

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**



**INSTITUTO DE QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**

**EMPREGO DE REAÇÕES DE DESCARBOXILAÇÃO NA SÍNTESE  
ENANTIOSSELETIVA DA (+)-LACTONA DE GEISSMAN-WAISS**

Autor: João Carlos Laboissière Ambrosio

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Campinas - São Paulo  
21 de Junho de 2001

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO  
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

Am18e      Ambrosio, João Carlos Laboissière.  
Emprego de reações de descarboxilação na síntese enantiosseletiva da (+)-lactona de *Geissman-Waiss* / João Carlos Laboissière Ambrosio. -- Campinas, SP: [s.n], 2001.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Enecarbamatos endocíclicos. 2. Lactona de *Geissman-Waiss*. 3. Descarboxilação. 4. Cicloadição.  
I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.  
III. Título.

**Título em inglês:** Decarboxylation reaction in the enantioselective synthesis of the (+)-Geissman-Waiss lactone

**Palavras-chaves em inglês:** Endocyclic enecarbamates, Geissman-Waiss lactone, Decarboxylation, Cycloaddition

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química na área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Prof. Dr. Profa. Dra. Inês Sabioni Resck (IQ-UnB), Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-UNICAMP)

**Data de defesa:** 21/06/2001

“Nunca ande pelo caminho traçado pois ele conduz somente até onde outros já foram”.

Alexander Graham Bell

“Quando você elimina o impossível, o que sobra, por mais incrível que pareça, só pode ser a verdade”.

Sir Arthur Conan Doyle

Esta dissertação é dedicada aos meus pais, José Rubens e Jane, às minhas irmãs, Glaci, Ana Paula e Martha Cecília, aos meus irmãos, Paulo Sérgio, Luis Alberto e Marco Antônio e às minha avós, Djenir Vargas e Isaura Ambrósio.

## AGRADECIMENTOS

Não se faz uma dissertação de mestrado sozinho (especialmente em síntese orgânica), assim, aproveito o espaço para agradecer a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram com esse trabalho. Mas algumas pessoas tiveram uma participação especial na elaboração desta tese e merecem um agradecimento igualmente especial.

Em primeiro lugar, a minha família e a Daniela. Foram eles que me ajudaram em todas as formas e em todos os momentos. Foram eles que me escutaram, me apoiaram e me incentivaram sempre que precisei.

Aos amigos de toda uma vida: Zanza, Mosh, Roberto, Tigrão, Lúcio, Pedro, Felipe, Clarisse, Paula Trivelli e Cesar. A vocês jamais poderei agradecer o suficiente.

Aos meus amigos Elias Salvador, Angelo e Mola que sempre foram muito, muito mais do que colegas de laboratório. A amizade de vocês me fortaleceu quando precisei.

Ao Italo, Claudinha, Paulo Tchuck, Luiz Mazzini, Marcos (Alemão), Rinaldo, Ariel e Antônio (Ucla) agradeço de todo o coração por todo o carinho, amizade, idéias e compreensão.

Agradeço ao Edson, Daniela, Elias II e Marcelo pelas idéias e convivência nesses dois anos.

Aos Tomazela, Luis, Lia, André e Bruno, que foram uma segunda família para mim nos dois anos que morei em Campinas.

Aos amigos da UnB: Elvio “Manguertown”, Curt, Wando, Lígia, Andréa de Lira Leal e Patrícia pelos anos extremamente proveitosos de graduação e a amizade que nos une até hoje.

Aos meus novos amigos Daniel, Boia, Ana e Gabriel pelo apoio nesse período difícil de escrever a tese.

Aos professores Hugo Jorge Monteiro e Peter Bakuzis que são profissionais exemplares, verdadeiros mestres e amigos. Obrigado por terem me ensinado o pouco que sei e, principalmente, por fazerem isso com tamanha dedicação.

Ao professor Roberto Ribeiro da Silva que me ensinou a levar a sério os meus compromissos e a trabalhar para alcançar os meus objetivos.

Ao professor Fernando Coelho e seu grupo de pesquisa pela boa convivência diária.

Ao professor Ronaldo Pilli pelas conversas, as brincadeiras, as dicas de CDs. Uma pessoa ímpar. E a seu grupo de pesquisa pelo enorme companheirismo e presteza sempre demonstrados.

Ao professor Carlos Roque. Um profissional na definição da palavra. Um pesquisador dedicado e competente. Um orientador que esteve sempre pronto para me ouvir e indicar o melhor caminho. Acima de tudo, teve uma paciência infinita comigo. Obrigado.

Por fim, ao CNPq cuja bolsa de estudos foi essencial durante o período no qual a tese foi executada, e à FAPESP, que ajuda a manter o laboratório do professor Carlos Roque como um dos mais bem equipados do País.

# **Súmula Curricular**

## **João Carlos Laboissière Ambrosio**

### **1. Dados Pessoais**

**Data de Nascimento:** 07 de agosto de 1974

**Local de Nascimento:** Goiânia – GO

**Filiação:** José Rubens Ambrósio e Jane Laboissiere Ambrósio

### **2. Formação Acadêmica**

**Segundo Grau:** Escola Americana de Brasília

**Terceiro Grau:** Bacharel em Química pela Universidade de Brasília (UnB)

**Mestrado:** Mestre em Química pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

**Título da Tese:** Emprego de Reações de Descarboxilação na Síntese Enantiosseletiva da (+)-Lactona de Geissman-Waiss.

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

### **3. Estágios**

**Universidade da Califórnia em San Francisco:** Estágio de 2 meses realizado na UCSF (Universidade da Califórnia em San Francisco).

**Título do Trabalho:** Síntese de Sondas Fluorescentes utilizadas na pesquisa do Mal de Alzheimer.

**Orientador:** Prof. Dr. Thomas Scanlan.

**Universidade de Brasília:** Trabalho de Iniciação Científica.

**Título do Trabalho:** Estudos sintéticos visando a construção do esqueleto do Taxol.

**Orientador:** Prof. Dr. Peter Bakuzis

**Universidade de Brasília:** Trabalho de Iniciação Científica.

**Título do Trabalho:** Síntese de Pirrolidinas contendo Eixo de Simetria C-2

**Orientador:** Prof. Dr. Hugo Jorge Monteiro

#### **4. Participações em Congresso**

1. Machado, A. H. L.; Ambrósio, J. C. L.; Scanlan, T. S. **Synthesis of N-((N-Bodipy)-2-ethylamine)-3-hydroxytyramine: A fluorescent probe used to determine the role of vesicular transport proteins in Parkinson's disease.** 8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis: São Pedro (SP) setembro de 1998
2. Ambrósio, J. C. L.; Correia, C. R. D. **Estudos Visando a Síntese Formal da (-) Anisomicina** 23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG) maio de 2000.

## RESUMO

Essa dissertação descreve a síntese enantiosseletiva da (+)-lactona de Geissman-Waiss, importante intermediário sintético na obtenção de bases necínicas e alcalóides pirrolizidínicos tais como a (-)-platinecina e a (+)-retronecina.

O enecarbamato quiral de 5 membros foi preparado a partir da L-prolina. Este foi submetido às condições de cicloadição [2+2] frente ao dicloroceteno levando à formação da diclorociclobutanona como um único diastereoisômero. Remoção dos cloros seguido de uma reação de Baeyer-Villiger levou à lactona, que foi submetida às condições de descarboxilação descritas por Boger completando a síntese enantiosseletiva da N-Boc lactona de Geissman-Waiss (rendimento global de 11%).

Uma segunda síntese da (+)-lactona de Geissman-Waiss foi completada, desta vez partindo do ácido L-piroglutâmico evitando, assim, a etapa de oxidação com  $\text{RuCl}_3$  (rendimento global de 14%). Nessa segunda fase do projeto, a reação de descarboxilação foi utilizada para a formação do sistema azabiciclo[3.2.0] 5-heptanona quiral que pode vir a ser um intermediário avançado na síntese da (-)-detoxinina.

## ABSTRACT

This dissertation describes the enantioselective synthesis of the (+)-Geissman-Waiss Lactone, an important synthetic intermediate in the obtainment of necinic bases and pyrrolizidinic alkaloids such as the (-)-platinecin and (+)-retronecin.

L-proline was the starting material for the synthesis of the chiral five membered enecarbamate. The enecarbamate underwent a [2 + 2] cycloaddition with dichloroketene leading to the formation of de dichlorociclobutanone as an exclusive diastereoisomer. Chlorine removal followed by Baeyer-Villiger cycloexpansion lead to a lactone, which, under Boger's decarboxilation procedure, completed the enantioselective synthesis of N-Boc Geissman-Waiss lactone (11% overall yield).

A second attempt to synthesise (+)-Geissman-Waiss lactone, utilized L-pyroglutamic acid as starting material avoiding, thus, the oxidation step utilizing RuCl<sub>3</sub>. The synthesis was completed with 14% overall yield. In this second phase of the project the decarboxilation reaction was employed to generate the chiral azabycicle[3.2.0] 5-heptanone moiety which is a synthetic intermediate for the synthesis of the (-)-detoxinine.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
Símbolos e abreviaturas	xii
<b>PARTE I: INTRODUÇÃO</b>	
I.1. O Uso de Derivados de Ácidos Carboxílicos como Elementos de Controle Temporário na Síntese Enantiosseletiva de Produtos Naturais.	1
I.2. Descarboxilação de $\alpha$ -amino ácidos terciários utilizando POCl <sub>3</sub> ou COCl <sub>2</sub> .	2
I.3. Descarboxilação de Ácidos Carboxílicos utilizando Pb(OAc) <sub>4</sub> .	4
I.4. Descarboxilação Radicalar de Ésteres Tiodroxâmicos e Acil Selenídeos.	7
I.5. Descarboxilação de Amino Ácidos (Método de Hashimoto).	14
I.6. Estratégias Visando a Síntese Enantiosseletiva de Produtos Naturais no Grupo de Pesquisa.	16
<b>PARTE II: OBJETIVOS</b>	
II.1. Objetivos Gerais	21
<b>PARTE III: RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	
III.1. Síntese do Enecarbamato Endocíclico Quiral ( <b>3</b> ).	22
III.2. Síntese do sistema 2-carbóxi-azabicyclo[3.3.0] 5-oxa-6-octanona ( <b>2</b> ).	29
III.3. Descarboxilação de <b>32</b> e obtenção da (+)-lactona de Geissman-Waiss ( <b>34</b> ).	42
III.4. Síntese do sistema 2-carbóxi-azabicyclo[3.2.0] 5-heptanona ( <b>1</b> ).	44
III.5. Descarboxilação de ( <b>41</b> ); nova síntese da (+)-lactona de Geissman-Waiss.	48
<b>PARTE IV: CONCLUSÕES</b>	56
<b>PARTE V: REFERÊNCIAS</b>	58
<b>PARTE VI: DADOS EXPERIMENTAIS</b>	
VI.1. Materiais e Métodos	60
VI.2. Procedimentos Experimentais	63

## Símbolos e Abreviaturas

AcOH	ácido acético
AIBN	2,2'-azobisisobutilnitrila
Bn	benzila
Boc	<i>tert</i> -butóxi carbonil
<i>c</i>	concentração em gramas por 100 mL
Cbz	benzilóxi carbonil
CCF	cromatografia em camada fina
CG	cromatografia gasosa
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DEPT	intensificação do sinal sem distorção por transferência de polarização
DIC	1,3-diisopropilcarbodiimida
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
DMF	dimetil formamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1 H)-pirimidinona
EM	espectro de massa
His	Histidina
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HRMS	espectroscopia de massa de alta resolução
IV	infravermelho
Lys	Lisina
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloro perbenzóico
Met	Metionina
<i>m/z</i>	relação massa/carga
NMM	4-Metilmorfolina
NMO	4-Metilmorfolina N-óxido
PCC	clorocromato de piridínio
<i>R<sub>f</sub></i>	fator de retenção

$^1\text{H}$ RMN	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
$^{13}\text{C}$ RMN	ressonância magnética nuclear de carbono
Phe	Fenilalanina
ta	temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -butil- <i>di</i> -metilsilano
TBDPS	<i>tert</i> -butil- <i>di</i> -fenilsilano
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TMSOTf	trimetilsilil trifluorometanosulfonato
TPAP	tetrapropilamônio perrutenato
$R_t$	tempo de retenção
Trp	Triptofano
UV	ultravioleta
Val	Valina
$[\alpha]_D^{20}$	rotação específica a 20°C
4-hidroxi Pro	4-hidroxi Prolina

## I. INTRODUÇÃO

### I.1. O Uso de Derivados de Ácidos Carboxílicos como Elementos de Controle Temporário na Síntese Enantiosseletiva de Produtos Naturais.

Dentre os vários desafios presentes na síntese orgânica, o controle da estereoquímica talvez seja um dos mais complexos deles. Em geral, rotas sintéticas estereosseletivas possuem pelo menos uma etapa crítica no qual novos centros estereogênicos são criados. Do sucesso destas etapas depende também o sucesso de uma síntese. Há, assim, um enorme interesse em se desenvolver ao máximo a habilidade em se controlar a criação de novos centros. Idealmente, a síntese deveria levar a apenas um composto, com 100% de excesso enantiomérico ou diastereomérico. Todavia esse ideal raramente é atingido, o que indica a necessidade de novas idéias e novas técnicas para melhorar o controle estereoquímico em reações orgânicas.

Com o avanço da síntese orgânica houve também um avanço nas técnicas e mecanismos utilizados para se gerar centros estereogênicos com a configuração desejada. Alguns deles, como o método de transferência de quiralidade, todavia, embora um pouco antigos são ainda de grande emprego em síntese orgânica.

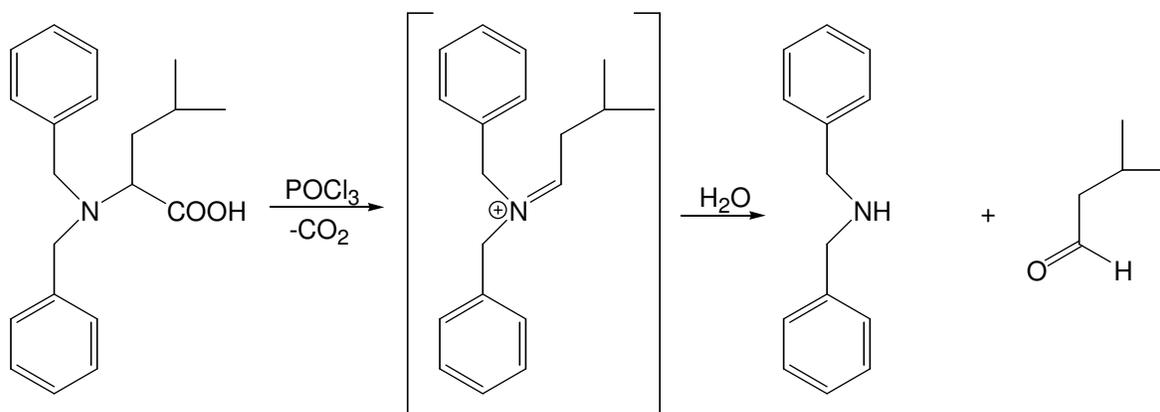
O conceito de transferência de quiralidade é bastante simples e sua aplicação comum em síntese orgânica. Pode-se falar em transferência de quiralidade quando a presença de um centro estereogênico residente no material de partida é capaz de controlar a formação dos demais centros estereogênicos com a estereoquímica desejada. Em geral, faz-se uso de moléculas naturais como materiais de partida (amino ácidos ou açúcares

principalmente) já que estas são encontradas enantiomericamente puras e em muitos casos são abundantes e baratas.

O uso de amino ácidos como materiais de partida exemplifica bem o emprego do processo de transferência de quiralidade. A química orgânica é rica em exemplos nos quais derivados de ácidos carboxílicos são usados com o objetivo de transferir quiralidade. Todavia, em muitos casos, é desejável a remoção desse grupo carboxílico após sua utilização fazendo com que reações de descarboxilação se tornem importantes para o sucesso da rota sintética. Atualmente, há um número extenso de metodologias para se fazer descarboxilações. As condições empregadas são das mais variadas. Reações de descarboxilação podem ser feitas na presença de catalisadores (peróxidos ou cetonas) em solventes de alto ponto de ebulição<sup>1</sup>, irradiação com luz UV<sup>2</sup>, aquecimento em difenilmetano<sup>3</sup> ou ainda pelo uso de bactérias<sup>4</sup>.

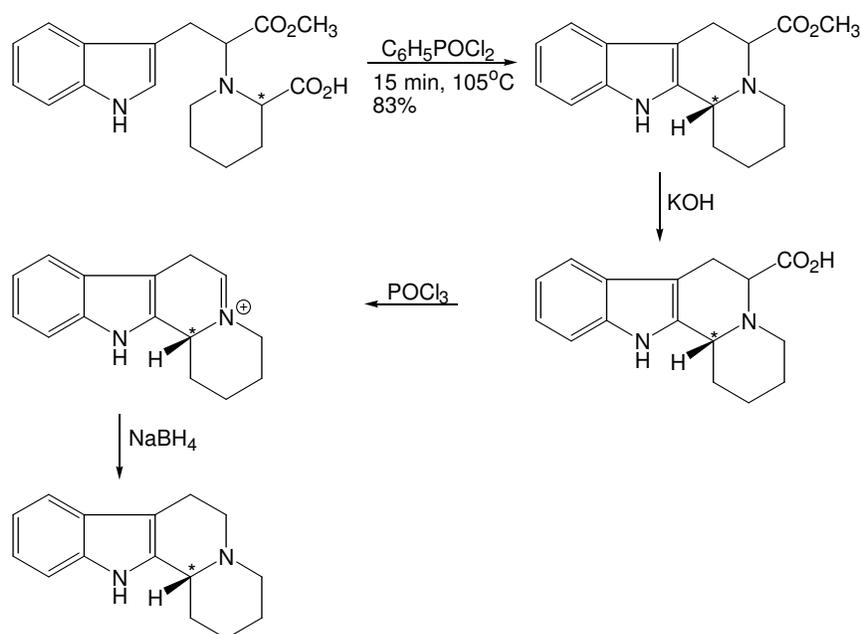
## **I.2. Descarboxilação de $\alpha$ -amino ácidos terciários utilizando $\text{POCl}_3$ ou $\text{COCl}_2$ .**

Apesar do extenso leque de opções, alguns métodos de descarboxilação se consagraram por sua eficiência e simplicidade. Nesse campo, a pesquisa do Prof. Rapoport tem lugar de destaque. Em trabalho publicado em 1959, Maksimov observou que derivados carbóxi ativados (cloretos de acila, acil azidas, acil sais de diazônio, anidridos mistos e carbonatos) de  $\alpha$ -amino ácidos terciários sofriam descarboxilação quando submetidos a aquecimento<sup>5-8</sup>. Especulou que o processo de descarboxilação passava por um intermediário do tipo imínio e que esse na presença de  $\text{H}_2\text{O}$  levava ao produtos observados, dibenzilamina e o aldeído correspondente.



**Fig. 1:** Decomposição de  $\alpha$ -amino ácidos terciários utilizando  $\text{POCl}_3$

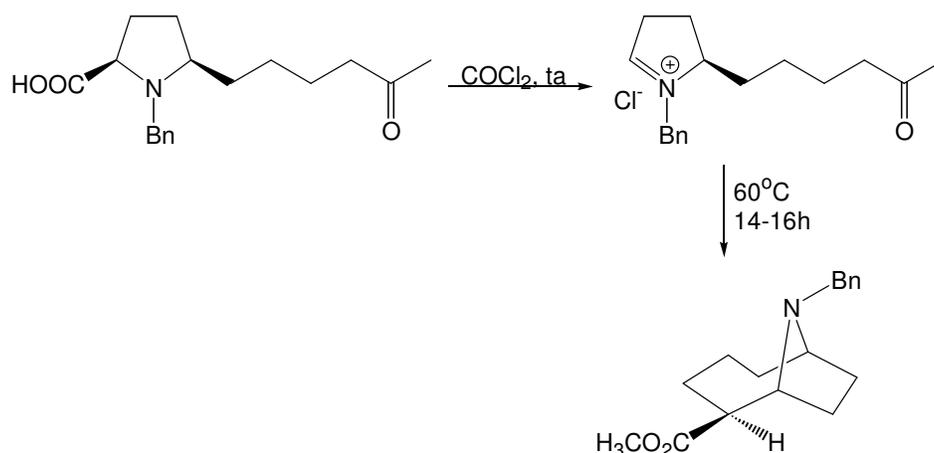
Rapoport reconheceu a importância do fato e passou a utilizar  $\text{POCl}_3$  para levar a formação de íons imínio e empregá-los na construção de sistemas complexos. Os primeiros exemplos da versatilidade do método desenvolvido por Rapoport foram as sínteses de berbinas, de um homotropano (anatoxina) e de sistemas 1-azabicíclicos<sup>6</sup>. Em 1981, o processo de descarboxilação utilizando dicloreto fenilfosfônico ou  $\text{POCl}_3$  foi empregado na síntese de octaidroindolo[2,3-a]quinolizinas<sup>7</sup>.



**Fig. 2:** Síntese de [2,3- $\alpha$ ]quinolizinas opticamente ativas

Por duas vezes na seqüência sintética uma reação de descarboxilação foi utilizada para gerar um íon imínio. No primeiro caso levando a formação do produto de ciclização intramolecular e no segundo, o íon imínio foi reduzido na presença de  $\text{NaBH}_4$ .

Anos depois o método foi suavizado com o uso de cloreto de oxalila ( $\text{COCl}_2$ ). As principais vantagens do cloreto de oxalila sobre  $\text{POCl}_3$  são que os subprodutos da reação são gasosos (reação mais limpa) e a formação do íon imínio se dá em condições mais brandas, podendo ser gerado mesmo a temperatura ambiente. Utilizando essa nova metodologia, Rapoport e colaboradores realizaram uma nova síntese para a (+)-anatoxina-a, cuja estrutura complexa, um 9-azabicyclo [4.2.1] nonano, representa um desafio sintético considerável<sup>8</sup>.

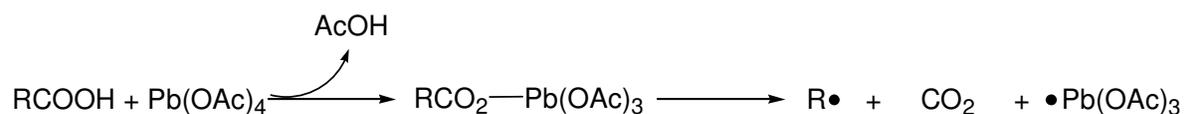


**Fig. 3:** Construção do sistema 9-azabicyclo [4.2.1] nonano

### I.3. Descarboxilação de Ácidos Carboxílicos utilizando $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .

Um outro método clássico de descarboxilação utiliza  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  em meio básico. A descarboxilação com  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  é um método versátil, uma vez que dependendo das condições utilizadas pode se obter um éster, um alceno ou um

alcano. Na presença de um sal de haleto, como cloreto de lítio (LiCl) por exemplo, o produto formado é um haleto de alquila. Acredita-se que a reação de descarboxilação com  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  proceda via um mecanismo radicalar, no qual a primeira etapa seria de coordenação do ácido com o  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ <sup>9</sup>. Essa espécie é instável e é facilmente oxidada levando a formação de um radical alquila,  $\text{CO}_2$  e um radical  $\text{Pb}(\text{OAc})_3$ .



**Fig. 4:** Iniciação do processo radicalar com  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

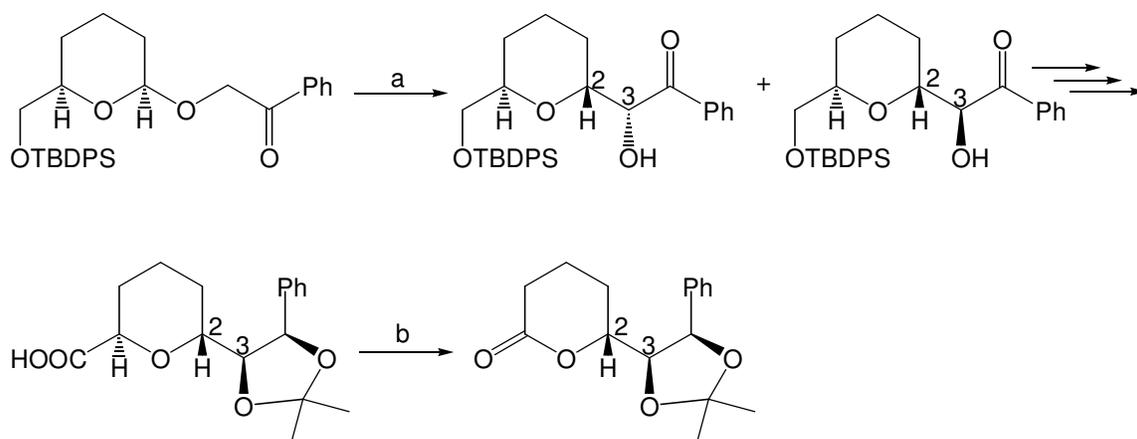
Na presença de solventes que possuam um hidrogênio lábil, sendo clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) o mais empregado, o radical alquila formado ( $\text{R}\cdot$ ) pode abstrair esse hidrogênio formando o alcano correspondente. Todavia, é mais comum que esse radical perca mais um elétron, formando a espécie catiônica  $\text{R}^+$ .



