

Universidade Estadual de Campinas Instituto de Química Departamento de Química Orgânica Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos



Síntese Assimétrica de Pirrolizidinonas e Pirrolizidinas substituídas a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do Curso de Pósgraduação do Instituto de Química, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Tese de doutorado

Kristerson Reinaldo de Luna Freire

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho Orientador

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

F883sFreire, Kristerson Reinaldo de Luna.
Síntese assimétrica de pirrolizidinonas e pirrolizidinas
substituídas a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman /
Kristerson Reinaldo de Luna Freire. -- Campinas, SP:
[s.n], 2011.Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos
Coelho.Doutorado - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.1. Pirrolizidina. 2. Pirrolizidinona. 3. Morita-Baylis-
Hillman. I. Coelho, Fernando Antônio Santos.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Asymmetric synthesis of substituted pyrrolizidinones and pyrrolizidines via a Morita-Baylis-Hillman reaction

Palavras-chaves em inglês: Pyrrolizidines, Pyrrolizidinones, Morita-Baylis-Hillman

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (orientador), Prof. Dr. Pierre Mothé Esteves (IQ-UFRJ), Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha (IQ-UFBA), Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 29/04/2011

Dedico esta tese aos meus pais Maria Ivonete Reinaldo Freire e Aladim de Luna Freire que investiram na minha formação e aos meus irmãos Bergson Reinaldo de Luna Freire, Keisanny Reinaldo de Luna Freire e Reinaldo de Luna Freire pela ajuda nos momentos mais difíceis e pelos momentos de alegria que passamos juntos. "Falei eu com o meu coração, dizendo: Eis que eu me engrandeci, e sobrepujei em sabedoria a todos os que houve antes de mim em Jerusalém; e o meu coração contemplou abundantemente a sabedoria e o conhecimento."

"Então vi eu que a sabedoria é mais excelente do que a estultícia, quanto a luz é mais excelente do que as trevas.

Os olhos do homem sábio estão na sua cabeça, mas o louco anda em trevas; então também entendi eu que o mesmo lhes sucede a ambos."

"Não há nada melhor para o homem do que comer e beber, e fazer com que sua alma goze do bem do seu trabalho. Também vi que isto vem da mão de Deus. Pois quem pode comer, ou quem pode gozar melhor do que eu?
Porque ao homem que é bom diante dele, dá Deus sabedoria e conhecimento e alegria; mas ao pecador dá trabalho, para que ele ajunte, e amontoe, para dá-lo ao que é bom perante Deus. Também isto é vaidade e aflição de espírito." (Eclesiastes – Cap. 2) "Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.

Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou;

Tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derrubar, e tempo de edificar; Tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de dançar; Tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar, e tempo de afastar-se de abraçar;

Tempo de buscar, e tempo de perder; tempo de guardar, e tempo de lançar fora; Tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar; Tempo de amar, e tempo de odiar; tempo de guerra, e tempo de paz. Que proveito tem o trabalhador naquilo em que trabalha?"

(Eclesiastes – Cap. 3)

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Fernando Coelho, pela oportunidade de orientação, pela paciência e ensinamentos, pelo incentivo, confiança e amizade;

- A UNICAMP, pela infraestrutura disponibilizada;

- Ao CNPq, pela bolsa concedida;

- A FAPESP, pelo financiamento do projeto;

- A Lorena Adriana De Gennaro, pelos momentos que vivemos juntos;

- Ao grupo do Prof. Dr. Cláudio Tormena, especialmente aos alunos Denize Favaro e Chico;

- Ao aluno Marco A. B. Ferreira, pelas dicas e ajuda;

- Aos amigos e colegas do laboratório Jorge, Marília, Paula, Mariana, Michele, Maíra, Rodrigo (Cowboy), Thaís, Hugo, Robert (De Niro), Flaviane, Gabriela, Renan, Diogo, Hugo, Emily, Renato (Zé), Bruno, Patrícia, Ricardo, Karen, Carlos, Marcelo Fabiano, Giovanni, Rodrigo Vezula, Manoel, Juliana, Lucimara, Leandra, Hamid, Nathália (Gagawa), Paulo (Paulada); Luis Gustavo (G. P.), José Tiago (P. D.), André (R. S.);

- Ao amigo Edson e aos funcionários do Instituto de Química;

- Aos amigos Giordano, Gabriel, Carlo, Mathias, André Zwin, Dennize, Paula Olhe,
Paula Fortes, Lorena, Juliana, Belenice, Zeine, Kaline, Klecia, Nicola, Sueli,
Ronald, Rose, Nicolai, Dani, Aquiles, Glauciene, Thiago, Rodrigo Molina, Silvia,
Roberto, Ticiano, Stanley, Mala, Ricardo, Katia Cachaça, Regina, Zeique, Rafael
(Zé), Dionisio, Alexandre pelos bons momentos que ajudam a construir as "trilhas"

Kristerson Reinaldo de Luna Freire

Formação	Doutorado em Química - UNICAMP. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil Título: Síntese Assimétrica de Pirrolizidinonas e Pirrolizidinas substituídas a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman. Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Data de defesa: 29/04/2011
	Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Universidade Federal da Paraíba, UFPB, Joao Pessoa, Brasil Título: Estudo químico e atividade antioxidante de pólen apícola (<i>Apis mellifera</i>) do nordeste brasileiro. Orientador: Tania Maria Sarmento da Silva Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Data de defesa: 16/02/2007
	Graduação em Farmácia. Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa, Brasil Ano de obtenção: 2004
Produção científica	FREIRE, K. R. L.; RESENDE, J. A. L. C.; TORMENA, C. F.; COELHO, F. Asymmetric synthesis of hydroxylated pyrrolizidinones and pyrrolizidines from Morita-Baylis-Hillman adduct. (Artigo submetido).
	FREIRE, K. R. L.; TORMENA, C. F.; COELHO, F. Palladium catalyses the synthesis of benzylidene- and benzyl-pyrrolizidinones and pyrrolizidines from Morita-Baylis-Hillman adducts. (Artigo submetido).
	FREIRE, K. R. L.; Coelho, F. Asymmetric synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidinic alkaloids from Morita-Baylis-Hillman adducts. In: 18 th International Conference on Organic Synthesis, 2010 , Bergen. IUPAC ICOS-18, 2010.
	FREIRE, K. R. L.; COELHO, F.Asymmetric Synthesis of highly functionalized pyrrolizidinones from Morita-Baylis-Hillman adducts. In: 13 th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP. Book of Abstracts (BMOS - 13), 2009 . p. 3-279.
	MEDEIROS, K. C. P.; FIGUEIREDO, C. A. V.; FIGUEREDO, T. B.; FREIRE, K. R. L.; SANTOS, F. A. R.; ALCANTARA-NEVES, N. M.; SILVA, T. M. S.; PIUVEZAM, M. R. Anti-allergic effect of bee pollen phenolic extract and myricetin in ovalbumin-sensitized mice. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2008 , <i>119</i> , 41-46.

SILVA, T. M. S.; CÂMARA, C. A.; FREIRE, K. R. L.; SILVA, T. G.; AGRA, M. F.;

BHATTACHARYYA, J. Steroidal glycoalkaloids and molluscicidal activity of *Solanum asperum* Rich. fruits. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2008**, *19*, 1048.

FREIRE, K. R. L.; SILVA, T. M. S.; SANTOS, F. A. R.; DÓREA, M. C.; CÂMARA, C. A. Estudo químico de pólen apícola (*Apis mellifera*) do Nordeste Brasileiro. In: 30º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2007**, Águas de Lindóia. 30º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Programa e Resumos, **2007**.

OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; SOUZA, E. L.; VIEIRA, W. L.; FREIRE, K. R. L.; TRAJANO, V. N.; LIMA, I. O.; SILVA-FILHO, R. N. Interference of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng essential oil on the anti-Candida activity of some clinically used antifungals. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. **2007**, *17*, 186-190.

OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; FREIRE, K. R. L.; SOUZA, E. L.; LIMA, I. O.; VIEIRA, W. L.; TRAJANO, V. N.; TOLEDO, M. S.; SILVA-FILHO, R. N. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **2006**, *16*, 77-82.

AQUINO, P. M. L. P.; LIMA, E. O.; FARIAS, N. M. P.; FREIRE, K. R. L.; CECHINEL-FILHO, V.; SOUZA, E. L.; CORREA, R.; NUNES, R. J.; ADRICOPULO, A. Atividade antifúngica de maleimidas contra dermatófitos isolados de *Tinea capitis. Revista Brasileira de Análises Clínicas*, **2003**, *35*, 4, 191-194.

Capítulos AGRA, M. F.; CÂMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; FREIRE, K. R. L.; FRANÇA, P. de livros F.; ALMEIDA, R. N.; AMARAL, F. M. M.; ALMEIDA, M. Z.; MEDEIROS, I. A.; publicado MORAES, M. O.; BARBOSA-FILHO, J. M.; SILVA, K. N.; OLIVEIRA, F. S.; MORAES, L. C. S. L.; RÊGO, T. J. A. S.; BARROS, R. F. M. Medicinais e produtoras de princípios ativos. In: Associação Plantas do Nordeste. (Org.). Espécies da flora Nordestina de Importância Econômica Potencial. Recife: Associação Plantas do Nordeste, 2005, v. 1, p. 1-331.

Prêmios 2nd Best presentation at the Poster Section #2 of the Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2009**.

 Outros Presidente da Associação de Pós-graduandos da Química da UNICAMP. Gestão 2009.
 Representante Discente (Titular) do Corpo de Pós-graduação da Comissão de Pós-Graduação do IQ/Unicamp Ano: 2009.
 Secretário da Associação de Pós-graduandos da Química da UNICAMP. Gestão 2008.

RESUMO

SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE PIRROLIZIDINONAS E PIRROLIZIDINAS SUBSTITUÍDAS A PARTIR DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

As glicosidases regulam uma grande variedade de processos biológicos, incluindo a catálise, degradação, e biossíntese de oligossacarídeos e glicoconjugados. Inibidores eficientes dessas enzimas podem ser aplicados para o tratamento de várias doenças ou disfunções metabólicas, tais como doenças do estoque lisossomal, diabetes, câncer, malária e infecções virais, incluindo influenza e HIV. Neste trabalho, descrevemos a primeira síntese total de pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-hidroxiladas, benzillideno- e benzil-pirrolizidinonas e pirrolizidinas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). A estratégia sintética inicia-se com a síntese do aldeído N-Boc-4-hidroxi-D-prolinal, em 3 etapas (82 %), a partir da 4-hidroxi-D-prolina comercial. De posse do aldeído, realizou-se a reação de MBH, produzindo praticamente um único diastereoisômero (≥ 95% e.e.), que sofreu uma etapa de remoção de um grupo funcional e ciclização, formando uma pirrolizidinona. Esta última foi utilizada em duas sequências distintas: a primeira, envolve uma etapa one pot de ozonólise e redução de carbonila com NaBH₄, e outra etapa de redução da carbonila com alana (AIH₃), para fornecer a pirrolizidina poli-hidroxilada, com um rendimento global de 24% em 4 etapas; a segunda, envolve a reação de arilação de Mizoroki-Heck, utilizando como catalisador o paladaciclo de Nájera, visando fornecer as benzilideno-pirrolizidinonas. Estas, por sua vez, foram reduzidas com hidrogênio sob paládio, para fornecer as benzil-pirrolizidinonas. Tanto as benzil- quanto as benzilideno-pirrolizidinonas foram reduzidas com AIH₃ para fornecer as benzilideno e benzil-pirrolizidinas, em rendimentos globais que variaram de 4 % a 23 %, em 4 ou 5 etapas. Os estudos de cristalografia de raios X permitiram determinar a estereoquímica absoluta e relativa de três pirrolizidinonas. Estudos de 2D-NOESY foram realizados para a confirmação da estereoquímica relativa das pirrolizidinonas e pirrolizidinas.

ABSTRACT

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF SUBSTITUTED PYRROLIZIDINONES AND PYRROLIZIDINES VIA A MORITA-BAYLIS-HILLMAN REACTION

Glycosidases regulate a wide variety of biological processes, including catalysis, degradation, and biosynthesis of oligosacharides and glycoconjugates. Efficient inhibitors of these enzymes may therefore be applied to the treatment of several diseases or metabolic dysfunctions, such as lysosomal storage diseases, diabetes, cancers, malaria and viral infections, including influenza and HIV. Here we describe the first approach towards the total synthesis of a polyhydroxylated pyrrolizidinones, pyrrolizidines, benzylidene- and benzyl-pyrrolizidinones and pyrrolizidines from asymmetric Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts. The synthetic strategy starts with the synthesis of aldehyde *N*-Boc-4*R*-Hydroxy-*D*-prolinal in three steps (82 %), from commercial 4-Hydroxy-D-proline. The MBH reaction between N-Boc-4*R*-Hydroxy-*D*-prolinal and methyl acrylate furnished a single isomer (\geq 95%) ee). The MBH adduct was deprotected and cyclized in acid medium to provide the pyrrolizidinone. From this molecule, we evaluated two paths: the first involves a one pot ozonolysis and reduction of the carbonyl group with NaBH₄ and reduction of lactam group with alane (AIH₃) to provide a poly-hydroxylated pyrrolizidine, in four steps and 24% overall yield; the second involves the Mizoroki-Heck arylation reaction, using the Nájera's palladacycle as catalyst, to provide the benzylidenepyrrolizidinones. These, in turn, were reduced with hydrogen under palladium, providing the benzyl-pyrrolizidinones. Both the benzyl- and benzylidenepyrrolizidinones were reduced with AIH₃ to provide the benzylidene and benzylpyrrolizidines, from 4% to 23% overall yields, over 4 or 5 steps. X-ray crystallography studies allowed determining the absolute and relative stereochemistry of three pyrrolizidinones. 2D-NOESY studies were performed to confirm the stereochemistry of pyrrolizidinones pyrrolizidines. and

ÍNDICE	
RESUMO	Х
ABSTRACT	XI
LISTA DE FIGURAS	XV
LISTA DE ESQUEMAS	XVIII
LISTA DE TABELAS	ХХ
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Métodos de Preparação de pirrolizidinas	7
1.2. A reação de Morita-Baylis-Hillman: aspectos gerais	12
1.3. O aduto de MBH em síntese orgânica	19
2. OBJETIVOS	22
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1. Síntese assimétrica de pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-hidroxiladas	23
3.2. Preparação do aldeído quiral derivado da <i>cis</i> -4-hidroxi- <i>D</i> -prolina	24
3.3. Síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman	28
3.4. Síntese de pirrolizidinonas	33
3.5. Síntese de pirrolizidinonas poli-hidroxiladas	57
3.6. Síntese da pirrolizidina poli-hidroxilada	65
3.7. Síntese de adutos de Mizoroki-Heck	67
3.7.1. Considerações Gerais	67
3.7.2. Síntese de benzilideno- e benzil-pirrolizidinonas	71
3.7.2. Síntese de benzilideno- e benzil-pirrolizidinas	85
4. CONCLUSÕES	91
5. PARTE EXPERIMENTAL	92
5.1. Considerações gerais	92
5.2. Índice de Compostos Sintetizados	94
5.3. Procedimentos Experimentais	98
5.3.1. Cloreto de (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(etoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidínio, 53	98
5.3.2. (2R,4R)-1-terc-butil 2-etil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato, 54	103

5.3.3. (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>terc</i> -butil 2-formil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato, 55	108
5.3.4. (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>terc</i> -butil 4-hidroxi-2-((<i>S</i>)-1-hidroxi-	·2-
(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato, 56a	112
5.3.5. Cloreto de (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-(etoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidínio, 58	117
5.3.6. (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1- <i>terc</i> -butil 2-etil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato, 59	122
5.3.7. (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-tert-butil 2-formil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato, 60	127
5.3.8. (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>terc</i> -butil 4-hidroxi-2-((<i>R</i>)-1-hidroxi-	·2-
(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato, 61b	132
5.3.9. (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-1,6-dihidroxi-2-metilenotetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolizin-3(2 <i>H</i>	-()-
ona, 62	137
5.3.10. (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-1,6-dihidroxi-2-metilenotetraidro-1 <i>H</i> -pirrolizin-3(2 <i>H</i>	/)-
ona, 63	142
5.3.11. (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1- <i>terc</i> -butil 2-etil 4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato, 64	147
5.3.12. (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>terc</i> -butil 2-formil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato, 65	152
5.3.13. Preparação dos adutos de MBH 66 e 67	157
5.3.14. $(2R,4R)$ -terc-butil 2- $((S)$ -1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)-	4-
metoxipirrolidina-1-carboxilato, 66	157
5.3.15. $(2S,4R)$ - <i>terc</i> -butil 2- $((R)$ -1-hidroxi-2- $(metoxicarbonil)$ alil)-	·4-
metoxipirrolidina-1-carboxilato, 67	163
5.3.16. $(1R, 2S, 6R, 7aR)$ -1,2,6-trihidroxitetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolizin-3(2 <i>H</i>)-or	ıa,
70	171
5.3.17. $(1S, 2R, 6R, 7aS)$ -1,2,6-trihidroxitetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolizin-3(2 <i>H</i>)-or	ıa,
71	177
5.3.18. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolizina-1,2,6-triol, 72	188
5.3.19. (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i> , <i>E</i>)-2-benzilideno-1,6-dihidroxitetrahidro-1 <i>H</i> -pirroliz	in-
3(2 <i>H</i>)-ona, 78	193
5.3.20. (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i> , <i>Z</i>)-1,6-dihidroxi-2-(4-hidroxibenzilideno)tetrahidro-1	H-
pirrolizin-3(2 <i>H</i>)-ona, 81	198
5.3.21. $(1S, 6R, 7aR, Z)$ -1, 6-dihidroxi-2-(4-nitrobenzilideno) tetrahidro-1	H-
pirrolizin-3(2 <i>H</i>)-ona, 82	203
5.3.22. Preparação das pirrolizidinonas 79 e 83:	208

5.3.23. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-benzil-1,6-dihidroxitetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolizin-3(2	H)-
ona, 79	208
5.3.24. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-1,6-dihidroxi-2-(4-hidroxibenzil)tetrahidro-	<i>H</i> -
pirrolizin-3(2 <i>H</i>)-ona, 83	217
5.3.25. Procedimento geral para a preparação das pirrolizidinas 84, 85,	86,
87:	222
5.3.26. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-benzilhexahidro-1 <i>H</i> -pirrolizina-1,6-diol, 85	222
5.3.27. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-2-(4-hidroxibenzil)hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolizina-1,6-d	iol,
87	228
5.3.28. (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i> , <i>Z</i>)-2-benzilidenohexahidro-1 <i>H</i> -pirrolizina-1,6-diol, 84	233
5.3.29. (1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>R</i> , <i>E</i>)-2-(4-hidroxibenzilideno)hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolizina-1	,6-
diol, 86	238

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo da clivagem da ligação glicosídica com inversão de	
configuração. ^{4d}	2
Figura 2. Alguns exemplos de alcaloides biologicamente ativos.	3
Figura 3. Iminoaçúcares potenciais inibidores de glicosidases.	4
Figura 4. Alguns exemplos de alcaloides pirrolizidínicos.	5
Figura 5. Sumário da energia (kcal.mol ⁻¹) calculada para todos os caminhos da	
etapa de transferência de elétrons do intermediário V para o VI. 35	18
Figura 6. Aplicações recentes dos adutos de Morita-Baylis-Hillman em síntese.	20
Figura 7. Exemplos de benzil-pirrolizidinas.	21
Figura 8. Cromatograma do aldeído 55 purificado.	27
Figura 9. Reação de Morita-Baylis-Hillman do aldeído 55 para formar 56a e 56	b.
	29
Figura 10. Aldeído 60 purificado.	30
Figura 11. Reação de Morita-Baylis-Hillman do aldeído 60 para formar 61a e 6	1b.
	31
Figura 12. Reação de MBH com a mistura dos aldeídos 55 e 60. A: 30 min. B:	96
horas.	32
Figura 13. Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, acetona-d ₆): Composto 62	37
Figura 14. Espectro de RMN 2D COSY (500 MHz, acetona-d6): Composto 62.	38
Figura 15. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO] da pirrolizidinona 62, irradia	ção
em 4,51 ppm, H-6).	39
Figura 16. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO)] da pirrolizidinona 62,	
irradiação em 1,67 ppm, H-7A .	40
Figura 17. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO)] da pirrolizidinona 62,	
irradiação em 2,35 ppm, H-7B .	40
Figura 18. Espectro de NOE [(500 MHz, (CD ₃) ₂ CO] da pirrolizidinona 62,	
irradiação em 4,61 ppm, H-1).	40
Figura 19. Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, acetona-d ₆): Composto 63	41

Figura 20. Espectro de RMN 2D-COSY (500 MHz, acetona-d6): Composto 63.	42
Figura 21. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO] da pirrolizidinona 63, irradiaç	ção
em 4,59 ppm, H-6).	43
Figura 22. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO)] da pirrolizidinona 63,	
irradiação em 1,59 ppm, H-7B .	43
Figura 23. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO)] da pirrolizidinona 63,	
irradiação em 3,73 ppm, H-5B .	44
Figura 24. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO)] da pirrolizidinona 63,	
irradiação em 3,89 ppm, H-7a .	44
Figura 25. Espectro de NOE [500 MHz, (CD ₃) ₂ CO] da pirrolizidinona 63, irradiaç	ção
em 4,53 ppm, H-1 .	44
Figura 26. Origem sintética e NOE dos produtos 62 e 63.	45
Figura 27. Racionalização da seletividade anti do modelo de Hatakeyama e col	58
	47
Figura 28. Face preferencial de ataque na reação de MBH com o aldeído 55.	47
Figura 29. Aldeídos 55 e 60 após cálculos teóricos.	48
Figura 30. Racionalização resumida da cinética de formação dos adutos 56a e	
61b (figura meramente ilustrativa).	49
Figura 31. Cromatograma do aldeído 65 purificado.	51
Figura 32. Espectro de ¹ H RMN do aduto de MBH <i>O</i> -metilado 66 (400 MHz,	
DMSO-d ₆ , 90 °C).	52
Figura 33. Espectro 2D-HSQC do aduto de MBH <i>O</i> -metilado 66 (400 MHz-100	
MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C).	53
Figura 34. Espectro 2D-COSY do aduto de MBH O-metilado 66 (250 MHz, DMS	30-
d ₆ , 90 °C).	54
Figura 35. Espectro 2D-HMBC do aduto de MBH <i>O</i> -metilado 66 (400 MHz-100	
MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C).	55
Figura 36. Bruto da reação de MBH com o aldeído 65.	56
Figura 37. Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, acetona-d ₆ -D ₂ O) da pirrolizidinona 7	'0 .
	61
Figura 38. Espectro 2D-COSY da pirrolizidinona 70 (500 MHz, acetona-d ₆ -D ₂ O)	.61

Figura 39. ORTEP da pirrolizidinona 70	62
Figura 40. Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O) da pirrolizidinona 71.	64
Figura 41. ORTEP da pirrolizidinona 71	65
Figura 42. Catalisadores de Nájera I (73) e II (74)	69
Figura 43. Etapa de β-eliminação <i>syn</i> do hidreto.	73
Figura 44. Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN) da pirrolizidinona 78.	74
Figura 45. Espectro 2D-COSY da pirrolizidinona 78 (400 MHz, CD ₃ CN).	75
Figura 46. Espectro 2D-NOESY da pirrolizidinona 78 (400 MHz, CD ₃ CN).	76
Figura 47 . Espectro de ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD-D ₂ O) da pirrolizidinona 79 .	77
Figura 48. ORTEP da estrutura 79.	79
Figura 49. Espectro de ¹ H RMN (250 MHz, D ₂ O) da pirrolizidinona 81.	80
Figura 50. Espectro 2D-NOESY da pirrolizidinona 81 (400 MHz, CD ₃ CN).	81
Figura 51. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, CD ₃ OD) da pirrolizidinona 82.	83
Figura 52. Espectro de ¹ H RMN (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO)-D ₂ O) da pirrolizidinona 8	3.
	84
Figura 53. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO)-D ₂ O) da pirrolizidinona 8	33.
	85
Figura 54. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO)-D ₂ O) da pirrolizidina 84.	87
Figura 55. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, D ₂ O) da pirrolizidina 86.	89

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	8
Esquema 2.	9
Esquema 3.	10
Esquema 4.	11
Esquema 5.	12
Esquema 6.	13
Esquema 7.	14
Esquema 8.	16
Esquema 9.	21
Esquema 10.	23
Esquema 11.	24
Esquema 12.	24
Esquema 13.	25
Esquema 14.	26
Esquema 15.	28
Esquema 16.	28
Esquema 17.	30
Esquema 18.	31
Esquema 19.	32
Esquema 20.	34
Esquema 21.	36
Esquema 22.	46
Esquema 23.	50
Esquema 24.	50
Esquema 25.	51
Esquema 26.	56
Esquema 27.	57
Esquema 28.	57
Esquema 29.	59

Esquema 30.	59
Esquema 31.	60
Esquema 32.	63
Esquema 33.	66
Esquema 34.	69
Esquema 35.	71
Esquema 36.	71
Esquema 37.	73
Esquema 38.	76
Esquema 39.	79
Esquema 40.	82
Esquema 41.	83
Esquema 42.	86
Esquema 43.	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tentativas para ciclização do aduto de MBH.	35
Tabela 2. Oxidação e redução da pirrolizidinona 62.	58
Tabela 3. Valores das constantes de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$ para os compostos 70	е
71.	64
Tabela 4. Tentativas para a redução da carbonila da amida.	66
Tabela 5. Valores das constantes de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$ para os compostos 78	е
79.	78

1. INTRODUÇÃO

As glicosidases são enzimas que catalisam a degradação e a biossíntese de di-, oligo- e polissacarídeos e glicoconjugados (glicoproteínas, glicolipídeos, por exemplo). Elas estão envolvidas em uma grande variedade de fenômenos biológicos. Apesar das glicosidases e glicosiltransferases agirem em uma enorme variedade de diferentes substratos, essas enzimas apresentam, individualmente, especificidade relacionada com a sua função. De fato, as funções dessas enzimas são numerosas e diversas, que vão desde a glicosilação de proteínas no complexo de Golgi, da quebra no intestino do material ingerido e de mecanismos de defesa contra infecções microbianas.¹

A ligação glicosídica, sobretudo entre dois resíduos de glicose, é uma das mais estáveis dentro dos biopolímeros de ocorrência natural, e sem a presença de uma enzima responsável pela clivagem, a meia-vida da hidrólise espontânea do amido e celulose é na ordem de cinco milhões de anos, por exemplo.²

A hidrólise da ligação glicosídica pode proceder tanto com retenção quanto com inversão de configuração do carbono anomérico. O mecanismo "clássico" de hidrólise da ligação glicosídica foi proposto por Koshland³ e, agora, mais de 50 anos depois, tem resistido ao tempo e a uma vasta quantidade de investigações bioquímicas, permanecendo praticamente inalterado. Geralmente as glicosidases possuem dois resíduos carboxilatos que são responsáveis pela hidrólise.^{1b}

A inversão da configuração acontece através de um mecanismo de uma única etapa (**Figura 1**), que envolve a ligação simultânea do substrato e de uma molécula de água. Um dos resíduos carboxila atua como um ácido e o outro como uma base. A protonação do oxigênio glicosídico pelo ácido e a liberação do grupo

¹ (a) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172. (b) Gloster, T. M.; Davies, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 305-320.

² (a) Wolfenden, R.; Lu, X.; Young, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6814-6815. (b) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, **33**, 11-18.

