

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



Estudos Visando a Construção de Sistemas
6-Aza- [4.5.0] -espirobiciclododecano. Aplicação na
Síntese de Haliclorina e Análogos

Tese de Doutorado

Andréa Leal de Sousa

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

Campinas, Dezembro de 2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

So89e Sousa, Andréa Leal de.
Estudos visando a construção de sistemas de 6-Aza-[4.5.0] -espirobiclododecano. Aplicação na síntese de haliclorina e análogos / Andréa Leal de Sousa. -- Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Haliclorina. 2. Ácido pináico. 3. Rearranjo de Beckmann. 4. Alcalóides marinhos. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Studies toward the 6-Azaspiro[4.5.0] decane systems. Application in the halichlorine and analogs

Palavras-chaves em inglês: Halichlorine, Pinnaic acid, Beckmann rearrangement, Marine alkaloids

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Lúcia Helena Brito Baptistella, Fernando Antônio Santos Coelho, Paulo Henrique Gorgatti Zarbin, Rolando Angel Spanevello

Data de defesa: 07/12/2006

Ao Meu Pai Antonio, *in memoriam*

À minha mãe Jacira
Aos meus irmãos Eder e Terla

Ao meu querido Angelo
Aos meus filhos Ana Beatriz e Marco Antônio

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, pela orientação, incentivo e confiança;

Aos amigos e colegas do andar, pela colaboração, apoio e pelos momentos de descontração e alegria;

Aos amigos Leila e Odair , Mayra, Cilene, Gustavo, Nilton, Adão e Gislaine, Fernando Macedo, Angelo de Fátima, Lápis, Ivan, Lucimar, Betinho, Luis, Ilton, Amadeu pelo estimada amizade;

Aos professores Fernando Antônio Santos Coelho e Carlos Roque Duarte Correia pelos empréstimos, muitas vezes indispensáveis para continuidade do trabalho;

Aos técnicos e funcionários do Instituto de Química;

Aos demais colegas e funcionários desse Instituto que, direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho;

Ao meu amigo, marido e companheiro de química orgânica Angelo, a quem expressei minha imensa gratidão por partilhar da minha vida e deste trabalho;

À Universidade Estadual de Campinas em particular ao Instituto de Química, pela oportunidade e infraestrutura;

À Fapesp, pela bolsa e auxílio financeiro.

Súmula Curricular

Andréa Leal de Sousa

1- Formação Acadêmica:

- 1.1- Mar/2001 a Nov/2006 **Doutorado em Química**-Unicamp-Campinas/SP
- 1.2- Out/1998 a Dez/2000 **Mestrado em Química**-UnB-Brasília/DF
- 1.3- Ago/1993 a Out/1998 **Bacharelado em Química**-UnB-Brasília/DF
- 1.4- Mar/1991 a Dez/1992 **Nível Secundário**-Colégio Objetivo-Brasília/DF

2- Publicações em Periódicos Nacionais e Internacionais:

2.1- **Sousa, A. L.**; Resck, I. S. Asymmetric Synthesis of *exo*-Isobrevicomin and *exo*-Brevicomin *via* Conjugated Addition of Primary Alkyl Iodides to α,β -Unsaturated Ketones. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 2, 233-237.

2.2- **Sousa, A. L.**; Pilli, R. A. A Concise Route to the Azaspirodecane Moiety of Halichlorine and Structurally Related Alkaloids. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1617-1619.

3- Publicações em Anais de Congressos Internacionais:

3.1- **Sousa, A. L.**; Resck, I. S. A New Approach to the Synthesis of *exo*- and *endo*-Isobrevicomins: The Volatile Components of The Male Mountain Pine Beetles, *Dendroctonus Ponderosae*. 8th Brazilian Meeting Organic Synthesis, **1998**, São Pedro, SP, Brasil.

3.2- Sousa, A. L.; Resck, I. S. Synthesis of the Pheromones (+)-*exo*-Brevicomín and (-)-*exo*-Isobrevicomín, the Volatile Components of the Mountain Pine Beetles, *Dendroctonus Ponderosae*. 9th Brazilian Meeting Organic Synthesis, **2001**, Curitiba, PR, Brasil.

3.3- Sousa, A. L.; Pilli, R. A. Studies Toward the Total Synthesis of (\pm)-Halichlorine. 10th Brazilian Meeting Organic Synthesis, **2003**, São Pedro, SP, Brasil.

3.4- Sousa, A. L.; Pilli, R. A. A Concise Route to the Azaspirodecane Moiety of Pinnaic Acid and Structurally Related Alkaloids. 19th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry. St. Catherine's College, **2005**, University of Oxford, UK.

4- Publicações em Anais de Congressos Nacionais:

4.1- Sousa, A. L.; Resck, I. S. Estudos visando a síntese das Isobrevicominas e Homólogos por um Método Alternativo. 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **1999**, Poços de Caldas, MG, Brasil.

4.2- Sousa, A. L.; Resck, I. S. Utilização de Heteropoli Ácidos em Síntese Orgânica. XL Congresso Brasileiro de Química, **2000**, Recife, PE, Brasil.

4.3- Sousa, A. L.; Pilli, R. A. Estudos Visando a Construção de Sistemas 1-Aza-[4.5.0]-espirobiciclodecano. 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2002**, Poços de Caldas, MG, Brasil.

“Estudos Visando a Construção de Sistemas 6-Aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano. Aplicação na Síntese de Haliclorina e Análogos”

Autor: Andréa Leal de Sousa

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

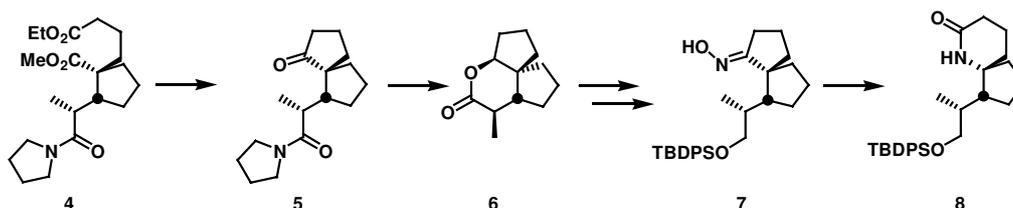
C.P. 6154-13084-971 Campinas, SP-BRASIL

Palavras-chave: Haliclorina, ácido pináico, Rearranjo de Beckmann

Resumo

Os alcalóides marinhos haliclorina (**1**), ácido pináico (**2**) e ácido taupináico (**3**), isolados, por D. Uemura e colaboradores em 1996, apresentam em comum um sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano. A atividade biológica da haliclorina (**1**) está relacionada com a inibição de moléculas associadas à adesão de células vasculares (VCAM-1) com IC₅₀ de 7µg/mL. O ácido pináico (**2**) e ácido taupináico (**3**) são inibidores da fosfolipase A₂ (FLA₂). Devido à similaridade estrutural existente entre haliclorina (**1**), ácido pináico (**2**) e ácido taupináico (**3**), a proposta sintética para estes produtos naturais apresenta um intermediário chave em comum, o núcleo 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano.

A estratégia sintética foi baseada em uma reação de Michael estereosseletiva entre enolato de lítio da *N*-propionilpirolidina e 1-ciclopenten-1-carboxilato de metila, seguida da alquilação *in situ* com 4-iodo-butirato de etila formando **4** em 68% rendimento. A próxima etapa consistiu na condensação de Dieckmann seguida de hidrólise/descarboxilação conduzindo a cetona **5** (61% rendimento) que sofreu redução com LiEt₃BH, seguida de lactonização espontânea para gerar **6** (67% rendimento). Após algumas manipulações de grupo funcionais foi obtida a oxima **7** (76% rendimento de **6**) precursora do rearranjo de Beckmann que forneceu a lactama espirobicíclica **8** em 60% rendimento.



“Studies toward the 6-Azaspiro[4.5.0]decane systems. Application in the synthesis halichlorine and analogs”

Author: Andréa Leal de Sousa

Supervisor: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

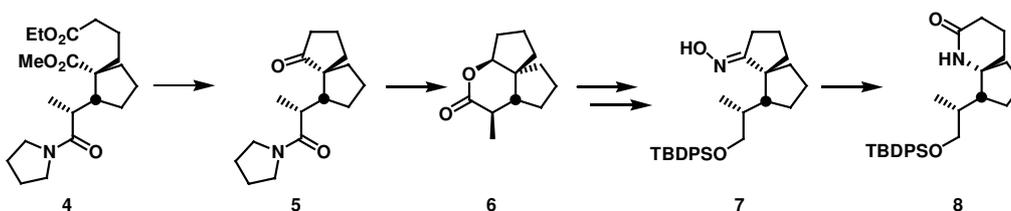
C.P. 6154-13084-971 Campinas, SP-BRAZIL

Keywords: Halichlorine, Pinnaic acid, Beckmann rearrangement

Abstract

In 1996, D. Uemura and co-workers isolated the marine alkaloids halichlorine (**1**), pinnaic acid (**2**) and taupinnaic acid (**3**). They are structurally co-related by a 6-azaspiro[4.5.0]decane core. The biological activity of the halichlorina (**1**) is related to the inhibition of molecules associated to the adhesion of vascular cells (VCAM-1) with IC_{50} 7mg/mL. The pinnaic acid (**2**) and taupinnaic acid (**3**) are inhibitors of the fosfolipase A2 (FLA2). Due to the structural similarity among halichlorine (**1**), acid pinnaic (**2**) and acid taupinnaic (**3**), this work presents a new synthetic approach to a common key intermediate, the 6-azaspiro[4.5.0]decane nucleus.

Our approach was based on the tandem Michael addition/alkylation of the lithium enolate of *N*-propionyl pyrrolidine to 1-carbomethoxy cyclopentene, followed by *in situ* alkylation with ethyl 4-iodobutanoate to provide **4** in 68% yield. Dieckmann cyclization, followed by decarboxylation, afforded spirobicyclic ketone **5** (61% yield) which underwent reduction with $LiEt_3BH$ reduction, followed by spontaneous lactonization to give **6** (67% yield). Straightforward functional group manipulations provided oxime **7** (76% yield from **6**) which underwent Beckmann rearrangement to afford the spirobicyclic lactam **8** in 60% yield, a potential intermediate to the synthesis of those alkaloids.



Sumário

Abreviações e Símbolos	xii
Lista de Figuras	xv
Lista de Esquemas	xv
Lista de Espectros Seleccionados	xx
1- Introdução	01
1.1- Haliclorina	01
1.2- Ácido Pináico e Tauropináico	02
1.3- Sínteses Totais	03
1.4- Estudos Sintéticos	12
2- Objetivos	34
3- Resultados e Discussão	35
3.1- Análise Retrossintética	35
3.2- Síntese estereosseletiva do fragmento F	37
3.3- Preparação do Fragmento E	41
3.4- Preparação do Fragmento D	54
3.5- Tentativa de reavaliação da Rota Sintética	63
3.6- Preparação do fragmento C	67
4- Conclusões	77
5- Perspectivas	78
6- Referências Bibliográficas	79
7- Parte Experimental	84
8- Espectros Seleccionados	107

Abreviações e Símbolos

MCPBA: ácido metacloroperbenzóico
AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrila
TFAA: anidrido trifluoroacético
 δ : deslocamento químico
Anti: descritor de estereoquímica relativa
9-BBN: borabicyclo[3.3.1]nonano
Bn: benzila
Boc: *tert*-butoxicarbonila
CAN: nitrato de cério amônia
CCD: cromatografia em camada delgada
CG: cromatografia gasosa
COSY *Correlation Spectroscopy* (1H, 1H 3J)
Cp: ciclopentadienila
CSA: ácido (\pm)-10-canforsulfônico
D: dubleto
Dd: duplo dubleto
Ddd: duplo duplo dubleto
dba: dibenzilidenoacetona
DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
DEAD: azodicarboxilato de dietila
DIBAL-H: hidreto de di-*i*-butilalumínio
DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIPA: diisopropilamina
DIPCl: diisopinocanfeilcloroborana
DIPEA: di-*i*-propiletilamina
DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina
DME: dimetoxietano
DMF: *N,N*-dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido

DPPA: difenilfosforilazida

dppf: difenilfosfinoferroceno

Dt: duplo tripleto

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

EDCI: 1-etil-3-[3(dimetilamino)propil-carbodimida hidrocloreto

EMAR: Espectrometria de massas de alta resolução

Equiv.: equivalentes

HMPA: hexametilfosforamida

HOBT: hidroxibentriazol

HOMO: Orbital ocupado de maior energia

HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência

HRMS: Espectro de massas de alta resolução

HSQC: *Heteronuclear single quantum coherence* (correlação heteronuclear de ^1H , ^{13}C a uma ligação)

Hz: Hertz

IV: infra-vermelho

KHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de potássio

LDA: di-*i*-propilamideto de lítio

LiHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de lítio

LUMO: Orbital não ocupado de menor energia

J: constante de acoplamento

M: multiplete

Me: metila

MHz: Megahertz

MOM: metoximetil

NMO: *N*-metil-*N*-óxidomorfolina

MsCl: cloreto de mesila

NBS: *N*-bromosuccinimida

NCS: *N*-clorosuccinimida

NOE: Efeito nuclear *Overhouser*

Ph: fenila

PCC: clorocromato de piridínio

PMB: *p*-metoxibenzila

ppm: partes por milhão

PPTS: 4-toluenosulfonato de piridínio

Re: descritor para faces heterotópicas

Rf: fator de retenção

RMN¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

SEM: trimetilsililetoximetila

s: singleto

sl: singleto largo

Sí: descritor para faces heterotópicas

Syn: descritor de estereoquímica relativa

t: tripleto

TBAF: fluoreto de *n*-tetrabutylamônio

TBDPS: *tert*-butildimetilsilila

TBS: *tert*-butildimetilsilila

TBSOTf: triflato de *t*-butildimetilsilila

Td: triplo dubleto

TES: trietilsilila

TFA: ácido trifluoracético

TIPSOTf: triflato de triisopropila

Tf₂O: anidrido tríflico

TMSOTf: triflato de trimetilsilila

TPAP: perrutenato de tetra-*n*-propilamônio

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilila

Ts: *p*-toluenosulfonila

p-TSA: ácido *p*-toluenosulfônico

Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Figuras

Figura 1: Estruturas de alcalóides marinhos contendo o sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiclododecano funcionalizado	01
Figura 2: Estruturas do ácido pináico	03
Figura 3: Conformação da amida 321	47
Figura 4: Restrições estéreas à aproximação do nucleófilo	48

Lista de Esquemas

Esquema 1: Experimento de degradação da haliclorina (1)	02
Esquema 2: Síntese da éster 15 realizada por S. J. Danishefsky e co-autores	04
Esquema 3: Síntese da subunidade espiroquinolizidínico realizada por S. J. Danishefsky e colaboradores	05
Esquema 4: Síntese total da haliclorina (1) realizada por S. J. Danishefsky e colaboradores	05
Esquema 5: Preparação do 1-azaespirobiclico 37 realizada por Danishefsky e colaboradores	06
Esquema 6: Síntese total do ácido pináico natural realizada por Danishefsky e co-autores	07
Esquema 7: Síntese Total do (+) ácido pináico realizada por D. Uemura e colaboradores	08
Esquema 8: Síntese do amina 62 realizada por C. H. Heathcock e colaboradores	09
Esquema 9: Síntese do aldeído 69 realizada por C. H. Heathcock e colaboradores	10
Esquema 10: Síntese do ácido pináico (2) realizada por C. H. Heathcock e colaboradores	11
Esquema 11: Síntese do ácido taupináico (3) realizada por C. H. Heathcock e colaboradores	11
Esquema 12: Síntese haliclorina (1) realizada por C. H. Heathcock e colaboradores	12
Esquema 13: Preparação da estrutura do azaespirociclo 90 empregando a reação de Michael assimétrica do tipo MIRC	13
Esquema 14: Síntese do azoespirociclo 98 realizada por Lee e co-autores	14
Esquema 15: Preparação do azaespirociclo 113 realizada por D. L. J. Clive e colaboradores	15
Esquema 16: Síntese do triciclo 123 realizada por K. Shindo e colaboradores	16
Esquema 17: Estudos realizados por D. H. Wright e colaboradores para preparar os sistemas 6-aza-[4.5.0]-espirobiclododecano	17

Esquema 18: Preparação do azaespirociclo 134 empregando cicloadição [3+2] transanular esteroespecífica	17
Esquema 19: Preparação do azaespirociclo 139 realizada por Y. Troin e colaboradores	18
Esquema 20: Preparação da cetona azaespirocíclica 143 empregando um rearranjo tipo semipinacol	18
Esquema 21: Síntese parte espirobicíclica da haliclorina (1) e do ácido pináico (2) realizada por K. Shishido e co-autores	19
Esquema 22: Preparação da estrutura do azaespirociclo 167 empregando reação radicalar seqüencial promovida por HSnBu ₃	20
Esquema 23: Síntese da parte espirobicíclica da haliclorina (1) e do ácido pináico (2) realizada por C. Kibayashi e colaboradores	21
Esquema 24: Síntese do biciclo 33 realizada por C. Kibayashi e colaboradores	22
Esquema 25: Construção da unidade unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (1) via metátese de olefinas realizada por C. Kibayashi e colaboradores	22
Esquema 26: Síntese de ciclopentanonas 1-azaespirocíclicas funcionalizadas realizada por G. R. Dake co-autores	23
Esquema 27: Preparação do acetato 215 realizada por D. L. J Clive	24
Esquema 28: Síntese da piperidina 221 realizada por D. L. J Clive e colaboradores	25
Esquema 29: Síntese do triciclo 228 realizada por H. Arimoto e co-autores.	26
Esquema 30: Preparação do diéster 232	27
Esquema 31: Síntese do azoespirociclo 242 realizada R. A. Stockman e co-autores	27
Esquema 32: Preparação do triciclo 192 realizada por K. S. Feldman e colaboradores	28
Esquema 33: Síntese do azaespirociclo 259 realizada por N. S. Simpkins e co-autores	29
Esquema 34: Construção da unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (1) via uma reação de Morita –Baylis-Hillman seguida de uma reação de S _n 2' realizada por D. L. J. Clive e colaboradores	30

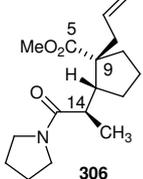
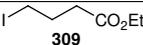
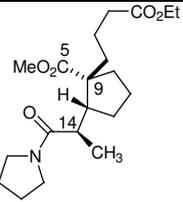
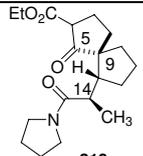
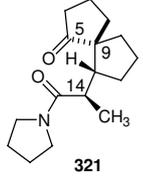
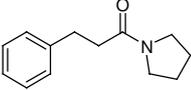
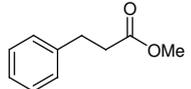
Esquema 35: Preparação do biciclo 278 realizada por H.-P. Husson e colaboradores	31
Esquema 36: Preparação da nitro-cetona 294 realizada por G. Zhao e co-autores	32
Esquema 37: Preparação do intermediário 34 realizada por G. Zhao e co-autores	33
Esquema 38: Desconexão básica para a síntese da haliclorina	35
Esquema 39: Análise retróssintética para o fragmento A	36
Esquema 40: Preparação da propanamida 301	37
Esquema 41. Reação de Michael diastereosseletiva	37
Esquema 42: Preparação do fragmento F proposta inicialmente	38
Esquema 43: Preparação do 4-iodo-butirato de etila	39
Esquema 44: Preparação do fragmento F	39
Esquema 45: Síntese formal do ácido pináico e da haliclorina realizada por S. F. Martin e co-autores	40
Esquema 46: Preparação da β -cetoéster 319	41
Esquema 47: Preparação da cetona 321	42
Esquema 48: Tentativas de hidrólise da amida 321	43
Esquema 49: Tentativa de hidrólise da amida 321 empregando as condições descritas por A. G. Meyers e colaboradores	43
Esquema 50: Clivagem da ligação amídica do composto 325 empregando as condições de A. B. Charette e colaboradores	44
Esquema 51: Tentativa de clivagem da ligação amídica do composto 321 empregando as condições de A. B. Charette e colaboradores	44
Esquema 52: Tentativa de clivagem da ligação amídica do composto 321 empregando as condições de A. S. Hegedus e co-autores para 328	45
Esquema 53: Tentativa de clivagem da ligação amídica do composto 321 empregando as condições de D. A. Evans e co-autores	45
Esquema 54: Tentativa de proteção da cetona 321	46
Esquema 55: Conformações possíveis que 321 poderia adotar.	46
Esquema 56: Estruturas otimizadas para hidrólise ácida (A' e B')	49
Esquema 57: Estruturas otimizadas para protonação do oxigênio cetônico (A'' e B'')	49

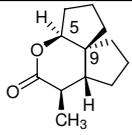
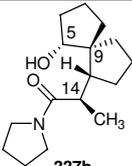
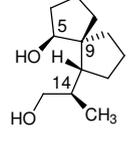
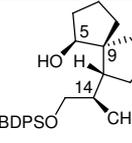
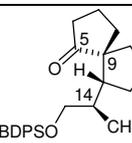
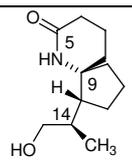
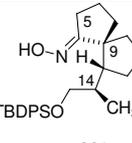
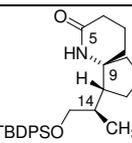
Esquema 58: Preparação do fragmento E via redução da cetona e da amida 321	50
Esquema 59: Obtenção da Lactona 338	50
Esquema 60: Obtenção da Lactona 338	51
Esquema 61: Formação da Lactona 338 a partir de 337a	51
Esquema 62: Preparação do diol 334	52
Esquema 63: Proteção seletiva do álcool primário 334	52
Esquema 64: Preparação do Fragmento E 336 via oxidação de Swern	53
Esquema 65: Mecanismo da oxidação de Swern	53
Esquema 66: Estratégia de preparação do fragmento D segundo estudos já realizados por E. J. Corey e colaboradores	54
Esquema 67: Metodologia desenvolvida por Y. Tamura e colaboradores para Rearranjo de Beckmann	55
Esquema 68: Preparação da hidroxilamina 350 (MSH)	55
Esquema 69: Preparação da lactama 357	56
Esquema 70: Síntese da peridro-histronicotoxina (360) realizada por E. J. Corey e colaboradores	57
Esquema 71: Preparação da oxima 361	57
Esquema 72: Rearranjo de Beckmann empregando as condições descritas por E. J. Corey e colaboradores	57
Esquema 73: Mecanismo do Rearranjo de Beckmann e da reação de fragmentação de cetoximas	59
Esquema 74: Provável Mecanismo do Rearranjo de Beckmann e da reação de fragmentação de oxima 361	60
Esquema 75: Rearranjo de Beckmann empregando o protocolo de R. T Conley	61
Esquema 76: Rearranjo de Beckmann utilizando as condições de C. H. Heathcock e co-autores para síntese da lactama 376	61
Esquema 77: Rearranjo de Beckmann realizado a 0 °C	62
Esquema 78: Preparação da Lactama bicíclica 383 executada por L. A. Paquete e co-autores	62
Esquema 79: Nova análise retrosintética para síntese do fragmento A	63

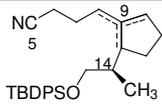
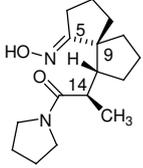
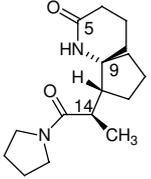
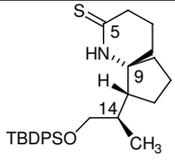
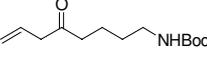
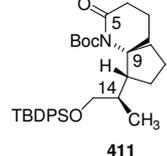
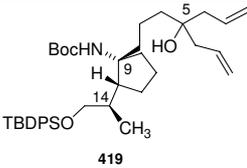
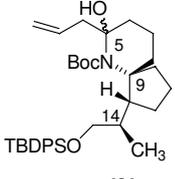
Esquema 80: Obtenção da oxima 384	64
Esquema 81: Rearranjo de Beckmann da oxima 384	64
Esquema 82: Formação da Imida 386	65
Esquema 83: Preparação do lactama 388 realizada por J. P. Marino e colaboradores	65
Esquema 84: Tentativa de preparação da imida 82 segundo as condições de J. P. Marino e colaboradores	66
Esquema 85: Tentativa de preparação da imida 386 segundo as condições de J. D. White e co-autores	66
Esquema 86: Obtenção da tiolactama 391	67
Esquema 87: Tentativa de preparação do éster 393 via reação de Eschenmoser	68
Esquema 88: Tentativa de preparação do éster 393 sem isolar o tioiminoéster.	68
Esquema 89: Mecanismo postulado para reação de Eschenmoser	69
Esquema 90: Preparação de enamino ésteres a partir de tiolactamas realizada por M. Larchevêque e colaboradores	69
Esquema 91: Tentativa de preparação do enamino éster 407 a partir da tiolactama protegida 406	70
Esquema 92: Obtenção da amina 254 segundo protocolo de D. Savoia e co-autores	70
Esquema 93: Preparação da cetona 414 segundo protocolo de D. Savoia e co-autores	71
Esquema 94: Tentativa de proteção da lactama 348 em acetonitrila	71
Esquema 95: Proteção da lactama 348 utilizando DMAP em THF	72
Esquema 96: Proteção da lactama 348 empregado NaH em THF	72
Esquema 97: Preparação da cetona 412 segundo protocolo de D. Savoia e co-autores	73
Esquema 98: Formação do álcool 420	73
Esquema 99: Metodologia de ciclização seguida de redução do imínio empregada por S. F. Martin e colaboradores	74

Esquema 100: Tratamento da Mistura dos compostos 411 e 412 com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e Et_3SiH	74
Esquema 101: Obtenção da amina 426 a partir da cetona 412	75
Esquema 102: Preparação do Fragmento A 431	78

Lista de Espectros Seleccionados

 303	Espectro de RMN de ^1H	107
	Espectro de EMAR (IE)	107
	IV	108
 306	Espectro de RMN de ^1H	108
	Espectro de RMN de ^{13}C	109
	DEPT	109
	Espectro de EMAR (IE)	110
	IV	110
 309	Espectro de RMN de ^1H	111
	Espectro de RMN de ^{13}C	111
	IV	112
 Fragmento F 307	Espectro de RMN de ^1H	112
	Espectro de RMN de ^{13}C	114
	DEPT	115
	gCOSY	115
	HSQC	116
	Espectro de EMAR (IE)	116
	IV	117
 319	CG/MS	117
	IV	118
 321	Espectro de RMN de ^1H	118
	Espectro de RMN de ^{13}C	120
	DEPT	120
	Espectro de EMAR (IE)	121
	IV	121
 325	Espectro de RMN de ^1H	122
	Espectro de RMN de ^{13}C	122
 326	IV	123

 <p>338</p>	Espectro de RMN de ^1H	123
	nOe	124
	Espectro de RMN de ^{13}C	126
	DEPT	127
	gCOSY	127
	HSQC	128
	Espectro de EMAR (IE)	129
IV	130	
 <p>337b</p>	Espectro de RMN de ^1H	130
	Espectro de RMN de ^{13}C	131
 <p>334</p>	Espectro de RMN de ^1H	132
	Espectro de RMN de ^{13}C	132
	DEPT	133
	Espectro de EMAR (IE)	133
	IV	134
 <p>335</p>	Espectro de RMN de ^1H	134
	Espectro de RMN de ^{13}C	135
	DEPT	135
	Espectro de EMAR (IE)	136
	IV	136
 <p>Fragmento E 336</p>	Espectro de RMN de ^1H	137
	Espectro de RMN de ^{13}C	138
	DEPT	139
	Espectro de EMAR (IE)	140
	IV	140
 <p>357</p>	Espectro de RMN de ^1H	141
	Espectro de RMN de ^{13}C	141
	DEPT	142
 <p>361</p>	Espectro de RMN de ^1H	142
	Espectro de RMN de ^{13}C	143
	DEPT	143
	Espectro de EMAR (IE)	144
	IV	144
 <p>348</p>	Espectro de RMN de ^1H	145
	Espectro de RMN de ^{13}C	145
	DEPT	146
	Espectro de EMAR (IE)	146
	IV	147

 370-372	Espectro de RMN de ^1H	147
	Espectro de RMN de ^{13}C	148
	IV	149
 384	IV	150
 Fragmento D' 385	Espectro de RMN de ^1H	150
	Espectro de RMN de ^{13}C	151
	DEPT	151
	Espectro de EMAR (IE)	152
	IV	152
 391	Espectro de RMN de ^1H	153
	Espectro de RMN de ^{13}C	153
	DEPT	154
	IV	155
 415	Espectro de RMN de ^1H	155
	Espectro de RMN de ^{13}C	156
	IV	156
 411	Espectro de RMN de ^1H	157
	Espectro de RMN de ^{13}C	157
	DEPT	158
	Espectro de EMAR (IE)	159
	IV	159
 419	Espectro de RMN de ^1H	160
	Espectro de RMN de ^{13}C	161
	DEPT	162
	IV	163
 424	Espectro de RMN de ^1H	164
	Espectro de RMN de ^{13}C	164
	IV	165

1- Introdução

Os alcalóides marinhos haliclorina (**1**), ácido pináico (**2**) e ácido tauopináico (**3**) foram isolados, em 1996, por D. Uemura e colaboradores^{1,2} (**Figura 1**). Estes compostos são caracterizados por apresentarem o sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano funcionalizado.

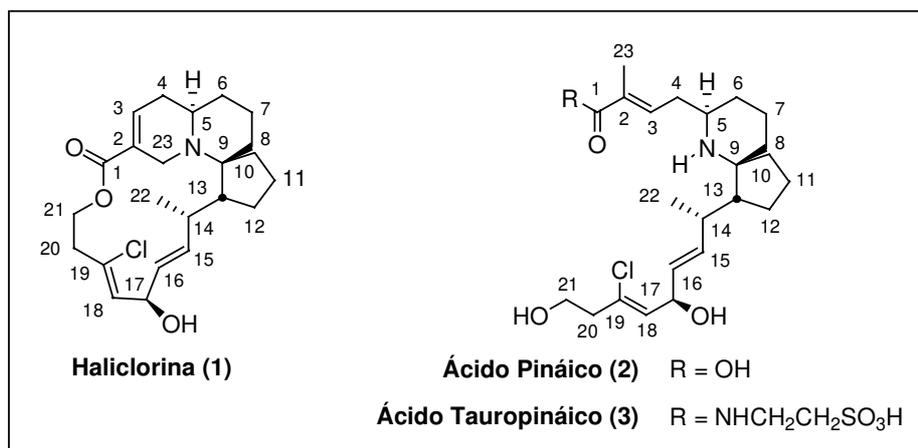


Figura 1: Estruturas de alcalóides marinhos contendo o sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano funcionalizado.

Apesar da similaridade estrutural entre estes alcalóides os mesmos foram obtidos a partir de organismos diferentes.

1.1- Haliclorina

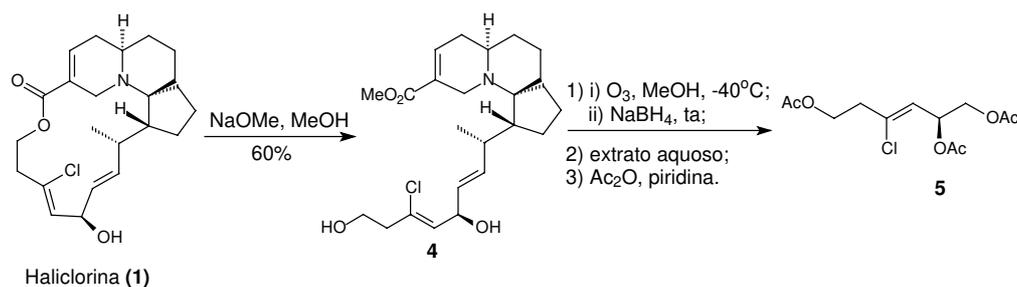
A haliclorina (**1**) foi isolada a partir da esponja marinha *Halichondria okadai* Kadota¹. No processo de isolamento foram necessários 200 quilogramas esponjas para fornecerem 70,8 miligramas de haliclorina (**1**).

A caracterização da estrutura plana foi estabelecida através de experimentos de RMN uni e bidimensionais, Infravermelho e Espectrometria de Massas. A estereoquímica relativa foi elucidada principalmente a partir de dados de constantes de acoplamento e de experimentos de Efeito Nuclear Overhauser (NOE).

¹ Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867.

² Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871.

A estereoquímica absoluta foi determinada através da degradação oxidativa e da síntese assimétrica do produto de degradação **5** (**Esquema 1**). Ambos os enantiômeros do triacetato **5** foram preparados, e ao se comparar o tempo de retenção (obtido a partir de CLAE, Shideido Ceramospher Chiral RU-2, 4,6 x 250 mm, acetonitrila) de cada isômero sintetizado com o do triacetato produzido na degradação oxidativa, comprovou-se que o isômero natural é o (*S*)-triacetato **5**.³



Esquema 1: Experimento de degradação da haliclorina (1).³

A atividade da haliclorina (**1**) está relacionada com a inibição de moléculas associadas à adesão de células vasculares (VCAM-1) com IC_{50} de $7\mu\text{g/mL}$.

1.2- Ácido Pináico e Tauropináico

Os alcalóides estruturalmente relacionados à haliclorina (**1**), ácidos pináico (**2**) e tauropináico (**3**), são produzidos pelo bivalvo da região de Okinawa *Pinna muricata*.² O isolamento dos alcalóides foi realizado a partir de dez quilogramas de vísceras do bivalvo (3000 indivíduos), sendo obtidas somente quatro miligramas de ácido tauropináico e um miligrama de ácido de pináico.

O esqueleto carbônico foi proposto a partir de experimentos de RMN e de Espectrometria de massas. A estereoquímica relativa inicialmente atribuída para C-14 em (**2**) e (**3**) foi oposta a da haliclorina²(**Figura 2**). Contudo em 2001, S. J. Danishefsky e co-autores⁴ estabeleceram, a partir da síntese dos 4 isômeros possíveis para C-14 e C-17, que o ácido pináico (**2**) natural tem a mesma configuração que a haliclorina (**1**), ou seja 14*S* e 17*R*.

³ Arimoto, H.; Hayakawa, I.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 861.

⁴ **a)** Carson, M. W.; Kim, G.; Hentemann, M. F.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 4450; **b)** Carson, M. W.; Kim, G.; Hentemann, M. F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 4453.

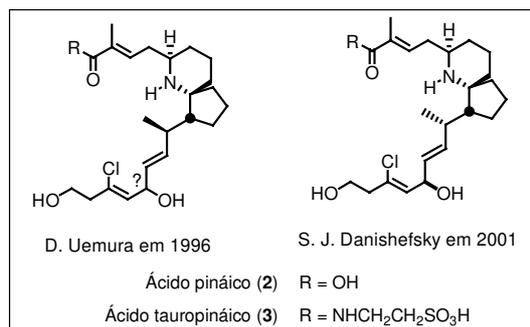


Figura 2: Estruturas do ácido pináico.

O ácido pináico (2) e ácido taupináico (3) são inibidores da fosfolipase A₂ (FLA₂), e os valores de IC₅₀ para atividade *in vitro* foram de 0,2 milimolar e 0,09 milimolar, respectivamente. Este tipo de atividade é importante no desenvolvimento de medicamentos anti-inflamatórios.

1.3- Sínteses Totais

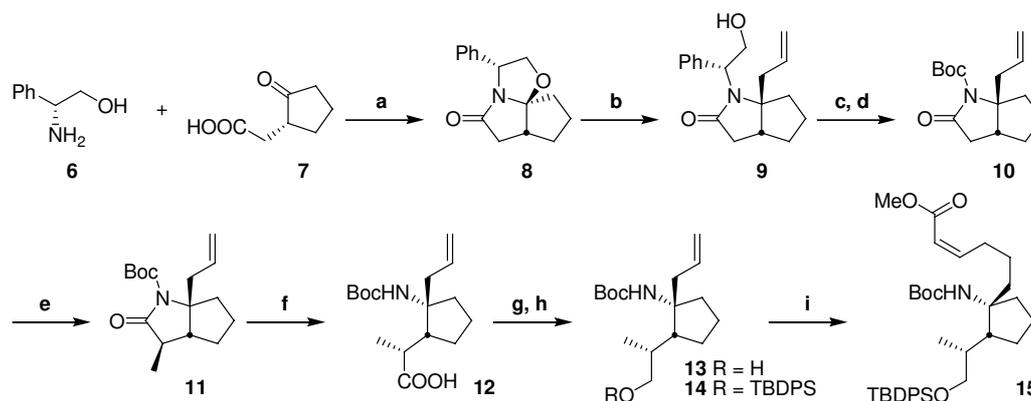
A importante atividade biológica destas substâncias isoladas a partir de organismos marinhos e a estrutura interessante desses alcalóides, composta por uma unidade espirobicíclica e por cinco centros estereogênicos, tem desafiado vários grupos sintéticos à desenvolverem estratégias para preparação de sistemas 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano.

Até o momento foram relatadas duas sínteses totais da haliclorina (C. H. Heathcock em 2004 e S. J. Danishefsky em 1999), três do ácido pináico (C. H. Heathcock em 2004; H. Arimoto e D. Uemura em 2003; S. J. Danishefsky 2001 e uma do taupináico (C. H. Heathcock em 2004). Além disso, muitos estudos sintéticos foram realizados proporcionando a preparação de 2 revisões (D. L. Clive em 2005 e G. R. Dake em 2006).⁵

⁵ Para revisão sobre síntese da haliclorina, ácido pináico, e taupináico ver: **a)** Clive, D. L. J.; Yu, M.; Wang, J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4483. **b)** Dake, G. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467.

1.3.1- Primeira Síntese Total da Haliclorina

Em 1999, S. J. Danishefsky e co-autores⁶ realizaram a primeira síntese total da Haliclorina (**1**). A unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (**1**) foi construída de forma assimétrica e em 12 etapas a partir da lactama de Meyers **8**. A estratégia sintética envolveu acoplamento de Suzuki a partir da borana obtida da hidroboração do alceno **14** que forneceu o éster α, β -insaturado **15** (Esquema 2).

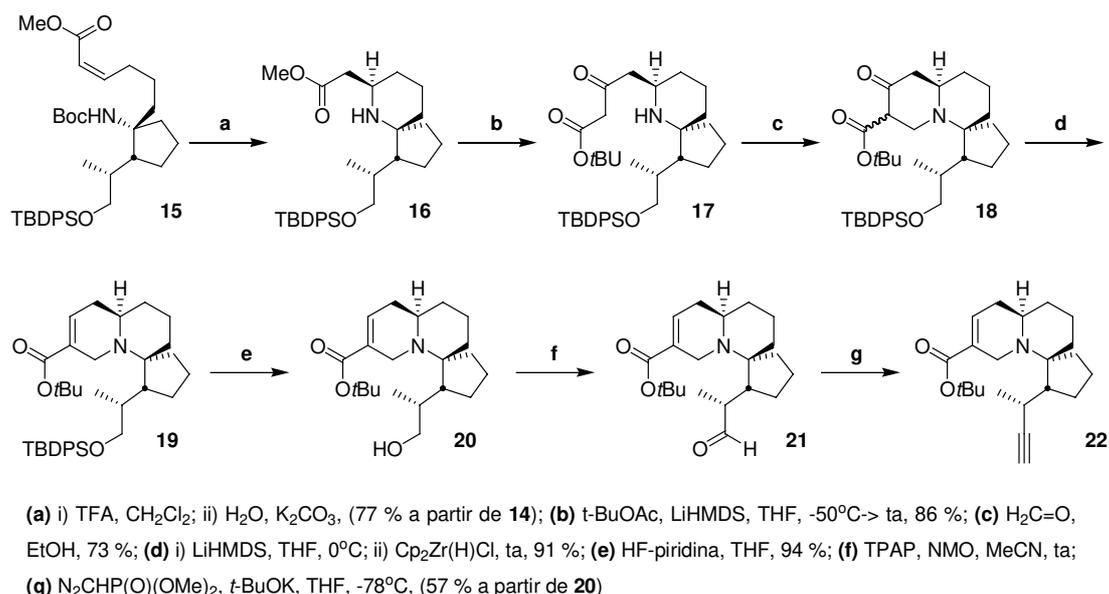


(a) tolueno, Δ , 95 % ; (b) aliltrimetilsilano, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C \rightarrow ta, 99 % ; (c) Na, NH_3 , EtOH, -78°C , 92 % ; (d) Boc_2O , DMAP, THF, 96 % ; (e) i) LiHMDS, THF, -40°C ; ii) MeI, -78°C \rightarrow 0°C , 90 % ; (f) LiOH, THF, H_2O , 80 % ; (g) i) ClCOOEt , NEt_3 , THF; ii) NaBH_4 , MeOH, 80 % ; (h) TBDPSCI, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , 95 % ; (i) i) 9-BBN, THF; ii) Z-I- $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOMe}$, Pd(dppf) Cl_2 , AsPh_3 , Cs_2CO_3 , DMF, H_2O ;

Esquema 2: Síntese da éster 15 realizada por S. J. Danishefsky e co-autores.⁶

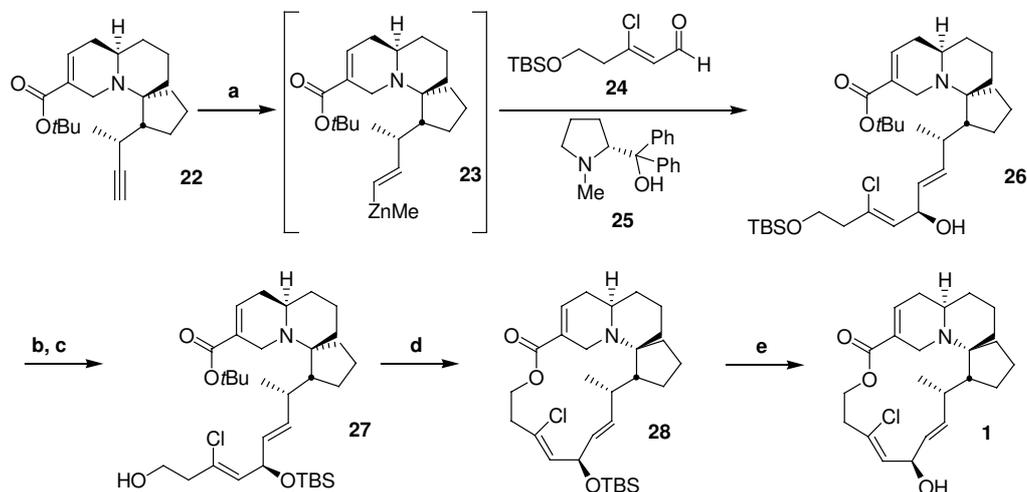
O éster α, β -insaturado **15** foi submetido a uma adição aza-Michael intramolecular estereosseletiva gerando a unidade 6-aza-[4.5.0]-espirobicíclica **16**. O éster **16** foi homologado e, em seguida, empregado na reação de Mannich para fechamento da unidade quinolizidínica presente no composto **18**. O éter de silício **18** sofreu algumas manipulações para formar o aldeído **21** que após, reação com reagente de Gilbert, gerou o alcino terminal **22** (Esquema 3).

⁶ a) Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513. b) Trauner D.; Shuwarz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3542.



Esquema 3: Síntese da subunidade espiroquinolizidínico realizada por S. J. Danishefsky e colaboradores.⁶

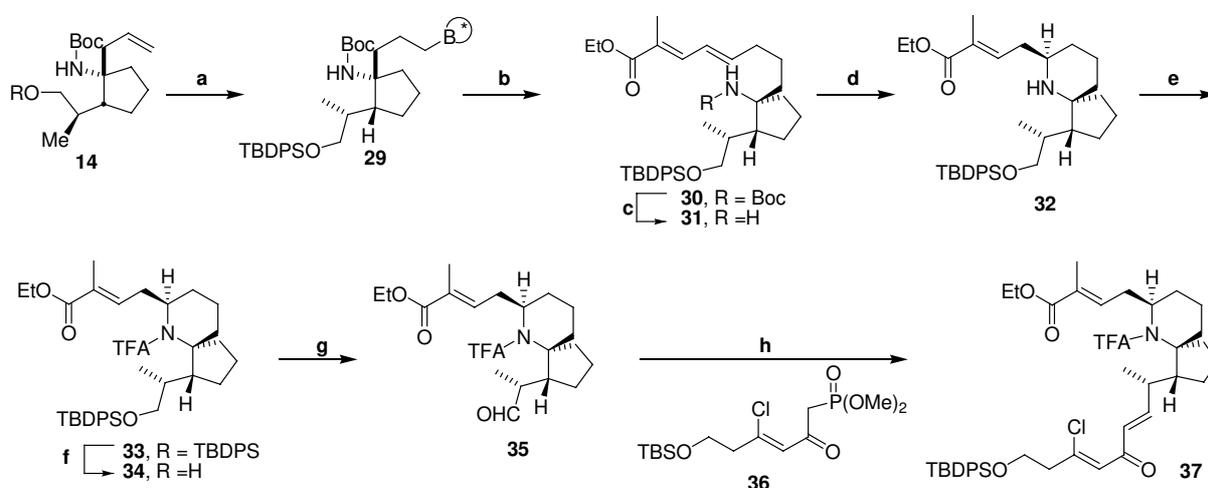
A conclusão da síntese total da haliclorina (1) foi realizada a partir do alcino 22 que foi submetido a uma reação de hidrozirconação seguida de transmetalção com Me₂Zn e acoplamento com o aldeído 24, levando ao álcool bisalílico 26. A haliclorina (1) foi alcançada após etapa de macrolactonização (**Esquema 4**).



Esquema 4: Síntese total da haliclorina (1) realizada por S. J. Danishefsky e colaboradores.⁸

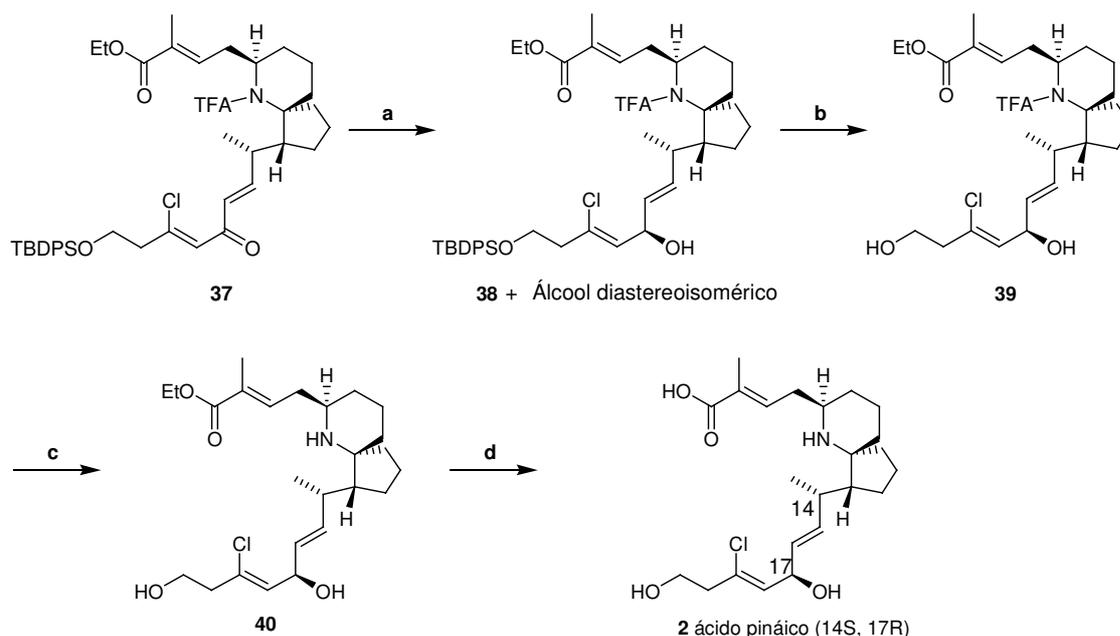
1.3.2- Primeira Síntese Total do Ácido Pináico

Danishefsky e colaboradores^{4a} prepararam o azaespirociclo do ácido pináico (**2**) de forma assimétrica a partir da lactama de Meyers **8**. A estratégia sintética envolveu uma reação de Michael viníloga intramolecular (adição 1,6) para preparar o espiro **32**. A amina secundária **32** foi protegida com TFA e em seguida o éter de silício foi clivado para fornecer o aldeído **35**. Este foi submetido uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons gerando a cetona **37** (**Esquema 5**).



Esquema 5: Preparação do 1-azaespirobiclico 37 realizada por Danishefsky e colaboradores.⁴

A síntese do ácido pináico foi finalizada através da redução da cetona **37**, clivagem do grupo TBDPS e hidrólise do éster etílico. Por meio desta rota sintética foi possível sintetizar os 4 possíveis diastereoisômeros para C-14/C17, verificando que a configuração de C-17 é *R*, bem como que a atribuição de C-14 estava equivocada² uma vez que a configuração correta é *S* (**Esquema 6**).



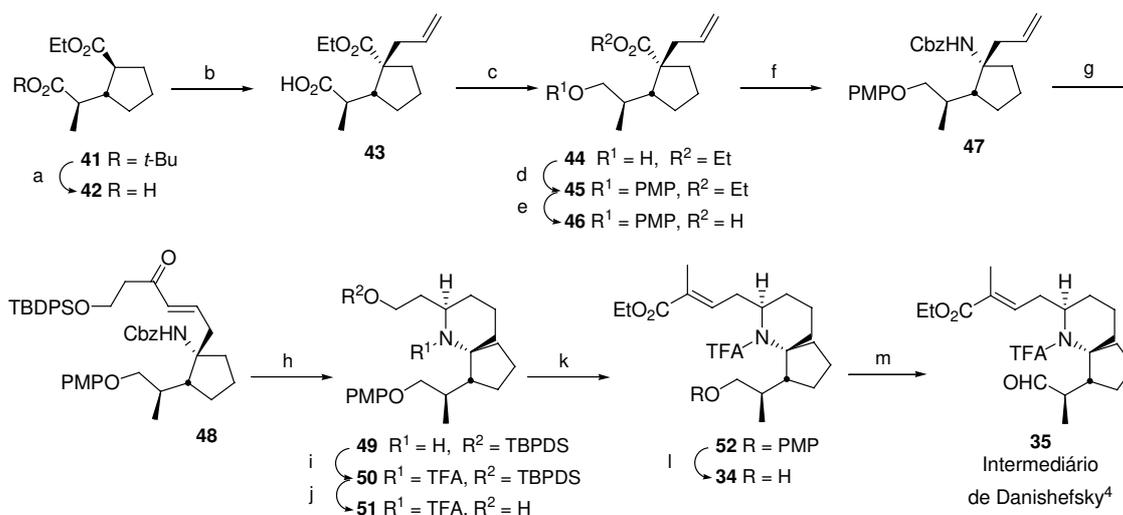
(a) (*S*) ou (*R*) -alpine hydride, 30 % a partir de **35**; (b) HF-piridina, THF/piridina, 0°C, 1 h, 95%; (c) NaBH₄, EtOH, 25°C, 18 h, 93 %; (d) LiOH, THF/MeOH/H₂O, 4 h, 40°C, 90%.

Esquema 6: Síntese total do ácido pináico natural realizada por Danishefsky e co-autores.⁴

1.3.3- Segunda Síntese Total do Ácido Pináico

Em 2003, D. Uemura e colaboradores⁷ realizaram a síntese do (\pm) ácido pináico (**2**). O material de partida dessa estratégia sintética foi o diéster racêmico **41**. A construção do centro quaternário a partir da alilação do enolato do éster **42** (C9 mistura de epímeros de 5:1). Após algumas manipulações de grupos funcionais foi obtido o ácido **46**, que foi submetido ao rearranjo de Curtius gerando a amina **47**. A construção do anel espiro foi realizada via hidrogenação catalítica da cetona α,β -insaturada **48** com concomitante clivagem do grupo Cbz, e formação de uma imina que, por sua vez, foi reduzida estereosseletivamente formando a unidade espirobicíclica **49** (**Esquema 7**).

⁷ Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Heterocycles* **2003**, 59, 441.



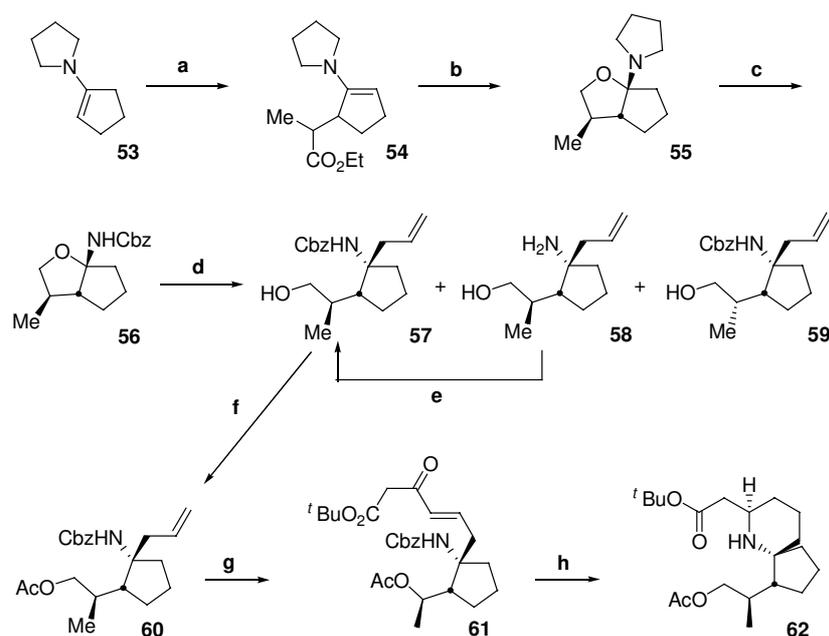
(a) TFA, CH_2Cl_2 , ta, 97%; (b) i) KHMDS, -15°C , 1h; ii) brometo de alila, THF, -15°C , 3 h, 81%, ed=83%; (c) i) cloroformiato de isobutila, Et_3N , THF, 0°C ; ii) NaBH_4 , H_2O , 0°C , 4 h, 91 %; (d) p-metoxifenol, DEAD, PPh_3 , THF, refluxo, 3 h, quantitativa; (e) 3M KOHaq, DMSO (1:1), 140°C , 98 %; (f) DPPA, Et_3N , benzeno, refluxo, 2 h então BnOH, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DMAP, refluxo, 21 h, 88 %; (g) i) O_3/MeOH então Me_2S , -78°C ; ii) $\text{TBDPSOCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$, LiCl, Et_3N , THF, 3 h, 95%(duas etapas); (h) H_2 , 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, AcOH(cat.), EtOH, ta, 93 %; (i) TFAA, $i\text{-PrNEt}$, 1,2- $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$, 0°C , 15 min, 87 %; (j) HF.pyr, THF, ta, 82 %; (k) i) TPAP, NMO, MS 4 A, CH_2Cl_2 , 0°C ; ii) 2-fosfopropionato de trietila, NaH, THF, ta, 80 % (duas etapas); (l) CAN, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, ta, 56%; (m) TPAP, NMO, Ms 4A, MeCN , 0°C , 74 %;

Esquema 7: Síntese Total do (+) ácido pináico realizada por D. Uemura e colaboradores.⁷

A amina **49** foi protegida com TFAA e após algumas transformações obteve-se o álcool **34**, intermediário obtido por S. J. Danishefsky na síntese do ácido pináico⁴, sendo que a continuação da síntese seguiu as mesmas etapas deste trabalho.

1.3.4- Terceira Síntese Total do Ácido Pináico

C. H. Heathcock e colaboradores⁸ relataram em 2004 a síntese total da (\pm)-haliclorina (**1**), do (\pm)-ácido pináico (**2**) e do (\pm)-ácido tauropináico (**3**). A estratégia sintética envolveu a preparação de um intermediário comum aos três alcalóides, o aldeído **69**. O material de partida para rota sintética foi a enamina **53**, a qual forneceu em 4 etapas o álcool **57** (que possui 3 dos 5 centros estereogênicos do produto natural). Uma das etapas-chave na síntese foi a construção da piperidina **62** a partir da reação de metátese de olefinas cruzada com subsequente hidrogenação/hidrogenólise/ciclização (**Esquema 8**).

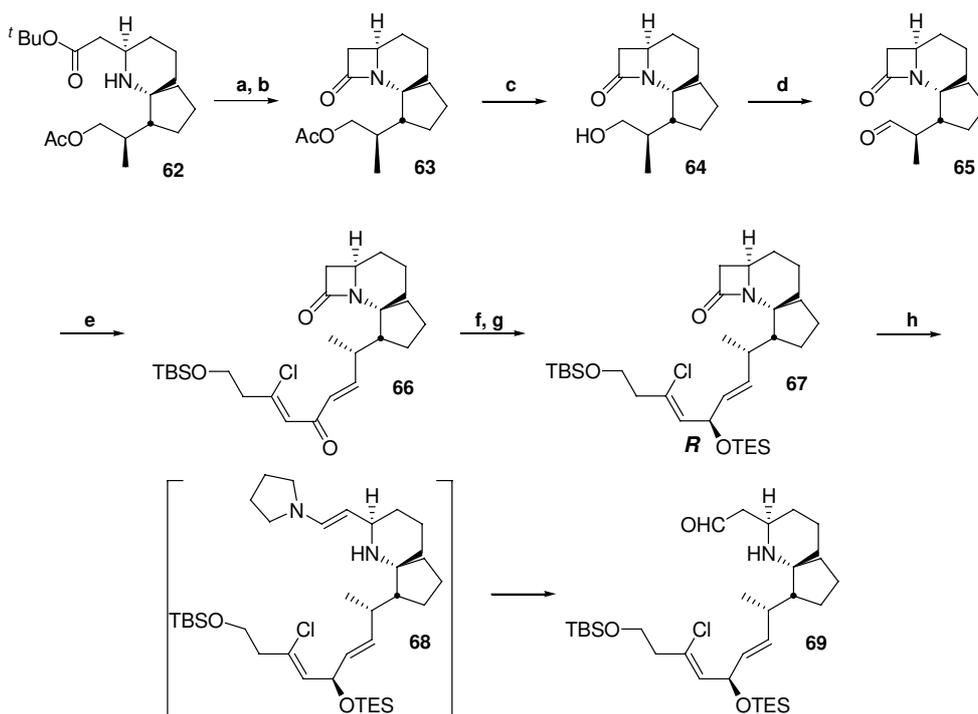


(a) 2-bromopropionato de etila, Et_3N , dioxano, refluxo, 10 h, 65 %; (b) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 3 h, 94 %; (c) i) PhOC(O)Cl , tolueno, -78°C até 0°C ; ii) carbamato de benzila, tolueno, 0°C até 110°C , 75 %; (d) TiCl_4 , $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, CH_2Cl_2 , -50°C até -20°C , 7 h, 53 % de **57** + 12 % da reprotção de **58**; (e) i) recristalizado como sal hidroacetato; ii) CbzCl , NaOH , H_2O , 15 h; iii) MeOH , K_2CO_3 , *overnight*, 58 %; (f) Ac_2O , DMAP , Et_3N , CH_2Cl_2 , ta, 1 h, 98 %; (g) catalisador de Grubbs de 2ª geração, CH_2Cl_2 , 40°C , 3,5 h, 80 %; (h) 55 psi H_2 , Pd/C , EtOAc , ta, 50 h, 87 %.

Esquema 8: Síntese da amina 62 realizada por C. H. Heathcock e colaboradores.⁸

A piperidina **62** foi protegida intramolecularmente formando a lactama **63**. O álcool primário presente em **63** foi convertido no aldeído **65** precursor da reação de Horner-Wadsworth-Emmons que forneceu a cetona **66**. Esta foi reduzida empregando NaBH_4 e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. O álcool formado foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros numa razão de 5:2. O isômero majoritário foi protegido com TESCl formado o éter de silício **67**. (Esquema 9).

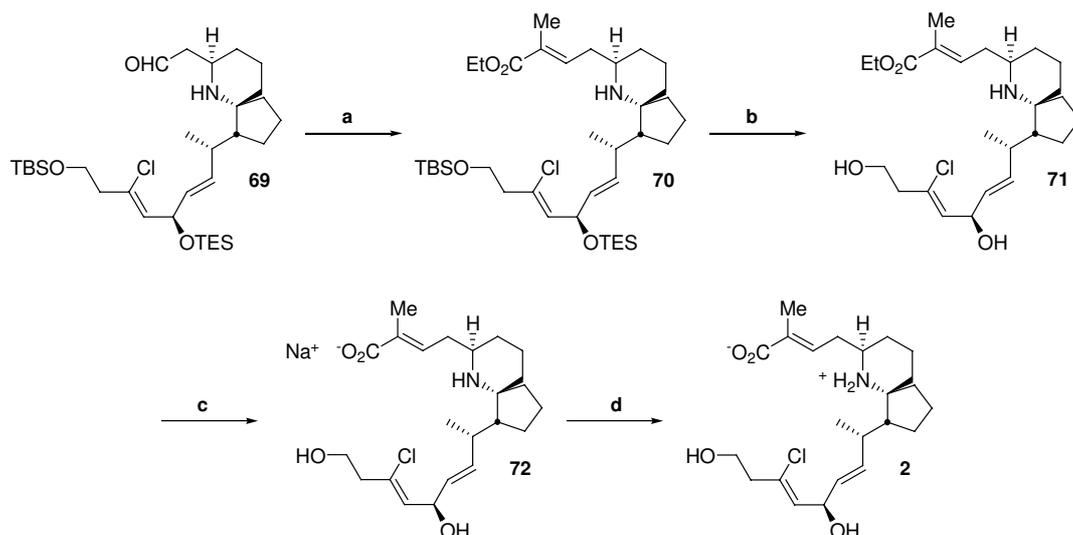
⁸ Christie, H. S.; Heathcock, C. H. *PNAS* **2004**, *101*, 12079.



(a) TFA, ta, 35 min; (b) $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, reagente de Mukaiyama, MeCN, 70°C , 80 % duas etapas; (c) K_2CO_3 , MeOH, ta, 2 h, 97 %; (d) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , ta, 10 min, 92 %; (e) $\text{TBSO}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}=\text{PPh}_3$, MeOH, 65°C , 3 dias, 77 %; (f) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, ta, (R/S 5:2), 90 % mistura de epímeros; (g) TESCl, DMAP, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C até 0°C ; (h) Red-Alp/ $\text{KO}t\text{-Bu}$, metil tert-butiléter, ta, 3 h, 78 %.

Esquema 9: Síntese do aldeído 69 realizada por C. H. Heathcock e colaboradores.⁸

A síntese do ácido pináico (**1**) foi finalizada a partir do aldeído **69** o qual foi convertido no éster **70** empregando a reação de Horner-Wadsworth-Emmons. Após remoção dos grupos de silício o ácido pináico foi obtido na forma do sal (**Esquema 10**).

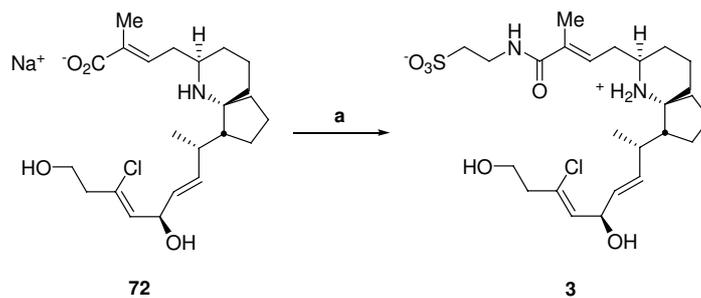


(a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, LiCl, DBU, MeCN, ta, 12 h, 54 %; (b) TBAF, THF, 0°C , 2 h, 85 %; (c) NaOH, MeOH, H_2O , ta até 45°C , 4 h, 90 %; (d) tampão pH 7, extraído com *n*-BuOH, e purificado por HPLC fase reversa.

Esquema 10: Síntese do ácido pináico (2) realizada por C. H. Heathcock e colaboradores.⁸

1.3.5- Primeira Síntese Total do Ácido Tauropináico

O ácido tauropináico (3) foi obtido a partir 72 pelo tratamento com $^-\text{O}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3^+$, 1-hidroxibenzotriazol, DCC, Et_3N , DMF (**Esquema 11**).

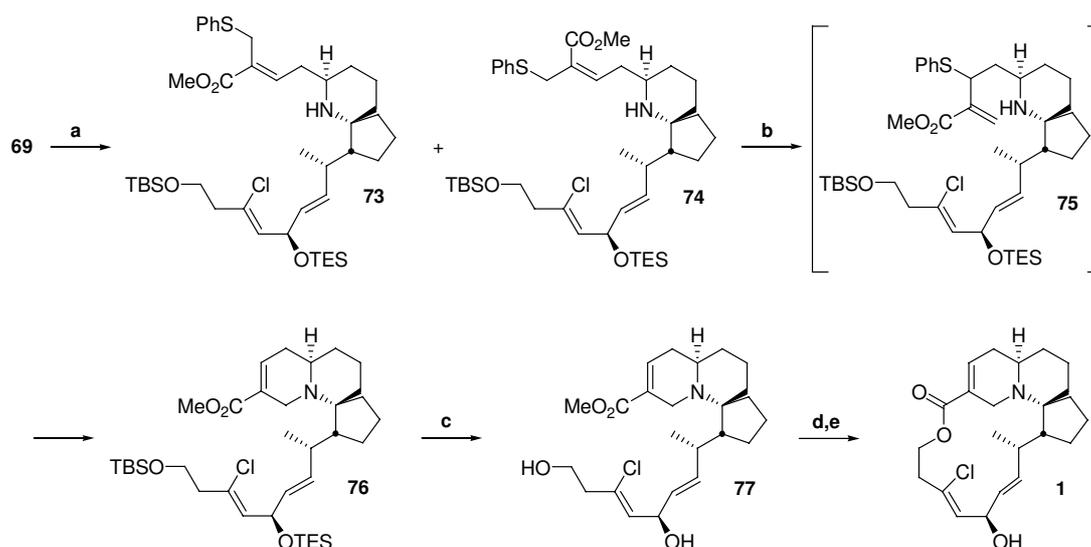


a) $^-\text{O}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3^+$, 1-hidroxibenzotriazol, DCC, Et_3N , DMF, ta, 24 h, 46 %

Esquema 11: Síntese do ácido tauropináico (3) realizada por C. H. Heathcock e colaboradores.⁸

1.3.6- Segunda Síntese Total da Haliclorina

A haliclorina foi também sintetizada a partir do “synton” **69**. Para tanto o aldeído **69** foi convertido na mistura de *Z* e *E*-tioeteres **73** e **74** respectivamente. Os compostos **73** e **74** foram submetidos à ciclização mediada por tiofenol para fornecer a unidade dehidroquinolizidínica **76** que, após remoção dos grupos de silício, e macrolactonização forneceu a haliclorina (**1**) (**Esquema 12**).



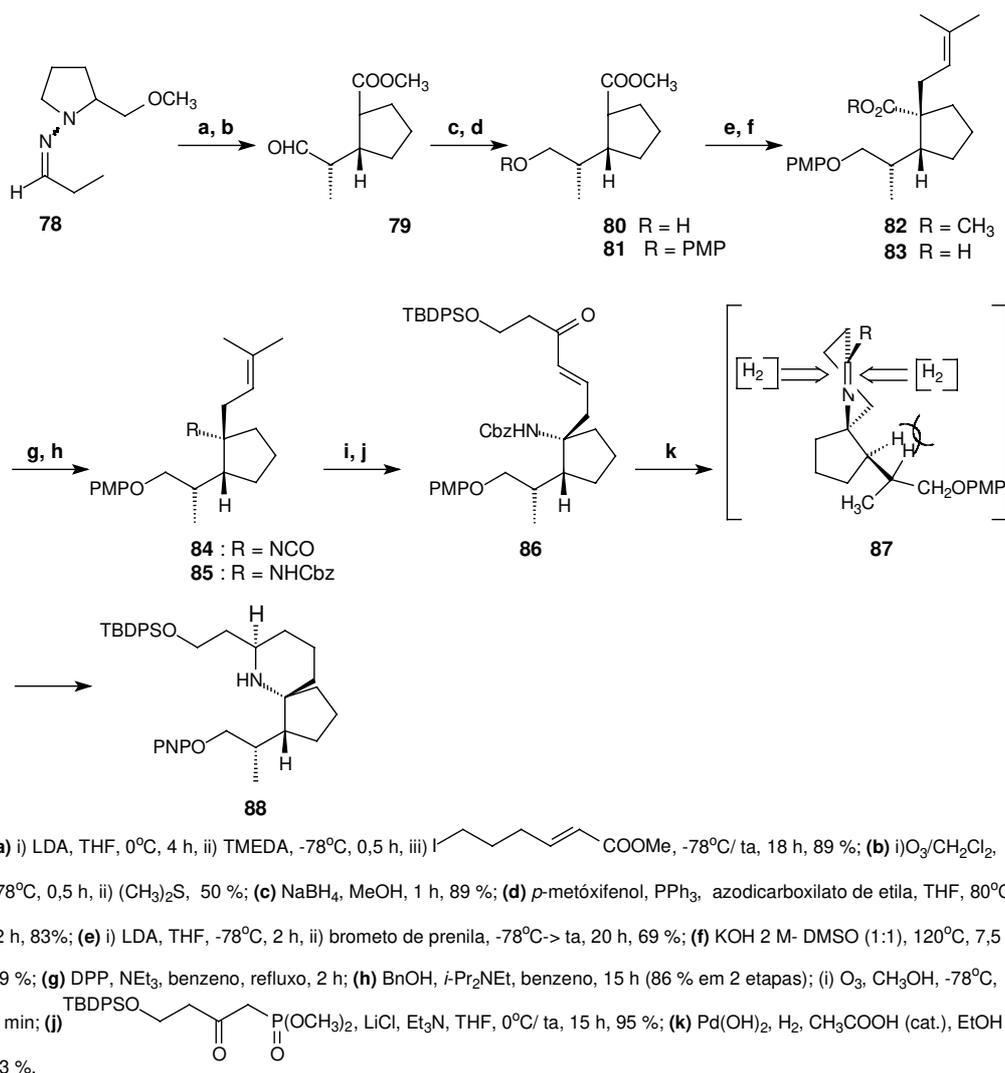
(a) fosfonoacrilato de trimetila, PhSLi, THF, 0°C até ta, 12 h, 71 %; (b) K₂CO₃, PhSH, DMF, 55°C, 35 h, 61 %; (c) TBAF, THF, 0°C, 3 h, 77 %; (d) NaOH, MeOH, H₂O, 55°C, 2 h então ta, *overnight*; (e) hidrocloreto de *N*-(3-metilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida, DMAP, DMAP.HCl, CHCl₃, THF, refluxo, 10 h, 32 % duas etapas.

Esquema 12: Síntese haliclorina (1) realizada por C. H. Heathcock e colaboradores.⁸

1.4- Estudos Sintéticos

Em 1999, D. Uemura e colaboradores⁹ realizaram a construção assimétrica da parte espirocíclica do ácido pináico (**2**). A seqüência sintética teve como etapa-chave uma reação assimétrica do tipo MIRC (“Michael-initiated ring closure”). O azaespirociclo **88** foi preparado em 11 etapas em 17% de rendimento (**Esquema 13**).

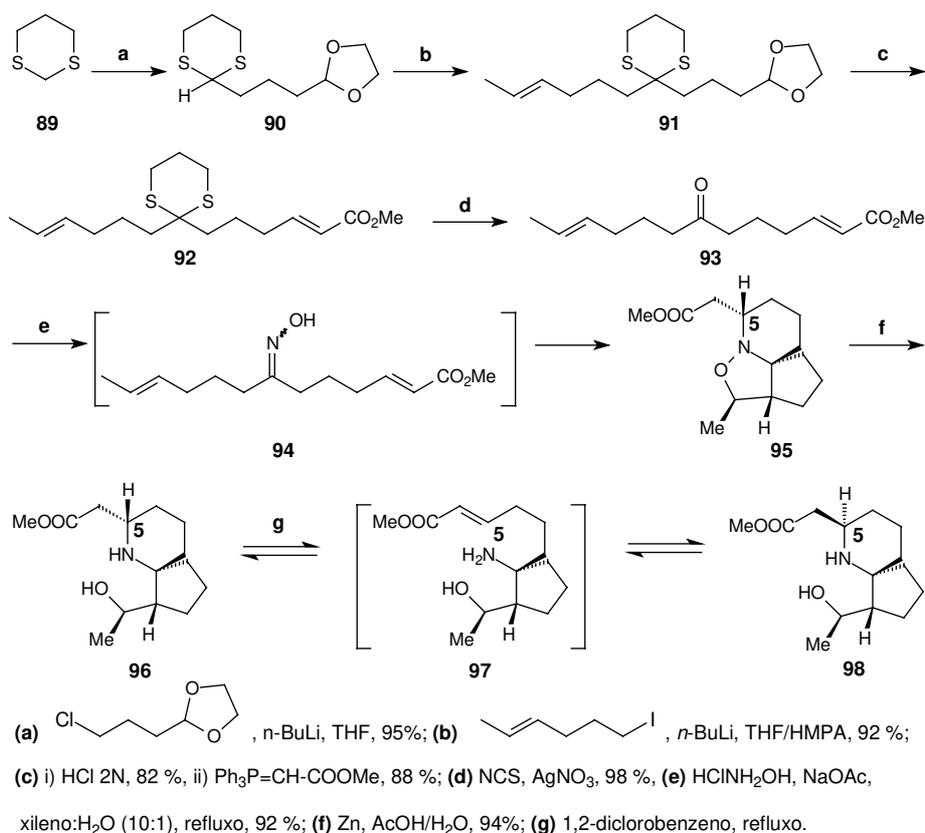
⁹ Arimoto, H.; Asano, S.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3583.



