão contendo 150 mg (0,71 mmol) do composto **99** em 5 mL de acetato de etila foi adicionado 15 mg de Pd/C 10 % e a solução foi mantida sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada em sílica gel com hexano/acetato 1:1 rendendo 139 mg do produto hydrogenado **112** (92 % de rendimento).

Aspecto físico: sólido branco.

Ponto de Fusão: 107,5-109,0 °C [P.F.Lit.: 107-108 °C].⁷¹

IV_vmax cm⁻¹ (KBr): 2986; 2937; 1691; 1434; 1260; 1073.

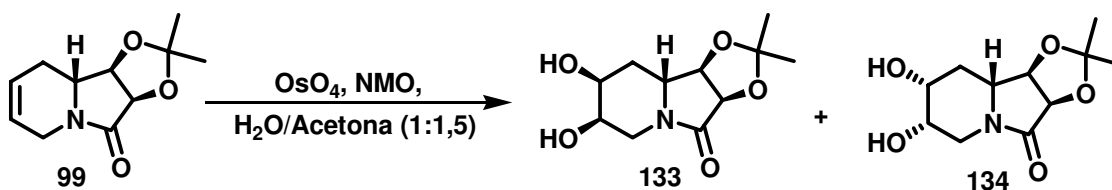
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,62 (1H, d, J = 6,6); 4,34 (1H, d, J = 6,6); 4,16 (1H, dd, J = 13,2; 4,8); 3,46 (1H, dd, J = 12,5; 2,8); 2,70 (1H, td, J = 12,9; 3,3); 1,99-1,90 (2H, m); 1,67 (1H, dl, J = 13,2); 1,51 (1H, dt, J = 13,2 e 3,3); 1,43 (3H, s); 1,36 (3H, s); 1,33-1,24 (1H, m); 1,07 (1H, qd, J = 12,7 e 3,7).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT): 168,3 (C=O); 112,5 (C₀); 77,4 (2CH); 62,2 (CH); 40,5 (CH₂); 30,9 (CH₂); 26,8 (CH₃); 25,5 (CH₃); 24,7 (CH₂); 23,9 (CH₂).

EMAR (70 eV): m/z M, Calculado: 211,12089 Obtido: 211,12051.

[α]_D = -83 (CHCl₃, c 1,0), {lit.: **[α]_D** = -95 (CHCl₃, c 1,0).⁷¹

5.29-Reação de Diidroxilação do Biciclo 99 com Tetróxido de Ósmio



A lactama **99** (50 mg; 0,239 mmol) foi dissolvida em uma mistura de acetona (1,5 mL) e água (1,0 mL). A essa solução, a temperatura ambiente, foi adicionada a *N*-metilmorfolina *N*-óxido (60 mg; 0,51 mmol) e o tetróxido de ósmio (6,1 mg; 0.024 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas, e então todos os voláteis foram removidos a vácuo fornecendo uma mistura bruta de isômeros. A mistura de dióis foi purificada através de coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de acetato de etila/metanol 20% como eluente, fornecendo uma mistura de isômeros **133** (33 mg, 57 %) e 9 mg do isômero minoritário **134** (16 %).

Aspecto físico: Sólido Branco.

Ponto de Fusão: 184,5-185,5 °C.

IV_v_{max} cm⁻¹ (KBr): 3342; 3252; 2978; 2932; 1675; 1438; 1373; 1261; 1103.

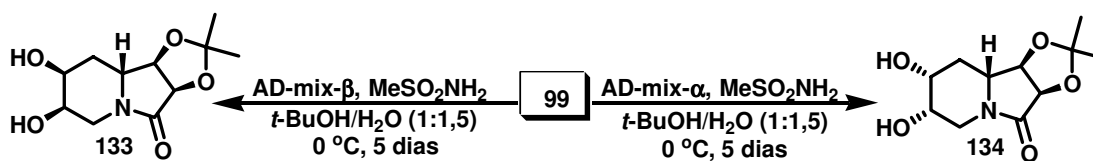
RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (integração, multiplicidade, *J* em Hz): 4,71 (1H, d, *J* = 6,6); 4,44 (1H, d, *J* = 6,6); 4,05 (1H, sl); 3,92 (1H, dd, *J* = 12,3; 5,7); 3,85 (1H, dd, *J* = 12,9; 3,3); 3,46 (1H, ddd, *J* = 11,0; 5,5; 2,7); 2,99 (1H, dd, *J* = 12,3; 11,4); 2,09 (1H, dt, *J* = 13,5; 3,6); 1,49 (1H, td, *J* = 13,3; 2,0); 1,39 (3H, s); 1,36 (3H, s).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ/DEPT: 171,7 (C=O); 113,7 (C₀); 79,4 (CH); 78,2 (CH); 68,8 (2CH); 57,6 (CH); 41,7 (CH₂); 36,5 (CH₂); 27,3 (CH₃); 25,8 (CH₃).

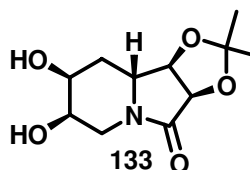
EMAR (70 eV): *m/z* M, Calculado: 243,11067 Obtido: 243,11048.

[α]_D⁵⁸⁹ = +7,5 (CHCl₃, c 0,5).

5.30-Diidroxilação Assimétrica do Composto 99



Uma massa de 420 mg do reagente de diidroxilação (AD-mix- α ou AD-mix- β) foi dissolvido em uma mistura de 1,6 mL de água e 1,1 mL de *tert*-butanol, e então resfriada a 0 °C. Metanossulfonamida 56 mg (0,60 mmol) e a indolizidinona **99** (50 mg; 0,239 mmol), dissolvidos em uma mistura de *tert*-butanol/água (1:1), foram adicionados, e a mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C por 5 dias. Sulfito de sódio (0,73 g) foi adicionado e a mistura que ficou sob agitação a t.a por 3 horas. Todos os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi suspenso em metanol (10 mL) e filtrado. Os sólidos foram lavados com metanol (2 x 10 mL) e os filtrados combinados foram evaporados em vácuo e submetidos a coluna de sílica gel com uma mistura de acetato de etila/metanol 20 %.



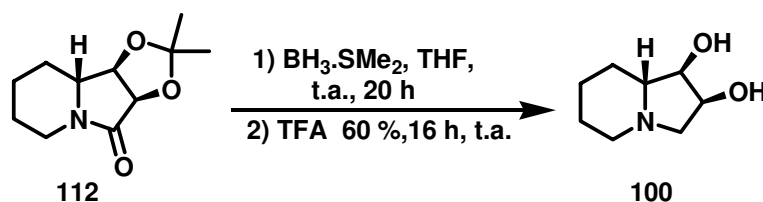
Rendimento: 79 % (45,6 mg).

Aspecto físico: sólido branco.

Ponto de Fusão: 184,5-185,5 °C.

Espectro de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto 133 em metanol deuterado forneceu dados idênticos ao do isômero majoritário obtido na reação de diidroxilação com tetróxido de ósmio.

A reação de diidroxilação com AD-mix- α forneceu uma mistura diastereoisomérica na proporção de 2:1 em 82 % de rendimento, que não foi separada por cromatografia

5.31-Obtenção do composto (1*R*,2*S*,8*aR*)-1,2-Diidroxi-indolizidina (100)

A uma solução da indolizidinona **112** (65 mg; 0,30 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado gota a gota, a temperatura ambiente, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0,5 mL), e a mistura reacional permaneceu 20 horas sob agitação. Foi adicionado, cuidadosamente, 5,0 mL de metanol, e evaporado a secura sob pressão reduzida. O aduto bruto amina-borana foi dissolvido em 2,0 mL de uma solução aquosa de ácido trifluoroacético 60 % a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 16 horas. A mistura foi evaporada a secura e o óleo residual foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20 % fornecendo 29 mg do diol **100** (62 % rendimento para as duas etapas).

Aspecto físico: óleo incolor.

IV_vmax cm^{-1} (filme): 3378; 2953; 1662; 1450; 1139.

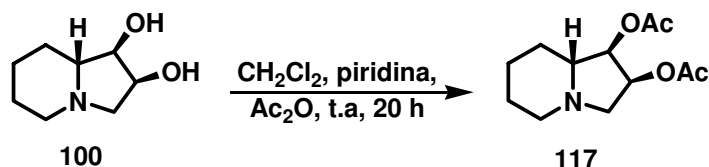
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,36 (1H, d, $J = 3,5$); 4,02 (1H, t, $J = 8,0$); 3,80 (1H, dd, $J = 11,2$; 4,0); 3,34 (1H, dl, $J = 11,0$); 2,70-2,68 (2H, m); 2,59 (1H, td, $J = 11,2$; 4,5); 2,18-2,14 (1H, m); 1,94 (1H, dt, $J = 13,5$; 3,0); 1,83-1,25 (4H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ/DEPT : 73,2 (CH); 67,3 (CH); 66,7 (CH); 59,9 (CH_2); 52,7 (CH_2); 26,5 (CH_2); 23,5 (CH_2); 22,7 (CH_2).

EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$, Calculado: 158,1181; Obtido: 158,1202.

$[\alpha]_D^{589}$ = +45 (CHCl_3 , c 1,0). Lit.: +42 (CHCl_3 , c 0,88).

5.32-Preparação do Diacetato 117



Em um balão contendo uma solução do diol **100** (15 mg; 0,095 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , 3 mg de DMAP e 0,5 mL de piridina, foi adicionado 0,5 mL de anidrido acético, e a reação foi mantida a temperatura ambiente. Após 20 h a mistura reacional foi lavada com 15 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com 3 x 10 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram agrupadas e secas em MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com uma mistura de o hexano/acetato de etila 30 %. O diacetato **117** foi obtido em 78 % de rendimento (18 mg, 0,075 mmol).

Aspecto físico: óleo incolor; quando em geladeira solidifica, sob a forma de cristais brancos.

IV_vmax cm⁻¹ (filme): 2935; 2852; 2804; 1747; 1371; 1250; 1066.

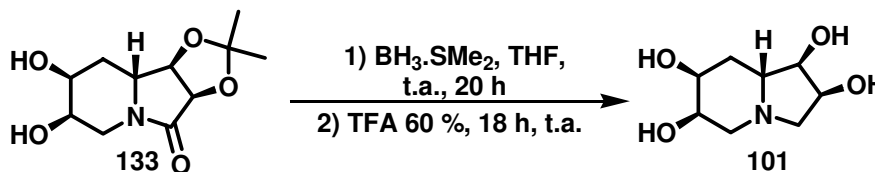
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 5,20 (1H, ddd, J = 5,5; 7,0; 8,5); 4,72 (1H, dd, J = 7,5; 9,0); 3,55 (1H, dd, J = 7,0; 10,0); 3,00 (1H, dl, J = 11,0); 2,24 (1H, dd, J = 5,7; 10,5); 2,04 (3H, s); 2,02 (3H, s); 2,19-1,18 (8H, m sobrepostos).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/DEPT: 169,9 (2C=O); 74,9 (CH); 68,2 (CH); 64,9 (CH); 59,3 (CH₂); 52,7 (CH₂); 28,4 (CH₂); 24,9 (CH₂); 23,5 (CH₂); 20,6 (CH₃); 20,5 (CH₃).

EMAR: [M+H]⁺, Calculado: 242,1392 ; Obtido: 242,1308

[α]_D⁵⁸⁹ = +66 (CHCl₃, c 0,3). Lit. = +70,4 (CHCl₃, c 0,26).⁷¹

5.33-Obtenção do composto (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*,8*aR*)-1,2,6,7-Tetraidroxi-indolizidina (**101**)



A uma solução da indolizidinona **133** (105 mg; 0,43 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado, gota a gota a temperatura ambiente, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1,0 mL), e a mistura reacional permaneceu 20 horas sob agitação. Foi adicionado cuidadosamente 10,0 mL de metanol, e evaporado a securo sob pressão reduzida. O aduto bruto amina-borana foi dissolvido a temperatura ambiente em 3,0 mL de uma solução aquosa de ácido trifluoroacético 60 %, permanecendo sob agitação por 18 horas. A mistura foi evaporada a securo e o óleo residual foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 20:10:1, fornecendo 69 mg do tetrol **101**, como óleo em 85 % de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor.

IV_vmax cm⁻¹ (filme): 3315; 1635; 1402; 1242; 1130; 1082.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (integração, multiplicidade, J em Hz): 4,12 (1H, td, J = 5,4; 6,7); 3,99 (1H, q, J = 3,0); 3,66 (1H, ddd, J = 10,8; 5,1; 3,0); 3,46 (1H, dd, J = 9,0; 6,9); 3,38 (1H, dd, J = 9,9; 6,9); 2,81 (1H, dd, J = 10,0; 5,1); 2,43-2,33 (2H, m); 2,21 (1H, dd, J = 10,1; 5,7); 2,14 (1H, dt, J = 13,8; 3,3); 1,39 (1H, ddd, J = 12,6; 10,4; 2,7).

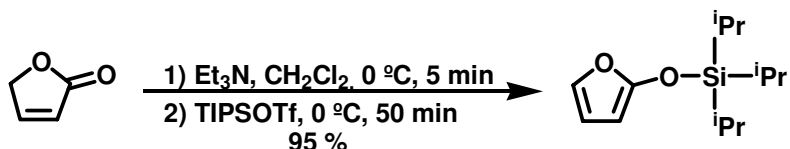
RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ/DEPT): 75,8 (CH); 70,3 (CH); 68,9 (CH); 68,6 (CH); 62,3 (CH₂); 61,7 (CH); 54,2 (CH₂); 35,1 (CH₂).

EMAR: [M+1], Calculado: 190,1079; Obtido: 190,1084.

[α]_D⁵⁸⁹ = +32 (MeOH, c 1,0). Lit. = +34 (MeOH, c 0,1)

5.34-Preparação de Reagentes Utilizados

5.34.1-Preparação de 2-triisopropilsililoxifurano^{95, 79a}



Preparação de TIPSOTf: Em um balão contendo cloreto de triisopropilsilila (6,42 mL; 30,1 mmol) foi adicionado, lentamente e à 0 °C, 2,70 mL de ácido trifílico (30,1 mmol). Elevou-se a temperatura à 65 °C e após 19 horas, realizou-se a purificação do triflato de triisopropilsilila através de destilação à vácuo (62 °C, 1,9 Torr) (86 % de rendimento).

Preparação do sililoxifurano: Em um balão flambado, sob argônio e a 0 °C, contendo 2(5H)-furanona (1,01 g; 12 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se Et₃N (2,4 mL; 16,8 mmol). Após 5 minutos e ainda sob baixa temperatura, foi adicionado TIPSOTf. Após 50 minutos foram adicionados 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de CH₂Cl₂. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com 2 x 10 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram agrupadas e secas em MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo, o qual foi purificado em alumina neutra dopada com Et₃N tendo hexano como eluente para fornecer 2,78 g do sililoxifurano (95 %).

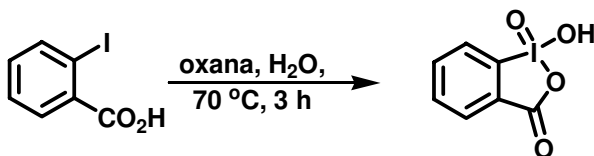
Aspecto físico: óleo levemente amarelo.

R_f (sílica): 0,88 (hexano).

I.V. (filme ν_{max}/cm⁻¹): 3134, 3114, 2945, 2868, 1618, 1518, 1383, 1261, 1070, 957.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (integração multiplicidade, J em Hz): 6,78 (1H, dd, J = 1,2 e 1,0); 6,19 (1H, t, J = 2,9); 5,10 (1H, dd, J = 2,2; 1,0); 1,31-1,21 (3H, m); 1,09 (21H, d; J = 7,0).

⁹⁵ Para preparação ver: a) Näsman, H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 786; b) Brimble, M. A.; Brimble, M. T.; Gibson, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 179.

5.34.2-Preparação do 1-óxido de 1-hidróxi-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona – IBX

A uma solução de oxana (18,1 mg, 29,0 mmol) em água deionizada (65 mL) foi adicionado o ácido *o*-iodobenzóico (5,00 g, 20,0 mmol). A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a 70 °C por 3 h. Em seguida foi resfriada a 5 °C e mantida a essa temperatura por 1,5 h. Após esse período a suspensão foi filtrada em funil de vidro sinterizado e o sólido lavado seqüencialmente com água destilada (3 x 10 mL) e acetona (2 x 10 mL) e seco a vácuo por 5 h. O sólido correspondente ao 1-óxido de 1-hidróxi-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona – IBX (4,88 g, 0,17 mmol) foi obtido em 87 % de rendimento.

P.F.: 236-237°C.

6-ESPECTROS

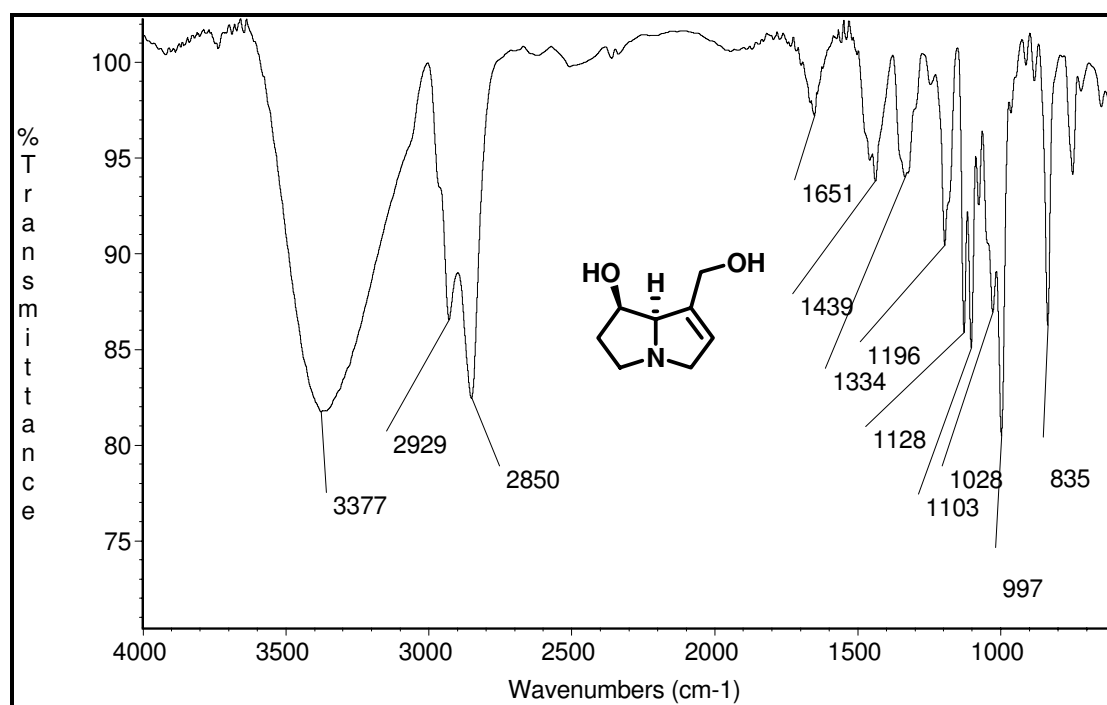
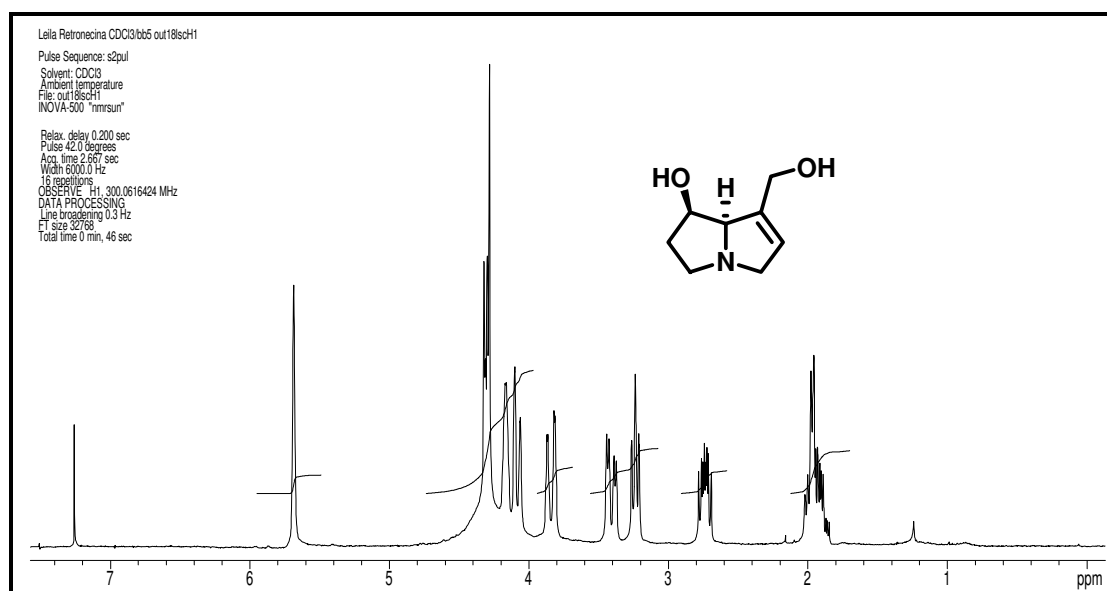


Figura 30: Espectro de IV da retronecina (1).

Figura 31: Espectro de RMN de ¹H da retronecina (1) (300 MHz, CDCl₃)

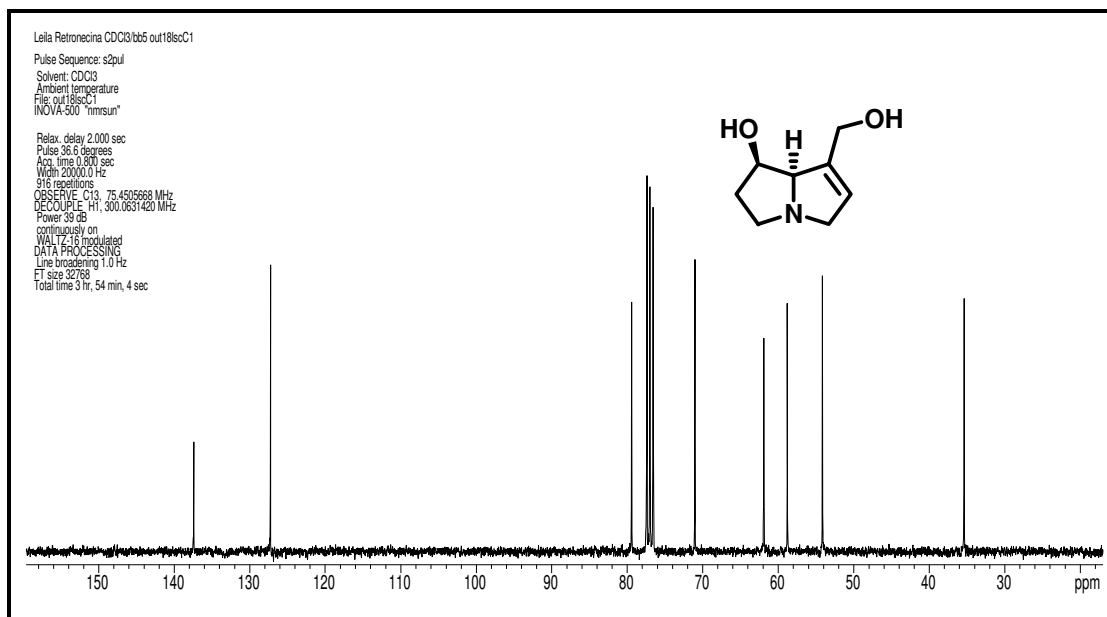


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C da retronecina (1) (75 MHz, CDCl_3)

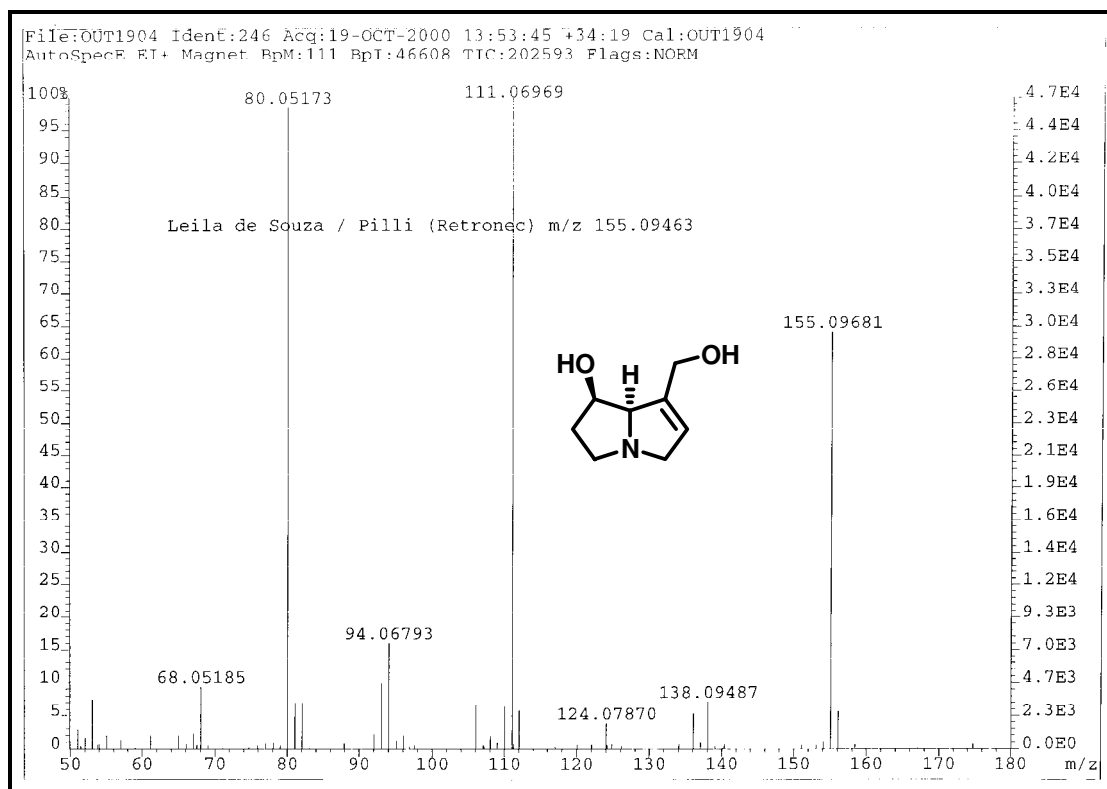


Figura 33: Espectro de massa de alta resolução da retronecina (1).

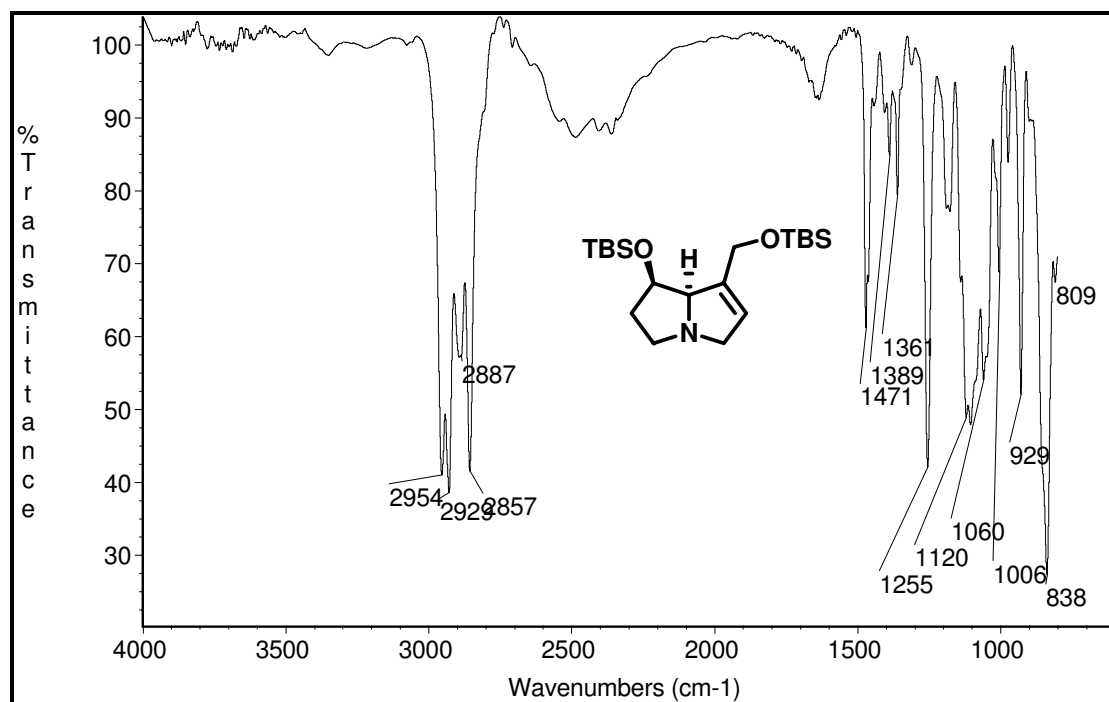


Figura 34: Espectro de IV do composto 52.

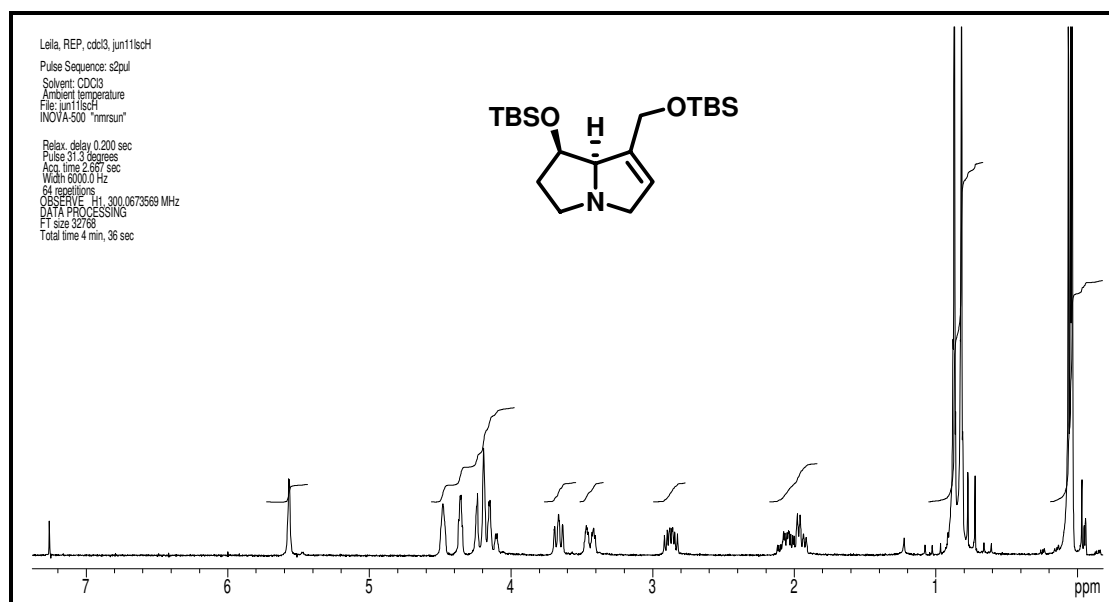


Figura 35: Espectro de RMN de ¹H do composto 52 (300 MHz, CDCl₃)

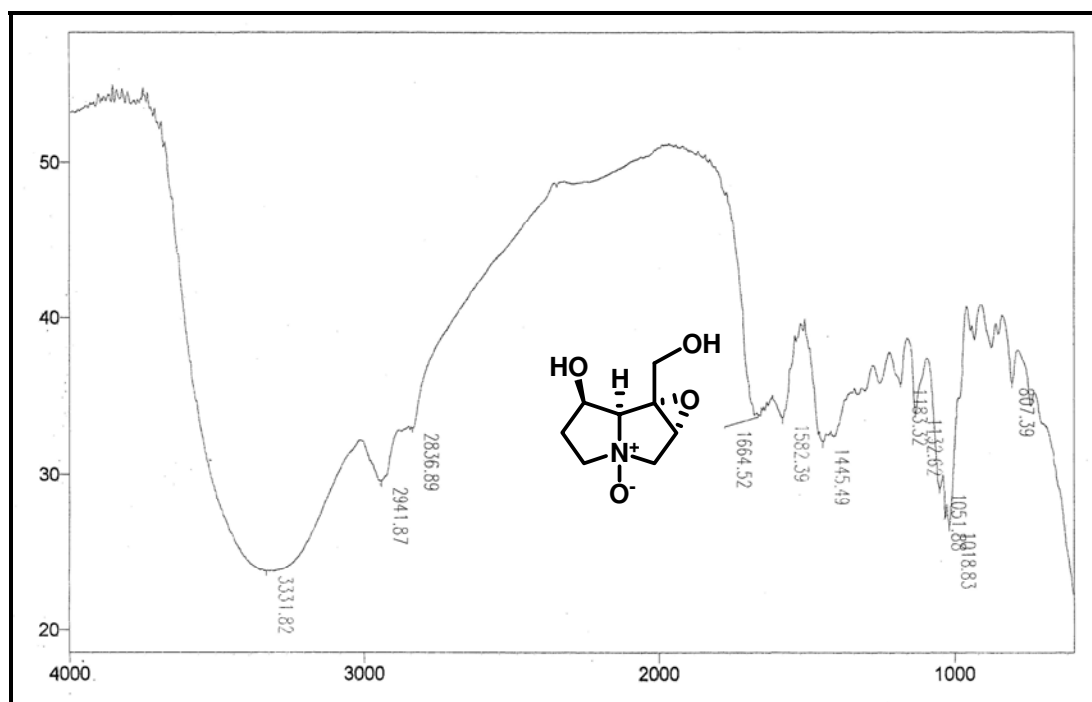


Figura 38: Espectro de IV do composto 43.

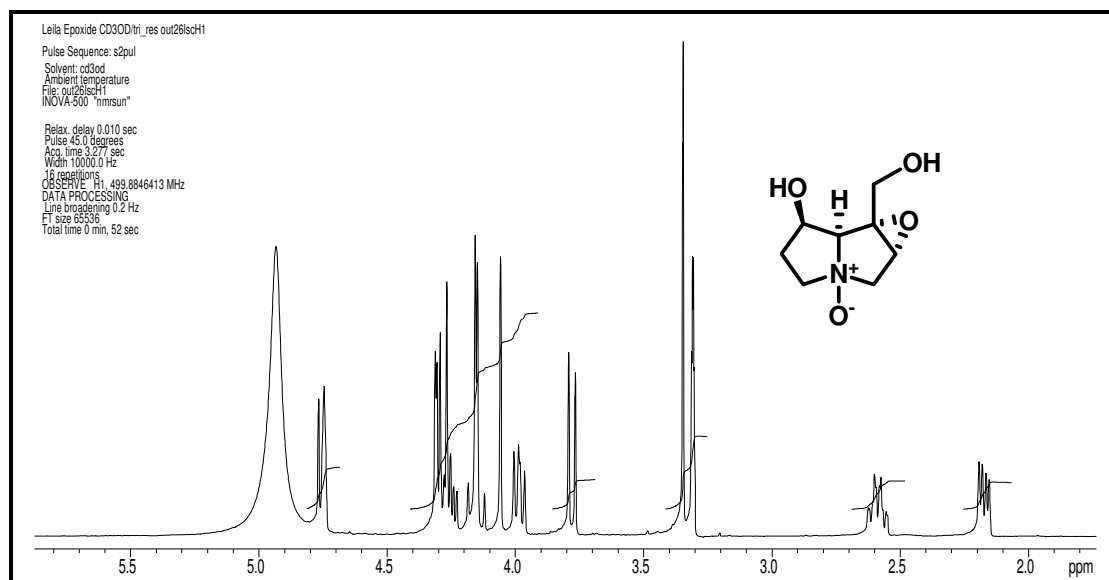


Figura 39: Espectro de RMN de ¹H do composto 43 (500 MHz, CD₃OD).

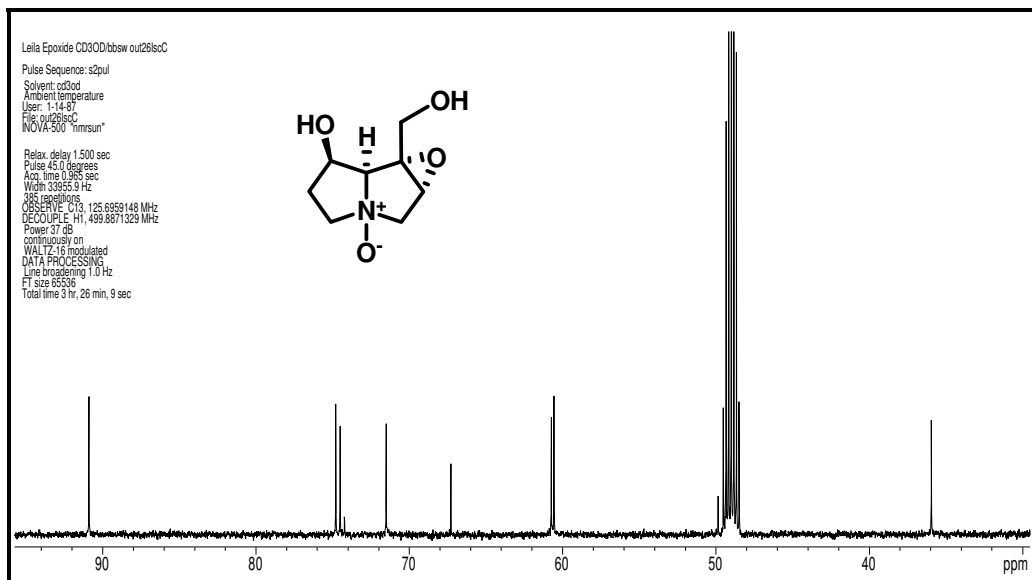


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43** (125 MHz, CD_3OD).

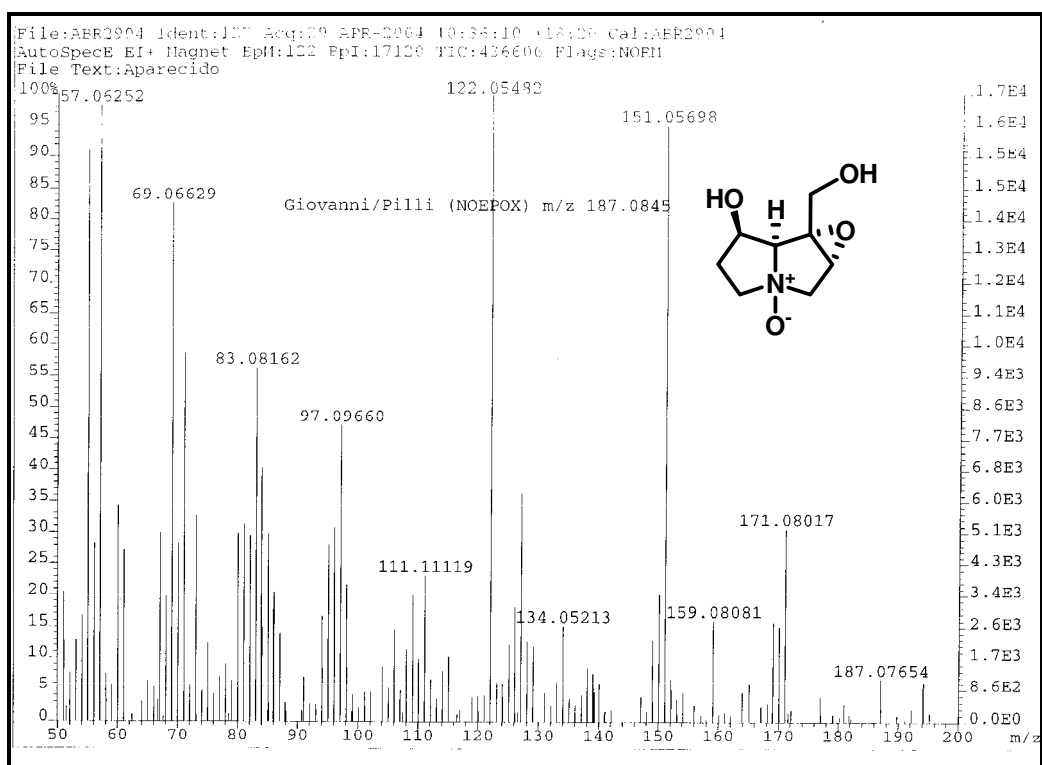


Figura 41: Espectro de massa de alta resolução do composto **43**.