**Fig. 5:** Formação da espécie catiônica  $\text{R}^+$

O cátion  $\text{R}^+$  pode reagir com o acetato formado no meio levando a formação de um éster. Pode ainda, no caso de cátions terciários ou mesmo secundários, eliminar  $\text{H}^+$  para a formação do alceno ou mesmo sofrer um rearranjo.

Recentemente, na síntese do (+)-goniodiol<sup>10</sup>, Steven Ley e colaboradores fazem uma descarboxilação em condições oxidativas utilizando  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  para a formação de uma lactona, intermediário avançado na síntese do produto desejado.



- a) i. 1,4 eq.  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1,2 eq.  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min; ii. 0,1 eq.  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 5 min
- b) i.  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , piridina, THF, ta, 1h; ii. 0,5 eq.  $\text{NaOMe}$ , MeOH, ta, 30 min; iii. TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , peneira molecular de 4A, ta, 10 min.

**Fig. 6:** Uso da reação de descarboxilação com  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  na síntese do (+)-goniodiol

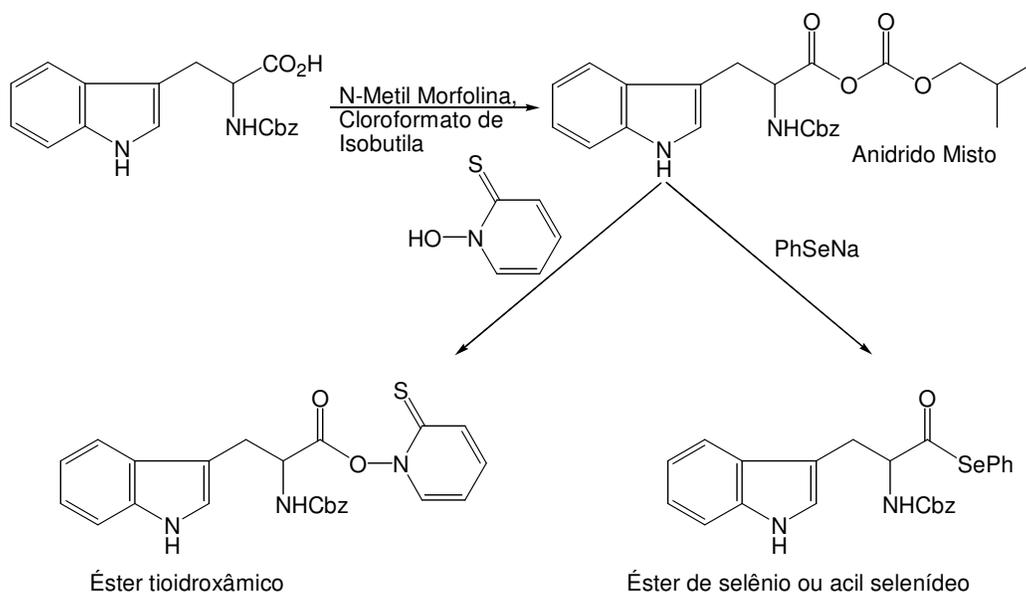
A síntese do (+)-goniodiol conforme descrita por Ley é uma demonstração elegante do controle estereoquímico exercido por um centro remoto seguido de descarboxilação. A etapa chave da síntese é um rearranjo carbono-oxigênio conforme demonstrado na figura 6. Foi observado que esse rearranjo leva exclusivamente as *trans*  $\alpha$ -hidroxi cetonas, resultado da

presença de um grupo OTBDPS que impede a entrada do nucleófilo pela mesma face desse grupo volumoso. O OTBDPS foi removido e o álcool oxidado a um ácido carboxílico. Este, por sua vez, foi descarboxilado utilizando  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  em piridina para a formação dos acetatos anomêricos. Desacetilação utilizando NaOMe e oxidação com TPAP completaram a síntese da lactona.

Apesar da versatilidade da descarboxilação com  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , por se tratar de um forte oxidante nem sempre esse método é compatível com substratos que possuam grupos funcionais sensíveis. Para contornar o problema, metodologias mais suaves de descarboxilação radicalar foram desenvolvidas das quais as principais são a de Barton utilizando ésteres tioidroxâmicos<sup>11</sup> e a de Boger utilizando acil selenídeos<sup>12</sup>.

#### **I.4. Descarboxilação Radicalar de Ésteres Tioidroxâmicos e Acil Selenídeos.**

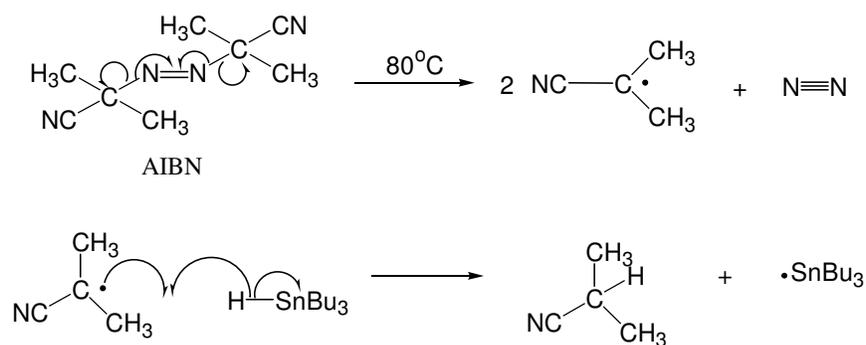
Conceitualmente, ambas as metodologias são bastantes similares. Para que a descarboxilação possa ser feita em condições controladas, há, primeiramente, uma ativação do grupo carbóxi. Este é transformado em um éster tioidroxâmico ou um éster de selênio, uma vez que ambos são excelentes aceptores de radicais.



**Fig. 7:** Formação do éster tioidroxâmico ou do éster de selênio

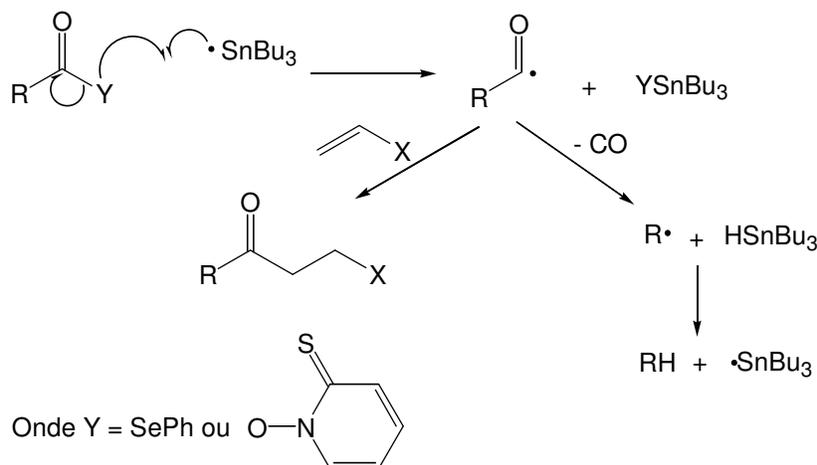
A utilização destes ésteres apresentados na figura acima tem tido vasto emprego em síntese orgânica. O radical que se forma pode levar a produtos de descarboxilação, de adição inter ou intramolecular de alcenos e de redução, levando a formação do aldeído correspondente<sup>12</sup>.

Em termos gerais, o mecanismo se processa conforme descrito nas figuras 8 e 9 a seguir:



**Fig. 8:** Iniciação do processo radicalar

No caso dos ésteres tioidroxâmicos o processo radicalar pode ser iniciado simplesmente com irradiação de uma lâmpada de tungstênio de 100W a temperatura ambiente. Esse processo pode ser vantajoso pois evita o uso de  $\text{HSnBu}_3$  que é um reagente tóxico e cujos subprodutos são de difícil eliminação. Após a formação do radical acila, este pode seguir dois caminhos distintos dependendo do substrato e das condições reacionais.



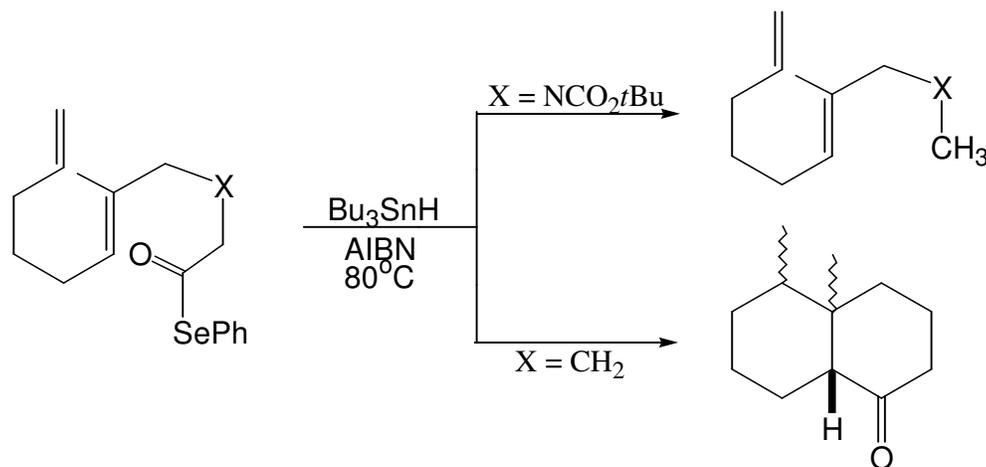
**Fig. 9:** Formação do radical acila: adição vs. descarbonilação

Estudos publicados a partir da década de 70 indicam que a descarbonilação de radicais acila a  $80^\circ\text{C}$  dependem da natureza do radical formado<sup>13 a-f</sup>.

Natureza do Radical	Taxa de Descarbonilação ( $\text{s}^{-1}$ )
Benzílico	$6,0 \times 10^7$
Alílico	$2,5 \times 10^7$
Terciário	$1,4 \times 10^6$
Secundário	$8,4 \times 10^5$
Primário	$7,5-1,5 \times 10^4$

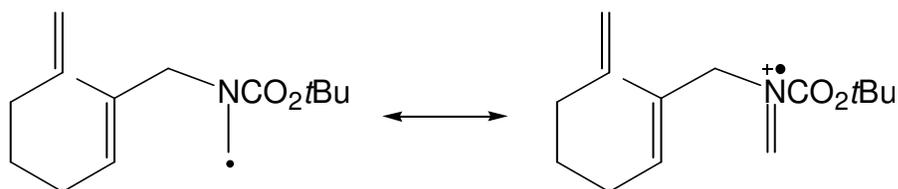
**Tabela 1:** Taxa de Descarbonilação de Radicais Acila<sup>13 a-f</sup>

Tendo em vista a velocidade de descarbonilação dos diferentes radicais formados, apenas os substratos que possibilitam a formação de um radical estabilizado poderão sofrer uma reação de descarbonilação. Esta diferença é facilmente notada no exemplo abaixo<sup>12,14</sup>:



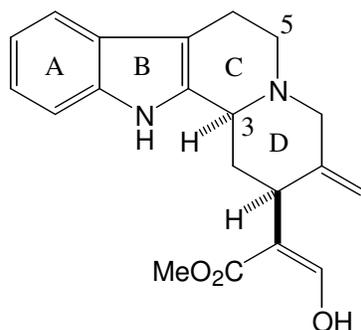
**Fig. 10:** Descarbonilação vs. adição intramolecular

Quando  $\text{X} = \text{NCO}_2t\text{Bu}$  o produto principal da reação é o de descarbonilação. Isso se deve ao fato do radical formado ser um radical  $\alpha$  nitrogênio que pode ser estabilizado por ressonância. No segundo caso, o radical formado é um radical acila primário que, devido a sua instabilidade, rapidamente realiza uma adição intramolecular para a formação do biciclo.



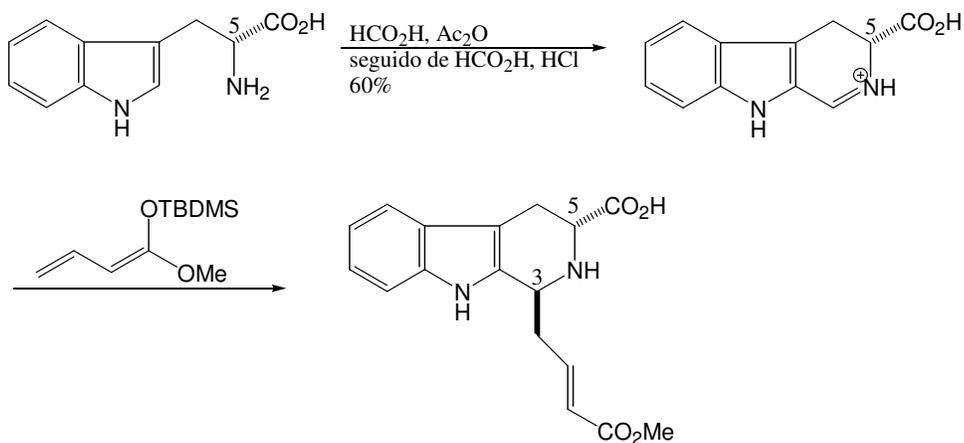
**Fig. 11:** Estabilização do radical  $\alpha$  nitrogênio.

Recentemente, Martin e colaboradores publicaram a síntese total da (+)-geissoschizina na qual foi empregada uma descarboxilação de um acil selenídeo com sucesso em alternativa a outros métodos de descarboxilação que não levaram ao resultado desejado<sup>15</sup>.



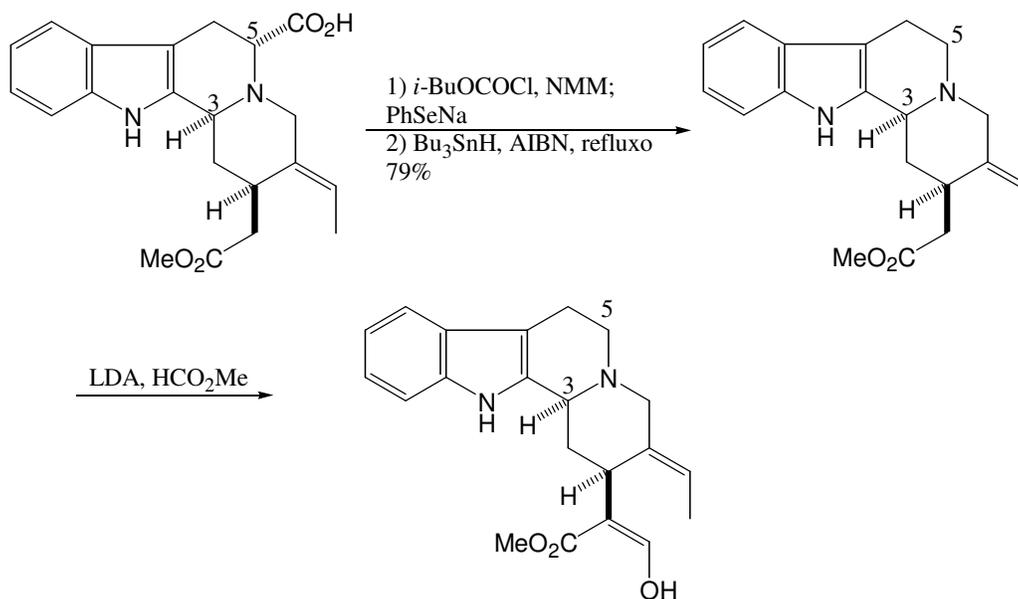
**Fig. 12:** (+)-geissoschizina

O amino ácido não natural D-triptofano possui um centro estereogênico em C(5) de configuração absoluta R. O D-triptofano foi convertido na diidrocarbolina mantendo a estereoquímica de C(5). A presença desse grupo carbóxi  $\alpha$  em C(5) foi crucial no controle da estereoquímica da etapa seguinte, a reação de Mannich vinílica. O grupo carbóxi bloqueia uma das faces e, assim, a adição do vinil ceteno acetal ocorreu pela face oposta levando a formação de um único diastereoisômero.



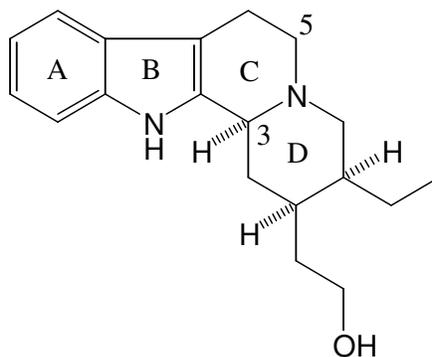
**Fig. 13:** Controle estereoquímico na reação de Mannich vinílica

Todavia, o centro estereogênico em C(5) não está presente no produto final, tornando necessária a sua remoção. Após várias tentativas frustradas de descarboxilação utilizando diferentes metodologias, a remoção do grupo carbóxi foi obtida expondo o derivado acil selenídeo a condições radiculares. A síntese da (+)-geissoschizina foi completada por uma reação de formilação.



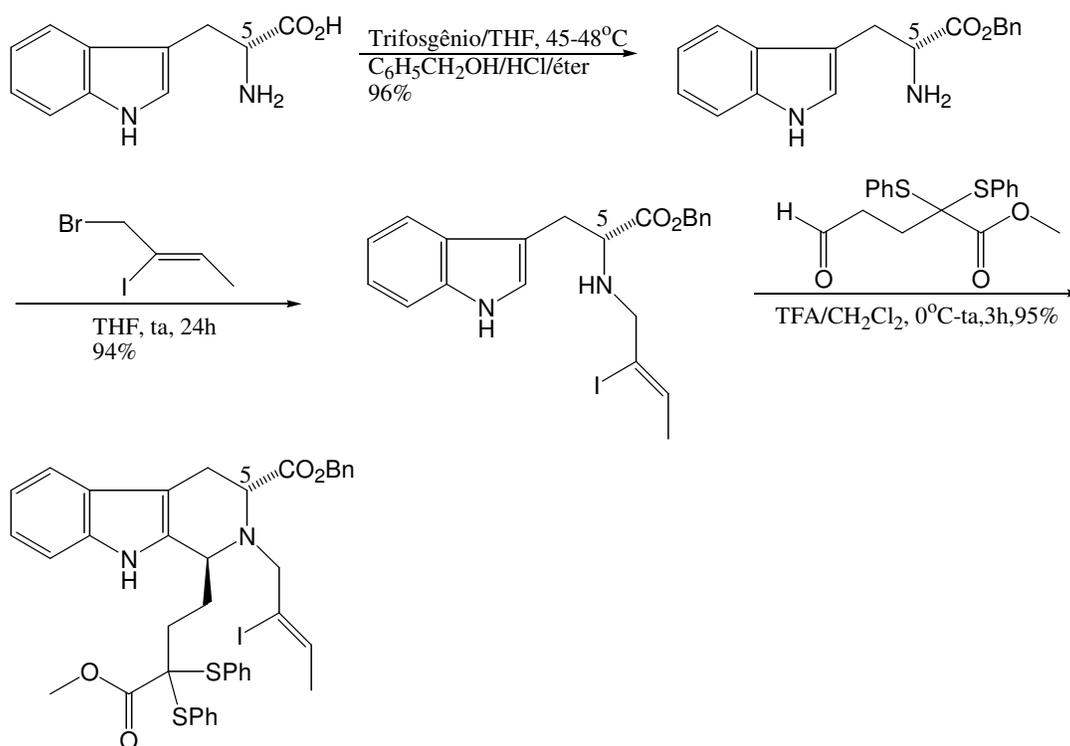
**Fig. 14:** Descarboxilação e formilação

Fazendo uso do mesmo princípio, Cook e colaboradores concluíram a primeira síntese enantiosseletiva do (-)-Corinanteidol<sup>16</sup>.



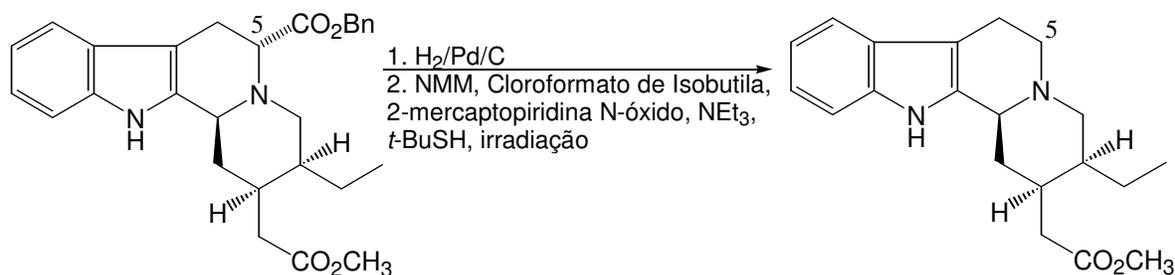
**Fig. 15:** (-)-Corinanteidol

Novamente, a presença de um grupo carbóxi em C(5) foi convenientemente usada para induzir a correta estereoquímica na etapa chave da síntese. Partindo do D-triptofano, o ácido carboxílico foi protegido na forma de um éster benzílico. O produto foi monoalquilado com um brometo alílico e, em seguida, submetido a reação de Pictet-Spengler assimétrica. Apenas o produto *trans* foi isolado em excelente rendimento (95%).



**Fig. 16:** Controle da estereoquímica na reação de Pictet-Spengler

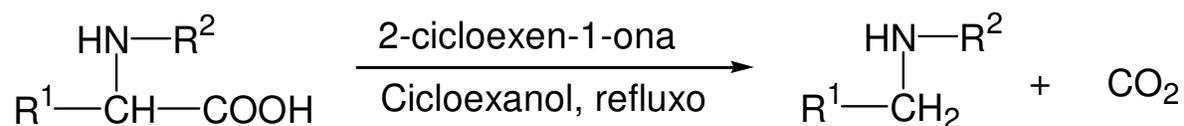
Após o seu uso como indutor de quiralidade, a remoção do grupo carboxi tornou-se necessária para a obtenção do produto desejado. Assim, empregando as condições descritas por Barton, a descarboxilação foi concluída em um rendimento de 64%.



**Fig. 17:** Descarboxilação de um éster tioidroxâmico

### I.5. Descarboxilação de Amino Ácidos (Método de Hashimoto).

Um outro método de descarboxilação que merece menção tendo em vista a sua simplicidade experimental é o procedimento descrito por Hashimoto. Em 1986, Hashimoto e colaboradores relataram um método de descarboxilação de amino ácidos usando 2-cicloexenona como catalisador<sup>17</sup>. Em termos gerais a reação se processa da seguinte forma:



**Fig. 18:** Método de descarboxilação de Hashimoto

Utilizando-se este método em vários amino ácidos foram obtidos os produtos descarboxilados em rendimentos que variaram entre 73 a 95%.