Esquema 13: Preparação da estrutura do azaespirociclo 90 empregando a reação de Michael assimétrica do tipo MIRC.⁹

S. Lee e co-autores,¹⁰ no mesmo ano, sintetizaram o azaespirociclo da haliclorina (**1**) empregando uma reação sequencial de cicloadição para preparar o composto **95**. O azaespirociclo **96** foi obtido com configuração trocada para C-5 da haliclorina (**1**), contudo, o composto **96** foi convertido termodinamicamente (1,2 diclorobenzeno, refluxo 24 h) no isômero desejado via reação retro-Michael. O “synton” **98**, precursor da haliclorina (**1**), foi obtido em rendimento de 43% a partir da 1,3-ditiana **89** (Esquema 14).

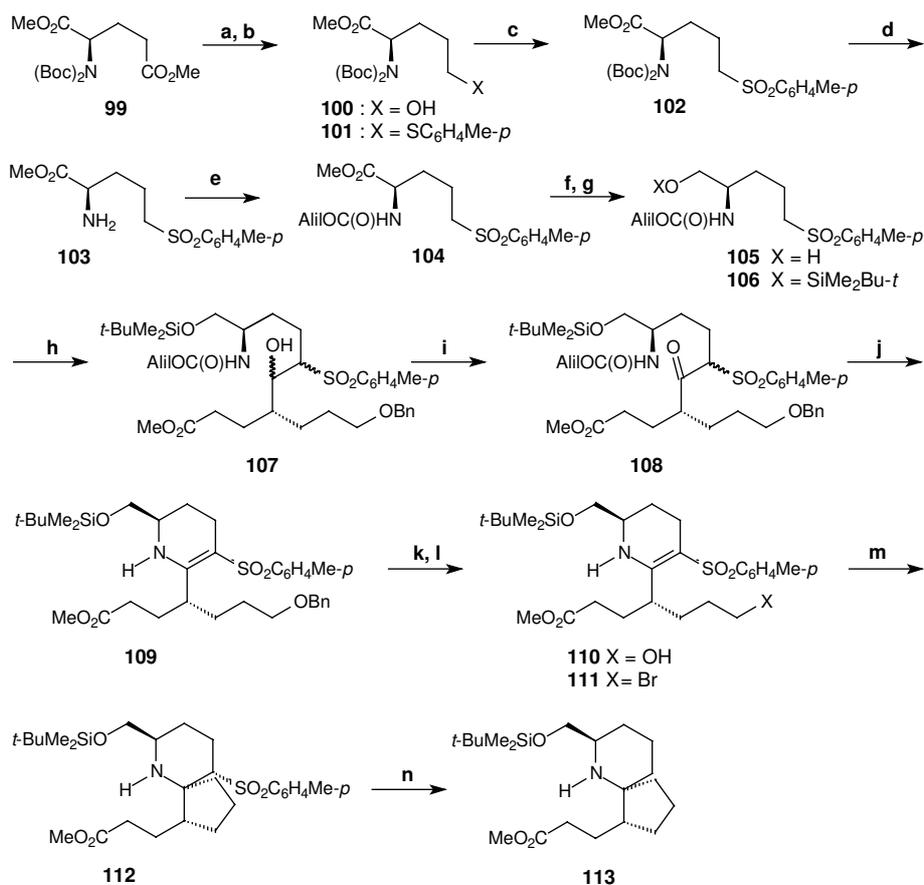
¹⁰ a) Lee, S.; Zhao, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7921.
 b) Lee, S.; Zhao, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 681.



Esquema 14: Síntese do azoespirociclo 98 realizada por Lee e co-autores.¹⁰

Ainda em 1999, D. L. J. Clive e colaboradores¹¹ realizaram a síntese do azaespirociclo (-)-**113**, através da ciclicização via radical livre da enamino-sulfona **111** seguida de desulfonilação (**Esquema 15**).

¹¹ Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8503.

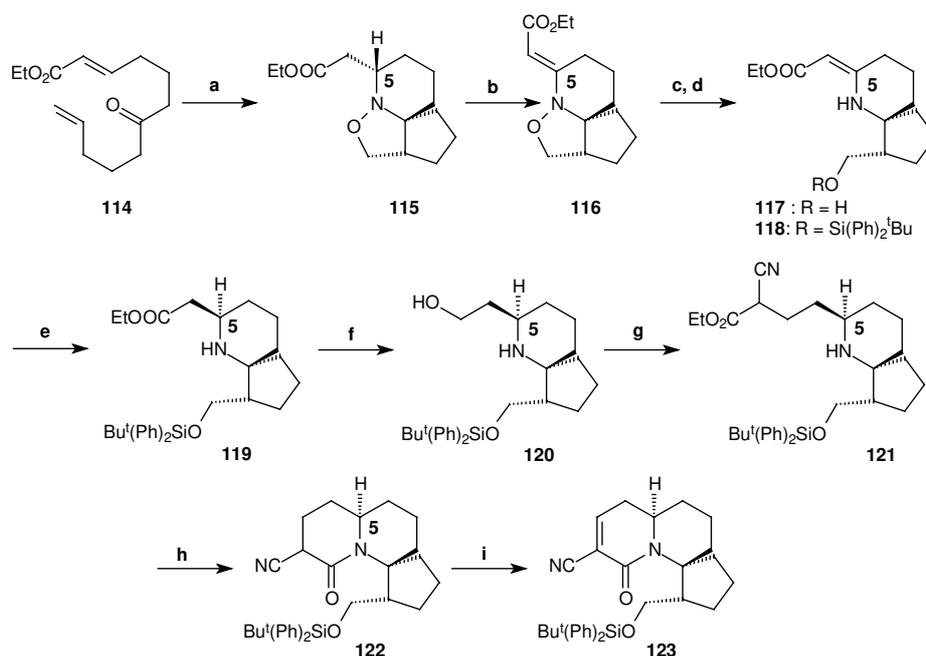


(a) i) DIBAL-H, Et₂O, -78°C, ii) NaBH₄, MeOH-THF, 0°C, 78 %; **(b)** (*p*-MeC₆H₄S)₂, PBu₃, CH₂Cl₂, 85 %;
(c) OsO₄, NMO, THF-acetona-água, 91 %; **(d)** CF₃CO₂H, SME₂, CH₂Cl₂; **(e)** AlilOC(O)Cl, piridina, 0°C,
 (92 % a partir de **102**); **(f)** NaBH₄, CaCl₂, EtOH; **(g)** *t*-BuMe₂SiCl, imidazol, THF, (80% a partir de **104**)
(h) i) BuLi 2 eq., THF, -78°C, ii) THF, MeO₂C-CH₂-CH₂-CH₂-CHO, OBn, 77 %; **(i)** Dess-Martin, CH₂Cl₂,
 90 %, **(j)** Pd(PPh₃)₄, dimedona, THF, 88 %; **(k)** Pd-C, H₂, MeOH-AcOEt, 90 %; **(l)** PPh₃, 2,6-lutidina,
 CBr₄, MeCN, 82 %; **(m)** HSnBu₃, AIBN, PhMe, 75°C, 57 %; **(n)** Na(Hg), MeOH, Na₂HPO₄, 75 %.

Esquema 15: Preparação do azaespirociclo 113 realizada por D. L. J. Clive e colaboradores.¹¹

Em 2000, K. Shindo e colaboradores¹² prepararam o triciclo **123** a partir da isoxazolidina tricíclica de Grigg **115**, a qual foi preparada por adição de Michael intramolecular-cicloadição [3 + 2] a partir da oxima de **114** (**Esquema 16**). A estratégia sintética é semelhante a empregada por S. Lee e co-autores¹⁰.

¹² Shindo, M.; Fukuda, Y.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 929.

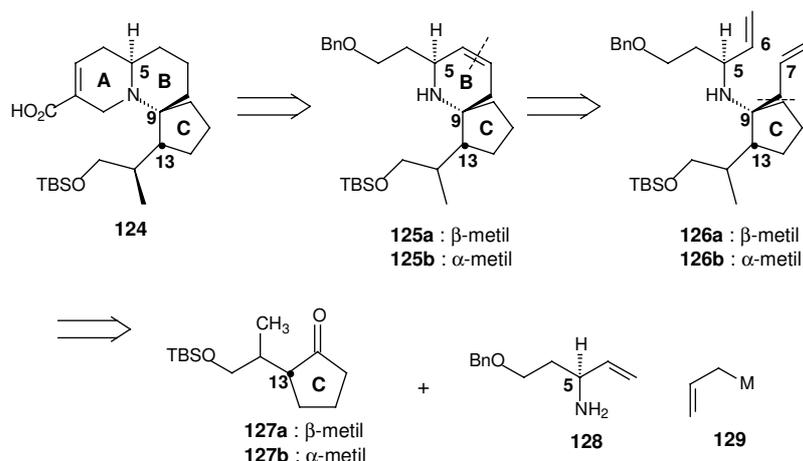


(a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , EtOH , refluxo, 4 h, 90 %; (b) i) LDA , $\text{Br}(\text{CF}_2)_2\text{Br}$, THF , -78°C , 30 min, 90 %; ii) DBU , benzeno , refluxo, 3 d, 79 %; (c) Zn , $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, 50°C , quant.; (d) $\text{tBu}(\text{Ph})_2\text{SiCl}$, imidazol , DMAP , CH_2Cl_2 , ta, 11 h, quant.; (e) H_2 , Pt_2O , MeOH , 5 atm, ta, 5 h, quant.; (f) LiAlH_4 , THF , ta, 15 min, quant.; (g) cianomalonato de etila, $(\text{Me}_3\text{P})=\text{CCN}$, benzeno , ta, 24 h, 74 %; (h) i) KOH , EtOH , ta, 11 h; ii) EDC , HOBT , NEt_3 , CH_2Cl_2 , ta, 10 h, (61 % p/ duas etapas); (i) i) LDA , PhSeCl , THF , -78°C , 15 min; ii) AMCPB , CH_2Cl_2 , ta, 2 h, (91 % p/ duas etapas).

Esquema 16: Síntese do tricyclo 123 realizada por K. Shindo e colaboradores.¹²

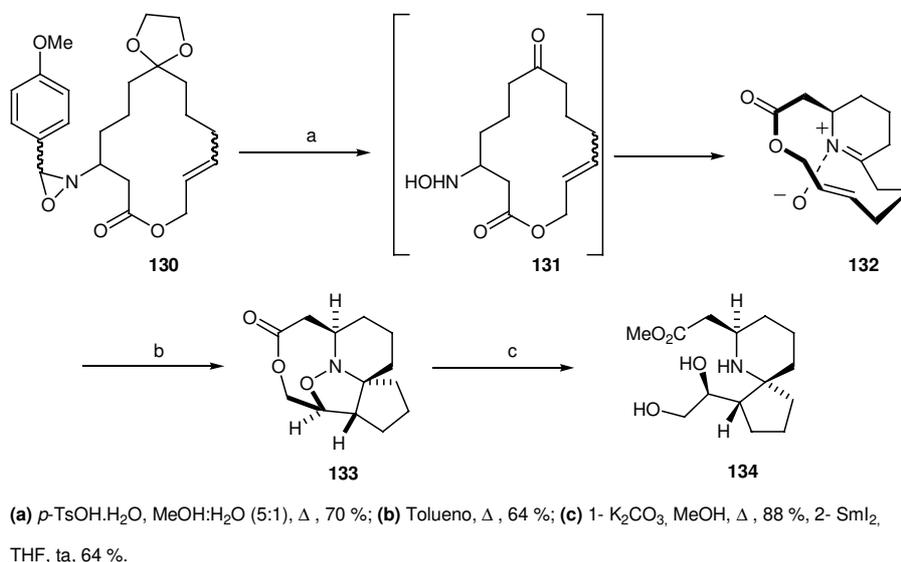
D. H. Wright e colaboradores,¹³ no mesmo ano, realizaram estudos visando a construção da parte azaespirocíclica da haliclorina (1) e do ácido pináico (2). A estratégia sintética teve como etapas-chave uma reação de adição à imina, seguida da metátese de olefinas para formação do anel B de 125a e 125b (Esquema 17).

¹³ Wright, D. H.; Schulte II, J. P.; Page, M. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847.



Esquema 17: Estudos realizados por D. H. Wright e colaboradores para preparar os sistemas 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano.¹³

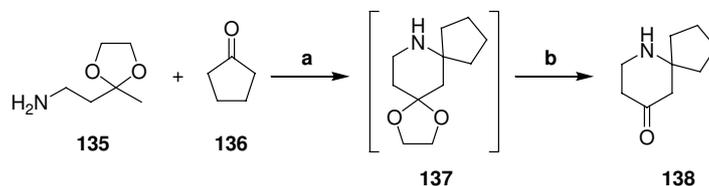
Em 2001, J. A. White e colaboradores¹⁴ realizaram a construção estereocontrolada do núcleo espirocíclico do ácido pináico. A sequência sintética teve como etapa-chave a termólise da lactona **130** seguida de uma cicloadição [3+2] transanular estereoespecífica da nitrona-olefina fornecendo o tetraciclo **133**. O composto **133** foi então submetido a metanólise seguida de clivagem reductiva da isoxazolidina gerando o azaespirociclo **134** (**Esquema 18**).



Esquema 18: Preparação do azaespirociclo 134 empregando cicloadição [3+2] transanular estereoespecífica.¹⁴

¹⁴ White, J. A.; Blakemore, P. R.; Korf, E. A.; Yokochi, A. F. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 413.

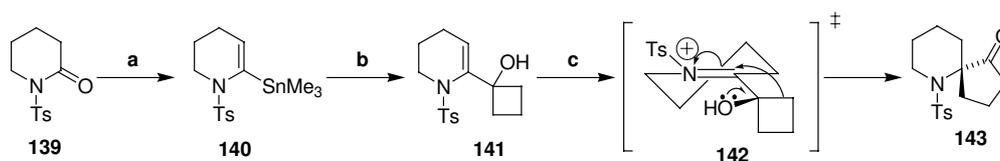
Y. Troin e co-autores¹⁵, no mesmo ano, sintetizaram o azaespirociclo **138** empregando uma reação de Mannich intramolecular envolvendo reação entre a ciclopentanona **136** e o cetal da aminobutanona **135** (**Esquema 19**).



(a) i- CH_2Cl_2 , p-TSA ii- $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; (b) HCl 15 %, acetona

Esquema 19: Preparação do azaespirociclo 139 realizada por Y. Troin e colaboradores.¹⁵

Ainda em 2001, G. Dake e colaboradores¹⁶ prepararam a cetona azaespirocíclica **143** a partir do rearranjo tipo semipinacol do ciclobutanol **141** em 73 % de rendimento (**Esquema 20**).



(a) i- KHMDS, ArNTf_2 , ii- Me_6Sn_2 , Pd_2dba_3 , AsPh_3 , THF, ta; (b) i- MeLi (2 equiv), éter ($\text{Mg} \cdot \text{Br}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), ii- ciclobutanona, -100°C ; (c) CSA, CHCl_3 , 45°C , 13 h.

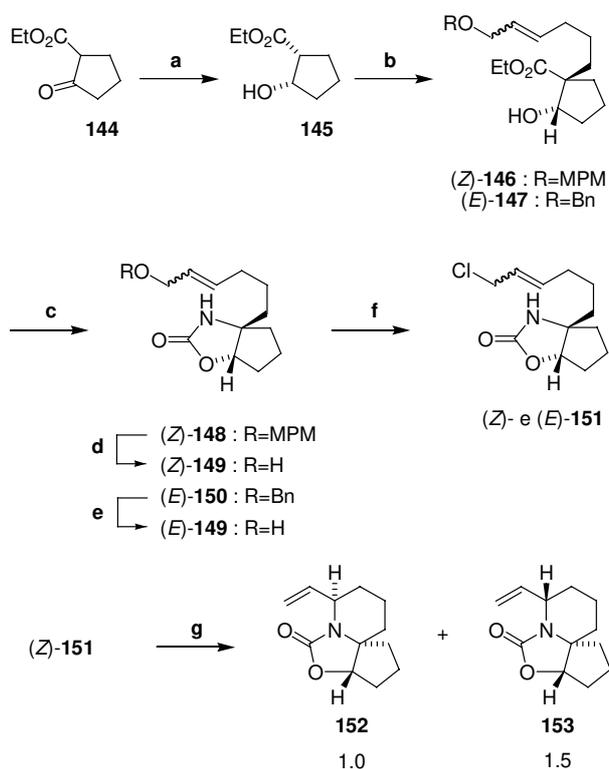
Esquema 20: Preparação da cetona azaespirocíclica 143 empregando um rearranjo tipo semipinacol.¹⁶

K. Shishido e co-autores¹⁷ realizaram em 2001 estudos visando a preparação da parte espirobicíclica da haliclorina (**1**) e do ácido pináico (**2**). A estratégia sintética teve como etapa-chave a ciclização mediada por paládio de (*Z*)-**151** (**Esquema 21**).

¹⁵ Ciblat S.; Canet, J. L.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4815.

¹⁶ Fenster, M. D. B.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2109.

¹⁷ Yokota, W.; Shindo, M.; Shishido, K. *Heterocycles* **2001**, 54, 871.

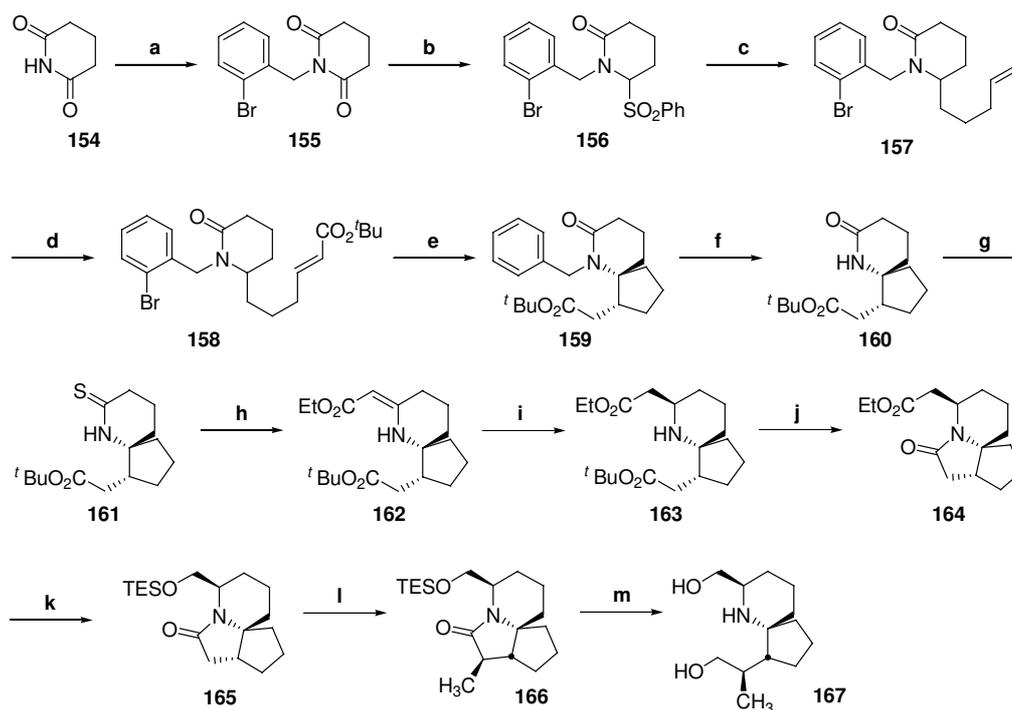


(a) Fermento de padeiro, H₂O, 30°C, 65 %; (b) LDA, THF, HMPA e (Z)-I(CH₂)₃CH=CHCH₂OMPM ou (E)-I(CH₂)₃CH=CHCH₂OBn, -45°C; (c) 1- KOH 10%, ta 2- (PhO)₂PON₃, benzeno, refluxo, 65 % para as 2 etapas; (d) CAN, MeCN aq., ta, 86 %; (e) Li, NH₃ liq., -78°C, 77 %; (f) MsCl, 4-DMAP, CH₂Cl₂, ta; (g) Pd₂(dba)₃ CHCl₃ (0,2 equiv.), KH, THF, 82 %.

Esquema 21: Síntese parte espirobicíclica da haliclorina (1) e do ácido pináico (2) realizada por K. Shishido e co-autores.¹⁷

Em 2003, M. Ihara e co-autores¹⁸ sintetizaram o azaespirociclo da haliclorina (1) e do ácido pináico (2) empregando uma reação sequencial envolvendo um processo radicalar de translocação/ciclização. Desta forma a piperidinona **159** foi obtida via tratamento do éster α,β -insaturado **158** com HSnBu₃. O “synton” **167**, precursor da haliclorina (1) e do ácido pináico, foi obtido em 13 etapas a partir da glutarimida **154** (Esquema 22).

¹⁸ Takasu, K.; Ohsato, H.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3017.

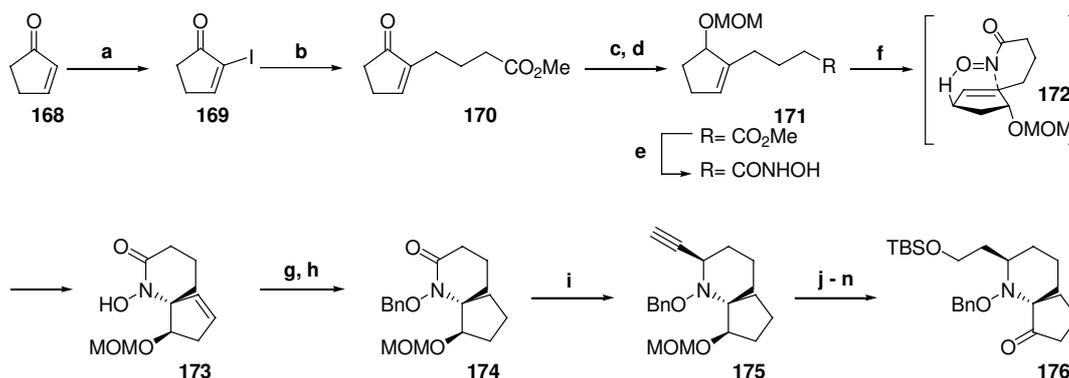


(a) brometo de 2-bromobenzila, KOH, DMF, ta, 91 %; (b) i) NaBH_4 , 2N HCl, EtOH, ta; ii) PhSO_2H , CaCl₂, CH_2Cl_2 , ta, 81 %; (c) $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{MgBr}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, ta, 87 %; (d) $t\text{BuO}_2\text{CCH}=\text{CH}_2$, catalisador de Grubbs 2^a geração (5 mol%), CH_2Cl_2 , refluxo, 98 %; (e) Bu_3SnH , AIBN, benzeno, refluxo, 19h, 78 % (159/*epi*-159 = 91:9); (f) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (cat.), H_2 , HCl_{conc} (cat.), $t\text{BuOH}$, refluxo, quantitativa; (g) reagente de Lawesson, tolueno, refluxo, 94 %; (h) i) 2-bromoacetilacetato de etila, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , ta; ii) NaOEt , EtOH, 40°C, 73 %; (i) PtO_2 , H_2 , EtOH, ta, quantitativa; (j) i) TFA, CH_2Cl_2 , ta; ii) EDCl , CH_2Cl_2 , ta, 96 %; (k) i) LiEt_3BH , THF, 0°C; ii) TESCl , NEt_3 (cat.), DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 75 %; (l) LDA , THF, -78°C; então, MeI, -78°C, 85 %; (m) $\text{Li}(\text{NH}_2)\text{BH}_3$, THF, 40°C, 59 %.

Esquema 22: Preparação da estrutura do azaespirociclo 167 empregando reação radicalar seqüencial promovida por HSnBu_3 ¹⁸.

Ainda em 2003, C. Kibayashi e colaboradores¹⁹ relataram a construção da unidade 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclodecano. Nesta abordagem, foi utilizada a reação ene intramolecular a partir do composto acilnitroso **172** gerado *in situ* após o tratamento do ácido **171** com periodato de tetrapropilamônio (Pr_4NIO_4) (**Esquema 23**).

¹⁹ Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 3249.

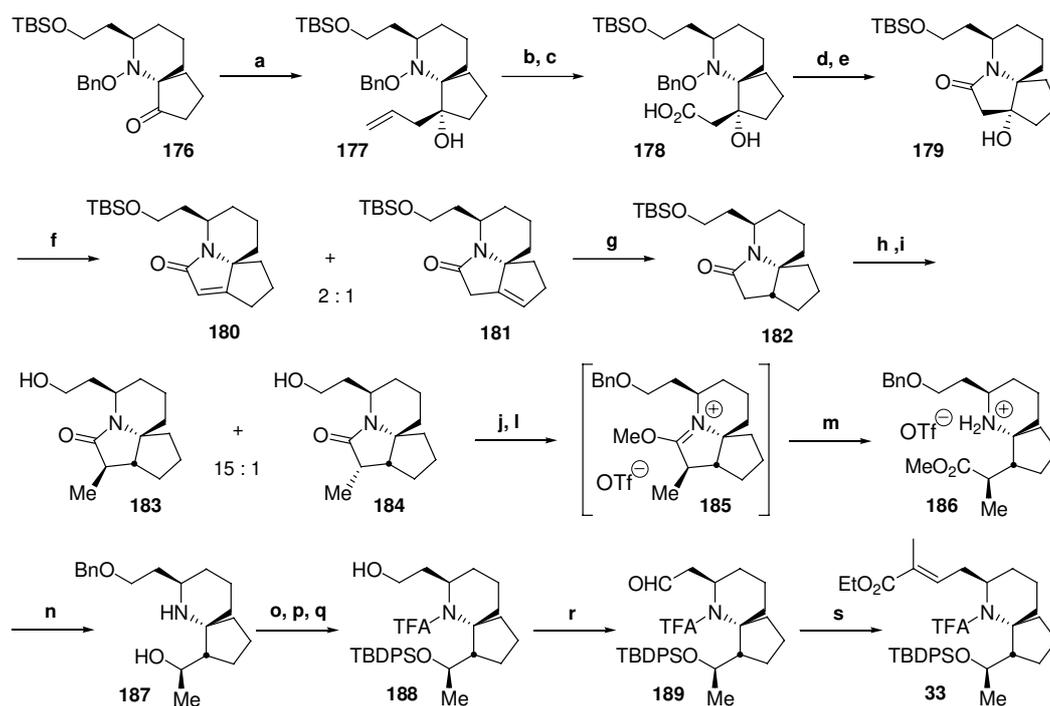


(a) I_2 , CCl_4 -piridina; (b) 9-[MeO₂C-(CH₂)₃]-9-BBN, Cs₂CO₃, PdCl₂(dppf), Ph₃As, DMF/THF/H₂O, ta, 70 %; (c) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0°C, 94 %; (d) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, ta, 99 %; (e) NH₂OH·HCl, KOH, MeOH, 0°C, 82 %; (f) Pr₄NIO₄, CHCl₃, 0°C, 82 %; (g) H₂ (5 atm), Pd/C, MeOH, 99 %; (h) BnBr, NaH, Bu₄NIO₄, DMF, ta, 98 %; (i) acetilato de lítio·H₂NCH₂CH₂NH₂, THF, 5°C, então NaBH₃CN, AcOH, MeOH, ta, 67 %; (j) disiamylborana, Et₂O, ta, então H₂O₂, NaOH, ta, 96 %; (k) NaBH₄, 2-propanol, 0°C, 91 %; (l) LiBF₄, MeCN/H₂O, 72°C, 83 %; (m) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, ta, 97 %; (n) periodinana de Dess-Martin, CH₂Cl₂, ta, 75 %

Esquema 23: Síntese da parte espirobicíclica da haliclorina (1) e do ácido pináico (2) realizada por C. Kibayashi e colaboradores.¹⁹

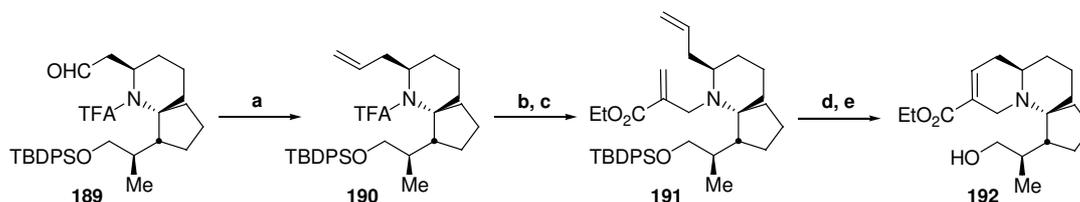
Em complemento ao trabalho anterior, C. Kibayashi e colaboradores²⁰ realizaram a síntese formal do ácido pináico (2) e da subunidade espiroquinolizidínica da haliclorina (1). A abordagem sintética envolveu a metilação de C-14 na lactama 182. A lactama tricíclica 183 foi então aberta empregando triflato de metila fornecendo a piperidina 186 que após algumas transformações, conduziu ao do fragmento 33 intermediário na síntese do ácido pináico (2) descrita por S. J. Danishefsky⁴ (Esquema 24).

²⁰ Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Organic Lett.* **2003**, 6, 965.



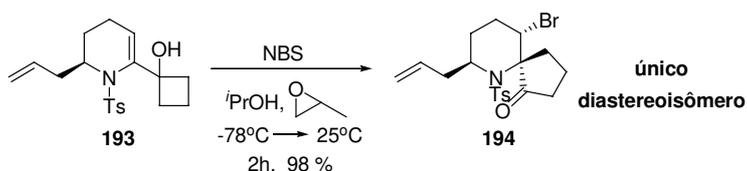
Esquema 24: Síntese do biciclo 33 realizada por C. Kibayashi e colaboradores.²⁰

O aldeído **189** foi convertido no dieno **191** que possibilitou a construção da unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (**1**) via metátese de olefinas (**Esquema 25**).



Esquema 25: Construção da unidade unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (1**) via metátese de olefinas realizada por C. Kibayashi e colaboradores.²⁰**

G. R. Dake e co-autores²¹ empregaram a reação de expansão de anel promovida por *N*-bromosuccinimida para formar diastereoseletivamente cetonas 1-azaespirocíclicas. A reação de expansão ocorre em condições neutras formando potenciais intermediários na síntese dos alcalóides haliclorina (1) e ácido pináico (2) (**Esquema 26**).



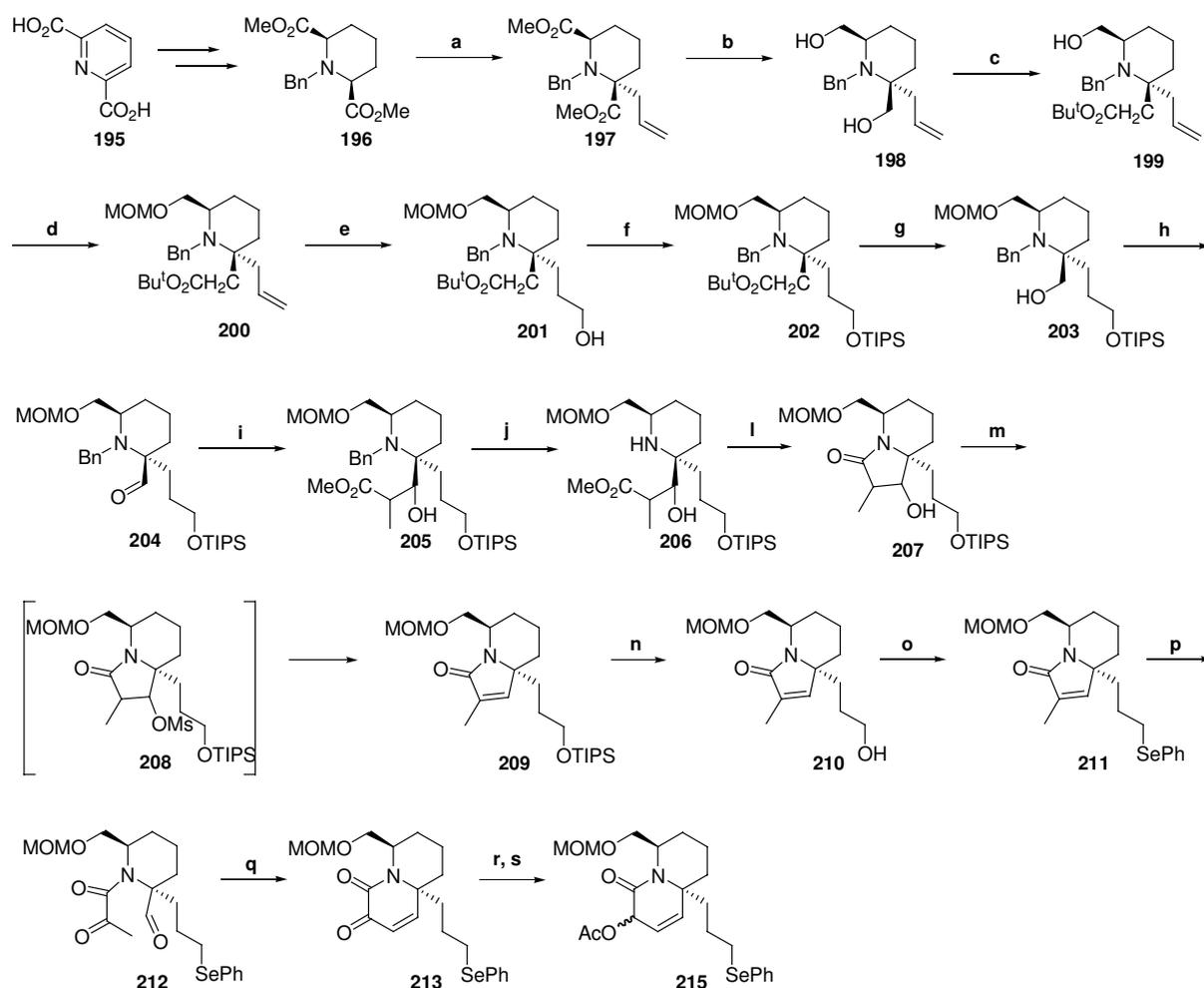
Esquema 26: Síntese de ciclopentanonas 1-azaespirocíclicas funcionalizadas realizada por G. R. Dake co-autores²¹.

Em 2004, D. L. J. Clive e colaboradores²² prepararam a parte azaespirocíclica da haliclorina (1). A estratégia empregou como material de partida o ácido dicarboxílico **195** que após algumas modificações forneceu o diéster **196**. A instalação do centro quaternário foi realizada através de alilação assimétrica, formando o diéster alilado **197** (**Esquema 27**).

²¹ a) Hurley, P. B.; Dake, G. R. *Synlett* **2003**, 14, 2131.

b) Dake, G. R.; Fenster, M. D. B.; Hurley, P. B.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, 5668.

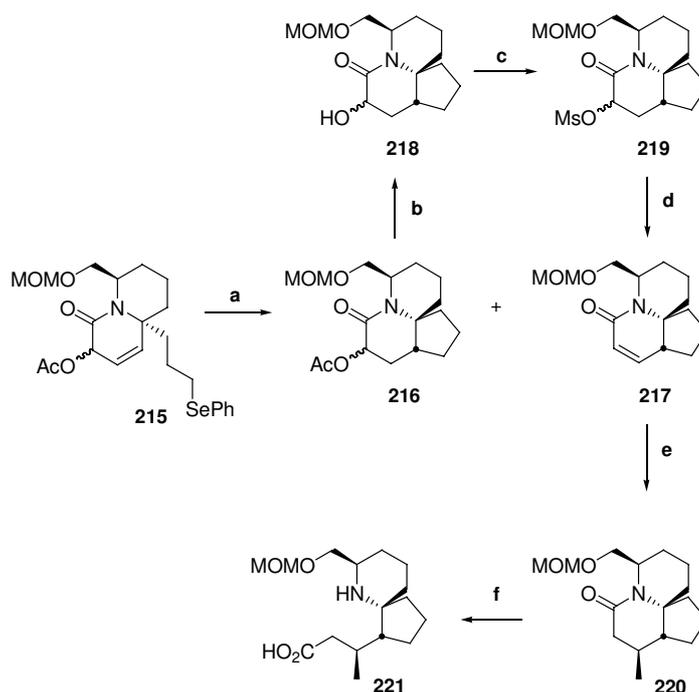
²² Yu, M.; Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2879.



(a) (1*S*,2*S*)-di-[(*S*)-1-feniletilamino]-1,2-difeniletano, BuLi, THF, brometo de alila, 69 %; (b) LiBH₄, MeOH, 0°C, então ta, 12 h, 61%; (c) *t*-BuCOCl, *i*-Pr₂NEt, DMAP, CH₂Cl₂, -10°C, 2 h, 79 %; (d) MeOCH₂Cl, *i*-Pr₂NEt, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C então 25°C, 12 h, 95 %; (e) 9-BBN, THF, 0°C, 15 min, então 25°C, 12 h; 30% H₂O₂, MeOH, NaOH, 0°C, então 25°C, 2,5 h, 94 %; (f) TIPSOTf, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C, 1h, 99 %; (g) DIBAL-H, CH₂Cl₂-Et₂O, -78°C, 20 min, 96 %; (h) Swern, 94%; (i) LDA, MeO₂CCH₂CH₃, THF, -78°C, 1 h então adicionar **204**, 30 min, 58% isômero menos polar e 41% isômero mais polar; (j) 10% Pd/C, 1,4-cicloexadieno, EtOAc, 58°C, 30 min, 94 % para isômero menos polar e 95 % para isômero mais polar; (l) PhMe, refluxo, 48 h, 89 % amina menos polar, 92 % amina mais polar; (m) MsCl, Et₃N, THF, 30 min, 0°C, então 30 min, 25°C, adicionar DBU, refluxo, 12 h, 87 % menos polar, 90 % mais polar; (n) Bu₄NF, THF, 22 h, 94%; (o) PhSeCN, Bu₃P, THF, 98%; (p) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, então (MeO)₃P, -78°C até 25°C, 12 h, 81 %; (q) DBU, THF, -10°C então 25°C, 12 h, 64 %; (r) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, -45°C, 40 min, 85 %; (s) Ac₂O, piridina, 12 h, 99 %.

Esquema 27: Preparação do acetato 215 realizada por D. L. J Clive.²²

A construção do espiro foi realizada através da ciclização radicalar da mistura epimérica do composto **215** promovida por HSnBu₃. O éster **211** foi obtido a partir da adição de Me₂CuLi à lactama **217** com subsequente tratamento com sal de Meerwein (**Esquema 28**).

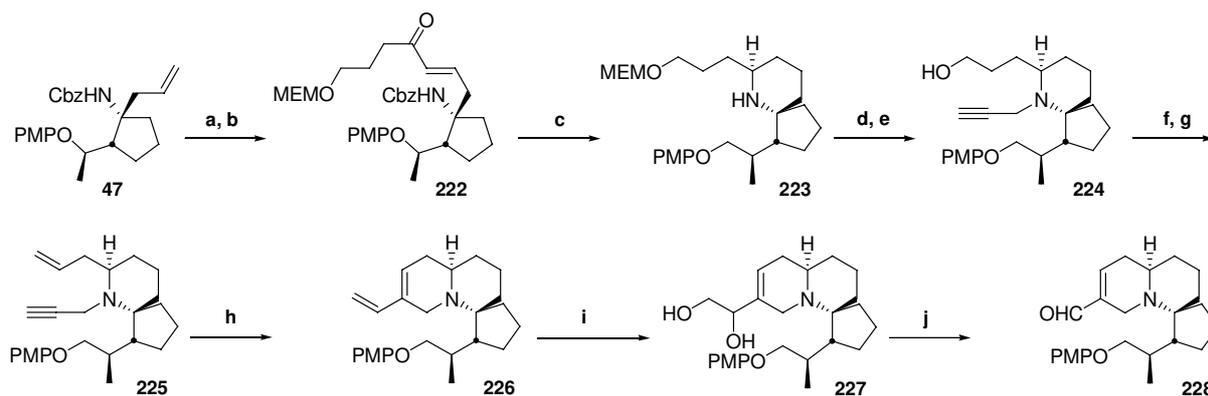


(a) Bu_3SnH , AIBN, PhH, 80°C , refluxo, mais 3 h, isômero menos polar de **215** rendeu **216** em 20 % e **217** em 67 %; isômero mais polar de **215** rendeu **216** em 33 % e **217** em 48 %; (b) MeONa , MeOH , 4 h, 91% para acetato menos polar e 92 % para acetato mais polar; (c) MeSO_2Cl , Et_3N , THF; (d) DBU, PhMe, refluxo, 48 h, 69 % para duas etapas com álcool menos polar e 64 % para duas etapas com álcool mais polar; (e) Me_2CuLi , Me_3SiCl , Et_3N , THF, -78°C , 2 h então 25°C , 1 h, 81 %; (f) Me_3OBF_4 , 2,6-di-*t*-butilpiridina, CH_2Cl_2 , 4,5 h, então Na_2CO_3 aquoso, 71 %.

Esquema 28: Síntese da piperidina 221 realizada por D. L. J Clive e colaboradores.²²

H. Arimoto e co-autores,²³ no mesmo ano, sintetizaram a unidade tricíclica **229** da haliclorina (1). A sequência sintética teve como etapa-chave a ciclização via metátese eno-ino do composto **225** (Esquema 29).

²³ Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Chem. Commun.* **2004**, 1222.

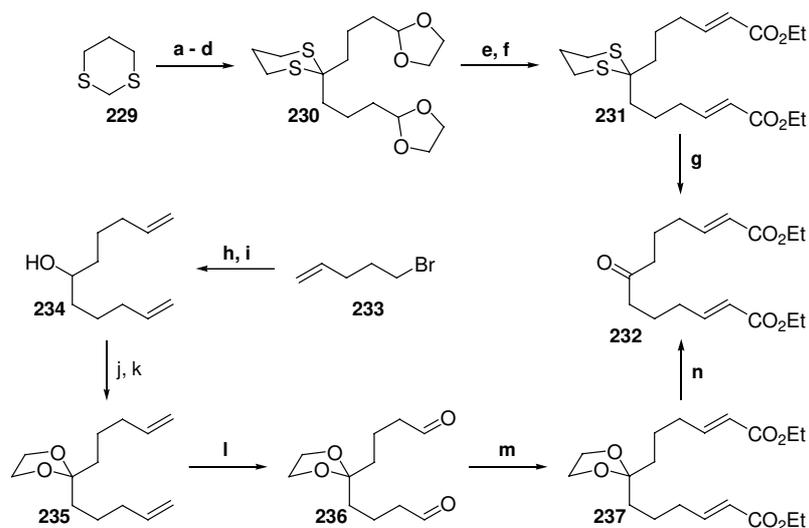


(a) O_3 , MeOH, então Me_2S ; (b) LiCl, Et_3N , THF, $MEMO(CH_2)_3C(O)CH_2P(O)(OCH_3)_2$, quantitativa. (c) H_2 , $Pd(OH)_2/C$, EtOH, 94 %; (d) brometo de propargila, esponja de protons, MeCN, $60^\circ C$, 60 %; (e) PPTS, $t-BuOH$, refluxo, 77 %; (f) selenocianato de 2-nitrofenila, $(n-Bu)_3P$, THF, ta, 98%; (g) mCPBA, THF, ta, 87 %; (h) catalisador de Grubbs de 2ª geração (11,7 mol%), atmosfera de etileno, tolueno, $80^\circ C$, 72 %; (i) $K_2OsO_4 \cdot H_2O$, $(DHQD)_2PHAL$, $NaHCO_3$, $K_3[Fe(CN)_6]$, $t-BuOH_{aquoso}$, ta, 52 %; (j) $NaIO_4$, $MeOH_{aquoso}$, $0^\circ C$ até ta, 81 %.

Esquema 29: Síntese do triciclo 228 realizada por H. Arimoto e co-autores.²³

R. A. Stockman e co-autores²⁴ sintetizaram a parte espirocíclica da haliclorina e do ácido pináico empregando uma estratégia combinando síntese em 2 direções e reações seqüenciais. O álcool **234** foi preparado pela dupla adição do brometo **233** ao formato de etila. Após algumas transformações o composto **234** foi convertido na cetona simétrica **232** (Esquema 30).

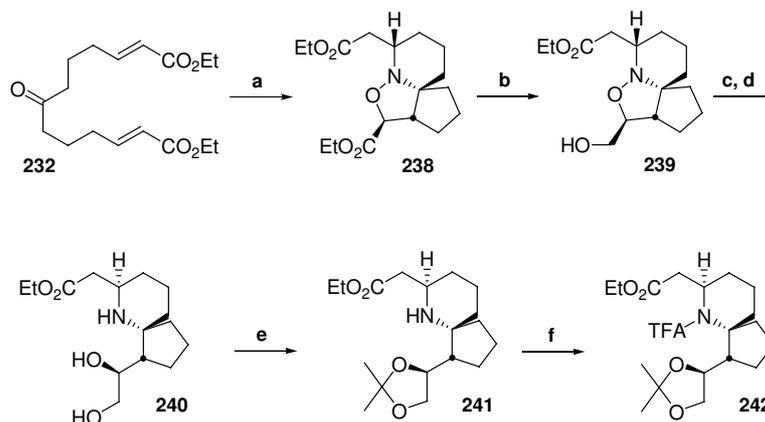
²⁴ Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L.; Stockmann, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8371.



(a) BuLi, -20°C ; (b) $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, ta, 24 h; (c) BuLi, HMPA, -20°C ; (d) $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, ta, 24 h, 70 % quatro etapas; (e) 2 M HCl/THF; 100%; (f) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, 67 %; (g) NCS, AgNO_3 , MeCN/ H_2O , 77 %; (h) Mg, Et_2O ; (i) EtO_2CH , 89% duas etapas; (j) PCC; (k) etilenoglicol, TsOH, 85 % duas etapas; (l) RuCl_3 cat., NaIO_4 , 68%; (m) NaH, THF, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 67 %; (n) 2 M HCl/THF; 92 %.

Esquema 30: Preparação do diéster 232.²⁴

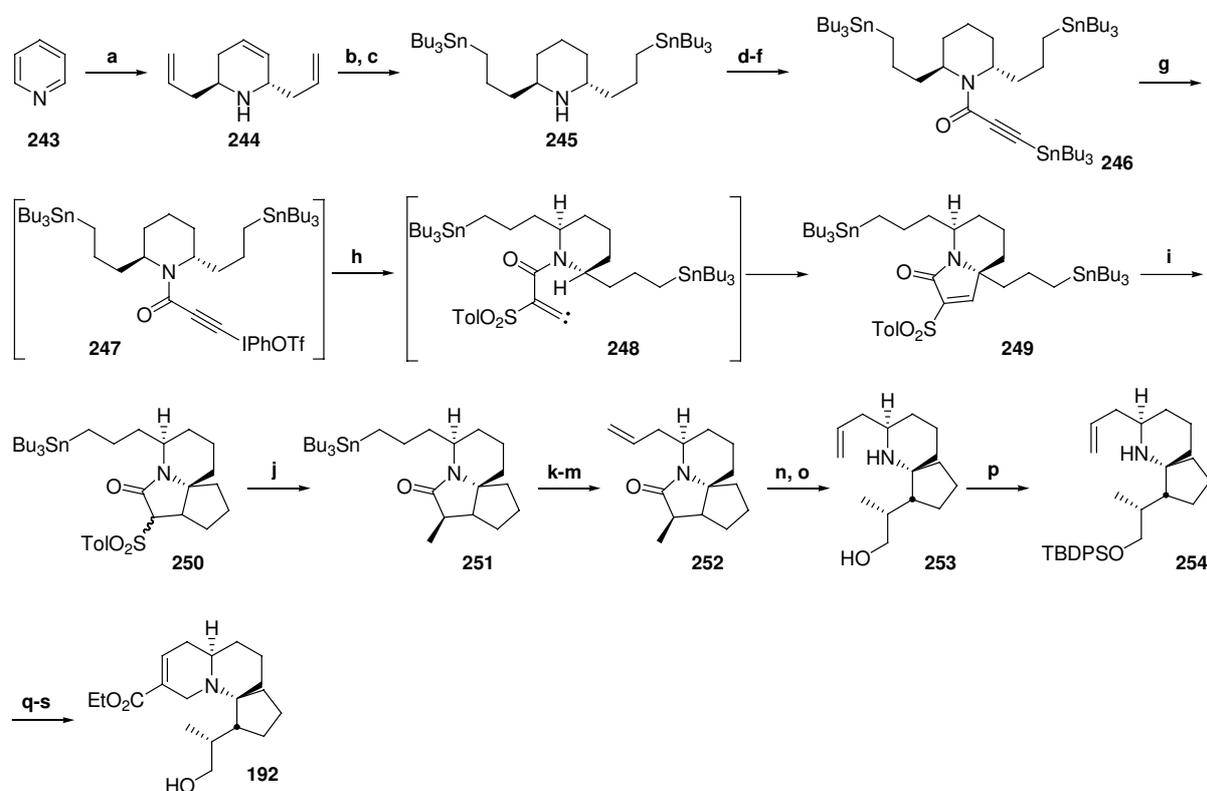
A cetona **232** foi submetida ao tratamento com cloridrato de hidroxilamina para fornecer o triciclo **238** via reações sequenciais. A oxima é formada, em seguida há uma adição de Michael e por fim uma reação de cicloadição [3+2] (**Esquema 31**).



(a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MeOH, ta, 62 %; (b) NaBH_4 , EtOH, 66 %; (c) H_2 , Pd/C, MeOH, 100 %; (d) EtOH, 120°C , tubo selado, vários dias, 100 %; (e) TsOH_{cat} , DMP, tolueno, refluxo, 64 %; (f) TFAA, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 95 %.

Esquema 31: Síntese do azespirociclo 242 realizada R. A. Stockman e co-autores.²⁴

K. S. Feldman e colaboradores²⁵ relataram a síntese do triciclo **192** utilizando como estratégia sintética os sais de alquinilodônio que dão origem aos aquilideno-cabernos. A síntese começa com piridina sendo bis-alilada. Após algumas reações o composto **244** é convertido na alquinilestanana **245** que é o substrato para a etapa-chave, a reação de seqüencial sal de aquinilodônio/aquilideno carbeno. Desta forma a estanana **246** é tratada com o reagente de Stang, $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$, em CH_2Cl_2 a -40°C fornecendo uma solução do sal de alquinilodônio **247**. O bruto de **247** foi reagido com *p*-toluenosulfonato de sódio formando o intermediário **248** que após uma inserção 1,5 C-H forneceu a lactama bicíclica **249**. O triciclo **192** foi obtido via reação de metátese de olefinas (**Esquema 32**).

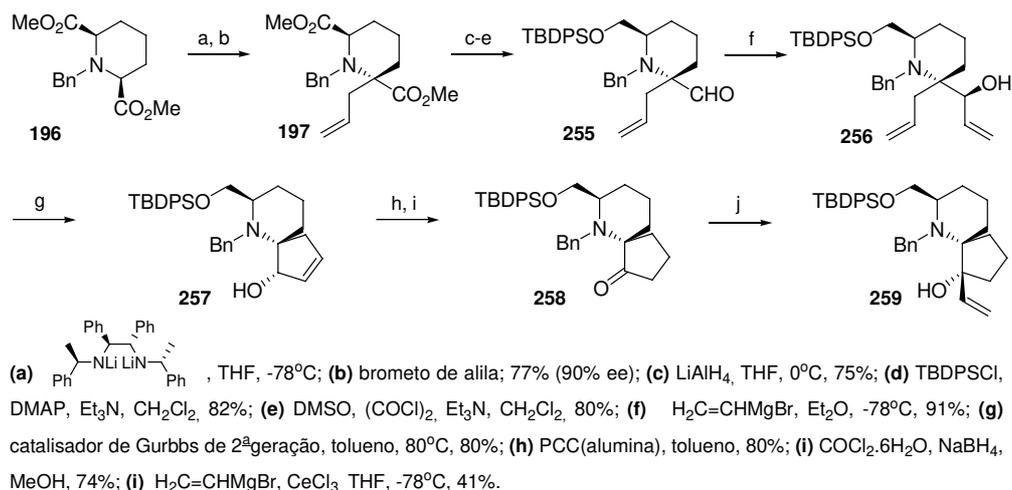


(a) triailborana, *i*-PrOH, 82 %; (b) Bu_3SnH , AIBN; (c) H_2 / PtO_2 , 76 % duas etapas; (d) $\text{TMSC}\equiv\text{CC}(\text{O})\text{Cl}$, *i*- Pr_2NEt ; (e) TBAF; (f) $(\text{Bu}_2\text{Sn})_2\text{O}$, MgSO_4 , 93 % três etapas; (g) $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$; (h) ToISO_2Na , 58-65 % duas etapas; (i) MgBr_2 ; 69 %; (j) Li-naftaleno, CH_3I , 57 %; (k) $(\text{PhIO})_n$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, NH_4Cl ; (l) H_2O_2 , KHCO_3 ; (m) $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCN}$ então H_2O_2 , 72 % três etapas; (n) H_3COTf , H_2O ; (o) LiAlH_4 , 68 % duas etapas; (p) TBDPSO ; 75 %; (q) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2\text{Br}$; (r) catalisador de Grubbs de 2ª geração, 57 % duas etapas; (s) $\text{HF}\cdot\text{Py}$, 75 % duas etapas.

Esquema 32: Preparação do triciclo 192 realizada por K. S. Feldman e colaboradores.²⁵

²⁵ Feldman, K. S.; Perkins, A. L. Masters, K. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7928.

N. S. Simpkins e co-autores²⁶ comunicaram em 2004 estudos visando a construção da parte azaespirocíclica **259** da haliclorina (**1**) e do ácido pináico (**2**). A estratégia sintética teve como etapas-chave a dessimetrização do diéster **196** promovida por base quiral, de maneira semelhante ao trabalho desenvolvido a D. L. J. Clive e colaboradores²², e formação do anel espiro via metátese de olefinas (**Esquema 33**).



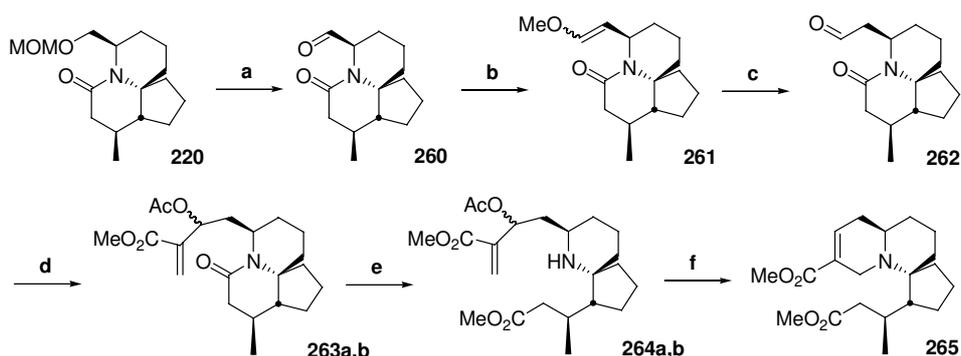
Esquema 33: Síntese do azaespirociclo 259 realizada por N. S. Simpkins e co-autores.²⁶

Em 2005, D. L. J. Clive e colaboradores²⁷, em complemento ao trabalho anterior^{22, 28}, relataram a preparação da unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (**1**). A abordagem envolveu a reação de Morita –Baylis-Hillman entre o aldeído **262** e acrilato de metila seguida da abertura da lactama com sal de Meerwein e reação de S_N2' para formação do triciclo **265** (**Esquema 34**).

²⁶ Huxford, T.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2004**, 13, 2295.

²⁷ Clive, D. L. J.; Yu, M.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2005**, 906.

²⁸ Yu, M.; Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2879.



(a) i) Me_3SiBr , CH_2Cl_2 , -10°C , 2 h, 84 %; ii) Oxidação de Swern, 85 %; (b) $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, $t\text{-BuOK}$, THF, 0°C , 2 h; (c) ácido canforsulfônico, MeCN-água, 4 h, 74 % para duas etapas, (d) i) acrilato de metila, DABCO, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, 5 dias; ii) AcCl , piridina, CH_2Cl_2 , 0°C , 1h, 25°C , 1h, 37 % para duas etapas de **263a** e 34% para duas etapas de **263b**; (e) Me_3OBF_4 , CH_2Cl_2 , 1,5 h; (f) Solução aquosa de Na_2CO_3 , MeCN, 2 h, 77 % a partir de **264a**, 72 % a partir de **264b**.

Esquema 34: Construção da unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (1) via uma reação de Morita -Baylis-Hillman seguida de uma reação de $\text{S}_\text{n}2'$ realizada por D. L. J. Clive e colaboradores.²⁸

Ainda em 2005, o trabalho já desenvolvido em nosso grupo de pesquisa visando a construção de sistemas 6-Aza-[4.5.0]-espirobiciclodecano foi relatado.²⁹ Logo após a publicação desse trabalho duas outras abordagens que envolviam parte de nossa estratégia foram relatadas na literatura^{30,31}. Estes dois trabalhos serão comentados no decorrer da discussão dos resultados.

H.-P. Husson e colaboradores³² sintetizaram a unidade espirocíclica do ácido pináico empregando como “*synton*” **266**. A primeira etapa da abordagem envolve uma aquilação diastereosseletiva da amino-nitrila **266** formando apenas o diastereoisômero **267**. O cloreto **267** foi então convertido no organolítio **268** que possibilitou o ataque intramolecular a nitrila residente formando o intermediário imina **269** que após abertura fornece a enamina tricicla **270** que apresenta o centro quaternário da molécula alvo. Os centros C-5 e C-14 foram instalados respectivamente pela adição do sililenoléter ai

²⁹ de Sousa, A. L.; Pilli, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1617.

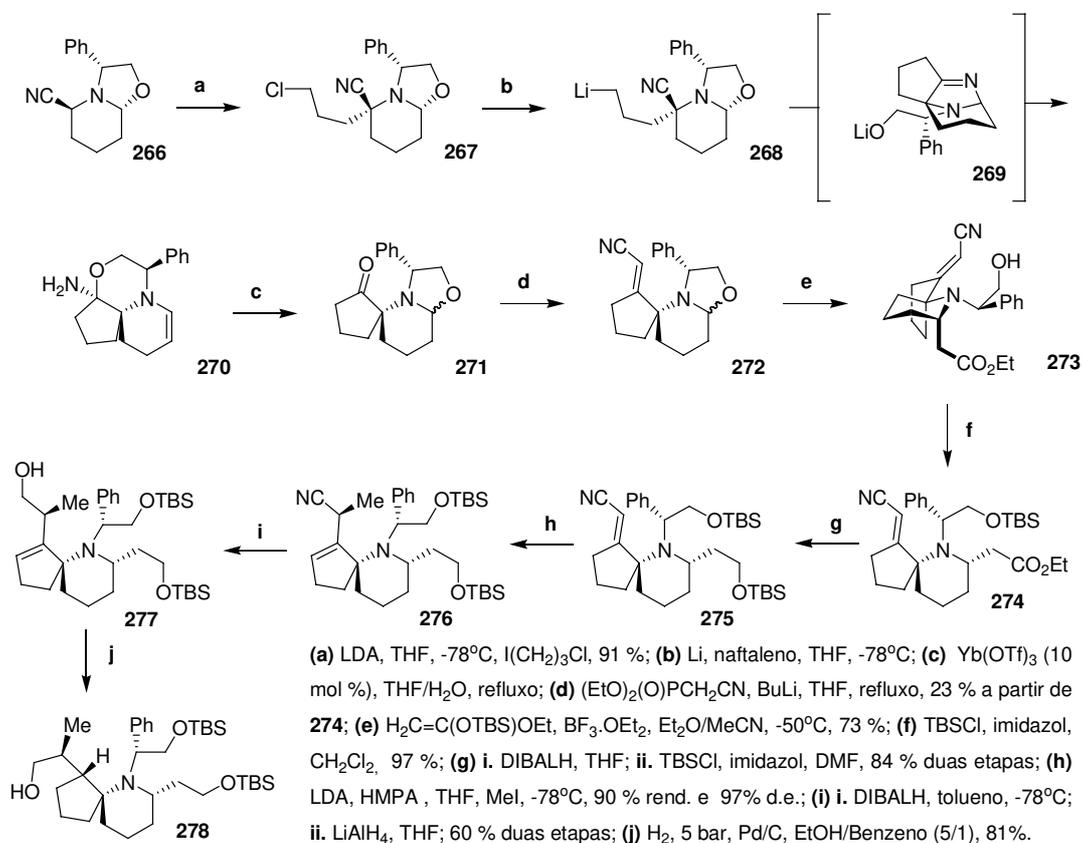
³⁰ a) Hilmey D. G.; Paquete, L. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2067;

b) Hilmey D. G.; Gallucci, J. C.; Paquete, L. A. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 11000.

³¹ Andrade R. B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5733.

³² Roulland, E.; Chiaroni, A.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4065.

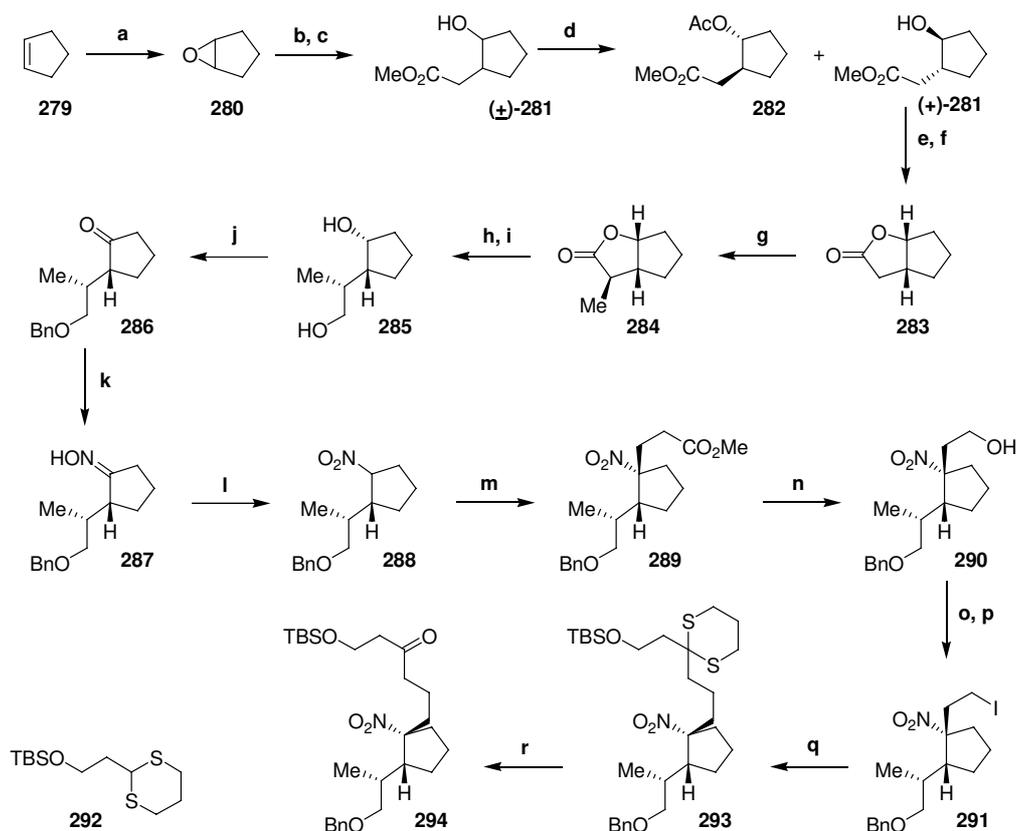
iminio gerado pela reação de **272** com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e aquiliação do ânion gerado pela reação de **275** com LDA (**Esquema 35**).



Esquema 35: Preparação do biciclo 278 realizada por H.-P. Husson e colaboradores.³²

G. Zhao e co-autores³³ relataram a síntese formal da parte espirocíclica da haliclorina (**1**) e do ácido pináico (**2**). A estratégia empregou como material de partida o ciclopenteno **279** material de partida, que após algumas modificações, forneceu o álcool **281**. A mistura racêmica do álcool **281** foi acilada seletivamente utilizando Lipase PS em acetato de vinila fornecendo o álcool (+)-**281** em 99,5% ee. A instalação do centro quaternário foi realizada através adição de Michael entre nitrociclopentano **288** e acrilato de metila formando o nitro-éster **289**. Este após algumas transformações forneceu a nitro-cetona **294** (**Esquema 36**).

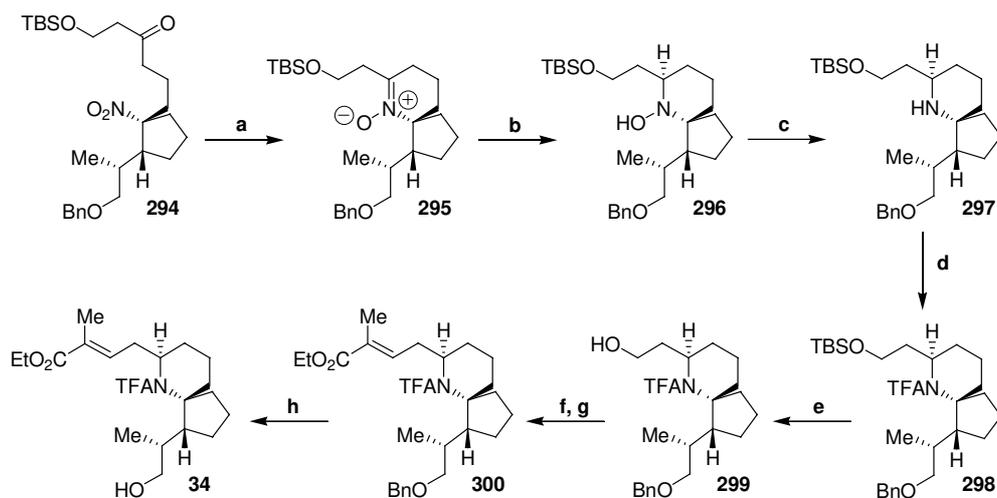
³³ Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4954.



(a) i. NBS, H₂O, t.a., 2,5 h; ii. NaOH, H₂O, 2-10°C, 3 h, 65 % duas etapas; (b) Na, CH₂(CO₂Me)₂, MeOH, refluxo, 6 h, 89 %; (c) 2 eq. LiCl, 1 eq. H₂O, DMSO, 140°C, 3 h, 82 %; (d) 5% Lipase PS, 2 eq. acetato de vinila, t.a., 48 h, 43 % para (+)-283, 99,5 %ee; (e) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C até t.a.; (f) NaOH 5 % aquosa, THF, 0°C, 24 h, 89 % duas etapas; (g) LDA, MeI, THF, -78°C, 6 h, 77 %; (h) LiAlH₄, THF, refluxo, 4 h; 1,2 eq. BnBr, 1,3 eq. NaH, THF, t.a., 10h, 80 % duas etapas; (j) PCC, CH₂Cl₂, t.a., 4 h, 90 %; (k) NH₂OH.HCl, K₂CO₃, MeOH, t.a., 4 h, 97 %; (l) *m*-CPBA, Na₂HPO₄, urea triturada, MeCN, 80°C, 76 %; (m) acrilato de metila, Triton B, *t*-BuOH, THF, t.a., 48 h, 95 %; (n) NaBH₄, dioxano/H₂O, 1:1, t.a., 24 h, 84 %; (o) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, até t.a., 2 h; (p) NaI, NaHCO₃, acetona, t.a., 24 h, 77 % duas etapas; (q) 292, 1,5 eq. *t*-BuLi, 3 eq. HMPA, -78°C, 40 min, 99 %; (r) MeI, CaCO₃, MeCN/H₂O 4:1, t.a., 24 h, 91 %

Esquema 36: Preparação da nitro-cetona 294 realizada por G. Zhao e co-autores.³³

A nitro-cetona **294** foi reduzida empregando Ni₂B como catalisador e hidrazina como doador de hidrogênio em etanol gerando a nitrona espirocíclica **295**. A redução da nitrona **295** forneceu exclusivamente o diastereoisômero **296**. O grupo hidroxila de **296** foi então reduzido com TiCl₃. Após algumas transformações, o intermediário chave **34**, obtido anteriormente por S. J. Danishefsky⁴ durante a síntese do ácido pináico, foi alcançado (**Esquema 37**).

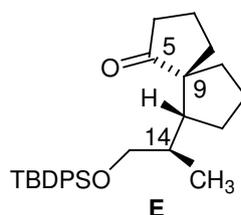


(**a**) Ni_2B , $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, refluxo, 2 h, 72 %; (**b**) NaBH_4 , MeOH, 0°C até t.a., 96 %; (**c**) TiCl_3 , NaOAc, H_2O , t.a., 1,5 h, 79 %; (**d**) $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$, $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 0°C , 40 min, 84 %; (**e**) HF.Py, THF, t.a., 24 h, 88 %; (**f**) PCC, Celite, CH_2Cl_2 , t.a., 93%; (**g**) 2-fosfonopropionato de trietila, NaH, THF, 0°C até t.a., 90 %; (**h**) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 91 %.

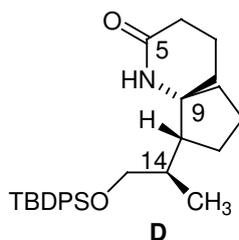
Esquema 37: Preparação do intermediário 34 realizada por G. Zhao e co-autores.³³

2- Objetivos

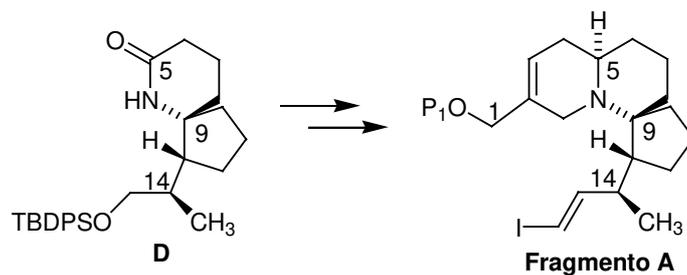
2.1- Síntese estereosseletiva do fragmento E.



2.2- Conversão do fragmento E no sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclodecano (fragmento D).



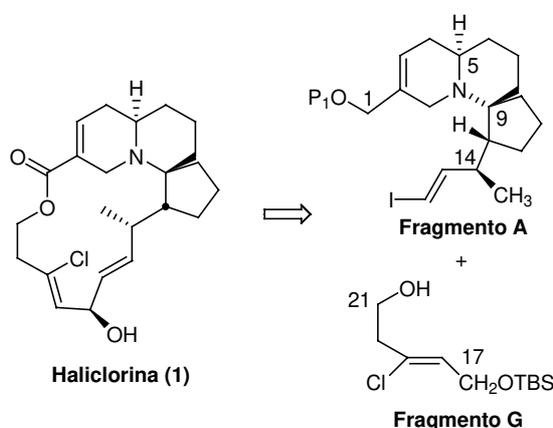
2.3- Conversão do fragmento D no sistema espiroquinolizidínico (fragmento A) da haliclorina (1).



3- Resultados e Discussões

3.1- Análise Retrossintética para a (±)-Haliclorigina

A proposta sintética para (±)-haliclorigina baseia-se na união dos fragmentos **A** e **G**, através da esterificação do ácido carboxílico correspondente ao fragmento **A** com o fragmento **G**, e posterior acoplamento intramolecular entre o iodeto vinílico e o aldeído a ser introduzido em C-17 (**Esquema 38**). Esse acoplamento deverá inicialmente ser testado usando-se o protocolo de Nozaki-Hiyama-Kishi³⁴ que utiliza a adição quimiosseletiva de espécies vinílicas de Cr(III) a aldeídos, catalisada por sais de Ni(II).



Esquema 38: Desconexão básica para a síntese da haliclorigina.

Enquanto a obtenção do fragmento G deverá ocorrer através de cloroformilação Z-seletiva do éter *p*-metoxibenzílico do 3-butin-1-ol, de acordo com procedimento descrito por R. Hua e colaboradores,³⁵ a preparação do fragmento espiro-quinolizidínico (**fragmento A**) está planejada via reação de metátese de olefinas intramolecular a partir do fragmento B (**Esquema 39**),³⁶ de maneira análoga ao trabalho anterior de nosso laboratório no qual empregamos o catalisador de Grubbs³⁷ para construir sistema octaidroquinolínico a partir de derivado piperidínico bis-alilado.³⁸

³⁴ a) Para uma revisão recente sobre a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi, ver: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. Para aplicações desta reação em sínteses de produtos naturais desenvolvidas em nosso laboratório, ver: b) Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811. c) Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421. d) Pilli, R. A.; Victor, M. M.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5910.