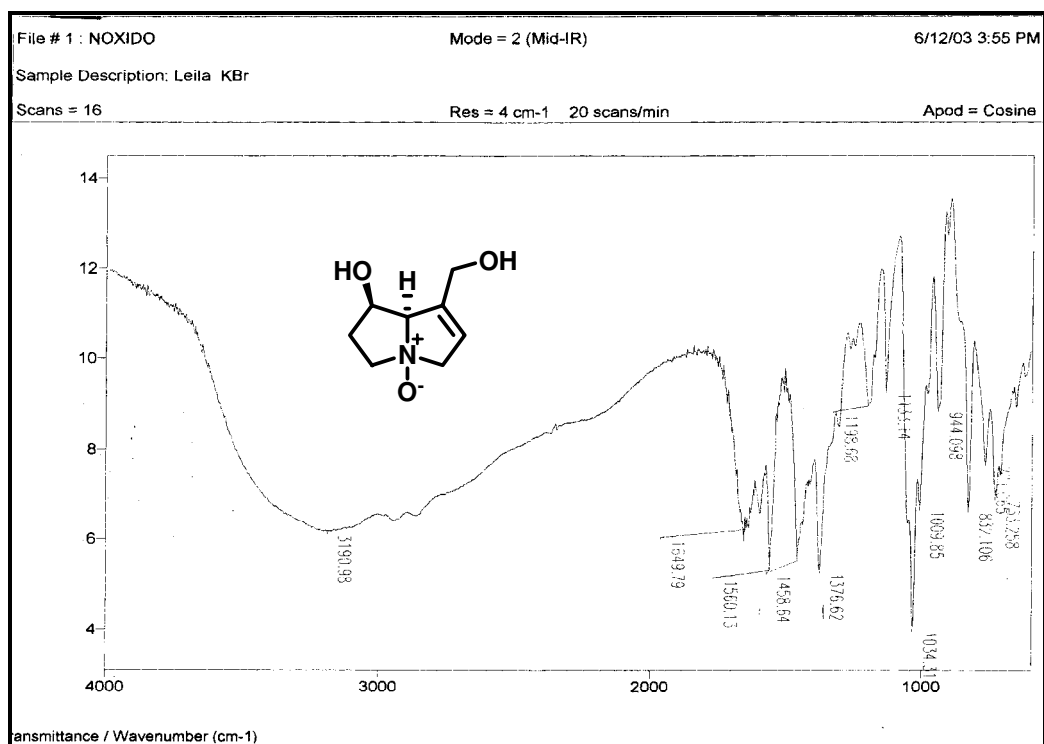


Figura 42: Espectro de IV do composto 2.

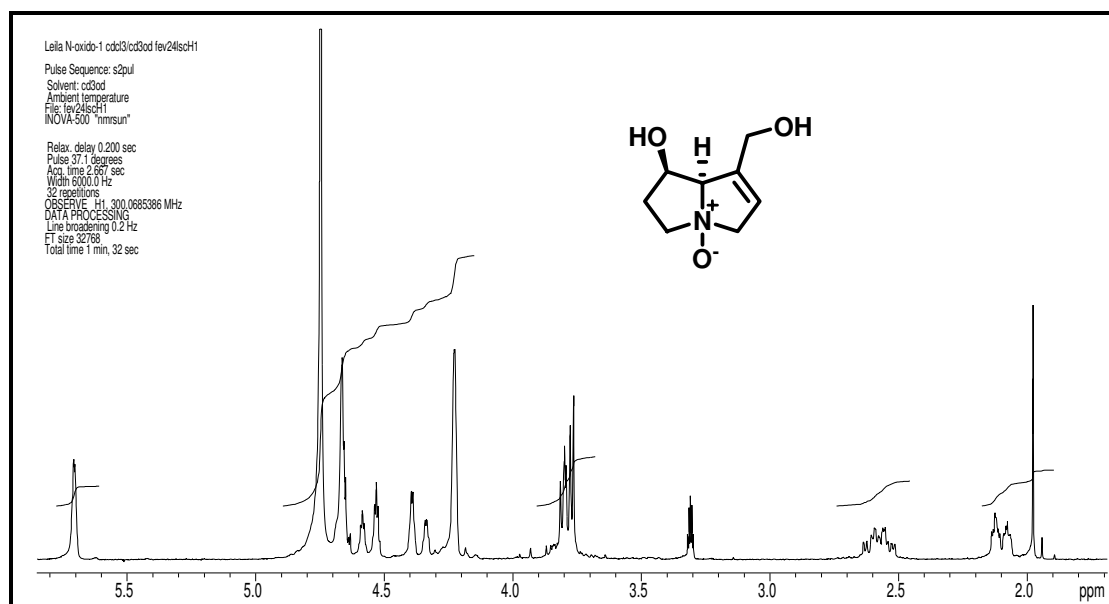


Figura 43: Espectro de RMN de ¹H do composto 2 (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD).

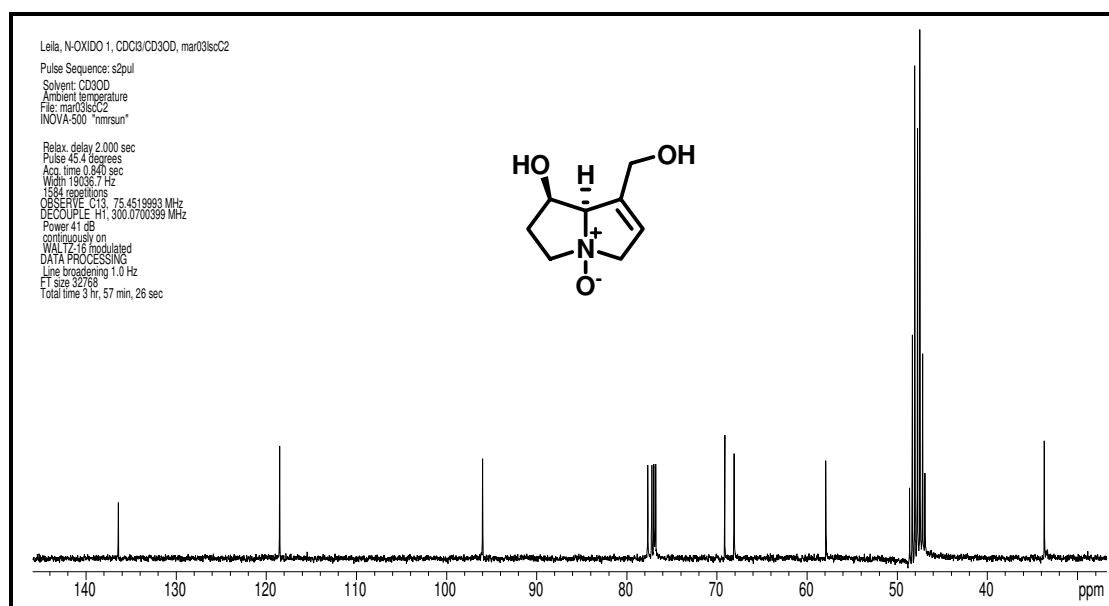


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD).

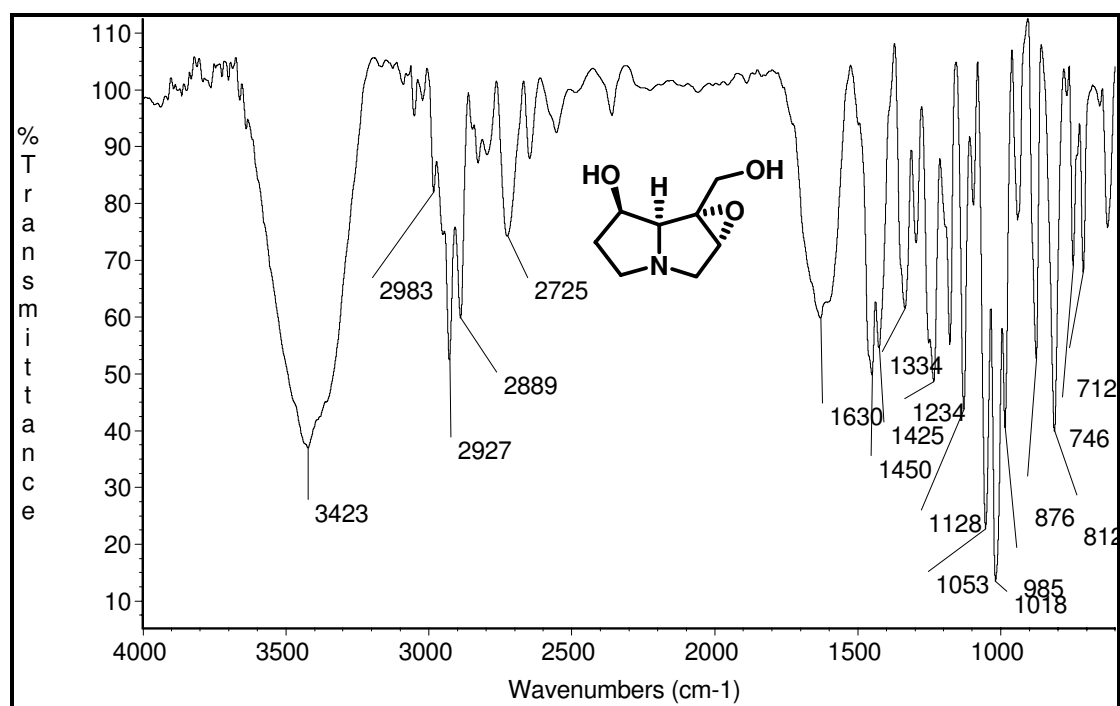


Figura 45: Espectro de IV do composto **44**.

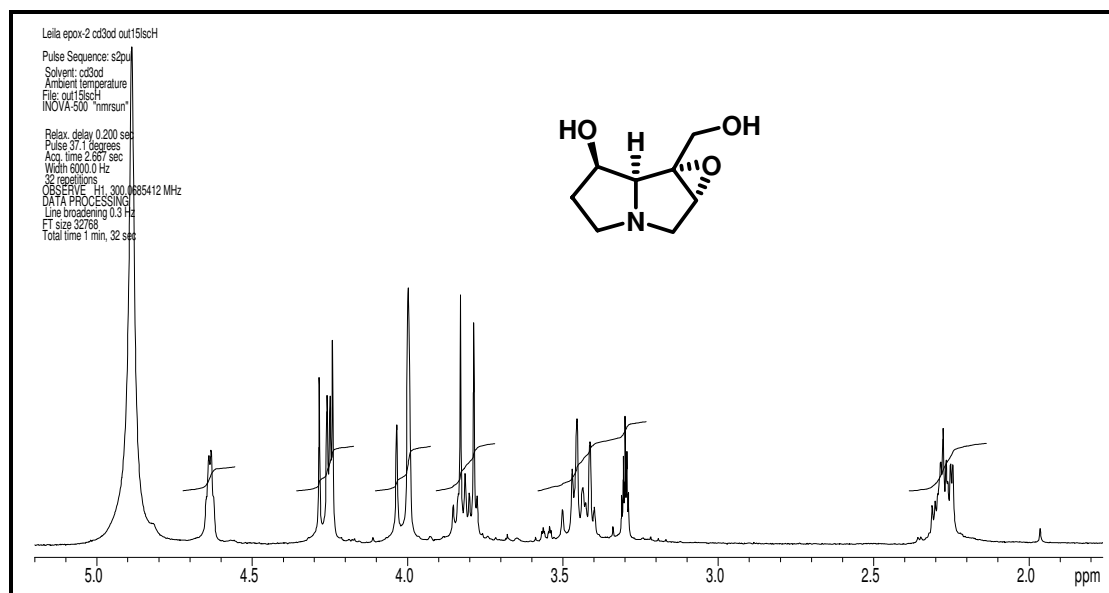


Figura 46: Espectro de RMN de ¹H do composto **44** (300 MHz, CD₃OD).

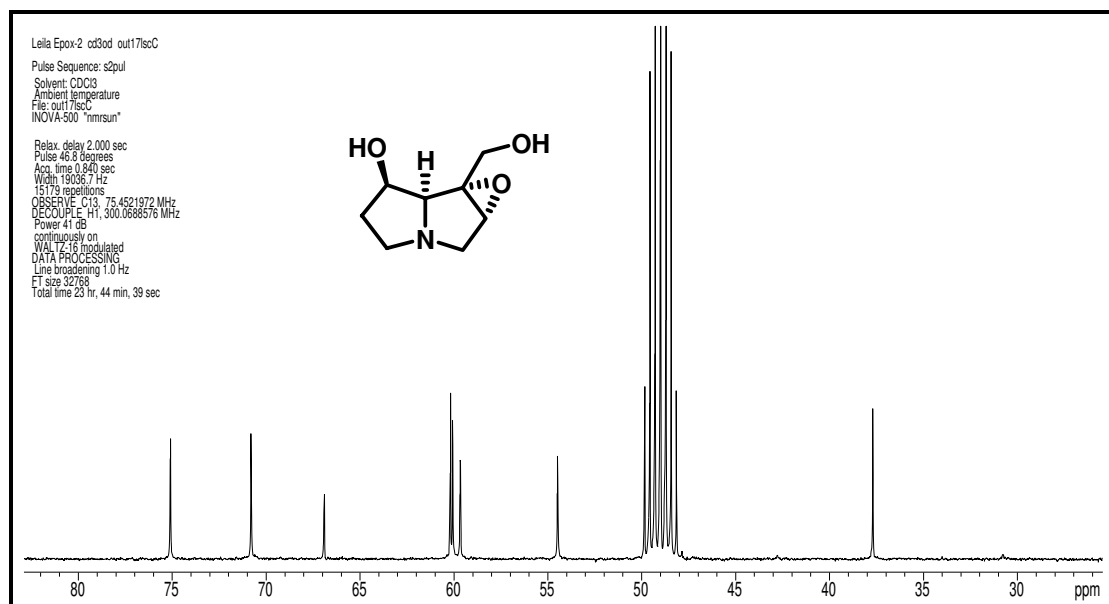


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **44** (75 MHz, CD_3OD).

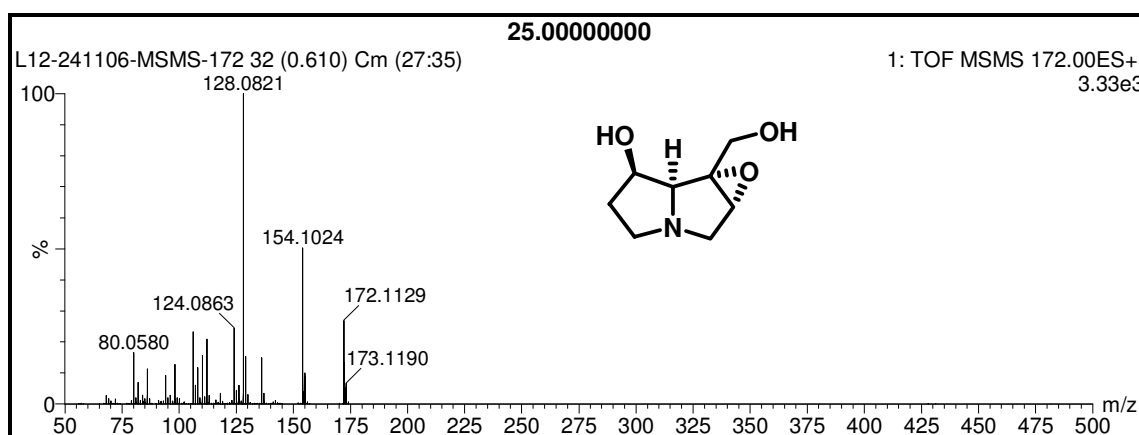


Figura 48: Espectro de massa de alta resolução do composto **44**.

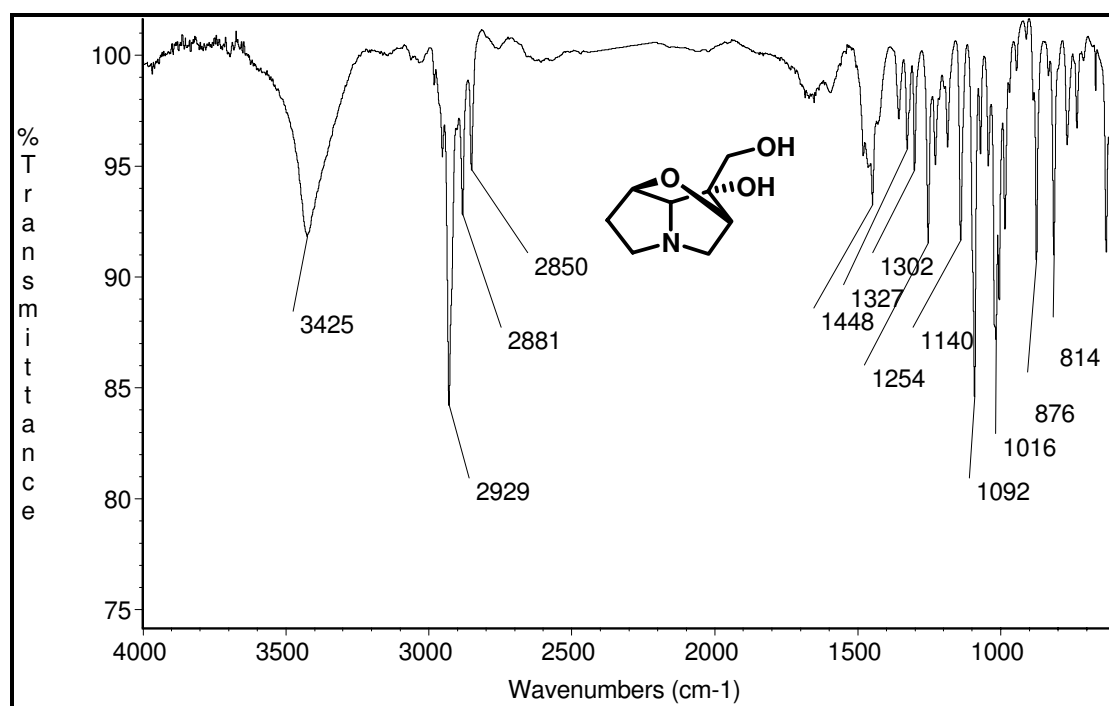


Figura 49: Espectro de IV do composto **49**.

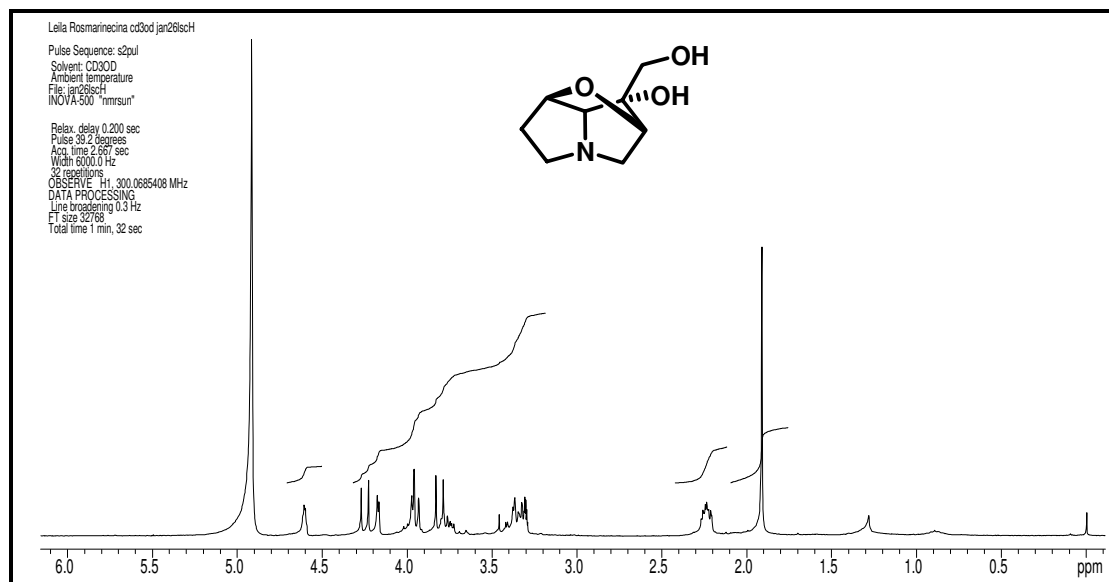


Figura 50: Espectro de RMN de ¹H do composto **49** (300 MHz, CD₃OD).

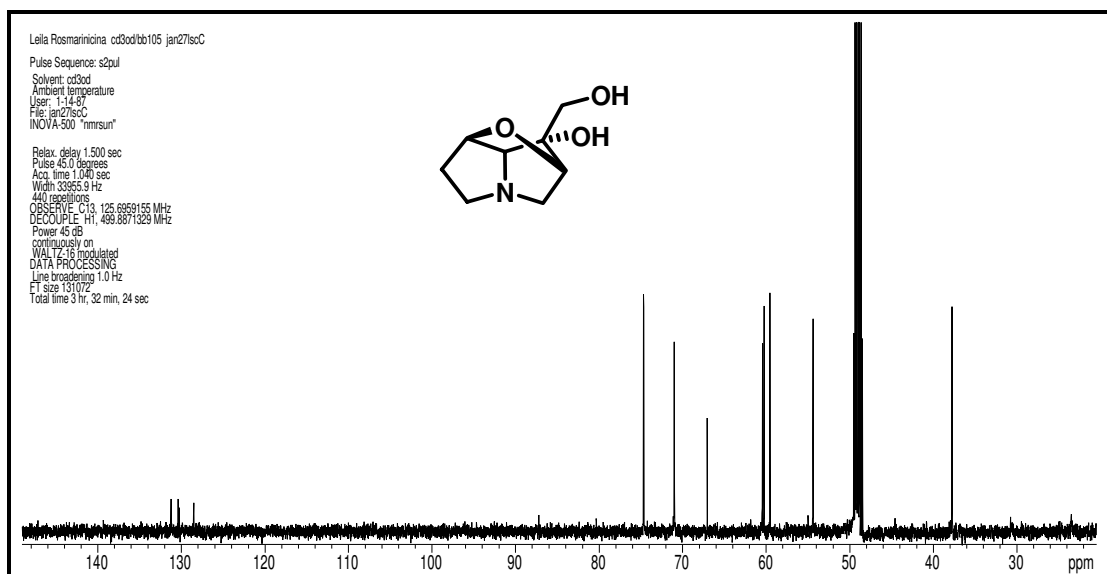


Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **49** (125 MHz, CD_3OD).

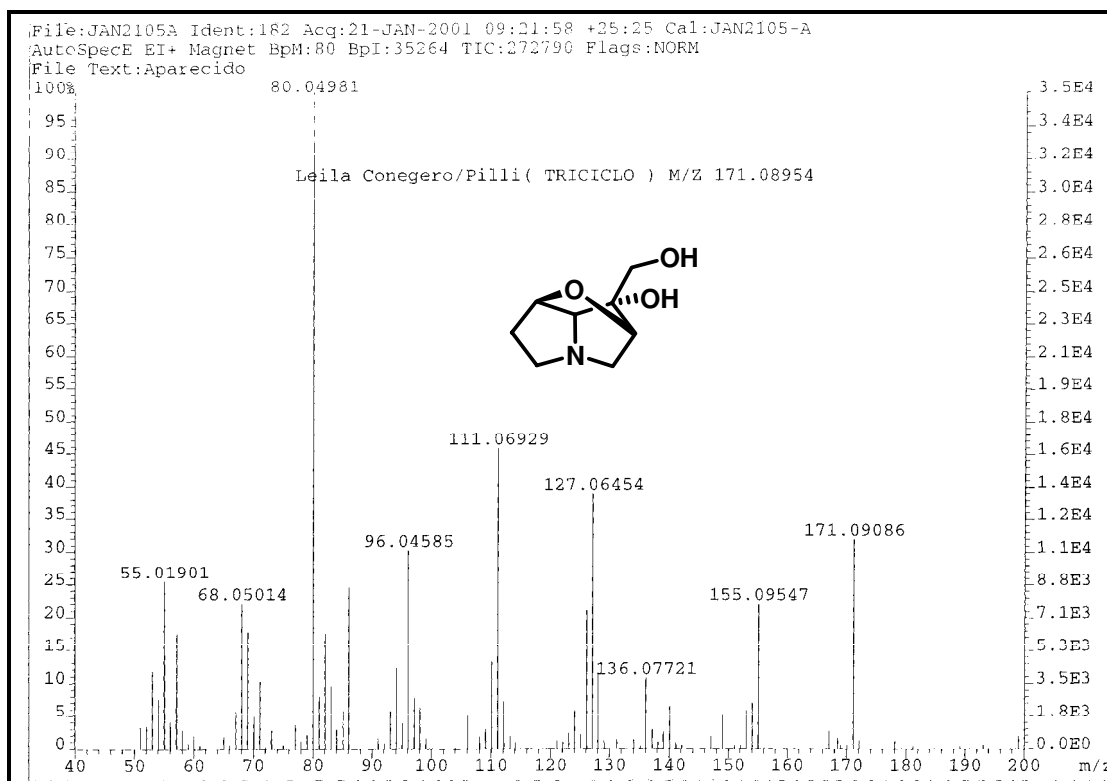


Figura 52: Espectro de massa de alta resolução do composto **49**.

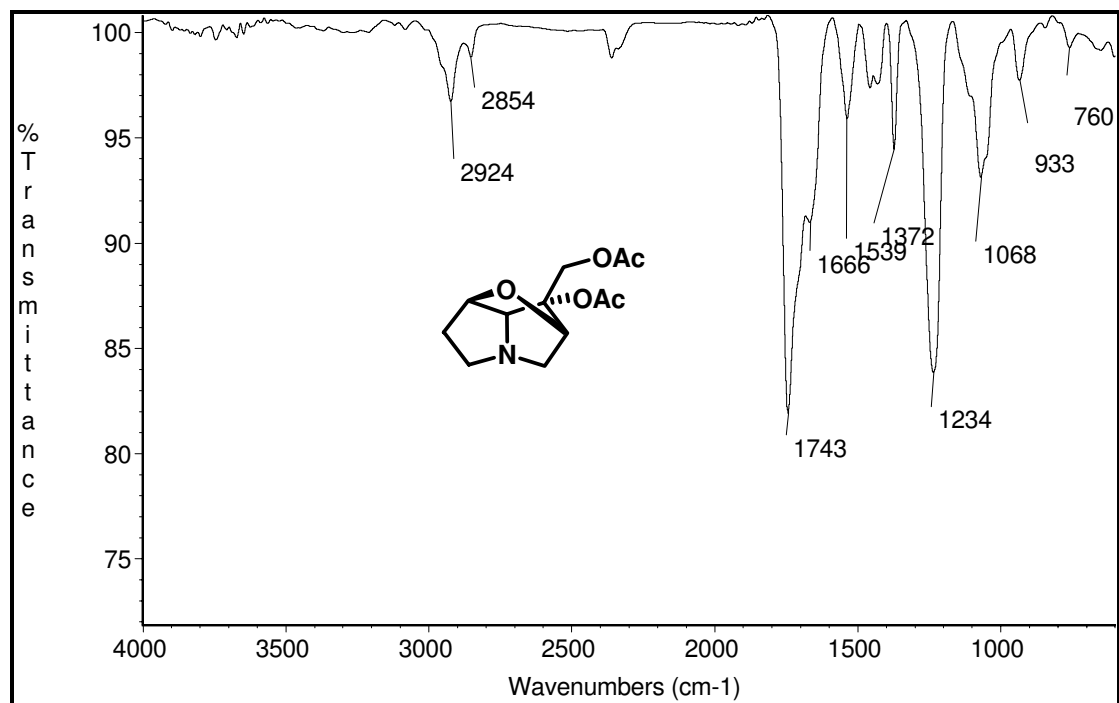


Figura 53: Espectro de IV do composto **57**.

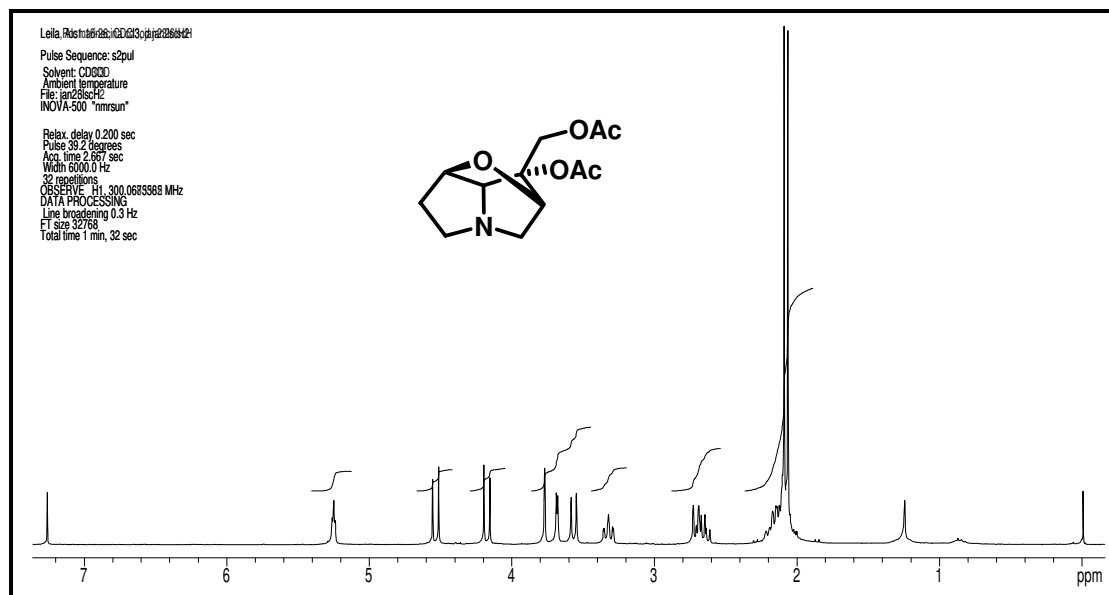


Figura 54: Espectro de RMN de ¹H do composto **57** (300 MHz, CDCl₃).

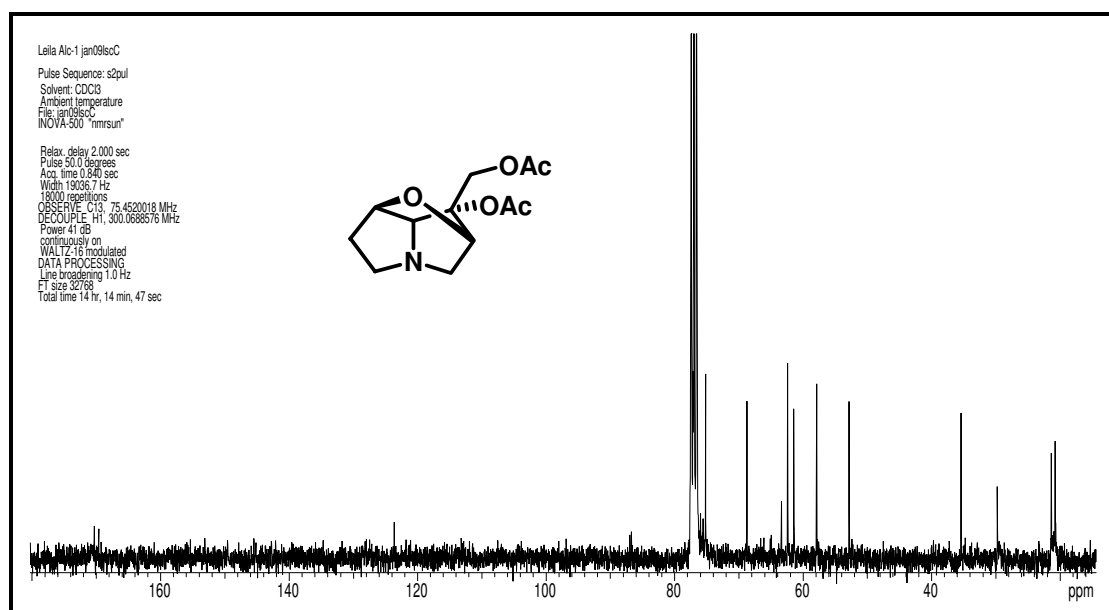


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **57** (75 MHz, CDCl_3).

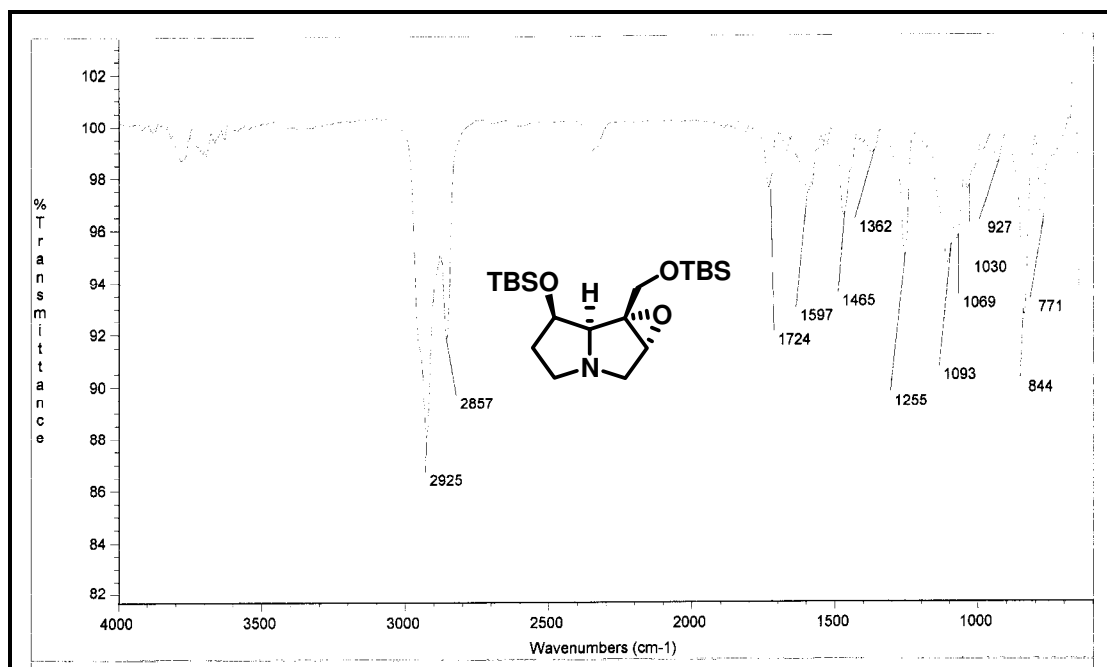


Figura 56: Espectro de IV do composto **53**.

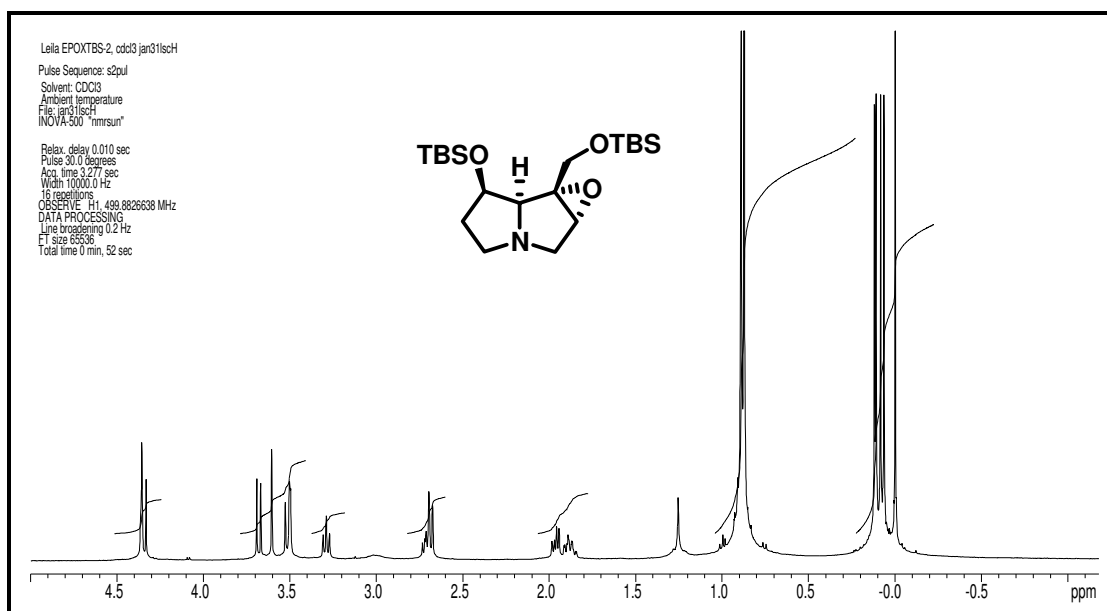


Figura 57: Espectro de RMN de ¹H do composto **53** (500 MHz, CDCl₃).

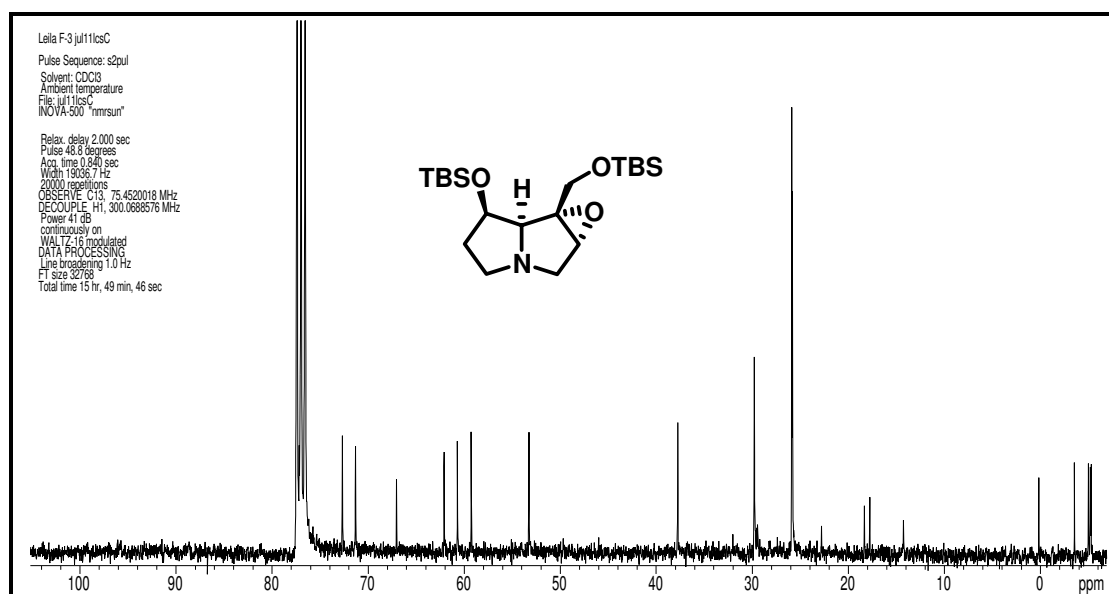


Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **53** (75 MHz, CDCl_3).

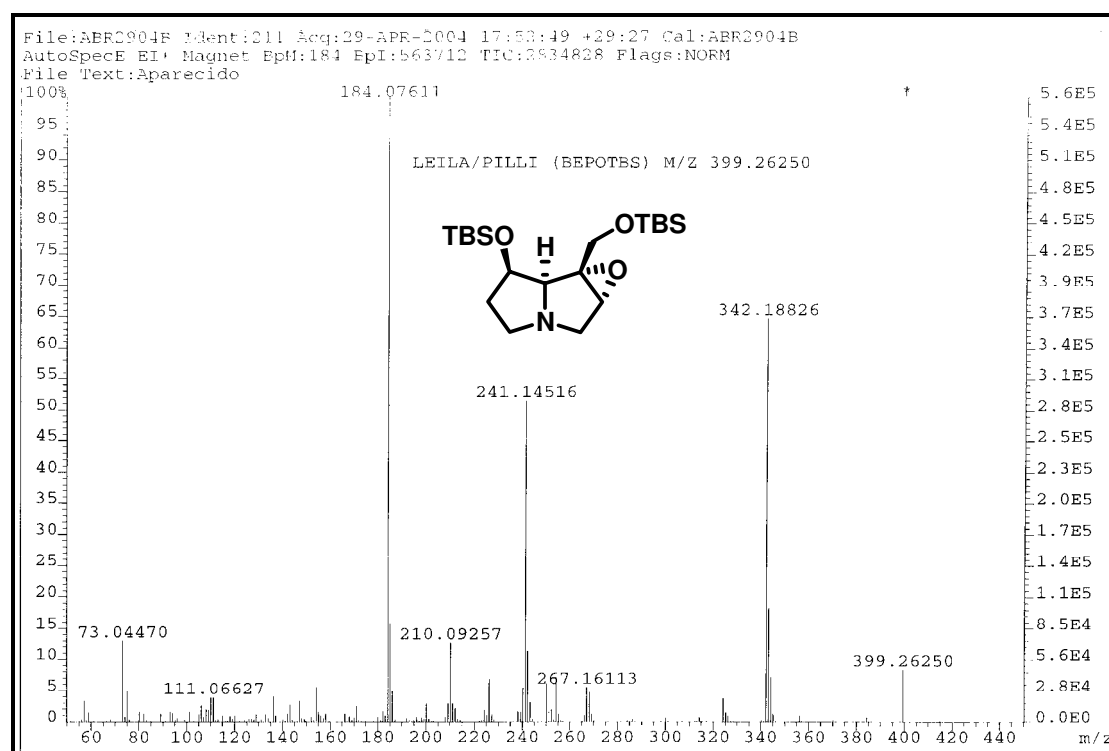


Figura 59: Espectro de massa de alta resolução do composto **53**.

