

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"SÍNTESE DE INDOLIZIDINAS E PIRROLIZIDINAS VIA
REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2] DE
ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS COM
ALQUILCETENOS E HALO-ALQUILCETENOS"

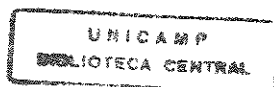
Antônio Rodolfo de Faria

Tese de Doutorado

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

orientador

12 de dezembro de 1996



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	P/Unicamp
F226s	
V.	F3
YCHS L	30102
PROG	281197
C	☐
D	☒
PRECO	R\$ 11,00
DATA	13-05-97
N.º CPD	

CM-00058881-0

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

F226s Faria, Antônio Rodolfo de
Síntese de indolizidinas e pirrolizidinas via reação de
cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos com
alquilcetenos e halo-alquilcetenos / Antônio Rodolfo de
Faria. -- Campinas, [SP : s.n.], 1996.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia^{*}

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química.

de alóides
1. Pirrolizidinas^{*} 2. Indolizidinas^{*} 3. Enecarbamatos^{*}
4. Alquilcetenos^{*} I. Correia, Carlos Roque Duarte. II.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.
Título.

AGRADECIMENTOS

Quero aqui expressar meus sinceros agradecimentos às pessoas que, no convívio profissional ou não, tornaram minha permanência em Campinas muito agradável, nestes quase quatro anos.

Aos primeiros e grandes amigos, Carlos Kleber e Amauri, pela amizade sincera e confiança. Por todos os momentos de descontração, no laboratório, em nossas “expedições”, cantorias, futebol etc...

À querida Rita, que infelizmente não pôde concluir o doutorado em Campinas, pela nossa sincera amizade e confiança.

Ao Elias e Marcos, pessoas com quem tive o prazer de conviver, não somente no grupo de pesquisas, mas principalmente em casa, pelo companheirismo, momentos de lazer, amizade e convívio rotineiro.

À Claudinha, cuja simpatia contagia não só o grupo, mas “todo andar”.

À Mary e Daniela, pelos “dengos e mimos” sempre bem vindos e pela amizade.

Ao Rafael, pela amizade e pelas incontáveis ajudas no computador e laboratório.

Ao Luiz, sempre solícito e pela amizade.

Ao Paulo e Adrian.

Ao Airton, Edgar, Cleci, Sandra, Renato e Roberta, pelos momentos de descontração e amizade.

Aos professores Kascheres, Pilli e Fernando e seus respectivos grupos, pela colaboração e solicitude.

Ao Sílvio, Patrícia, Márcia, Luciana e Nunes pela amizade.

Ao Carlos Souto e Marta pela amizade.

À Conceição, pelos longos papos, conselhos e amizade.

A todos do grupo do Prof. Pilli, pelo excelente convívio e amizade.

A todos os pós-graduandos e professores de outros blocos, pela colaboração e ajuda nunca negados.

À Vanda, Cida e Chicão, pelo excelente apoio técnico.

À Paula e Sônia pela presteza na execução dos espectros de RMN.

À Soninha, pelo inestimável auxílio no HPLC e pela amizade.

À Márcia e Manuela pelos espectros de IV e análise elementar.

À Dona Iara e Paula pelo serviço xerográfico.

À CAPES e FAPESP pelo auxílio financeiro.

Ao “chefe” Prof. Carlos Roque, pela excelente orientação acadêmica, pela confiança depositada em mim, para a execução do trabalho e pela competência e afinho com que tenta passar o espírito científico a seus orientados.

Aos meus pais e irmãos, pelo apôio e incentivo.

Enfim, a Deus, pelos objetivos alcançados e não alcançados.

Dedico esta tese aos meus queridos pais, **Délcia e José Afonso**.

RESUMO

A ($\pm$)-1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **54** e a base necínica ($\pm$)-platinecina **45** foram obtidas em 4 etapas a partir do enecarbamato N-(benziloxycarbonil)-2-pirrolina **55**, com rendimentos globais de 44% e 43% respectivamente. Ambas as sínteses tiveram a reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato **55** com o respectivo alquilcetenos (halogenado na extremidade alquílica), como uma das etapas chave na estratégia utilizada. A ($\pm$)-1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39**, obtida em 5 etapas, com rendimento global de 26%, teve a reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato N-(benziloxycarbonil)-2-pirrolina **55** com um halo-alquilcetenos (halogenado na extremidade alquílica), como uma das etapas chave. Um estudo mais detalhado das reações de cicloadição [2+2] envolvendo alquilcetenos nos deu fortes indícios de que o produto cinético é o endo-alquiladuto.

A segunda etapa chave da estratégia sintética empregada se constituiu na reação de Baeyer-Villiger das aza-biciclobutanonas e apresentou elevada regioseletividade para as α -(endoalquil)-aza-biciclobutanonas e baixa regioseletividade para as α -(cloro), α -(endoalquil)-aza-biciclobutanonas.

A hidrogenólise das aza-lactonas bicíclicas resultantes da oxidação de Baeyer-Villiger promoveu a ciclização, levando às respectivas aza-lactonas tricíclicas, as quais já continham os respectivos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos.

Posterior redução das aza-lactonas tricíclicas com LiAlH_4 levou às indolizidinas e pirrolizidinas dihidroxiladas acima mencionadas.

Um estudo complementar da metodologia também foi realizado, no intuito de estendermos a metodologia para a obtenção de quinolizidinas. Surpreendentemente, as tentativas de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros com cetenos levaram a produtos resultantes da β -acilação das enamidas e enecarbamatos. Estes resultados nos indicam que, aparentemente, este processo se passa por um intermediário dipolar acil-imínio, devido a fatores conformacionais.

A obtenção das indolizidinas, da platinecina e de vários intermediários que contém os núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos, através da reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos com cetenos, demonstram o grande potencial e versatilidade sintética da metodologia desenvolvida para a construção de esqueletos indolizidínicos e pirrolizidínicos e conseqüentemente para a obtenção de alcalóides indolizidínicos e pirrolizidínicos, que possuem relevantes atividades biológicas.

ÍNDICE

PARTE 1 - Introdução e objetivos

CAPÍTULO 1 : INTRODUÇÃO

1.1 - Alcalóides Indolizidínicos	01
1.1.1-Classificação, ocorrência e atividades biológicas e farmacológicas.....	01
1.1.1.1 - Indolizidinas com substituintes alquilas ou alquil-funcionalizadas.....	02
1.1.1.2 - Amino-indolizidina - Slaframina.....	03
1.1.1.3 - Alcalóides indolizidínicos hidroxilados.....	03
1.1.1.4 - Outras classes de alcalóides indolizidínicos.....	05
1.2 - Alcalóides Pirrolizidínicos	06
1.2.1 - Ocorrência e atividades biológicas.....	08
1.3 - Síntese de alcalóides indolizidínicos e pirrolizidínicos	10
1.3.1 - Síntese da (±)-8- <i>epi</i> -tashiromina e (±)-tashiromina.....	11
1.3.2 - Síntese da (+)-retronecina.....	13
1.3.3 - Primeira síntese assimétrica da (-)-platinecina, (+)-retronecina e (+)-croalninecina.....	14
1.3.4 - Síntese das alquilindolizidinas (+)-monomorina e (+)-indolizidina 195B.....	15

CAPÍTULO 2 : METODOLOGIA E OBJETIVOS

2.1 - Metodologia desenvolvida e aplicações	17
2.2 - Objetivos	19

PARTE 2 - Resultados e discussão.

CAPÍTULO 3 : APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DESENVOLVIDA

Síntese de indolizidinas e pirrolizidinas a partir de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros.....22

3.1 - Síntese de indolizidinas e pirrolizidinas via reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos com alquilcetenos	24
3.1.1 - Síntese da (±)-1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina 54	26
3.1.1.1 - Reação de cicloadição [2+2].....	27
3.1.1.2 - Reação de Baeyer-Villiger.....	30
3.1.1.3 - Hidrogenólise e ciclização.....	36
3.1.1.4 - Redução da lactona tricíclica.....	37
3.1.2 - Síntese da base necínica (±)-platinecina 45	39
3.1.2.1 - Reação de cicloadição [2+2].....	39
3.1.2.2 - Reação de Baeyer-Villiger.....	44

3.1.2.3 - Hidrogenólise e ciclização.....	50
3.1.2.4 - Redução da lactona tricíclica.....	53
3.1.3 - Conclusão e perspectivas.....	53

3.2 - Síntese de Indolizidinas e Pirrolizidinas via reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato 55 com halo-alkilcetenos.....55

3.2.1 - Síntese da indolizidina 1-hidroxi-8- <i>epi</i> -tashiromina <u>39</u>	58
3.2.1.1 - Síntese do cloreto de 2,5-diclorovalerila.....	58
3.2.1.2 - Reação de cicloadição [2+2].....	59
3.2.1.3 - Reação de Baeyer-Villiger.....	63
3.2.1.4 - Hidrogenólise, ciclização e redução da ligação C-Cl.....	67
3.2.1.5 - Redução da mistura: lactona tricíclica e carboxilato indolizidínico.....	71
3.2.2 - Estudos visando a síntese da base necínica ($\pm$)-retronecina <u>20</u>	73
3.2.2.1 - Síntese do cloreto de 2,4-diclorobutirila.....	74
3.2.2.2 - Reação de cicloadição [2+2].....	75
3.2.2.3 - Reação de Baeyer-Villiger.....	75
3.2.2.4 - Hidrogenólise e ciclização.....	76
3.2.2.5 - Tentativas de introdução da ligação dupla.....	78
3.2.3 - Conclusão e perspectivas.....	80

CAPÍTULO 4: ESTUDOS COMPLEMENTARES DA METODOLOGIA

Enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros como material de partida.....83

4.1 - Obtenção dos modelos de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros.....83

4.2 - Tentativas de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros com cetenos.....88

4.3 - Tentativas de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros com sais de cetenimínio.....

4.4 - Conclusão.....95

CAPÍTULO 5 : CONCLUSÃO GERAL.....97

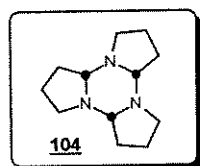
PARTE 3 - Experimental e espectros.

CAPÍTULO 6 : PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

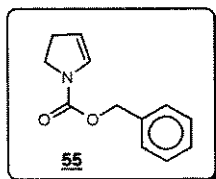
Materiais e métodos.....101

Referências bibliográficas.....292

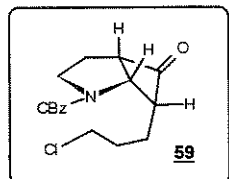
ÍNDICE DE PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E ESPECTROS (páginas entre parênteses)



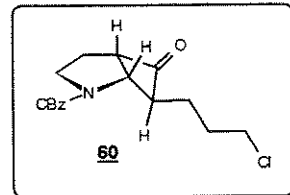
(102, 135)



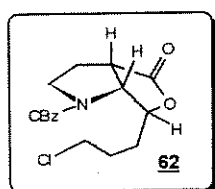
(103, 136)



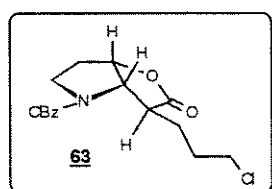
(104, 138)



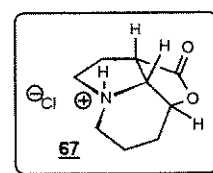
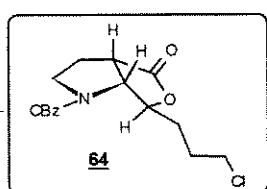
(105, 144)



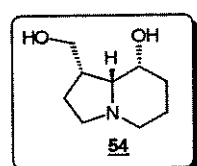
(106, 146)



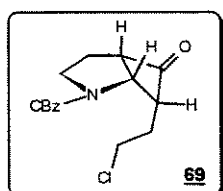
(107, 153)



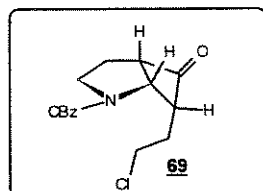
(108, 161)



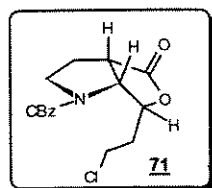
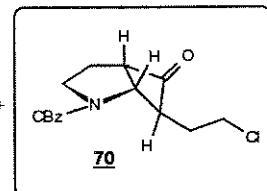
(109, 166)



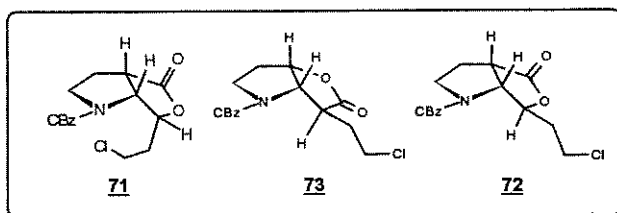
(110, 171)



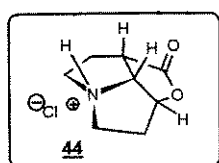
(111, 178)



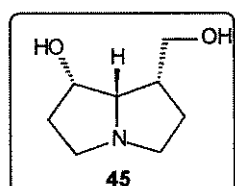
(112, 180)



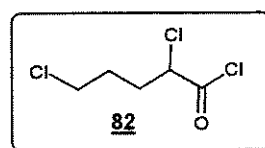
(113, 187)



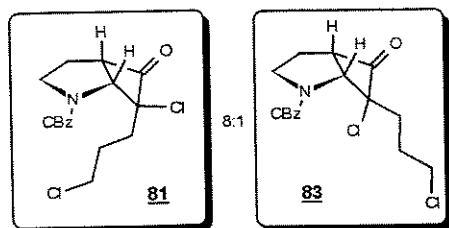
(114, 190)



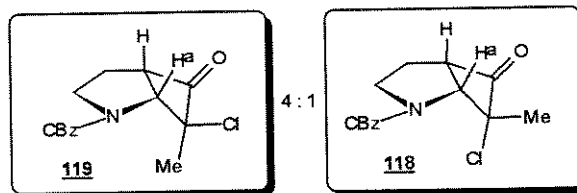
(115, 194)



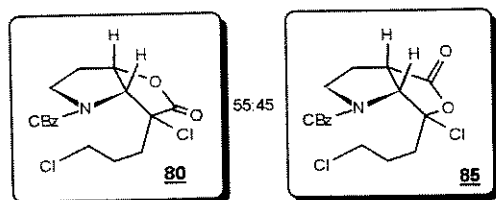
(117, 198)



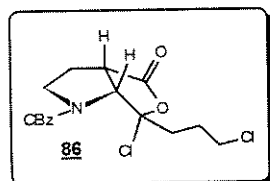
(117, 199, 206)



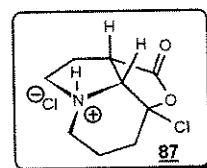
(119, 212, 214)



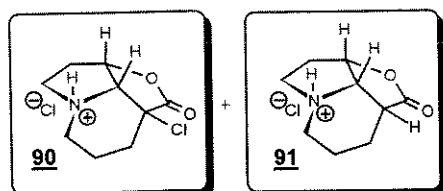
(120, 216, 223)



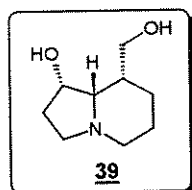
(121, 229)



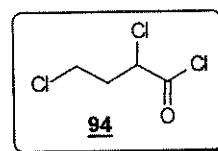
(122, 234)



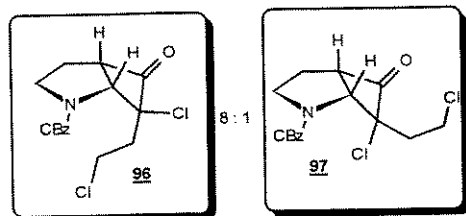
(123, 124 238)



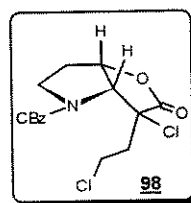
(125, 246)



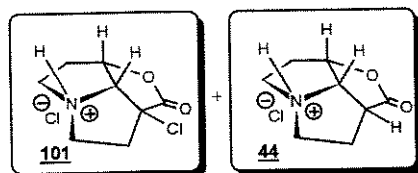
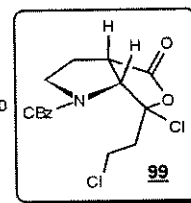
(126, 251)



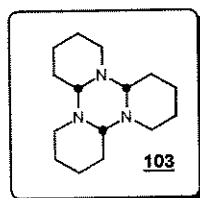
(126, 252, 257)



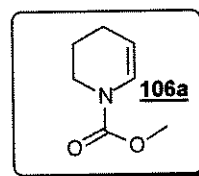
(128, 262, 267)



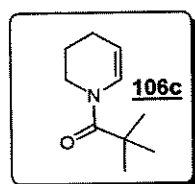
(129, 272)



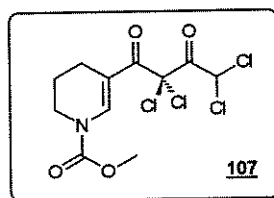
(130, 274)



(132, 277)



(133, 282)



(134, 286)

PARTE I

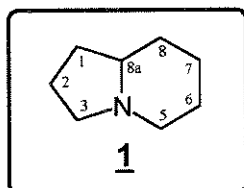
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 - ALCALÓIDES INDOLIZIDÍNICOS¹.

Os alcalóides indolizidínicos (AIs) são largamente distribuídos na natureza. Eles compreendem uma vasta classe de substâncias, que possuem como esqueleto básico, o 4-aza-biciclo-[4.3.0]-nonano 1.



Os AIs são encontrados em várias espécies de plantas, fungos, insetos e anfíbios, tendo os substituintes do núcleo básico indolizidínico variadas características estruturais e estereoquímicas. A presença destes alcalóides nestas espécies, na maioria das vezes, promove a defesa contra predadores, devido a considerável toxicidade apresentada por estas substâncias. No caso dos insetos, muitas vezes estas substâncias agem como feromônios².

1.1.1 - CLASSIFICAÇÃO, OCORRÊNCIA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS.

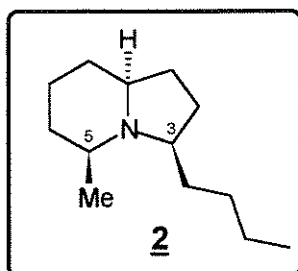
Devido à grande variedade no padrão de substituição, os AIs são classificados, de maneira genérica, de acordo com os substituintes no núcleo 4-aza-biciclo-[4.3.0]-nonano e/ou de acordo com a ocorrência. Esta variedade estrutural é responsável pelas mais diversas atividades biológicas e farmacológicas apresentadas por esta classe de alcalóides.

Dentre as muitas classes de AIs, algumas delas se destacam devido ao grande interesse biológico e farmacológico. Estes interesses biológicos, aliados ao desafio sintético que estas estruturas proporcionam, tornaram-se um em atrativo para a elaboração e aplicação de novas metodologias sintéticas. A seguir, serão descritas as principais classes de AIs.

1.1.1.1 - INDOLIZIDINAS COM SUBSTITUINTES ALQUILAS OU ALQUILAS FUNCIONALIZADAS.

AIs que possuem substituintes alquilas ou alquilas funcionalizadas no núcleo indolizidínico, isolados de alguns gêneros de formigas e anfíbios, estão relacionados devido à semelhança estrutural que apresentam e às suas ocorrências. Estes animais seqüestram e acumulam os AIs, oriundos de sua dieta alimentar³.

Algumas 3,5-dialquilindolizidinas foram isoladas de venenos de formigas dos gêneros *Monomorium* e *Solenopsis*⁴. A (+)-monomorina I **2**, feromônio de trilha da “formiga do faraó” (*M. pharaonis*) é o exemplar mais representativo e pesquisado dentre os AIs isolados de formigas. A primeira síntese assimétrica do enantiômero natural foi realizada por Yamazaki e Kibayashi⁵.



Centenas de AIs foram isolados ou detectados em extratos de pele de alguns gêneros de sapos (*Melanophryniscos*, *Mantella* e principalmente *Dendrobates*)⁶. Basicamente todos eles são enquadrados em 4 padrões de substituição no núcleo indolizidínico (fig.1).

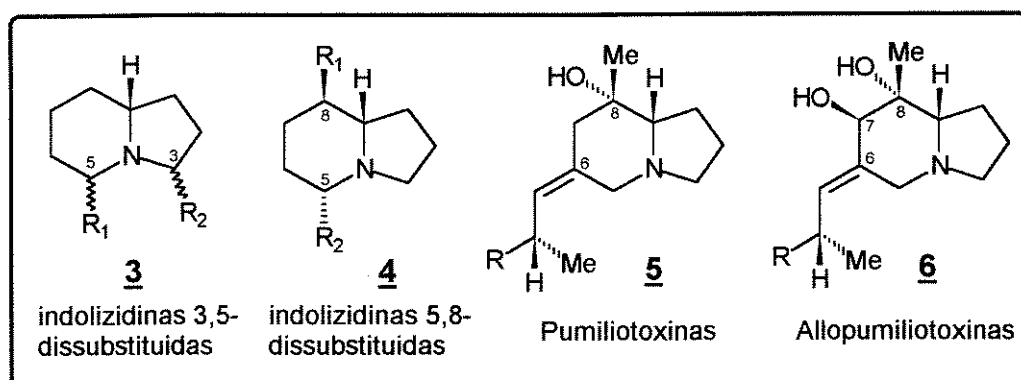


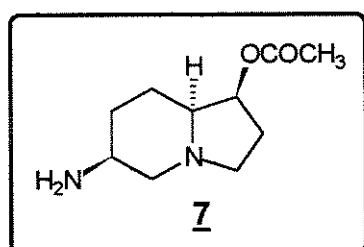
figura 1

Assim como em alguns gêneros de formigas, várias indolizidinas 3,5-dissubstituídas **3** são encontradas em alguns gêneros de sapos.

As indolizidinas 5,8-dissubstituídas **4** atuam como bloqueadores não competitivos em canais de receptores nicotínicos⁷. As pumiliotoxinas **5** e as allopumiliotoxinas **6**, além dos substituintes alquilas, possuem hidroxilas como substituintes no núcleo indolizidínico. Elas interferem na mobilização de cálcio, afetando assim a atividade cardíaca⁸.

1.1.1.2 - AMINO-INDOLIZIDINA: SLAFRAMINA⁹.

A (-)-slaframina **7**, uma amino-indolizidina^a, é um metabólito do fungo *Rhizoctonia leguminicola*.



Este alcalóide indolizidínico é o responsável pela doença chamada de “mancha negra”, causada quando ruminantes se alimentam de feno contaminado com o citado fungo. O sintoma mais característico é a excessiva salivação.

Vários estudos biológicos realizados mostraram que a slaframina atua como agonista de receptores muscarínicos. Ela possui a habilidade de estimular concentrações circulantes de hormônio de crescimento em galináceos, lactação e crescimento de ovelhas e gado bovino¹⁰.

A primeira síntese assimétrica da (-)-slaframina **7** foi realizada por Pearson e Bergmeier¹¹, o que possibilitou o estabelecimento da estereoquímica absoluta.

1.1.1.3 - ALCALÓIDES INDOLIZIDÍNICOS HIDROXILADOS^b.

Esta é a classe de AIs mais investigada atualmente. Este fato se deve às pronunciadas atividades biológicas apresentadas por estes alcalóides, o que significa

^a Na verdade esta classe possui apenas um representante conhecido, mas devido a sua importância biológica e ao grande interesse em síntese orgânica, deve ser ressaltada.

^b Exclusivamente hidroxilados.

um grande atrativo para que muitos grupos de pesquisas desenvolvam metodologias sintéticas para a preparação destes alcalóides.

Als monoidroxilados, diidroxilados e poliidroxilados foram descritos. A 1-hidroxiindolizidina **8** e a 1-hidroxiindolizidina **9** (fig.2) foram reconhecidas respectivamente, como precursores biossintéticos dos alcalóides slaframina **7** e swainsonina **10** no fungo *R. leguminicola*¹².

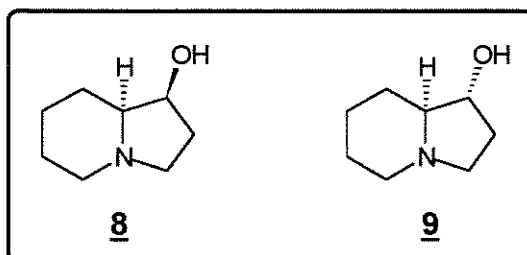


figura 2

A 2-*epi*-lentiginosina **11**, isolada do fungo *R. leguminicola* e de *Astragalus lentiginosus*¹³, foi também demonstrado ser um precursor biossintético da swainsonina **10** (fig.3).

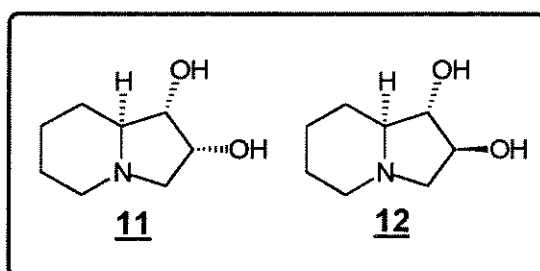


figura 3

A (+)-lentiginosina **12**, isolada de folhas de *A. lentiginosus*, se mostrou um potente inibidor da α -glicosidase amiloglucosidase¹⁴. Esta é a primeira indolizidina diidroxilada reconhecida como inibidora de glicosidases.

Outras indolizidinas poliidroxiladas apresentam potente atividade inibidora de glicosidases (fig.4).

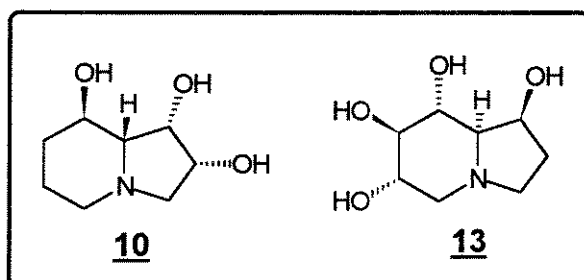


figura 4

As glicosidases específicas (como p. ex. α -manosidases, glucosidases etc...) estão diretamente envolvidas em vários processos bioquímicos¹⁸, como por exemplo: metástases, processamento de glicoproteínas viralmente codificadas, reconhecimento celular, digestão de carboidratos complexos etc... Daí emana a importância da descoberta e a síntese de inibidores de glicosidases.

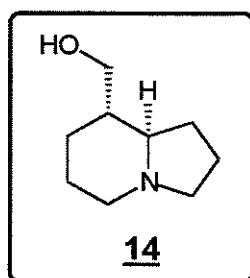
A (-)-swainsonina¹⁵ **10**, isolada dos fungos *R. leguminicola* e *Metarrhizium anisopliae* e de folhas de *A. lentiginosus* e *Swainsona canescens*, apresenta pronunciada atividade inibidora de α -manosidases, o que a torna promissora no tratamento de tumores malignos, pois inibe a metástase. Este alcalóide também apresenta propriedades imunorreguladoras^{1b}.

A (+)-castanospermina¹⁶ **13**, isolada de sementes de *Castanospermum australe* e de vagens de *Alexa leiopetala*, é um inibidor potente, competitivo e reversível de algumas glicosidases, tendo grande potencial no tratamento de diabetes, obesidade, câncer e infecções virais, incluindo a AIDS (HIV 1)^{1b}.

Estereoisômeros da castanospermina **13**, como a 6-*epi*-castanospermina e a 6,7-di-*epi*-castanospermina, também isoladas de *C. australe*, apresentam atividade inibidora de amiloglucosidase.

A maioria das sínteses destas indolizidinas poliidroxiladas é baseada em rotas que utilizam carboidratos como material de partida.

Recentemente foi isolado da leguminosa *Maackia tashiroi* a tashiromina¹⁷ **14**, que constitui a primeira hidroximetil-indolizidina natural isolada.



1.1.1.4 - OUTRAS CLASSES DE ALCALÓIDES INDOLIZIDÍNICOS.

Além das classes de AIs já mencionadas, inúmeras outras já foram descritas e são também objetos de estudos biológicos, farmacológicos e químicos (fig.5).

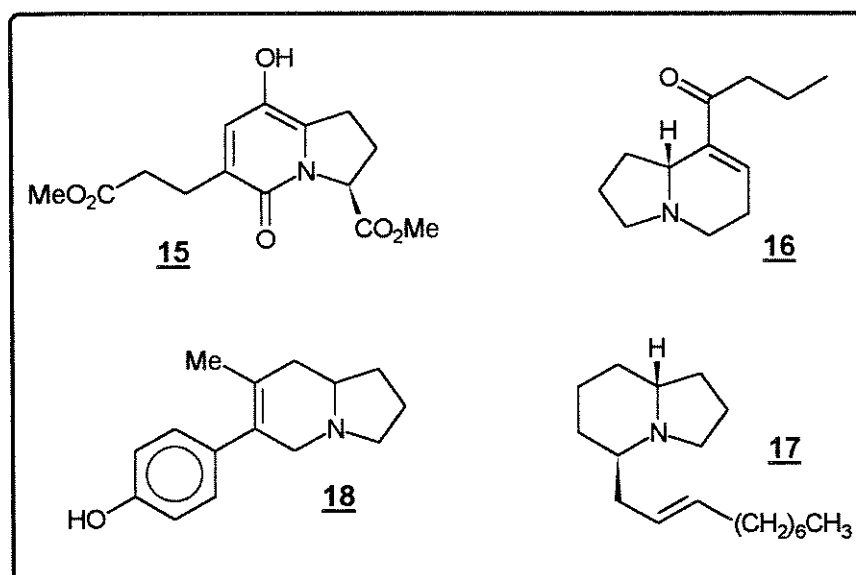


figura 5

A figura 5 ilustra alguns exemplos de outras classes de AIs, que possuem grande variedade estrutural. A indolizidina A 58365A **15**, um metabólito de *Streptomyces chromofuscus*, possui propriedades inibidoras da enzima conversora de angiotensina¹⁹. A elaeokanina A **16** é um exemplo dos vários alcalóides isolados de espécies *Elaeocarpus*²⁰, que possuem grupamentos acila ou derivados de acila na posição 8 do núcleo indolizidínico. A piclavina A^c **17**, isolada do tunicado *Clavelina picta*, assim como a série de outras piclavinas análogas, possui ação antimicrobiana²¹. Elas possuem uma longa cadeia hidrocarbônica na posição 5 do anel indolizidínico. A ipalbidina **18**, uma aglicona do glicosídeo Ipalbina, é isolada de *Ipomea alba*, exemplificando a série de aril-indolizidinas²².

1.2 - ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS²³.

Os alcalóides pirrolizidínicos (APs) constituem uma classe de substâncias amplamente distribuída na natureza. Atualmente, mais de 300 estruturas foram isoladas e identificadas.

Ao contrário dos AIs, estruturalmente os APs são geralmente constituídos de uma porção básica hidroxilada, chamada de base necínica, estando normalmente esterificada com a porção denominada de “ácido necínico”.

^o As piclavinas, mesmo sendo indolizidinas alquiladas, não foram incluídas no item 1.1.1.1 por não serem isoladas de formigas ou sapos.

As bases necínicas possuem como esqueleto básico, o aza-biciclo-[3.3.0]-octano **19**. Estas bases apresentam variados padrões de substituição, sendo encontrados monoóis, dióis e trióis, apresentando ou não insaturação entre os carbonos C1-C2 ou entre C1-C7a e C2-C3 (fig.6).

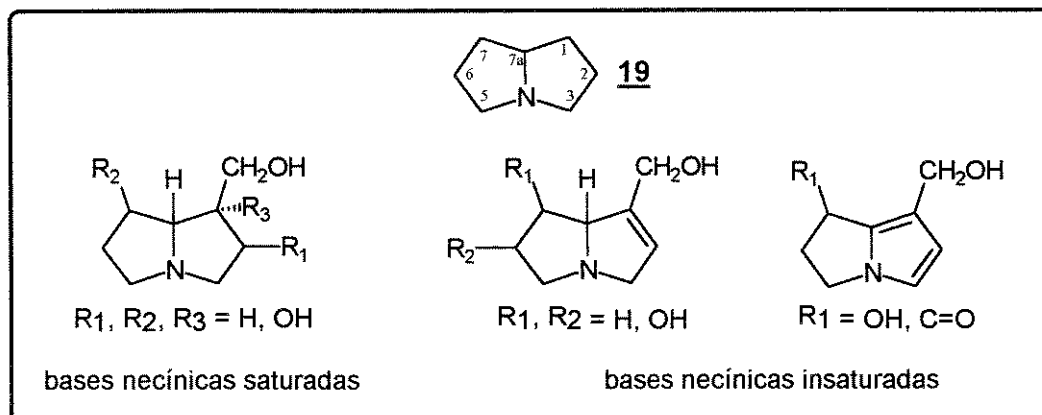


figura 6

As bases necínicas têm sido isoladas de fontes naturais, mas freqüentemente são encontradas esterificadas com diversos ácidos nécicos, formando monoésteres, diésteres ou bislactonas macrocíclicas (fig.7).

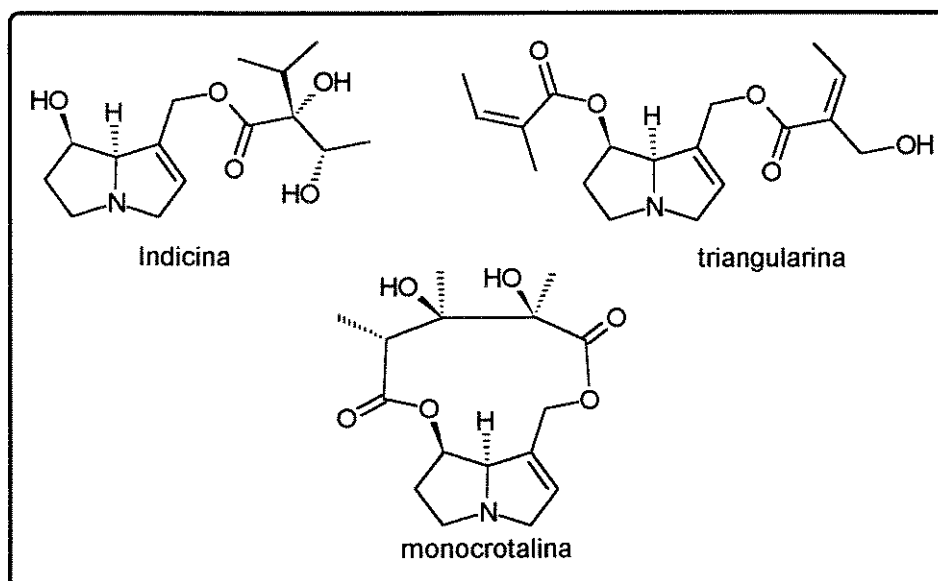


figura 7

Apesar de praticamente encontrarmos apenas bases necínicas com substituintes hidroxila e/ou hidroximetila, são conhecidas algumas dezenas delas, devido ao posicionamento dos substituintes e à variada estereoquímica apresentada (fig.8).

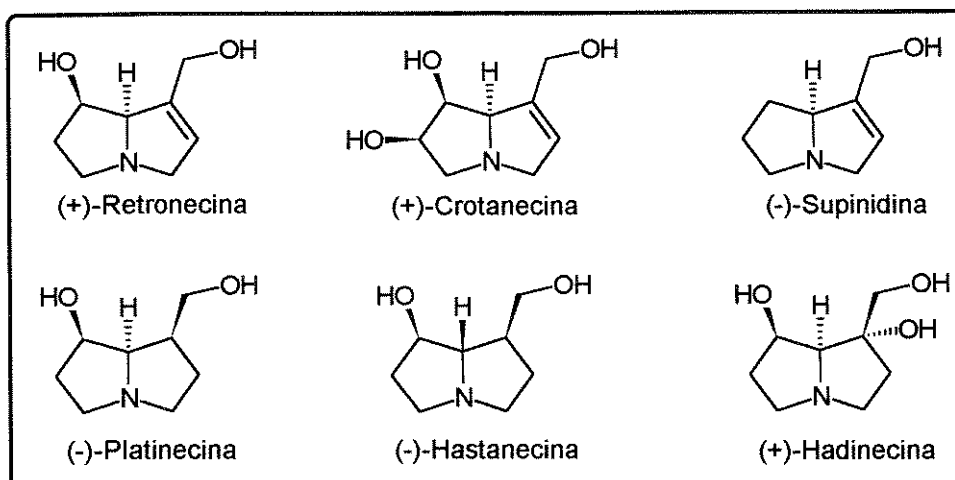


figura 8

Alguns APs poli-hidroxilados menos comuns são detectados e isolados na forma livre, assim como outros, que possuem substituintes não hidroxilados (fig.9).

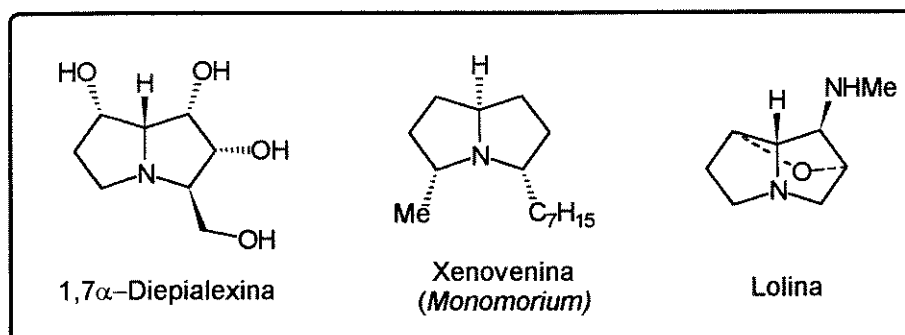


figura 9

1.2.1 - OCORRÊNCIA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS.

Nas plantas onde são encontrados, os APs atuam na defesa química contra herbívoros (hepatotoxicidade), sendo acumulados principalmente nas flores e frutos^{23b}.

Cerca de 360 APs são encontrados na forma esterificada²⁴. A maioria deles possui 1,2-desidropirrolizidinas como base necínica (principalmente a (+)-retronecina).