$\alpha$ -amino ácido	Cicloexenona (v/v%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
Phe	1	50'	85,0
Val	2	5	84,4
Lys	1	3	87,8
Met	2	2	72,8
Trp	1	1,5	92,3
4-OH Pro	1	2	93,0
His	1	26	95,0
Thr	1	9	80,0

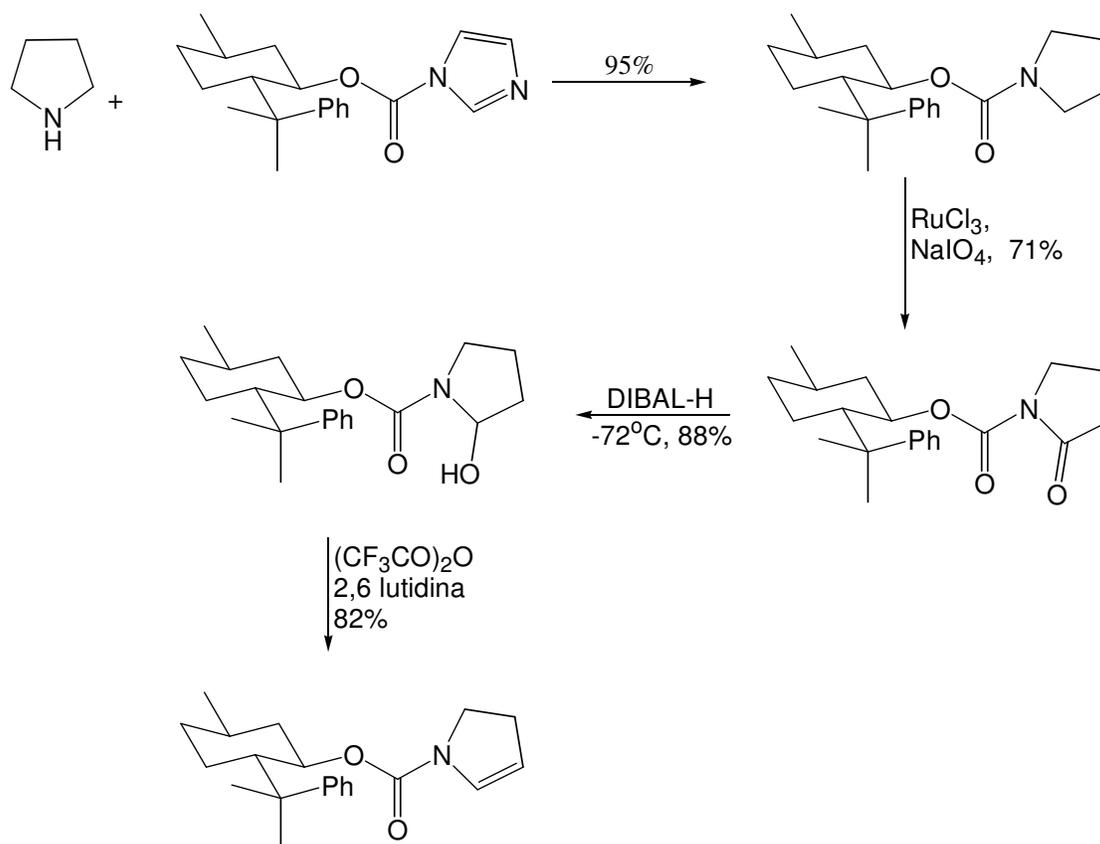
**Tabela 2:** Descarboxilação de amino ácidos em cicloexanol/2-cicloexen-1-ona

A presença de 2-cicloexen-1-ona é fundamental para que a reação proceda em bons rendimentos. Durante o estudo da reação foi observado que o uso de cicloexanol com um grau de pureza  $\geq 99\%$  torna a reação lenta e os rendimentos baixos. Todavia, quando cicloexanol com um grau de pureza de 98% era utilizado a reação procedia rapidamente e com rendimentos superiores a 70%. Hashimoto atribuiu essa melhora à maior quantidade de 2-cicloexen-1-ona presente em cicloexanol 98%, superior a 0,3%, comparado com apenas cerca de 0,1% em cicloexanol 99%.

Apesar de sua simplicidade experimental, a maior limitação desse método está no fato que é necessário refluxo do meio reacional (154°C), tornando o método inapropriado para moléculas sensíveis termicamente.

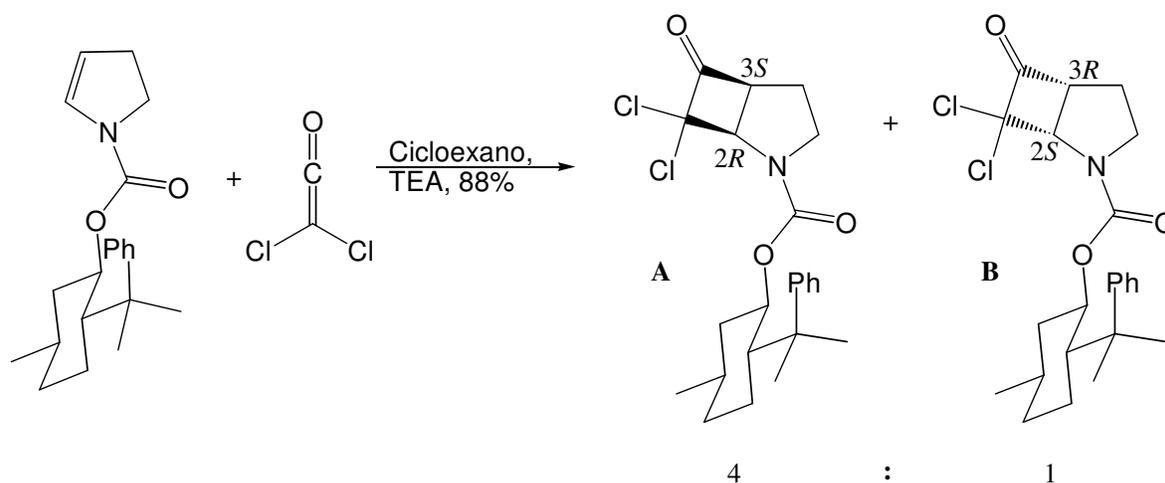
## I.6. Estratégias Visando Sínteses Enantiosseletivas de Produtos Naturais no Grupo de Pesquisa.

Ao longo dos anos, vários produtos naturais, na forma racêmica, foram sintetizados pelo grupo de pesquisa, coordenado pelo Prof. Carlos Roque<sup>ref</sup>. Com o interesse de realizar sínteses enantiosseletivas de alguns desses produtos naturais, como por exemplo, a (-)-lactona de Geissman-Waiss, fez-se, inicialmente, o uso do auxiliar quiral 8-fenil mentol<sup>18</sup>.



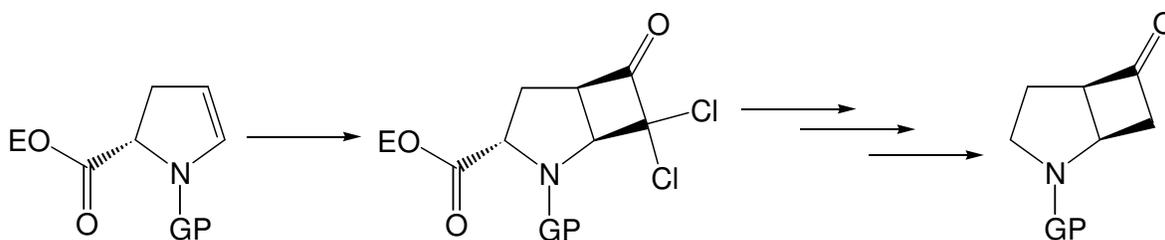
**Fig. 19:** Síntese do encarbamato acoplado ao auxiliar quiral 8-fenil mentol

A reação de cicloadição [2 + 2] entre o enecarbamato acoplado ao auxiliar quiral 8-fenil mentol e o dicloroceteno forneceu as diclorociclobutanonas **A** e **B** na proporção de 4 : 1.



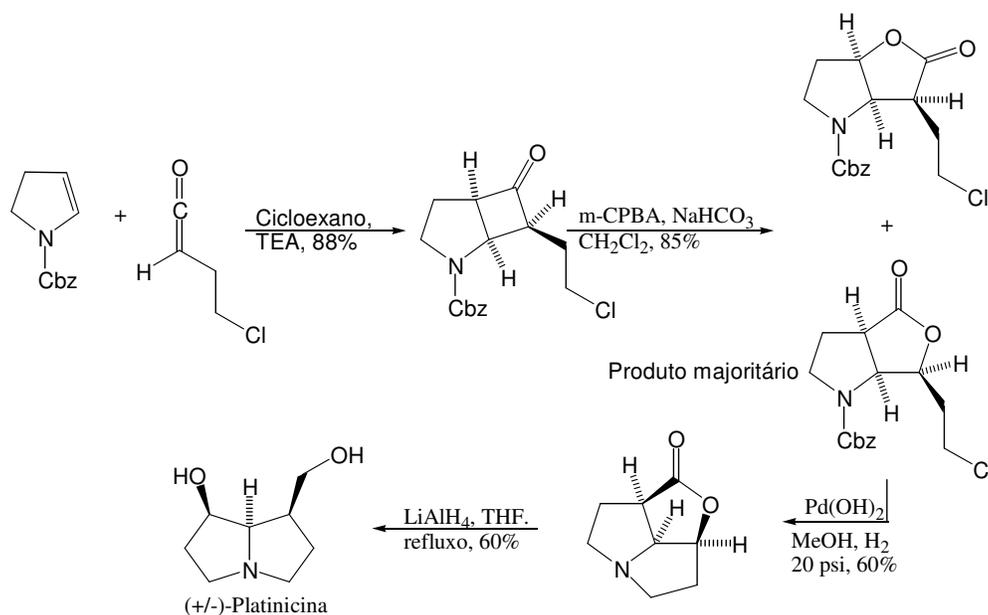
**Fig. 20:** Diastereosseleção na reação [2+2]

Uma segunda alternativa sintética surgiu com o uso de derivados da L-prolina, pois esses já possuem um centro estereogênico em C(5) capaz de induzir seletividade facial e assimetria em reações, tal como a reação [2+2] com o dicloroceteno. Uma vez obtido o isômero desejado, esse centro poderia, em princípio, ser removido através de uma descarboxilação (figura abaixo). Assim, o estudo de reações de descarboxilação é de grande interesse dentro do grupo de pesquisa para a síntese de uma gama de produtos naturais.



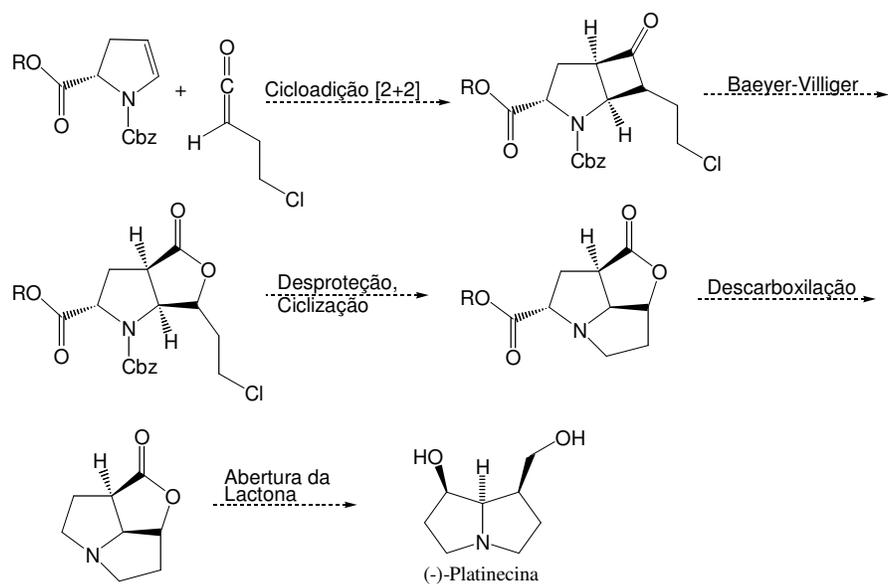
**Figura 21:** Reação de descarboxilação na síntese de intermediários quirais

Um bom uso dessa metodologia seria utilizá-la, por exemplo, na síntese enantiosseletiva da (-)-platinecina. Esse composto já foi sintetizado no grupo em sua forma racêmica<sup>19</sup>.



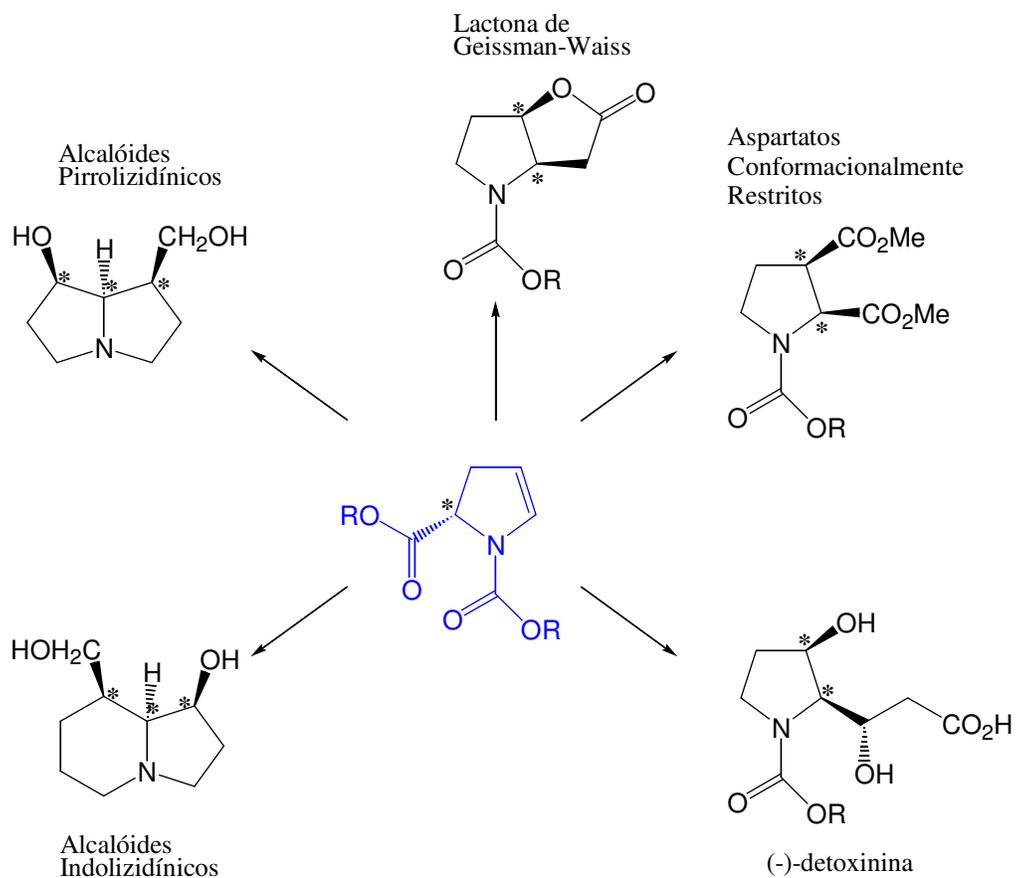
**Fig. 22:** Síntese racêmica da platinecina

Combinando a química já explorada de cicloadição [2+2] de alquil cetenos a enecarbamatos com o processo de descarboxilação, talvez seja possível realizar a síntese da platinecina enantiomericamente pura.



**Fig. 22:** Proposta sintética para a obtenção da (-)-platinecina

Tendo sido estudada e dominada a química de descarboxilação de  $\alpha$ -amino ácidos dos sistemas propostos, abre-se a possibilidade da síntese enantiosseletiva de vários produtos naturais.



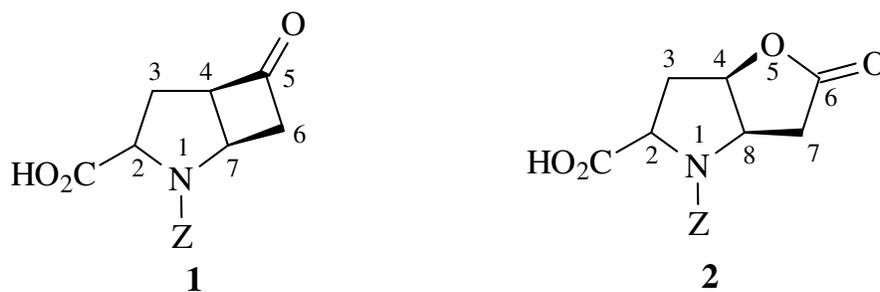
**Figura 23:** Possíveis alvos sintéticos

O sucesso do processo de descarboxilação estará, deste modo, abrindo um novo campo de pesquisa em síntese para o grupo de pesquisa sendo esse o interesse em seu desenvolvimento.

## II - OBJETIVOS

### II.1. Objetivos Gerais

Nesta dissertação de mestrado, pretendemos avaliar a reação de descarboxilação nos sistemas ácido azabiciclo [3.2.0]heptan-5-ona-2-carboxílico (**1**) e ácido azabiciclo[3.3.0]-5-oxa-octan-6-ona-2-carboxílico (**2**), esqueletos básicos nas sínteses enantiosseletivas da (+) lactona de Geissman-Waiss, ilustrada na figura **23**, página **17**.

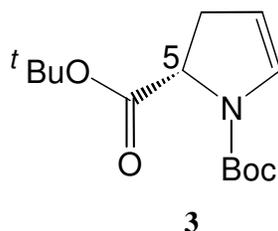


**Fig. 24:** ácido azabiciclo [3.2.0]heptan-5-ona-2-carboxílico (**1**) e ácido azabiciclo [3.3.0]-5-oxa-octan-6-ona-2-carboxílico (**2**)

### III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### III.1. Síntese do Enecarbamato Endocíclico Quiral (3)

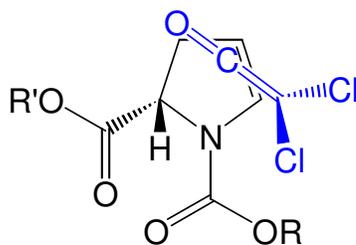
O trabalho de dissertação teve início com a síntese do enecarbamato (3).



**Fig. 25:** Enecarbamato contendo um éster *terc*-butílico em C(5)

Estudos anteriores do grupo de pesquisa demonstraram que a presença de um grupo em C(5) no anel pirrolidínico exerce uma enorme influência na diastereosseleção da reação de cicloadição [2+2] frente ao dicloroceteno<sup>18</sup>.

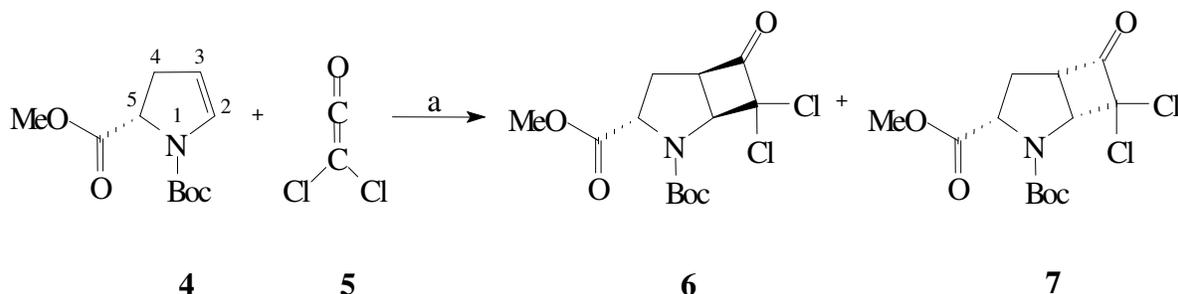
Esta estereosseleção é decorrente da trajetória de aproximação do dicloroceteno à olefina em C(2)-C(3). Para que ocorra um emparelhamento otimizado dos orbitais, o dicloroceteno faz uma aproximação ortogonal à ligação dupla do enecarbamato, conforme apresentado na figura 26.



**Fig. 26:** Aproximação do dicloroceteno ao enecarbamato

Assim, a presença de um éster em C(5) atrapalha a aproximação do dicloroceteno pela mesma face do grupo carboalcóxi levando, em

consequência desse efeito estéreo, à formação quase exclusiva do produto *trans*. Para a reação apresentada a seguir, a proporção do produto *trans* **6** em relação ao produto *cis* **7** foi de 20 para 1.



a. NEt<sub>3</sub>, Cicloexano, 50°C, 3h, 95%

### Esquema 1: Reação de cicloadição [2+2]

Era de se esperar que a presença de um grupo mais volumoso em C(5) levasse a uma maior seletividade durante a cicloadição já que o efeito de impedimento estéreo estaria sendo maximizado. Em condições ideais estaria sendo formado um único estereoisômero.

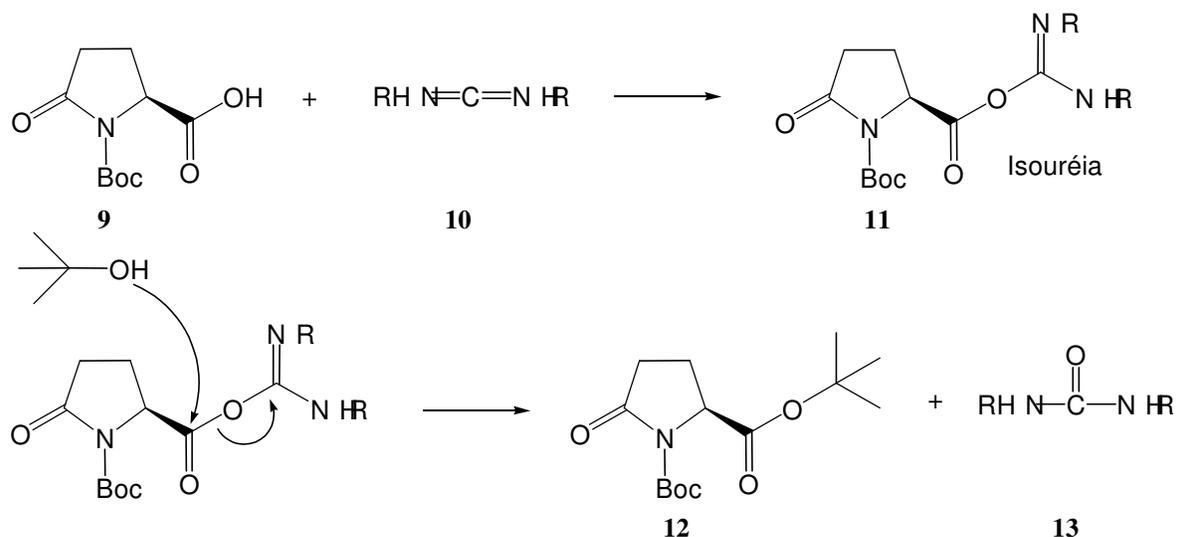
Decidimos, então, substituir o éster metílico em C(5) por um éster *tert*-butílico acreditando que o aumento no volume do grupo em C(5) levaria a uma maior seletividade facial na reação de cicloadição [2 + 2].

Tendo em vista aos grupos funcionais presentes em sua estrutura, a alternativa óbvia como material de partida era o ácido piroglutâmico (**8**). O ácido piroglutâmico possui um grupamento ácido em C(5) o qual poderia ser esterificado para a obtenção do éster *tert*-butílico. Faria-se, então, uma redução do grupo acila lactâmico utilizando DIBAL-H para a obtenção dos hemiaminais diastereoméricos. Os hemiaminais, por sua vez, seriam *transformados* no enecarbamato por meio de uma reação de eliminação utilizando anidrido trifluoroacético e 2,6-lutidina. Essa metodologia de

redução com DIBAL-H seguido de eliminação para a formação do enecarbamato foi desenvolvida pelo grupo e tem sido empregada com excelentes resultados<sup>19</sup>.

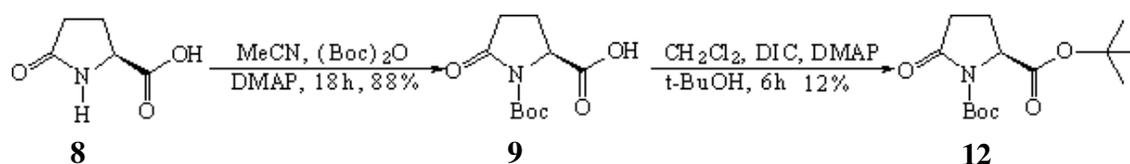
Todavia, tentativas de utilizar o ácido piroglutâmico (**8**) não foram satisfatórias. Em artigo publicado em 1997<sup>20</sup>, Coudert, Archer e Azerad descreveram um procedimento geral para a proteção de lactamas utilizando condições essencialmente neutras. Fazendo uso das condições descritas nesse artigo (anidrido de Boc, MeCN, DMAP catalítico) foi possível obter o ácido piroglutâmico protegido em excelentes rendimentos.

Para a formação do éster *tert*-butílico **12** não foi possível utilizar o método clássico (isobutileno/ ácido sulfúrico concentrado) pois o grupo Boc é bastante sensível a condições ácidas. De fato, mesmo ácidos relativamente fracos, a temperatura ambiente, podem ser utilizados para a remoção do grupo Boc. Procedimentos mais brandos fazem uso de carbodiimidas, mais notadamente DCC (1,3-dicicloexil carbodiimida) e DIC (1,3-diisopropil carbodiimida), para ativação do ácido carboxílico em reações de substituição nucleofílica<sup>21</sup>.