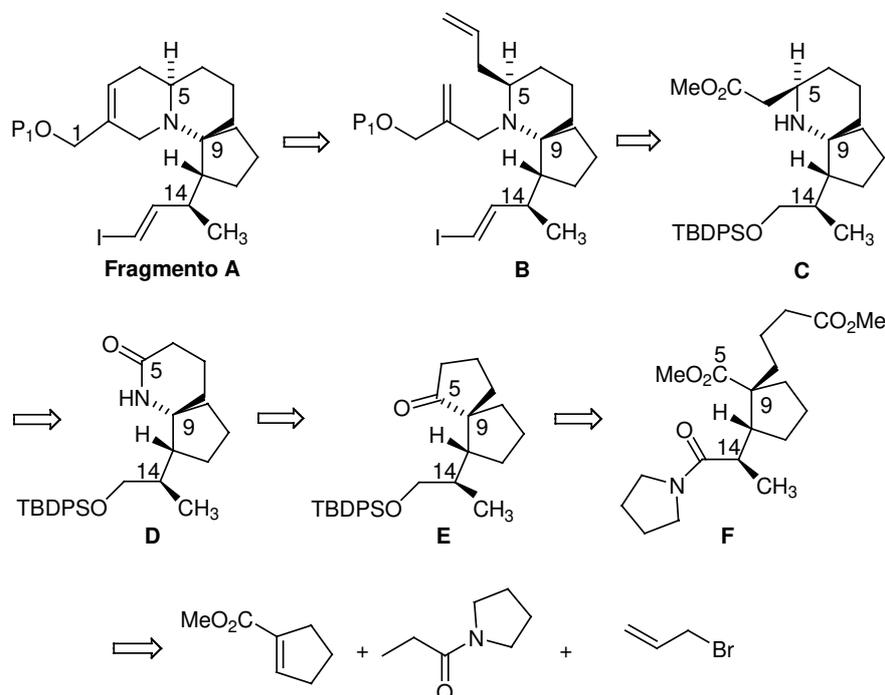
³⁵ Hua, R.; Shimada, S.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1236.

³⁶ Para uma revisão sobre RCM ver: Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.

³⁷ Randall, M. L.; Snapper, M. L. *The Strem Chemiker* **1998**, *18*, 1.

³⁸ Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843.

A obtenção do fragmento C está prevista através da reação de Eschenmoser entre a tiolactama correspondente ao fragmento D e α -bromoacetato de metila.³⁹



Esquema 39: Análise retrossintética para o fragmento A.

O fragmento D deverá ser obtido através de rearranjo de Beckmann sobre o fragmento E, de forma análoga ao descrito por E. J. Corey e colaboradores na síntese da peridro-histronicotoxina.⁴⁰ A preparação do fragmento E está baseada em condensação de Dieckmann do fragmento F, em analogia aos resultados de E. J. Corey e colaboradores.⁴¹

Finalmente, o fragmento F deverá ser obtido através da metodologia da reação de Michael estereosseletiva entre enolatos de lítio de amidas e sistemas cíclicos α,β -insaturados descrita por C. H. Heathcock e colaboradores e para a qual a versão assimétrica encontra-se descrita.⁴²

³⁹ Para uma revisão sobre a reação de Eschenmoser, ver: Shiosaki, K. in "Comprehensive Organic Synthesis", Trost, B. M., Fleming, I, Eds., Pergamon Press, 1991, vol. 2, pag. 865.

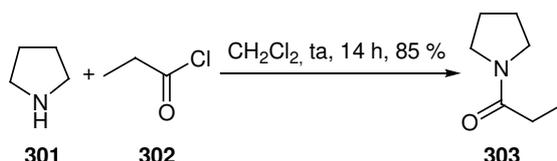
⁴⁰ Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430.

⁴¹ a) Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4343. b) Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294.

⁴² Oare D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227. Para a versão assimétrica, ver: Heathcock, C. H et al *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2566.

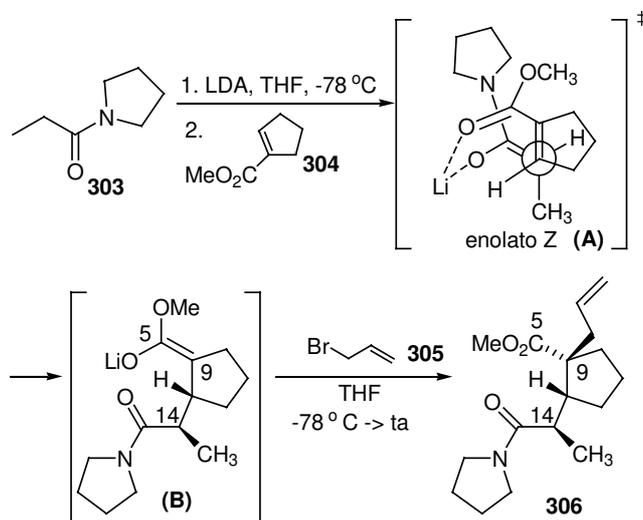
3.2- Síntese estereosseletiva do fragmento F

Para dar início a síntese estereosseletiva do fragmento F, a propanamida **303** foi preparada de maneira usual a partir de pirrolidina **301** e cloreto de propionila **302** em 85 % de rendimento (**Esquema 40**).⁴³



Esquema 40: Preparação da propanamida 301.

Uma vez obtida a amida **303**, foram iniciados os testes para adição de Michael (**Esquema 41**).⁴⁴ Desta forma o enolato de lítio da amida **303** foi adicionado ao acceptor de Michael **304**, sendo o enolato de lítio intermediário **B** interceptado com o brometo de alila **305** para fornecer o éster **306** em 51 % de rendimento. A explicação para seletividade observada baseia-se na participação de um arranjo quelado de oito membros envolvendo o cátion de lítio e os átomos de oxigênio do enolato de configuração *Z* e do acceptor de Michael **304**.



Esquema 41. Reação de Michael diastereosseletiva.

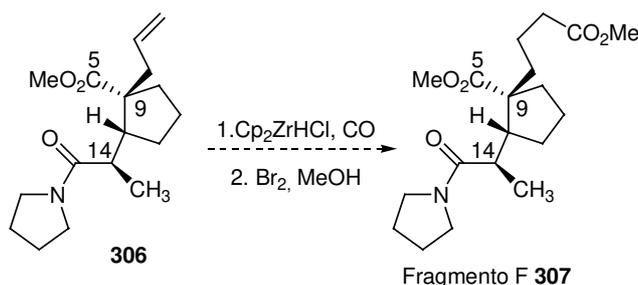
A caracterização do éster **306** foi realizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e de Espectrometria de Massas. A análise de IV pode

⁴³ Oare, D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132.

⁴⁴ Heathcock, C. H.; Stafford, J. A.; Clark, D. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2575.

comprovar a presença dos estiramentos das carboxilas do éster e da amida em 1724 cm^{-1} e 1639 cm^{-1} , respectivamente. As presenças das carboxilas foram também confirmadas pelos dados de RMN de ^{13}C onde os carbonos das mesmas apresentaram deslocamentos químicos iguais a $174,3$ e $176,5$ ppm. O duplo dubleto em $\delta 1,01$ ppm (3H, dd, $J = 7,0$ e $1,5$ Hz) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14, além disso, o hidrogênio ligado ao C-14 foi atribuído com deslocamento químico de $2,48$ ppm (1H, dq, $J = 9,0$ e $7,0$ Hz).

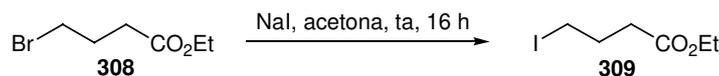
Na sequência sintética proposta, a próxima etapa seria a conversão do éster **306** no éster **307** a qual deveria ser alcançada através de metalação-carbonilação da olefina terminal (**Esquema 42**). Inicialmente, a utilização do reagente de Schwartz estava prevista⁴⁵, contudo resolveu-se investigar inicialmente a utilização de um 4-halobutirato de metila com o eletrófilo na interceptação do enolato de lítio intermediário **B** (**Esquema 41**), o que pouparia uma etapa na preparação de diéster **307**.



Esquema 42: Preparação do fragmento F proposta inicialmente.

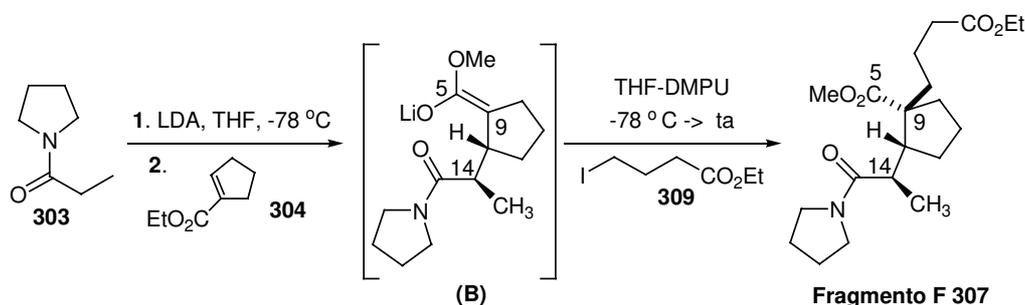
A adição de Michael foi testada empregando enolato de lítio da propanamida **303**, o 1-ciclopenten-1-carboxilato de metila **304** e interceptando o enolato de lítio intermediário **B** (**Esquema 41**) com o 4-bromo-butirato de metila **308**, disponível comercialmente. Em nenhum dos testes realizados encontrou-se indícios da formação do diéster **307**. Desta forma, decidiu-se testar o 4-iodo-butirato de etila **309** como eletrófilo, preparado a partir do 4-bromo-butirato de metila **308**, empregando-se iodeto de sódio em acetona anidra para fornecer o éster **309** em 80 % de rendimento (**Esquema 43**).

⁴⁵ a) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 228. b) *ibid* **1976**, *98*, 262. c) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.



Esquema 43: Preparação do 4-iodo-butirato de etila.

De posse do 4-iodo-butirato de etila **309**, realizamos a adição de Michael do enolato de lítio da amida **303** e o do aceptor de Michael **304**, interceptando, agora, o ânion do intermediário **B** com o eletrófilo **309**. Inicialmente, a reação foi feita sem a presença de co-solvente (DMPU) e verificamos evidências, através de cromatografia gasosa, de que o produto havia sido formado. Nas reações seguintes empregamos DMPU e verificamos a formação do diéster **307** em 68 % de rendimento (**Esquema 44**).

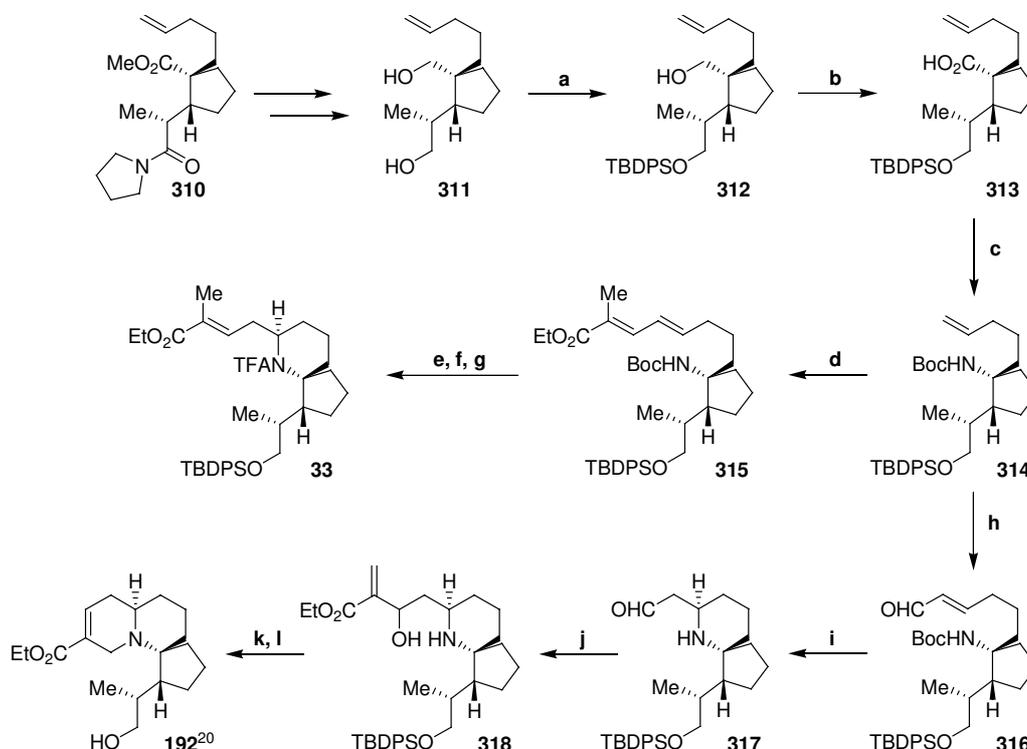


Esquema 44: Preparação do fragmento F.

A caracterização do diéster **307** foi realizada através de métodos espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) e por espectrometria de massas. A fórmula molecular foi confirmada pela EMAR (IE) como sendo $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ ($m/z = 369,2357$, calculado $369,2358$). Os estiramentos $\text{C}=\text{O}$ das carboxilas do éster e da amida foram evidenciados como sendo de 1728 cm^{-1} e 1639 cm^{-1} , respectivamente. As presenças das carboxilas foram também confirmadas pelos dados de RMN de ^{13}C onde os carbonos das mesmas apresentaram deslocamentos químicos iguais a 173,5; 174,6; e 176,7 ppm. O dubleto em δ 1,01 ppm (3H, d, $J = 7,0$ Hz) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. O hidrogênio ligado ao C-14 foi atribuído com deslocamento químico de 2,48 ppm (1H, dq, $J = 9,2$ e $7,0$ Hz). Já o hidrogênio ligado ao centro estereogênico C-13 foi atribuído como duplo duplo dubleto em δ 2,34 ppm (1H, ddd, $J = 12,0$; $9,2$; $7,3$ Hz).

S. F. Martin e co-autores³¹ comunicaram em 2005 a síntese dos compostos **33** e **192**²⁰, intermediários-chave na síntese do ácido pináico e haliclorina respectivamente. A

metodologia empregada para construir os três centros estereogênicos contínuos, C-9, C-13 e C-14, foi a mesma que o nosso grupo de pesquisa relatou²⁹, ♦ (**Esquema 45**).



(a) TBDPSCI, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 87 %; (b) Reagente de Jones, 65 %; (c) DPPA, Et₃N, benzeno, então *t*-BuOH, TMSCl, 78 %; (d) EtO₂CCH=CH-CH=CH-Me, catalisador de Grubbs de 2^a geração 10 mol %, CH₂Cl₂, r.d.=10:1; (e) TFA, CH₂Cl₂; (f) DBU, CH₂Cl₂, 34 % três etapas; (g) ATFA, *i*-Pr₂NEt, ClCH₂CH₂Cl, 86 %; (h) OHCCH=CH-Me, catalisador de Grubbs de 2^a geração 10 mol %, CH₂Cl₂, r.d.≥20:1, 89 %; (i) TFA, CH₂Cl₂, t.a. então K₂CO₃ (aq), r.d.≥20:1, 80 %; (j) propargilato de etila, NMO, DIBALH, THF, r.d. = 2:1; (k) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 40 % duas etapas; (l) Et₃N.HF, Et₃N, MeCN, 91 %.

Esquema 45: Síntese formal do ácido pináico e da haliclorina realizada por S. F. Martin e co-autores.³¹

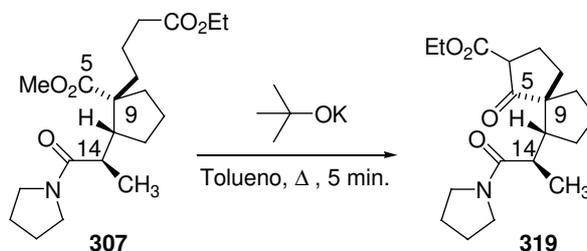
O éster **310**, preparado através de uma reação de Michael estereosseletiva, foi convertido no ácido **313**. O ácido **313**, similarmente aos estudos realizados por H. Arimoto e D. Uemura⁷, foi submetido ao rearranjo de Curtius para gerar a olefina **314**. A olefina **314** formada, em seguida, serviu de substrato para as reações de metátese de olefinas cruzada que forneceram os intermediários **315** e **316**.

♦ Intrigantemente o professor S. F. Martin em 2003 participou do 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10), onde, na ocasião, foi apresentada a nossa abordagem sintética na forma de pôster. Ele, cordialmente, revelou estar trabalhando na síntese das mesmas moléculas e que sua estratégia era divergente da nossa. Para nossa surpresa, o grupo do professor S. F. Martin relatou em 2005, ano em que foram publicados nossos resultados preliminares, estratégia muito semelhante a nossa também no periódico *Organic Letters*.

O dieno **315** após algumas modificações forneceu o piperidina espirocíclica **33**, intermediário obtido por S. J. Danishefsky na síntese do ácido pináico. O aldeído **316** foi submetido a reação de desproteção do grupo Boc seguida da ciclização via aza-Michael. O aldeído **317** formado foi convertido no aduto do tipo Morita –Baylis-Hillman **318** através de uma reação de vinilaluminação. A unidade espiroquinolizidínica da haliclorina (**1**) foi gerada, em analogia com os estudos de D. L. J. Clive e colaboradores²⁸, a partir da acetilação do álcool **318** e subsequente reação de S_n2'.

3.3- Preparação do fragmento E

Uma vez alcançada a preparação do fragmento F, a condensação de Dieckmann⁴⁶ seguida de hidrólise/descarboxilação foi o próximo objeto de estudo. Assim, o β -cetoéster **319** foi preparado a partir do fragmento F, empregando *t*-butóxido de potássio em tolueno⁴⁷ (**Esquema 46**). O *t*-butóxido de potássio utilizado deve ser recém sublimado, pois do contrário a condensação Dieckmann não ocorre, mas observa-se apenas a hidrólise do diéster **307** em razão da presença do hidróxido de potássio contaminante.



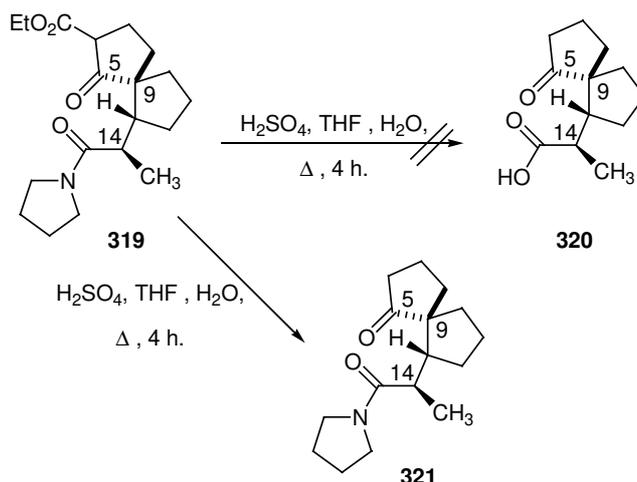
Esquema 46: Preparação da β -cetoéster 319.

A formação do intermediário **319** foi evidenciada por CG/MS e por IV. O espectro de IV do β -cetoéster **319** mostrou os seguintes estiramentos característicos: 1743, 1720 e 1631 cm⁻¹. Por análise de CG/EM observou-se que o β -cetoéster **319** descarboxilava na coluna, fornecendo como fragmento o íon molecular m/z = 263 característico do produto de hidrólise/descarboxilação.

⁴⁶ Para uma revisão sobre a condensação de Dieckmann, ver: Schaefer J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. React.* **1967**, *15*, 1.

⁴⁷ Wada, A.; Sakai, M.; Kinumi, T.; Tsujimoto, K.; Yamauchi, M.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6922.

A próxima etapa consistiu na hidrólise seguida de descarboxilação do β -cetoéster **319**, utilizando ácido sulfúrico, água e THF⁴⁸. Na estratégia sintética inicial foi proposto que o ácido **320** já seria obtido na etapa de hidrólise/d Descarboxilação do intermediário **319** (**Esquema 47**), contudo ao se empregar as condições anteriormente mencionadas não se obteve o produto de hidrólise da amida (ácido **320**) e sim a ceto-amida **321** em 61 % de rendimento a partir do diéster **307** (**Esquema 47**).



Esquema 47: Preparação da cetona 321.

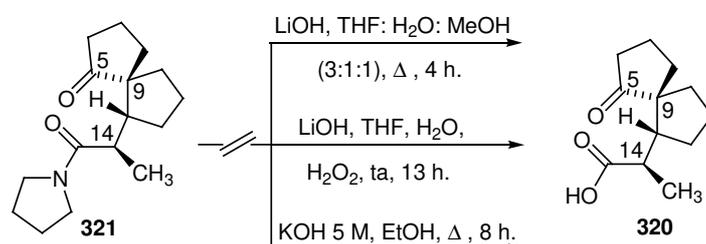
A cetona **321** foi caracterizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e de Espectrometria de Massas de Alta Resolução. Os carbonos carboxílico e carbonílico foram assinalados com os seguintes deslocamentos químicos: 174,7 e 225,4 ppm, respectivamente. Por análise de espectrometria de massas encontrou-se $m/z = 263,1832$, onde m/z calculado para C₁₆H₂₅NO₂ é 263,1885. Além disso, o dubleto em δ 1,04 ppm (3H, d, $J = 7,0$ Hz) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. O hidrogênio ligado ao C-14 foi atribuído com deslocamento químico de 2,75 ppm (1H, dq, $J = 10,6$ e 7,0 Hz).

Na sequência sintética, a próxima etapa seria a hidrólise da amida **321** que não ocorreu nas condições empregadas na hidrólise/d Descarboxilação do β -cetoéster **319** (utilizando ácido sulfúrico, água e THF). Inicialmente foram empregadas as condições descritas por K. C. Nicolaou e colaboradores,⁴⁹ utilizando LiOH, THF:H₂O:MeOH

⁴⁸ Corey, E. J.; Petrzilka, Ueda, Y. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294.

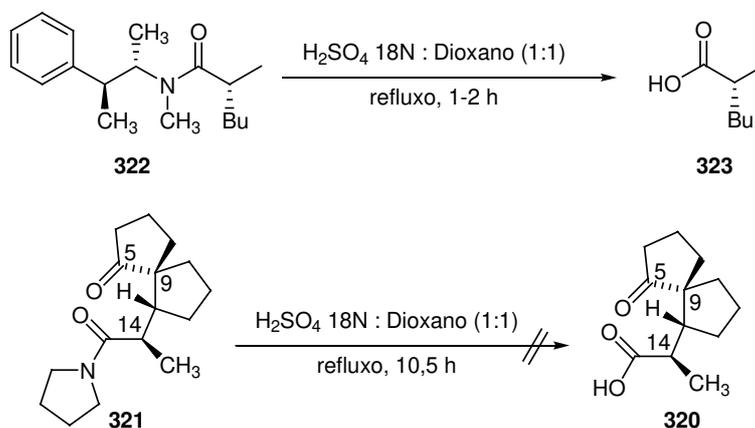
⁴⁹ Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, 318.

(3:1:1), contudo não foi observada a formação do ácido **320** (**Esquema 48**). A segunda estratégia empregada para promover a hidrólise da amida **321** foi a metodologia utilizada por R. Amoroso e co-autores⁵⁰ (LiOH, THF, H₂O e H₂O₂) e da mesma forma que no método anterior não foi verificado o produto de hidrólise. Por fim, foram testadas as condições descritas por C. H. Heathcock e colaboradores¹⁵, onde se utilizou NaOH 5 M, EtOH e aquecimento por oito horas, e mais uma vez não foi detectado o ácido **320**, verificando-se por CG, em uma pequena extensão, a epimerização de C-14 do composto **321**.



Esquema 48: Tentativas de hidrólise da amida **321**.

Baseados nos resultados de A. G. Meyers e colaboradores⁵¹ (**Esquema 49**) foram empregadas as mesmas condições de hidrólise da amida **322** para amida **321**, contudo após 10,5 horas de refluxo não foi observada a formação do ácido **320**.

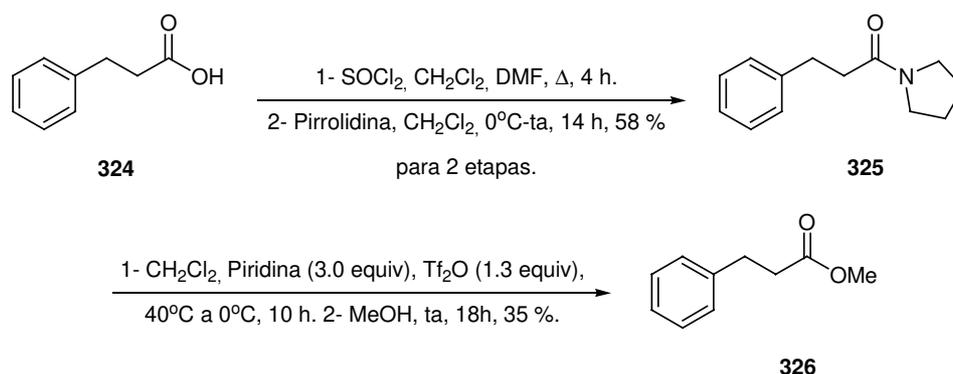


Esquema 49: Tentativa de hidrólise da amida **321** empregando as condições descritas por A. G. Meyers e colaboradores.⁵¹

⁵⁰ Amoroso, R.; Cardillo, G.; Sabatino, P.; Tomasini, C.; There, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5615.

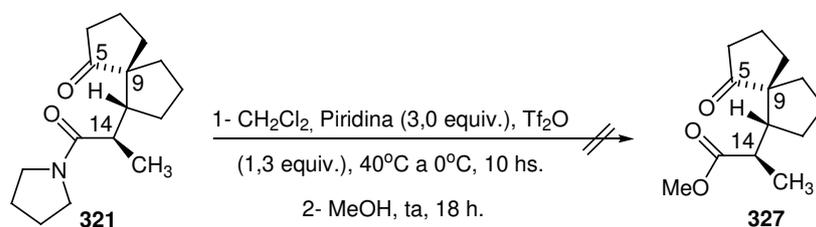
⁵¹ Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

A próxima abordagem testada para clivagem da ligação amídica do composto **321** foi o método empregado por A. B. Charette e colaboradores⁵². Para tanto, foi preparada a amida modelo **325**⁵³ e em seguida empregada a metodologia que consiste em converter amidas terciárias em ésteres usando anidrido trifílico e metanol (**Esquema 50**). O éster metílico **326** foi obtido em 35% de rendimento.



Esquema 50: Clivagem da ligação amídica do composto 325 empregando as condições de A. B. Charette e colaboradores.⁵²

A partir deste resultado utilizou-se a metodologia para o nosso substrato (**Esquema 51**). Contudo ao se submeter a amida **321** as mesmas condições acima descritas não se verificou a formação do éster metílico **327**.



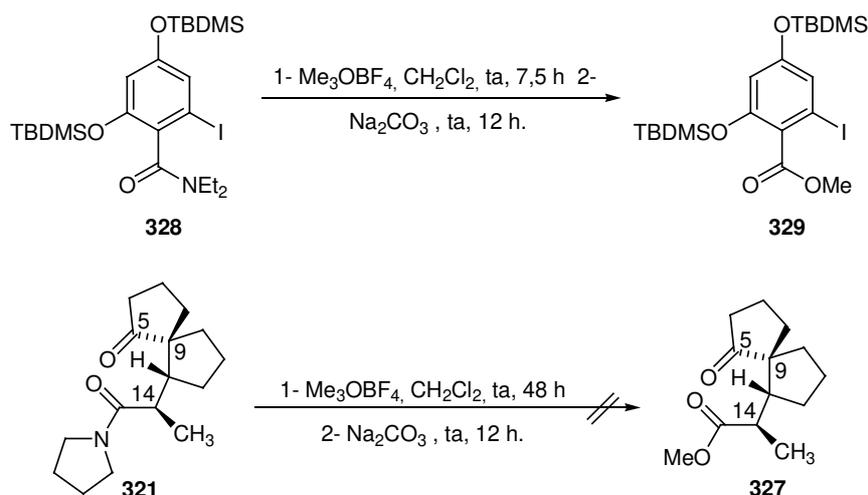
Esquema 51: Tentativa de clivagem da ligação amídica do composto 321 empregando as condições de A. B. Charette e colaboradores.⁵²

Alternativamente, foram empregadas as condições descritas por A. S. Hegedus e co-autores⁵⁴, onde a arilamida **328** foi convertida, brandamente, ao éster metílico **329** usando tetrafluorborato de trimetiloxônio (**Esquema 52**). Da mesma forma que no método anterior, não observamos a formação do éster metílico **327**.

⁵² Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.

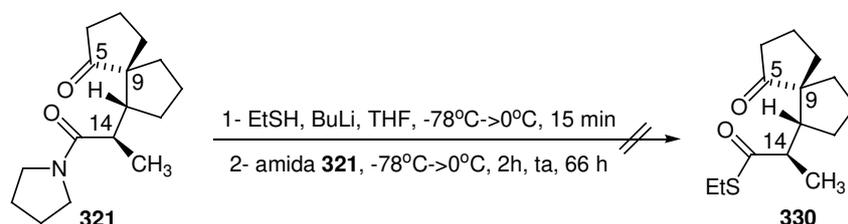
⁵³ Gutierrez-Garcia, V. M.; Reyes-Rangel, G.; Munoz-Muniz, O.; Juaristi, E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 652.

⁵⁴ Kalivretenos, A; Stille, J. K.; Hegedus, A. S. *J. Org Chem.* **1991**, *56*, 2883.



Esquema 52: Tentativa de clivagem da ligação amídica do composto **321** empregando as condições de A. S. Hegedus e co-autores para **328**.⁵⁴

Seguindo nas tentativas de clivar a ligação amídica, imaginouse converter a amida **321** no tioéster **330** empregando etanotiol, BuLi, THF⁵⁵. Após 2 h 0°C e 66 h a temperatura ambiente, não foi detectada a formação do tioéster correspondente (**Esquema 53**).



Esquema 53: Tentativa de clivagem da ligação amídica do composto **321** empregando as condições de D. A. Evans e co-autores.⁵⁵

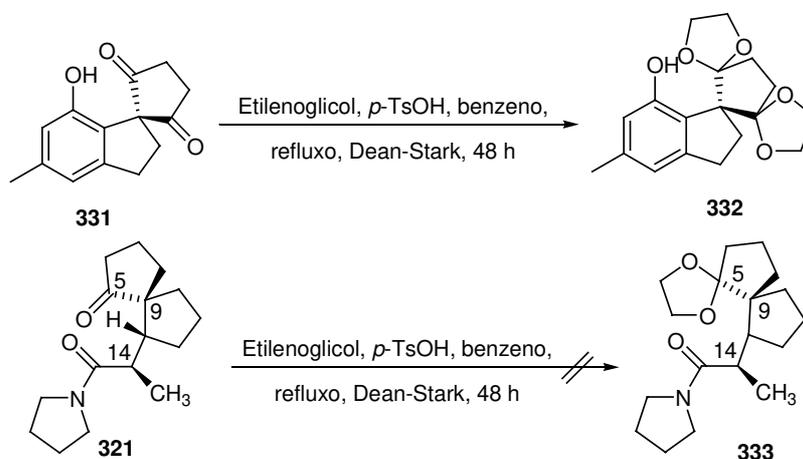
Tendo falhado as tentativas de clivagem da ligação amídica em condições básicas e ácidas, decidiu-se proteger a cetona **321** para tentar clivar a amida empregando condições redutivas (LiPyrrBH₃⁵⁶ ou LiHBEt₃⁵⁷) visando à preparação do fragmento E. Baseados nos resultados de R. D. Bach e colaboradores⁵⁸, onde uma bis-cetona neopentílica **331** é protegida com etilenoglicol (**Esquema 54**), realizou-se a

⁵⁵ Evans, D. A.; Wu, L. D.; Wiener, J. J. M.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6411.

⁵⁶ Fisher, G. B.; Fuller, J. C.; Harrison, J.; Goralshi, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1091.

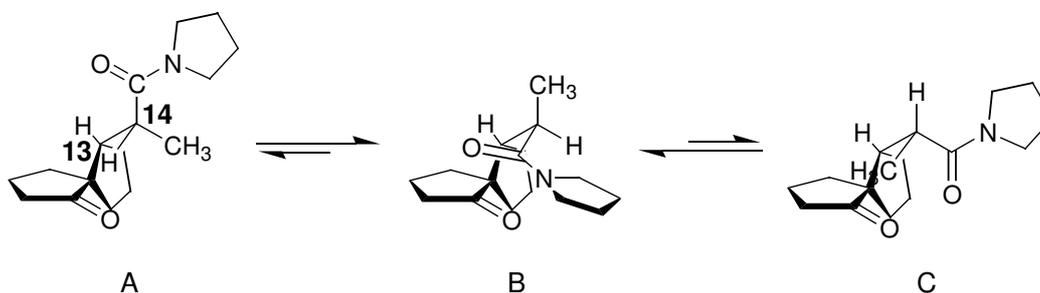
⁵⁷ a) Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1. b) Tanaka, H.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4417.

tentativa de proteção da cetona na forma do cetal **333**. No entanto, o mesmo não foi formado mesmo após 48 h de refluxo.



Esquema 54: Tentativa de proteção da cetona 321.

Os resultados negativos na tentativa de hidrólise ácida e básica da amida **321** levantaram questionamento quanto as possíveis causas desta ausência de reatividade. Uma análise preliminar, por meio de modelos moleculares das possíveis conformações que **321** poderia adotar limitou a três estruturas **A B e C** (Esquema 55). Estas apresentam uma notável rigidez conferida pelo sistema [4.4.0]-nonaespírobicíclico e diferem entre si pelo posicionamento dos grupos Me, amida e H ligados em C-14 com relação ao hidrogênio de C-13. A conformação **C** é aparentemente a menos favorável dentre as três, já que esta coloca a metila voltada para a carbonila cetônica. Isso eleva o grau de interação estérea entre estes grupos e, promovendo a sua desestabilização se comparada às demais.



Esquema 55: Conformações possíveis que 321 poderia adotar.

⁵⁸ Wendt, J. A.; Gauvreau, P. J.; Bach, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9921.

Sem maiores argumentos para avaliar qual das duas estruturas restantes é a mais estável, resolveu-se lançar mão de cálculos teóricos para verificar a diferença de energia entre estas espécies⁵⁹. Ambas tiveram suas estruturas otimizadas por método *ab initio* do tipo B3LYP com funções de base do tipo 6-31G(d,p) contidos no pacote Gaussian 98⁶⁰. Ambas estruturas obtidas foram submetidas a cálculos de frequência para a correção de níveis vibracionais sem, contudo, ser feita a correção de solvente.

Como resultado, foi observada uma estabilização na ordem de 8,0 kcal.mol⁻¹ em favor da conformação **B**, caracterizada pelo emparelhamento entre os sistemas π da cetona e da amida. Esta maior estabilidade de **B** também é sugerida pelo valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios ligados a C-14 e C-13, $J^{1,3}=10,6$ Hz no espectro de RMN de ¹H de **321**. Segundo a curva de Karplus⁶¹, que relaciona o ângulo formado entre hidrogênios vicinais e a constante de acoplamento $J^{1,3}_{H,H}$, este valor de constante é atribuído a hidrogênios que formam entre si ângulos próximos a 0° e 180° (**Figura 3**). Dentre as 2 conformações consideradas, o confôrmero **B** apresenta ângulo próximo a 180°, corroborando, desta maneira, com os resultados obtidos por cálculos teóricos em seu favor.

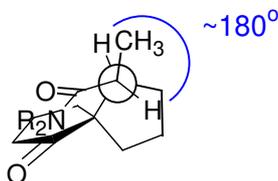


Figura 3: Conformação da amida 321.

⁵⁹ Os cálculos foram gentilmente realizados pelo aluno de doutorado Angelo H. L. Machado orientado do professor Carlos Roque D. Correia – LASSOB(UNICAMP) em um microcomputador Pentium IV – 2,4GHz com .256 Mb de memória DDR HD 40GHz com plataforma UNIX - FreeBSD.

⁶⁰ Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.

⁶¹ a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11; b) Karplus, M. *J. Am Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.

Esta conformação apresenta problemas estéreos para a aproximação de nucleófilos ao carbono carbonílico da amida, visto que a face *Re* encontra-se impedida pela carbonila cetônica e a face *Si* pela metila de C-14 (**Figura 4**).

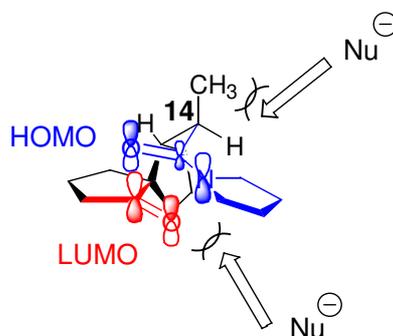
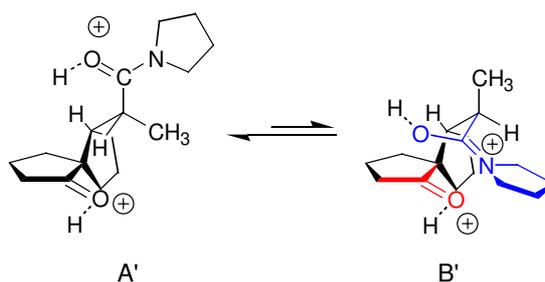


Figura 4: Restrições estéreas à aproximação do nucleófilo.

A análise da contribuição dos orbitais atômicos na energia dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO de **B** apresenta outro potencial empecilho para um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da amida. Uma maior contribuição dos átomos da carbonila da amida e seu nitrogênio para o HOMO de **B** e uma maior contribuição dos átomos da carbonila da cetona para o seu LUMO foram evidenciadas por esta análise. Tendo em vista que ataques nucleofílicos se dão no LUMO das moléculas, isto sugere que um ataque nucleofílico à carbonila amídica (HOMO de **B**) por parte do ânion OH^- , necessário para a sua hidrólise básica, deve ser pouco provável do ponto de vista orbitalar. O mesmo pode ser estendido para a tentativa de formação do tioéster **330**.

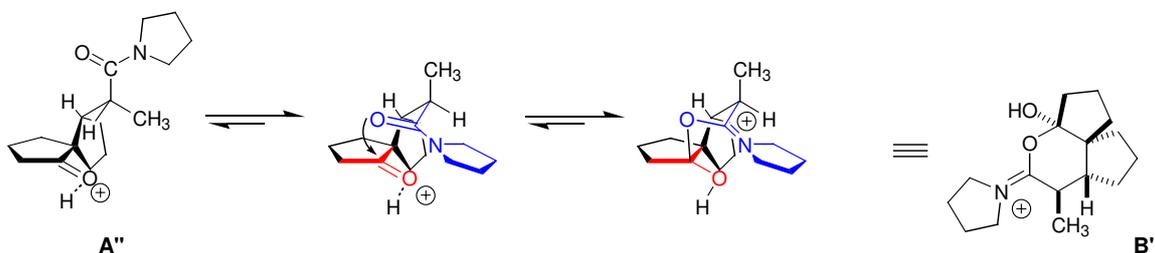
A presença do HOMO e do LUMO respectivamente na amida e na cetona sugere que esta maior estabilização de **B** com relação a **A** seja função de uma interação favorável $\pi_{\text{cetona}}-\pi_{\text{amida}}^*$ ou HOMO e LUMO de **B**.

Já para a hidrólise ácida, foram otimizadas as estruturas **A'** e **B'**, onde ambas apresentam tanto a cetona quanto a amida protonadas. Como resultado foi evidenciada uma estabilização de $0,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em favor de **A'**, provavelmente em função de repulsão eletrostática entre as cargas positivas residentes no oxigênio da cetona e no nitrogênio da amida (**Esquema 56**).



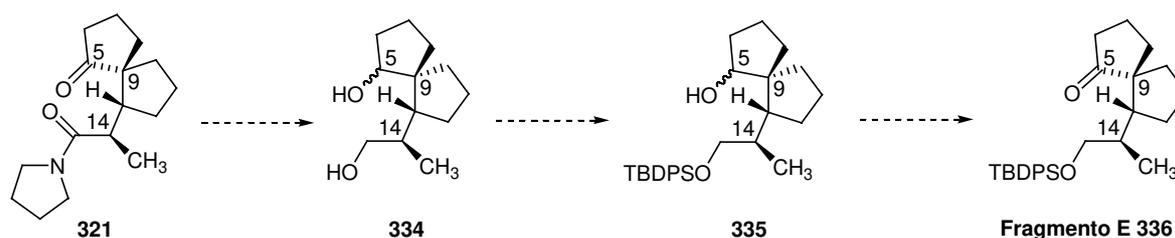
Esquema 56: Estruturas otimizadas para hidrólise ácida (A' e B').

Assumindo-se então a possibilidade de que a protonação se desse primeiramente no oxigênio cetônico e partimos para a otimização das estruturas **A''** e **B''** (**Esquema 57**). Para nossa surpresa, observamos uma estabilização de 31,6 kcal.mol⁻¹ em favor de **B''**. Esta se mostrou como um caso limite em função da formação de uma ligação entre o oxigênio da amida e o carbono da cetona, demonstrando, desta maneira, uma interação favorável entre esses grupos mesmo em meio ácido. Esta interação, potencialmente de caráter tanto eletrostático quanto estéreo-eletrônico, favorece a conformação que emparelha cetona e amida e impede a aproximação de um nucleófilo como H₂O por ambas as faces da amida.



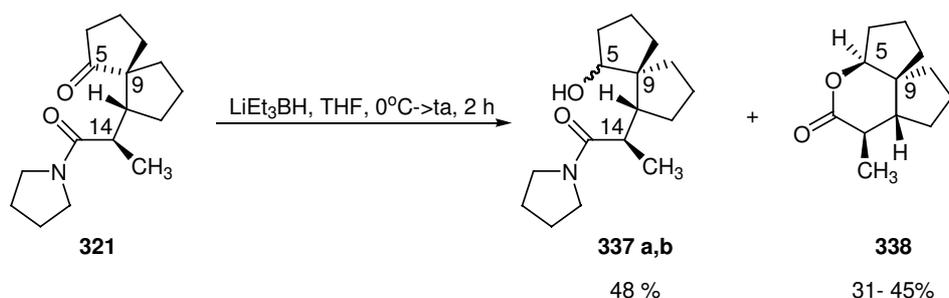
Esquema 57: Estruturas otimizadas para protonação do oxigênio cetônico (A'' e B'').

Como nenhum dos métodos de clivagem ácida ou básica da amida **321** foram bem sucedidos e não foi possível proteger a cetona neopentílica do composto **321** visualizou-se que o fragmento E poderia ser alcançado através da redução dos grupos carbonílico da cetona e carboxílico da amida fornecendo o diol **334**. Este, por sua vez, poderia ter sua hidroxila primária protegida seletivamente e, após a oxidação do álcool secundário, seria obtido o fragmento E **336** em questão (**Esquema 58**).



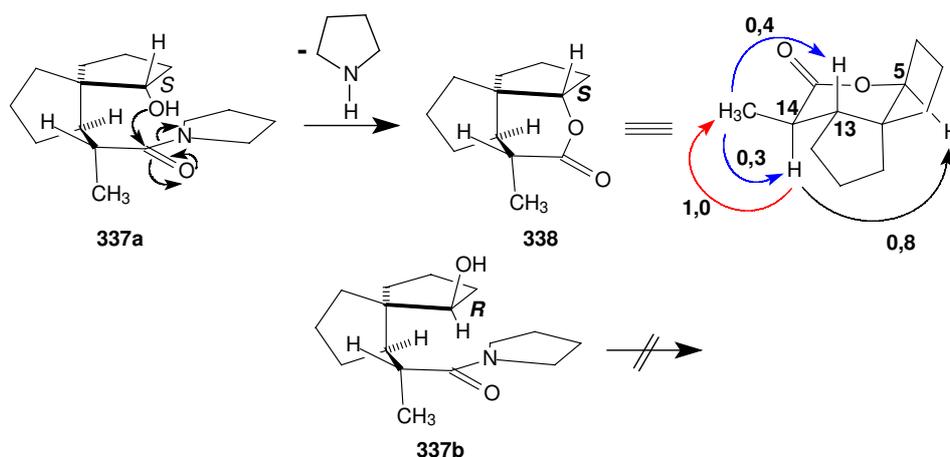
Esquema 58: Preparação do fragmento E via redução da cetona e da amida 321.

A redução da amida **321** foi explorada inicialmente com LiHBEt_3 , onde se observou que a amida não sofreu redução e o produto desejado (diol **334**) não foi formado (**Esquema 59**). Os produtos obtidos após isolamento da reação (tratamento com solução saturada de NH_4Cl , seguida pela adição NaOH 1M) foram uma mistura de diastereoisômeros **337** e a lactona **338**.



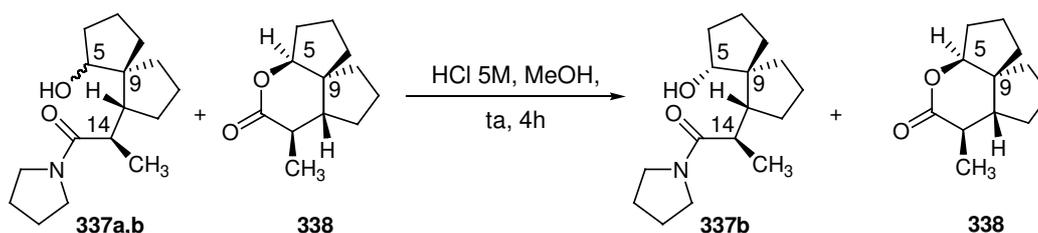
Esquema 59: Obtenção da Lactona 338.

A lactona **338** foi formada através da ciclização intramolecular do amido álcool **337a** (**Esquema 60**) em rendimento de 31-45%. A mistura de diastereoisômeros (**337a/337b**) mostrou-se inseparável por cromatografia em coluna (48 % de rendimento), contudo com uma maior proporção de **337a**. Esta proporção varia com o tempo, uma vez que pela análise por cromatografia gasosa é possível observar a formação de **338**. Ao se deixar esta mistura por alguns dias sobre a bancada, ocorre a formação da lactona **338** e um conseqüente acréscimo na proporção de **337b**. Cabe salientar que na estrutura de **337b** há uma ausência de geometria para o ataque do átomo de oxigênio da hidroxila à carbonila da amida e concomitante formação do diastereoisômero de **338**. Isto nos deu o primeiro indicativo a respeito da estereoquímica da lactona **338**.



Esquema 60: Obtenção da Lactona 338.

O bruto da reação de redução da cetona **321** foi tratado com HCl 5M em MeOH elevando o rendimento da formação da lactona para 67 % e 22 % do amido-álcool **337b**. Não foi evidenciada a presença do outro diastereoisômero (o amido-álcool **337a** que fornece a lactona **338**) através de RMN de ^1H . (Esquema 61).



Esquema 61: Formação da Lactona 338 a partir de 337a.

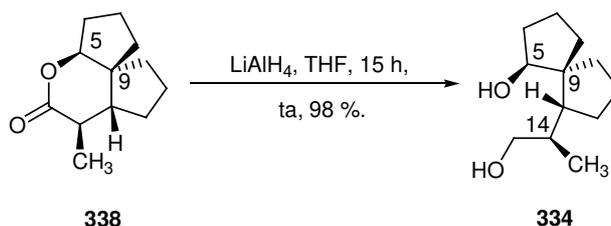
A caracterização da lactona **338** foi realizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e de Espectrometria de Massas e experimentos de diferença de nOe (Efeito Nuclear Overhauser).

O carbono carboxílico foi assinalado com deslocamento químico 176,8 ppm. Por análise de espectrometria de massas de alta resolução encontrou-se m/z 194,13897, onde o m/z calculado é 194,13068 para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Além disso, o dubleto em δ 1,19 (3H, d, $J=7,0$ Hz) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. O hidrogênio ligado ao C-5 foi atribuído com deslocamento químico de 4,33 ppm (1H, d, $J=4,6$ Hz).

A estereoquímica relativa da lactona formada pode ser estabelecida através dos experimentos de Efeito Nuclear Overhauser. Ao irradiar o hidrogênio ligado ao C-14 observou-se um incremento de 0,8 % no hidrogênio ligado a C-5 (carbinólico) e de 1,0 % na metila ligada em C-14. Já ao irradiar a metila ligada ao C-14 observou-se um

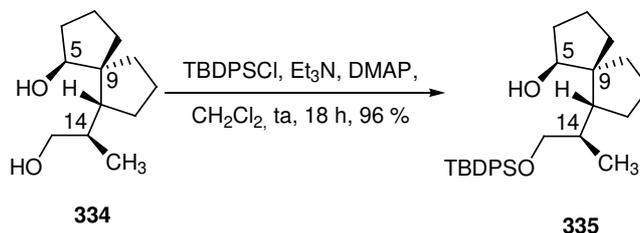
incremento de 0,4 % no hidrogênio ligado ao C-13. Estes dados de nOe nos levaram a concluir que a lactona formada é a apresentada no esquema 60. Desta maneira, podemos comprovar ainda a relação dos centros C-14 e C-13 que foram formados na reação de Michael estereosseletiva.

A próxima etapa consistiu na redução da lactona **338**. Para tanto se utilizou LiAlH_4 ⁶² como redutor e o diol **334** foi obtido em 98 % de rendimento (**Esquema 62**). A caracterização do diol **334** foi realizada através de métodos espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) e por espectrometria de massas. A fórmula molecular foi confirmada pela EMAR (ES) como sendo $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($m/z = 199,1744$; calculado 199.1698). O estiramento O-H das hidroxilas foi evidenciado como sendo de 3360 cm^{-1} . O dubleto em $\delta 0,86$ (3H, d, $J = 6,6\text{ Hz}$) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. Aos hidrogênios ligados ao C-15 foram atribuídos os deslocamentos químicos de 3,32 (1H, dd $J = 10,2$ e $8,4\text{ Hz}$) e 3,50 ppm (1H, dd, $J = 10,2$ e $4,6\text{ Hz}$). Além disso, o hidrogênio carbinólico C-5 foi atribuído com deslocamento químico de 4,03 ppm (1H, d, $J = 3,7\text{ Hz}$).



Esquema 62: Preparação do diol 334.

Na seqüência sintética, o álcool primário foi protegido seletivamente empregando TBDPSCI, DMAP, Et_3N ⁶³ para fornecer o éter de silício **335** em 96 % de rendimento (**Esquema 63**).



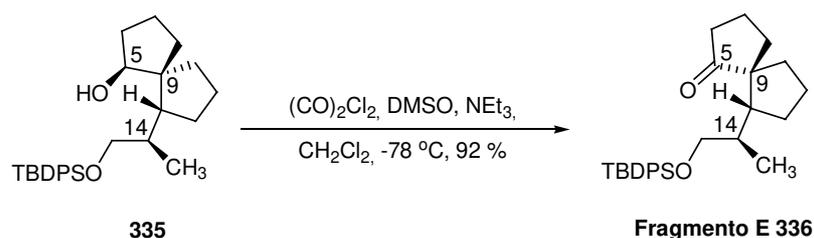
Esquema 63: Proteção seletiva do álcool primário 334.

O éter de silício **335** foi caracterizado através de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e de Espectrometria de Massas. A fórmula molecular foi confirmada

⁶² Heathcock, C. H.; Kath, J. H.; Ruggeri, R. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1120.

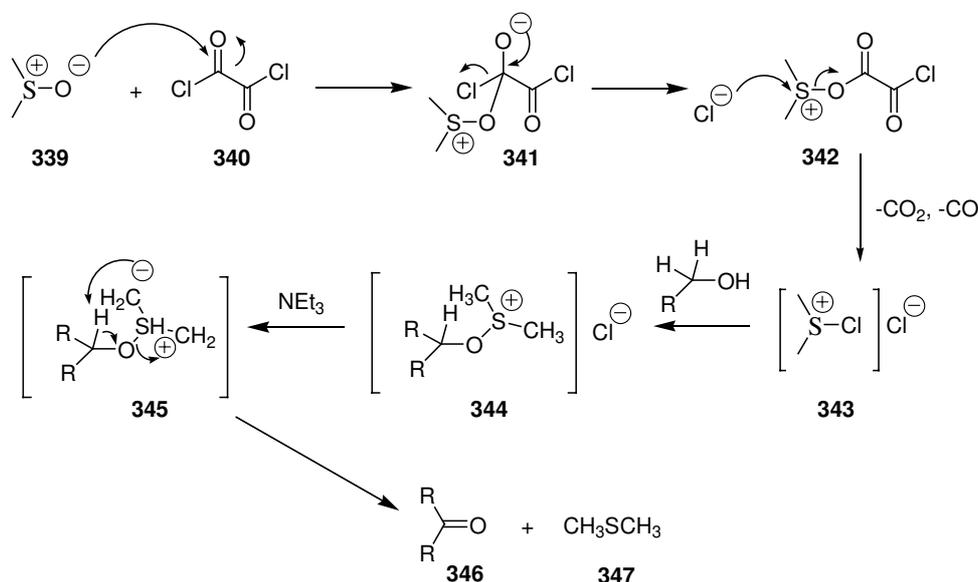
pela EMAR (ES) como sendo $C_{28}H_{41}O_2Si$ $[M + H]^+$ ($m/z = 437,2855$; calculado 437,2876). Os hidrogênios ligados ao C-15 foram atribuídos com deslocamentos químicos de 3,31 (1H, dd $J = 9,8$ e 8,4 Hz) e 3,42 ppm (1H, dd, $J = 9,8$ e 4,6 Hz). Já o hidrogênio carbinólico C-5 foi atribuído com deslocamento químico de 4,01 ppm (1H, d, $J = 2,2$ Hz). Além disso, a presença da *tert*-butila foi confirmada pelo singlete em 1,05 ppm (s, 9H).

A oxidação do álcool secundário **335** foi realizada empregando as condições de Swern⁶⁴ em 92 % de rendimento (**Esquema 64**).



Esquema 64: Preparação do Fragmento E 336 via oxidação de Swern.

O mecanismo da reação de Swern envolve a formação de uma espécie ativada **343** que reage com o álcool gerando o intermediário **344** (**Esquema 65**). A trietilamina adicionada posteriormente abstrai um hidrogênio das metilas ligadas ao átomo de enxofre da espécie **344** formando o intermediário **345**. A espécie **345** dá origem à cetona **346** e dimetilsulfeto (produto de redução do DMSO).



Esquema 65: Mecanismo da oxidação de Swern.

⁶³ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Bernstein, M. A.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1185.

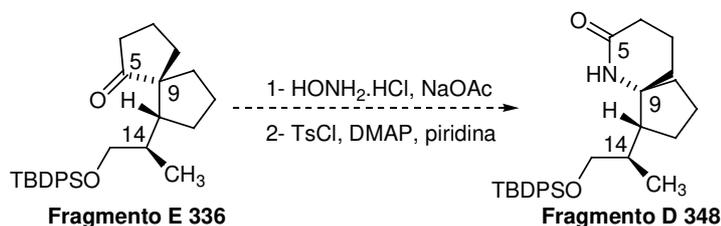
⁶⁴ a) Omura K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.

b) Ireland, R. E. Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.

O fragmento E **336** foi caracterizado através de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e de Espectrometria de Massas. O carbono carbonílico foi assinalado com deslocamento químico de 223,0 ppm por RMN de ^{13}C e por IV com 1728 cm^{-1} . Por análise de espectrometria de massas encontrou-se m/z 435,2759, onde o m/z é calculado 435,2719 para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. Além disso, o simpleto em δ 1,07 (9H, s) confirmou a presença da *tert*-butila do protetor TBDPS. Já os hidrogênios ligados ao C-15 foram atribuídos com deslocamentos químicos de 3,27 (1H, dd $J= 9,8$ e $5,2$ Hz) e 3,41 ppm (1H, dd, $J= 9,8$ e $4,1$ Hz).

3.4- Preparação do fragmento D

Uma vez alcançada a síntese do fragmento E **336**, a preparação do sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclodecano seria realizada empregando-se o rearranjo de Beckmann, também utilizado por E. J. Corey e colaboradores na síntese da peridrohistrionicotoxina^{41, 65} (**Esquema 66**).



Esquema 66: Estratégia de preparação do fragmento D segundo estudos já realizados por E. J. Corey e colaboradores.

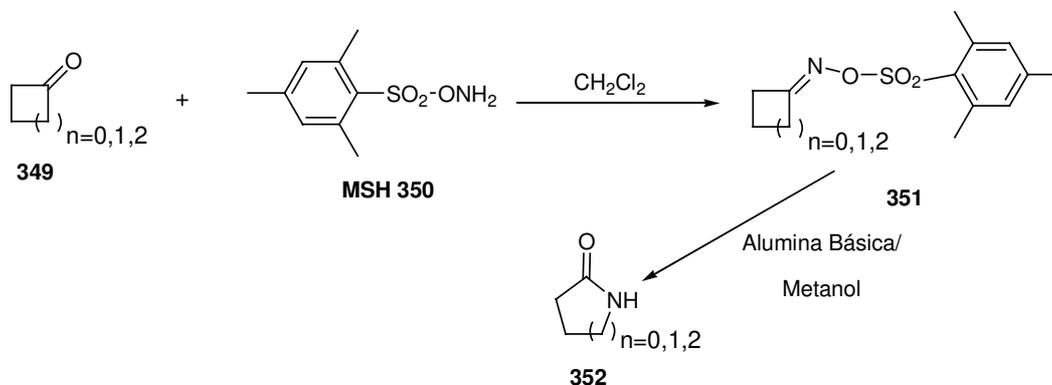
Após uma revisão de trabalhos que envolvem o Rearranjo de Beckmann, foi encontrado o trabalho de Y. Tamura e colaboradores⁶⁶. Nesse trabalho os autores relatam a preparação de *O*-Mesitilenosulfoniloximas **351** (**Esquema 67**) e sua utilização como intermediário em Rearranjo de Beckmann. A metodologia consiste em empregar *O*-Mesitilenosulfonilhidroxilamina **350** (MSH) para fornecer as oximas **351**

⁶⁵ **a)** Para condições experimentais do rearranjo de Beckmann, ver: Waters, R. M.; Wakaayashi, N.; Fields, E. S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1974**, *6*, 53. **b)** Chattopadhyaya, J. B.; Rao, A. V. R. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2899.

c) Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430. **d)** Corey, E. J.; Ueda, Y.; Ruden, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4347.

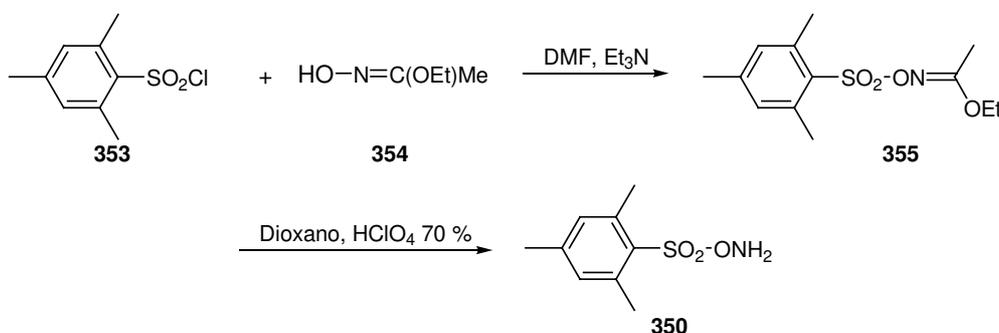
⁶⁶ **a)** Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, *1*. **b)** Tamura, Y.; Fujiwara, H.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1977**, 215.

correspondentes. Os produtos de rearranjo de Beckmann **352** foram obtidos ao eluir as oximas **351** em coluna de alumina básica com metanol.^{66b}



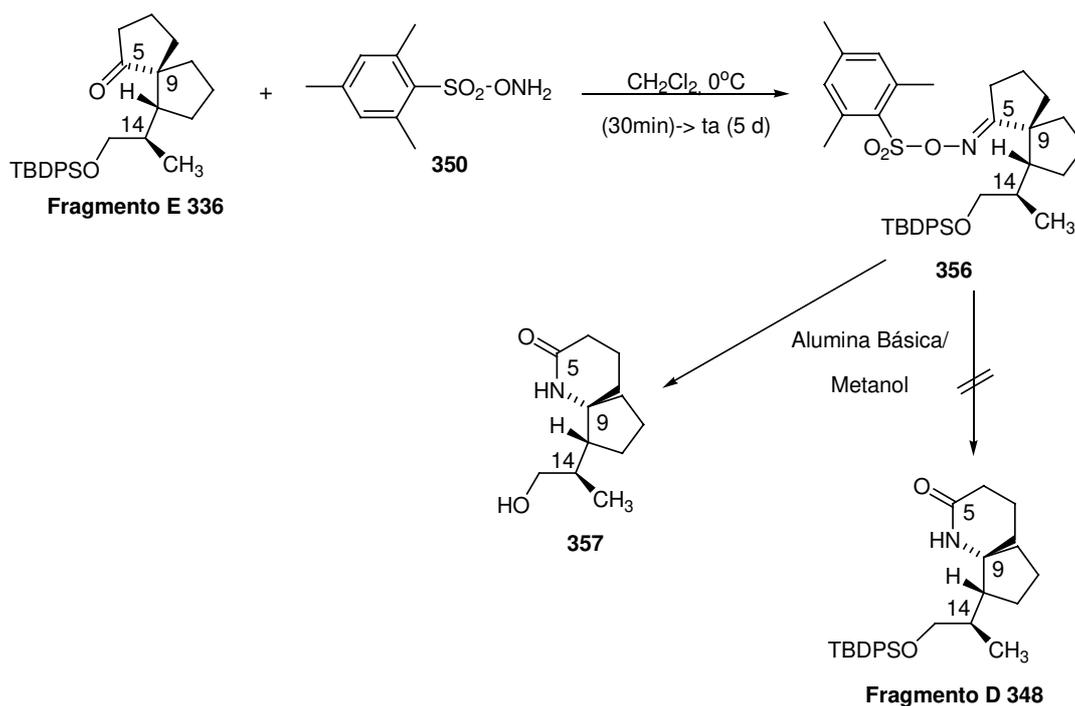
Esquema 67: Metodologia desenvolvida por Y. Tamura e colaboradores para Rearranjo de Beckmann.⁶⁶

Baseados nestes resultados foi empregada esta metodologia na construção do fragmento D **348**. Para tanto, foi preparado, inicialmente, o *O*-mesitilenosulfonilacetohidroxamato de etila **355** (MSHE) a partir de cloreto de mesitilsulfonila **353** e acetohidroxamato de etila **354**. O *O*-mesitilenosulfonilacetohidroxamato de etila **355** (MSHE) foi então convertido na *O*-mesitilenosulfonilhidroxilamina **350** (MSH) através do tratamento com ácido perclórico 70% (**Esquema 68**).^{66a}



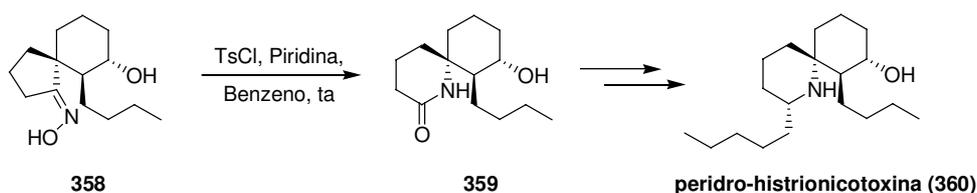
Esquema 68: Preparação da hidroxilamina 350 (MSH).^{66a}

Uma vez obtido a *O*-mesitilenosulfonilhidroxilamina **350** (MSH), este foi empregado na preparação da oxima **356** (**Esquema 69**). O produto obtido ao percolar **356** na coluna de alumina básica foi **357** e não se observou a formação da lactama **348**.

Esquema 69: Preparação da lactama **357**.

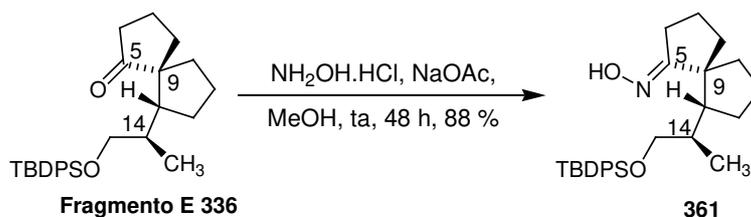
A caracterização da lactama **357** foi realizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C . A análise de IV pode comprovar a presença do estiramento da carboxila lactama 1655 cm^{-1} . A presença da carboxila foi também confirmada pelo dado de RMN de ^{13}C onde o carbono da mesma apresentou deslocamento químico igual a $171,7\text{ ppm}$. O dubleto em $\delta\ 0,95\text{ ppm}$ (3H , d, $J = 7,0\text{ Hz}$) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. Já os hidrogênios ligados ao C-15 foram atribuídos com deslocamentos químicos de $3,88\text{ ppm}$ (1H , dd $J = 10,8$ e $6,8\text{ Hz}$) e $3,97\text{ ppm}$ (1H , dd, $J = 10,8$ e $6,0\text{ Hz}$). O carbono C_0 (C-9) ligado ao átomo de nitrogênio da lactama foi atribuído com deslocamento químico de $64,9$, bem característico, já que no precursor **336** o carbono correspondente é observado a $\delta = 57,5$.

Como o produto de rearranjo obtido foi caracterizado pela perda do grupo TBDPS, foi ponderado o retorno a estratégia inicial. Sob tal perspectiva, a preparação do sistema 6-aza-[4.5.0]-espirobiclododecano seria realizada empregando-se o rearranjo de Beckmann, também utilizado por Corey e colaboradores na síntese da peridrohistrionicotoxina (**360**)^{41, 65} (Esquema 70).



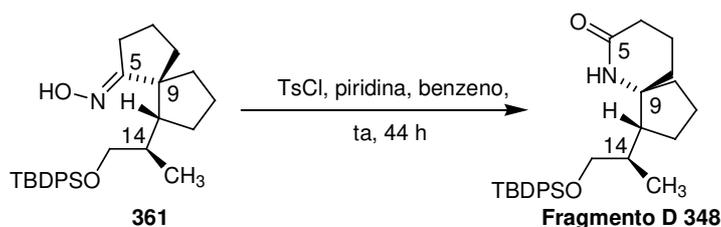
Esquema 70: Síntese da peridro-histronicotina (360) realizada por E. J. Corey e colaboradores.^{65c}

Desta forma, inicialmente a oxima **361** foi preparada em 88 % de rendimento (**Esquema 71**).⁶⁷ Esta foi caracterizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C. O carbono ligado ao nitrogênio foi assinalado com deslocamento químico de 170,3 ppm por RMN de ¹³C. Além disso, o singlete em δ 1,06 (9H, s) confirmou a presença da *tert*-butila do protetor TBDPSO. Já os hidrogênios diastereotópicos ligados ao C-15 foram atribuídos com deslocamentos químicos de 3,30 (1H, dd $J= 9,9$ e $5,5$ Hz) e 3,43 ppm (1H, dd, $J= 9,9$ e $4,8$ Hz).



Esquema 71: Preparação da oxima 361.

De posse da oxima **361**, o rearranjo de Beckmann foi promovido segundo as condições acima descritas por E. J. Corey e colaboradores^{65c} (**Esquema 72**).



Esquema 72: Rearranjo de Beckmann empregando as condições descritas por E. J. Corey e colaboradores.^{65c}

A reação foi realizada empregando-se 2,4 equivalentes de piridina, 1 equivalente de cloreto de tosila e benzene como solvente. O rearranjo procedeu, contudo em pequena extensão (15 %). O restante do material obtido da coluna cromatográfica apresentava-se como uma mistura (por análise de CG) com relação a lactama **348**

⁶⁷ Hinman, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7751.

isolada, contudo na placa de cromatografia em camada delgada só se evidenciava uma única mancha.

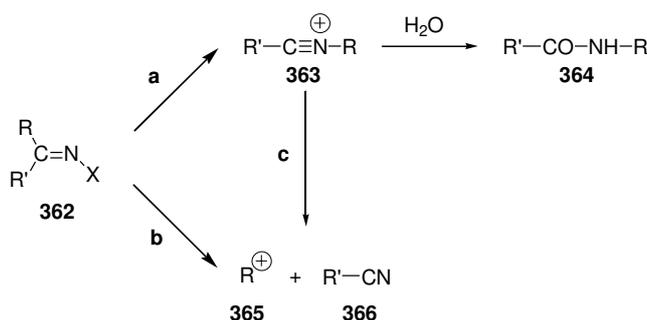
A caracterização da lactama **348** foi realizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e de Espectrometria de Massas. A análise de IV pode comprovar a presença do estiramento da carboxila da lactama em 1656 cm^{-1} . A presença desta função foi também confirmada pelo dado de RMN de ^{13}C onde o carbono da mesma apresentou deslocamento químico igual a $172,0\text{ ppm}$. O carbono C_0 (C-9) ligado ao átomo de nitrogênio da lactama, foi atribuído com deslocamento químico de $64,8$, bem característico, já que no precursor **361** este núcleo se apresenta com δ $55,5$. Além disso, o dubleto em δ $0,91$ (3H, d, $J= 6,6\text{ Hz}$) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. O hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama apresentou-se como um singleto com deslocamento químico de $6,04\text{ ppm}$.

A mistura apolar foi caracterizada com auxílio das técnicas de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e de Espectrometria de Massas como sendo uma mistura de nitrilas. Por espectroscopia de IV identificou-se uma banda em 2246 cm^{-1} como sendo o estiramento da tripla ligação CN. A análise do espectro de RMN de ^1H revelou a presença de um padrão de três dubletos referentes ao hidrogênio ligado a metila numa proporção de 4/2/1. O espectro de RMN de ^{13}C mostrou a presença de três carbonos com deslocamentos químicos em $119,7\text{ ppm}$. Estes carbonos poderiam ser carbonos de nitrila. O espectro de CG/MS nos forneceu indícios de que seria mesmo uma mistura de nitrilas.

Baseados nestes fatos recorreu-se a literatura para obtenção de subsídios que embasassem a formação desta mistura de nitrilas.

O rearranjo de Beckmann é um exemplo de rearranjo de um átomo de nitrogênio deficiente de elétrons. Estudos demonstram que a reorganização dos átomos ocorre de maneira concertada, com a quebra da ligação N-O (onde X pode ser uma espécie de oxigênio protonada ou esterificada da oxima correspondente) e a migração do grupo R ocorrendo de maneira sincronizada. Além disso, a reação ocorre com retenção de configuração (**Esquema 73**).⁶⁸

⁶⁸ Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1.



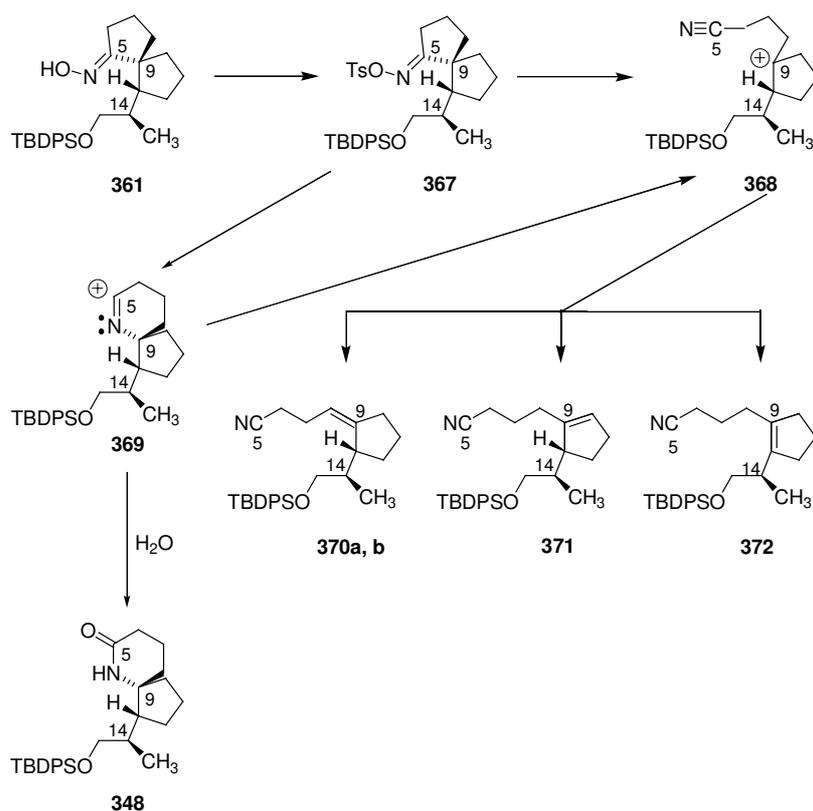
Esquema 73: Mecanismo do Rearranjo de Beckmann e da reação de fragmentação de cetoximas.⁶⁸

O grupo R, trans ao grupo X, migra para formar o íon nitrílio **363** que reage com água para formar a amida **364**. Em casos onde R é um grupo que comporta bem uma carga positiva, este pode ser totalmente ou parcialmente clivado com concomitante formação da nitrila **366**. Estas reações são conhecidas como rearranjos de Beckmann de segunda ordem, ou rearranjos de Beckmann anormais ou ainda por reações de fragmentação de oximas.

Oximas α -aquiladas ou α -ariladas freqüentemente fornecem produtos de fragmentação (nitrilas). As nitrilas, nestes casos, são obtidas via rota **a** e não pela decomposição direta da oxima **362** (rota **b**), o íon nitrílio fragmenta-se em pequena ou maior extensão dependendo das condições reacionais empregadas. A formação da amida é favorecida por solventes nucleofílicos como a água, já a reação de fragmentação é favorecida por solventes inertes, reagentes como PCl_5 e SOCl_2 e por altas temperaturas⁶⁹.

Com base nestes dados foi postulado que mais de um caminho reacional poderia estar operando no protocolo empregado no rearranjo de Beckmann (**Esquema 72**). Desta forma, a mistura de nitrilas seria proveniente da reação de fragmentação do íon nitrílio **369** (**Esquema 74**).