Primeiramente os APs foram isolados²⁵ de plantas do gênero *Senecio* (Compositae), sendo amplamente distribuídos nesta família. Ocorrem também com grande frequência nas famílias Leguminosae (*Crotalaria sp.*) e Boraginaceae (*Heliotropium sp.*). Outras famílias como Apocinaceae e Santalaceae apresentam APs em menor abundância.

Os APs apresentam inúmeras atividades biológicas e farmacológicas. A ligação dupla no esqueleto pirrolizidínico parece ser essencial para a maioria das atividades biológicas, no entanto, alguns APs contendo bases necínicas saturadas apresentam interessantes atividades, sendo inclusive utilizados na terapêutica. Abaixo estão relacionados alguns exemplos de APs ou de bases necínicas, que ilustram a grande variedade de atividades biológicas apresentada por esta classe de compostos (fig.10).

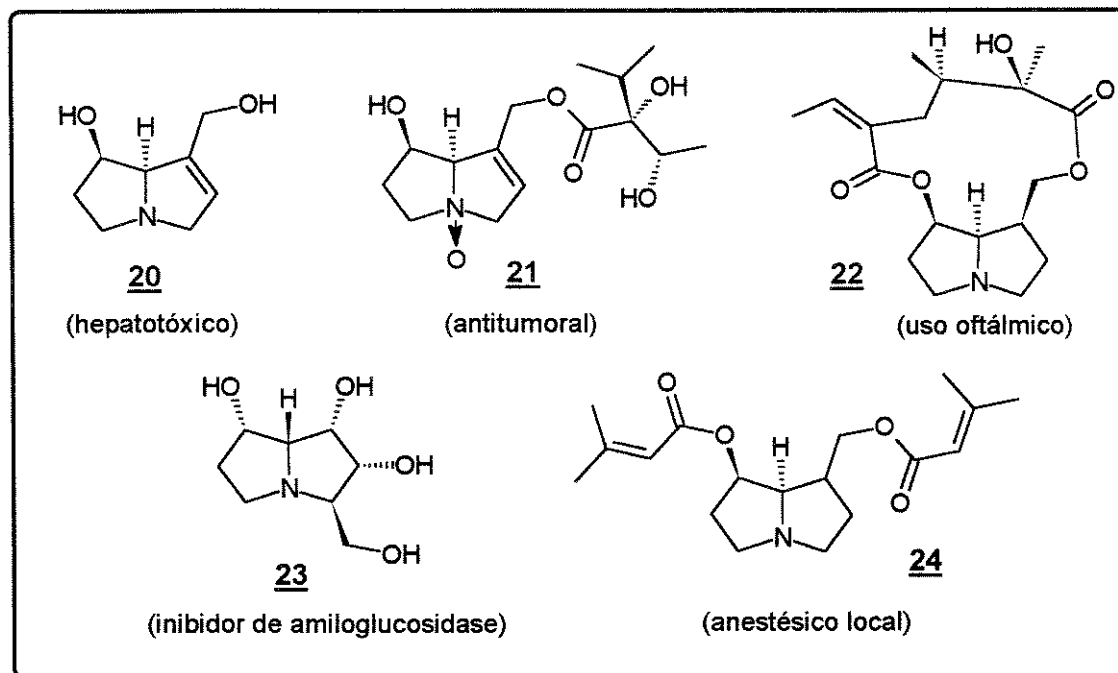


figura 10

A retronecina **20** apresenta intensa atividade hepatotóxica devido a oxidação microsomal no fígado, formando derivados pirrólicos, causando lesão aguda e podendo causar câncer²⁶. Em contraste, o N-óxido de indicina **21** (*Heliotropium indicum*), que possui a retronecina como base necínica, apresenta acentuada atividade antitumoral²⁷. A platifilina **22** (*Senecio platyphylus*) e o diéster não natural **24**, que possuem a platinecina como base necínica, apresentam interessantes atividades farmacológicas, sendo utilizadas em oftalmologia e possuindo atividade anestésica local, respectivamente²⁸. A 1,7 α -diepiallexina **23**, uma pirrolizidina poliidroxilada, apresentou grande potencial de inibição de glicosidases, sendo promissora no combate a viroses, inclusive a causada por HIV²⁹.

Uma interação biológica interessante acontece com algumas espécies de insetos (*Lepidoptera*), que conseguem se alimentar de plantas que contém APs. Eles seqüestram e acumulam APs, utilizando em sua própria defesa contra predadores e muitas vezes os APs são utilizados como precursores de feromônios como a danaidona **25** e hidroxidanaidal **26**³⁷ (fig.11).

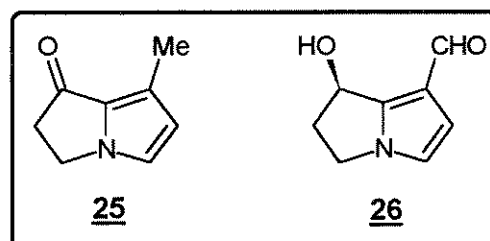


figura 11

1.3 - SÍNTESE DE ALCALÓIDES INDOLIZIDÍNICOS¹ E PIRROLIZIDÍNICOS^{23a, 30}.

Os AIs e APs têm despertado muito interesse em síntese orgânica ao longo das duas últimas décadas, devido às pronunciadas atividades biológicas e farmacológicas já mencionadas anteriormente. Como consequência disto, novas metodologias foram desenvolvidas e aplicadas com sucesso na obtenção destas substâncias.

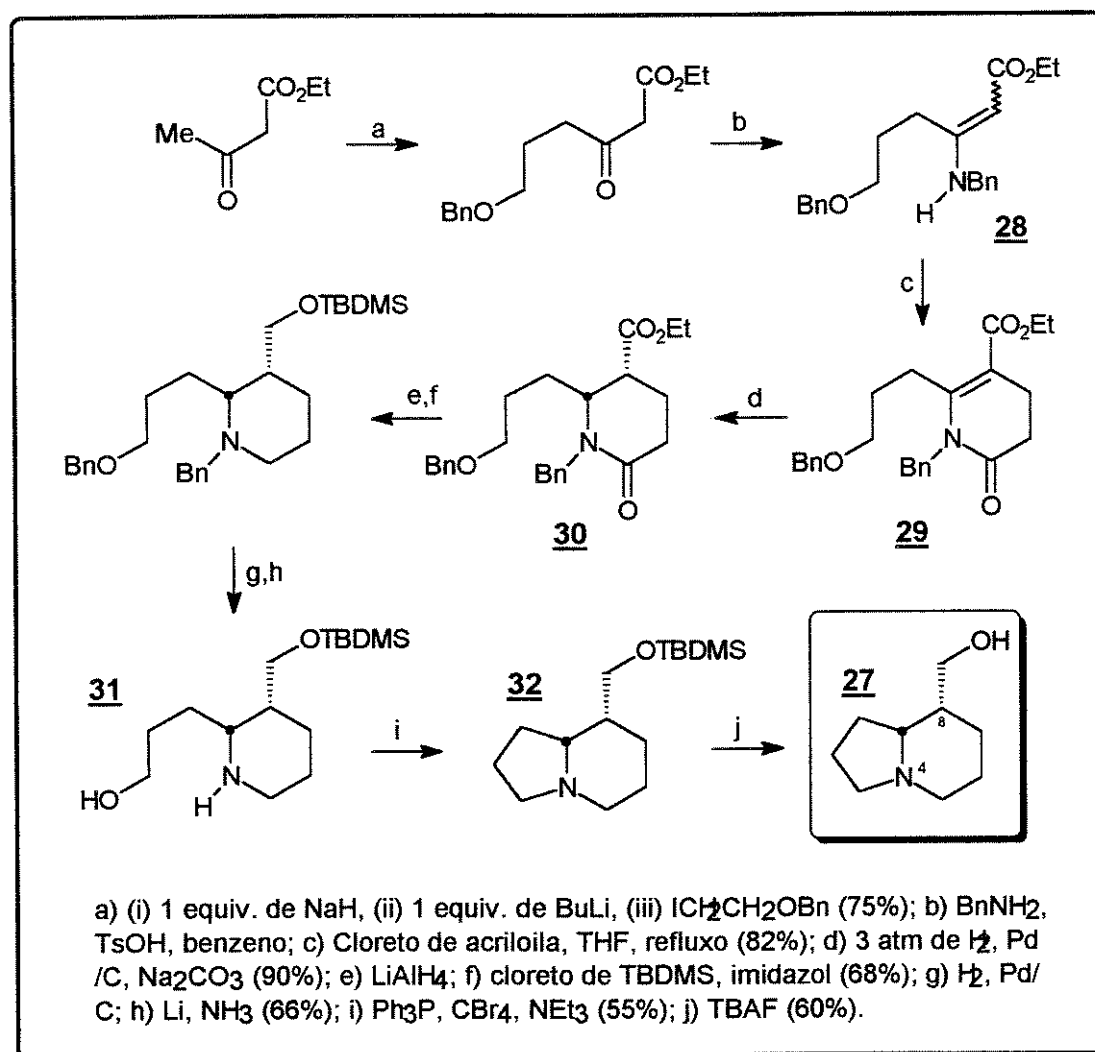
A maioria das sínteses de AIs e APs descritas, principalmente as assimétricas, tem utilizado como material de partida, carboidratos³¹, amino-ácidos e derivados³² e pirrolidinas 2,5-dissubstituídas ou 2-monossubstituídas³³.

Alguns métodos são muito utilizados na preparação dos sistemas cíclicos: aza-anelação com iminas cíclicas e vários derivados acrilatos³⁴, metátesis de olefinas³⁵, cicloadição 1,3-dipolar³⁶ e muitos outros, onde o objetivo principal é a α -funcionalização ao átomo de nitrogênio. A introdução de funcionalização em posição α ao átomo de nitrogênio via íon imínio ou acil-imínio é também muito utilizada³⁸.

Algumas sínteses serão aqui retratadas, destacando a preparação de hidroximetil-indolizidinas e pirrolizidinas, ilustrando assim, a variedade de metodologias aplicadas na preparação de AIs e APs.

1.3.1- SÍNTESE DA (±)-8-*epi*-TASHIROMINA **27** E (±)-TASHIROMINA **14**³⁹.

Poucas sínteses de hidroximetil-indolizidinas são descritas na literatura. Uma das mais recentes descritas utiliza a aza-anelação entre uretanos vinílicos e cloretos de acrilóila, em duas rotas complementares, levando ao núcleo indolizidínico desejado.

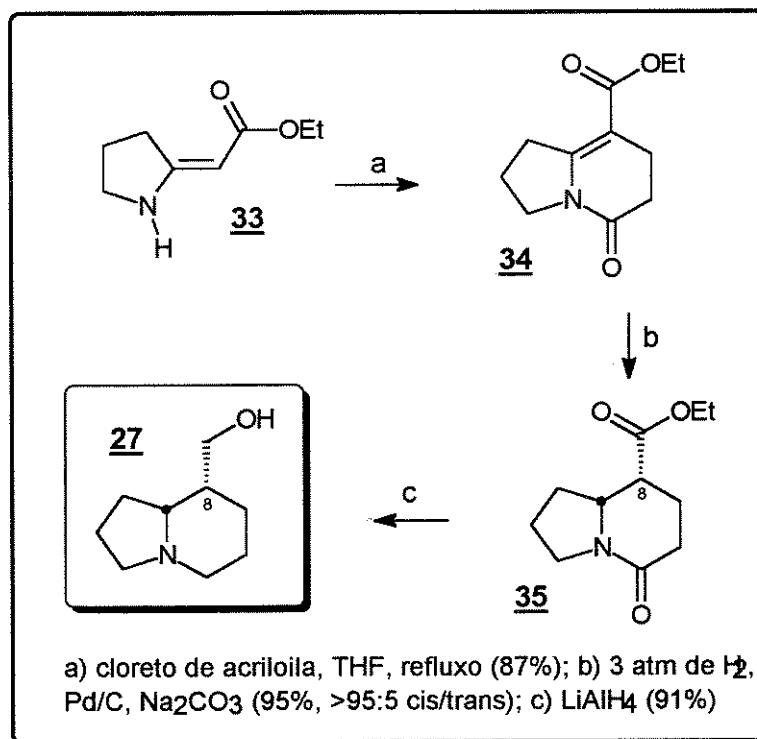


esquema 1

Na primeira rota, a mais longa (esq.1), o anel de 6 membros da (±)-8-*epi*-tashiromina é formado pela aza-anelação entre o β-enamino-éster **28** e o cloreto de acrilóila, formando o enamido-éster **29**. Hidrogenação estereosseletiva *syn* de **29**, na presença de Na_2CO_3 , estabeleceu a estereoquímica relativa dos dois centros estereogênicos (>95:5). Após redução do éster **30**, proteção do álcool primário resultante e remoção dos grupamentos benzilas, obteve-se o amino-álcool **31**. A formação do anel de 5 membros, a partir do amino-álcool **31** correspondente, foi

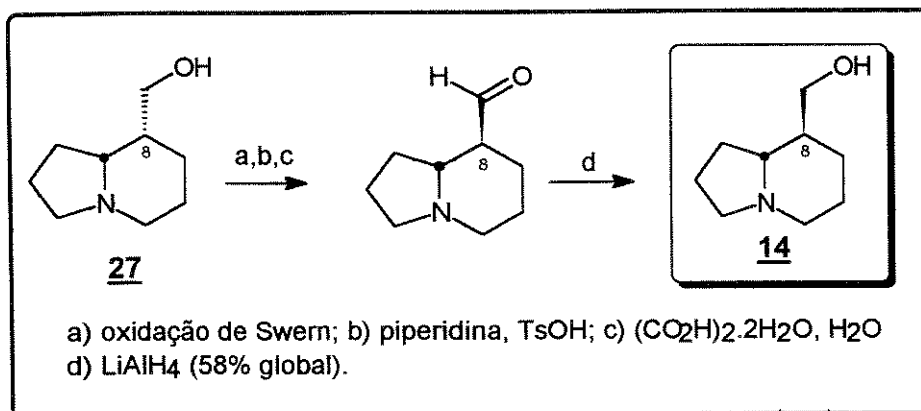
efetuada através da reação intramolecular de S_N2 da amina ao brometo resultante, gerando assim a indolizidina **32**. Dessililação deste intermediário forneceu a ($\pm$)-8-*epi*-tashiromina **27** em 8% de rendimento global.

A segunda rota, descrita pelos mesmos autores (esq.2), é mais direta e envolve a aza-anelação do enamino-éster **33** com o cloreto de acrilóila, formando o núcleo indolizidínico, já nesta etapa. Hidrogenação de **34** forneceu o éster indolizidínico **35** com alta estereosseletividade (>95:5). Redução de **35** levou a ($\pm$)-8-*epi*-tashiromina **27** em 44% de rendimento global, a partir de **33**.



esquema 2

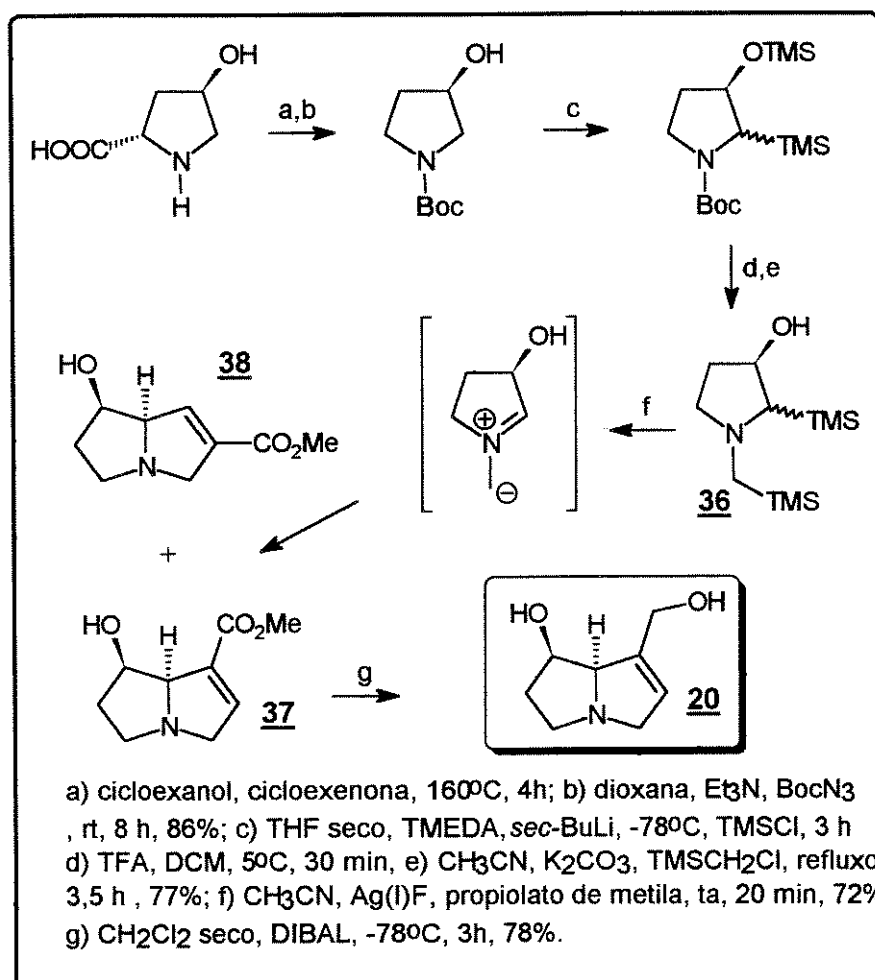
A ($\pm$)-8-*epi*-tashiromina **27**, ainda não conhecida como produto natural, foi convertida no alcalóide ($\pm$)-tashiromina **14**, pela epimerização de C8. Oxidação do álcool primário ao aldeído, seguida da epimerização em posição α -carbonila e posterior redução do aldeído, forneceu a ($\pm$)-tashiromina **14** (esq.3).



esquema 3

1.3.2 - SÍNTESE DA (+)-RETRONECINA^{36b} **20**

Uma interessante e curta síntese da (+)-retronecina **20** foi realizada por Pandey *et alli*. Eles desenvolveram uma nova metodologia para preparar derivados pirrolizidínicos, a qual envolve uma cicloadição [3+2] de um ílideo azometino não estabilizado como etapa chave (esq. 4).



esquema 4

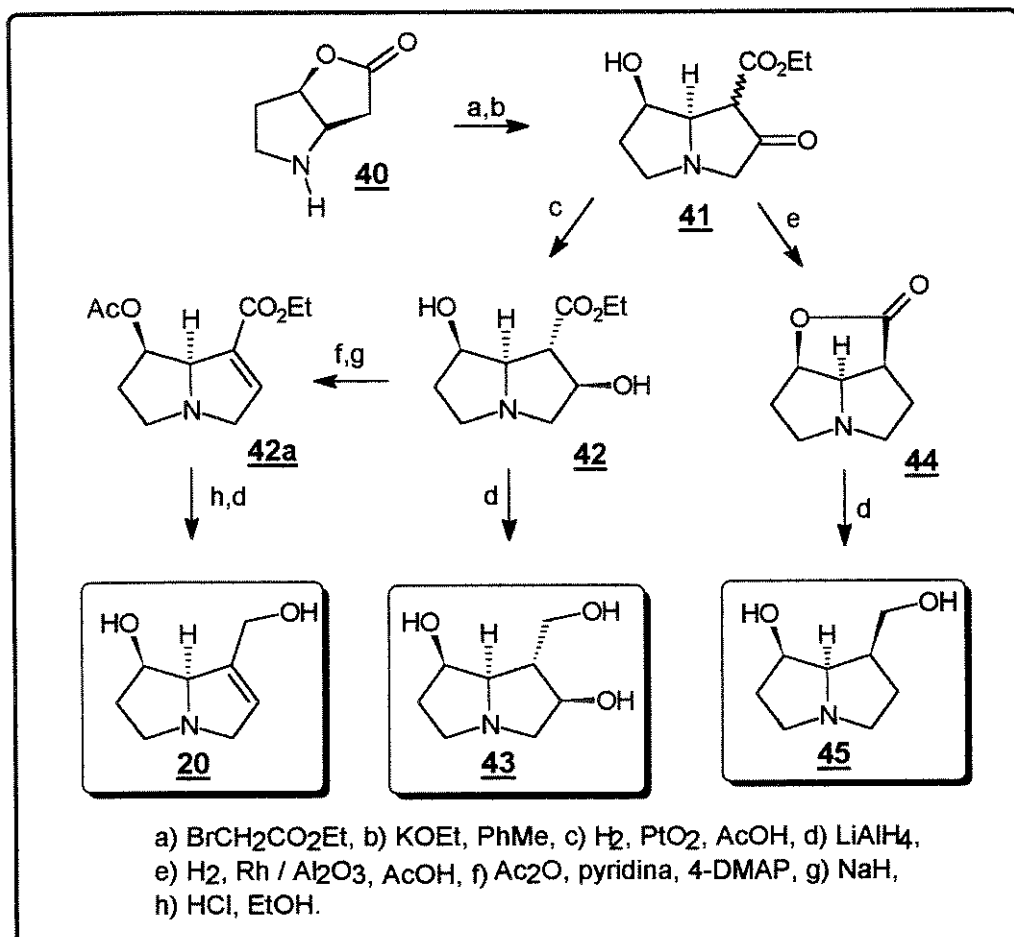
O derivado dissililado **36** foi preparado a partir da trans-(R)-4-hidroxi-L-prolina. Dessililação, seguida da cicloadição [3+2] com propiolato de etila, forneceu os regioisômeros pirrolizidínicos **37** e **38** na razão de 3:1. O isômero majoritário **37** foi separado cromatograficamente e reduzido, para fornecer a (+)-retronecina **20**.

1.3.3 - PRIMEIRA SÍNTESE ASSIMÉTRICA DA (-)-PLATINECINA **45**, (+)-RETRONECINA **20** E (+)-CROALBINECINA **43**^{40a}.

Rüeger e Benn prepararam a Lactona de Geissman-Waiss **40** na forma enantiomericamente pura, a partir da (2S,4R)-4-hidroxi-prolina^{40b} (esq.5). A lactona **40** foi alquilada e o produto submetido a ciclização de Dieckmann, para fornecer o ceto-éster **41**. Hidrogenação da cetona enolizável **41** forneceu o diidroxi-éster **42**, que após redução, produziu a (+)-croalbinecina **43**.

Hidrogenação com um catalisador de ródio forneceu a lactona **44**, que após redução, forneceu a (-)-platinecina **45**.

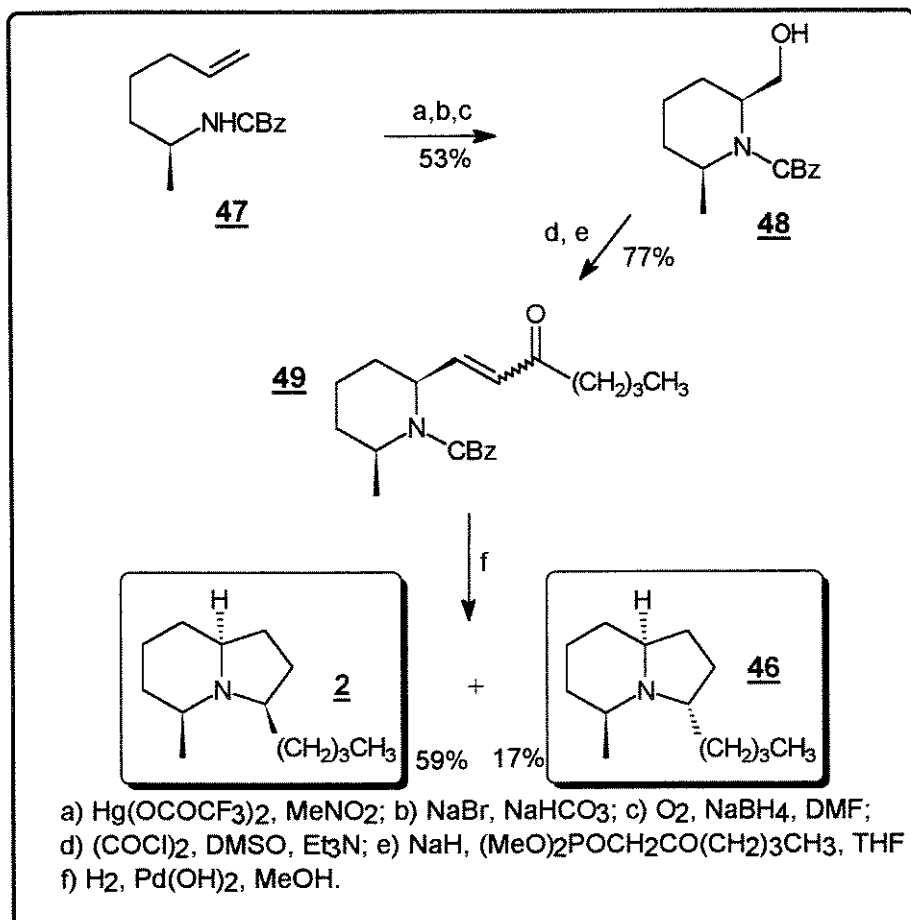
O diidroxi-éster foi protegido com acetato. Eliminação induzida por NaH, seguida da redução de **42a**, produziu a (+)-retronecina **20** em 49 % de rendimento, a partir **40**.



esquema 5

1.3.4 - SÍNTESE DAS ALQUIL-INDOLIZIDINAS (+)-MONOMORINA 2 E (+)-INDOLIZIDINA 195B 46⁴¹.

Takahata *et alli*. utilizaram a amidomercúriação como estratégia de ciclização (esq. 6). A conversão do substrato 47, preparado da L-alanina, na 2,6-piperidina dissustituída 48, foi diastereosseletiva (5,6 : 1 cis / trans). O isômero majoritário (isômero cis) foi isolado por cromatografia, com 53% de rendimento. Oxidação e subsequente reação de Horner-Emmons produziu a enona 49. Hidrogenação com hidróxido de paládio propiciou em reação “one pot”, a hidrogenação, N-desproteção e redução anelativa estereosseletiva, produzindo a (+)-monomorina 2 (59%) e a (+)-indolizidina 195B 46 (19%).



esquema 6

CAPÍTULO 2

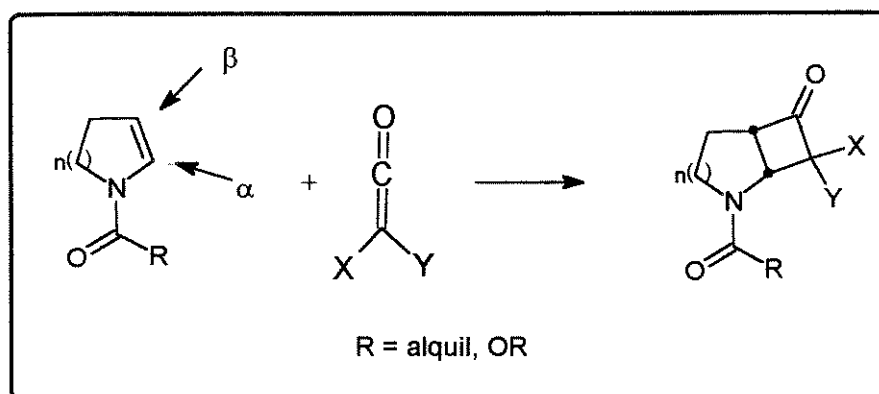
METODOLOGIA E OBJETIVOS



2.1 - METODOLOGIA DESENVOLVIDA E APLICAÇÕES.

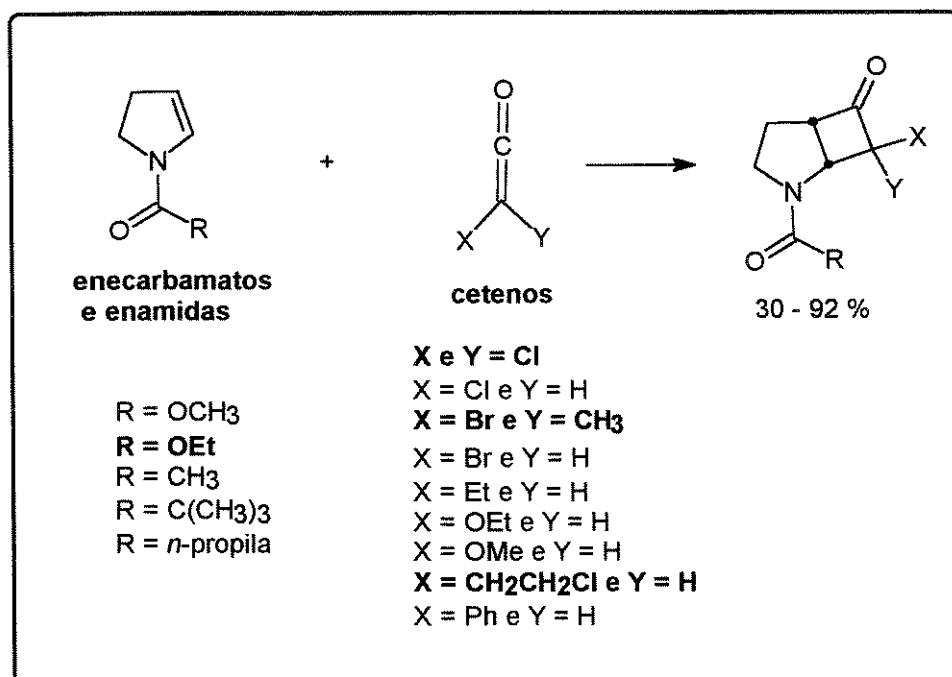
Recentemente iniciamos um estudo visando a síntese de alcalóides indolizidínicos e pirrolizidínicos, utilizando enamidas e enecarbamatos endocíclicos como material de partida⁴².

Em princípio, a reação de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos com cetenos possibilitaria a formação simultânea de ligações C-C em posições α e β ao átomo de nitrogênio do anel pirrolidínico ($n=1$) ou piperidínico ($n=2$), tornando portanto esta estratégia muito atraente na síntese de bases necínicas e de indolizidinas (esq.7).



esquema 7

Como até aquele momento não havia precedentes na literatura da reação de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos com cetenos, iniciamos nossos estudos investigando a viabilidade sintética desta reação. Fizemos um estudo sistemático da reatividade de várias enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 5 membros, frente a uma gama de cetenos^{42b} (esq.8).



esquema 8

Como demonstram os resultados acima, a reação de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 5 membros com cetenos poderia ser um processo sinteticamente viável.

Das várias aza-ciclobutanonas bicíclicas obtidas, com os mais variados substituintes, algumas delas se destacaram devido aos altos rendimentos e a possibilidade de serem aproveitadas em síntese (fig. 11).

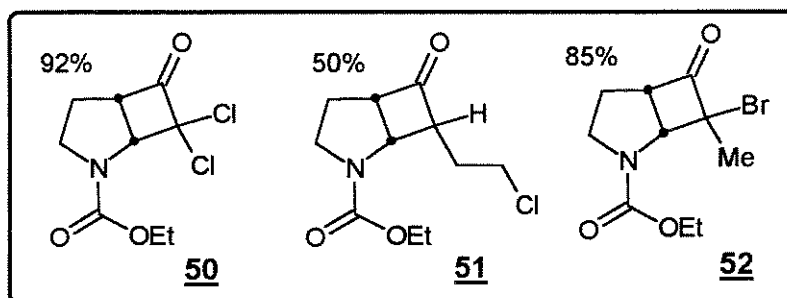
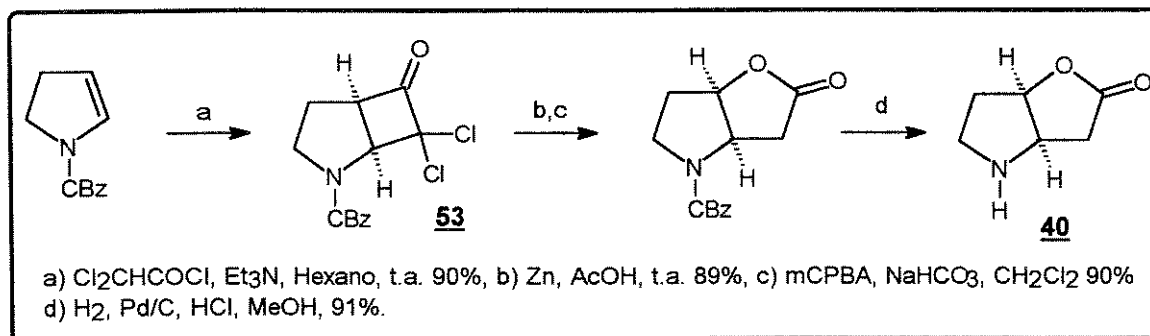


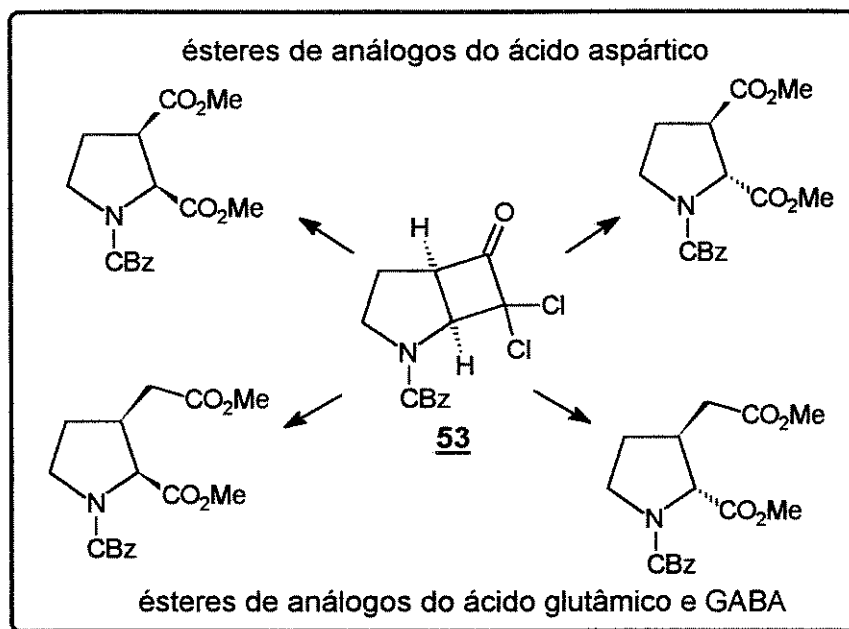
figura 11

O potencial da metodologia desenvolvida foi primeiramente demonstrado na eficiente preparação da (±)-lactona de Geissman-Waiss **40**, um conhecido intermediário na preparação de várias bases necínicas. A lactona **40** foi obtida a partir da α,α-diclorociclobutanona **53**, com rendimento global de 66 % a partir do enecarbamato.^{42c} (esq.9).



esquema 9

Outra aplicação da α,α -diclorociclobutanona **53** foi levada a cabo na eficiente obtenção de análogos conformacionalmente restringidos do ácido aspártico, ácido glutâmico e GABA⁴³, cuja importância farmacológica é muito relevante, pois suas estruturas estão relacionadas com neurotransmissores endógenos, como os ácidos aspártico, glutâmico e γ -aminobutírico (GABA) (esq.10).



esquema 10

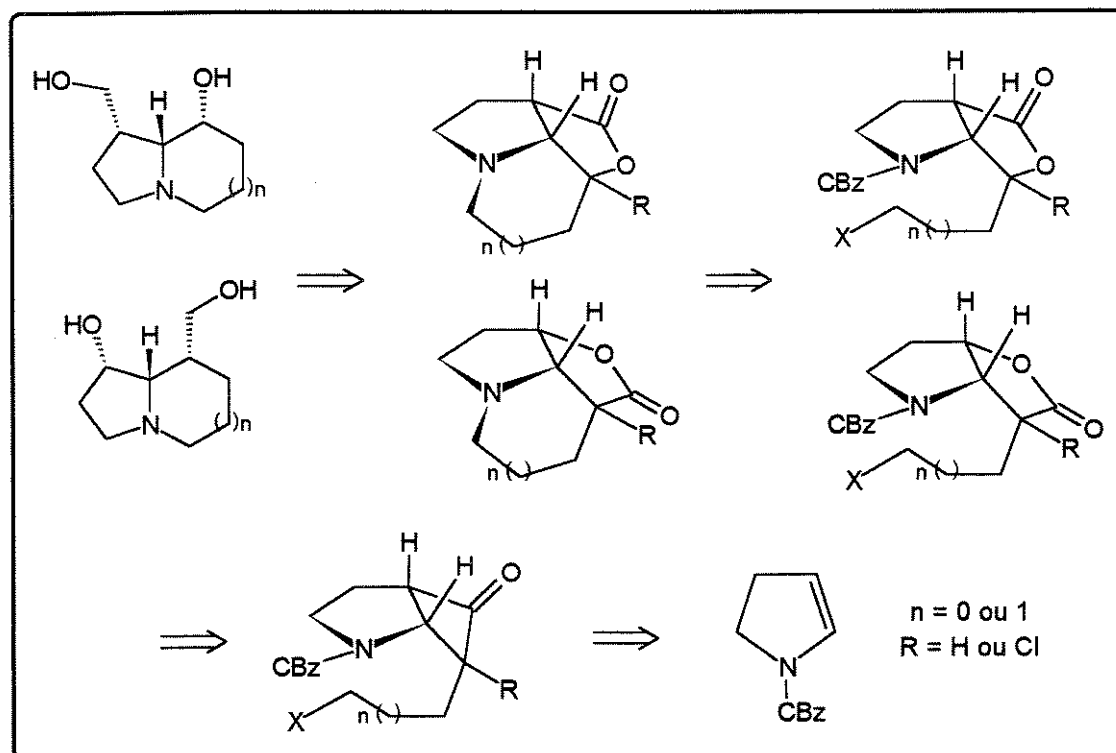
2.2 - OBJETIVOS

O primeiro objetivo é a preparação, por síntese total, de indolizidinas e pirrolizidinas (naturais ou não), demonstrando e estendendo o potencial e a

versatilidade sintética que envolve a reação de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos com cetenos.