**Esquema 2:** Provável mecanismo de esterificação utilizando carbodiimidas.

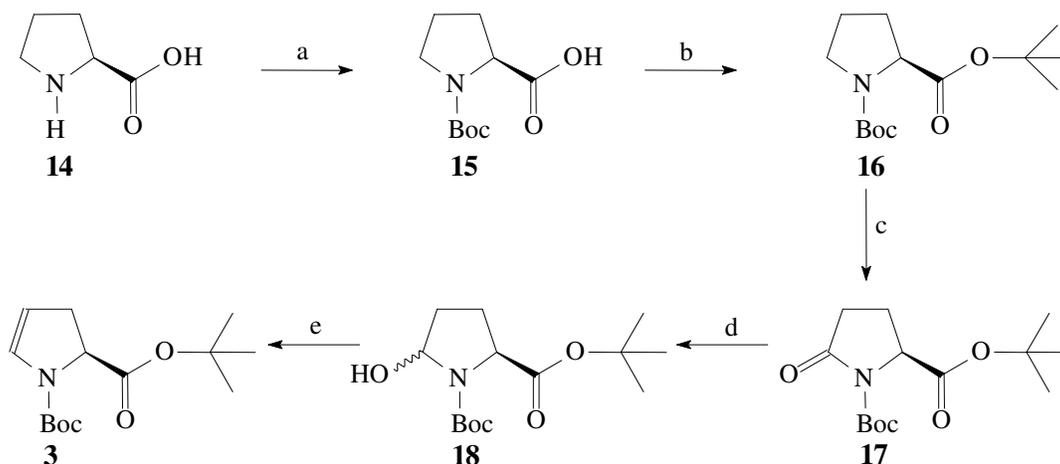
Fazendo uso das condições descritas na literatura foi então testada a esterificação do ácido (**9**). Observou-se que no solvente utilizado ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) o material de partida era apenas parcialmente solúvel (formava-se uma suspensão) e a reação procedia em baixos rendimentos. Outros solventes foram testados (MeCN, THF e DMF) mas em nenhum dos casos houve boa conversão do material de partida em produto. Os rendimentos ficaram sempre na faixa dos 20%. Variações no tempo de reação (3h a 24h) tampouco surtiram o efeito desejado.



**Esquema 3:** Tentativa de obtenção da lactama (**12**) a partir do ácido piroglutâmico (**8**)

A outra possibilidade para a obtenção do éster *tert*-butílico seria o uso de isobutileno em ácido sulfúrico. Neste caso, o grupo de proteção do nitrogênio teria que ser trocado, pois, como já foi discutido acima, o grupo Boc é sensível a condições ácidas. Todavia, sabe-se que para a proteção do nitrogênio de lactamas utilizando cloroformatos (de benzila ou de metila, por exemplo) é necessário o uso de bases fortes para a remoção do hidrogênio ligado ao nitrogênio. Em geral, as condições descritas na literatura empregam hidretos (NaH ou KH), dissilazida de lítio, ou *sec*-Butil lítio. Quaisquer das condições mencionadas acima seriam incompatíveis com nosso substrato, uma vez que o ácido piroglutâmico possui um centro  $\alpha$ -carbonílico passível de racemização.

Assim, a síntese do enecarbamato contendo um éster *tert*-butílico em C(5) foi modificada tendo agora o amino ácido L-prolina (**14**) como material de partida. O enecarbamato **3** foi obtido conforme a rota ilustrada abaixo.



- $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1N,  $\text{H}_2\text{O}$ , Dioxano,  $0^\circ\text{C}$  a ta, 30 min, 98%
- DIC, DMAP, *tert*-butanol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  a ta, 3h, 75%
- $\text{RuCl}_3$  (10mol%),  $\text{NaIO}_4$  10%, AcOEt, ta, 2h, 83%
- DIBAL-H, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 1,5h
1. 2,6-lutidina,  $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$ , tolueno,  $0^\circ\text{C}$  a ta, 2,5h    2. 30 min refluxo, 68% (duas etapas)

#### Esquema 4: Síntese do enecarbamato (**3**)

A L-prolina, o único amino ácido natural cíclico, além de ser barato e prontamente disponível, já possui o centro estereogênico presente em C(5) com a configuração desejada, tal como o ácido piroglutâmico.

É descrito na literatura que a proteção do nitrogênio da L-prolina pode ser feita usando anidrido de Boc em uma solução 1N de NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$  e Dioxano. Todavia, condições fortemente básicas são sempre um motivo de preocupação quando se está trabalhando com moléculas que possuam centro estereogênico  $\alpha$ -carbonílico. No nosso caso, como dois novos centros são

gerados a partir do centro estereogênico original era essencial garantir a integridade deste zelando para que não houvesse racemização.

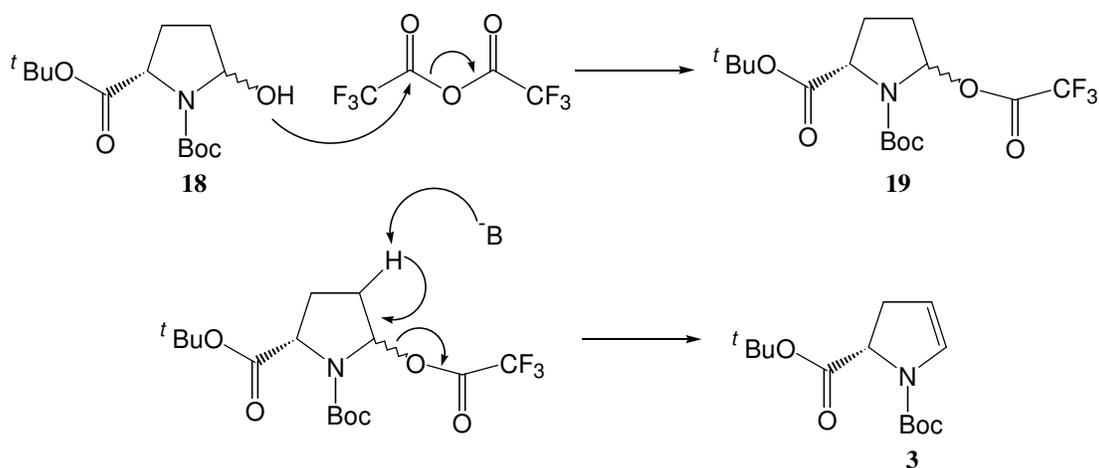
Para amino ácidos contendo centros  $\alpha$ -carbonílico, Bodansky & Bodansky<sup>22</sup> sugerem a substituição da solução 1N de NaOH por uma solução 1N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, evitando, assim, condições fortemente básicas e o risco de racemização. Assim, partindo da L-prolina, foi feita uma reação de proteção do nitrogênio utilizando di-*terc*-butil dicarbonato, solução 1N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, dioxano, a temperatura ambiente para a obtenção de **(15)** em rendimentos quase quantitativos.

Para a formação do éster *terc*-butílico **(16)** novamente tentamos um acoplamento utilizando DIC como agente de ativação do ácido carboxílico. Desta vez a reação procedeu de maneira suave levando a formação do éster em 75% de rendimento. Todavia, o subproduto da reação, a diisopropil uréia **(13)** (onde R=isopropil), é solúvel em solventes orgânicos e purificação por cromatografia “flash” provou ser ineficiente. Para a eliminação completa da uréia é preciso uma primeira filtração em Celite<sup>®</sup> utilizando éter como solvente para remoção de grande parte da uréia, seguido de cromatografia “flash”. Atualmente já existem carbodiimidias cujos subprodutos são uréias solúveis em água, facilitando enormemente o processo de purificação, porém não dispúnhamos desses reagentes no laboratório.

Dando seguimento a síntese do enecarbamato desejado, o éster **(16)** foi oxidado à lactama **(17)** correspondente utilizando RuCl<sub>3</sub> catalítico na presença de excesso de um cooxidante (NaIO<sub>4</sub>). Esse procedimento tem sido empregado com grande sucesso tanto na literatura como no grupo de pesquisas. O método apresenta como principais vantagens a utilização de RuCl<sub>3</sub> em quantidades catalíticas, a formação do produto desejado em altos rendimentos (cerca de

85%) e a facilidade experimental. Não há necessidade de tratar reagentes ou solventes para a reação de oxidação com  $\text{RuCl}_3$ .

De posse da lactama (**17**), o enecarbamato foi obtido seguindo uma metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa e que tem-se mostrado altamente eficiente. A lactama foi reduzida aos hemiaminais diastereoméricos utilizando-se DIBAL-H. Esta mistura foi colocada em presença de anidrido trifluoroacético equimolar para a formação do derivado trifluoroacetilado (**19**). Como há no meio um excesso de base (2,6-lutidina ou 2,4-lutidina), ocorre uma segunda reação (eliminação) que leva ao enecarbamato desejado, conforme o mecanismo proposto abaixo.



### Esquema 5: Mecanismo para a formação do enecarbamato

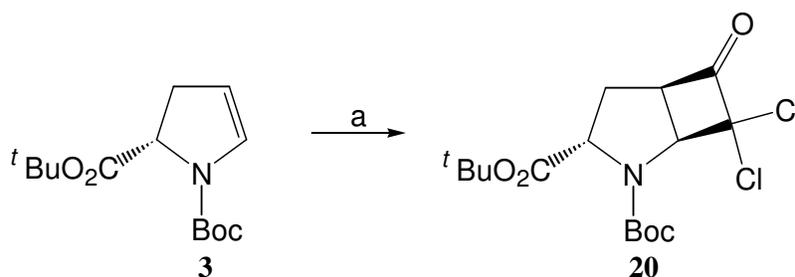
Desta forma, o enecarbamato (**3**) foi obtido em 5 etapas, com rendimento global de 41% partindo-se da L-prolina (**14**).

É importante salientar que a metodologia para a síntese de enecarbamatos foi desenvolvida a tal ponto pelo grupo de pesquisa, que é possível realizar boa parte do procedimento sem purificação dos materiais

intermediários o que representa uma enorme economia de tempo e otimização de rendimentos. Na síntese descrita acima, após a eliminação da uréia contaminante da reação de esterificação, as demais etapas puderam ser feitas com o material bruto da reação anterior.

### III.2. Síntese do sistema 2-carbóxi-azabicyclo[3.3.0] 5-oxa-6-octanona (2).

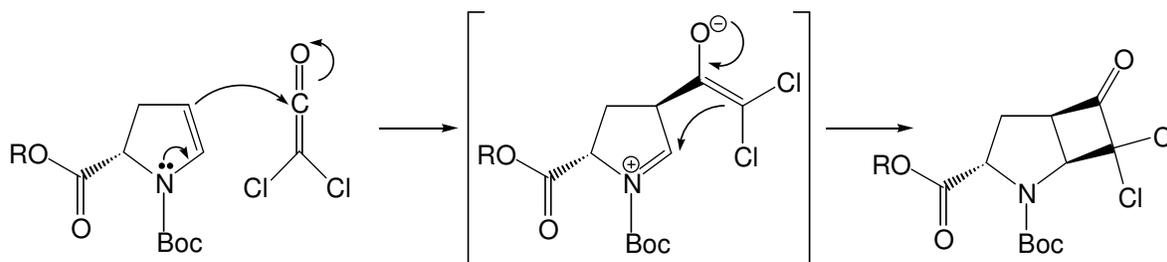
De posse do enecarbamato (**3**) foi feita a cicloadição [2+2]. Utilizando-se cloreto de dicloroacetila em meio contendo  $\text{Et}_3\text{N}$ , gerando o dicloroceteno *in situ*. A adição do cloreto de dicloroacetila é feita de maneira bastante lenta (cerca de 2 horas) sobre uma solução concentrada de enecarbamato para que a cicloadição [2+2] ocorra mais rapidamente do que a dimerização do ceteno. A diclorociclobutanona (**20**) foi obtida em 94% de rendimento isolado, sem que se detecte a presença do outro estereoisômero.



a.  $\text{NEt}_3$ , cloreto de dicloroacetila,  $40^\circ\text{C}$ , 2h de adição, 94%

**Esquema 6:** Reação de cicloadição [2+2]

Ainda se discute qual a verdadeira natureza do mecanismo da reação de cicloadição [2+2]. Propostas mais recentes indicam que o mecanismo ocorre através de um processo  $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$  e que este pode ser concertado ou iônico dependendo da natureza eletrônica e estérea da olefina e do ceteno envolvidos<sup>23</sup>. Por certo, a primeira ligação a se formar é entre C(3) do enecarbamato e o carbono central do ceteno. O carbono central do ceteno é altamente eletrofílico e pode sofrer um ataque nucleofílico para a formação de uma ligação C-C. Uma espécie polarizada (ou com cargas) é formada e um rápido fechamento do anel leva a diclorociclobutanona.



**Esquema 7:** Mecanismo da cicloadição [2+2]

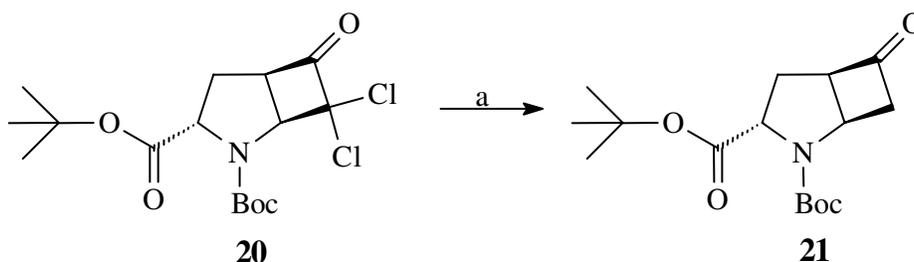
A reação entre o enecarbamato e o dicloroceteno é bastante eficiente e limpa. Apesar de termos procedido com uma purificação do produto para fins de caracterização, filtração em Celite<sup>®</sup> para remoção do sal da Et<sub>3</sub>N formada é, normalmente, suficiente para a obtenção de um produto de pureza suficiente para a etapa seguinte.

Nesse ponto, a estereoquímica do produto ainda não havia sido determinada. Estudos anteriores no grupo de pesquisa (<sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, DEPT e COSY) demonstravam conclusivamente que o produto majoritário possuía a ciclobutanona *trans* em relação ao éster em C(5), quando este era

um éster metílico. Acreditávamos que o mesmo seria verdade no caso do éster *tert*-butílico em C(5), mas faltava prová-lo.

Tampouco havia sido possível concluir com precisão quantos produtos haviam sido formados e em qual proporção. A análise desse dado é prejudicada pelo fato da presença dos cloros no anel da ciclobutanona. Em CCF eles causam um alongamento da mancha (forma-se uma cauda) impedindo que se determine quantos produtos são formados. Tentativas de análises por CG provaram infrutíferas já que o material se decompunha na coluna. Ademais, como o produto não apresentava boa absorção em UV, tampouco foi possível fazer essa análise em HPLC, já que não possuímos detetor de índice de refração.

A reação de cicloadição [2+2] foi repetida e o bruto reacional submetido a uma reação de remoção dos cloros utilizando-se uma liga de Zn/Cu de acordo com o procedimento descrito por Greene.



a. Liga Zn/Cu, MeOH, NH<sub>4</sub>Cl, 1,5h, 83%

### Esquema 8: Obtenção da ciclobutanona (21)

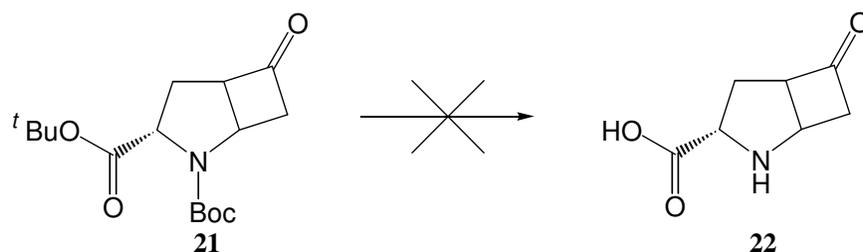
Este método foi empregado com sucesso em substituição ao tradicional método que utiliza Zn/AcOH. Em trabalhos anteriores, observou-se que substratos Boc protegidos reagiam em rendimentos modestos quando

Zn/AcOH eram utilizados para a remoção dos cloros. Atribui-se esse baixo rendimento a queda do grupo de proteção em meio ácido. O procedimento desenvolvido por Greene não apresenta esta limitação, uma vez que o meio é apenas levemente ácido ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  em MeOH). Por outro lado, a preparação da liga Zn/Cu não é um procedimento óbvio. É preciso muito cuidado para que os solventes estejam devidamente desgaseificados e que toda a preparação da liga ocorra na ausência de oxigênio pois este envenena a liga. Além disso, descobriu-se mais tarde que a reatividade da liga era dependente de um contaminante,  $\text{PbCl}_2$ , segundo relatado pelo Prof. Andrew Greene da Univ. de Grenoble, França. Portanto, logo após a preparação da liga é preciso dopá-la com este reagente para que ela funcione adequadamente. Idealmente, a liga deve apresentar uma cor cinza bastante escuro. A medida que a liga é exposta a oxigênio ela passa a uma coloração cinza claro, evidenciando a sua decomposição.

A ciclobutanona **21** foi analisada por CG e seu cromatograma apresentou um único sinal ( $R_t = 11,02$  min). O material foi purificado em coluna “flash” e análises de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e IV comprovaram que se tratava da ciclobutanona desejada. O produto já purificado foi novamente analisado em CG e confirmou-se o tempo de retenção ( $R_t = 11,02$  min). Sabíamos agora que apenas um produto havia se formado e este pôde ser atribuído com boa margem de segurança de confiabilidade como sendo o produto **21**, com a estereoquímica apresentada no esquema 7, em vista do mecanismo proposto para a reação de cicloadição [2+2]. Confirmação desta proposição ocorreu ao longo do trabalho.

Vislumbrando a possibilidade de se utilizar o método de Hashimoto (vide introdução), que nos pareceu bastante simples e direto quando comparado a diversos outros relatados na literatura, procuramos obter o amino

ácido **22** correspondente da aza-ciclobutanona **21**. De fato, essa opção nos pareceu bastante vantajosa já que em uma única etapa de desproteção removeríamos tanto o grupo de proteção do nitrogênio quanto o éster *tert*-butílico que mascarava o ácido carboxílico. O amino ácido correspondente estaria pronto para tentativas de descarboxilação utilizando o protocolo de Hashimoto.



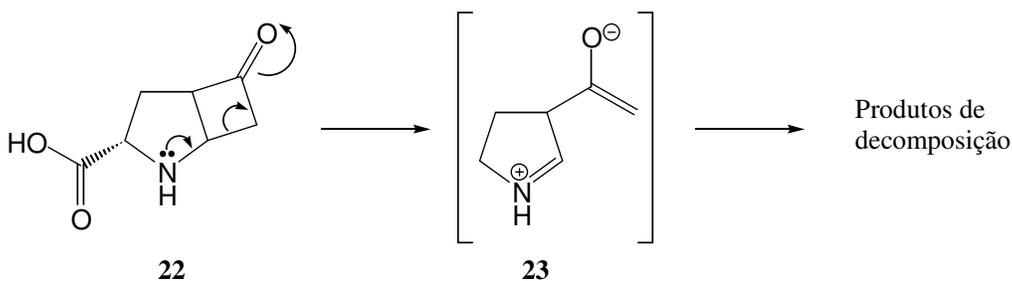
### Esquema 9: Tentativas de obtenção do amino ácido **22**

A primeira opção foi fazer uso de ácido trifluoroacético em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1). Observou-se, após 40 minutos, o total desaparecimento do material de partida. Após o isolamento, o óleo obtido foi purificado em coluna de troca iônica (DOWEX<sup>®</sup>). As frações recolhidas foram analisadas por cromatografia em camada fina utilizando ninidrina como revelador, uma vez que este é um revelador específico para amino ácidos. A presença de amino ácidos é determinada pelo aparecimento de uma mancha vermelha após a placa cromatográfica ser aquecida. Não foi verificado um resultado positivo ao teste da ninidrina em qualquer das frações analisadas. Ainda sim, todas as frações foram recolhidas e o solvente removido em Rotavapor. O resíduo obtido foi analisado por IV e o espectro da amostra não continha as absorções características do produto desejado, em especial a absorção da carbonila da

ciclobutanona ( $\sim 1790\text{ cm}^{-1}$ ). Concluimos que o produto desejado não foi obtido.

A princípio acreditávamos que a reação havia falhado devido as reações colaterais com o cátion *tert*-butílico formado. A desproteção de ésteres *tert*-butílicos forma o cátion *tert*-butílico que pode reagir com sítios ricos em elétrons. Para evitar reações colaterais desse cátion, foi adicionado  $\text{Et}_3\text{SiH}$  ao meio reacional. Esse atua como um seqüestrador de cátions impedindo que haja reações indesejáveis com o cátion *tert*-butílico. A reação foi repetida mas novamente não foi possível isolar o produto desejado.

Uma possível explicação para a decomposição do produto está na abertura do anel da ciclobutanona nas condições empregadas, levando a formação do imínio (**23**), que gera a formação de outros produtos.

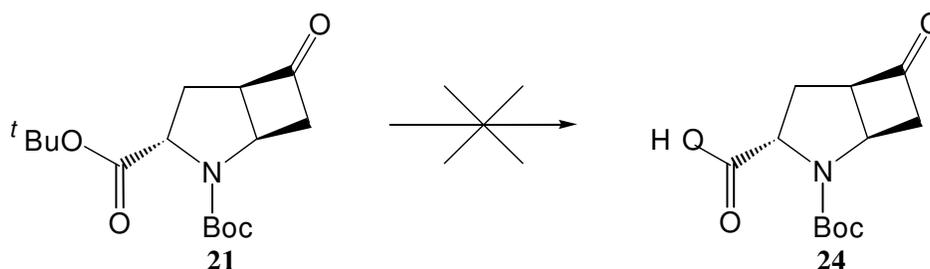


**Esquema 10:** Intermediação de íon acilimínio (**23**) na decomposição de (**22**)

Para que essa abertura ocorra, é necessário que o nitrogênio esteja desprotegido para que haja participação do par de elétrons do nitrogênio no processo. Estávamos confiantes que, caso fosse possível desproteger seletivamente o éster, mantendo o nitrogênio protegido, o produto formado seria estável e poderíamos aplicar outros métodos de descarboxilação para obtenção da ciclobutanona desejada.

Havia uma série de alternativas de descarboxilações que poderiam ser testadas desde que fosse possível obter o ácido livre. Uma em especial, o método de Boger<sup>14</sup>, havia sido testado com sucesso por Martin e colaboradores<sup>15</sup> em um substrato bastante sensível e nos parecia promissor.

Assim, algumas tentativas de desproteção seletiva do éster *tert*-butílico para a obtenção do ácido (**24**) foram realizadas.



- a. Ácido Acético, 72h
- b. Ácido Fórmico, 2h

### Esquema 11: Tentativas de obtenção de (**24**)

Acreditávamos ser possível remover o ácido seletivamente devido as características únicas do composto (**21**). A molécula possuía um grupo éster *tert*-butílico espacialmente próximo a um grupo Boc, interação esta desfavorável. Isso obriga o grupo Boc a se posicionar dentro da cavidade do biciclo, aumentando a interação estérea. Como tínhamos em mãos um substrato tensionado e a desproteção do ácido aliviaria significativamente a tensão no sistema, imaginamos que possivelmente o éster *tert*-butílico fosse mais lábil que o grupo Boc. Resolvemos, assim, empregar condições levemente ácidas que pudessem levar a remoção do éster *tert*-butílico sem a queda do grupo de proteção do nitrogênio.

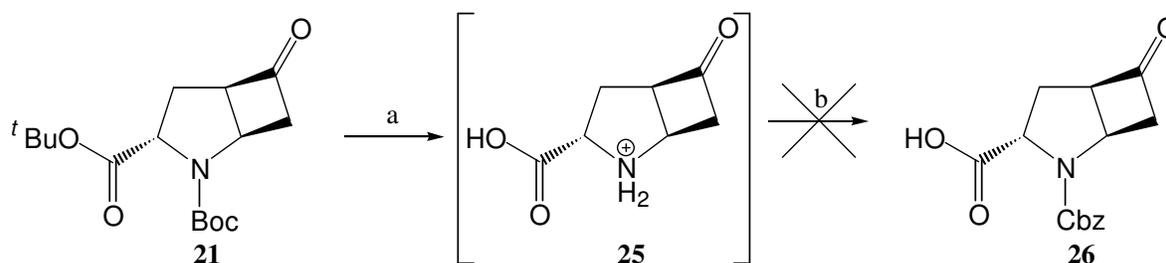
Uma primeira tentativa foi feita empregando-se ácido acético, uma vez que não há relatos de remoção do grupo Boc utilizando esse ácido. E, de fato, o grupo Boc resiste a ácido acético, mas, infelizmente, o éster *terc*-butílico também não foi afetado. Após 72 horas de reação, à temperatura ambiente o material de partida se encontrava intacto. O meio foi refluxado o que levou a decomposição do material.

Uma segunda tentativa foi feita utilizando-se ácido fórmico, pois a desproteção de ésteres *terc*-butílicos com esse ácido ocorre rapidamente. Sabíamos que ácido fórmico a temperatura ambiente removeria também o grupo Boc<sup>\*</sup>. Portanto a reação foi feita, inicialmente a 0°C. Como não se observou o consumo do material de partida, o banho de gelo foi retirado. A reação foi acompanhada por CCF e logo que o material de partida foi consumido a reação foi isolada. Ainda sim, não foi possível isolar o produto desejado.