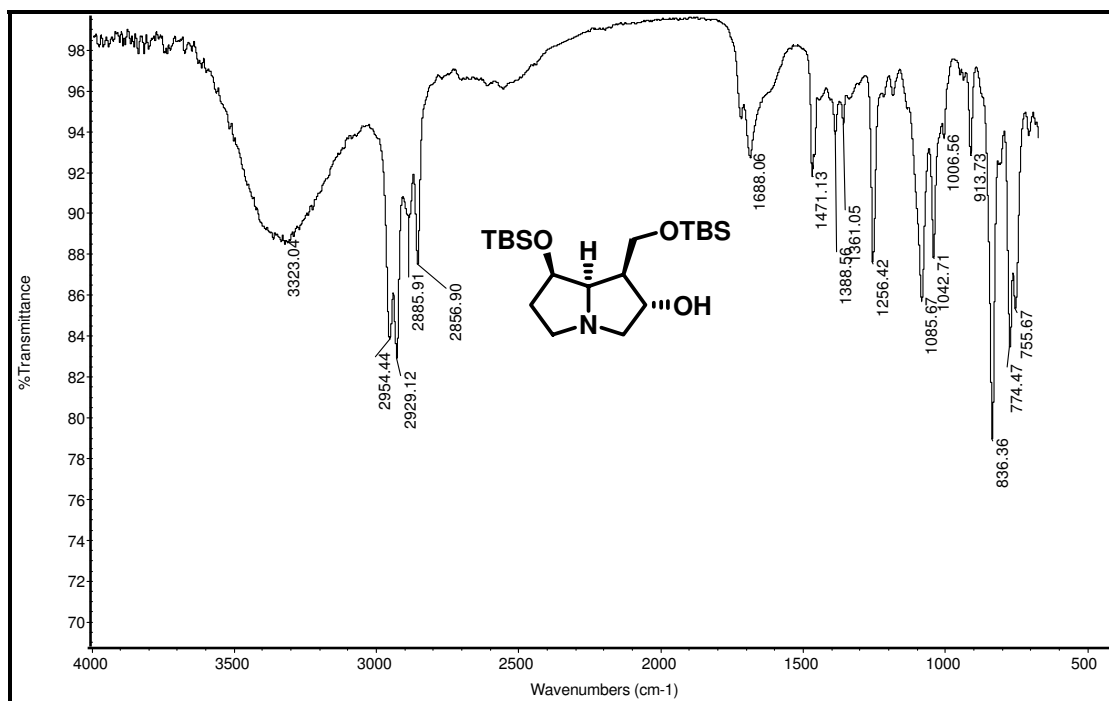


Figura 60: Espectro de IV do composto **58**.

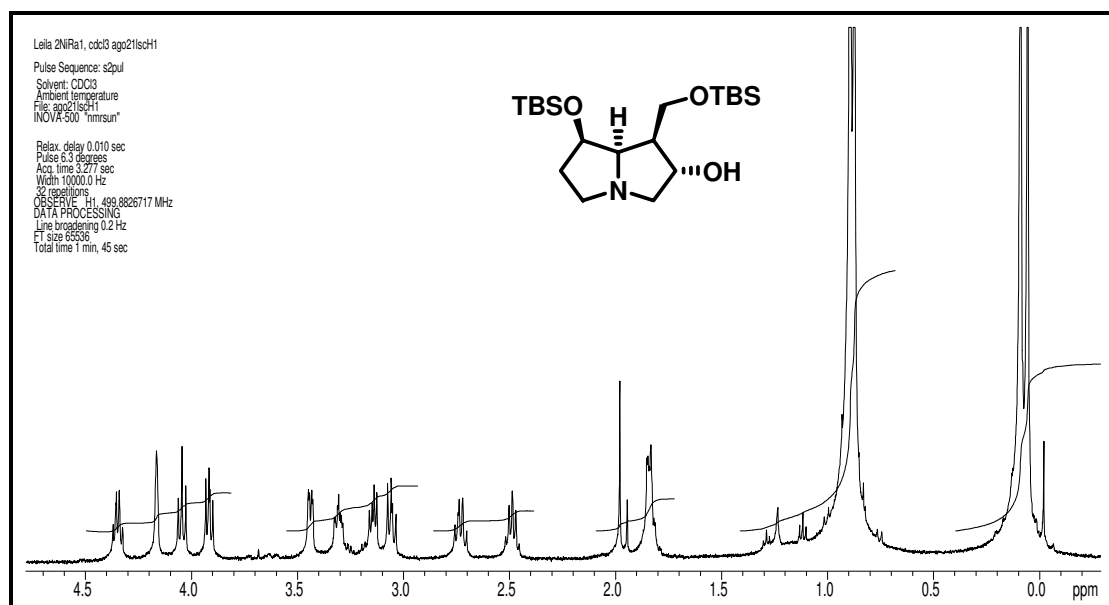


Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do composto **58** (500 MHz, CDCl_3).

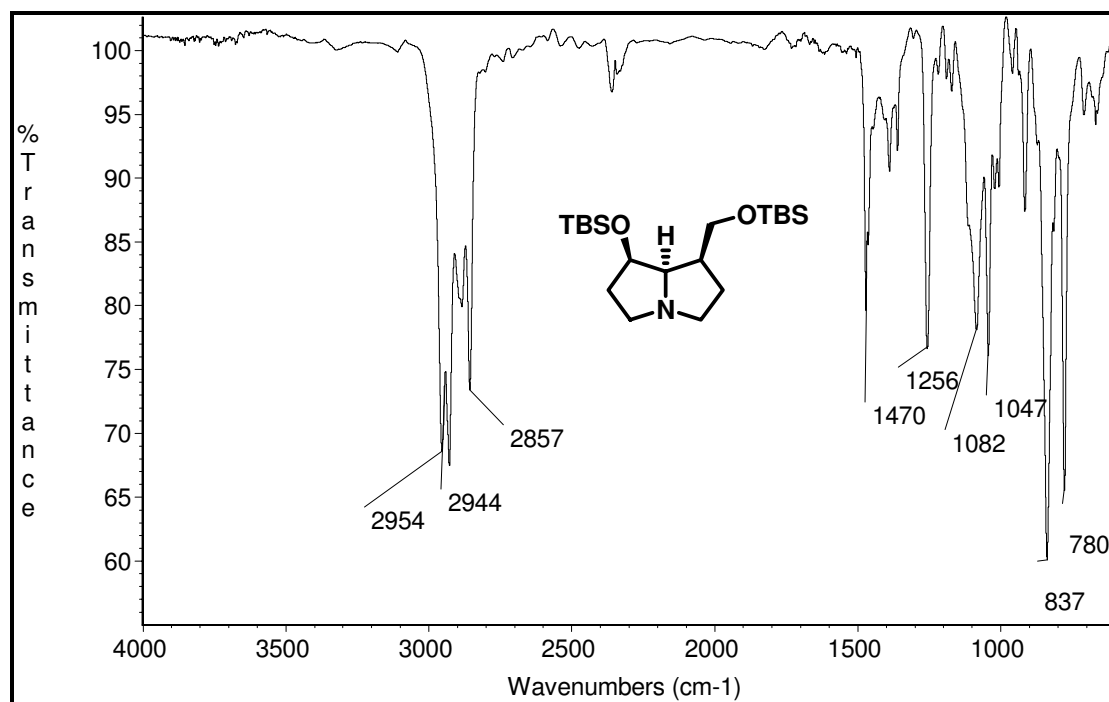


Figura 64: Espectro de IV do composto **60**.

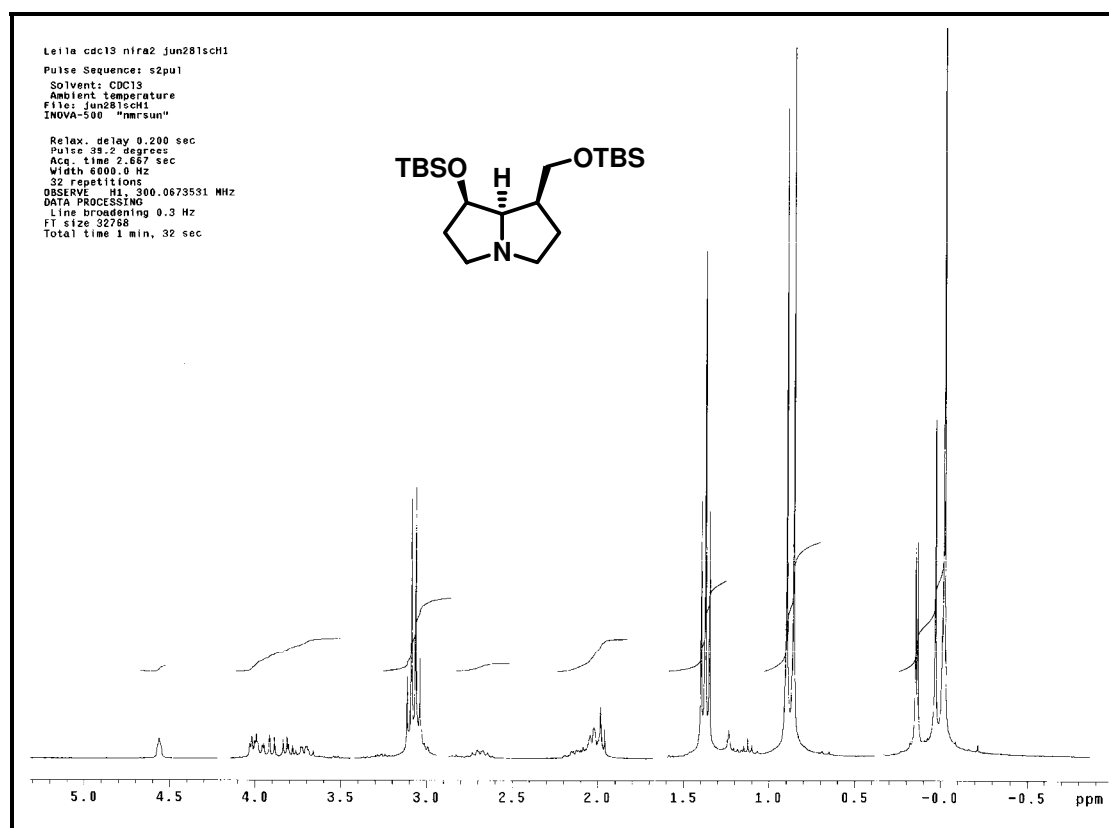
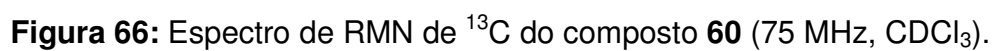


Figura 65: Espectro de RMN de ¹H do composto **60** (300 MHz, CDCl₃).



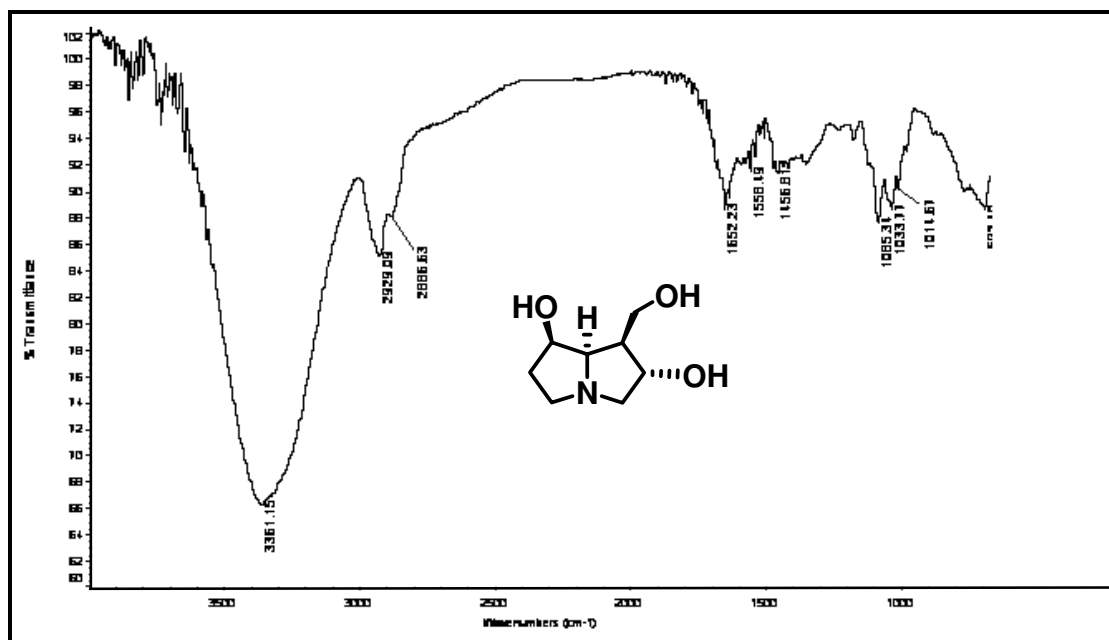
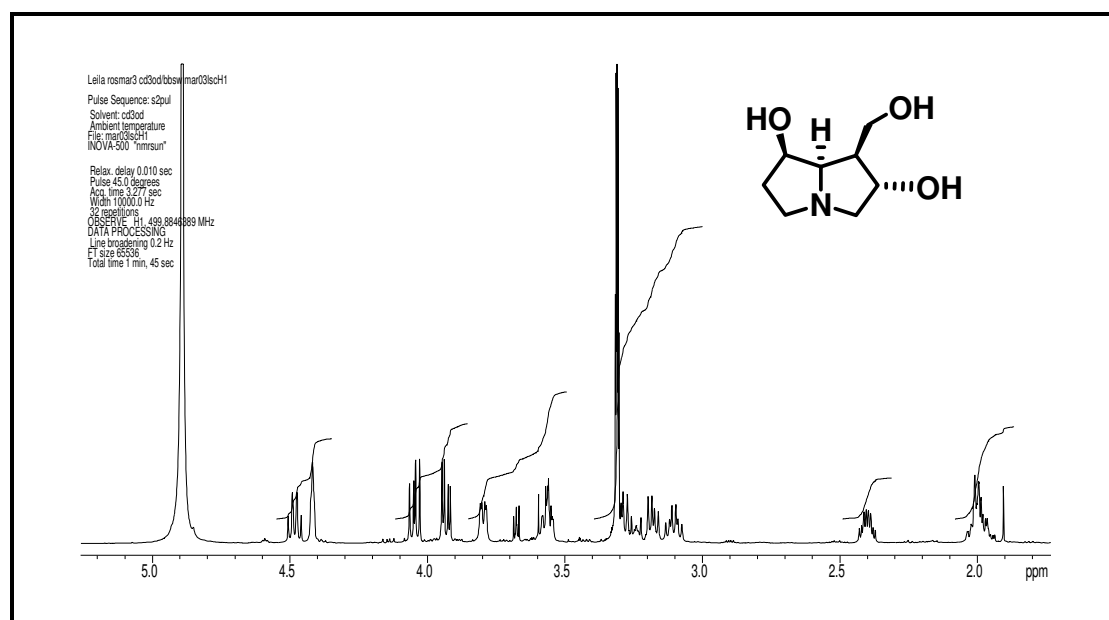


Figura 68: Espectro de IV do composto 37.

Figura 69: Espectro de RMN de ^1H do composto 37 (500 MHz, CD_3OD).

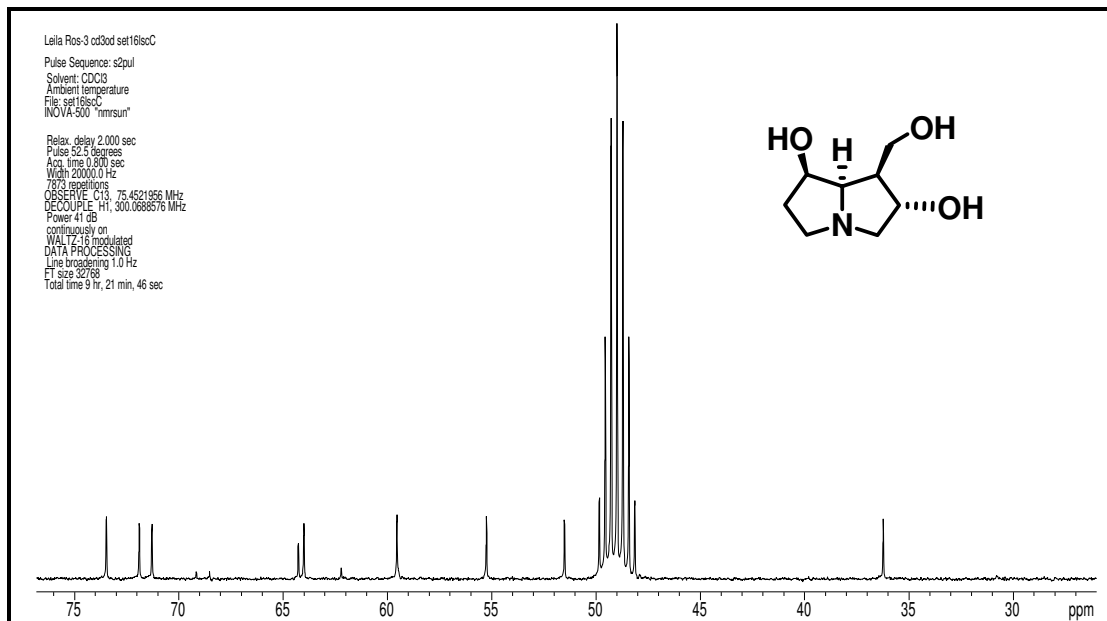


Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **37** (75 MHz, CD_3OD).

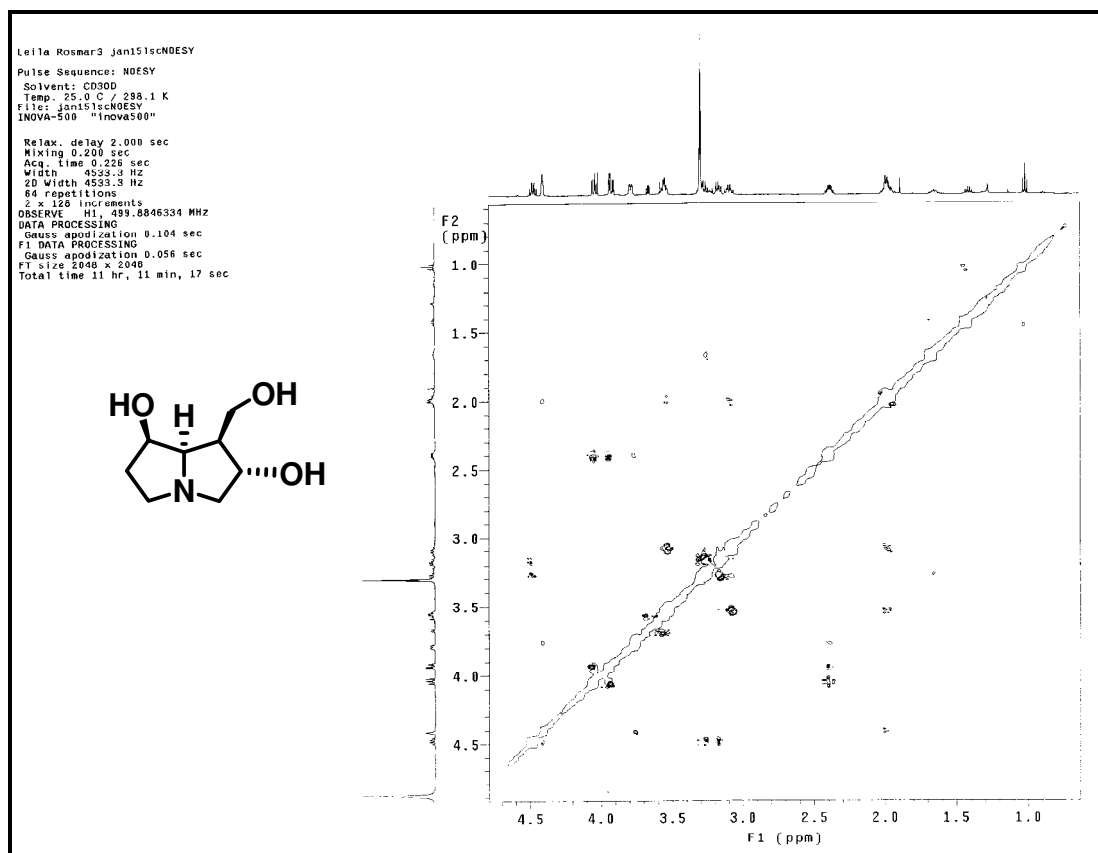


Figura 71: Espectro de NOESY2D do composto **37** (500 MHz, CD_3OD).

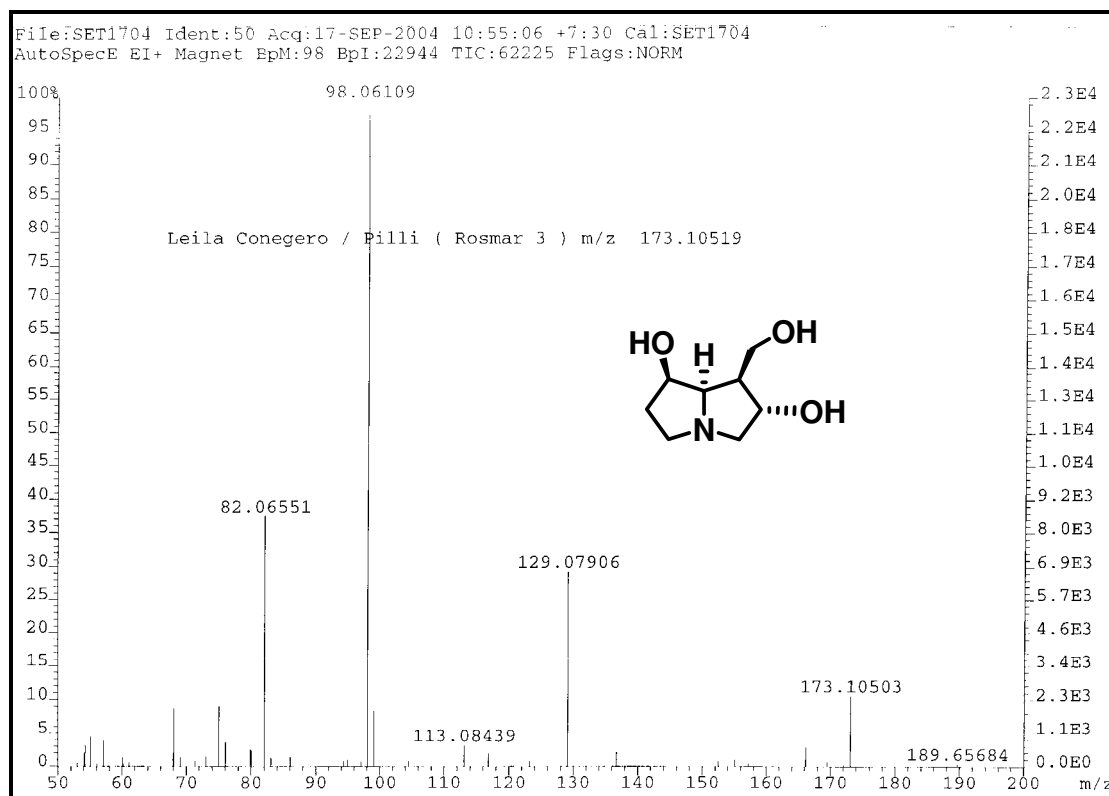


Figura 72: Espectro de massa de alta resolução do composto 37.

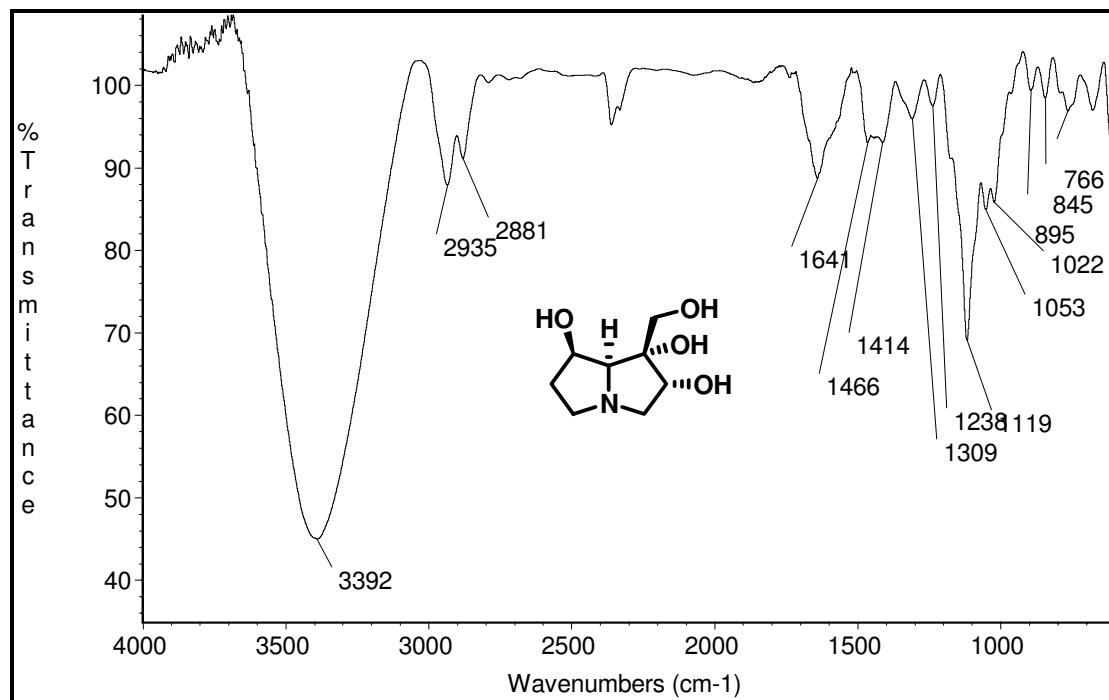


Figura 73: Espectro de IV do composto **39**.

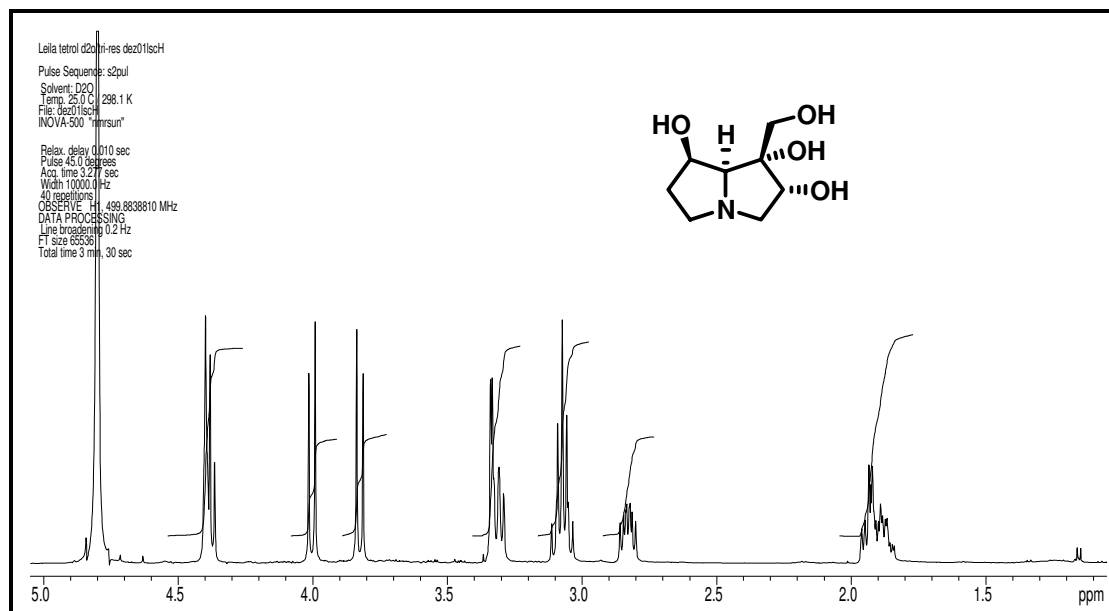


Figura 74: Espectro de RMN de ¹H do composto **39** obtido da reação de dihidroxilação com tetróxido de ósmio (500 MHz, D₂O).

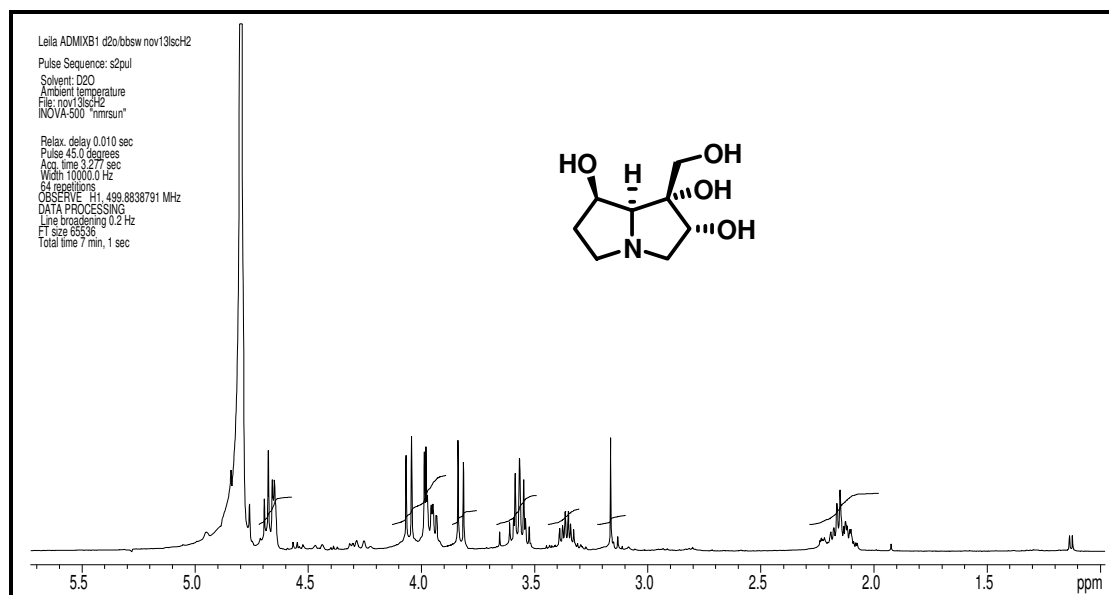


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto **39** obtido da reação com AD-mix (α ou β) (500 MHz, D_2O).

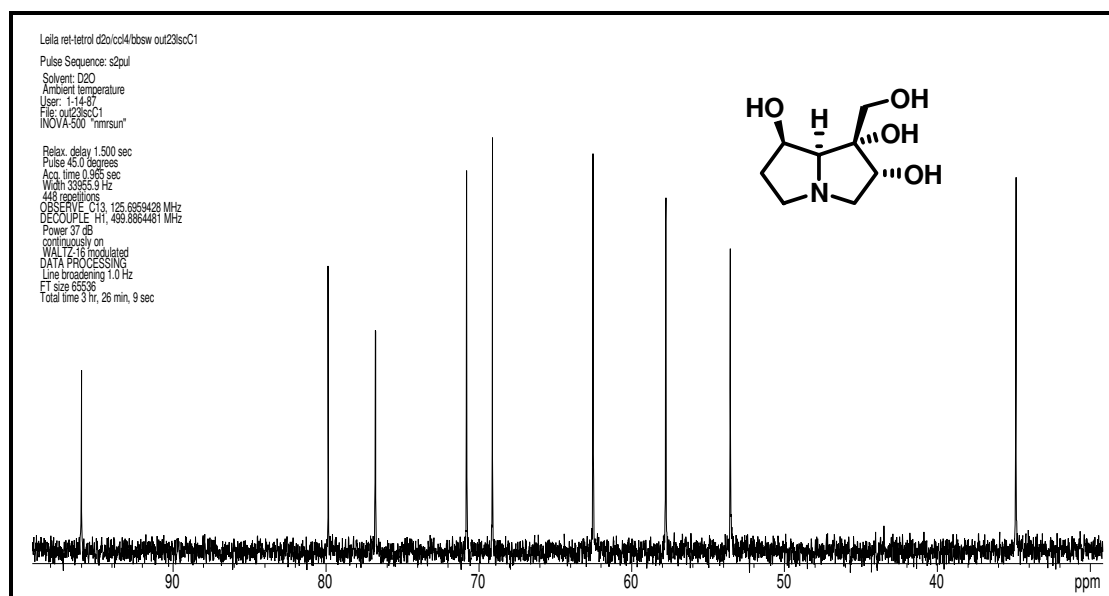


Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39** (125 MHz, D_2O).

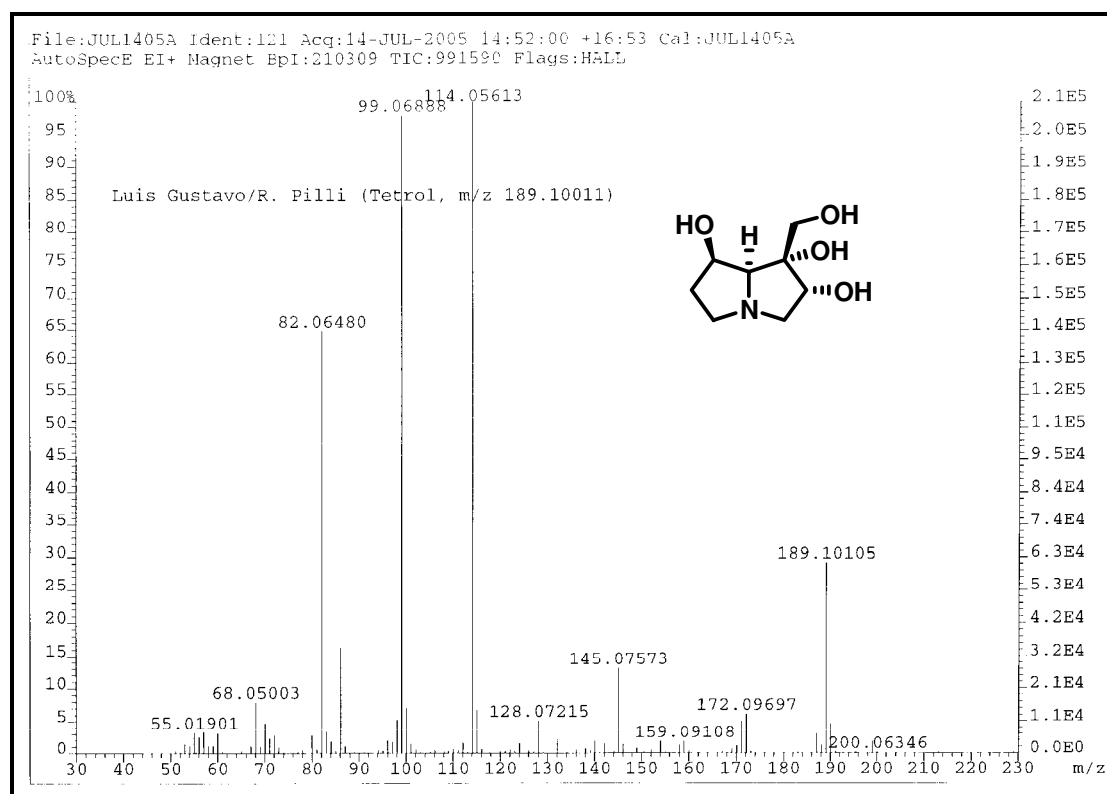


Figura 77: Espectro de massa de alta resolução do composto **39**.

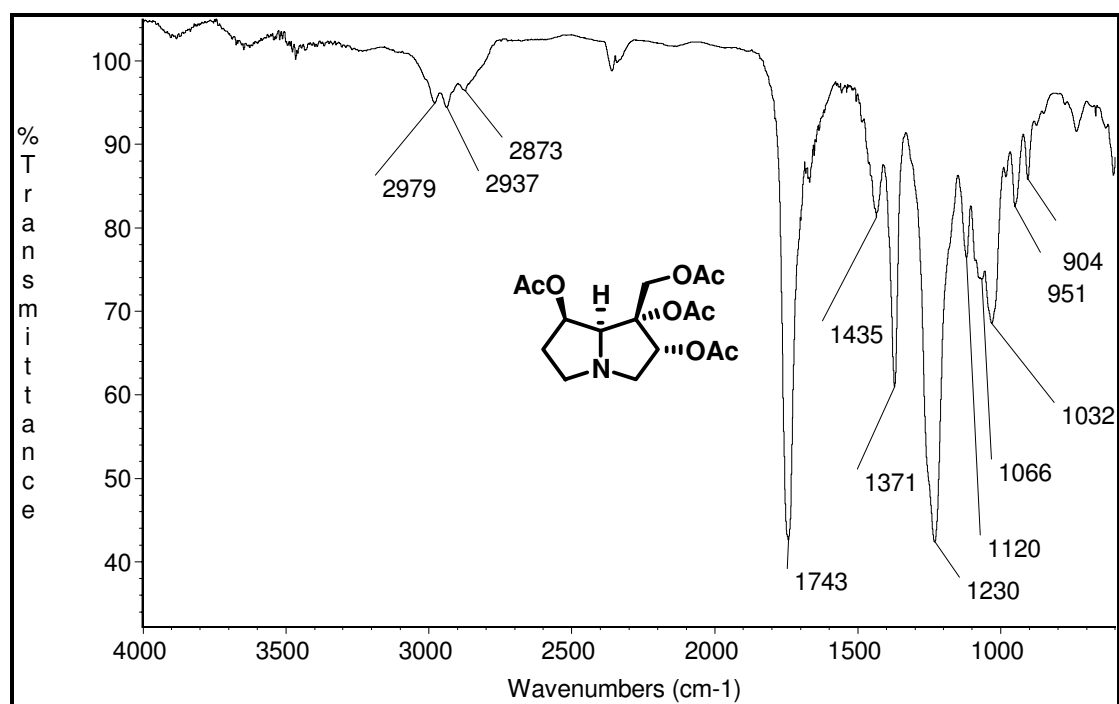


Figura 78: Espectro de IV do composto **66**.

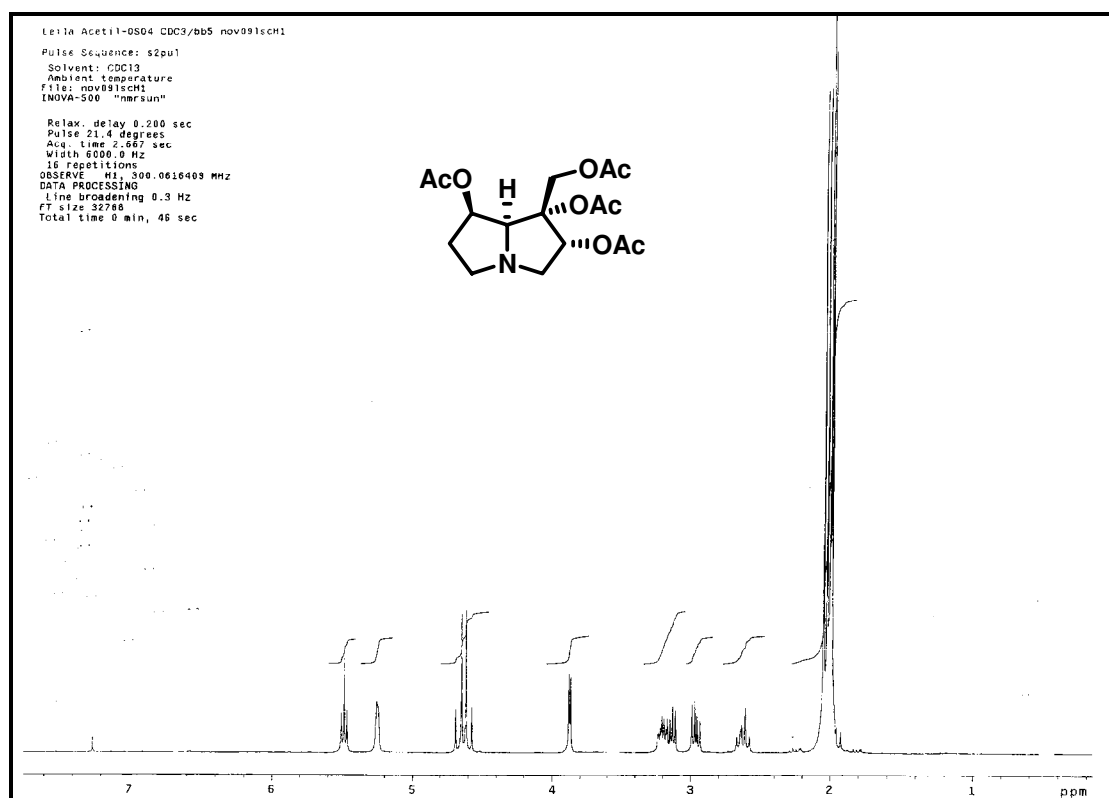


Figura 79: Espectro de RMN de ^1H do composto **66** (300 MHz, CDCl_3).

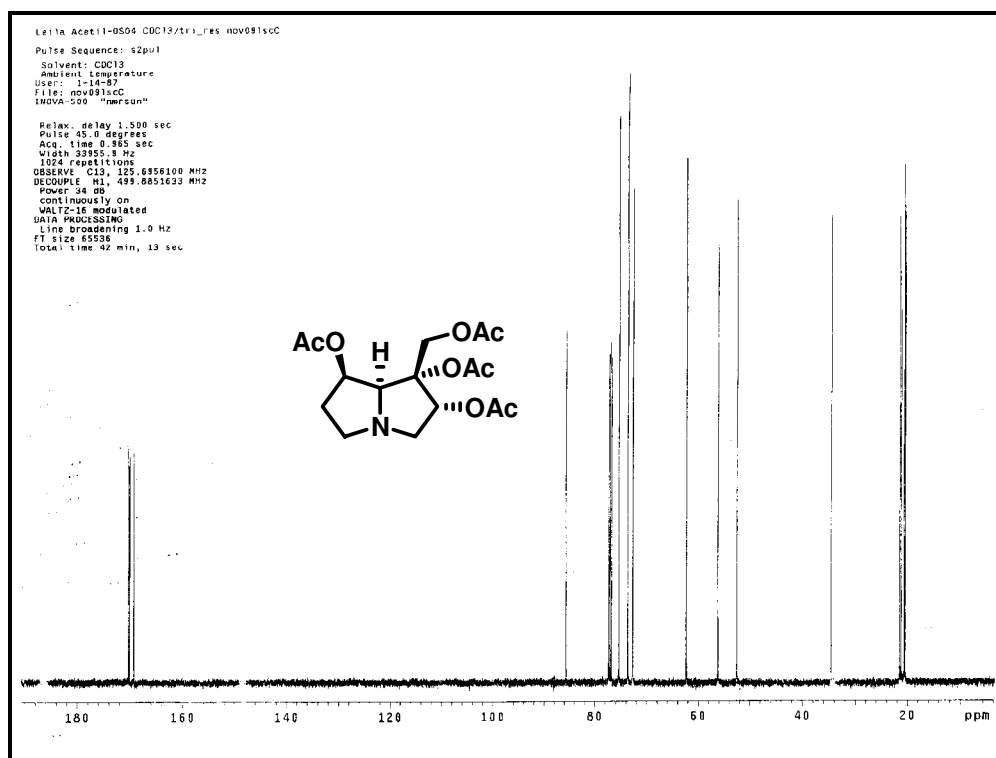


Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **66** (125 MHz, CDCl_3).