Nossa estratégia sintética é baseada nas etapas chaves que envolve uma reação de cicloadição [2+2] intermolecular de um enecarbamato endocíclico e um alquilceteno ou halo-alkilceteno, que propicia a funcionalização nas posições α e β ao átomo de nitrogênio e uma reação de oxidação de Baeyer-Villiger, que posiciona os hidroxilas primárias e secundárias no respectivo aza-biciclo (esq.11).

análise retrossintética



A partir de um enecarbamato endocíclico de 5 membros possivelmente poderiam ser obtidos tanto indolizidinas como pirrolizidinas, bastando variar o tamanho da cadeia lateral alquílica ($n=0$ ou 1).

De acordo com a estratégia traçada, duas indolizidinas isoméricas poderiam, em princípio, ser obtidas: a $(\pm)$ -1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **54** e a $(\pm)$ -1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39**, ambas não naturais e inéditas na literatura, além de duas bases necínicas: a $(\pm)$ -platinecina **45** e a $(\pm)$ -retronecina **20** (fig.12).

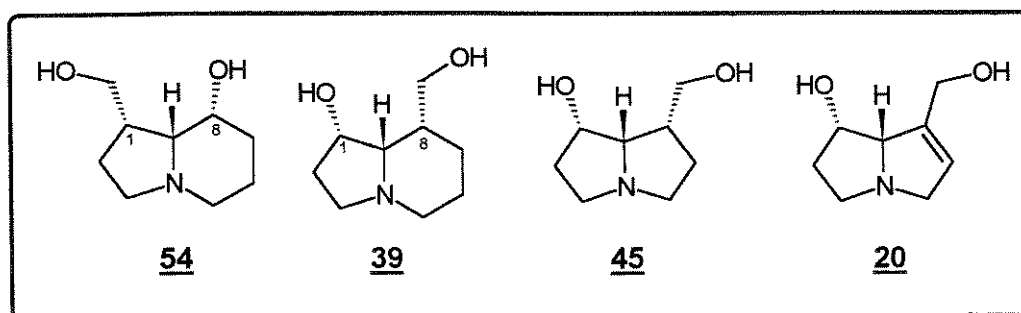
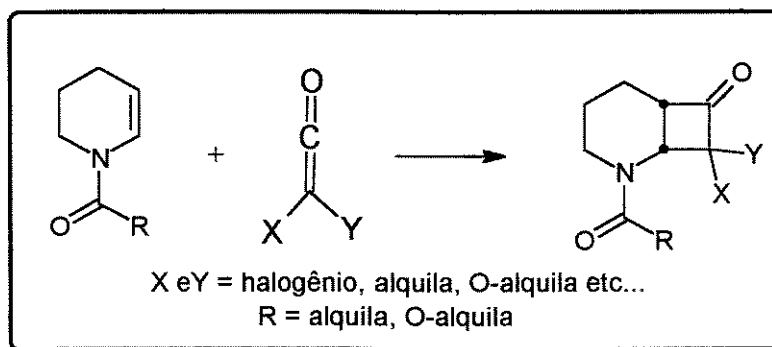


figura 12

A eliminação da hidroxila secundária em C1 e posterior epimerização em C8 na indolizidina **39** poderia levar ao alcalóide ($\pm$)-tashiromina **14**.

O segundo objetivo é estender a metodologia para enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, fazendo-se um estudo de reatividade com cetenos, similar ao que foi realizado com os análogos de 5 membros e depois aplicar a mesma estratégia na obtenção de indolizidinas e principalmente quinolizidinas, utilizando os possíveis cicloadutos formados. (esq.12)



esquema 12



PARTE II

RESULTADOS E DISCUSSÃO

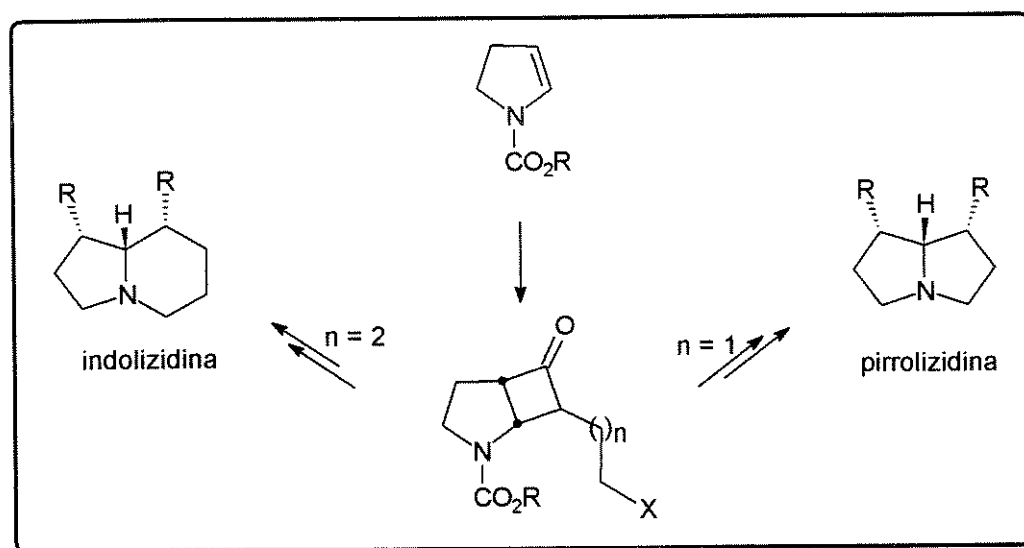
CAPÍTULO 3

APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DESENVOLVIDA



3 - SÍNTESE DE INDOLIZIDINAS E PIRROLIZIDINAS A PARTIR DE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 5 MEMBROS.

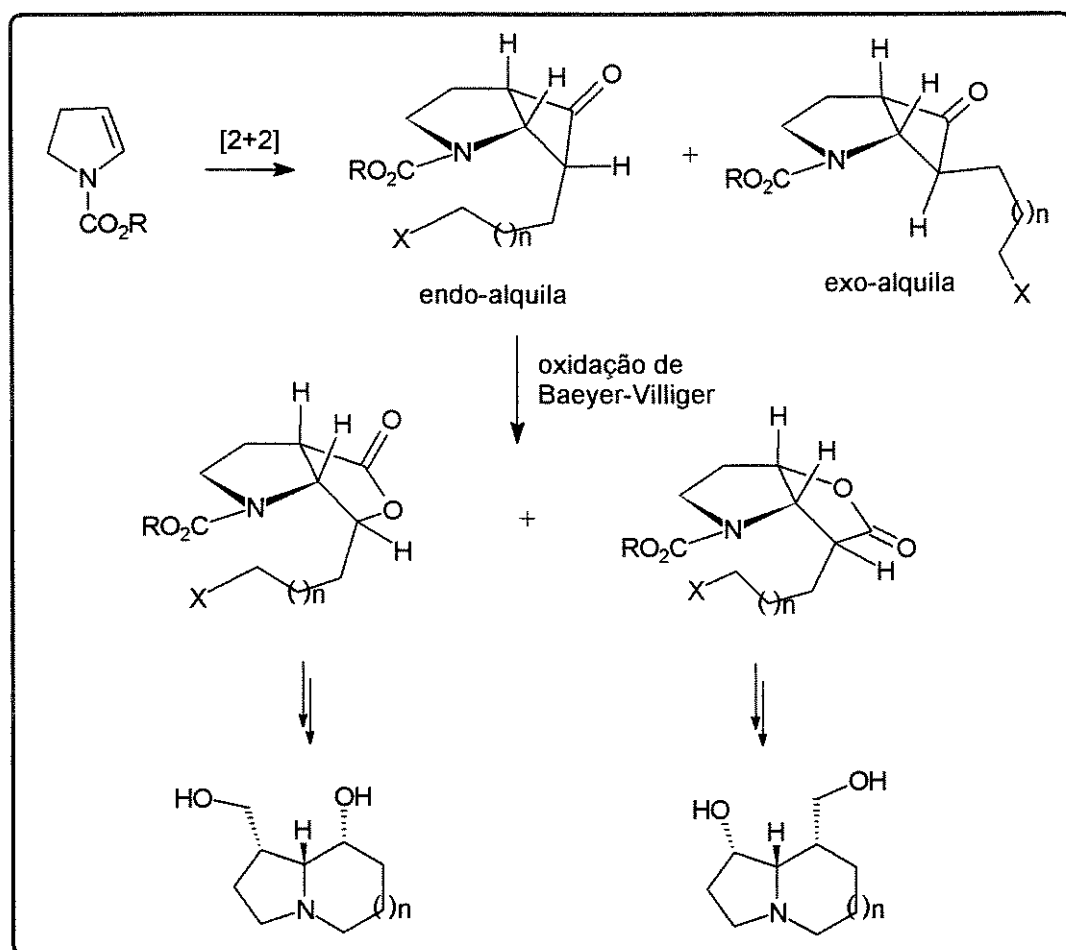
A reação de cicloadição [2+2] de um enecarbamato endocíclico de 5 membros com um alquilceteno halogenado na extremidade alquílica, além de propiciar a funcionalização em posições α e β ao átomo de nitrogênio, poderia permitir uma ciclização posterior, para a formação do núcleo indolizidínico ou pirrolizidínico, dependendo do tamanho da cadeia alquílica lateral da respectiva ciclobutanona formada (esq.13).



esquema 13

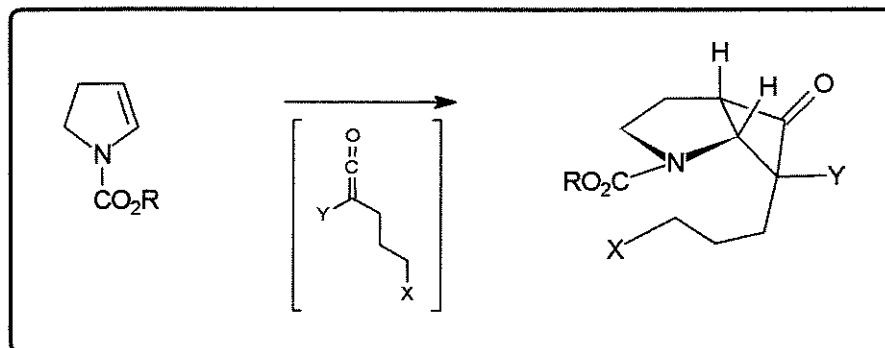
Diante da estratégia traçada para a obtenção das diferentes indolizidinas e pirrolizidinas di-hidroxiladas, percebemos que existem dois pontos capitais que poderiam influenciar na eficácia do processo. Um deles seria a reação de cicloadição [2+2], que dependendo do tipo de mecanismo envolvido, poderia levar a uma mistura de ciclobutanonas epiméricas.

Como em princípio, apenas o epímero endo-alquila poderia sofrer a ciclização, levando ao 4-azabicyclo correspondente, a formação do epímero exo-alquila seria o primeiro fator limitante. O segundo seria a reação de Baeyer-Villiger, cuja regioseletividade seria de suma importância para o posicionamento dos grupamentos hidroximetila e da hidroxila secundária, principalmente nos núcleos indolizidínicos ($n=2$) (esq.14).



esquema 14

Além de alquilcetenos, empregamos também em nossos estudos haloalquil-cetenos, cujas α -halo-alkil-ciclobutanonas resultantes da reação de cicloadição [2+2] poderiam, em princípio, apresentar regiosseletividade na oxidação de Baeyer-Villiger, devido à introdução de um átomo retirador de elétrons Y em posição α a ciclobutanona. Teoricamente, a ligação adjacente ao átomo Y teria um menor poder migratório, visto que a migração envolve um ataque a um centro deficiente de elétrons (esq.15).

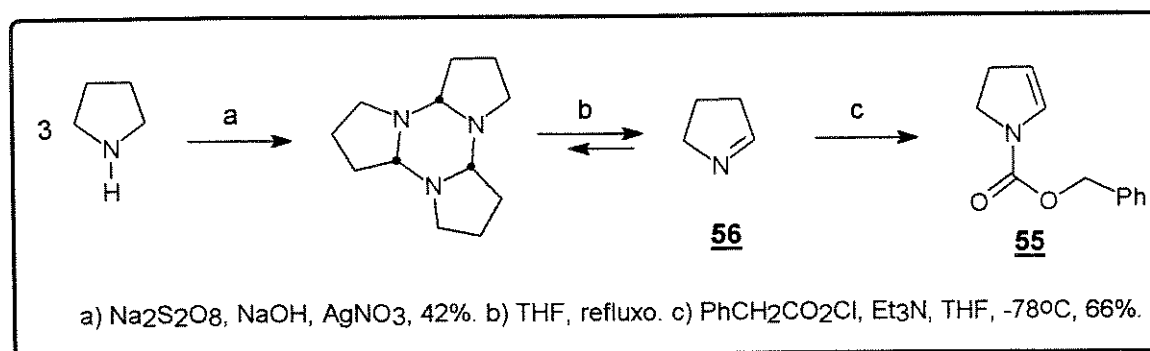


esquema 15

Escolhemos como material de partida o enecarbamato N-(benziloxycarbonil)-2-pirrolina **55**, cujo grupamento protetor do nitrogênio (CBz) poderia facilmente ser removido na etapa de ciclização por hidrogenólise⁴⁴.

Assim como os enecarbamatos utilizados nos estudos realizados anteriormente, o enecarbamato N-(benziloxycarbonil)-2-pirrolina **55** também foi obtido através da técnica desenvolvida por Kraus⁴⁵, que envolve a N-acilação da 1-pirrolina **56**. Esta última é obtida na forma de seu respectivo trimerizado pela oxidação da pirrolidina com persulfato de sódio, catalisada por nitrato de prata.

O monômero 1-pirrolina **56**, resultante da destrimerização, co-destila com o THF, sendo em seguida N-acilado a -78°C na presença de trietilamina, para fornecer o enecarbamato **55** (esq.16).



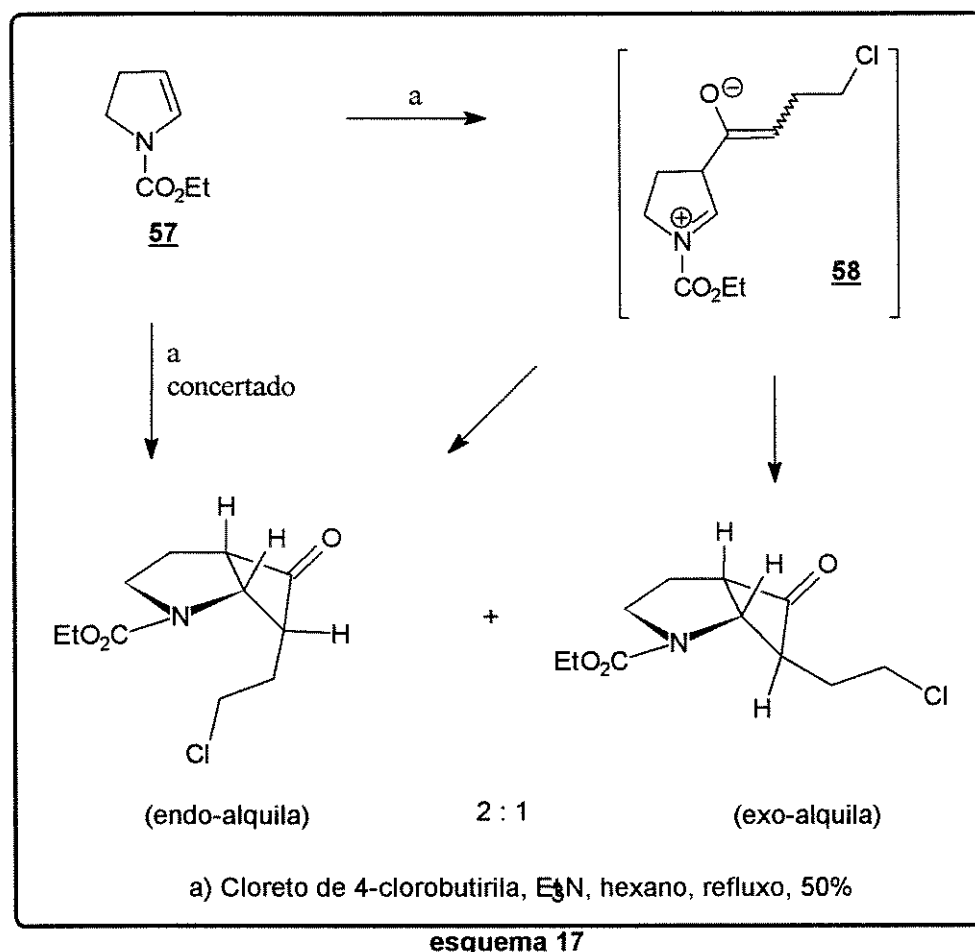
esquema 16

3.1 - SÍNTESE DE INDOLIZIDINAS E PIRROLIZIDINAS VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2] DE ENECARBAMATOS COM ALQUILCETENOS.

Resultados anteriores.

Em nosso estudo realizado anteriormente⁴², os resultados envolvendo a reação do enecarbamato **57** com alquilcetenos nos indicavam que o mecanismo envolvido na reação de cicloadição [2+2] era, ao menos em parte, iônico (não concertado). Esta primeira consideração foi devida à formação de ciclobutanonas epiméricas (endo e exo-alquilas) naquelas condições reacionais empregadas. Uma explicação plausível para o isômero exo-alquila seria a formação do intermediário dipolar **58** (esq.17). Além destes resultados experimentais, outros já relatados na literatura⁴⁶,

envolvendo enaminas e cetenos, corroboravam para o mecanismo por etapas, visto que a ligação dupla de enecarbamatos ainda guarda alguma característica de enamina^a.



De acordo com os objetivos traçados, apenas o isômero endo-alkila poderia, em princípio, ser aproveitado para a preparação de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos.

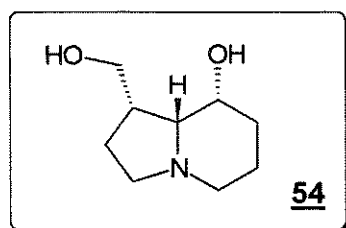
Embora a mistura de isômeros (endo/exo 2:1) estivesse sendo obtida com rendimentos moderados de 50% e apenas parte do produto pudesse ser aproveitada, estes resultados não foram desanimadores, em vista da baixa eficácia de alquilcetenos nas reações de cicloadição [2+2] intermoleculares com olefinas comuns⁴⁷. A baixa eletrofilicidade destes cetenos exige temperaturas de reação elevadas e grande excesso da olefina, proporcionando ainda assim, rendimentos muito baixos dos cicloadutos. Por

^a De acordo com a literatura ⁴⁹, aldo-alkilcetenos fornecem exclusivamente o endo-alkilisômero quando, supostamente, um mecanismo concertado está envolvido.

exemplo, a reação do etilceteno com o ciclopentadieno ou ciclopenteno proporciona rendimentos nunca superiores a 30%.

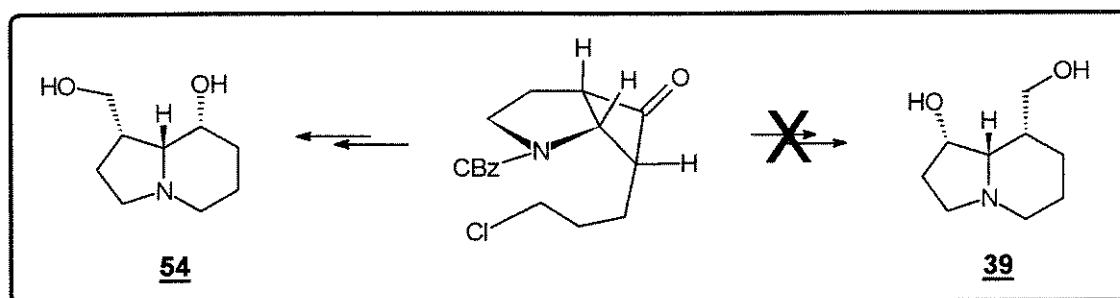
Um estudo mais detalhado da reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato endocíclico com o (2-cloroetil)-ceteno, como veremos adiante, estabeleceu condições otimizadas de reação, que além de proporcionar um aumento bastante significativo no rendimento, proporcionou a obtenção seletiva do endoalquil-isômero.

3.1.1 - SÍNTESE DA ($\pm$)-1-HIDROXIMETIL-8-HIDROXI-INDOLIZIDINA⁴⁸ **54**



A construção de um esqueleto indolizidínico, utilizando a metodologia desenvolvida, foi primeiramente demonstrada na síntese total e eficiente da indolizidina não natural **54**, inédita na literatura.

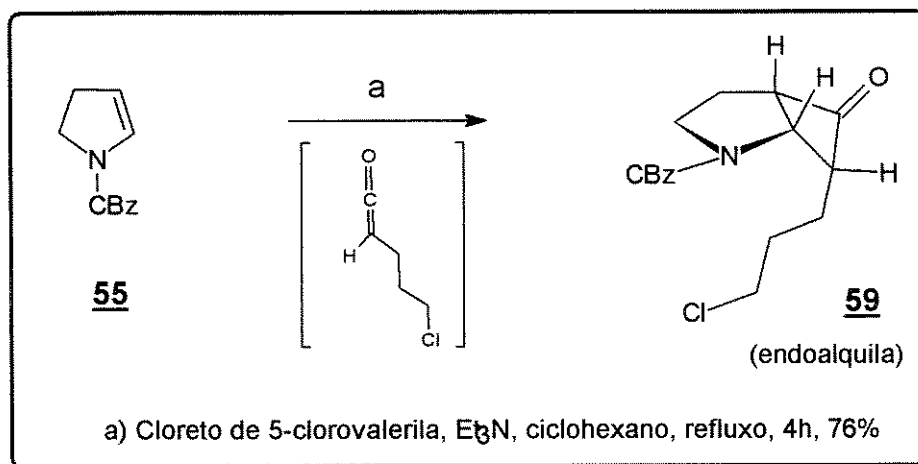
Como veremos adiante, a surpreendente regioseletividade apresentada na oxidação de Baeyer-Villiger da respectiva ciclobutanona propiciou única e exclusivamente a produção da indolizidina **54**. A 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39**, isomérica a indolizidina **54**, que em princípio, achávamos que pudesse também ser obtida por esta rota sintética, não foi produzida (esq.18). Este fato aliado a outros, como comentaremos adiante, foi responsável pelo excelente rendimento global da estratégia utilizada.



esquema 18

3.1.1.1 - REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2]^{42,49}

A primeira etapa, que possibilita a funcionalização em posições α e β ao átomo de nitrogênio e estabelece a estereoquímica relativa, é a reação de cicloadição [2+2] do alquilceteno derivado do cloreto de 5-clorovalerila com o enecarbamato **55** (esq.19).



esquema 19

Utilizamos inicialmente as condições pré-estabelecidas no estudo onde hexano foi utilizado como solvente.

A baixa reatividade de alquilcetenos, como a do ceteno utilizado por nós, normalmente exige grande excesso da olefina (muitas vezes a olefina é o próprio solvente). Como sempre utilizamos um ligeiro excesso do ceteno em relação ao enecarbamato, havia necessidade de termos um meio reacional bastante concentrado.

Experimentos realizados a diluições maiores proporcionaram rendimentos menores do cicloaduto, além de quantidades maiores do dímero do alquilceteno.

Nas condições com meio reacional concentrado, obteve-se rendimentos de até 59% do cicloaduto, mas a reprodutibilidade da reação não foi a esperada, devido às condições empregadas. Dos vários experimentos realizados, obteve-se uma faixa de rendimentos, que variou de 45 a 59%. Isto pode ser explicado devido ao fato de que a medida que a reação se processava, o cloridrato de trietilamônio formado (precipitado) levava à formação de uma suspensão pastosa, que dificulta a homogeneização do meio reacional, favorecendo a dimerização do ceteno.

No intuito de aumentarmos o rendimento da reação, mudamos para um solvente com ponto de ebulição maior. Isto possibilitaria igualmente, uma maior diluição do meio reacional, minimizando assim a dimerização do ceteno e favorecendo a reação de cicloadição [2+2] do ceteno com o enecarbamato.

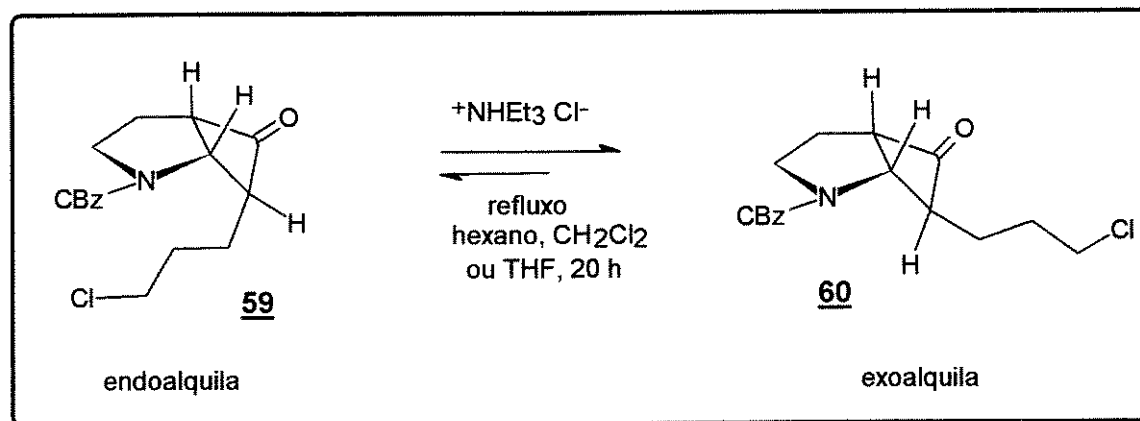
A utilização de ciclohexano ao invés de hexano (tab.1), além de ter permitido uma diluição maior do meio reacional, propiciou reações bastante limpas, com rendimentos reproduzíveis de 76%. Esta faixa de rendimentos para alquilcetenos pode ser considerada excelente, quando comparada àquelas descritas na literatura.

SOLVENTE UTILIZADO	TEMP. DE REFLUXO	CONCENT. ENECARB.	ADIÇÃO DO CLORETO	RENDIMENTO FAIXA
hexano	69°C	0,62 M	40 min	45-59 %
ciclohexano	81°C	0,08 M	40 min	74-76%

tabela 1

Enquanto que em todos os experimentos realizados com ciclohexano, obteve-se exclusivamente o isômero endoalquila 59, em alguns experimentos utilizando hexano, traços do isômero exoalquila 60 eram detectados em ^1H RMN. Estes dados nos levaram a suspeitar que o isômero exoalquila era formado devido à epimerização do carbono em posição α à carbonila do isômero endoalquila 59.

Para averiguarmos este fato, tentamos obter o isômero exoalquila 60 a partir do isômero endoalquila 59 puro, utilizando condições semelhantes às empregadas na reação de cicloadição (esq.20).



esquema 20

Quando o isômero endoalquila **59** puro foi tratado com grande excesso de cloridrato de trietilamônio, sob refluxo e no solvente adequado, percebeu-se o aparecimento e o incremento do epímero exoalquila **60**, muitas vezes até na proporção de 1:1 em relação ao endoalquila **59**.

Como ambas as ciclobutanonas epiméricas apresentam praticamente o mesmo R_f ($\Delta R_f = 0,05$), não se conseguiu uma separação cromatográfica ideal. Entretanto, através de cromatografia em coluna, conseguiu-se quantidade suficiente da exoalquil-ciclobutanona **60** pura para análise (éter etílico / hexano 70:30, gel de sílica).

O sinal característico em ^1H RMN de ambas as ciclobutanonas, que diferencia uma da outra, é referente ao hidrogênio H^a . No aduto endoalquila **59**, H^a aparece como um tripleto centralizado a 4,80 ppm ($J = 7,2$ Hz), duplicado a t.a. devido à presença de rotâmeros, enquanto que no aduto exoalquila **60**, H^a aparece como um dubleto centralizado a 4,25 ppm ($J = 7,1$ Hz), também duplicado a t.a. devido aos rotâmeros^b (fig.13).

Estes resultados nos dão um forte indício de que o isômero endo-alquila **59** é o único produto da reação (produto cinético), enquanto que o isômero exo-alquila **60** é o produto resultante de um equilíbrio químico. (esq.21).

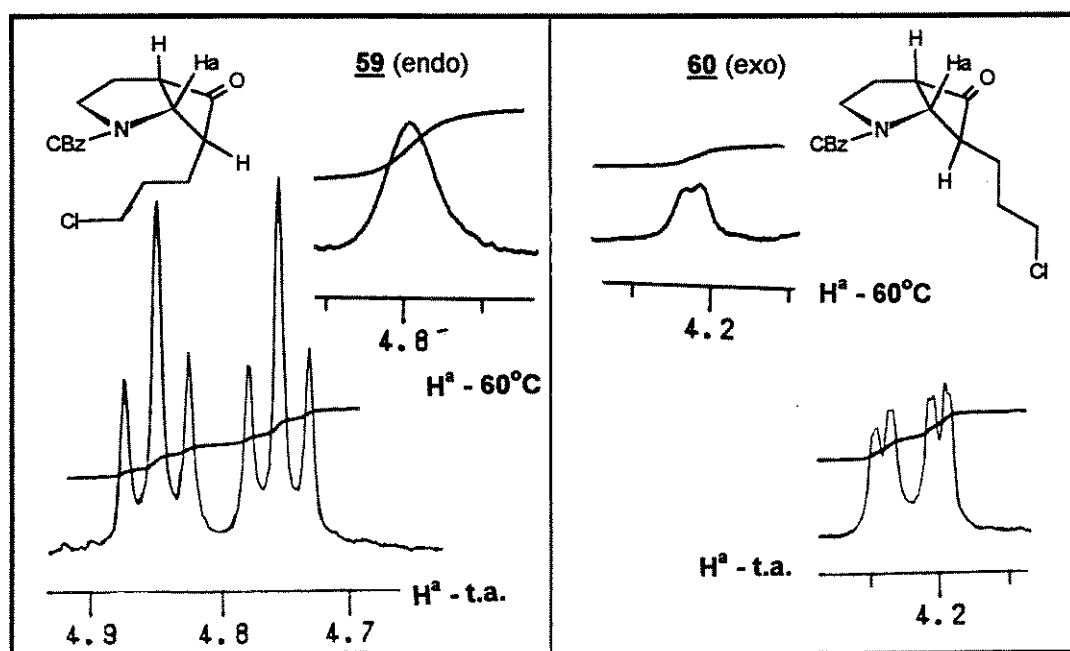
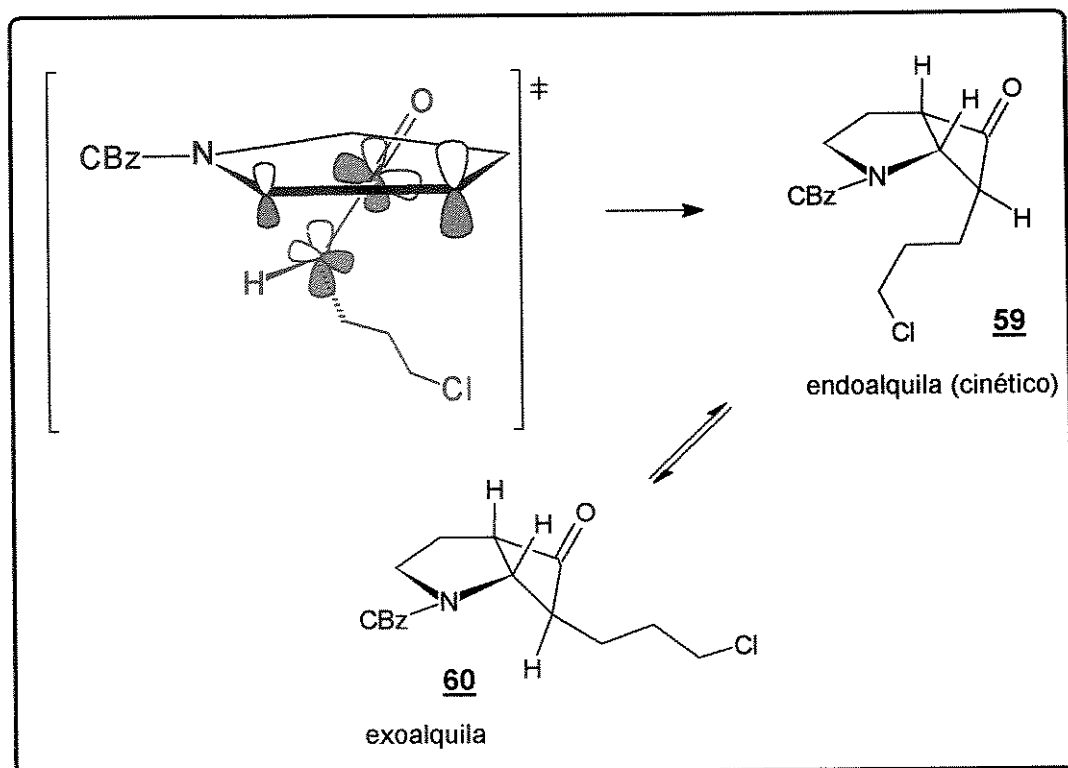


figura 13

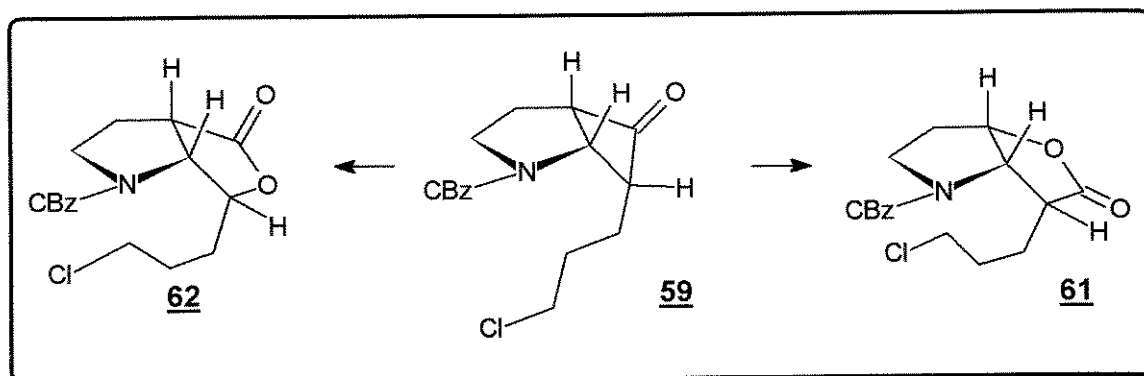
^b Esta atribuição foi confirmada pelos dados obtidos com a difração de raio X e pela obtenção do núcleo indolizidínico a partir de **59**.



3.1.1.2 - REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER⁵⁰

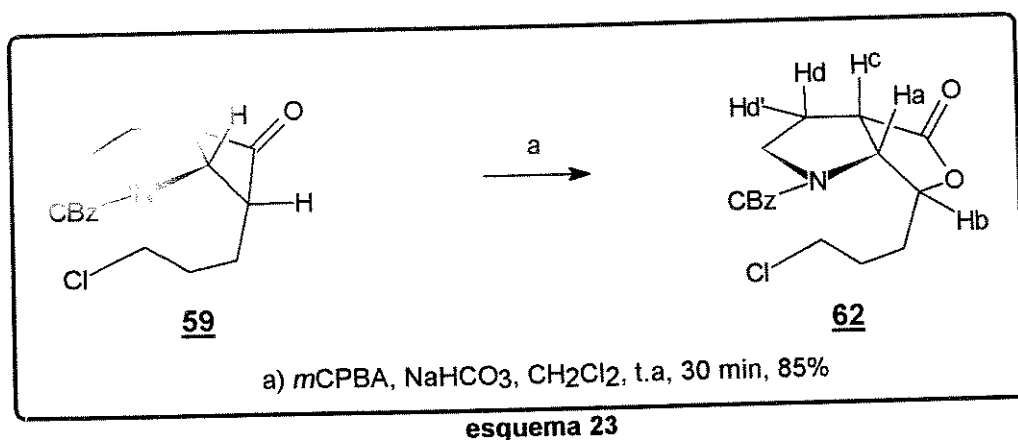
De acordo com a estratégia sintética utilizada, o passo seguinte seria a preparação da aza-lactona bicíclica, que possibilitaria a futura obtenção dos núcleos dihidroxilados (introdução das funcionalidades: hidroxila secundária e hidroximetila).

Em princípio, a oxidação de Baeyer-Villiger da aza-biciclobutanona **59** poderia levar a uma mistura de lactonas regioisoméricas, devido à presença de dois centros terciários vizinhos à carbonila da ciclobutanona (esq.22), o que teoricamente não iria favorecer a migração preferencial, ou até mesmo exclusiva, de uma das ligações C-C.



Podemos perceber (esq.22), cada uma das lactonas bicíclicas levaria a um núcleo indolizidínico distinto. O regioisômero **61** levaria ao núcleo indolizidínico portando a hidroxila secundária no anel de 5 membros, enquanto que o regioisômero **62** levaria ao núcleo indolizidínico portando a hidroxila secundária no anel de 6 membros.

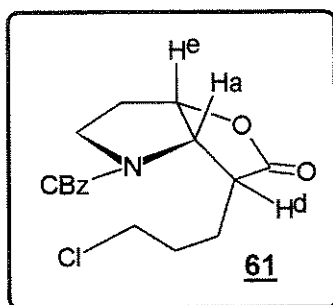
Surpreendentemente, a oxidação de Baeyer-Villiger da endo-alkilciclobutanona **59** produziu exclusivamente a lactona bicíclica regioisomérica **62** (esq.23).



A análise do espectro de ¹H RMN (t.a. e 60°C) nos levou a confirmar a estrutura **62**. O sinal do hidrogênio H^b aparece como um multipeto em 4,55 ppm, enquanto que o sinal de H^c aparece como um tripleto em 3,36 ppm. H^c acopla com H^a e H^d (J coincidente de 7,9 Hz). Com H^d o ângulo diedro é de aproximadamente 90°, portanto J ≅ 0 Hz. O sinal de H^a aparece a 4,73 ppm como um tripleto largo.