⁶⁹ **a)** Grob, C. A.; Fischer, H. P.; Raudenbusch, W.; Zergenyi, P. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1003.
b) Hill, R. K.; Conley, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 645

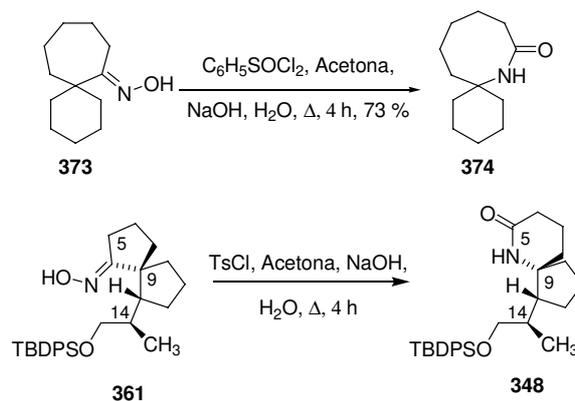


Esquema 74: Provável Mecanismo do Rearranjo de Beckmann e da reação de fragmentação de oxima 361.⁶⁸

Para se minimizar a formação de produtos de fragmentação durante a realização do rearranjo de Beckmann da oxima **361** decidiu-se testar algumas condições experimentais que vão de encontro com aquelas já existentes na literatura para um carbono α quaternário (grupo R, **esquema 73**).

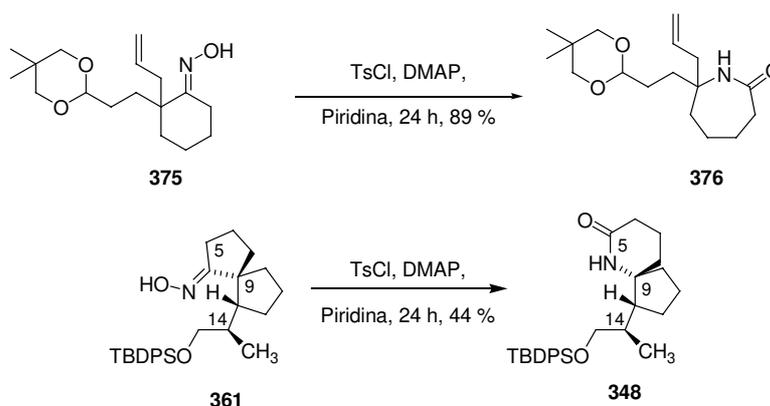
A primeira abordagem empregada foi o protocolo de R. T Conley e colaboradores⁷⁰ para o rearranjo de Beckmann da oxima da espiro[5.6]docecan-7-ona **373**. Ao utilizar cloreto de benzenosulfonila (1,2 equivalentes) em acetona, hidróxido de sódio (1 equivalente) e água para promover a reação foi obtida apenas a lactama **374** (**Esquema 75**). Quando as mesmas condições foram utilizadas para o substrato obteve-se apenas 6 % da lactama **348** e a oxima foi recuperada em 40 %, e a nitrila foi formada em 17 % de rendimento.

⁷⁰ Conley, R. T.; Annis, M. C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1961.



Esquema 75: Rearranjo de Beckmann empregando o protocolo de R. T Conley.⁷⁰

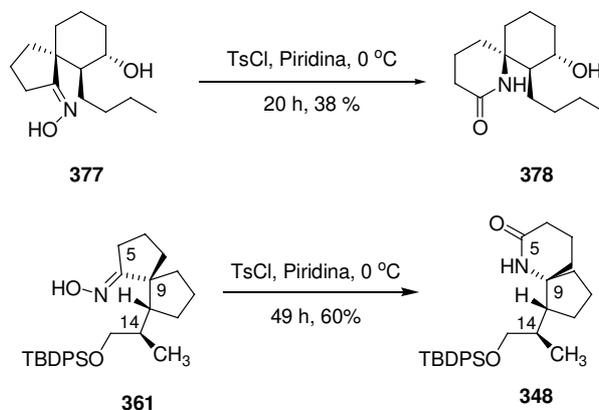
Como as condições acima não foram muito promissoras, alternativamente foram testadas as condições experimentais estabelecidas por C. H Heathcock e co-autores⁶⁷ na síntese da lactama **376** (**Esquema 76**). A lactama **348** foi obtida em 44 % de rendimento e mistura de nitrilas (**370a,b**, **371**, **372**) em 35 %. Este resultado foi bastante animador, já que a conversão da oxima para lactama **348** ocorreu em uma extensão bem maior que nas reações anteriores.



Esquema 76: Rearranjo de Beckmann utilizando as condições de C. H. Heathcock e co-autores para síntese da lactama 376.⁶⁷

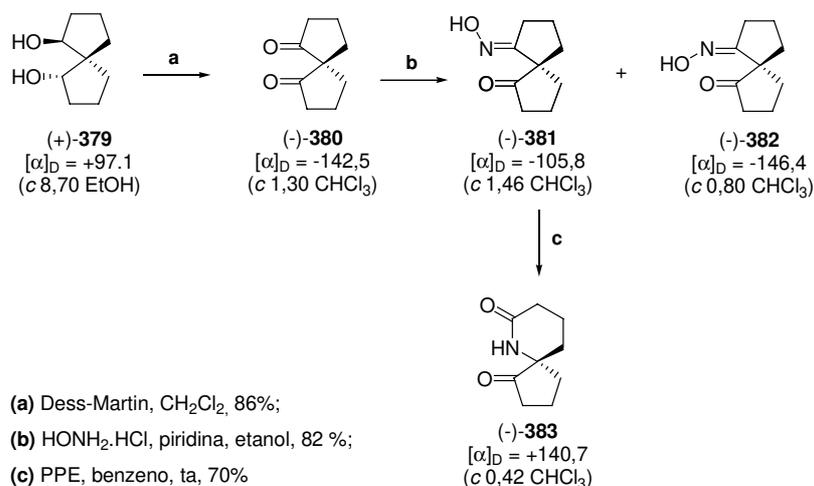
Seguindo na tentativa de se obter um procedimento que aumentasse a conversão do rearranjo de Beckmann para lactama **348** decidiu-se empregar uma condição a baixa temperatura. Para tanto, utilizou-se o protocolo de rearranjo da oxima

377 empregado por T. Ibuka e colaboradores⁷¹. Ao realizarmos a reação a 0 °C obtivemos o melhor rendimento para formação da lactama **348** (60 %) (**Esquema 77**).



Esquema 77: Rearranjo de Beckmann realizado a 0 °C.⁷¹

L. A. Paquette e co-autores,³⁰ em 2005, realizaram estudos visando a construção da unidade azaespiro[4.5]decano dos alcalóides marinhos haliclorina (**1**) e ácido pináico (**2**). A estratégia sintética envolvida visava a construção da lactama **383** via rearranjo de Beckmann da oxima espirocíclica enantiomericamente pura **381** (**Esquema 78**).



Esquema 78: Preparação da Lactama bicíclica 383 executada por L. A. Paquette e co-autores.³⁰

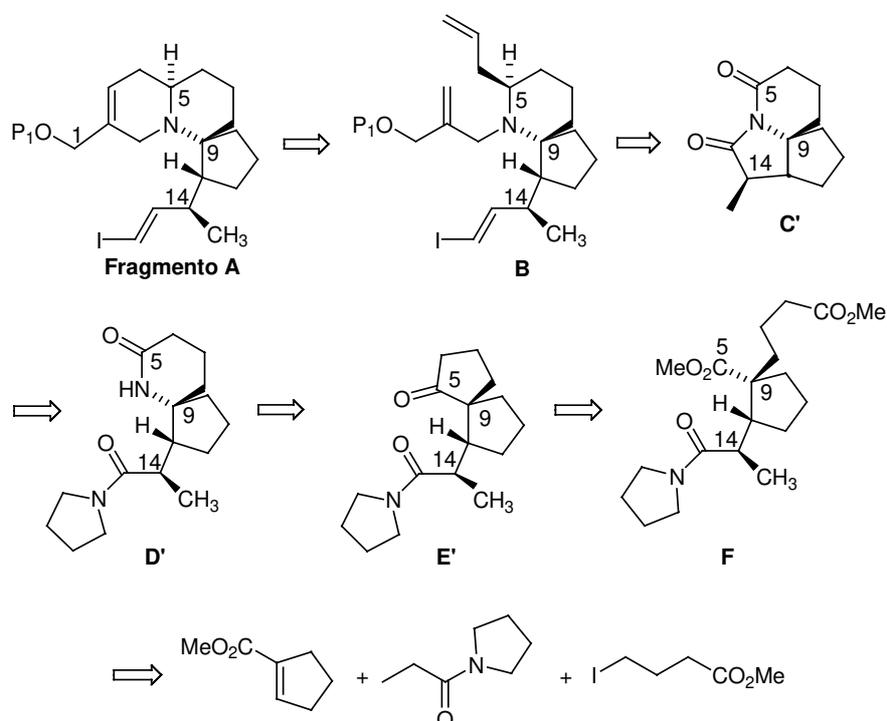
⁷¹ Ibuka, T.; Minakata, H.; Mitsui, Y.; Hayashi, K.; Taga, T.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2840.

3.5- Tentativa de reavaliação da Rota Sintética

Uma vez otimizado o rendimento do Rearranjo de Beckmann e tendo estabelecido uma rota bastante sucinta para preparação da unidade 6-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano e, além disso, conhecendo muitas particularidades dos sistemas até então sintetizados principalmente os problemas encontrados na hidrólise da amida **321**, foi ponderado que seria possível uma investigação a fim de abreviarmos um pouco o número de etapas da estratégia sintética.

Sob tal perspectiva, imaginou-se obter intermediários sintéticos já descritos na síntese de sistemas espiroquinolizidínico e que pudessem ser interceptados em nossas abordagens originais. Desta forma, foi vislumbrado o composto **252** da síntese de K. S. Feldman e colaboradores²⁵ (**Esquema 32**).

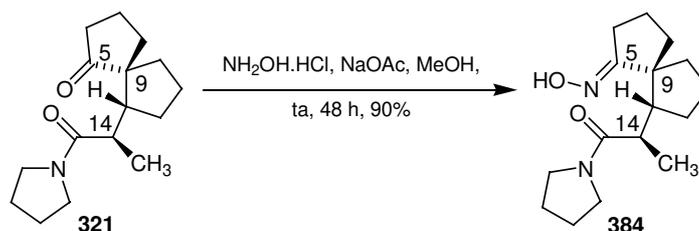
O rearranjo de Beckmann seria então antecipado em nossa rota sintética e o ânion da lactama gerada seria empregado como nucleófilo para deslocar, intramolecularmente a pirrolidina, como ocorrido no caso da formação da lactona **338**. Do posto de vista estratégico, estariam sendo evitadas algumas etapas de redução e oxidação (**Esquema 79**).



Esquema 79: Nova análise retrosintética para síntese do fragmento A.

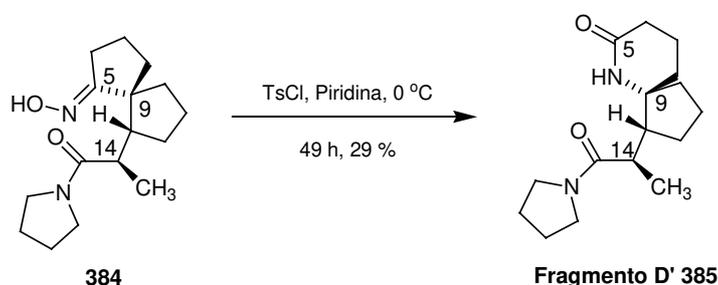
O fragmento D' seria obtido através de rearranjo de Beckmann sobre o fragmento E', da mesma forma que já foi realizado para cetona **336** (fragmento E).

A execução desta nova estratégia foi iniciada a partir da preparação da oxima proveniente da cetona **321**. Para tal, foi utilizado o mesmo protocolo empregado anteriormente (**Esquema 71**). A oxima **384** foi obtida em 90 % de rendimento (**Esquema 80**).



Esquema 80: Obtenção da oxima 384.

A próxima etapa consistiu no rearranjo de Beckmann da oxima **384**. A reação foi realizada empregando as condições já otimizadas para o fragmento D **348**. A lactama D' **385** foi obtida em 29 % de rendimento. Mais uma vez evidenciou-se a formação de uma mistura apolar, contudo formada em maior extensão do que no caso da reação da oxima **361** (**Esquema 81**).



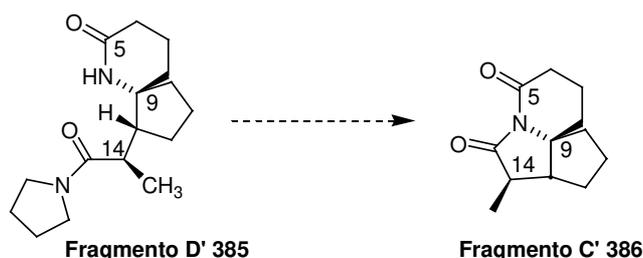
Esquema 81: Rearranjo de Beckmann da oxima 384.

A caracterização da lactama **385** foi realizada através de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C . Os estiramentos C=O das carboxilas foram evidenciados como sendo de 1633 cm^{-1} e 1649 cm^{-1} , respectivamente. As presenças das carboxilas foram também confirmadas pelos dados de RMN de ^{13}C onde os carbonos das mesmas apresentaram deslocamentos químicos iguais a 172,2 e 174,0 ppm. O carbono C₀ (C-9), ligado ao átomo de nitrogênio da lactama, foi atribuído com deslocamento químico de 64,0. Além disso, o dubleto em δ 1,11 (3H, d, $J = 6,6\text{ Hz}$) confirmou a presença da

metila ligada ao centro estereogênico C-14. O hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama apresentou-se como um singlete com deslocamento químico de 6,43 ppm.

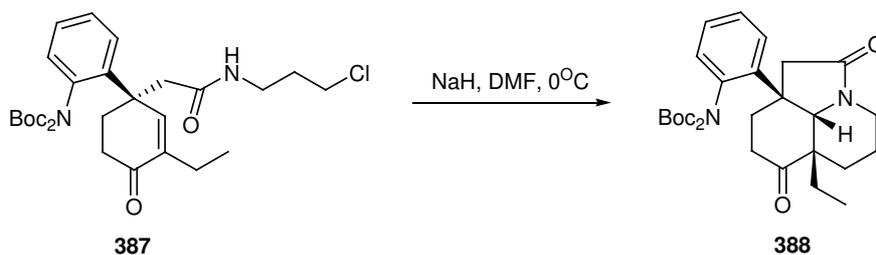
Alguns estudos de otimização da etapa do rearranjo de Beckmann foram realizados, já que o rendimento obtido nos ensaios preliminares foi apenas de 29 %. Nas tentativas de otimização foram realizadas reações de rearranjo em tempos maiores a 0°C, contudo o rendimento obtido foi o mesmo. Alternativamente também se executou a reação a temperatura ambiente, condição que também conduziu ao mesmo rendimento na formação da lactama **385**.

Uma vez que o rendimento obtido na etapa de rearranjo de Beckmann da oxima **384** não pode, neste momento, ser otimizado foram iniciados os estudos de ciclização onde o nucleófilo gerado a partir da desprotonação do nitrogênio da lactama **385** poderia deslocar intramolecularmente a pirrolidina (**Esquema 82**).



Esquema 82: Formação da Imida 386.

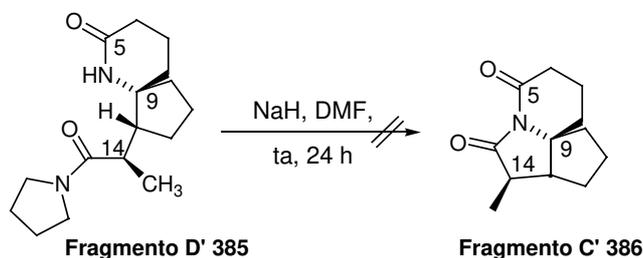
J. P. Marino e colaboradores⁷² prepararam a lactama **388** tratando a amida **387** com NaH promovendo assim uma reação tandem intramolecular de adição conjugada e alquilação (**Esquema 83**).



Esquema 83: Preparação do lactama 388 realizada por J. P. Marino e colaboradores.

Baseados nestes resultados foram empregadas as mesmas condições acima descritas para construção do fragmento C' **386**. Contudo mesmo após 24 horas de agitação

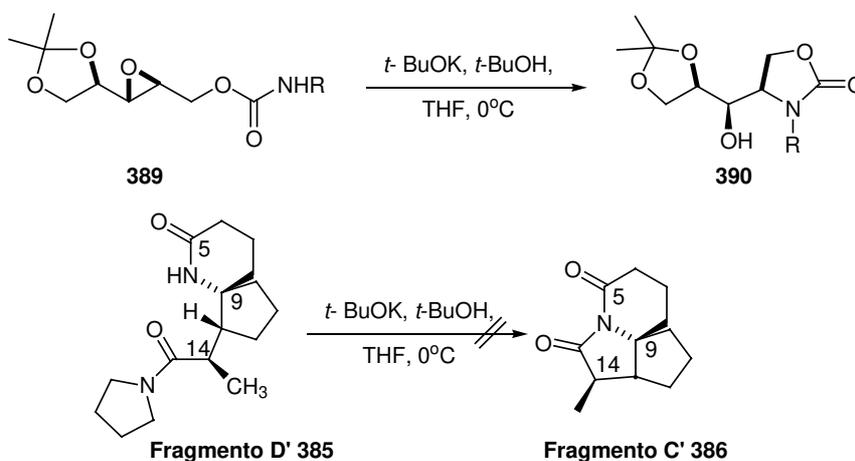
da suspensão a temperatura ambiente não foi evidenciada a formação do produto de ciclização intramolecular (**Esquema 84**).



Esquema 84: Tentativa de preparação da imida **82** segundo as condições de J. P. Marino e colaboradores.

A reação de ciclização também foi avaliada empregando KH em DMF e na presença de DMPU como co-solvente, contudo, também neste caso, não foi observada a formação da imida **386**.

A próxima abordagem testada para promover a ciclização intramolecular da lactama **385** foi a metodologia utilizada por J. D. White e co-autores⁷³ na preparação da oxazolidinona **389**. Mais uma vez não foi detectada a formação do fragmento C' (**Esquema 85**).



Esquema 85: Tentativa de preparação da imida **386** segundo as condições de J. D. White e co-autores.

Seguindo em nossas tentativas de obtenção do fragmento C' por ciclização intramolecular da lactama **385**, foram empregadas condições reacionais um tanto mais

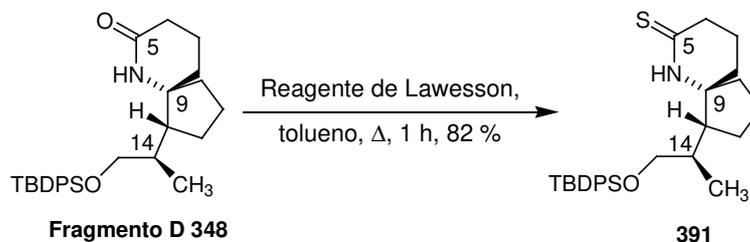
⁷² Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cão, G.; Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398.

⁷³ White, J. D.; Hrnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129.

vigorosas. Para tanto se empregou *t*-butóxido de potássio em tolueno, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por seis horas. Da mesma maneira que nas reações de ciclização anteriores, não foi obtida a imida **386** e, além disso, a lactama **385** sofreu epimerização nas condições empregadas (evidenciada através da análise de RMN de ^1H).

3.6- Preparação do fragmento C.

Voltando a estratégia sintética original, as tentativas de conversão do fragmento D no fragmento C foram iniciadas com a preparação da tiolactama **391** utilizando o reagente de Lawesson (**Esquema 86**).⁷⁴



Esquema 86: Obtenção da tiolactama **391**.

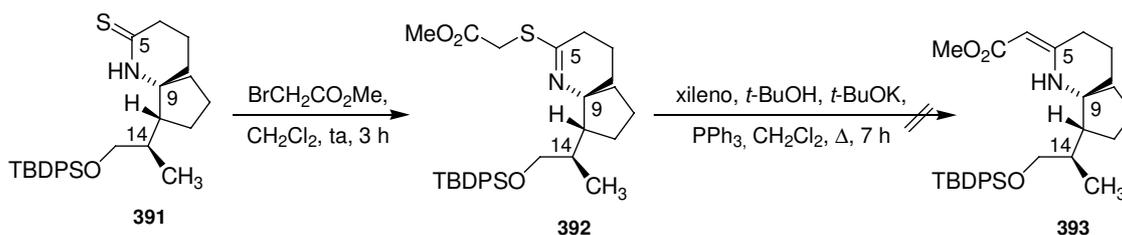
A tiolactama **391** foi obtida em 84 % de rendimento e caracterizada através de métodos espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C). O estiramento C=S evidenciado como sendo de 1541 cm^{-1} , já no espectro de RMN de ^{13}C o carbono desta ligação apresentou deslocamento químico igual a 201,3 ppm. O dubleto em δ 0,93 ppm (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$) confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14.

A próxima etapa consistiu na reação de Eschenmoser. A reação foi realizada segundo o protocolo estabelecido por K. Watanabe e colaboradores.⁷⁵ Inicialmente preparou-se o tioiminoéster **392**. A formação do mesmo foi evidenciada por CCD. O tioiminoéster bruto obtido da reação anterior foi empregado na reação de extrusão do enxofre promovida por *t*-butóxido de potássio e trifenilfosfina. (**Esquema 87**)⁷⁶. Contudo ao purificar-se o material obtido a partir da segunda reação obteve-se a lactama **348**.

⁷⁴ Fang, F. G.; Maier, M. E.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 831.

⁷⁵ Watanabe, K.; Wakabayashi, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 357.

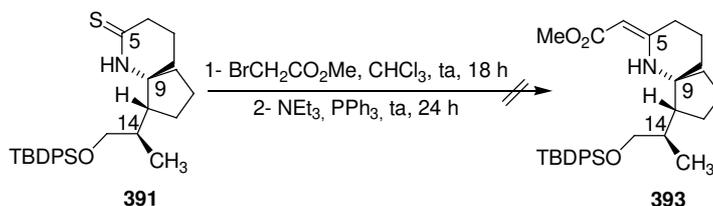
⁷⁶ Pinnick, H.; Chang, Y-H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4662.



Esquema 87: Tentativa de preparação do éster 393 via reação de Eschenmoser.

Algumas tiolactamas e alguns tioiminoésteres são instáveis e hidrolisam formando a lactama de origem. Assim sendo, acreditamos que isolar o tioiminoéster **392** armazená-lo para então realizar a reação de extrusão do enxofre não tenha sido um procedimento acertado, uma vez que a integridade do tioiminoéster foi garantida apenas pela CCD após o término da reação de *S*-alquilação.

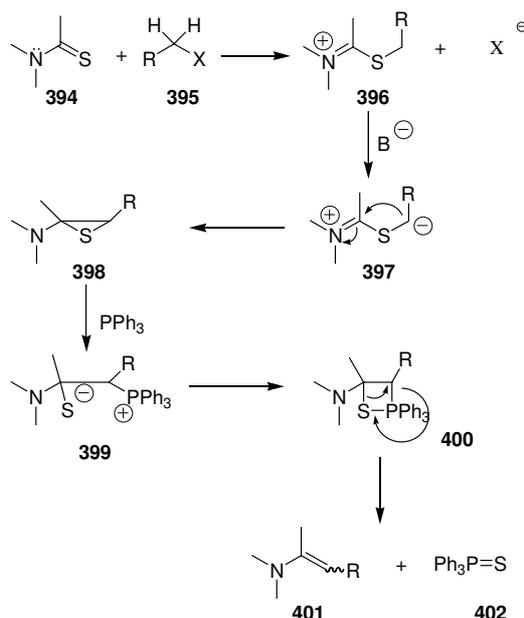
A partir do resultado anterior decidiu-se realizar a reação de *S*-alquilação e a extrusão de enxofre em seqüência, ou seja, sem isolar o tioiminoéster. Novamente apenas a lactama **348** foi isolada a partir **391** (**Esquema 88**).



Esquema 88: Tentativa de preparação do éster 393 sem isolar o tioiminoéster.

A reação de Eschenmoser depende de duas etapas para ocorrer com sucesso. A primeira é a *S* aquilação formando o tioimínio **396** (**Esquema 89**). O eletrófilo **395** utilizado nesta etapa de aquilação deve conter hidrogênios α suficientemente ácidos para abstração na segunda etapa, a extrusão do enxofre. Deste modo, a segunda etapa requer uma base para gerar o intermediário **398**, além disso, em muitas reações de extrusão do enxofre e necessária a assistência de uma fosfina para abrir a espécie **398** formando a betaína **399**.^{39, 77}

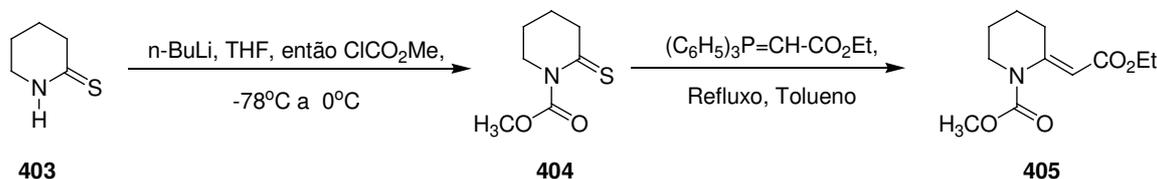
⁷⁷ Bishop, J. E.; J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org Chem.* **1991**, *56*, 5079.



Esquema 89: Mecanismo postulado para reação de Eschenmoser.^{39, 77}

Outro fator que influencia nos rendimentos e na velocidade da reação de Eschenmoser é o grau de substituição do átomo de nitrogênio da tiolactama ou tioamida. Tioamidas ou tiolactamas terciárias fornecem altos rendimentos e tempos curtos de reação comparadas às secundárias em condições similares. O aumento de ambos, velocidade e rendimento, é atribuído à geração de nitrogênio quaternário na espécie α -tioimínio **396**. Em tioamidas secundárias, o intermediário gerado com alquilação da tioamida é uma imina. A acidez do hidrogênio α enxofre é maior no caso do intermediário imínio carregado do que na espécie imina neutra oriunda da amida secundária.

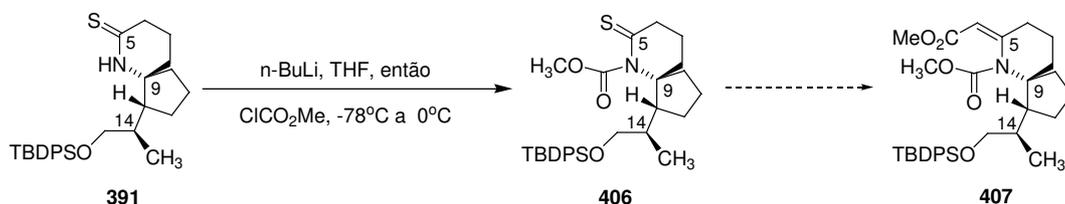
Em 2004, M. Larchevêque e colaboradores⁷⁸ relataram um eficiente método para sintetizar enamino ésteres a partir de tiolactamas protegidas (**Esquema 90**). Esta reação é conhecida como do tipo tio-Wittig.



Esquema 90: Preparação de enamino ésteres a partir de tiolactamas realizada por M. Larchevêque e colaboradores.

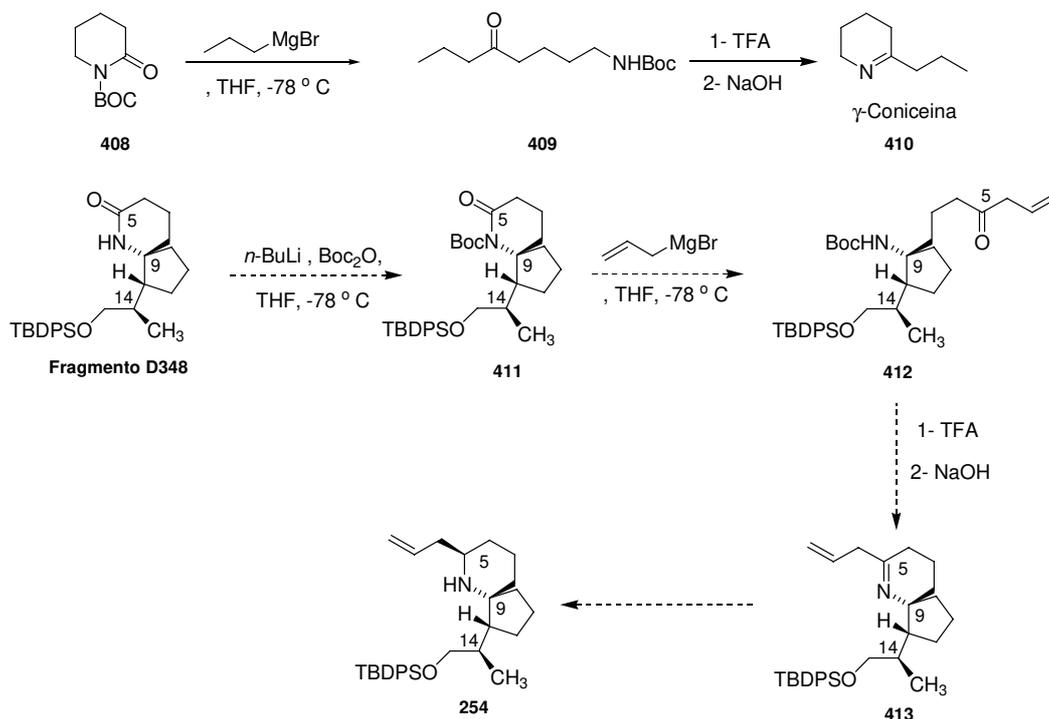
⁷⁸ Pousset, C.; Callens, R.; Marinetti, A.; Larchevêque, M. *Synlett* **2004**, 2766.

Com base nestes resultados, decidiu-se empregar esta metodologia na construção do enamino éster **407**. Para tanto, a tiolactama **391** foi tratada com *n*-BuLi e cloroformato de metila em THF a fim de obter-se o carbamato **406**. Para nossa surpresa, novamente foi obtida a lactama de origem e não foi evidenciada a formação de **406** (**Esquema 91**).



Esquema 91: Tentativa de preparação do enamino éster **407** a partir da tiolactama protegida **406**.

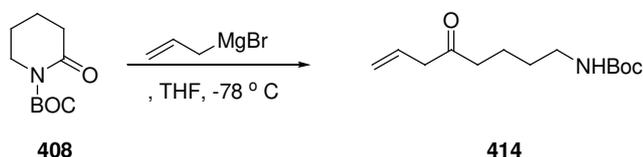
Dada a instabilidade da tiolactama **391** frente às condições reacionais à que ela foi submetida, resolveu-se explorar outra estratégia para construir o centro estereogênico em C-5. D. Savoia e co-autores⁷⁹ empregaram a abertura da lactama **408** por brometo de propilmagnésio na síntese da γ -Coniceína (**Esquema 92**). De maneira semelhante, a lactama **411** seria tratada com brometo de alilmagnésio e a cetona formada **412** seria convertida na imina **413**.



Esquema 92: Obtenção da amina **254** segundo protocolo de D. Savoia e co-autores.

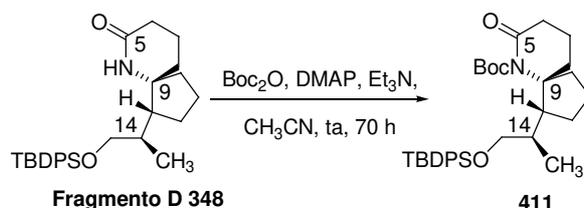
⁷⁹ Giovannini, A.; Savoia, D; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.

A fim de sondar as condições experimentais desta metodologia, a lactama **408** foi tratada com brometo de alilmagnésio em THF obtendo-se a cetona **414** em 64 % de rendimento (**Esquema 93**).



Esquema 93: Preparação da cetona **414** segundo protocolo de D. Savoia e co-autores.

Para testar essas mesmas condições experimentais em nosso substrato, a lactama **348** deveria ser protegida com Boc_2O . A primeira condição empregada na proteção da lactama foi Boc_2O , DMAP, CH_3CN , contudo a lactama foi pouco solúvel em acetonitrila e obteve-se apenas traços do lactama protegida **411** (**Esquema 94**).



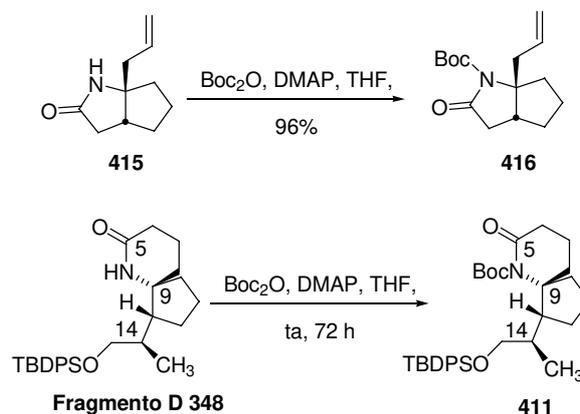
Esquema 94: Tentativa de proteção da lactama **348** em acetonitrila.

Numa segunda condição empregada para proteger a lactama **348** foi utilizado CH_2Cl_2 como solvente. O material de partida foi solúvel, porém, assim como na reação com acetonitrila, a *N*-Boc-lactama foi obtida apenas em traços.

Alternativamente, foram empregadas as condições descritas por D. Savoia e colaboradores³⁸, onde a lactama **348** seria convertida à *N*-Boc-lactama **411** pelo tratamento com *n*-BuLi e, em seguida, com Boc_2O . Desta vez não foi detectada a formação do produto de proteção (**Esquema 94**).

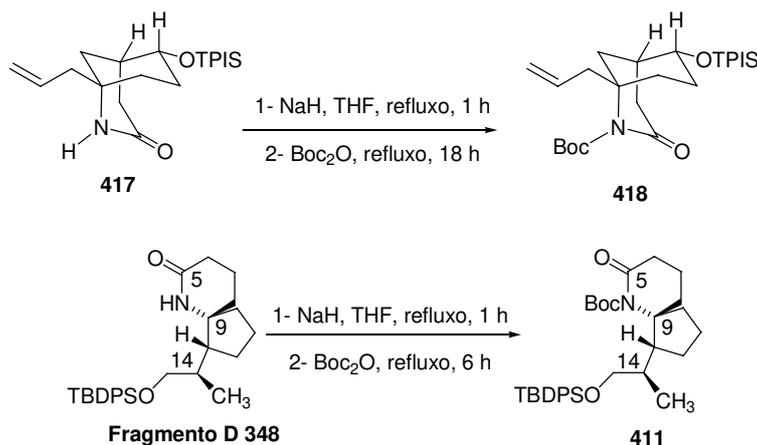
A próxima abordagem testada para proteger a lactama **348** foi o método empregado por S. J. Danishefsky e co-autores⁸⁰ para proteger a lactama bicíclica **415**. Para tanto, a lactama **348** foi tratada com Boc_2O , DMAP em THF. A *N*-Boc-lactama **411** foi obtida em 45 % de rendimento (**Esquema 95**).

⁸⁰ Danishefsky, S. J.; Inoue, M.; Trauner, D. In *The Role of Natural Products in Drug Discovery*, Mulzer, J.; Bohlmann, R., Ed., p. 1-24, Springer, 2000.



Esquema 95: Proteção da lactama 348 utilizando DMAP em THF.

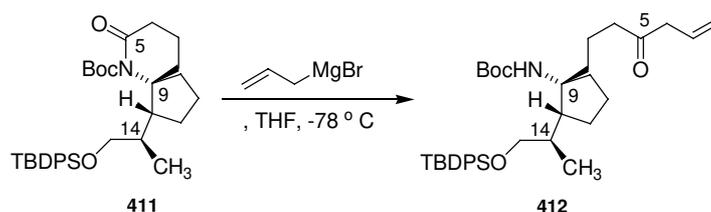
Por fim foi utilizada a metodologia descrita por S. M. Weinreb⁸¹, na qual a lactama **417** foi tratada com NaH em THF, sob refluxo, e em seguida, com Boc₂O. Estas condições foram empregadas para a lactama **348** e a *N*-Boc-lactama **411** foi obtida em 90 % de rendimento (**Esquema 96**).



Esquema 96: Proteção da lactama 348 empregado NaH em THF.

Baseados nos resultados obtidos para abertura da lactama **408** com brometo de alílmagnésio, e de posse da *N*-Boc-lactama **411**, foram iniciados os estudos de abertura desta lactama. A lactama **411** foi tratada com o reagente de Grignard à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e a análise cromatográfica em camada delgada (CCD) mostrou-se bastante complicada, porém revelava uma parcial conversão do material de partida (**Esquema 97**).

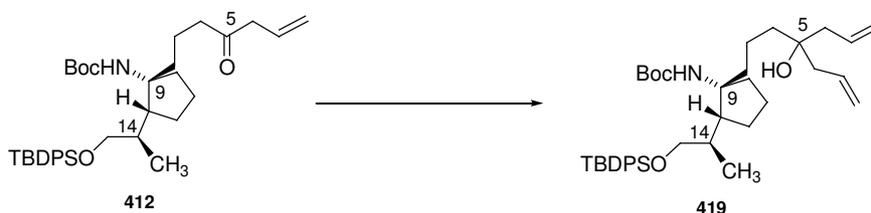
⁸¹ Kropf, J. E.; Meigh, I. C.; Bebbington, M. W. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2046.



Esquema 97: Preparação da cetona 412 segundo protocolo de D. Savoia e co-autores.

A mistura foi separada por cromatografia em coluna tendo suas frações sido analisadas por Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C . As frações que continham aparentemente apenas o material de partida (mesmo R_f que a lactama **411**, mancha mais apolar), revelaram através das análises que estavam contaminadas com a cetona **412**. O espectro de RMN de ^{13}C evidenciou a presença de carbonila de cetona com o deslocamento químico de 208,4 ppm. Além disso, o espectro RMN de ^1H mostrou a presença de hidrogênios olefínicos oriundos da incorporação da alila. A análise deste espectro também revelou a presença de um dubleto em 3,12 ppm característico do CH_2 ligados ao carbono da carbonila e ao CH olefínico.

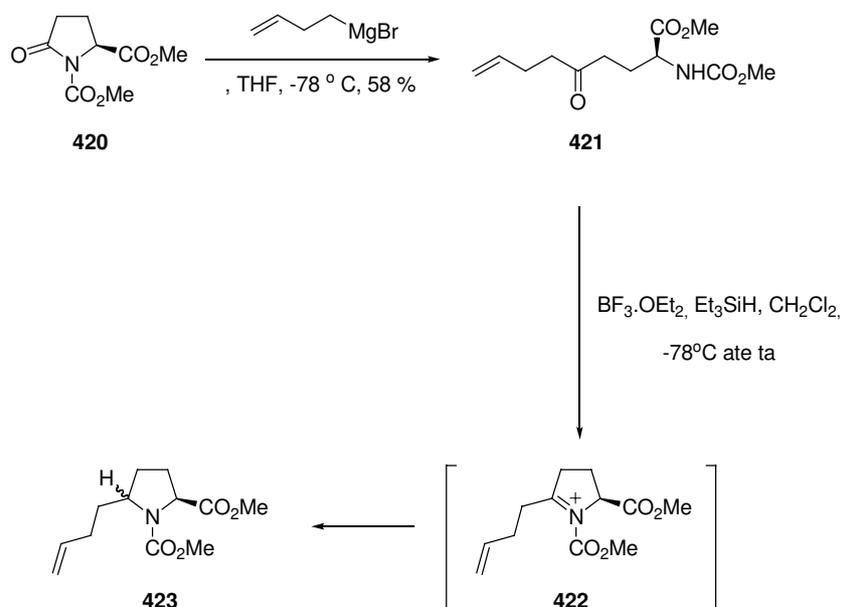
A outra fração obtida da mistura foi caracterizada como sendo o produto de alilação da cetona **412** formada, o álcool **419** (**Esquema 98**).



Esquema 98: Formação do álcool 419.

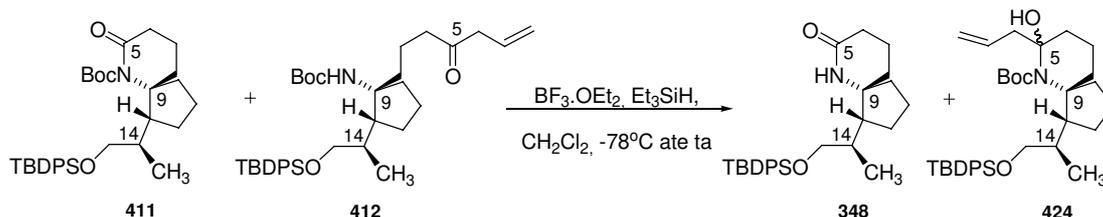
O álcool **419** foi caracterizado através de métodos espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C). A presença da carboxila do grupo Boc foi confirmada por IV ($\nu_{\text{max}} = 1722 \text{ cm}^{-1}$) e por RMN de ^{13}C (154,8 ppm). O espectro de RMN de ^1H apresentou o dubleto em δ 0,89 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$) que confirmou a presença da metila ligada ao centro estereogênico C-14. Além disso, a presença de 4 hidrogênios entre 5,06-5,12 ppm e 2 hidrogênios entre 5,75-5,89 evidenciaram a presença dos dois grupos alila.

Como não foi possível obter a cetona **412** de maneira pura a partir da separação em coluna, foi ponderado que a mesma deveria ser tratada com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, a fim de promover a formação do íon N-acilimínio, e Et_3SiH para sua posterior redução, segundo o protocolo empregado por S. F. Martin e colaboradores⁸² (**Esquema 99**).



Esquema 99: Metodologia de ciclização seguida de redução do ímínio empregada por S. F. Martin e colaboradores.

Desta forma a mistura que continha a *N*-Boc-lactama **411** e a cetona **412** foi submetida às mesmas condições empregadas por S. F. Martin e colaboradores. Obteve-se como produto a lactama **348** proveniente da queda do grupo Boc, e o lactamol **424** (**Esquema 100**).

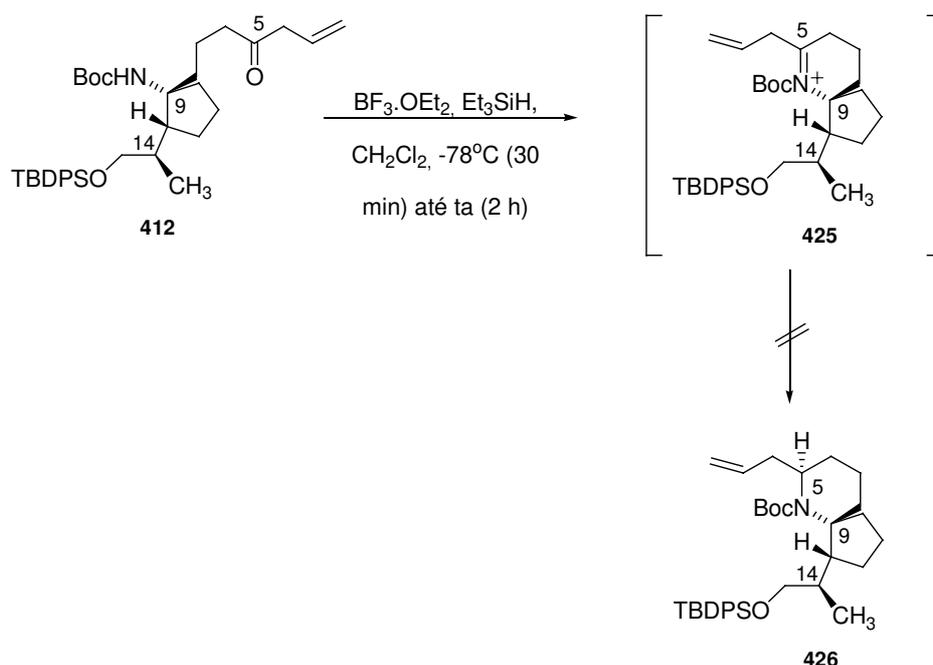


Esquema 100: Tratamento da Mistura dos compostos 411 e 412 com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e Et_3SiH .

⁸² a) Rudolph, A. C.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4895; b) Brenneman, J. B.; Rudolph, A. C.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.

O lactamol **424** foi caracterizado com auxílio das técnicas de Espectroscopia de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C . O carbono carboxílico foi assinalado com o deslocamento químico 155,1 ppm. O espectro de IV apresentou uma banda larga com máximo de absorção em 3448 cm^{-1} característica de estiramento da ligação O-H e duas bandas intensas com máximo de absorção em 1722 e 1701 cm^{-1} ambas características de estiramento de ligação C=O de carboxila. Estas bandas foram atribuídas respectivamente à hidroxila em C5 e à carbonila do Boc. A presença da *terc*-butila do grupo Boc foi reforçada pelo singleto em 1,42 ppm (s, 9H) no espectro de RMN de ^1H . Também neste espectro de RMN de ^1H , os multipletos entre 5,07-5,29 e 5,45-5,74 evidenciaram a presença dos 3 hidrogênios olefínicos.

Em princípio imaginava-se obter a *N*-boc-amina **426** como produto, contudo não se evidenciou a sua formação mas apenas o produto de ciclização, o lactamol **424**. O tempo de reação de 30 min a -78°C e 2 horas a temperatura ambiente pode ter sido pouco para conduzir até o produto de redução do imínio gerado (**Esquema 101**).



Esquema 101: Obtenção da amina **426** a partir da cetona **412**.

Na tentativa de viabilizar a formação da cetona **412** foram realizadas algumas modificações nas condições experimentais. Uma das hipóteses levantadas para justificar a formação do produto bisalilado **419** foi de que um excesso de reagente de

Grignard havia sido introduzido no meio reacional em função da solução comercial de brometo de alilmagnésio empregada estar com concentração mais alta que aquela declarada no frasco (1 M), visto que o solvente da mesma é éter etílico. A solução de brometo de alilmagnésio, após a titulação, apresentou como resultado concentração de 0,75 M, descartando a hipótese inicial.

Outra hipótese levantada foi a de que a baixa solubilidade do brometo de alilmagnésio em THF, solvente empregado originalmente na reação, estivesse retardando o ataque do reagente de Grignard à lactama e favorecendo a desestabilização do complexo de magnésio formado com o lactamol intermediário **414**, forma protegida da cetona **412**. Contudo, após se realizar a reação em éter esta hipótese foi descartada em função de uma maior formação do produto de bisalilação.

Na tentativa de capturar o lactamol intermediário **424**, evitar a formação da cetona **412** e, conseqüentemente, o produto bisalilado **419**, foi introduzido triflato de trimetilsilano no meio reacional. Contudo, assim como na troca de THF por éter etílico, não foi evidenciada a formação da cetona **412** desejada, e sim a formação do aduto de bisalilação **419**.

Apesar deste trabalho de doutoramento ser concluído sem alcançar a síntese dos alcalóides alvo ou de um intermediário já descrito na obtenção dos mesmos, cabe salientar que não foram esgotadas as possibilidades reacionais que permitissem conduzir a *N*-Boc lactama **411** à síntese formal da Haliclorina (**1**) e dos ácidos Pináico (**2**) e Tauropináico (**3**).

4- Conclusões

⇒ A construção estereocontrolada do fragmento F (**307**) utilizando a metodologia descrita por C. H. Heathcock foi alcançada em 68 % de rendimento (**Esquema 44**).

⇒ A ciclização de Dieckmann procedeu sem epimerização de C-14. O espirobiciclododecano **321** foi obtido em 61 % de rendimento a partir de **307** (**Esquema 47**).

⇒ As dificuldades na hidrólise da amida **321** foram contornadas e a construção estereocontrolada do fragmento E **336** foi alcançada através da redução da lactona **338** ao diol **334**, que teve sua hidroxila primária protegida seletivamente para fornecer o éter de silício **335** e, após a oxidação do álcool secundário obteve-se a cetona **336** (67 % de rendimento a partir da cetona **321**).

⇒ O intermediário D **348** foi preparado, após empregar algumas condições experimentais, em 60 % de rendimento (**Esquema 77**).

⇒ O fragmento D' foi obtido em 29 % de rendimento a partir da oxima **384** (**Esquema 81**).

⇒ Não foi alcançado êxito na reação de ciclização da lactama **385** bem como na otimização do rendimento da etapa de rearranjo de Beckmann para formação desta.

⇒ Não foi possível realizar a reação de Eschemoser a partir da tiolactona **391** com os protocolos empregados (**Esquemas 87 e 88**).

⇒ Não foi possível realizar a reação de Tio-Wittig a partir da tiolactona **391**, já que a mesma hidrolisa formando a lactama de origem ao ser submetida às condições de proteção com cloroformato de metila (**Esquema 91**).

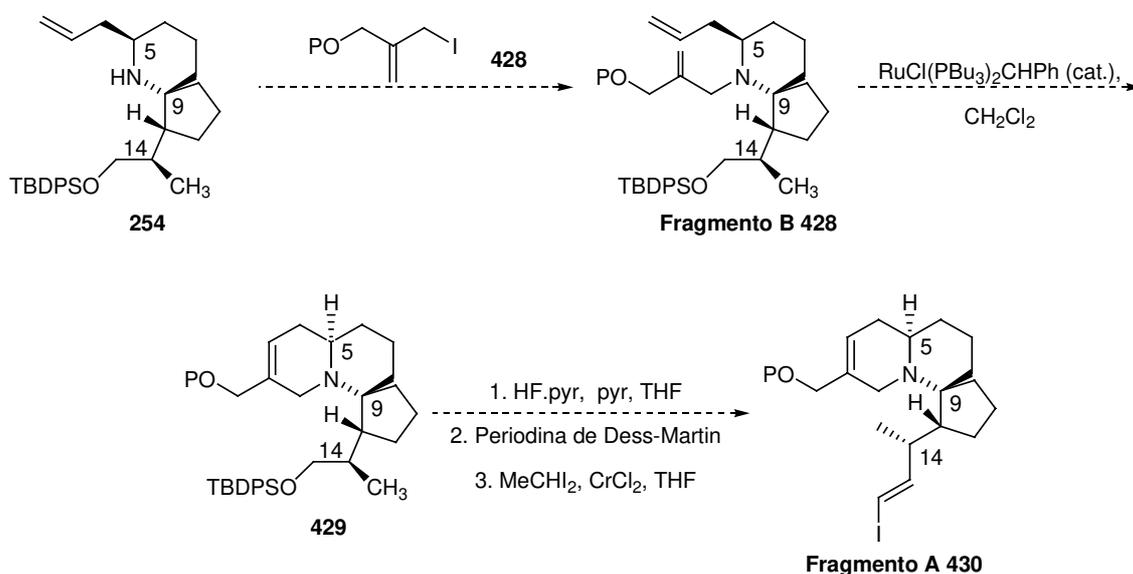
⇒ A *N*-Boc-lactama **411** foi obtida em 90 % de rendimento (**Esquema 96**).

⇒ A instalação do quarto centro estereogênico via abertura da lactama **411** com a adição alilmagnésio foi vislumbrada, na medida em que se evidenciou a formação da cetona **412** (**Esquema 97**). Também foi possível comprovar através do tratamento com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ que a cetona cicliza formando o lactamol **424** (**Esquema 100**). Esta seqüência de abertura, ciclização e redução para formação da amina **426** é viável e deverá ser alcançada por meio condições experimentais otimizadas para nossos substratos.

5- Perspectivas

Uma vez assegurada a preparação da amina **254** contendo 4 dos 5 centros estereogênicos da haliclorina (**1**), focalizaremos a construção do sistema quinolizidínico através de uma reação de metátese de olefinas.

Inicialmente, será necessária a *N*-alquilação do fragmento amina **254** com o iodeto alílico **427**, a ser preparado a partir do 2-metileno-1,3-propanodiol disponível comercialmente. Neste ponto, pretendemos construir o sistema espiroquinolizidínico presente em **429** através da reação de metátese de olefinas com o catalisador de Grubbs, empregada com sucesso em outros projetos em nosso laboratório. Em seguida, restará introduzir a função iodeto vinílico presente no fragmento A **430** através do protocolo de Takai empregado anteriormente em nosso laboratório (**Esquema 102**).



Esquema 102: Preparação do Fragmento A 430.

6- Referências Bibliográficas

- 1- Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867.
- 2- Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871.
- 3- Arimoto, H.; Hayakawa, I.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 861.
- 4- **a)** Carson, M. W.; Kim, G.; Hentemann, M. F.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4450; **b)** Carson, M. W.; Kim, G.; Hentemann, M. F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4453.
- 5- Para revisão sobre síntese da haliclorina, ácido pináico, e tauropináico ver: **a)** Clive, D. L. J.; Yu, M.; Wang, J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4483. **b)** Dake, G. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467.
- 6- **a)** Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513. **b)** Trauner D.; Shuwarz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3542.
- 7- Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Heterocycles* **2003**, *59*, 441.
- 8- Christie, H. S.; Heathcock, C. H. *PNAS* **2004**, *101*, 12079.
- 9- Arimoto, H.; Asano, S.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3583.
- 10- **a)** Lee, S.; Zhao, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7921; **b)** Lee, S.; Zhao, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 681.
- 11- Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8503.
- 12- Shindo, M.; Fukuda, Y.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 929.
- 13- Wright, D. H.; Schulte II, J. P.; Page, M. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847.
- 14- White, J. A.; Blakemore, P. R.; Korf, E. A.; Yokochi, A. F. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 413.
- 15- Ciblat S.; Canet, J. L.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4815.
- 16- Fenster, M. D. B.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2109.
- 17- Yokota, W.; Shindo, M.; Shishido, K. *Heterocycles* **2001**, *54*, 871.
- 18- Takasu, K.; Ohsato, H.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3017.
- 19- Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 3249.
- 20- Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Organic Lett.* **2003**, *6*, 965.
- 21- **a)** Hurley, P. B.; Dake, G. R. *Synlett* **2003**, *14*, 2131; **b)** Dake, G. R.; Fenster, M. D. B.; Hurley, P. B.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, 5668.

- 22- Yu, M.; Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2879.
- 23- Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Chem. Commun.* **2004**, 1222.
- 24- Arini, L. G.; Szeto, P.; Hughes, D. L.; Stockmann, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8371.
- 25- Feldman, K. S.; Perkins, A. L. Masters, K. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7928.
- 26- Huxford, T.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2004**, *13*, 2295.
- 27- Clive, D. L. J.; Yu, M.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2005**, 906.
- 28- Yu, M.; Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2879.
- 29- de Sousa, A. L.; Pilli, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1617.
- 30- **a)** Hilmey D. G.; Paquete, L. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2067; **b)** Hilmey D. G.; Gallucci, J. C.; Paquete, L. A. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 11000.
- 31- Andrade R. B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5733.
- 32- Roulland, E.; Chiaroni, A.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4065.
- 33- Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4954.
- 34- **a)** Para uma revisão recente sobre a reação de Nozaki-Hiyama-Kishi, ver: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. Para aplicações desta reação em sínteses de produtos naturais desenvolvidas em nosso laboratório, ver: **b)** Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811. **c)** Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421. **d)** Pilli, R. A.; Victor, M. M.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5910.
- 35- Hua, R.; Shimada, S.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1236.
- 36- Para uma revisão sobre RCM ver: Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
- 37- Randall, M. L.; Snapper, M. L. *The Strem Chemiker* **1998**, *18*, 1.
- 38- Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843.
- 39- Para uma revisão sobre a reação de Eschenmoser, ver: Shiosaki, K. in "Comprehensive Organic Synthesis", Trost, B. M., Fleming, I, Eds., Pergamon Press, 1991, vol. 2, pag. 865 .
- 40- Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430.
- 41- **a)** Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4343. **b)** Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294.
- 42- Oare D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227. Para a versão assimétrica, ver: Heathcock, C. H et al *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2566.
- 43- Oare, D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132.
- 44- Heathcock, C. H.; Stafford, J. A.; Clark, D. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2575.

- 45- a) Bertelo, C. A.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 228. b) *ibid* **1976**, *98*, 262. c) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.
- 46- Para uma revisão sobre a condensação de Dieckmann, ver: Schaefer J. P.; Bloomfiedl, J. *J. Org. React.* **1967**, *15*, 1.
- 47- Wada, A.; Sakai, M.; Kinumi, T.; Tsujimoto, K.; Yamauchi, M.; Ito, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6922.
- 48- Corey, E. J.; Petrzilka, Ueda, Y. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294.
- 49- Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, 318.
- 50- Amoroso, R.; Cardillo. G.; Sabatino. P.; Tomasini; C.; There, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5615.
- 51- Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
- 52- Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.
- 53- Gutierrez-Garcia, V. M.; Reyes-Rangel, G.; Munoz-Muniz, O.; Juaristi, E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 652.
- 54- Kalivretenos, A; Stille, J. K.; Hegedus, A. S. *J. Org Chem.* **1991**, *56*, 2883.
- 55- Evans, D. A.; Wu, L. D.; Wiener, J. J. M.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6411.
- 56- Fisher, G. B.; Fuller, J. C.; Harrison, J.; Goralshi, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1091.
- 57- a) Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1. b) Tanaka, H.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4417.
- 58- Wendt, J. A.; Gauvreau, P. J.; Bach, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9921.
- 59- Os cálculos foram gentilmente realizados pelo aluno de doutorado Angelo H. L. Machado orientado do professor Carlos Roque D. Correia – LASSOB(UNICAMP) em um microcomputador Pentium IV – 2,4GHz com .256 Mb de memória DDR HD 40GHz com plataforma UNIX - FreeBSD.
- 60- Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu,

- A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- 61- a)** Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11; **b)** Karplus, M. *J. Am Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
- 62-** Heathcock, C. H.; Kath, J. H.; Ruggeri, R. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1120.
- 63-** Guindon, Y.; Yoakim, C.; Bernstein, M. A.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1185.
- 64- a)** Omura K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; **b)** Ireland, R. E. Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.
- 65- a)** Para condições experimentais do rearranjo de Beckmann, ver: Waters, R. M.; Wakaayashi, N.; Fields, E. S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1974**, *6*, 53; **b)** Chattopadhyaya, J. B.; Rao, A. V. R. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2899; **c)** Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430. **d)** Corey, E. J.; Ueda, Y.; Ruden, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4347.
- 66- a)** Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, *1*. **b)** Tamura, Y.; Fujiwara; H.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1977**, 215.
- 67-** Hinman, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7751.
- 68-** Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1.
- 69- a)** Grob, C. A.; Fischer, H. P.; Raudenbusch, W.; Zergenyi, P. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1003; **b)** Hill, R. K.; Conley, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 645
- 70-** Conley, R. T.; Annis, M. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1961.
- 71-** Ibuka, T.; Minakata, H.; Mitsui, Y.; Hayashi, K.; Taga, T.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2840.
- 72-** Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cão, G.; Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398.
- 73-** White, J. D.; Hrcnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129.
- 74-** Fang, F. G.; Maier, M. E.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 831.
- 75-** Watanabe, K.; Wakabayahi, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 357.
- 76-** Pinnick, H.; Chang, Y-H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4662.
- 77-** Bishop, J. E.; J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5079.
- 78-** Pousset, C.; Callens, R.; Marinetti, A.; Larchevêque, M. *Synlett* **2004**, 2766.
- 79-** Giovannini, A.; Savoia, D; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.

- 80-** Danishefsky, S. J.; Inoue, M.; Trauner, D. In *The Role of Natural Products in Drug Discovery*, Mulzer, J.; Bohlmann, R., Ed., p. 1-24, Springer, 2000.
- 81-** Kropf, J. E.; Meigh, I. C.; Bebbington, M. W. P.; Weinreb, S. M. *J. Or.g Chem.* **2006**, *71*, 2046.
- 82- a)** Rudolph, A. C.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4895; **b)** Brenneman, J. B.; Rudolph, A. C.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.

7- Parte Experimental

7.1- Considerações Gerais

Os reagentes e solventes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando as reações os requeriam purificados.* Nos experimentos que exigiam condições anidras, os solventes foram tratados conforme a literatura, assim como foram utilizados sob atmosfera de argônio em balão previamente flambado.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD, Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄) e por cromatografia gasosa em um aparelho HP 5890 usando coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,53 mm x 1,3 μ m) 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). Gás de arraste: nitrogênio ultra-puro, detector FID. As análises de CG-EM foram realizadas em cromatógrafo HP 5890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5970 MSD.

Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica com Aldrich sílica gel (70-230 mesh), por coluna cromatográfica rápida (*flash-column chromatography*)** com sílica gel Merck 60 (230-400 mesh).

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro Nicolet Impact 410 com frequências de absorção expressas em cm^{-1} .

As análises de Espectrometria de Massas em alta resolução foram realizadas em um aparelho Autospec-Micromass-EBE e um Micromass-Q-Tof (ESI/APCI modo positivo).

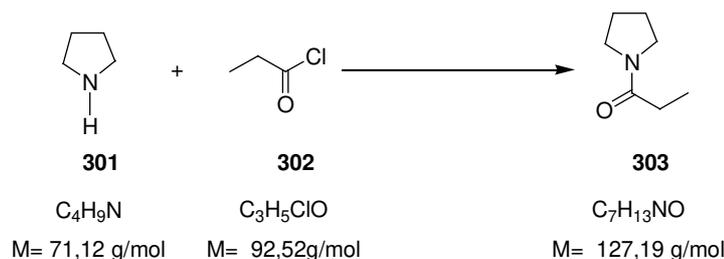
Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram adquiridos nos espectrômetros Bruker AC-300P (300MHz, 7.0 Tesla), Varian Gemini 300 (300 MHz, 7.0 Tesla) e Varian Inova 500 (500MHz, 11.7 Tesla). Foi utilizado CDCl_3 como solvente e TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) expressos em parte por

* Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 3^a ed., 1988.

** Still, W. C.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923.

milhão (δ ppm) e as multiplicidades definidas de modo usual (s, singlete; d, dubleto; dd, duplo dubleto...). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz.

7.2- Preparação da propanamida 303



A uma solução contendo pirrolidina (23,0 mmol; 1,64 g; 1,92 ml) em diclorometano (15 mL), mantida sob banho de gelo, atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionada, lentamente, uma solução de cloreto de propionila (11,5 mmol; 1,07 g; 1,00 mL) em diclorometano (10 mL). Após a completa adição do cloreto de propionila a mistura foi mantida sob agitação por 14 horas. Em seguida, a mistura foi transferida para um funil de extração e lavada com HCl 10 % (10 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado, obtendo-se um líquido ligeiramente amarelo, que foi destilado à pressão reduzida (105-110°C, 11 mmHg), fornecendo um líquido incolor em 85 % de rendimento (9.76 mmol, 1,24 g).

IV $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 2974; 2873; 1645; 1433; 1311.

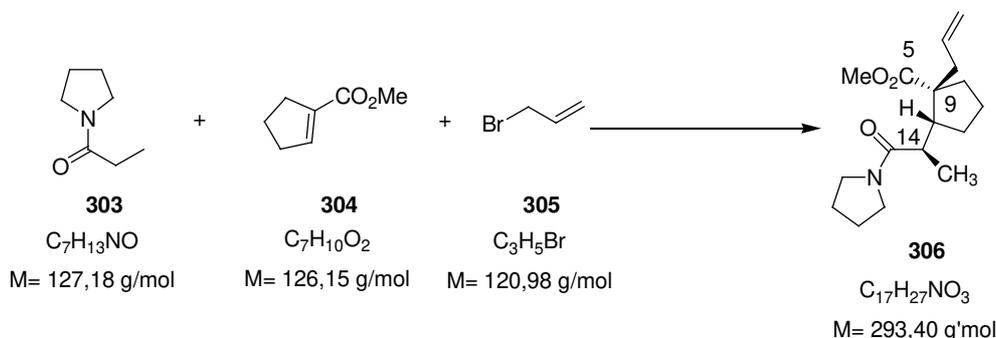
*** **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,10 (3H, t, $J = 7,3$); 1,80/1,90 (4H, quinteto, $J = 6,8$); 2,24 (2H, q, $J = 7,3$); 3,36/3,42 (4H, t, $J = 6,8$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,9; 24,3/26,0; 27,72; 45,5/46,3; 172,3.

EMAR (IE) (70 eV): m/z encontrado 127,0997; calculado para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ 127,0997

*** A partir daqui os valores separados por "/" refere-se ao deslocamento químico de rotâmeros.

7.3- Preparação do éster 306



A um balão previamente flambado adicionou-se THF (1 mL); *i*-Pr₂NH (1,50 mmol; 0,15 g; 0,21 mL), o sistema foi então resfriado a -78°C e o *n*-BuLi (1,40 mmol; 1,44 M; 0,97 mL) adicionado. A mistura foi mantida a -78°C , sob agitação magnética e sob atmosfera de argônio por 30 minutos, em seguida uma solução da amida (**303**) (1,00 mmol; 0,13 g) em THF (1 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional. Após 45 minutos adicionou-se uma solução do éster (**304**) (1,00 mmol; 0,13 g; 0,12 mL) em THF (1 mL) lentamente. A mistura foi mantida a -78°C por 30 minutos e em seguida adicionou-se uma solução de brometo de alila (**305**) (1,50 mmol; 0,18 g; 0,13 mL) em THF (1 mL) gota a gota. A temperatura foi elevada lentamente durante 2,5 horas, e em seguida a mistura foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio (1 mL). As fases foram separadas e fase orgânica extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). O extrato orgânico foi então lavado com salmoura (10 ml) e seco com sulfato de sódio. Após evaporar o solvente obteve-se um líquido amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica rápida, eluída com hexano/acetato de etila (3:7), para fornecer um líquido incolor em 51 % de rendimento (0,51 mmol; 0,15 g).

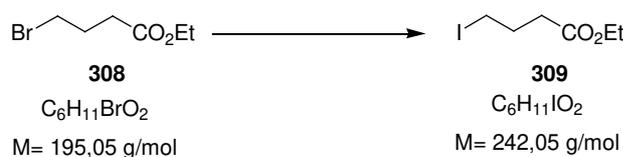
IV $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 3074; 2970; 2873; 1724; 1639; 1431.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,01 (3H, dd, $J= 7,0$ e 1,5); 1,39-2,10 (11H, m); 2,29-2,41 (1H, m); 2,48 (1H, dq, $J= 9,0$ e 7,0); 2,62 (1H, ddt, $J= 13,9$; 6,2 e 1,3); 3,26-3,65 (4H, m); 3,61 (3H, s); 4,89-5,02 (2H, m); 5,58-5,75 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17,0; 22,0; 24,4; 26,2; 29,2; 34,8; 38,9; 42,2; 45,7; 46,1; 51,2; 51,4; 56,2; 117,1; 135,5; 174,3; 176,2.

EMAR (IE) (70 eV): m/z encontrado 293,1955; calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 293,1990

7.4- Preparação do 4-iodo-butirato de etila **309**



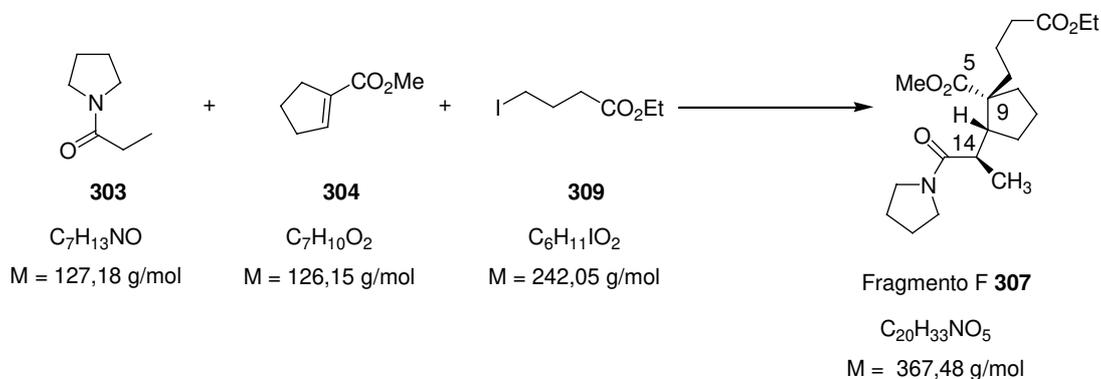
A uma solução contendo 4-bromo-butirato de etila (**308**) (25,0 mmol; 4,88 g; 3,58 mL) em acetona anidra (50 mL) foi adicionado iodeto de sódio (75,0 mmol; 11,2 g), previamente seco. A mistura foi mantida sob atmosfera de argônio, sob agitação a temperatura ambiente por 16 horas, sendo em seguida o solvente removido à pressão reduzida. O resíduo resultante foi então diluído com salmoura e extraído com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi então lavada com tiosulfato de sódio 10 % (40 mL) e salmoura (40 mL). O extrato orgânico foi seco com sulfato de sódio e solvente evaporado, obtendo-se um líquido castanho, que foi purificado através de coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (9,5:0,5), para fornecer um líquido incolor em 80 % de rendimento (20,0 mmol; 4,84 g).

IV ν_{max} cm^{-1} (filme): 2978; 1732; 1435; 1192.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,26 (3H, t, $J=7,3$); 2,13 (2H, quinteto, $J=7,2$); 2,44 (2H, t, $J=7,2$); 3,24 (2H, t, $J=7,2$); 4,14 (2H, t, $J=7,3$)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,6; 14,2; 34,7; 28,4; 60,3; 171,9

7.5- Preparação do diéster 307



A um balão previamente flambado adicionou-se THF (5 mL); *i*-Pr₂NH (7,50 mmol; 0,76 g; 1,05 mL), o sistema foi então resfriado a -78°C e o *n*-BuLi (7,00 mmol; 1,72 M; 4,20 mL) adicionado. A mistura foi mantida a -78°C , sob agitação magnética e sob atmosfera de argônio por 30 minutos, em seguida uma solução da amida (**303**) (5,00 mmol; 0,64 g) em THF (5 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional. Após 45 minutos adicionou-se uma solução do éster (**304**) (5,00 mmol; 0,63 g; 0,60 mL) em THF (5 mL) lentamente. A mistura foi mantida a -78°C por 30 minutos e em seguida adicionou-se uma solução de 4-iodo-butirato de etila (**309**) (12,5 mmol; 3,03 g) em DMPU (5 mL) gota a gota. A temperatura foi elevada lentamente até temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida a mistura foi mantida sob agitação por 18 horas. Após 18 horas a mistura foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio (5 mL). As fases foram separadas e fase orgânica extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). O extrato orgânico foi então lavado com salmoura (50 ml) e seco com sulfato de sódio. Após evaporar o solvente obteve-se um líquido amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica rápida, eluída com hexano/acetato de etila (2:8), para fornecer um líquido incolor em 68 % de rendimento (3,24 mmol, 1,19 g).

IV $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 2962; 2877; 1728; 1639; 1435; 1169.

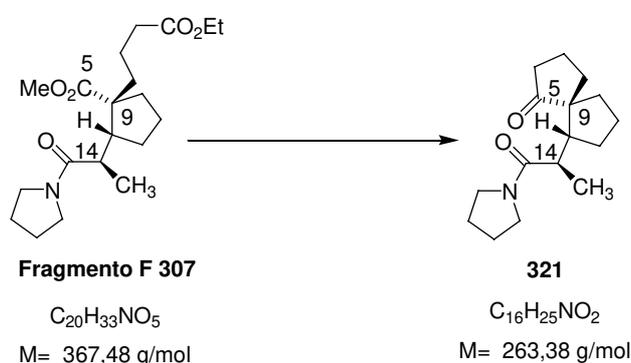
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,01 (3H, d, $J = 7,0$); 1,22 (3H, t, $J = 7,2$); 1,20-1,29 (1H, m); 1,36-1,46 (2H, m); 1,51-1,64 (3H, m); 1,73-2,02 (8H, m); 2,22

(2H, t, $J = 7,2$) 2,34 (1H, ddd, $J = 12,0$; 9,2 e 7,3); 2,48 (1H, dq, $J = 9,2$ e 7,0); 3,29-3,4/3,59-3,65 (4H, m); 3,64 (3H, s); 4,08 (2H, q, $J = 7,2$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2; 16,9; 21,7 (2C); 24,3; 26,1; 28,7; 34,6; 34,7; 37,3; 38,5; 45,7; 46,0; 51,4; 51,7; 56,7; 60,1; 173,5; 174,6; 176,7.

EMAR (70 eV): m/z encontrado 369,2357; calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ 369,2358

7.6- Preparação do espirobiciclodecano 321



A uma solução do diéster (**307**) (0,68 mmol; 0,25 g) em tolueno (5 mL) foi adicionada gota a gota à uma suspensão de *t*-BuOK (3,40 mmol; 0,41 g) em tolueno (15 mL). Em seguida a mistura foi refluxada por 5 minutos. Após resfriar a mistura foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio (5,0 mL), a fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (20 mL), após secagem com sulfato de sódio e evaporação do solvente, foi obtido um líquido amarelo (0,51 mmol; 0,17 mg) que foi utilizado na próxima reação sem purificação prévia.

A uma solução do espiro- β -cetoéster (0,51 mmol; 0,17g) em THF (5,0 mL) adicionou-se água (1,0 mL) e ácido sulfúrico (0,5 mL). A mistura foi então refluxada por 4 horas. Em seguida o THF foi removido no rotaevaporador e o resíduo diluído com salmoura (5,0 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (15 mL) e seca com sulfato de sódio. Após evaporar o solvente obteve-se um líquido amarelo, que foi purificado por coluna

cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (3:7), fornecendo um líquido incolor em 61 % de rendimento a partir de **307** (0,42 mmol; 0,11 g).