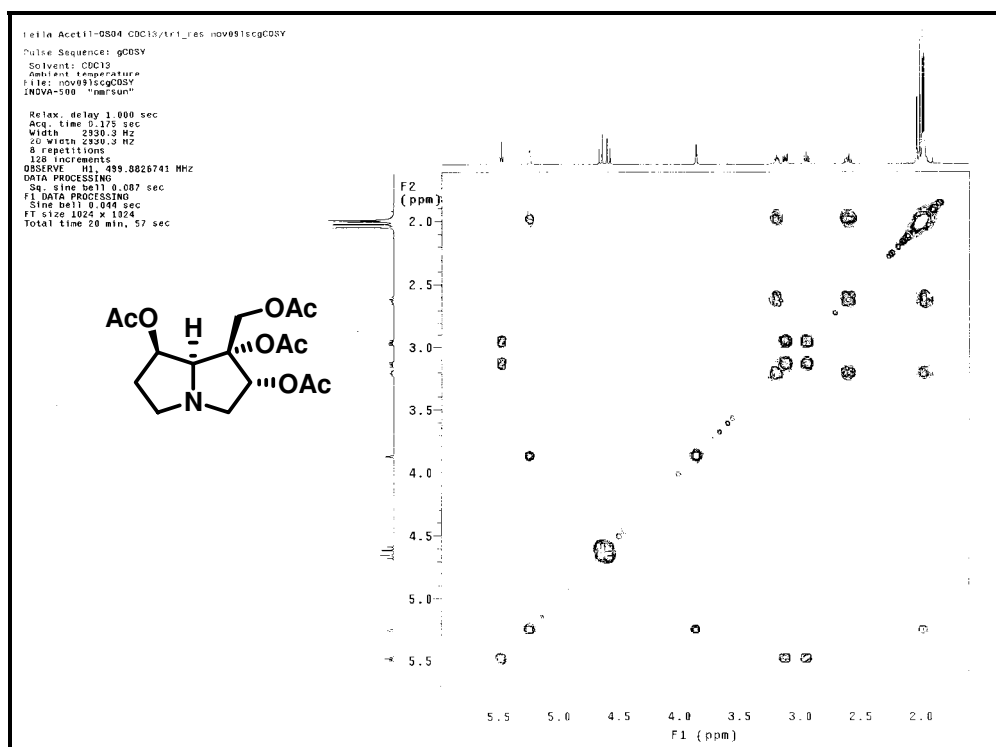


Figura 81: Espectro de COSYH-H do composto **66** (500 MHz, CDCl_3).

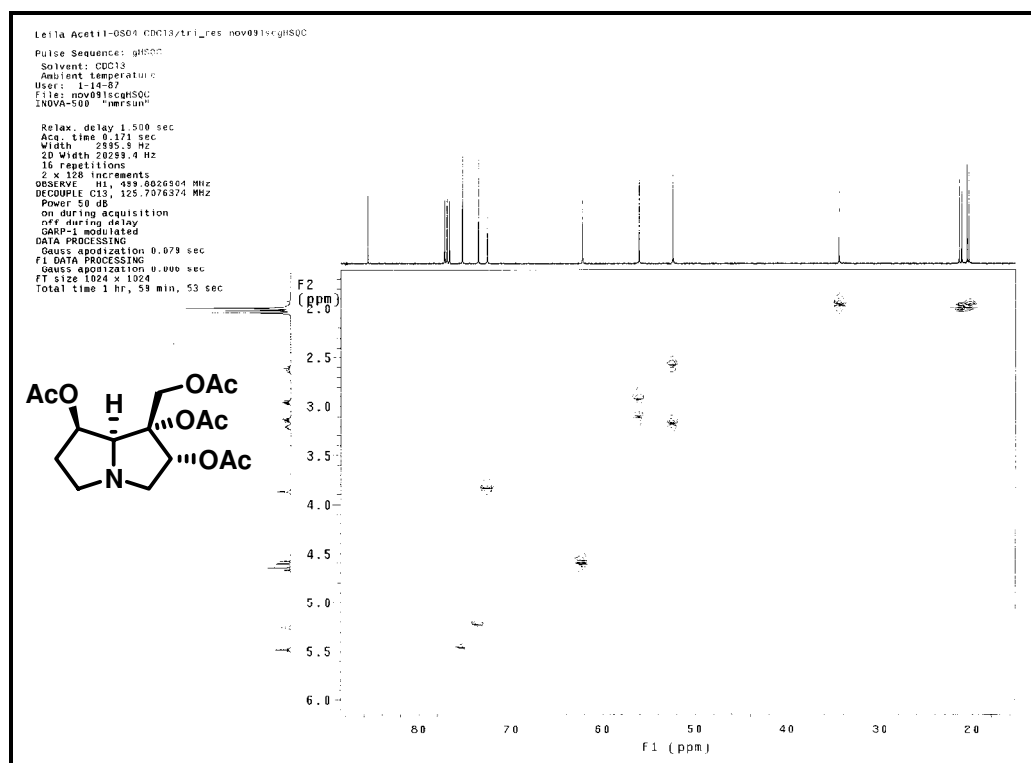


Figura 82: Espectro de HSQC do composto **66** (CDCl₃).

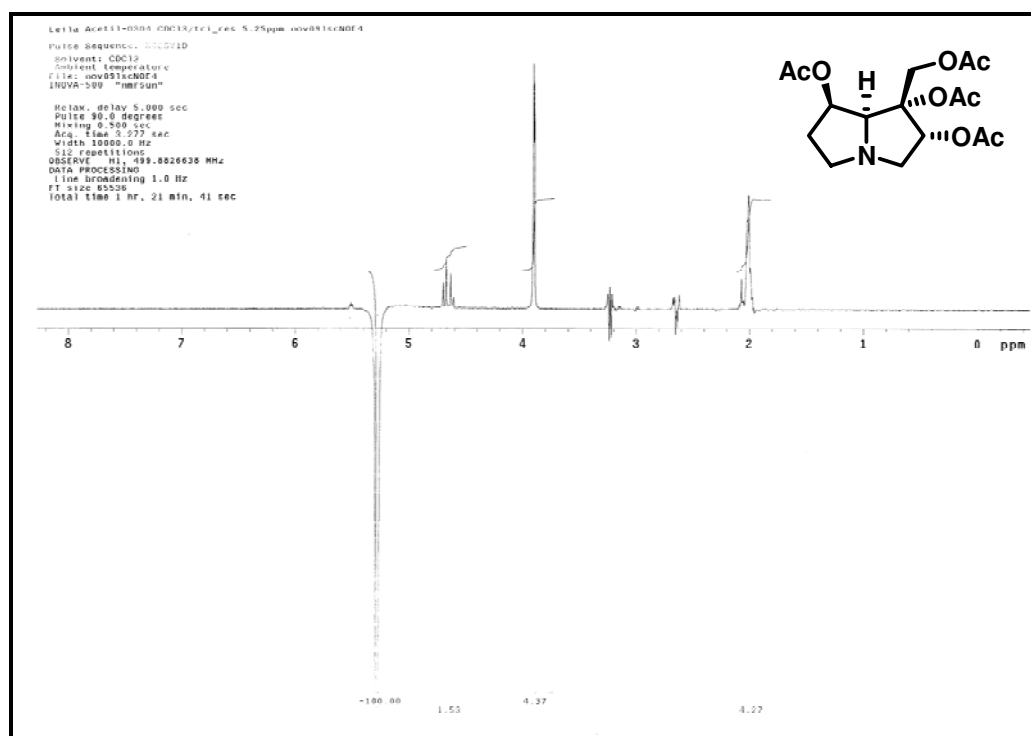


Figura 83: Espectro de NOESY1D de **66**, irradiação em δ 5,25 (500 MHz, CDCl₃).

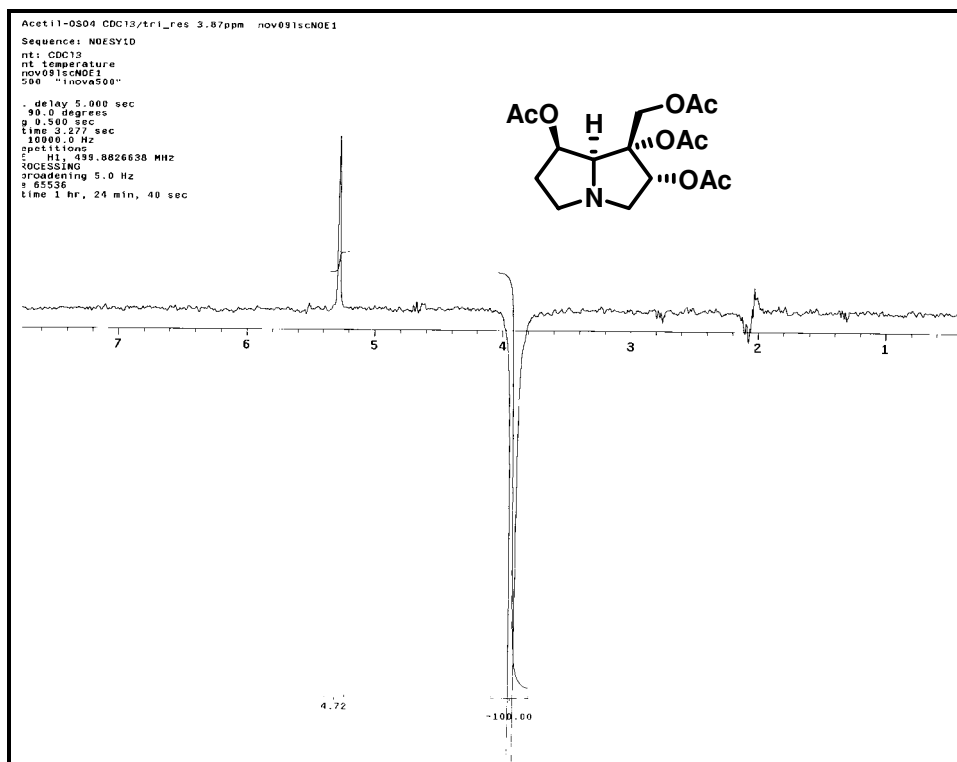


Figura 84: Espectro de NOESY1D de **66**, irradiação em δ 3,87 (500 MHz, CDCl_3).

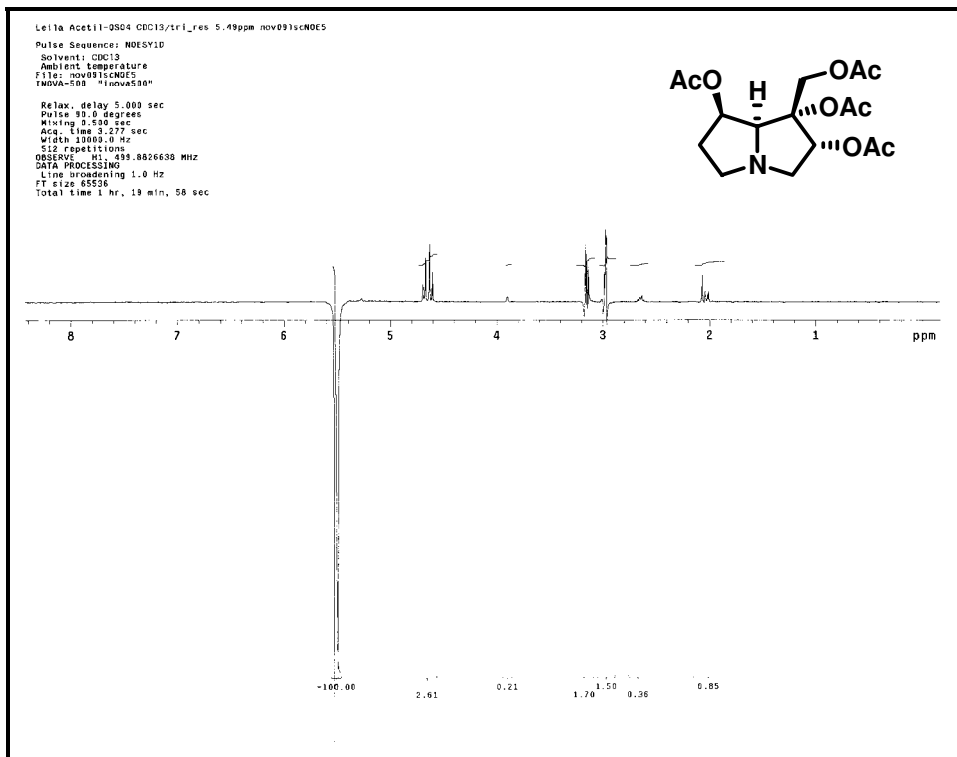


Figura 85: Espectro de NOESY1D de **66**, irradiação em δ 5,49 (500 MHz, CDCl_3).

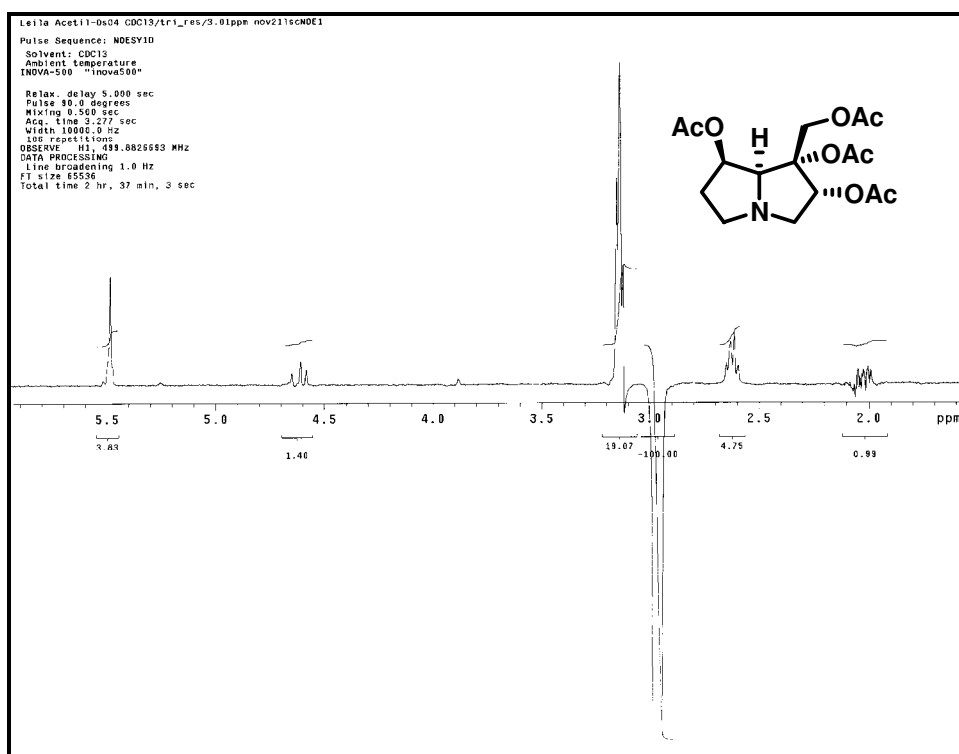


Figura 86: Espectro de NOESY1D de **66**, irradiação em δ 3,01 (500 MHz, CDCl_3).

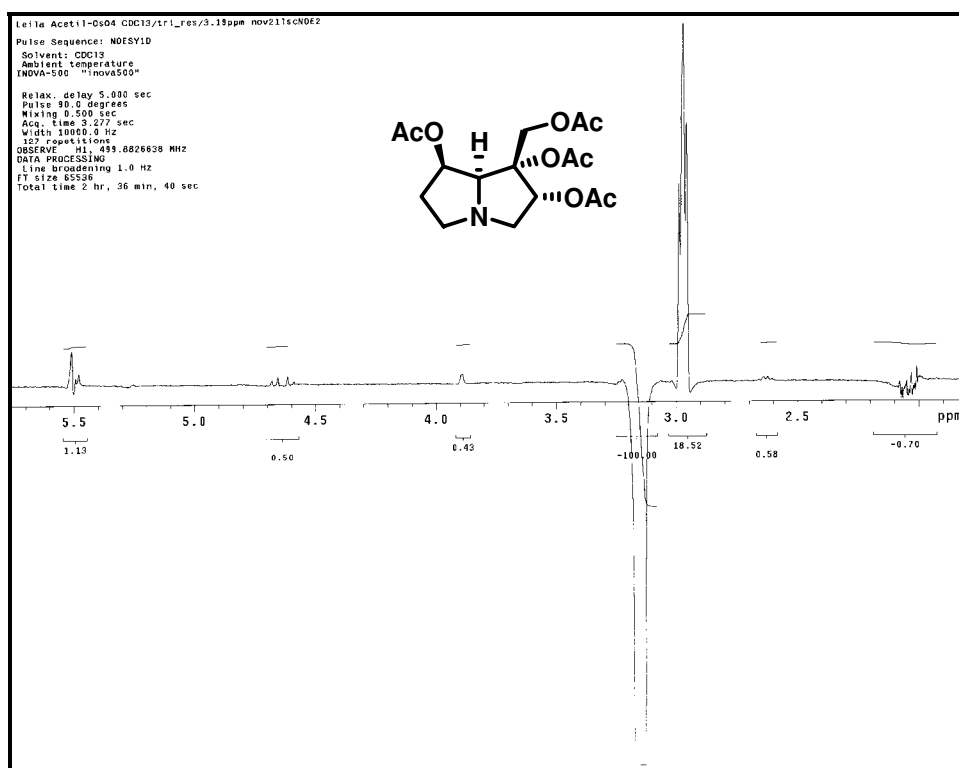


Figura 87: Espectro de NOESY1D de **66**, irradiação em δ 3,19 (500 MHz, CDCl_3).

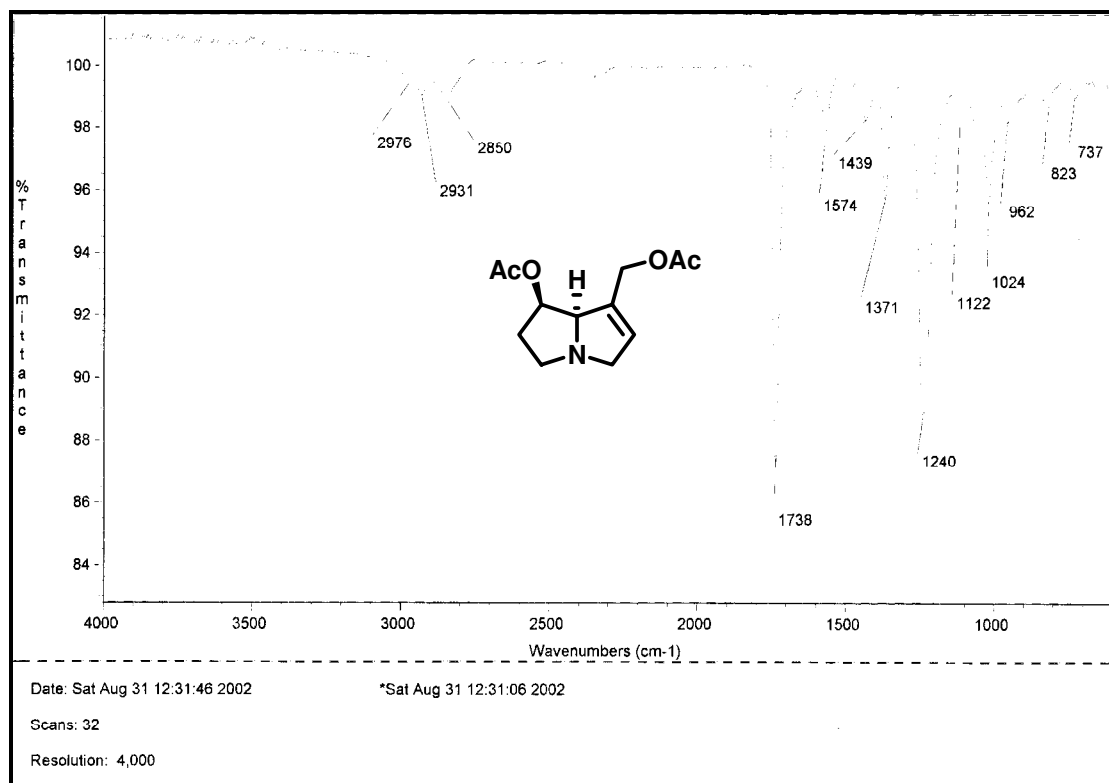


Figura 88: Espectro de IV do composto 70.

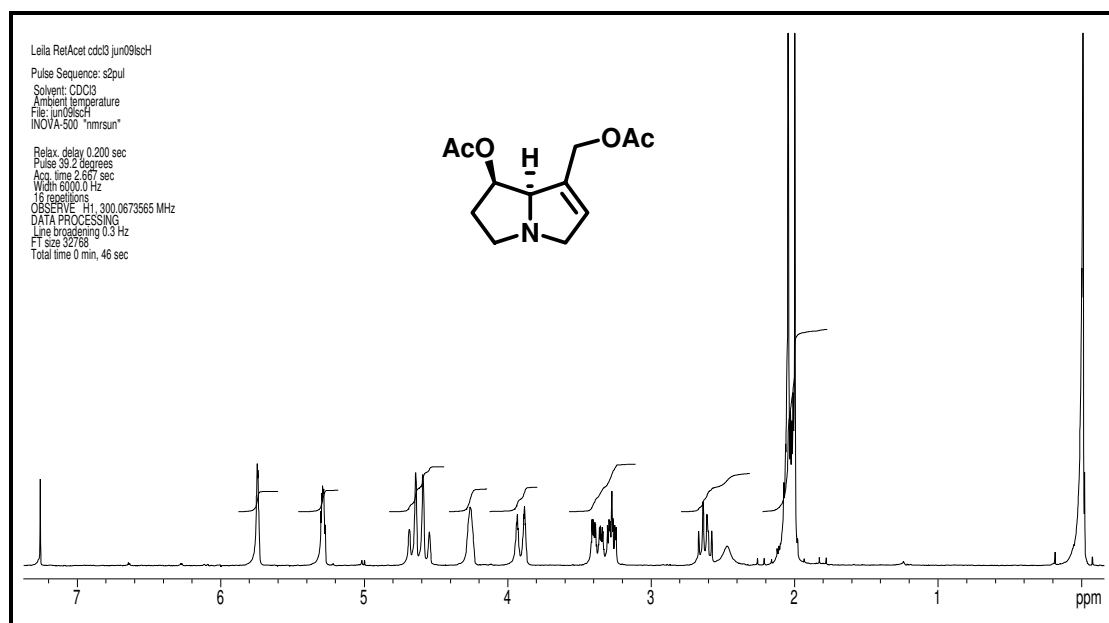


Figura 89: Espectro de RMN de ¹H do composto 70 (300 MHz, CDCl₃).

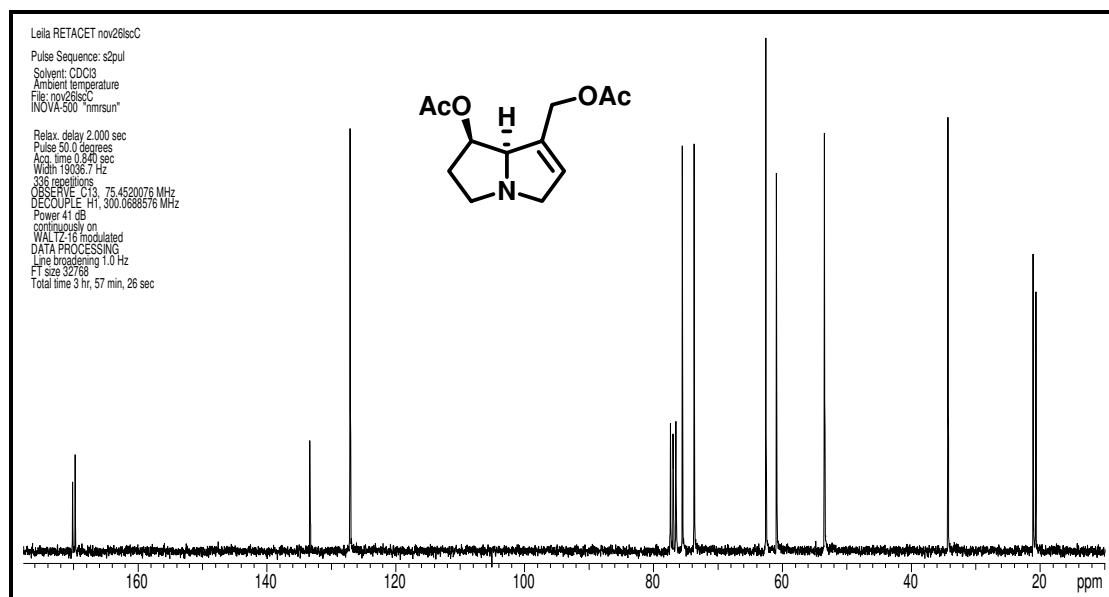


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **70** (75 MHz, CDCl_3).

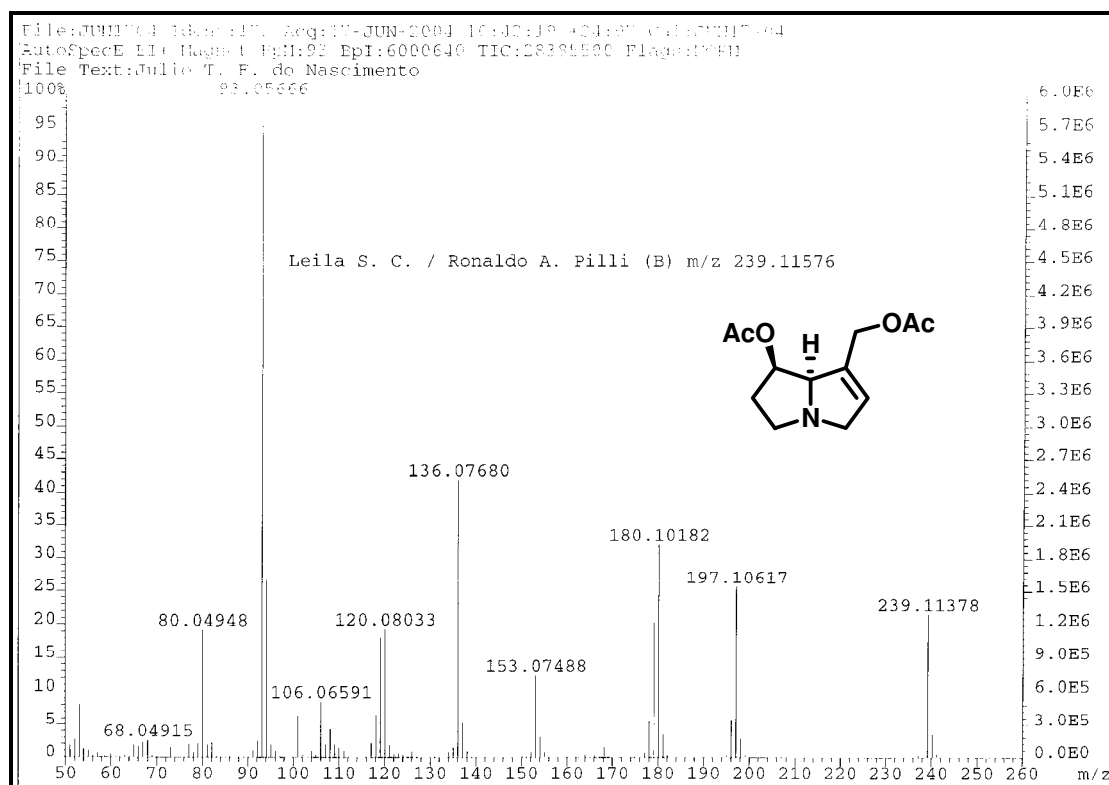


Figura 91: Espectro de massa de alta resolução do composto **70**.

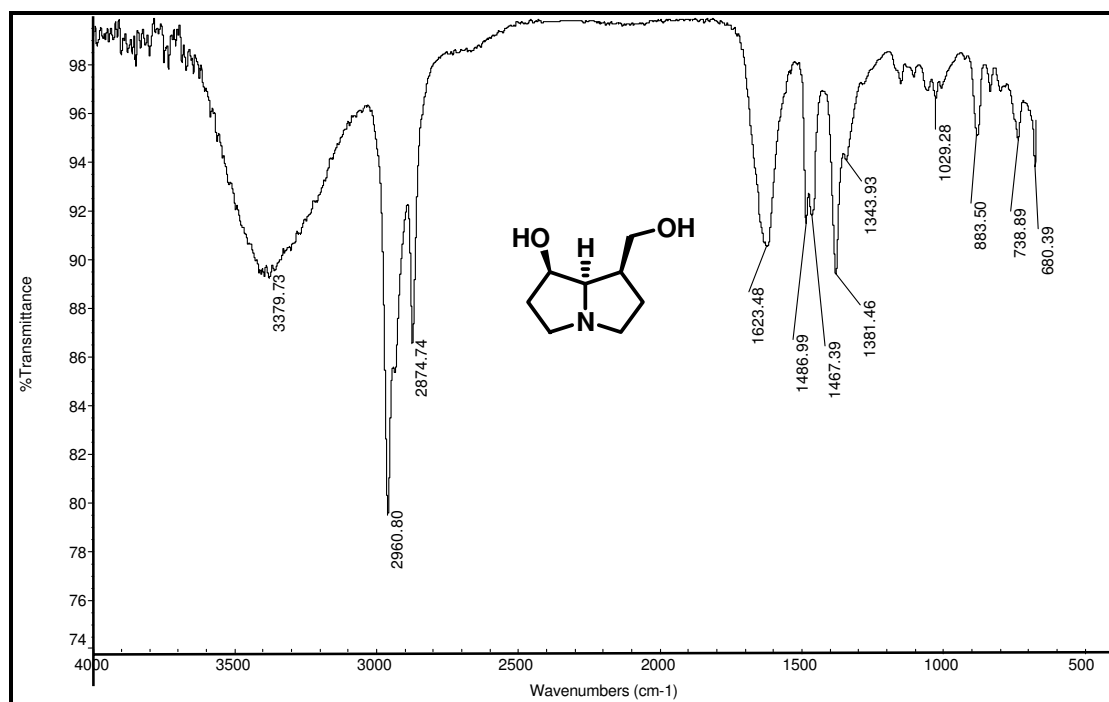


Figura 92: Espectro de IV da platinecina (**72**).

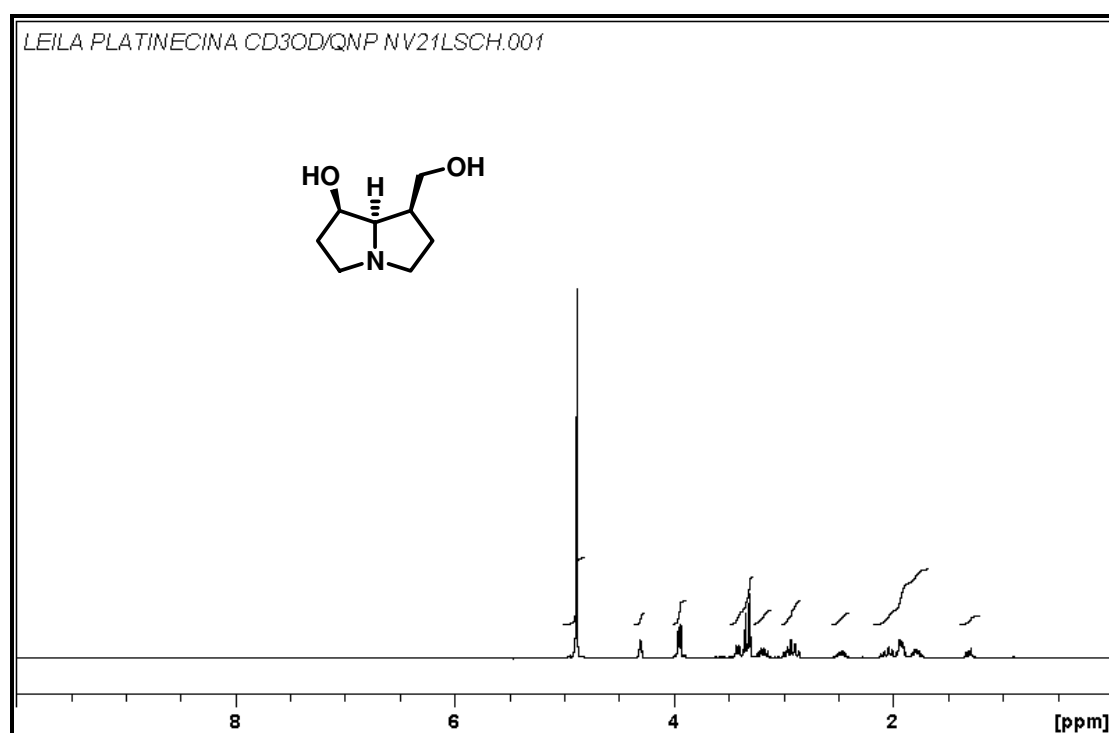


Figura 93: Espectro de RMN de ¹H da platinecina (**72**) (300 MHz, CD₃OD).

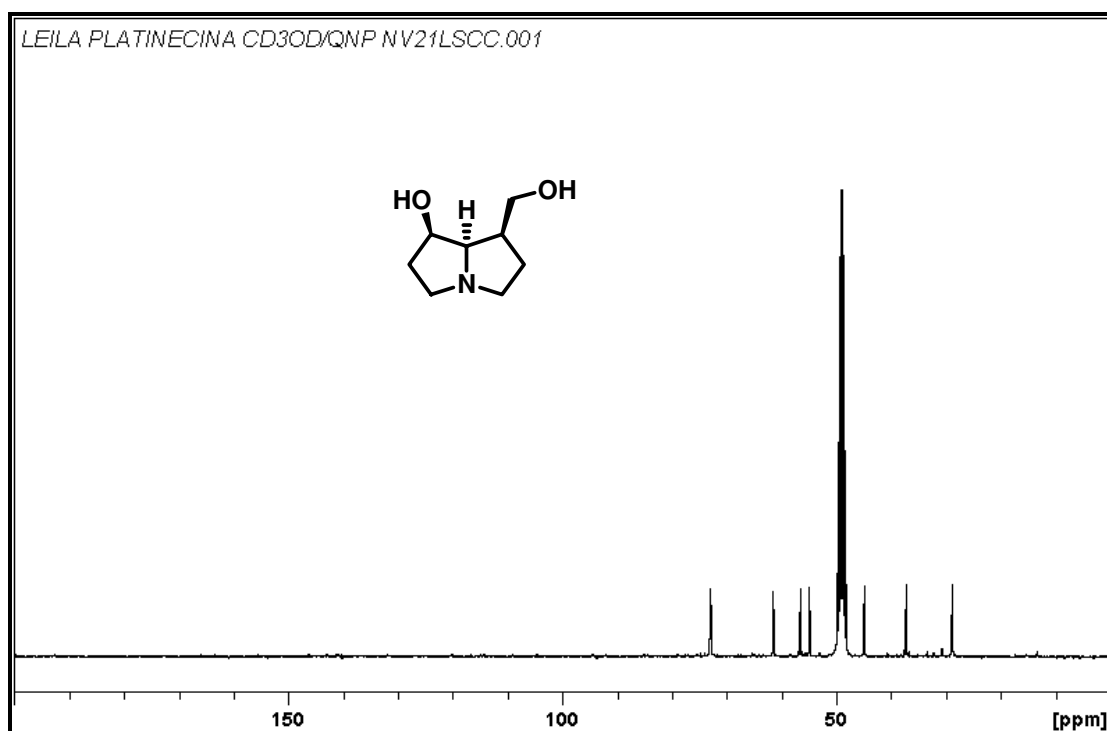


Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C da platynecina (72) (75 MHz, CD_3OD).

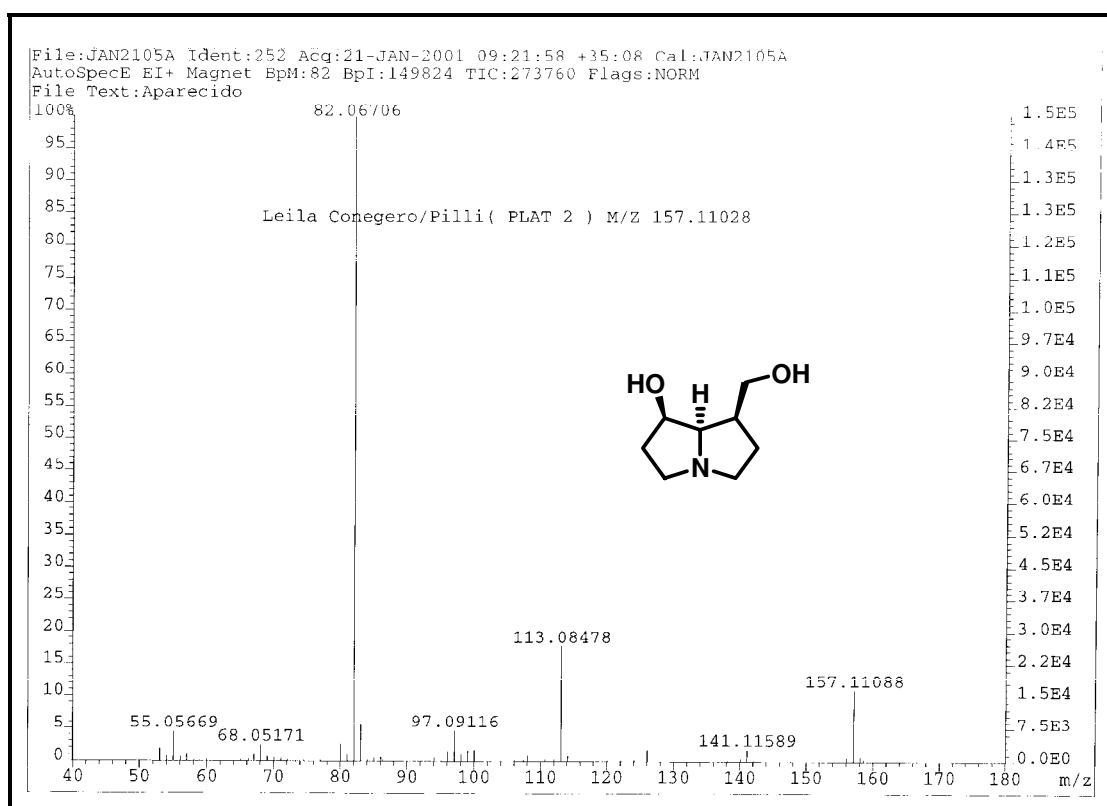


Figura 95: Espectro de massa de alta resolução do composto 72.

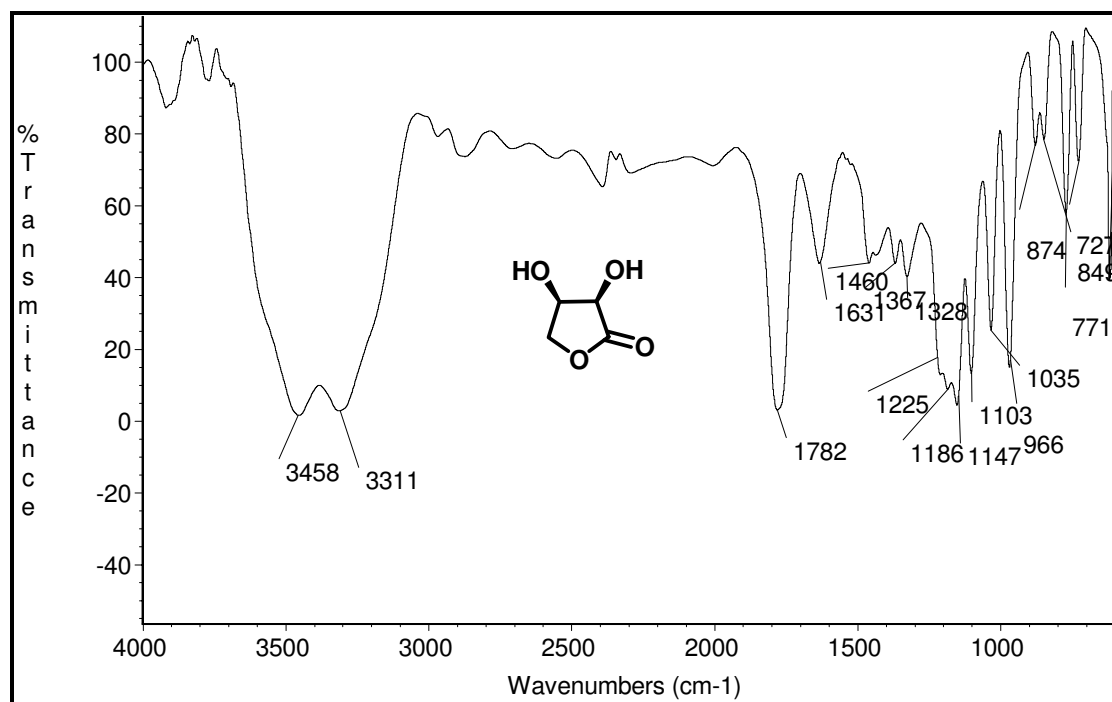


Figura 96: Espectro de IV do composto **78**.