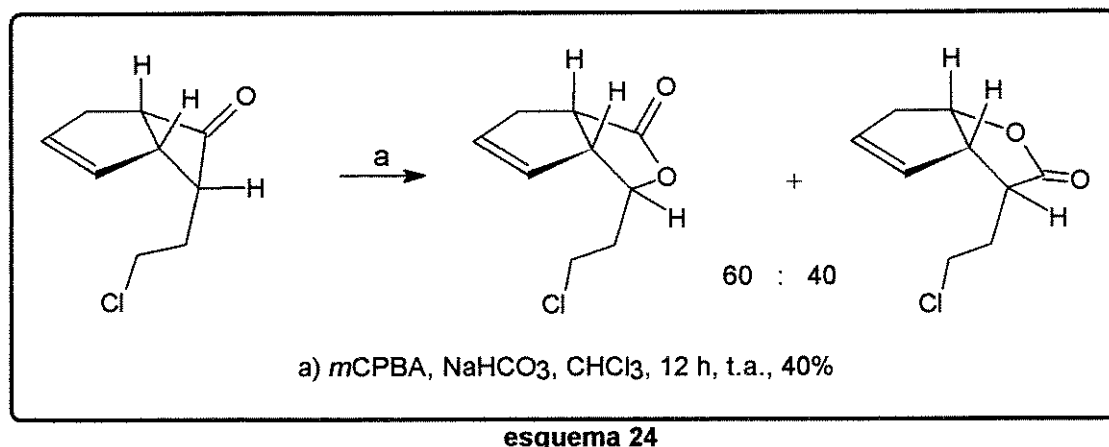
Se tivéssemos o outro regioisômero **61**, análogo à lactona de Geissman-Waiss, o sinal do hidrogênio carbinólico H^e apareceria provavelmente próximo a 5,1 ppm, enquanto que em relação ao hidrogênio α a carbonila H^d, não se esperaria uma multiplicidade para um tripleto, pois este acoplaria com 3 hidrogênios^c.

^c O hidrogênio H^d acoplaria provavelmente com 3 hidrogênios: H^a e com os hidrogênios metilênicos, que possuem rotação livre.

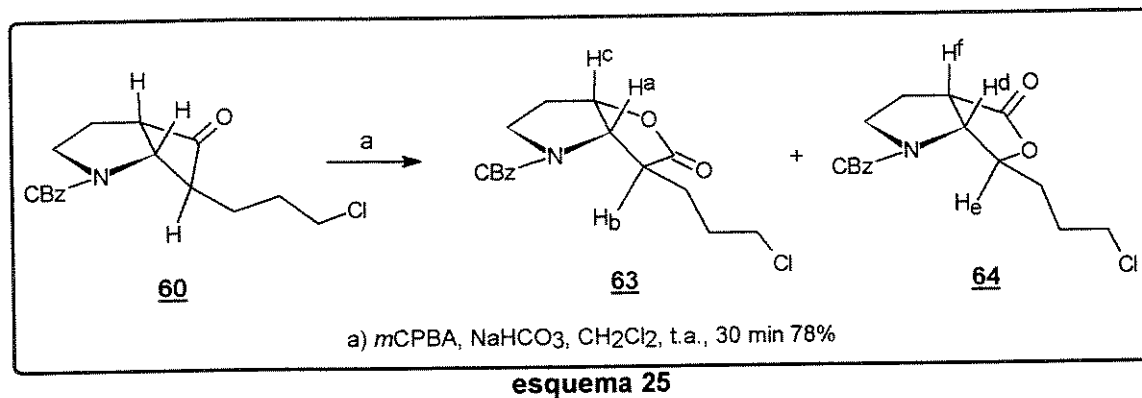


Outro fato surpreendente foi o curto tempo de reação. Após cerca de 30 minutos, todo material de partida já havia sido consumido, em contraste com dados da literatura⁵¹, onde sistemas [3.2.0] carbobicíclicos similares despendem pelo menos 12 h na oxidação de Baeyer-Villiger.

O precedente mais próximo encontrado na literatura⁵¹, cujas condições de reação foram praticamente as mesmas aplicadas em nosso sistema, além de fornecer uma mistura de lactonas regioisoméricas, proporcionou um rendimento de 40% após 12 h de reação (esq.24).



A exo-alkilciclobutanona **60** pura, obtida a partir do epímero endo-alkila por equilíbrio, também foi submetida a oxidação de Baeyer-Villiger para especularmos sobre a influência da estereoquímica do grupamento alkila na regioselectividade da reação (esq.25).



Apesar da cromatografia em camada fina apresentar apenas uma mancha e a cromatografia gasosa apenas um sinal, o espectro de ¹H RMN revelou que houve formação de uma mistura das lactonas regioisoméricas **63** e **64**. Os sinais mais evidentes são dos hidrogênios de junção de anel H^a e H^d de ambos os regioisômeros. O sinal referente a H^a aparece como um dubleto duplicado a 4,23 e 4,16 ppm (*J* = 4,8 Hz), enquanto que H^d aparece também como um dubleto duplicado a 4,28 e 4,19 ppm (*J* = 7,2 Hz). Cada um dos dubletos aparece duplicado devido à presença de rotâmeros (fig.14).

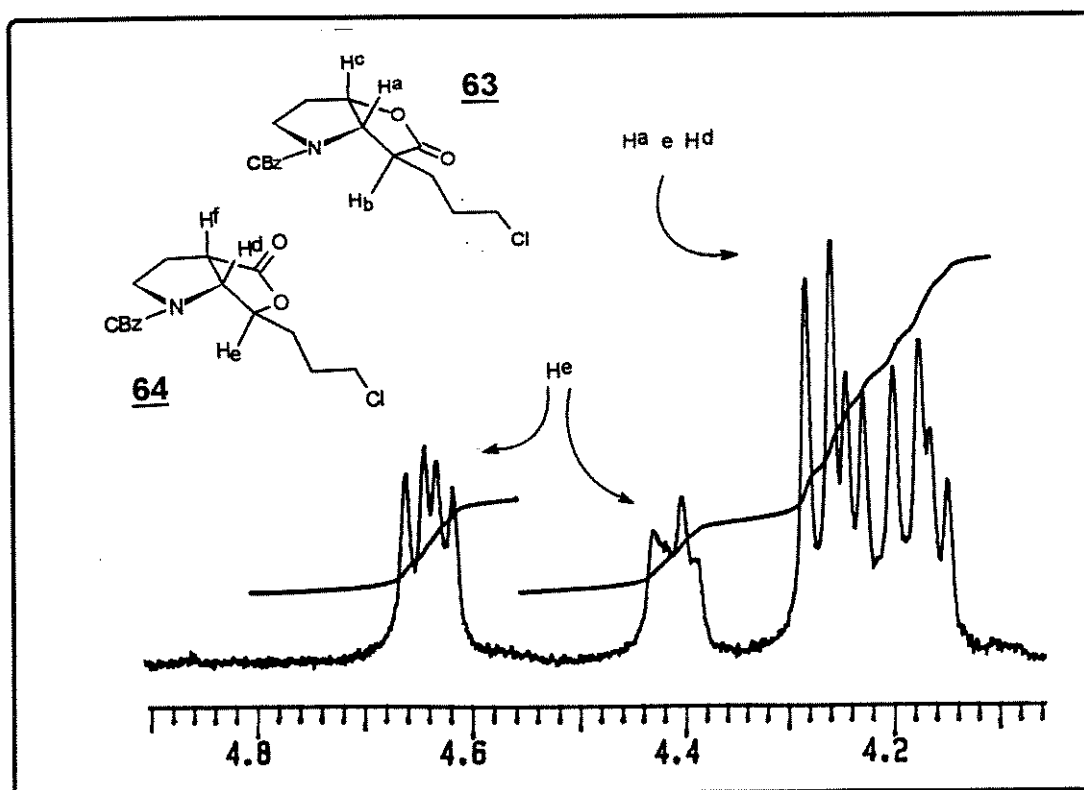


figura 14

Outra evidência para a mistura de lactonas é a região próxima a 5,2 ppm. A integração dos sinais corresponde a mais de dois hidrogênios, devido a presença do sinal do hidrogênio H^c do regioisômero **63**, que fica encoberto pelos sinais dos metilenos benzílicos.

O sinal do hidrogênio carbinólico H^c do regioisômero **64** aparece como um duplo dubleto (duplicado devido aos rotâmeros) em 4,42 e 4,64 ppm ($J = 5,2$ Hz e $J = 8,4$ Hz). Como este sinal se apresenta isolado dos outros, foi possível quantificar a mistura pelas integrações^d. A razão entre os regioisômeros **64** e **63** é de 60 : 40.

O espectro de COSY da mistura de lactonas regioisoméricas mostrou que o hidrogênio H^d do isômero **64** (dubleto centralizado a 4,22 ppm) acopla apenas com H^f (triplete a 3,28 ppm), enquanto que H^a do isômero **63** (dubleto centralizado a 4,19 ppm) acopla apenas com H^e (5,10 ppm).

Este resultado está coerente com as previsões eletrônicas do sistema, onde a presença de dois centros terciários vizinhos a carbonila, não deveria favorecer a migração de uma ligação em detrimento a outra.

O interessante é que a oxidação de Baeyer-Villiger do epímero endoalquila **59**, que também possui dois centros terciários a carbonila, levou a uma regiosseletividade inesperada. Não só fatores eletrônicos, mas principalmente fatores estereoeletrônicos estão imperando neste caso, fazendo com que ocorra a migração de apenas uma ligação.

Cálculos teóricos de modelagem molecular estão sendo realizados no intuito de obtermos uma explicação plausível para o fato, mas até o momento, nenhum dado obtido foi suficiente para explicar esta inesperada regiosseletividade. Vários outros métodos de cálculo, mais adequados ao sistema em estudo, estão sendo aplicados para obtermos uma explicação para o ocorrido.

Segundo o mecanismo proposto por Criegee⁵², a primeira etapa leva à formação de um intermediário tetraédrico **65**⁵³. Na segunda etapa, onde ocorre a migração da ligação, deve haver um arranjo conformacional em que a ligação que vai migrar esteja antiperiplanar a ligação O-O.

^d Comparou-se as integrações dos sinais de H^c (isômero **64**) com os sinais da região próxima a 5,2 ppm (H^c do isômero **63** mais os metilenos benzílicos de ambos isômeros).

Das duas possibilidades existentes em nosso caso, em apenas umas delas ocorre a migração, levando a um único regioisômero, derivado do epímero endo-alquila, fato que ainda não compreendemos (fig.15).

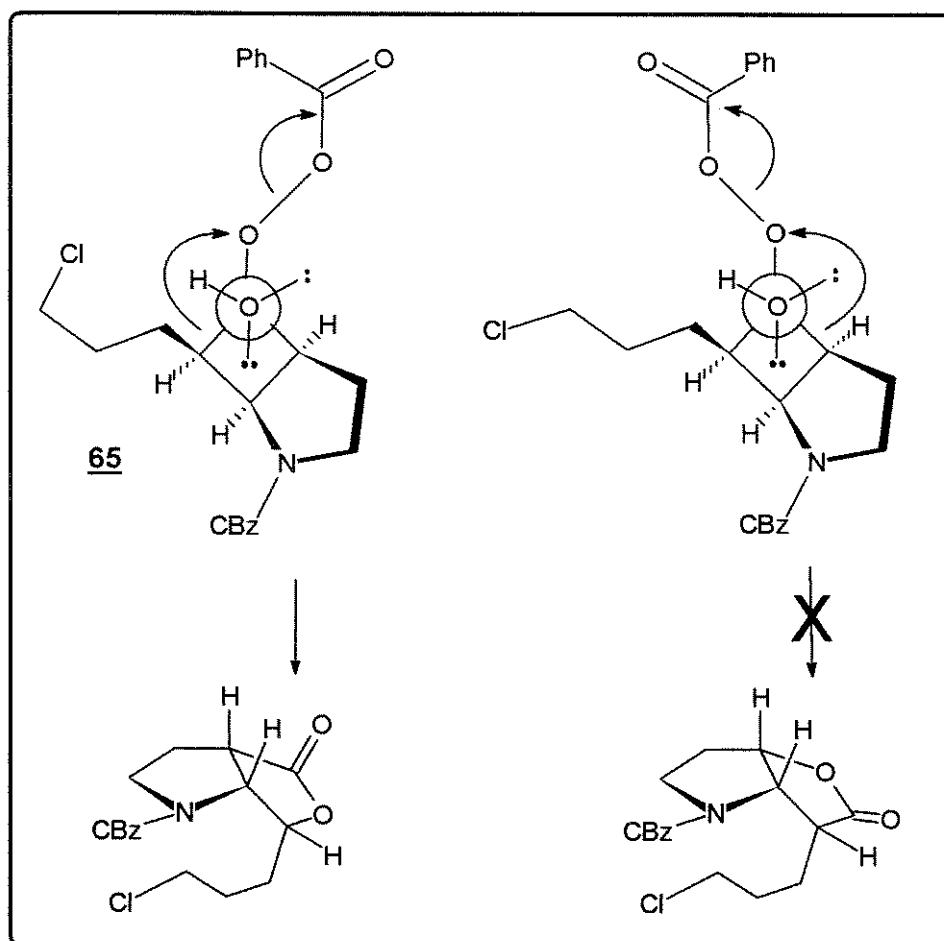


figura 15

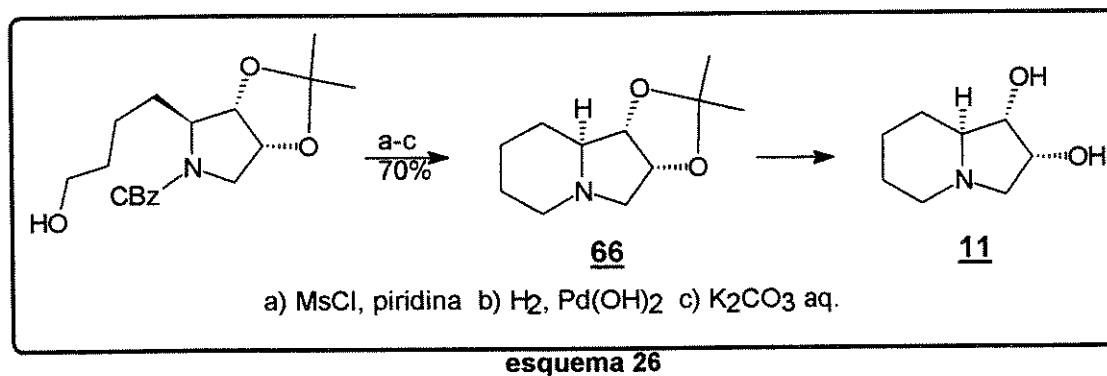
A utilização de MMPP⁵⁴ (Monoperoxifalato de magnésio) como agente oxidante na reação de Baeyer-Villiger de ambas as ciclobutanonas epiméricas proporcionou rendimentos praticamente iguais, além de apresentar a mesma regioseletividade que as reações levadas a cabo com *m*CPBA.

3.1.1.3 - HIDROGENÓLISE⁴⁴ E CICLIZAÇÃO

Esta etapa é de grande importância, porque de fato, é a que propicia a obtenção do núcleo indolizidínico.

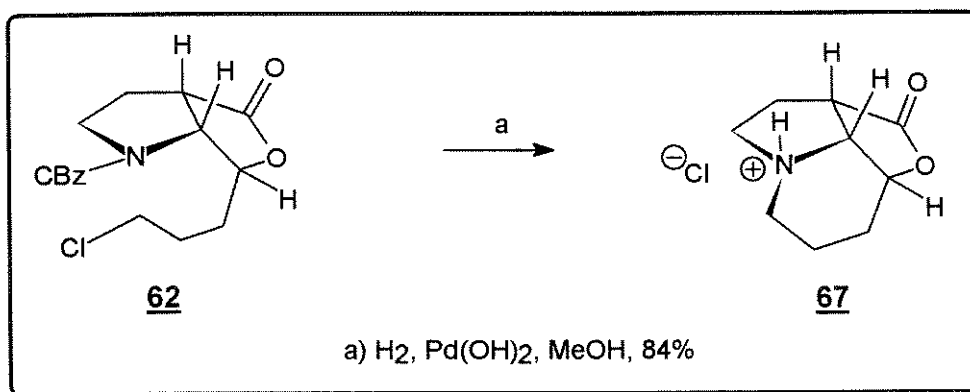
A utilização do grupamento benziloxicarbonila (CBz) pode aqui ser justificada devido à facilidade de remoção do mesmo. Condições reacionais brandas e eficientes, como a hidrogenólise catalítica, são suficientes para a remoção deste grupamento protetor em ótimos rendimentos.

A hidrogenólise do grupamento CBz de carbamatos pirrolidínicos tem sido utilizada com certa frequência na ciclização do anel de 6 membros dos núcleos indolizidínicos. Por exemplo, a preparação do acetonídeo **66**⁵⁵, intermediário na preparação da (-)-2-*epi*-lentiginosina **11**, foi efetuada através da hidrogenólise do respectivo carbamato pirrolidínico, tendo como consequência a reação de S_N2 ao mesilato da extremidade alquílica (esq.26).



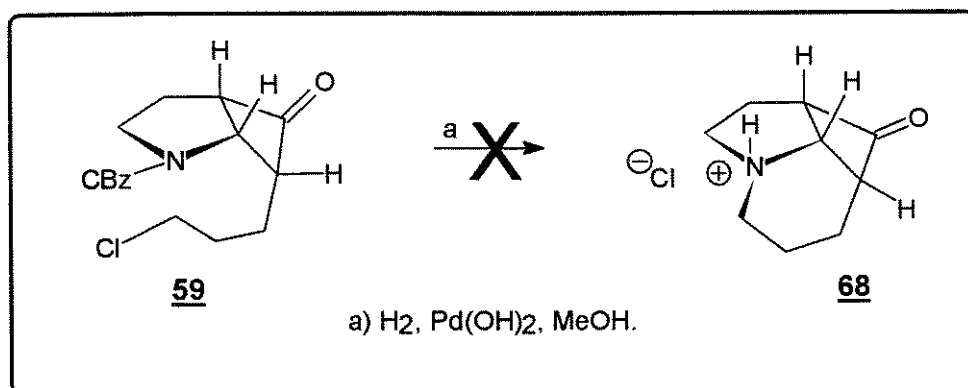
No nosso caso, a hidrogenólise da lactona bicíclica **62** proporcionaria, em princípio, uma anelação “6-exo-tet”. Segundo as regras de Baldwin⁵⁶ para fechamento de anéis, a ciclização seria favorecida, pois os aspectos estereoquímicos e o ângulo de aproximação (180° para S_N2) requeridos são satisfeitos.

A hidrogenólise da lactona bicíclica **62**, efetuada sob pressão positiva de hidrogênio e catalisada com hidróxido de paládio, promoveu uma reação subsequente de S_N2 intramolecular da amina resultante ao cloreto de alquila terminal, resultando na lactona tricíclica **67**, na forma de seu sal cloridrato (sólido branco) (esq.27.).



esquema 27

Tentativas de hidrogenólise da ciclobutanona bicíclica **59**, realizadas nas mesmas condições que a lactona bicíclica **62**, não levaram à ciclobutanona indolizidínica tricíclica **68**, mas sim a um material escuro, proveniente provavelmente de reações laterais. (esq.28).



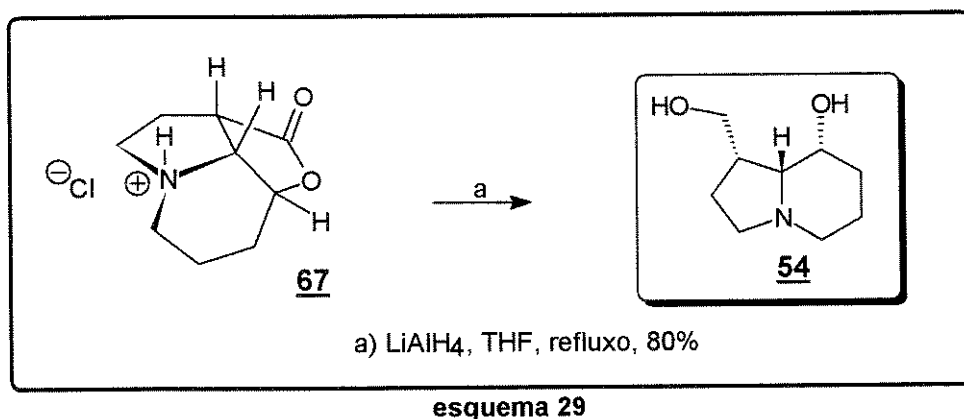
esquema 28

Apesar da regra de Baldwin também ser favorável neste caso, outros fatores devem estar influenciando na ciclização. A tensão anelar da ciclobutanona tricíclica deve, provavelmente, ser a responsável pela competição de reações intermoleculares paralelas, que apresentam constantes de velocidade menores, fazendo com que haja formação de material polimérico.

3.1.1.4 - REDUÇÃO DA LACTONA TRICÍCLICA⁵⁷

Apesar da lactona tricíclica **67** ser inédita, existem descritos na literatura análogos pirrolizidínicos desta lactona, que sofreram redução com LiAlH_4 , proporcionando assim, os respectivos dióis, em ótimos rendimentos.

A redução da lactona tricíclica **67** com LiAlH_4 , nas mesmas condições descritas na literatura, forneceu a indolizidina diidroxilada **54** (esq.29).



A $(\pm)$ -1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **54** constitui um novo esqueleto indolizidínico. A preparação eficiente desta indolizidina foi efetuada em 4 etapas a partir do enecarbamato endocíclico **55**, com um rendimento global de 44%.

Não há relato na literatura de alcalóides indolizidínicos (naturais) portando o grupamento hidroximetila no anel de 5 membros. Um precedente na literatura foi observado, quando indolizidinas monoidroxiladas não naturais foram sintetizadas por Pandey e Lakshmaiah⁵⁸ (fig.16).

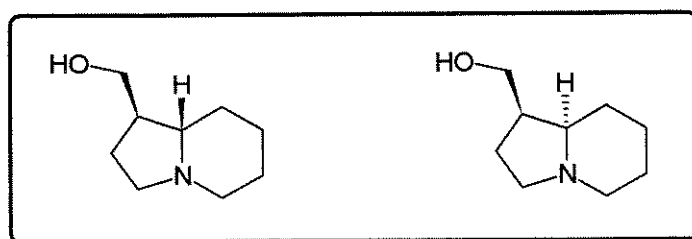
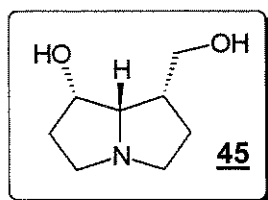


figura 16

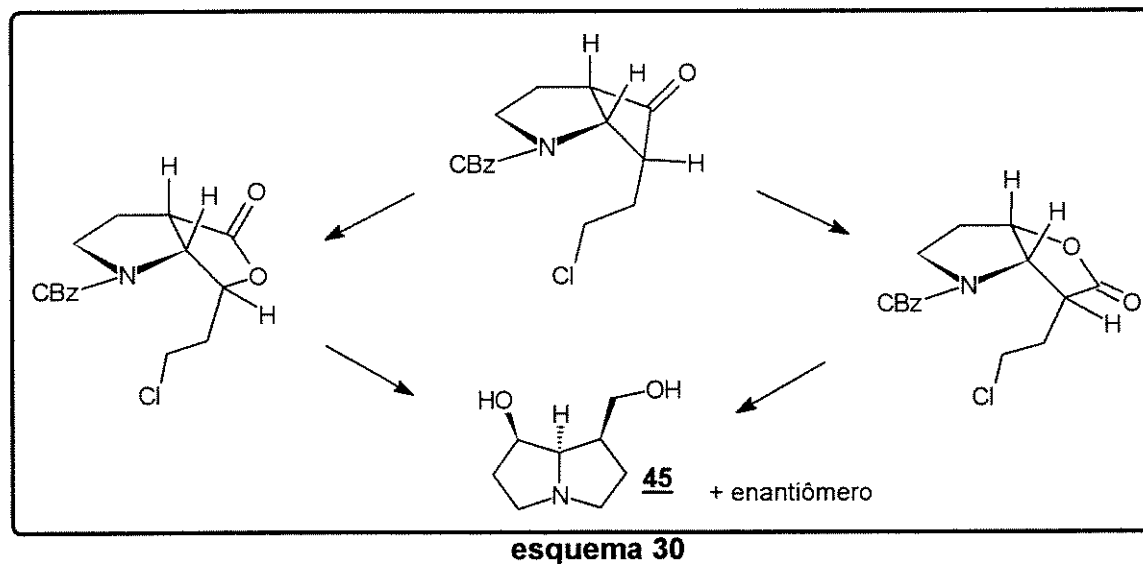
Como esta rota sintética não conduziu às indolizidinas com o grupamento hidroximetila no anel de 6 membros, tentativas de redirecionamento da oxidação de Baeyer-Villiger foram realizadas, como veremos mais tarde, no intuito de conseguir igualmente com esta estratégia, tais núcleos.

3.1.2 - SÍNTESE DA BASE NECÍNICA (±)-PLATINECINA⁴⁸ **45**



Diante dos resultados promissores obtidos na síntese da indolizidina **54**, no qual as etapas cruciais, como a cicloadição [2+2] e a de ciclização, foram bem sucedidas, utilizamos basicamente a mesma estratégia para a preparação da base necínica (±)-platinecina⁵⁹ **45**.

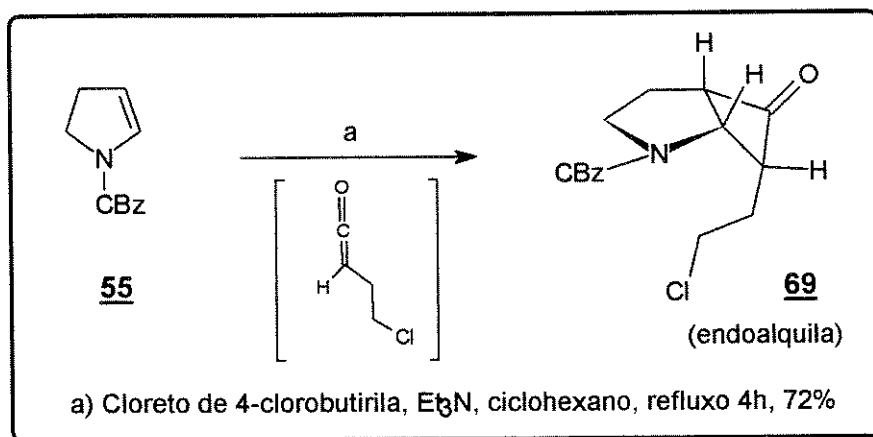
Ao contrário da síntese da indolizidina, anteriormente descrita, apenas a reação de cicloadição [2+2] seria um fator limitante (formação da exo-alquilciclobutanona, que em princípio não ciclizaria). A regioquímica da oxidação de Baeyer-Villiger do aduto endo seria irrelevante, porque qualquer das duas lactonas endo-alquila regioisoméricas possíveis levaria à (±)-platinecina **45** (esq.30).



3.1.2.1 - REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2]^{42,49}.

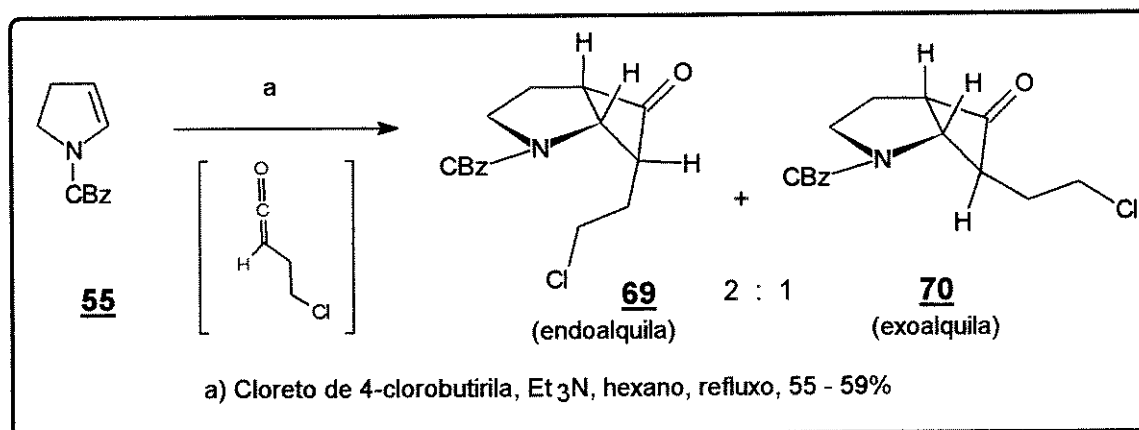
A primeira etapa constituiu em uma reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato **55** com o alquilceteno derivado do cloreto de 4-clorobutirila (esq.31).

Este ceteno possui uma cadeia alquílica com tamanho necessário para proporcionar uma futura ciclização, formando assim, o anel de 5 membros do núcleo pirrolizidínico.



esquema 31

A aplicação das condições otimizadas de reação, utilizadas na síntese da indolizidina anteriormente descrita, também promoveu a formação exclusiva da endoalquilciclobutanona **69** em excelentes rendimentos. Quando as condições reacionais foram aquelas em que hexano era empregado como solvente e um meio reacional mais concentrado se tornava necessário (devido à baixa reatividade do alquilceteno naquelas condições), detectou-se uma mistura de endo/exo-alquilciclobutanonas **69** e **70**. Devido à impossibilidade de separação cromatográfica das ciclobutanonas epiméricas ($\Delta R_f \cong 0$), a quantificação foi feita através de ¹H RMN (ver adiante). A razão endo/exo variou de acordo com as condições de reação, no entanto uma razão endo/exo de 2 : 1 (67 : 33) geralmente era obtida quando a reação se completava. (esq.32).



esquema 32

Diante destes resultados, tornou-se necessário um estudo mais aprofundado da reação de cicloadição [2+2]. Apesar de obtermos apenas o endo-alquiladuto nas reações com condições otimizadas, sugerindo um possível mecanismo concertado para o processo, estes últimos levantaram dúvidas a respeito do mecanismo, devido à proporção da exo-alquilciclobutanona 70 obtida em relação ao epímero endo-alquila 69 (~ 1 : 2), sugerindo um mecanismo por etapas.

Fez-se então uma série de experimentos em que a reação foi interrompida antes do consumo total do enecarbamato e outra série em que se deixou o meio reacional em agitação sob refluxo após o consumo total do enecarbamato (tab.2)

RAZÃO ENDO X /EXO X	SOLVENTE (CONC.)	CONVERSÃO DO ENECARBAMATO	TEMPO DE REAÇÃO
100 : 0	cicloexano 0,08M	100%	4 h
> 90 : < 10	hexano 0,6M	30%	30 min*
86 : 14	idem	75%	1 h
75 : 25	idem	90%	2,5 h
67 : 33	idem	100%	2,5 h**
56 : 44	idem	100%	12 h

* tempo de adição do cloreto de 4-clorobutirila, ** após refluxo, agitação a t.a. durante a noite.

tabela 2

Este estudo cinético forneceu fortes indícios de que a exo-alquilciclobutanona 70 é formada a partir do epímero endo-alquila 69.

A proporção do epímero exo-alquila 70 aumenta em relação ao epímero endo-alquila 69 à medida que aumenta o tempo reacional, pois as condições empregadas propiciam a epimerização do carbono α à carbonila do epímero endo-alquila 69, favorecendo um equilíbrio entre as duas espécies.

A fig.17 apresenta trechos dos espectros de ^1H RMN dos produtos das reações descritas na tab.2, onde podemos perceber o incremento do epímero exo-alquila 70.

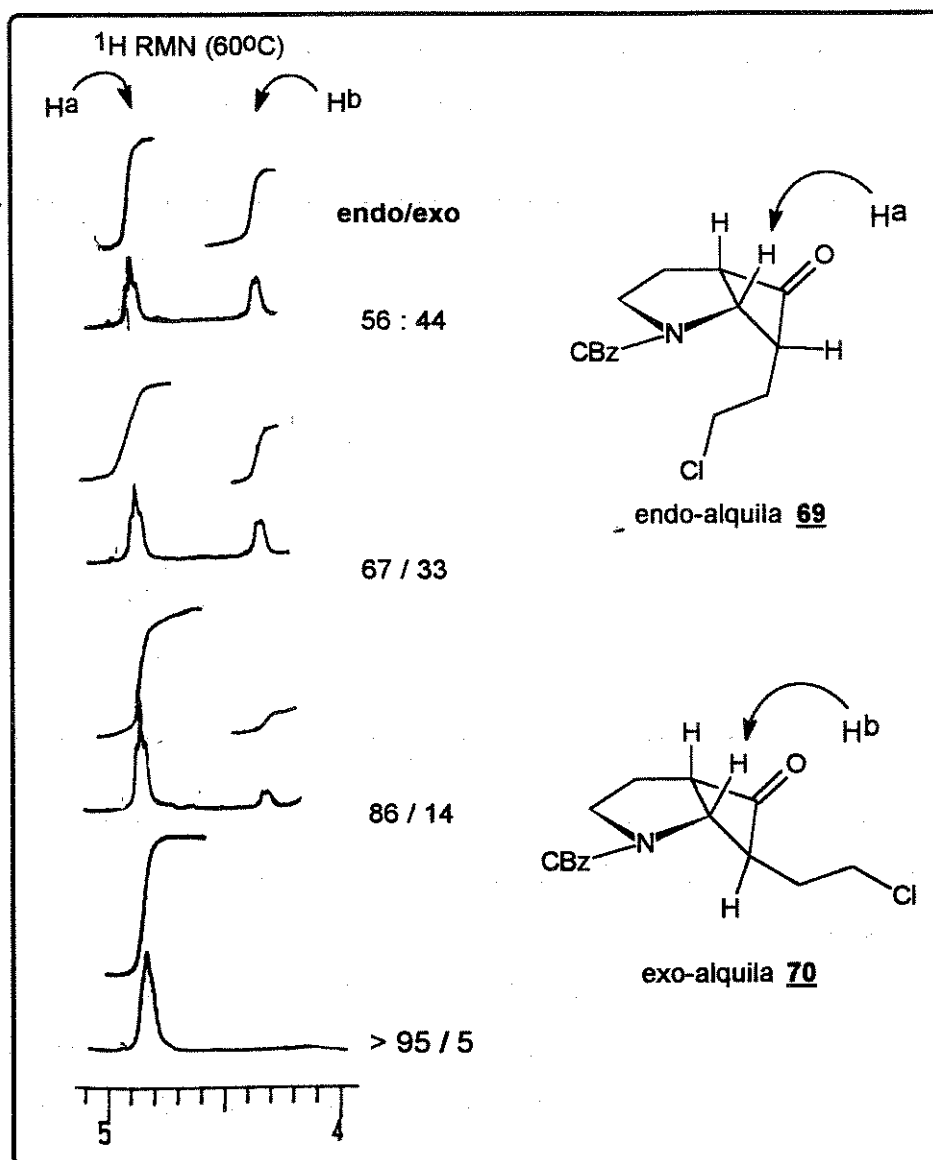
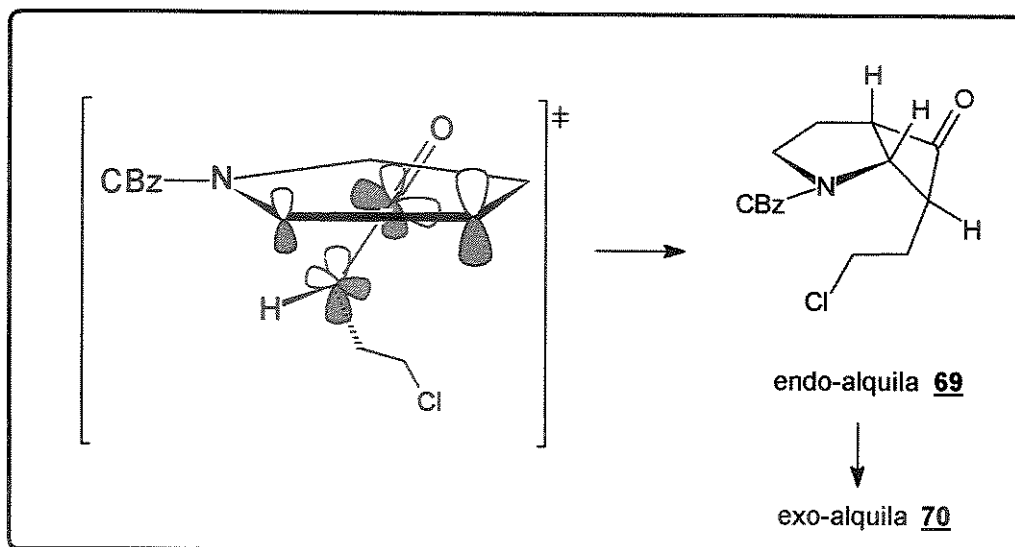


figura 17

A endo-alkilciclobutanona **69** pura, da mesma forma que seu análogo utilizado na síntese da indolizidina, sofre epimerização do carbono α à carbonila quando submetida a condições de equilíbrio ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$, THF, refluxo), levando à uma mistura de ciclobutanonas epiméricas, algumas vezes até na proporção aproximada de 1 : 1.

Estes dados, aliados ao estudo cinético da reação de cicloadição [2+2], nos permitem afirmar que, mesmo que o mecanismo de cicloadição [2+2] envolvendo enecarbamatos endocíclicos de 5 membros e alquilcetenos se passe por um processo altamente assincronizado (2 estágios), envolvendo a formação de intermediários birradicalóides ou mesmo por um mecanismo por etapas (separação de cargas), como sugerem autores mais recentes^{49e, 49f}, tais intermediários favorecem a formação exclusiva

do endo-alquilisômero^a **69** (esq.33). A exo-alquilciclobutanona é detectada em alguns experimentos devido a um equilíbrio termodinâmico, favorecido pelas condições reacionais empregadas.