³ Koshland Jr., D. E. *Biol. Rev.*, **1953**, *28*, 416–436.

glicosídico é acompanhada concomitantemente pelo ataque da molécula de água no carbono anomérico, assistida por outro resíduo carboxilato. Já a retenção da estereoquímica ocorre através de um mecanismo de duas etapas, onde um dos resíduos catalíticos age como ácido/base e o outro como um nucleófilo. Durante a primeira etapa (glicosilação), o resíduo ácido/base protona o oxigênio da ligação glicosídica, que ajuda a saída do grupo abandonador. Ao mesmo tempo, há o ataque do nucleófilo ao carbono anomérico, levando à formação de uma ligação covalente da enzima com o glicosil. Na segunda etapa (deglicosilação), o resíduo ácido/base desprotona uma molécula de água, e a espécie formada ataca o carbono anomérico, quebrando a ligação enzima-glicosídeo.^{1b,2,4}



Figura 1. Mecanismo da clivagem da ligação glicosídica com inversão de configuração.^{4d}

Alterações na biossíntese e função dessas enzimas estão envolvidas em uma ampla variedade de doenças, e a inibição das glicosidases pode ter profundos efeitos no controle da qualidade, maturação, transporte e secreção de glicoproteínas e pode alterar os processos de reconhecimento célula-célula ou

⁴ (a) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 750-770. (b) Davies, G. J.; Ducros, V. M.-A.; Varrot, A.; Zechel, D. L. *Biochem. Soc. T.* **2003**, *31*, 523-527. (c) Vocadlo, D. J.; Davies, G. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 539–555. (d) Rye, Carl S.; Withers, Stephen G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000, 4, 573-580. (e) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 1171–1202. (f) Davies, G. J.; Sinnott, M. L.; Withers, S. G. Em *Comprehensive biological catalysis.* A mechanistic reference, ed. M. L. Sinnott, Academic Press, London, V. I, pp. 119–209, 1998.

vírus-célula.⁵ Grandes esforços estão sendo realizados nos últimos anos para a concepção e síntese de inibidores de glicosidases, sobretudo os alcaloides.

Os alcaloides são metabólitos secundários obtidos de fontes naturais (plantas ou animais) que apresentam como principal característica a presença de um átomo de nitrogênio básico em um anel heterocíclico. Essa classe de substâncias apresenta uma grande diversidade de arranjos moleculares.⁶ Elas são bem difundidas em vários ambientes e normalmente estão associadas com uma gama diversificada de efeitos biológicos. A **Figura 2** apresenta algumas estruturas de alcaloides e as suas respectivas atividades biológicas e/ou farmacológicas.⁷



Figura 2. Alguns exemplos de alcaloides biologicamente ativos.

Alguns alcaloides são bons candidatos a inibidores de glicosidases, principalmente os iminoaçúcares, como por exemplo, as classes das pirrolidinas, piperidinas, azepanos, pirrolizidinas, indolizidinas e nortropanos, tanto naturais

⁵ Asano, N. *Glycobiology*. **2003**, *13*, 93R-104R.

⁶ (a) Cordell, G. A. *Introduction to Alkaloids – A Biogenetic Approach*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1981, 1. (b) Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V. e Harbone, J. B. *Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance*, Longman, 1994.

⁷ (a) Kaufman, T. S.; Ruveda, E. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 854-855. (b) Stork,
G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3239-3242. (c) Nicholson, J. W. Educ. Chem. 1993, 30, 46-47. (d)
Woodward, R. B.; Cave, M. P.; Ollis, W.D.; Huger, A.; Daeniker, H. V.; Schenker, K. J. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4749. (e) Ohsima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibazaki, M. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 14546-14547. (f) Mori, M.; Nakanishi, M.; Kajishima, D.; Sabo, Y. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9801-9807. (g) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 42, 14875-14803. (h) Allen, I.; Buck, J. S. J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 310-314. (i) Popp, F. D.; McEwen, W. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 3773-3777.

quanto sintéticos, e têm sido alvo de intensos esforços de pesquisa nos últimos anos (**Figura 3**).⁸



Figura 3. Iminoaçúcares potenciais inibidores de glicosidases.

Entre esse vasto grupo de substâncias, as pirrolizidinas merecem atenção especial, pois estão associadas a diferentes e interessantes efeitos biológicos, e vêm, nos últimos anos, despertando a atenção da comunidade científica mundial.⁹ Essa classe de alcaloides se caracteriza por apresentar como esqueleto básico um arranjo 1-azabiciclo[3.3.0]-heptano ou hexaidro-1*H*-pirrolizina (I) (**Figura 4**). Esses esqueletos normalmente são polifuncionalizados o que leva à formação de uma grande variedade estrutural. A figura abaixo apresenta alguns exemplos de pirrolizidinas (**Figura 4**).

⁸ (a) Ayad, T.; Génisson, Y.; Baltas, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211-1233. (b) D'Alonzo, D.; Guaragna, A.; Palumbo, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 473-505. (c) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry.* **2001**, *56*, 265-295.

⁹ Pyne, S. G.; Tang, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1393.



Figura 4. Alguns exemplos de alcaloides pirrolizidínicos.

Assim como as outras classes de iminoaçúcares (**Figura 3**), as pirrolizidinas são análogos estruturais dos carboidratos, onde o átomo de oxigênio do anel é substituído por um átomo de nitrogênio e, com isso, eles têm a habilidade de mimetizar o estado de transição da hidrólise enzimática da ligação glicosídica, competindo dessa forma com o substrato natural da enzima,¹⁰ podendo assim, apresentar atividade inibidora de glicosidase. A quebra da ligação glicosídica resulta no desenvolvimento de uma carga positiva no carbono anomérico, que é estabilizada pelo oxigênio endocíclico, originando uma espécie de caráter oxocarbênio, estabilizada pelos resíduos aniônicos do sítio ativo da glicosidase, como o aspartato e glutamato. A formação desta espécie é a etapa-

¹⁰ (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8. (b) Heightmann, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770 e referências citadas. (c) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11-18.

chave e, alguns compostos são capazes de mimetizar o íon oxocarbênio, ligam-se aos resíduos aniônicos, podendo atuar como inibidores de glicosidase.^{8b}

Dada a sua multiplicidade de funções *in vivo*, a inibição de glicosidases é extremamente atraente, com potencial no tratamento de doenças e disfunções metabólicas,^{1b,5} como a doença do armazenamento lisossomal,¹¹ diabetes,¹² câncer,¹³ malária,¹⁴ doenças auto-imunes e infecções virais,¹⁵ incluindo influenza¹⁶ e HIV,¹⁷ além de fornecer informações sobre o processo de formação e clivagem de ligações glicosídicas.

Esses fatores justificam a enorme variedade de novas metodologias publicadas nos últimos anos, visando à síntese de pirrolizidinas.^{18,19} Existem

¹⁶ (a) von Itzstein, M. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 967. (b) Zhang, J.; Xu, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 428.

¹⁸ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603-626.

¹¹ (a) Suzuki, Y.; Ichinomiya, S.; Kurosawa, M.; Ohkubo, M.; Watanabe, H.; Iwasaki, H.; Matsuda, J.; Noguchi, K.; Itoh, M.; Tabe, M.; Iida, M.; Kubo, T.; Ogawa, S.; Nanbe, E.; Higaki, K.; Ohno, K.; Brady, R. O. *Ann. Neurol.* **2007**, *62*, 671. (b) Kelly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 15428. (c) Yam, G. H.-F.; Bosshard, N.; Zuber, C.; Steinmann, B.; Roth, J. *Am. J. Physiol.* **2006**, *290*, C1076. (d) Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med.*, **1999**, *5*, 112.

¹² (a) Krentz, A. J.; Bailey, C. J. *Drugs*, **2005**, *65*, 385. (b) Göke, B.; Herrmann-Rinke, C. *Diabetes Metab. Rev.* **1998**, *14*, S31.

¹³ (a) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Airoldi, C.; Zona, C.; Orsato, A.; Shaikh, N.; Russo, N.; Nicotra, N. *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 587. (b) Kajimoto, T.; Node, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *1*, 13. (c) Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1043. (d) Borges de Melo, E.; da Silva Gomes, A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277. (e) Wrodnigg, T. M.; Steiner, A. J.; Ueberbacher, B. J. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 77.

¹⁴ Rademacher, T. W.; Caro, H.; Playfair, J.; Taverne, J.; Sheikh, N. EP 852498, 1998; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 117826.

¹⁵ Mehta, A.; Zitzmann, N.; Rudd, P. M.; Block, T. M.; Dwek, R. A. *FEBS Lett.* **1998**, *430*, 17.

¹⁷ Papandr´eou, M.-J.; Barbouche, R.; Guieu, R.; Kieny, M. P.; Fenouillet, E. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 186.

¹⁹ (a) Desvergnes, S.; Py, S.; Vallee, Y. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 1459-1462. (b) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* 2005, *7*, 2587-2590. (c) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Yanez, V. *Tetrahedron:Asymmetry* 2005, *16*, 3887-3891. (d) Chikkanna, D.; Singh, O.; Kong, S. B.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 8865-8868. Donahoe, T, J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 7297-7304. (e) Kadlečíková, K.; Dalla, V.; Marchalín, S.; Decroix, B.; Baran, P. *Tetrahedron* 2005, *61*, 4743-4754. (f) Pereira, E.; Alves, C. F.; Böckelman, M. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 2691-2693.(g) Agoston, K.; Geyer, A. *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 1895-1898. (h) Tang, M.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* 2004, *60*, 5759-5767. (i) Jin, J. Y.; Zheng, M. H.; Wu, X.; Tian, G. R. *Synth. Commun.* 2004, *34*, 3191-3196.

vários métodos para a síntese destes compostos, que incluem reações de cicloadição, reações de fechamento de anel ("Ring-Closing Metathesis"), abordagem quimioenzimática, como a reação aldólica catalisada enzimaticamente, ou ainda, utilizando como material de partida carboidratos e aminoácidos.^{8,9,20}

1.1. Métodos de Preparação de pirrolizidinas

Uma abordagem quimioenzimática, relatada por Wong e col. (Esquema 1),²¹ foi utilizada para a síntese total de 3 pirrolizidinas naturais, 3-epiaustralina, australina e 7-epialexina. Esta abordagem permitiu a construção destas pirrolizidinas, sem a necessidade de utilizar química de grupos de proteção nas hidroxilas. A síntese teve início com a epoxidação assimétrica de Sharpless do divinilcarbinol 1 que forneceu do epóxido 2 em alta pureza enantiomérica (ee> 99%). O rearranjo de Payne do epóxido 2, seguido da abertura regiosseletiva do anel do vinil-epóxido resultante 3 com solução de amônia, e a proteção da amina resultante com formiato de etila, forneceu a formamida 4. A ozonólise de 4 produziu uma mistura de hemiacetais que foram diretamente tratados com brometo de alila na presença de índio para produzir o triol como uma mistura 3:1 de diastereoisômeros. O isômero majoritário puro 5 sofreu uma clivagem oxidativa ao aldeído, que foi submetido a uma reacão aldólica catalisada enzimaticamente com diidroxiacetona fosfato (DHAP) mediada pela frutose-1,6-difosfato aldolase (FDPA). A clivagem enzimática do grupo fosfato primário a partir do produto de aldol com fosfatase ácida (Pase) resultou na tetraidroxi-cetona 6 em 25 % de rendimento. A seguência final inclui ozonólise, acompanhada pela aminação redutiva, com o *workup* redutor do ozonídeo com H₂-Pd/C. A clivagem da formamida com HCI na presença de H₂ em Pd/C resultou em uma redução concomitante do íon imínio via o intermediário 8, a partir da face convexa,

²⁰ (a) Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615. (b) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808. (c)

²¹ Romero, A.; Wong, C. -H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268.

fornecendo a pirrolizidina 7-epialexina, em 6 etapas, com 7 % de rendimento global.



Esquema 1. Reagentes e condições: a) (-)-DIPT (diisopropriltartarato), hidroperóxido de cumeno, Ti(iPrO)₄, DCM, 4Å MS, -35 °C, 36 h, >99% *ee*; b) 0.5 N NaOH, t.a., 20 min, c) NH₄OH (30%), t.a., 1 dia; então, formiato de etila, EtOH, 90 °C, 18 h. d) O₃, MeOH, -78 °C; então In, brometo de alila, H₂O, t.a., 12 h. e) NaIO₄, H₂O; então DHAP, FDPA, t.a., 72 h; então Pase, 38 °C, 12 h. f) O₃, MeOH-H₂O, -78 °C; então HCI e H₂, Pd/C, t.a., 72 h.

Recentemente, Pyne e col.²² realizaram a síntese da pirrolizidina natural uniflorina A (**Esquema 2**), utilizando como etapa-chave uma reação de metátese de fechamento de anel. O tetrol **9** foi preparado a partir da reação de Mannichácido borônico (reação de Petasis) da *L*-xilose, alilamina e ácido borônico-(*E*)estireno, que depois foi convertido em seu derivado *N*-Boc **10**. O diol terminal foi seletivamente protegido como o acetonídeo correspondente **11**. A reação de metátese de fechamento de anel do dieno com o uso do catalisador de Grubbs de primeira geração forneceu o 2,5-dihidropirrol **12**. Este, por sua vez, sofreu uma dihidroxilação *syn* catalisada por ósmio (VIII) para fornecer o tetrol **13**, que foi prontamente convertido no derivado *O*-benzil protegido **14**. O tratamento de **14**

²² Ritthiwigrom, T.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815-824.

sob condições ácidas (HCI/MeOH) resultou na hidrólise do *N*-Boc e do acetonídeo, formando o aminodiol **15**, que foi protegido seletivamente na hidroxila primária com TBS. Então a ciclização procedeu-se através reação de Mitsunobu adaptada, através do tamponamento do meio reacional com HCI/Et₃N, para evitar a migração do TBS para a hidroxila secundária e formar produtos indesejáveis. A hidrólise de **17** e a hidrogenólise de **18** forneceu a pirrolizidina uniflorina A, em 11 etapas e um rendimento global de 13 %.



Esquema 2. *Reagentes e condições*: a) EtOH, t.a., 3 dias, resina de troca iônica. b) (Boc)₂O, Et₃N, MeOH, t.a., 3 dias. c) DMP, PPTS, acetona, t.a., 20 h. d) Catalisador de Grubbs I, CH₂Cl₂, refluxo, 18 h. e) K₂OsO₄.2H₂O, NMO, acetona/H₂O, t.a., 18 h. f) NaH, BnBr, n-Bu₄NI, THF, t.a., 1 dia. g) HCI/MeOH, t.a., 18 h. h) TBSCI, DMAP, imidazol, CH₂Cl₂, t.a., 2 dias. i) DIAD, Ph₃P, Et₃NHCI, piridina, t.a., 3 dias. j) HCI/MeOH, t.a., 18 h. k) PdCl₂, H₂ (1 atm), MeOH, t.a., 1 dia, resina de troca iônica.

Wightman e col.²³ relataram a síntese de pirrolizidinas e indolizidinas, utilizando reações de cicloadição 1,3-dipolar com nitronas cíclicas funcionalizadas (**Esquema 3**). A síntese inicia-se a partir do dietil-*L*-tartarato que é convertido ao

²³ Mccaig, A. E.; Meldrum, K. P.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9429-9446.

seu éter bis(metoxi-metil) **19**, no qual foi reduzido ao diol **20** e, posteriormente, mesilado e convertido à pirrolidina **22**. Este, por sua vez, sofreu uma oxidação com o reagente de Davis, gerando a nitrona **24**, que sofreu a reação de cicloadição 1,3-dipolar, formando o cicloaduto **25**, onde se realizou várias transformações de grupos funcionais para fornecer a pirrolizidina não natural **29**, em 8 etapas, com 11 % de rendimento global.



Esquema 3. Reagentes e condições: a) LiAlH₄, THF. b) MsCI, Et₃N, CH₂Cl₂; c) PhCH₂NH₂, 60 °C. d) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH. e) 2-(fenil-sulfonil)-3-feniloxaziridina (2 eq.), CHCl₃. f) CH₂=CH-CH₂OTBDPS, CHCl₃, refluxo. g) TBAF, THF. h) H₂, Pd/C, EtOH. i) 6M HCl, 1 dia, cristalização com EtOH-Et₂O.

Argyropoulos e col.²⁴ utilizaram uma abordagem para a síntese de triidroxipirrolizidinas a partir da *D*-ribose (**Esquema 4**), apresentando, como etapa-chave, uma reação de cicloadição 1,3-dipolar em um derivado quiral **32**, a *N*-benzilglicosilidroxi-amina, que está em equilíbrio com uma nitrona **33**. A síntese inicia-se com a *D*-ribose que, através de reações de manipulação de açúcar, obteve-se o acetonídeo da *L*-eritrose **31**, que reagiu com o cloreto de benzilidroxi-amina, para fornecer o derivado **32**, que está em equilíbrio com a nitrona **33**. A nitrona reagiu

²⁴ Argyropoulos, N. G.; Gkizis, P.; Coutouli-Argyropoulou, E. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 8752–8758.

com acrilato de metila, obtendo-se uma mistura de diastereoisômeros, as isoxazolidinas **34** e **35**. A isoxazolidina **35**, por sua vez, sofreu uma sequência de reações envolvendo a clivagem da ligação N-O, debenzilação, e a ciclização foi realizada através do reagente de Mitsunobu ADDP [1,1'- (azadicarbonil)dipiperidina)] e tributilfosfina. A amida **37** foi reduzida com borana (BH₃.Me₂S) para fornecer a pirrolizidina **39** não natural, em 6 etapas, com 32 % de rendimento global.



Esquema 4. Reagentes e condições: a) BnNHOH, CH₂Cl₂,Et₃N, t.a., 2 dias. b) acrilato de metila, refluxo. c) Pd/C, H₂,CH₃OH, t.a., 2 dias. d) PBu₃, ADDP, THF, 1 dia. e) BH₃.Me₂S, THF, t.a., 1 dia. f) CH₃C₆H₄SO₃H, CH₃OH, t.a., 1 dia.

Já Izquierdo e col.²⁵ relataram a síntese assimétrica de pirrolizidinas a partir do aminoácido *L*-prolina (**Esquema 5**), utilizando como etapa-chave, uma dihidroxilação assimétrica de Sharpless. Inicialmente a *L*-prolina foi transformada no correspondente aldeído **42**, passando pelo álcool **41**. Em seguida, a reação de Wittig forneceu os intermediários **43** e **44**. Com **44** em mãos, realizou-se uma dihidroxilação assimétrica sob condições de Sharpless, com boa diastereosseletividade quando se usou AD-mix $\alpha^{(6)}$ como catalisador. Com os dois diastereoisômeros **45** e **46** separados, realizou-se a etapa de lactamização,

²⁵ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, *15*, 3635–3642.

seguida de transformações de grupos funcionais para fornecer a pirrolizidina **51** não natural, em 7 etapas, com 8 % de rendimento global.



Esquema 5. Reagentes e condições: a) CI-CN, *N*-metil-morfolina, DME, 3h; Então NaBH₄, 0°C. b) PCC/4 Á MS/CH₂Cl₂. c) Ph₃P=CHCO₂Me, CH₂Cl₂ ou MeOH, t.a. d) AD-mix $\alpha^{(B)}$. e) H₂/10%, Pd–C/MeOH f) MeONa (cat.)/MeOH/ Δ . g) NaH/DMSO/BnBr. h) LiAIH₄/Et₂O. i) H₂/10% Pd–C/HCI/MeOH, então Amberlite IRA-400 (forma HO⁻).

1.2. A reação de Morita-Baylis-Hillman: aspectos gerais

A síntese de produtos naturais e substâncias bioativas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) tem se mostrado eficiente, dando origem à preparação de várias moléculas comercialmente úteis, de maneira simples e versátil.²⁶

²⁶ (a) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674. (b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyarayama, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.

A reação de MBH, conhecida desde 1968,²⁷ pode ser definida, de um modo geral, como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina contendo grupos retiradores de elétrons (derivado acrílico), catalisada por amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação σ C-C (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 1963, Rauhut e Currier descreveram, em uma patente, uma reação de dimerização de alcenos ativados, catalisada por fosfinas. Esse processo se inicia com uma reação de adição 1,4, seguida por uma nova adição de Michael do enolato formado a uma segunda molécula de olefina. O produto de dimerização é formado após uma etapa de transferência de próton, seguida por uma eliminação.^{27f}

Impulsionado pelos resultados descritos por Rauhut e Currier, Morita^{27e} publicou os primeiros resultados desse processo envolvendo agora uma etapa de adição aldólica sobre um aldeído, utilizando fosfina como catalisador. Embora, atualmente, essa reação seja mais conhecida por Baylis-Hillman (aminas terciárias como catalisador), deve-se, no entanto, creditar os méritos dessa reação também a Morita, que fez o primeiro relato dessa reação (fosfinas como catalisadores).

A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como ser régio- e quimiosseletiva. Do ponto de vista estrutural seus adutos são moléculas polifuncionalizadas de grande interesse

²⁷ (a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. Patente Alemã 2155113, 1972; *Chem. Abst.* 1972, 77, 34174q. (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* 1996, *52*, 8001-8062. (c) Ciganek, E., in *Organic Reactions*, 1997, *51*, Cap. 2, 201-350. (d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quím. Nova* 2000, *23*, 98-103. (e) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1968, *41*, 2815. (f) Rauhut, M.; Currier, H. U. S. Patent 3,074,999, 1963; (g) Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron* 2009, *65*, 4069. (h) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, *22*, 795. (i) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* 1990, *3*, 285-290. (j) Carrasco-Sanchez, V.; Simirgiotis, M. J.; Santos, L. S. *Molecules* 2009, *14*, 3989.

sintético e podem ser preparados em condições reacionais brandas. Além dessas características, a reação de MBH é uma transformação eficiente no que diz respeito à economia de átomos, todos os átomos presentes nos reagentes de partida estão incorporados no produto.²⁷

O mecanismo inicialmente proposto para a reação de MBH envolve quatro etapas (**Esquema 7**).^{27h,i} Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária (I) ou fosfina) ao sistema α,β-insaturado (II), gerando o *zwitterion* (III). A adição aldólica (na época considerada etapa lenta) entre (III) e o aldeído (IV) gera o alcóxido (V), que sofre uma transferência de próton, em um estado de transição cíclico de quatro membros, para fornecer o enolato (VI). Neste estágio, ocorre a eliminação da base levando ao produto VII (aduto de MBH), com regeneração do catalisador (I), que volta ao ciclo catalítico. Este mecanismo que foi proposto inicialmente por Hoffmann e Rabe,^{27h} foi sustentado por Hill e Isaacs,²⁷ⁱ que realizaram um experimento de cinética que mostrou um baixo efeito isotópico cinético para a etapa **3** de transferência de próton (k_H/k_D = 1,03 ± 0,1, usando acrilonitrila como nucleófilo - Intermediário V). Além deste dado, ficou constatado também que ocorria um aumento de dipolo na etapa de adição aldólica devido a uma separação de cargas, por isto, a etapa **2** foi inicialmente considerada como etapa lenta da reação. (**Esquema 7**).



Esquema 7. Mecanismo de Morita-Baylis-Hillman, inicialmente proposto.

Uma evidência experimental que suportava essa proposta foi gerada por Drewes e col.,²⁸ que isolaram e caracterizaram por raio X intermediários do ciclo catalítico. Além disso, Coelho e col.,²⁹ através das técnicas de espectrometria de massas sequencial com ionização por electrospray (ESI-MS e MS/MS),³⁰ interceptaram e caracterizaram os intermediários **III** e **V** (**Esquema 7**) nas suas formas protonadas durante a reação de MBH.

Esta proposta foi revisitada por McQuade e col.³¹ e Aggarwal e col..³² O grupo de McQuade, reavaliando o experimento de cinética realizado por Hill e Isaacs, observou uma não linearidade desta reação com relação ao aldeído, verificando que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído. Neste experimento também foi possível observar um efeito isotópico cinético primário significativo ($k_H/k_D = 5.2 \pm 0.6$ em DMSO) para a abstração do próton em posição α -carbonila (intermediário (**V**), **Esquema 8**), indicando a importância desta etapa para o ciclo catalítico da reação. Esses resultados são contrários aqueles descritos por Isaacs e Hill, que encontra um valor para o efeito isotópico cinético muito baixo ($k_H/k_D = 1.03 \pm 0.1$) para a mesma etapa de abstração de hidrogênio.

Baseados nesses novos dados, McQuade e col. sugeriram um novo mecanismo para a etapa de eliminação. Segundo eles a reação ocorre como previsto por Isaacs, Hill e Hoffmann até a etapa de formação do intermediário (V) (**Esquema 7**). Segundo McQuade e col., o alcóxido resultante da adição aldólica do aza-enolato (III) (**Esquema 8**) ao aldeído é incapaz de agir como base intramolecular, devido as restrições de natureza geométrica (formação de um intermediário cíclico de 4 membros).

²⁸ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **2003**, *23*, 2807.

²⁹ Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.

³⁰ Do inglês: Electrospray Ionization Mass Spectrometry.

³¹ (a) Price K. E.; Broadwater S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. (b) Price K.E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade D. T. *Org. Lett.* **2005**, *71*, 47.

³² (a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706. (b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

McQuade e col. propõem uma nova interpretação para esse mecanismo, o qual envolvia agora uma segunda molécula de aldeído (**Esquema 8**, **etapa 4a**). Nesta interpretação, o alcóxido formado na etapa de condensação aldólica realiza um ataque nucleofílico sobre a carbonila de uma segunda molécula de aldeído, levando à formação de um hemiacetal (**VIII**) que pode sofrer agora uma transferência de próton por um estado de transição cíclico de seis membros (**VIII**), de menor energia comparado ao obtido pela proposta inicial. Assim, McQuade e col. sugerem que a adição aldólica não é a etapa lenta da reação, e sim a etapa de eliminação (**Esquema 8**).

Este arranjo estrutural representado pelo estado de transição (VIII) (**Esquema 8**) se decompõe para a formação do intermediário (IX), que perde uma molécula de aldeído para fornecer o aduto de MBH (VII) ou sofre uma reação no grupo carbonílico que conduz a dioxanona, isolada como subproduto.³³



Esquema 8. Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.

Aggarwal e col.³² também interessados na elucidação deste mecanismo realizaram experimentos de cinética e constataram que a reação é de segunda

³³ Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

ordem em relação ao aldeído, como mostrado por McQuade e col., mas somente em seu início (até 20 % de conversão). Neste experimento, os autores monitoraram o valor do efeito isotópico cinético durante todo o processo de reação. Por isso Aggarwal e col. observaram que em conversões maiores havia uma perda no efeito cinético isotópico primário, sugerindo uma inversão de catálise.

Aggarwal e col., somando os trabalhos relatados na literatura e os resultados obtidos por cinética, buscaram entender como os solventes próticos aceleravam a reação de MBH. A hipótese mais aceita era a ocorrência de uma protonação do aldeído na etapa de adição aldólica. Entretanto, partindo do princípio que essa proposta fosse verdadeira, como se pode justificar essa protonação se existe a formação de um enolato na etapa de adição de Michael? Aggarwal e col. pressupõem que esse enolato seria protonado preferencialmente e estabilizado, o que diminuiria a sua reatividade.

Diante das evidências, Aggarwal e col. concordam com McQuade e col. no que diz respeito à etapa lenta do processo, etapa de transferência de próton, porém, devido à perda observada no efeito isotópico cinético primário, propõe que após 20% de conversão a reação se torna autocatalítica. Aparentemente, o aduto de MBH ou qualquer outra fonte de prótons pode atuar como um ácido de Bronsted, e então, assistir a etapa de prototropismo via um intermediário cíclico de seis membros, intermediário de Aggarwal (X) (**Esquema 8**). De fato, essa constatação explica o efeito de aceleração da reação de MBH na presença de solventes próticos e como esses atuam na etapa lenta da reação.