Pf: 69-71°C

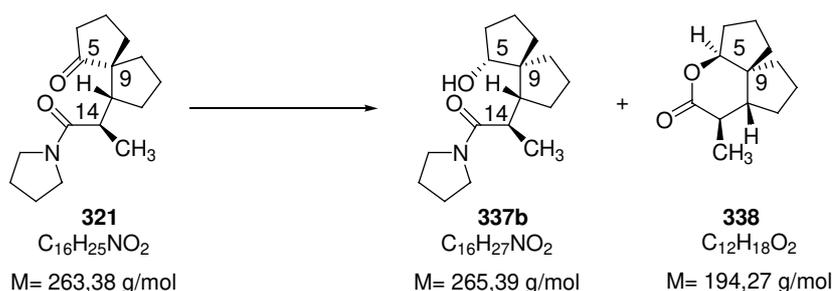
IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 2951; 2870; 1724; 1634; 1435; 1242.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,04 (3H, d, $J=7,0$); 1,20-2,14 (15H, m); 2,20-2,39 (2H, m); 2,75 (1H, dq, $J=10,6$ e $7,0$); 3,22-3,40/3.48-3.59 (4H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17,4; 20,5; 24,4; 25,1; 26,1; 32,3; 39,7; 39,8 (2C); 40,2; 45,5; 46,0; 51,7; 57,6; 174,7; 225,4.

EMAR (70 eV): m/z encontrado 263,1832; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 263,1885

7.7- Preparação da Lactona **338**



A uma solução da cetona **321** (3,60 mmol; 0,948 g) em THF (20,0 mL), sob agitação e resfriada a 0°C, adicionou-se LiEt_3BH (1,0 M em THF; 3,60 mmol; 3,60 mL). A temperatura foi elevada a 25°C e a solução agitada por 1 hora. Após uma hora de agitação resfriou-se a solução e adicionou-se LiEt_3BH (1,0 M em THF; 10,8 mmol; 10,8 mL). A reação foi finalizada após 1 hora pela adição de solução saturada de NH_4Cl (7,0 mL) seguida pela adição NaOH 1,0 M (14,0 mL). Em seguida a mistura foi extraída com Et_2O (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado salmoura (20 mL) e seco com MgSO_4 . Após evaporação do solvente, foi obtido um líquido amarelo (0,810 g) que foi utilizado na próxima reação sem purificação prévia.

A uma solução da mistura de diastereoisômeros **337a,b** e a lactona **338** (0,810 g) em metanol (30 mL) adicionou-se HCl 5M (6 mL). A solução foi agitada a temperatura

ambiente por 4 horas. Em seguida a reação foi diluída com éter (100 mL) e salmoura (100 mL). As fases foram separadas e fase orgânica extraída com éter (3 x 100 mL). O extrato orgânico foi então lavado com salmoura (100 ml) e seco com sulfato de sódio.^{****} Após evaporar o solvente obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (8:2 e 2:8), fornecendo um líquido incolor **338** em 67 % de rendimento (2,41 mmol; 0,469 g) e de um sólido amarelado **337b** em 22 % de rendimento (0,78 mmol; 0,207 g).

338:

IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 2945; 2864; 1739; 1450; 1352; 1211; 1180.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,19 (3H, d, $J= 6,7$); 1,30-1,41 (2H, m); 1,45-1,50 (1H, m); 1,55-1,69 (4H, m); 1,69-1,77 (2H, m); 1,80-1,96 (2H, m); 2,01-2,14 (2H, m); 2,18 (1H, dq, $J= 11,9$ e $6,6$); 4,33 (1H, d, $J= 4,6$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ ppm: 13,8; 20,7; 25,5; 30,6; 33,8; 37,4; 37,8; 39,8; 48,5; 54,3; 86,4; 176,8.

EMAR (70 eV): m/z encontrado 194,13897; calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 194,13068

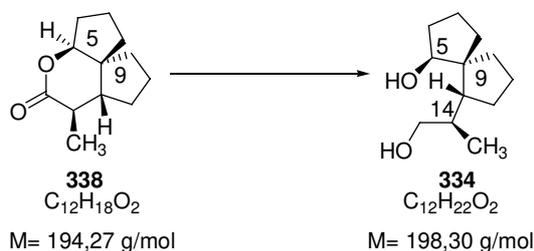
337b:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,09 (3H, d, $J= 7,0$); 1,17-2,02 (16H, m); 2,21-2,31 (1H, m); 2,75 (1H, dq, $J= 9,9$ e $7,0$); [3,39-3,54 (m) + 3,61-3,69 (m) = 4H]; 3,78-3,88 (1H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 17,3; 18,7; 23,3; 24,5; 26,2; 31,2; 31,8; 33,3; 27,2; 39,4; 45,8; 46,3; 47,2; 47,2; 53,6; 76,1; 175,6.

^{****} Wallace, G. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 450.

7.8- Preparação do Diol 334



A uma solução da lactona **338** (2,37 mmol; 0,460 g) em THF (20,0 mL), sob agitação e resfriada a 0°C, adicionou-se gradualmente LiAlH₄ (18,9 mmol; 0,719 g). A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 15 horas e em seguida resfriada a 0°C, adicionou-se então H₂O (719 μL), solução de NaOH 15% (719 μL) e H₂O (2,16 mL). Um excesso de MgSO₄ foi adicionado a mistura que foi agitada vigorosamente por 1 hora, o sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila. Após evaporar o solvente obteve-se um óleo amarelo, que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (1:1), fornecendo um sólido branco **334** em 98 % de rendimento (2,31 mmol; 0,458 g)

Pf: 88-90°C

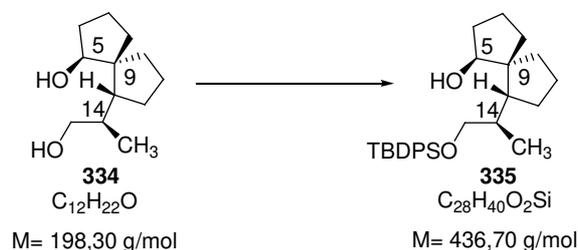
IV ν_{max} cm⁻¹ (filme): 3360; 1455; 1030.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), *J* (Hz): 0,86 (3H, d, *J*= 6,6); 1,23-1,34 (2H, m); 1,48-2,1 (12H, m); 3,12 (2H, s largo); 3,32 (1H, dd *J*= 10,2 e 8,4); 3,50 (1H, dd, *J*= 10,2 e 4,6); 4,03 (1H, d, *J*= 3,7).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14,4; 20,0; 22,4; 25,5; 33,8 (2C); 35,4; 36,0; 45,8; 60,5; 68,5; 78,0.

EMAR (ES): *m/z* encontrado 199,1744; calculado para C₁₂H₂₃O₂ [M + H]⁺ 199.1698

7.9- Preparação do Éter de Silício 335



A uma solução do diol **334** (0,13 mmol; 0,025 g) em CH_2Cl_2 (0,60 ml) adicionou-se trietilamina (0,22 mmol; 0,022 g, 0,030 mL) e DMAP (10 mol %). A solução foi resfriada a $0^\circ C$ e então se adicionou TBDPSCI (0,23 mmol; 0,063 g; 0,060 mL). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas e em seguida diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada com água (3,0 mL) e salmoura (3,0 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e solvente evaporado para fornecer um líquido ligeiramente amarelado que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (95:5), para obtenção de um óleo incolor **335** em 96 % de rendimento (0,12 mmol; 0,053 g)

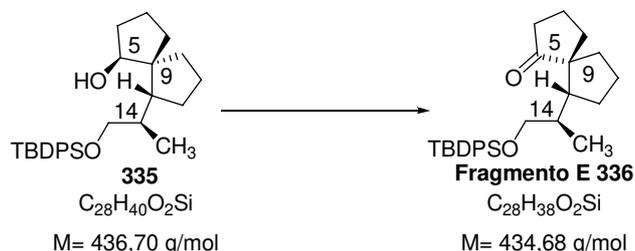
IV $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 3458; 3060; 2947; 2866; 1468; 1107, 1076

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,80 (3H, d, $J= 6,6$); 1,05 (s, 9H); 1,25-1,29 (2H, m); 1,48-1,92 (10H, m); 2,02-2,20 (3H, m); 3,31 (1H, dd, $J= 9,8$ e 8,4); 3,42 (1H, dd, $J= 9,8$ e 4,6); 4,01 (1H, d, $J= 2,2$); 7,34-7,45 (6H, m); 7,64-7,69 (4H,m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 13,6; 19,2; 20,1; 22,8; 25,0; 26,9; 33,3; 34,2; 35,8; 36,2; 45,3; 60,5; 69,3; 78,2; 127,5; 129,5; 133,5; 135,5; 135,6.

EMAR (ES): m/z encontrado 437,2855; calculado para $C_{28}H_{41}O_2Si$ $[M + H]^+$ 437,2876.

7.10- Preparação da Cetona 336 via oxidação de Swern



Em um balão contendo diclorometano seco (10 mL), sob atmosfera de argônio e refrigerado à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se cloreto de oxalila (1,2 equiv.; 2,34 mmol; 0,297 g; 204 μL). Passados 5 min adicionou-se, lentamente, dimetilsulfóxido (2,0 equiv; 3,90 mmol; 0,305; 277 μL). Após 30 min adicionou-se uma solução do álcool **335** (1.0 equiv; 1,95 mmol; 0,850 g) em diclorometano (3 mL + 1 mL + 1 mL). Transcorridos 40 min adicionou-se trietilamina (4,0 equiv; 7,80 mmol; 0,789 g; 1,10 mL), seguindo-se a elevação da temperatura até a temperatura ambiente. Após 40 min diluiu-se a reação com diclorometano (60 mL), em seguida lavou-se com solução de cloreto de sódio (1/2 de solução saturada de cloreto de sódio e 1/2 de água destilada, 2 X 15 mL) e com água destilada (20 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para fornecer um óleo ligeiramente amarelado que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (96:4), para obtenção de um óleo incolor **336** (Fragmento E) em 94 % de rendimento (1,84 mmol; 0,800 g)

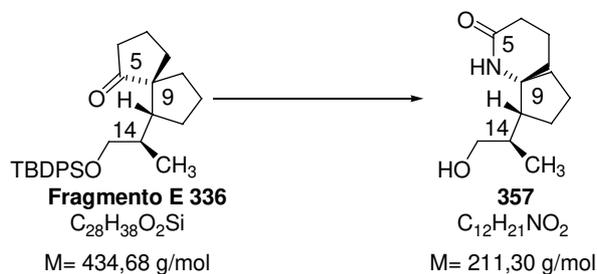
IV $v_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$ (filme): 3060; 2952; 2862; 1728; 1462; 1105.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,96 (3H, d, $J= 6,1$ Hz); 1,07 (s, 9H); 1,46-1,57 (3H, m); 1,62-1,98 (10H, m); 2,05-2,12 (1H, m); 3,27 (1H, dd, $J= 9,8$ e 5,2 Hz); 3,41 (1H, dd, $J= 9,8$ e 4,1 Hz); 7,37-7,46 (6H, m); 7,61-7,67 (4H, m).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ ppm: 15,7; 19,2; 20,1; 24,5; 26,9; 30,6; 36,3; 39,1; 39,2; 39,4; 50,2; 57,5; 68,0; 127,6 (2C); 129,6 (2C); 133,6; 133,8; 135,7 (2C); 223,0.

EMAR (ES): m/z encontrado 435,2759; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435,2719.

7.11- Preparação da Lactama 357



A uma solução da cetona **336** (0,11 mmol; 0,047 g) em CH_2Cl_2 (0,30 mL), resfriada a $0^\circ C$ foi adicionado MSH **350** (0,74 mmol; 0,160 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação e a $0^\circ C$ por 30 min. Em seguida a temperatura foi elevada a temperatura ambiente e a agitação continuada por 5 dias. Após este período o solvente foi evaporado e o resíduo diluído em tolueno e aplicado em uma coluna de alumina básica que foi eluída com metanol. O metanol foi removido rotaevaporador, o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com acetato de etila / metanol (5:1), para obtenção de um óleo amarelado **357** em 22 % de rendimento (0,02 mmol; 0,005 g).

RMN de 1H (300) MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,95 (3H, d, $J = 7,0$); 1,40-2,06 (13H, m); 2,25-2,41 (2H, m); 3,88 (1H, dd, $J = 10,8$ e 6,8); 3,97 (1H, dd, $J = 10,8$ e 6,0); 5,70 (1H, s).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 15,0; 18,8; 21,5; 26,4; 31,5; 32,0; 34,4; 42,3; 49,4; 64,9; 68,8; 171,7.

7.12- Preparação da Oxima 361



A uma solução da cetona **336** (0,269 mmol; 0,117 g) em metanol (2 mL) foi adicionado acetato de sódio (4,1 equiv; 1,10 mmol, 0,090 g) e cloridrato de hidroxilamina (4,0 equiv; 1,08 mmol; 0,074 g). A solução leitosa resultante foi agitada a temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi finalizada pela adição de uma solução tampão pH 7 (4 mL). Os voláteis foram evaporados e o resíduo diluído com diclorometano (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (5 mL). O extrato orgânico foi então seco sulfato de sódio e o solvente evaporado. O produto, um óleo ligeiramente amarelado, foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (92:8), para obtenção de um sólido branco **361** em 88 % de rendimento (0,233 mmol; 0,105 g).

Pf: 128-130°C

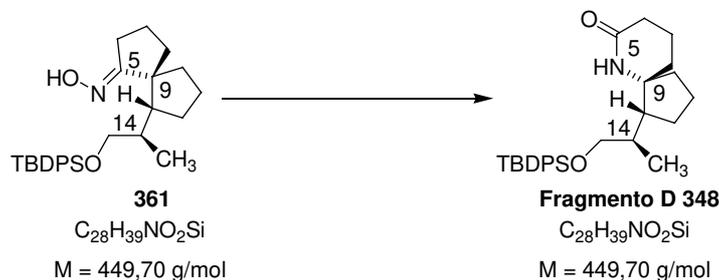
IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 3334; 3070, 2951; 2862; 1462; 1427; 1387; 1107.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); 1,06 (s, 9H); 1,49-1,94 (12H, m); 2,07-2,18 (1H, m); 2,58-2,68 (1H, m); 3,30 (1H, dd, $J = 9,9$ e 5,5 Hz); 3,43 ppm (1H, dd, $J = 9,9$ e 4,8 Hz) 7,35-7,43 (6H, m); 7,62-7,67 (4H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 15,1; 19,4; 21,6; 23,8; 27,0 (3C); 28,2; 29,3; 37,0; 40,7; 41,5; 49,5; 55,5; 68,0; 127,4; 129,3; 133,8 (2C); 135,5 (2C); 170,3.

EMAR (ES): m/z encontrado 450,3079; calculado para $C_{28}H_{40}NO_2Si$ $[M + H]^+$: 450,2828.

7.13- Preparação da Lactama 348



A uma solução da oxima **361** (0,334 mmol; 0,150 g) em piridina (1,5 mL) foi adicionado cloreto de tosila (0,835 mmol; 0,159 g) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação e a 0 °C por 49 horas. Após as 49 horas adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio 5 % (4 mL), a mistura foi agitada por 1 hora. Em seguida, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 15 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 5 % (10 mL), água (10 mL), ácido clorídrico 5 % (10 mL) e água (10 mL). O extrato orgânico foi seco com sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer um óleo ligeiramente amarelado que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (3:7), para obtenção de um sólido branco **348** em 60 % de rendimento (0,20 mmol; 0,090 g).

Pf: 125-127°C

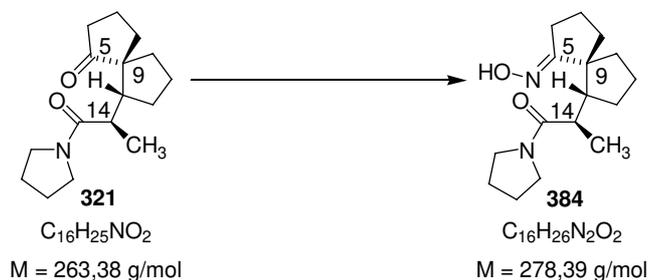
IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 3186; 3070; 2954; 2930; 1861; 1656; 1470; 1427; 1408, 1112.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); 1,06 (s, 9H); 1,40-1,90 (12H, m); 2,00-2,10 (1H, m); 2,24-2,33 (1H, m); 3,45 (1H, dd $J = 9,9$ e 5,8 Hz); 3,50 ppm (1H, dd, $J = 9,9$ e 5,5 Hz); 6,04 (1H, s) 7,33-7,45 (6H, m); 7,60-7,65 (4H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14,9; 18,7; 19,3; 21,6; 26,3; 27,0 (3C); 31,2; 34,3; 35,1; 42,5; 48,5; 64,8; 67,9; 127,5; 129,5; 133,5; 135,5; 172,0.

EMAR (ES): m/z encontrado 450,2905; calculado para $C_{28}H_{40}NO_2Si$ $[M + H]^+$: 450,2828.

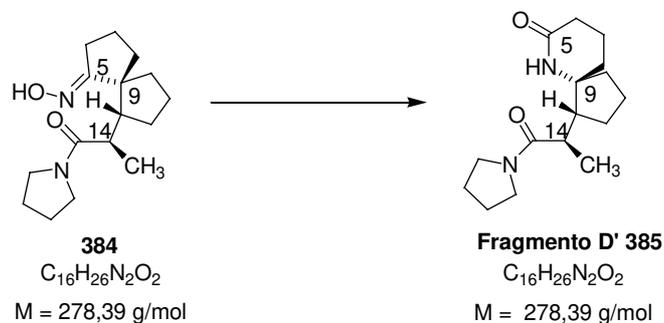
7.14- Preparação da Oxima 384



A uma solução da cetona **321** (1,20 mmol; 0,316 g) em metanol (8 mL) foi adicionado acetato de sódio (30,1 equiv; 36,1 mmol; 2,96 g) e cloridrato de hidroxilamina (30,0 equiv; 36,0 mmol; 2,50 g). A solução leitosa resultante foi agitada a temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi finalizada pela adição de uma solução tampão pH 7 (16 mL). Os voláteis foram evaporados e o resíduo diluído com diclorometano (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (20 mL). O extrato orgânico foi então seco sulfato de sódio e o solvente evaporado. O produto, um óleo ligeiramente amarelado, foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (2:8), para obtenção de um óleo incolor **384** em 90 % de rendimento (1,08 mmol; 0,300 g)

IV $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 3254; 3089; 2951; 2862; 1605; 1467; 1440

7.15- Preparação da Lactama 385



A uma solução da oxima **384** (1,08 mmol; 0,300 g) em piridina (5 mL) foi adicionado cloreto de tosila (2,70 mmol; 0,513 g) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação e a 0 °C por 49 horas. Após as 45 horas adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio 5 % (14 mL), a mistura foi agitada por 1 hora. Em seguida, a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução de bicarbonato de sódio 5 % (20 mL), água (20 mL), ácido clorídrico 5 % (20 mL) e água (20 mL). O extrato orgânico foi seco com sulfato de sódio e o solvente removido para fornecer um óleo ligeiramente amarelado que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com acetato de etila/metanol (9:1), para obtenção de um sólido branco **385** em 29 % de rendimento (0,32 mmol; 0,088 g).

Pf: 162-164°C

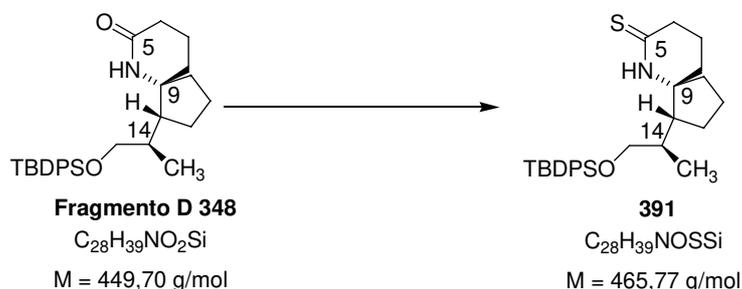
IV $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 3169; 3050; 2951; 2869; 1649; 1633; 1453; 1433; 1409.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,11 (3H, d, $J = 6,6 \text{ Hz}$); 1,25-2,52 (18H, m); 2,00-2,10 (1H, m); 3,33-3,59 (4H, m); 6,43 (1H, s).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 17,2; 18,6; 21,8; 24,3; 26,2; 29,8; 31,7; 34,3; 39,3; 42,7; 45,8; 46,3; 50,8; 64,0; 172,2; 174,0.

EMAR (ES): m/z encontrado 279,2182; calculado para $C_{16}H_{27}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 279,2072.

7.16- Preparação da Tiolactama 391

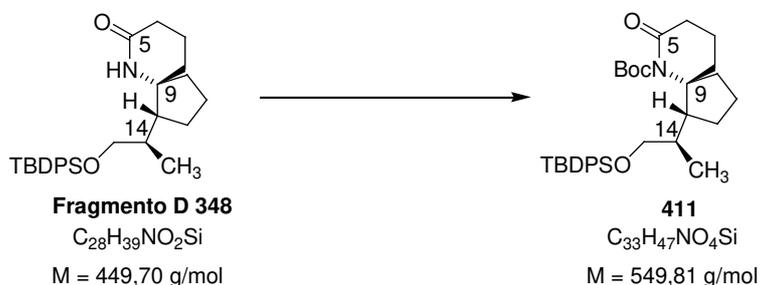


A uma solução da lactama **348** (0,21 mmol; 0,093 g) em tolueno (8 mL) adicionou-se o reagente de Lawesson (0,10 mmol; 0,042 g). A mistura foi refluxada por 3 horas. Em seguida o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (8:2), fornecendo um óleo amarelado **391** 84 % de rendimento (0,17 mmol; 0,080 g).

IV $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 3167; 3070; 3016; 2952; 2930; 1858; 1541; 1469; 1427; 1390; 1111; 1084.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 0,93 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,06 (s, 9H); 1,45-2,00 (12H, m); 2,41-2,52 (1H, m); 2,86-2,97 (1H, m); 3,43 (1H, dd $J = 10,1$ e 6,4 Hz); 3,48 ppm (1H, dd, $J = 9,9$ e 5,5 Hz); 7,34-7,46 (6H, m); 7,60-7,65 (4H, m); 7,99 (1H, s).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 14,6; 18,8; 19,3; 22,0; 26,3; 27,0 (3C); 33,3; 34,9; 39,1; 41,8; 49,2; 67,6; 67,8; 127,5; 129,5; 129,6; 133,5; 135,5; 172,0.

7.17- Preparação da *N*-Boc-lactama 411

A uma solução dispersão de NaH 60 % (4,88 mmol, 0,117 g) em THF (5 mL) a 0°C adicionou-se um solução da lactama **348** (1,43 mmol; 0,645 g) em THF (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por uma hora e então resfriada a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se Boc_2O (7,15 mmol, 1,53 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 6 horas. Após as 6 horas a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (5 mL). Em seguida a mistura foi extraída com Et_2O (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi lavado salmoura (15 mL) e seco com $MgSO_4$. Após evaporar o solvente obteve-se um óleo amarelo, que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (8:92), para obtenção de um sólido branco **411** em 90 % de rendimento (1,29 mmol; 0,710 g).

Pf: 117-119°C

IV $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$ (filme): 3072; 3048; 2959; 2931; 2858; 1737; 1690; 1610; 1459; 1367; 1250; 1149.

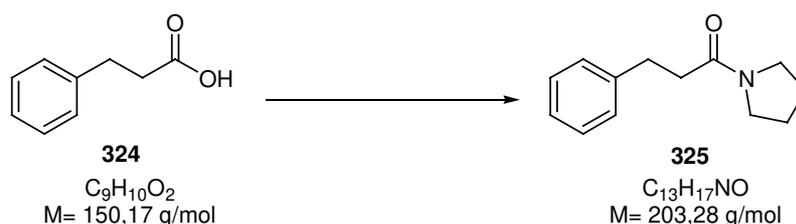
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 1,03 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); 1,06 (s, 9H); 1,50 (9H, s); 1,56-1,88 (11H, m); 1,98-2,12 (1H, m); 2,22-2,46 (2H, m); 3,44 (1H, dd $J = 9,5$ e 5,9 Hz); 3,50 ppm (1H, dd, $J = 9,5$ e 5,5 Hz); 6,04 (1H, s) 7,34-7,45 (6H, m); 7,64-7,69 (4H, m).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 16,2; 18,4; 19,2; 23,4, 26,8; 27,6; 28,5; 30,0; 33,1; 35,8; 39,0; 39,1; 52,0; 67,3; 70,5; 83,0; 127,6; 127,7; 129,5; 129,6; 133,5; 133,6; 135,6; 135,7; 155,6; 173,3.

EMAR (ES): m/z encontrado 550,4016; calculado para $C_{33}H_{48}NO_4Si$ $[M + H]^+$ 550,3343.

7.18- Anexo

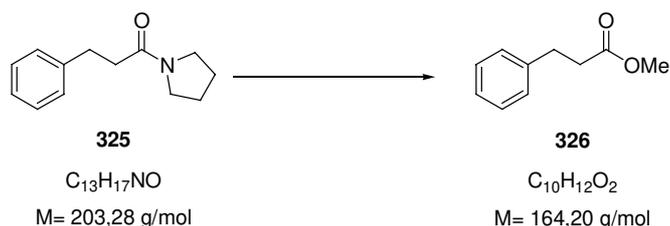
7.18.1-Preparação da Amida 324



A uma solução do ácido **324** (20 mmol; 3,0 g) em CH_2Cl_2 (50 ml) adicionou-se DMF (30 gotas) e $SOCl_2$ (82 mmol, 9,8 g, 6,0 mL). A mistura reacional foi então aquecida por 4 horas. Após 4 horas o solvente foi removido no rotaevaporador e resíduo foi lavado com tolueno (3 x 5,0 mL). O resíduo foi então dissolvido em CH_2Cl_2 (40 ml), a solução foi resfriada a $0^\circ C$ e adicionou-se pirrolidina (40 mmol, 2,8 g; 3,3 mL). A temperatura da mistura reacional foi elevada a $25^\circ C$ e agitação mantida por 14 horas. Em seguida o solvente foi removido e o resíduo foi diluído com éter etílico e seco com Na_2SO_4 . O produto, um líquido ligeiramente amarelado, foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (8:2), para obtenção de um líquido incolor **325** em 58 % de rendimento (12 mmol; 2,4 g)

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 1,76- 1,93 (4H, m); 2,56 (2H, t, $J = 8,0$); 2,98 (2H, t, $J = 8,0$); 2,28 (2H, t, $J = 8,6$); 3,45 (2H, t, $J = 6,6$); 7,16- 7,31 (5H, m).

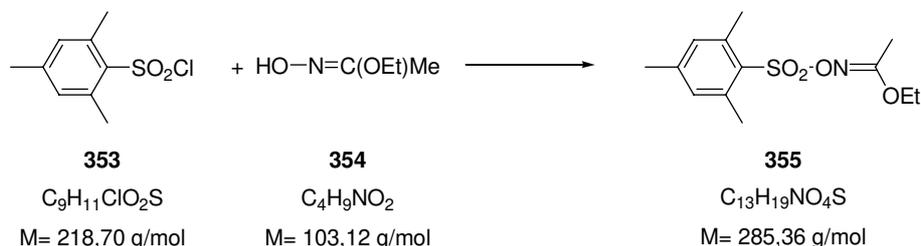
RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 24,5; 26,2; 31,4; 36,9; 45,8; 46,7; 126,2; 128,6; 128,6; 141,7; 170,9.

7.18.2-Preparação do Éster **326**

A uma solução contendo a amida **325** (1,00 mmol; 0,203 g) em CH₂Cl₂ (5,00 mL), sob atmosfera de argônio, agitação magnética e a -40°C, adicionou-se piridina (3,00 mmol; 245 µL), em seguida adicionou-se lentamente anidrido tríflico (1,30 mmol, 0,220 µL). Após o término da adição a temperatura foi elevada a 0°C durante 2 horas. A mistura reacional foi então mantida a 0°C e sob agitação por 10 horas. Passadas 10 horas adicionou-se MeOH (2 mL > 30 equiv.), e a temperatura elevada a temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 18 horas e em seguida diluída com Et₂O (120 mL), lavada com HCl 1 M (25,0 mL), solução saturada de NaHCO₃ (25,0 mL) e salmoura (25,0 mL). A fase orgânica foi então seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado para fornecer um líquido ligeiramente amarelado que foi purificado por coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (2:8), para obtenção de um líquido incolor **326** em 36 % de rendimento (0,36 mmol; 0,060 g)

IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): 3028; 2951; 2858; 1739; 1597; 1442; 1361; 1200; 1165.

7.18.3-Preparação do MSHE 355

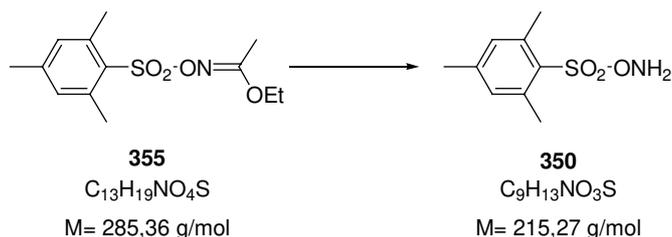


A uma solução do reagente **354** (19,7 mmol; 2,03 g) em Et_3N seca (19,3 mmol; 1,95 g; 2,7 mL) e DMF seca (69,8 mmol; 5,10 g; 5,40 mL), resfriada com banho de gelo e sob agitação magnética, foi adicionado cloreto de mesitilenossulfônila^{*****} **353** (14,6 mmol; 3,20 g) em pequenas porções, durante um período de 20 minutos. A formação de um precipitado (mesitilenossulfoanto de trietilamônio) foi observada logo após adição da primeira porção de **353**. Terminada a adição do reagente **353**, adicionou-se mais Et_3N (0,50 mL), a fim de manter a basicidade do meio. A agitação foi mantida por mais 20 minutos (temperatura de aproximadamente 5°C) e em seguida a mistura reacional foi vertida sobre água/gelo (12,5 mL). O precipitado branco formado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água gelada (30,0 mL). O sólido foi dissolvido em Et_2O e seco com Na_2SO_4 . Após evaporar o solvente obteve-se um sólido ligeiramente amarelo que foi dissolvido em hexano com leve aquecimento. A solução foi filtrada e em seguida resfriada com banho de gelo seco/acetona (formação de precipitado branco). O precipitado branco (71 %; 10,4 mmol; 2,97 g) foi filtrado e seco 1 hora por sucção.

p.f.: literatura $54-56^\circ\text{C}$; encontrado $55-57^\circ\text{C}$

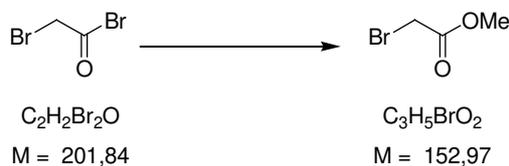
***** Recém recristalizado.

7.18.4-Preparação do MSH 350



A uma solução de MSHE **355** (10,4 mmol; 2,97 g) em dioxano (1,70 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado lentamente ácido perclórico 70 % (1,00 mL) por 5 minutos. A mistura pastosa resultante permaneceu sob agitação na mesma temperatura por 10 minutos. Logo após a mistura reacional foi vertida para uma mistura de água e gelo. O sólido branco formado foi coletado por filtração a vácuo e lavado por várias vezes com água gelada (aproximadamente 15,0 mL) e depois com hexano gelado (10,0 mL). O produto (92 %; 9,61 mmol; 2,07 g)^{*****} foi seco por sucção.

7.18.5- Preparação do bromoéster

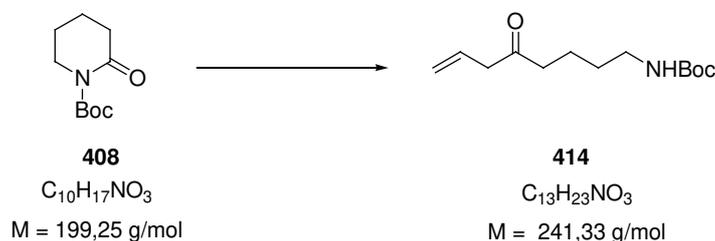


Em um balão contendo o brometo de ácido (0,140 mmol; 28,3 g; 12,2 mL) adicionou-se durante 2 horas metanol seco (19,0 mL). Após a adição a reação foi refluxada em banho de água por 4 horas, evoluindo lentamente HBr. Adicionou-se então a mistura reacional a funil de extração contendo água (42 mL), separando um óleo que foi lavado com água, solução saturada de bicarbonato de sódio e água. O líquido obtido foi seco com sulfato de cálcio e destilado à pressão reduzida para fornecer um óleo incolor.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 3,79 (3H, s); 3,85 (2H, s)

***** O MSH pode conter de 20-30 % de água.

7.18.6- Preparação da Cetona 414



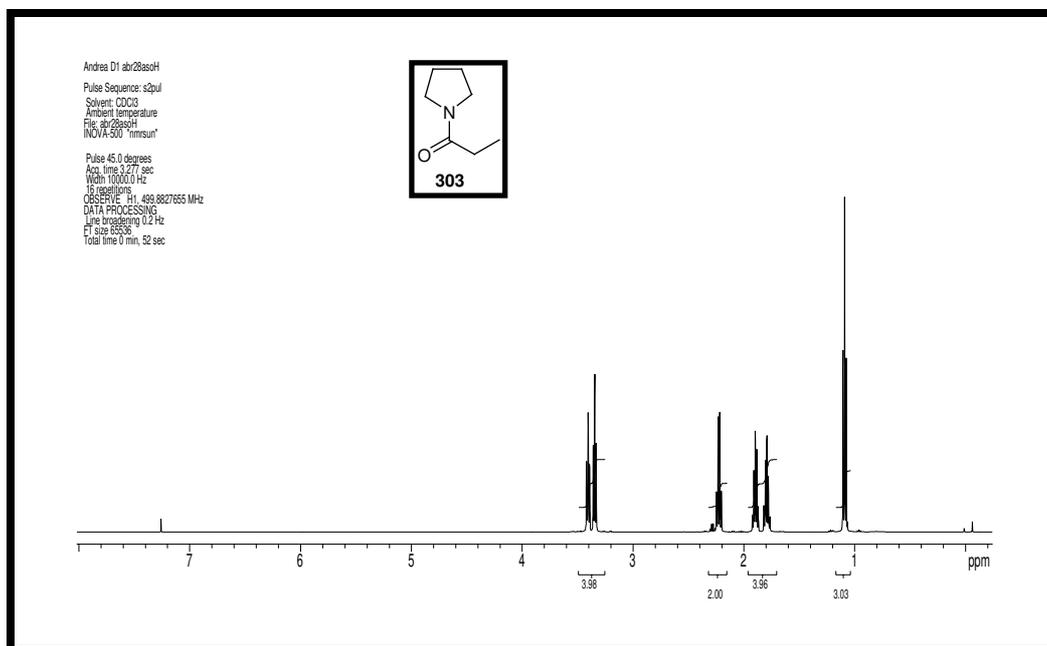
A uma solução contendo *N*-Boc-lactama **408** (4,00 mmol; 0,797 g) em THF (8 mL), sob atmosfera de argônio e refrigerada à -78°C , foi adicionado brometo de alilmagnésio (1,0 M em éter; 8,00 mmol; 8 mL). A mistura foi mantida sob atmosfera de argônio, sob agitação e à -78°C por 3 horas. Em seguida, adicionou-se MeOH (8 mL) e água (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e então lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (20 mL). O extrato orgânico foi seco com sulfato de sódio e solvente evaporado, obtendo-se um líquido castanho, que foi purificado através de coluna cromatográfica, eluída com hexano/acetato de etila (3:7), para fornecer um líquido incolor em 60 % de rendimento (2,57 mmol; 0,620 g).

IV ν_{max} cm^{-1} (filme): 3080; 2976; 2932; 2864; 1708; 1639; 1519; 1365; 1249; 1170.

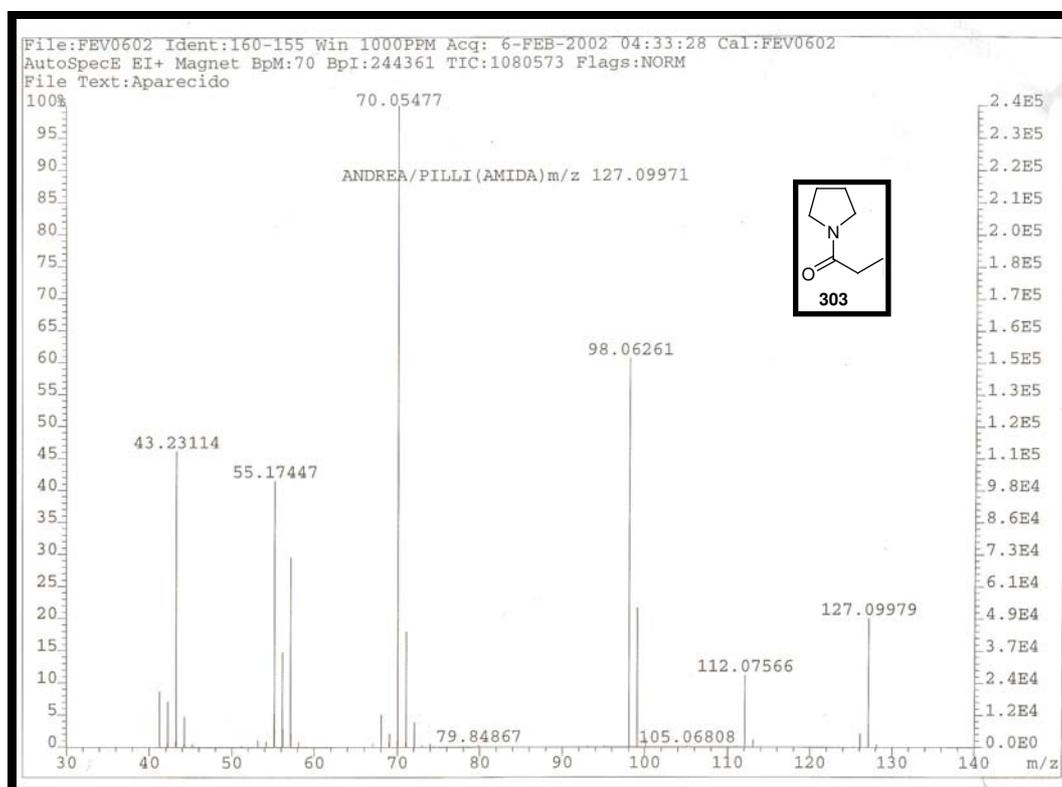
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,42 (9H, s); 1,42-1,63 (4H, m); 2,46 (2H, t, $J = 7,1$ Hz); 3,06-3,16 (4H, m); 4,59 (1H, s); 5,09-5,19 (2H, m); 5,83-5,96 (1H, m);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 20,7; 28,46 (3C); 29,5; 40,2; 41,7; 47,8; 79,1; 118,7; 130,4; 155,78; 208,1.

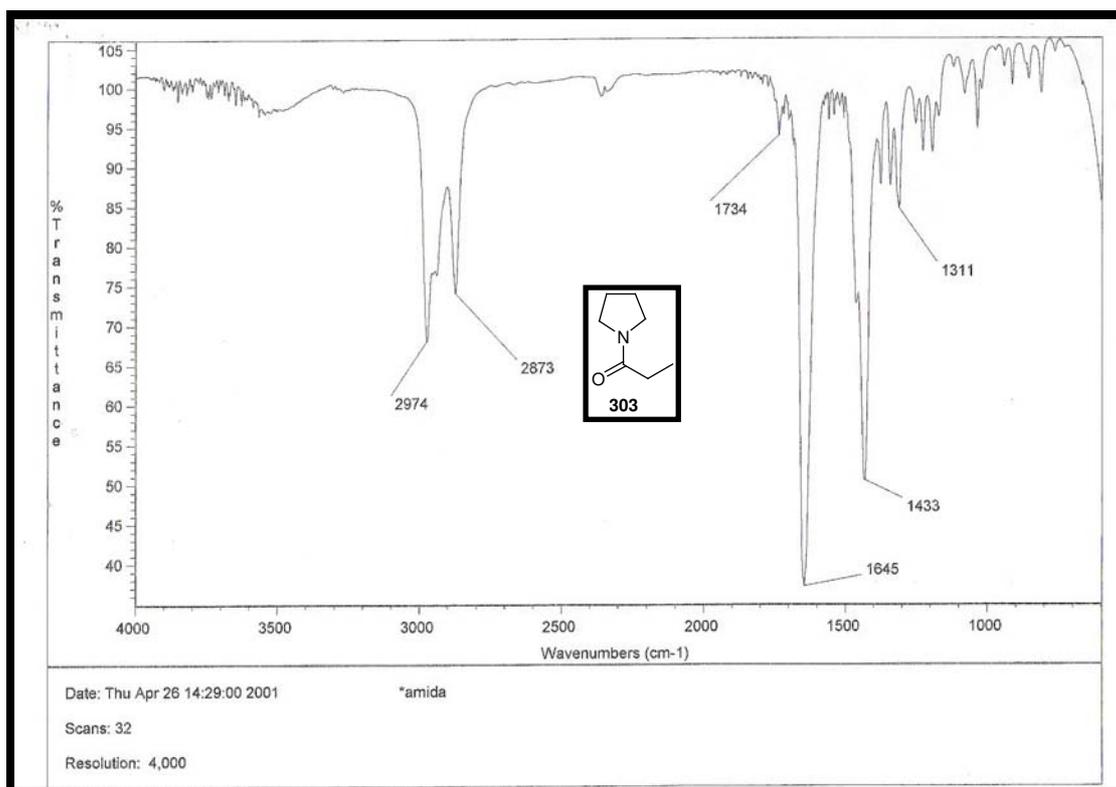
8- Espectros Seleccionados



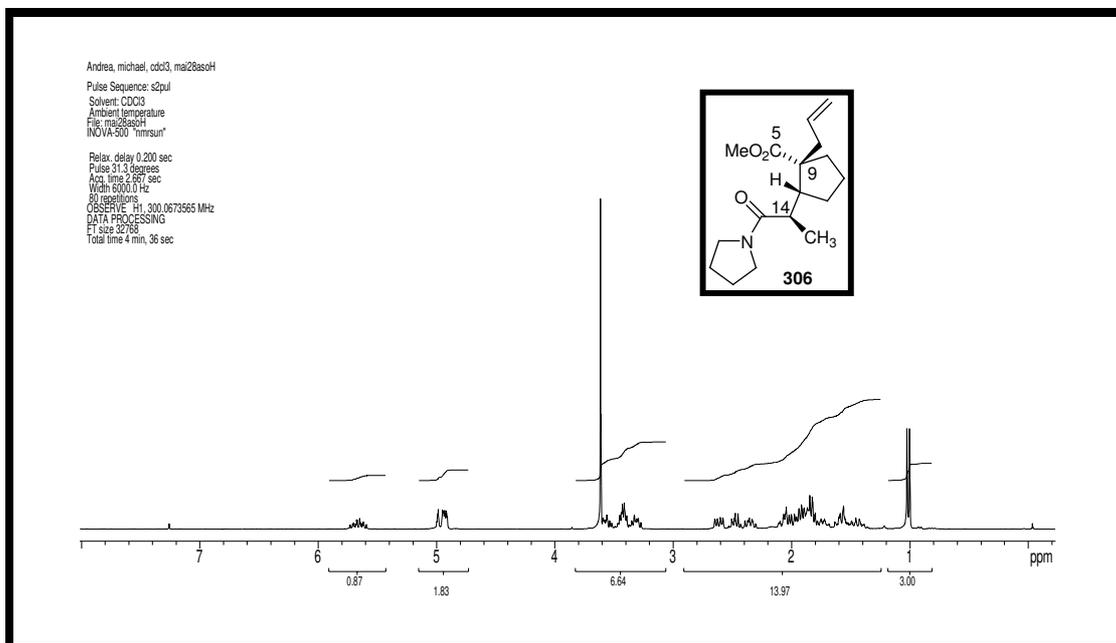
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz):
 propanamida 303.



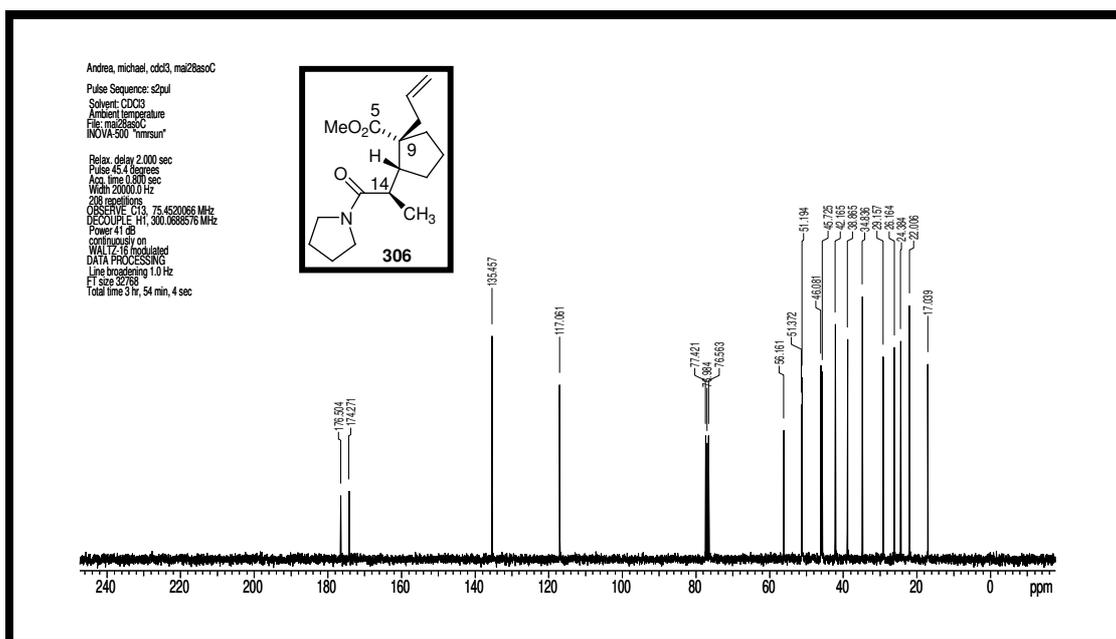
Espectro de EMAR (IE) (70 eV): propanamida 303.



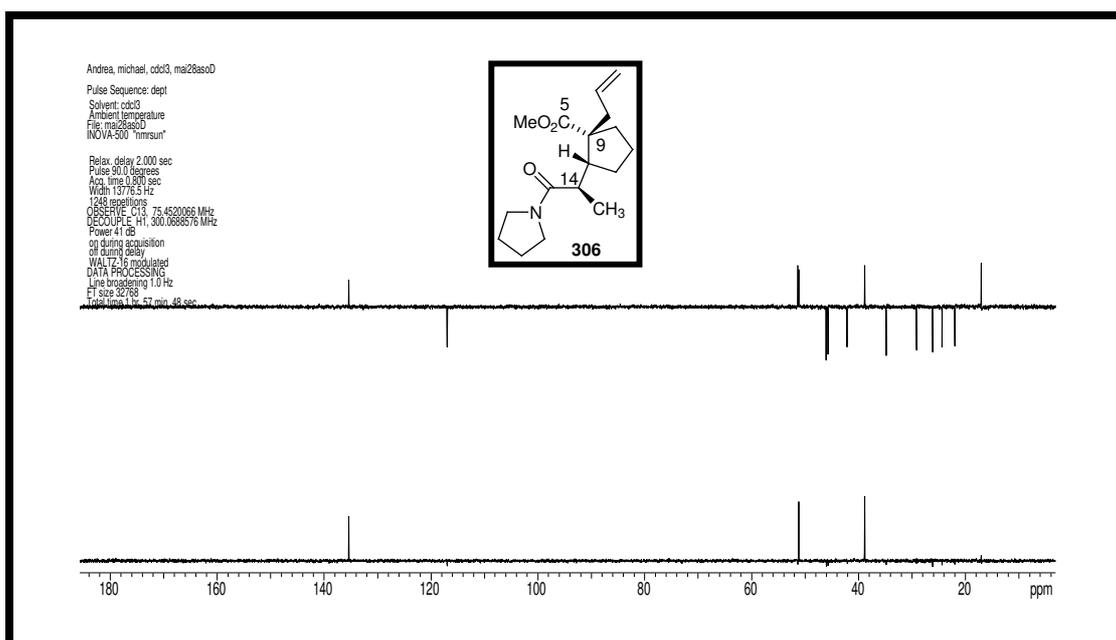
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): propanamida 303.



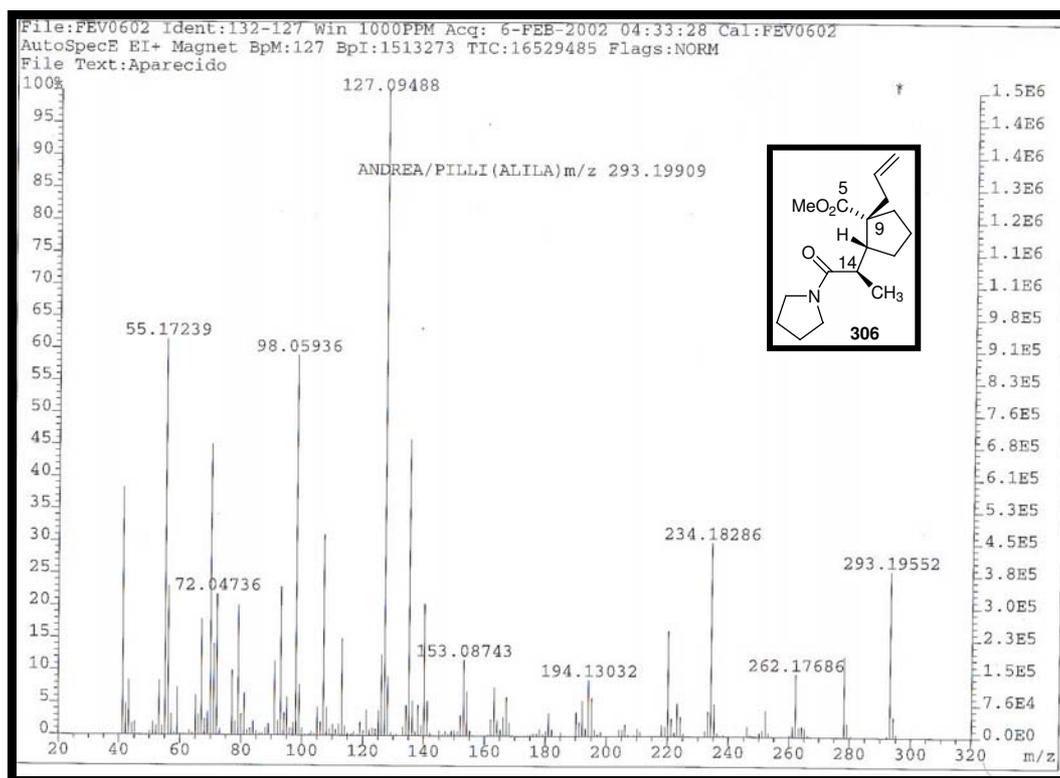
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): éster 306.



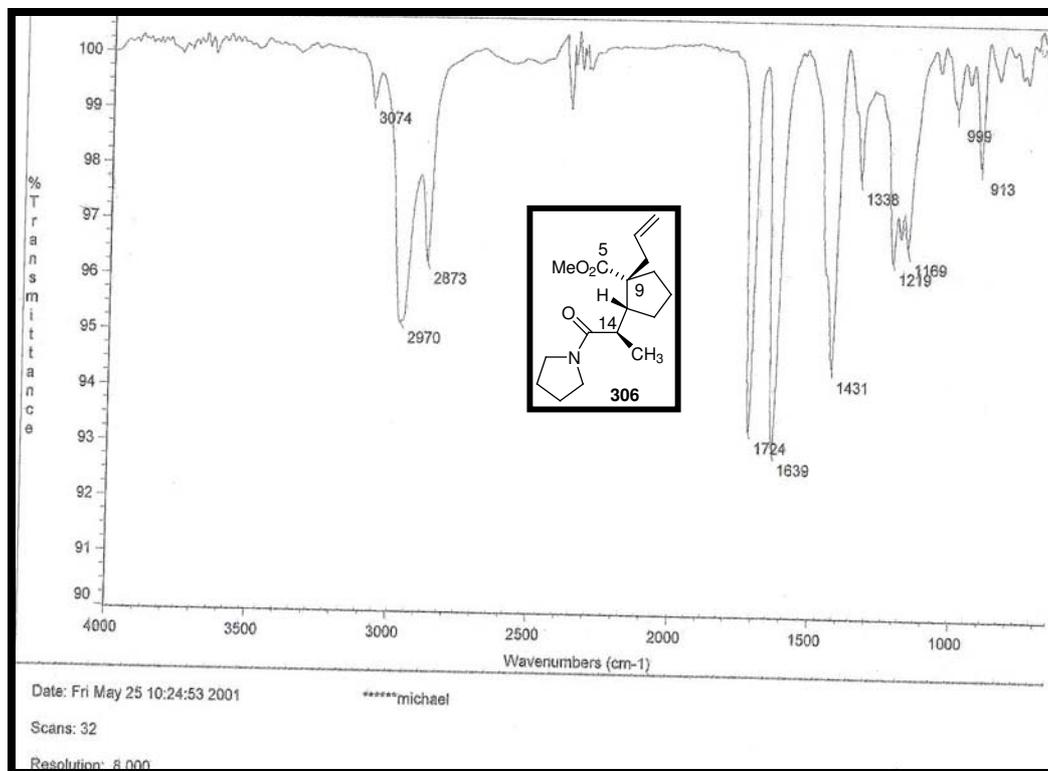
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): éster 306.



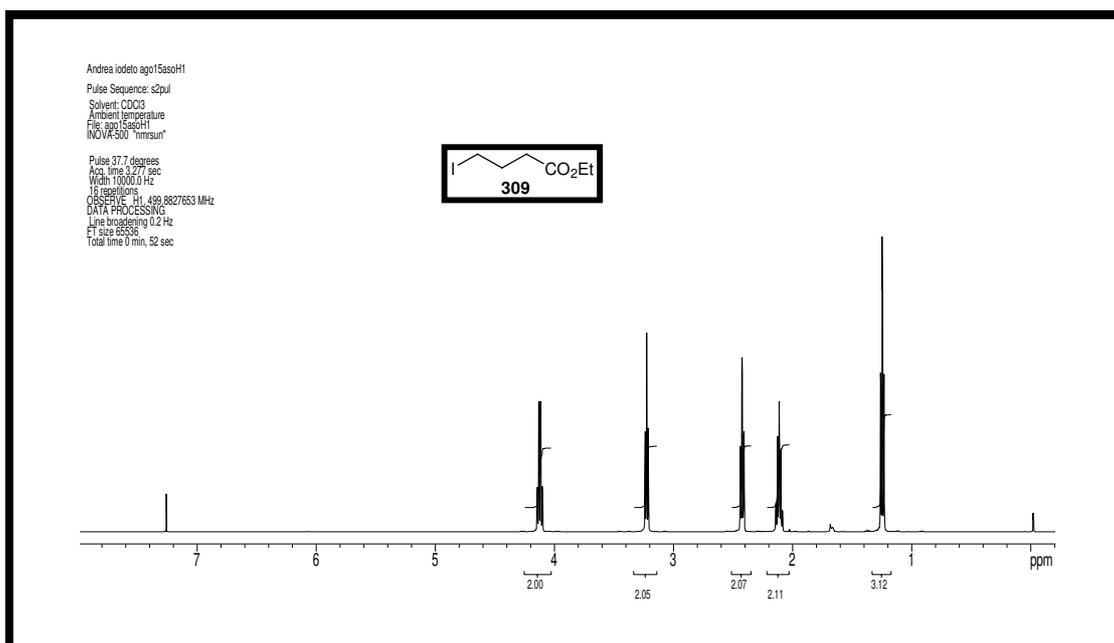
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): éster 306.



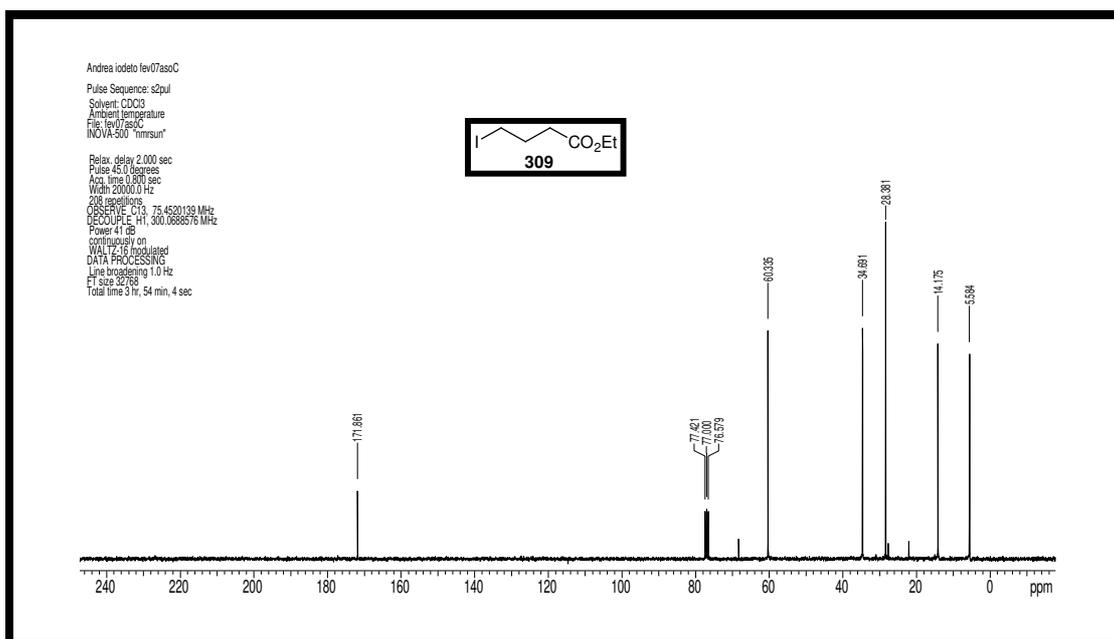
Espectro de EMAR (IE) (70 eV): propanamida 303.



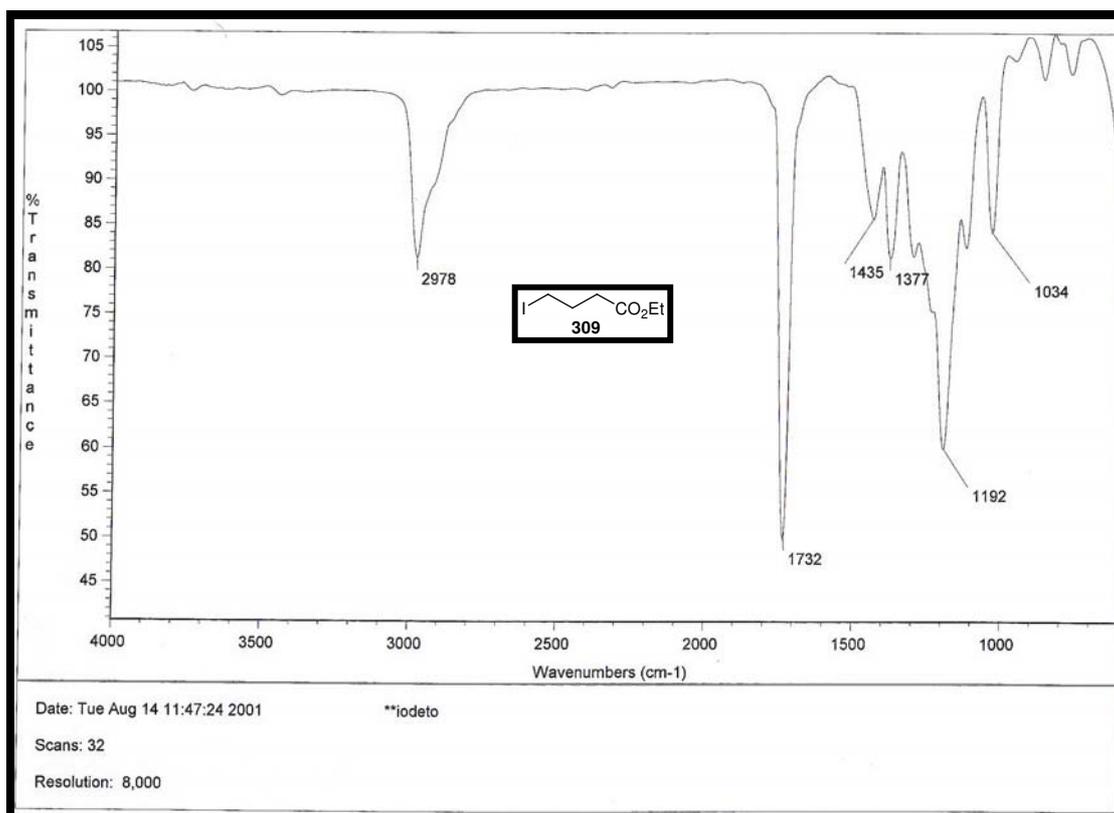
Espectro de IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): propanamida 306.



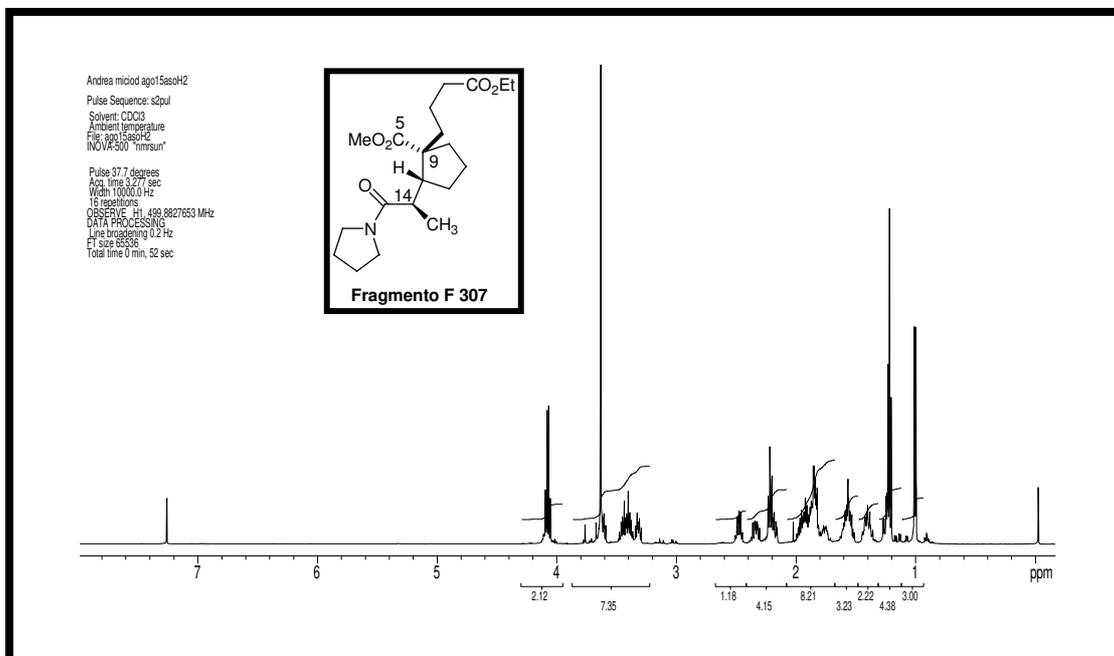
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 4-iodo-butirato de etila **309**.



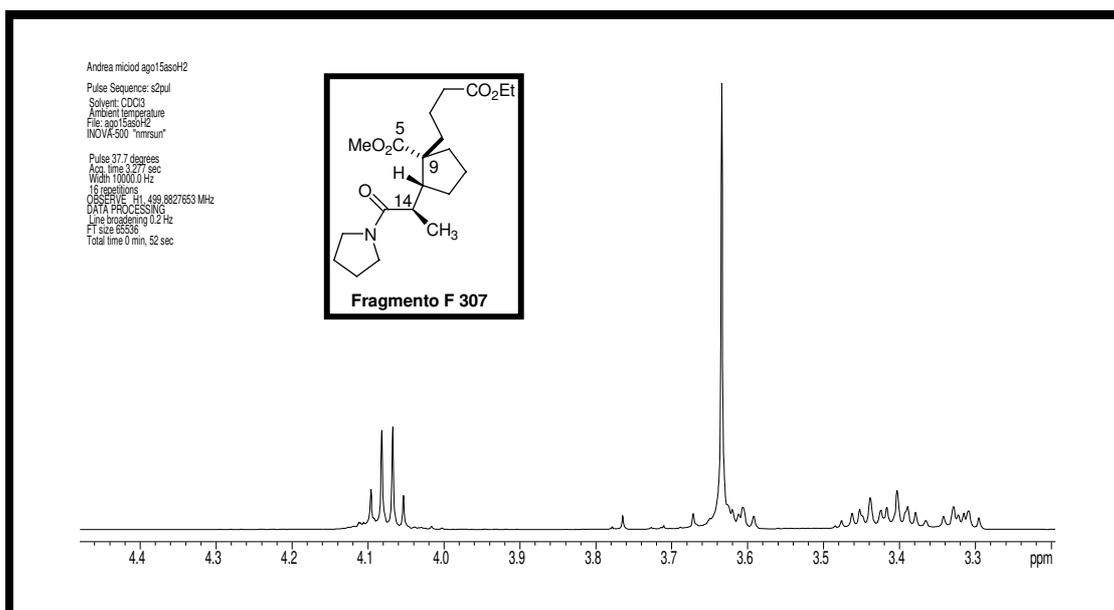
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4-iodo-butirato de etila **309**.



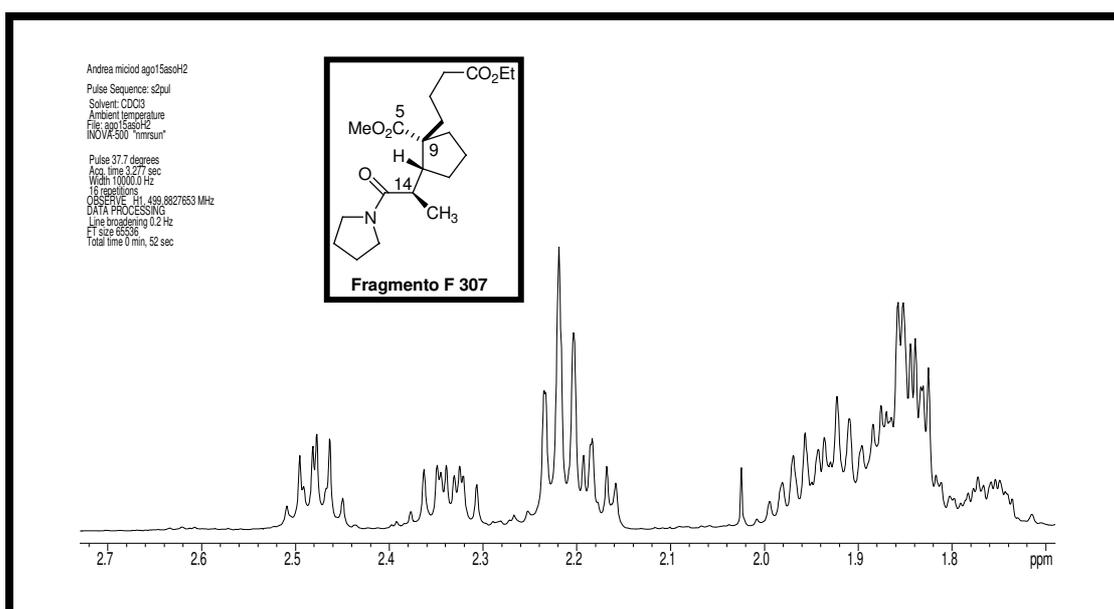
Espectro de IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): 4-iodo-butirato de etila 309.



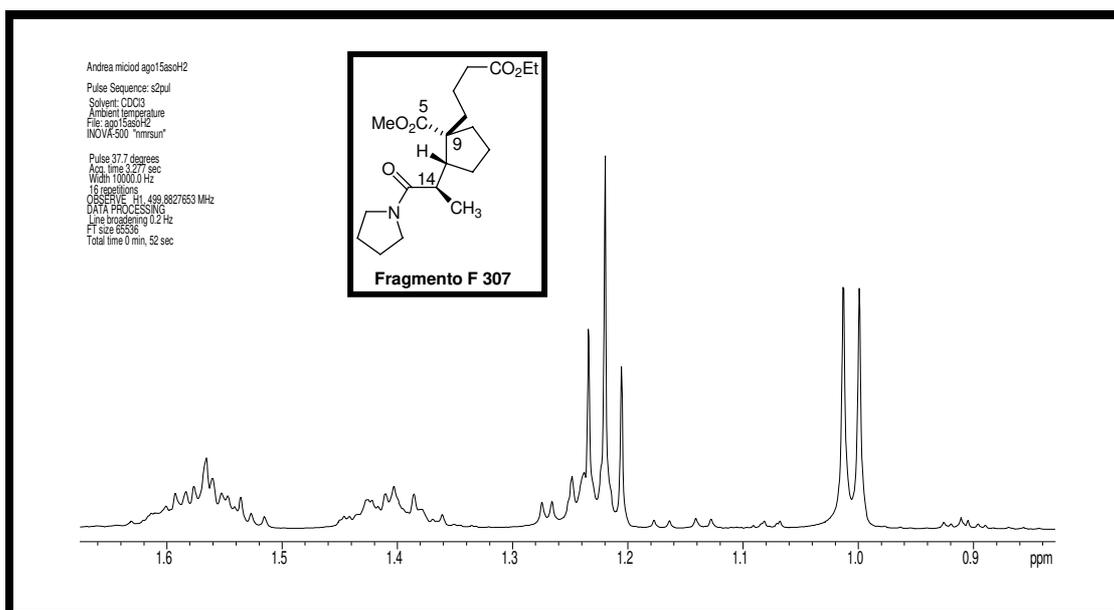
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): diéster 307.



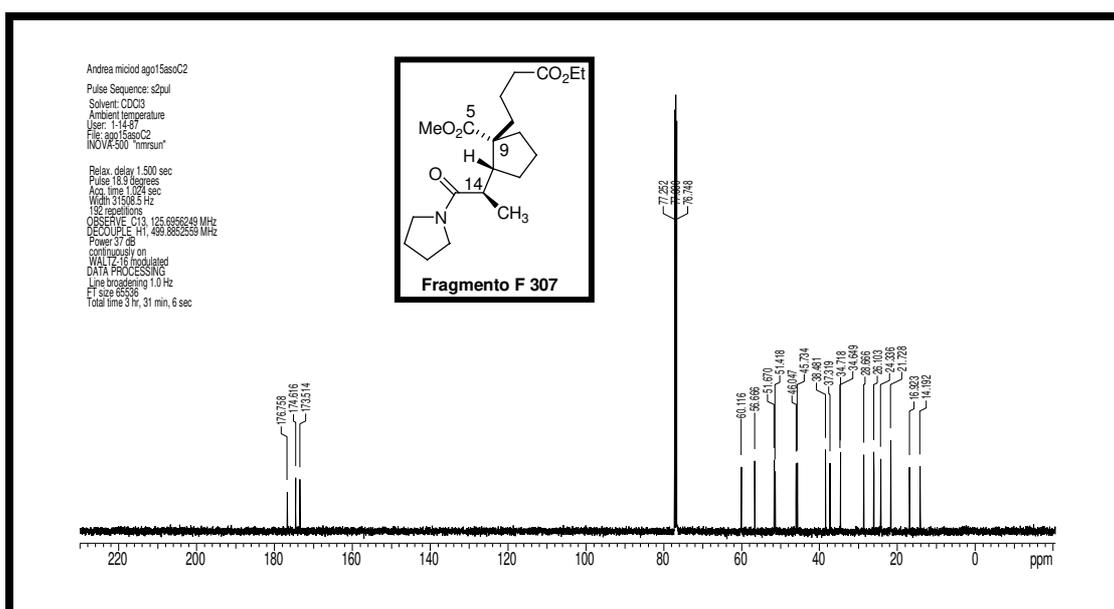
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): diéster 307.



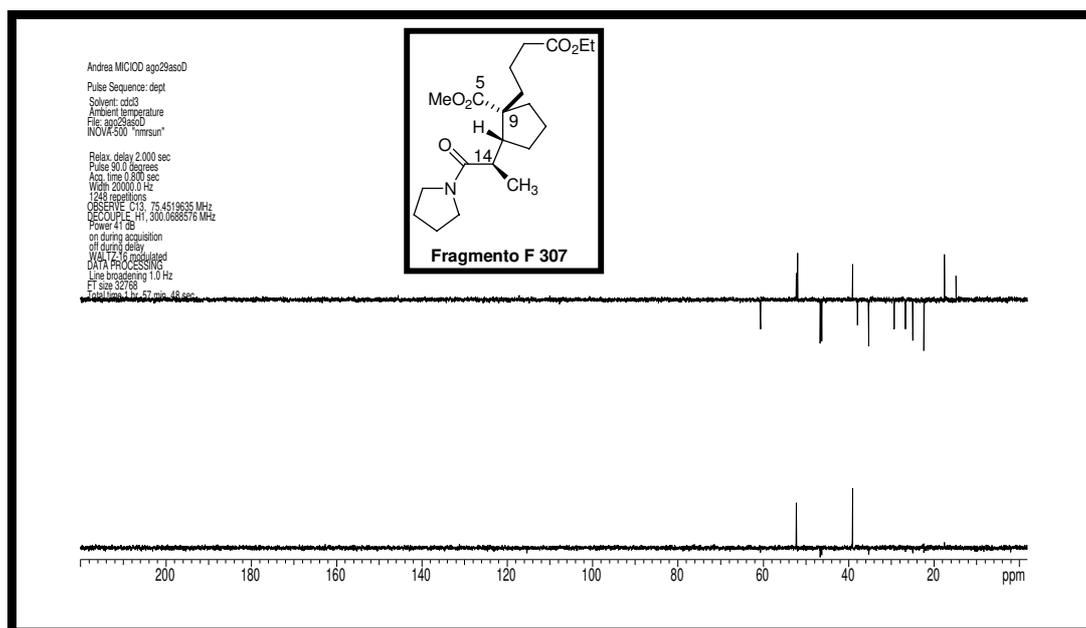
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): diéster 307.