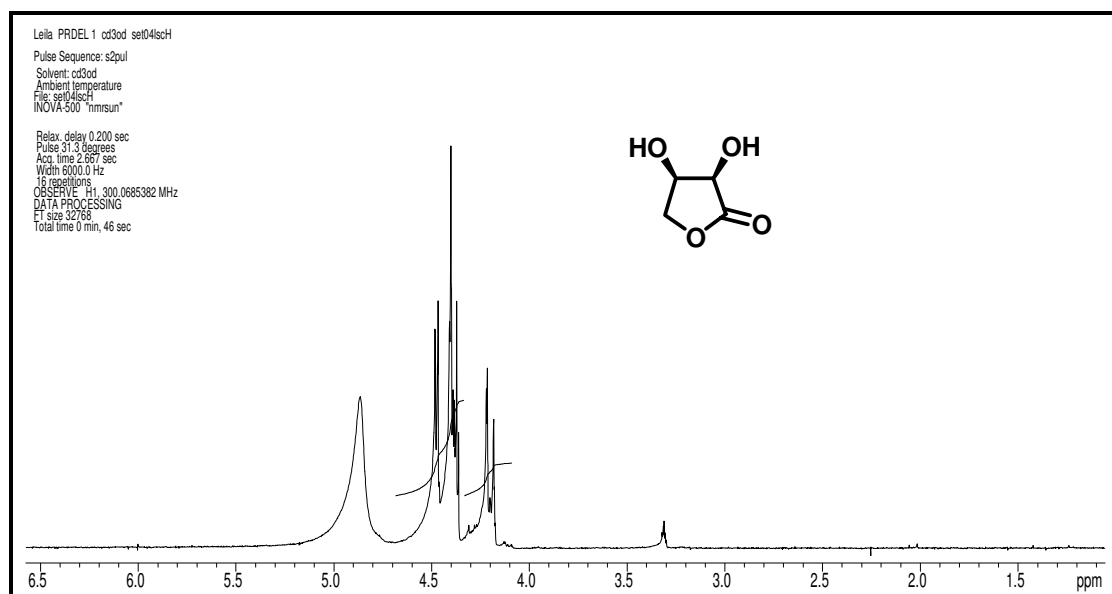


Figura 97: Espectro de RMN de ¹H do composto **78** (300 MHz, CD₃OD).

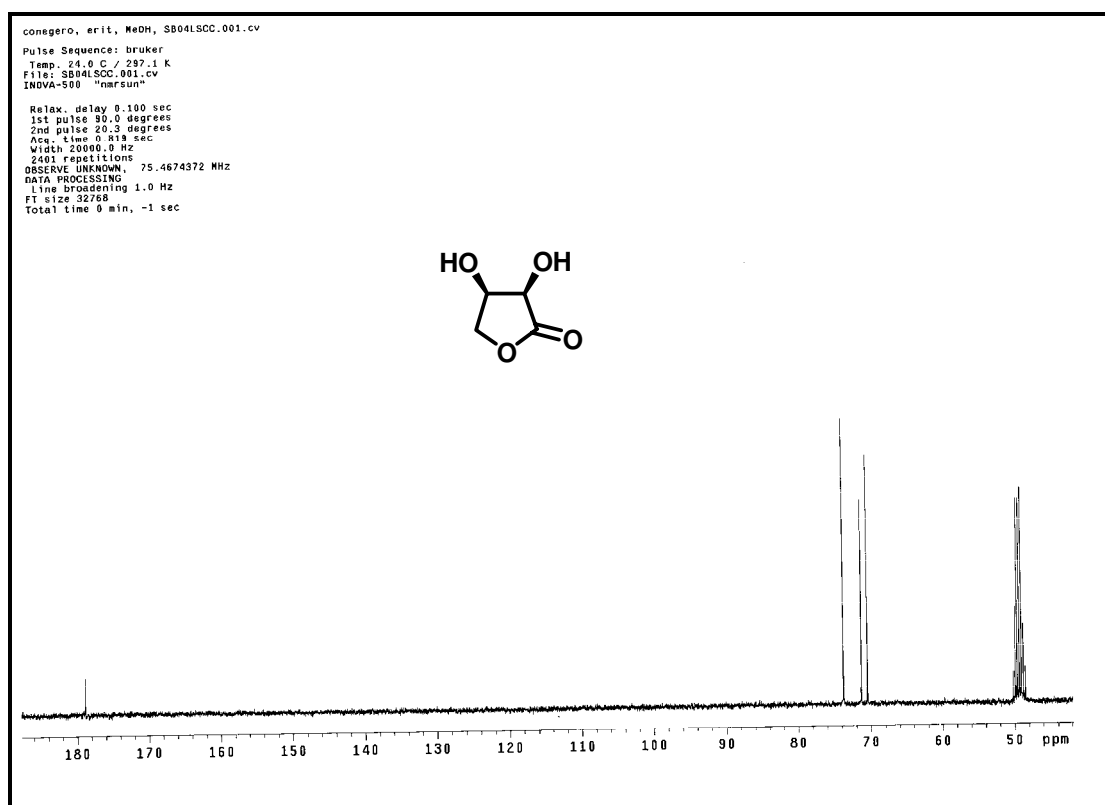


Figura 98: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **78** (75 MHz, CD_3OD).

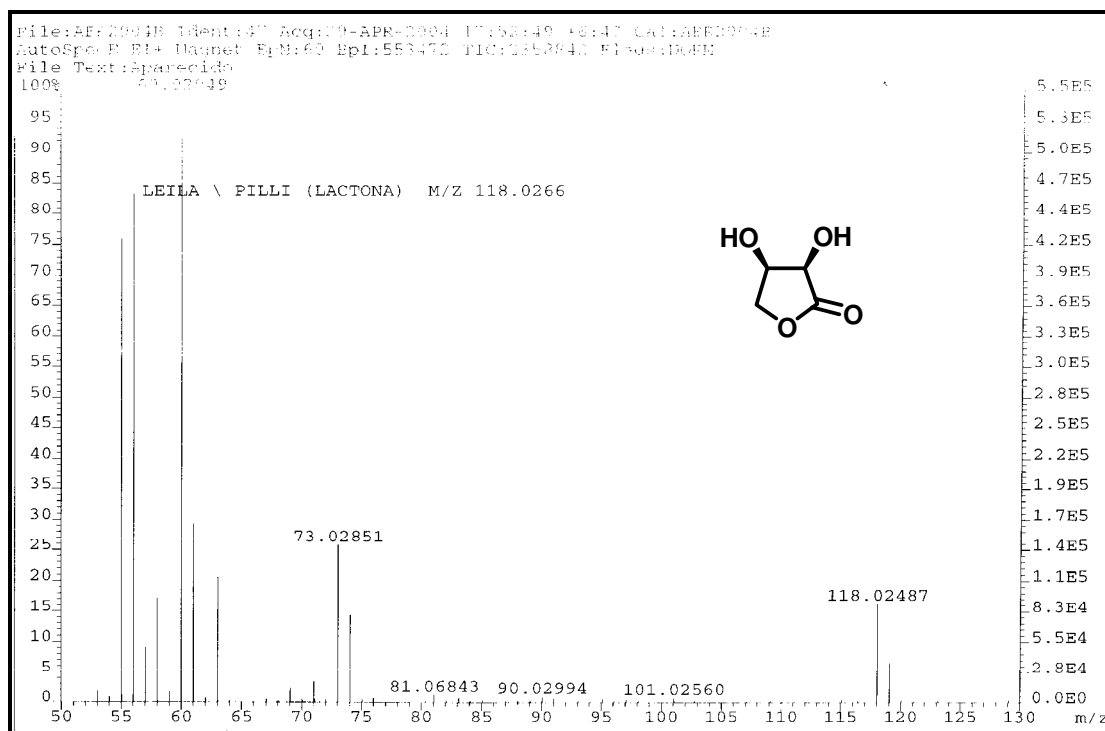


Figura 99: Espectro de massa de alta resolução do composto **78**.

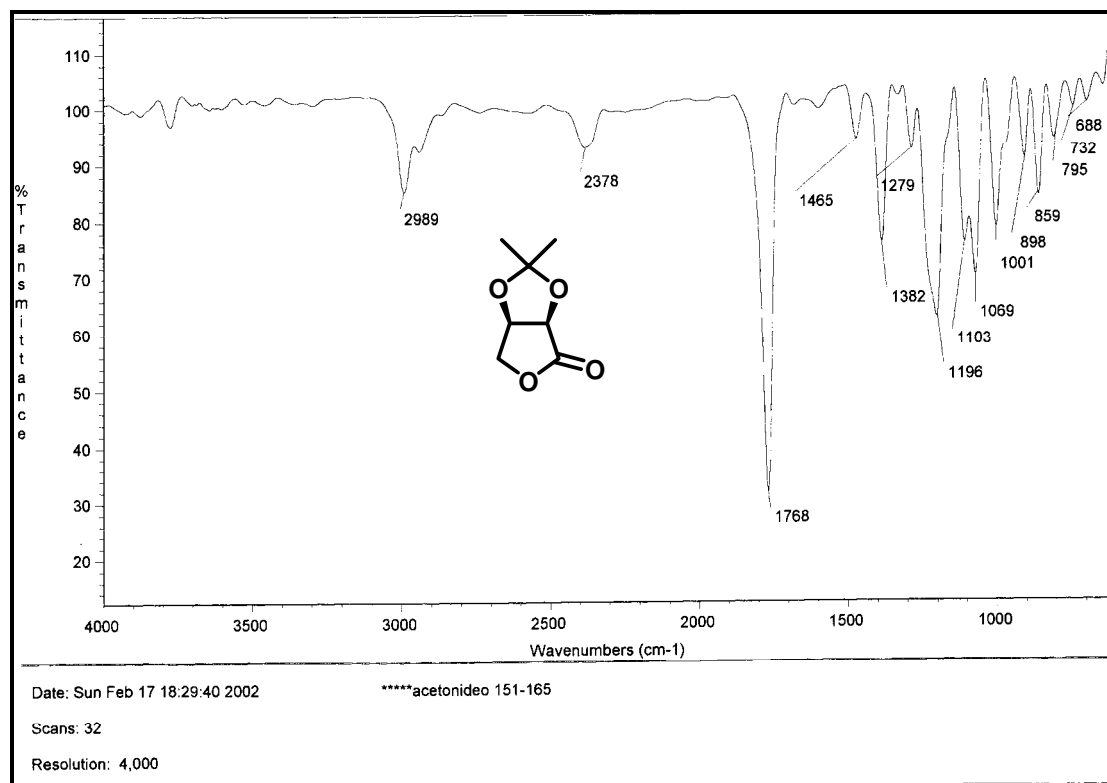


Figura 100: Espectro de IV do composto 77.

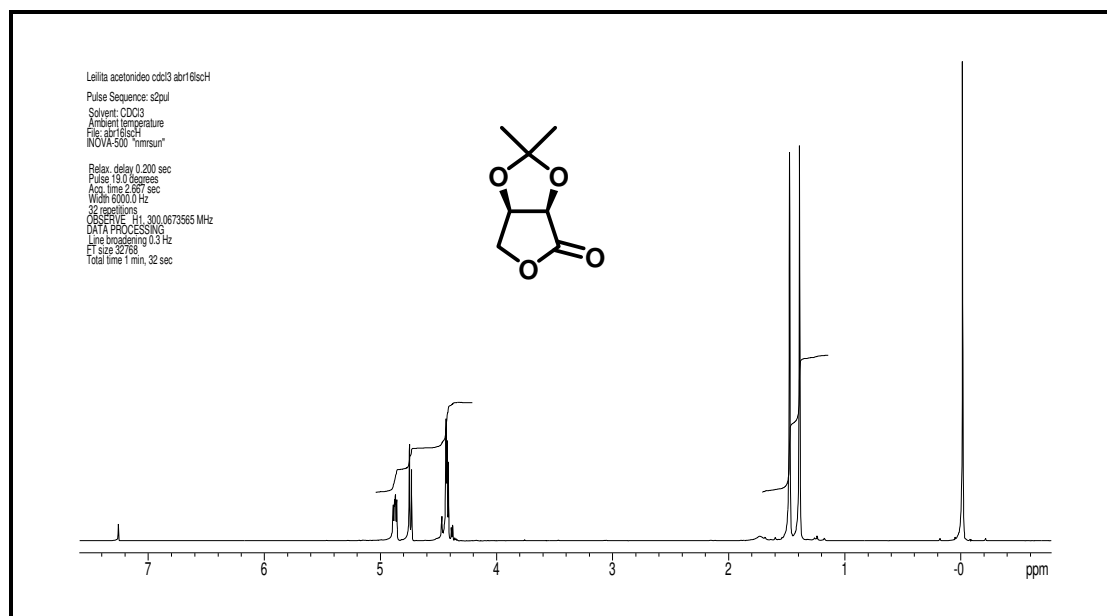


Figura 101: Espectro de RMN de ¹H do composto 77 (300 MHz, CDCl₃).

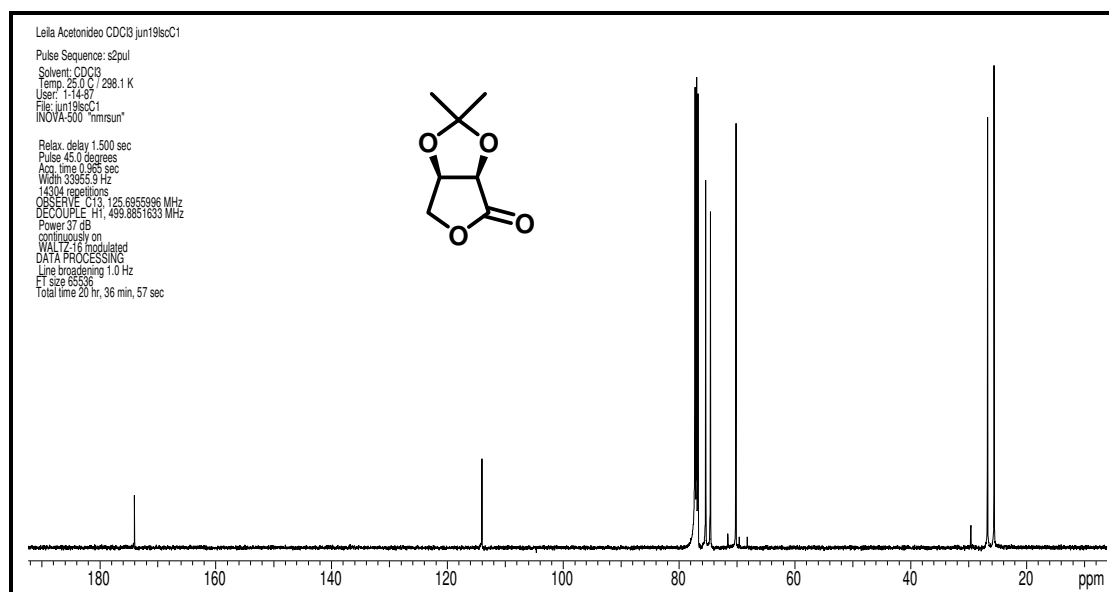


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **77** (75 MHz, CDCl_3).

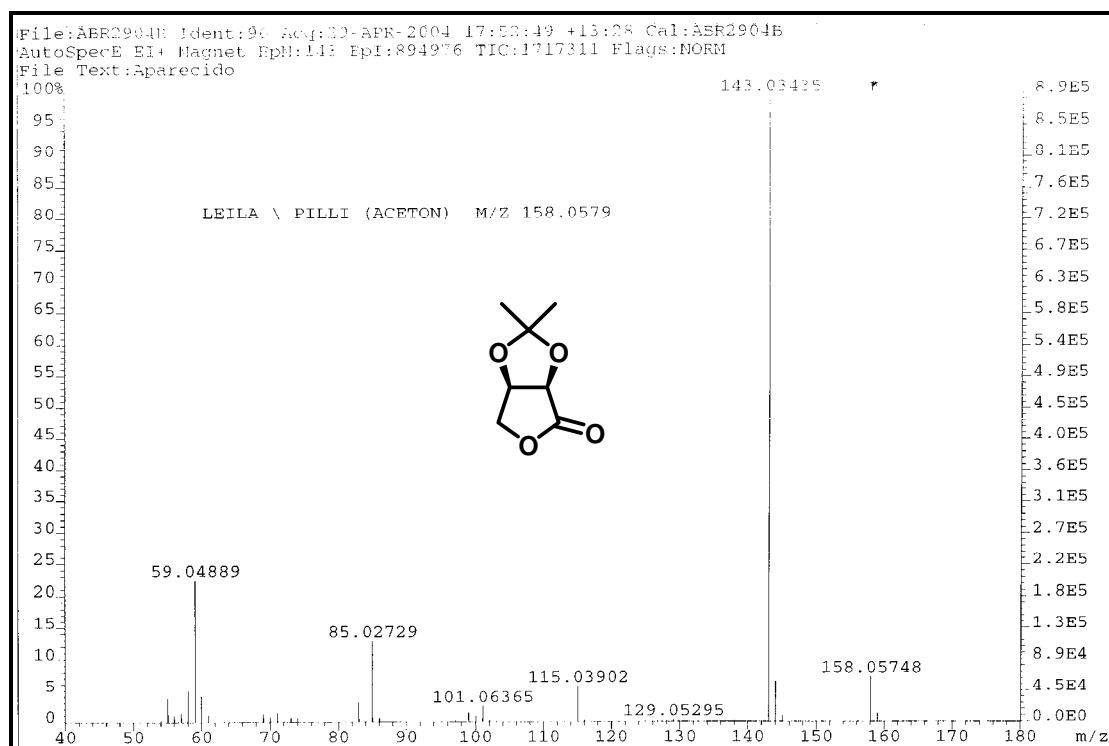


Figura 103: Espectro de massa de alta resolução do composto **77**.

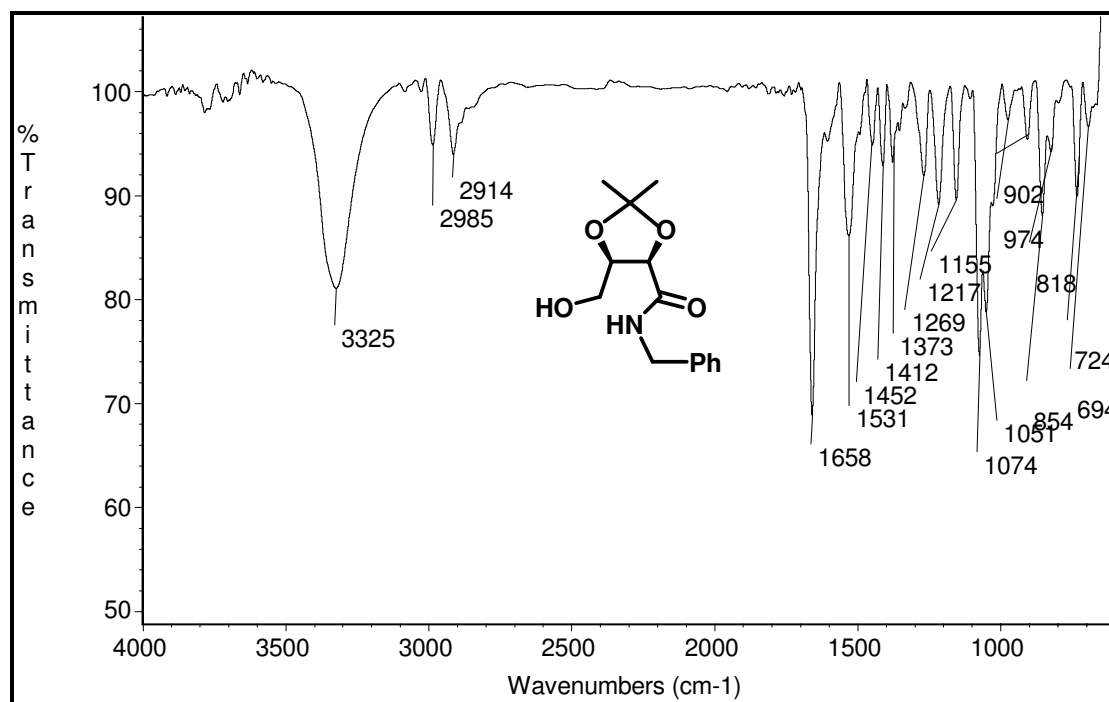
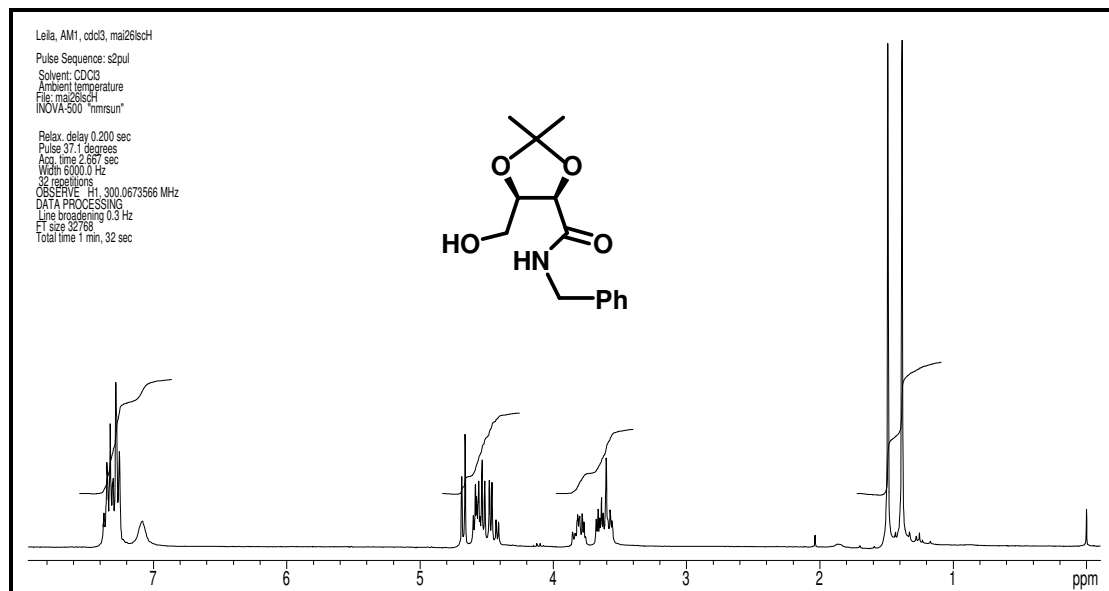


Figura 104: Espectro de IV do composto 76.

Figura 105: Espectro de RMN de ¹H do composto 76 (300 MHz, CDCl₃).

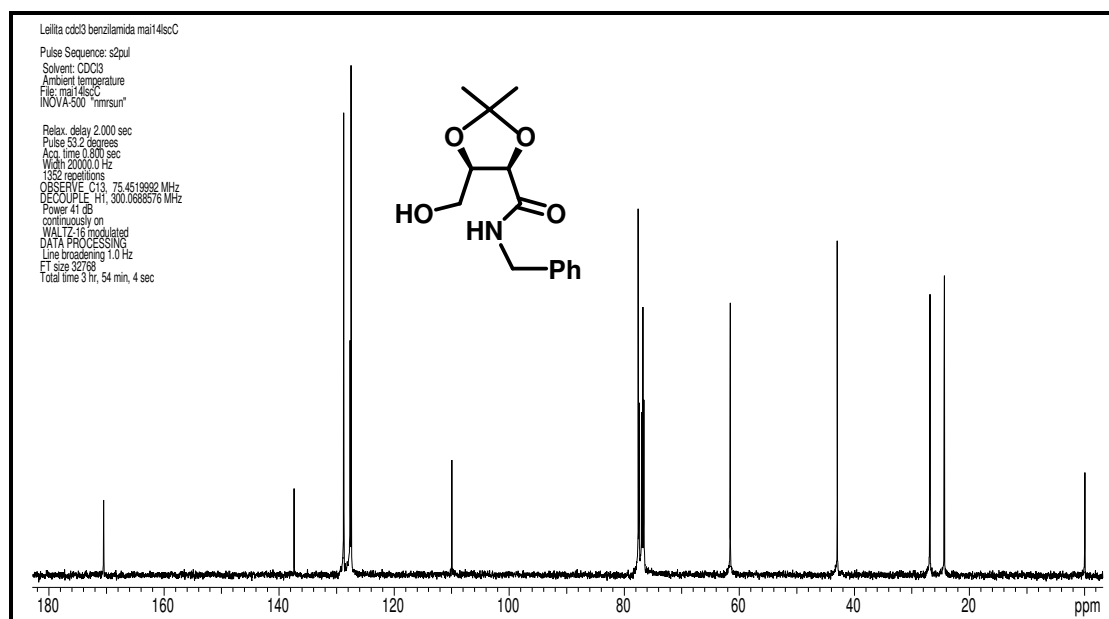


Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **76** (75 MHz, CDCl_3).

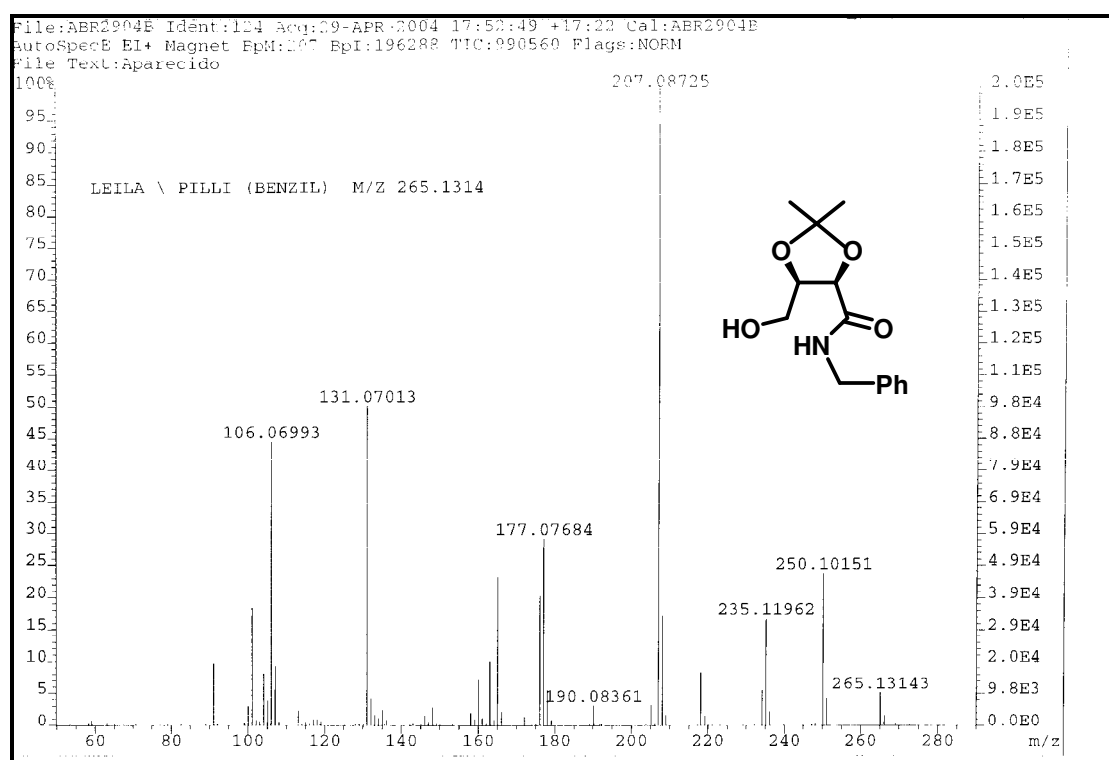


Figura 107: Espectro de massa de alta resolução **76**.

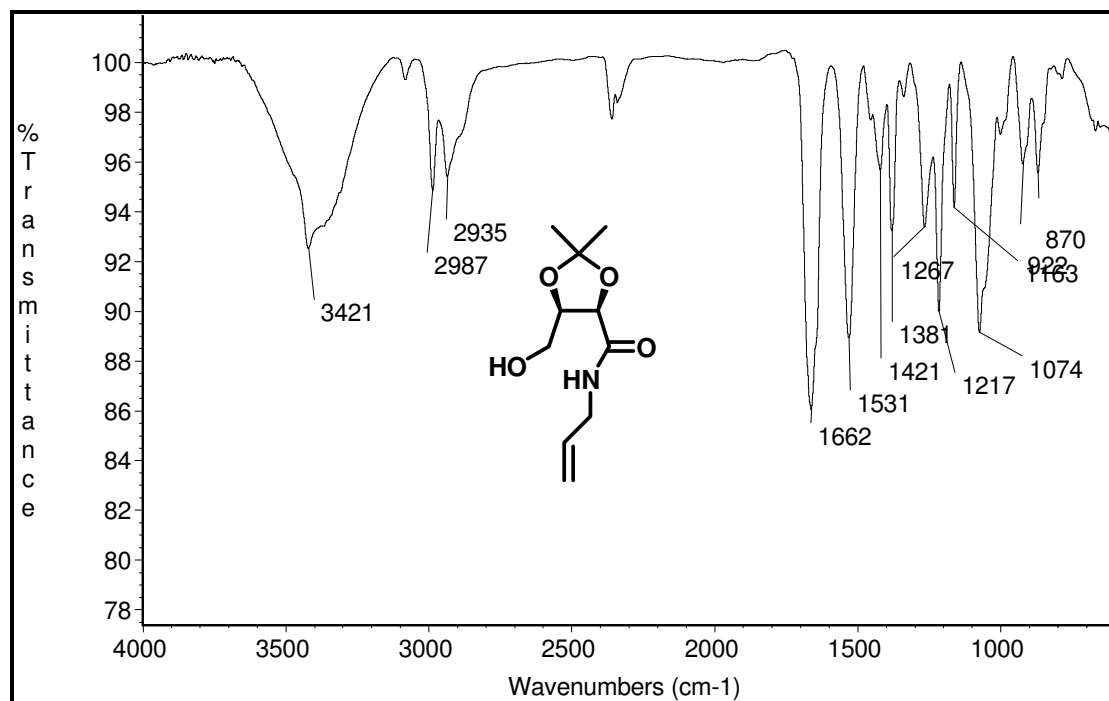


Figura 108: Espectro de IV do composto **82**.

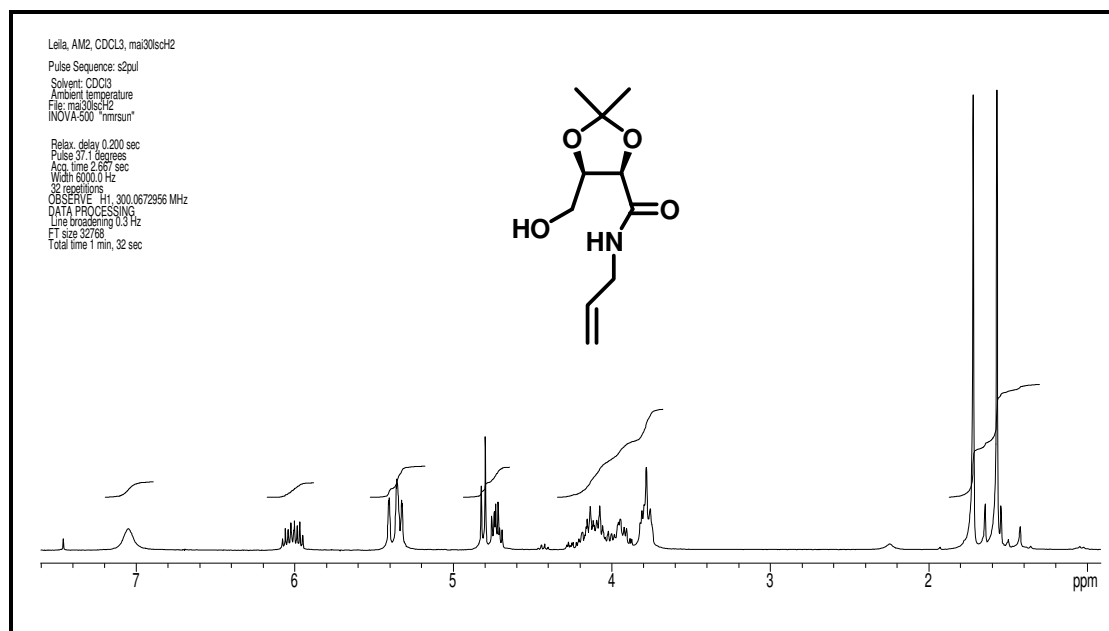


Figura 109: Espectro de RMN de ¹H do composto **82** (300 MHz, CDCl₃).

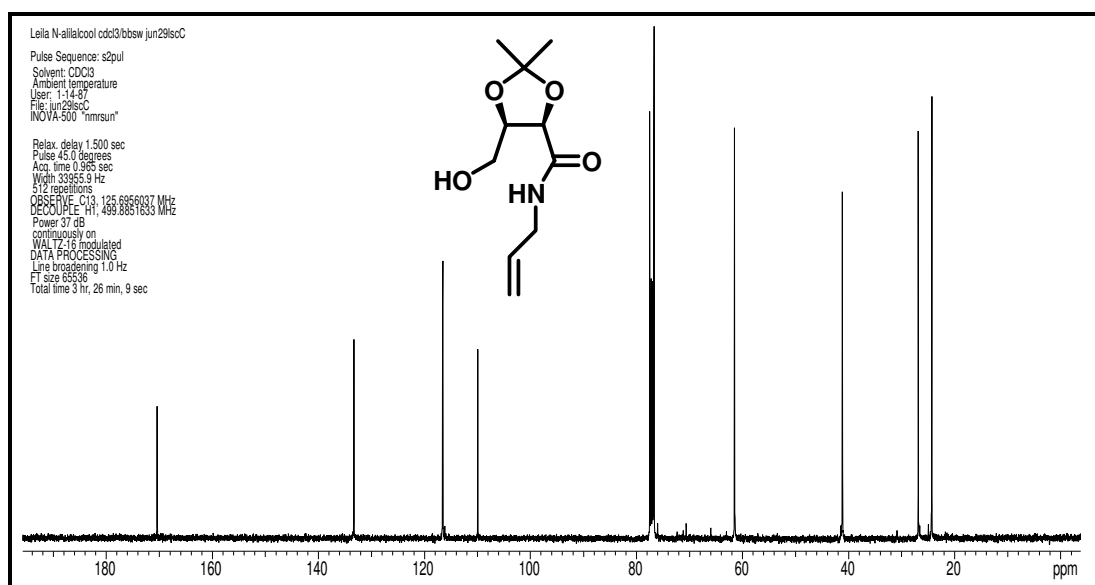


Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **82** (125 MHz, CDCl_3).

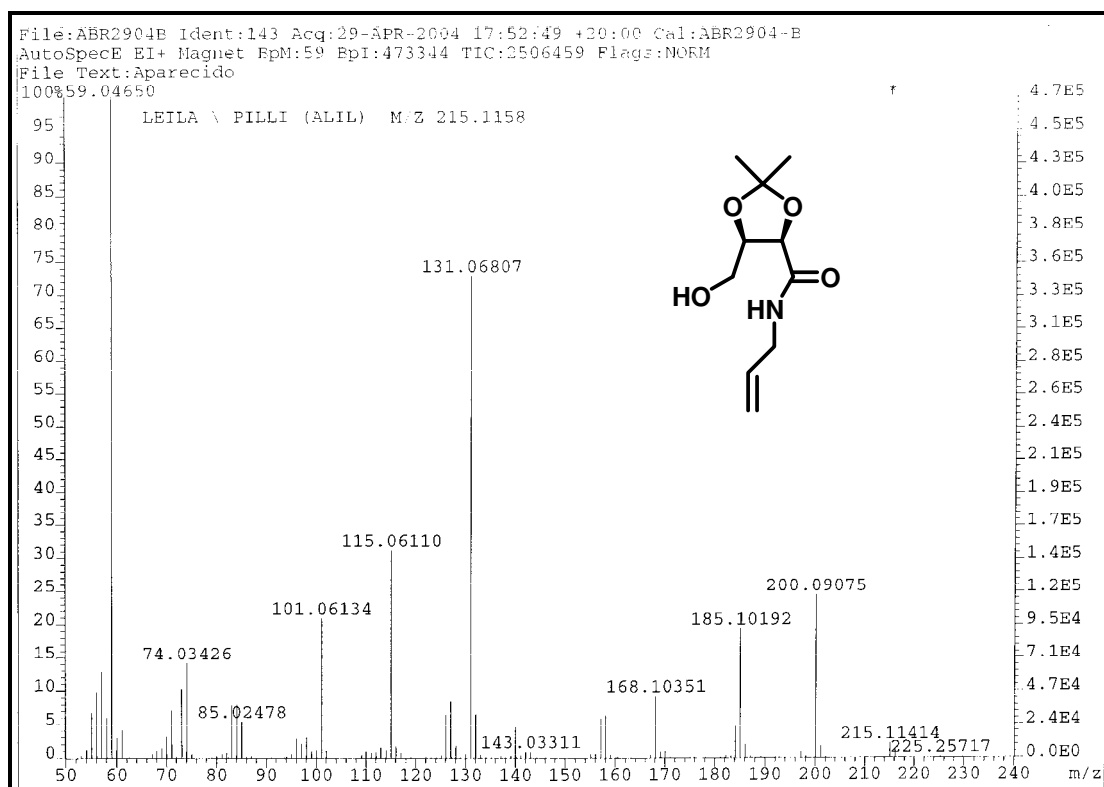


Figura 111: Espectro de massa de alta resolução do composto **82**.

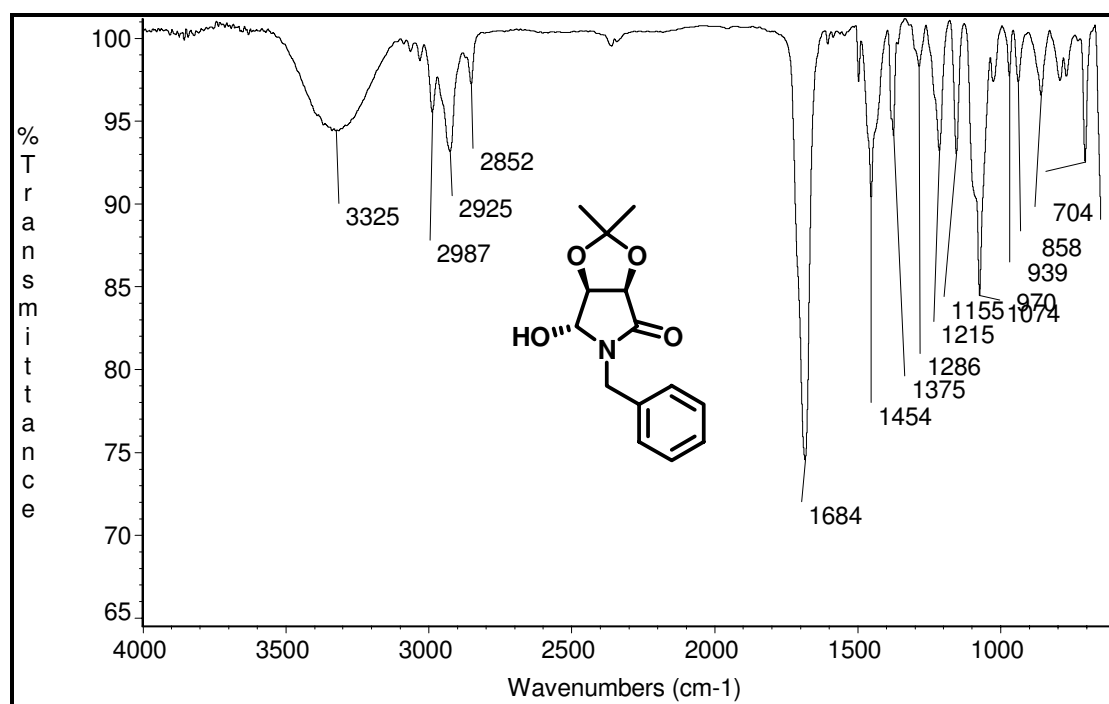


Figura 112: Espectro de IV do composto **75**.

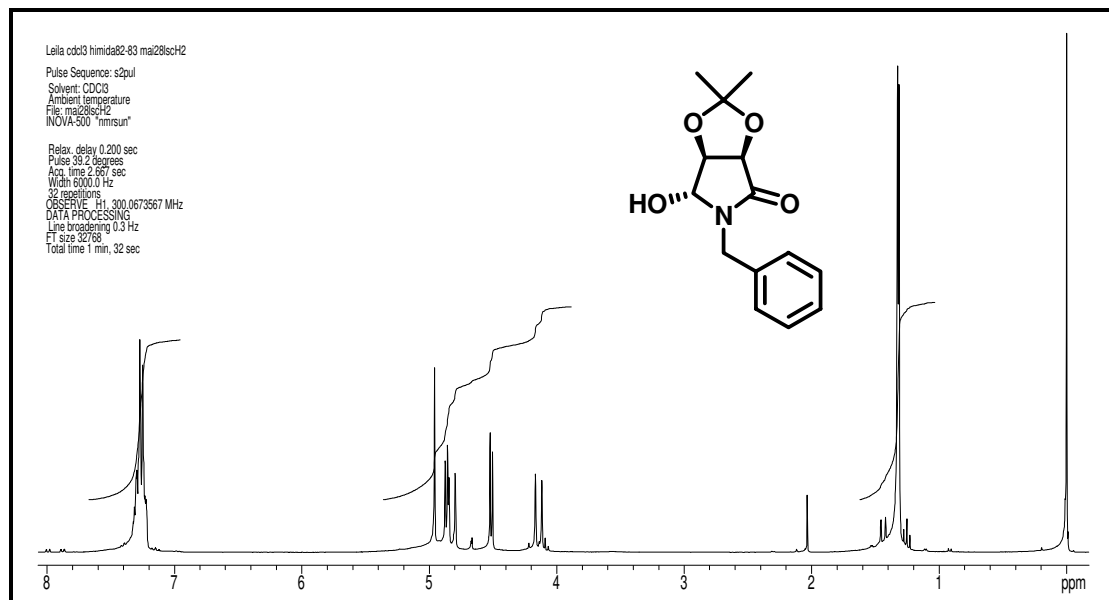


Figura 113: Espectro de RMN de ¹H do composto **75** (300 MHz, CDCl₃).