Coelho e col.³⁴ empregaram a técnica de ESI-MS(/MS) para interceptar os intermediários-chave para a etapa determinante da velocidade das reações de MBH. Os experimentos efetuados dispondo desta técnica conseguiram interceptar e caracterizar as espécies protonadas dos intermediários propostos no ciclo catalítico descrito acima (**Esquema 8**), sustentando as evidências em relação às recentes sugestões baseadas nos experimentos cinéticos e cálculos teóricos, para

³⁴ Amarante, G. W.; Milagre, H. M.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031.
a natureza dualística da etapa de transferência de prótons do mecanismo da reação de MBH (**Esquema 8**).

Esses dados foram corroborados recentemente por Kappe e Cantillo,³⁵ que realizaram uma reinvestigação mais detalhada, sobre a reação de MBH. Eles observaram que as energias calculadas juntamente com a reinterpretação dos dados cinéticos disponíveis permitiram concluir que as propostas mecanísticas de McQuade e col. e Aggarwal e col. são, de fato, mecanismos concorrentes, como pode ser demonstrado pelas barreiras de energias semelhantes de 22,4, 22,6 e 24,1 kcal.mol⁻¹ para as reações em meio aprótico ou catalisada por metanol e água, respectivamente (**Figura 5**).



Figura 5. Sumário da energia (kcal.mol⁻¹) calculada para todos os caminhos da etapa de transferência de elétrons do intermediário V para o VI.³⁵

Além disso, observou-se a importância da taxa de aceleração da reação de MBH na presença de fenol, que mostrou uma redução significativa na barreira energética calculada, 16,1 kcal.mol⁻¹, mais abaixo do que nas outras condições mostradas na **Figura 5**. Observou-se também que a migração de hidrogênio assistida pelo aduto de MBH mostra uma barreira de 19,9 kcal.mol⁻¹,

³⁵ Cantillo, D.; Kappe, O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.

significativamente menor em comparação com a assistência da segunda molécula de aldeído, explicando a observação experimental da cinética de segunda ordem apenas no estágio inicial da reação.

1.3. O aduto de MBH em síntese orgânica

O nosso grupo de pesquisa, assim como outros,^{26a} vem utilizando os adutos de Morita-Baylis-Hillman, que apresentam como principal característica a presença de três grupos funcionais, como substratos para a síntese de moléculas biologicamente ativas. Por exemplo, a síntese da (+/-)-espisulosina **53**,³⁶ (+)- efaroxan **55**,³⁷ cloranfenicol **57**, fluoranfenicol **57** e tianfenicol **58**³⁸, bupropion **59**³⁹, entre outros⁴⁰ (**Figura 6**).

³⁶ Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2597.

³⁷ Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6477.

 ³⁸ (a) Coelho, F.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 2797. (b) Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* 2005, *16*, 386.
³⁹ Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*,

³⁹ Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744.

 ⁴⁰ (a) Amarante, G. W.; Coelho, F. *Tetrahedron* 2010, *66*, 6749. (b) Trazzi, G.; André, M. F.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, *21*, 2010. (c) Rodrigues Jr., M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J. *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 4988.



Figura 6. Aplicações recentes dos adutos de Morita-Baylis-Hillman em síntese.

Dentro desse enfoque, recentemente o nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese das pirrolizidinonas e indolizidinonas, a partir de adutos de MBH quirais, de acordo com o esquema mostrado abaixo (**Esquema 9**).⁴¹

⁴¹ (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937-940. (b) Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C. A. M.; Almeida, W. P. *Synlett* **2006**, 435-439.



Esquema 9. Metodologia para a síntese de pirrolizidinonas a partir de adutos de MBH.

Essa abordagem alternativa é rápida e eficiente e, num primeiro momento, permitiu sintetizar os esqueletos de pirrolizidinas.

A partir dos esqueletos preparados é possível, através da manipulação adequada de grupos funcionais, sintetizar pirrolizidinonas e pirrolizidinas. O uso de aminoácidos derivados da prolina, funcionalizados no anel, pode dar acesso à preparação de pirrolizidinas com diferentes padrões de substituição, o que permitiria evidenciar a generalidade dessa abordagem sintética.

Benzilideno- e benzil-pirrolizidinonas e -pirrolizidinas são intermediários interessantes para a síntese de iminoaçúcares modificados,⁴² catalisadores⁴³ ou protótipos para o desenvolvimento de novas drogas.⁴⁴ Por exemplo, a pirrolizidina **75** foi utilizada como catalisador em uma versão assimétrica da reação de MBH (**Figura 7**).⁴³ Já o composto **76** inibe a interação de LFA-1 (*"lymphocyte function-associated antigen 1"*) e seus ligantes envolvidos na ativação, migração e adesão celular. Inibidores de LFA-1 podem ser terapeuticamente úteis no tratamento da inflamação e de doenças auto-imunes (**Figura 7**).⁴⁴



Figura 7. Exemplos de benzil-pirrolizidinas.

⁴² Campagn, P; Martin, O. R. *In* Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications, John Wiley & Sons, Chicester, **2007**.

⁴³ Barrett, A. G. M.; Cook, A. S.; Kamimura, A. *Chem. Commun.* **1998**, *22*, 2533-2534.

⁴⁴ Baumann, K. WO 2007039286, 2007; *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 421836.

2. OBJETIVOS

Dando continuidade a uma linha de pesquisa que visa utilizar adutos de MBH como matéria-prima simples, barata e de fácil obtenção na síntese de produtos naturais, esse projeto visa estender a metodologia já desenvolvida em nosso laboratório e explorá-la como estratégia de escolha para a síntese total assimétrica de pirrolizidinas poli-hidroxiladas e ariladas, que podem apresentar atividade inibidora de glicosidase e anti-inflamatória.

Sintetizar as pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-hidroxiladas, mostradas abaixo, a partir de adutos de MBH quirais, visando avaliar a atividade inibidora de glicosidase:



Sintetizar as benzilideno- e benzil-pirrolizidinonas e -pirrolizidinas, mostradas abaixo, a partir da pirrolizidinona quiral **62**, que podem apresentar propriedades para auxiliar no tratamento da inflamação:



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese assimétrica de pirrolizidinonas e pirrolizidinas poli-hidroxiladas

Visto o potencial terapêutico e farmacológico do anel pirrolizidínico,^{8b,c} decidiu-se propor uma estratégia para a síntese das pirrolizidinas a partir de adutos de MBH ciclizados. Esta estratégia pode ser visualizada na análise retrossintética apresentada no **Esquema 10**.

A pirrolizidina **72** pode ser obtida a partir do aduto de MBH ciclizado **62**, utilizando uma etapa de oxidação e redução da dupla, seguida de redução da carbonila da lactama. Este, por sua vez, pode ser preparado a partir da desproteção e lactamização de um aduto de MBH quiral **56a**. O aduto de MBH pode obtido a partir de uma reação de MBH com o aldeído quiral **55** e acrilato de metila. Já o aldeído quiral **55** pode ser preparado a partir *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina.



Esquema 10. Análise retrossintética para preparação de pirrolizidinas.

3.2. Preparação do aldeído quiral derivado da *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina

Decidiu-se começar a síntese por um aminoácido não proteinogênico com o interesse de avaliar a interação dos novos compostos derivados de desse aminoácido não natural com as glicosidases humanas. A primeira reação consistiu na esterificação⁴⁵ da *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina **52** comercial catalisada pelo cloreto de tionila de acordo com o **Esquema 11**. O éster etílico poderia, em uma etapa posterior, ser reduzido diretamente para um aldeído.



Esquema 11. Esterificação da *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina 52.

É provável que o mecanismo desta reação envolva uma catálise ácida resultante da liberação de ácido clorídrico através de uma reação entre cloreto de tionila e etanol, que encontra-se em excesso (**Esquema 12**).⁴⁶



Esquema 12. Mecanismo proposto para a esterificação da *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina.

⁴⁵ Tanaka, K.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1995**, *6*, 1641-1656.

⁴⁶ Clayden, J. P.; Greeves, N.; Warren, S. G.; Wothers, P. D. *Organic Chemistry.* 1st ed., Oxford: Oxford University Press, 2000.

A formação do produto **53** foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN ¹H e de ¹³C. No espectro no IV observou-se um sinal de absorção correspondente ao estiramento de carbonila de éster em 1727 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H pode-se observar a presença de sinais referentes aos hidrogênios do metileno do éster em 4,30 ppm e dos hidrogênios metílicos em 1,30 ppm, e no espectro de RMN de ¹³C pode-se observar a presença do sinal do carbono carbonílico do éster em 170,0 ppm.

A seguir realizou-se a proteção⁴⁷ do éster da 4-(R)-hidroxi-(R)-prolina **53** com anidrido de Boc, em meio básico, de acordo com o **Esquema 13**.



Esquema 13. Proteção do éster de 4-(*R*)-hidroxi-(*R*)-prolina **53** com Boc.

A formação do produto **54** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o aparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento da carbonila do carbamato em 1681 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento do sinal referente aos hidrogênios do grupo *terc*-butila do Boc em 1,38 ppm, e o espectro de RMN de ¹³C mostra o aparecimento do sinal referente ao tarbonílico do carbamato em 152,8 ppm.

Para evitar a presença dos sinais referentes aos rotâmeros nos espectros de RMN, ocasionados pelas moléculas que possuem o grupo de proteção Boc, os experimentos foram conduzidos a uma temperatura de 90° C. Essa temperatura foi escolhida após várias tentativas, e o solvente de escolha para realizar estes experimentos deve ser o DMSO-d₆, para evitar problemas de evaporação durante as aquisições. Experimentos a essa temperatura foram conduzidos com todas as moléculas que possuíam o Boc como grupo de proteção durante o desenvolvimento do projeto.

⁴⁷ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *Synlett.* **1991**, 37-38.

Com o éster **54**, partiu-se para a redução^{41b,48}(**Esquema 14**) com a finalidade de preparar o aldeído que será utilizado na reação de MBH. Para isto, o redutor de escolha foi o hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H), onde se pode controlar a reação para que o éster não seja reduzido diretamente ao álcool correspondente. A reação procedeu a -84 °C, em apen as 30 minutos, sendo importante observar o consumo do material de partida e o aparecimento do produto que pode ser detectado em placa de CCDA (Cromatografia em Camada Delgada Analítica), utilizando como solução reveladora ácida de 2,4-dinitrofenilidrazina.⁴⁹ O aldeído **55** foi obtido com um rendimento global de 82 %, para as 3 etapas, em uma metodologia ainda não descrita na literatura, para esse tipo de substrato.



Esquema 14. Preparação do aldeído 55.

A formação do produto **55** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do éster em 1748 cm⁻¹ e o aparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do aldeído em 1727 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostrou o desaparecimento dos sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo éster em 4,11 ppm e dos hidrogênios metílicos em 1,21 ppm, bem como o aparecimento do sinal do próton do aldeído em 9,47 ppm, e observou-se no espectro de RMN de ¹³C o desaparecimento do sinal atribuído ao carbono carbonílico do éster em 171,6 ppm e o aparecimento do sinal da carbonila de aldeído em 201,9 ppm.

O aldeído foi submetido a uma análise por cromatografia gasosa (CG) para a verificação de sua pureza diastereoisomérica (**Figura 8**). As condições

⁴⁸ Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron*. **1987**, *43*, 3063-3066.

⁴⁹ Stahl, E. *Thin-Layer Chromatography: A Laboratory Handbook*. Springer-Verlag. 1969.

utilizadas para esta e todas as outras análises em CG foram: coluna quiral HP (β -ciclodextrina permetilada): T_{inicial} = 100 °C; 10 °C/min até 230 °C; 230 °C/15 min; post run 230 °C/5 min; t_{total} = 29,0 + 5 (post run) = 34,0 min; T_{injetor} = 250 °C; T_{detector} = 300 °C; fluxo = 1,5 mL/min.⁵⁰



Figura 8. Cromatograma do aldeído 55 purificado.

O mecanismo da reação de redução com DIBAL-H (**Esquema 15**) iniciase com a complexação do alumínio, que se comporta como um ácido de Lewis, interagindo com o oxigênio carbonílico, tornando-o mais eletrofílico. Desta forma, esta complexação, além de promover a diminuição da energia de LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) da carbonila, aproxima a ligação AI-H do carbono, facilitando sua adição. Assim, o íon etóxido é eliminado e provavelmente estabilizado pelo alumínio da molécula de DIBAL-H oxidada.

⁵⁰ Uma coluna quiral não é necessária para as análises, visto que sempre se analisa diastereoisômeros, não enantiômeros. Foi utilizada uma coluna quiral neste trabalho, pois era a coluna mais conveniente para o uso no momento das análises. No decorrer do desenvolvimento do projeto, foi necessária a troca desta coluna por outra coluna HP quiral nova, o que pode explicar alguma diferença nos valores de tempo de retenção para algumas análises.



Esquema 15. Mecanismo da redução do éster 54 para o aldeído 55 com DIBAL-H.

3.3. Síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman

Para efetuar a reação de MBH, foram empregadas as mesmas condições utilizadas anteriormente em nosso laboratório.⁴¹ Assim, o aldeído **55** foi tratado com acrilato de metila, na presença de DABCO e ultrassom. A reação (**Esquema 16**) foi monitorada por CG.



Esquema 16. Reação de MBH com o aldeído 55.

O monitoramento por CG nos permitiu avaliar a distribuição dos diastereoisomérica dos produtos. Pode-se observar no cromatograma obtido (**Figura 9**) a presença de praticamente um único produto de reação, em uma proporção de 30:1 em relação ao diastereoisômero minoritário obtido, que não pôde ser isolado.



Figura 9. Reação de Morita-Baylis-Hillman do aldeído 55 para formar 56a e 56b.

A formação do produto **56** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do aldeído em 1727 cm⁻¹ e a formação do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do éster conjugado em 1721 cm⁻¹ e do estiramento da ligação dupla conjugada di-substituída geminal em 1671 cm⁻¹.

O espectro de RMN de ¹H mostra o desaparecimento do sinal do próton do aldeído em 9,47 ppm e o aparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,71 ppm e o aparecimento dos prótons vinílicos em 5,87 ppm e 6,17 ppm. O espectro de RMN de ¹³C mostra o desaparecimento do carbono correspondente à carbonila do aldeído em 201,9 ppm e o aparecimento do carbono carbonó correspondente a em 165,6 ppm e os carbonos correspondentes à ligação dupla conjugada em 124,0 ppm e 142,2 ppm.

Nesta etapa, não foi possível avaliar a estereoquímica dos produtos, que será determinada após a reação de ciclização. Este resultado intrigou bastante, pois se esperava uma proporção maior entre os diastereoisômeros, como observado quando utilizou o *L*-prolinal como substrato, resultando em uma moderada diastereosseletividade (3:1) dos adutos de MBH.⁴¹ Resolveu-se

começar a síntese do(s) aduto(s) de MBH a partir da 4-(R)-hidroxi-(S)-prolina (57), também comercial, a fim de verificar a formação dos produtos e a diastereosseletividade.

A sequência sintética utilizada foi a mesma para a síntese do aldeído **55** (**Esquema 17**).



Esquema 17. Sequência sintética para a síntese do aldeído 60.

Após a purificação do aldeído **60**, o mesmo foi injetado em CG para verificar a pureza diastereoisomérica (**Figura 10**). Observou-se uma razão diastereoisomérica de 6:1 em relação ao aldeído **60**.⁵¹



Figura 10. Aldeído 60 purificado.

De posse do aldeído **60**, utilizaram-se as mesmas condições reacionais anteriores para a reação de MBH (**Esquema 18**).

⁵¹ Para saber se o pico em 15,53 min corresponde ao aldeído **60**, foi realizada uma análise do aldeído **55** com o aldeído **60**, observando-se a coeluição.



Esquema 18. Reação de MBH com o aldeído 60.

A reação foi monitorada por CG e pode-se destacar a formação de dois produtos, em uma distribuição de 4:1 (**Figura 11**). Esses dois adutos, a princípio, mostraram-se difíceis de separar, mas após algumas tentativas de sistemas de eluição, eles foram separados por cromatografia em coluna de gel de sílica flash, com um sistema que inclui n-hexano, diclorometano e acetato de etila.



Figura 11. Reação de Morita-Baylis-Hillman do aldeído 60 para formar 61a e 61b.

Para saber se os diastereoisômeros resultantes das duas reações são os mesmos, fez-se uma mistura 1:1 dos aldeídos **55** e **60** e realizou-se uma reação de MBH (**Esquema 19, Figura 12 A** e **B**). Observou-se apenas a formação de dois produtos nesta reação, na proporção de 2:1, o que comprova que apenas estes dois diastereoisômeros são formados nas reações com os aldeídos isolados **55** e **60**, mas com diastereosseletividades diferentes.







Figura 12. Reação de MBH com a mistura dos aldeídos 55 e 60. A: 30 min. B: 96 horas.

A partir desse resultado inusitado, começou-se a prestar a atenção ao comportamento dos aldeídos **55** e **60** na reação de MBH quanto à epimerização, e podemos observar que o mesmo acontece nos dois casos.

Após a separação cromatográfica dos adutos de MBH foi necessário determinar a configuração relativa dos diastereiosômeros. Para realizar essa etapa, os diastereoisômeros separados foram submetidos a uma etapa de ciclização, na qual a remoção do grupamento de proteção do nitrogênio leva, *in situ*, a uma reação de lactamização intramolecular.⁴¹ Os produtos formados nessa etapa já apresentam os esqueletos cíclicos das pirrolizidinas. A restrição conformacional oriunda da etapa de ciclização facilitaria a realização de experimentos de NOE e a verificação dos valores de constantes de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$.

3.4. Síntese de pirrolizidinonas

Várias tentativas foram realizadas no sentido de desproteger e ciclizar o aduto de MBH para levar à formação da lactama em um bom rendimento. O procedimento para a síntese da lactama via desproteção do grupo protetor Boc e concomitante ciclização intramolecular com 10 equivalentes de ácido trifluoroacético (ATF)⁵² e posterior adição de NaOH (10 %) não foi bem sucedido e não levou ao produto final. Então submetemos o aduto à mesma condição com ATF e posterior tratamento com carbonato de sódio (K₂CO₃) sólido por 2 horas. Após purificação, obtivemos a lactama **62** com rendimentos que variaram de 20 a 55 % de rendimento (**Esquema 20, Tabela 1**). Como os rendimentos com o uso de ATF variaram bastante, foi necessário tentar novas metodologias para a ciclização do aduto de MBH.

A primeira tentativa foi realizada em um meio neutro, na presença de um catalisador de transferência de elétrons, o nitrato cérico amoniacal (CAN)⁵³ (**Entrada 3, Tabela 1**), e posterior tratamento com solução NaOH (25 %), mas o

⁵² Pickersgill, I. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4048-57.

⁵³ Hwu, J. R.; Jain, M. L.; Tsay, S-C.; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2035-8.

rendimento não passou de 20 %. Outra tentativa foi realizada com uma solução 1M de TMSCI : fenol em CH₂Cl₂ (**Entradas 4, 5 e 6, Tabela 1**)⁵⁴ em condições que variaram de 8,5 a 17 equiv., sendo necessária a alcalinização do meio com K₂CO₃, mas obteve-se um rendimento máximo de 45 %. Retornou-se então para estratégias em meio fortemente ácido, sendo o ácido clorídrico concentrado o de escolha (**Entradas 7** a **10, Tabela 1**).⁵⁵ Quando a reação foi realizada em solvente polar prótico (MeOH) (**Entrada 9, Tabela 1**), não foi possível observar o produto desejado após a alcalinização do meio. Quando a reação foi realizada a 0 °C em tolueno, o tempo reacional foi reduzido para 5 minutos e a base utilizada para alcalinizar o meio foi uma solução 35 % de NaOH, o rendimento da reação foi para 55 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando a reação foi realizada foi realizada foi realizada foi para 65 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando a reação foi realizada foi realizada foi realizada foi para 55 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando a reação foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi para 55 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando a reação foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi foi para 55 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando a reação foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi realizada foi foi para 55 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando a reação foi realizada foi foi para 55 % (**Entradas 10, Tabela 1**), sem variação do mesmo quando foi para foi realizada foi realizada



Esquema 20. Reagentes e condições: Ver Tabela 1.

⁵⁴ (a) Kaiser, E.; Tam, J. P.; Kubiak, T. M.; Merrifield, R. B. *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 303-6. (b) Kaiser, E.; Picart, F.; Kubiak, T.; Tam, J. P.; Merrifield, R. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5167-75.

⁵⁵ Prashad, M.; Har, D.; Hu, B.; Kim, H-Y.; Girgis, M. J.; Chaudhary, A.; Repic, O.; Blacklock, T. J.; Marterer, W. *Organic Process Research & Development*, **2004**, *8*, 330-340.

Entrada	Condição	Desproteção	Ciclização	Rendimento
1	i. TFA (10 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , 1 h; ii. NaOH 10%	sim	sim	
2	i. TFA (10 equiv.), CH_2CI_2 , 1 h; ii. $K_2CO_3(s)$, 2 h.	sim	sim	20-55 %
3	i. CAN (1 equiv.), CH ₃ CN, refluxo, 1 h; ii. NaOH (25 %), t.a., 4 h.	sim	sim	20 %
4	i. TMSCI:fenol (1 M)(11 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 20 min; ii. K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 12 h	sim	sim	13 %
5	i. TMSCI:fenol (1 M)(8,5 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 30 min; ii. K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 12 h	sim	sim	26 %
6	i. TMSCI:fenol (1 M)(17 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , t.a., 10 min; ii. K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 12 h	sim	sim	45 %
7	i. HCl _{conc.} (5 equiv.), tolueno, 50 °C, 15 min; ii. K ₂ CO ₃ (s); H ₂ O, 0 °C, 30 min.	sim	sim	3 %
8	i. HCl _{conc.} (5 equiv.), tolueno, 0 ºC, 10 min; ii. K ₂ CO ₃ (s); H ₂ O, 0 ºC, 30 min.	sim	sim	20 %
9	i. HCl _{conc.} (3 equiv.), MeOH, 0 ^e C, 1 h; Então HCl, 50 ^e C, 1 h. ii. K ₂ CO ₃ (s); H ₂ O, 0 ^e C, 30 min.	sim	não	
10	i. HCl _{conc.} (5 equiv.), tolueno, 0 ºC, 5 min; ii. NaOH (35 %), 0 ºC, 30 min.	sim	sim	55 %

Tabela 1. Tentativas para ciclização do aduto de MBH.

No mecanismo desta reação (**Esquema 21**), em um primeiro momento, o carbamato protonado (**I**) sofre uma fragmentação reversível para gerar um par íonmolecular (**II**) que pode rapidamente se recombinar para regenerar o intermediário (**I**). Segundo Meyrick e col.,⁵⁶ o progresso da reação de desproteção é dirigido pela etapa de protonação do ácido carbâmico no par íon-molecular, que dirige a separação do par íon-molecular, seguido da liberação de CO₂ (**Esquema 21, A**). Após a alcalinização do meio, ocorre o ataque do par de elétrons nitrogênio na carbonila do éster, promovendo a ciclização em um azabiciclo [3.3.0.], segundo o

⁵⁶ Ashworth, I. W.; Cox, B. G.; Meyrick, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8117-8125.

Esquema 21, B. A ciclização não ocorre na posição β , pois ela seria 5-*endo-trig* e, portanto, desfavorável segundo as regras de Baldwin.⁵⁷



Esquema 21. A. Mecanismo para a reação de desproteção. **B.** Mecanismo para a reação de lactamização.

A partir da determinação da metodologia de ciclização, o produto minoritário também foi ciclizado e os produtos **62** (majoritário) e **63** (minoritário) foram purificados e caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C, 2D-COSY e experimentos de NOE.

A formação do diastereoisômero majoritário **62** foi evidenciada pela análise do espectro de absorção na região do IV, onde se observou o desaparecimento dos sinais correspondentes ao estiramento da carbonila do grupo de proteção (Boc) em 1692 cm⁻¹ e ao estiramento da carbonila do éster

⁵⁷ (a) Baldwin, J. E.; *J. Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Thomas. R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-52.

conjugado em 1721 cm⁻¹, assim como a formação do sinal correspondente ao estiramento da carbonila da lactama em 1678 cm⁻¹, e da dupla conjugada em 1656 cm⁻¹. Da mesma forma, o espectro de RMN de ¹H (**Figura 13**) mostrou o desaparecimento do sinal dos hidrogênios da metila do éster em 3,71 ppm e das metilas do Boc em 1,43 ppm. O espectro de RMN de ¹³C mostra o desaparecimento do sinal correspondente ao carbono carbonílico do éster em 165,6 ppm e do carbono carbonílico do Boc em 153,2 ppm, assim como o surgimento do sinal do carbono carbonílico da lactama em 168,3 ppm.



Figura 13. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆): Composto 62

O espectro de RMN de ¹H da lactama **62** (**Figura 13**) mostra sinais em 1,67 ppm e 2,35 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios **7A** e **7B**, dois sinais em 3,17 ppm e 3,56 ppm, atribuídos aos hidrogênios **5A** e **5B**. No espectro bidimensional COSY (**Figura 14**), esses quatro sinais acoplam com o sinal em 4,51 ppm, atribuído ao hidrogênio **6**, observando-se uma constante de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$ deste hidrogênio com os hidrogênios **H-7B** (2,35 ppm) de 7,3 Hz

e **H-5B** (3,17 ppm) de 5,2 Hz, que estão na mesma face, e com os hidrogênios **H-7A** (1,67 ppm) de 6,4 Hz e **H-5A** (3,56 ppm) de 2,9 Hz, que estão na face oposta. Já o sinal em 4,61 foi atribuído ao hidrogênio **1**, pois acopla com os sinais em 5,47 ppm e 5,82 ppm, referentes aos hidrogênios olefínicos, e com o sinal em 3,61 ppm, atribuído ao hidrogênio **7a** que acopla, ainda, com **H-7A** e **H-7B**.



Figura 14. Espectro de RMN 2D COSY (500 MHz, acetona-d6): Composto 62.

Para a determinação da estereoquímica da lactama **62**, foram realizados experimentos de NOE (**Figuras 15 a 18**), onde a irradiação em 4,51 ppm (**H-6**) proporcionou um aumento no sinal em 2,35 ppm (**H-7B**) de 1,50 % e no sinal em 3,17 ppm (**H-5B**) de 1,86 %, mostrando que estes hidrogênios estão em *cis* em

relação ao H-6 (Figura 15). A irradiação em 1,67 ppm (H-7A) evidencia um acréscimo no sinal em 4,61 ppm (H-1) de 1,50 % e no sinal em 4,51 ppm (H-6) de apenas 0,49 %, mostrando que H-7A está *cis* a H-1 e *trans* a H-6 (Figura 16). Já a irradiação em 2,35 ppm (H-7B) mostra acréscimos de 1,53 % em 4,51 ppm (H-6) e de 1,69 % em 3,61 ppm (H-7a), evidenciando que H-6 e H-7a estão *cis* ao H-7B (Figura 17). A irradiação em H-1 mostra um aumento no sinal em H-7A de 1,59 % e apenas um pequeno acréscimo no sinal em 3,61 ppm (H-7a) de 0,47 % (Figura 18), corroborando os dados anteriores e mostrando que o hidrogênio H-7a está em *anti* a H-1 e *cis* a H-6.