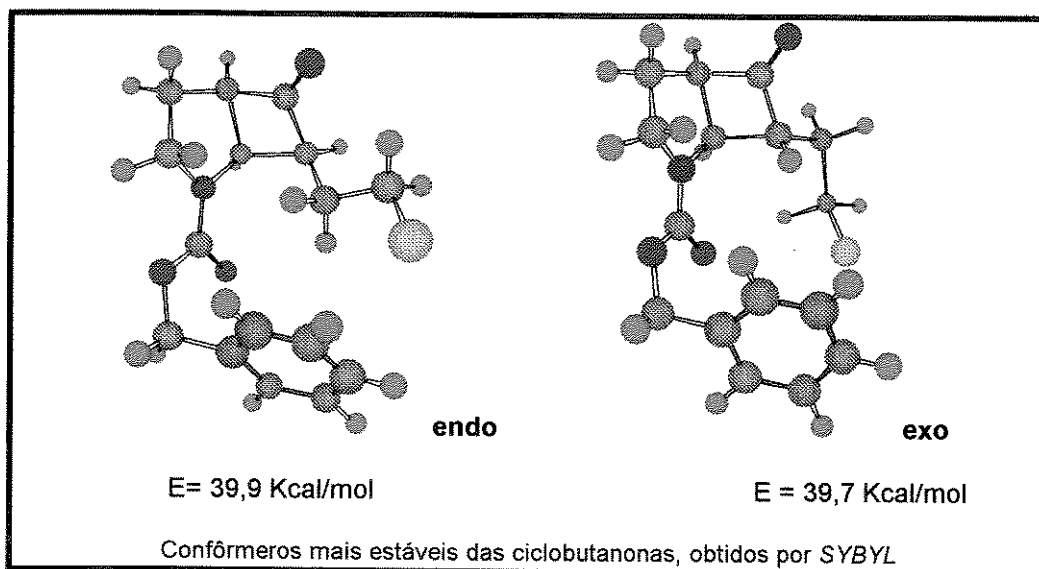


esquema 33

As duas ciclobutanonas epiméricas, endo e exo-álquilas, possuem praticamente o mesmo Rf ($\Delta R_f \cong 0$), portanto a separação cromatográfica se tornou inviável pelos métodos usuais.

Cálculos teóricos das ciclobutanonas epiméricas foram realizados⁶⁰. O método que se mostrou mais eficiente, quando comparado com os dados experimentais, foi o de mecânica molecular, onde o campo de força utilizado foi o 'Sybyl' e o método de análise conformacional utilizado foi o 'Osawa' (fig. 18).

figura 18



^a Estes mesmos autores afirmam que o mecanismo concertado (supra-antara), proposto por Woodward e Hoffman não existe, baseado em cálculos teóricos (*ab initio*).

Podemos verificar que os confôrmeros mais estáveis de cada epímero possuem praticamente a mesma energia, o que em princípio, poderia explicar a mistura de ciclobutanonas epiméricas na proporção aproximada de 1:1, após equilíbrio termodinâmico.

A obtenção da endo-alquilciclobutanona **69** na forma cristalina (cristais ortorrômbicos) permitiu a determinação estrutural por difração de raios X⁶¹. Esta foi a primeira vez em que a determinação estrutural por difração de raios X de um sistema 2-aza-biciclobutanona foi realizada, o que permitiu mais uma vez a atribuição inequívoca da estereoquímica relativa da estrutura (fig. 19).

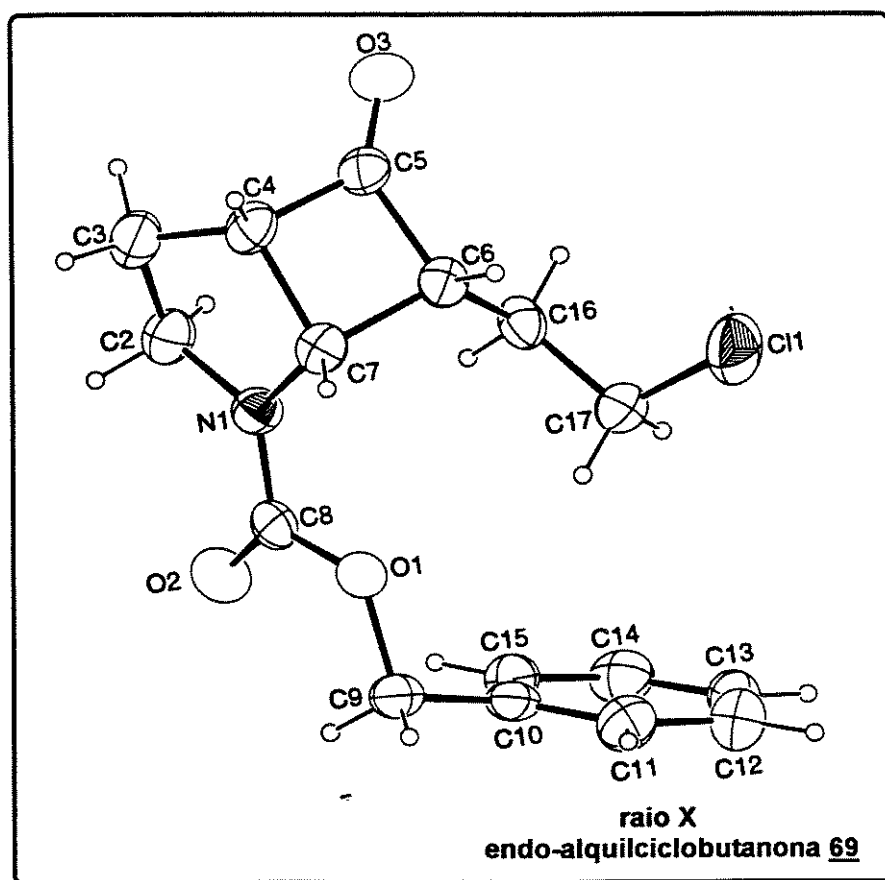
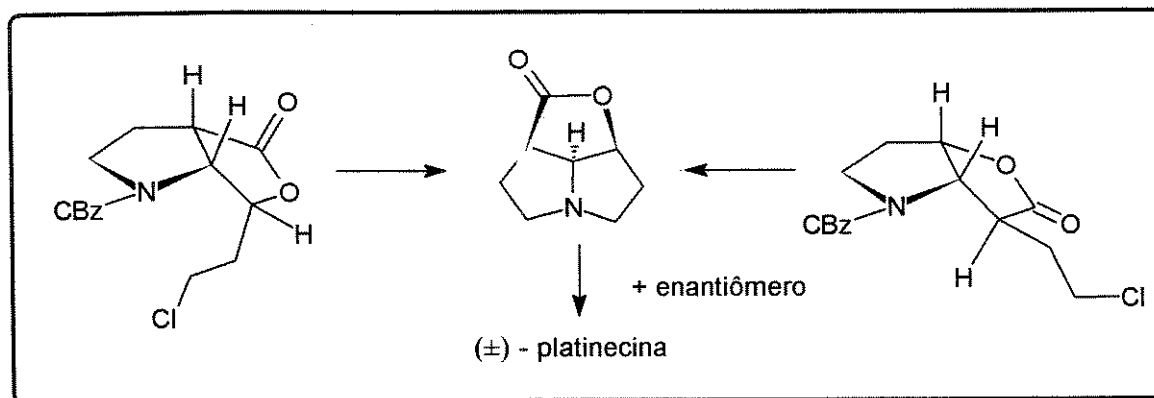


figura 19

3.1.2.2 - REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER⁵⁰

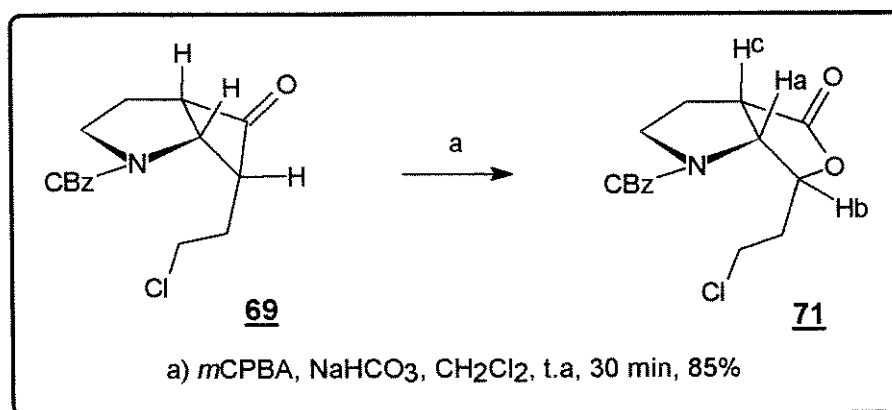
De posse da endo-alquilciclobutanona **69**, a etapa seguinte constituiu em uma oxidação de Baeyer-Villiger. A aza-lactona resultante possibilitaria a futura obtenção do núcleo pirrolizidínico diidroxilado.

A regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona **69** não é crítica neste caso específico, porque as duas possíveis lactonas regioisoméricas levariam ao mesmo núcleo pirrolizidínico, em etapas subsequentes (esq.34).



esquema 34

A oxidação de Baeyer-Villiger da endo-alquilciclobutanona **69**, da mesma forma que a de seu análogo descrito no capítulo 3.1.1.2, apresentou uma alta e inesperada regioseletividade, fornecendo a aza-lactona regioisomérica **71** (esq.35).



esquema 35

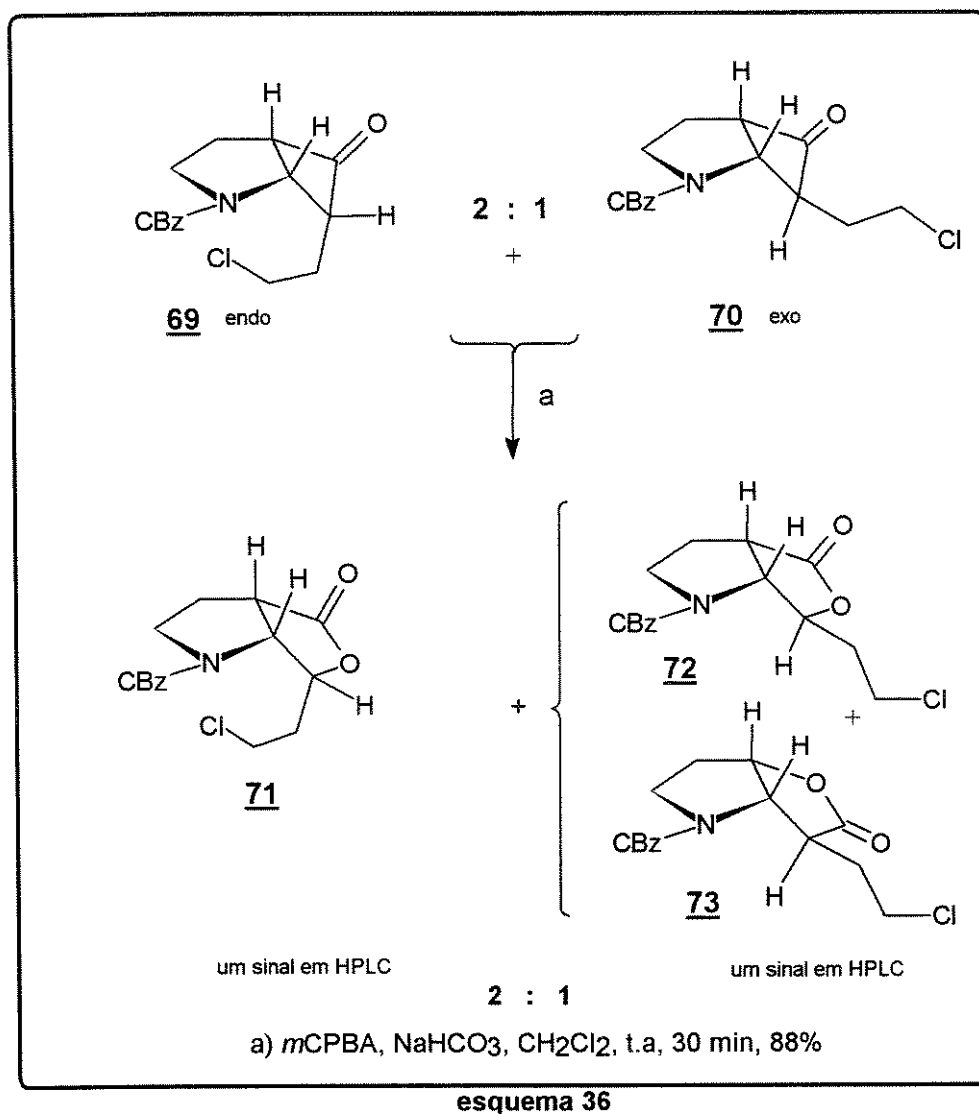
A análise do espectro de ^1H RMN (t.a. e 60°C) do produto reacional foi prejudicada, porque os sinais de H^a e H^b coincidiram em 4,7 ppm aproximadamente, impossibilitando assim a verificação da multiplicidade dos sinais e a leitura das constantes de acoplamento. No entanto, fazendo analogia ao espectro da endo-alkil-aza-lactona **62**, intermediária na preparação da indolizidina e com o auxílio do COSY, tornou-se possível a atribuição dos sinais para o regioisômero **71**.

A análise dos espectros nos leva a crer que a regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger foi muito elevada, proporcionando um único regioisômero. No entanto, não podemos afirmar que a regioseletividade foi completa, porque os espectros de ressonância (^1H e COSY) possuem alguns sinais de uma substância minoritária, que poderiam ser do outro regioisômero, mas a análise do COSY não foi conclusiva^b.

A regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger de nossos sistemas 2-aza-biciclobutanonas pode ser considerada surpreendente, quando comparada com sistemas carbobiciclos análogos descritos na literatura⁵¹ (ver em 3.1.1.2). Estes últimos fornecem mistura aproximada de 6 : 4 das lactonas regioisoméricas.

Devido à dificuldade de separação das ciclobutanonas epiméricas **69** e **70** ($\Delta R_f \cong 0$) na mistura resultante da epimerização do epímero endo-alquila **69**, ou da reação de cicloadição [2+2] realizada com hexano (meio reacional concentrado), submeteu-se também esta mistura (endo / exo 2:1) à oxidação de Baeyer-Villiger, para verificar a regioseletividade do isômero exo-alquila (esq.36).

^b Não podemos descartar a hipótese de que este contaminante, que está numa proporção abaixo de 10% (integração dos sinais), seja uma impureza, apesar do cromatograma (CG) apresentar apenas um sinal.



A cromatografia em camada fina apresentou duas manchas ($\Delta R_f \cong 0,1$). Uma delas correspondia à endo-alkil-aza-lactona **71**, e a outra mancha correspondia a uma mistura de lactonas regioisoméricas, derivadas da exo-alkilciclobutanona **70**.

A complexidade do espectro de ^1H RMN, devido à mistura de 3 lactonas (além de seus rotâmeros), impossibilitou uma análise mais detalhada desta reação por esse método.

A separação cromatográfica da mistura, correspondente às duas manchas na cromatografia em camada fina, permitiu uma atribuição dos espectros de ^1H RMN. A mancha mais polar, minoritária, correspondia à mistura de exo-alkilactonas regioisoméricas **72** e **73**, enquanto que a mancha mais apolar, majoritária, correspondia à endo-alkilactona **71**. A proporção das lactonas **72** + **73** e **71** foi de $\sim 2 : 1$ (HPLC)

(fig. 20), portanto a mesma proporção de ciclobutanonas exo e endo-alquilas, submetida à reação de Baeyer-Villiger.

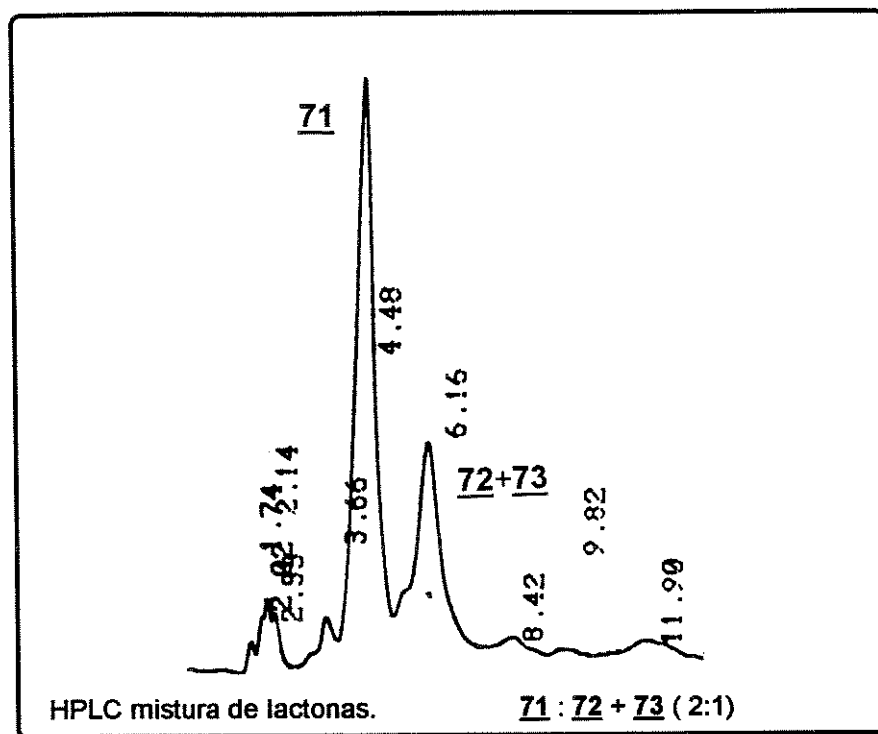


figura 20

O espectro de ^1H RMN da mistura de lactonas minoritária (exo-alquilas) apresenta dois sinais característicos. O duplo dubleto (duplicado devido aos rotâmeros) a 4,80 e 4,69 ppm referente ao H^c e os dubletos (também duplicados) próximos de 4,10 ppm referentes a H^a e H^d , que evidenciam a mistura de exo-alquilactonas regioisoméricas (fig. 21).

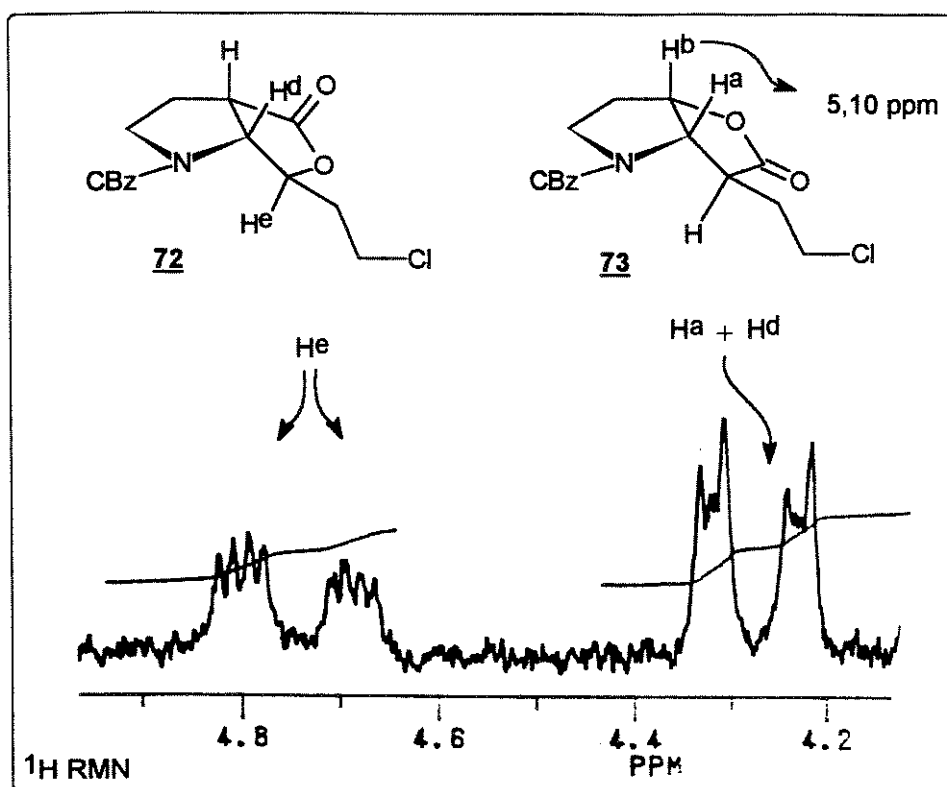


figura 21

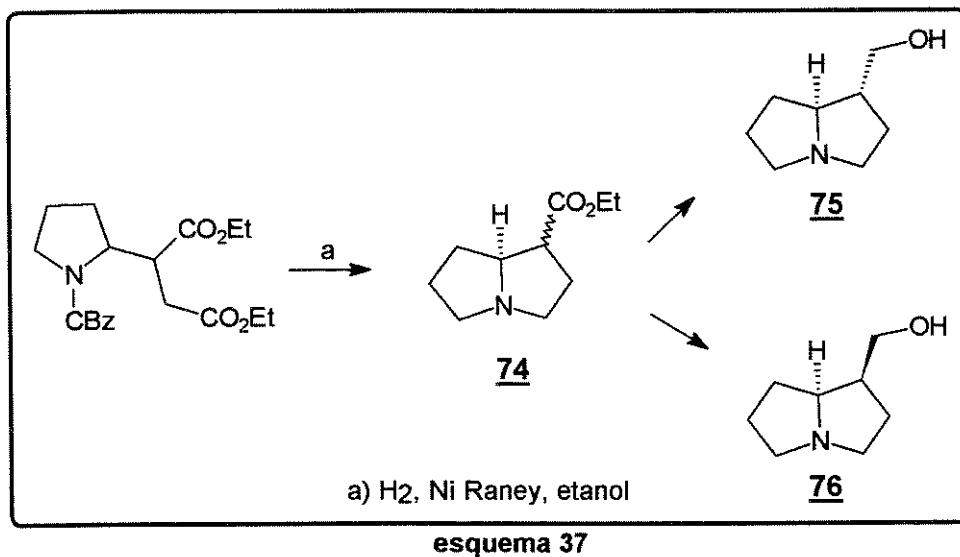
Estes resultados, idênticos aos verificados na oxidação de Baeyer-Villiger realizada na síntese da indolizidina **54**, indicam que, provavelmente, nos adutos endo-alquila há uma ligação α -carbonila mais eletronicamente densa do que a outra, havendo formação de um regioisômero apenas, pois de acordo com estudos de modelagem molecular, qualquer uma das ligações poderia migrar, porque ambas poderiam assumir uma conformação antiperiplanar à ligação O-O, presente no intermediário de "Criege".

Nos adutos exo-alquila, este fenômeno parece não ocorrer, tendo ambas as ligações densidades eletrônicas semelhantes, levando a mistura de regioisômeros.

3.1.2.3 - HIDROGENÓLISE E CICLIZAÇÃO.⁴⁴

Seguindo basicamente a mesma estratégia utilizada na construção do núcleo indolizidínico, descrita no cap. 3.1.1.3, tentou-se obter a lactona tricíclica pirrolizidínica **44**, a partir da hidrogenólise do grupamento benziloxicarbonila (CBz) da respectiva lactona bicíclica, o que propiciaria uma conseqüente ciclização, formando assim o núcleo pirrolizidínico desejado.

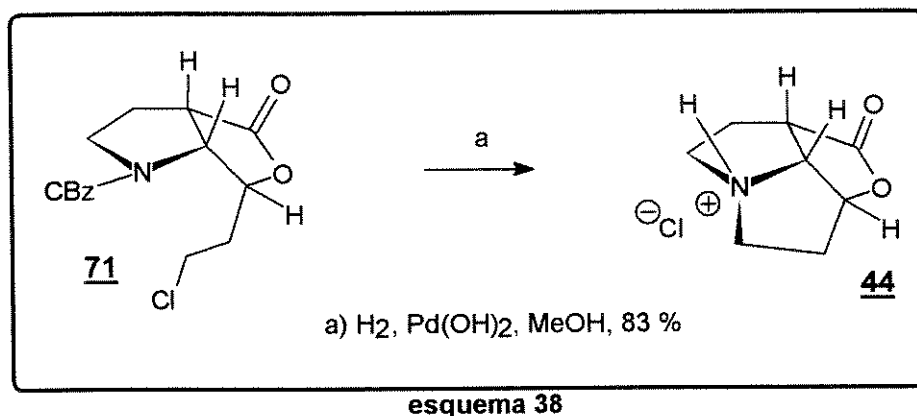
Alguns exemplos descritos na literatura utilizam a reação de hidrogenólise de carbamatos pirrolidínicos para formar o biciclo pirrolizidínico, após o ataque da amina resultante a um centro eletrofílico. Por exemplo, a preparação do éster pirrolizidínico **74**⁶², intermediário na preparação da (±)-traquelantimidina **75** e do e (±)-isorretronecanol **76**, foi efetuada através da hidrogenólise do respectivo carbamato pirrolidínico, tendo como conseqüência o ataque nucleofílico da amina ao éster, formando assim o núcleo pirrolizidínico (esq.37).



A hidrogenólise do grupamento benziloxicarbonila da lactona bicíclica **71** proporcionaria, em princípio, uma anelação “5-exo-tet”, portanto favorecida segundo as regras de Baldwin⁵⁶.

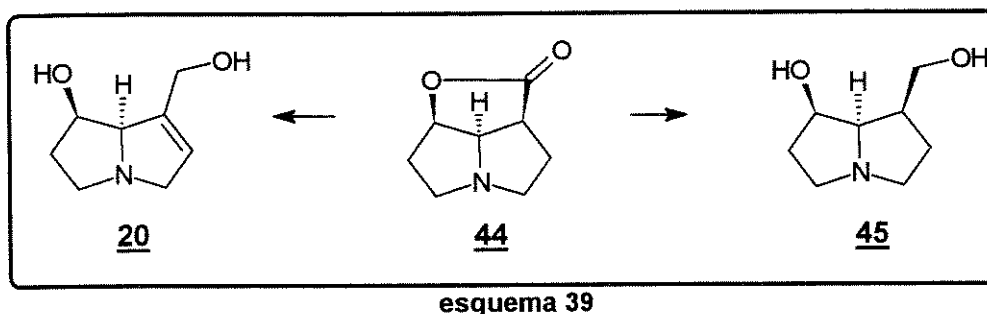
Efetuu-se a hidrogenólise da lactona bicíclica **71** sob pressão positiva de hidrogênio e catalisada com hidróxido de paládio, o que promoveu, em seguida, uma reação de S_N2 intramolecular da amina resultante ao cloreto de alquila terminal. Obteve-

se assim a lactona tricíclica **44** na forma de seu cloridrato (sólido branco) em 83% de rendimento (esq.38).

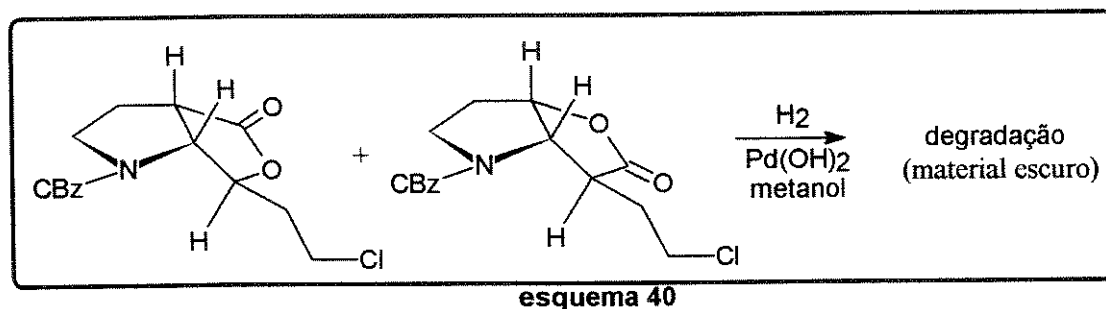


A lactona tricíclica **44** já é descrita na literatura⁵⁷ e os dados espectrométricos obtidos estão rigorosamente de acordo com aqueles relatados.

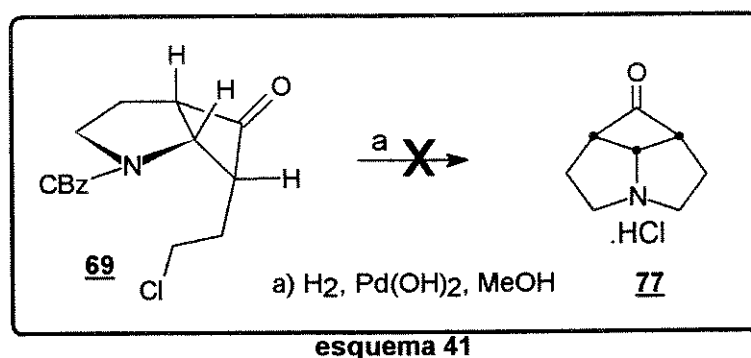
A lactona **44** é conhecida como intermediária na síntese de bases necínicas, como a platinecina **45** e a retronecina **20**⁶³ (esq.39).



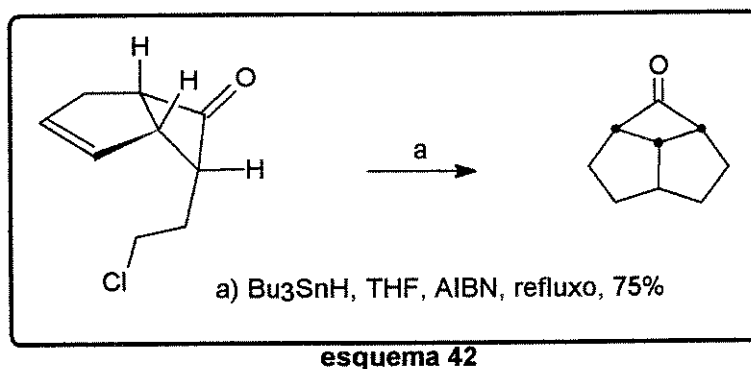
A reação de hidrogenólise, realizada com a mistura de lactonas endo e exo-alquilas (2 : 1), proporcionou a obtenção da lactona tricíclica **44** em rendimentos nunca superiores a 60% (a mistura das lactonas exo-alquila correspondia a cerca de 1/3 do material. Portanto o rendimento máximo esperado situava-se por volta dos 66%). Neste caso, além da lactona tricíclica, obteve-se um material escuro, que provavelmente deve ser proveniente das lactonas exo-alquila, visto que apenas a lactona endo-alquila **71** parece ciclar (esq.40)



Tentativas de ciclização para a obtenção da ciclobutanona tricíclica 77, a partir da ciclobutanona bicíclica 69, não surtiram resultados. A hidrogenólise da ciclobutanona bicíclica 69 levou à formação de um material escuro, proveniente de reações laterais, provavelmente (esq.41).



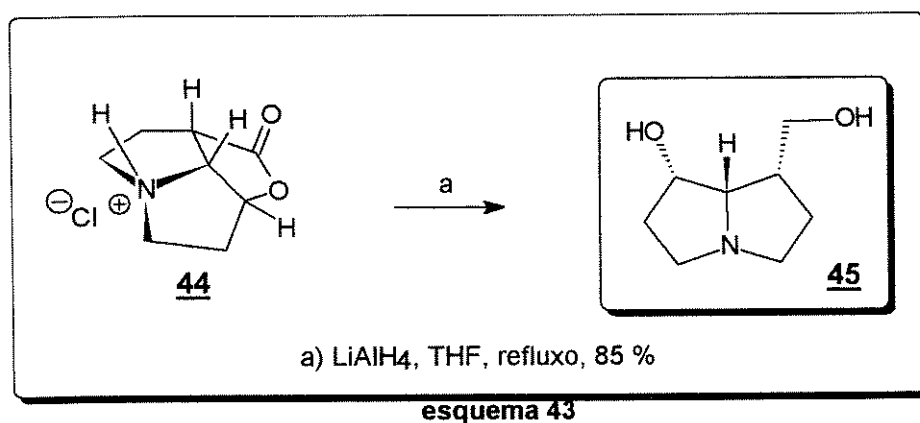
A obtenção de ciclobutanona tricíclica carbocíclica, análoga a 77, foi descrita na literatura⁶⁴, mas o processo utilizado não foi a substituição nucleofílica, e sim um processo radicalar (esq.42).



Em princípio não vemos motivos para que este tipo de reação não possa ocorrer com o substrato 69. Novos estudos estão em andamento no grupo de pesquisas do Prof. Carlos Roque.

3.1.2.4 - REDUÇÃO DA LACTONA TRICÍCLICA⁵⁷

A preparação da base necínica platinecina **45** a partir da lactona tricíclica **44** já é descrita na literatura⁵⁷. Portanto, seguindo as recomendações da literatura, realizamos a redução da lactona tricíclica **44** com hidreto de alumínio e lítio em THF sob refluxo, o que resultou no respectivo diol ($\pm$)-platinecina **45** em 85% de rendimento (esq.43).



esquema 43

A base necínica ($\pm$)-platinecina **45** foi obtida de maneira eficiente em quatro etapas, a partir do enecarbamato **55**, com um rendimento global de 43%.

3.1.3 - CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.

A utilização da metodologia desenvolvida para a preparação de indolizidinas e pirrolizidinas se mostrou muito eficiente.

As etapas chaves, como a reação de cicloadição [2+2] e a reação de Baeyer-Villiger, apresentaram muitas peculiaridades interessantes. Com relação à reação de cicloadição [2+2], foi possível determinar, com certa segurança, que o produto cinético da reação entre enecarbamatos endocíclicos de 5 membros e alquilcetenos é o endo-alquiladuto. O estudo cinético realizado, assim como as condições otimizadas da reação, deram fortes indícios de que apenas o endo-alquiladuto é formado, sendo o exo-alquilisômero formado a partir de um equilíbrio químico.

Os rendimentos das reações de cicloadição [2+2], obtidos acima de 70%, com um meio reacional extremamente diluído e com 1 equivalente da olefina (enecarbamato), podem ser considerados excelentes, se levarmos em conta a baixa reatividade de alquilcetenos frente a olefinas comuns.

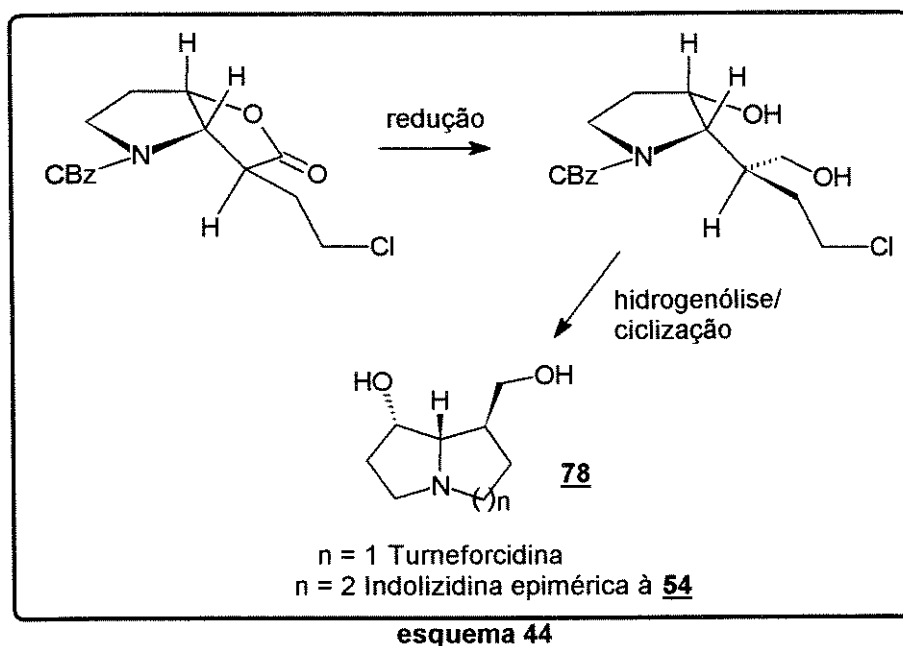
Estes dois aspectos citados mostram claramente que a reatividade da ligação dupla de enecarbamatos de 5 membros guarda ainda alguma característica de ligação dupla de enamina (ligação rica em elétrons), devido aos ótimos rendimentos das reações de cicloadição [2+2], como também alguma característica de ligação dupla isolada, por termos obtido apenas o cicloaduto oriundo da cicloadição [2+2].^a

A formação exclusiva do endo-alkiladuto foi um dos motivos da obtenção em altos rendimentos globais da indolizidina **54** e da platinecina **45**. No entanto, a epimerização induzida da endo-alkilciclobutanona leva a misturas de endo e exo-alkilciclobutanonas, até na proporção de 1 : 1. Este artifício já está sendo utilizado em nosso grupo de pesquisas, visando ao aproveitamento do epímero exo-alkila na obtenção de outros núcleos pirrolizidínicos.

Apesar do isômero exo-alkila, em princípio não ciclizar (falta de requerimentos estéricos), a redução das lactonas bicíclicas intermediárias (exo-alkila) abriria possibilidades para uma posterior ciclização.

Bases necínicas como, por exemplo, a turneforcidina **78** ($n = 1$) (já obtida em nosso laboratório⁶⁶) ou indolizidinas epiméricas à descrita neste trabalho ($n = 2$), podem ser obtidas a partir das exo-alkilciclobutanonas, ampliando a versatilidade do processo (esq.44).

^a Huisgen^{65a} obteve em reações entre enaminas e cetenos, além da ciclobutanona correspondente, um produto resultante da adição de 2 equivalentes de ceteno (éster cíclico de 6 membros).