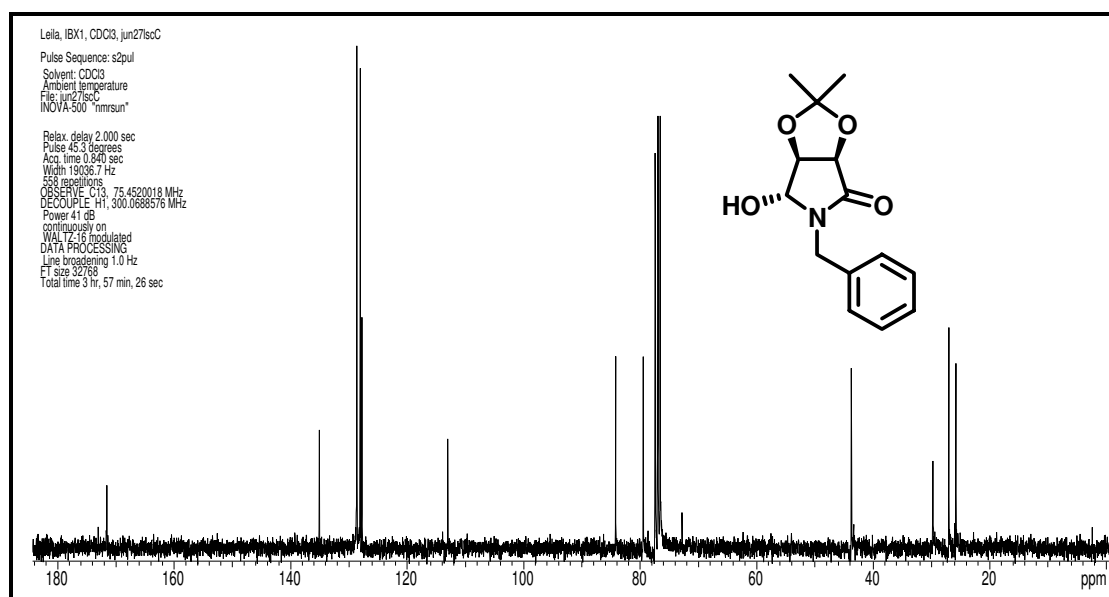


Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **75** (75 MHz, CDCl_3).

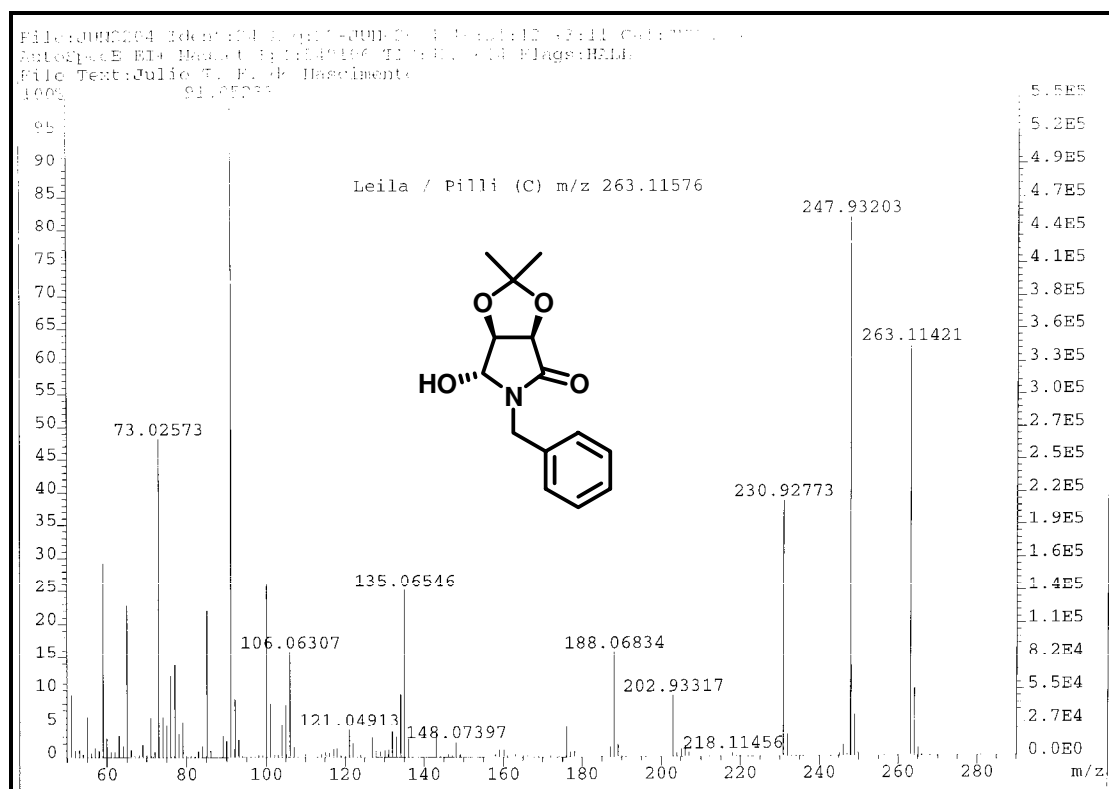


Figura 115: Espectro de massa de alta resolução do composto **75**.

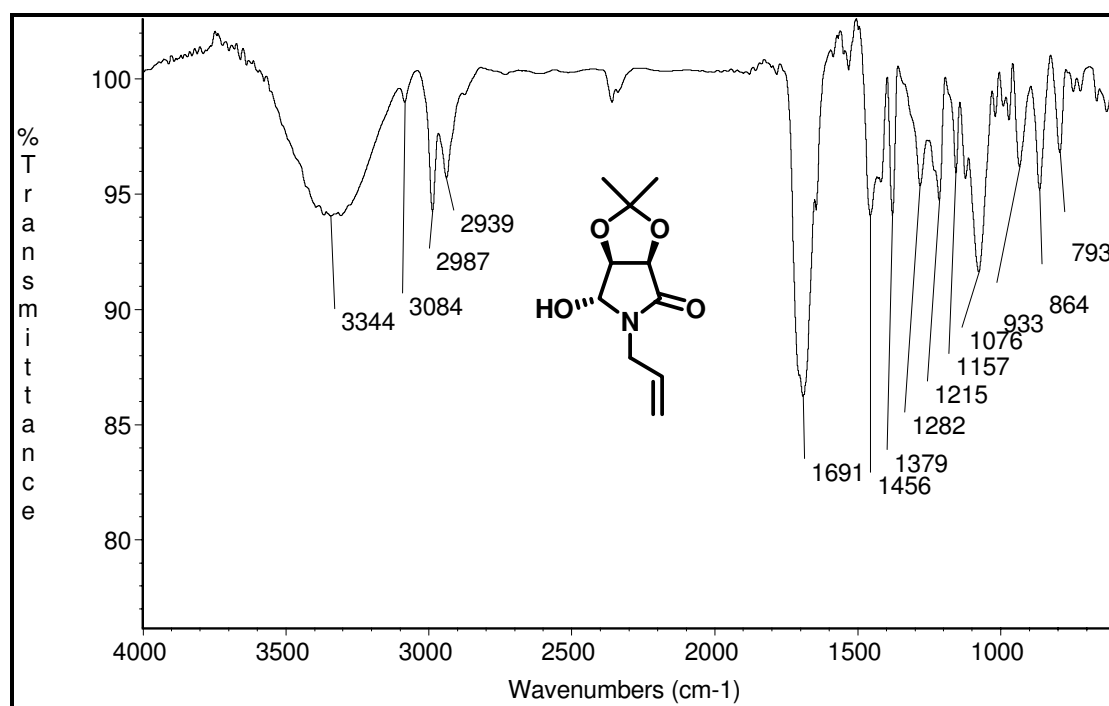


Figura 116: Espectro de IV do composto **89**.

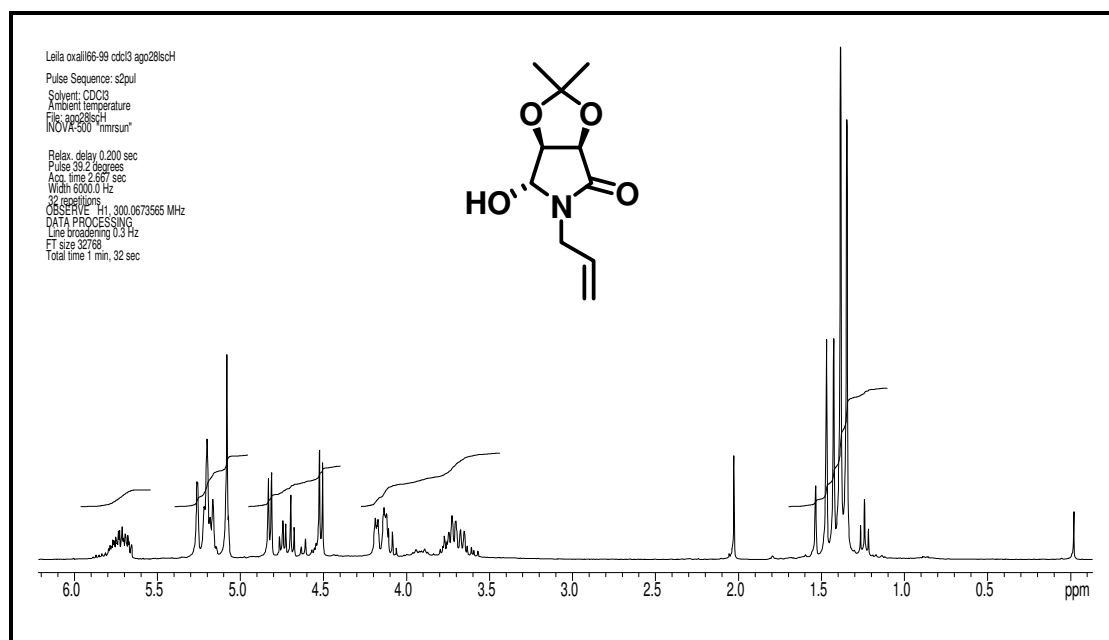


Figura 117: Espectro de RMN de ¹H do composto **89** (300 MHz, CDCl₃).

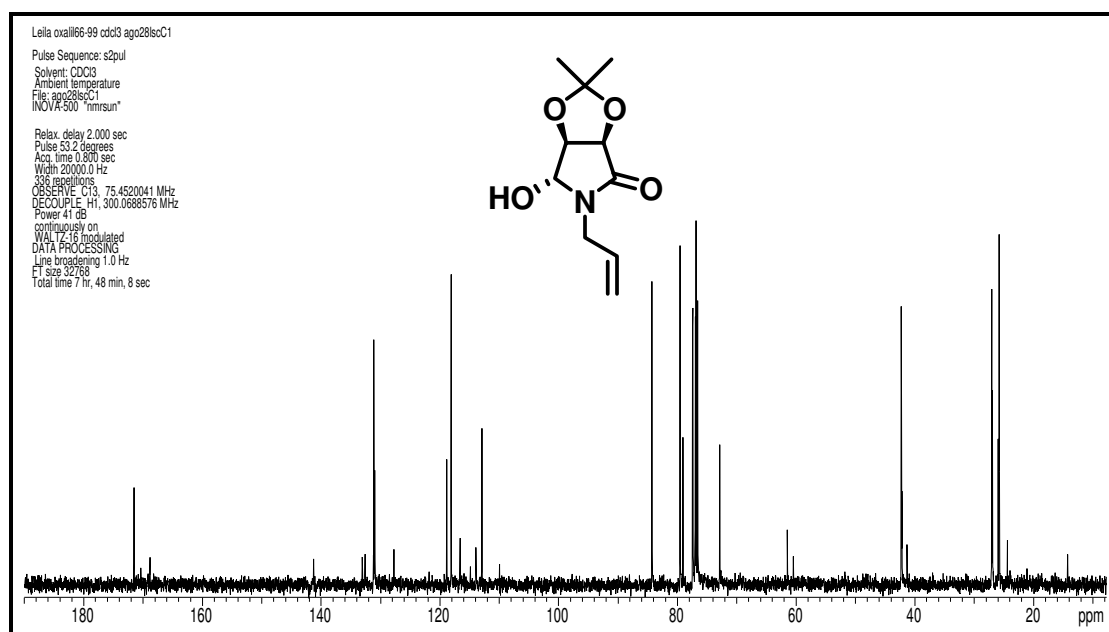


Figura 118: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **89** (75 MHz, CDCl_3).

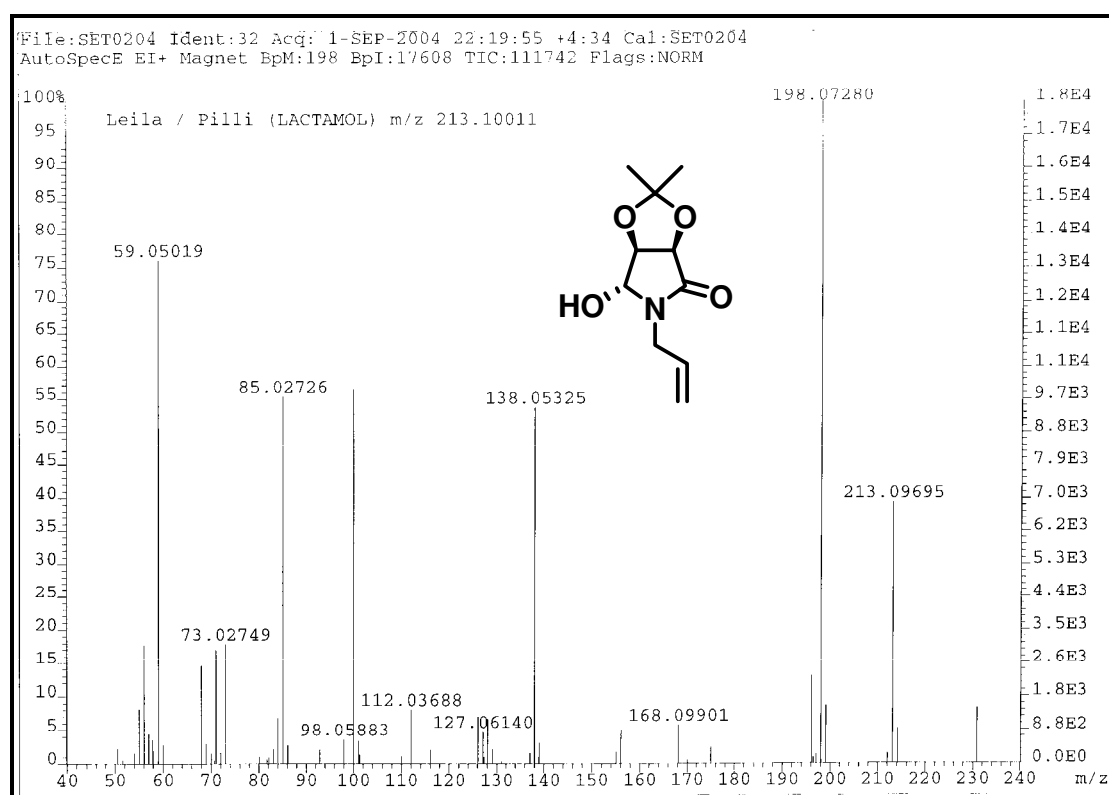


Figura 119: Espectro de massa de alta resolução do composto **89**.

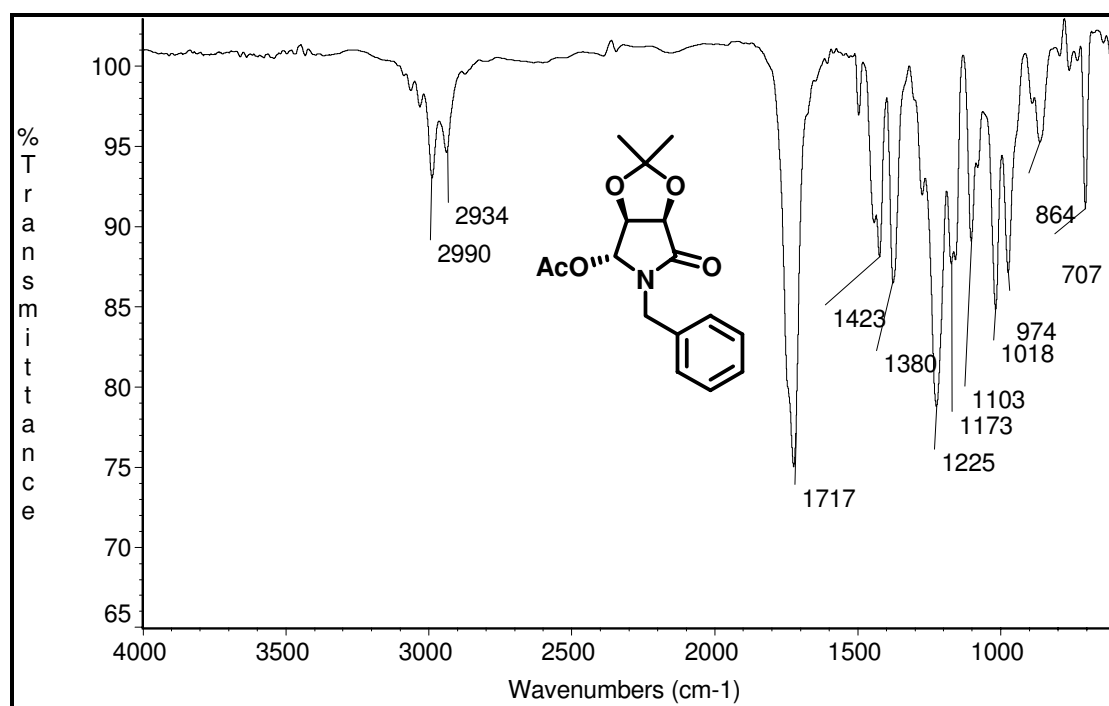


Figura 120: Espectro de IV do composto **90**.

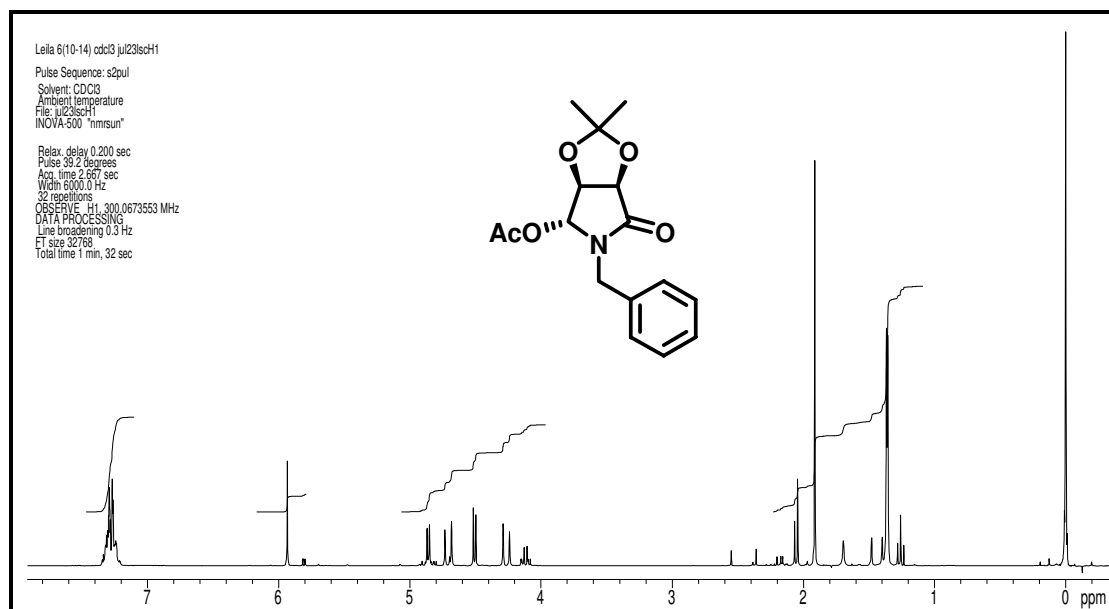


Figura 121: Espectro de RMN de ¹H do composto **90** (300 MHz, CDCl₃).

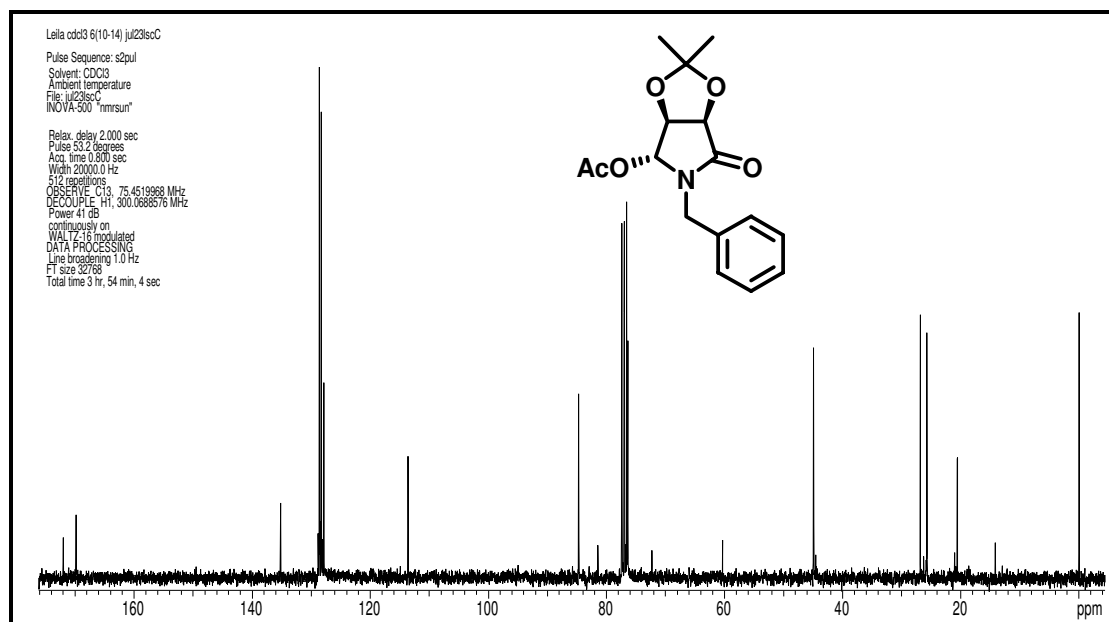


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **90** (75 MHz, CDCl_3).

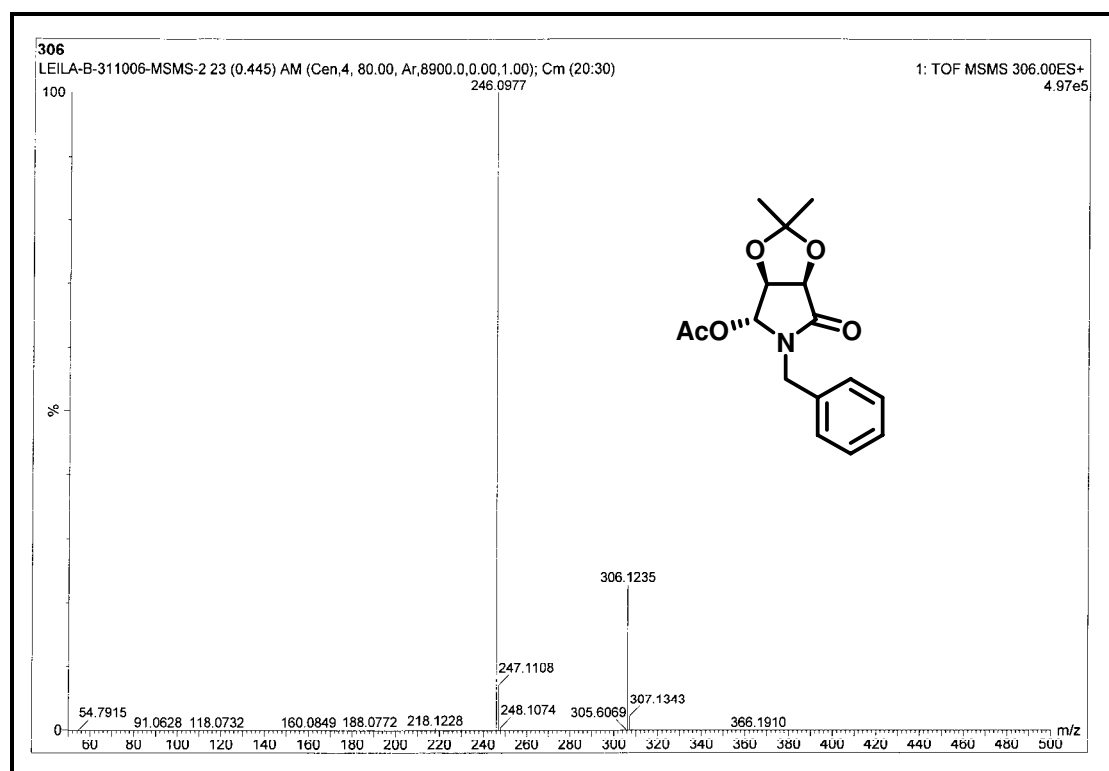


Figura 123: Espectro de massa de alta resolução do composto **90**.

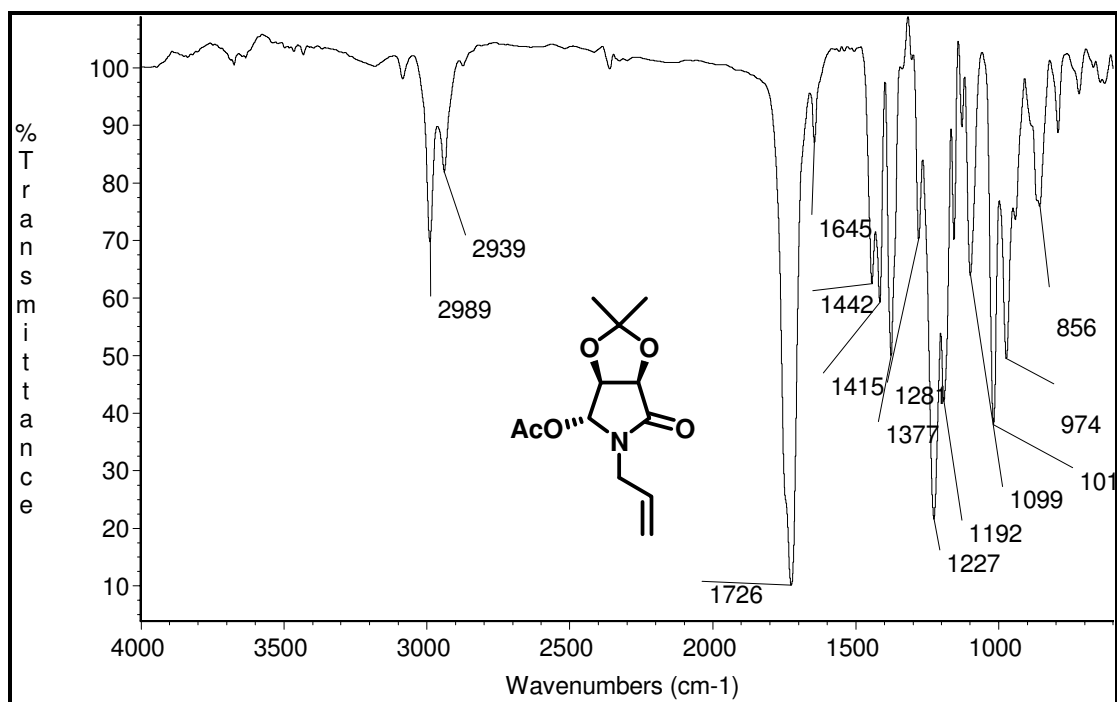


Figura 124: Espectro de IV do composto **91**.

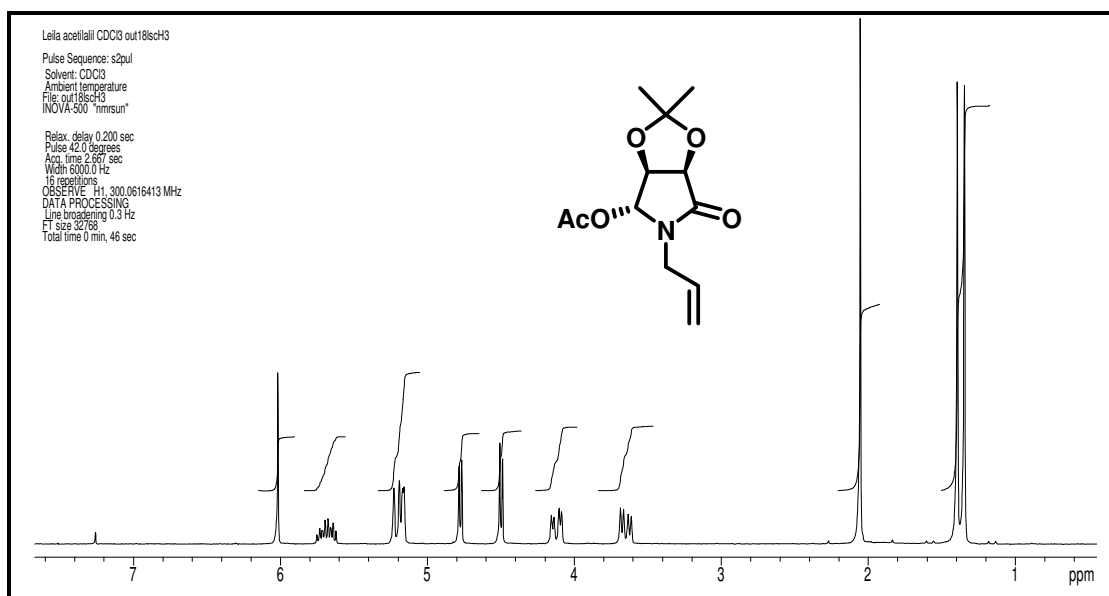


Figura 125: Espectro de RMN de ¹H do composto **91** (300 MHz, CDCl₃).

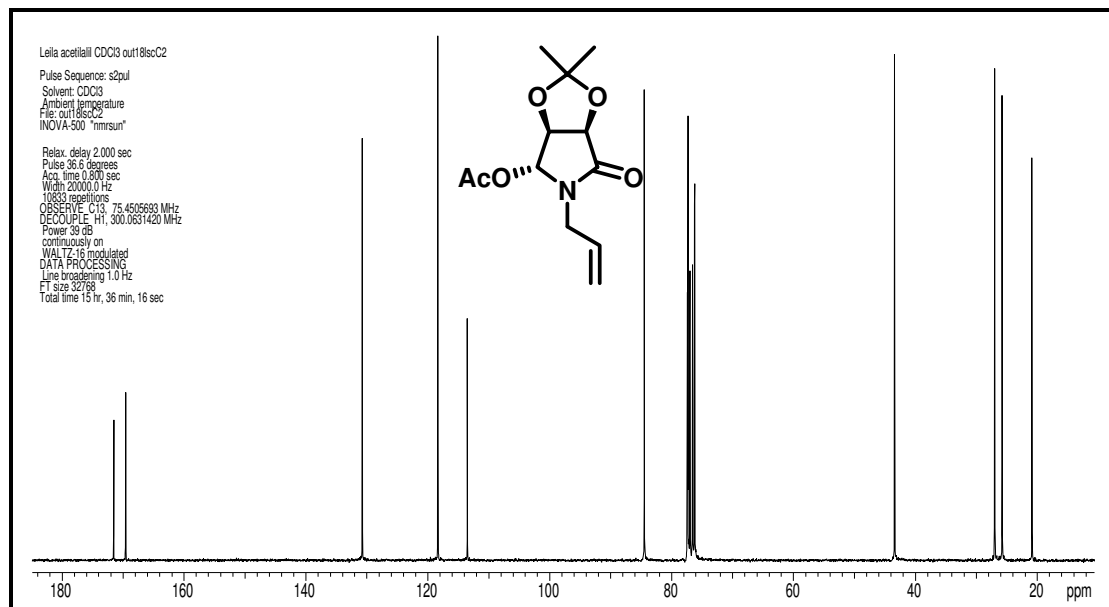


Figura 126: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **91** (75 MHz, CDCl_3).

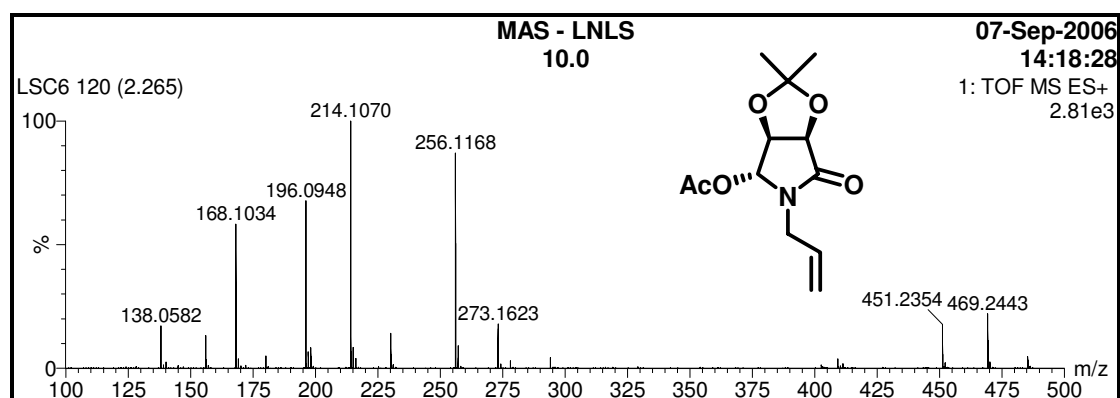


Figura 127: Espectro de massa de alta resolução do composto **91**.

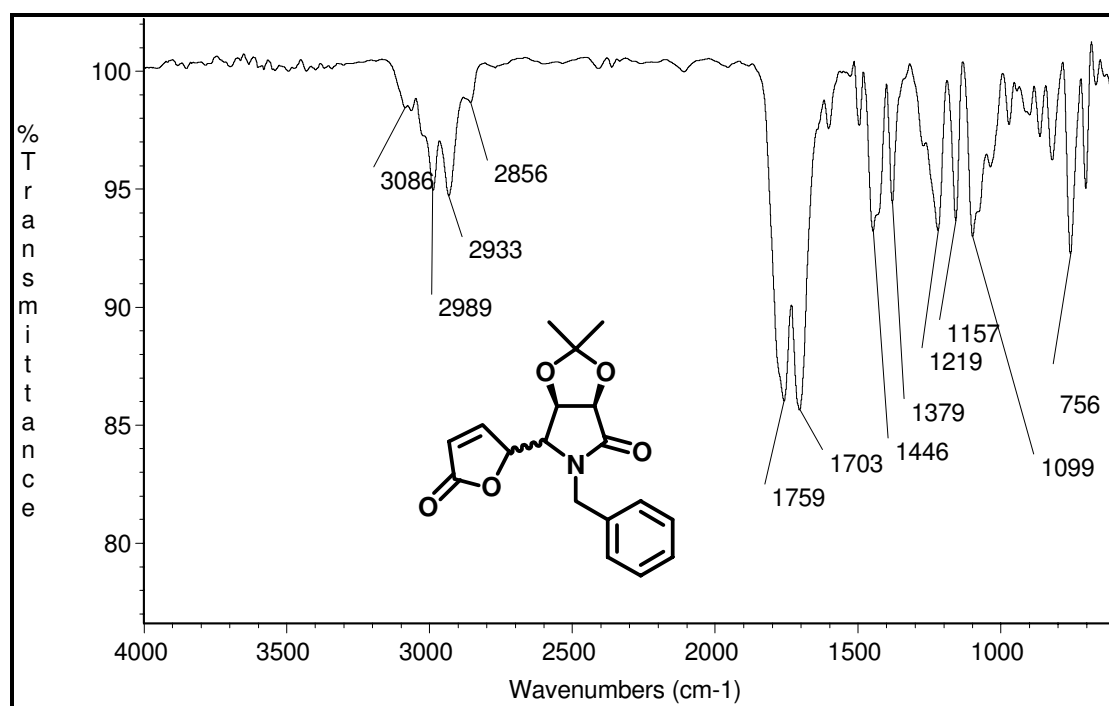


Figura 128: Espectro de IV da mistura diastereoisomérica **74**.

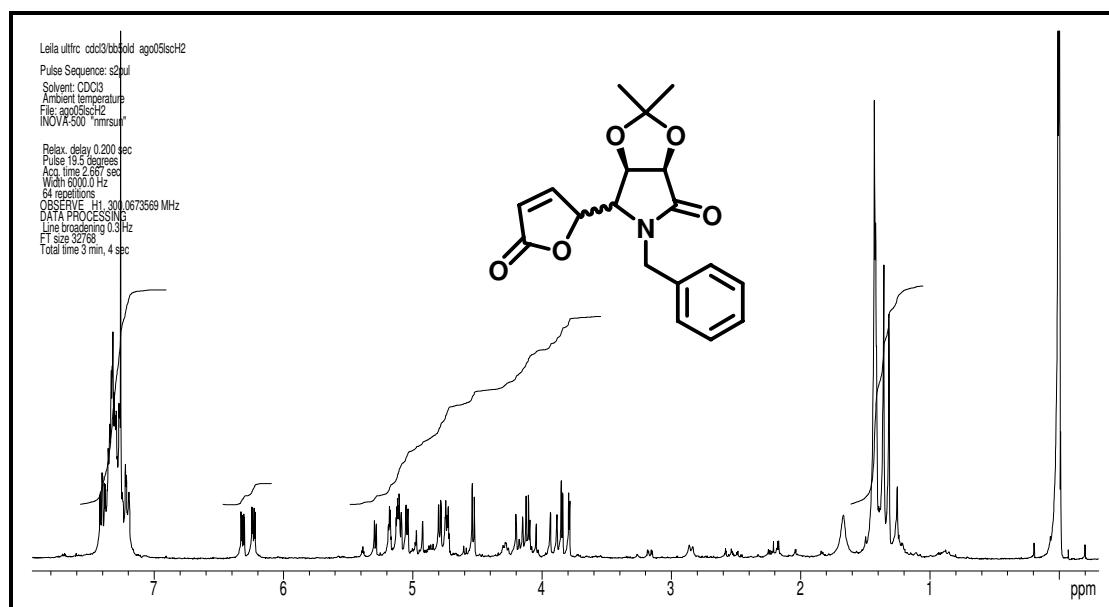


Figura 129: Espectro de RMN de ¹H da mistura diastereoisomérica **74** (300 MHz, CDCl₃).

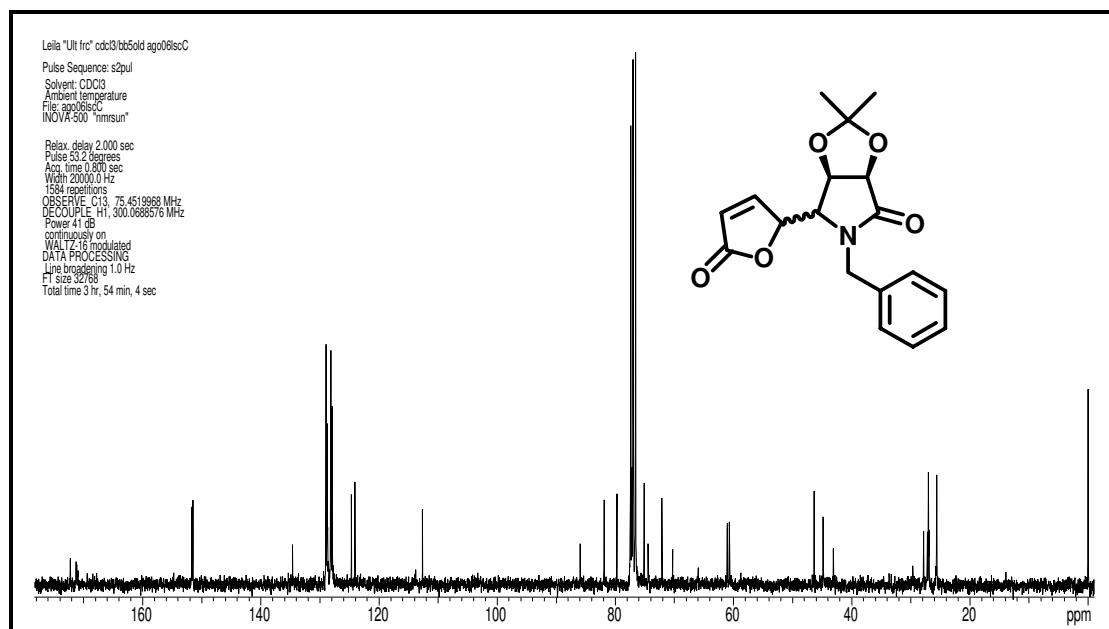


Figura 130: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica **74** (75 MHz, CDCl_3).