Figura 15. Espectro de NOE [500 MHz, (CD₃)₂CO] da pirrolizidinona 62, irradiação em 4,51 ppm, H-6).



Figura 16. Espectro de NOE [500 MHz, (CD₃)₂CO)] da pirrolizidinona **62**, irradiação em 1,67 ppm, **H-7A**.



Figura 17. Espectro de NOE [500 MHz, (CD₃)₂CO)] da pirrolizidinona 62, irradiação em 2,35 ppm, H-7B.



irradiação em 4,61 ppm, H-1).

A análise do espectro de RMN de ¹H do diastereoisômero minoritário **63** (**Figura 19**) mostra sinais em 1,59 ppm e 2,16 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios **7A** e **7B**, dois sinais em 3,03 ppm e 3,72 ppm, atribuídos aos hidrogênios **5A** e **5B**. Devido à baixa complexidade dos sinais 2,16 ppm (duplo

dupleto) e 3,03 ppm (dupleto), estes provavelmente são os hidrogênios **7A** e **5A**, respectivamente, que devem estar *anti* ao hidrogênio **6**, ao contrário dos hidrogênios **7B** e **5B**. Isto pode ser confirmado no espectro bidimensional COSY (**Figura 20**), onde o sinal em 4,59 ppm, atribuído ao hidrogênio **6**, observando-se uma constante de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$ deste hidrogênio com os hidrogênios **H-7B** (1,59 ppm) de 10,8 Hz e **H-5B** (3,72 ppm) de 5,2 Hz, que estão na mesma face, e com os hidrogênios **H-7A** (2,16 ppm) de 5,6 Hz e **H-5A** (3,03 ppm), que estão na face oposta. O espectro também mostra que o sinal em 4,53 ppm corresponde ao hidrogênio **1**, pois acopla com o hidrogênio **7a** em 3,88 ppm, e este sinal também acopla com os hidrogênios **7A** e **7B**.



Figura 19. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆): Composto 63



Figura 20. Espectro de RMN 2D-COSY (500 MHz, acetona-d6): Composto 63.

Para a determinação da estereoquímica da lactama **63**, foram realizados experimentos de NOE (**Figuras 21** a **25**), onde a irradiação em 4,59 ppm (**H-6**) proporcionou um aumento no sinal em 3,72 ppm (**H-5B**) de 2,10 % e em 1,59 ppm (**H-7B**) de 1,83 %, mostrando que estes estão em *cis* com o hidrogênio **6** (**Figura 21**). A irradiação em 1,59 ppm (**H-7B**) mostra um aumento no sinal em 4,53 ppm (**H-1**) de 2,63 % e em 4,59 ppm (**H-6**) de 2,39 %, evidenciando que o hidrogênio **1** esteja *cis* ao **H-7B** e ao **H-6**, e *trans* ao **H-7a** (**Figura 22**). Quando **H-7a** (3,89 ppm) foi irradiado, mostrou um pequeno aumento no sinal em 4,53 ppm, referente ao **H-1**, de 0,51 %, um maior aumento 1,60 % no sinal em 2,16 ppm, referente ao **H-7A**, e um leve aumento de 0,33 % no **H-5A** (**Figura 24**). Esses dados sugerem que **H**-

7A e **H-5A** estão em *cis* em relação a **H-1**. Quando **H-1** foi irradiado (4,53 ppm), houve um aumento no sinal em 1,59 ppm (**H-7B**) de 1,89 % e apenas um leve aumento no sinal referente ao hidrogênio **7a** de 0,49 %, corroborando os dados anteriores e mostrando que o hidrogênio **H-7a** está em *anti* a **H-1** e *anti* a **H-6** (**Figura 25**).







Os resultados obtidos sugerem que a lactama 62 vem do aduto majoritário 56a, que é derivado do aldeído 55. Este é o produto majoritário nas duas reações de MBH com os aldeídos 55 e 60 (Figura 26). Já a lactama 63 vem do aduto minoritário 61b, que é derivado da reação com o aldeído 60 e este aduto praticamente aparece apenas nesta reação. Ou seja, o aduto 56a é igual ao 61a e o aduto 56b é igual ao 61b (Esquemas 16 e 18). Isso mostra que existe epimerização no aldeído 60, e apenas uma das faces do aldeído equilibrado 55 é a preferencial para o ataque nas duas reações, onde o aduto 56a é sempre o produto majoritário. Além disso, os dois adutos obtidos possuem a configuração 1,2-*anti* (56a e 61b).



Figura 26. Origem sintética e NOE dos produtos 62 e 63.

Coelho e Almeida^{41a} realizaram a reação de MBH com um αaminoaldeído, o *L*-prolinal (**Esquema 22, A**), na presença de DABCO e acrilato de metila, em ultrassom, e observaram a formação de uma mistura diastereoisomérica *anti:syn* de 3:1, tendo, portanto, o produto *anti* como majoritário. Em outro trabalho mais recente, esses mesmos autores^{41b} observaram que a diastereosseletividade *anti:syn* obtida na reação de MBH, sob as mesmas condições, com o aldeído *N*-boc protegido derivado do ácido (*L*)-pipecólico, foi de 3:2 (**Esquema 22, B**).



Esquema 22. A e B. a) acrilato de metila, DABCO, ultrassom 120h, 75%.

Hatakeyama e col.⁵⁸ mostraram uma reação de MBH catalisada assimetricamente por β -ICD (β -isocupreidina), com *N*-Boc-aminoaldeídos na presença de acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropila (HFIPA). Eles observaram que, para *N*-Boc-aminoaldeídos cíclicos, os de configuração *D* obtiveram uma excelente seletividade *anti*, ao contrário dos aldeídos de configuração *L*, que também foram menos reativos. Eles tentaram racionalizar essa seletividade através do modelo de Felkin-Anh⁵⁹ e, para os *N*-Boc-*L*-aminoaldeídos, a aproximação das espécies reativas é desfavorecida por interações estéricas no curso da reação (**Figura 27**).

 ⁵⁸ Nakano, A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5357-5360.
⁵⁹ (a) Langer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3052. (b) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199-204. (c) Felkin, H.; Chérest, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205. (d) Ahn, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 144–162. (e) Ahn, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61. (f) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.



Figura 27. Racionalização da seletividade anti do modelo de Hatakeyama e col.⁵⁸

A alta seletividade na reação de MBH pode ser atribuída ao fato de que ambos os grupos (hidroxila em C-4 e a carbonila, aldeído **55**) estão α-orientados. Esta proximidade pode favorecer uma ligação de hidrogênio entre o átomo de hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da carbonila do aldeído (**Figura 28**). Esta ligação de hidrogênio intramolecular restringe a conformação do prolinal e favorece o ataque do aza-enolato na face *Si* do aldeído, formando o produto Felkin como um único produto.



Figura 28. Face preferencial de ataque na reação de MBH com o aldeído 55.

Para tentar entender um pouco mais da seletividade da reação de MBH com os aldeídos **55** e **60**, foram realizados cálculos teóricos em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Cláudio Francisco Tormena (IQ – UNICAMP), a fim de observar a estabilidade desses dois aldeídos. Os cálculos foram realizados utilizando o programa Gaussian 03 e os acoplamentos escalares spin-spin foram

calculados utilizando-se o método funcional híbrido B3LYP⁶⁰, empregando-se as funções de base 6-31G(d,p), cc-pVDZ e EPR-III. A partir dos resultados obtidos, constatou-se que o aldeído **55** é mais estável em 3,8 Kcal/mol que o aldeído **60** (**Figura 29**), observando-se uma ligação de hidrogênio de 1,916 Å entre hidroxila em **C-4** e o oxigênio carbonílico, que é significativa e determinante para a seletividade.



Figura 29. Aldeídos 55 e 60 após cálculos teóricos.

Segundo o princípio de Curtin-Hammet,⁶¹ a composição de um produto não depende somente das proporções relativas dos isômeros conformacionais⁶² no substrato. Ele é controlado pela diferença das energias de Gibbs dos respectivos estados de transição. A ligação de hidrogênio confere ao aldeído **55** uma maior estabilidade que o aldeído **60**, mas o que pode determinar a distribuição da formação dos produtos é, principalmente, a energia do estado de transição que, provavelmente, é menor para a formação do aduto **56a** do que para o aduto **61b** (**Figura 30**).

 ⁶⁰ (a) Becke, A. D. *Phys. Rev. At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, *38*, 3098; (b) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. At., Mol., Opt. Phys.* **1965**, *140*, 1133; (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

⁶¹ (a) Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83. (b) Haupert, L. J.; Poutsma, J. C.; Wenthold, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1480-1488. (c) Curtin, D. Y. *Rec. Chem. Prog.* **1954**, *15*, 111–128.

⁶² No caso dos aldeídos **55** e **60**, o equilíbrio é configuracional, e não conformacional.



Figura 30. Racionalização resumida da cinética de formação dos adutos 56a e 61b (figura meramente ilustrativa).

A fim de confirmar experimentalmente esta hipótese, o éster **54** foi tratado com Ag₂O e iodometano em acetonitrila para gerar o correspondente derivado metilado (**Esquema 23**).⁶³

⁶³ Finch N.; Fitt, J. J.; Hsu, I. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 206-15.



Esquema 23. Reagentes e condições: (i) Ag₂O, MeI, ACN, 20 h, 85 %.

A formação do produto **64** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento O-H em 3482 cm⁻¹ e o aparecimento de uma banda C-O em 1096 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento do simpleto referente aos hidrogênios do grupo metila em 3,20 ppm, e o espectro de RMN de ¹³C mostra o aparecimento do sinal referente ao carbono metílico em 50,7 ppm.

Com o éster **64**, partiu-se para a redução^{41b,48} (**Esquema 24**) com 2 equiv. de DIBAL-H, a -84 $^{\circ}$ C, em 30 minutos.



Esquema 24. Reagentes e condições: (i) DIBAL-H (1 M, 2 equiv.), CH₂Cl₂, 30 min, 78 %.

A formação do aldeído **65** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do éster em 1754 cm⁻¹ e o aparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do aldeído em 1732 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o desaparecimento dos sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo éster em 4,11 ppm e dos hidrogênios metílicos em 1,21 ppm, bem como o aparecimento do sinal do próton do aldeído em 9,43 ppm, e o espectro de RMN de ¹³C observou-se o desaparecimento do sinal atribuído ao carbono carbonílico do éster em 171,0 ppm

e o aparecimento do sinal da carbonila de aldeído em 202,2 ppm. O aldeído **65** foi submetido a uma análise por cromatografia gasosa (CG) para a verificação de sua pureza diastereoisomérica (**Figura 31**).



Figura 31. Cromatograma do aldeído 65 purificado.

Os adutos **56a** e **61b** também foram metilados individualmente e seletivamente na hidroxila em **4**, utilizando-se a mesma metodologia com Ag₂O e MeI, para serem utilizados como padrões indicadores da formação dos produtos na subsequente reação de MBH com o aldeído **65** (**Esquema 25**).



Esquema 25. *Reagentes e condições:* (i) Ag₂O, MeI, ACN, 20 h, 66 (77 %) e 67 (73 %).

É provável que a seletividade ocorra devido a uma ligação de hidrogênio entre o oxigênio carbonílico do éster com o hidrogênio da hidroxila ligada ao carbono **2**, deixando esta hidroxila menos disponível para a reação de metilação.

Para a confirmação que a metilação ocorreu apenas na hidroxila do carbono **4**, foram realizados experimentos de RMN de ¹H e ¹³C, e os bidimensionais COSY, HSQC e HMBC. O espectro de RMN de ¹H do aduto **66** evidencia o aparecimento de apenas um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metila em 3,25 ppm, mostrando que um único grupo hidroxila foi metilado (**Figura 32**).



DMSO-d₆, 90 ℃).

Isso pode ser confirmado tanto no espectro de RMN de ¹³C, quanto no espectro bidimensional HSQC, que mostra o aparecimento do sinal referente ao carbono metílico em 55,8 ppm (**C-22**), que acopla com o sinal correspondente no

espectro de ¹H em 3,25 ppm (**H-22**) (**Figura 33**). Pode-se observar também que existem três carbonos C-H na estrutura, onde o sinal do carbono em 58,5 ppm (**C-2**) está acoplando com o sinal do hidrogênio em 3,99 ppm (**H-2**), o sinal do carbono em 68,3 ppm (**C-6**) está acoplando com o sinal do hidrogênio em 4,84 ppm (**H-6**) e o sinal do carbono em 77,3 ppm (**C-4**) está acoplando com o sinal do hidrogênio em 3,84 ppm (**H-4**).



Figura 33. Espectro 2D-HSQC do aduto de MBH *O*-metilado 66 (400 MHz-100 MHz, DMSO-d₆, 90 $^{\circ}$ C).

Através da análise do espectro 2D-COSY (**Figura 34**), observa-se que o sinal em 4,84 ppm (**H-6**) acopla com o sinal em 3,99 ppm (**H-2**). Este, por sua vez, acopla com o sinal em 1,89 ppm (**H-3**, CH₂). Já o sinal em 1,89 ppm acopla também com o sinal em 3,84 ppm (**H-4**).


Figura 34. Espectro 2D-COSY do aduto de MBH *O*-metilado 66 (250 MHz, DMSOd₆, 90 ℃).

O espectro bidimensional HMBC permite observar os acoplamentos C-H de duas a quatro ligações (**Figura 35**). Para o aduto **66**, pode-se observar no espectro de HMBC o acoplamento do carbono **6** (68,3 ppm) com os hidrogênios **10** [4,87 ppm, C-O-H, a duas ligações(lig.)], **11** (5,87 e 6,14 ppm, a três lig.) e **3** (1,89 ppm, a três lig.). O carbono **2** (58,5 ppm), por sua vez, acopla com os hidrogênios **11** (5,87 e 6,14 ppm, a quatro lig.), **10** (4,87 ppm, C-O-H, a três lig.), **6** (4,84 ppm, a duas lig.), **4** (3,84 ppm, a três lig.), **5** (3,75 ppm, a três lig.) e **3** (1,89

ppm, a duas lig.). Já o carbono **4** (77,3 ppm) acopla com os hidrogênios **2** (3,99 ppm, a três lig.), **5** (3,75 e 3,03 ppm, a duas lig.), **22** (3,25 ppm, CH₃, a três lig.) e **3** (1,89 ppm, a duas lig.). O carbono metílico **22** (55,8 ppm) acopla com o hidrogênio **4** (3,84 ppm), a três ligações, confirmando que a metilação ocorreu na hidroxila do carbono **4**. Os mesmos experimentos foram realizados para o aduto *O*-metilado **67**, que confirmam que o mesmo também foi metilado na hidroxila do carbono **4**, e os dados espectrais estão fornecidos na parte experimental.



Figura 35. Espectro 2D-HMBC do aduto de MBH *O*-metilado 66 (400 MHz-100 MHz, DMSO-d₆, 90 ℃).

De posse do aldeído **65**, realizou-se a reação de MBH utilizando as mesmas condições empregadas anteriormente, sendo acompanhada por CG e, após a coeluição do bruto reacional com os padrões **66** e **67**, individualmente, para a confirmação da distribuição dos produtos formados, verificou-se uma

inversão na formação dos produtos (**Esquema 26**). A diastereosseletividade foi, então, de 3:1 com relação ao produto **67** (**Figura 36**), mostrando que a ligação de hidrogênio é fator determinante para a estereosseletividade da reação de MBH com o aldeído **55**. Pode-se observar também que houve epimerização do aldeído **65** durante a reação e que houve o aparecimento de outros dois picos de pequenas intensidades (17,88 e 18,77 minutos), sugerindo também a perda parcial da seleção de face da carbonila.



Esquema 26. Reagentes e condições: (i) Acrilato de metila, DABCO, ultrassom,

96 h.



Figura 36. Bruto da reação de MBH com o aldeído 65.

3.5. Síntese de pirrolizidinonas poli-hidroxiladas

Inicialmente, tentou-se reduzir a carbonila do aduto ciclizado **62** com LiAIH₄ em THF (**Esquema 27**)⁶⁴, mas não se observou o produto desejado mesmo quando foi aumentada a quantidade do agente redutor para 10 equiv.



Esquema 27. *Reagentes e condições:* (a) LiAlH₄ (3,7 equiv.), THF, refluxo, 24 h; (b) LiAlH₄ (10 equiv.), THF, refluxo, 1 h.

Pensou-se então em inverter as etapas e iniciar o processo pela ozonólise⁶⁵ da dupla ligação e subsequente redução da carbonila⁶⁶ formada (**Esquema 28**), para então realizar a redução da lactama.



Esquema 28. Reagentes e condições: ver Tabela 2.

⁶⁴ Chaudhari, V. D.; Kumar, K. S. A.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 4349-4354.

⁶⁵ (a) Witkop, B.; Patrick, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3855-60. (b) Ornum, S. G. V.; Champeau, R. M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990-3001. (c) Constantino, M. G.; Faria de Medeiros, E. *Quimica Nova*, **1988**, *11*, 259-61. (d) Abella, C. A. M.; Rezende, P.; Lino de Souza, M. F.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *49*, 145-148.

⁶⁶ (a) Galeotti, N.; Poncet, J.; Chiche, L.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5370-6. (b) Murray, A.; Proctor, G. R.; Murray, P. J. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 3757-66. (c) Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1659-1674.

Entrada	Condição	Rendimento
1	i. [O ₃], MeOH (15 mL), Me ₂ S (10 equiv.)(coluna cromatográfica)	
2	i. [O ₃], MeOH (15 mL), Me ₂ S (10 equiv.); ii. NaBH ₄ (3 equiv.), MeOH, 12 h; HCl (6 M), K ₂ CO ₃ (celite).	42 %
3	i e ii. [O ₃], MeOH:CH ₂ Cl ₂ (2:8), 10 min; então, NaBH ₄ (4 equiv.), 4 horas; Na ₂ SO ₄ (sol sat.), filtração (celite).	80 %

 Tabela 2. Oxidação e redução da pirrolizidinona 62.

Os resultados estão apresentados na **Tabela 2** e mostram que o produto isolado da ozonólise é instável e sofre degradação quando purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (**Entrada 1, Tabela 2**). Partiu-se, então, para as reações de ozonólise e redução em duas etapas. Assim, o bruto da reação de ozonólise foi dissolvido em MeOH e, em seguida, borohidreto de sódio (NaBH₄, 3 equiv.) foi adicionado, fornecendo o produto desejado em 40 % de rendimento (**Entrada 2, Tabela 2**). A fim de otimizar o rendimento, as duas reações foram realizadas *one pot*, ou seja, logo após a ozonólise foi adicionado à solução 4 equiv. de NaBH₄ para a completa redução da carbonila, obtendo-se 80 % de rendimento (**Entrada 3, Tabela 2**).

A reação de ozonólise é o processo pelo qual o ozônio reage com olefinas, em um processo de quebra de ligação, gerando dois grupos carbonílicos. Se a ligação dupla do alceno é substituída com carbono ou hidrogênio, os grupos carbonílicos formados podem ser cetonas ou aldeídos. O ozônio reage com um alceno via uma reação de cicloadição 1,3-dipolar para formar um intermediário instável de cinco membros chamado molozonídeo. A dupla ligação da olefina é quebrada e duas ligações C-O são formadas. A próxima etapa caracteriza-se por uma reação de cicloadição 1,3-dipolar reversa, onde há a quebra de uma ligação O-O e uma ligação C-C, gerando a um composto carbonílico e outra espécie

zwitteriônica, o óxido de carbonila. A seguir, a espécie zwitteriônica reage com o composto carbonílico para fornecer o ozonídeo (**Esquema 29**).⁶⁷



Esquema 29. Mecanismo para a formação do ozonídeo.

Para a redução do ozonídeo, um agente redutor como dimetilsulfeto, por exemplo, ataca o ozonídeo em um dos oxigênios da ligação O-O, é oxidado a dimetilsulfóxido e duas moléculas carboniladas são geradas (**Esquema 30**).



Esquema 30. Mecanismo de redução do ozonídeo com dimetilsulfeto.

No caso da formação do produto **70**, a presença do metanol evita a formação do ozonídeo e, então, a cetona gerada na etapa de cicloadição 1,3dipolar reversa no intermediário molozonídeo é utilizada na etapa de redução com NaBH₄. A alta seletividade de uma das faces no ataque do hidreto à carbonila pode ter dois contribuintes importantes: o primeiro está relacionado ao arranjo espacial do anel biciclo que assume uma conformação côncava, podendo haver uma seleção pela face α , menos impedida, levando a formação da hidroxila na face β ; o segundo está relacionado à hidroxila ligada ao carbono **1** que pode interagir com o agente redutor e orientar o ataque do hidreto na face α do anel biciclo (**Esquema 31**).

⁶⁷ (a) Criegee, R., Angew. Chem. Int. Ed. 1975, 14, 745; (b) Criegee, R.; Wenner, G. Justus Liebigs Ann. Chem. 1949, 564, 9; (c) Criegee, R. Rec. Chem. Prog. 1957, 18, 111.
(d) Li, J. J. Name Reactions - A collection of Detailed Reaction Mechanisms. Springer, 2006.



Esquema 31. Mecanismo de redução oxidação e redução da pirrolizidinona 70.

A formação do produto pode ser verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da dupla ligação em 1656 cm⁻¹. Foram realizados experimentos de RMN de ¹H, ¹³C, e o bidimensional COSY do composto **70** para a confirmação da estrutura.

O espectro de RMN de ¹H (**Figura 37**) mostra o desaparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos em 5,47 ppm e 5,82 ppm. Além disso, observa-se um sinal em 4,66 ppm que foi atribuído ao hidrogênio **2** e outro sinal em 4,17 ppm, correspondente ao hidrogênio **1**. Estes dados podem ser confirmados no espectro bidimensional COSY (**Figura 38**), onde o sinal em 4,66 ppm (**H-2**) acopla com o sinal em 4,17 ppm (**H-1**) e este, por sua vez, também acopla com o sinal em 3,73 ppm (**H-7a**). O espectro também mostra que o sinal em 4,71 ppm (**H-6**) acopla com os sinais em 1,93 ppm e 2,57 ppm (**H-7A** e **H-7B**), e com os sinais em 3,34 ppm e 3,73 ppm (**H-5B** e **H-5A**).



Figura 37. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆-D₂O) da pirrolizidinona 70.



Figura 38. Espectro 2D-COSY da pirrolizidinona 70 (500 MHz, acetona-d₆-D₂O).

A configuração relativa do **H-2** formado da reação de redução está em posição β , sendo, portanto, *trans* ao **H-1**, com um valor de ${}^{3}J_{1,2}$ de 8,9 Hz, corroborando com dados da literatura.⁶⁸

Além disso, o composto **70** foi solubilizado em etanol e cristalizado com éter etílico segundo o método de saturação líquido-vapor,⁶⁹ o que permitiu a obtenção de cristais possíveis de serem analisados por cristalografia. A cristalografia de raio X foi realizada na Universidade Federal Fluminense pelo Prof. Jackson Antonio Lamounier Camargos Resende, do Departamento de Química Inorgânica. O ORTEP da estrutura é apresentado na **Figura 39** e a estrutura apresentada confirma os dados obtidos até o presente momento.



Figura 39. ORTEP da pirrolizidinona 70

⁶⁸ (a) Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Hrnciar, P.; White, J. D.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1998**, *9*, 2549-2558. (b) Carmona, A. T.; Fuentes, J.; Vogel, P.; Robina, I. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, *15*, 323. (c) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2000**, *11*, 1-8. (d) White, J. D.; Hrnciar, P.; Yokochi, A. F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7359-7360. (e) White, J. D.; Hrnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.

⁶⁹ Cunha, S. *Química Nova*. **2008**, *31*, 906-909.

O aduto minoritário **61b** (**Esquema 32**), após ciclização em HCI, forneceu a pirrolizidinona **63** e, com ela em mãos, realizou-se a ozonólise e redução *one pot* com NaBH₄, gerando a pirrolizidinona **71** (**Esquema 32**).



Esquema 32. *Reagentes e condições:* (i) HCl_{conc.} (5 equiv.), tolueno, 0 °C, 5 min; então, NaOH (35 %); 0 °C, 30 min. (ii) [O₃], MeOH:CH₂Cl₂ (2:8), 10 min; então, NaBH₄ (4 equiv.), 4 horas; Na₂SO₄(sol. sat.), filtração (celite).

A formação do produto pode ser verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da dupla ligação em 1654 cm⁻¹, e a confirmação da estrutura foi realizada através dos espectros de RMN de ¹H, ¹³C e 2D-COSY (parte experimental). A reação de redução também foi diastereosseletiva e, como observado no espectro de ¹H RMN do produto **71** (**Figura 40**), a configuração relativa do **H-2** formado, que está em posição β , é *trans* ao **H-1**, com um valor de ³*J*_{1,2} de 8,8 Hz,⁶⁸ que foi confirmado através do espectro bidimensional NOESY (ver parte experimental). Pode-se observar na **Tabela 3** os valores das constantes de acoplamento ³*J*_{HH} para os compostos **70** e **71**, onde se destaca os altos valores para as constantes ³*J*_{H7a-H1} e ³*J*_{H1-H2}, que corroboram com a conformação *trans* observadas entre estas ligações para os dois compostos.



Figura 40. Espectro de ¹H RMN (400 MHz, D₂O) da pirrolizidinona 71.

Tabela 3. Valores das constantes de acoplamento	$^{3}J_{HH}$ para os compostos 70 e
---	--

.

Entrada	H7A ////// H0//////////////////////////////	Н _{7В} НО _{ИШИИ} Н ₆ Н _{5В} ³ J _{HH} (Hz) (71)
H _{5A} -H ₆	2,0	0
H _{5B} -H ₆	4,9	4,9
H ₆ -H _{7A}	3,7	5,7
Н 6- Н 7В	5,5	4,9
H _{7A} -H _{7a}	5,5	5,7
H _{7B} -H _{7a}	5,5	5,0
H_{7a} - H_1	7,9	7,2
H ₁ -H ₂	8,9	8,8

O composto **71** foi solubilizado em etanol e cristalizado com clorofórmio segundo o método de saturação líquido-vapor.⁶⁹ As análises cristalográficas foram realizadas no Laboratório de Biologia Estrutural e Cristalografia (IQ-UNICAMP) pelo Prof. Ricardo Aparicio. O ORTEP da estrutura é apresentado na **Figura 41** e a estrutura apresentada confirma os dados obtidos até o presente momento.



Figura 41. ORTEP da pirrolizidinona 71

3.6. Síntese da pirrolizidina poli-hidroxilada

De posse do composto **70**, seguiu-se para a redução da carbonila da lactama (**Esquema 33**). Primeiramente tentou-se reduzir com 6 equiv. de LiAlH₄ sob refluxo, conforme descrito na literatura para sistemas parecidos, mas a reação não ocorreu (**Tabela 4, Entrada 1**).^{66b,70} Outra tentativa de redução da carbonila

⁷⁰ (a) Bertrand, S.; Hoffmann, N.; Pete, Jean-Pierre. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3173-3174. (b) David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Haviari, G.; Celerier,

foi realizada com alana (AIH_3) ,⁷¹ um reagente gerado da reação entre $AICI_3$ e LiAIH₄, em THF (**Tabela 4, Entrada 2**). A reação ocorreu com um rendimento de 80 %, depois de otimizada.



Esquema 33. *Reagentes e condições*: ver Tabela 4.Tabela 4. Tentativas para a redução da carbonila da amida.