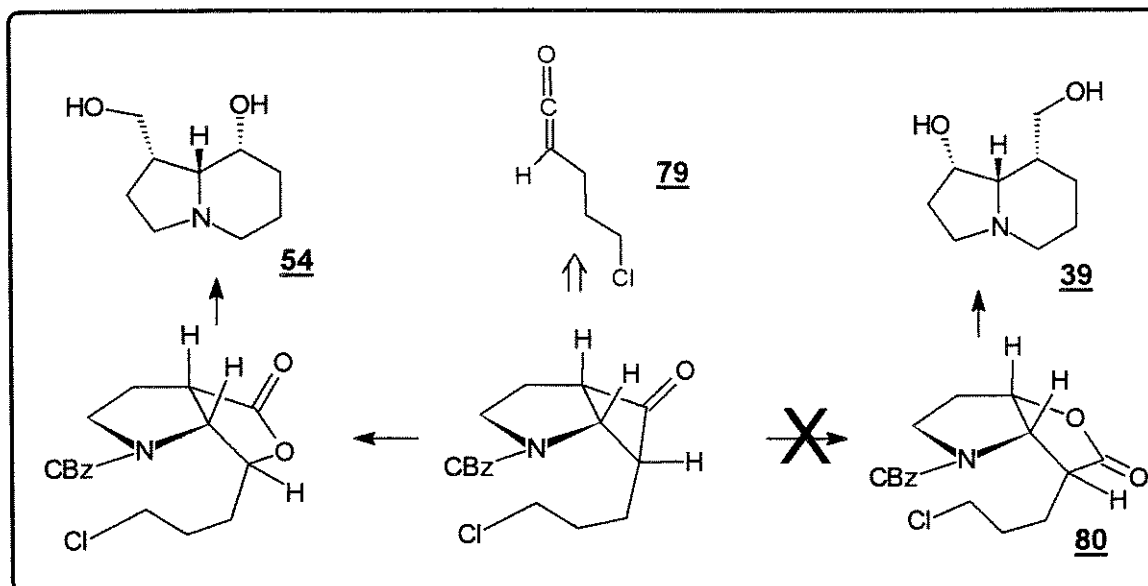


Com relação às reações de Baeyer-Villiger, a surpreendente regiosseletividade verificada para a endo-alquilciclobutanona, contrária às previsões e às reações similares descritas na literatura, ainda não possuem explicações plausíveis. Cálculos teóricos, utilizando métodos *ab-initio*, assim como reações envolvendo modelos variados, estão sendo realizados, no intuito de estabelecer uma explicação para o fato.

Em suma, a obtenção da ($\pm$)-1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **54** e da ($\pm$)-platinecina **45** vem demonstrar o grande potencial sintético da metodologia desenvolvida, que envolve a reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos e cetenos, tornando-se assim em um efetivo instrumento para a obtenção de indolizidinas e pirrolizidinas.

3.2 - SÍNTESE DE INDOLIZIDINAS E PIRROLIZIDINAS VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2] DE ENECARBAMATOS COM HALO-ALQUILCETENOS.

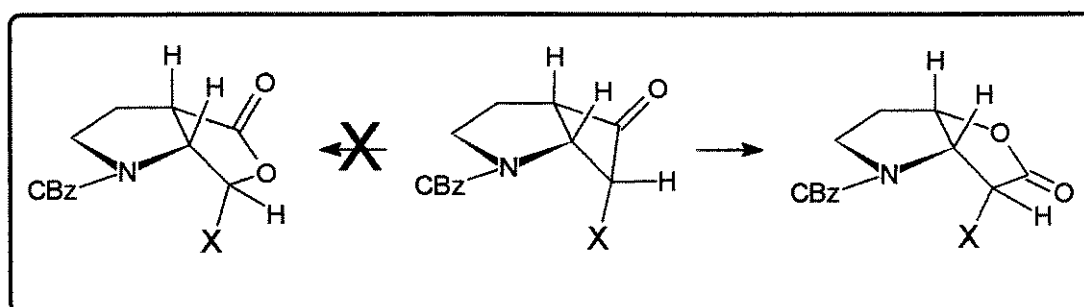
A inesperada regiosseletividade, verificada na oxidação de Baeyer-Villiger das ciclobutanonas derivadas dos aldo-alquilcetenos **79**, proporcionou obtenção seletiva da indolizidina diidroxilada **54**, mas impossibilitou a obtenção da indolizidina isomérica, a 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39** (esq.45).



esquema 45

As duas indolizidinas são isômeros de posição, em que os grupamentos hidroxila e hidroximetila estão, respectivamente, no anel de 5 membros e 6 membros em um isômero e vice-versa no outro.

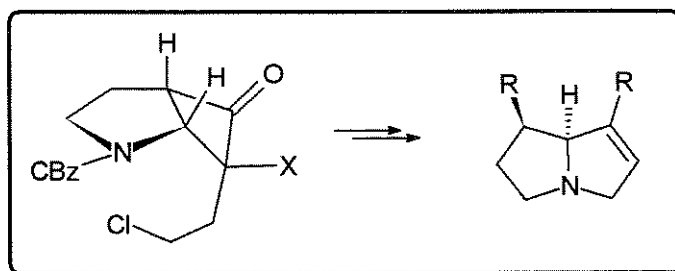
A obtenção da indolizidina 1-hidroxi-5-*epi*-tashiromina **39** seria possível se conseguíssemos obter a endo-alkil-aza-lactona **80**. Teoricamente, este direcionamento na reação de Baeyer-Villiger ocorreria se introduzíssemos um átomo retirador de elétrons (X) em posição α a carbonila, fazendo com que a ligação mais rica em elétrons migrasse (esq.46).



esquema 46

A utilização de halo-alkilcetenos, ao invés de aldo-alkilcetenos, forneceria ciclobutanonas α -halogenadas, o que teoricamente induziria a oxidação de Baeyer-Villiger para a lactona regioisomérica desejada. Além deste direcionamento dos

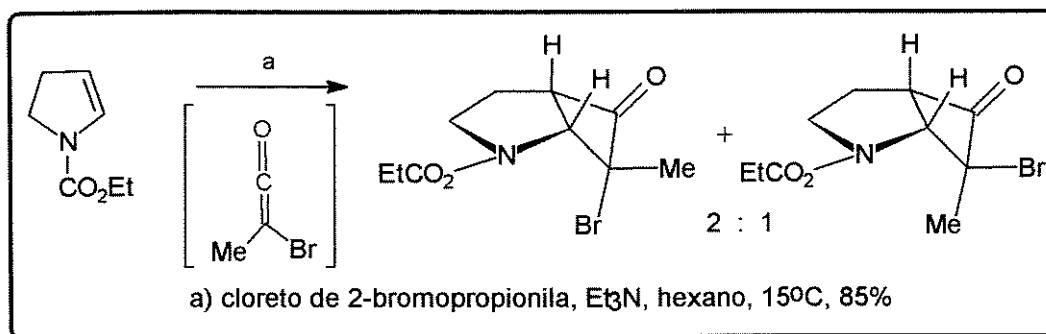
substituintes no anel indolizidínico (hidroxila e hidroximetila), o átomo de halogênio em posição α à carbonila poderia ser um artifício para a introdução de uma ligação dupla, tornando-se em uma entrada atraente para outra importante classe de pirrolizidinas, as bases necínicas 1,2-insaturadas (esq.47).



esquema 47

Os halo-alkilcetenos⁶⁷, ao contrário dos aldo-alkilcetenos, são extremamente reativos, proporcionando excelentes rendimentos do cicloaduto em condições brandas da reação de cicloadição [2+2].

Em nosso estudo de reatividade realizado anteriormente⁴², utilizamos o bromo-metilceteno nas reações com enamidas e enecarbamatos endocíclicos (esq.48).

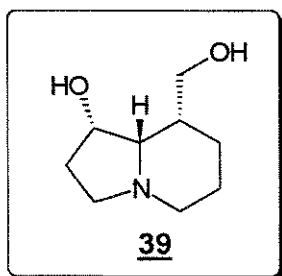


esquema 48

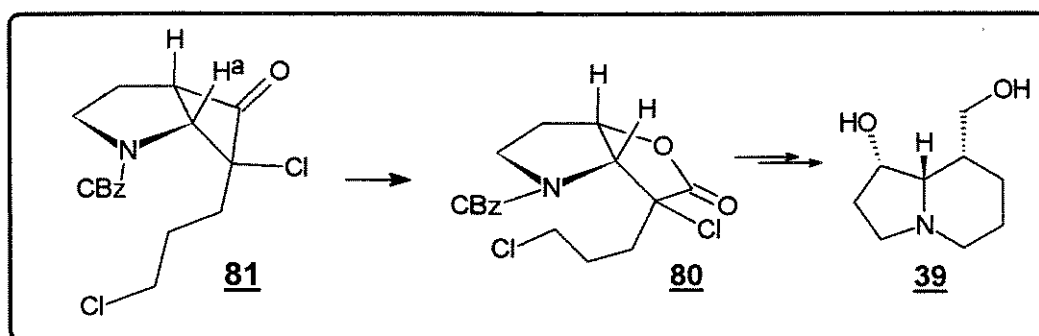
Dois pontos devem ser considerados: o primeiro a favor, seriam os altos rendimentos desta reação e o segundo, contra, seria a mistura de cicloadutos, pois mesmo considerando um mecanismo concertado, haveria competição entre dois estados de transição, levando à mistura de endo e exo-alkilciclobutanonas (esq. 48).

Para nossos propósitos, preferimos utilizar cloro-alkilcetenos, pois o menor tamanho do átomo de cloro em relação ao de bromo favorecerá a produção do endo-alkilciclobutano.⁶⁷

3.2.1 - SÍNTESE DA INDOLIZIDINA 1-HIDROXI-8-*epi*-TASHIROMINA 39.



A obtenção da 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina, isomérica à indolizidina já descrita, seria possível se obtivéssemos a endo-alquil-aza-lactona 80. Como já comentado anteriormente, esta lactona poderia ser obtida teoricamente, se tivéssemos a respectiva α -cloro-alquilciclobutanona 81, derivada do respectivo halo-alquilceteno (esq.49).



esquema 49

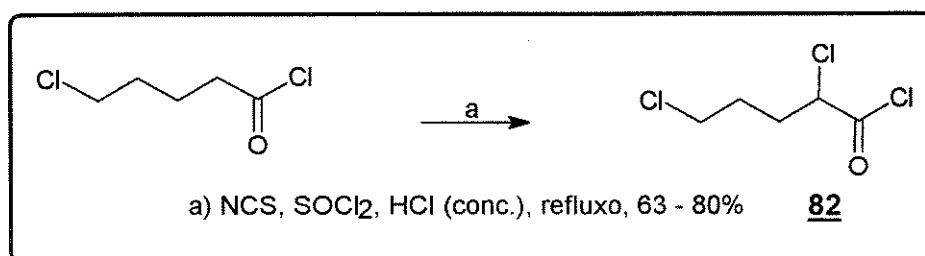
O cloreto de acila, precursor do (3-cloropropil)-cloroceteno, não é disponível comercialmente, portanto tivemos de prepará-lo.

3.2.1.1 - SÍNTESE DO CLORETO DE 2,5-DICLOROVALERILA.

Alguns métodos de α -cloração de ácidos carboxílicos estão descritos na literatura⁶⁸, levando aos ácidos α -cloro carboxílicos em ótimos rendimentos. O inconveniente é que o produto α -clorado não é exclusivo, além do que teríamos que converter posteriormente o respectivo ácido no cloreto de acila, precursor do halo-alquilceteno.

A α -halogenação direta de cloretos de acila, desenvolvida por Harpp⁶⁹, o qual utiliza N-bromosuccinimida e N-clorosuccinimida como agentes para a α -halogenação, constitui em uma excelente maneira de obter exclusivamente os cloretos de α -halo-acilas (monoalogenados).

O cloreto de 5-clorovalerila, disponível comercialmente, foi submetido às condições de α -cloração de Harpp, obtendo-se o cloreto de 2,5-diclorovalerila em bons rendimentos, que variaram de 63 a 80 % (esq.50).

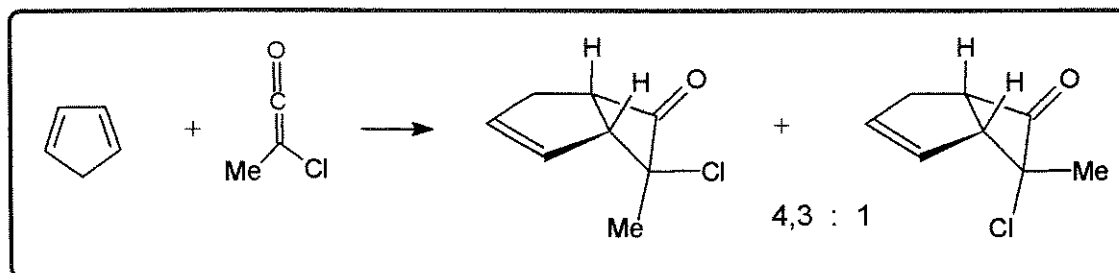


esquema 50

3.2.1.2 - REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2]^{42,49}.

Em estudo realizado anteriormente, havíamos utilizado o bromo-metilceteno na reação de cicloadição [2+2] com o enecarbamato. Neste caso houve formação de uma mistura de ciclobutanonas epiméricas, com predomínio da *exo*-alquila. Isto se deve ao fato de que o átomo de bromo oferece maior impedimento estérico do que a metila. Considerando, ou não, um mecanismo concertado para o processo, o átomo de bromo teria preferência em ficar do lado oposto do sítio onde se formam as ligações C-C (endo no cicloaduto).

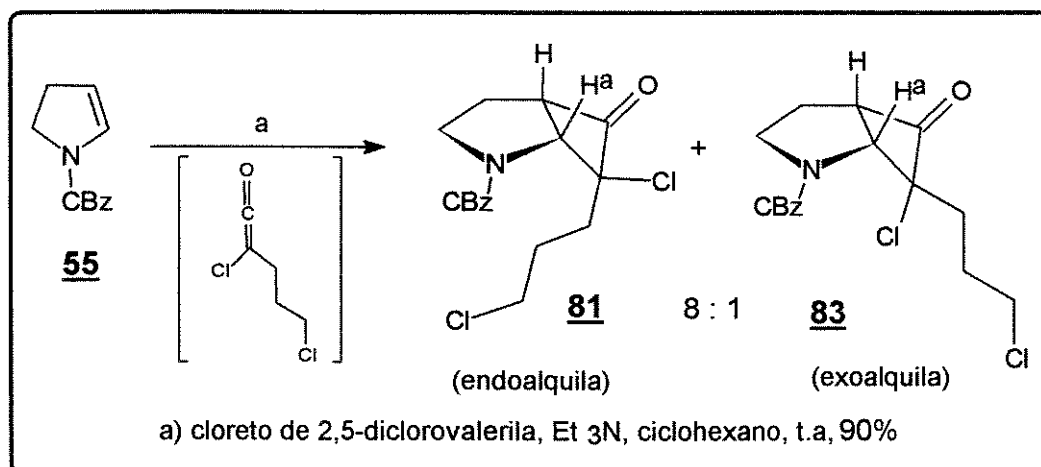
Quando se utiliza cloro-metilceteno na cicloadição [2+2], podemos verificar na literatura^{67a}, que o *endo*-metilisômero prevalece numa proporção de 4,33 : 1, devido ao maior impedimento estérico (maior volume) da metila, em relação ao átomo de cloro (esq.51).



esquema 51

Teoricamente em nosso caso, a proporção de endo-alquilisômero devia ser superior a 4,3 : 1, porque o grupamento 3-cloropropila provavelmente oferece maior impedimento estérico do que uma metila.

A reação de cicloadição [2+2], do halo-alquilceteno derivado do cloreto de 2,5-diclorovalerila com o enecarbamato **55**, levou a uma mistura de ciclobutanonas epiméricas na proporção de 8 : 1 (determinado por HPLC), com rendimento de 90 % (esq.52).



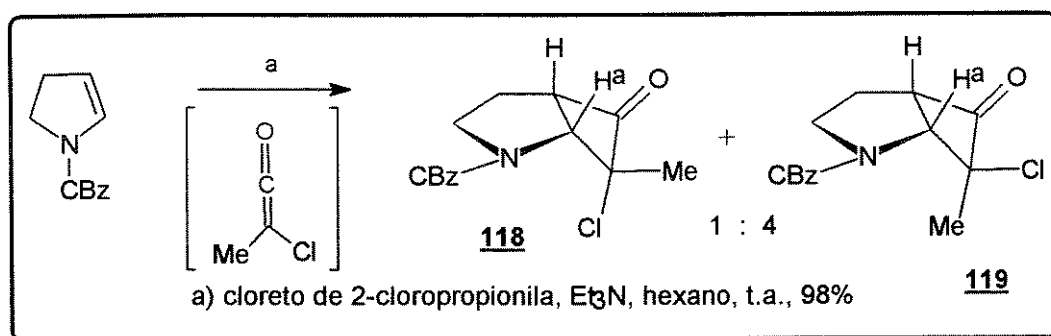
esquema 52

De acordo com o esperado, o isômero majoritário devia ser a endo-alquilciclobutanona **81**, enquanto que o minoritário devia ser a exo-alquilciclobutanona **83**. Para confirmar nossa suposição, fizemos um estudo com NOE diferencial de ambos os isômeros.

No espectro de ^1H RMN do isômero majoritário há um duplete a 4,7 ppm ($J = 7,6$ Hz) e no minoritário o duplete aparece a 4,6 ppm ($J = 7,3$ Hz). Em ambos os casos, os dubletos aparecem duplicados, devido aos rotâmeros, (a 60°C eles coalescem). Estes dubletos são atribuídos ao hidrogênio H^a de cada isômero e foram então irradiados. Para o isômero majoritário (4,7 ppm) houve um NOE positivo de 6% na

região de 2 ppm, enquanto que o minoritário (4,6 ppm) apresentou um NOE positivo de 9,3% nesta mesma região. Como esta região é onde aparecem os sinais de 3 metilenos, parece que no isômero minoritário, os metilenos da cadeia alquílica estão espacialmente mais próximos de H^a , do que no isômero majoritário. Estes valores tão altos para NOE DIF, podem estar indicando que em ambos os casos, a cadeia alquílica tende a ficar fora da face côncava do biciclo.

Como estes dados não são tão conclusivos quanto desejaríamos, fizemos analogia às cloro-metilciclobutanonas **118** e **119**, também sintetizadas por nós, pois ali o efeito NOE entre a metila e o H^a pode ser melhor verificado (esq.53).



esquema 53

Os espectros das ciclobutanonas majoritárias (das duas reações) são muito parecidos, com exceção dos sinais dos metilenos da cadeia alquílica e da metila, assim como também os espectros das ciclobutanonas minoritárias.

A cloro-metilciclobutanona majoritária apresenta um NOE positivo de 1% entre a metila e H^a , enquanto que a cloro-metilciclobutanona minoritária apresenta um NOE positivo de 3,4 % entre a metila e H^a . Estes resultados mostram claramente que no isômero minoritário, a metila está mais próxima de H^a , estando portanto voltada para a face convexa do biciclo (exo) (fig. 22).

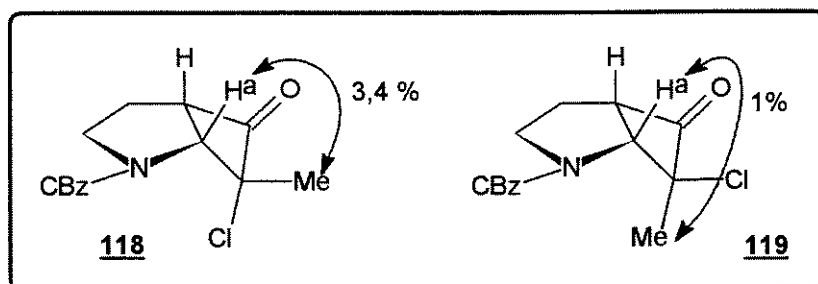


figura 22

Todos estes dados, aliados ao fato de que, a partir da cloroalquilciclobutanona majoritária **81**, se chegou ao núcleo indolizidínico, podem levar à conclusão de que o isômero majoritário é a endo-alquilciclobutanona e o minoritário é a exo-alquilciclobutanona.

Como em todos os experimentos obteve-se sempre a mesma proporção (endo/exo 8:1), podemos sugerir que há uma competição entre dois estados de transição de energias diferentes, onde cada um deles leva a uma ciclobutanona epimérica (fig. 23).

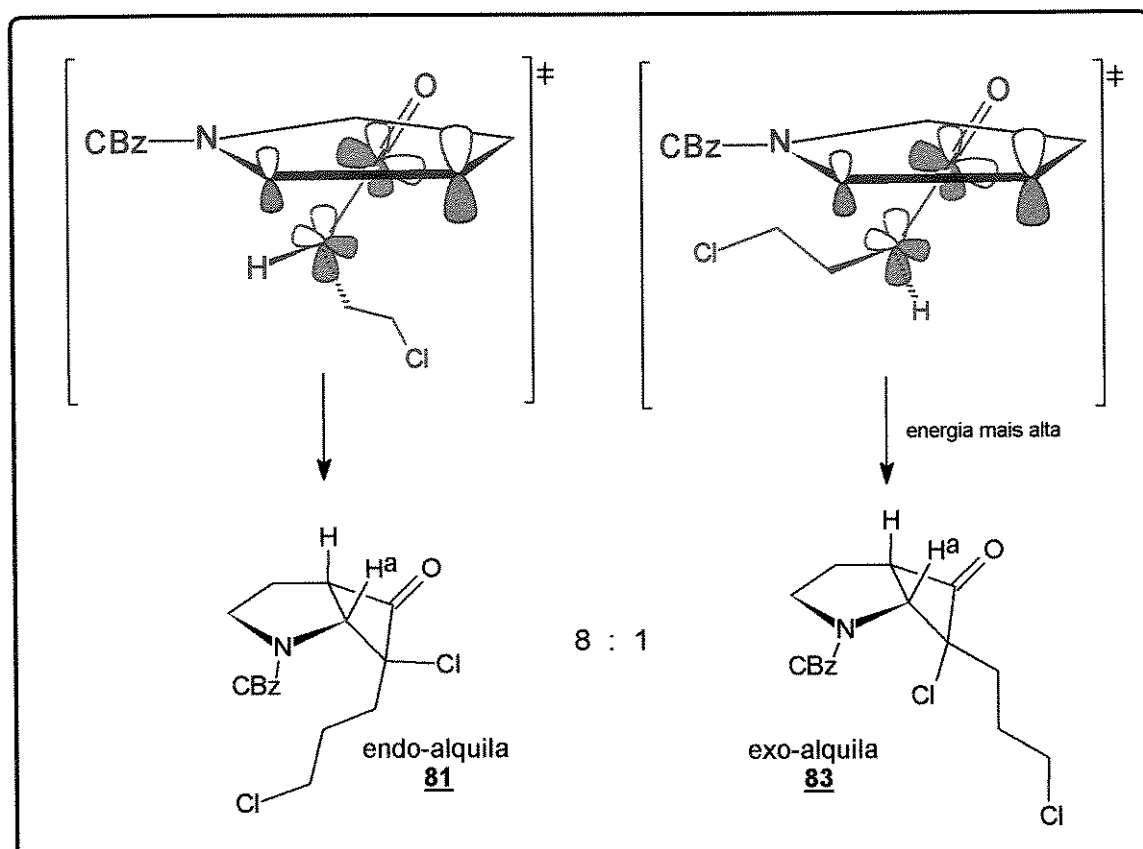


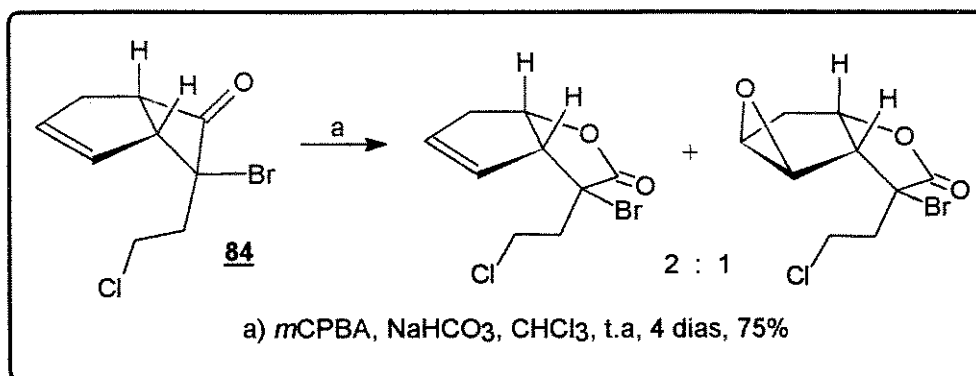
figura 23

3.2.1.3 - REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER⁵⁰

Dando sequência à síntese da 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39**, tentamos obter a aza-lactona bicíclica, derivada da endo-alquilciclobutanona α -clorada **81**.

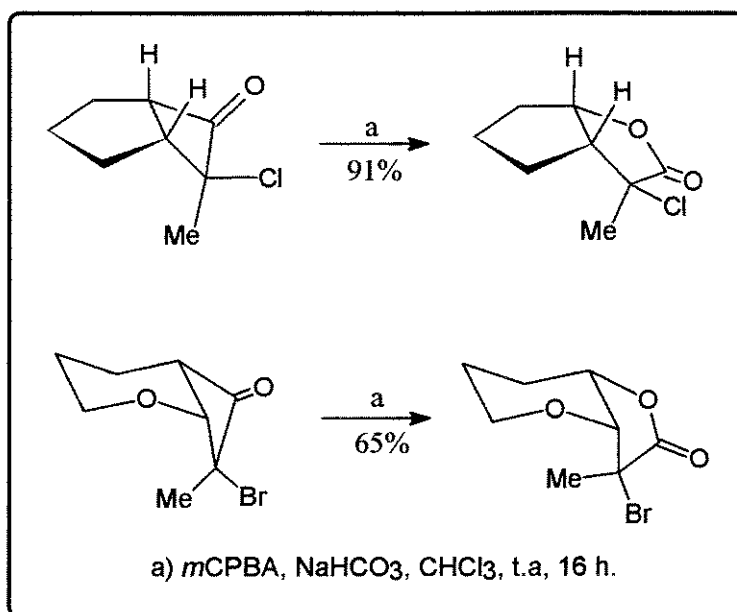
Nossa previsão inicial era de que apenas uma lactona regioisomérica fosse obtida, ou pelo menos que houvesse grande regioseletividade, pois em praticamente todos exemplos descritos na literatura, onde α -halo-alquilciclobutanonas sofrem oxidação de Baeyer-Villiger, há formação de apenas um regioisômero, oriundo da inserção do oxigênio na ligação contrária à que está ligado o átomo de halogênio.

A oxidação de Baeyer-Villiger da α -bromo-endo-alquilciclobutanona carbocíclica **84** leva a formação de apenas um regioisômero^{51a} (esq.54).



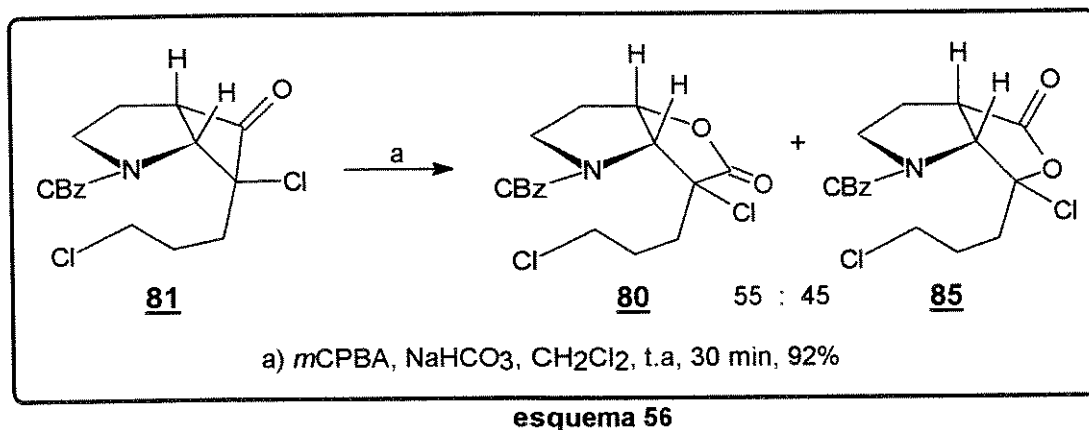
esquema 54

Outros exemplos⁷⁰ também ilustram a regioseletividade apresentada por estas endo-alquilciclobutanonas α -halogenadas (esq.55)



esquema 55

Para nossa surpresa, a endo-alquilciclobutanona α -clorada **81**, forneceu uma mistura de lactonas regioisoméricas **80** e **85** na oxidação de Baeyer-Villiger, na proporção de 55:45 (determinado por HPLC) (esq.56).



A lactona **80** desejada, que em princípio era o único regioisômero esperado, é ligeiramente majoritário na mistura. Ambas as lactonas foram separadas ($\Delta R_f = 0,07$) e caracterizadas.

Os sinais mais característicos em ¹H RMN de ambas as lactonas são referentes aos hidrogênios H^a e H^b. No espectro da lactona **80**, análoga à lactona de Geissman-Waiss, o sinal do hidrogênio carbinólico da junção dos anéis aparece próximo a 5,3 ppm, enquanto que no espectro da lactona regioisomérica **85**, o sinal do hidrogênio α -carbonila da junção dos anéis aparece próximo a 3,6 ppm. Além disso, este último isômero apresenta, em ¹³C RMN, o sinal característico do carbono quaternário ligado ao átomo de cloro e oxigênio (cloro-cetal) a 107 ppm (fig. 24).

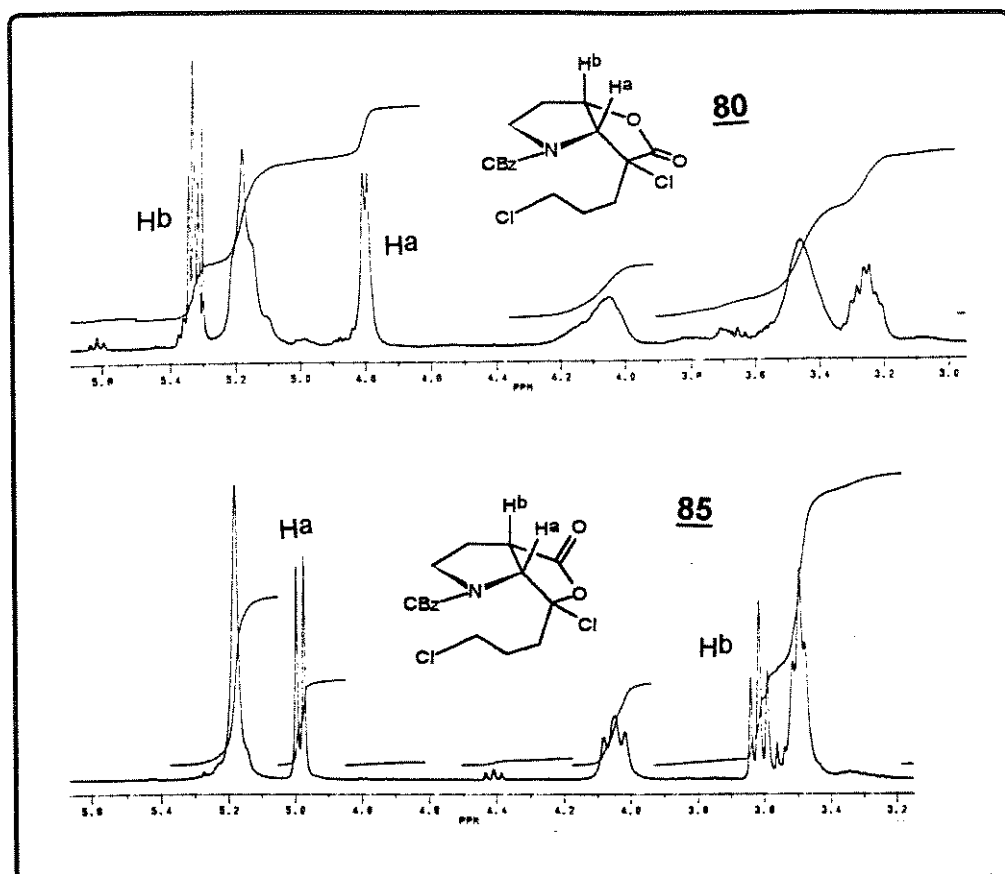
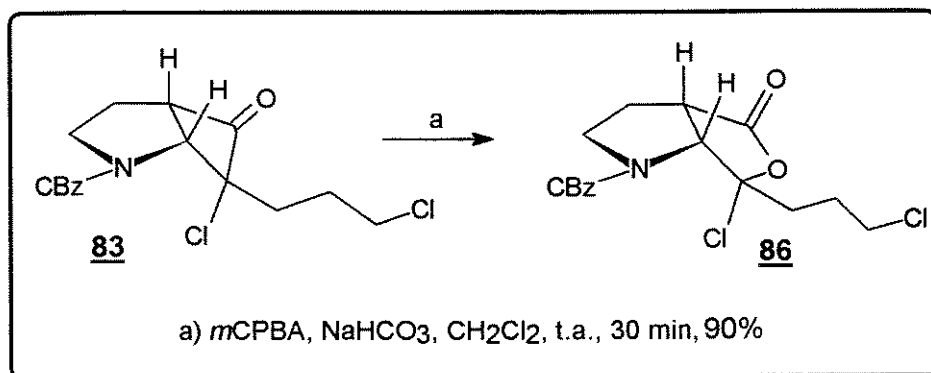


figura 24

Diante deste resultado inesperado, submetemos também a exo-alquilciclobutanona α -clorada **83** à reação de Baeyer-Villiger, para verificarmos a regioseletividade.

Mais uma vez esta reação surpreendeu, pois a oxidação produziu um único regioisômero, justo o menos esperado, pois a inserção do átomo de oxigênio se deu na ligação que, em princípio, teria uma menor densidade eletrônica: a ligação adjacente ao átomo de cloro (esq.57).

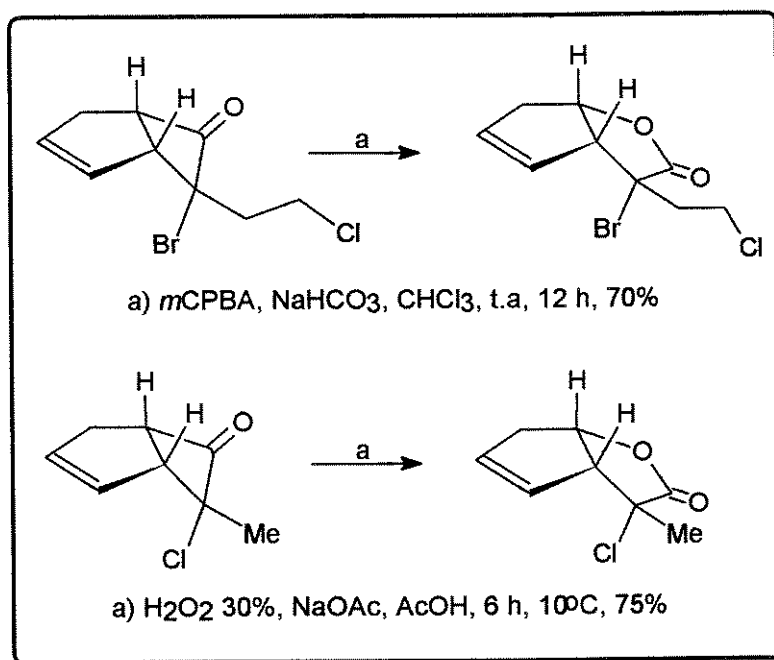


esquema 57

O único regioisômero produzido apresenta como característica em ^1H RMN, a região próxima a 5,1 ppm, cuja integração dos sinais é para apenas dois hidrogênios (metileno benzílico). No espectro de ^{13}C RMN, o sinal mais característico, de carbono quaternário (carbono ligado ao cloro e oxigênio), aparece a 110 ppm.

A hipótese de mistura de regioisômeros, com tempo de retenção coincidentes em CG e HPLC, é descartada a partir da análise dos espectros disponíveis.

Alguns exemplos de reação de Baeyer-Villiger de exo-alquilciclobutanonas α -cloradas carbocíclicas são descritos na literatura^{51a, 70a}. Verifica-se também a formação de um único regioisômero, mas o previsto pelos fatores eletrônicos atuantes (esq.58).



esquema 58

Todos os exemplos citados da literatura e outros inúmeros descritos⁵⁰ envolvendo α -halo-alquilciclobutanonas bicíclicas, independente de serem carbociclos saturado ou não, e independente da estereoquímica relativa do carbono α -carbonila (alquila endo ou exo), levam a um único regioisômero: aquele em que o oxigênio é inserido na ligação oposta à que está ligado o átomo de halogênio.

Os resultados obtidos no presente trabalho, totalmente anômalos, mais aqueles já discutidos até o momento, vêm demonstrar que o comportamento estereoeletrônico do sistema 2-aza-biciclobutanona em estudo foge completamente das previsões estabelecidas.

Como não há relato prévio na literatura de reações de Baeyer-Villiger deste sistema, não temos modelos disponíveis para comparar a regioseletividade, pois os modelos carbociclos análogos parecem não ser o parâmetro ideal para o nosso caso.

Alguns cálculos teóricos foram realizados⁶⁰ com os intermediários de 'Criegge' destas reações, utilizando métodos de mecânica molecular e semi-empíricos, mas os resultados não ofereceram nenhuma explicação conclusiva.

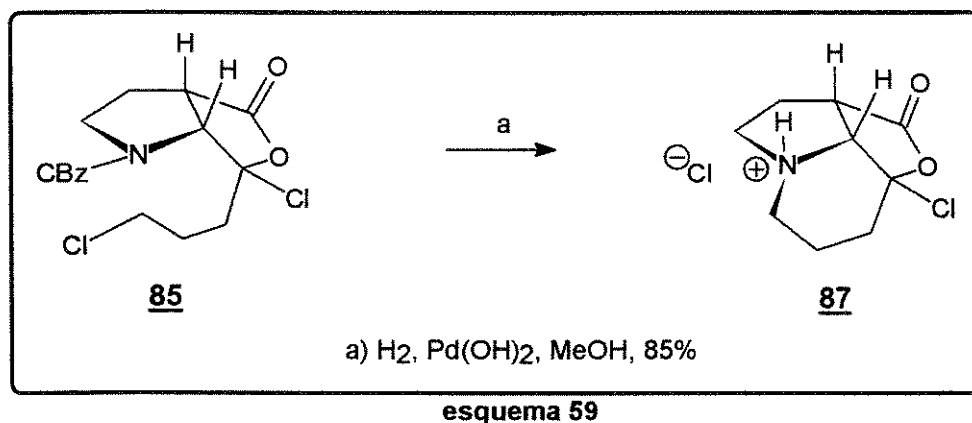
Diante dos fatos em questão, se propõe um estudo experimental mais detalhado, onde se deve variar os substituintes alquilas, grupamento protetor do nitrogênio e o agente oxidante. Este estudo experimental, aliado a cálculos teóricos, envolvendo métodos *ab-initio*, poderá oferecer uma explicação para a surpreendente regioseletividade verificada.