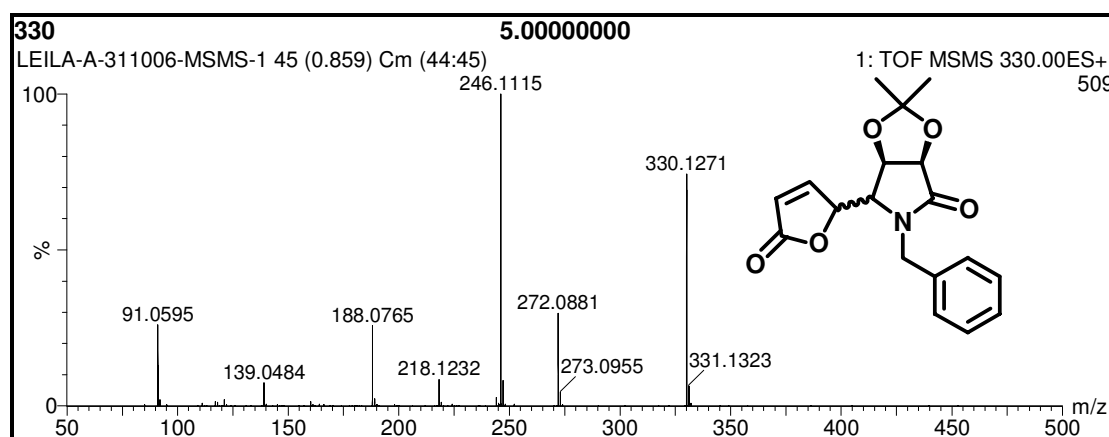


Figura 131: Espectro de massa de alta resolução da mistura diastereoisomérica **74**.

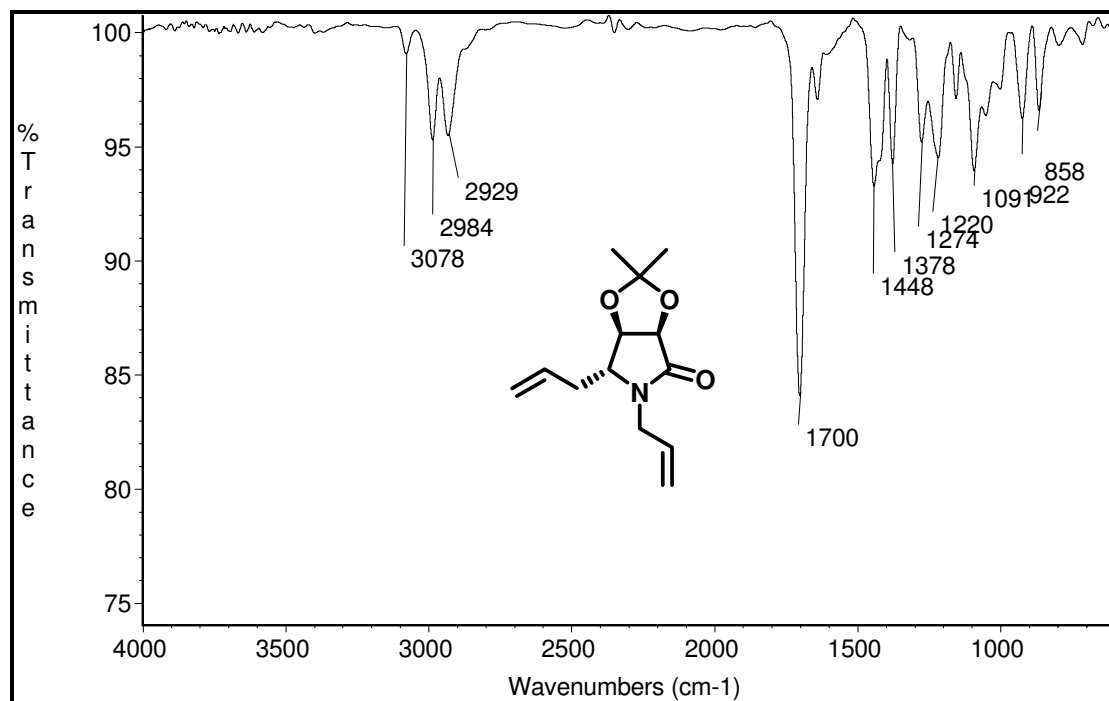


Figura 132: Espectro de IV do composto **98**.

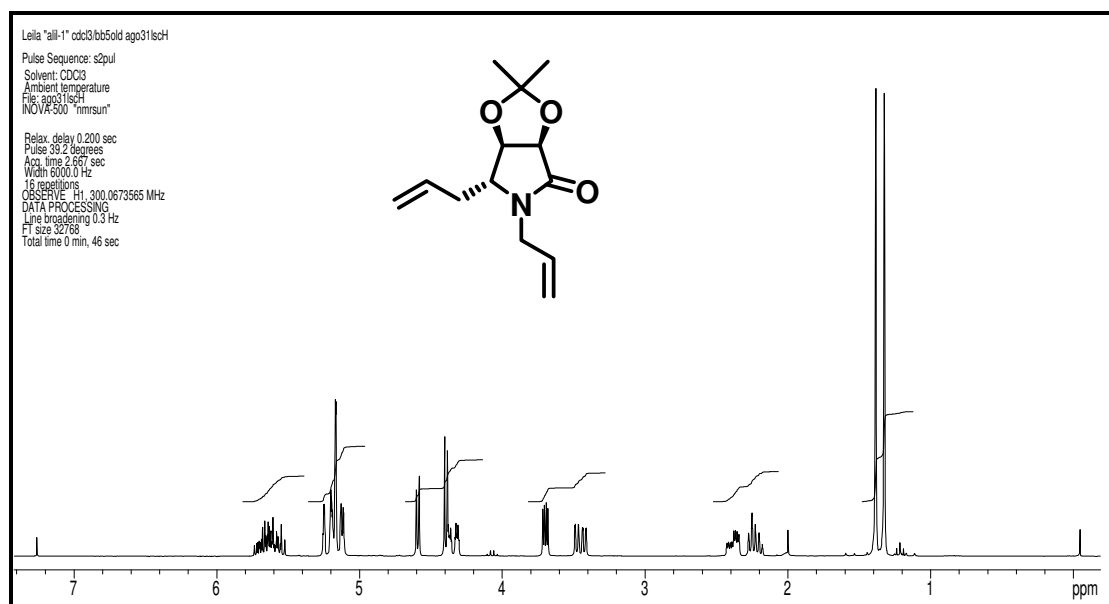


Figura 133: Espectro de RMN de ¹H do composto **98** (300 MHz, CDCl₃).

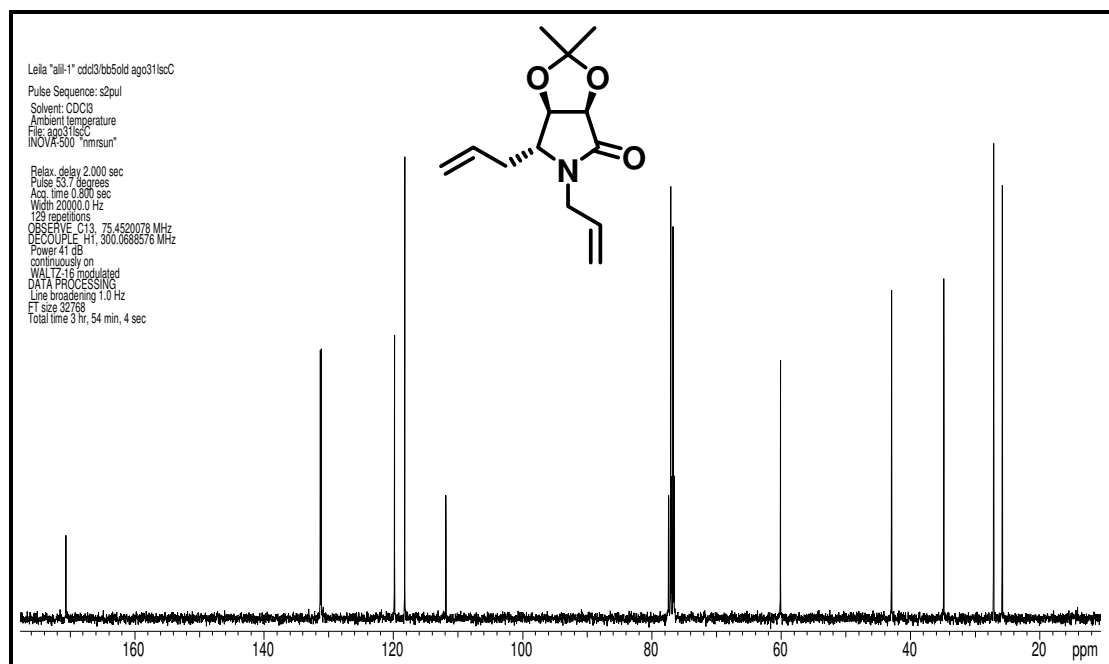


Figura 134: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **98** (75 MHz, CDCl_3).

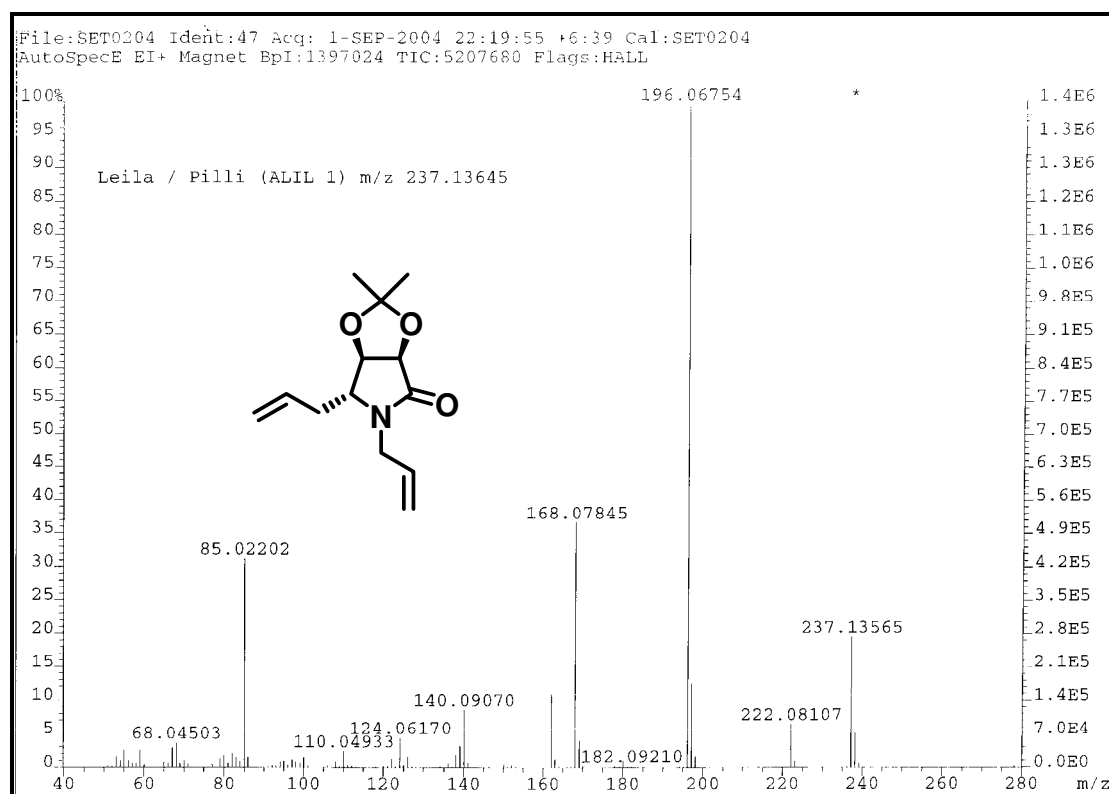


Figura 135: Espectro de massa de alta resolução do composto **98**.

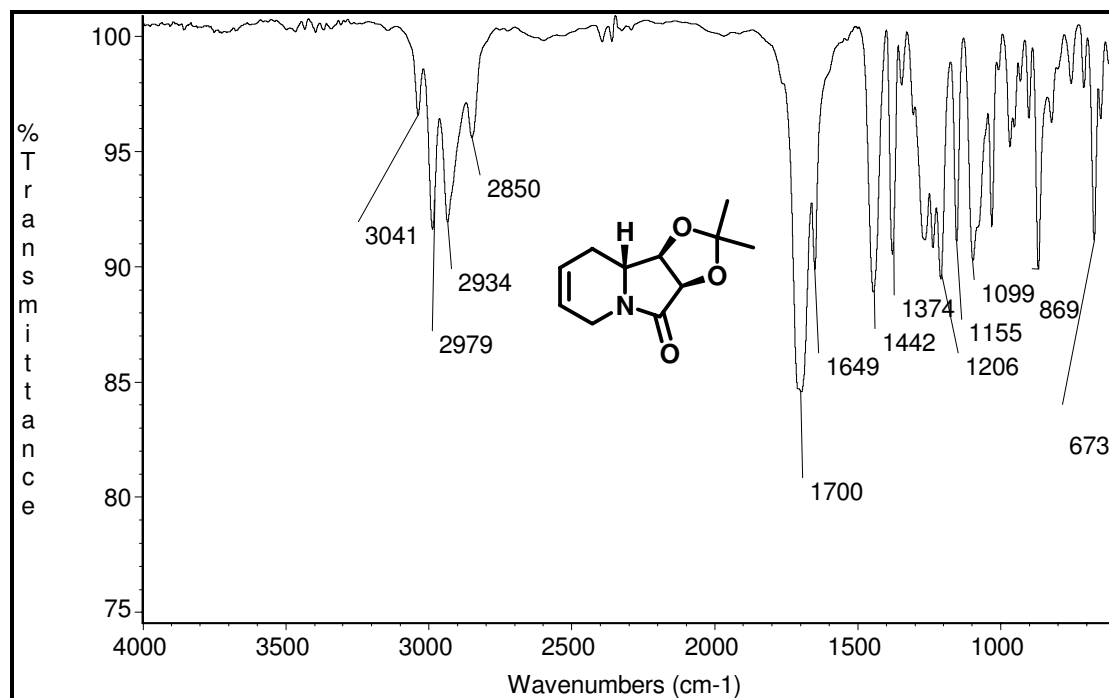


Figura 136: Espectro de IV do composto **99**.

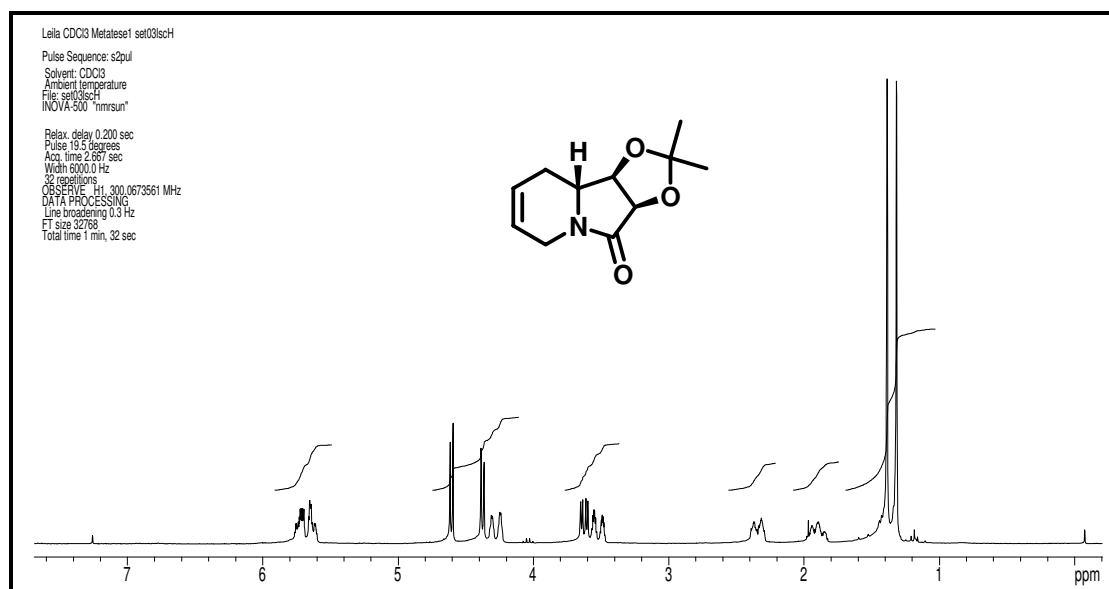


Figura 137: Espectro de RMN de ¹H do composto **99** (300 MHz, CDCl₃).

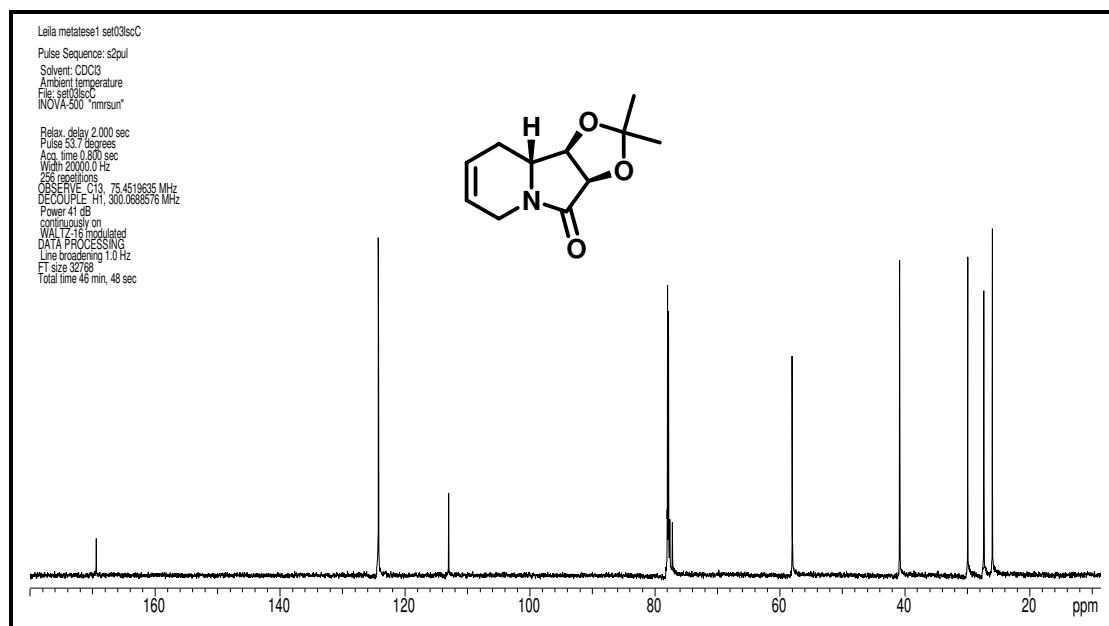


Figura 138: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **99** (75 MHz, CDCl_3).

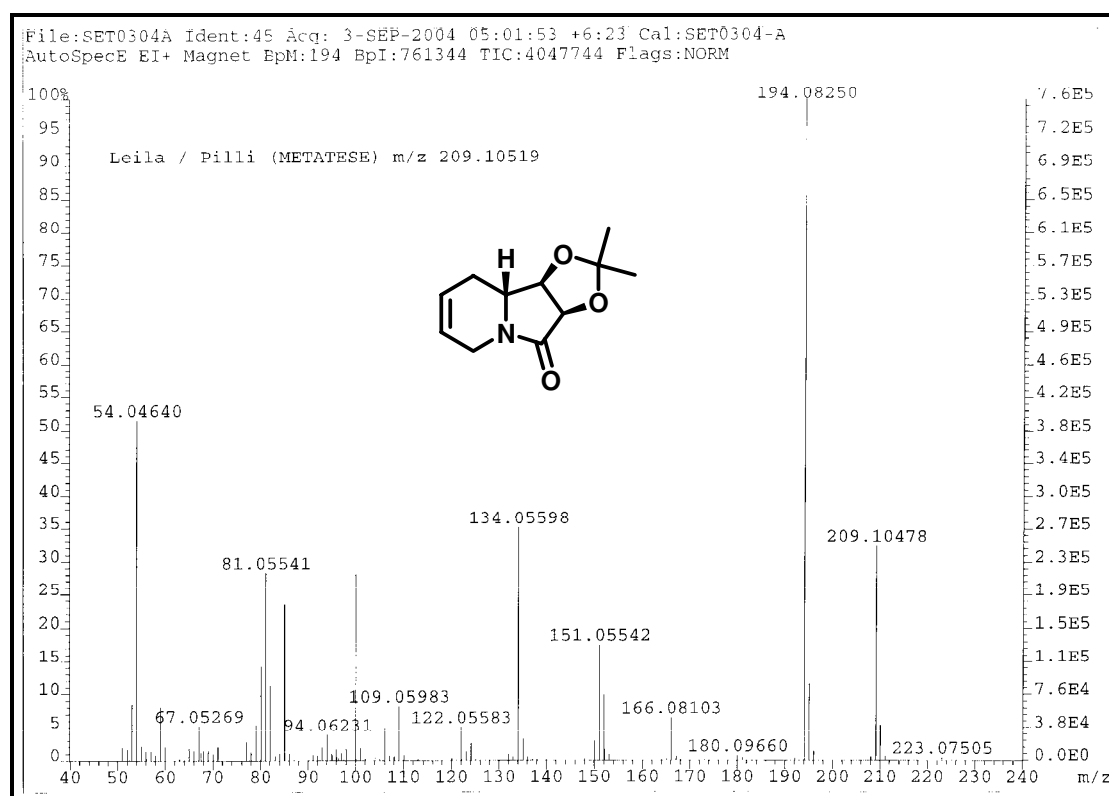


Figura 139: Espectro de massa de alta resolução do composto **99**.

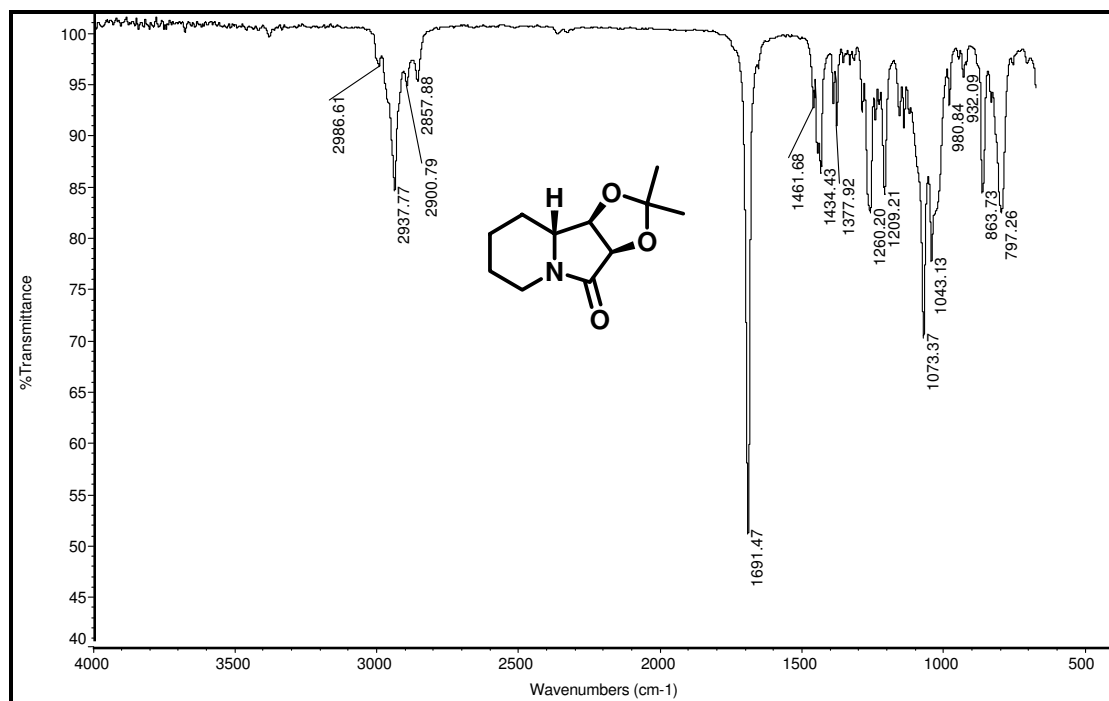


Figura 140: Espectro de IV do composto **112**.

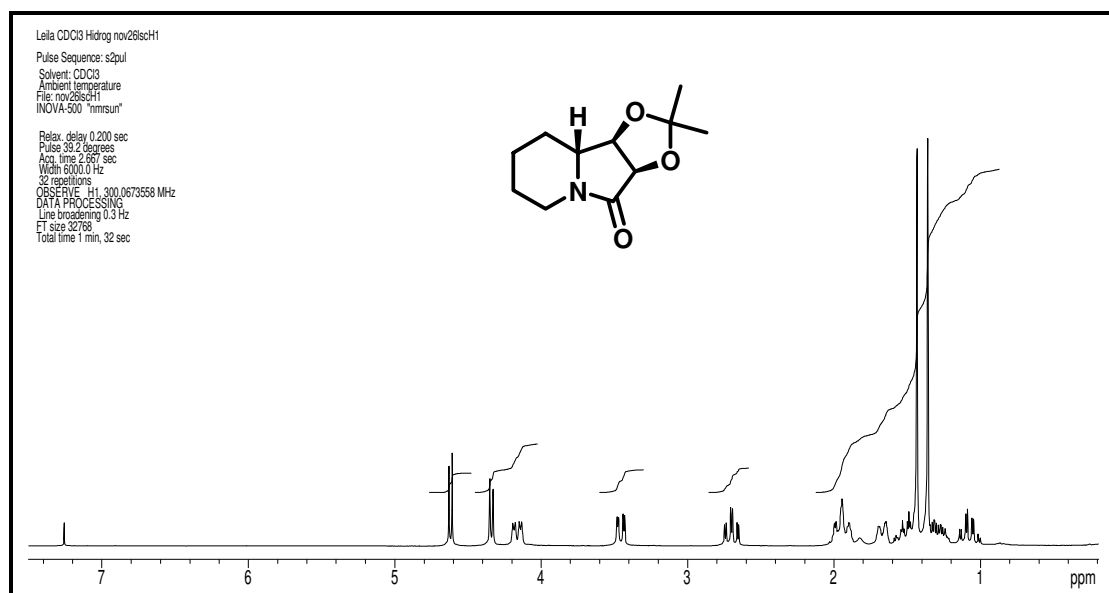


Figura 141: Espectro de RMN de ¹H do composto **112** (300 MHz, CDCl₃).

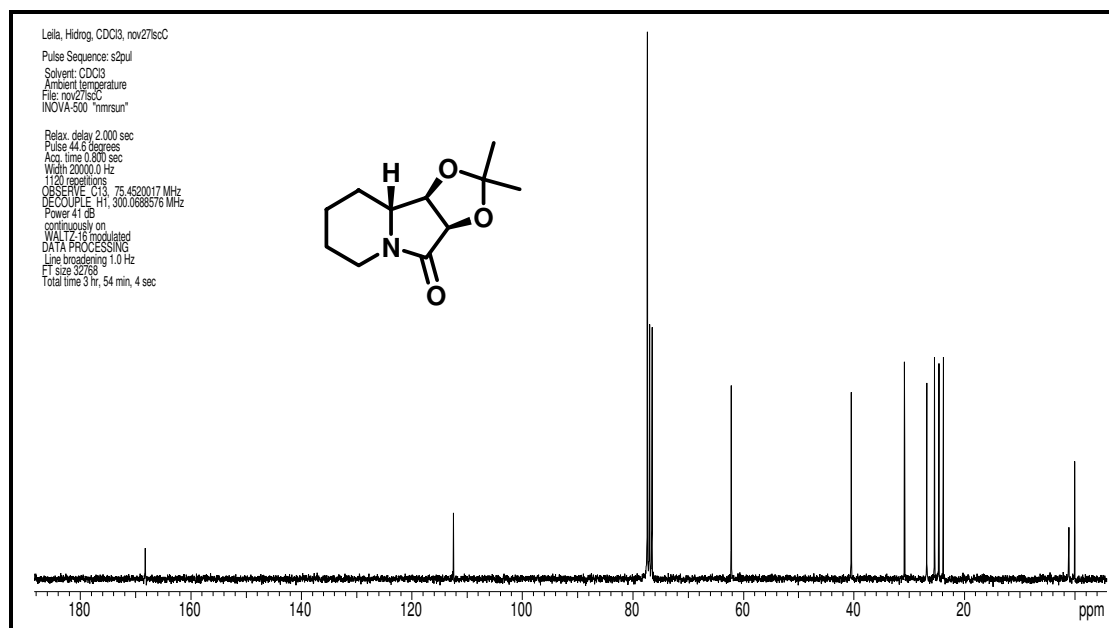


Figura 142: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112** (75 MHz, CDCl_3).

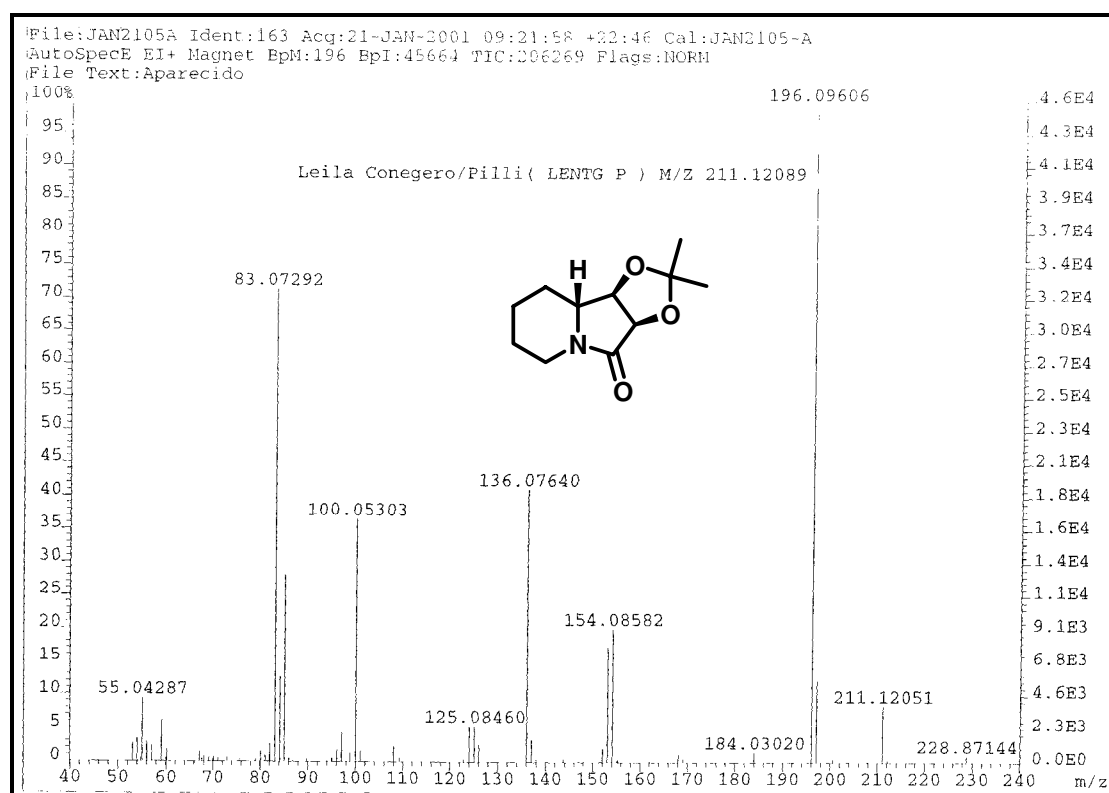


Figura 143: Espectro de massa de alta resolução do composto **112**.

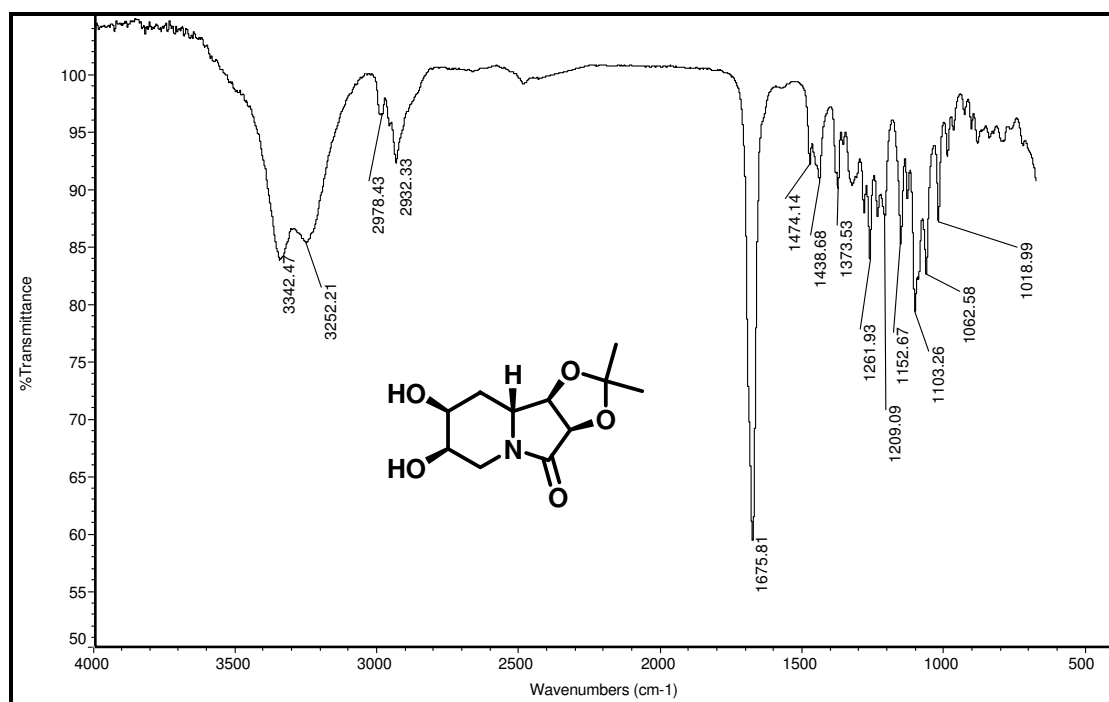


Figura 144: Espectro de IV do composto **133**.

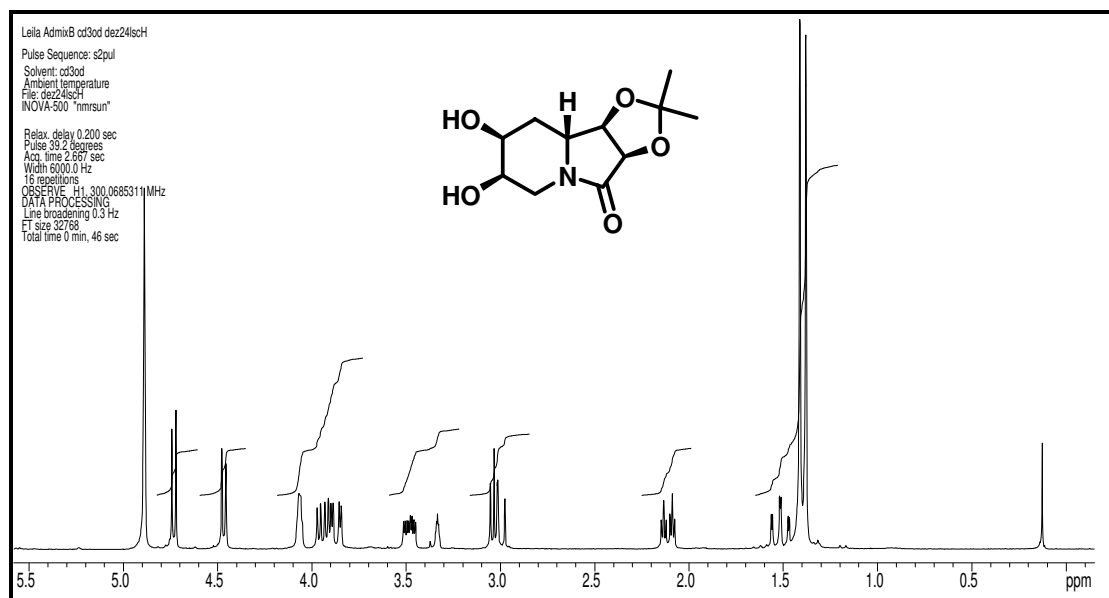


Figura 145: Espectro de RMN de ¹H do composto **133** (300 MHz, CD₃OD).

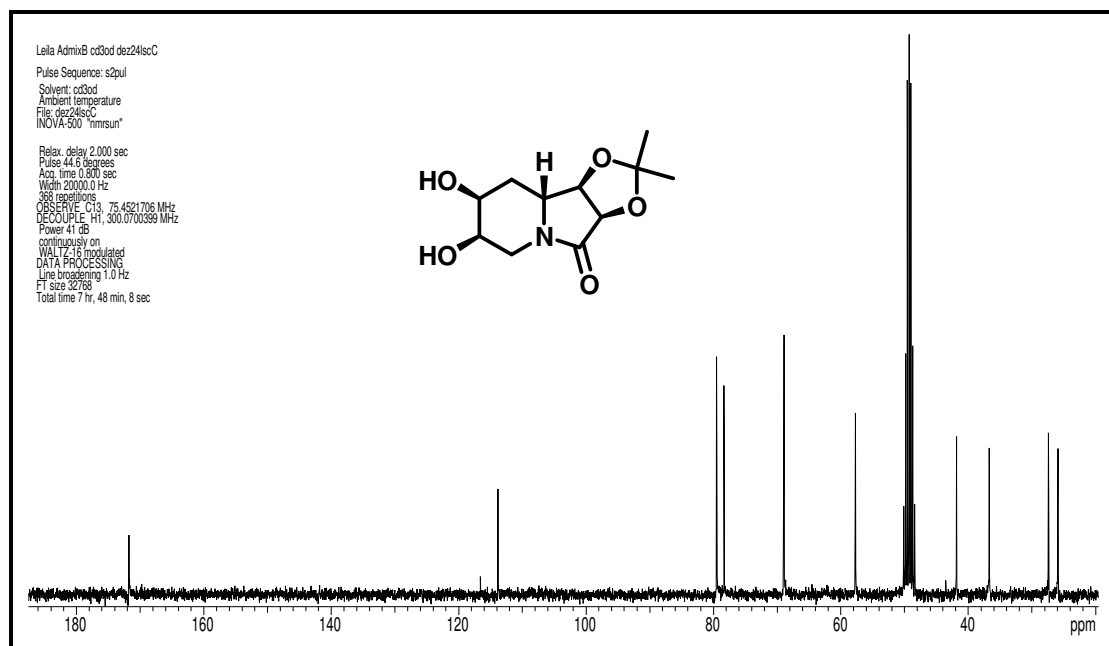


Figura 146: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **133** (75 MHz, CD_3OD).

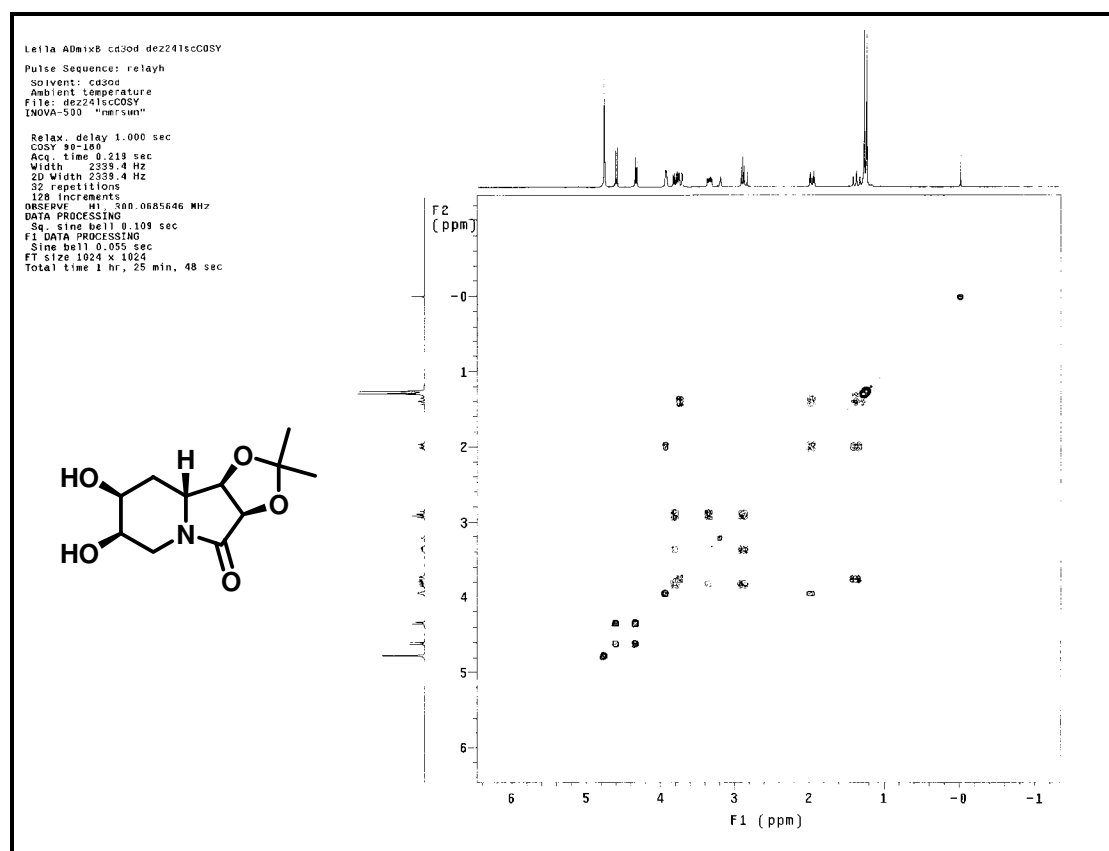


Figura 147: Espectro de COSYH-H do composto **133** (300 MHz, CD_3OD).