Entrada	Condição	Rendimento
1	i. LiAlH₄, (6 equiv.), THF, refluxo, 12 h. ii. Na₂SO₄(sol sat.), filtração (celite).	
2	i. AIH ₃ (17 equiv.)(AICI ₃ :LiAIH ₄ , 1 M), THF, 3 h. ii. Na ₂ SO ₄ (sol. sat.), filtração (celite). Purificação com resina de troca iônica Dowex [®] 50WX8, 200- 400 mesh, NH ₄ CI (30 %).	80 %

A formação do composto **72** foi evidenciada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila da lactama em 1685 cm⁻¹. Já o espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento de dois picos em 3,02 ppm e 3,46 ppm atribuídos aos hidrogênios formados da redução da carbonila da lactama. Estes dados foram confirmados no espectro de RMN de ¹³C que mostra o desaparecimento do sinal da carbonila da lactama em 175,7 ppm e o aparecimento do sinal em 58,0 ppm, referente ao carbono metilênico.

A pirrolizidina poli-hidroxilada **72** foi sintetizada em 4 etapas, com um rendimento global de 24 %. Essa mesma molécula foi sintetizada anteriormente

J.-P.; Lhommet, G.; Gramain, J.-C.; Gardette, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122-3131. (c) Ahn, J.-B.; Yun, C.-S.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9249-9251.

⁷¹ (a) Yoon, N. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-38. (b) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283-1289.

por Wightman e col.,²³ na forma de um sal, onde eles utilizaram uma estratégia sintética que utilizava como material de partida o dietil-*D*-tartarato (semelhante ao mostrado no **Esquema 3**, página **10**). Esse substrato sofreu uma gama de transformações que culminou em uma etapa de cicloadição 1,3-dipolar, em rendimento moderado. O produto dessa cicloadição foi submetido a uma série de transformações, resultando na pirrolizidina **72** em 11 etapas, com 4 % de rendimento global.

A síntese da pirrolizidina tri-hidroxilada **72** a partir de adutos de MBH se mostrou eficiente, oferecendo uma estratégia simples, com elevada estereosseletividade, para a síntese desta classe de compostos que possuem um potencial farmacológico significativo.

3.7. Síntese de adutos de Mizoroki-Heck3.7.1. Considerações Gerais

As reações de acoplamento catalisadas por metais de transição são um dos processos mais importantes na química orgânica e vem sendo extensivamente estudadas, já que essas representam um método comum e poderoso para a formação de ligação C-C.⁷²

Dentre esses metais, o paládio merece atenção especial. Antes da década de 1970, seu uso em química orgânica sintética se restringia a processos mais simples como, por exemplo, a oxidação de Wacker de olefinas promovidas pelo sistema catalítico bimetálico PdCl₂/CuCl e a hidrogenação catalítica de olefinas em fase heterogênea empregando-se Pd/C como catalisador e, desde 1995, as aplicações sintéticas do paládio vêm se expandindo significativamente, emergindo

 ⁷² (a) Miyaura, N.; Ed. *Cross-Coupling Reactions*. Springer: Berlin, 2000. (b) Negishi, E. –
 I.; de Meijere, A.; Eds. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*.
 Wiley: New York, 2002. (c) Diederich, F.; de Meijere, A.; Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd edn; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

como um dos metais mais versáteis e úteis em síntese orgânica, devido à sua alta eficiência e seletividade ao catalisar a formação de ligações C-C.⁷³

A frequente utilização desse metal de transição em reações orgânicas se desdobrou para uma área que, atualmente, vem sendo considerada um arsenal para os químicos sintéticos, proporcionando uma infinidade de transformações versáteis, de maneira a facilitar o controle na conversão de matérias-primas simples em alvos de complexidade variáveis. Por este motivo, o prêmio Nobel em química de 2010 foi concedido aos pesquisadores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki, pelas suas contribuições às reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

O grande interesse mostrado pelas indústrias no emprego de reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio tem deslocado a atenção da comunidade científica em tornar essas reações mais econômicas e práticas. Na última década, os paladaciclos têm emergido como uma família muita promissora de precursores de catalisadores organometálicos. Dentre os catalisadores já relatados na literatura, os ciclopaladados são os mais ativos para as reações de formação de ligação C-C.⁷⁴

Recentemente, o nosso grupo de pesquisa utilizou os paladaciclos derivados de oximas, **73** e **74**, (**Figura 42**) introduzidos pela Profa. Carmen Nájera e col. da Universidade de Alicante (Alicante, Espanha), na reação de Mizoroki-Heck, a fim de se obter α -benzil- β -cetoésteres e derivados, a partir de adutos de MBH.⁷⁵

⁷³ (a) Tsuji, J. Em *Palladium Reagents and Catalysts. Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1999. (b) Hegedus, L. S.; Em *Organometallics in Synthesis*, 2^ª ed. John Wiley & Sons Inc., Chichester, 2002.

⁷⁴ Alacid, E.; Alonso, D. A.; Botella, L.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *The Chemical Record* **2006**, *6*, 117.

⁷⁵ Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7712-7717.



Figura 42. Catalisadores de Nájera I (73) e II (74)

A reação de Mizoroki-Heck, descoberta no início da década de 1970, caracteriza-se pela reação de haletos de arila, benzila e estirila com compostos olefínicos em elevadas temperaturas, na presença de uma base (uma amina impedida), e quantidades catalíticas de Pd(0), para formar olefinas aril-, benzil- e estiril-substituídas (**Esquema 34**).⁷⁶

 $R_{1} + R_{2} - X \xrightarrow{Pd (catalisador)} R_{1} + R_{2} + baseH^{+}X^{-}$ $R_{1} = CO_{2}R, CO_{2}H, COR$ $R_{2} = aril, vinil$ X = I, Br, CI, OTf

Esquema 34. Reação de Mizoroki-Heck.

Os catalisadores de Nájera (**Figura 42**) são livres de fosfinas e muito eficientes em variados processos de formação de ligação C-C.⁷⁷ Esses organopaládios são termicamente robustos e insensíveis ao oxigênio e à umidade, podendo formar lentamente nanopartículas de paládio sob as condições reacionais.⁷⁸

Alonso e col.⁷⁷ mostraram que o catalisador **73** (**Figura 42**) apresentou maior eficiência nos processos de formação de ligação na presença de solventes orgânicos, enquanto que o catalisador **74** mostrou ser mais ativo em água. Exemplos de metodologias de formação de ligação C-C mediadas pelos

⁷⁶ (**a**) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaka, A. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (**b**) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

⁷⁷ Alonso, D. A.; Botella, L.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Synthesis.* **2004**, 1713.

⁷⁸ Botella, L. Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360.

paladaciclos incluem as reações de Mizoroki-Heck,⁷⁹ Suzuki-Miyaura,⁸⁰ Sonogashira,⁸¹ Sila-Sonogashira, Ulmann,⁷⁷ e reações de acoplamento de Stille.⁸²

Poucas abordagens para síntese estereosseletiva de benzil- e/ou benzilideno-pirrolizidinonas e -pirrolizidinas foram relatadas na literatura.^{43,83} A arilação assimétrica de alcenos ativados já foi observada em pirrolizidinonas, com diastereosseletividades razoáveis, utilizando ródio como catalisador.^{83f} Além disso, os derivados arilados das pirrolizidinas, assim como das pirrolizidinonas, podem servir como precursores de heterociclos mais complexos,^{83g} servirem como organocatalisadores em reações de MBH,⁴³ além de possuírem potencial farmacológico significativo,^{83h} como, por exemplo, serem úteis como mediadores de LFA-1, transformando-se em protótipos promissores para o design de novos agentes anti-inflamatórios.⁴⁴

O uso das pirrolizidinonas **62** e **63** como substratos para a reação de Mizoroki-Heck (**Esquema 35**), catalisada pelos paladaciclos de Nájera, poderá fornecer uma gama de novos substratos que poderão ser avaliados em relação aos seus potenciais anti-inflamatórios.

⁷⁹ Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 172.

⁸⁰ (a) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588. (b) Botella,

L. Nájera, C. J.Organomet. Chem. 2002, 663, 46.

⁸¹ Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. Adv. Synth. Catal. **2003**, 345, 1146.

⁸² Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. Organic Lett. 2000, 2, 1823.

⁸³ (a) Hua, D. H.; Bensoussan, D.; Bravo, A. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5399. (b)
Kitagawa, O.; Kikuchi, N.; Hanano, T.; Aoki, K.; Yamazaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7161. (c) Jin, J. Y.; Zheng, M. H.; Wu, X.; Tian, G. R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3191. (d)
Dieter, R. K.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4011. (e) Aoyagi, A. J.; Manabe, T.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Pang, G. –L.; Yuhara, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 869. (f) Hargrave, J. D.;
Bish, G.; Frost, C. G. *Chem. Commun.* **2006**, 4389-4391. (g) Abe, M.; Imai, T.; Ishii, N.;
Usui, M. *Biosc. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 303-306. (h) Jin, J. Y.; Zheng, M. H.; Wu, X.; Tian, G. R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3191-3196.



Esquema 35. Alvos sintéticos da reação de Mizoroki-Heck.

3.7.2. Síntese de benzilideno- e benzil-pirrolizidinonas

Inicialmente utilizou-se o aduto ciclizado **62** como substrato para a reação de Mizoroki-Heck com o iodobenzeno (**Esquema 36**) que é um reagente mais simples, visto que não possui grupos substituintes.^{75,79}



Esquema 36. *Reagentes e condições*: lodobenzeno (1,2 equiv.), cat. de Nájera I (0,5 mol %), Et₃N (2,8 equiv.), DMF (5 mL), 110º C, 5 h, 76 %.

A reação de Mizoroki-Heck da pirrolizidinona **62** com o iodobenzeno pode ser observada no **Esquema 37** e se inicia pela adição oxidativa do haleto orgânico (R₁-I), ao complexo de paládio (0), L₂Pd(0), resultando na formação de um complexo intermediário de paládio (II), R₁L₂Pd(II)I. Em seguida, a olefina reage com R₁L₂Pd(II)I por meio de uma reação de carbopaladação, formando uma nova espécie de paládio (II). Para a etapa de β -eliminação ocorrer, a inserção do complexo de paládio deve estar apta para girar para a posição onde o β -hidreto é alinhado *syn* ao centro do paládio (II). Assim, o complexo de paládio (II) sofre a reação de β -eliminação de hidreto (**Esquema 37**) produzindo o alceno de interesse e um complexo de paládio (II) que contém hidreto HL₂Pd(II)I. Em seguida, o complexo sofre uma rápida eliminação redutiva na presença de base, regenerando o complexo de paládio (0), L₂Pd(0), que reinicia o ciclo catalítico.⁸⁴

Existem caminhos reacionais que podem levar a dois produtos diferentes para esta reação. Se a eliminação do hidreto de paládio ocorrer envolvendo o hidrogênio carbinólico, o produto será uma substância 1,3-dicarbonilada **77**.⁷⁵ Entretanto, se a eliminação envolver um dos hidrogênios benzílicos, resultará na formação de um derivado β-arilado **78** (**Esquemas 36** e **37**). A etapa de β-eliminação é reversível e a configuração *trans* do alceno formado, geralmente o produto mais estável termodinamicamente, é a preferida na maioria dos casos.^{84a,85} No caso da reação de Mizoroki-Heck no aduto ciclizado **62**, apenas o produto **78** foi obtido, mostrando que a eliminação do hidreto de paládio não ocorre utilizando o hidrogênio carbinólico, pois ele apresenta uma relação *trans* ao paládio (**Figura 43**).

 ⁸⁴ (a) Oestreich, M. Em *The Mizoroki-Heck Reaction* 1^a ed. John Wiley & Sons, Reino Unido, **2009**. (b) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*: Background and Detailed Mechanisms. 1^a ed. Elsevier Academic Press, **2005**.
 ⁸⁵ Meijere, A.; Meyer, F. Angew. *Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411.



Esquema 37. Ciclo catalítico resumido da reação de Mizoroki-Heck.



Figura 43. Etapa de β-eliminação *syn* do hidreto.

A formação do produto **78** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o aparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento C-H de aromático em 3195 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o desaparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios olefínicos em 5,47 e 5,82 ppm, e o aparecimento de sinais referente aos hidrogênios aromáticos em 7,41 e 7,79 ppm e ao hidrogênio vinílico em 7,35 ppm (**Figura 44**). Já o espectro de RMN de ¹³C mostra o aparecimento dos sinais

referentes ao anel aromático e ao deslocamento dos sinais dos carbonos olefínicos na região entre 129 e 137 ppm.



Figura 44. Espectro de ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) da pirrolizidinona 78.

Um dado interessante é que o valor de ${}^{3}J_{H1,H7a}$ é de 1,8 Hz (**Tabela 5**), um valor pequeno para dois hidrogênios em *trans* nesse tipo de sistema. O espectro 2D-COSY mostra os acoplamentos dos sinais em 3,69 ppm (**H-7a**) e em 4,91 ppm (**H-1**), além de acoplamentos a quatro ligações entre os hidrogênios 1 (4,91 ppm) e **8** (7,35 ppm) (**Figura 45**), confirmando a estrutura proposta. Mas a presença da dupla neste sistema pode está restringindo o anel nesta conformação. Visando procurar entender melhor esses dados, cálculos teóricos foram realizados em colaboração com o grupo do Prof. Cláudio Francisco Tormena, utilizando a mesma metodologia já referida anteriormente, e os resultados mostraram que o valor de ${}^{3}J_{H1,H7a}$ calculado foi de 0,5 Hz, com um ângulo diedro de 107°, corroborando com os dados obtidos experimentalmente. Além disso, Wormald e col.^{68a} observaram para algumas pirrolizidinas do grupo das alexinas, valores de constantes de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$ que variaram de 0,9 a 3,2 Hz, para alguns hidrogênios, que estavam na configuração *trans* (equatorial – equatorial ou axial-equatorial).



Figura 45. Espectro 2D-COSY da pirrolizidinona 78 (400 MHz, CD₃CN).

O espectro 2D-NOESY do produto **78** (**Figura 46**) mostra o acoplamento espacial do sinal em 2,38 ppm (**H-7B**) com os sinais em 4,47 ppm (**H-6**) e 3,69 ppm (**H-7a**), do sinal em 1,30 ppm (**H-7A**) com o sinal em 4,91 ppm (**H-1**) e deste com o sinal em 7,79 ppm (**H-9**). Já o sinal relativo à **H-8** (7,35 ppm) acopla com **H-9**, mas não com **H-1**, sugerindo que a dupla ligação possa estar na configuração *E*.



Figura 46. Espectro 2D-NOESY da pirrolizidinona 78 (400 MHz, CD₃CN).

Com o aduto de Mizoroki-Heck **78** em mãos, realizou-se uma reação de hidrogenação catalisada por paládio/carvão (10 %) à 70 psi (**Esquema 38**), mas a reação não aconteceu. Então, aumentou-se a pressão para 200 psi e deixou-se por 25 horas, ocorrendo a redução da dupla, diastereosseletivamente, de forma que um único produto foi gerado desta reação. É provável que o sistema conjugado estabilize a dupla ligação, de forma que uma pressão maior (200 psi) seja necessária para que a reação aconteça.



Esquema 38. Reagentes e condições: Pd/C 10 %, MeOH, 200 psi, 25 h, 98 %.

A formação do composto **79** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento C=C em 1636 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H do composto **79** (**Figura 47**) mostra o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio vinílico em 7,35 ppm e o aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios benzílicos em 2,93 ppm e 3,02 ppm e um sinal referente ao hidrogênio **2** em 2,93 ppm. A reação de redução foi diastereosseletiva e, observando o espectro de ¹H RMN do produto **79**, a configuração relativa do **H-2** formado está em posição β , sendo, portanto, *trans* ao **H-1**, com um valor de ³*J*_{H1,H2} = 9,4 Hz e ³*J*_{H1,H7a} = 7,0 Hz (**Figura 47**).⁶⁸



Figura 47. Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD-D₂O) da pirrolizidinona 79.

Além disso, cálculos teóricos foram realizados pelo grupo do Prof. Cláudio Francisco Tormena, utilizando a mesma metodologia já referida anteriormente, com as estruturas 1,2-*trans* **79** e com a estrutura 1,2-*cis* **80**, o outro diastereoisômero possível na reação de redução (**Tabela 5**). Os resultados apresentados na **Tabela 5** mostram que os valores das constantes de acoplamento ${}^{3}J_{H1,H7a}$ e ${}^{3}J_{H1,H2}$ calculados para a estrutura 1,2-*trans* **79** são 6,7 Hz e

10,7 Hz, respectivamente, com um ângulo de diedro(1,2) de 168°, corroborando com os resultados obtidos experimentalmente. Já para a estrutura 1,2-*cis*, os valores das constantes de acoplamento ${}^{3}J_{H1,H7a}$ e ${}^{3}J_{H1,H2}$ calculados são de 0,2 e 7,9 Hz, respectivamente, com um ângulo de diedro(1,2) de 33°, mostrando que não é esta a estrutura sintetizada.

Tabela 5. Valores das constantes de acoplamento ${}^{3}J_{HH}$ para os compostos **78** e

Entrada			$H_{TA} / H_{TB} H_{Ta} H_{Ta} H_{Ta} OH H_{Ta} H_$		H_{7A} H_{7A} H_{7a} H_{7a} H_{1} H_{7a} H_{1} H_{2} H_{8} H_{5B} H_{5A} H_{5A} H_{2} H_{2} H_{3} H_{2} H_{3} H_{2} H_{3} H_{3
	Real	Calculado	Real	Calculado	Calculado
H _{7A} -H _{7a}	9,1	12,6	8,0	10,6	13,0
H_{7B} - H_{7a}	6,5	5,4	5,4	5,9	5,3
H_{7a} - H_1	1,8	0,5	7,0	6,7	0,2
H_1-H_2	-	-	9,4	10,7	7,9

79.

A amostra do composto **79** que se encontrava no tubo de ressonância para as análises de RMN, foi deixada na geladeira, em acetona e, após um mês, forneceu cristais. As análises cristalográficas foram realizadas no Laboratório de Biologia Estrutural e Cristalografia (IQ-UNICAMP) pelo Prof. Ricardo Aparicio. O ORTEP da estrutura é apresentado na **Figura 48** e a estrutura apresentada confirma os dados obtidos anteriormente.



Figura 48. ORTEP da estrutura 79.

A reação de Mizoroki-Heck também foi realizada utilizando o *p*-iodofenol como reagente (**Esquema 39**). A reação foi mais lenta, durando oito horas, sendo necessário utilizar uma quantidade maior da base trietilamina (5 equiv.) e foi adicionada uma base menos volátil, a diciclohexil-metil-amina (Cy₂NMe) (0,75 equiv.).⁷⁹



Esquema 39. Reagentes e condições: i. lodofenol (1,5 equiv.), cat. de Nájera I (0,5 mol %), Et₃N (5 equiv.), Cy₂NMe (0,75 equiv.), DMF (3 mL), 120° C, 8h, 51 %.

A formação do produto **81** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o aparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento C=C de aromático em 1603 e 1515 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o desaparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios olefínicos em 5,47 e 5,82 ppm, e o aparecimento de sinais referente aos hidrogênios aromáticos com o padrão *para*-substituído em 6,89 e 7,59 ppm e ao hidrogênio vinílico em 7,28 ppm (**Figura 49**).



Figura 49. Espectro de ¹H RMN (250 MHz, D₂O) da pirrolizidinona 81.

O espectro 2D-NOESY (**Figura 50**) mostra o acoplamento espacial do sinal em 2,50 ppm (**H-7B**) com os sinais em 4,60 ppm (**H-6**) e 3,78 ppm (**H-7a**), do sinal em 1,36 ppm (**H-7A**) com o sinal em 5,07 ppm (**H-1**). O hidrogênio 1 (5,07 ppm) também possui um acoplamento com o sinal em 7,59 ppm (**H-9**) e um pequeno acoplamento com o sinal em 7,28 Hz (**H-8**), sugerindo que a dupla ligação possa estar na configuração *Z*. Este acoplamento será observado, de forma mais confiável, quando a carbonila da lactama for reduzida.



Figura 50. Espectro 2D-NOESY da pirrolizidinona 81 (400 MHz, CD₃CN).

A determinação da configuração do produto de Mizoroki-Heck é definida na etapa de β -eliminação do hidreto de paládio no ciclo catalítico da reação. Para tentar explicar a diferença na seletividade da reação de Mizoroki-Heck com iodobenzeno e *p*-iodofenol, uma proposta inicial seria que, com o aumento da densidade eletrônica sobre o anel aromático devido à presença da hidroxila em *para*, haveria uma maior contribuição de um efeito tipo π -stacking do anel aromático na carbonila **3**, que restringe a conformação e facilita a β -eliminação para gerar o produto **81**.⁸⁶ A fim de verificar se esta hipótese é verdadeira, realizou-se a reação de Mizoroki-Heck do composto **62** com o *p*-NO₂iodobenzeno, que possui um grupo retirador de elétrons na posição *para*. Foi necessário utilizar as mesmas condições reacionais da reação com *p*-iodofenol (**Esquema 38**).

⁸⁶ (a) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Mazzanti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4373-4381. (b) Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 103-105. (c) Lu, Y.-X.; Zou, J.-W.; Wang, Y.-H.; Yu, Q.-S. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 1479-1486.

A reação também foi mais lenta, durando oito horas, sendo necessário utilizar uma quantidade maior da base trietilamina (5 equiv.) e foi adicionada uma base menos volátil, a diciclohexil-metil-amina (0,75 equiv.) (**Esquema 40**).⁷⁹



Esquema 40. *Reagentes e condições:* i. *p*-NO₂-iodobenzeno (1,5 equiv.), cat. de Nájera I (0,5 mol %), Et₃N (5 equiv.), Cy₂NMe (0,75 equiv.), DMF (3 mL), 120^o C, 8h, 83 %.

A formação do produto **82** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o aparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento C=C de aromático em 1644 e 1513 cm⁻¹. O aparecimento do estiramento assimétrico correspondente ao grupo nitro ocorre em 1523 cm⁻¹ e simétrico em 1381 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o desaparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios olefínicos em 5,47 e 5,82 ppm, e o aparecimento dos sinais referente aos hidrogênios aromáticos com o padrão *para*-substituído em 8,01 e 8,26 ppm e ao hidrogênio vinílico em 7,45 ppm.

O espectro 2D-NOESY (**Figura 51**) mostra o acoplamento do sinal em 2,49 ppm (**H-7B**) com os sinais em 4,56 ppm (**H-6**) e 3,80 ppm (**H-7a**), do sinal em 1,49 ppm (**H-7A**) com o sinal em 5,01 ppm (**H-1**). O hidrogênio **1** (5,01 ppm) também possui um acoplamento com o sinal em 8,01 ppm (**H-9**) e um pequeno acoplamento com o sinal em 7,45 Hz (**H-8**), sugerindo que a dupla ligação possa estar na configuração *Z*. Esta configuração mostra a presença de um grupo retirador de elétrons não foi determinante e, provavelmente, a condição reacional é o fator principal. Uma maior quantidade de base foi utilizada, podendo favorecer a uma equilibração para o alceno mais estável. Além disso, o tempo reacional prolongado também pode facilitar essa equilibração.^{84a,85}



Figura 51. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, CD₃OD) da pirrolizidinona 82.

Com o aduto de Mizoroki-Heck **81** em mãos, realizou-se a reação de hidrogenação catalisada por paládio/carvão (10 %) à 200 psi, por 48 horas, obtendo-se um único produto **83** com 95 % de rendimento (**Esquema 41**).



Esquema 41. Reagentes e condições: i. Pd/C 10 %, MeOH, 200 psi, 48 h, 95 %.

A formação do composto **83** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento C=C em 1633 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H do composto **83** (**Figura 52**) mostra o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio vinílico em 7,28 ppm e o aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios benzílicos em 2,73 ppm e 2,84 ppm e um sinal referente ao hidrogênio **2** em 2,84 ppm. A reação de redução foi diastereosseletiva e, observando o espectro de ¹H RMN do produto **83**, a configuração relativa do **H-2** formado está em posição β , sendo, portanto, *trans* ao **H-1**, com um valor de ³*J*_{H1,H2} = 8,9 Hz e ³*J*_{H1,H7a} = 7,0 Hz (**Figura 52**).⁶⁸



Figura 52. Espectro de ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)-D₂O) da pirrolizidinona 83.

Estes dados podem ser confirmados pela análise do espectro de 2D-NOESY (**Figura 53**) que mostra o acoplamento do sinal em 3,60 ppm (**H-7a**) com os sinais em 2,22 ppm (**H-7B**) e 2,84 ppm (**H-2**), do sinal em 3,84 ppm (**H-1**) com o sinal em 1,44 ppm (**H-7A**), confirmando, assim, a estrutura proposta.



Figura 53. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, (CD₃)₂CO)-D₂O) da pirrolizidinona 83.

3.7.2. Síntese de benzilideno- e benzil-pirrolizidinas

Para a redução da lactama, utilizou-se novamente a AlH₃ como agente redutor. AlH₃ é obtida a partir de uma reação entre as soluções de LiAlH₄ e AlCl₃, em THF, a 0 °C. Este reagente reduz amidas a aminas mais facilmente que LiAlH₄, especialmente no caso de amidas α , β -insaturadas e lactamas.⁸⁷ Na alana,

⁸⁷ Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis.* 2 ed. John Wiley & Sons. **1997**.

ao contrário do LiAlH₄, o átomo central está neutro, necessitando-se da coordenação do alumínio com o oxigênio carbonílico, ativando a carbonila. Após a coordenação, o átomo de alumínio fica tetravalente e com a carga parcial negativa, tornando-se um transferidor de hidreto para o carbono do composto carbonílico.⁸⁸

As pirrolizidinonas **78** e **79**, derivadas da reação de Mizoroki-Heck com iodobenzeno foram submetidas à reação de redução com AIH₃ para a obtenção das pirrolizidinas poli-hidroxiladas e ariladas **84** e **85**, em 53 % e 80 % de rendimento, respectivamente (**Esquema 42**), após purificação com alumina neutra.



Esquema 42. Reagentes e condições: i. AlH₃ (10 equiv.)(AlCl₃:LiAlH₄, 1 M), THF,
1 h. ii. Na₂SO₄(sol. sat.), filtração (celite). Purificação com alumina neutra CH₂Cl₂:MeOH 9,0:1,0. Rendimentos dos produtos 84 (53 %) e 85 (80 %).

A formação do produto **84** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento da carbonila da lactama em 1668 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios **3B** e **3A** em 4,03 e 4,57 ppm, e observa-se no espectro de RMN ¹³C o desaparecimento do sinal relativo ao carbono carbonílico em 172,1 ppm e o aparecimento do sinal referente ao carbono **3** formado em 60,0 ppm.

⁸⁸ Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias carboniladas e derivados*. Porto Alegre: Bookman, **2003**.

A análise do espectro de 2D-NOESY (**Figura 54**) mostra o acoplamento do sinal em 4,22 ppm (**H-7a**) com o sinal em 2,55 ppm (**H-7B**), do sinal em 4,70 ppm (**H-1**) com o sinal em 1,58 ppm (**H-7A**). Ainda, o acoplamento do sinal referente ao hidrogênio **8** em 6,79 ppm com o hidrogênio **3B** (4,03 ppm), que também acopla com o hidrogênio **5B**, confirma a estereoquímica *Z* da dupla, corroborando com a estereoquímica atribuída para a estrutura **78**.



Figura 54. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, (CD₃)₂CO)-D₂O) da pirrolizidina 84.