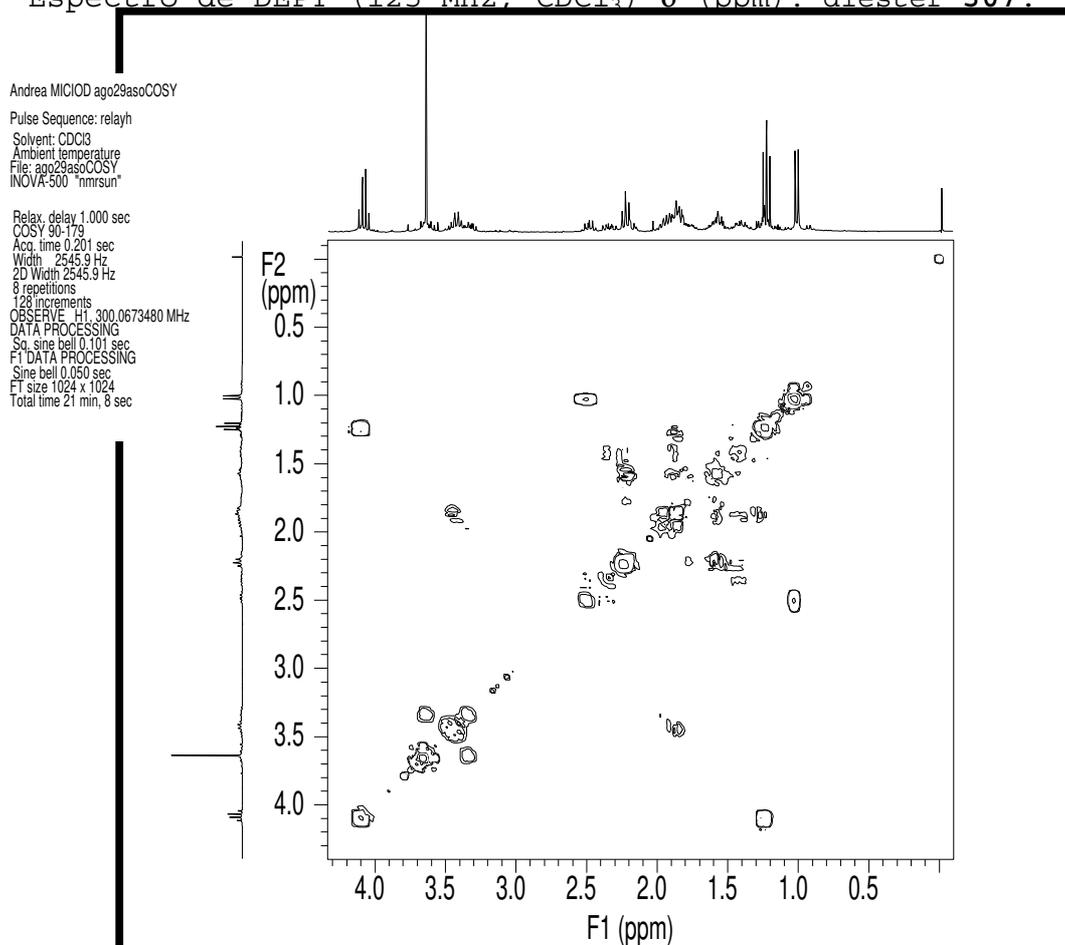
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): diéster 307.



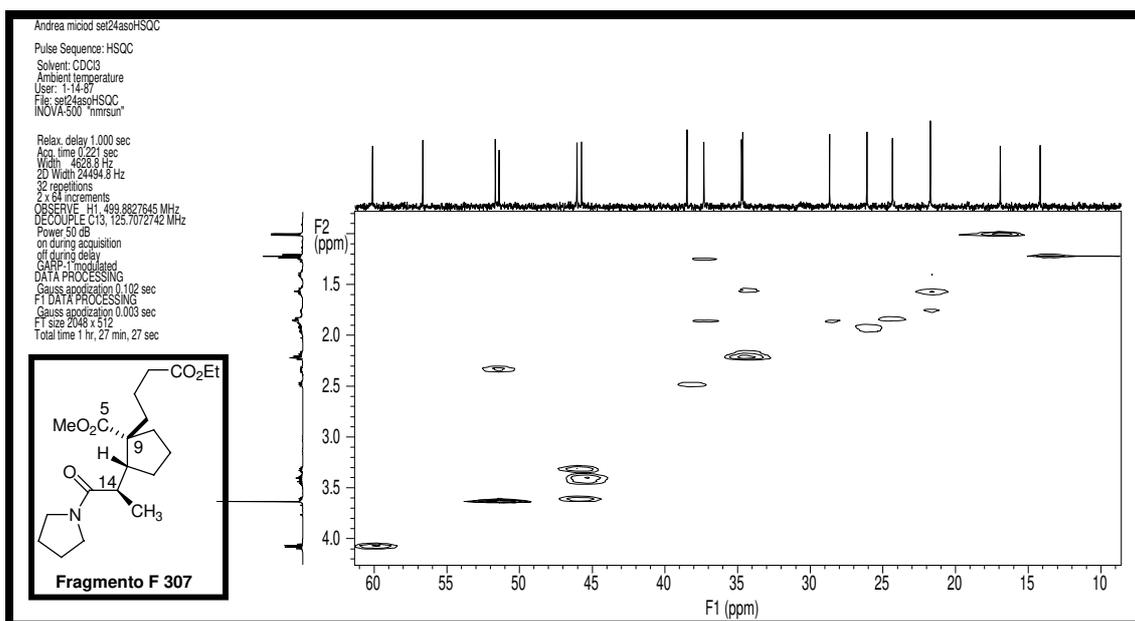
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): diéster 307.



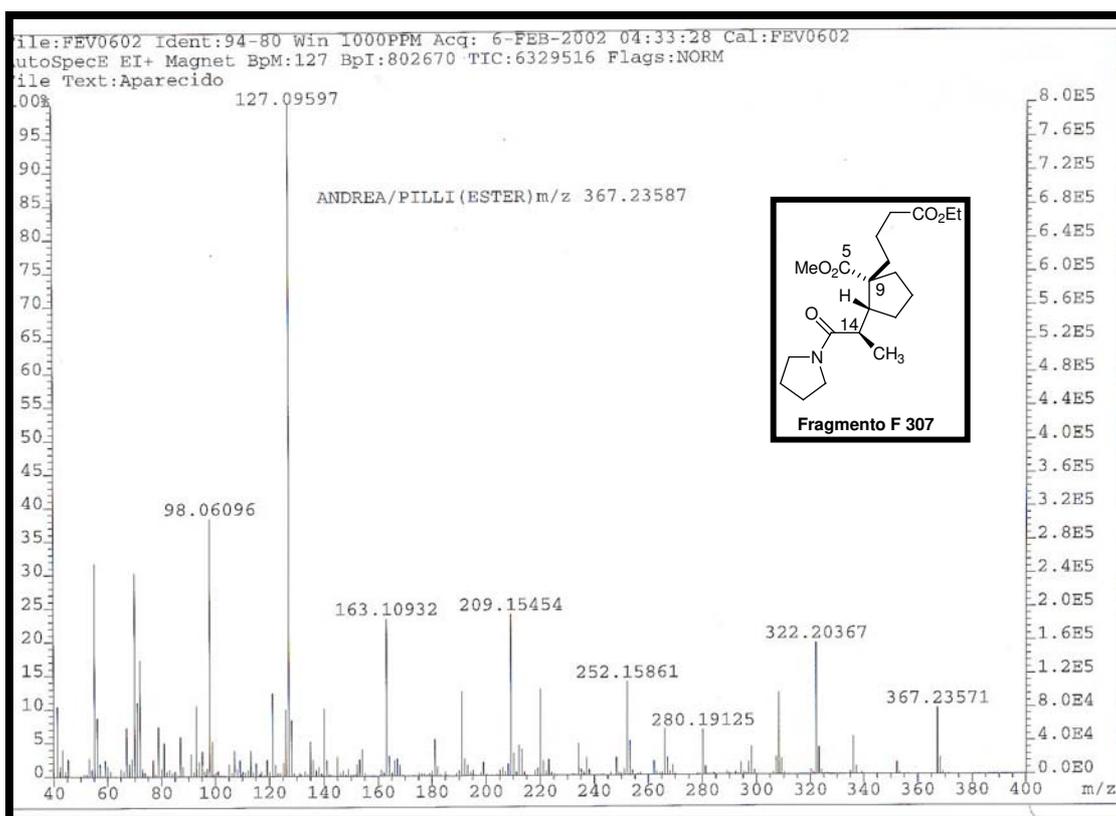
Espectro de DEPT (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): diéster 307.



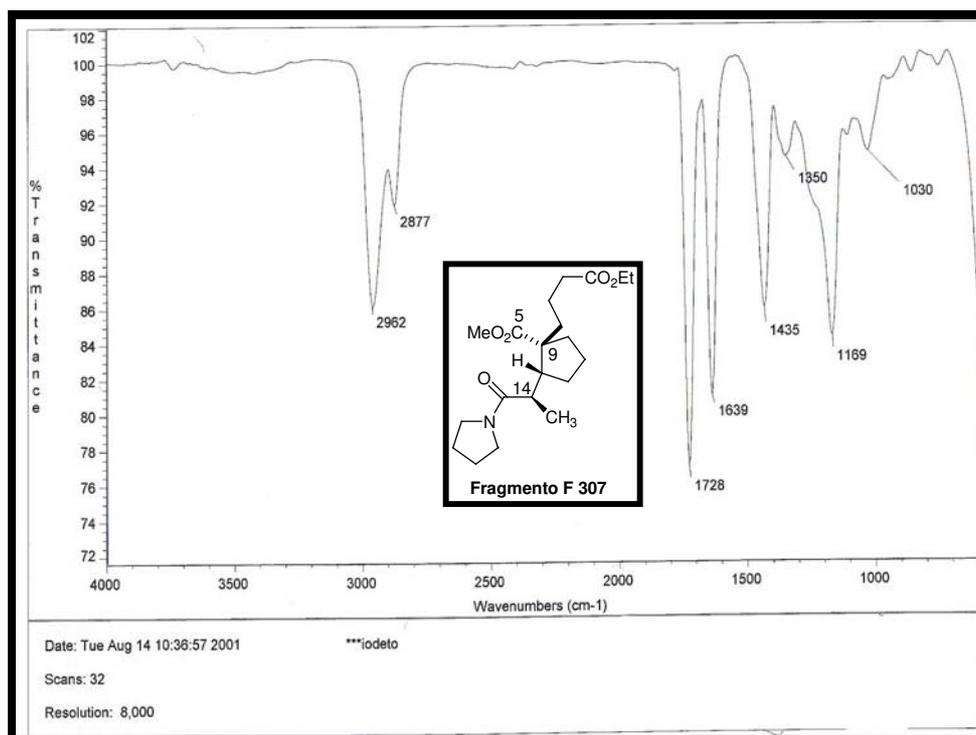
Espectro de gCOSY (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): diéster 307.



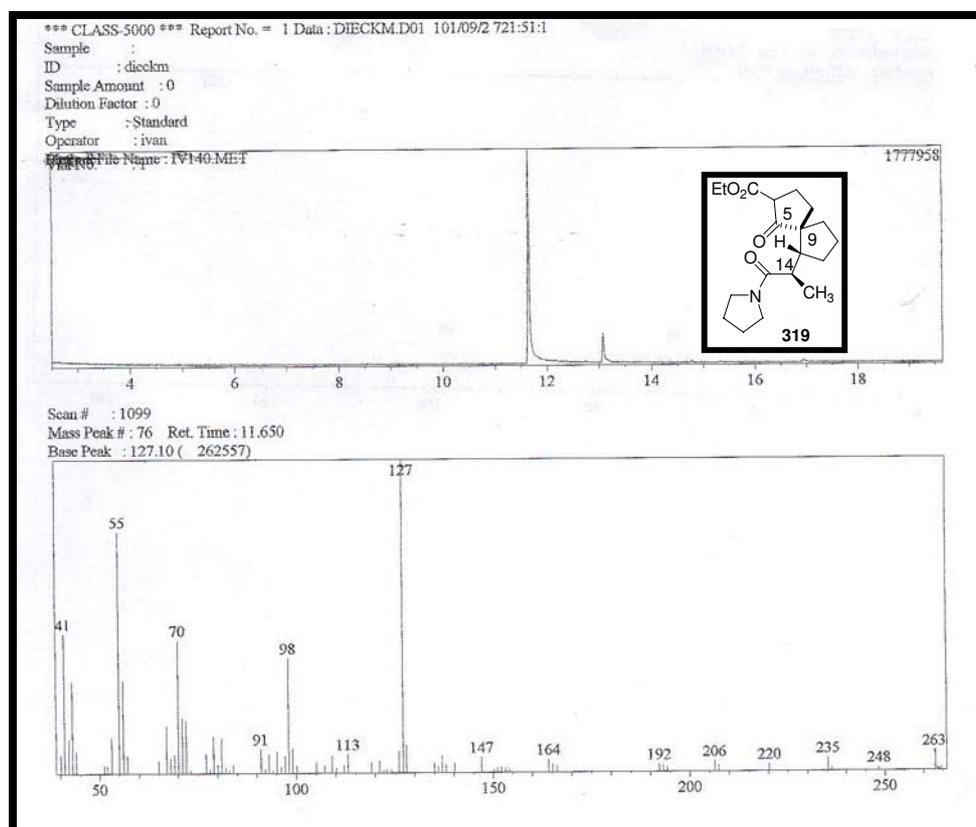
Espectro de HSQC (500 MHz para ^1H e 125 para ^{13}C , CDCl_3) δ (ppm): diéster 307.



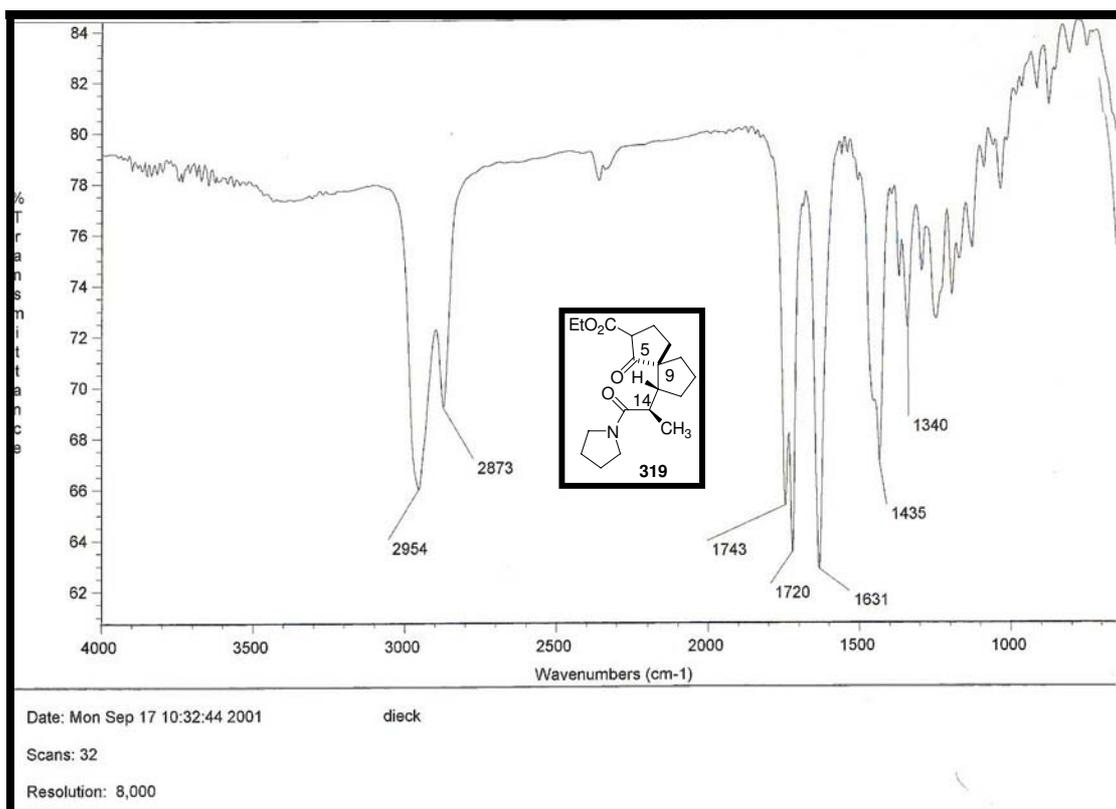
Espectro de EMAR (IE) (70 eV): diéster 307.



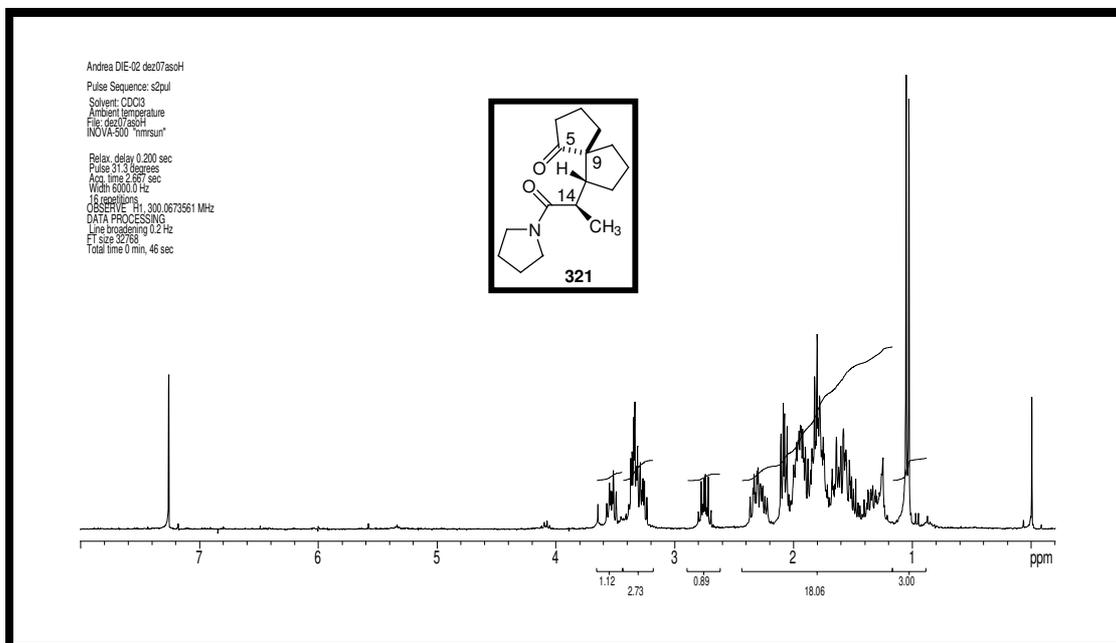
Espectro de IV v_{\max} cm^{-1} (filme): diéster 307.



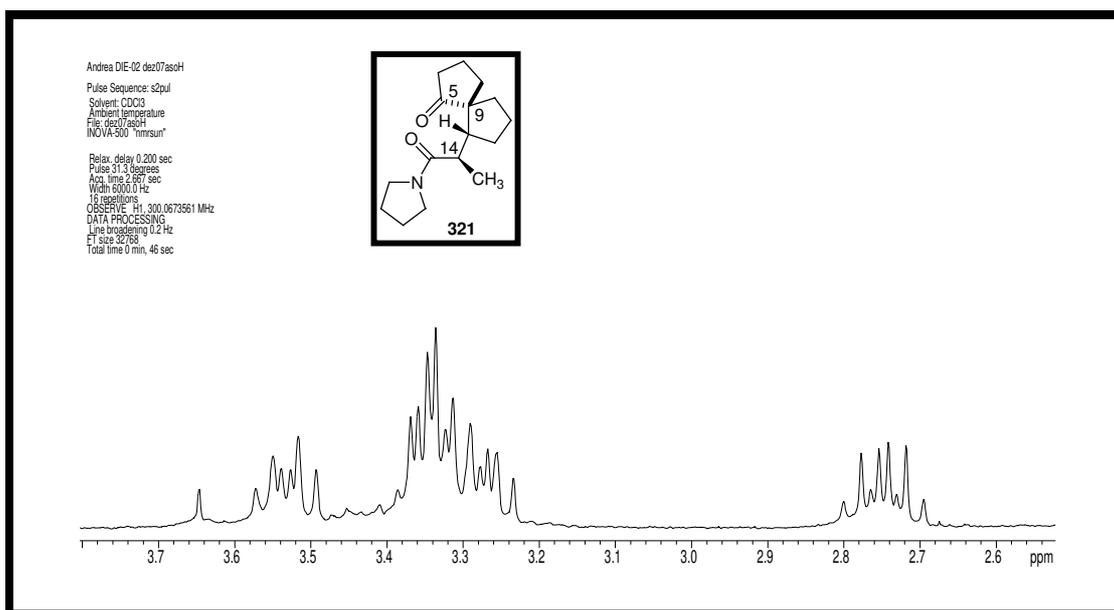
Espectro de CG/MS: β -cetoéster 319.



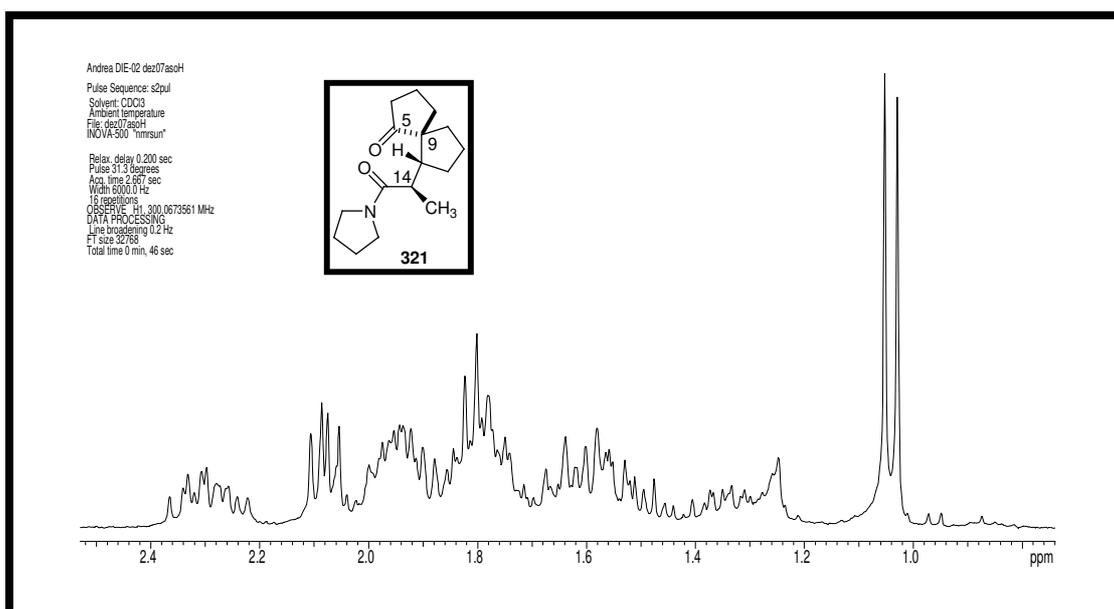
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): β -cetoéster 319.



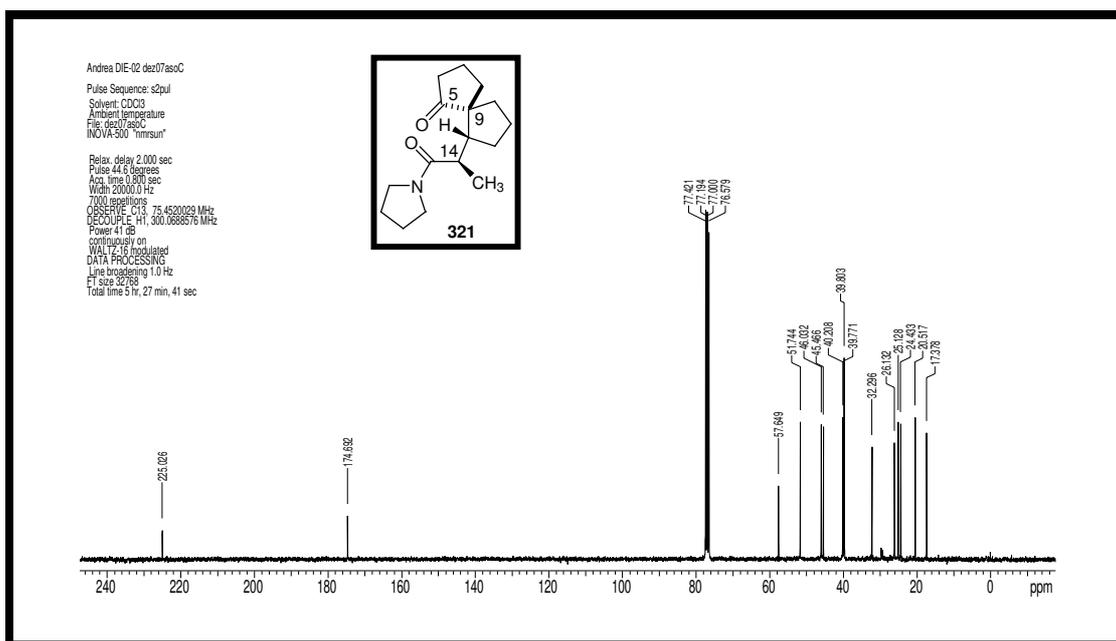
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): cetona 321.



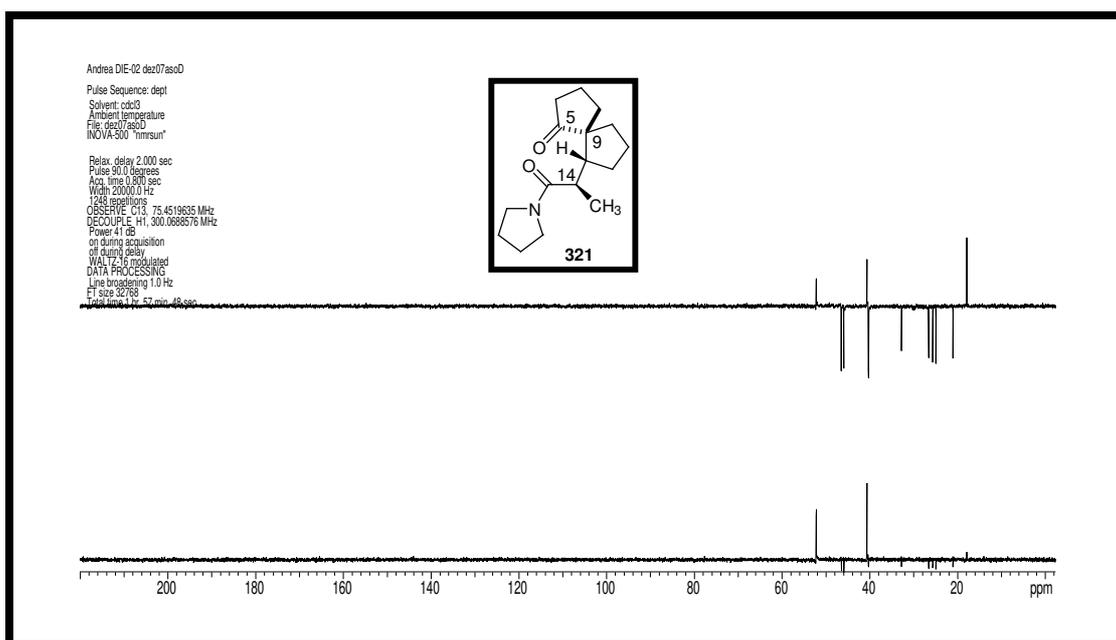
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): cetona **321**.



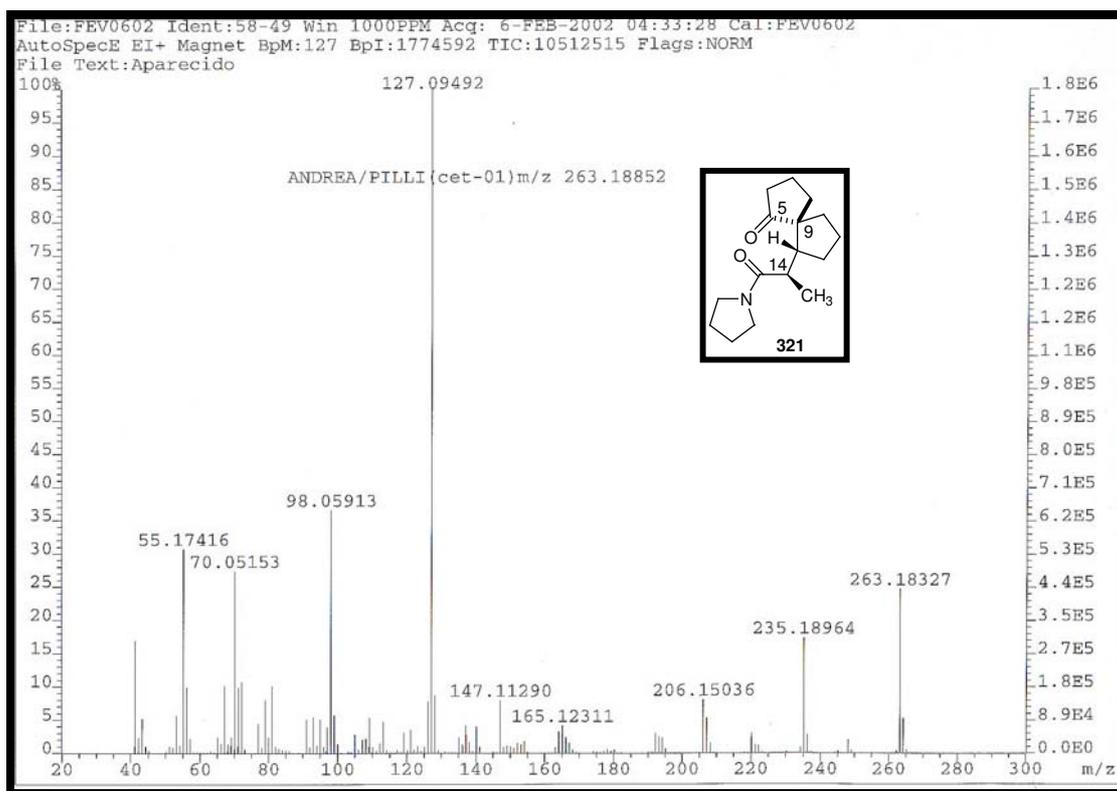
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): cetona **321**.



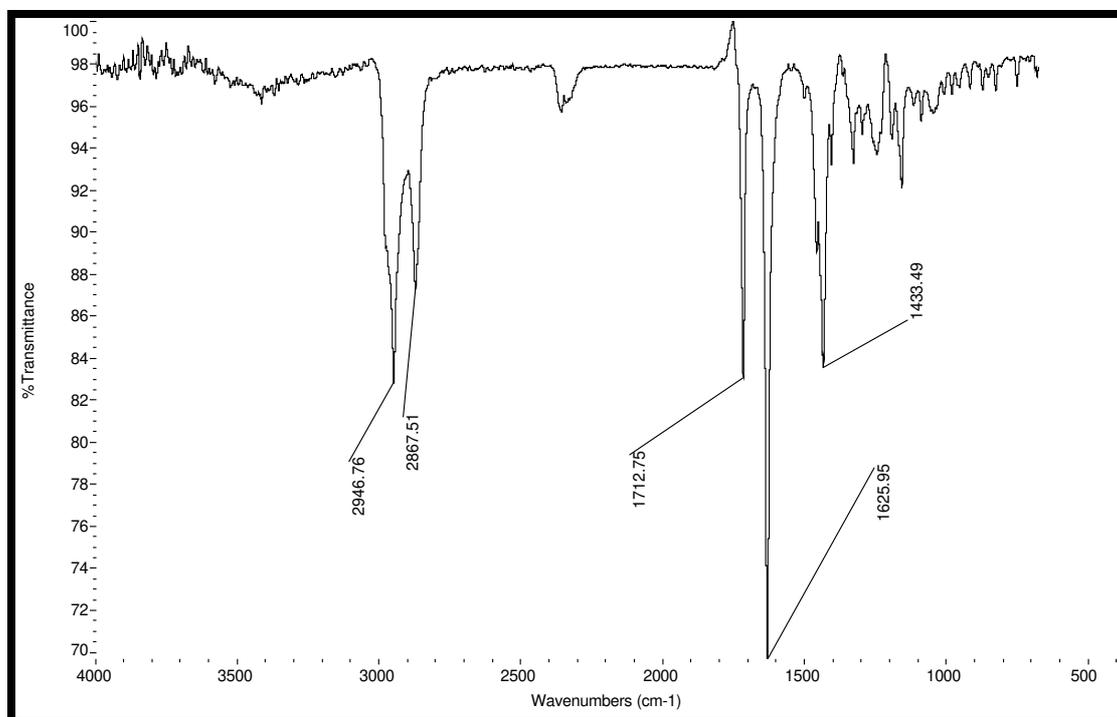
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona **321**.



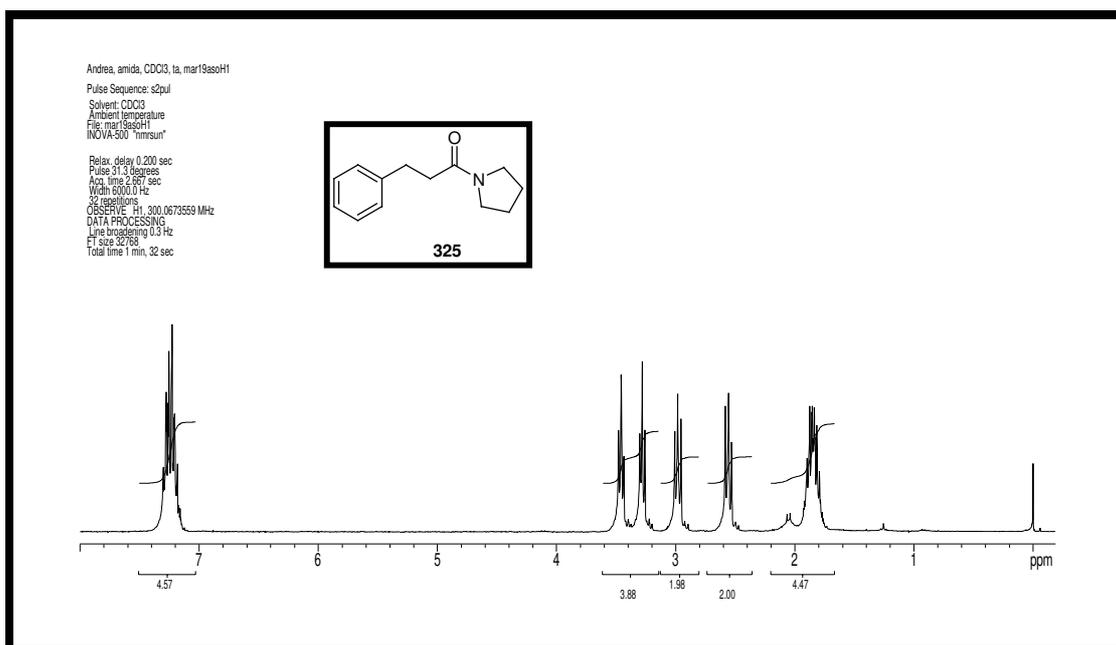
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona **321**.



Espectro de EMAR (IE) (70 eV): cetona **321**.



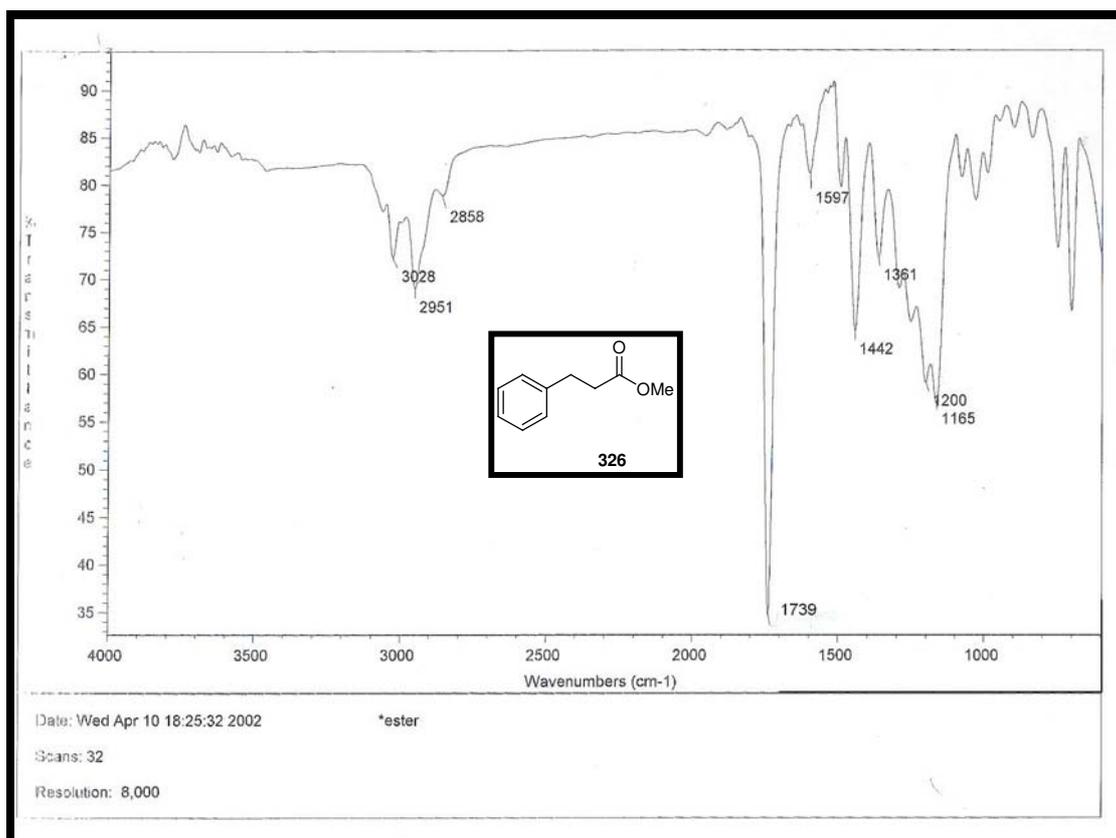
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): cetona **321**.



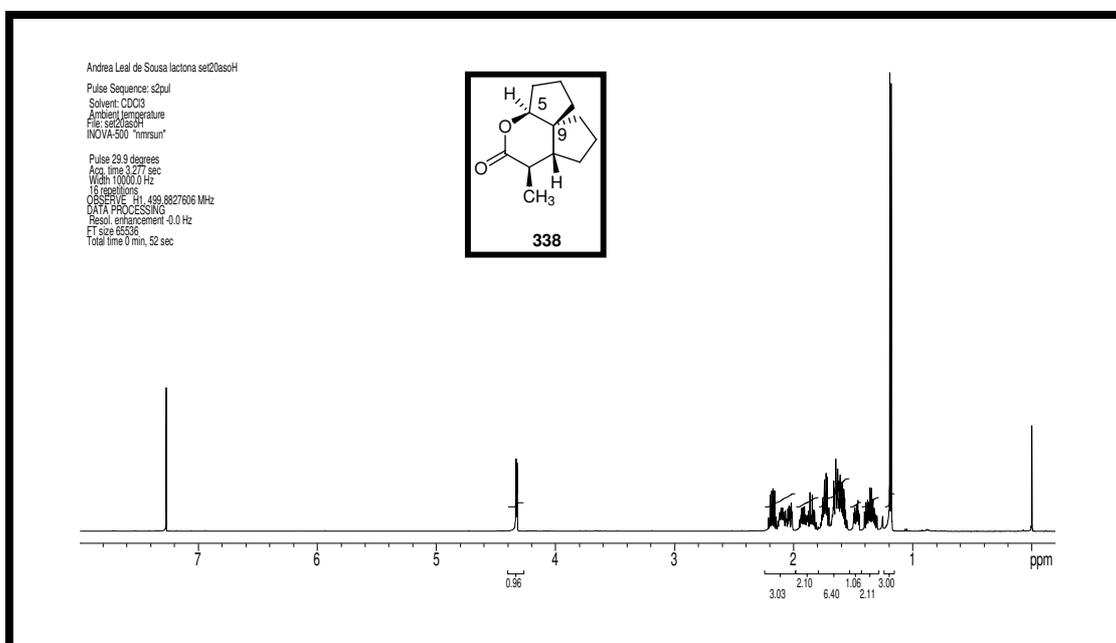
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): amida 325.



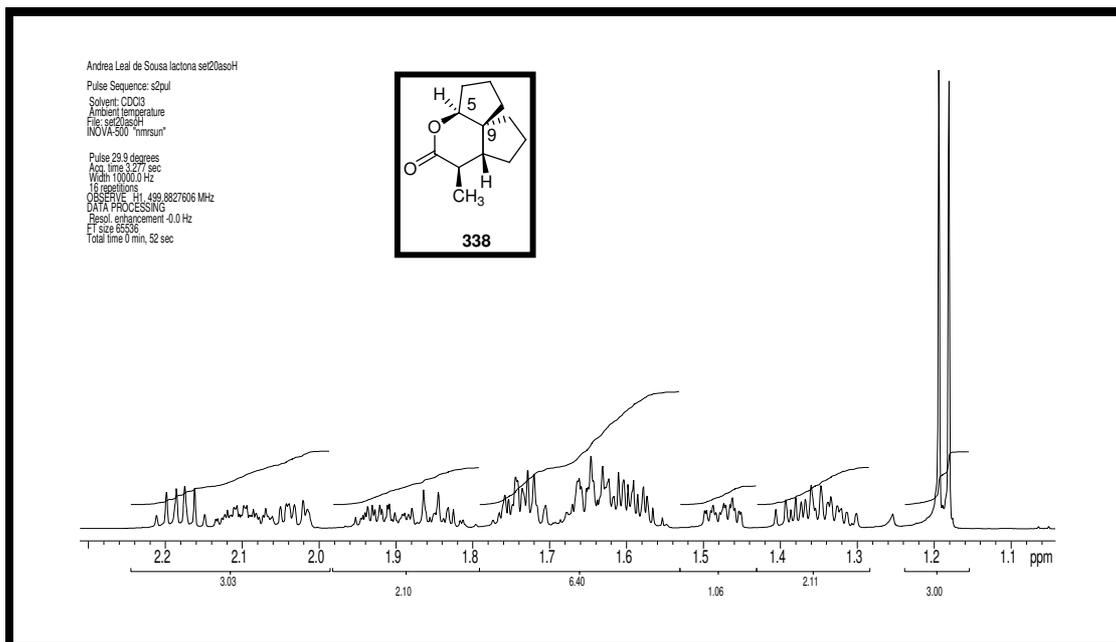
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): éster 325.



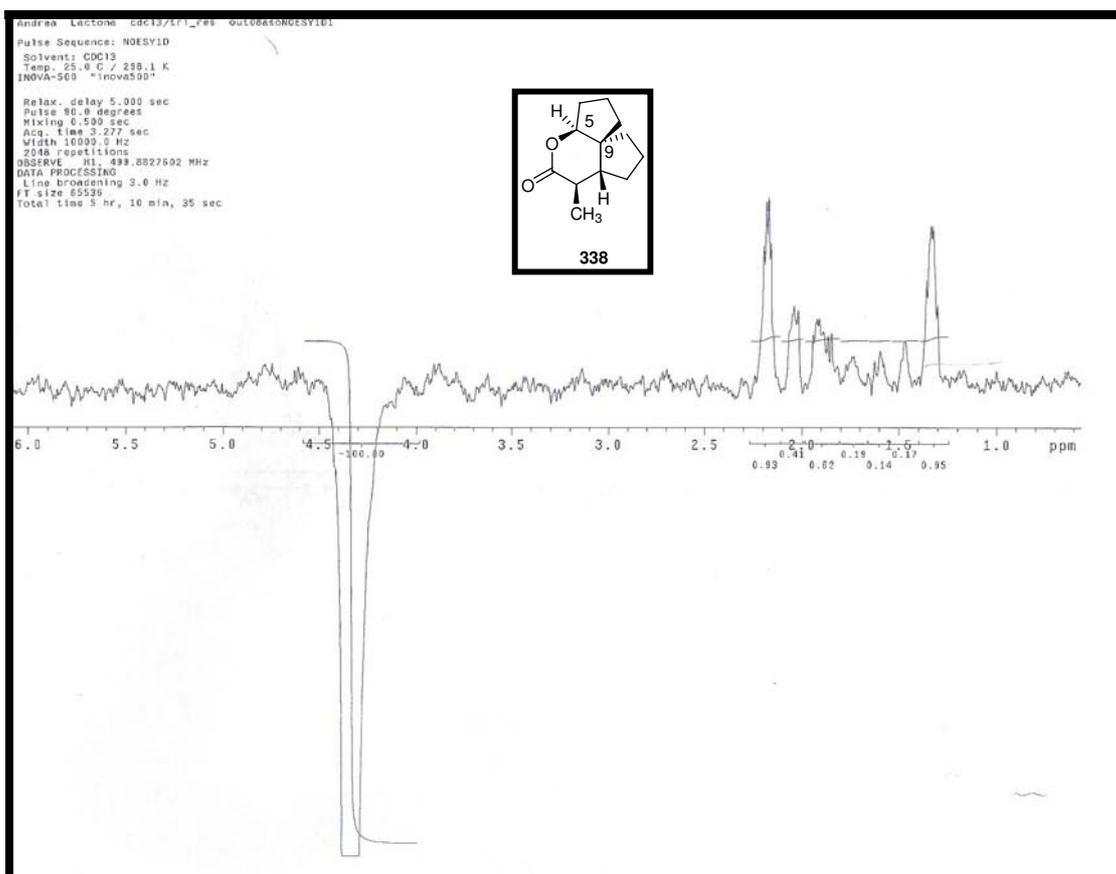
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): éster 326.



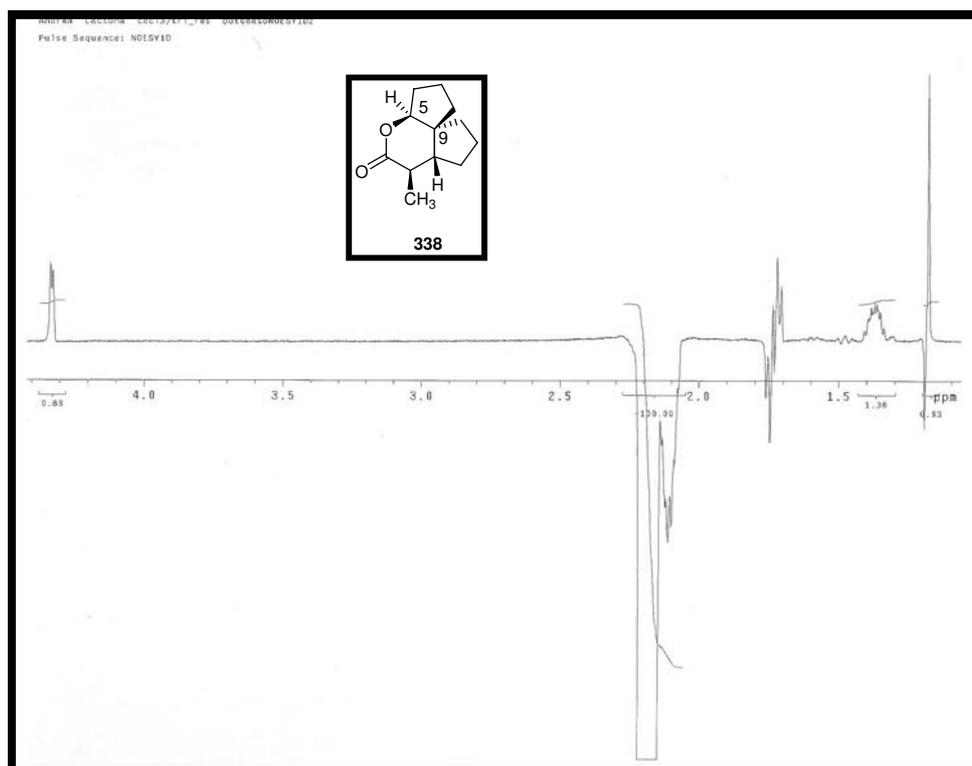
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): lactona 338.



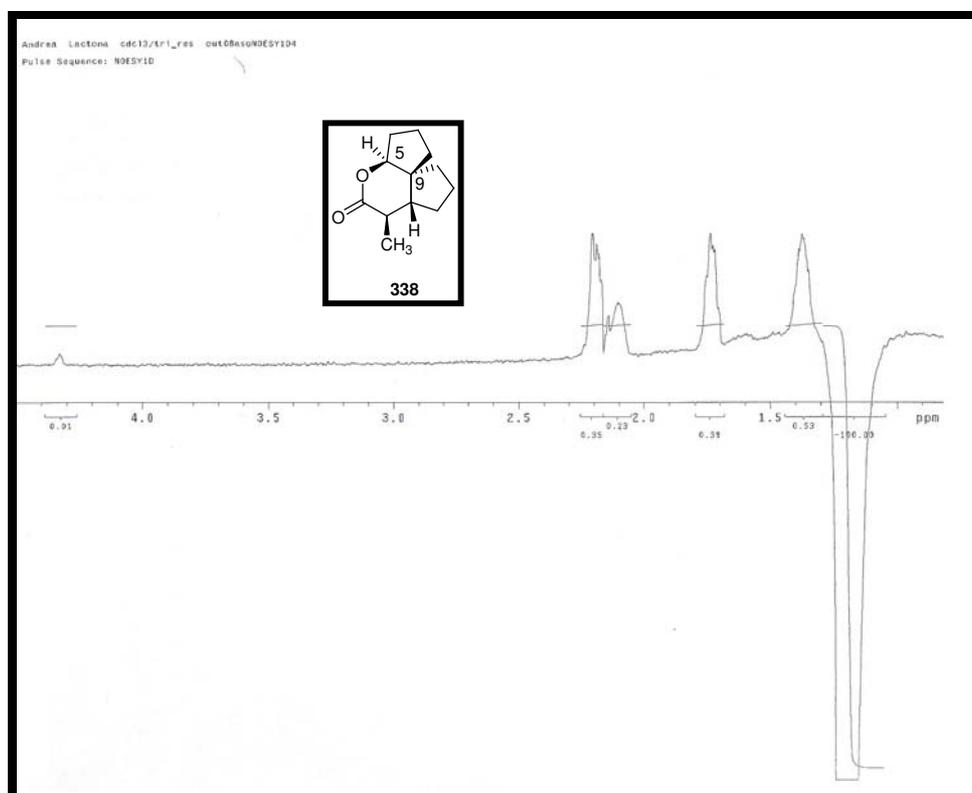
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): lactona 338.



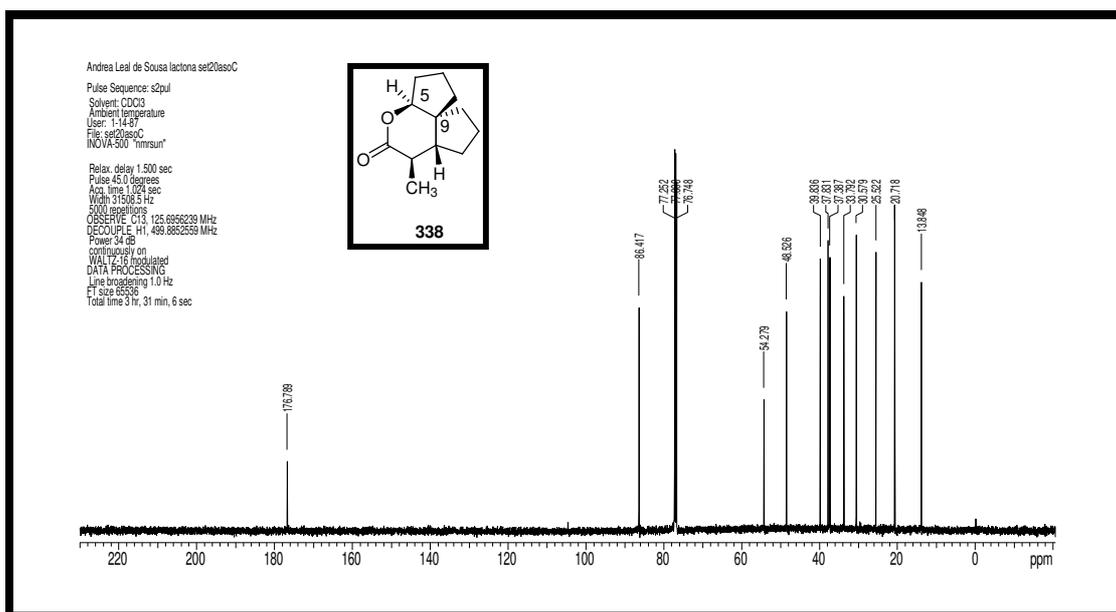
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.



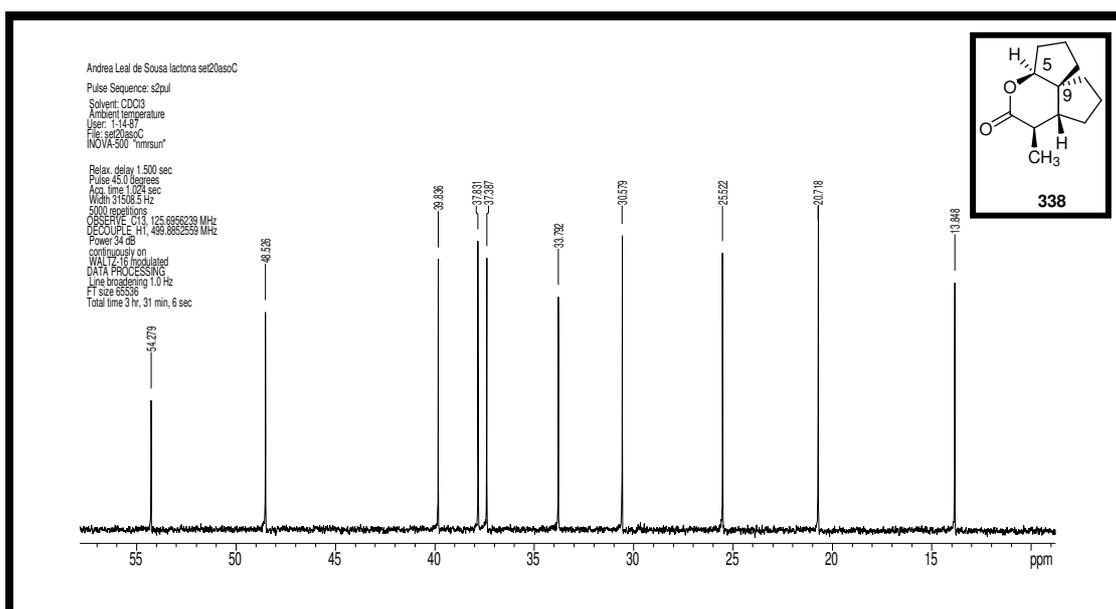
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.



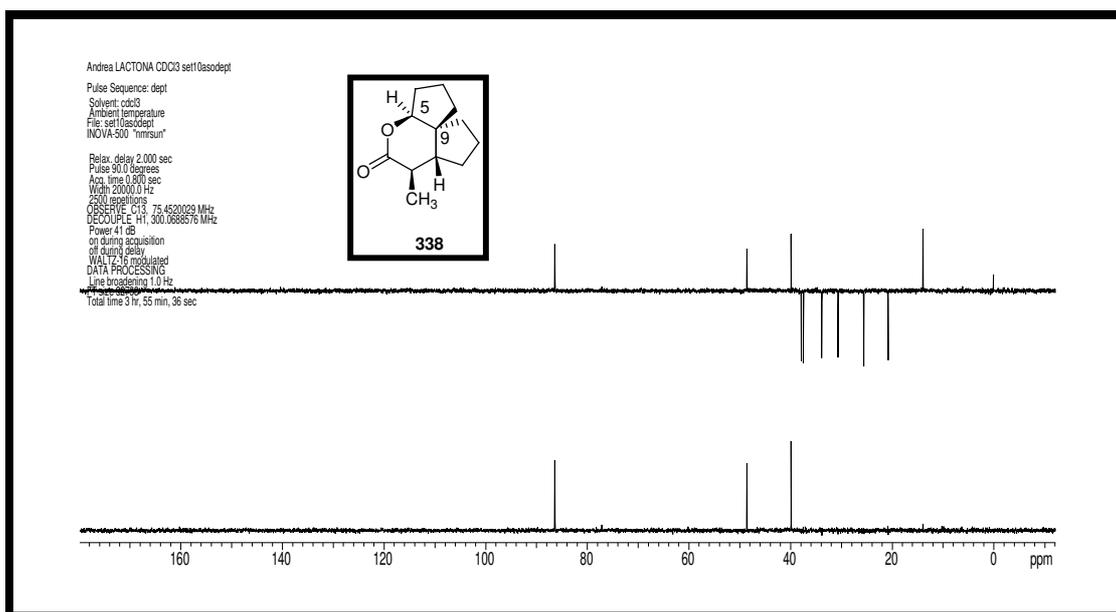
Espectro de NOESY1D (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona **338**.



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona **338**.



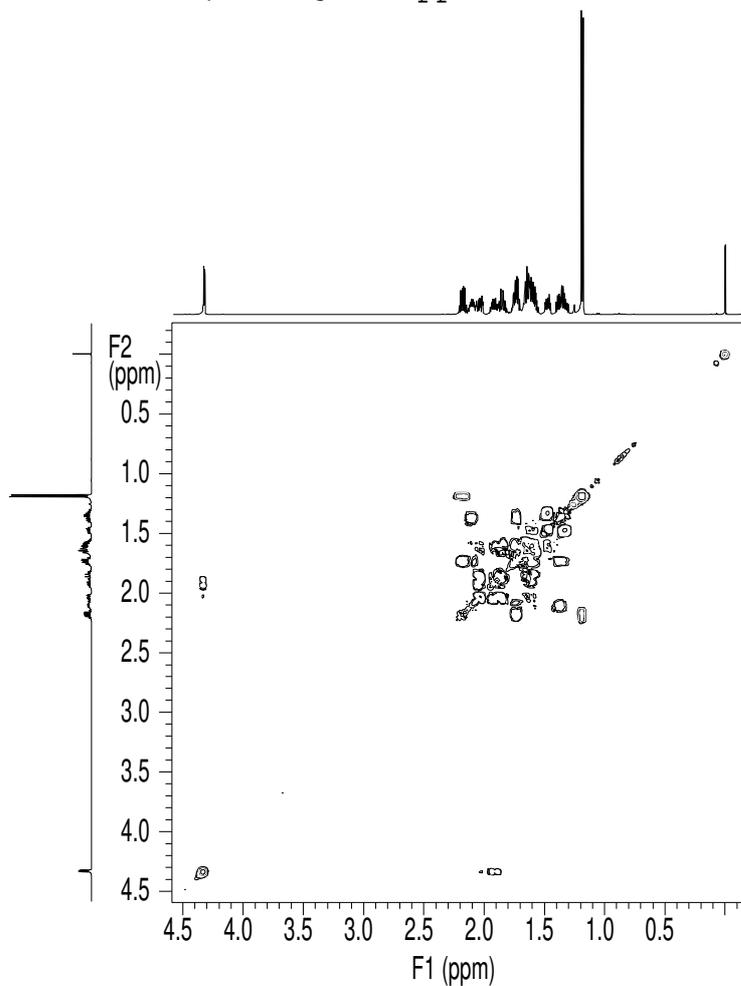
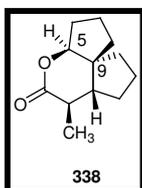
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.

Andrea Leal de Sousa lactona set20asogCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: set20asogCOSY
 INOVA-500 "rimsun"

Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.169 sec
 Width 3034.9 Hz
 2D Width 3034.9 Hz
 4 repetitions
 128 increments
 OBSERVE F1: 499.8827577 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.084 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.042 sec
 F1 size 1024 x 1024
 Total time 10 min, 34 sec



Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.

Andrea Leal de Sousa lactona sel20asogCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: sel20asogCOSY

NOVA-500 "nimsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.169 sec

Width 3034.9 Hz

2D Width 3034.9 Hz

4 repetitions

128 increments

OBSERVE: H1, 499.8827577 MHz

DATA PROCESSING

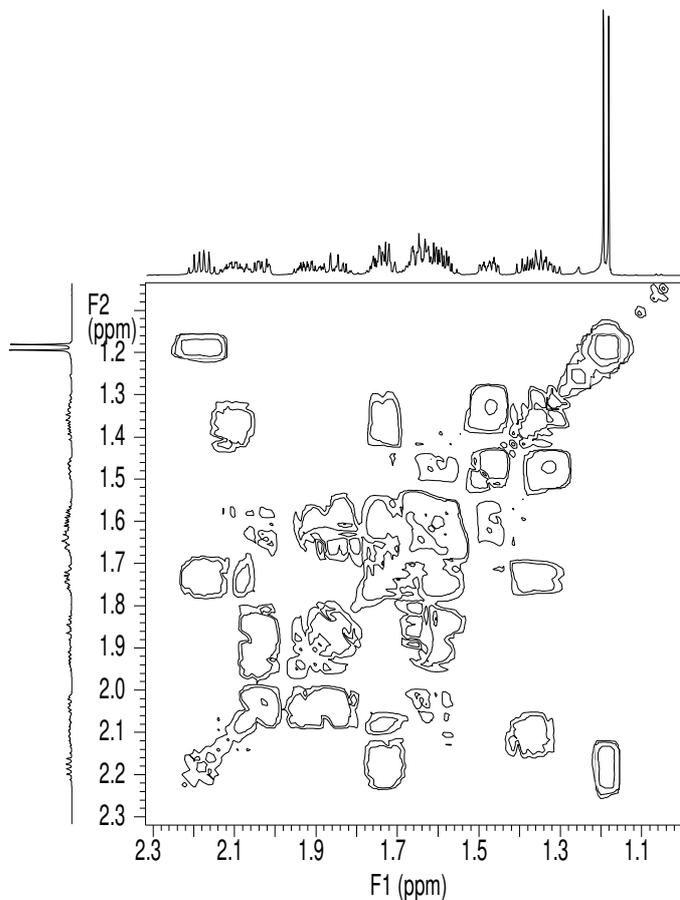
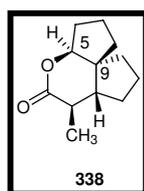
Sq. sine bell 0.084 sec

F1 DATA PROCESSING

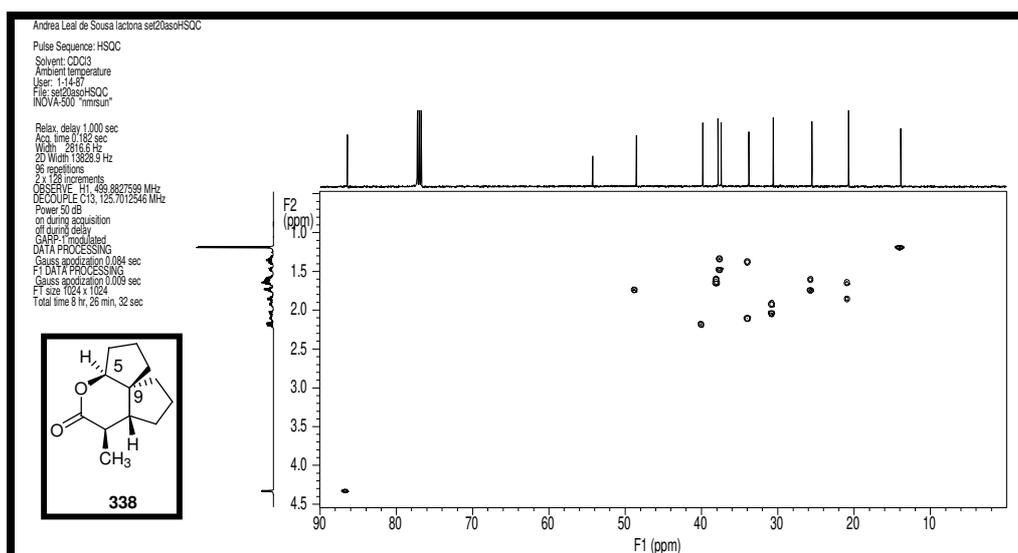
Sq. sine bell 0.042 sec

FT size 1024 x 1024

Total time 10 min, 34 sec



Espectro de gCOSY (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.



Andrea Leal de Sousa lactona sel20asohSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-97

File: sel20asohSQC

NOVA-500 "nimsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.182 sec

Width 2916.9 Hz

2D Width 13829.9 Hz

96 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE: H1, 499.8827599 MHz

DECOUPLE: C13, 125.7012946 MHz

Power: 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP: F1 modulated

DATA PROCESSING

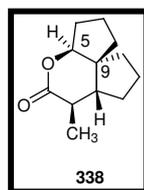
Gauss approximation 0.084 sec

FT DATA PROCESSING

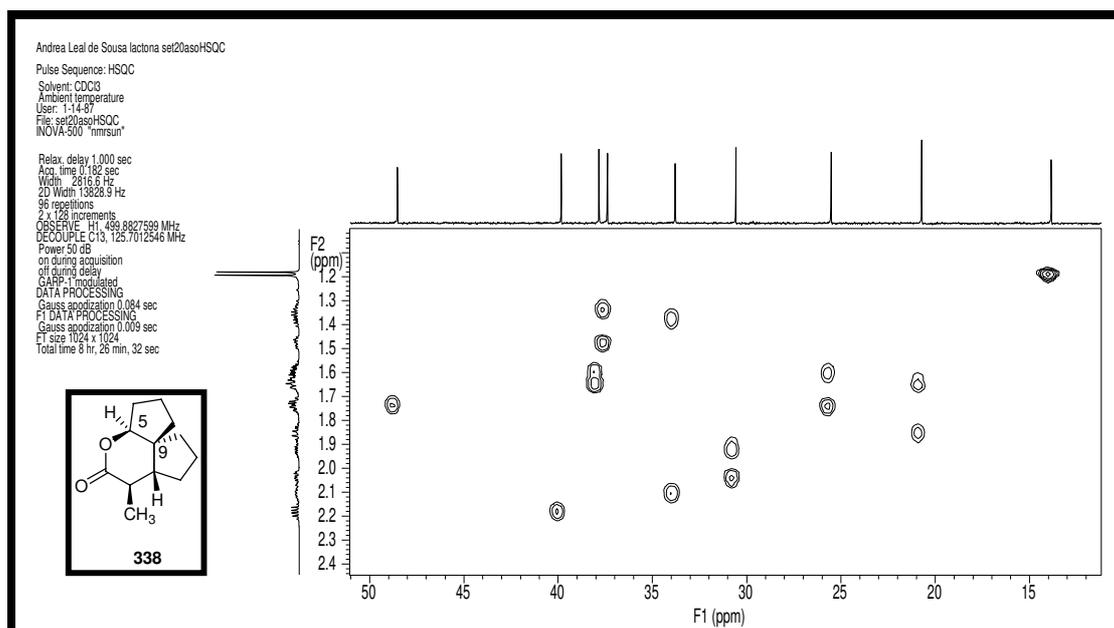
Gauss approximation 0.009 sec

FT size 1024 x 1024

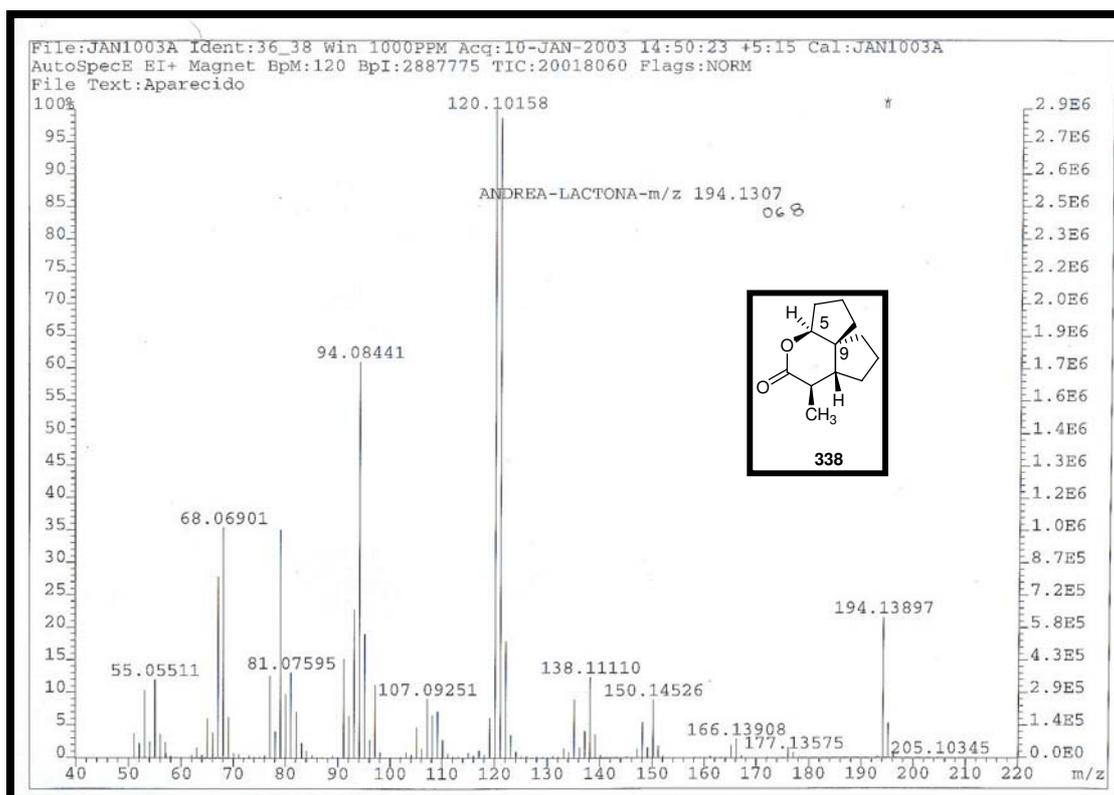
Total time 8 hr, 26 min, 32 sec



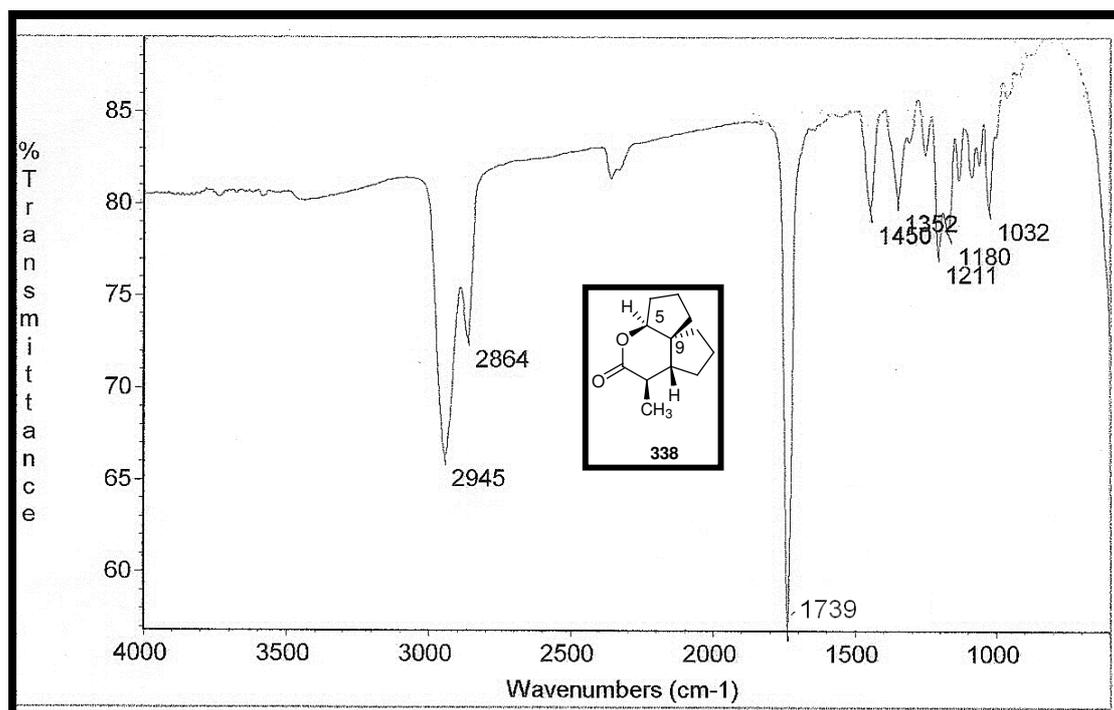
Espectro de HSQC (500 MHz para ^1H e 125 para ^{13}C , CDCl_3) δ (ppm): lactona 338.