Tendo em vista que a remoção seletiva do éster não foi possível, cogitamos a possibilidade de retirarmos ambos os grupos de proteção de uma só vez e, sem isolamento do produto formado, efetuar a reprotção do nitrogênio com cloroformato de benzila. Acreditava-se que a reação do nitrogênio livre com o cloroformato de benzila procederia mais rapidamente do que a abertura do anel, possibilitando o isolamento de um intermediário estável, **(26)**.

---

\* O emprego de ácido fórmico a temperatura ambiente é um método clássico para a remoção do grupo Boc segundo descrito no livro "Protective Groups in Organic Synthesis". A reação é completa em duas horas à temperatura ambiente.

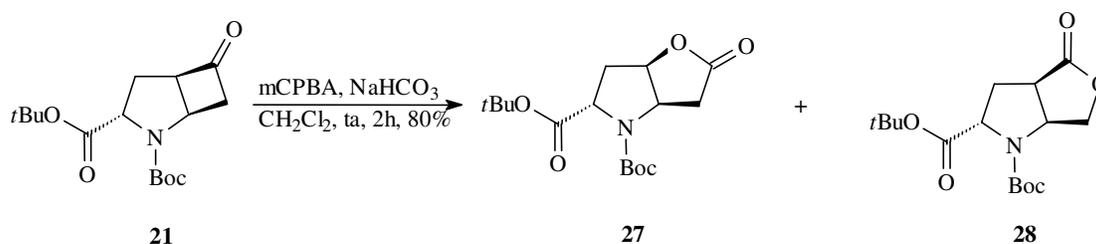


- a.  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1h, ta  
 b. Cloroformato de Benzila,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeCN

**Esquema 12:** Tentativa de troca dos grupos de proteção e obtenção de **(26)**

Entretanto, esta estratégia também não funcionou adequadamente tornando claro a necessidade de buscarmos novas rotas.

Antes de iniciarmos uma nova rota, aproveitamos o composto **(21)** para obter maiores informações sobre a reação de Baeyer-Villiger e a ciclobutanona foi submetida a uma reação de Baeyer-Villiger, utilizando *m*-CBPA como agente oxidante.



**Esquema 13:** Reação de Baeyer-Villiger

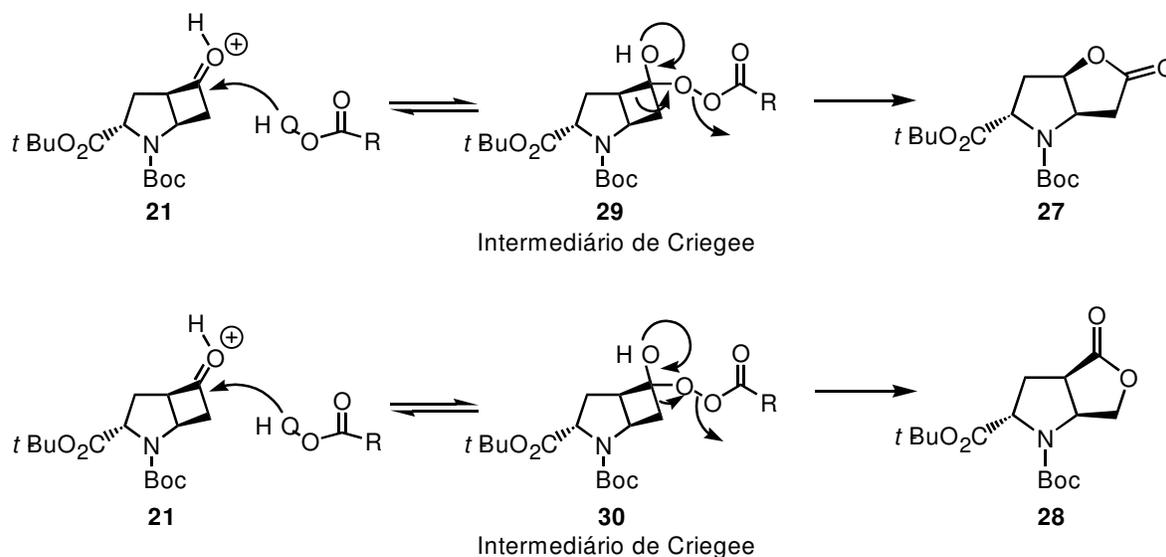
Apesar do bom rendimento obtido (80%), foi obtido uma mistura de lactonas regioisoméricas em uma surpreendente proporção de 1,6:1 em favor da lactona **(27)**.

Visando melhorar a regioseletividade da lactonização, resolvemos testar diferentes condições para a reação de Baeyer-Villiger. Alguns resultados obtidos no grupo indicavam que as melhores condições para esta reação fazem uso de ácido acético e peróxido de hidrogênio 30%, mantendo-se a temperatura abaixo de 10°C. Aplicando tais condições ao substrato (**21**), obtivemos um melhor rendimento (90%), mas a regioseletividade permaneceu inalterada.

De acordo com o modelo proposto por Criegee, a primeira etapa da reação de Baeyer-Villiger consiste em um ataque nucleofílico do perácido ou peróxido presente no meio à carbonila da ciclobutanona levando a formação de um intermediário tetraédrico. Em seguida, há a migração de um grupo alquílico. Neste ponto, alguns detalhes mecanísticos são de fundamental importância. O primeiro deles requer que o grupo migrante esteja anti-periplanar à ligação O-O para que ocorra uma correta sobreposição de orbitais e a migração se torne possível.

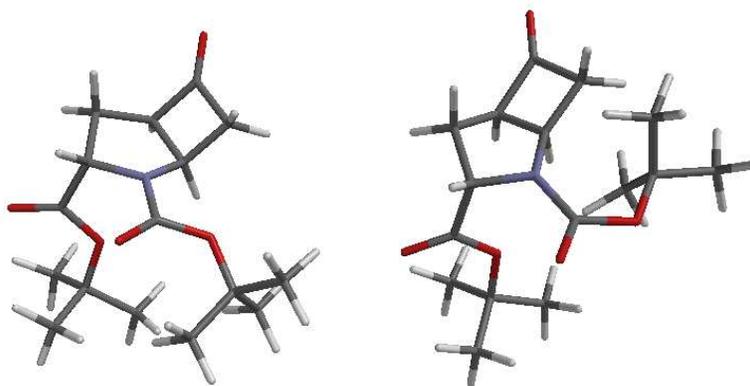
O segundo aspecto, diz respeito a capacidade de migração dos diferentes grupos alquílicos. Como se trata de um mecanismo “catiônico”, em geral, o grupo que migra é aquele que é capaz de melhor estabilizar uma carga positiva parcial. Em suma, carbonos terciários migram com mais facilidade que carbonos secundários, que por sua vez migram mais facilmente que carbonos primários.

Uma análise do mecanismo para o caso específico (esquema **14**) indica que a formação de (**27**) deveria ser favorecida já que grupos contendo carbono terciários (grupo em cabeça de ponte) tendem a migrar mais facilmente que grupos contendo carbono secundários (grupamento CH<sub>2</sub>).



#### Esquema 14: Mecanismo da reação de Baeyer-Villiger

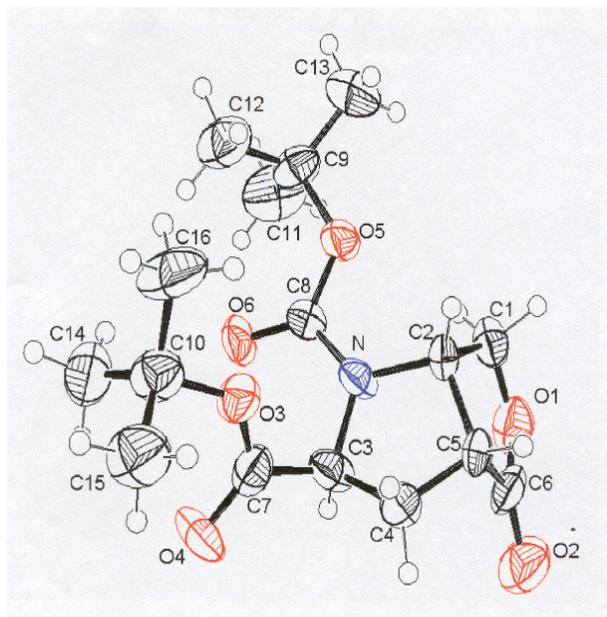
De fato, os dados experimentais são condizentes com a análise teórica. Todavia, é surpreendente que a seletividade tenha sido tão baixa. Claramente, não se pode explicar essa regioselectividade evocando apenas fatores eletrônicos. Uma possível explicação para estes resultados pode residir em aspectos estéreos.



**Fig. 27:** Conformação da ciclobutanona (**21**) (MMFF94)<sup>24</sup>

Como apresentado na figura acima, a presença de um éster *terc*-butílico em C(2) do anel pirrolidínico obriga o grupo de proteção do nitrogênio a se afastar para que a interação estérea entre os grupos seja minimizada. Desta forma, o grupo de proteção do nitrogênio se volta para dentro da cavidade do biciclo [3.2.0] interagindo com os diversos átomos presentes na face côncava do biciclo. Essas interações estéreas parecem, de alguma forma, enfraquecer a ligação C(5)-C(6) do intermediário de Criegee. Portanto, essas interações desestabilizantes tornam a ligação C(5)-C(6) do anel quase tão lábil quanto a ligação C(4)-C(5). Com isso, as migrações dos grupos CH e CH<sub>2</sub> se tornam competitivas, explicando o porquê da baixa regioseletividade para a reação de Baeyer-Villiger.

A lactona (**28**) foi recristalizada e os cristais submetidos a difratometria de raio-X. Os dados obtidos pelo raio-X trouxeram algumas respostas conclusivas sobre a estrutura dessas lactonas.

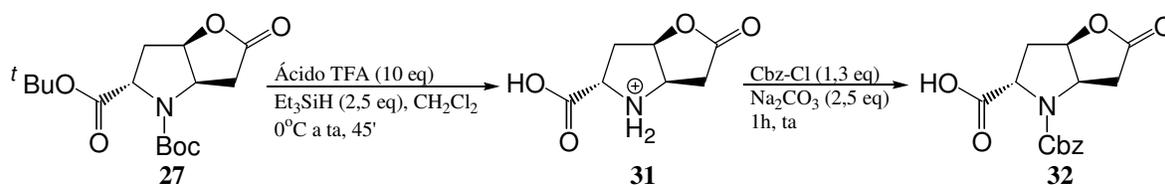


**Fig. 28:** Estrutura de raio-X da lactona **28**

A primeira conclusão obtida é de que, sem sombra de dúvida, o grupo éster (C(3) na figura **28**) está *anti* à lactona (C(2)/C(5)). A estereoquímica de substituintes em anéis de 5 membros é sempre uma questão controversa devido ao fato de que nem sempre os acoplamentos do tipo H-H são observados e mesmo análises em duas dimensões (COSY, DEPT) podem não ser conclusivas. Em nosso caso, um outro complicante, os rotâmeros, acabam prejudicando ainda mais essa atribuição. Com o raio-X todas essas questões se tornam irrelevantes e não deve haver dúvidas quanto a estereoquímica relativa do produto obtido. Podemos, inclusive, determinar a estereoquímica absoluta da lactona (**28**). Sabemos que o centro estereogênico em C(2) vem da L-prolina e tem configuração absoluta *S*. Logo, a lactona (**28**) obtida contém os centros *2S*, *4R* e *8R*.

Adicionalmente, há uma clara indicação que a conformação preferida é aquela que afasta o grupo *terc*-butila do éster do grupo *terc*-butila do carbamato. Tal fato era esperado já que ambos são grupos volumosos e este afastamento causa uma minimização das interações estéreas. Com isso o grupo *terc*-butila do carbamato se posiciona próximo espacialmente do anel da lactona, dentro da cavidade do biciclo [3.3.0]. Isso corrobora a proposta apresentada para explicar a baixa regiosseletividade durante a reação de Baeyer-Villiger.

De posse da lactona **27** decidimos tentar uma vez mais a troca dos grupos de proteção. Tal decisão foi tomada com base no fato que lactonas são, em geral, moléculas bastante estáveis. Eventualmente, a química que não foi efetiva no caso da ciclobutanona poderia ser aplicada com êxito sobre uma lactona.



### Esquema 15: Troca dos grupos de proteção na lactona **27**

A reação foi realizada sem isolamento do amino ácido. A retirada dos grupos de proteção da lactona foi feita utilizando-se ácido trifluoroacético e trietilsilano em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após o produto de partida ter sido consumido, o meio foi neutralizado com 2,5 equivalentes de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e clorofornato de benzila adicionado.

O espectro de IV de **32** indicou a presença de uma absorção larga na região de aproximadamente  $3300$  a  $2900\text{ cm}^{-1}$ , condizente com a presença de um ácido carboxílico. As outras absorções diagnósticas foram dos grupos acilas em  $1780$  e  $1699\text{ cm}^{-1}$ , características de lactonas e de carbamatos respectivamente.

### III.3. Descarboxilação de (**32**) e obtenção da (+)-lactona de Geissman-Waiss (**34**)<sup>†</sup>.

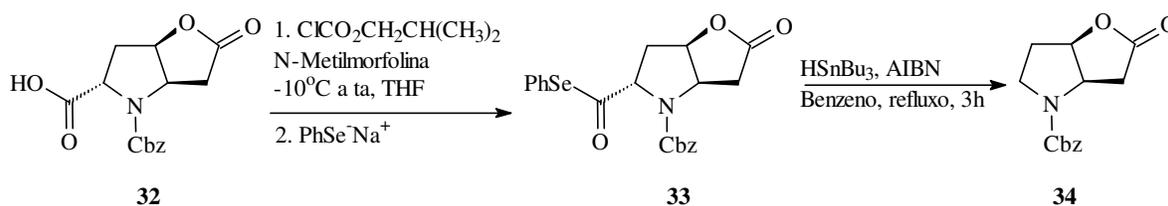
Tendo o ácido livre, estávamos em posição para realizar a reação de descarboxilação. Foi decidido que a primeira tentativa seria feita utilizando a metodologia dos acil-selenídeos, por ser uma das mais brandas na literatura<sup>12</sup>.

Podemos descrever a reação para formação do acil-selenídeo como um processo em duas etapas: formação do anidrido misto e adição sobre este de

<sup>†</sup> De acordo com as regras de nomenclatura da IUPAC, o composto **34** é o (1*R*,5*R*)-3-oxo-2-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]octano-6-carboxilato de benzila. Ao longo do texto, o nome mais usual do composto, lactona de Geissman-Waiss, foi adotado.

$\text{PhSe}^-\text{Na}^+$ . A formação do anidrido misto é algo direto. Ao meio contendo o ácido, adiciona-se uma base (N-metil morfolina) e cloroformato de isobutila. A reação é quase instantânea e em cerca de 10 minutos todo o ácido havia sido consumido.

Para a obtenção do  $\text{PhSe}^-\text{Na}^+$  utilizamos um procedimento desenvolvido no grupo de pesquisa. Normalmente, o ânion de selênio é obtido através da redução de  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  com  $\text{NaBH}_4$  em etanol. Todavia, havia o receio de que o etanol pudesse agir como um nucleófilo e atacar o anidrido misto levando a formação do éster etílico. Assim, a redução do  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  foi feita em uma mistura de solventes (THF 3: 1 *terc*-butanol). A reação é rápida e cinco minutos após a adição do  $\text{NaBH}_4$  a solução, cuja cor original era alaranjada, tornou-se incolor. Essa solução foi adicionada ao anidrido misto levando ao acil-selenídeo **33** desejado. A formação do acil selenídeo é facilmente acompanhada por CCF, já que o produto que se forma absorve intensamente luz na região de 254 nm. O composto **33** foi submetido às mesmas condições de descarboxilação descritas na introdução ( $\text{HSnBu}_3$ , AIBN cat., Benzeno, refluxo)<sup>12</sup>.



**Esquema 16:** Descarboxilação de **32** e obtenção da (+)-lactona de Geissman-Waiss **34**

Para nossa satisfação o intermediário chave na síntese de várias bases necínicas, a lactona de Geissman-Waiss (protegida com Cbz), foi obtida de forma bastante direta em rendimento de 60% a partir da lactona **27**. O **34** foi obtido de forma enantiosseletiva em 10 etapas a partir da L-prolina com rendimento global de 11%. Dados de  $^1\text{H}$ RMN, IV e rotação ótica da lactona **27** estão de acordo com os da literatura<sup>25</sup>.

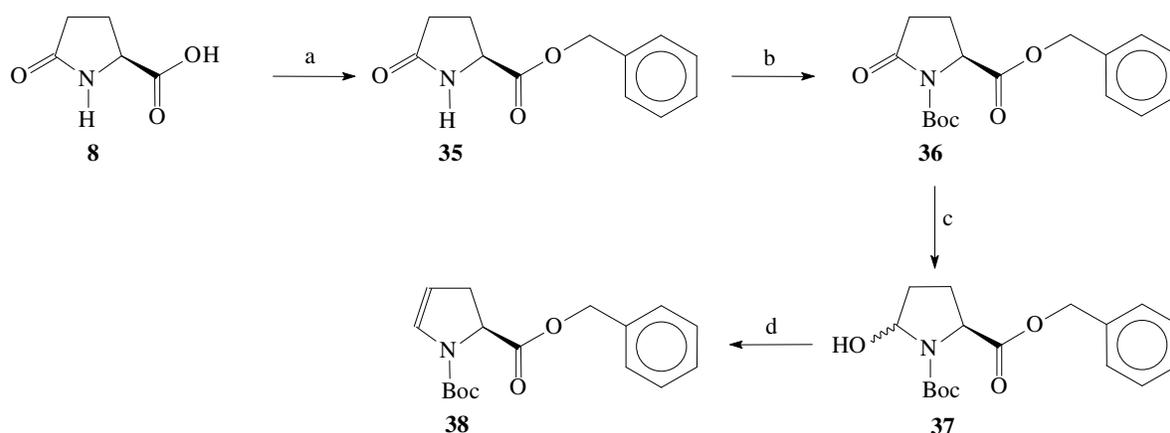
$[\alpha]_{\text{D}} = -118,0$  ( $c = 0,6$  em MeOH); IV: 1782, 1701  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,95-2,14 (m, 1H); [2,31 (d,  $J=6,6$  Hz) + 2,36 (d,  $J=5,9$  Hz), 1H]; 2,71-2,93 (m, 2H); 3,37-3,51 (m, 1H); 3,74-3,91 (m, 1H); 4,44-4,58 (m, 1H); 5,00-5,24 (m, 3H); 7,35 (s, 5H).

Lit.:  $[\alpha]_{\text{D}} = -123,3$  ( $c = 4,7$  em  $\text{CHCl}_3$ ) IV: 1788, 1705  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,97-2,10 (m, 1H); 2,32 (dd,  $J=6,1, 14,2$  Hz, 1 H); 2,67-2,97 (m, 2H); 3,43 (td,  $J = 6,18, 11,2$  Hz, 1H); 3,76-3,91 (m, 1H); 4,49-4,53 (m, 1H); 5,07-5,19 (m, 3H); 7,35 (s, 5H).

#### III.4 Síntese do sistema 2-carbóxi-azabicyclo[3.2.0]heptan-5-ona (1).

Tendo em vista o sucesso da reação de descarboxilação, voltamos a concentrar nossos esforços na tentativa de realizar a descarboxilação no precursor da lactona (**27**), a ciclobutanona (**21**). A ciclobutanona é um intermediário sintético mais versátil. A partir da ciclobutanona quiral, a síntese de vários alcalóides, de maneira enantiosseletiva, torna-se possível. Apenas para citar alguns exemplos, a partir da ciclobutanona é possível sintetizar alcalóides pirrolizidínicos, indolizidínicos e aspartatos conformacionalmente restritos, dentre várias outras possibilidades.

Nesse ponto, já sabíamos que era essencial que o grupo de proteção do ácido pudesse ser seletivamente removido sem afetar o grupo de proteção do nitrogênio. Ademais, visto a facilidade da introdução do grupo Boc em nitrogênio de amidas, ficou claro que este grupo protetor seria a melhor opção. Desta forma, seria possível utilizar o ácido piroglutâmico como material de partida e evitar a etapa de oxidação com rutênio. Por fim, foi decidido proteger o ácido na forma de seu éster benzílico pois, além de se tratar de um grupo volumoso, a remoção desse grupo é feita em condições extremamente suaves. Esse fato é de suma importância, já que a ciclobutanona já demonstrara ser um grupo relativamente sensível. Assim, buscamos a síntese de um novo enecarbamato com estas características.

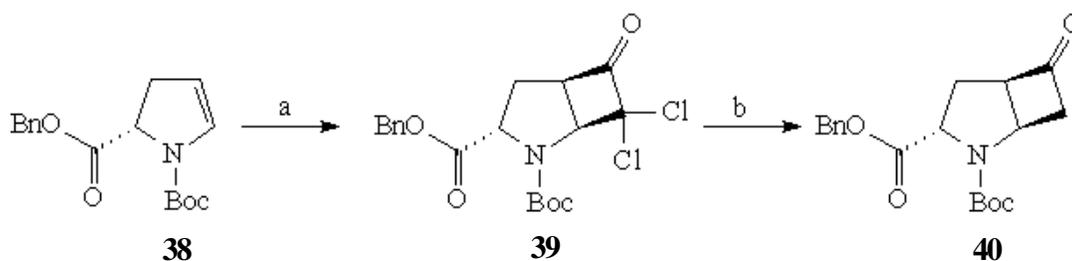


- SOCl<sub>2</sub>, BnOH, TA, 72h, 67%
- (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN, 40 min, 100%
- DIBAL-H, THF, -78<sup>o</sup>C, 1,5h
1. 2,6-lutidina, Anidrido TFA, Tolueno, 2h 2. Refluxo 30min, 76%

**Esquema 17:** Síntese do enecarbamato (**38**)

A síntese desse novo enecarbamato seguiu o padrão descrito para a síntese do enecarbamato **3**. Em apenas 4 etapas, o enecarbamato (**38**) foi sintetizado em um rendimento global de 51% partindo do ácido piroglutâmico.

O enecarbamato (**38**) obtido foi então submetido a reação de cicloadição [2+2] frente ao dicloroceteno seguido de remoção dos cloros utilizando a liga de Zn/Cu.

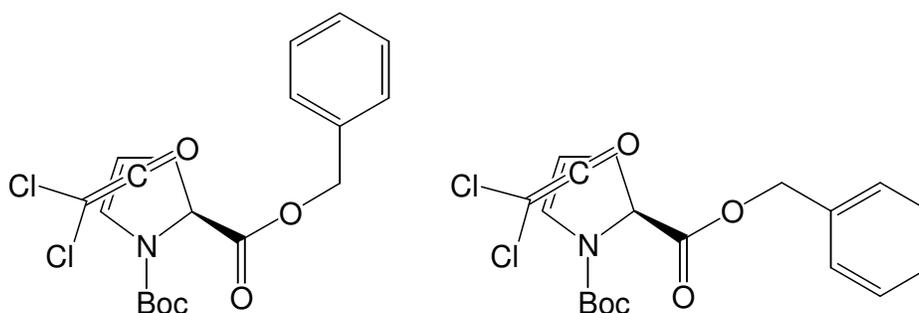


a. NEt<sub>3</sub>, Dicloroceteno, Cicloexano, 40°C, 2h de adição, 95%

b. Liga Zn/Cu, MeOH, NH<sub>4</sub>Cl, 1,5h, 81%

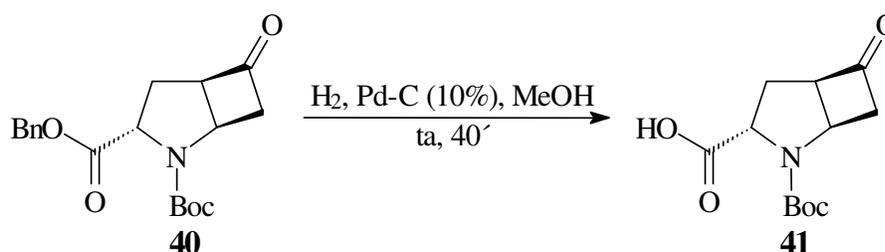
### Esquema 18: Obtenção da ciclobutanona (**40**)

Para nossa surpresa, foram isolados as formas diastereoisoméricas da ciclobutanona (**40**) na proporção de 13:1 favorecendo o estereoisômero *trans*. É possível explicar essa diminuição da seletividade facial admitindo-se um menor volume do grupo benzil quando comparado ao grupo *terc*-butil. A presença de um grupo metileno confere ao sistema um maior grau de liberdade. O anel aromático pode, assim, se afastar da olefina em C(2)-C(3) e permitir que o ataque do dicloroceteno ocorra pela mesma face.