3.2.1.4 - HIDROGENÓLISE, CICLIZAÇÃO E REDUÇÃO DA LIGAÇÃO C-Cl.

Das duas lactonas regioisoméricas obtidas na oxidação de Baeyer-Villiger da endo-alkilciclobutanona α -clorada **81**, apenas uma delas, o regioisômero **80**, deve levar ao núcleo indolizidínico desejado, isto é, à indolizidina com o grupamento hidroxila do anel de 5 membros e o grupamento hidroximetila no anel de 6 membros. A outra lactona regioisomérica **85** poderia levar a uma lactona tricíclica com o mesmo padrão de substituição daquela obtida na síntese da indolizidina **54**, descrita anteriormente, fazendo-se ressalvas ao átomo de cloro.

Submeteram-se ambas as lactonas regioisoméricas às condições habituais de hidrogenólise, para que houvesse a formação dos respectivos núcleos indolizidínicos. Em princípio, ambas proporcionariam uma anelação "6-exo-tet", sendo portanto favorecida a ciclização..

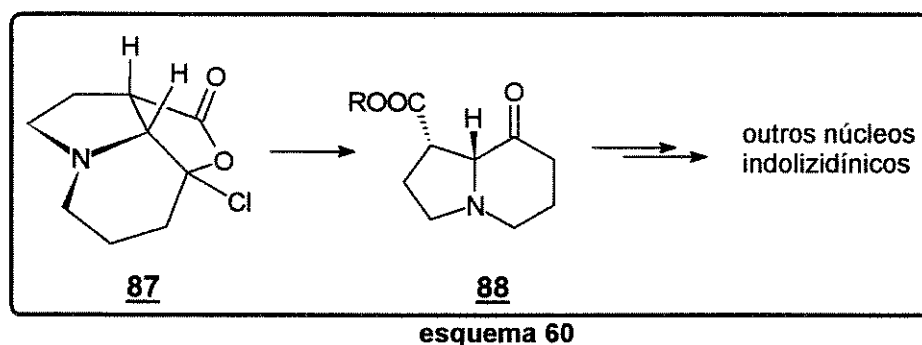
A hidrogenólise⁴⁴ do grupamento benziloxycarbonila da lactona **85** promoveu a ciclização, formando a lactona tricíclica **87** como único produto (esq.59).



A lactona tricíclica **87** apresentou grande estabilidade, sendo o seu cloridrato (sólido branco) estável em água.

A lactona tricíclica **87** apresenta como principal característica em ¹H RMN, um dubleto a 4,27 ppm (J = 7,3 Hz) referente ao hidrogênio da junção dos anéis (α ao nitrogênio) e em ¹³C RMN, o sinal característico a 108 ppm referente ao carbono do “cloro-cetal” (O-C-Cl).

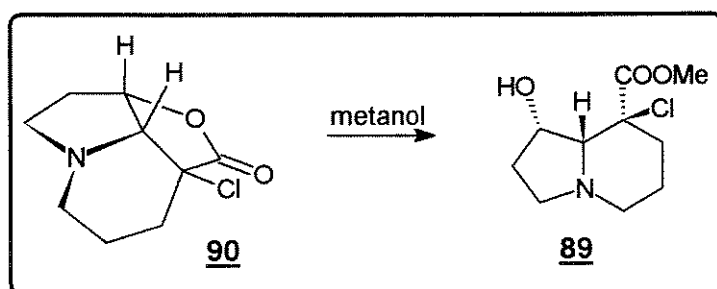
A lactona tricíclica **87** pode vir a ser um interessante intermediário na síntese de indolizidinas, pois sua hidrólise, provavelmente levará ao ceto-éster **88**, que por sua vez poderia ser explorado sinteticamente, com a introdução desta nova funcionalização (esq.60).



A hidrogenólise do grupamento benziloxycarbonila da lactona regioisomérica **80**, nas condições habituais de reação, também promoveu a ciclização, levando ao respectivo núcleo indolizidínico. No entanto, a análise do espectro de ¹³C RMN mostrou que havia duas lactonas no produto isolado (sólido branco).

Em princípio, imaginávamos que pudesse ter ocorrido uma transesterificação promovida pelo metanol, visto que agora, temos uma lactona com um átomo de cloro em posição α -carbonila, tornando-a mais suscetível à hidrólise e a uma possível transesterificação (esq.61).

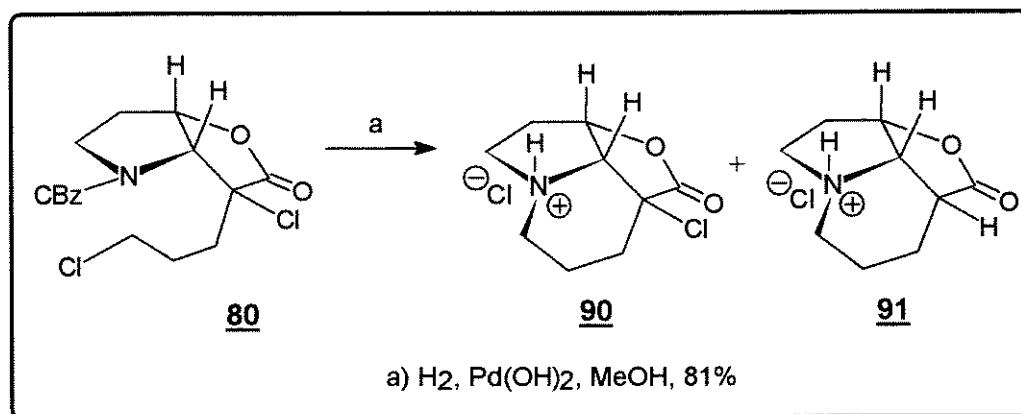
O espectro de I.V. apresentou dois sinais na região de carbonilas. Um sinal a 1.776 cm^{-1} , da lactona clorada e outro sinal a 1.752 cm^{-1} , que poderia ser do éster **89**, resultante da transesterificação (esq.61).



esquema 61

No entanto, uma análise do espectro de DEPT, nos mostrou que havia cinco carbonos terciários (CH) na mistura de lactonas e não havia sinal de carbono de metoxila (O-CH₃) do possível éster^a.

Uma explicação para o fato é que deve ter ocorrido hidrogenólise parcial da ligação C-Cl α -carbonila, pois temos neste caso, um átomo de cloro em posição “alílica” (sistema π da carbonila), tornando suscetível a redução desta ligação ⁷¹ (esq.62).

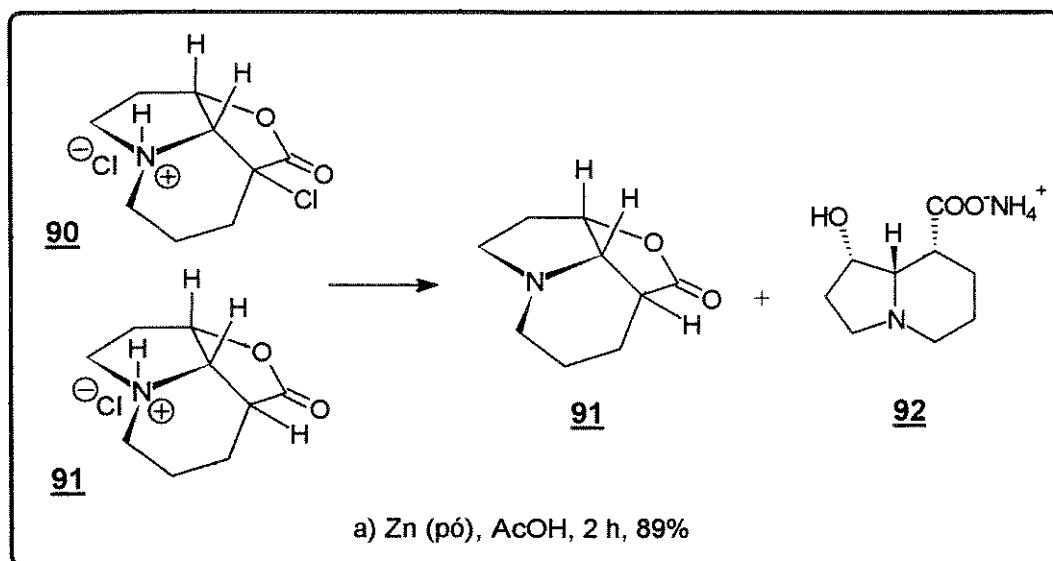


esquema 62

^a Espectro de ¹H RMN parecia indicar presença de hidrogênos de metoxila.

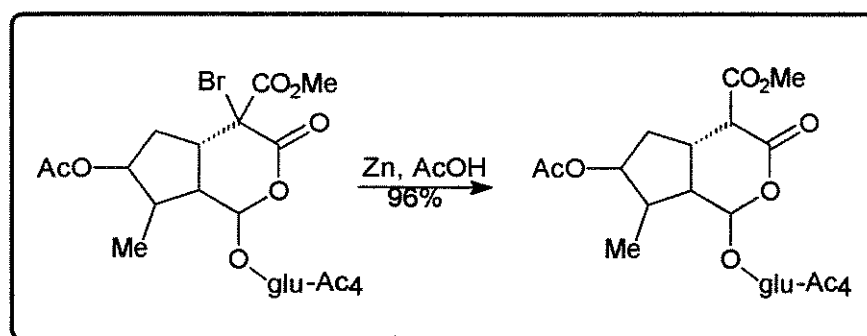
A hidrogenólise de haletos de alquila, alila etc... com hidretos ou metais alcalinos (p. ex. Na / NH₃) é bem descrita. A hidrogenólise de um α -halo-éster, via hidrogenação catalítica, foi descrita por Abushanab⁷², utilizando um meio reacional básico.

Para o nosso propósito sintético, a mistura de lactonas **90** e **91** foi submetida a reação de desalogenação com Zn / AcOH⁷³ (esq.63).



esquema 63

As condições proporcionadas pela redução com zinco / ácido acético normalmente não afetam a função éster ou lactona, como podemos verificar no exemplo abaixo, em que um glicosídeo é submetido a estas condições⁷⁴ (esq.64).



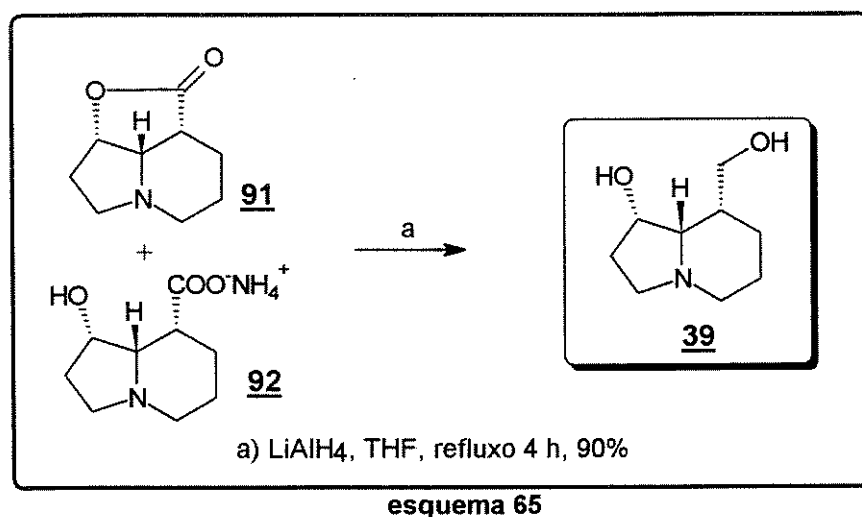
esquema 64

No nosso caso, a presença do carboxilato no meio reacional provavelmente se deve à hidrólise básica da lactona, causada pelo tratamento posterior

da reação com hidróxido de amônio. Quando a neutralização do meio reacional foi realizada até $\text{pH} = 7$, aproximadamente, apenas a lactona foi detectada no produto reacional.

3.2.1.5 - REDUÇÃO DA MISTURA LACTONA TRICÍCLICA E CARBOXILATO⁵⁷.

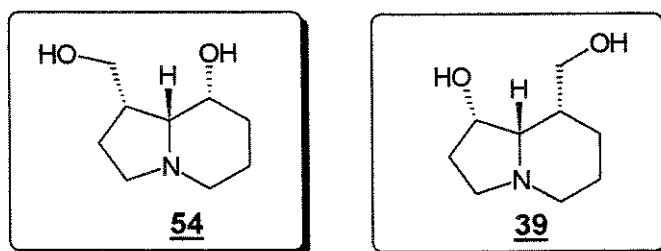
A lactona tricíclica **91** e o carboxilato **92** foram separados e caracterizados, mas para o nosso objetivo, a mistura foi submetida à redução com LiAlH_4 , para fornecer o diol indolizidínico, pois ambos (**91** e **92**) conduzem ao mesmo produto (esq.65).



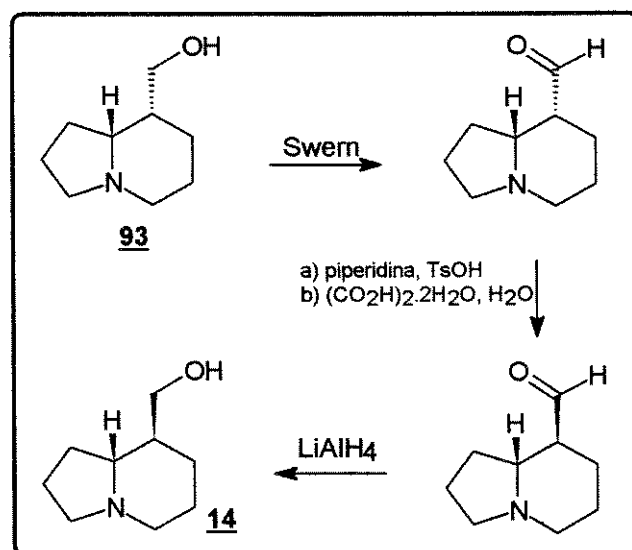
A ($\pm$)-1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39** foi assim obtida em 5 etapas, com rendimento global de 26% a partir do enecarbamato **55**. O rendimento global só não foi maior, devido a baixa regioseletividade apresentada na reação de Baeyer-Villiger, pois apenas um regioisômero é aproveitado para a obtenção deste núcleo. De certa forma, este fato foi compensado pelos altos rendimentos das reações intermediárias, que na média ficou em 88 % de rendimento para cada uma das etapas.

A 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39** é um isômero de posição da indolizidina **54**, descrita anteriormente (ver 3.1.1). Este esquema sintético ilustra a versatilidade da

metodologia desenvolvida para a preparação de núcleos indolizidínicos, onde dois isômeros foram obtidos seletivamente.



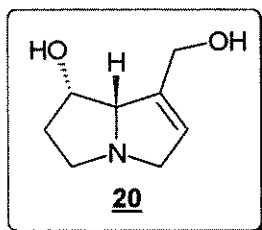
A remoção da hidroxila secundária da 1-Hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39** levaria à 8-*epi*-tashiromina **93**, uma indolizidina não natural, cuja síntese já foi descrita na literatura³⁹. Os mesmos autores obtiveram a ($\pm$)-tashiromina **14**, a partir da epimerização do aldeído obtido da oxidação da 8-*epi*-tashiromina **93** (esq.66).



esquema 66

Estas transformações não foram, entretanto, realizadas por nós, pois preferimos focalizar nossa atenção na preparação de sistemas pirrolizidínicos insaturados, a partir de halo-alcilcetenos.

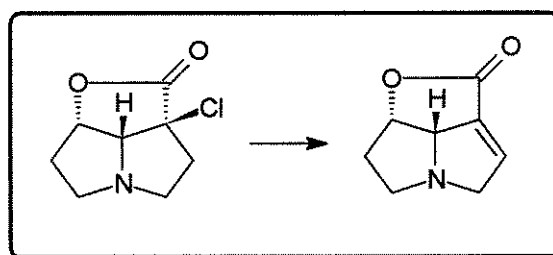
3.2.2 - ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA BASE NECÍNICA (±)-RETRONECINA 20.



A retronecina 20 é uma base necínica presente em muitos alcalóides pirrolizidínicos. Sua importância emana das pronunciadas atividades biológicas apresentadas por alcalóides que a contém como porção necina.

A retronecina 20 se diferencia da outra base necínica platinecina 45, descrita anteriormente, por possuir uma ligação dupla no anel que contém o grupo hidroximetila.

A ligação dupla poderia, em princípio, ser formada pela eliminação de HCl da lactona tricíclica correspondente (esq.67).

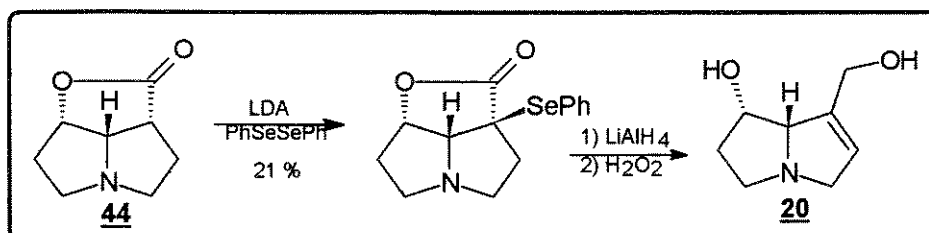


esquema 67

O problema em questão é que uma simples eliminação E₂ de HCl não é favorecida, porque as ligações não podem atingir a conformação antiperiplanar requerida num processo E₂. O ângulo diedro entre os átomos de Cl e H é de aproximadamente 90° no tríciclo pirrolizidínico.

A introdução de um grupamento α -carbonila, que pudesse sofrer eliminação *syn*, poderia ser a solução para a formação da ligação dupla⁷⁵.

Yamada⁶³ introduziu um grupamento fenilselenenila em posição α -carbonila da lactona tricíclica **44** e efetuou uma eliminação *syn* do selenóxido, após oxidação com H_2O_2 , formando a ligação dupla desejada (esq.68).



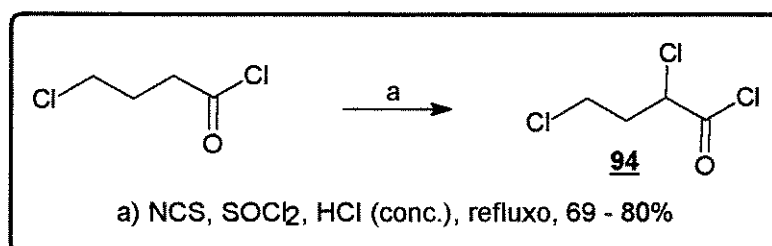
esquema 68

Como podemos perceber, a etapa de fenilselenenilação apresentou um baixo rendimento, provavelmente devido à dificuldade de formação do enolato de lítio. Temos como objetivo a formação da lactona tricíclica α -clorada **98** a partir da metodologia que utiliza halo-alkilcetenos, visando a exploração desta funcionalização (cloro α -carbonila), para uma futura introdução da ligação dupla. A troca do átomo de cloro poderia ser uma alternativa para a introdução do grupamento fenilselenenila, o que possibilitaria uma posterior eliminação *syn*.

Basicamente, a mesma estratégia empregada na preparação da 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina foi utilizada na tentativa de obtenção da lactona tricíclica pirrolizidínica α -clorada.

3.2.2.1 - SÍNTESE DO CLORETO DE 2,4-DICLOROBUTIRILA **94**.

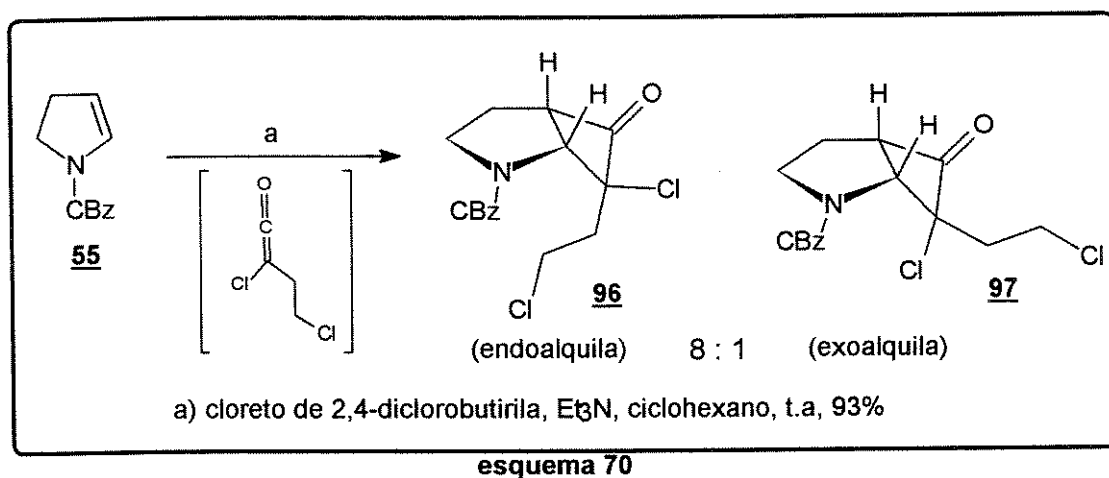
O cloreto de 4-clorobutirila, disponível comercialmente, foi submetido às condições de α -cloração de Harpp⁶⁹, obtendo-se o cloreto de 2,4-diclorobutirila **94** em bons rendimentos (esq.69).



esquema 69

3.2.2.2 - REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2]^{42,49}

A reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato **55** com o cloro-(2-cloroetil)-ceteno proporcionou, assim como na reação análoga descrita na preparação da 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39**, uma mistura de ciclobutanonas epiméricas, na proporção de 8:1 entre a endo e exo-alquilciclobutanonas (esq.70).

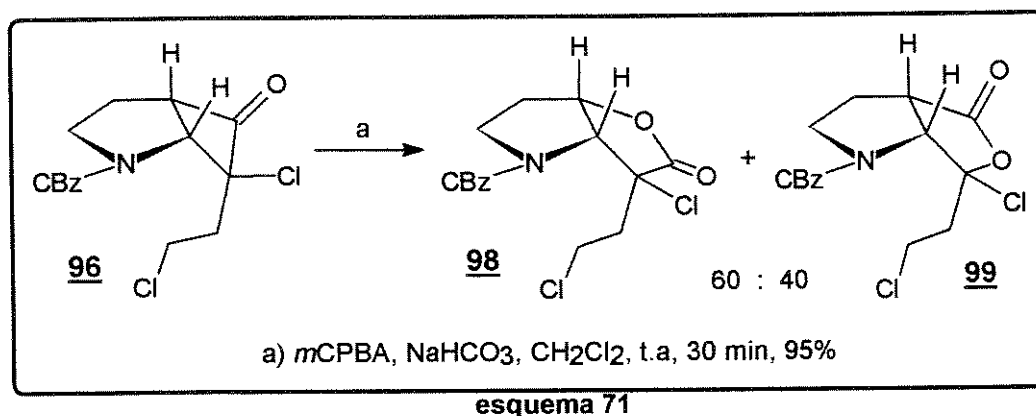


Os espectros de ¹H RMN de ambas as ciclobutanonas, provenientes do cloro-(2-cloroetil)-ceteno, são praticamente idênticos àqueles das ciclobutanonas obtidas a partir do cloro-(3-cloropropil)-ceteno. As semelhanças são muito grandes quanto a deslocamentos químicos, separação dos sinais dos rotâmeros e constantes de acoplamento. Fazendo esta analogia, podemos afirmar que a ciclobutanona majoritária é a endo-alquila **96**, enquanto que a minoritária é a exo-alquila **97**.

3.2.2.3 - REAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER⁵⁰

Após separação cromatográfica das duas ciclobutanonas epiméricas, submeteu-se a endo-alquilciclobutanona α-clorada **96** à oxidação de Baeyer-Villiger.

Da mesma forma que a oxidação de seu homólogo, descrita na preparação da 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina, obteve-se uma mistura de lactonas regioisoméricas (esq.71).



A lactona regioisomérica desejada **98** é majoritária na mistura, numa proporção de 60:40 em relação ao outro regioisômero **99** (determinado por HPLC).

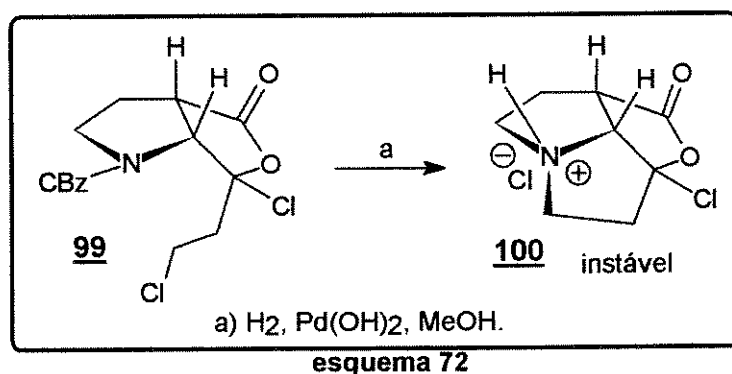
Apesar do regioisômero esperado ser ligeiramente majoritário, a regioseletividade desta reação também foi surpreendente, pois análogos carbocíclis levam à formação exclusiva de um regioisômero (ver 3.2.1.3).

Apesar da pequena diferença de polaridade ($\Delta R_f = 0,06$), as lactonas regioisoméricas puderam ser separadas por cromatografia e caracterizadas.

3.2.2.4 - HIDROGENÓLISE⁴⁴ E CICLIZAÇÃO.

As duas lactonas regioisoméricas foram submetidas às condições habituais de hidrogenólise, para que houvesse a formação dos núcleos pirrolizidínicos após a ciclização.

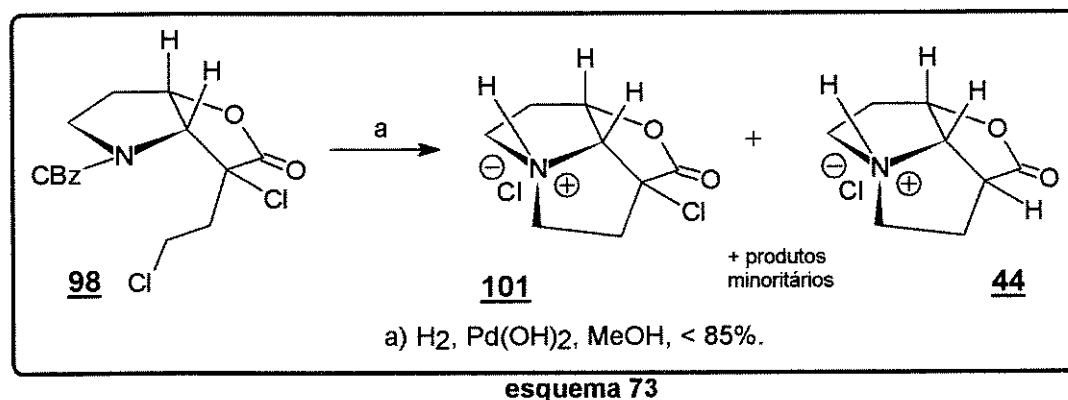
A hidrogenólise do grupamento benziloxycarbonila da lactona **99** promoveu a ciclização, formando a lactona tricíclica **100** (esq.72), que ao contrário de sua análoga indolizidínica **87**, descrita anteriormente, apresenta grande instabilidade.



Após filtração e remoção do metanol do meio reacional, obtém-se um sólido branco. Quando este sólido é tratado com água ou D₂O, a solução incolor formada escurece em poucos minutos. Os espectros de ¹H RMN e ¹³C RMN (D₂O), obtidos imediatamente após a solubilização, indicaram a presença da lactona tricíclica **100**, mas apresentaram muitos sinais de produtos de degradação.

A obtenção do produto como um sólido branco sugere que a lactona **100** esteja sendo formada, degradando-se posteriormente em água. Mas outra hipótese é a maior dificuldade de ciclização, devido à introdução do átomo de cloro, levando a produtos de reações laterais. Isto não é verificado com a lactona análoga indolizidínica **87**, pois ela foi perfeitamente caracterizada em D₂O, mantendo-se estável nesta solução.

A lactona bicíclica regioisomérica **98** também foi submetida às condições de hidrogenólise, para dar seqüência à tentativa de introdução da ligação dupla (esq.73).



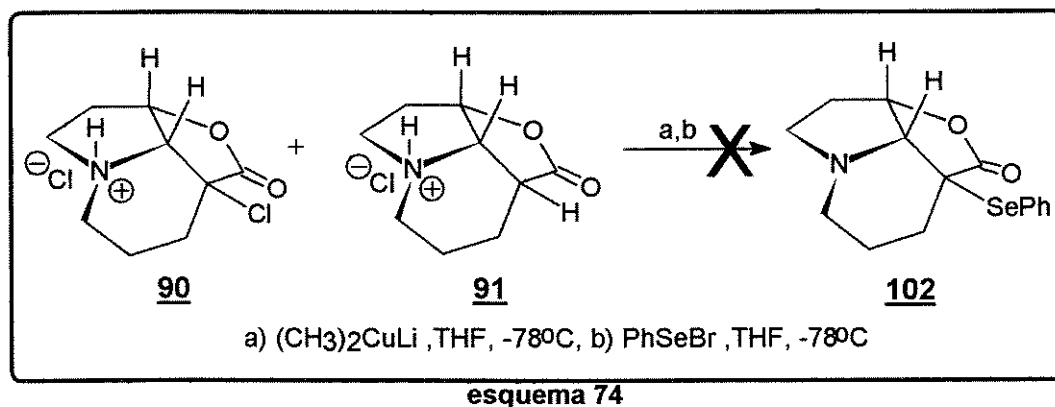
A análise do produto reacional indicou que havia duas substâncias majoritárias e outras em menor proporção. Uma análise mais detalhada dos espectros de ¹H RMN e ¹³C RMN se tornou inviável, mas alguns sinais das lactonas tricíclicas **101** e **44** podem ser atribuídos.

3.2.2.5 - TENTATIVAS DE INTRODUÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA.

Algumas tentativas de introdução da ligação dupla na posição α,β à carbonila da lactona foram realizadas, tanto no núcleo pirrolizidínico como no núcleo indolizidínico.

Apesar da lactona tricíclica α -clorada não estar pura, devido à hidrogenólise parcial da ligação C-Cl, tentou-se mesmo assim a introdução da ligação dupla, utilizando a mistura de lactonas na forma de cloridrato.

A primeira tentativa foi realizada com a lactona tricíclica indolizidínica **90**, onde se tentou a formação de um enolato, via transferência de elétrons⁷⁶, que seria posteriormente capturado por brometo de fenilselenenila. O produto α -selenenilado seria oxidado ao respectivo selenóxido, que por sua vez, sofreria uma eliminação *syn*⁷⁵, levando ao produto α,β insaturado (esq.74).



Transferência de 2 elétrons do dimetil cuprato de lítio ao átomo de cloro em posição α -carbonila promoveria a eliminação de íon cloreto (Cl^-), formando assim o respectivo enolato.

Não houve formação da lactona α -selenenilada **102**, no entanto isolou-se apenas uma fração da lactona sem o átomo de cloro^b.

O mesmo experimento foi realizado algumas vezes com as lactonas pirrolizidínicas, mas em nenhum dos casos obteve-se a lactona α -selenenilada.

^b A lactona **90** não foi detectada no produto reacional.

Estes resultados vêm corroborar a hipótese de que existe muita dificuldade em formar o enolato de lítio no triciclo, provavelmente devido, à grande tensão existente (fig.25).

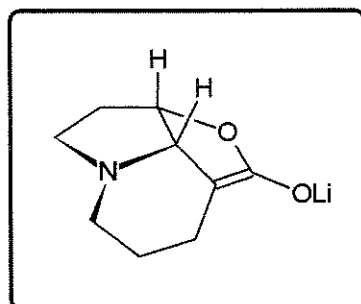
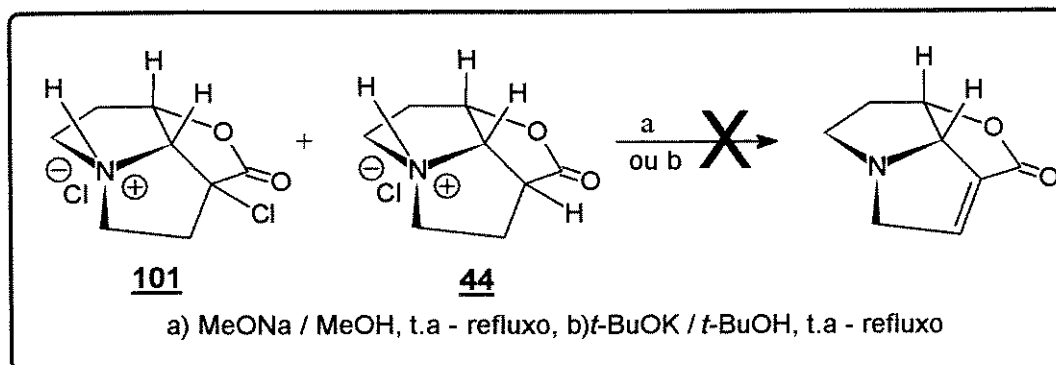


figura 25

Diante destes resultados negativos, tentou-se introduzir a ligação dupla via desidroalogenação, com a utilização de bases fortes. A mistura de lactonas **101** e **44** foi submetida às condições de desidroalogenação, utilizando primeiramente metóxido de sódio e posteriormente *t*-butóxido de potássio como bases. Em nenhum dos casos obteve-se a lactona ou o respectivo éster α,β -insaturado (esq.75).



esquema 75

O metóxido de sódio, que possui um caráter nucleofílico acentuado, poderia promover a transesterificação da lactona tricíclica, levando ao respectivo éster metílico. Este éster metílico bicíclico teria maior mobilidade conformacional do que a lactona tricíclica, sendo portanto mais suscetível à desidroalogenação.

A tentativa de desidroalogenação com *t*-BuOK se deu pelo fato de que esta base, extremamente forte, pudesse abstrair o próton, mesmo não estando em posição antiperiplanar ao átomo de cloro.

Em ambos os casos percebeu-se o consumo do material de partida e formação de um produto extremamente polar (mancha na base da CCF). Após neutralização do meio reacional (até pH 7 exato) e tratamento da reação, isolou-se parte

do material de partida e uma fração que parecia ser o carboxilato, mas em nenhum deles havia a presença da ligação dupla α,β -carbonila.

3.2.3 - CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.

Vários aspectos interessantes foram verificados neste estudo, envolvendo halo-alkilcetenos. As reações de cicloadição [2+2] apresentaram excelentes rendimentos sob condições brandas de reação.

Embora houvesse formado mistura de ciclobutanonas epiméricas, a proporção verificada de 8:1 (endo/exo-alkiladutos) e os altos rendimentos, na faixa de 90%, proporcionaram a obtenção eficiente da endo-alkilciclobutanona α -clorada, utilizada na sequência sintética.

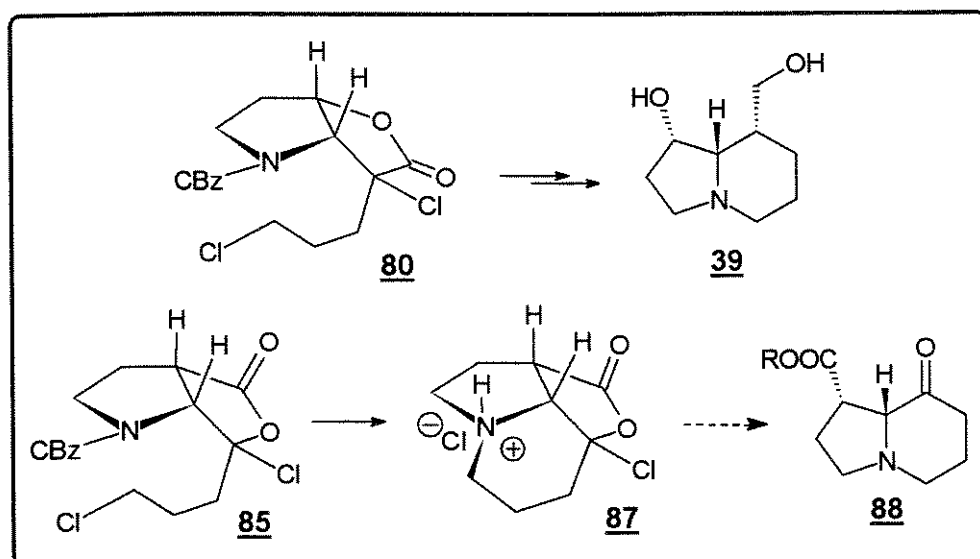
A razão de 8:1 dos adutos, verificada em todos os experimentos envolvendo os halo-alkilcetenos e enecarbamatos, é um indício de que dois estados de transição de energias diferentes estão competindo na reação de cicloadição [2+2]. Cálculos teóricos mostram que a energias de ambas as ciclobutanonas epiméricas são muito próximas, sendo a exo-alkilciclobutanona ligeiramente mais estável.

As reações de Baeyer-Villiger das aza-ciclobutanonas α -cloradas apresentaram um regioseletividade inesperada, assim como das aza-ciclobutanonas derivadas dos aldo-alkilcetenos.

A oxidação de Baeyer-Villiger da endo-alkilciclobutanona α -clorada levou a um a mistura de lactonas regioisoméricas, numa proporção aproximada de 1:1, enquanto que a exo-alkila forneceu apenas uma lactona regioisomérica, a menos esperada em termos eletrônicos.

Ainda não temos uma explicação plausível para a regioseletividade apresentada, sendo portanto necessário realizar estudos mais detalhados, aliando a parte experimental com cálculos teóricos, para poder racionalizar os resultados.