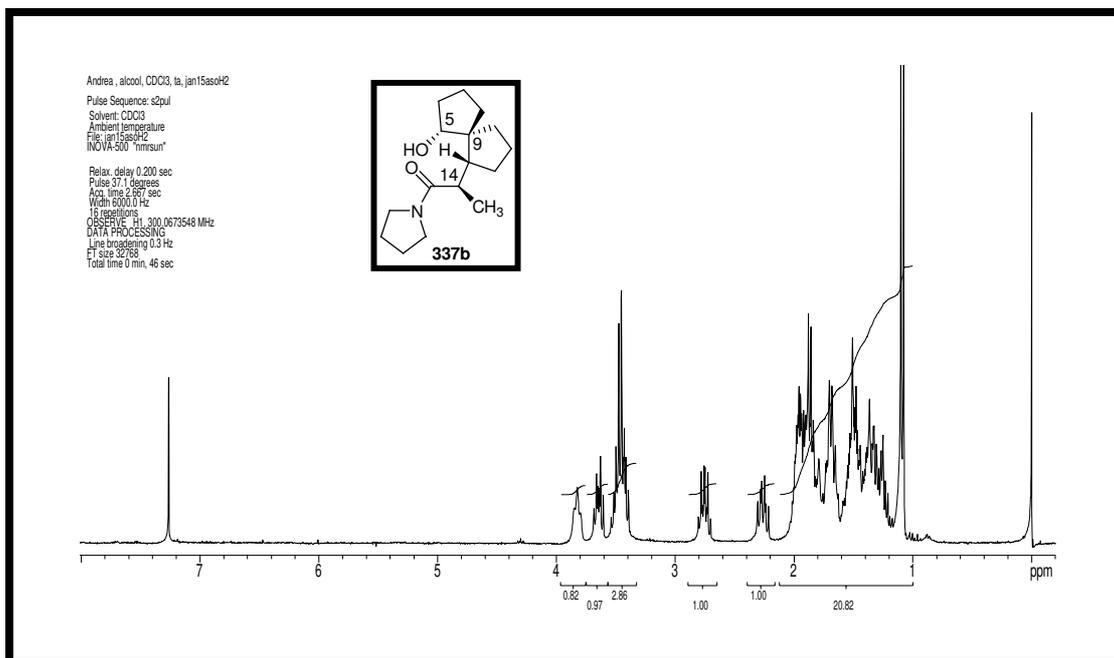
Espectro de HSQC (500 MHz para ¹H e 125 para ¹³C, CDCl₃) δ (ppm): lactona 338.



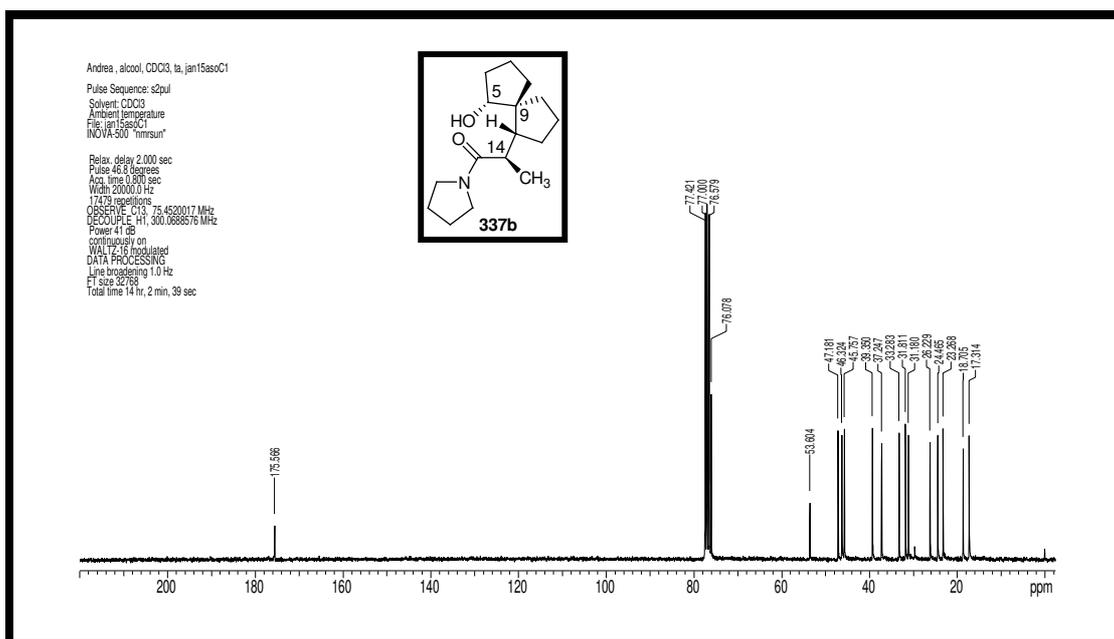
Espectro de EMAR (IE) (70 eV): lactona 338.



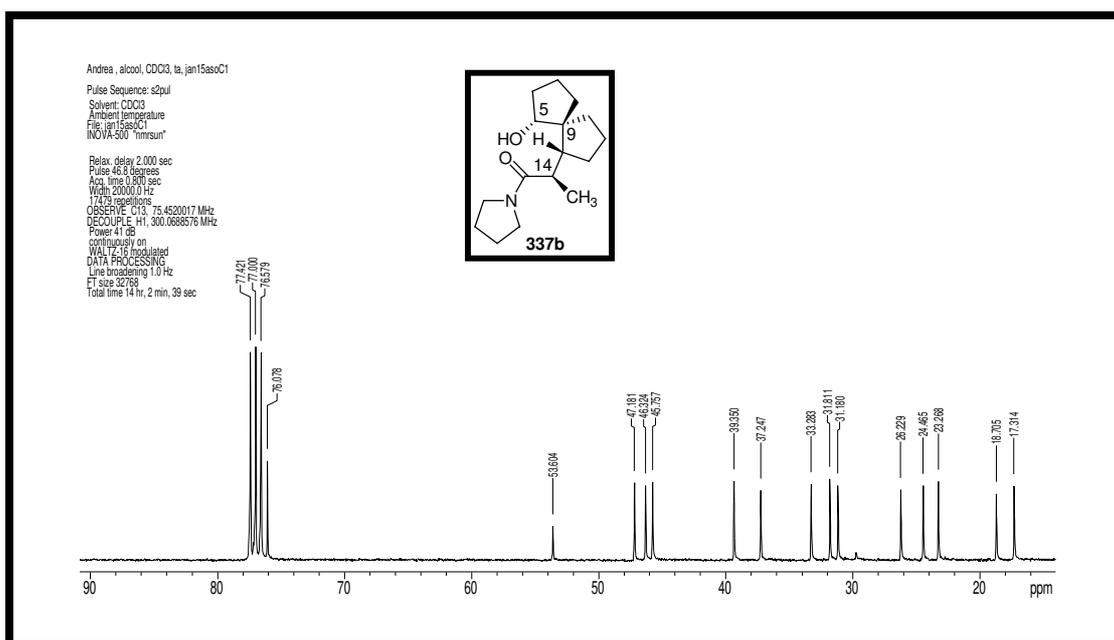
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): lactona **338**.



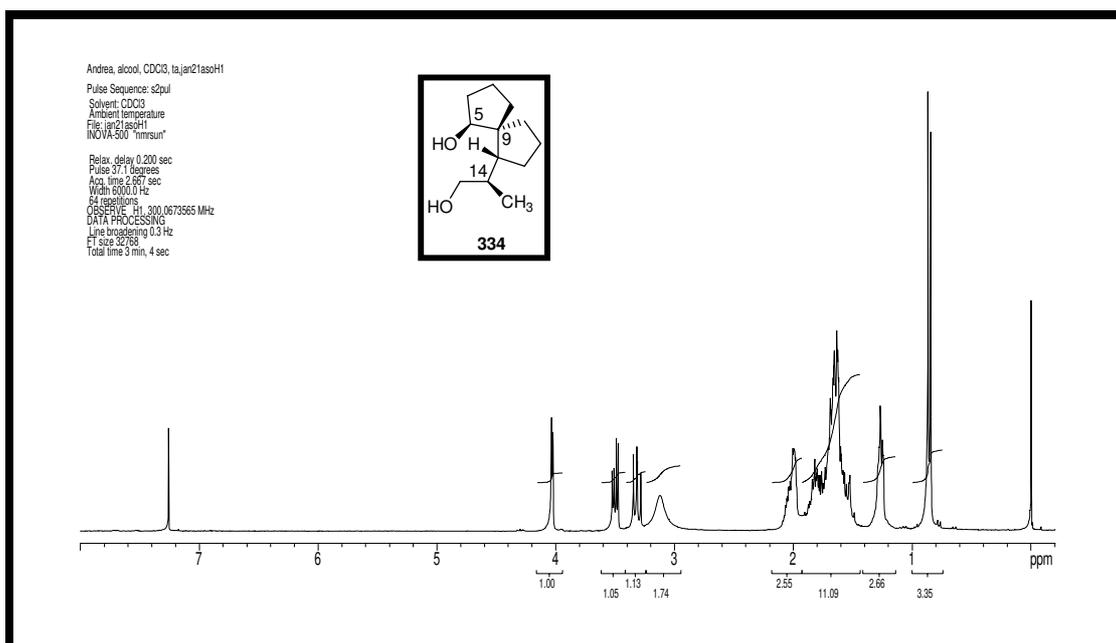
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): amidoalcohol **337b**.



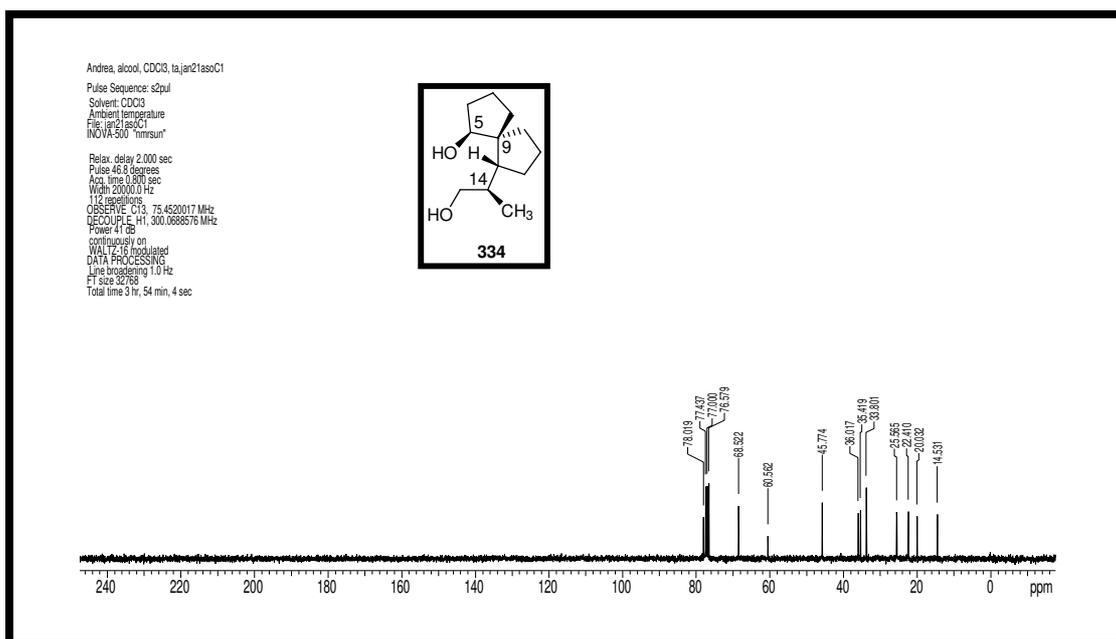
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): amido-álcool 337b.



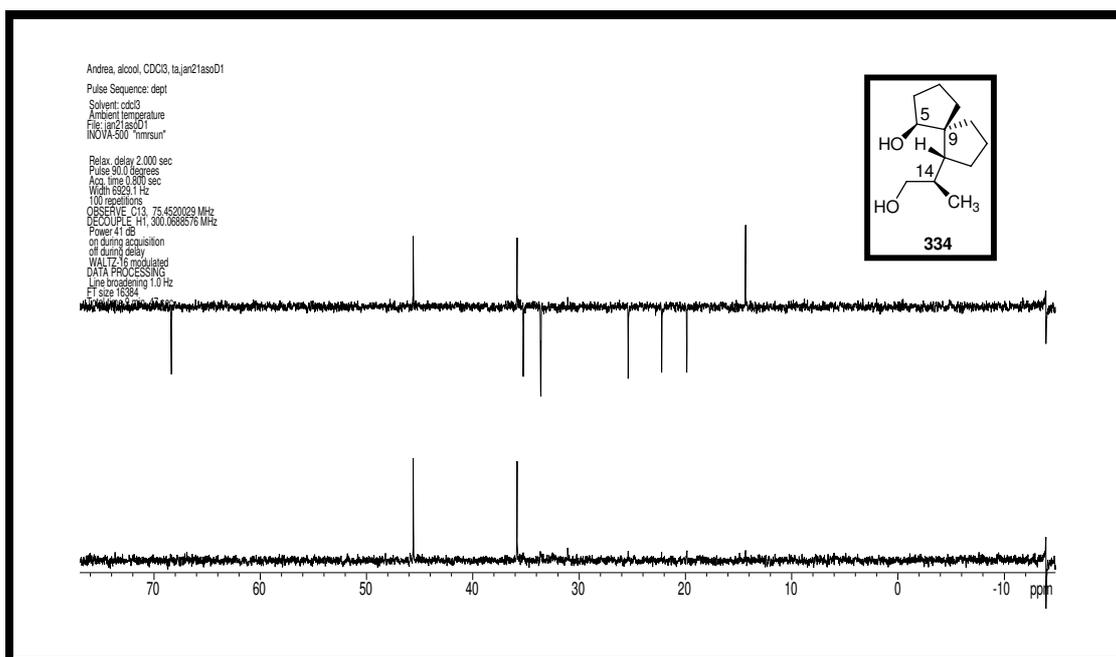
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): amido-álcool 337b.



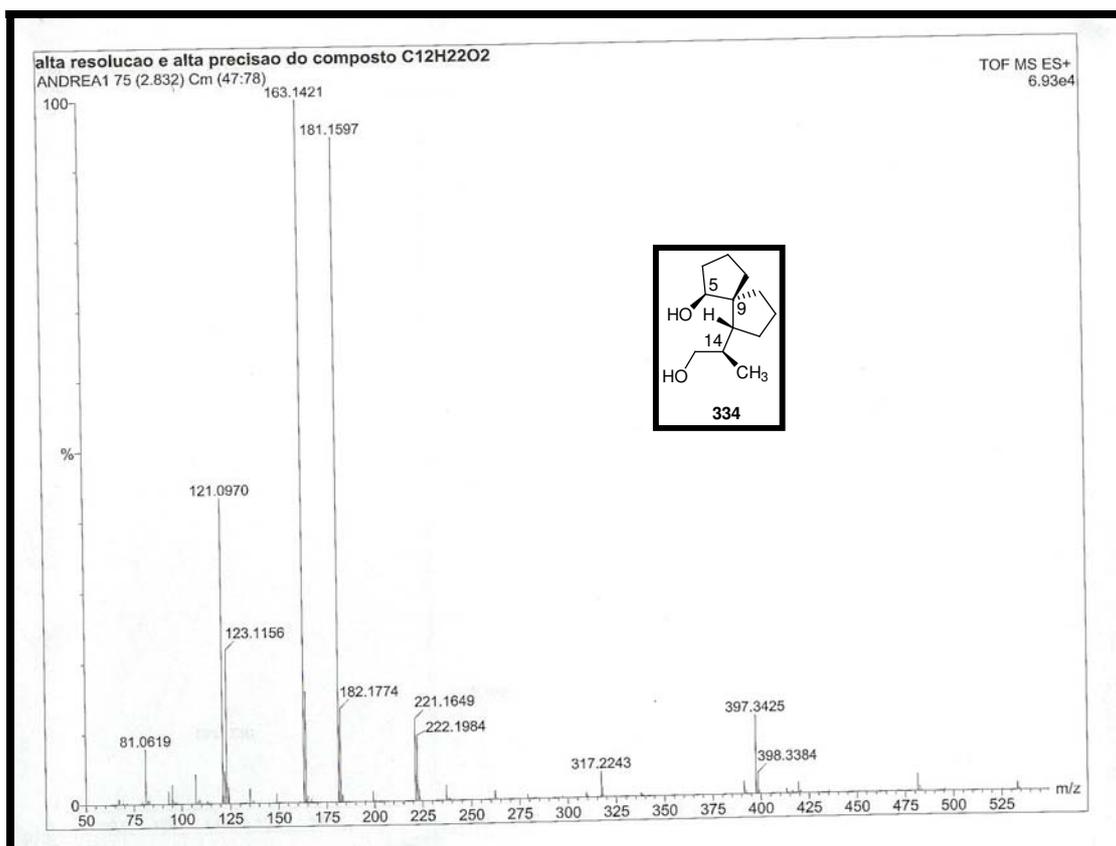
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): diol **334**.



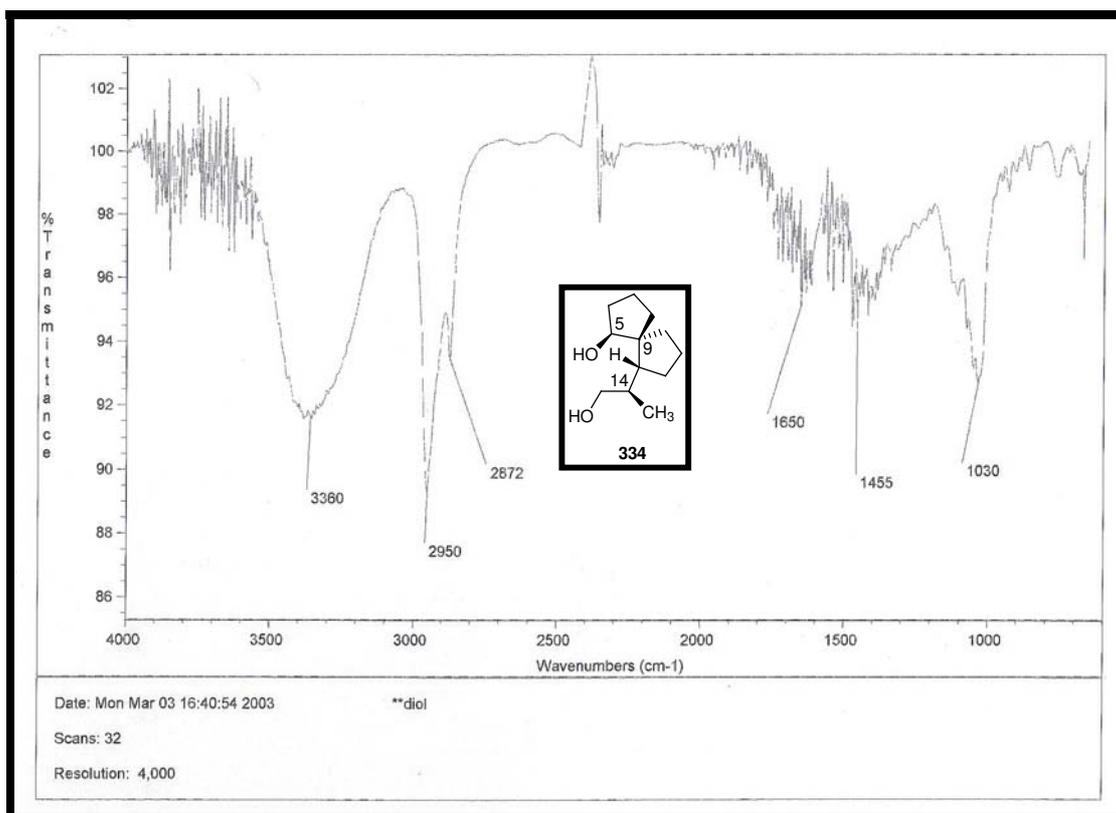
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): diol **334**.



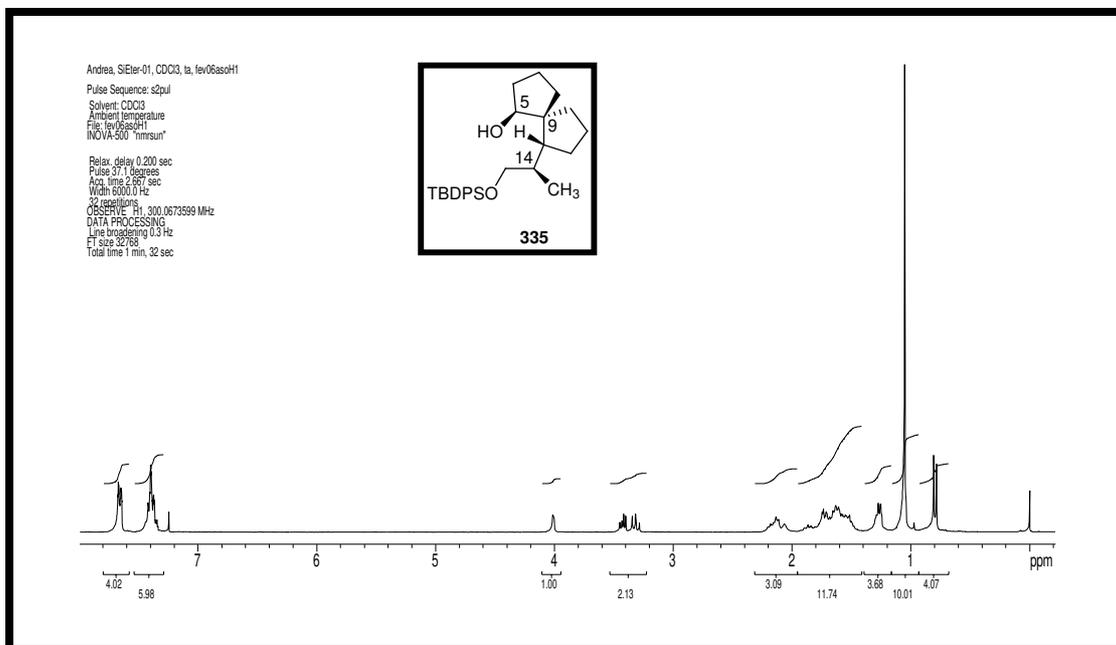
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): diol **334**.



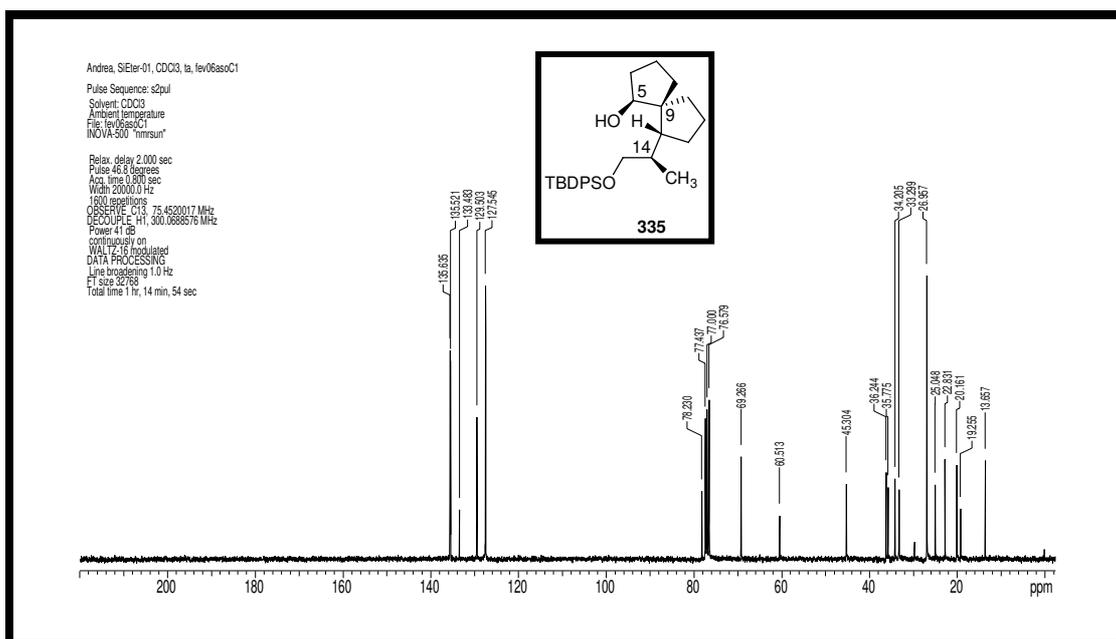
Espectro de EMAR (ES) (70 eV): diol **334**.



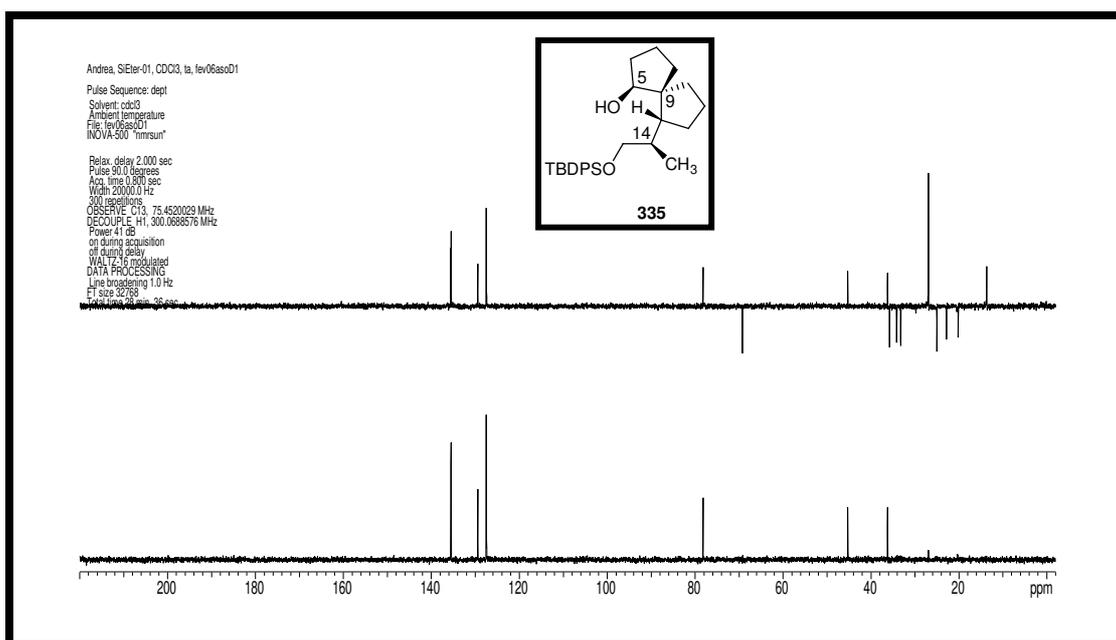
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): diol **334**.



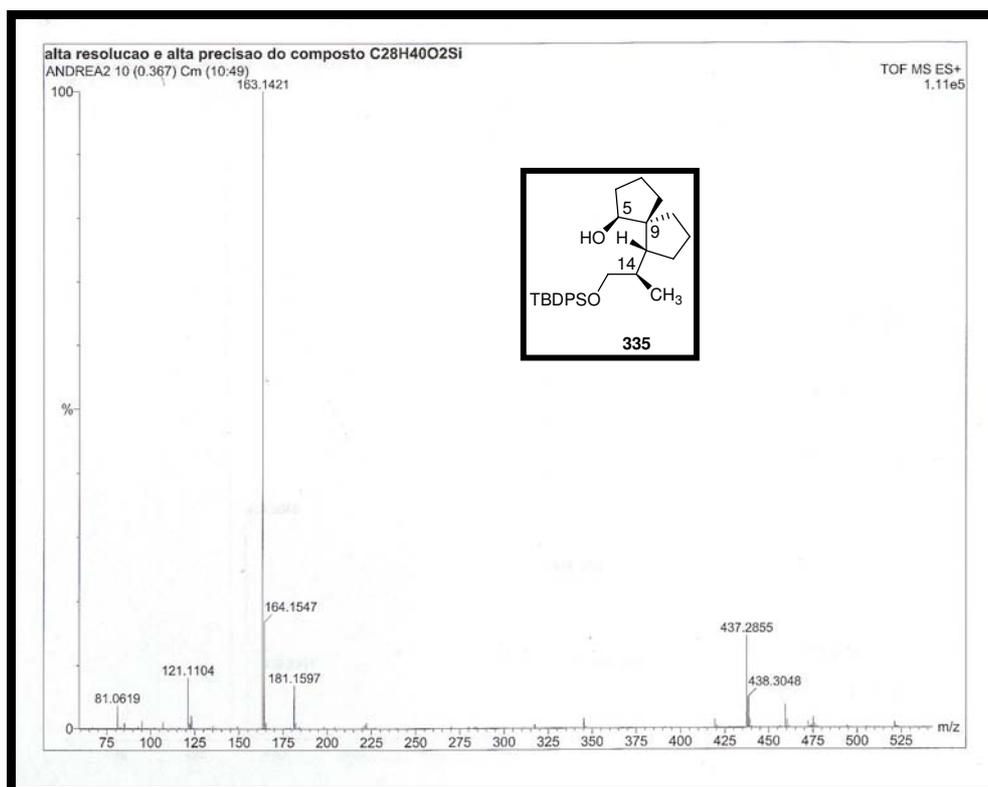
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): éter de silício **335**.



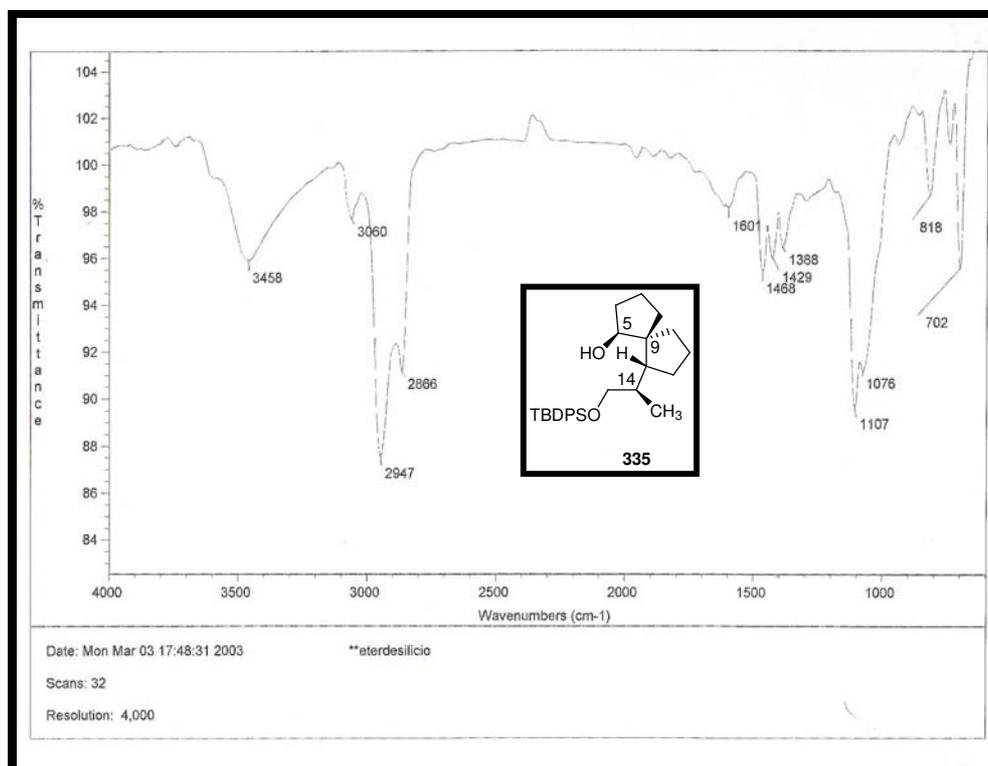
Espectro RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): éter de silício 335.



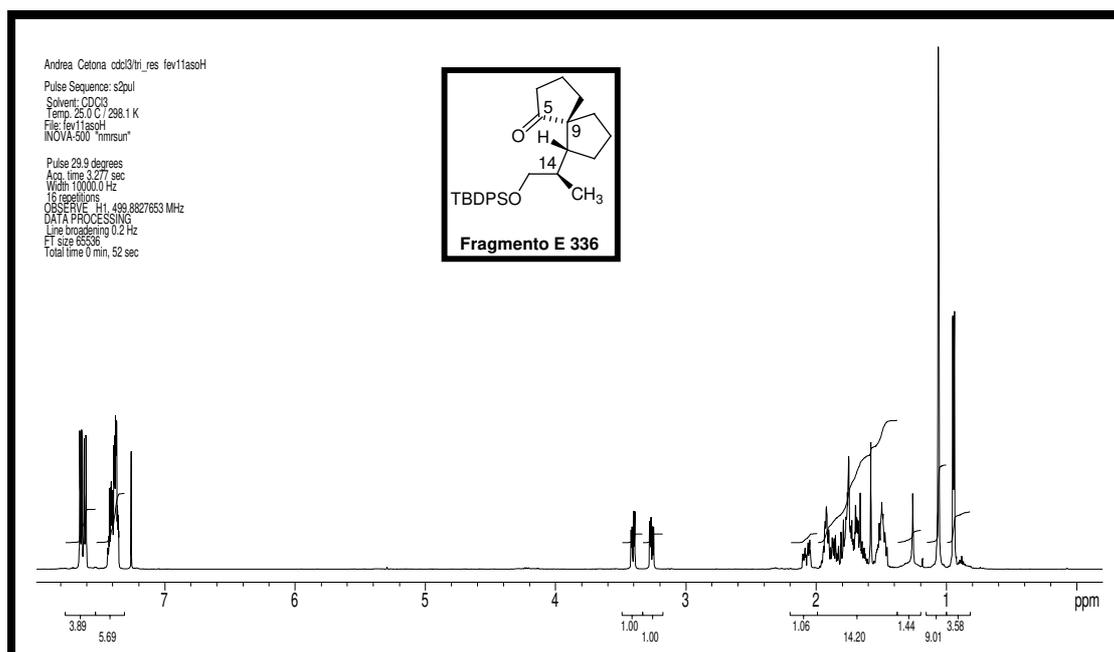
Espectro DEPT(75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): éter de silício 335.



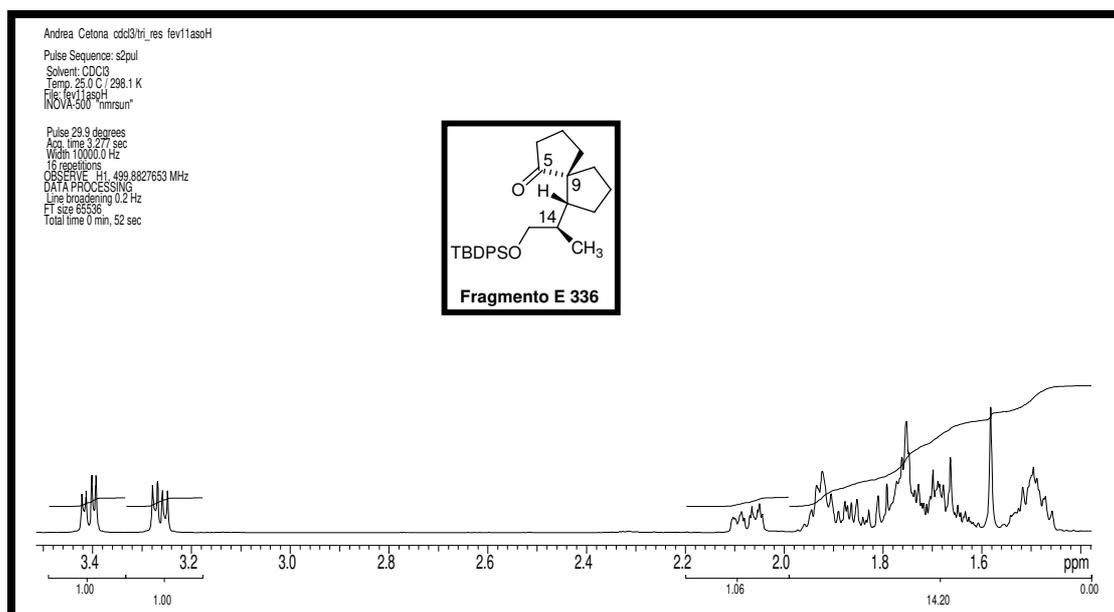
Espectro de EMAR (ES) (70 eV): éter de sílicio 335.



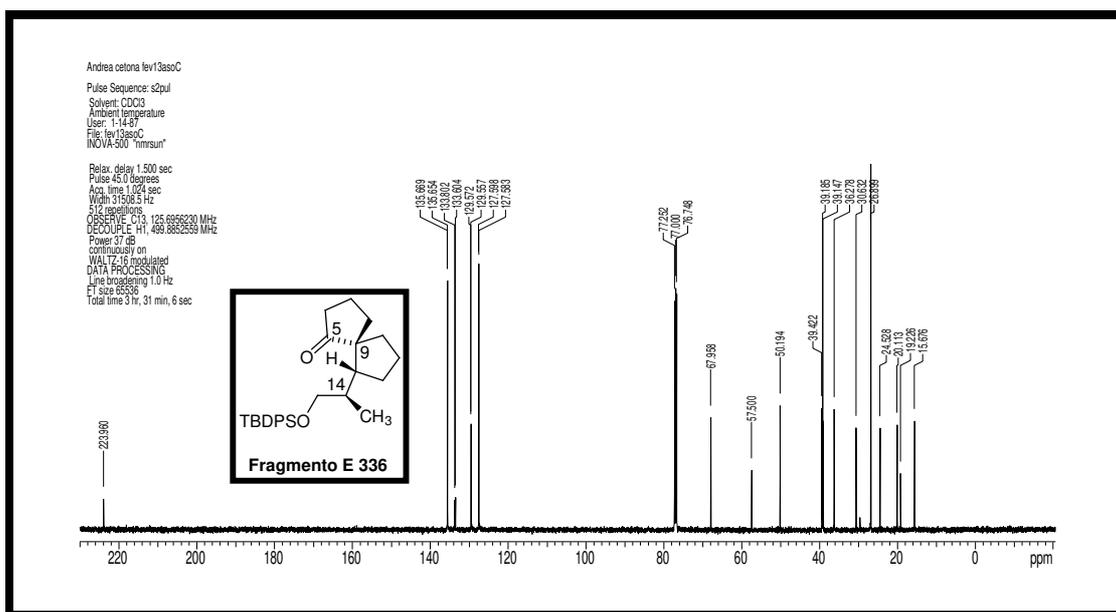
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): éter de sílicio 335.



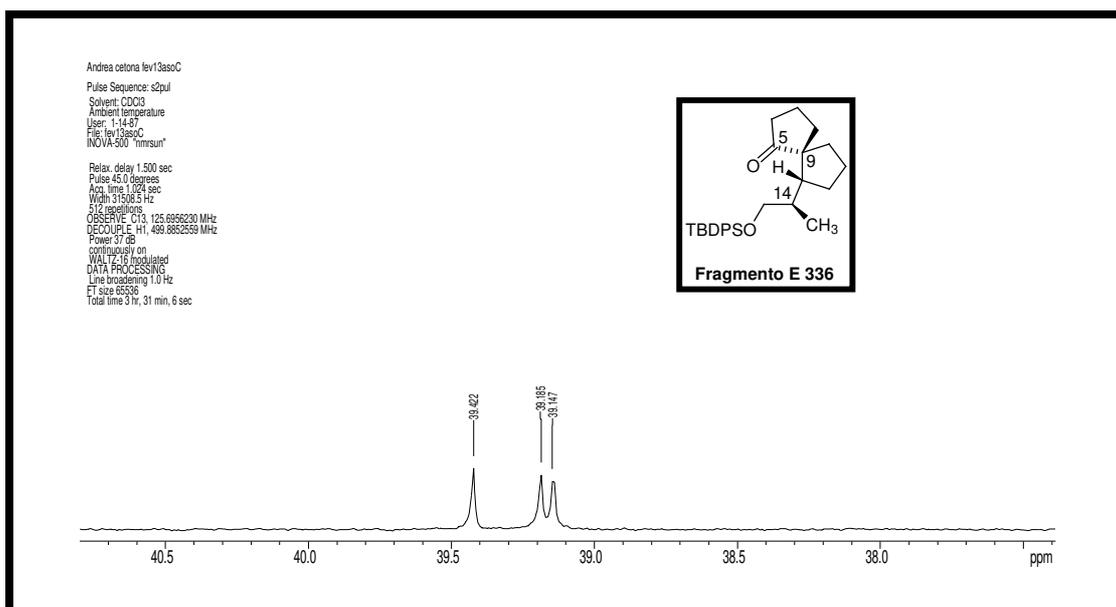
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): cetona 336.



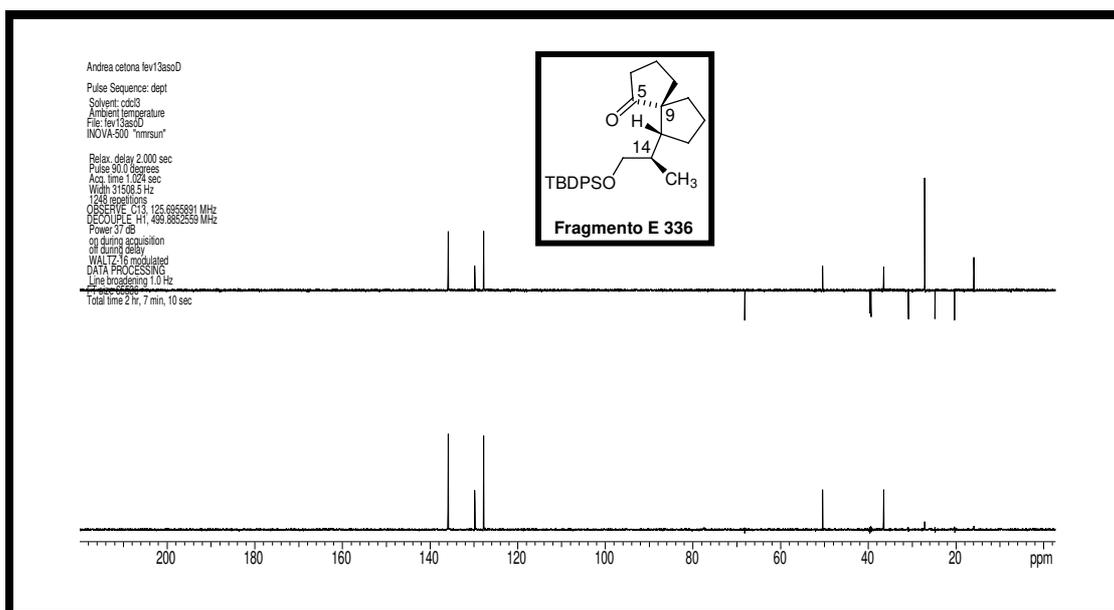
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): cetona 336.



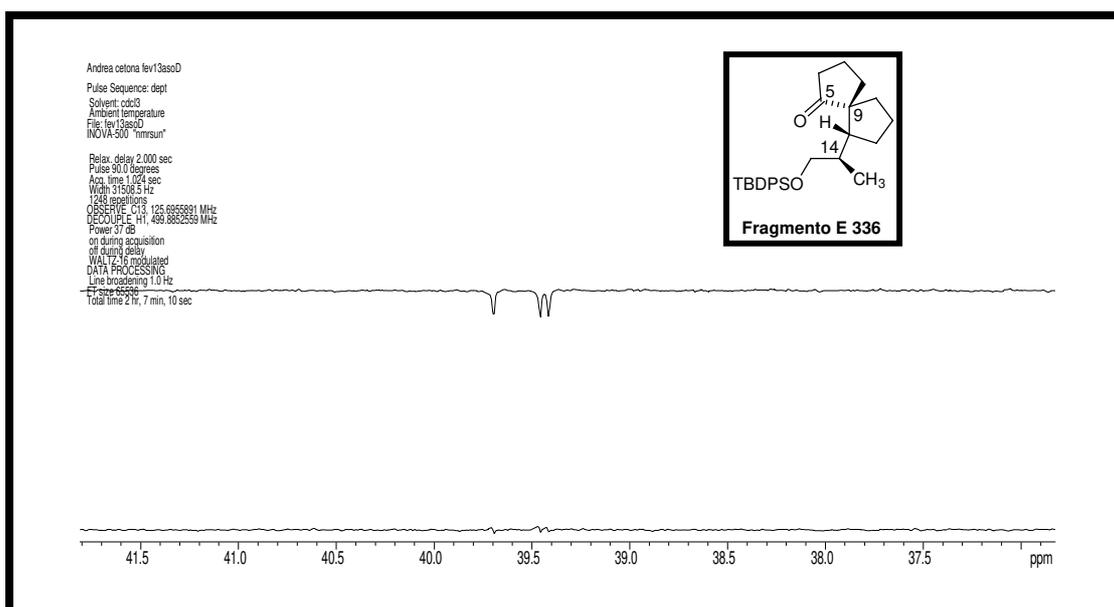
Espectro RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona 336.



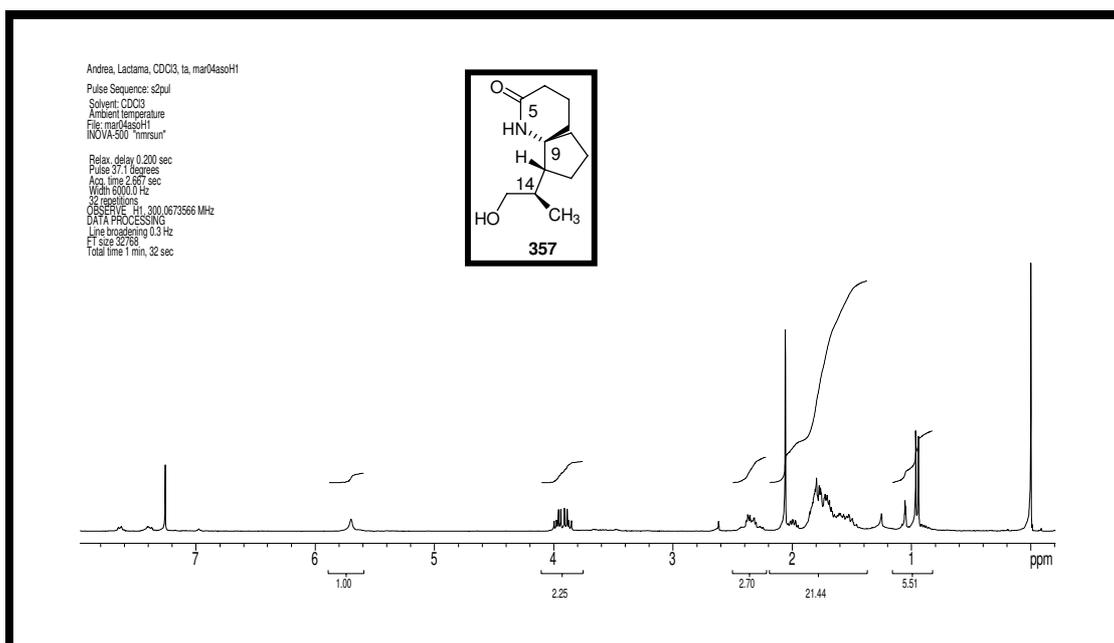
Espectro RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona 336.



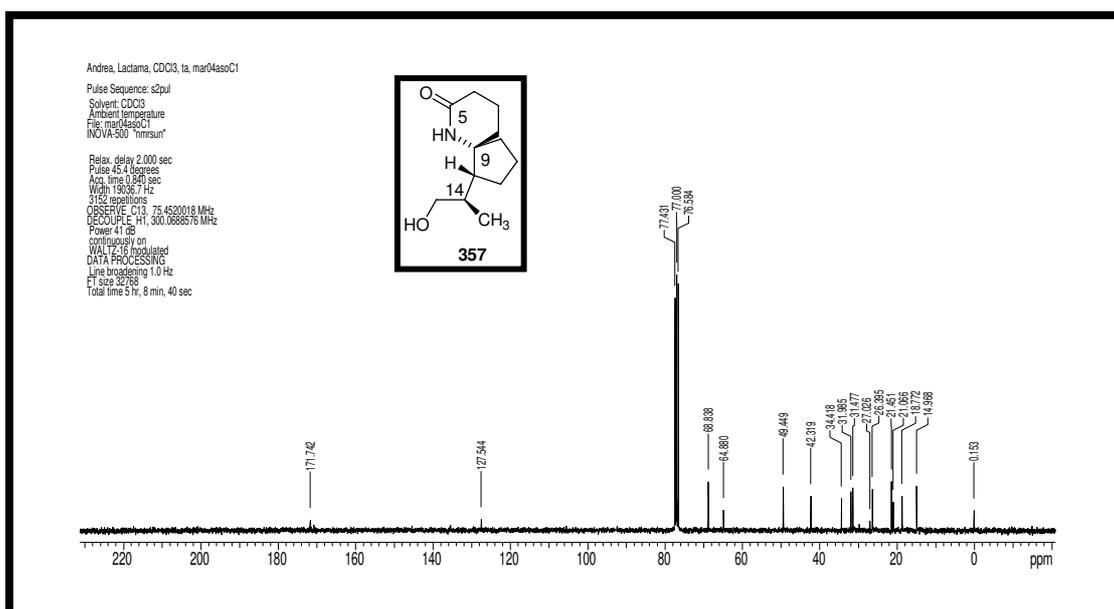
Espectro DEPT(125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona 336.



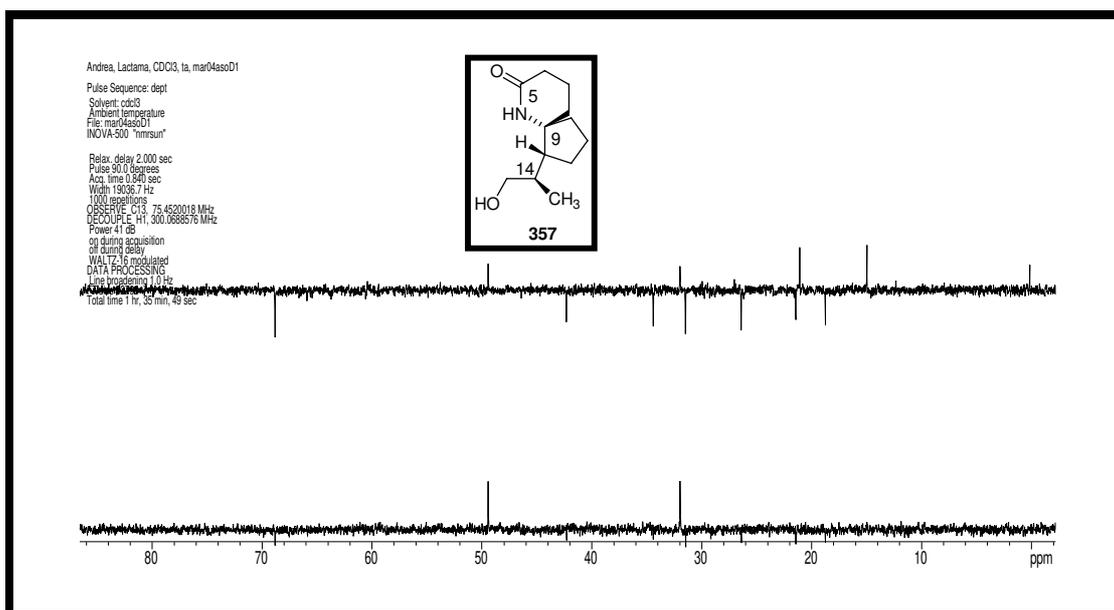
Espectro DEPT(125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona 336.



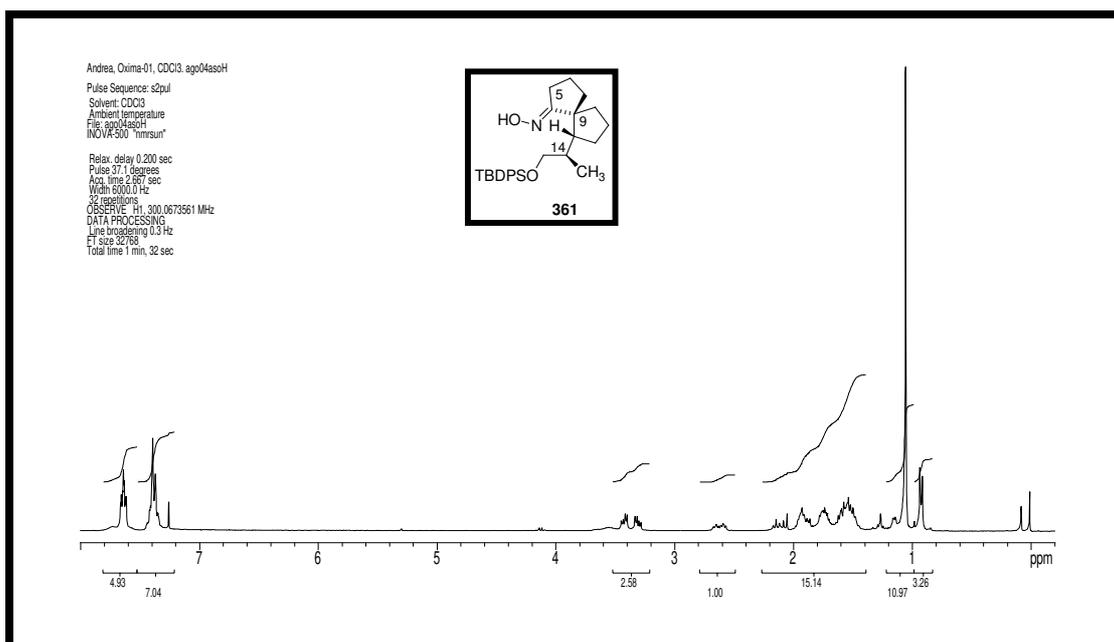
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): lactama sem TBDPS 357.



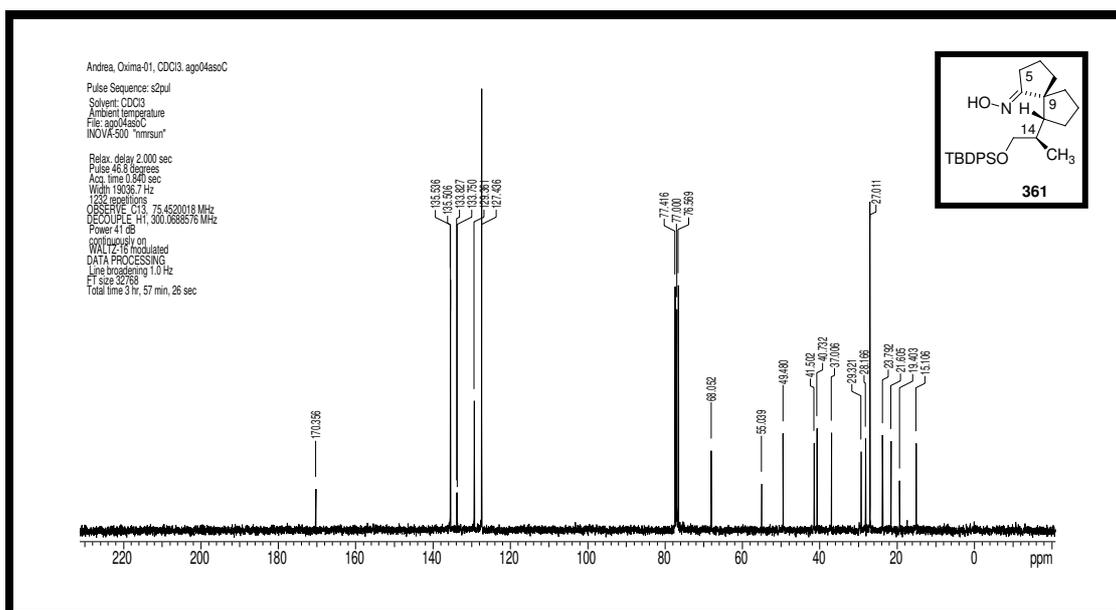
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): lactama sem TBDPS 357.



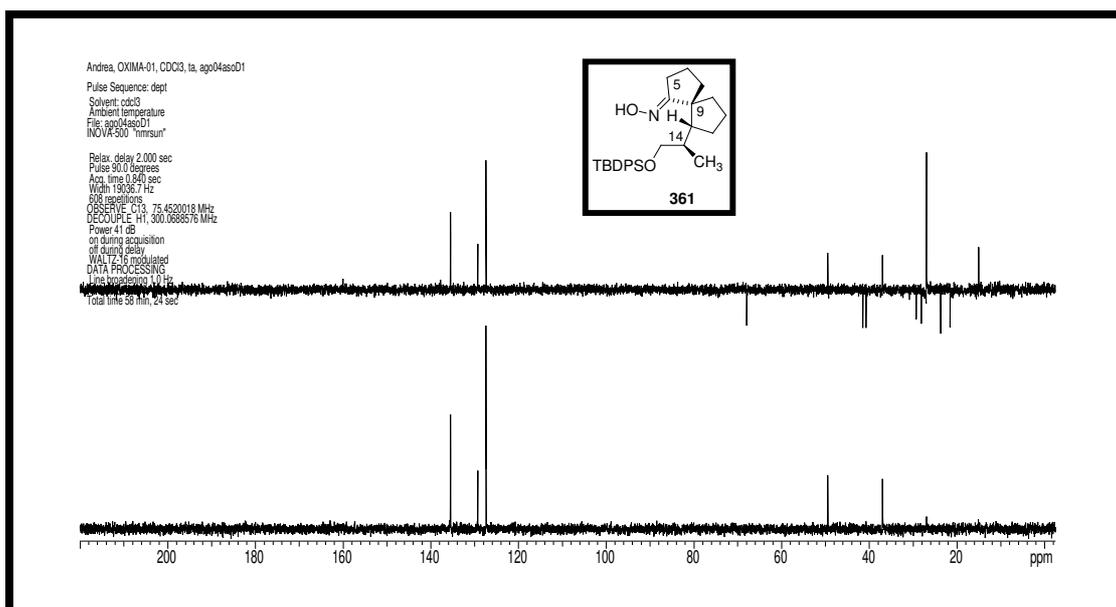
Espectro de DEPT (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): lactama sem TBDPS 357.



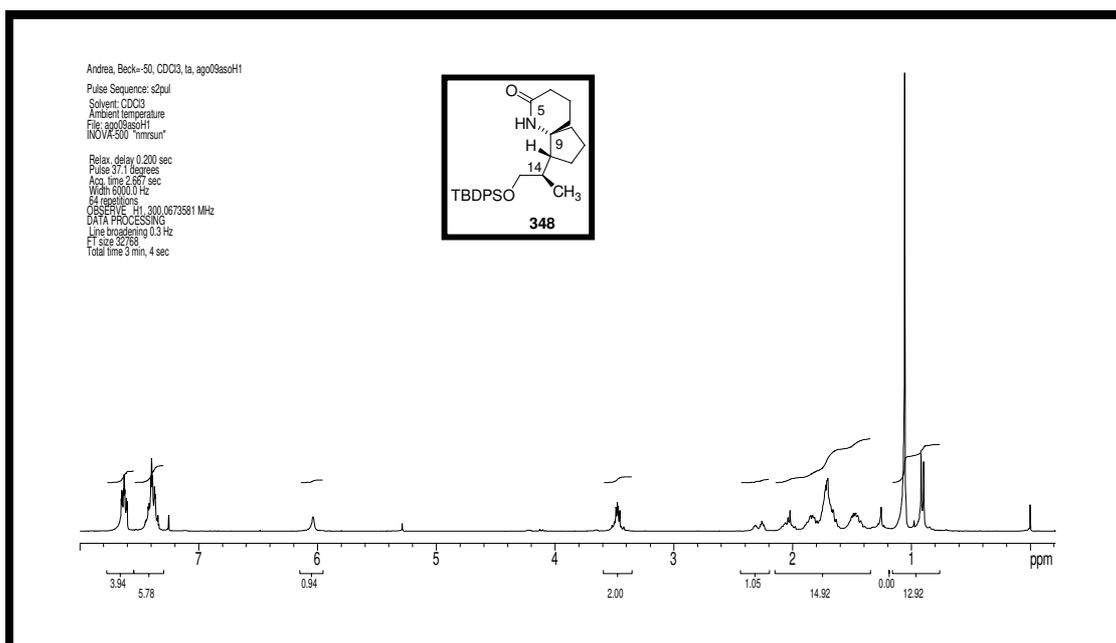
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): oxima 361.



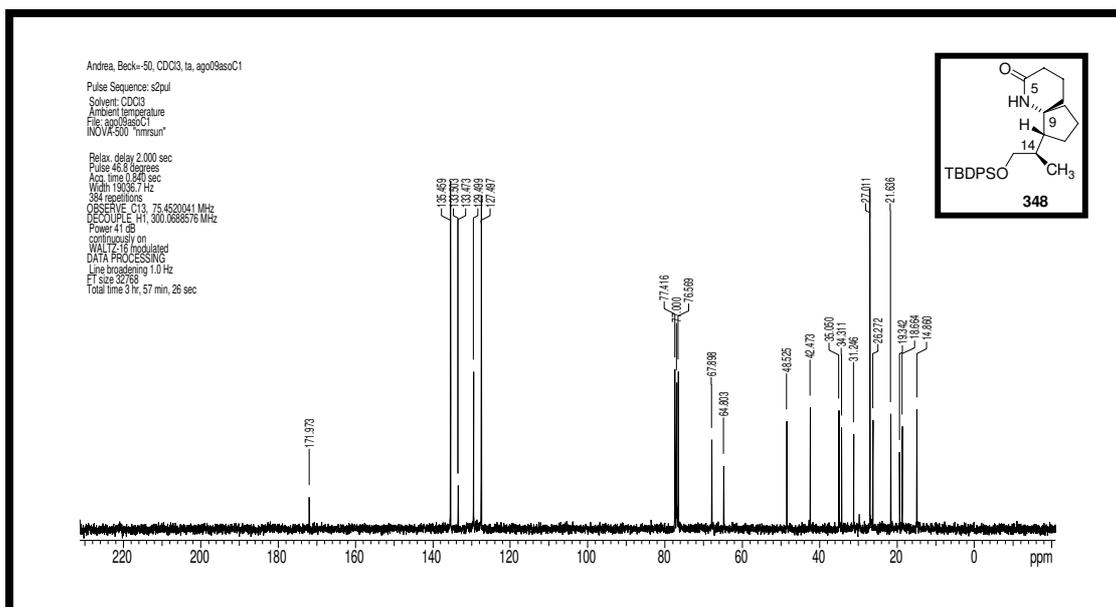
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): oxima 361.



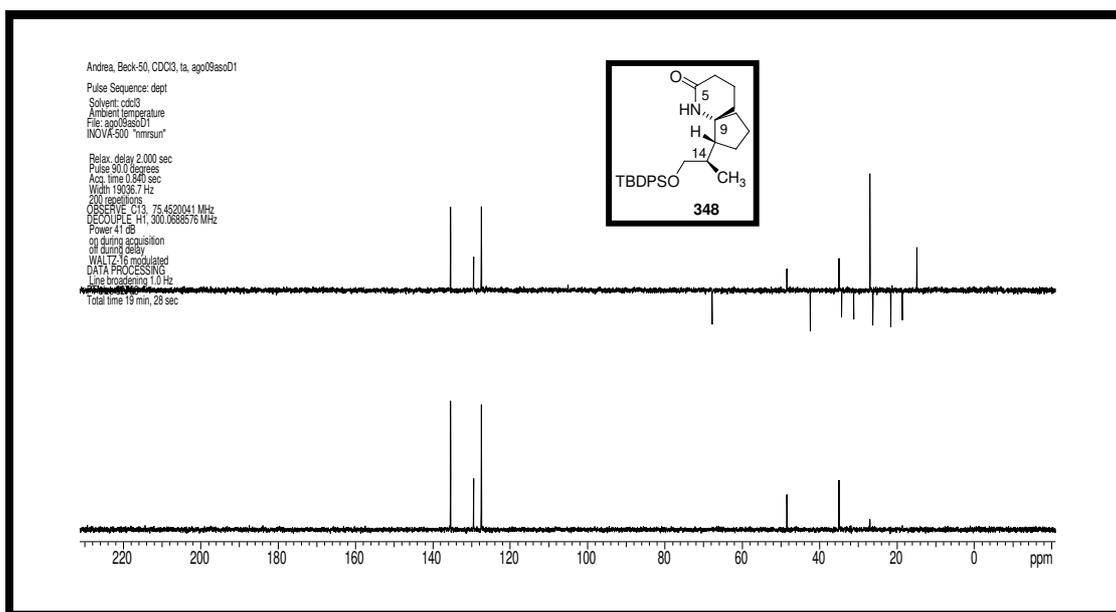
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): oxima 361.



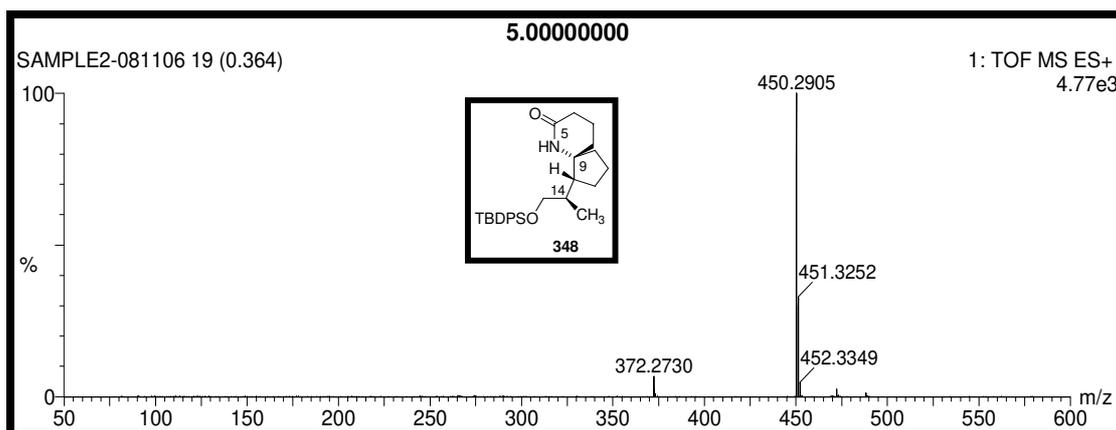
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): lactama **348**.



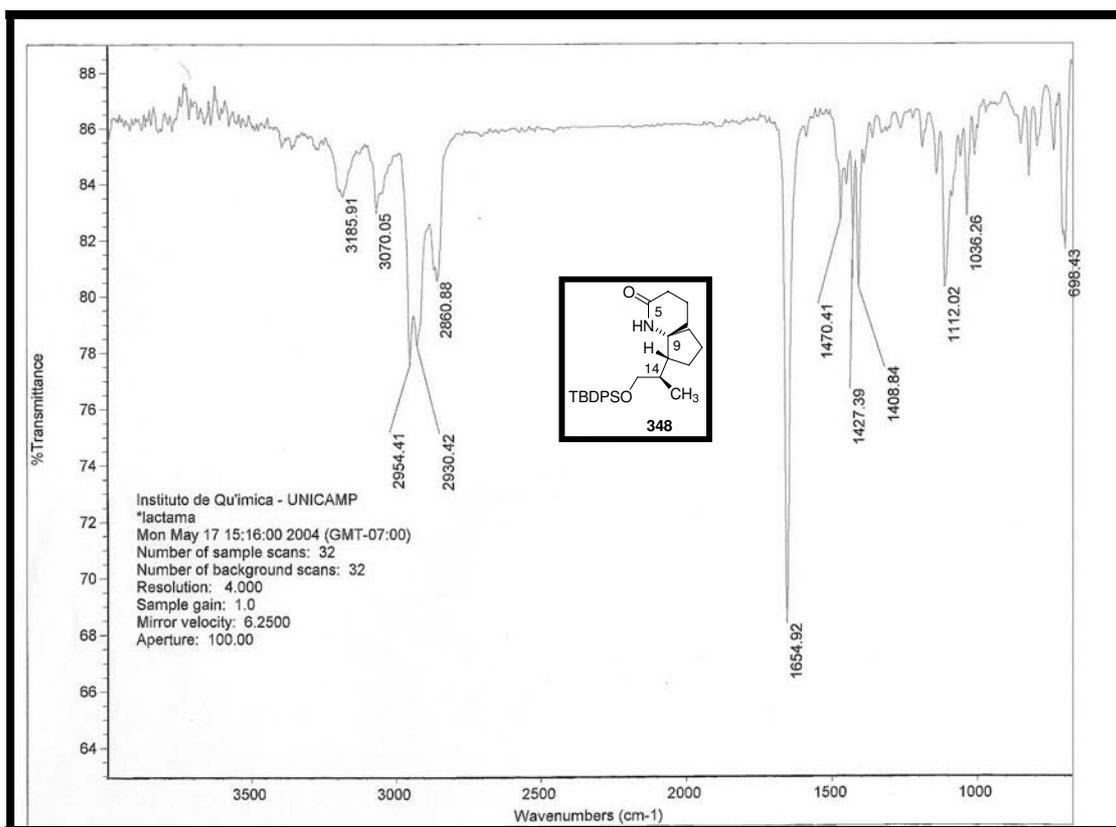
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): lactama **348**.



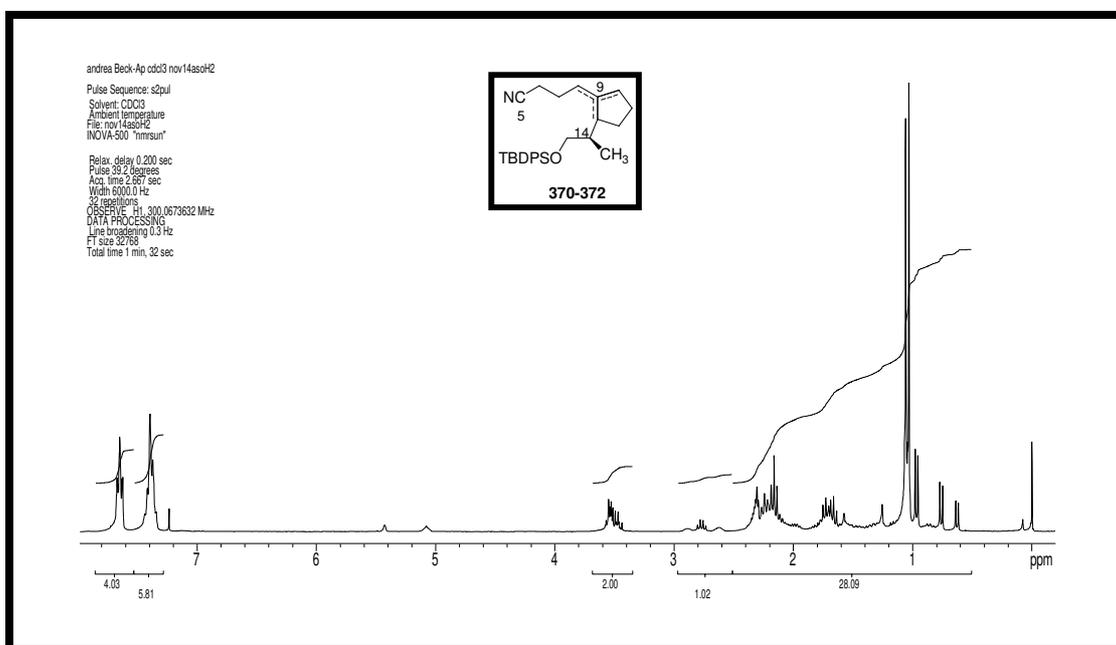
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): lactama **348**.



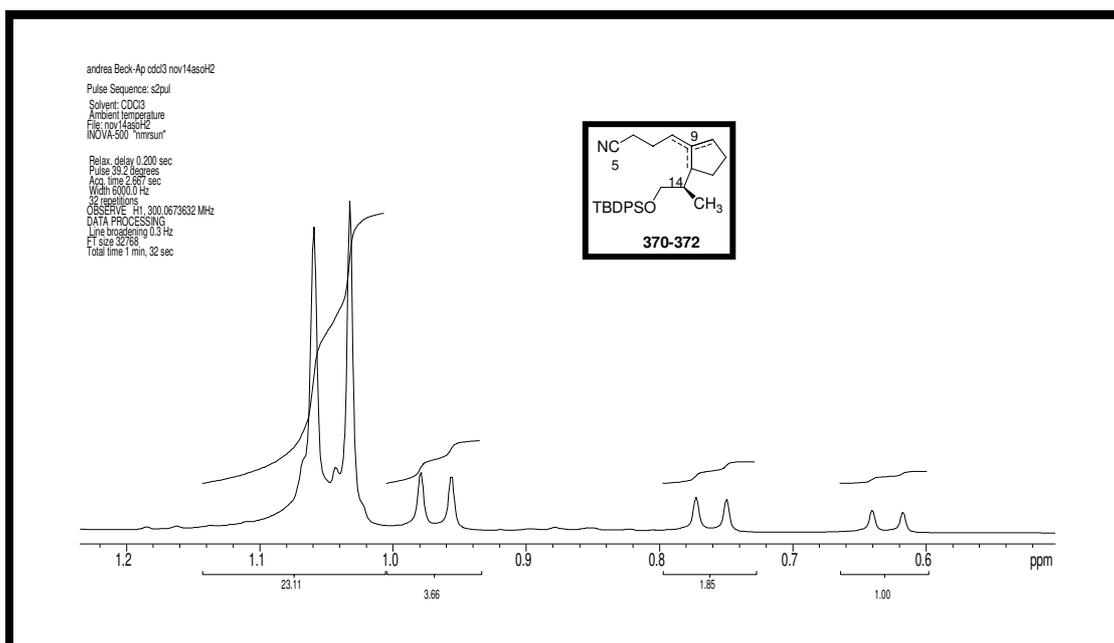
Espectro de EMAR (ES) (70 eV): lactama **348**.