**Fig. 29:** Possíveis conformações do anel aromático

As ciclobutanonas diastereoméricas foram separadas e o estereoisômero *trans* foi submetido as condições de hidrogenólise na presença de Pd-C para a formação do ácido (**41**) correspondente .



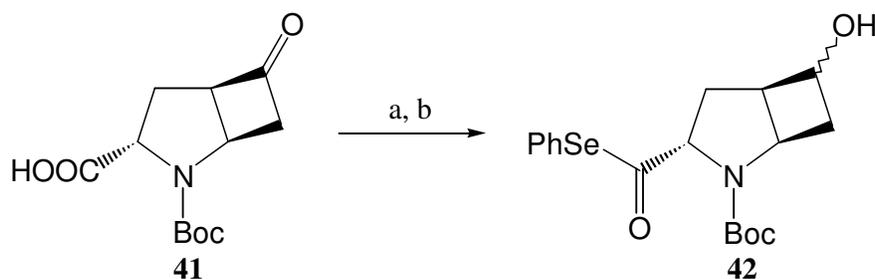
**Esquema 19:** Reação de hidrogenólise

A reação de remoção do éster benzílico procedeu de maneira limpa e completa. O bruto foi analisado por IV e o espectro apresentou a absorção larga característica de ácidos carboxílicos (de 3300 a 2700  $\text{cm}^{-1}$ ) bem como a absorção de carbonila de ciclobutanonas (1790  $\text{cm}^{-1}$ ). De fato, mantendo-se o nitrogênio protegido não há risco de abertura do anel da ciclobutanona.

### III.5. Descarboxilação de (41); nova síntese da (+)-lactona de Geissman-Waiss.

Por se tratar de uma reação bem limpa, o ácido foi utilizado sem purificação para a formação do éster de selênio empregando-se as mesmas condições descritas anteriormente no texto para a formação do acil selenídeo (33). Todavia, o produto isolado da reação não foi o acil selenídeo derivado da ciclobutanona (41).

Análise da reação por IV indicava que a absorção característica de ciclobutanonas ( $1790\text{ cm}^{-1}$ ) não estava mais presente. Tampouco havia a absorção larga de ácidos carboxílicos. O espectro de IV revelava ainda uma absorção larga centrada em  $3350\text{ cm}^{-1}$  típica de hidroxilas. Combinando esses dados com os de  $^1\text{H}$  RMN concluiu-se que a formação do acil selenídeo ocorreu mas, concomitantemente, a ciclobutanona foi reduzida ao ciclobutanol.

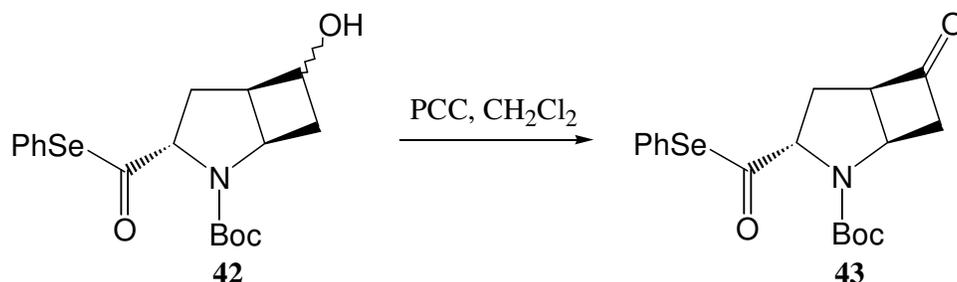


- a. Cloroformato de isobutila, NMM, THF/*tert*-butanol, 20 min; b.  $\text{PhSe}^-\text{Na}^+$ ,  $-10^\circ\text{C}$  a  $t_a$ , 30min.

#### Esquema 20: Síntese do acil selenídeo 42

Para comprovarmos que se tratava do ciclobutanol (42), o material obtido foi submetido a uma oxidação com PCC. Após 1 hora o material de

partida foi completamente consumido levando a formação de um único produto em CCF. O produto foi isolado e caracterizado por IV e  $^1\text{H}$  RMN como a ciclobutanona (**43**).

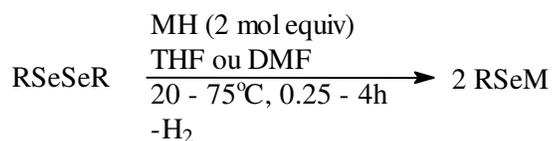


### Esquema 21: Oxidação do ciclobutanol (**42**) à ciclobutanona (**43**)

A possibilidade de se oxidar o álcool à cetona provou que apesar da formação do ciclobutanol ter sido indesejada, ela não representava um entrave na síntese e poderia ser facilmente contornado. Todavia, estaríamos aumentando a síntese em uma etapa e tornando-a menos elegante.

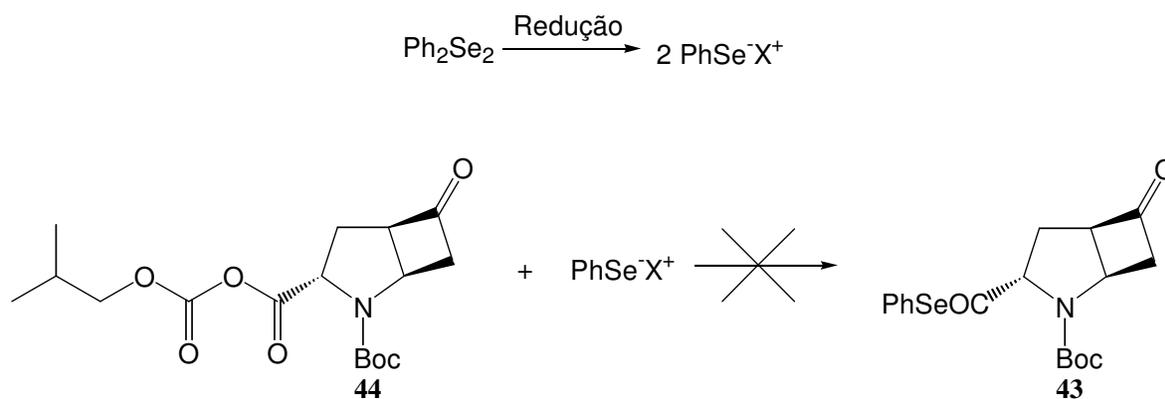
Nesse ponto, parecia claro que a redução indesejada da ciclobutanona era decorrente da presença de  $\text{NaBH}_4$  no meio reacional. A redução do  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  é uma reação curiosa, já que não é possível fazer um acompanhamento da reação por CCF. Isso porque em contato com o ar o produto reduzido é rapidamente reoxidado. Com isso, o acompanhamento da reação é visual, uma vez que a solução do  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  tem uma coloração alaranjada e a solução do sal ( $\text{PhSe}^-\text{Na}^+$ ) é incolor. Neste sentido, é difícil garantir a estequiometria perfeita para o processo, já que normalmente se adiciona  $\text{NaBH}_4$  em excesso até o desaparecimento da coloração. Esse excesso de  $\text{NaBH}_4$  estaria sendo o responsável pela redução da ciclobutanona. Resolvemos, então, buscar alternativas para a redução do difenil disseleneto.

Em 1992, Krief e colaboradores, publicaram um artigo no qual fazem emprego dos hidretos de potássio e sódio na redução de vários disselenetos<sup>26</sup>.



**Esquema 22:** Redução do difenil disseleneto utilizando KH ou NaH

Segundo relatado no artigo, com o hidreto de potássio, a redução se dá em condições brandas. Usando THF como solvente, em 1 hora a temperatura ambiente, temos a formação de  $\text{PhSe}^-\text{K}^+$ . Com NaH a redução é obtida de maneira semelhante, exceto que se faz necessário o refluxo em THF por 1 hora. Resolvemos testar tanto o hidreto de potássio quanto o hidreto de sódio na redução do difenil disseleneto e, em seguida, efetuar a adição do seleneto ao anidrido misto para a obtenção do acil selenídeo (**43**).



**Esquema 23:** Tentativas de obtenção do acil selenídeo (**43**)

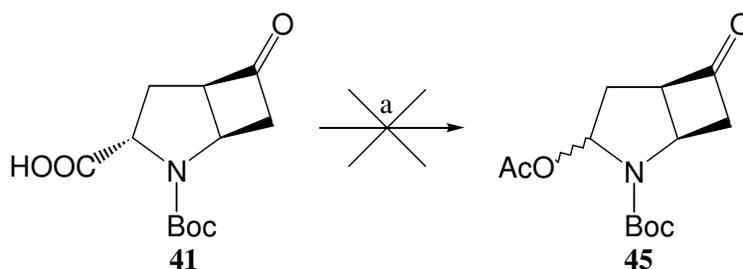
Várias condições foram testadas para a redução do difenil disseleneto e posterior adição ao anidrido misto. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo.

Agente redutor	Condições empregadas	Rendimento de <b>43</b>
KH	THF, 1h, ta	-
NaH	THF, 1h, refluxo	-
KH	THF, DMPU, 1h, ta	-
NaH	THF, DMPU, 1h, refluxo	-
KH	THF, DMPU, 1h, refluxo	-

**Tabela 3:** Tentativas de obtenção do acil selenídeo (**43**)

Apesar das diferentes condições testadas, não foi possível isolar o acil selenídeo (**43**). Em todos os casos o material de partida era recuperado quase quantitativamente.

Ainda buscando alternativas para a reação de descarboxilação, foi testado o uso de  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ . Era desejado fazer uma descarboxilação oxidativa, assim, tornar-se-ia possível introduzir novas funcionalizações em nosso composto.



a.  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , THF, 1h

**Esquema 24:** Tentativa de descarboxilação utilizando  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Todavia, não foi possível isolar o acetato (**45**). Outras tentativas foram feitas, sem o isolamento do acetato, pois havia a possibilidade deste ser instável. Assim, o ácido (**41**) foi submetido às condições de descarboxilação oxidativa com  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ . Prosseguindo com o bruto reacional foi tentada uma desacetilação empregando  $\text{NaOMe}$  em  $\text{MeOH}$  para a obtenção do lactamol, mas, novamente, não foi possível isolar o produto desejado.

Voltando ao uso do  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ , decidimos retomar as tentativas de redução com  $\text{NaBH}_4$ , desta vez modificando levemente as condições empregadas. Tendo em vista que o  $\text{NaBH}_4$  em excesso estava causando a redução da ciclobutanona, era preciso garantir que todo o  $\text{NaBH}_4$  fosse consumido na redução do difenil disseleneto. Para isso era preciso utilizar um excesso de difenil disseleneto, lembrando que a estequiometria da reação prevê a necessidade de 2 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  para a redução de 1 equivalente de  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ .

	Equivalentes de $\text{Ph}_2\text{Se}_2$	Equivalentes de $\text{NaBH}_4$	Equivalentes de $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ formados	Equivalentes de ácido
Condição Original	0,6	1,2	1,2	1,0
Condição modificada	0,8	1,2	1,2	1,0

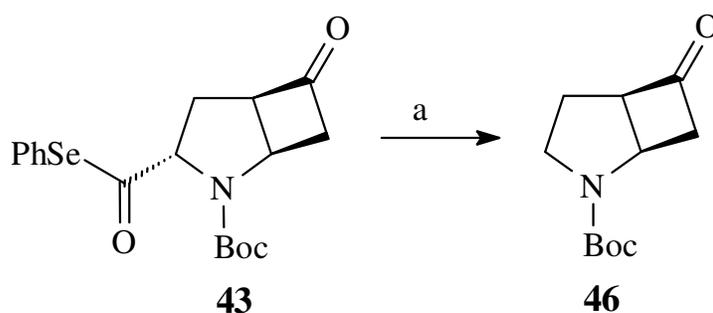
**Tabela 4:** Condições empregadas para a redução do  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$

Para nossa satisfação, utilizando as condições modificadas foi possível isolar o acil selenídeo (**43**) derivado da ciclobutanona (**41**) em 72% de

rendimento. O composto foi purificado através de cromatografia “flash” mas demonstrou ser instável. Mesmo acondicionado sob atmosfera inerte em geladeira, após 24 horas o CCF do composto já indicava que o material estava se decompondo.

Para evitar o problema da decomposição, passamos a não mais purificar o produto exceto por uma rápida filtração em sílica para a remoção do excesso de difenil disseleneto. Essa filtração foi feita utilizando-se hexano puro pois o difenil disseleneto é bastante apolar. Em seguida, acetato de etila foi utilizado para retirar o produto da coluna e se procedia com o produto bruto para a reação de descarboxilação.

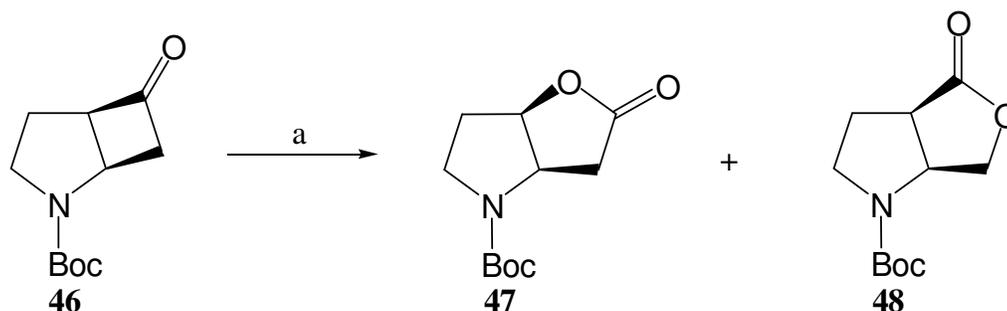
Para a reação de descarboxilação foi utilizado o mesmo procedimento descrito para a descarboxilação do acil selenídeo (**33**). A maior dificuldade do processo de descarboxilação é a remoção dos subprodutos de estanho formados. Vários procedimentos foram testados para fazer a elaboração da reação (NaOH 1N, KF 10%, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado) mas nenhum deles foi realmente eficaz na remoção dos derivados de estanho. A melhor condição encontrada para fazer a purificação da reação foi utilizando KF 30% seguido de separação por cromatografia “flash”. É possível que o rendimento dessa reação possa ser otimizado melhorando-se o procedimento utilizado na elaboração da reação.



a. Bu<sub>3</sub>SnH (3eq), AIBN (0,1eq), Benzeno, 3h refluxo, 49% a partir de **40**

**Esquema 22:** Descarboxilação de (**43**)

Neste ponto era de interesse acumular mais dados a respeito da reação de Baeyer-Villiger e o modo como o substituinte em C(5) afeta a regioseletividade da reação. Usando AcOH e peróxido de hidrogênio, a ciclobutanona (**46**) foi transformada nas lactonas regioisoméricas (**47**) e (**48**).



**Esquema 23:** Reação de Baeyer-Villiger

A confirmação da regioseletividade foi feita por cromatografia gasosa. Os padrões das lactonas foram preparados em sua forma racêmica de acordo com procedimentos já descritos. Os padrões foram injetados no CG e seus tempos de retenção comparados com os tempos de retenção das lactonas quirais. O tempo de retenção da lactona majoritária (**47**) foi de 9,30 correspondendo ao da lactona (**47**) racêmica cujo tempo de retenção foi de 9,29. E o tempo de retenção da lactona minoritária (**48**) ( $R_t = 9,13$ ) também corresponde ao do produto racêmico ( $R_t = 9,13$ ). Foi também determinado por CG a proporção das lactonas regioisoméricas como sendo de 7:1 em favor da lactona (**47**) na qual há inserção do oxigênio em cabeça de ponte. Essa regioseletividade representa uma melhora significativa quando comparada a regioseletividade para a reação de Baeyer-Villiger em (**21**) (Esquema 13, página 30). Esse é mais um dado dentre vários outros acumulados ao longo dos anos pelo grupo de pesquisa que indicam que o fator estereo influi decisivamente na regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger para este grupo de substâncias.

Com isso, foi possível completar uma nova síntese da lactona de Geissman-Waiss enantiomericamente pura.

Os dados espectroscópicos da lactona (**47**) estão de acordo com os relatados na literatura<sup>27</sup>:  $[\alpha]_D = -122,2$  ( $c = 1,0$ , AcOEt); IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1790, 1693;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 1,47 (s, 9H); 1,94-2,11 (m, 1H); [2,27 (d,  $J=6,0$  Hz) + 2,32 (d,  $J=6,0$  Hz), 1H]; 2,72-2,86 (m, 1H); 3,28-3,42 (m, 1H); [3,69 (t,  $J=9,9$  Hz); 3,79 (t,  $J=9,9$  Hz), 1H]; 4,36-4,48 (m, 1H); 5,06 (dl,  $J=4,0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta): 28,4 (3  $\text{CH}_3$ ); 30,1 + 30,6 ( $\text{CH}_2$ ); 35,8 + 36,6 ( $\text{CH}_2$ ); 43,9 + 44,4 ( $\text{CH}_2$ ); 57,8 (CH); 80,5 (CH), 83,1 + 84,1 (C); 153,2 + 153,7 (C=O); 175,4 + 175,8 (C=O).

Literatura:  $[\alpha]_D^{27} = -131,1$  ( $c = 1,0$   $\text{CHCl}_3$ ); IV (nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1765, 1700;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$  a  $70^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 1,41 (s, 9H); 2,02-2,12 (m, 2H); 2,51 (d, 1H,  $J=18,9$  Hz); 2,92 (dd,  $J=6,7, 18,3$  Hz, 1H); 3,20 (dt,  $J=6,7, 10,4$  Hz, 1H); 3,59 (ddd,  $J=2,5, 7,9, 10,4$  Hz, 1H); 4,34 (t,  $J=5,5$  Hz, 1H); 5,09 (dt,  $J=1,8$  Hz, 1H).

A segunda síntese apresenta alguns avanços em relação à primeira. Principalmente por ter sido possível utilizar o ácido piroglutâmico como material de partida, uma melhora significativa na regioseletividade na reação de Baeyer-Villiger e a antecipação da etapa de descarboxilação tornando-a mais útil sinteticamente.

A N-Boc lactona de Geissman-Waiss foi assim sintetizada em 14% de rendimento global a partir do ácido piroglutâmico em 9 etapas.

## IV. CONCLUSÕES

### IV. 1. Conclusões

Um dos aspectos centrais do trabalho de mestrado, foi a realização de um estudo de reações de descarboxilação em sistemas azabicíclicos visando a síntese de substâncias e intermediários sintéticos enantiomericamente puros.

O estudo teve início com a síntese do enecarbamato endocíclico quiral (**3**) que foi obtido em 5 etapas a partir da L-prolina em um rendimento global de 41%. O enecarbamato (**3**) foi transformado na diclorociclobutanona (**20**) através de uma reação de cicloadição [2+2] com o dicloroceteno em excelentes rendimentos (94%). Confirmando as expectativas, o composto (**20**) foi isolado como um único diastereoisômero, demonstrando a eficiência do conceito de transferência de quiralidade. A presença de um grupo *terc*-butila em C(5) do anel pirrolidínico causou uma aproximação do dicloroceteno pela face oposta ao grupo levando a formação do isômero *anti* desejado. Remoção dos cloros utilizando uma liga de Zn/Cu levou a ciclobutanona (**21**) que foi submetida à reação de Baeyer-Villiger para a formação das lactonas regioisoméricas (**27**) e (**28**) em um proporção de 1,6:1. Essa proporção é a mais baixa já observada dentre inúmeros exemplos no grupo de pesquisa, indicando que fatores estéreos devem estar atuando no processo de expansão do anel da ciclobutanona.

De posse da lactona (**27**), foi empregado o procedimento de Boger para a descarboxilação de acil selenídeos para a obtenção da (+)-lactona de Geissman-Waiss (**34**) enantiomericamente pura, em 26% de rendimento global a partir do enecarbamato (**3**).

A segunda parte do projeto consistiu em generalizar o procedimento de descarboxilação e empregá-lo na síntese do sistema azabiciclo[3.2.0]-5-

heptanona quiral (**46**). Foi realizada, então a síntese de um novo enecarbamato endocíclico quiral (**38**) a partir do ácido L-piroglutâmico (4 etapas, 51%).

Este enecarbamato foi transformado na ciclobutanona (**40a**) seguindo a mesma rota previamente empregada para a ciclobutanona (**21**). O composto (**40a**) foi transformado no ácido (**41**). Tentativas de descarboxilação de (**41**) usando  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  foram infrutíferas, talvez por se tratar de um agente oxidante muito forte. Assim, o ácido (**41**) foi ativado na forma do acil selenídeo (**43**) e este descarboxilado utilizando  $\text{HBU}_3\text{Sn}$  e AIBN, obtendo-se, assim, o sistema azabiciclo[3.2.0]-5-heptanona quiral (**46**).

Por fim, foi realizado uma reação de Baeyer-Villiger completando uma segunda síntese da (+)-lactona de Geissman-Waiss (14% rendimento global a partir do ácido L-piroglutâmico). Análise por CG indicou que as lactonas regioisoméricas (**47**) e (**48**) oriundas da reação de Baeyer-Villiger da substância (**46**) se formaram em uma proporção de 7:1. evidenciando a influência de fatores estéreo no processo da reação de Baeyer-Villiger.

Os resultados deste estudo permitem antever que o método de descarboxilação aqui apresentado poderá ser útil sinteticamente na preparação de outras substâncias de interesse.

## V. Referências

1. a. Chatelus, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2523; b. Takano, S.; Nishimura, T.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1977**, 6, 1167.
2. Nakai, H.; Kanaoka, Y. *Synthesis* **1982**, 141.
3. a. Kametani, T.; Takano, S.; Hibino, S.; Takeshita, M. *Synthesis* **1972**, 475; b. Digenis, G.A.; Burkett, J.W.; Mihranian. *J. Labelled Compd.* **1972**, 8, 231.
4. a. Gorton, B.S. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.* **1963**, 2, 308; b. Schayer, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2440.
5. Maksimov, V.I.; Poddunbnaya, N.A. *J. Gen. Chem. USSR.* **1959**, 29, 3448.
6. a. Dean, R.T.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2115 e 4183. b. Bates, H.A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 101, 1259. c. Csendes, I.G.; Lee, Y.Y.; Padgett, H.C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4173.
7. Johansen, J.E.; Bradley, D.C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4914.
8. Sardina, J.F.; Howard, M.H.; Koskinen, A.M.P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4654.
9. Sheldon, R.A.; Kochi, J.K. *Org. React.* **1972**, 19, 279.
10. Dixon, D.J.; Ley, S.V.; Tate, E.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 3125.
11. Barton D.H.R.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierr, J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5479.
12. Boger, D.L.; Mathvink, R.J. *J. Org. Chem* **1992**, 57, 1429.
13. a. Lipscher, J.; Fischer, H. *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 2555. b. Schuh, H.; Hamilton, E. J., Jr.; Paul, H; Fischer, H. *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2011. c. Lunazzi, L.; Ingold, K.U.; Scaiano, J.C. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 529. d. Gould, I.R.; Baretz, B.H.; Turro, N.J. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 925. e.

- Kerr, J.A.; Lloyd, A.C. *Trans. Faraday Soc.* **1967**, *63*, 2480. f. Watkins, K.W.; Thompson, W.W. *Int. J. Chem. Kinet.* **1973**, *5*, 791.
14. Boger, D.L.; Mathvink, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4008.
15. Martin, S.F.; Chen, K.X.; Eary, C.T. *Organic Letters* **1999**, *1*, 79.
16. Yu, S.; Berner, O.M.; Cook, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7827.
17. Hashimoto, M.; Eda, Y.; Osanai, Y.; Iwai, T.; Aoki, S. *Chem. Lett.* **1986**, 893.
18. Miranda, P.C.M.L.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *44*, 7735.
19. Correia, C.R.D.; Faria, A.R.; Matos, C.R.R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27.
20. Coudert, E.; Archer, F.; Azerad, R. *Synthesis* **1997**, 863.
21. Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis* **1990**, 3<sup>a</sup> Edição, Plenum Press, 147.
22. Bodansky, M.; Bodansky, A. *The Practice of Peptide Synthesis* **1992**, 2<sup>a</sup> Edição, Springer Lab. Manual.
23. Wang, X.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754.
24. Deppmeier, B.J.; Driessen, A.J.; Hehre, W.J.; Johnson, J.A.; Klunzinger, P.E.; Watanabe, M.; Yu, J.; *PC Spartan Pro*, Irvine: **2000**
25. Takahata, H.; Banba, Y.; Momose, T. *Tetrahedron: Asymetry* **1991**, *6*, 445.
26. Krief, A.; Trabelsi, M.; Dumont, W. *Synthesis* **1992**, 933.
27. Kouyama, T.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Heterocycles* **1997**, *1*, 479.