Já a formação do produto **85** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção

correspondente ao estiramento da carbonila da lactama em 1670 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios **3A** e **3B** em 2,59 e 3,03 ppm, e observa-se no espectro de RMN ¹³C o desaparecimento do sinal relativo ao carbono carbonílico em 175,6 ppm e o aparecimento do sinal referente ao carbono **3** formado em 60,3 ppm.

Da mesma forma, as pirrolizidinonas **81** e **83** foram submetidas a uma reação de redução com AIH₃ a fim de obter as bezilideno- e benzil-pirrolizidinas dihidroxiladas **86** e **87**, em 21 % e 48 %, respectivamente (**Esquema 43**), depois de purificação com alumina neutra dopada com hidróxido de amônio.



Esquema 43. Reagentes e condições: i. AlH₃ (10 equiv.)(AlCl₃:LiAlH₄, 1 M), THF,
1 h. ii. Na₂SO₄(sol. sat.), filtração (celite). Purificação com alumina neutra (eluição com CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(30 %) 7,8:2,0:0,2. Rendimentos dos produtos 86 (21 %) e 87 (48 %).

A formação do produto **86** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento da carbonila da lactama 1668 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios **3B** e **3A** em 3,85 e 4,17 ppm, e observa-se no espectro de RMN ¹³C o desaparecimento do sinal relativo ao carbono carbonílico em 172,4 ppm e o aparecimento do sinal referente ao carbono **3** formado em 61,0 ppm.

A análise do espectro de 2D-NOESY mostra o acoplamento do sinal em 3,43 ppm (H-7a) com o sinal em 2,46 ppm (H-7B), do sinal em 4,70 ppm (H-1) com o sinal em 1,77 ppm (H-7A) e com o sinal em 6,67 (H-8). Ainda, o acoplamento do sinal referente ao hidrogênio aromático 9 em 7,18 ppm com os hidrogênios 3B e 3A (3,85 e 4,17 ppm), confirma a estereoquímica *E* da dupla (Figura 55), corroborando com a estereoquímica atribuída para a estrutura 81.



Figura 55. Espectro 2D-NOESY (400 MHz, D₂O) da pirrolizidina 86.

A formação do produto **87** foi verificada pela análise do espectro de absorção na região do IV, observando-se o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento da carbonila da lactama 1669 cm⁻¹. O espectro de RMN de ¹H mostra o aparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios **3A** e **3B** em 2,84 e 3,38 ppm, e observa-se no espectro de RMN ¹³C o desaparecimento do sinal relativo ao carbono carbonílico em 175,9 ppm e o aparecimento do sinal referente ao carbono **3** formado em 60,3 ppm.
Desta forma, estabeleceu-se uma nova abordagem sintética para a síntese estereosseletiva de pirrolizidinas ariladas, obtendo-se duas benzilpirrolizidinas **85** e **87**, em cinco etapas, em um rendimento global de 23 % e 9 %, respectivamente. Obtiveram-se também duas benzilideno-pirrolizidinas **84** e **86**, em quatro etapas, em um rendimento global de 15 % e 4 %, respectivamente. Assim, descreveu-se pela primeira vez um método viável e rápido para a síntese total e assimétrica de pirrolizidinonas e pirrolizidinas ariladas e hidroxiladas a partir de um aduto de MBH.

4. CONCLUSÕES

Estabeleceu-se uma nova abordagem sintética para a síntese estereosseletiva de pirrolizidinonas poli-hidroxiladas e ariladas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman:



Desenvolveu-se uma estratégia simples para a síntese da pirrolizidina trihidroxilada a partir de um aduto de MBH, de forma eficiente, com elevado estéreocontrole, em 4 etapas e 24 % de rendimento global:



Estabeleceu-se uma nova abordagem sintética para a síntese estereosseletiva de duas bezilideno-pirrolizidinas e duas benzil-pirrolizidinas hidroxiladas em rendimentos globais que variaram de 4 a 23 %:



Assim, descreveu-se pela primeira vez um método eficiente e rápido para a síntese total e assimétrica de pirrolizidinonas e pirrolizidinas ariladas e polihidroxiladas a partir de um aduto de MBH.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Considerações gerais

Os solventes e reagentes utilizados foram obtidos de fornecedores especializados e possuíam pureza analítica. Assim, foram empregados sem purificação prévia, salvo menção em contrário.

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

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetrahidrofurano foi previamente destilado sob hidreto de cálcio e redestilado sob sódio metálico/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano (CH₂Cl₂), a trietilamina (Et₃N), o tolueno e a acetonitrila (CH₃CN) foram secos mantendo-se sob refluxo na presença de hidreto de cálcio sob atmosfera de argônio, sendo destilado imediatamente antes do uso. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.⁸⁹

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

As reações de hidrogenação foram realizadas em reator Parr[®], modelo 4566, de pressão máxima 2959 psi.

O acompanhamento reacional foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 da Merck, com revelação no UV em 254 nm seguido de oxidação com solução etanólica de ácido fosfomolibdínico 5%, solução sulfúrica de vanilina, solução ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina ou ninidrina seguida de carbonização com soprador térmico.

As análises por cromatografia gasosa foram conduzidas num cromatógrafo HP 6890, com coluna HP-chiral, com detector por ionização em chama (FID).

⁸⁹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a ed., Pergamon Press, 1987.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica-gel normal (70-230 mesh) ou sílica-gel *flash* (230-400 mesh) da Merck, Alumina neutra (Aldrich) e resina de troca iônica Dowex[®] (50WX8, 200-400 mesh).

Os espectros de RMN foram obtidos pelos espectrômetros de RMN Varian Gemini 300 MHz e Inova 500 MHz; Bruker AVANCE III 250 e 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) dos sinais espectroscópicos são expressos em partes por milhão (ppm) e os valores das constantes de acoplamento (*J*) expressos em Hertz (Hz).

Os espectros de RMN foram processados no programa MestReNova versão 6.2.1.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, com as freqüências de absorção expressas em cm⁻¹, utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro de massas híbrido com quadrupolo e um Tof da Micromass (Manchester, U.K.) de alta resolução (resolução no modo positivo em torno de 3500).

Os pontos de fusão foram obtidos por meio do aparelho Electrothermal 9100, com um termômetro não aferido.

Os valores de rotação ótica específica foram obtidos em um polarímetro Perkin Elmer, modelo 341, com lâmpada de Na/HaI (λ = 589 nm).

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ChemDraw 12.0.



5.2. Índice de Compostos Sintetizados







5.3. Procedimentos Experimentais

5.3.1. Cloreto de (2*R*,4*R*)-2-(etoxicarbonil)-4hidroxipirrolidínio, 53



A uma solução da *cis*-4-hidroxi-*D*-prolina **53** comercial (Aldrich) (1,0 equiv., 3,81 mmol, 0,50 g) em EtOH (10 mL), foi gotejado lentamente 0,31 mL de cloreto de tionila SOCl₂ (1,13 equiv., 4,31 mmol, 0,513 g) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura foi refluxada por 12 horas e foi mantida a temperatura ambiente. A solução foi diluída com éter e o sólido resultante foi filtrado em papel de filtro, lavado com éter e seco a vácuo, e o líquido resultante foi resfriado e, após cristalização, o sólido foi filtrado, obtendo-se um total de 0,73 g, correspondendo a um rendimento de 98 %.⁴⁵

 $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}(c=2; H_2O); \text{ Lit.}^{90} [\alpha]_D^{20} = +20.37^{\circ} (c=2; H_2O).$

P.F.: 143°C.

IV (KBr, v_{max}): 3303, 2975, 2940, 1727, 1581, 1380, 1247, 1094 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, D₂O) δ 1,29 (3H, t); 2,48 (2H, m); 3,46 (2H, m); 4,31 (2H, q); 4,64 (1H, m).

¹³C RMN (62,5 MHz, D₂O-CCl₄) δ 12,8; 36,6; 53,1; 58,2; 63,6; 68,6; 170,0.
 EMAR (ESI-TOF) *m/z* calc. para C₇H₁₄NO₃ [M + H]⁺: 160,0974. Obs.: 160,0927.

⁹⁰ Di Cesare, P.; Jacquet, J. –P.; Essiz, M.; Remuzon, P.; Bouzard, D.; Weber, A. EP 87-114686, 1987.10.08. (*CAS* **1987**, *112*:118793).

Kristerson R98P Mar09KRLH/ 250/D20







Espectro de IV (KBr) do éster 53.



5.3.2. (2*R*,4*R*)-1-*terc*-butil 2-etil 4-hidroxipirrolidina-1,2dicarboxilato, 54



A uma solução do éster **53** (1,0 equiv., 1,53 mmol, 0,3 g) em 15 mL de metanol, foi adicionado di-*terc*-butildicarbonato (Boc₂O) (1,2 equiv., 1,84 mmol, 0,402 g) e NaHCO₃ (3,0 equiv., 4,60 mmol, 0,386 g). A mistura foi mantida em banho de ultrassom até o término da evolução de CO₂ (4 horas). O solvente foi removido no rotaevaporador e a seguir o bruto da reação foi redissolvido em água destilada. Esta solução foi resfriada com banho de gelo, acidificada até pH=2 com solução saturada de KHSO₄ e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e após remoção do solvente, obteve-se 0,42 g de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 91 %.⁴⁷

 $[\alpha]_D^{20} = +7^{\circ} (c=0.95; CHCl_3); Lit.^{91} [\alpha]_D^{20} = +7.15^{\circ} (c=0.95; CHCl_3).$

IV (filme, v_{max}): 3482, 2979, 2935, 2906, 2828, 1748, 1681, 1478, 1457, 1401, 1367, 1318, 1191, 1160, 1123 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, DMSO-d₆, 90 $^{\circ}$ C) δ 1,21 (3H, t); 1,38 (9H, s); 1,84 (1H, m); 2,36 (1H, m); 3,13 (1H, dd); 3,55 (1H, dd); 4,11 (2H, q); 4,24 (1H, m); 4,70 (1H, dd).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,5; 27,6; 37,8; 53,5; 57,1; 59,7; 67,6; 78,4; 152,8; 171,6.

EMAR (ESI-TOF) m/z calc. para $C_{12}H_{22}NO_5$ [M + H]⁺: 260,1498. Obs.: 260,1465.

⁹¹ Kimura, R.; Nagano, T.; Kinoshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2002**, *75*, 2517-2525.













5.3.3. (2*R*,4*R*)-*terc*-butil 2-formil-4-hidroxipirrolidina-1carboxilato, 55



A uma solução do éster 54 (1,0 equiv., 0,96 mmol, 0,250 g), em diclorometano seco (5 mL), mantido sob atmosfera de argônio e resfriado a -84 ºC (CO₂, acetato de etila), adicionou-se lentamente, sob agitação, durante 5 minutos uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno (3,0 equiv., 2,89 mmol, 1,9 mL). Após agitar por 20 minutos, sempre acompanhando a reação através de CCDA até o consumo total do éster, retirou-se o banho de resfriamento, adicionou-se 5 ml de uma solução saturada de acetato de sódio. Então, verteu-se o conteúdo do balão em uma mistura de 50 mL de éter etílico com 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Esperou-se aproximadamente duas horas para a formação do gel que foi filtrado em Celite® e a fase aguosa do filtrado foi extraída com éter etílico. Juntouse as fases orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. A purificação foi feita rapidamente em coluna cromatográfica, com uma pequena quantidade de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:AcOEt de 40:60 a 20:80, obtendo-se 0,190 g do aldeído 55, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 92 %. Esse aldeído deve ser resfriado (-20 ^oC) ou imediatamente utilizado para as reações posteriores.^{41b,48}

 $[\alpha]_D^{20} = +45^{\circ} (c=1,5; MeOH).$

IV (filme, v_{max}): 3377, 2974, 2931, 2838, 1727, 1646, 1428, 1370, 1279 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,42 (9H, s); 1,89 (1H, m); 2,23 (1H, m); 3,31 (1H, dd); 3,42 (1H, dd); 4,04 (1H, m); 4,27 (1H, m); 9,47 (1H, s).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 27,6; 37,2; 54,3; 63,2; 67,8; 78,8; 153,4; 201,9.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₀H₁₈NO₄ [M + H]⁺: 216,1236. Obs.: 216,1365.







5.3.4. (2*R*,4*R*)-*terc*-butil 4-hidroxi-2-((*S*)-1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato, 56a



Uma mistura do aldeído **55** (1,0 equiv., 1,069 mmol, 0,230 g), DABCO (1,0 equiv., 1,069 mmol, 0,12 g) e 2 mL de acrilato de metila (excesso), foi sonicada e monitorada por CG até parar a evolução da reação (96 horas). Então, evaporou-se o acrilato de etila em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH_2CI_2 e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCI (3 x de 50 mL). Secou-se sob Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh), utilizando sistema de eluição hexano: CH_2CI_2 :AcOEt (3,0:5,0:3,0), obtendo-se 0,226 g do aduto **56a**, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 80 %.⁴¹

 $[\alpha]_{D}^{20} = -2^{\circ} (c=1,5; MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3326, 2978, 2858, 2879, 1721, 1692, 1671, 1477, 1438, 1408, 1341, 1269, 1169, 1125, 1099 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,43 (s, 9H); 1,74 (dt, J = 13,9, 4,3 Hz, 1H); 1,92 (m, 1H); 3,10 (dd, J = 11,2, 3,9 Hz, 1H); 3,57 (dd, J = 11,2, 5,9 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 5,87 (t, J = 1,6 Hz, 1H); 6,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 27,8; 32,9; 50,8; 54,8; 58,6; 67,4; 68,0;
78,0; 124,0; 142,2; 153,2; 165,6.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₂₄NO₆ [M + H]⁺: 302,1604. Obs.: 302,1681.







Espectro de IV (filme) do aduto de MBH 56a.



5.3.5. Cloreto de (2*S*,4*R*)-2-(etoxicarbonil)-4hidroxipirrolidínio, 58



A uma solução da *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina **57** comercial (Aldrich) (1,0 equiv., 11,4 mmol, 1,5 g) em EtOH (15 mL) foi gotejado lentamente cloreto de tionila SOCl₂ (1,13 equiv., 12,9 mmol, 1,53 g, 0,93 mL) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura foi refluxada por 12 horas e, em seguida, foi mantida a temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi diluída com éter e o sólido resultante foi filtrado em papel de filtro, lavado com éter e seco a vácuo, e o líquido resultante foi resfriado e, após cristalização, o sólido foi filtrado, obtendo-se um total de 2,17 g do sal **58**, correspondendo a um rendimento de 97 %.⁴⁵

 $[\alpha]_D^{20} = -29, 2^{\circ} (c=3; H_2O); \text{Lit.}^{92} [\alpha]_D^{20} = -28^{\circ} (c=3; H_2O).$

P.F.: 144°C; Lit. ⁹² **P.F.**: 143 - 146°C.

IV (KBr, v_{max}): 3309, 2949, 2864, 2700, 2598, 1732, 1274, 1237 cm⁻¹.

¹**H RMN** (300 MHz, CD₃OD) δ 1,33 (t, 3H); 2,19 (ddd, 1H); 2,43 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,45 (dd, 1H); 4,32 (q, 2H); 4,58 (m, 2H).

¹³**C RMN** (75 MHz, CD₃OD) δ 14,3; 38,6; 55,0; 59,5; 64,0; 70,6; 170,2.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₇H₁₄NO₃ [M + H]⁺: 160,0974. Obs.: 160,1016.

⁹² Merck KGaA – Chemicals – ChemDAT. Product info.: *L*-4-Hydroxyproline ethyl ester hydrochloride: 824456. http://www.merck-chemicals.com/.



Ņ
0
~

APAN APAPARA AN

200

190

180

170

160

150

140

Parameter Value 1 Data File Name F:/ Espectros 102010/ KR01/ abr24krlC.fid/ fid 2 Title abr24krlC 3 Comment Kristerson "kr01a" cd3od/ bb5 abr24krlC 4 Origin Varian 5 Owner 6 Site 7 Spectrometer g2000 8 Author 9 Solvent cd3od 10 Temperature 21.0 11 Pulse Sequence s2pul 12 Experiment 1D 13 Number of Scans 419 14 Receiver Gain 39 15 Relaxation Delay 2.0000 16 Pulse Width 0.0000 17 Acquisition Time 0.8000 18 Acquisition Date 2010-10-26T17:22:29 19 Modification Date 2007-04-22T22:59:28 20 Spectrometer Frequency 75.46 21 Spectral Width 20000.0 22 Lowest Frequency -1217.0 23 Nucleus 13C 24 Acquired Size 16000 25 Spectral Size 32768



40 130 120 110 100 90 80 70 f1 (ppm) Espectro de 13 C RMN (75 MHz, CD₃OD) do éster **58**.





5.3.6. (2*S*,4*R*)-1-*terc*-butil 2-etil 4-hidroxipirrolidina-1,2dicarboxilato, 59



A uma solução do éster **58** (1,0 equiv., 1,53 mmol, 0,3 g) em 15 mL de metanol, foi adicionado di-*terc*-butildicarbonato (Boc₂O) (1,2 equiv., 1,84 mmol, 0,402 g) e NaHCO₃ (3,0 equiv., 4,60 mmol, 0,386 g). A mistura foi mantida em banho de ultrassom até o término da evolução de CO₂ (4 horas). O solvente foi removido no rotaevaporador e, em seguida, o bruto da reação foi redissolvido em água destilada. Esta solução foi resfriada com banho de gelo, acidificada até pH=2 com solução saturada de KHSO₄ e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e após remoção do solvente, obteve-se 0,42 g de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 91 %.⁴⁷

 $[\alpha]_D^{20} = -69, 1^{\circ} (c=2; EtOH); Lit.^{93} [\alpha]_D^{20} = -67, 8^{\circ} (c=2; EtOH).$

IV (filme, v_{max}): 3436, 2976, 2933, 1744, 1703, 1679, 1401, 1192, 1155 cm⁻¹.

¹**H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆, 90 ^oC) δ 1,21 (t, 3H); 1,38 (s, 9H); 2,06 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 4,12 (q, 2H); 4,26 (m, 2H).

¹³**C RMN** (75 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 13,5; 27,6; 38,2; 54,1; 57,4; 59,8; 67,7; 78,5; 152,9; 172,0.

EMAR (ESI-TOF) m/z calc. para $C_{12}H_{22}NO_5 [M + H]^+$: 260,1498. Obs.: 260,1473.

⁹³ Baker, G.L.; Fritschel, S.J.; Stille, J.R.; Stille, J.K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2954-2960.








5.3.7. (2*S*,4*R*)-tert-butil 2-formil-4-hidroxipirrolidina-1carboxilato, 60



A uma solução do éster 59 (1,0 equiv., 1,93 mmol, 0,50 g), em diclorometano seco (10 mL), mantido sob atmosfera de argônio e resfriado a -84 ºC (CO₂, acetato de etila), adicionou-se lentamente, sob agitação, durante 5 minutos uma solução de DIBAL-H 1,0 M (3,0 equiv., 5,79 mmol, 5,8 mL) em tolueno. Após agitar por 20 minutos, sempre acompanhando a reação através de CCDA até o consumo total do éster, retirou-se o banho de resfriamento, adicionou-se 8 ml de uma solução saturada de acetato de sódio. Então, verteu-se o conteúdo do balão em uma mistura de 70 mL de éter etílico com 15 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Esperou-se aproximadamente duas horas para a formação do gel que foi filtrado em Celite® e a fase aquosa do filtrado foi extraída com éter etílico. Juntouse as fases orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. A purificação foi feita rapidamente em coluna cromatográfica, com uma pequena quantidade de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:AcOEt de 40:60 a 20:80, obtendo-se 0,38 g do aldeído **60**, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 92 %. Esse produto deve ser resfriado (-20 ^oC) ou imediatamente utilizado para as reações posteriores.^{41b,48}

 $[\alpha]_D^{20} = -54,5^{\circ}(c=1,5; MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3395, 2978, 2933, 1736, 1669, 1409, 1365, 1160, 1123 cm⁻¹.

¹**H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,42 (s, 9H); 1,96 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 4,14 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 9,43 (s, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 28,5; 35,8; 55,5; 64,0; 68,7; 79,9; 154,2; 200,7.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₀H₁₈NO₄ [M + H]⁺: 216,1236. Obs.: 216,1225.









5.3.8. (2*S*,4*R*)-*terc*-butil 4-hidroxi-2-((*R*)-1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)pirrolidina-1-carboxilato, 61b



Uma mistura do aldeído **60** (1,0 equiv., 1,069 mmol, 0,230 g), DABCO (1,0 equiv., 1,069 mmol, 0,12 g) e 2 mL de acrilato de metila (excesso), foi sonicada e monitorada por CG até parar a evolução da reação (96 horas). Então, evaporou-se o acrilato de etila em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH_2CI_2 e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (3 x de 50 mL). Secou-se sob Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O bruto reacional foi eluido em cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando sistema de eluição hexano: CH_2CI_2 :AcOEt (2,5:5,0:2,5), obtendo-se 0,206 g do aduto **56a** e 0,052 g do aduto **61b**, como um óleo incolor, em 70 % de rendimento.⁴¹

 $[\alpha]_D^{20} = -11^{\circ}(c=1,5; MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3402, 2976, 2958, 2933 1718, 1695, 1668, 1413, 1368, 1159, 1090 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,45 (s, 9H); 1,52 (m, 1H); 1,98 (dt, J = 12,0, 5,9 Hz, 1H); 3,30 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,23 (s, 1H); 4,90 (s, 2H); 5,86 (s, 1H); 6,12 (s, 1H).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 27,8; 33,2; 50,8; 55,0; 58,4; 67,8; 68,1;
77,7; 123,6; 142,0; 153,5; 165,7.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₂₄NO₆ [M + H]⁺: 302,1604. Obs.: 302,1634.









5.3.9. (1*S*,6*R*,7a*R*)-1,6-dihidroxi-2-metilenotetrahidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona, 62



A uma solução do aduto de Morita-Baylis-Hillman **56a** (0,20 g, 0,66 mmol) em 3 mL de tolueno, foi adicionado, sob agitação, HCl concentrado (37 %) (5 equiv., 3,31 mmol, 0,10 mL), a 0 \mathbb{C} . A solução resultante f oi agitada por 5-7 min. Em seguida, adicionou-se uma solução de NaOH (35 %) (6 equiv., 4 mmol, 0,46 mL), deixou-se agitando por mais 30 min, a temperatura ambiente, e corrigiu o pH para 7 com solução HCl (10 %). A mistura reacional final foi concentrada em rotaevaporador. A purificação foi feita por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente CH₂Cl₂:MeOH 95:05, obtendo-se 0,06 g da pirrolizidinona **62**, na forma de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 57 %.⁵⁵

 $[\alpha]_D^{20} = -5^{\circ} (c=2; EtOH).$

P.F.: 93-94°C.

IV (KBr, v_{max}): 3396, 3205, 2985, 2946, 2883, 1654, 1442 cm⁻¹.

¹**H RMN** (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1,67 (m, *J* = 13,4, 6,4, 4,4 Hz, 1H, H-7A); 2,35 (ddd, *J* = 13,4, 7,3, 5,6 Hz, 1H, H-7B); 3,17 (dd, *J* = 12,2, 5,2 Hz, 1H, H-5B); 3,57 (dd, *J* = 12,2, 2,9 Hz, 1H, H-5A); 3,62 (ddd, *J* = 7,3, 6,4, 5,2 Hz, 1H, H-7a); 4,51 (m, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 1H, H-6); 4,61 (m, *J* = 5,2, 2,9 Hz, 1H, H-1); 5,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, CH₂); 5,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, CH₂).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 38,3; 51,6; 65,7; 71,9; 75,7; 114,8; 148,4; 168,3. **EMAR** (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₈H₁₂NO₃ [M + H]⁺: 170,0817. Obs.: 170,0864.

jun27krlH.fid Kristerson KR08D1R1 acetona/tri res jun27krlH







Espectro de IV (KBr) da pirrolizidinona 62.



5.3.10. (1*R*,6*R*,7a*S*)-1,6-dihidroxi-2-metilenotetraidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona, 63



A uma solução do aduto de Morita-Baylis-Hillman **61b** (0,165 mmol, 0,05 g) em 3 mL de tolueno, foi adicionado, sob agitação, HCl concentrado (37 %) (5 equiv., 1,1 mmol, 300 μ L), a 0 °C. A mistura resultante foi agi tada por 5-7 min. Em seguida, adicionou-se 0,16 mL (6 equiv., 1 mmol) de uma solução de NaOH (35 %), deixou-se agitando por mais 30 min, à temperatura ambiente, e corrigiu o pH para 7 com solução HCl (10 %). Todo o conteúdo foi concentrado em rotaevaporador. A purificação foi feita por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente CH₂Cl₂:MeOH 95:05, obtendo-se 0,012 g da pirrolizidinona **63**, na forma de um óleo, correspondendo a um rendimento de 55 %. ⁵⁵

 $[\alpha]_{D}^{20} = -12^{\circ}(c=2; DMSO).$

IV (Filme, v_{max}): 3377, 3206, 2985, 2946, 2928, 1679, 1657, 1440 cm⁻¹.

¹**H RMN** (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 1,59 (ddd, J = 13,0, 10,8, 5,1 Hz, H-7B); 2,16 (dd, J = 13,0, 5,6 Hz, H-7A); 3,03 (d, J = 13,1 Hz, H-5A); 3,73 (dd, J = 13,0, 5,2 Hz, H-5B); 3,89 (dt, J = 10,5, 5,2 Hz, H-7a); 4,53 (dt, J = 5,1, 2,7 Hz, H-1); 4,59 (t, J = 5,1 Hz, H-6); 5,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H, CH₂); 5,83 (d, J = 2,9 Hz, 1H, CH₂).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 39,3; 51,6; 66,6; 72,8; 74,2; 116,9; 148,5; 167,9. **EMAR** (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₈H₁₂NO₃ [M + H]⁺: 170,0817. Obs.: 170,0862.

mar12krlH Kristerson "KR08D2" Acetona/tri-res mar12krlH









5.3.11. (2*R*,4*R*)-1-*terc*-butil 2-etil 4-metoxipirrolidina-1,2dicarboxilato, 64



A uma solução do hidróxi-éster **53** (1,94 mmol, 0,50 g) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado iodeto de metila (19,4 mmol, 1,2 mL) e Ag₂O (2,13 mmol, 0,50 g). A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por 20 hs. O meio reacional foi evaporado e o resíduo foi purificado com 0,5 % de MeOH em CH_2CI_2 , em coluna cromatográfica de gel de sílica flash (230-400 mesh), para fornecer 0,45 g da pirrolizidinona **64**, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 85 %.⁶³

$$\label{eq:alpha} \begin{split} & [\pmb{\alpha}]_{D}{}^{20} = +51^{\circ}(\text{c}{=}2; \text{ EtOH}). \\ & \textbf{IV} \text{ (Filme, } \nu_{\text{max}}\text{): } 3450, \, 2979, \, 2935, \, 1748, \, 1702, \, 1681, \, 1406, \, 1368, \, 1194, \, 1161 \, \text{ cm}^{-1}. \end{split}$$

¹**H RMN** (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,21 (m, 3H); 1,40 (s, 9H); 2,02 (dt, *J* = 13,4, 3,9 Hz, 1H); 2,38 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,25 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,96 (dq, *J* = 5,7, 3,8 Hz, 1H); 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,24 (dd, *J* = 9,1, 4,0 Hz, 1H).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) 13,3; 27,5; 34,4; 50,7; 55,3; 56,9; 59,6; 77,3; 78,4; 152,7; 171,0.

EMAR (ESI-TOF) m/z calc. para $C_{13}H_{24}NO_5 [M + H]^+$: 274,1654. Obs.: 274,1683.