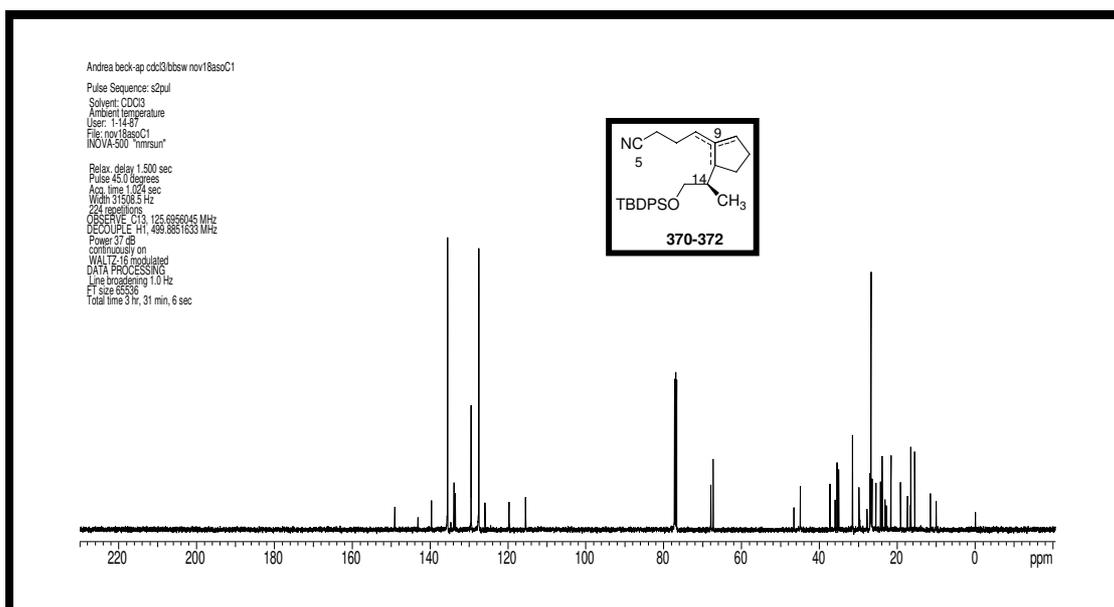
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): lactama **348**.



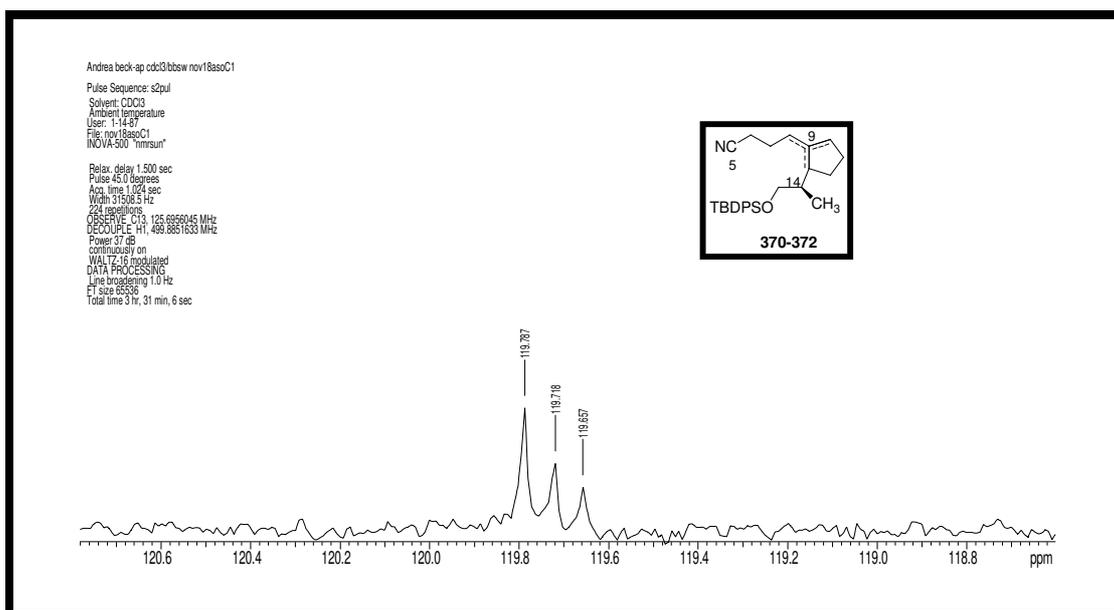
Espectro de Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), \int (Hz): nitrilas **370-372**.



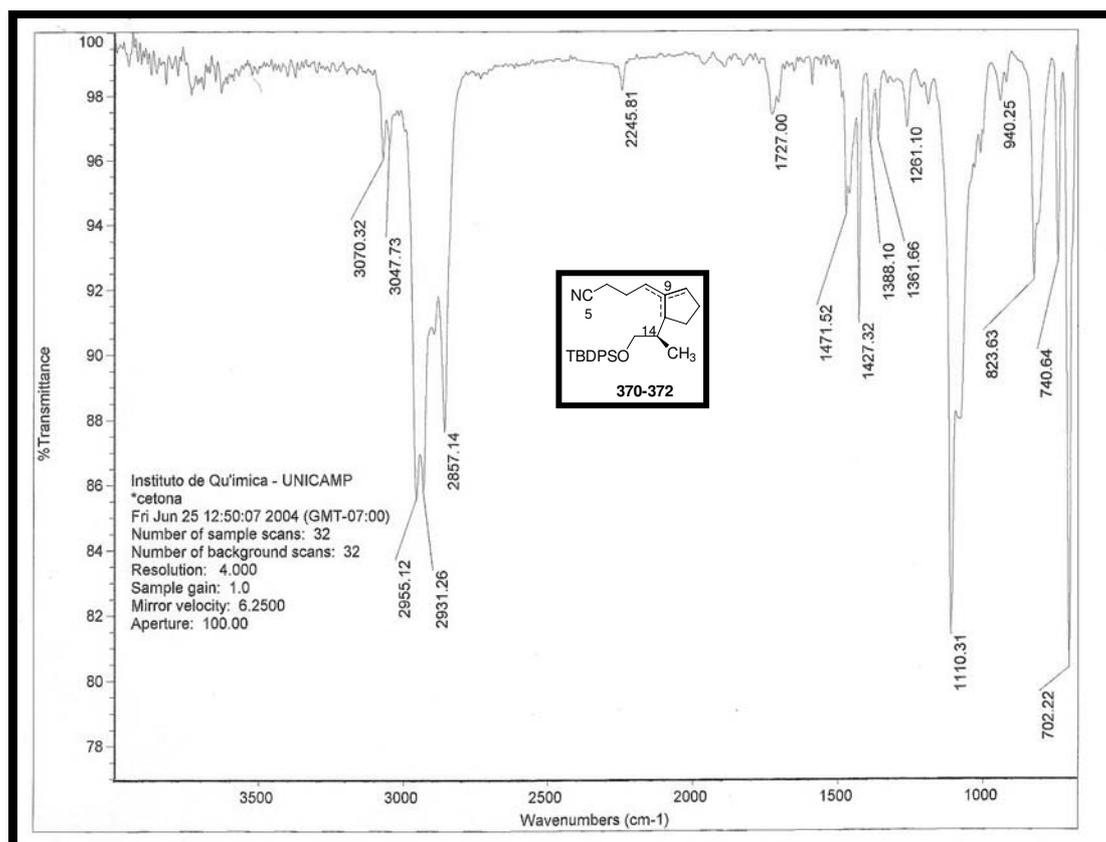
Espectro de Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): nitrilas 370-372.



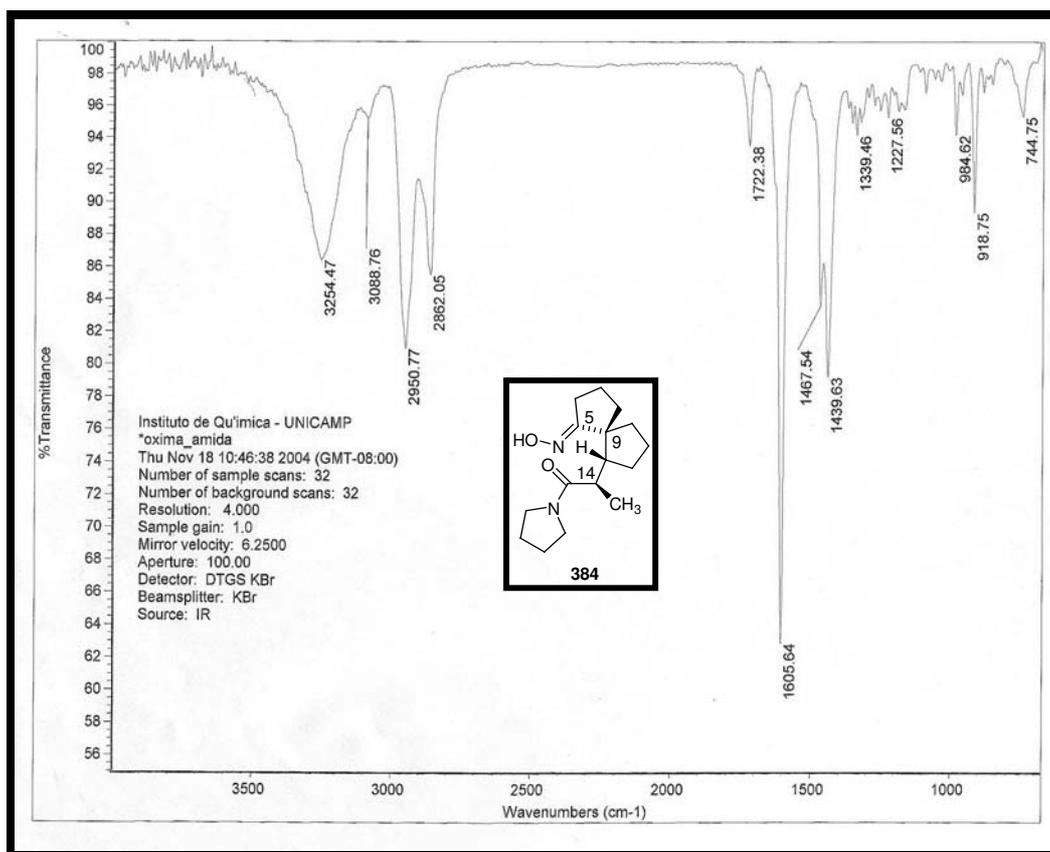
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): nitrilas 370-372.



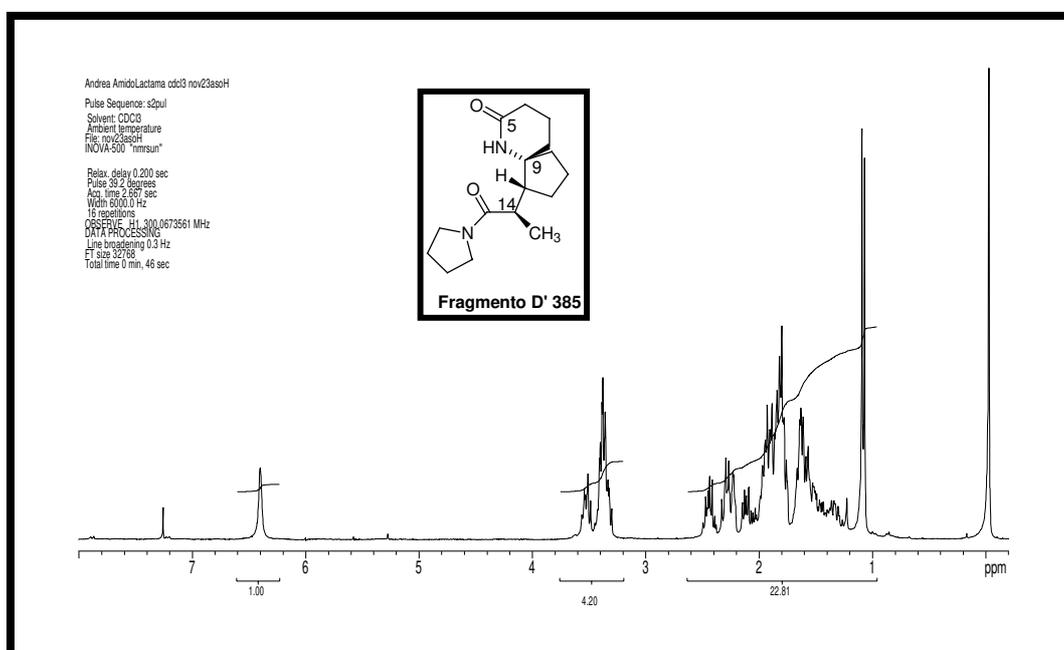
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): nitrilas 370-372.



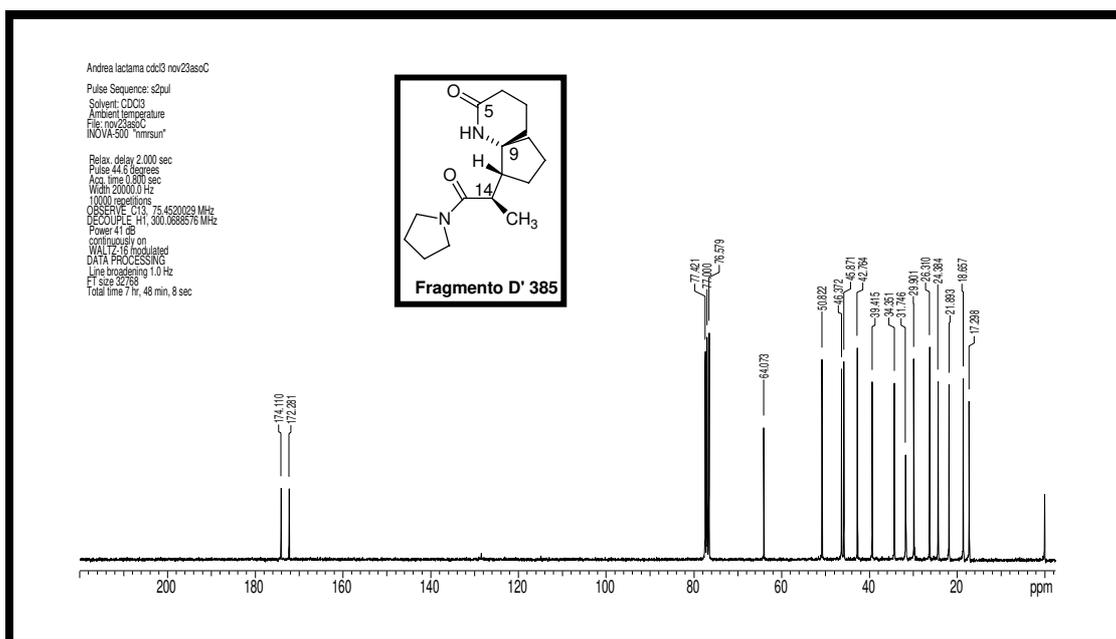
Espectro de IV ν_{max} cm^{-1} (filme): nitrilas 370-372.



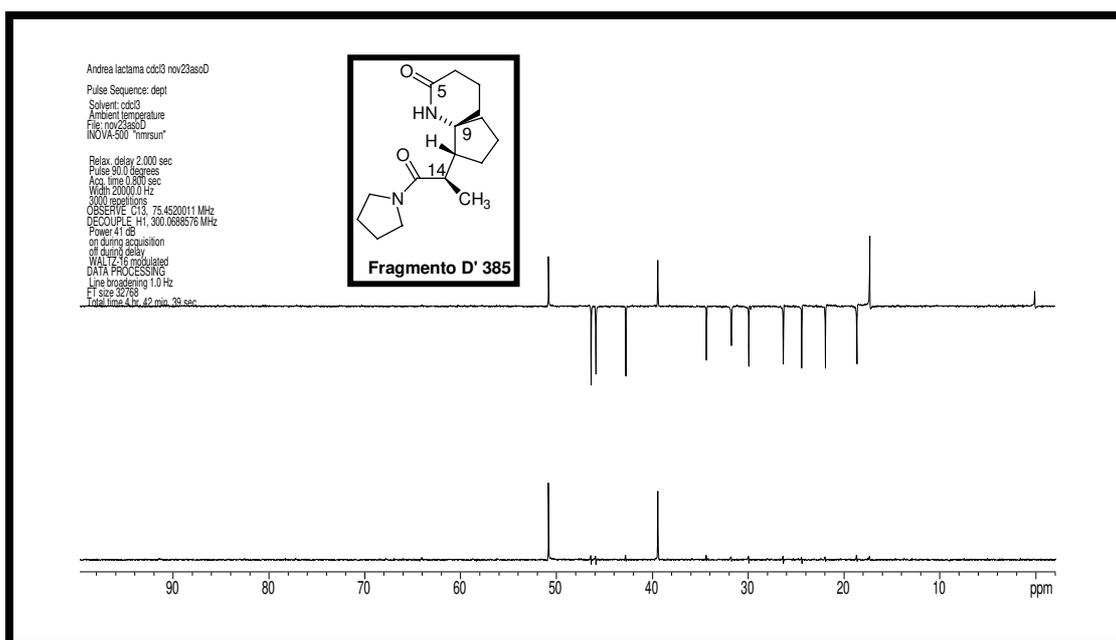
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): oxima 384.



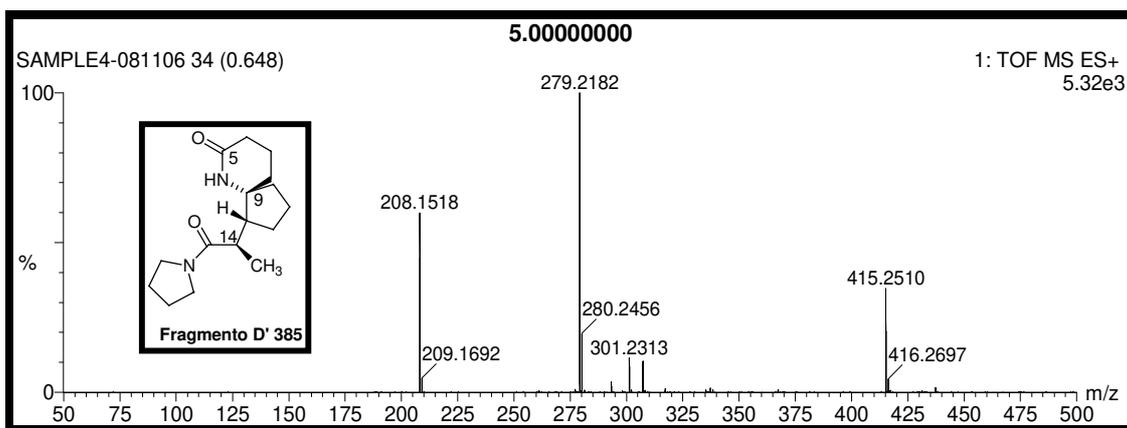
Espectro de Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): lactama 385.



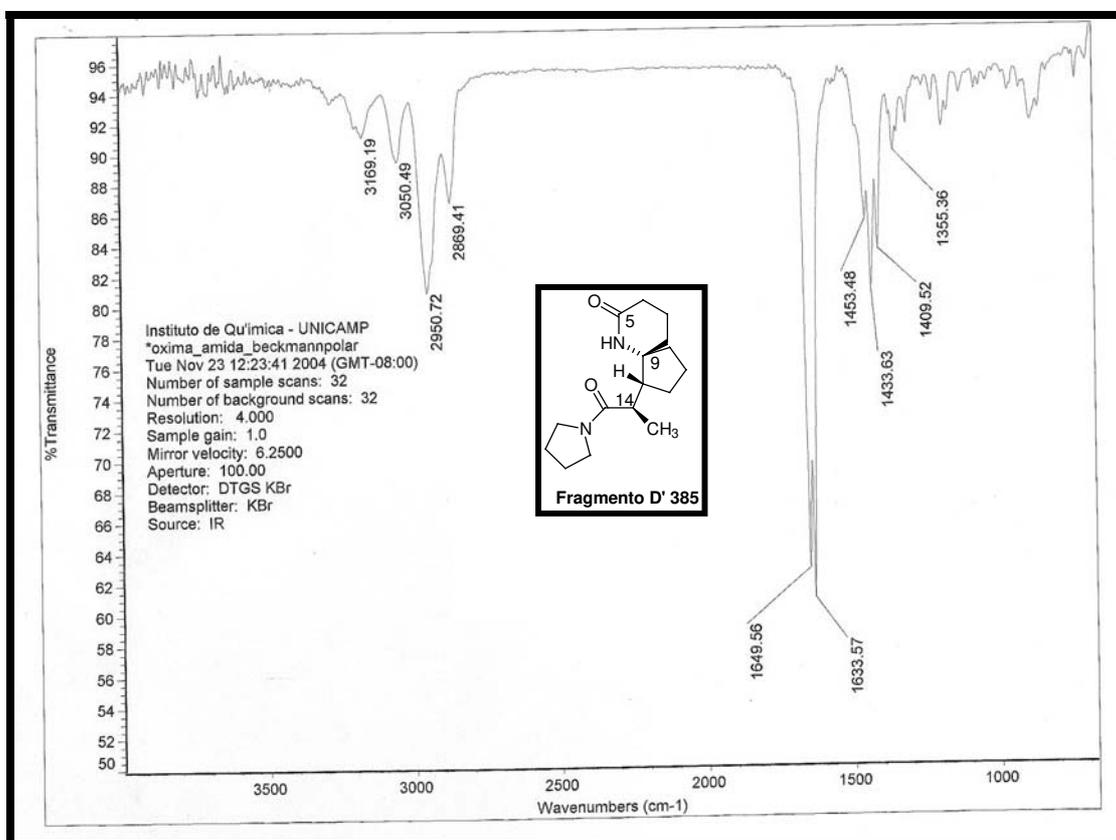
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactama 385.



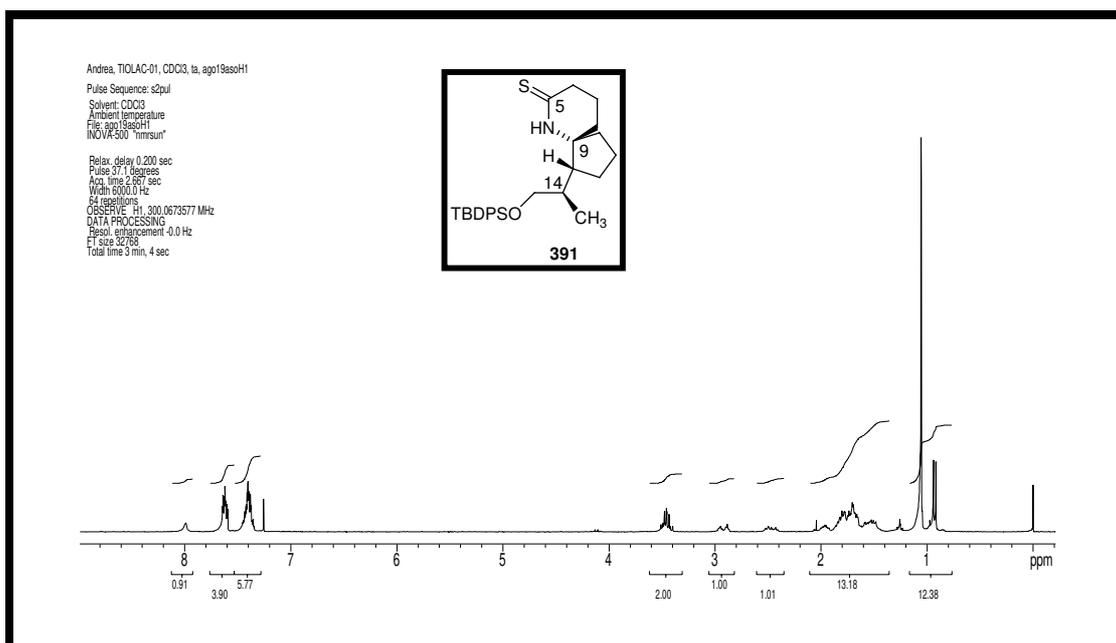
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): lactama 385.



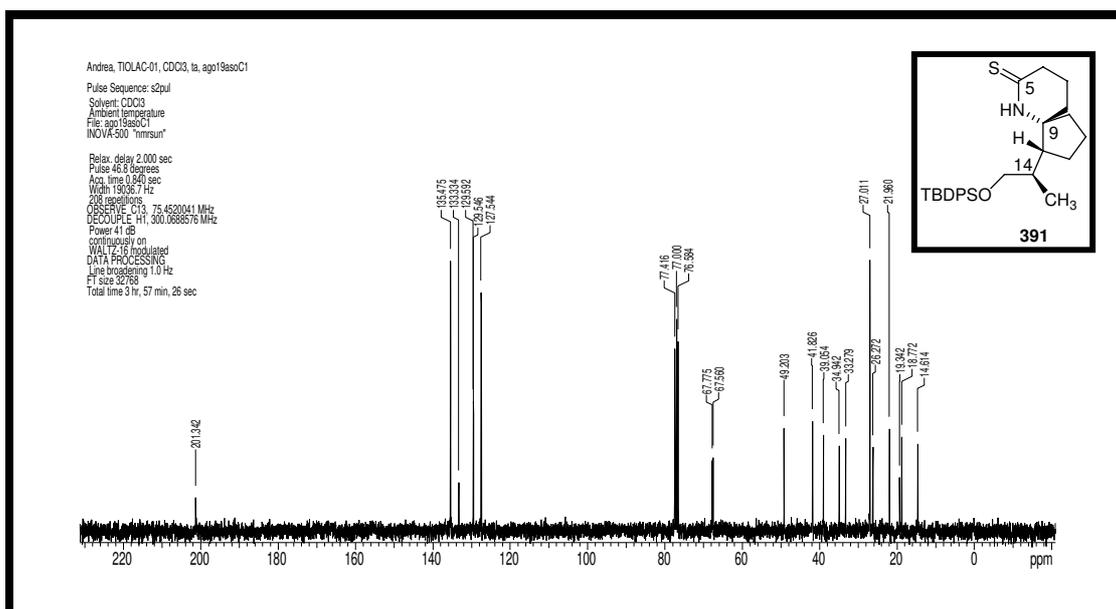
Espectro de EMAR (ES) (70 eV): lactama 385.



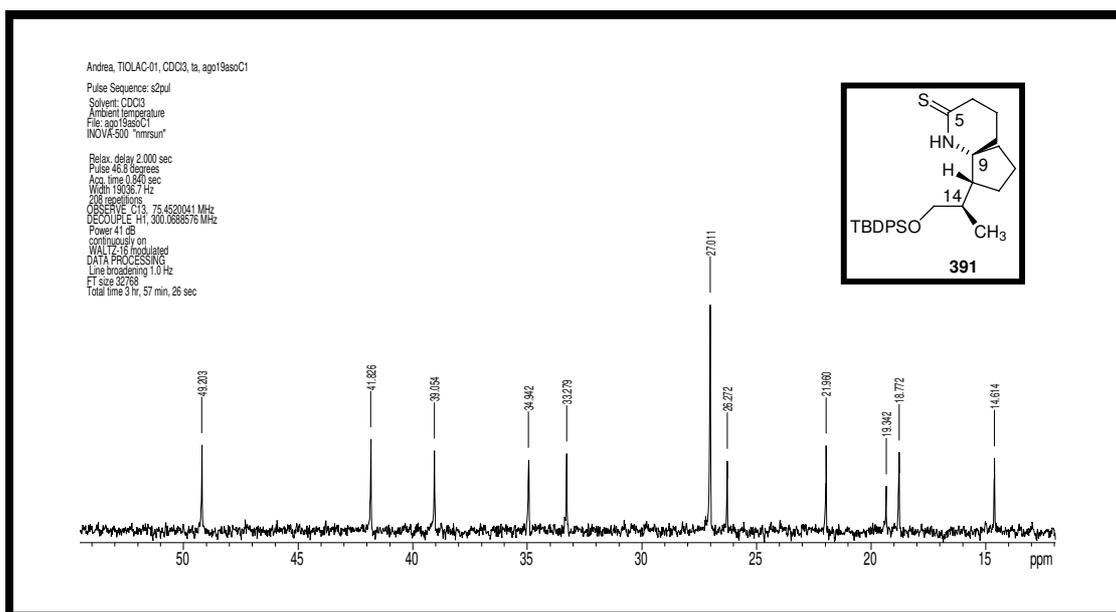
Espectro de IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): lactama 385.



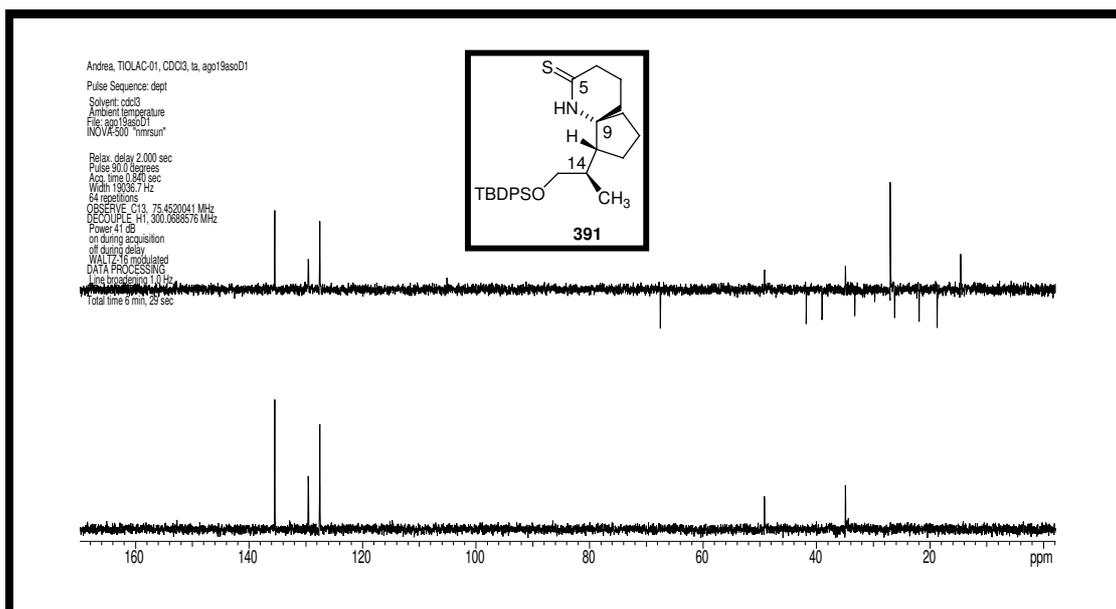
Espectro de Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): tiolactama 391.



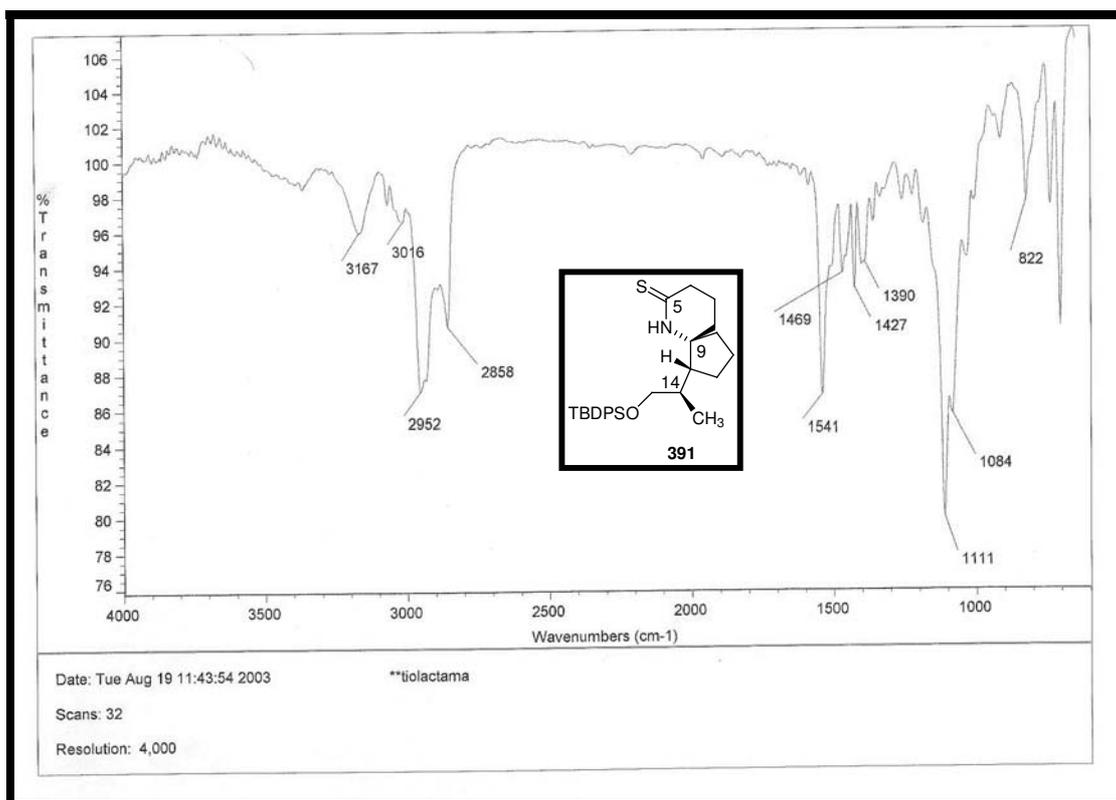
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): tiolactama 391.



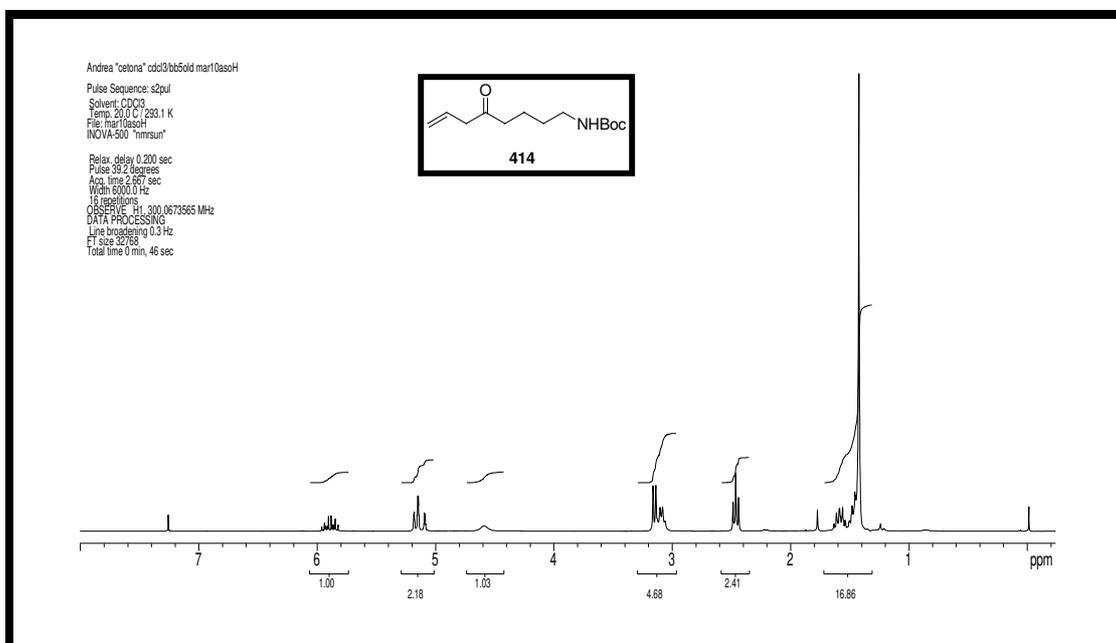
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): tiolactama 391.



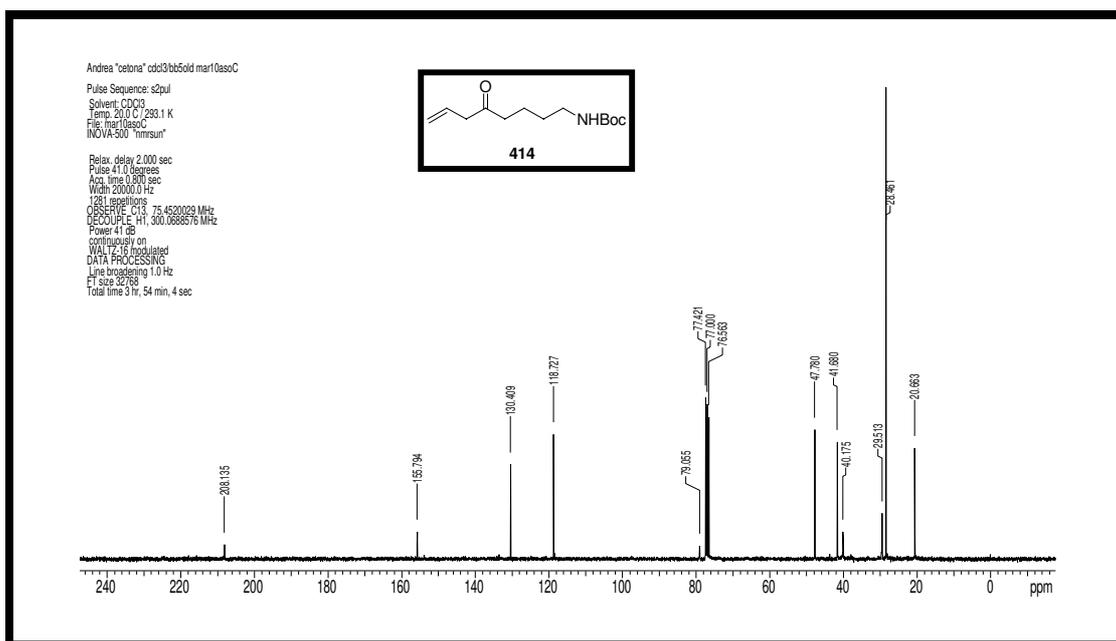
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): tiolactama 391.



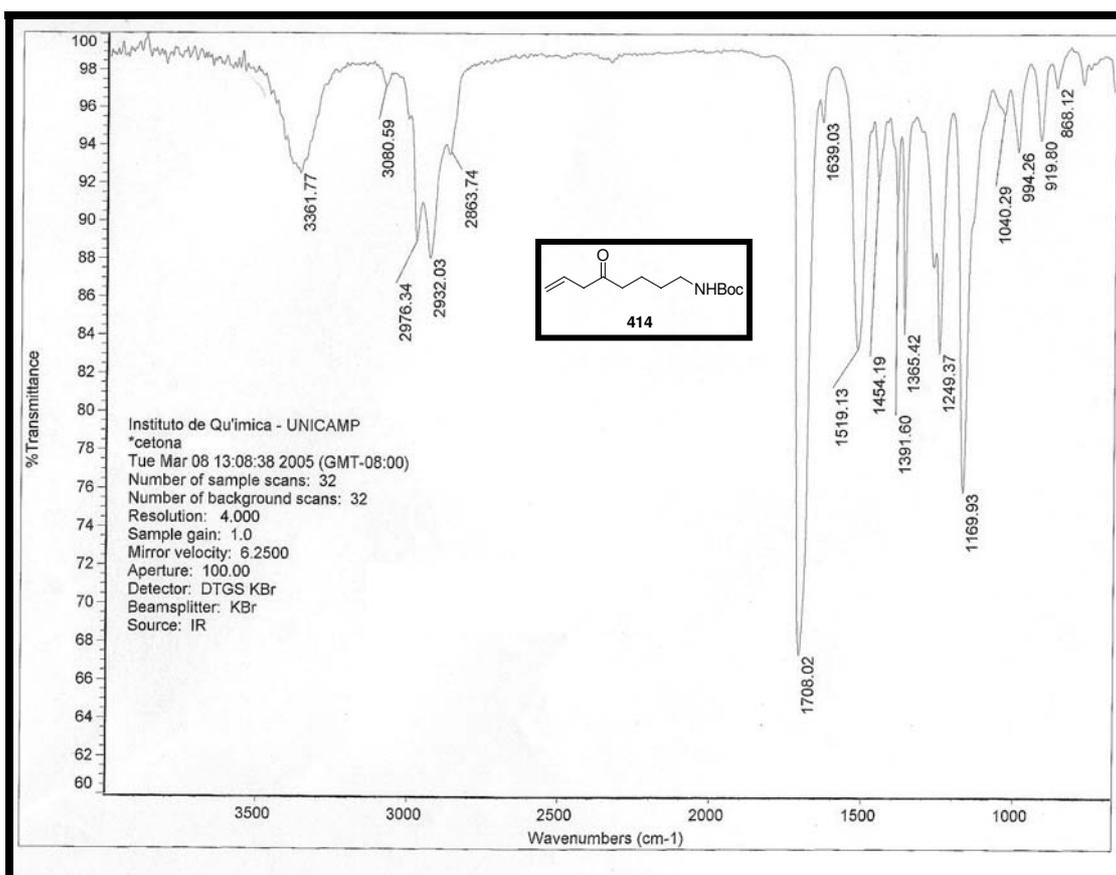
Espectro de IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): tiolactama **391**.



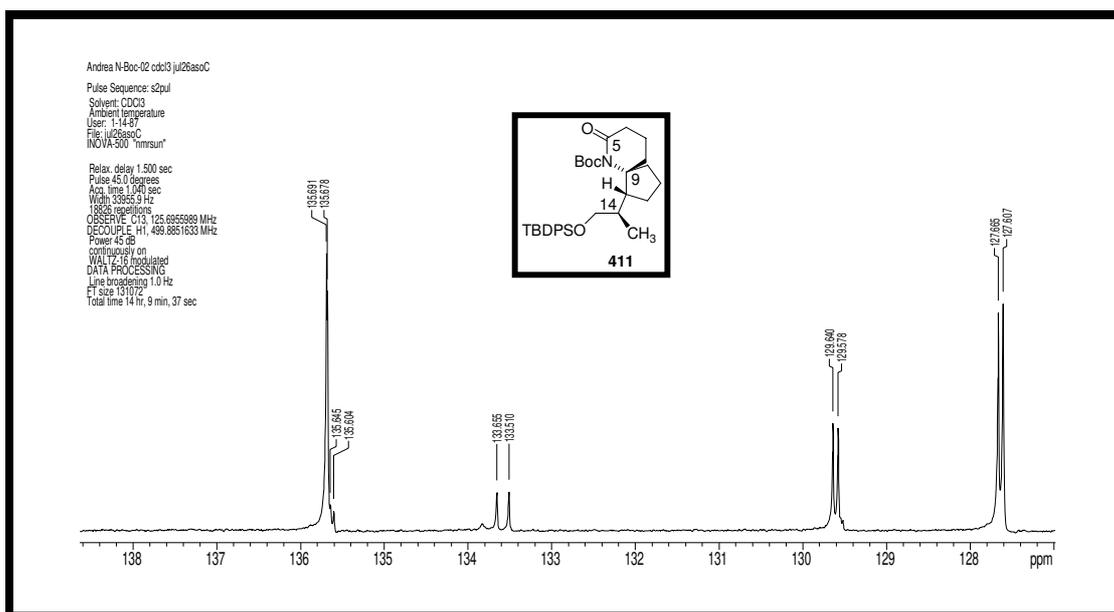
Espectro de Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): cetona **414**.



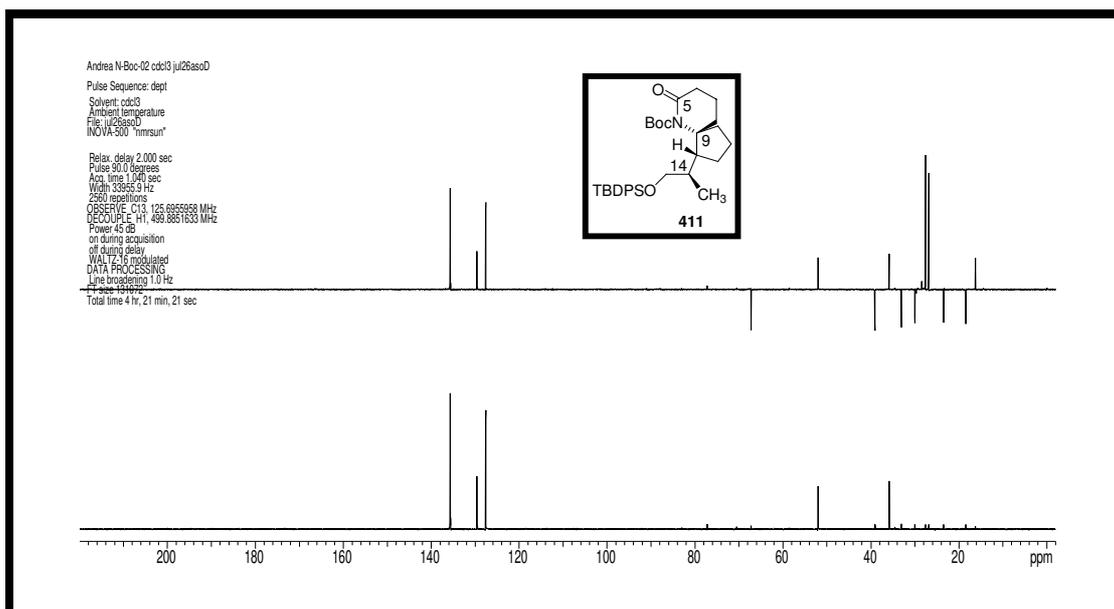
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): cetona **414**.



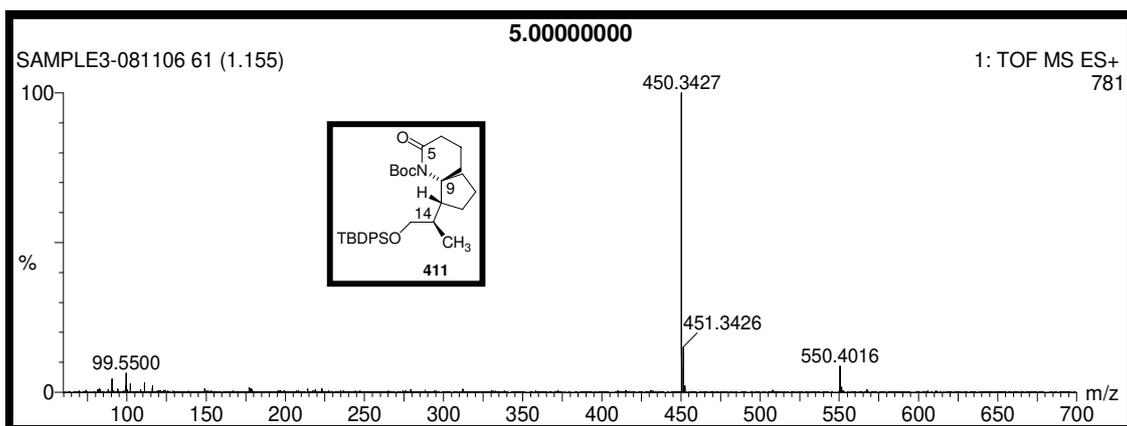
Espectro de IV ν_{max} cm^{-1} (filme): cetona **414**.



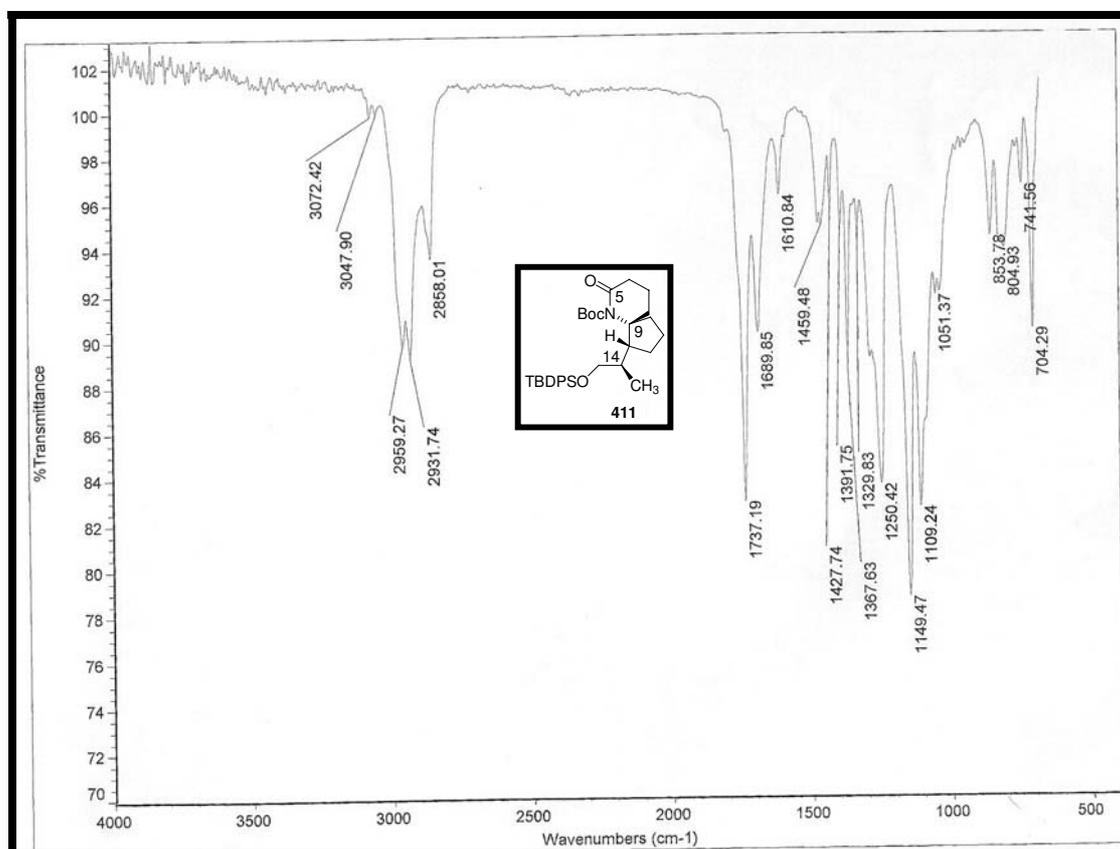
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): *N*-boc-lactama **411**.



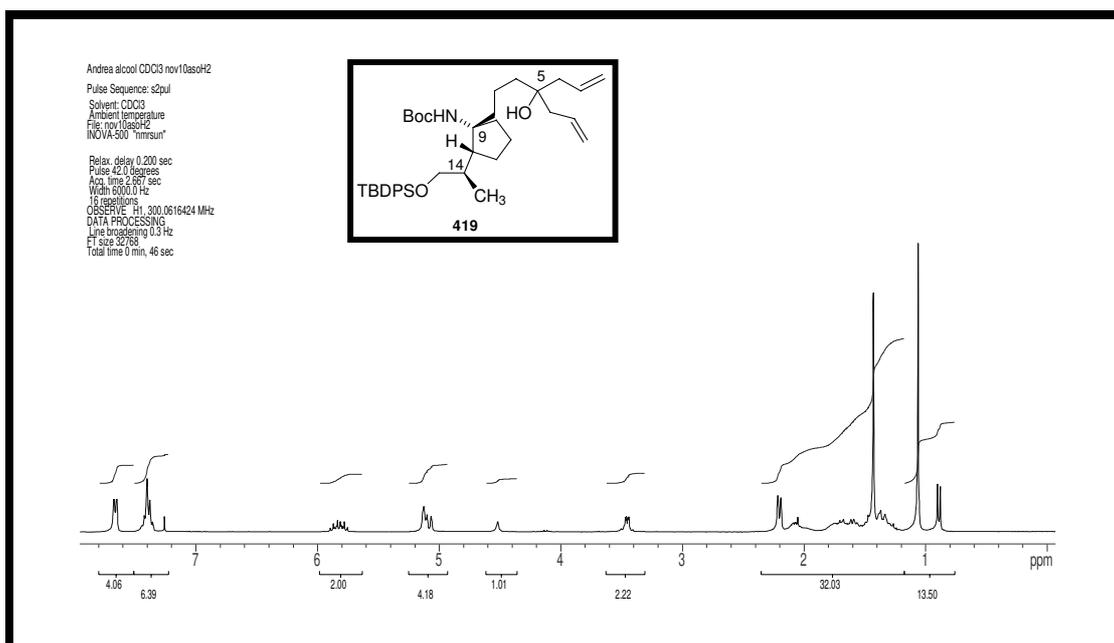
Espectro de DEPT (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): *N*-boc-lactama **411**.



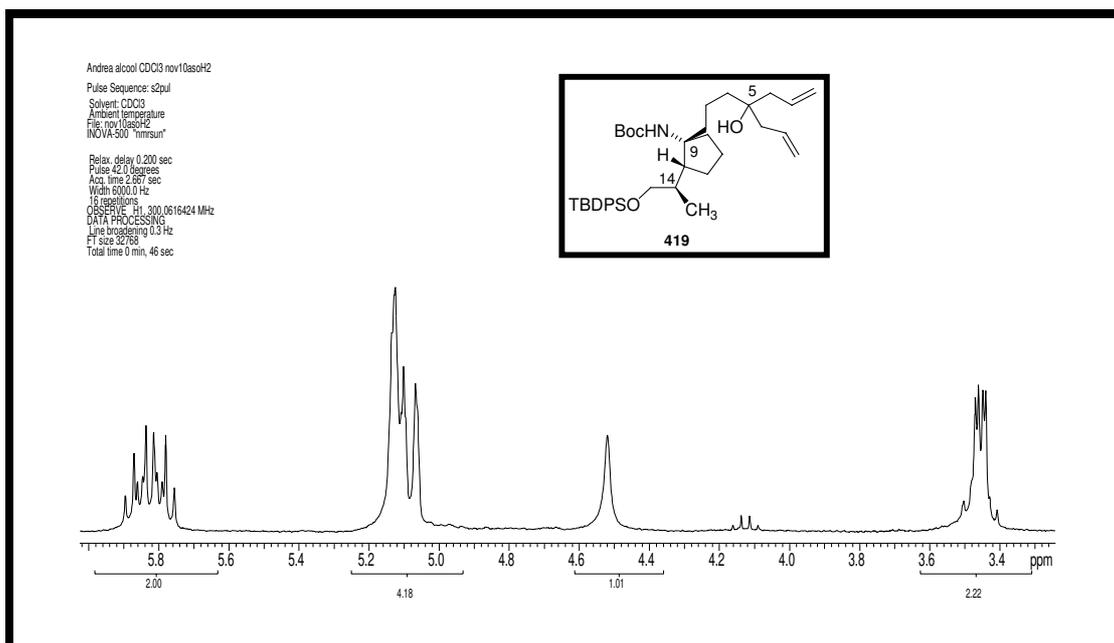
Espectro de EMAR (ES) (70 eV): *N*-boc-lactama **411**.



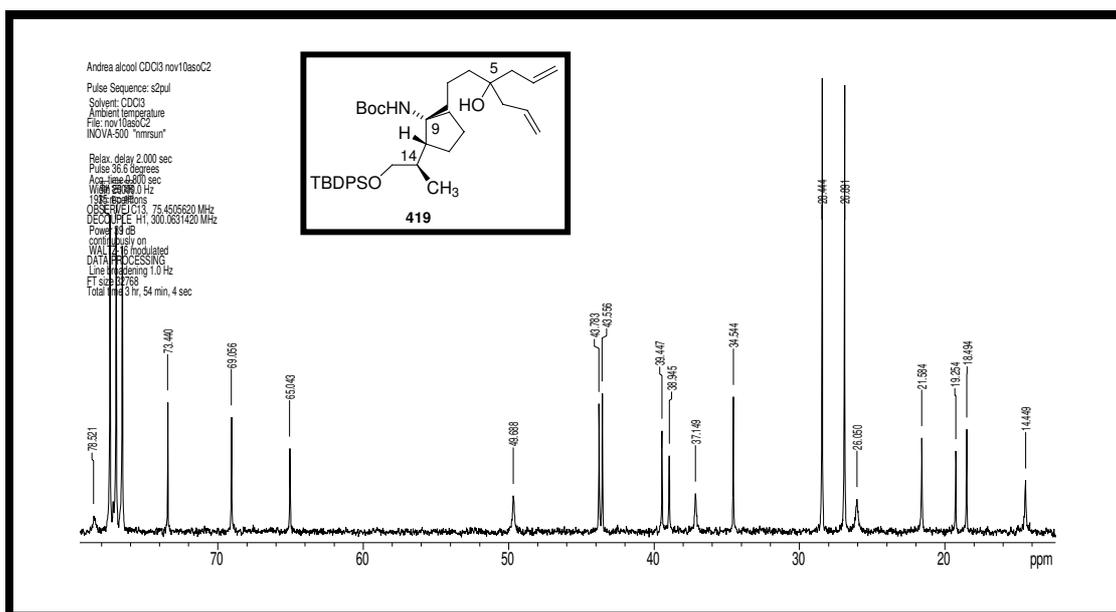
Espectro de IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): *N*-boc-lactama **411**.



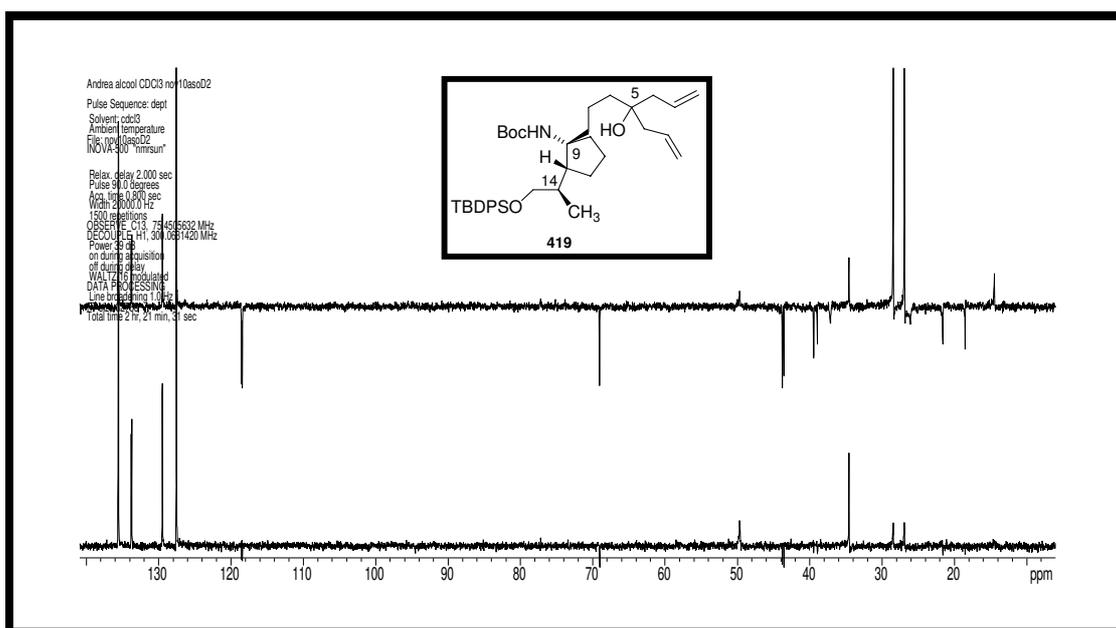
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): álcool
 419.



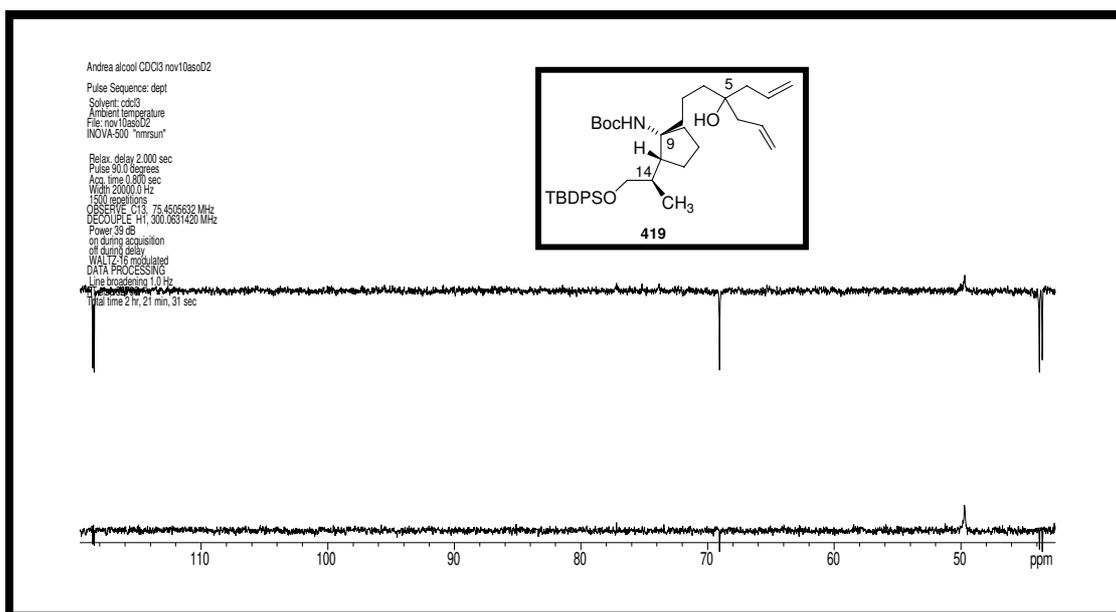
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): álcool
 419.



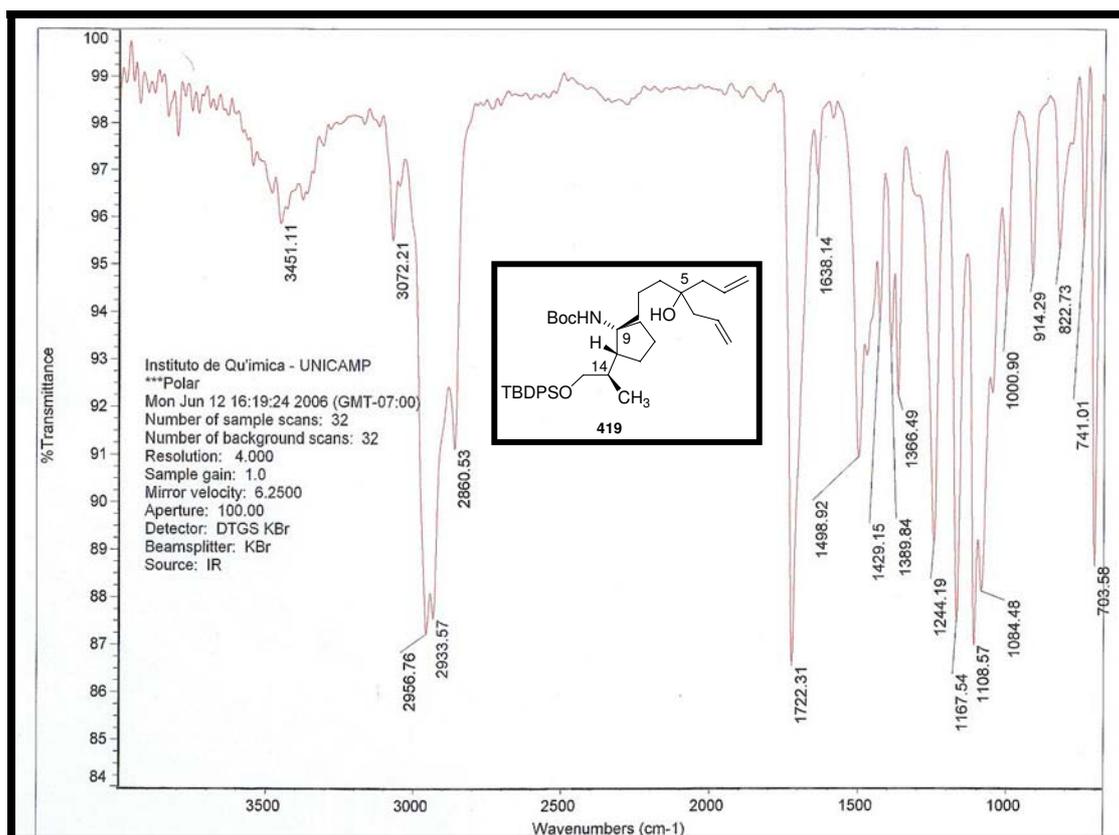
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): álcool 419.



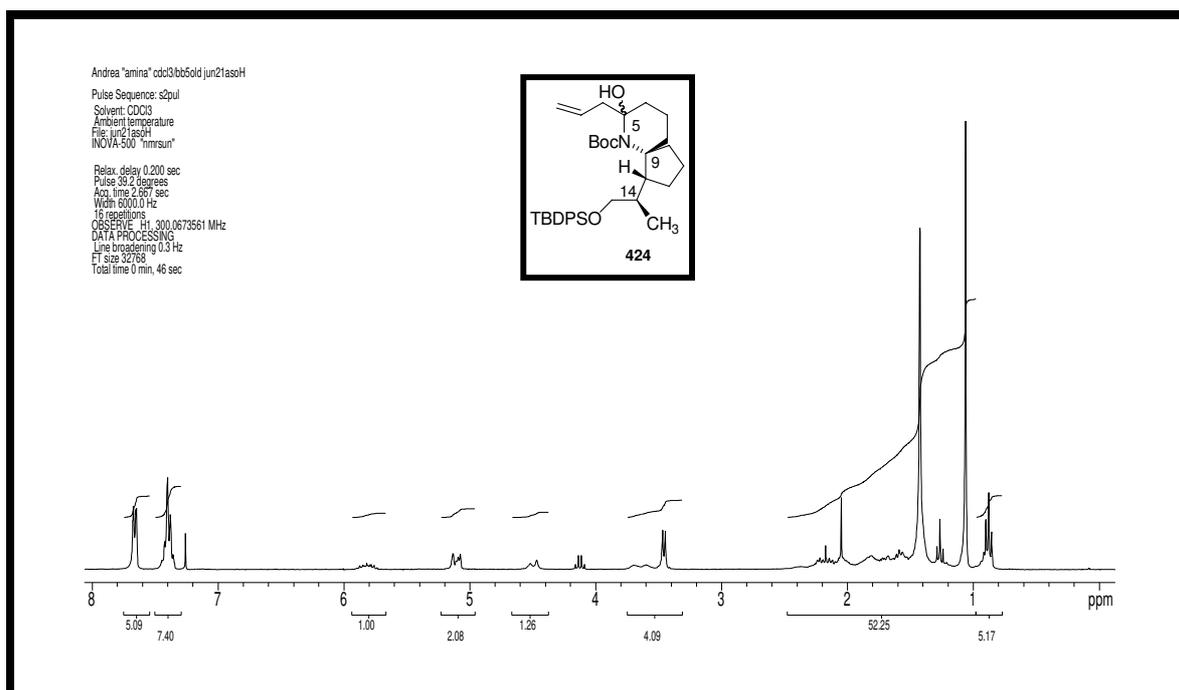
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): álcool 419.



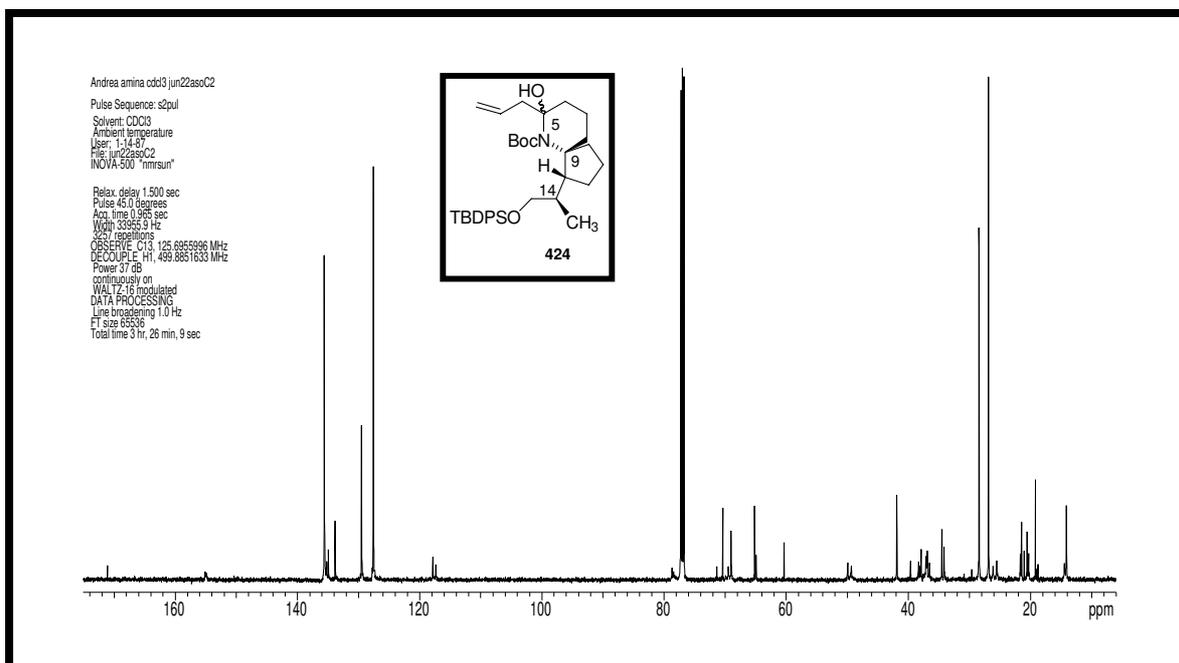
Espectro de DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): álcool 419.



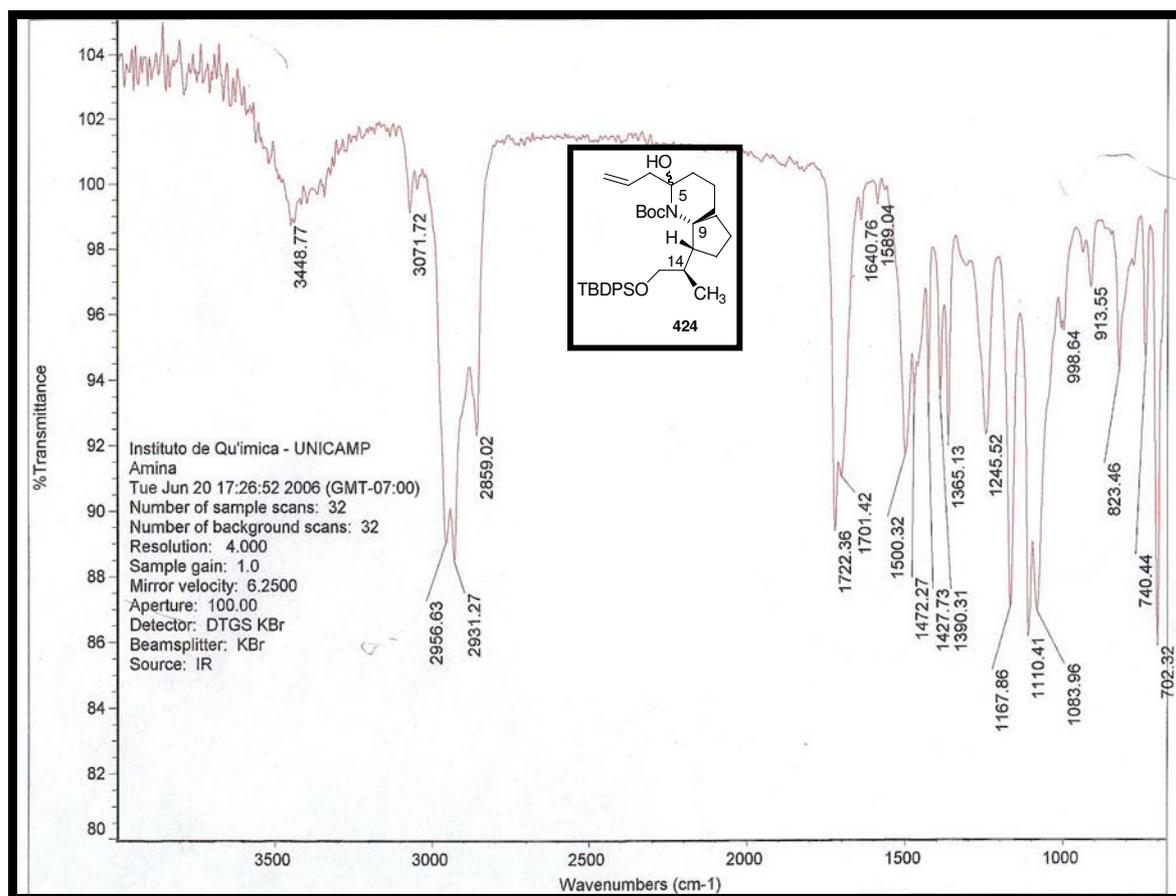
Espectro de IV ν_{max} cm^{-1} (filme): álcool 419.



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): lactamol **424**.



Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): álcool **424**.



Espectro de IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): lactamol 424.