## VI. DADOS EXPERIMENTAIS

### VI.1. Materiais e Métodos

Todo o material utilizado em reações sensíveis à umidade foi seco em estufa por pelo menos 3 h a uma temperatura de 140°C. Posteriormente, o material era resfriado em dessecador contendo Drierite<sup>®</sup>.

As reações sensíveis a oxigênio foram conduzidas sob atmosfera de argônio.

Cicloexano, diclorometano e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio em refluxo para a remoção de água e destilados antes do uso. Metanol e *tert*-butanol foram tratados com magnésio e iodo. Tetraidrofurano (THF) foi pré-seco com hidreto de cálcio e, em seguida, tratado com sódio metálico usando benzofenona como indicador. Tolueno foi tratado com sódio metálico e destilado antes do uso. Benzeno foi seco utilizando potássio e usando benzofenona como indicador. Ácido acético foi tratado com Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> e anidrido acético em refluxo e destilado.

Cloreto de dicloroacetila, anidrido trifluoroacético, 2-6-lutidina e N-metil morfolina foram destilados e armazenados em frascos fechados sob atmosfera de argônio. Os demais reagentes e solventes foram utilizados sem prévia purificação.

Análises por cromatografia em camada fina (CCF) foram realizadas em cromatofolhas de alumínio de gel de sílica 60 F<sub>254</sub> Merck (0,2 mm de espessura) contendo indicador de fluorescência em 254 nm. Os métodos empregados para visualização das manchas foram: lâmpada de UV em 254 nm, imersão em vapor de iodo, imersão em solução de ácido fosfomolídico (10%) ou solução de p-anisaldeído seguido de aquecimento.

Os produtos foram purificados por cromatografia “flash” em colunas empacotadas com sílica gel 60 (230-400 mesh) e eluídos sob pressão. Cromatografias de troca iônica foram realizadas utilizando uma resina catiônica, Dowex 50 x 8 (200-400 mesh) da Aldrich.

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um instrumento Nicolet Impact 410, através de filme em celas de NaCl. As frequências de absorção estão expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono ( $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN) foram obtidos nos instrumentos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300 ou Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão designados em partes por milhão (ppm), utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os dados de  $^1\text{H}$  RMN contém deslocamento químico, multiplicidade, número de hidrogênios e constante de acoplamento J em Hz. As multiplicidades estão descritas na forma de abreviaturas: s = singlete, d = duplete, t = tripleto, m = multiplete, dd = duplete duplo, td = tripleto duplo e l = sinais alargados.

Os dados de  $^{13}\text{C}$  contém deslocamento químico e substituintes do carbono.

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP-1100 (coluna Hypersil (5 $\mu\text{m}$ , 200 x 4,6 mm)).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Autospec-Micromass-EBE com voltagem de feixe de elétrons de 70 eV. Os fragmentos foram descritos na forma de m/z, unidade de massa atômica por carga.

Análises de rotação ótica foram realizadas no aparelho POLAMAT A (lâmpada de Hg). A conversão da lâmpada de Hg para a lâmpada de Na foi feita de acordo com a fórmula:

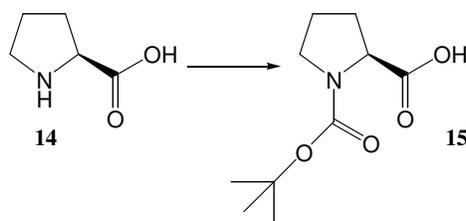
$$\alpha_{\text{Na}^T} = \frac{\alpha_{\text{Hg}}}{1,17543}$$

As concentrações,  $c$ , estão expressas em g/100 mL.

Pontos de fusão foram obtidos em aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover e não foram corrigidos.

## VI.2. Procedimentos Experimentais

### Síntese da N-(*terc*-Butilóxi-carbonil) L-prolina (15)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,00 g (17,4 mmol, 1,0 eq) de L-prolina, 32 mL de dioxano, 16 mL de H<sub>2</sub>O e 16 mL de uma solução 1N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g, 16 mmol). A mistura bifásica foi resfriada a 0°C e em seguida foram adicionados 4,0 mL de di-*terc*-butil dicarbonato (19,1 mmol, 1,1eq). O banho de gelo foi removido e o meio bifásico permaneceu sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 minutos.

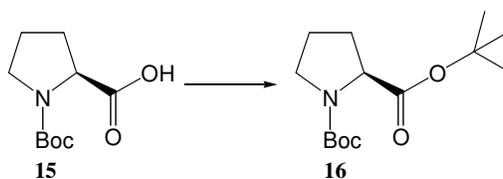
A fase orgânica foi removida a vácuo e a fase aquosa transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2x) e os extratos orgânicos foram descartados. A fase aquosa foi acidificada a pH=2-3 utilizando um solução de HCl 1N. A fase aquosa foi repetidamente extraída com AcOEt e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extratos orgânicos foram reunidos e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Remoção do solvente a vácuo levou a formação de um sólido cristalino branco correspondente a N-(*terc*-Butilóxi-carbonil) L-prolina em 98% de rendimento.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: [1,40 (s) e 1,46 (s), 9H]; 1,87- 2,25 (m, 4H); 3,34-3,53 (m, 2H); [4,28 (dd, J= 3,0 e 5,1 Hz) e 4,33 (dd, J=3,0 e 5,1 Hz), 1H]; 9,75 (sl, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 23,6 e 24,3 ( $\text{CH}_2$ ); 28,3 e 28,8 (3  $\text{CH}_3$ ); 30,8 ( $\text{CH}_2$ ); 46,3 e 46,9 ( $\text{CH}_2$ ); 59,0 ( $\text{CH}$ ); 80,3 e 81,1 (C); 154,0 e 156,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 175,7 e 178,7 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EM: m/z 57 (100%), 70, 87, 114, 142, 160, 171.

### Síntese do Éster *tert*-butílico da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil) L-prolina (**16**)



Em um balão de fundo redondo contendo 300 mg (1,39 mmol, 1,0 eq) da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil) L-prolina **15** e 20 mg (0,14 mmol, 0,1 eq) de DMAP dissolvidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco e sob atmosfera de argônio foi adicionado 0,4 mL de *tert*-butanol (4,18 mmol, 3,0 eq). A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo sendo em seguida adicionado 0,26 mL (1,67 mmol, 1,2 eq) de DIC. O banho de gelo foi removido e a solução permaneceu sob agitação constante por 3 h à temperatura ambiente.

O solvente foi removido a vácuo e o produto retomado em éter. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite<sup>®</sup> e em seguida concentrada em Rotavapor. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 20%), fornecendo 283 mg de um óleo incolor correspondente ao produto esterificado em 75% de rendimento.

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2933, 2879, 1741, 1705, 1394, 1367, 1153

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros. 1,41-1,43 (s, 18H); 1,78-1,95 (m, 3H); 2,10-2,17 (m, 1H); 3,36-3,55 (m, 2H); [4,08 (dd,  $J= 3,0$  e  $8,1$  Hz) e 4,16 (duplete largo, 8,0 Hz), 1H]

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros. 23,4 e 24,2 ( $\text{CH}_2$ ); 28,0 e 28,3 (9  $\text{CH}_3$ ); 29,8 e 30,8 ( $\text{CH}_2$ ); 46,3 e 46,5 ( $\text{CH}_2$ ); 59,7 (CH); 79,4 e 79,8 (C); 80,8 (C); 154,0 e 154,3 (C=O); 172,3 (C=O).

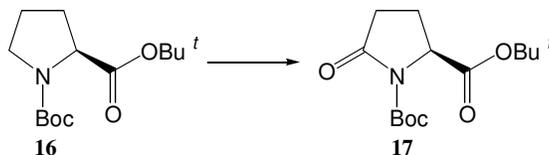
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54,6$  (c 3,2 em AcOEt)

EM : m/z 57(100%), 70, 114, 142,160, 216, 271( $\text{M}^{\ominus}$ )

HRMS: calculado (271,17836); encontrado (271,17776)

Rf: 0,35 (Hex/AcOEt 20%)

### Síntese do Éster *tert*-butílico da 2-oxo-N-(*tert*-Butilóxi-carbonil) L-prolina (17)



1,64 g do éster *tert*-butílico da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil) L-prolina **16** (6,08 mmol, 1,0 eq) foram dissolvidos em 21 mL de AcOEt. Em seguida, foram adicionados 61 mL de uma solução 10% de  $\text{NaIO}_4$  (6,11g de  $\text{NaIO}_4$ ). A mistura bifásica foi resfriada utilizando banho de gelo e adicionou-se 0,209 g de  $\text{RuCl}_3$ . O banho de gelo foi removido e a solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3h.

Após o consumo total do material de partida, a solução foi transferida para um funil de separação sendo descartada a fase aquosa. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de tiosulfato de sódio. A operação foi repetida até que a fase orgânica ficasse incolor. A fase orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada em rotavapor. O óleo obtido foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%), fornecendo 1,44 g de um óleo incolor, correspondente a lactama **17** em 83% de rendimento.

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2979, 2933, 1795, 1739, 1716, 1369, 1313, 1155, 1022, 843, 755

$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 1,48 (d, 18H); 1,92-2,08 (1H, m); 2,15-2,65 (3H, m); 4,46 (1H, dd,  $J= 2,6$  e  $7,0$  Hz)

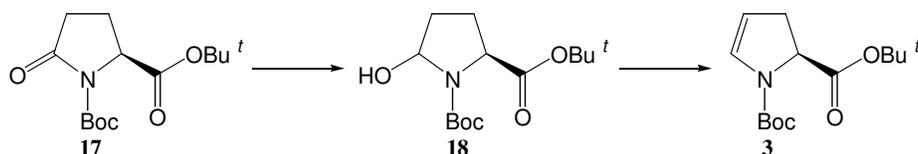
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 21,5 ( $\text{CH}_2$ ); 28,0 (6  $\text{CH}_3$ ); 31,0 ( $\text{CH}_2$ ); 59,7 (CH); 82,1 (C); 83,2 (C); 149,2 (C=O); 170,4 (C=O); 173,5 (C=O).

EM : m/z 57 (100%), 84, 129, 184, 214, 230, 285 ( $\text{M}^+$ )

HRMS: calculado (285,15763); encontrado (285,26746)

Rf: 0,35 (Hex/AcOEt 30%)

## Síntese do Éster *tert*-butílico da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil), 4,5-deshidro-L-prolina (3)



A uma solução da lactama **17** (300 mg, 1,05mmol) em THF seco (5 mL), sob atmosfera de argônio e resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , foram adicionados lentamente 1,05 mL de uma solução 1M de DIBAL-H em tolueno (1,26 mmol, 1,2 eq). Após o consumo total do material de partida (1,5 h), foi adicionado ao meio reacional 5 mL de uma solução saturada de bitartarato de sódio e potássio (sal de Rochelle). A mistura bifásica foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h após o qual foi transferida a um funil de separação sendo descartada a fase aquosa. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido levando a formação de um óleo viscoso correspondente a mistura diastereomérica dos hemiaminais **18**. O produto foi usado sem posterior purificação sendo a redução da lactama confirmada por IV.

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

A mistura diastereoisômica bruta dos hemiaminais foi retomado em tolueno seco (10 mL) sob atmosfera de argônio. A solução foi resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$ . A essa solução foram adicionados 0,63 mL de 2,6-lutidina (5,40 mmol, 5eq) e 0,9 mL de uma solução 1,2M de anidrido trifluoacético em tolueno (1,08 mmol, 1eq). O banho de gelo foi removido e a solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3h. Após esse período, verificou-se por

CCF o desaparecimento do material de partida. Um condensador de refluxo foi adaptado ao balão reacional e o meio aquecido a temperatura de refluxo de tolueno (110°C) por 30 minutos.

A solução foi transferida para um funil de separação, lavada com H<sub>2</sub>O (2x) e com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente posteriormente removido em Rotavapor. O produto obtido foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 8%) fornecendo o enecarbamato **3** na forma de um óleo incolor (192 mg) em 68% de rendimento para duas etapas.

IV (filme, cm<sup>-1</sup>) : 2976, 2933, 1749, 1709, 1624, 1394, 1367. 1176, 1139, 754, 698

<sup>1</sup>H RMN (CCl<sub>4</sub>, δ, ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,65-1,70 (s, 18H); 2,74-2,83 (m, 1H); 3,14-3,31 (m, 1H); 4,59 (td, J=5,0 e 11,0 Hz, 1H); 5,00-5,04 (sl, 1H); 6,64-6,81 (sl, 1H)

<sup>13</sup>C RMN (CCl<sub>4</sub>, δ, ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 27,9 e 28,2 (9 CH<sub>3</sub>); 33,9 e 35,4 (CH<sub>2</sub>); 58,1 e 58,3 (CH); 79,4 e 80,0 (C); 103,1 e 103,6 (C); 130,3 e 130,8 (CH); 150,1 e 150,2 (C=O); 169,3 e 169,6 (C=O).

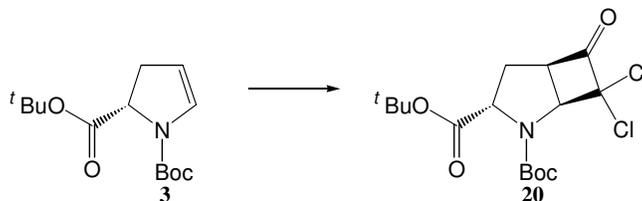
$[\alpha]_D^{20} = -55,0$  (c 3,5 em AcOEt)

EM : m/z 57, 91 (100%), 114, 142 158, 176, 204, 220, 249, 269 (M<sup>e</sup>)

HRMS: calculado (269,16271); encontrado (269,15693)

R<sub>f</sub>: 0,4 (Hex/AcOEt 10%)

**Síntese de (3S)-N-(*tert*-butilóxi-carbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de *tert*-butila (20)**



330 mg (1,22 mmol, 1eq) do éster *tert*-butilóxico da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil), 4,5-deshidro-L-prolina **3** foram dissolvidos em 17mL de ciclohexano seco, sob atmosfera de argônio a 40°C. Ao meio reacional foi adicionado 0,34 mL de Et<sub>3</sub>N seca (2,44 mmol, 2 eq). Por meio de um adicionador automático, uma solução contendo 0,17 mL (1,59 mmol, 1,3 eq) de cloreto de dicloroacetila dissolvido em 9 mL de ciclohexano foi adicionada ao meio reacional durante um período de 2 horas. Após o término da adição a mistura reacional permaneceu sob agitação por mais 20 minutos.

O meio reacional foi filtrado através de Celite<sup>®</sup> para a remoção do cloridrato da Et<sub>3</sub>N formado. Remoção do solvente levou a obtenção de um óleo marrom. Esse foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 25%) levando a obtenção de um óleo levemente amarelado. A ciclobutanona correspondente foi obtida em 94% de rendimento (436 mg).

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2979, 2933, 1813, 1739, 1714, 1369, 1253, 1223, 1153, 843, 775

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,47-1,52 (s, 18H); 2,17-2,28 (m, 1H); 2,59-2,70 (m, 1H); 4,05-4,20 (m, 1H); 4,34-4,43 (m, 1H); [4,81( d, J=8,0 Hz) e 4.95 (d, J=8,0 Hz), 1H]

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 27,8,-28,0 (9  $\text{CH}_3$ ); 30,7 e 31,6 ( $\text{CH}_2$ ); 57,1 e 58,5 ( $\text{CH}$ ); 62,4 e 62,5 ( $\text{CH}$ ); 82,0 (C); 82,3 e 82,5 (C); 88,4 (C); 153,4 e 153,9 (C=O); 170,2 e 170,4 (C=O); 194,9 (C=O).

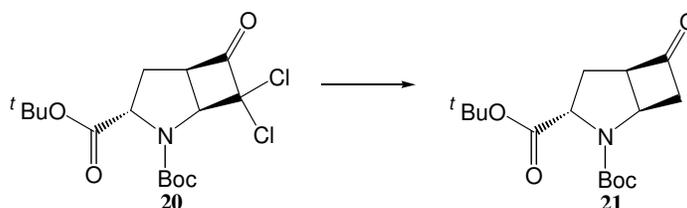
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -118,7$  ( $c$  2,5 em AcOEt)

EM:  $m/z$  57 (100%), 113, 140, 178, 223, 279, 325, 379 ( $\text{M}^+$ )

HRMS: 379,09533 (calculado); 379,09833 (encontrado)

Rf: 0,30 (Hex/AcOEt 20%)

### Síntese do (3S)-N-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-azabiciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de *terc*-butila (21)



185 mg (0,483 mmol) da diclorociclobutanona foram dissolvidos em 12 mL de MeOH saturado com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em um balão sob atmosfera de argônio. Durante 30 minutos um fluxo de argônio constante foi passado pela solução para que o oxigênio dissolvido fosse eliminado. A essa solução foi adicionado 0,34 g de uma liga de Zn/Cu. A suspensão foi mantida sob agitação durante 3h, após o qual evidenciou-se o consumo total do material de partida.

O MeOH foi removido a vácuo e o material retomado em AcOEt. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite<sup>®</sup>. Após remoção do solvente obteve-se um óleo incolor. Este foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%) levando a formação de um sólido branco cristalino correspondente a ciclobutanona **21** (125 mg) em rendimento de 83%.

IV(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2976, 2933, 1790, 1743, 1705, 1385, 1194, 1136, 1028, 960, 856, 773

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,45-1,47 (s, 18H); [2,01 (dd,  $J=5,0$  e 11,0 Hz) e 2,08 (dd,  $J=5,0$  e 11,0 Hz) 1H]; 2,51-2,64 (m, 1H); 2,92-3,06 (m, 1H); 3,26-3,38 (m, 1H); 3,81-3,82 (m, 1H); [4,35 (dd,  $J=3,7$  e 8,8 Hz) e 4,43 (dd,  $J=3,7$  e 8,8 Hz), 1H]; [4,50 (td,  $J=2,9$  e 7,3 Hz) e 4,58 (td,  $J=2,9$  e 7,3 Hz), 1H].

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 27,9-28,3 (9  $\text{CH}_3$ ); 29,9 ( $\text{CH}_2$ ); 49,6 e 50,2 (CH); 53,2 e 53,5 ( $\text{CH}_2$ ); 61,2 (CH); 62,3 e 62,6 (CH); 80,5 e 80,8 (C); 81,6 (C); 154,0 (C=O); 171,3 e 171,5 (C=O); 208,1 e 208,3 (C=O).

*p.f.* = 65-68°C

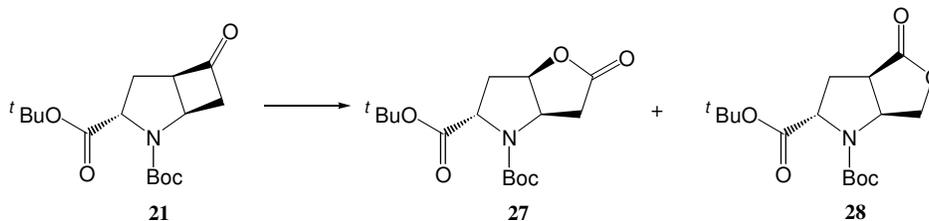
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -170,0$  (*c* 2,8 em AcOEt)

EM: *m/z* 57 (100%), 83, 113, 154, 211, 228, 269, 311 ( $\text{M}^{\text{e}}$ )

HRMS: calculado (311,17327); encontrado (311,17271)

*Rf*: 0,35 (Hex/AcOEt 30%)

**Síntese do (7*S*)-*N*-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-ona-carboxilato de *terc*-butila e de Metil-(7*S*)-*N*-(*terc*-butilóxi-carbonil)-7-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-6-ona-carboxilato de *terc*-butila (Método 1)**



A uma solução contendo 226mg (0,73 mmol, 1 eq) da ciclobutanona **21** em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco e sob atmosfera de argônio foi adicionado 122 mg (1,54 mmol, 2 eq) de bicarbonato de sódio. O meio reacional foi resfriado em banho

de gelo e em seguida adicionou-se, lentamente, 360 mg (1,54 mmol, 2 eq) de ácido *m*-cloroperbenzóico. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 2,5h.

A solução foi transferida para um funil de separação e lavada em seqüência com solução saturada de sulfito de sódio, solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido a vácuo levando a formação de um sólido cristalino. Esse sólido foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 40%). Foi obtido uma mistura das lactonas regioisoméricas **27** e **28**, ambas sólidos cristalinos, em uma proporção de 1,6 (120mg):1 (72mg). O rendimento global foi de 81%.

**Síntese de (7S)-N-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-ona-carboxilato de *terc*-butila e de Metil-(7S)-N-(*terc*-butilóxi-carbonil)-7-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-6-ona-carboxilato de *terc*-butila (Método 2)**

A uma solução da ciclobutanona (80 mg, 0,257 mmol) dissolvida em ácido acético ( 2 mL), resfriada em banho de gelo (cerca de 5°C), foram adicionados 70 mg de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%. O banho de gelo foi removido e a solução mantida sob agitação por 3 h.

À mistura reacional adicionou-se 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução foi transferida para um funil de separação e lavada em seqüência com H<sub>2</sub>O (2x) e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente retirado a vácuo. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 40%). Foi obtido uma mistura das lactonas regioisoméricas **27** e **28**, ambas sólidos cristalinos, em uma proporção de 1,6 (47 mg):1 (28 mg). O rendimento global foi de 90%.

**Caracterização do produto majoritário (27):**

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2933, 1790, 1738, 1699, 1392, 1367, 1161, 1070, 847, 773

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,44-1,48 (s, 18H); [2,23 (t,  $J=5,9$  Hz) e 2,28 (t,  $J=5,9$  Hz), 1H]; 2,55-2,64 (m, 1H); 2,80-2,88 (m, 1H); [3,03 (d, 2,2 Hz) e 3,09 (d, 2,2 Hz), 1H]; 4,30-4,37 (m, 1H); 4,54-4,62 (m, 1H); 4,99-5,07 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 27,8-28,2 (9  $\text{CH}_3$ ); 34,7 e 35,5 ( $\text{CH}_2$ ); 35,7 e 36,7 ( $\text{CH}_2$ ); 58,3 e 58,9 (CH); 59,6 e 59,8 (CH); 81,1 e 81,3 (CH); 82,0 e 82,2 (C); 153,7 e 154,0 (C=O); 171,3 e 171,5 (C=O); 175,2 e 175,6 (C=O).

*p.f.* = 159-161°C

$[\alpha]_D^{20}$  = -85,0 (*c* 1,4 em AcOEt)

EM: *m/z* 57 (100%), 84, 131, 154, 181, 203, 245, 281, 303

*Rf*: 0,4 (Hex/AcOEt 40%)

**Caracterização do produto minoritário (28)**

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2974, 2931, 1751, 1728, 1689, 1377, 1157, 102, 976, 837

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,44-1,48 (s, 18H); 2,17-2,32 (m, 1H); 2,60-2,73 (m, 1H); 3,18-3,26 (m, 1H); 4,23-4,33 (m, 1H); 4,38-4,47 (m, 1H), 4,63-4,71 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 27,9-28,1 (9  $\text{CH}_3$ ); 35,6 e 35,7 ( $\text{CH}_2$ ); 42,5 e 43,0 (CH); 59,6 e

59,8 (CH); 60,7 e 61,2 (CH); 71,6 (CH<sub>2</sub>); 81,1 e 81,3 (C); 82,0 (C); 153,8 (C=O); 171,3 (C=O); 175,4 (C=O).

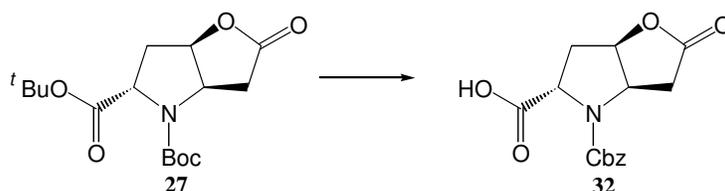
*p.f.* = 153-155°C

$[\alpha]_D = -159,4$  (0,8 em AcOEt)

EM: *m/z* 57 (100%), 126, 170, 226, 281

*R<sub>f</sub>*: 0,35 (Hex/AcOEt 40%)

**Síntese do (7*S*)-N-(carbobenzilóxi-carbonil)-2-oxa-6-azabicyclo-[3.3.0]-  
octan-3-ona-carboxilato (32)**

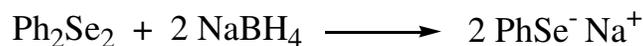


A uma solução da lactona **27** (88 mg, 0,27 mmol, 1 eq) em 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco sob atmosfera de argônio e resfriada a 0°C, foi adicionado 0,11 mL de Et<sub>3</sub>SiH (0,68 mmol, 2,5 eq) e 0,27 mL de CF<sub>3</sub>COOH (3,53 mmol, 11 eq). A reação foi acompanhada por TLC e verificou-se o consumo total do material de partida em 45 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o produto não purificado foi dissolvido em H<sub>2</sub>O (2 mL). Ao meio reacional foi adicionado 72 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,67 mmol, 2,5 eq) e 47 μL de cloroformato de benzila (3,3 mmol, 1,2 eq). A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h.