5.3.12. (2*R*,4*R*)-*terc*-butil 2-formil-4-metoxipirrolidina-1carboxilato, 65



A uma solução do éster 64 (1,0 equiv., 0,96 mmol, 0,26 g), em diclorometano seco (5 mL), mantido sob atmosfera de argônio e resfriado a -84 ºC (CO₂, acetato de etila), adicionou-se lentamente, sob agitação, durante 5 minutos uma solução de DIBAL-H 1,0 M em tolueno (2,0 equiv., 1,92 mmol, 1,9 mL). Após agitar por 20 minutos, sempre acompanhando a reação através de CCDA até o consumo total do éster, retirou-se o banho de resfriamento, adicionou-se 5 ml de uma solução saturada de acetato de sódio. Então, verteu-se o conteúdo do balão em uma mistura de 50 mL de éter etílico com 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Esperou-se aproximadamente duas horas para a formação do gel que foi filtrado em Celite® e a fase aquosa do filtrado foi extraída com éter etílico. Juntouse as fases orgânicas, secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. A purificação foi feita rapidamente em coluna cromatográfica, com uma pequena guantidade de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:AcOEt de 40:60, obtendo-se 0,17 g do aldeído 65, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 78 %. O aldeído 65 deve ser mantido resfriado (-20 °C) ou imediatamente utilizado para as reações posteriores. 41b,48 $[\alpha]_{D}^{20} = +62^{\circ}(c=2; CHCl_{3}).$

IV (Filme, v_{max}): 2978, 2932, 2827, 1732, 1696, 1399, 1367, 1244, 1166, 1118, 1098 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,42 (s, 9H); 2,09 (m, 1H); 2,24 (ddd, J = 13,6, 9,4, 4,2 Hz, 1H); 3,20 (s, 3H), 3,45 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,07 (dt, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H); 9,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 28,5; 34,1; 52,2; 56,0; 63,9; 78,5; 79,9; 154,2; 202,2.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₁H₂₀NO₄ [M + H]⁺: 230,1392. Obs.: 230,1334.









5.3.13. Preparação dos adutos de MBH 66 e 67

A uma solução dos adutos **56a** ou **61b** (0,332 mmol, 0,10 g) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado iodeto de metila (25 equiv., 8,3 mmol, 0,5 mL) e Ag₂O (1,1 equiv., 0,365 mmol, 0,09 g). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 hs. O meio reacional foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando 1 % de MeOH em CH_2Cl_2 , para fornecer 0,09 g do aduto **66**, na forma um óleo incolor, em um rendimento de 77 %, e 0,08 g do aduto **67**, na forma de um óleo incolor, em um rendimento de 73 %.

5.3.14. (2*R*,4*R*)-*terc*-butil 2-((*S*)-1-hidroxi-2(metoxicarbonil)alil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato, 66



 $[\alpha]_{D}^{20} = +3^{\circ}(c=2; CHCI_{3}).$

IV (Filme, v_{max}): 3397, 2978, 2933, 1721, 1694, 1403, 1367, 1270, 1165, 1102, 1022 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,42 (s, 9H); 1,89 (m, 2H); 3,03 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,75 (dd, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H); 3,84 (m, J = 6,3 Hz, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,84 (m, 1H); 5,87 (t, J = 1,6 Hz, 1H); 6,14 (dd, J = 1,6, 1,1 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 27,8; 29,9; 50,9; 55,8; 58,5; 68,3; 77,3; 78,1; 124,1; 142,1; 153,0; 165,6.

EMAR (ESI-TOF) *m/z* calc. para $C_{15}H_{26}NO_6 [M + H]^+$: 316,1760. Obs.: 316,1703. **Cromatografia gasosa**: coluna HP chiral, fluxo 1,5 mL/min; 100 °C; 10 °C /min para 230 °C; post run: 230 °C/15 min; T_R = 19,47 min.










5.3.15.

(2*S*,4*R*)-*terc*-butil

2-((R)-1-hidroxi-2-

(metoxicarbonil)alil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato, 67



 $[\alpha]_D^{20} = -13^{\circ}(c=2; CHCI_3).$

IV (Filme, v_{max}): 3407, 2979, 2934, 2824, 1721, 1681, 1413, 1367, 1274, 1163, 1095 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 1,44 (s, 9H); 1,61 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 3,18 (s, 3H); 3,27 (dd, J = 11,7, 4,8 Hz, 1H); 3,53 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,89 (s, 1H); 6,15 (s, 1H).

¹³**C RMN** (100 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 27,9; 29,9; 50,9; 51,4; 55,1; 58,3; 68,1; 78,0; 124,0; 141,8; 153,4; 165,6.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₅H₂₆NO₆ [M + H]⁺: 316,1760. Obs.: 316,1874.

Cromatografia gasosa: coluna HP chiral, fluxo 1,5 mL/min; 100 °C; 10 °C /min para 230 °C; post run: 230 °C/15 min; T_R = 19,01 min.

















CAB078

5.3.16. (1*R*,2*S*,6*R*,7a*R*)-1,2,6-trihidroxitetrahidro-1*H*pirrolizin-3(2*H*)-ona, 70



Uma solução da pirrolizidinona **70** (0,080 g, 0,47 mmol) em MeOH/CH₂Cl₂ (3:7, 15 mL) foi resfriada em banho de gelo seco com etanol (-72 °C). Uma corrente de oxigênio/ozônio foi borbulhada por essa solução, até não se observar o material de partida por CCDA (8-10 min). Então, NaBH₄ (5 equiv., 2,36 mmol, 0,089 g) foi adicionado a essa solução, a -72 °C, e a mistura resultante foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 6 h. Em seguida, adicionou-se uma solução de HCI em MeOH até pH = 2-3 e, então, ajustou-se o pH novamente para 6-7 com Na₂CO₃ sólido. Filtrou-se a solução em Celite®, utilizando-se um funil de placa porosa nº 4, que foi lavado com MeOH e evaporou-se o solvente. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente CH₂Cl₂:MeOH 95:05, obtendo-se 0,06 g da pirrolizidinona **70**, na forma de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 80 %.^{65,66}

 $[\alpha]_{D}^{20} = +4^{\circ} (c=1, MeOH).$

P.F.: 151-152°C.

IV (KBr, v_{max}): 3411, 2916, 2849, 1685, 1442, 1206 cm⁻¹.

¹**H RMN** (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1,93 (m, *J* = 13,1, 5,5, 3,7 Hz, 1H, H-7A); 2,57 (ddd, *J* = 13,8, 5,5, 5,5 Hz, 1H, H-7B); 3,34 (ddd, *J* = 12,4, 4,9, 1,6 Hz, 1H, H-5B); 3,73 (d, *J* = 12,4, 1H, H-5A); 3,85 (td, *J*_{1,7a} = 7,9, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-7a); 4,17 (dd,

 $J_{1,2} = 8,9, J_{1,7a} = 7,9$ Hz, 1H, H-1); 4,66 (dd, $J_{1,2} = 8,9, J = 1,3$ Hz, 1H, H-2); 4,71 (m, 1H, H-6).

 $^{13}\textbf{C}$ RMN (62,5 MHz, MeOD) δ 38,7; 52,5; 62,6; 72,4; 78,8; 83,8; 175,7.

EMAR (ESI-TOF) m/z calc. para $C_7H_{11}NO_4Na$ [M + Na]⁺:196,0586. Obs.: 196,0677.

Dados de cristalografia de raio X: Tabela 1 e 2.

Chemical formula	$C_7H_{11}N_1O_4$
<i>M</i> _r	173.17
Cell setting, space group	Orthorhombic, P212121
Temperature (K)	293 (2)
a, b, c (Å)	7.384 (1), 9.984 (4), 10.069 (1)
$V(Å^3)$	742.2 (3)
Z, Calculated density	4, 1.55 Mg m ⁻³
Radiation type	Μο <i>Κ</i> α
$\mu (mm^{-1})$	0.13
Crystal size (mm)	0.21 × 0.20 × 0.16 mm
Theta range for data collection	3.4–27.5°
F(000)	368
Diffractometer	KappaCCD diffractometer
T_{\min}, T_{\max}	0.973, 0.980
R _{int}	0.045
Refinement method	Full-matrix least-squares on F [∠]
$R[F^{z} > 2\sigma(F^{z})], wR(F^{z}), S$	0.032, 0.081, 1.11
No. of reflections measured,	19257, 1004
independent	
No. of parameters	113
$\Delta \rho_{max}, \Delta \rho_{min} (e A^{-3})$	0.19, –0.17

Tabela 1. Dados experimentais de cristalografia para a pirrolizidinona 70

Tabela 2. Parâmetros geométricos (A, 9	
O1—C1	1.224 (2)
O2—C2	1.397 (3)
O3—C3	1.400 (2)
O4—C6	1.425 (2)
N1—C1	1.331 (3)
N1—C7	1.456 (2)
N1—C4	1.465 (2)
03—C3—C2—O2	-75.9 (2)
O4—C6—C5—C4	-90.2 (2)
C4—C3—C2—O2	161.8 (2)
O3—C3—C4—C5	91.4 (2)



190	180	170	160	150	140 E	130 Espectro	120 o de ¹³ 0	110 C RMN (100 f1 (ppm) (62,5 MHz	⁹⁰ , MeOE	⁸⁰)) da	70 pirroliz	60 zidinona	50 a 70 .) 4	40	30	20	10	(
19.4444.44 444 44444444444444444444444444	indrughteringe	Hallofon Hydraedd yn	*#**###??¥/\$WDb	hin ha han an a	ndininger fragenske for	h araiyu)N (Hidologi)	hlevi je d en pen havi	1 111 11111111111111111111111111111111	ndinandahalahalahandanninan	niqquinidi.niq	MANANA		llipein ein ennennyneinin		llwww.	1 111, 1941	nderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderforderford	An H (A A ya An M	Na ada lahina jai hijai k ijai kija 	Universite
	1												ł			SS LB GB PC	В		1	0 00 Hz 0 40
																F2 SI SF WD	- Pro	ocessi	ng para 32 62.8952	neters 768 390 MHz EM
																PL PL SF	12 13 02	2	18 18 50.1310	.00 dB .00 dB .05 MHz
																CP NU PC PL	DPRG2 C2 PD2 2		walt: 100 -6	216 1H 00 use 00 dB
																PL SF	1 01	- CHAN	0 62.9015: NEL f2 :	.00 dB 280 MHz
																== NU P1	C1	= CHAN	NEL f1 =	 3C .00 use
																D1 d1 DE TD	1 LTA 0		3.00000 0.03000 2.90000)00 sec)00 sec)10 sec 1
																RG DW DE TE			114 33.2 6 30	200 use 00 use 0.0 K
		70	0												l	SW FI AQ	H DRES		15060.2 0.459 1.0879	241 Hz 502 Hz 176 sec
		N														TD SO NS	LVENT		32 32	768 20D 71
L		H	OH							I	I	I	I	,		Da Ti IN PR PU	te_ me STRUM OBHD LPROG	5 mm	20090 19 spe QNP 1H	115 04 ect (13 130
	- 175 7									- 83.8	- 78.8	- 72.4	- 62.6	- 52.5		EX ₽R 80 1 F2	PNO OCNO - Aco	quisit	ion Para	1 1 ameters
																Cu NA	rrent ME	Data	Paramete abr15k:	ers 1C





EMAR (ESI) da pirrolizidinona 70.

5.3.17. (1*S*,2*R*,6*R*,7a*S*)-1,2,6-trihidroxitetrahidro-1*H*pirrolizin-3(2*H*)-ona, 71



Uma solução da pirrolizidinona **63** (0,59 mmol, 0,10 g,) em MeOH/CH₂Cl₂ (3:7, 15 mL) foi resfriada em banho de gelo seco com etanol (-72 °C). Uma corrente de oxigênio/ozônio foi borbulhada por essa solução, até não se observar o material de partida por CCDA (8-10 min). Então, NaBH₄ (5 equiv., 4,45 mmol, 0,112 g,) foi adicionado a essa solução, a -72 °C, e a mistura resultante foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 6 h. Em seguida, adicionou-se uma solução de HCI em MeOH até pH = 2-3 e, então, ajustou-se o pH novamente para 6-7 com Na₂CO₃ sólido. Filtrou-se a solução em Celite®, utilizando-se um funil de placa porosa nº 4, que foi lavado com MeOH e evaporou-se o solvente. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente CH₂Cl₂:MeOH 95:05, obtendo-se 0,08 g da pirrolizidinona **71**, na forma de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 83 %.^{65,66}

 $[\alpha]_{D}^{20} = + 3^{\circ} (c=1, MeOH).$

P.F.: 150-152°C.

IV (KBr, v_{max}): 3499, 3374, 2993, 2910, 1681, 1446, 1362, 1327, 1262, 1129, 1111, 1014 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, D₂O) δ 1,78 (ddd, *J* = 13,4, 5,0, 4,9 Hz, 1H, H-7B); 2,28 (dd, *J* = 13,4, 5,7 Hz, 1H, H-7A); 3,10 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, H-5A); 3,77 (dd, *J* = 12,9, 4,9 Hz, 1H, H-5B); 3,91 (m, 1H, H-7a); 3,99 (dd, *J*_{1,2} = 8,8, *J*_{1,7a} = 7,2 Hz, 1H, H-1); 4,60 (d, *J*_{1,2} = 8,8 Hz, 1H, H-2); 4,70 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, MeOD) δ 40,7; 52,1; 63,0; 73,2; 80,1; 83,3; 174,0. **EMAR** (ESI-TOF) m/z calc. para C₇H₁₁NO₄Na [M + H]⁺:174,0766. Obs.: 174,0754. Dados de cristalografia de raio X: Tabela 1 a 6.

C ₇ H ₁₁ NO ₄	<i>Z</i> = 2
$M_r = 173.17$	<i>F</i> (000) = 184
Monoclinic, P2 ₁	monoclinic
<i>a</i> = 4.6983 (3) Å	$D_{\rm x} = 1.545 {\rm ~Mg} {\rm ~m}^{-3}$
<i>b</i> = 14.5423 (10) Å	Cu <i>K</i> a radiation, I = 1.54178 Å
<i>c</i> = 5.5272 (4) Å	m = 1.09 mm ⁻¹
b = 99.664 (3)°	<i>T</i> = 100 K
$V = 372.28 (4) Å^3$	0.31 × 0.27 × 0.25 mm

Tabela 1. Dados do cristal.

Tabela 2. Dados de coleta.

Bruker diffractome	Kappa eter	Apex	II	Duo	1227 reflections with $I > 2s(I)$			
Radiation source: ImS Quazar MX					$R_{\rm int} = 0.026$			
graphite					$q_{max} = 66.8^\circ, q_{min} = 6.1^\circ$			
Absorption ?	cor	rection:	nun	nerical	$h = -5 \rightarrow 5$			
$T_{\min} = 0.1,$	$T_{\rm max} = 0.1$				<i>k</i> = -16→16			
3696 measured reflections				/= -6→6				
1228 independent reflections								

Tabela 3.	Dados	de	refinamento.
-----------	-------	----	--------------

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2s(F^2)] = 0.030$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.074$	$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0676P)^2 + 0.0923P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
<i>S</i> = 0.88	$(D/s)_{max} < 0.001$
1228 reflections	$D\rho_{max} = 0.28 \text{ e} \text{ Å}^{-3}$
112 parameters	$D\rho_{min} = -0.40 \text{ e} \text{ Å}^{-3}$
1 restraint	Absolute structure: Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881

0 constraints				Flack parameter: 0.18 (17)
Primary ato invariant direc	m site t methoo	location: ds	structure-	

Tabela	4.	Fractional	atomic	coordinates	and	isotropic	or	equivalent	isotropic
displace	eme	ent paramet	ers (Å ²)						

	X	У	Ζ	$U_{\rm iso}$ */ $U_{\rm eq}$
O1	0.2633 (2)	0.50970 (8)	0.1676 (2)	0.0169 (3)
H1	0.1808	0.5360	0.0395	0.025*
O2	0.6970 (2)	0.08825 (7)	0.36165 (19)	0.0164 (3)
H2	0.7221	0.0641	0.5017	0.025*
O3	0.9071 (2)	0.25388 (8)	0.62981 (19)	0.0195 (3)
O4	0.1531 (2)	0.14874 (7)	0.0015 (2)	0.0169 (3)
H4	0.0719	0.1738	-0.1289	0.025*
N1	0.5578 (3)	0.32534 (9)	0.3573 (2)	0.0129 (3)
C1	0.5078 (3)	0.45867 (11)	0.1143 (3)	0.0138 (3)
H1A	0.6384	0.4987	0.0347	0.017*
C2	0.6664 (3)	0.41935 (11)	0.3577 (3)	0.0145 (3)
H2A	0.8781	0.4201	0.3632	0.017*
H2B	0.6192	0.4545	0.4992	0.017*
C3	0.6890 (3)	0.25208 (11)	0.4697 (3)	0.0143 (3)
C4	0.5216 (3)	0.16692 (11)	0.3609 (3)	0.0136 (4)
H4A	0.3599	0.1538	0.4527	0.016*
C5	0.3995 (3)	0.19984 (12)	0.1019 (3)	0.0133 (3)
H5	0.5501	0.1932	-0.0050	0.016*
C6	0.3420 (3)	0.30281 (10)	0.1400 (3)	0.0126 (3)
H6	0.1420	0.3123	0.1750	0.015*
C7	0.4127 (3)	0.37401 (10)	-0.0436 (3)	0.0144 (3)
H7A	0.2407	0.3879	-0.1680	0.017*
H7B	0.5699	0.3521	-0.1279	0.017*

Tabela 5.	Atomic displacement parameter	s (Ų)

	U^{11}	U ²²	U^{33}	<i>U</i> ¹²	<i>U</i> ¹³	U^{23}
01	0.0221 (5)	0.0113 (6)	0.0154 (5)	0.0040 (4)	-0.0018 (4)	0.0005 (4)
O2	0.0240 (5)	0.0098 (6)	0.0144 (5)	0.0042 (5)	0.0002 (4)	0.0026 (5)
O3	0.0232 (6)	0.0171 (6)	0.0150 (5)	0.0000 (5)	-0.0064 (4)	0.0015 (5)
O4	0.0212 (5)	0.0118 (6)	0.0143 (5)	-0.0015 (4)	-0.0065 (4)	0.0015 (4)
N1	0.0193 (6)	0.0101 (6)	0.0078 (6)	0.0004 (5)	-0.0020 (5)	-0.0003 (5)

C7	0.0153 (7) 0.0214 (8)	0.0114 (8) 0.0108 (8)	0.0101 (7) 0.0098 (7)	0.0009 (6) 0.0000 (6)	-0.0006 (6) -0.0006 (6)	0.0004 (6) 0.0013 (6)
	0.0153 (7)	0.0114 (8)	0.0101 (7)	0.0009 (6)	-0.0006 (6)	0.0004 (6)
C6	()	- ()	ere : .e (.)	0.0001 (0)	0.0000 (0)	0.0020 (0)
C5	0.0151 (7)	0.0121 (7)	0.0115 (7)	0 0002 (6)	-0.0008(6)	0 0020 (6)
C4	0.0178 (7)	0.0111 (7)	0.0114 (8)	0.0019 (6)	0.0008 (6)	0.0016 (5)
C3	0.0198 (7)	0.0140 (8)	0.0088 (7)	-0.0002 (6)	0.0020 (6)	-0.0004 (7)
C2	0.0174 (7)	0.0116 (8)	0.0132 (7)	-0.0011 (6)	-0.0010 (6)	-0.0009 (6)
C1	0.0189 (8)	0.0092 (8)	0.0126 (7)	0.0001 (6)	0.0007 (6)	0.0007 (5)

Tabela 6. Parâmetros geométricos (Å, º)

O1—C1	1.439 (2)	C1—H1A	1.0000
O1—H1	0.8400	C2—H2A	0.9900
O2—C4	1.410 (2)	C2—H2B	0.9900
O2—H2	0.8400	C3—C4	1.535 (2)
O3—C3	1.2368 (19)	C4—C5	1.527 (2)
O4—C5	1.409 (2)	C4—H4A	1.0000
O4—H4	0.8400	C5—C6	1.542 (2)
N1—C3	1.331 (2)	C5—H5	1.0000
N1—C2	1.459 (2)	C6—C7	1.525 (2)
N1—C6	1.4729 (18)	C6—H6	1.0000
C1—C7	1.532 (2)	C7—H7A	0.9900
C1—C2	1.535 (2)	С7—Н7В	0.9900
C1—O1—H1	109.5	C5—C4—C3	101.62 (12)
C4—O2—H2	109.5	O2—C4—H4A	109.7
C5—O4—H4	109.5	C5—C4—H4A	109.7
C3—N1—C2	127.93 (12)	C3—C4—H4A	109.7
C3—N1—C6	113.83 (12)	O4—C5—C4	111.00 (13)
C2-N1-C6	113.72 (12)	O4—C5—C6	114.48 (13)
O1—C1—C7	111.37 (12)	C4—C5—C6	102.91 (13)
O1—C1—C2	107.42 (12)	O4—C5—H5	109.4
C7—C1—C2	104.61 (12)	C4—C5—H5	109.4
O1—C1—H1A	111.1	C6—C5—H5	109.4
C7—C1—H1A	111.1	N1—C6—C7	101.22 (12)
C2-C1-H1A	111.1	N1—C6—C5	102.40 (12)
N1-C2-C1	103.28 (12)	C7—C6—C5	120.39 (13)
N1—C2—H2A	111.1	N1—C6—H6	110.6
C1—C2—H2A	111.1	C7—C6—H6	110.6
N1—C2—H2B	111.1	C5—C6—H6	110.6

C1—C2—H2B	111.1	C6—C7—C1	104.00 (12)
H2A—C2—H2B	109.1	C6—C7—H7A	111.0
O3—C3—N1	125.46 (15)	C1—C7—H7A	111.0
O3—C3—C4	127.30 (14)	C6—C7—H7B	111.0
N1—C3—C4	107.24 (11)	C1—C7—H7B	111.0
O2—C4—C5	112.61 (14)	H7A—C7—H7B	109.0
O2—C4—C3	113.14 (12)		













5.3.18. (1*R*,2*R*,6*R*,7a*R*)-hexahidro-1*H*-pirrolizina-1,2,6triol, 72



A uma solução da pirrolizidinona **70** (0,49 mmol, 0,08 g) em THF seco (5 mL) foi adicionada uma solução de AlH₃ (1 mol/L, 10 equiv., 4,9 mmol, 4,9 mL), preparada a partir de uma mistura de LiAlH₄ (9 mmol) com AlCl₃ (1 mmol) em THF seco. Após a adição de AlH₃, a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida, adicionou-se uma solução saturada de Na₂SO₄, filtrou-se em Celite®, utilizando-se funil de placa porosa nº 4 e evaporou-se o solvente. O resíduo foi dissolvido em H₂O e adicionado a uma coluna contendo resina de troca iônica Dowex[®] (50WX8, 200-400 mesh), pré-lavada com H₂O deionizada. Inicialmente a coluna foi eluida com H₂O deionizada, seguido de uma solução de NH₄Cl (30 %), obtendo-se 0,06 g da pirrolizidina **72**, na forma de um óleo incolor, em um rendimento de 80 %.⁷¹

 $[\alpha]_D^{20} = +10^{\circ} (c=0.82, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3349, 2931, 1650, 1607, 1568, 1443, 1401, 1119 cm⁻¹.

¹**H RMN** (500 MHz, D₂O) δ 2,01 (m, 1H, H-7A); 2,33 (ddd, *J* = 13,8, 8,6, 5,6 Hz, 1H, H-7B); 2,95 (ddd, *J* = 11,6, 4,8, 0,9 Hz, 1H, H-5B); 3,02 (dd, *J* = 10,9, 7,5 Hz, 1H, H-3A); 3,26 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H, H-5A); 3,48 (dd, *J* = 10,9, 5,1 Hz, 1H, H-3B); 3,53 (m, *J* = 8,3, 6,1 Hz, 1H, H-7a); 4,16 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H-1); 4,19 (ddd, *J* = 7,5, 6,1, 5,1 Hz, 1H, H-2); 4,49 (m, 5,1, 5,0, 4,8, 1H, H-6).

¹³C RMN (125 MHz, D₂O/CCl₄) δ 36,6; 56,6; 60,4; 67,5;71,8; 75,9; 80,3.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₇H₁₄NO₃ [M + H]⁺: 160,0974. Obs.: 160,0935.



jun15krlH	
Kristerson R64G cdcl3/bbsw	jun15krlH

jun03krlC1 96.7 Kristerson "R64P" D2O/BBSW jun03krlC1 Parameter Value 1 Data File Name G:/ Espectros 102010/ R64/ jun03krlC1.fid/ fid 2 Title jun03krlC1 3 Comment Kristerson "R64P" D2O/ BBSW jun03krlC1 4 Origin Varian 5 Owner



39.6 37.3

17



\[
\begin{bmatrix}
& 81.0 \\
& 76.6 \\
& 72.5 \\
& 68.2 \\
& 68.2 \\
& 68.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58.2 \\
& 58

61.1 58.3





5.3.19. (1*S*,6*R*,7a*R*,*E*)-2-benzilideno-1,6dihidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona, 78



A uma solução da pirrolizidinona **62** (0,77 mmol, 0,13 g) em DMF (3 mL), foram adicionados iodobenzeno (1,2 equiv., 0,92 mmol, 0,1 mL), trietilamina (2,8 equiv., 2,16 mmol, 0,3 mL), paladaciclo de Nájera I (0,5 mol%, 0,004 mmol, 0,003 g). A solução formada é agitada a 110-120 °C e a reação é acompanhada por CCDA. Após 5 horas de reação, evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente CH_2Cl_2 :MeOH (0:100 a 97:03), obtendo-se 0,14 g da pirrolizidinona **78**, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 76 %.^{75,79}

 $[\alpha]_{D}^{20} = +40^{\circ}(c=1, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3427, 3195, 2940, 2855, 1668, 1634, 1493, 1424, 1268, 1156, 1067 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, CD₃CN) δ 1,30 (m, J = 13,8, 9,1, 5,4 Hz, 1H, H-7A); 2,38 (m, J = 13,8, 6,5, 6,8 Hz, 1H, H-7B); 3,27 (dd, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H, H-5B); 3,56 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H, H-5A); 3,69 (ddd, J = 9,1, 7,4, 1,8 Hz, 1H, H-7a); 4,47 (qd, J = 6,1, 3,3 Hz, 1H, H-6); 4,91 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, H-1); 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H-8); 7,41 (m, 3H, Ph); 7,79 (m, 2H, Ph).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 38,1; 52,1; 68,2; 70,1; 72,0; 129,2; 130,3; 131,3; 134,1; 134,2; 137,1; 172,1.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₁₆NO₃ [M + H]⁺: 246,1130. Obs.: 246,1168.








5.3.20.

hidroxibenzilideno)tetrahidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona,

81



A uma solução da pirrolizidinona **62** (1,48 mmol, 0,25 g) em DMF (3 mL), foram adicionados 4-iodofenol (1,2 equiv., 2,22 mmol, 0,49 g), trietilamina (5,0 equiv., 7,39 mmol, 1,0 mL), Cy₂NMe (0,75 equiv., 1,11 mmol, 0,24 mL), paladaciclo de Nájera I (0,5 mol%, 0,007 mmol, 0,006 g). A solução formada é agitada a 110-120 \mathbb{C} e a reação é acompanhada por CCDA. Após 8 horas de reação, evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente CH₂Cl₂:MeOH (0:100 a 97:03), obtendo-se 0,20 g da pirrolizidinona **81**, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 51 %.^{75,79}

 $[\alpha]_{D}^{20} = + 32^{\circ}(c=1, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3333, 2941, 1668, 1633, 1603, 1515, 1432, 1413, 1274, 1175, 1066 cm⁻¹.