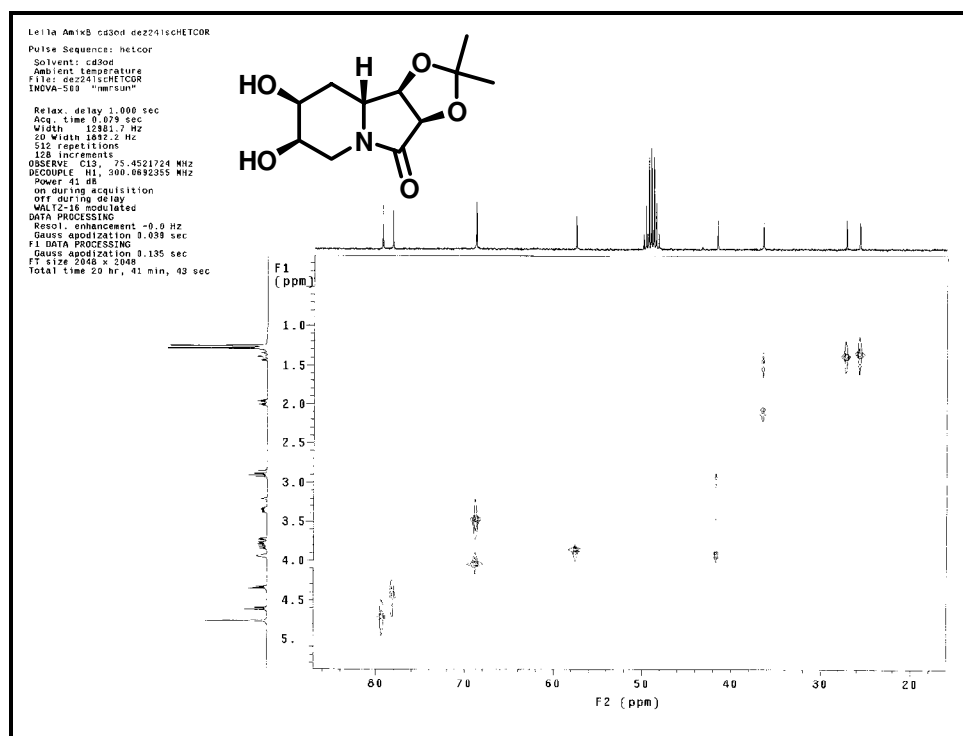


Figura 148: Espectro de HETCOR do composto **133** (CD₃OD).

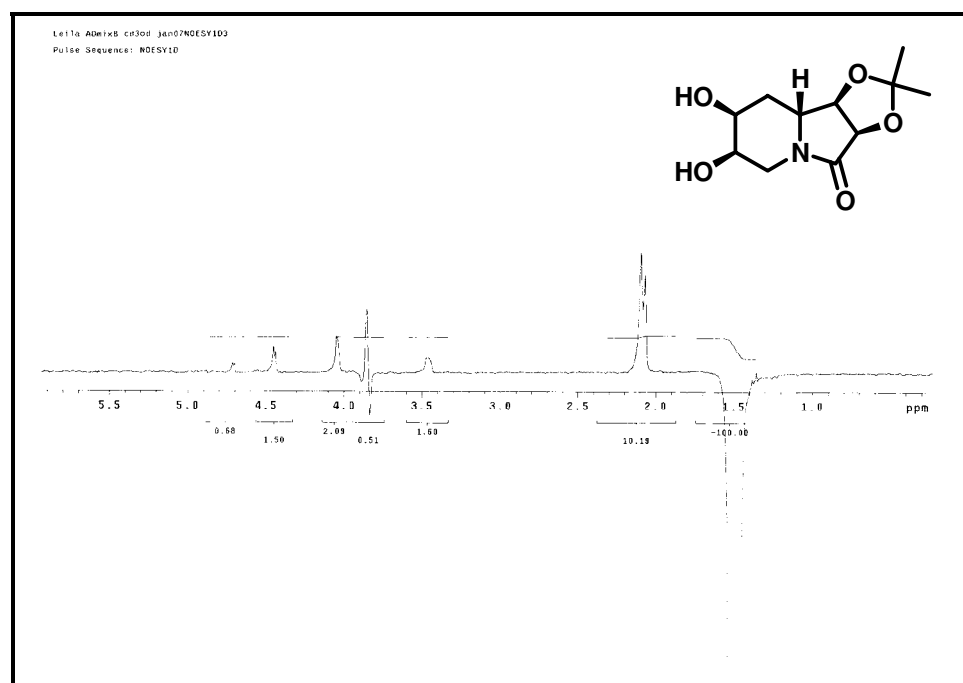


Figura 149: Espectro de NOESY1D do composto **133** com irradiação em δ 1,49 (500 MHz, CD₃OD).

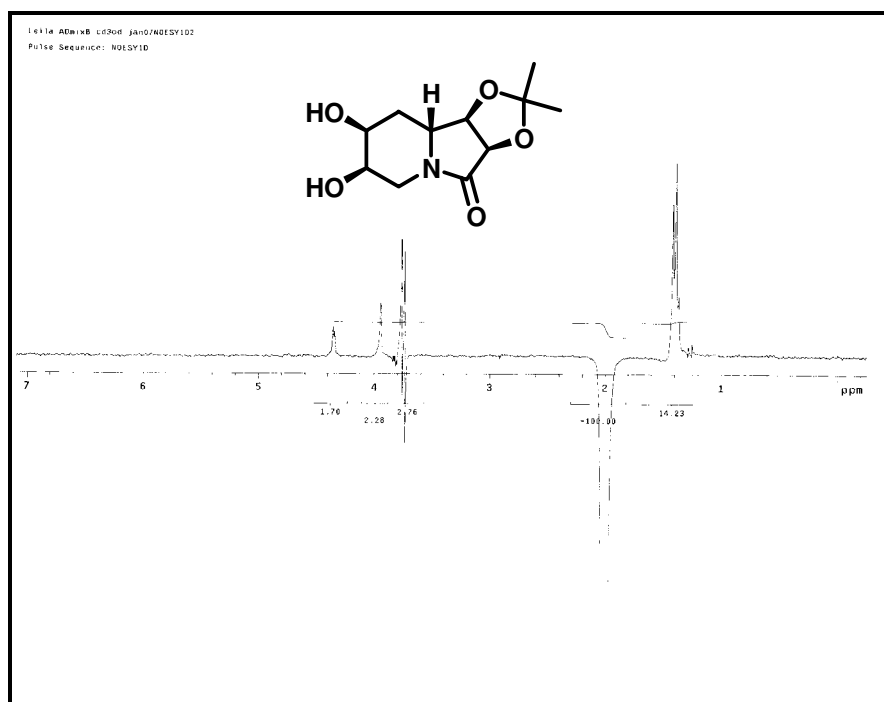


Figura 150: Espectro de NOESY1D do composto **133** com irradiação em δ 2,09 (500 MHz, CD₃OD).

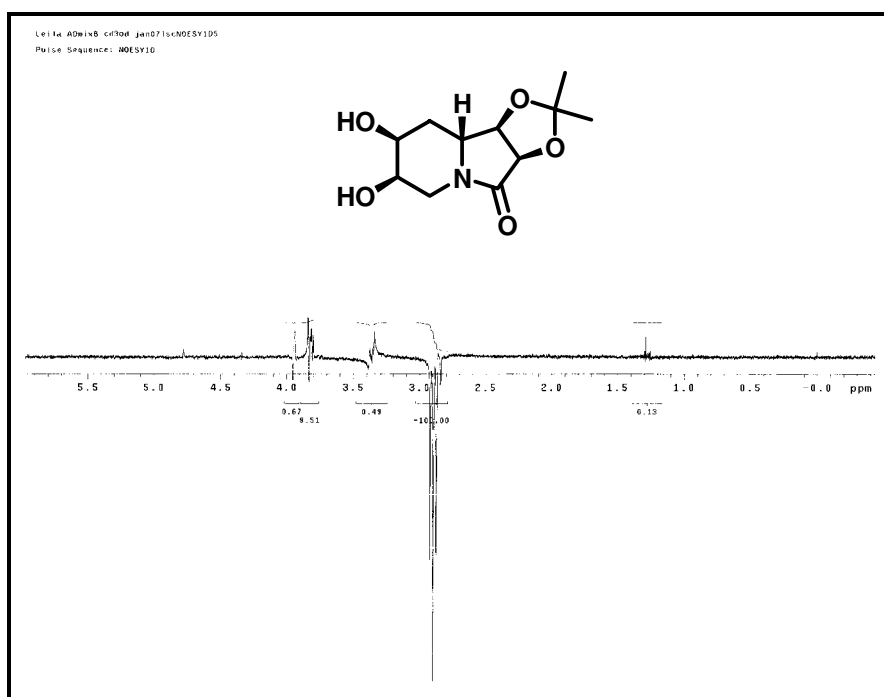


Figura 151: Espectro de NOESY1D do composto **133** com irradiação em δ 2,99 (500 MHz, CD₃OD).

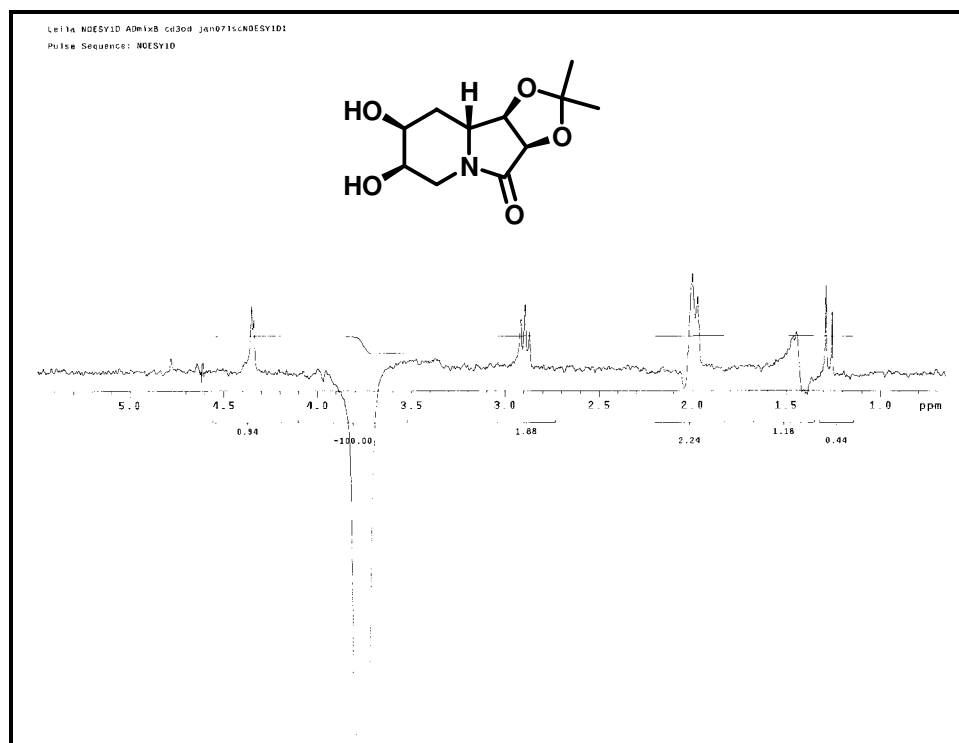


Figura 152: Espectro de NOESY1D do composto **133** com irradiação em δ 3,85 (500 MHz, CD₃OD).

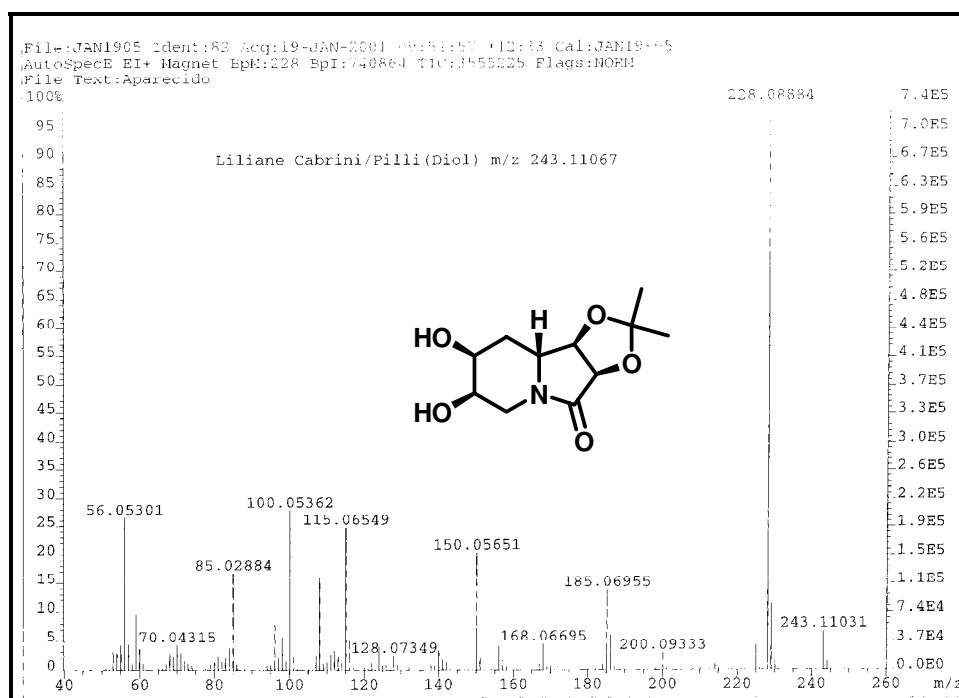


Figura 153: Espectro de massa de alta resolução do composto **133**.

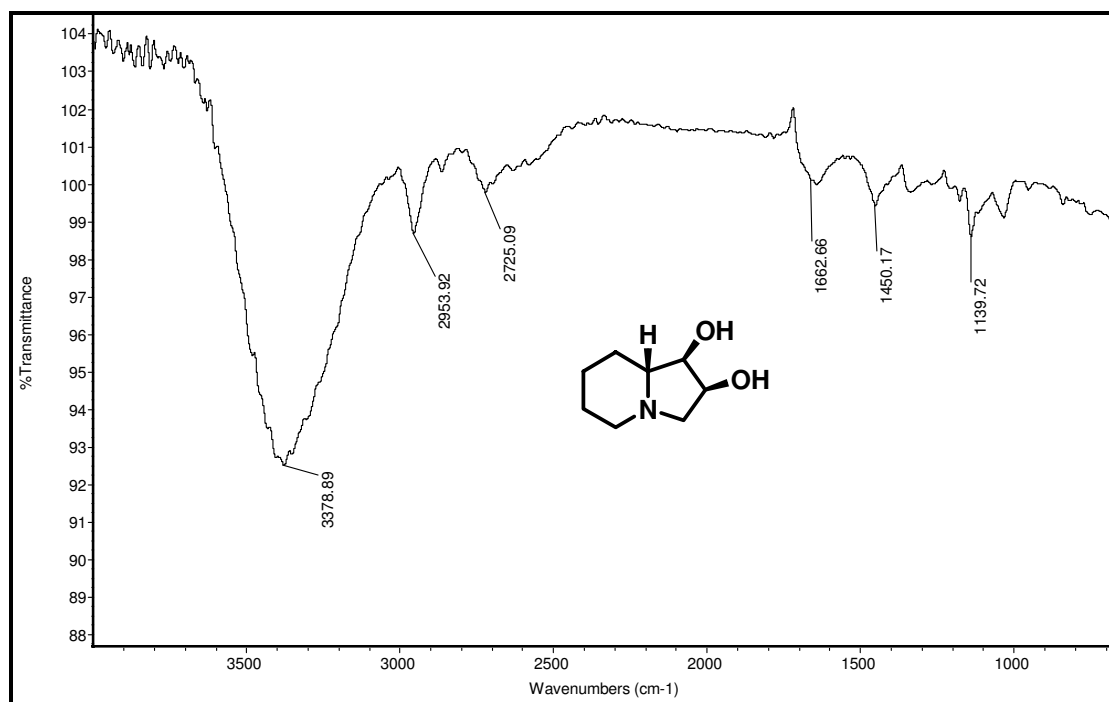


Figura 154: Espectro de IV do composto **100**.

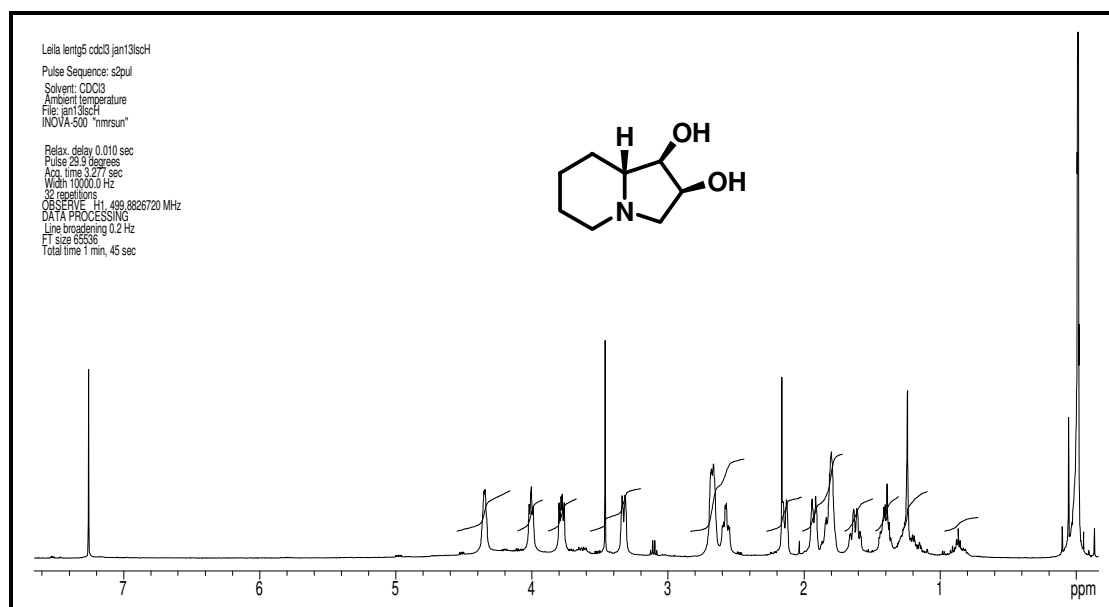


Figura 155: Espectro de RMN de ¹H do composto **100** (500 MHz, CDCl₃).

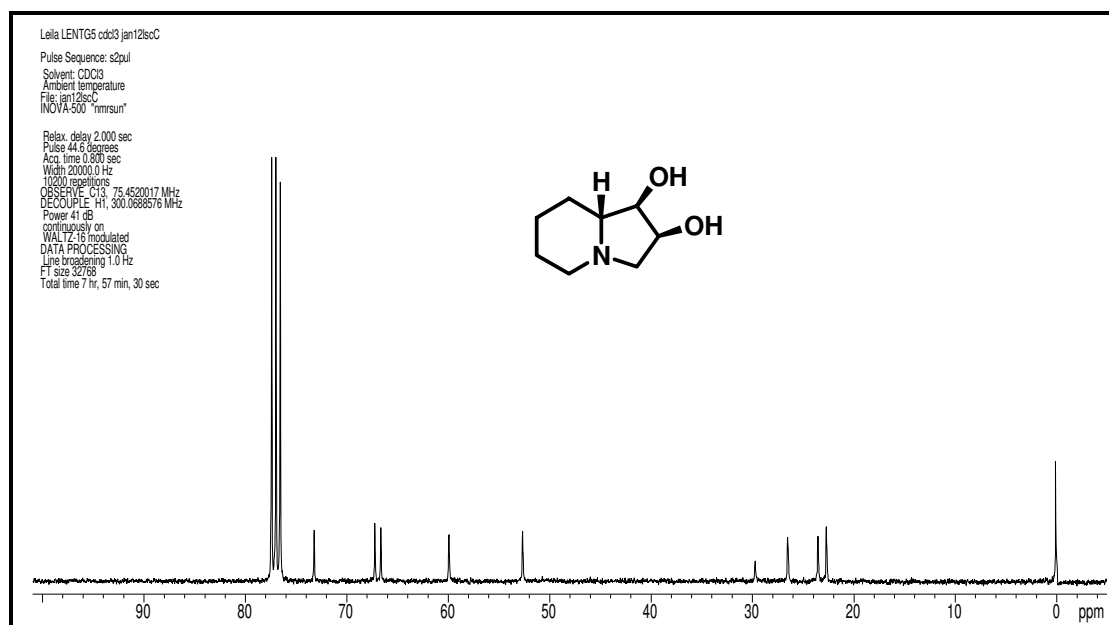


Figura 156: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **100** (75 MHz, CDCl_3).

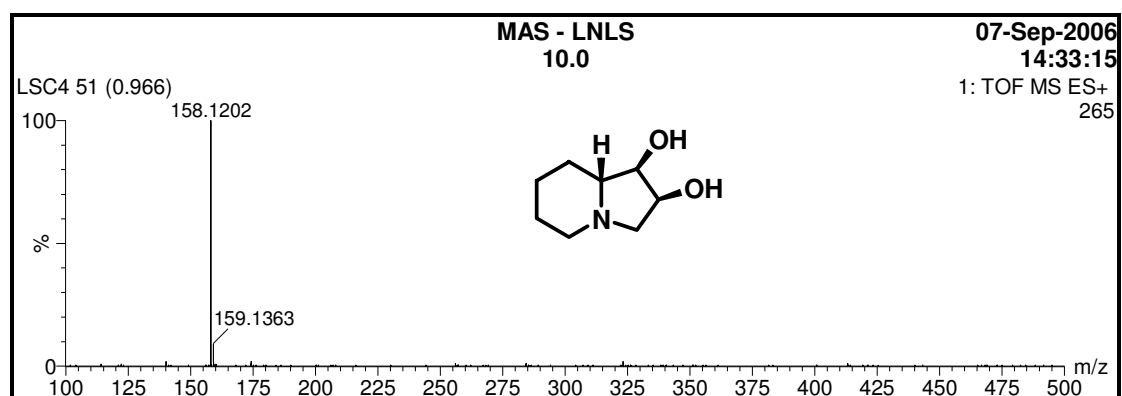


Figura 157: Espectro de massa de alta resolução do composto **100**.

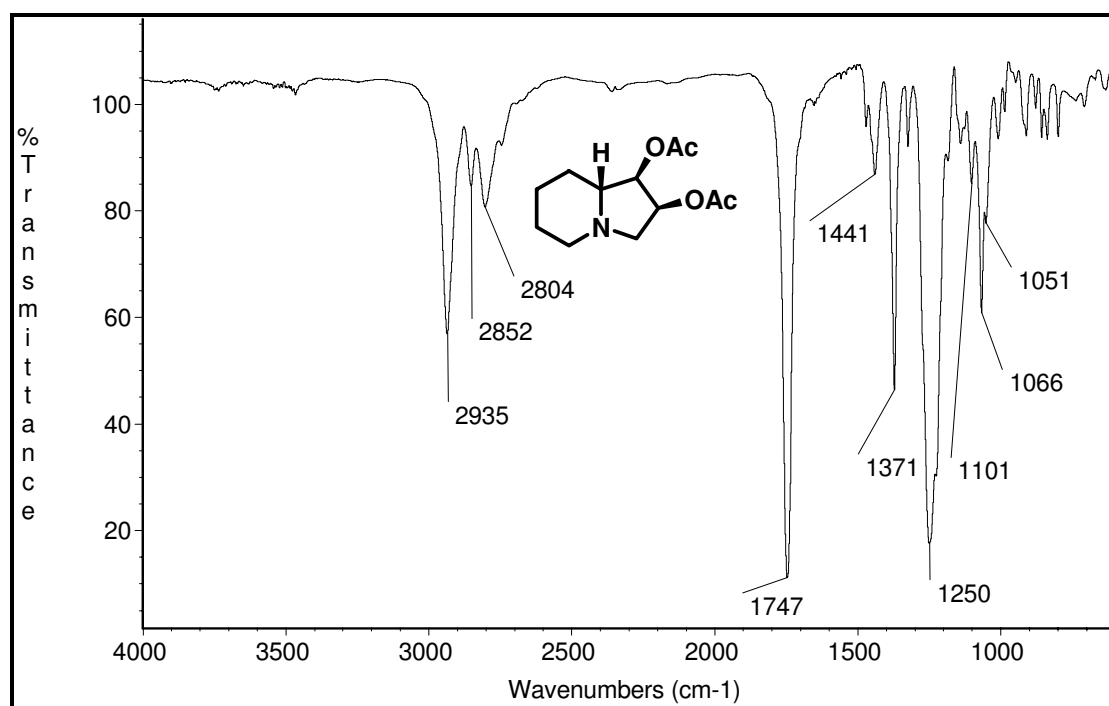


Figura 158: Espectro de IV do composto 117.

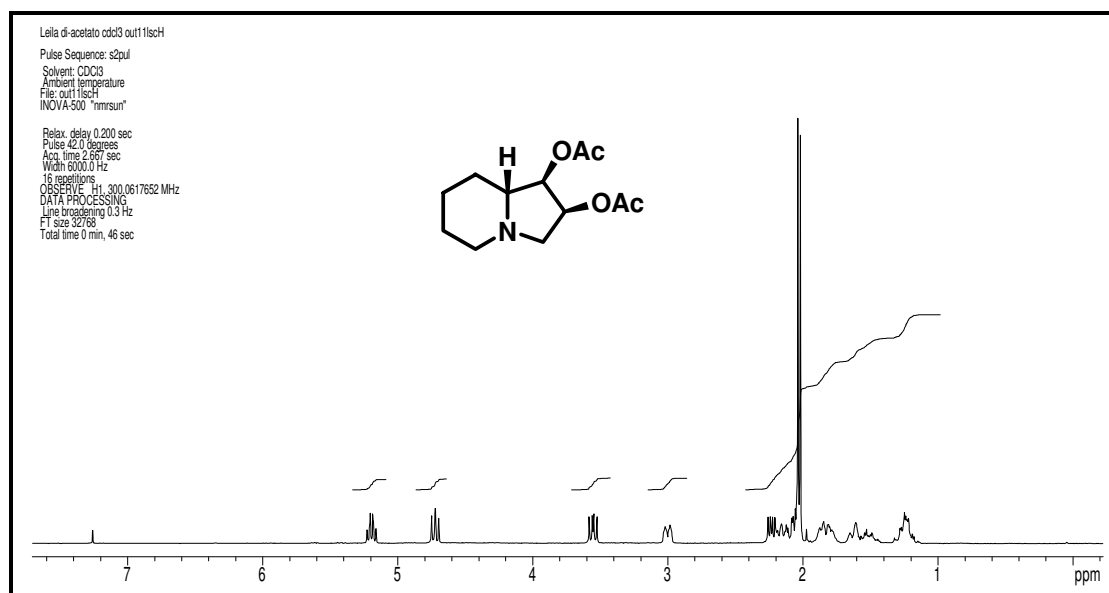


Figura 159: Espectro de RMN de ¹H do composto 117 (300 MHz, CDCl₃).

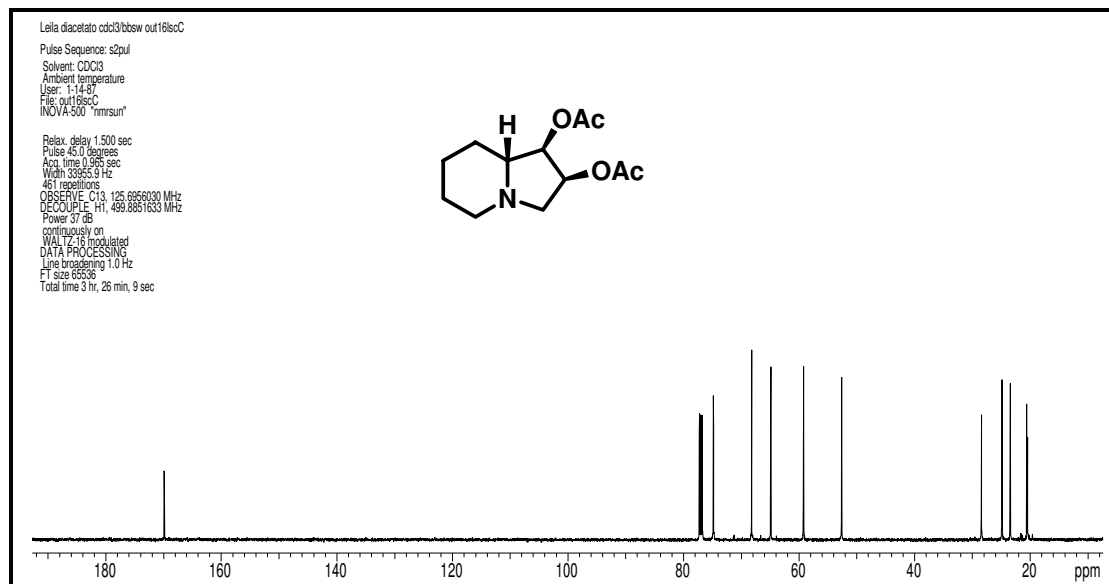


Figura 160: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **117** (125 MHz, CDCl_3).

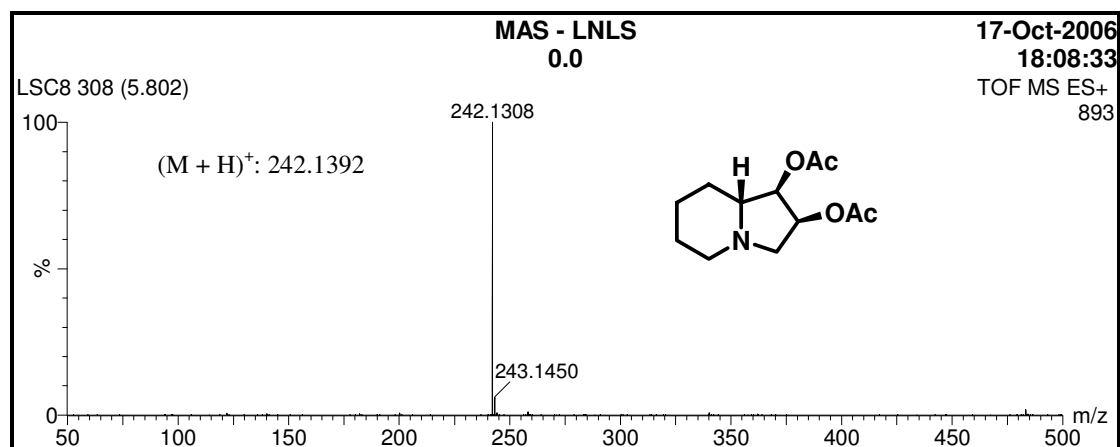


Figura 161: Espectro de massa de alta resolução do composto **117**.

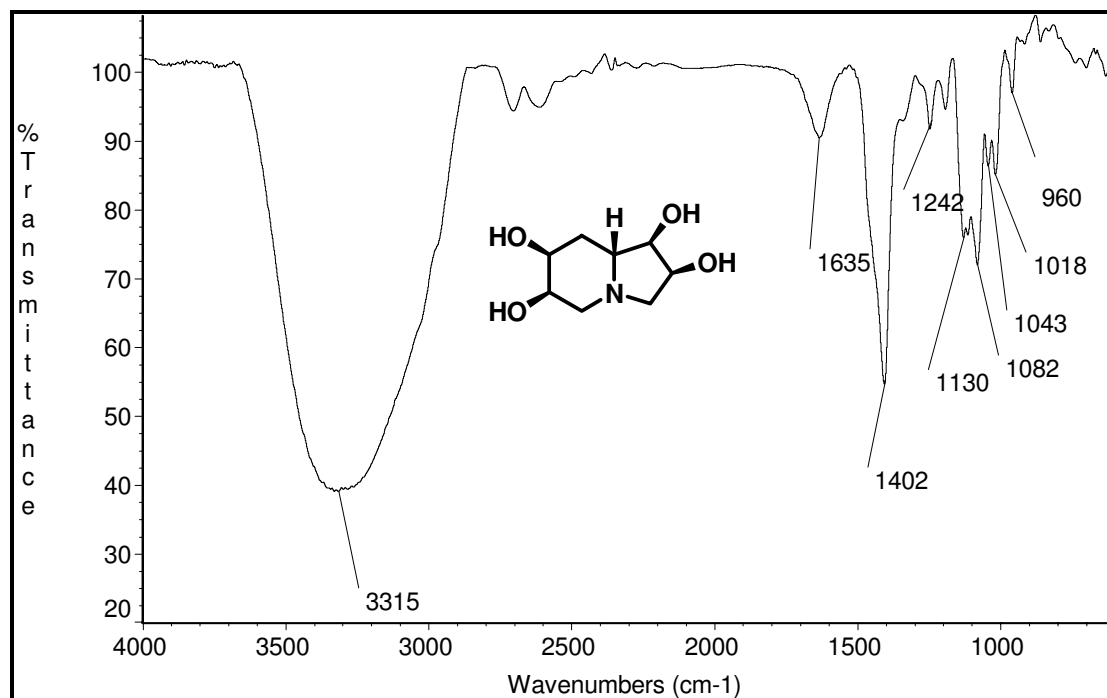


Figura 162: Espectro de IV do composto **101**.

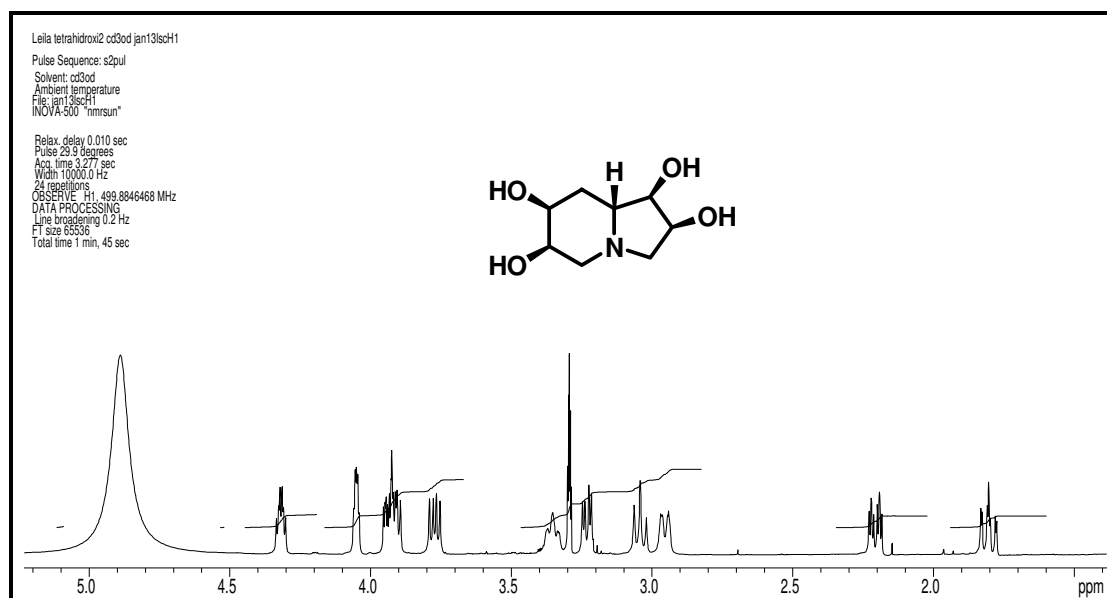


Figura 163: Espectro de RMN de ¹H do composto **101** purificado em coluna de troca iônica (500 MHz, CD₃OD).

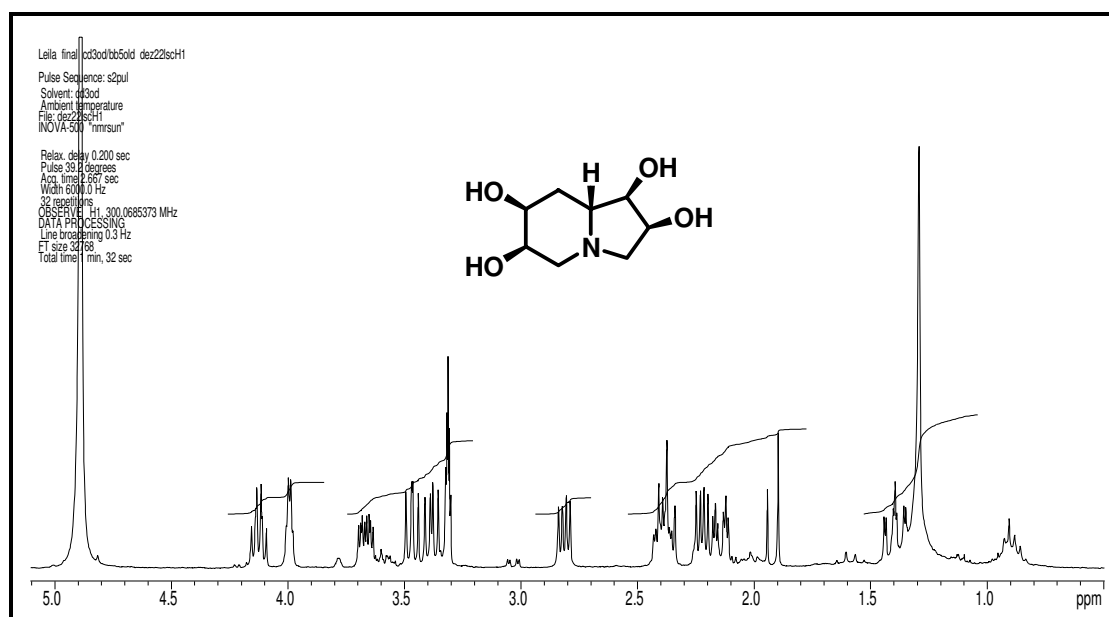


Figura 164: Espectro de RMN de ^1H do composto **101** purificado em coluna de sílica gel (300 MHz, CD_3OD).

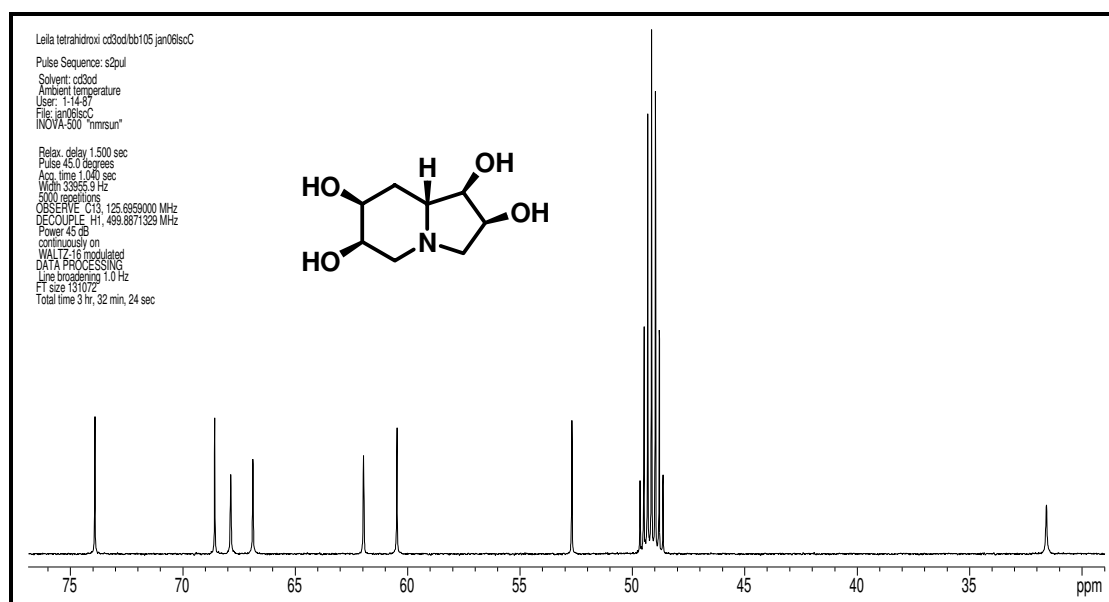


Figura 165: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** purificado em coluna de troca iônica (125 MHz, CD_3OD).

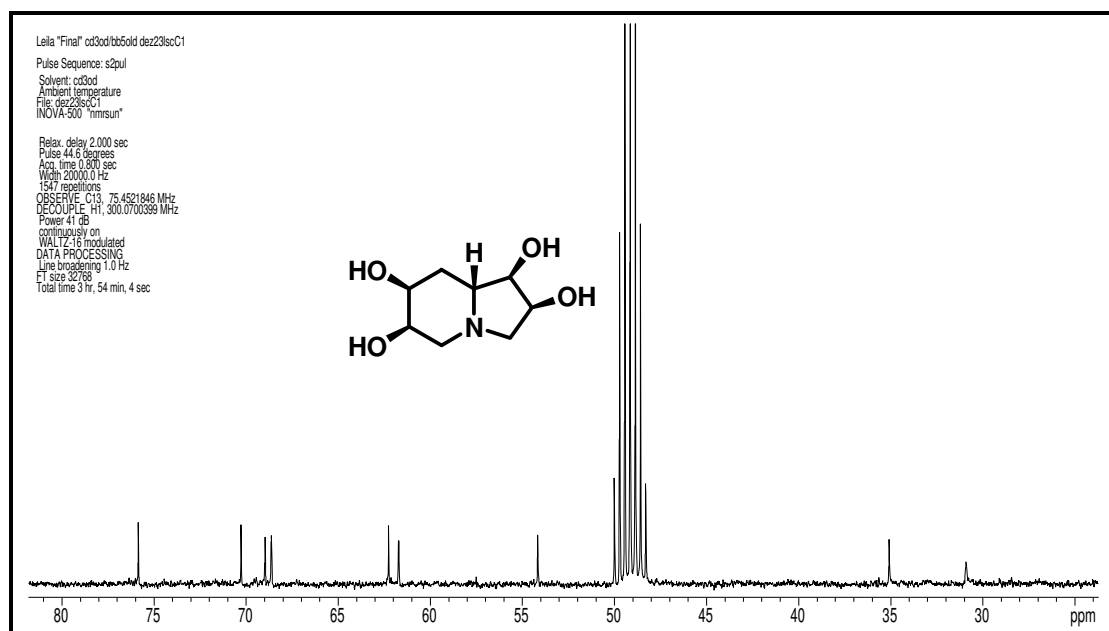


Figura 166: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** purificado em coluna de sílica gel (75 MHz, CD_3OD).