A fase aquosa foi extraída repetidamente com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi utilizado sem posterior purificação. A determinação dos grupos funcionais foi confirmada por IV.

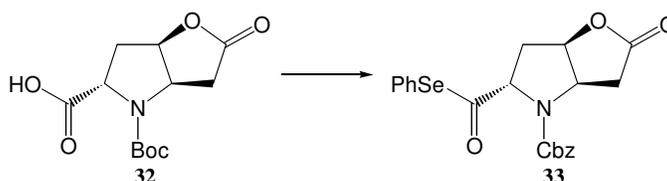
IV(filme, cm<sup>-1</sup>): 3500-2500 (banda larga); 1788, 1711, 1265, 739, 704

### Redução do Difenil Disseleneto com NaBH<sub>4</sub>

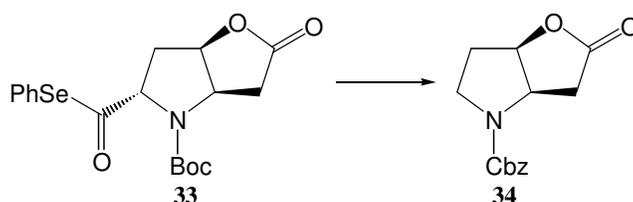


Em um balão de fundo redondo, 55 mg de difenil disseleneto (0,17 mmol, 1,3 eq em relação a lactona **27**) foram dissolvidos em 1 mL de THF e 1 mL de *tert*-butanol, ambos anidros, sob atmosfera de argônio. A solução resultante apresentava a coloração alaranjada. O meio reacional foi resfriado em banho de gelo e em seguida foram adicionados 13 mg de NaBH<sub>4</sub> (0,34 mmol, 2 eq em relação ao difenil disseleneto). O meio reacional permaneceu sob agitação constante até que a solução ficasse incolor.

### Formação do acil selenídeo **33**



O ácido **32** (bruto) foi retomado em THF (11 mL) seco sob uma atmosfera de argônio. O meio reacional foi resfriado a  $-20^{\circ}\text{C}$  e em seguida foram adicionados 35  $\mu\text{L}$  de N-metil Morfolina (0,32 mmol, 1,2 eq) e 42  $\mu\text{L}$  de cloroformato de isobutila (0,32 mmol, 1,2 eq). O meio reacional foi mantido sob agitação a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos. O meio foi novamente resfriado a  $-20^{\circ}\text{C}$  e sob o meio foi adicionado através de cânula a solução de  $\text{PhSe}^- \text{Na}^e$  em THF/*tert*-butanol previamente preparada. A reação foi mantida sob agitação a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos e à temperatura ambiente por mais 30 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o produto utilizado sem demais purificações.

**Síntese da N-(carbobenzilóxi-carbonil)-(e)-lactona de Geissman-Waiss****(34)**

O éster de selênio bruto foi retomado em benzeno seco (7 ml) sob uma atmosfera de argônio. Ao meio reacional foram adicionados 0,2 mL (0,81 mmol, 3 eq) de  $\text{HSnBu}_3$  e 9 mg (0,05 mmol, 0,2 eq) de AIBN. O sistema foi mantido em refluxo de benzeno (cerca de  $80^\circ\text{C}$ ) por 3 h, após o qual evidenciou-se o desaparecimento do material de partida. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e em seguida adicionou-se 7 mL de uma solução 30% de KF ao meio reacional. O sistema bifásico foi mantido sob agitação por 1 h e em seguida transferido para um funil de separação. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O solvente foi removido a vácuo levando a formação de um óleo. Este foi purificado em coluna “flash” (Hex/AcOEt 40%) levando a um sólido cristalino correspondente a N-(carbobenzilóxi-carbonil)-lactona de Geissmann-Waiss em 60% a partir da lactona **27**.

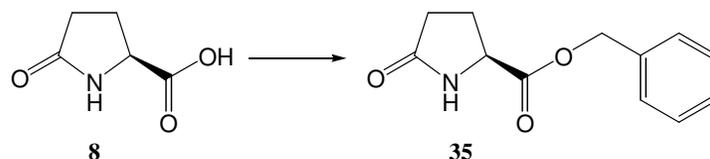
IV(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2889, 1782, 1701, 1415, 1358, 1223, 1169, 1115, 1030, 984

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,95-2,14 (m, 1H); [2,31 (d,  $J=6,6$  Hz) e 2,36 (d,  $J=5,9$  Hz),

1H]; 2,71-2,93 (m, 2H); 3,37-3,51 (m, 1H); 3,74-3,91 (m, 1H); 4,44-4,58 (m, 1H); 5,00-5,24 (m, 3H); 7,35 (s, 5H).

$[\alpha]_D^{20} = -118,0$  (*c* 0,6 em MeOH)

### Síntese do Éster benzílico do ácido L-piroglutâmico (35)



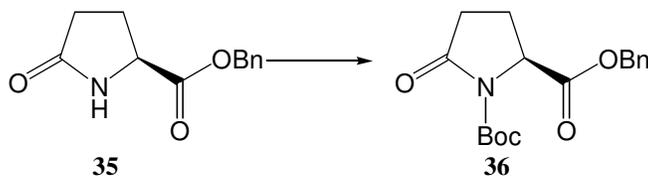
2,6 g (20mmol) de ácido piroglutâmico foram adicionados a uma solução contendo 30 mL de álcool benzílico e 5,0 g de cloreto de tionila (preparado pela adição do cloreto de tionila ao álcool a  $-5^{\circ}\text{C}$ ). O banho de gelo foi removido e a solução foi mantida sob agitação por 48 horas. O ácido clorídrico foi removido a vácuo e o resíduo despejado sobre 100 mL de uma solução Hexano/Éter 1:1 levando a decantação de um óleo. A mistura bifásica foi transferida para um funil de separação e o óleo recolhido. O óleo foi purificado em coluna “flash” (AcOEt) levando a formação do éster benzílico correspondente em 67% de rendimento.

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3226, 3101, 2956, 2893, 1739, 1699, 1259, 1194, 750, 698

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 2,17-2,58 (m, 4H); 4,23-4,38 (dd...); 5,20 (s, 2H); 7,36 (s, 5H)

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta): 19,0 ( $\text{CH}_2$ ); 29,5 ( $\text{CH}_2$ ); 55,5 (CH); 67,3 ( $\text{CH}_2$ ); 128,4-130,9 (5 CH Aromáticos); 135,1 (C Aromático); 172,0 (C=O); 178,2 (C=O)

### Síntese do Éster benzílico do N-(*tert*-Butilóxi-carbonil) Ácido L-piroglutâmico (**36**)



A uma solução contendo 530 mg (2,42 mmol, 1eq) do éster benzílico **35** e 30 mg de DMAP em MeCN seca e sob atmosfera de argônio, foi adicionado 0,7 mL de di-*tert*-butil dicarbonato (2,9 mmol, 1,2 eq). A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo obtido foi purificado em coluna “flash” (Hex/AcOEt 40%). Obteve-se um óleo incolor correspondente a lactama **36** protegida em rendimento quantitativo.

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 3033, 2979, 2935, 1790, 1753, 1712, 1311, 1288, 1188, 1153, 746, 700

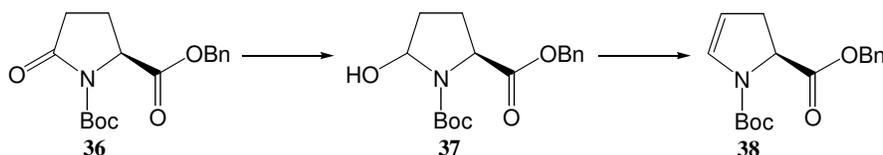
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 1,42 (s, 9H); 1,98-2,05 (m, 1H); 2,28-2,64 (m, 3H); 4,64 [(duplete largo,  $J=7,3$  Hz), 1H]; 5,21 (s, 2H); 7,36 (s, 5H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta): 21,4 ( $\text{CH}_2$ ); 27,7 (3  $\text{CH}_3$ ); 31,0 ( $\text{CH}_2$ ); 58,9 (CH); 67,3 ( $\text{CH}_2$ ); 83,6 (C); 128,6-128,7 (5CH Aromáticos); 135,1(C Aromático); 149,3 (C=O); 171,3 (C=O); 173,3 (C=O).

EM: m/z 57, 84 (100%), 131, 149, 181, 219, 243, 281

Rf: 0,4 (Hex/AcOEt 40%)

### Síntese do Éster benzílico da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil)- 4,5-deshidro-L-prolina



Procedimento idêntico ao descrito para a síntese do éster *tert*-butílico da N-(*tert*-Butilóxi-carbonil), 4,5-deshidro-L-prolina **3**. Novamente, a redução da lactama foi confirmada por IV. O produto foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 10%). O enecarbamato **38** foi isolado em 76% de rendimento.

#### Caracterização do composto **37**:

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

#### Caracterização do composto **38**:

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2976, 2933, 1747, 1705, 1624, 1392, 1367. 1163, 1080, 966, 690

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,29-1,35 (s, 9H); 2,53-2,65 (m, 1H); 2,93-3,09 (m, 1H); [4,50 (dd,  $J=5,1$  Hz) e 4,55 (dd,  $J=5,1$  Hz), 1H]; 4,79-4,83 (singleto largo, 1H); 5,03-5,23 (m, 2H); 6,44-6,59 (singleto largo, 1H); 7,29 (s, 5H).

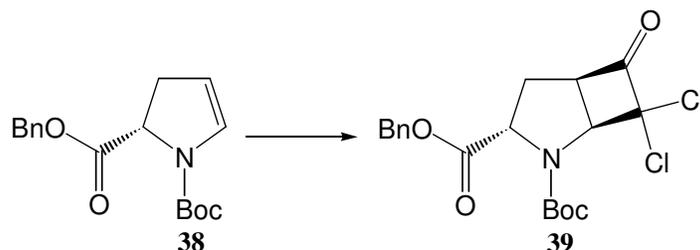
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CCl}_4$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 28,5-28,8 (3  $\text{CH}_3$ ); 34,4-35,8 ( $\text{CH}_2$ ); 58,6-58,7 ( $\text{CH}$ ); 66,7 ( $\text{CH}_2$ ); 80,2-80,4 (C); 103,8-104,3 ( $\text{CH}$ ); 127,9 ( $\text{CH}$ ), 128,3-131,3 (5 CH Aromáticos); 136,3 (C Aromático); 150,6-150,7 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 170,5-170,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74,9$  ( $c$  5,1 em AcOEt)

EM:  $m/z$  57 (100%), 68, 91, 117, 203, 303 ( $\text{M}^+$ )

$R_f$ : 0,25 (Hex/AcOEt 10%)

**Síntese de (3S)-N-(*terc*-butilóxi-carbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila (39)**



Procedimento idêntico ao descrito para a síntese do (3S)-N-(*terc*-butilóxi-carbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de *terc*-butila **20**.

O produto foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 25%). A diclorociclobutanona **39** foi isolada em 95% de rendimento como um óleo levemente amarelado.

IV(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2931, 1813, 1747, 1712, 1454, 1369, 1184, 1153, 771, 752

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,38-1,51 (s, 9H); 2,17-2,27 (m, 1H); 2,57-2,66 (m, 1H); 4,10-4,18 (m, 1H); [4,44 (dd,  $J=6,0$  Hz) e 4,56 (dd,  $J=6,0$  Hz), 1H]; [4,83 (d,  $J=8,0$  Hz) e 4,98 (d,  $J=8,0$  Hz), 1H]; 5,13-5,29 (m, 2H); 7,34 (s, 5H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros.

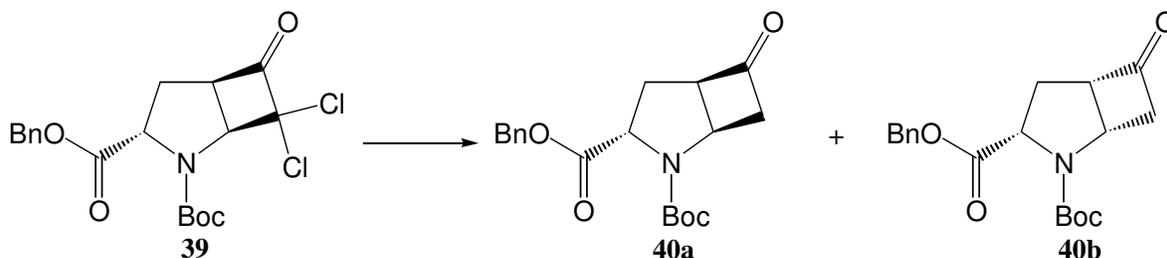
27,9-28,0 (3  $\text{CH}_3$ ); 30,7 e 31,6 ( $\text{CH}_2$ ); 57,3 e 58,5 (CH); 61,5 e 61,6 (CH); 66,2 e 66,7 (CH); 67,3 e 67,4 ( $\text{CH}_2$ ); 82,1 e 82,2 (C); 88,4 e 88,5 (C); 128,2 e 128,7 (5 CH Aromáticos); 134,9 e 135,2 (C Aromático); 153,3 e 153,5 (C=O); 170,6 e 170,9 (C=O); 194,6 e 194,9 (C=O).

$[\alpha]_D^{20} = -114,0$  (c 2,6 em AcOEt)

EM: m/z 57 (100%), 91, 203, 313, 413 ( $\text{M}^+$ ), 415( $\text{M}^+ + 2$ )

Rf: 0,3 (Hex/AcOEt 25%)

### Síntese do (3S)-N-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de *tert*-butila (40)



Procedimento idêntico ao descrito para Síntese do (3S)-N-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de *tert*-butila **21**.

O produto foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%). As ciclobutanonas **40a** e **40b** foram isoladas em 81% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 13:1.

### Caracterização da ciclobutanona **40a**:

IV(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2931, 1790, 1747, 1714, 1311, 1288, 1188, 1153, 748, 698

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,34-1,45 (s, 9H); 2,01-2,11 (m, 1H); 2,52-2,65 (m, 1H); 2,91-3,05 (m, 1H); 3,27-3,38 (m, 1H); 3,78-3,85 (m, 1H); 4,46-4,62 (m, 2H); 5,07-5,27 (m, 2H); 7,34 (s, 5H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 28,0 e 28,3 (3  $\text{CH}_3$ ); 29,8 ( $\text{CH}_2$ ); 49,5 e 50,2 (CH); 53,3 e 53,5 ( $\text{CH}_2$ ); 61,3 (CH); 61,7 (CH); 62,2 (CH); 67,0 ( $\text{CH}_2$ ); 80,8 e 81,0 (C); 128,1 a 128,6 ( 5 CH Aromáticos); 135,2 e 135,4 (C Aromático); 153,7 e 154,0 (C=O); 171,8 e 172,1 (C=O); 207,7 e 208,0 (C=O).

$[\alpha]_D^{20} = -136,0$  (*c* 2,5 em AcOEt)

EM:  $m/z$  57 (100%), 91, 124, 154, 203, 245, 289, 345 ( $\text{M}^+$ )

HRMS: calculado (345,15762); encontrado (345,15782)

*Rf*: 0,3 (Hex/AcOEt 30%)

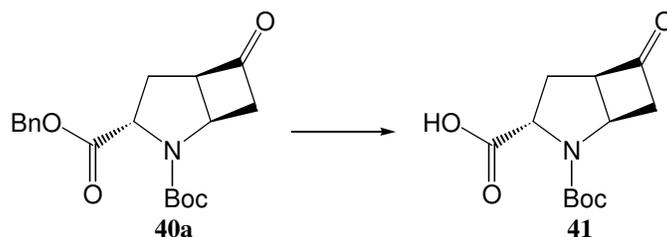
**Caracterização da ciclobutanona 40b:**

IV(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2935, 1790, 1747, 1697, 1385, 1184, 1138, 1011, 964, 748, 698

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,23-1,34 (s, 9H); 2,04-2,11 (m, 1H); 2,31-2,40 (m, 1H); 3,22-3,48 (m, 2H); 3,80-3,84 (m, 1H); 4,51-4,70 (m, 2H); 5,02-5,29 (m, 2H); 7,35 (s, 5H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 28,1 e 28,3 (3  $\text{CH}_3$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); 49,8 e 50,1 ( $\text{CH}$ ); 53,3 e 53,4 ( $\text{CH}_2$ ); 61,0 ( $\text{CH}$ ); 61,3 ( $\text{CH}$ ); 62,4 ( $\text{CH}$ ); 67,3 ( $\text{CH}_2$ ); 80,7 e 81,1 (C); 128,1 a 128,8 (5 CH Aromáticos); 135,1 e 135,2 (C Aromático); 153,5 e 153,7 (C=O); 172,3 e 172,6 (C=O); 208,9 e 209,1 (C=O).

Rf: 0,25 (Hex/AcOEt 30%)

**Síntese do (3S)-N-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona-5-carboxilato (41)**

186 mg (0,54 mmol, 1 eq) da ciclobutanona **40a** foram dissolvidos em 5 mL de MeOH. Ao meio reacional foram adicionados 7,8 mg de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ . A

solução foi purgada com hidrogênio durante 30 minutos. A suspensão permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 45 minutos. A suspensão foi filtrada através de Celite e o solvente removido a vácuo. O produto foi retomado em AcOEt e o ácido **41** extraído com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase aquosa foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) e acidificada com HCl a pH=2-3. A fase aquosa foi repetidamente extraída com AcOEt e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extratos orgânicos foram reunidos e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Remoção do solvente a vácuo levou a formação de um óleo viscoso (137 mg) correspondente ao ácido **41** em rendimento quantitativo.

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 3400-2700 (banda larga); 1790; 1743; 1703; 1392; 1174, 1144

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, 300 MHz, ta): 1,43-1,47 (s, 9H); 2,10-2,29 (m, 1H); 2,55-2,72 (m, 1H); 2,92-3,16 (m, 1H); 3,27-3,43 (m, 1H); 3,82-3,96 (m, 1H); 4,43-4,66 (m, 2H); 7,62 (sl, 1H).

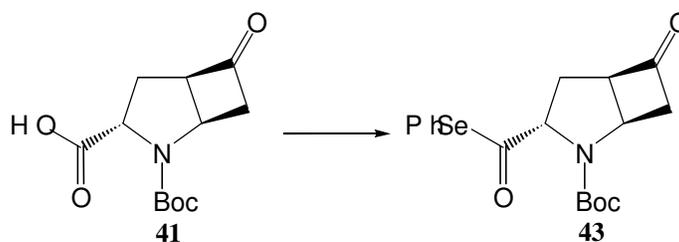
$[\alpha]_D^{20} = -167,9$  (c 2,3 em AcOEt)

EM: m/z 57 (100%), 80, 113, 131, 154, 181, 199, 231, 255(M<sup>+</sup>)

HRMS: calculado (255,11067); encontrado (255,11040)

R<sub>f</sub>: 0,4 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20%)

### Síntese do Acil Selenídeo **43**

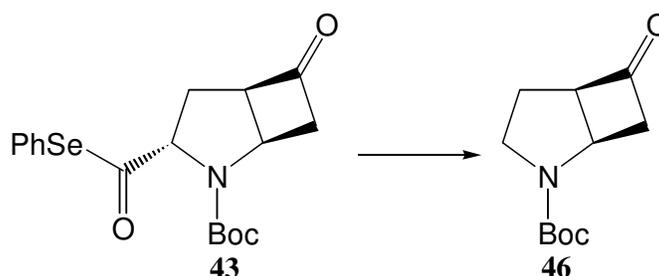


130 mg do ácido **41** (0,51 mmol, 1eq) foram dissolvidos em 5 mL de THF seco, sob atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado a  $-20^{\circ}\text{C}$  e foram adicionados ao meio reacional 0,067 mL de N-metil Morfolina (0.61 mmol, 1,2 eq) e 0,08 mL (0,61 mmol, 1,2 eq) de cloroformato de isobutila. O meio reacional foi mantido sob agitação a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos. O meio foi novamente resfriado a  $-20$  e sob o meio foi adicionado através de cânula uma solução de  $\text{PhSe}^{-}\text{Na}^{\ominus}$  em THF/*tert*-butanol. A reação foi mantida sob agitação a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos e à temperatura ambiente por mais 30 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o produto purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 15%).

IV(filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2931, 1790, 1709, 1369, 1173, 1138, 856, 751

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 1,50-1,52 (s, 9H); 2,17-2,30 (m, 1H); 2,51-2,69 (m, 1H); [3,05 (t,  $J=2,6$  Hz) e 3,10 (t,  $J=2,6$  Hz), 1H]; 3,31-3,49 (m, 1H); 3,86-3,97 (m, 1H); 4,54-4,80 (m, 2H); 7,35-7,42 (m, 3H); 7,44-7,52 (m, 2H).

### Síntese da (3*S*)-*N*-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-azabiclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (46)



Procedimento idêntico ao descrito para a Síntese da *N*-(carbобензилóxi-carbonil)-(e)-lactona de Geissman-Waiss (**34**). O produto foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%) e foram isolados 52 mg em um rendimento de 49% (a partir do ácido **41**).

IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2976, 2933, 2889, 1782, 1693, 1398, 1169, 1117, 984, 903, 773

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 300 MHz, ta): 1,41 (s, 9H); 1,88-2,05 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 1H); [2,82 (sl) e 2,88 (sl), 1H]; 3,24-3,51 (m, 2H); 3,65-3,96 (m, 2H); [4,43 (sl) e 4,68 (sl), 1H]

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta):  
28,4 (3  $\text{CH}_3$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); 46,2 ( $\text{CH}_2$ ); 48,3 (CH); 53,7 ( $\text{CH}_2$ ); 63,6 e 64,5 (CH); 80,0 (C); 154,1 (C=O); 210,0 (C=O).

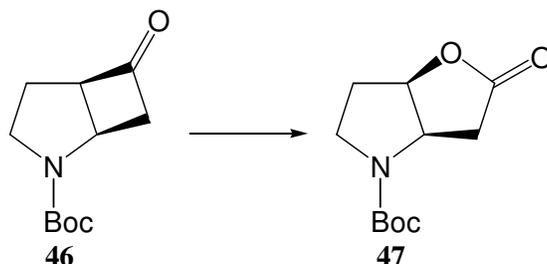
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -170,0$  (c 1,7 em AcOEt)

EM: m/z 57, 69, 113, 138 (100%), 155, 169, 184, 196, 211(M<sup>o</sup>)

HRMS: 211,12084 (calculado); 211,11957 (encontrado).

R<sub>f</sub>: 0,20 (Hex/AcOEt 30%)

### Síntese da N-(*terc*-butilóxi -carbonil)-(e)-lactona de Geissman-Waiss (**47**)



A uma solução da ciclobutanona (40 mg, 0,19 mmol) dissolvida em ácido acético ( 1 mL), resfriada em banho de gelo (cerca de 5°C), foram adicionados 50 mg de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%. O banho de gelo foi removido e a solução mantida sob agitação por 3h.

À mistura reacional adicionou-se 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução foi transferida para um funil de separação e lavada em seqüência com H<sub>2</sub>O (2x) e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente retirado a vácuo. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 40%). Foram isolados 34 mg da N-Boc-(e)-lactona de Geissman-Waiss **47** (80%).

IV(filme, cm<sup>-1</sup>): 2978, 2935, 2889, 1790, 1693, 1396, 1169, 1115, 984, 903, 771

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, 300 MHz, ta): 1,47 (s, 9H); 1,94-2,11 (m, 1H); [2,27 (d, J=6,0 Hz) e 2,32 (d, J=6,0 Hz), 1H]; 2,72-2,86 (m, 1H); 3,28-3,42 (m, 1H); [3,69 (t, J=9,9 Hz); 3,79 (t, J=9,9 Hz), 1H]; 4,36-4,48 (m, 1H); 5,06 (dl, J=4,0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, 75 MHz, ta): 28,4 (3  $\text{CH}_3$ ); 30,1 e 30,6 ( $\text{CH}_2$ ); 35,8 e 36,6 ( $\text{CH}_2$ ); 43,9 e 44,4 ( $\text{CH}_2$ ); 57,8 ( $\text{CH}$ ); 80,5 ( $\text{CH}$ ), 83,1 e 84,1 (C); 153,2 e 153,7 (C=O); 175,4 e 175,8 (C=O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122,2$  ( $c$  1,0 em AcOEt)