¹**H RMN** (250 MHz, D₂O) δ 1,36 (m, *J* = 13,3, 9,3, 5,7 Hz, 1H, H-7A); 2,50 (dt, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H, H-7B); 3,39 (dd, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H, H-5B); 3,55 (dd, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H, H-5A); 3,78 (t, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H, H-7a); 4,60 (qd, *J* = 6,0, 3,4 Hz 1H, H-6); 5,07 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-1); 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar); 7,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-8); 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) 39,9; 53,5; 68,8; 70,7; 73,0; 116,4; 127,4; 132,5; 133,8; 136,3; 159,6; 172,4.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₁₆NO₄ [M + H]⁺: 262,1079. Obs.: 262,1122.









5.3.21.

(1*S*,6*R*,7a*R*,*Z*)-1,6-dihidroxi-2-(4-

nitrobenzilideno)tetrahidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona, 82



A uma solução da pirrolizidinona **62** (0,30 mmol, 0,05 g) em DMF (3 mL), foram adicionados 4-NO₂-iodobenzeno (1,5 equiv., 0,44 mmol, 0,11 g), trietilamina (5,0 equiv., 1,48 mmol, 0,2 mL), Cy₂NMe (0,75 equiv., 0,22 mmol, 0,04 mL), paladaciclo de Nájera I (0,5 mol%, 0,002 mmol, 0,001 g). A solução formada foi agitada a 110-120 °C e a reação foi acompanhada por CCDA. Após 8 horas de reação, evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente CH₂Cl₂:MeOH (0:100 a 95:05), obtendo-se 0,07 g da pirrolizidinona **82**, na forma de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 83 %.^{75,79}

 $[\alpha]_{D}^{20} = +28^{\circ}(c=2, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3308, 2974, 2924, 2864, 1699, 1671, 1644, 1596, 1523, 1513, 1435, 1381, 1346, 1314, 1264, 1244, 1220, 1202, 1133, 1104, 1075, 1055 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 1,49 (ddd, *J* = 13,2, 8,3, 5,1 Hz, 1H, H-7A); 2,49 (ddd, *J* = 13,3, 7,4, 6,2 Hz, 1H, H-7B); 3,38 (dd, *J* = 12,4, 5,8 Hz, 1H, H-5B); 3,68 (dd, *J* = 12,4, 3,0 Hz, 1H, H-5A); 3,80 (td, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H, H-7a); 4,56 (qd, *J* = 5,8, 3,3 Hz 1H, H-6); 5,01 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-1); 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H-8); 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar); 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, CD₃CN-CD₃OD) 39,2; 53,3; 68,4; 71,5; 72,5; 124,3; 132,4; 133,2; 140,5; 141,8; 148,6; 170,9.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₁₅N₂O₅ [M + H]⁺: 291,0981. Obs.: 291,0989.



Espectro de ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) da *p*-nitro-benzilideno-pirrolizidinona 82.





Espectro de IV (filme) da p-nitro-benzilideno-pirrolizidinona 82.



5.3.22. Preparação das pirrolizidinonas 79 e 83:

Em um reator Parr[®] de hidrogenação, adicionou-se a pirrolizidinona **78** (0,24 mmol, 0,06 g) dissolvida em 5 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se Pd/C a 10 % (20 mol%, 0,012 g). A reação foi agitada a temperatura ambiente, a 200 psi de hidrogênio. Após 25 h, a suspensão foi filtrada em Celite® e evaporou-se o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente CH_2CI_2 :MeOH (0:100 a 97:03), obtendo-se 0,06 g do produto, na forma de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 97 %.

5.3.23. (1*S*,2*S*,6*R*,7a*R*)-2-benzil-1,6-dihidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona, 79



 $[\alpha]_D^{20} = +51^{\circ}(c=1, MeOH).$

P. F.: 135-136°C.

IV (KBr, v_{max}): 3404, 3232, 2987, 2936, 2897, 2871, 1670, 1447, 1416, 1375, 1300, 1263, 1222,1175, 1121 cm⁻¹.

¹**H RMN** (500 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (dddd, J = 13,4, 5,3, 4,0, 1,0 Hz, 1H, H-7A); 2,25 (ddd, J = 13,4, 8,0, 5,4 Hz, 1H, H-7B); 2,93 (m, 2H, H-8, H-2); 3,02 (m, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H, H-8); 3,08 (ddd, J = 12,0, 4,9, 1,3 Hz, 1H, H-5B); 3,52 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H, H-5A); 3,64 (m, $J_{1,7a} = 7,0, J = 8,0, 5,3$ Hz, 1H, H-7a); 3,88 (dd, $J_{1,2} = 9,4, J_{1,7a} = 7,0$ Hz, 1H, H-1); 4,41 (m, J = 5,1, 4,0, 3,0 Hz, 1H, H-6); 7,15 (m, 1H, H-Ar); 7,23 (m, 2H, H-Ar); 7,29 (m, 2H, H-Ar).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 34,4; 38,6; 52,3; 54,0; 65,6; 72,4; 80,6; 126,5; 128,7; 130,3; 141,0; 175,6.

EMAR (ESI-TOF) m/z calc. para C₁₄H₁₈NO₃ [M + H]⁺: 248,1287. Obs.: 248,1286. Dados de cristalografia de raio X: Tabela 1 a 6.

C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	$D_{\rm x} = 1.286 {\rm Mg m}^{-3}$
$M_r = 245.27$	Cu <i>K</i> a radiation, I = 1.54178 Å
Orthorhombic, P212121	Cell parameters from 14155 reflections
<i>a</i> = 6.6241 (3) Å	q = 0–69.5°
<i>b</i> = 13.6873 (6) Å	$m = 0.74 mm^{-1}$
<i>c</i> = 13.9726 (6) Å	<i>T</i> = 100 K
$V = 1266.84 (10) \text{ Å}^3$	Rectangular, colorless
<i>Z</i> = 4	0.17 × 0.15 × 0.12 mm
<i>F</i> (000) = 520	

Tabela 1. Dados do cristal.

Tabela 2. Dados de coleta.

Bruker diffractome	Kappa eter	Apex	II	Duo	2290 reflections with $l > 2s(l)$				
Radiation source: ImS Quazar MX					$R_{\rm int} = 0.026$				
graphite					$q_{max} = 69.5^{\circ}, q_{min} = 4.5^{\circ}$				
image refresh scans					$h = -7 \rightarrow 7$				
Absorption ?	C	orrection:	num	ierical	<i>k</i> = -15-	→16			
$T_{\min} = 1.000, \ T_{\max} = 1.000$					/= -16—	→16			
26924 measured reflections				2295 reflectio	standard ons	reflections	every	9	
2295 independent reflections					intensity	y decay: 0.0) (1)		

Tabela	3.	Dados de	e refinamento.
rabola	۰.	Duddo ut	

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map			
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites			
$R[F^2 > 2s(F^2)] = 0.034$	H-atom parameters constrained			
$wR(F^2) = 0.102$	$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0877P)^2 + 0.2701P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$			
<i>S</i> = 0.95	$(D/s)_{max} < 0.001$			
2295 reflections	$D\rho_{max} = 0.40 \text{ e} \text{ Å}^{-3}$			
163 parameters	$D\rho_{min} = -0.24 \text{ e} \text{ Å}^{-3}$			
0 restraints	Absolute structure: Flack H D (1983), Acta			

					Cryst. A39, 876-881
Primary	atom	site	location:	structure-	Flack parameter: 0.00 (19)
invariant	airect m	ietnoo	IS		

Tabela 4. Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (Å²).

	X	У	Ζ	$U_{\rm iso}^*/U_{\rm eq}$
01	0.38270 (17)	0.66659 (7)	0.06909 (7)	0.0251 (3)
O2	-0.07015 (16)	0.91600 (8)	0.27613 (8)	0.0259 (3)
O3	0.61202 (16)	1.03139 (7)	0.28365 (8)	0.0235 (3)
N1	0.21498 (19)	0.88137 (9)	0.19170 (9)	0.0200 (3)
C1	0.3667 (2)	0.76743 (10)	0.09189 (10)	0.0210 (3)
H1	0.3794	0.8047	0.0307	0.025*
C2	0.5248 (2)	0.80861 (10)	0.16175 (10)	0.0212 (3)
H2A	0.5399	0.7666	0.2190	0.025*
H2B	0.6579	0.8169	0.1305	0.025*
C3	0.4295 (2)	0.90711 (10)	0.18689 (10)	0.0189 (3)
H3	0.4527	0.9547	0.1337	0.023*
C4	0.4600 (2)	0.95817 (10)	0.28447 (10)	0.0191 (3)
H4	0.4909	0.9085	0.3349	0.023*
C5	0.2526 (2)	1.00350 (11)	0.30306 (10)	0.0193 (3)
H5	0.2444	1.0649	0.2645	0.023*
C6	0.1999 (2)	1.03011 (11)	0.40718 (10)	0.0233 (3)
H6A	0.2758	1.0897	0.4250	0.028*
H6B	0.0543	1.0461	0.4105	0.028*
C7	0.2450 (3)	0.95129 (11)	0.48011 (10)	0.0250 (3)
C8	0.1030 (3)	0.87964 (12)	0.50126 (12)	0.0334 (4)
H8	-0.0236	0.8801	0.4694	0.040*
C9	0.1438 (4)	0.80747 (13)	0.56832 (12)	0.0421 (5)
H9	0.0449	0.7594	0.5826	0.051*
C10	0.3293 (4)	0.80557 (13)	0.61449 (12)	0.0421 (5)
H10	0.3578	0.7557	0.6598	0.050*
C11	0.1097 (2)	0.92973 (10)	0.25737 (10)	0.0207 (3)
C12	0.4304 (3)	0.94911 (12)	0.52721 (11)	0.0286 (4)
H12	0.5289	0.9976	0.5134	0.034*
C13	0.4734 (3)	0.87652 (13)	0.59456 (12)	0.0368 (4)
H13	0.6001	0.8757	0.6264	0.044*
C14	0.1616 (2)	0.79476 (11)	0.13676 (11)	0.0233 (3)
H14A	0.0597	0.8098	0.0871	0.028*

H14B	0.1102	0.7420	0.1786	0.028*

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
01	0.0342 (6)	0.0160 (5)	0.0249 (5)	0.0041 (4)	0.0007 (5)	-0.0028 (4)
O2	0.0170 (5)	0.0250 (5)	0.0357 (6)	0.0009 (4)	0.0018 (4)	-0.0017 (5)
O3	0.0175 (5)	0.0204 (5)	0.0326 (5)	-0.0023 (4)	0.0018 (4)	-0.0048 (4)
N1	0.0174 (6)	0.0200 (6)	0.0226 (6)	0.0018 (5)	-0.0013 (5)	-0.0003 (5)
C1	0.0271 (8)	0.0161 (7)	0.0198 (7)	0.0033 (6)	-0.0007 (6)	-0.0004 (5)
C2	0.0206 (7)	0.0206 (7)	0.0224 (7)	0.0037 (5)	0.0019 (6)	-0.0001 (5)
C3	0.0170 (7)	0.0190 (6)	0.0208 (7)	0.0017 (5)	0.0011 (5)	0.0018 (5)
C4	0.0184 (7)	0.0160 (6)	0.0229 (7)	0.0008 (5)	0.0016 (5)	-0.0010 (5)
C5	0.0185 (7)	0.0155 (6)	0.0238 (7)	0.0023 (5)	0.0023 (5)	0.0012 (5)
C6	0.0226 (7)	0.0192 (7)	0.0279 (7)	-0.0004 (6)	0.0058 (6)	-0.0057 (6)
C7	0.0343 (8)	0.0199 (7)	0.0209 (7)	0.0009 (6)	0.0087 (6)	-0.0060 (5)
C8	0.0475 (10)	0.0294 (8)	0.0234 (8)	-0.0087 (8)	0.0077 (7)	-0.0078 (6)
C9	0.0742 (15)	0.0273 (8)	0.0249 (8)	-0.0156 (9)	0.0118 (9)	-0.0037 (7)
C10	0.0800 (15)	0.0232 (8)	0.0229 (8)	0.0047 (9)	0.0099 (9)	-0.0008 (6)
C11	0.0206 (7)	0.0179 (6)	0.0237 (7)	0.0038 (5)	-0.0006 (6)	0.0022 (5)
C12	0.0350 (9)	0.0247 (7)	0.0262 (7)	0.0027 (6)	0.0059 (6)	-0.0015 (6)
C13	0.0517 (11)	0.0346 (9)	0.0242 (8)	0.0116 (8)	0.0042 (8)	-0.0026 (7)
C14	0.0226 (7)	0.0232 (8)	0.0242 (7)	0.0019 (6)	-0.0027 (6)	-0.0034 (6)

Tabela 5. Atomic displacement parameters (Å²).

Tabela 6. Parâmetros geométricos (Å, º).

O1—C1	1.4204 (17)	C5—H5	1.0000
O2—C11	1.2340 (19)	C6—C7	1.514 (2)
O3—C4	1.4209 (17)	C6—H6A	0.9900
N1-C11	1.329 (2)	C6—H6B	0.9900
N1—C14	1.4559 (19)	C7—C8	1.390 (2)
N1—C3	1.4653 (18)	C7—C12	1.394 (2)
C1—C2	1.539 (2)	C8—C9	1.388 (3)
C1—C14	1.542 (2)	C8—H8	0.9500
C1—H1	1.0000	C9—C10	1.388 (3)
C2—C3	1.5297 (19)	C9—H9	0.9500
C2—H2A	0.9900	C10—C13	1.390 (3)
C2—H2B	0.9900	C10—H10	0.9500
C3—C4	1.5454 (19)	C12—C13	1.398 (2)
C3—H3	1.0000	C12—H12	0.9500

C4—C5	- 1.530 (2)	C13—H13	0.9500
C4—H4	1.0000	C14—H14A	0.9900
C5—C11	1.524 (2)	C14—H14B	0.9900
C5—C6	1.5398 (19)		
C11-N1-C14	129.95 (13)	C7—C6—C5	115.01 (12)
C11—N1—C3	114.88 (12)	C7—C6—H6A	108.5
C14—N1—C3	114.01 (12)	C5—C6—H6A	108.5
O1—C1—C2	116.56 (12)	С7—С6—Н6В	108.5
O1-C1-C14	113.13 (12)	С5—С6—Н6В	108.5
C2-C1-C14	104.65 (11)	H6A—C6—H6B	107.5
O1—C1—H1	107.3	C8—C7—C12	118.72 (16)
C2-C1-H1	107.3	C8—C7—C6	120.81 (16)
C14—C1—H1	107.3	C12—C7—C6	120.46 (14)
C3—C2—C1	100.80 (11)	C9—C8—C7	120.91 (19)
C3—C2—H2A	111.6	С9—С8—Н8	119.5
C1—C2—H2A	111.6	С7—С8—Н8	119.5
C3—C2—H2B	111.6	C10—C9—C8	119.97 (18)
C1-C2-H2B	111.6	С10—С9—Н9	120.0
H2A—C2—H2B	109.4	С8—С9—Н9	120.0
N1-C3-C2	101.48 (11)	C9—C10—C13	120.12 (17)
N1-C3-C4	101.25 (11)	C9—C10—H10	119.9
C2—C3—C4	123.18 (12)	C13—C10—H10	119.9
N1—C3—H3	109.9	O2-C11-N1	125.27 (14)
C2—C3—H3	109.9	O2—C11—C5	127.69 (13)
C4—C3—H3	109.9	N1—C11—C5	107.05 (13)
O3—C4—C5	110.61 (10)	C7—C12—C13	120.84 (16)
O3—C4—C3	113.86 (11)	C7—C12—H12	119.6
C5—C4—C3	102.46 (11)	C13—C12—H12	119.6
O3—C4—H4	109.9	C10—C13—C12	119.44 (19)
C5—C4—H4	109.9	C10—C13—H13	120.3
C3—C4—H4	109.9	C12—C13—H13	120.3
C11—C5—C4	102.59 (11)	N1—C14—C1	101.43 (12)
C11—C5—C6	114.32 (12)	N1—C14—H14A	111.5
C4—C5—C6	117.37 (12)	C1—C14—H14A	111.5
C11—C5—H5	107.3	N1—C14—H14B	111.5
C4—C5—H5	107.3	C1—C14—H14B	111.5
C6—C5—H5	107.3	H14A—C14—H14B	109.3









5.3.24. (1*S*,2*S*,6*R*,7a*R*)-1,6-dihidroxi-2-(4-

hidroxibenzil)tetrahidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona, 83



O mesmo procedimento experimental descrito previamente foi utilizado para obter a pirrolizidinona **83** (0,059 g), um óleo incolor, em um rendimento de 95 %. Tempo reacional: 48 h.

 $[\alpha]_{D}^{20} = 185^{\circ}(c=1, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3351, 3031, 2923, 1669, 1515, 1443, 1366, 1237, 1100 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1,44 (m, 1H, H-7A); 2,22 (ddd, *J* = 13,3, 7,0, 5,6 Hz, 1H, H-7B); 2,73 (td, *J* = 31,8, 7,3, 3,6 Hz, 1H, H-8); 2,84 (m, *J* = 31,8, 13,3, 8,0 Hz, H-8, *J* = 8,6, 7,0, 4,4 Hz, H-2, 2H); 3,06 (m, *J* = 12,1, 5,2 Hz, 1H, H-5B); 3,36 (dd, *J* = 12,1, 3,1 Hz, 1H, H-5A); 3,60 (q, *J*_{1,7a=7a,7A=7a,7B} = 7,0, Hz, 1H, H-7a); 3,84 (dd, *J*_{1,2} = 8,9, *J*_{1,7a} = 7,0 Hz, 1H, H-1); 4,40 (m, *J* = 5,1, 9,0 Hz, 1H, H-6); 6,65 (m, *J* = 5,5 Hz, 2H, Ph); 7,03 (m, *J* = 5,5 Hz, 2H, Ph).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 32,5; 37,6; 50,8; 53,8; 65,0; 72,0; 78,7; 115,5; 130,5; 131,0; 155,1; 175,9.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₁₈NO₄ [M + H]⁺: 264,1236. Obs.: 264,1318.







Espectro de IV (filme) da hidroxi-benzil-pirrolizidinona 83.



5.3.25. Procedimento geral para a preparação das pirrolizidinas 84, 85, 86, 87:

A uma solução da pirrolizidinona **79** (0,25 mmol, 0,06 g) em THF seco (5 mL) foi adicionado uma solução de AlH₃ em THF (1 M, 10 equiv., 2,5 mmol, 2,3 mL). A solução de AlH₃ foi preparada como segue: *uma solução de LiAlH₄ (2,4 M, 2,5 mL, THF) foi adicionada, a 0°C, a uma solução de AlCl₃ (2 mmol, 0,27 g) em THF (5 mL). A solução resultante foi mantida sob agitação por 40 min. Após a adição da AlH₃, o meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 30 min – 60 min. Em seguida, adicionou-se uma solução saturada de Na₂SO₄, filtrou-se em Celite®, utilizando funil de placa porosa nº 4 e evaporou-se o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra com sistema de eluição CH₂Cl₂:MeOH 9,0:1,0, para 84 e 85, e CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(30 %) 7,8:2,0:0,2, para 86 e 87, obtendo-se, como óleos incolores, as pirrolizidinas 85 em 80 %, 84 em 53 %, 87 em 48 % e 86 em 21 % de rendimento.⁷¹*

5.3.26. (1*S*,2*R*,6*R*,7a*R*)-2-benzilhexahidro-1*H*-pirrolizina-1,6-diol, 85



 $[\alpha]_D^{20} = -197^{\circ}(c=1, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3325, 2926, 2899, 1447, 1383, 1296, 1114, 1073 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, D₂O) δ 1,82 (dt, *J* = 13,6, 4,3 Hz, 1H, H-7A); 2,16 (ddd, *J* = 13,6, 8,3, 5,4 Hz, 1H, H-7B); 2,31 (m, 1H, H-2); 2,59 (m, *J* = 14,0, 9,8 Hz (H-8), *J* =

11,8, 4,0 Hz (H-5B), J = 11,0 Hz (H-3), 3H); 2,92 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H, H-5A); 3,03 (m, J = 14,0, 4,1 Hz (H-8), J = 11,0 Hz (H-3), 2H); 3,24 (td, $J_{1,7a} = 7,7, 4,8$ Hz, 1H, H-7a); 3,88 (dd, $J_{1,2} = 9,5, J_{1,7a} = 7,7$ Hz, 1H, H-1); 4,39 (quin, J = 4,5 Hz, 1H, H-6); 7,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H, Ph); 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H, Ph).

¹³**C RMN** (100 MHz, D₂O) δ 35,7; 37,1; 48,6; 58,0; 60,3; 68,6; 73,1; 80,8; 126,3; 128,6; 128,9; 140,2.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₂₀NO₂ [M + H]⁺: 234,1494. Obs.: 234,1491.









5.3.27. (1*S*,2*R*,6*R*,7a*R*)-2-(4-hidroxibenzil)hexahidro-1*H*-pirrolizina-1,6-diol, 87



 $[\alpha]_{D}^{20} = -62^{\circ}(c=1, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3333, 2927, 2594, 1613, 1596, 1514, 1444, 1365, 1247, 1117, 1088 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, D₂O) δ 1,99 (d, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H, H-7A); 2,22 (ddd, J = 13,9, 8,9, 5,0 Hz, 1H, H-7B); 2,33 (m, 1H, H-2); 2,53 (dd, J = 13,9, 8,8 Hz, 1H, H-8); 2,84 (dd, J = 12,1, 11,0 Hz, 1H, H-3); 2,91 (m, J = 13,9, 4,0 Hz (H-8), J = 12,4, 3,8 Hz (H-5A), 2H); 3,16 (dd, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H, H-5B); 3,38 (dd, J = 10,6, 6,9 Hz, 1H, H-3); 3,60 (td, J = 8,5, 3,4 Hz, 1H, H-7a); 3,98 (dd, $J_{1,2} = 9,6, J_{1,7a} = 8,0$ Hz, 1H, H-1); 4,49 (m, 1H, H-6); 6,78 (m, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar).

¹³**C RMN** (100 MHz, D₂O) δ 33,8; 36,5; 47,8; 58,3; 60,3; 69,9; 72,4; 79,4; 115,8; 130,1; 130,3; 155,2.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₂₀NO₃ [M + H]⁺: 250,1443. Obs.: 250,1461.







Espectro de IV (filme) da benzil-pirrolizidina 87.



5.3.28. (1*S*,6*R*,7a*R*,*Z*)-2-benzilidenohexahidro-1*H*-pirrolizina-1,6-diol, 84



 $[\alpha]_{D}^{20} = -73^{\circ}(c=1, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3406, 2925, 2855, 1646, 1495, 1448 1108, 1019 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1,58 (m, J = 13,9, 8,4, 6,0 Hz, 1H, H-7A); 2,55 (m, J = 13,9, 8,4, 6,5 Hz, 1H, H-7B); 3,02 (dd, J = 11,9, 5,2 Hz, 1H, H-5B); 3,71 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H, H-5A); 4,03 (d, J = 15,3 Hz, 1H, H-3B); 4,22 (t, $J_{7a,7A=7a,7B} = 8,4$ Hz, 1H, H-7a); 4,50 (quin, J = 5,8 Hz, 1H, H-6); 4,57 (d, J = 15,3 Hz, 1H, H-3A); 4,70 (s, 1H, H-1); 6,79 (s, 1H, H-8); 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ph); 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H, Ph); 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H, Ph).

¹³**C RMN** (62,5 MHz, (CD₃)₂CO) δ 39,2; 60,0; 61,6; 71,6; 74,1; 75,8; 127,0; 127,7; 129,0; 129,6; 137,8; 142,8.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₁₈NO₂ [M + H]⁺: 232,1338. Obs.: 232,1380.


set17KRLC/1 R143P acetona/ 250 MHz set17KRLC Current Data Parameters NAME set17KRLC EXPNO 1 PROCNO 1	— 142.8	— 137.8	∠ 129.6 ∠ 129.0 ` 127.7		~ 75.8 ~ 74.1 ~ 71.6	√ 61.6√ 60.0	— 39.2			
F2 - Acquisition Parameters Date_ 20100917 Time 17.38 INSTRUM spect PROBHD 5 mm QNP 1H/13 PULPROG Z9g30 TD 16384 SOLVENT Acetone NS 1558 DS 0 SWH 15060.241 FIDRES 0.919204 AQ 0.5439988 RG 1290.2 DW 33.200 usec DE 6.00 usec TE 298.2 K D1 2.0000000 sec D11 0.0300000 sec DELTA 1.89999998 sec TD0 1 1										
CHANNEL f1 NUC1 13C P1 10.00 usec PL1 0.00 dB SF01 62.9015280 MHz										
CHANNEL f2 f2 CPDPRG2 waltz16 NUC2 1H PCPD2 100.00 usec PL2 -6.00 dB PL12 18.00 dB SF02 250.1310005 MHz										
F2 - Processing parameters SI 32768 SF 62.8952390 MHz WDW EM SSB 0 LB 1.00 Hz GB 0 PC 1.40		No.go Trayage		ଽઌૺઌઌઌૺઌ૱ૡ૿ૡ૱ૡૢૡૻઌૡૡઌૢઌૻઌૡઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌઌ	ngeren affekter regioner frederik fan de feren	ا 	l Harrine Joseph College States States	North Providence of	eyqeverrese, yezhean	Mannanan
180 170 160 150	1 Esp	40 Dectr	130 ro de ¹³ C R	120 110 100 90 f1 (ppm) MN [(62.5 MHz, (CD ₃) ₂ CC)] da benzilideno-i	60 5 pirrolizidina 8 4	4 0	30	20	10





5.3.29.

(1S,6R,7aR,E)-2-(4-

hidroxibenzilideno)hexahidro-1H-pirrolizina-1,6-diol, 86



 $[\alpha]_{D}^{20} = -48^{\circ}(c=0,7, MeOH).$

IV (Filme, v_{max}): 3431, 2923, 2852, 1628, 1603, 1509, 1416, 1384, 1364, 1268, 1242 cm⁻¹.

¹**H RMN** (400 MHz, D₂O) δ 1,77 (m, *J* = 13,6, 11,5, 5,6 Hz, 1H, H-7A); 2,46 (m, *J* = 13,9, 7,3 Hz, 1H, H-7B); 2,74 (dd, *J* = 11,5, 5,1 Hz, 1H, H-5B); 3,30 (dd, *J* = 11,5, 5,6 Hz, 1H, H-5A); 3,43 (m, *J* = 11,5, 7,0, 4,3 Hz, 1H, H-7a); 3,85 (d, *J* = 16,0, 1,5 Hz, 1H, H-3B); 4,17 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-3A); 4,47 (m, *J* = 5,6 Hz 1H, H-6); 4,70 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, H-1); 6,67 (s, 1H, H-8); 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar).

¹³**C RMN** (125 MHz, D₂O) δ 36,9; 55,3; 61,0; 69,5; 71,6; 79,5; 116,9; 126,1; 126,8; 130,6; 137,0; 159,5.

EMAR (ESI-TOF) *m*/*z* calc. para C₁₄H₁₈NO₃ [M + H]⁺: 248,1287. Obs.: 248,1289.