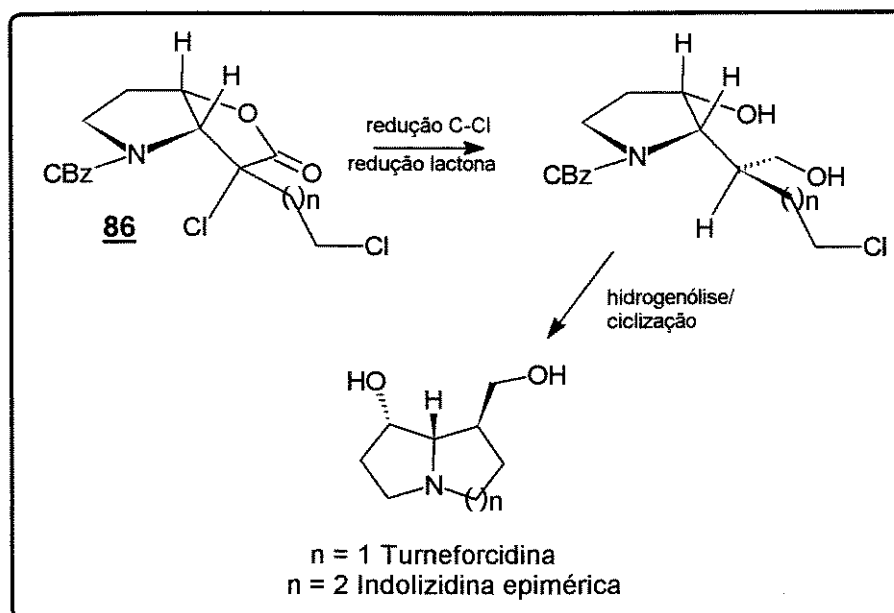
Das três lactonas oriundas das duas ciclobutanonas epiméricas α -cloradas, a lactona endo-alkila **80** propiciou a obtenção da indolizidina 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39** em 5 etapas, a partir do enecarbamato **55**, com rendimento global de 26%, enquanto que a outra lactona endo-alkila **85** propiciou a obtenção da lactona tricíclica **87** (esq.76).



esquema 76

A lactona tricíclica **87** poderia, em princípio, ser transformada no ceto-éster **88**, que pode vir a ser um interessante intermediário na síntese de indolizidinas.

Com relação à lactona exo-alquila **86**, ela também poderia ser aproveitada para a preparação de pirrolizidinas e indolizidinas. Seguindo o mesmo raciocínio, já em execução no grupo de pesquisas, a redução da lactona tornaria possível uma subsequente ciclização, possibilitando a obtenção de outros núcleos epiméricos (esq.77).



esquema 77

Em suma, os resultados já obtidos, as perspectivas futuras para o aproveitamento de intermediários e o aprimoramento do processo ilustram o grande potencial da metodologia desenvolvida para a preparação de indolizidinas e pirrolizidinas.

CAPÍTULO 4

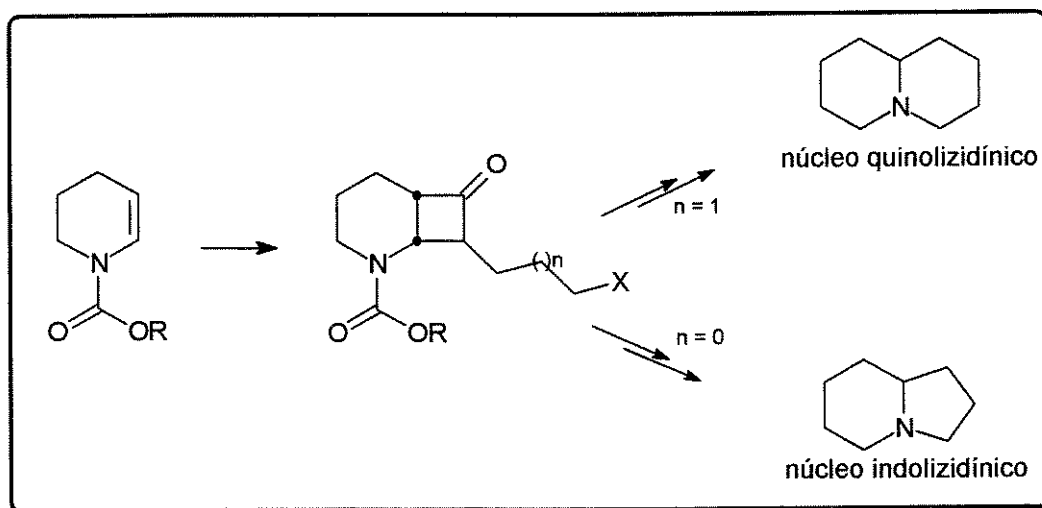
ESTUDOS COMPLEMENTARES DA METODOLOGIA

4 - ENAMIDAS E ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 6 MEMBROS COMO MATERIAL DE PARTIDA.

Ao contrário das enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 5 membros, os análogos de 6 membros ainda não haviam sido investigados quanto ao seu potencial sintético no estudo realizado anteriormente.

Muito embora a intuição nos indicasse que a reatividade dos modelos de 6 membros, frente a cetenos, fosse bastante próxima daquela encontrada com modelos de 5 membros, um estudo mais detalhado se tornou necessário, pois neste caso há a introdução de aspectos conformacionais inerentes aos anéis de 6 membros.

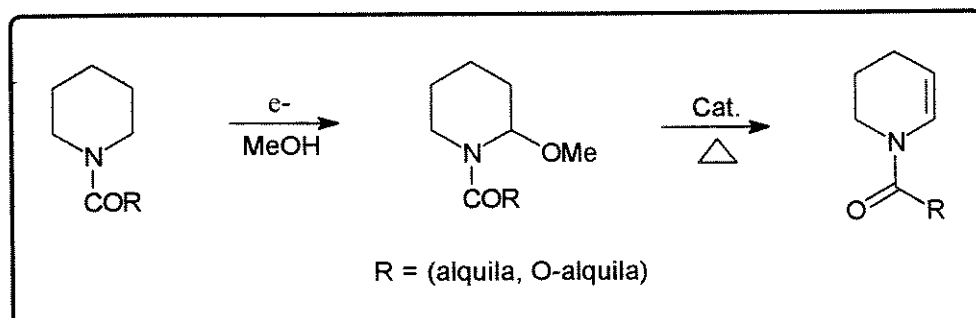
A obtenção de ciclobutanonas provenientes de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros possibilitaria o desenvolvimento de uma metodologia visando a obtenção de núcleos quinolizidínicos, além de indolizidínicos (esq. 78).



4.1 - OBTENÇÃO DOS MODELOS DE ENAMIDAS E ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 6 MEMBROS.

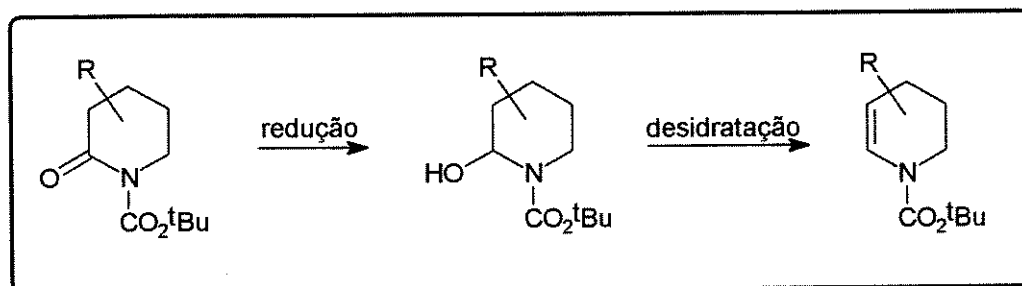
A principal rota sintética descrita para a obtenção de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros envolve oxidação eletroquímica de amidas e

carbamatos em metanol, produzindo os respectivos N-O acetais. Estes N-O acetais são convertidos nas enamidas e enecarbamatos pela eliminação de metanol ⁷⁷ (esq.79).



esquema 79

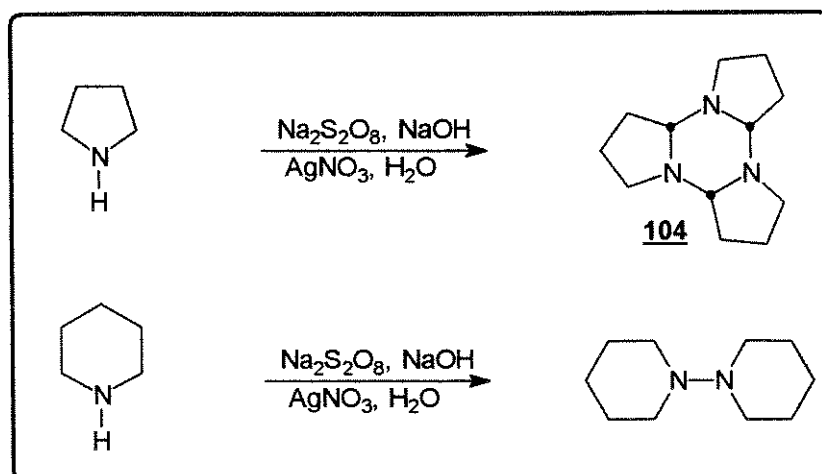
Recentemente, outra metodologia foi descrita para a preparação de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, a qual envolve redução de uma lactama ao respectivo lactamol, seguida de desidratação ⁷⁸ (esq. 80).



esquema 80

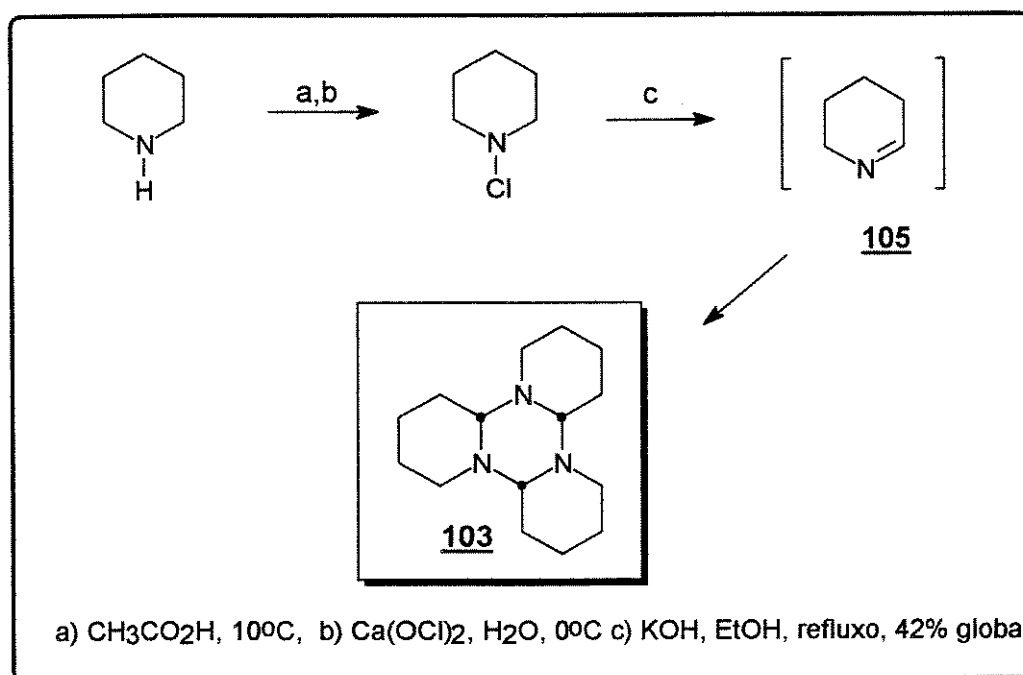
Apesar do trímero da 1-piperideína **103** estar minuciosamente descrito na literatura ^{79a}, ele tem sido pouco explorado como precursor de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros ^{79c}.

Enquanto que o trímero da 1-pirrolina **104** é facilmente obtido pela oxidação da pirrolidina com persulfato de sódio em meio básico ^{45a}, a oxidação similar da piperidina, em vez de levar ao respectivo trímero, produz 1,1'-bipiperidinas como produto majoritário e apenas traços do trímero ⁸⁰ (esq. 81).



esquema 81

Uma rota sintética alternativa, como a utilizada por nós, se mostrou muito eficiente, onde o trimero da 1-piperideína, isômero α^a **103**, é facilmente obtido a partir da piperidina. Obteve-se a N-cloropiperidina, que por eliminação de HCl , levou à 1-piperideína **105**, que trimeriza no meio reacional. Obteve-se o isômero α puro^{79a}, na forma cristalina (esq.82).

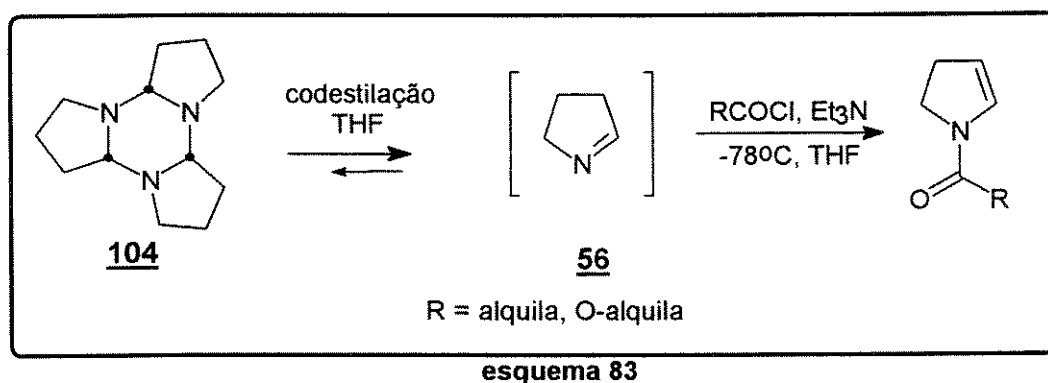


esquema 82

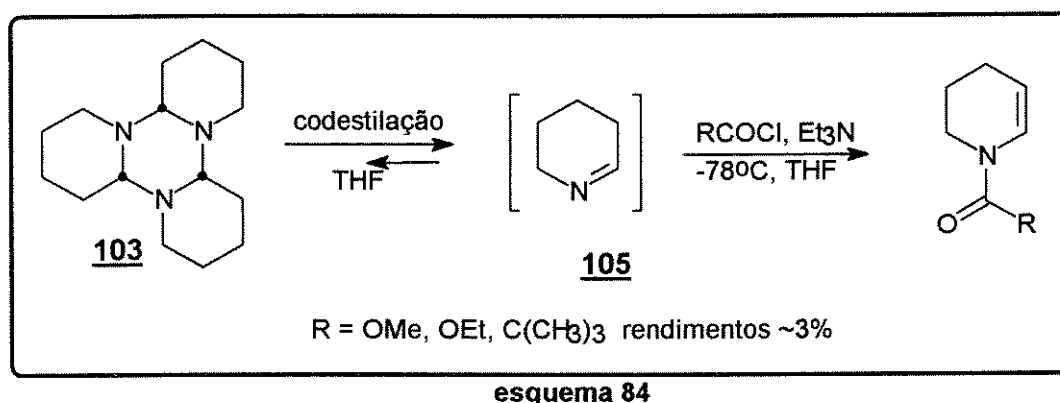
^a O isômero α possui os três hidrogênios das junções de anéis com estereoquímica relativa *syn*.

De posse do trímero da 1-piperideína, tentou-se primeiramente fazer analogia ao método utilizado por Kraus⁴⁵ na preparação de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 5 membros, no qual faz-se a co-destilação do trímero da 1-pirrolina **104** com THF, recolhendo-se o destilado a -78°C .

Neste caso, a destilação provoca a destrimerização. O monômero 1-pirrolina **56** apresenta grande estabilidade a -78°C , sendo portanto N-acilado na presença de trietilamina a esta temperatura, levando aos respectivos enecarbamatos ou enamidas de 5 membros (esq.83).

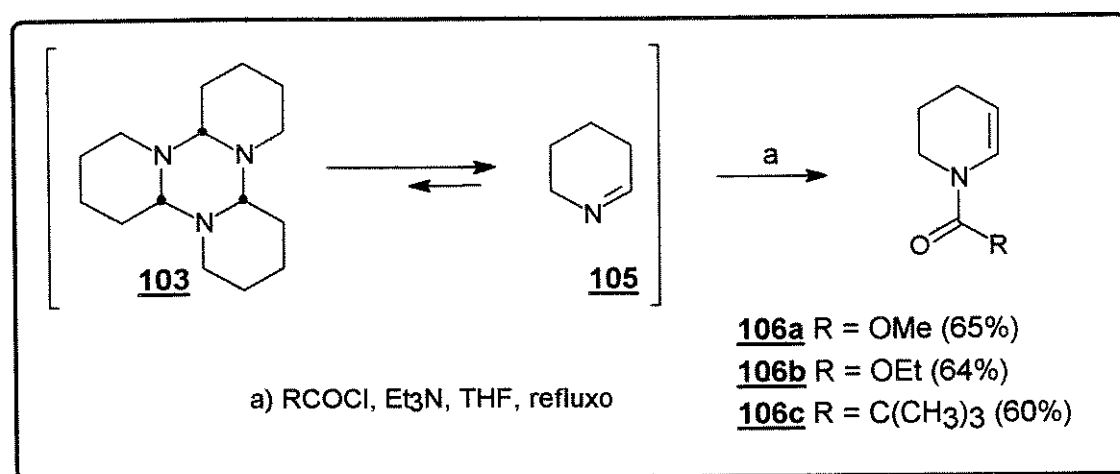


A tentativa de obtenção dos modelos de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, através da codestilação do monômero **105** com THF e subsequente N-acilação a -78°C , resultou em rendimentos muito baixos dos modelos, na ordem de 3% (esq.84).



Tentando contornar o problema em questão, no qual o monômero parece não co-destilar com o THF, tentou-se mudar as condições de reação.

O trímero da 1-piperideína **103** se apresenta na forma cristalina, com um grau de pureza de 100%, ao contrário de seu análogo de 5 membros que é obtido como um óleo alaranjado e utilizado sem prévia purificação, devido a sua instabilidade. Diante destas características, tentou-se a destrimerização do trímero da 1-piperideína **103** em THF sob refluxo. Em vez de destilar a solução, adicionou-se o agente acilante a esta solução sob refluxo, na presença de trietilamina. Assim, obtiveram-se os modelos de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros em bons rendimentos (eq. 85).



esquema 85

Os enecarbamatos e enamidas de 6 membros se mostraram mais instáveis que seus análogos de 5 membros. Eles degradam espontaneamente em solventes clorados, formando um dímero (identificado por ressonância), resultante talvez de uma catálise ácida. Por exemplo, a permanência prolongada do enecarbamato **106a** em diclorometano leva à formação do dímero, que com o tempo, leva a uma mistura polar não identificável.

Em solventes hidrocarbonetos, como por exemplo hexano, a estabilidade é muito maior, não ocorrendo a formação do dímero.

As enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros permanecem estáveis por longos períodos, se armazenados a baixa temperatura.

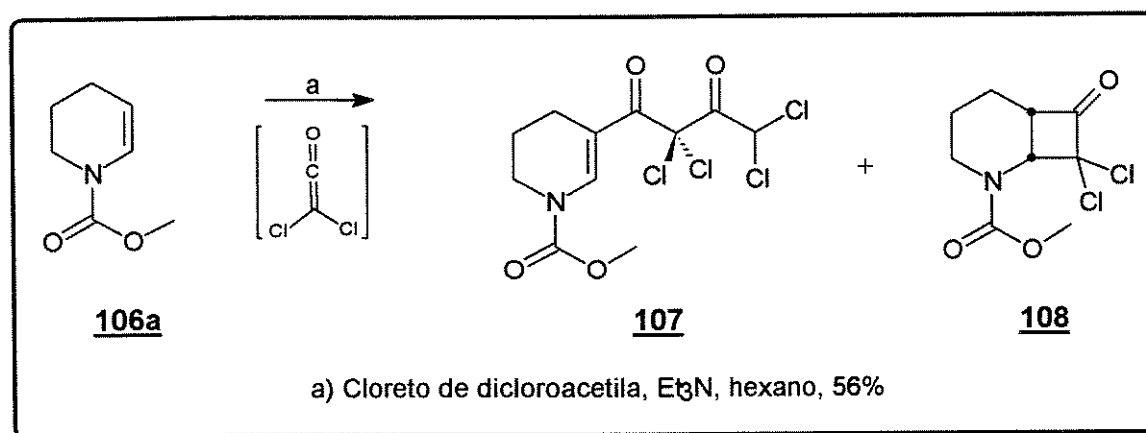
Em suma, a grande vantagem desta rota sintética, desenvolvida para a preparação de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, é que o trímico precursor, devido a sua grande estabilidade e pureza, pode ser preparado em grandes quantidades^b e armazenado por longos períodos, o que o torna um excelente material de partida, além das reações de preparação das enamidas e enecarbamatos serem limpas, rápidas e apresentarem bons rendimentos.

4.2 - TENTATIVAS DE CICLOADIÇÃO [2+2] DE ENAMIDAS E ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 6 MEMBROS COM CETENOS.

De posse dos modelos de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, tentou-se então obter as respectivas ciclobutanonas, via reação de cicloadição [2+2] com cetenos.

Em vista dos excelentes resultados obtidos com a série análoga de 5 membros⁴², frente a uma variada gama de cetenos, aplicaram-se primeiramente as mesmas condições reacionais utilizadas com o dicloroceteno.

Surpreendentemente, o produto reacional majoritário da reação entre o enecarbamato **106a** e o dicloroceteno foi o enecarbamato β -acilado **107** (esq.86).



esquema 86

^b preparamos até 17g do trímico

Dos inúmeros experimentos realizados com dicloroceteno, em apenas um deles detectou-se a ciclobutanona **108** como produto minoritário. O espectro de I.V. apresentava um sinal característico a 1.807 cm^{-1} referente a possível ciclobutanona, mas jamais conseguiu-se reproduzir esta reação.

O enecarbamato é todo consumido ao término da adição do cloreto de dicloroacetila no meio reacional, ocorrendo a formação do enecarbamato β -acilado **107** quase que instantaneamente. Na cromatografia em camada fina, percebe-se o aparecimento de uma substância ligeiramente mais polar que o produto de partida (enecarbamato β -acilado), que absorve intensamente radiação U.V.

Há incorporação de duas unidades de dicloroceteno para uma de enecarbamato. O espectro de massas apresenta sinal intenso e característico do íon molecular M^+ (361), cujas intensidades dos picos isotópicos $M+2$, $M+4$ e $M+6$ são respectivamente 130%, 64% e 14% em relação a M^+ , apresentando portanto o padrão característico de molécula que contém 4 átomos de cloro (fig.26).

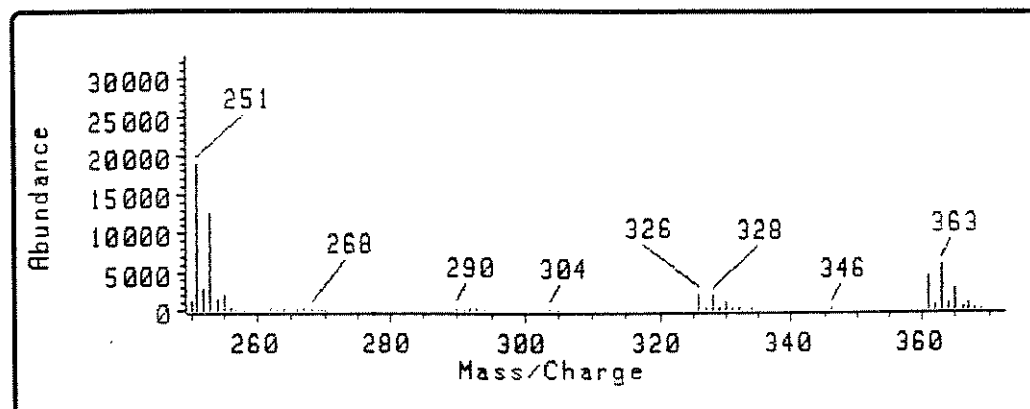
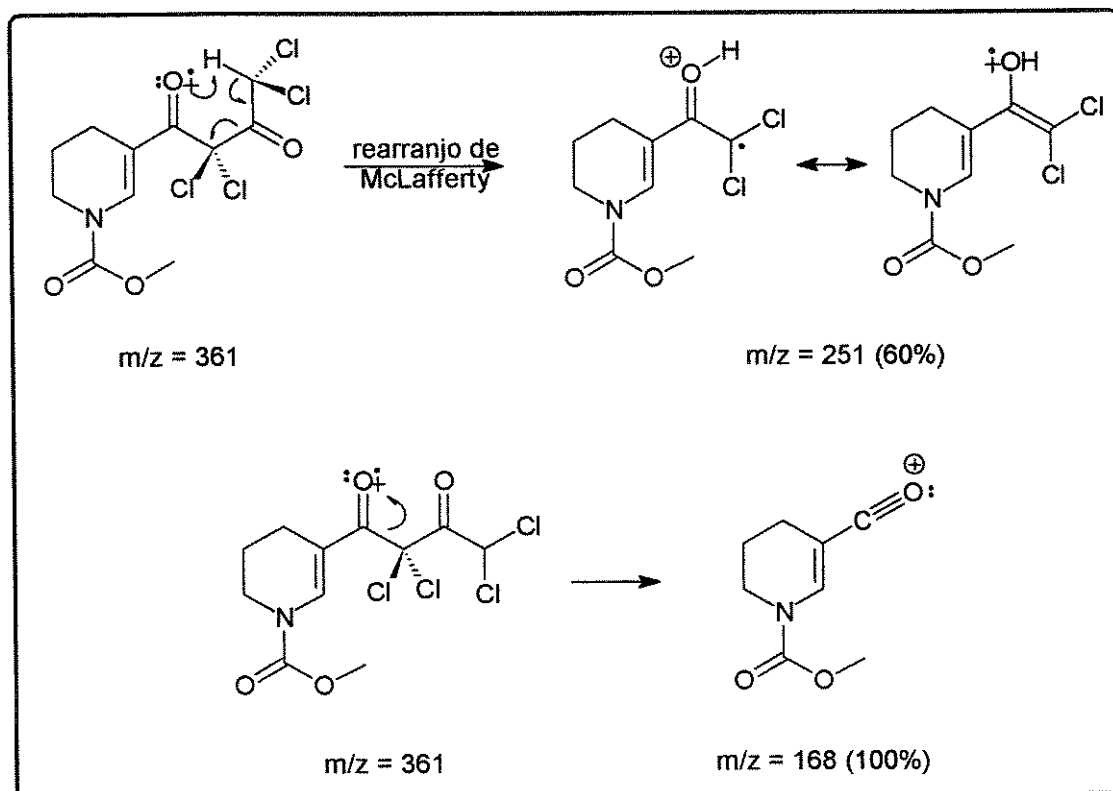


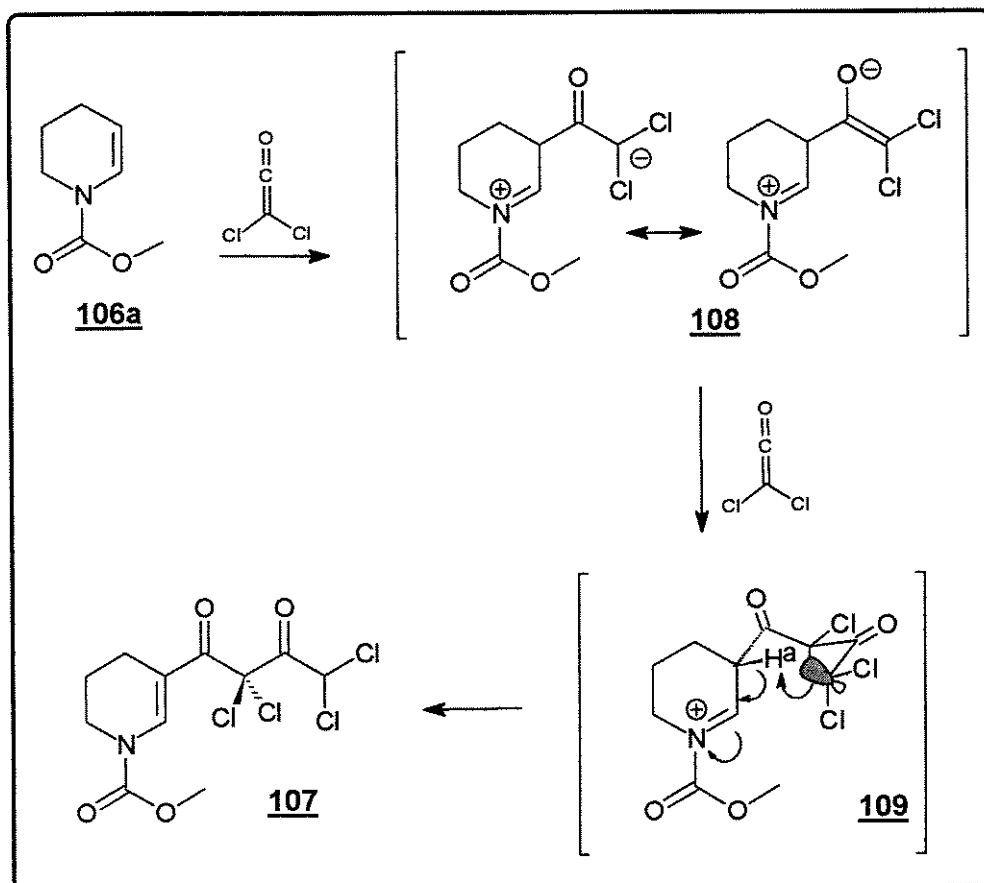
figura 26

Outros dois sinais característicos apresentados no espectro de massas, são os seguintes: $m/z = 251$ (60%) correspondendo a um rearranjo de McLafferty e $m/z = 168$ (100%) correspondendo ao íon acílium (Esq.87).

A detecção do íon molecular M^+ (361), foi de suma importância, pois se houvesse a incorporação de apenas uma unidade de ceteno, o enecarbamato β -acilado resultante teria mesmo número de hidrogênios que o enecarbamato β -acilado **107** e apresentaria provavelmente deslocamentos químicos semelhantes em ^1H RMN.



esquema 87

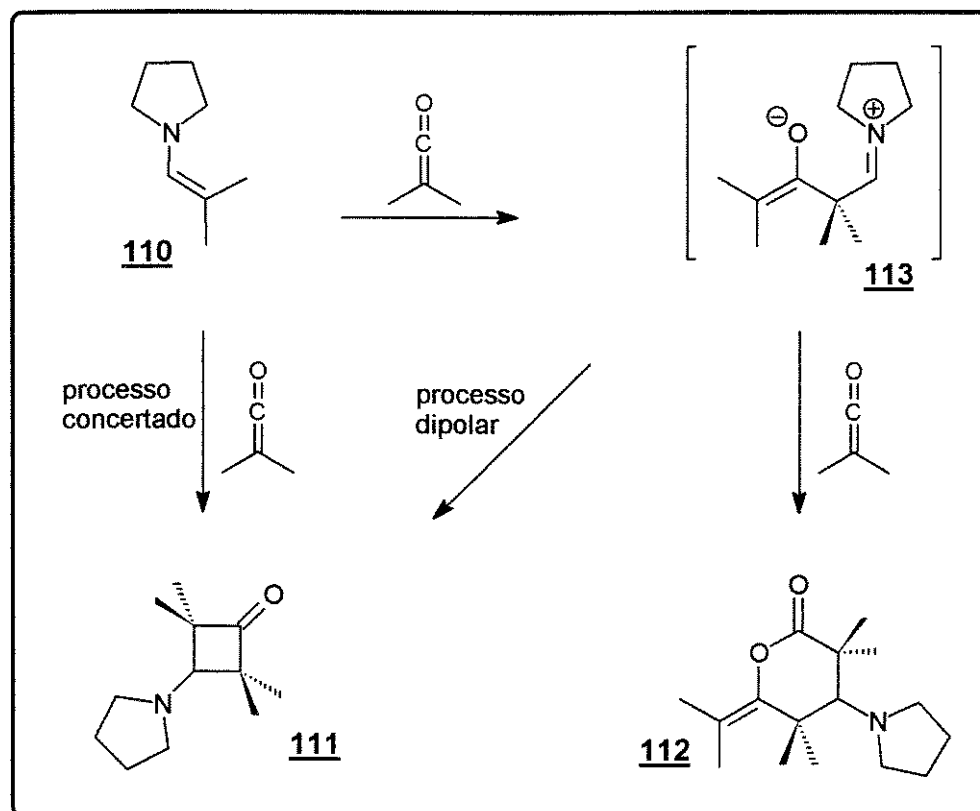


esquema 88

Uma possível explicação para a incorporação de duas unidades de ceteno seria a formação do intermediário dipolar N-acil-imínio **108**, que mesmo na presença de trietilamina, sofre adição de uma segunda molécula de ceteno. A polimerização não ocorre, devido a uma possível abstração intramolecular do hidrogênio H^a no intermediário dipolar **109**, favorecida por uma provável aproximação do carbânion na conformação pseudo-cadeira. Apesar de existir a possibilidade de ocorrer a adição do carbânion ao íon N-acil-imínio, que também levaria a um estado de transição de 6 membros, parece que a abstração do hidrogênio é cineticamente favorecida, formando assim o enecarbamato β -acilado, em vez do aza-biciclo [3.3.0] (esq.88).

O precedente mais próximo descrito na literatura, no qual ocorre a adição de duas moléculas de ceteno, envolve não um enecarbamato, e sim uma enamina e o dimetilceteno⁶⁵.

A reação entre a N-isobutenil-pirrolidina **110** e o dimetilceteno produz uma mistura da ciclobutanona **111** e da lactona **112**. Esta última é proveniente da adição de uma segunda molécula de ceteno ao intermediário zwitteriônico **113** (esq. 89).



esquema 89

No nosso caso, quando o enecarbamato endocíclico de 6 membros é submetido a reação de adição com o dicloroceteno, a lactona **114** não é produzida, devido provavelmente a grande estabilização do enolato **108** pelos átomos de cloro, ocorrendo assim a C-adição nucleofílica à segunda molécula de dicloroceteno. Por outro lado, a β -dicetona bicíclica **115** também não é detectada, ocorrendo apenas a formação do enecarbamato β -acilado **107** (fig.27).

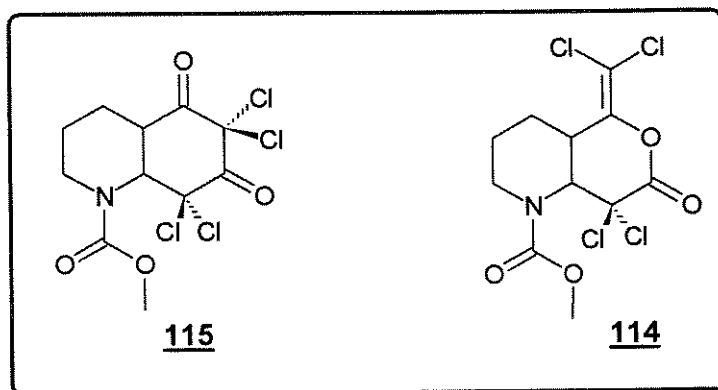
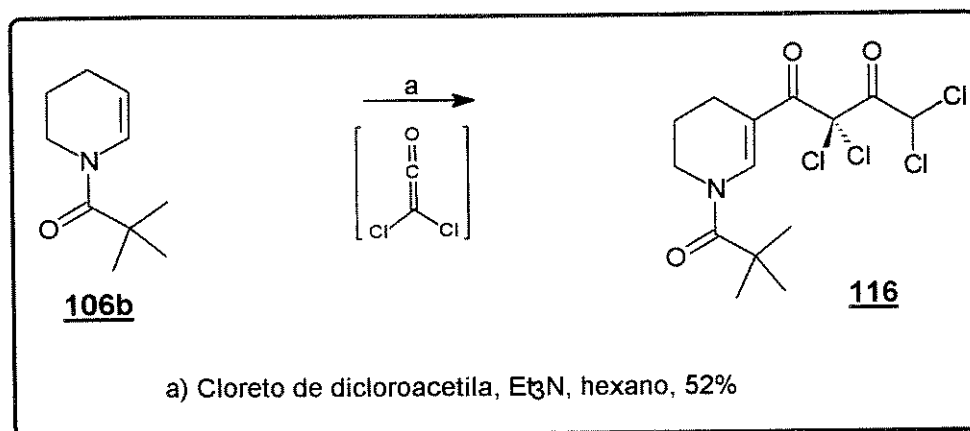


figura 27

Diversas modificações foram efetuadas no intuito de obtermos a ciclobutanona, como por exemplo: utilização de benzeno ao invés de hexano como solvente, inversão na ordem de adição dos reagentes, aumento da diluição do meio reacional, aumento do tempo de adição do cloreto de dicloroacetila (para diminuir a concentração de ceteno no meio reacional) e variação da temperatura de reação (de 0°C até refluxo). Tais modificações no entanto, não provocaram alterações significativas no produto reacional, assim como no rendimento do enecarbamato β -acilado.

Outros cetenos, como por exemplo, dimetilceteno e etilceteno também foram submetidos a reação de cicloadição com o enecarbamato **106a**, mas na maioria das vezes recuperou-se parcialmente o material de partida, isolando-se o respectivo dímero do ceteno. Nestes casos, não houve a formação da ciclobutanona e nem do produto de β -acilação do enecarbamato.

A enamida endocíclica de 6 membros **106b** também foi submetida a reação de cicloadição com o dicloroceteno e analogamente ao enecarbamato, também houve formação do produto resultante da β -acilação (esq.90).



esquema 90

4.3 - TENTATIVAS DE CICLOADIÇÃO [2+2] DE ENAMIDAS E ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 6 MEMBROS COM SAIS DE CETENIMÍNIOS.

Diante dos surpreendentes resultados apresentados nas reações de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros com cetenos, tentou-se obter as azabisciclobutanonas através da reação dos modelos com sais de cetenimínios⁸¹.

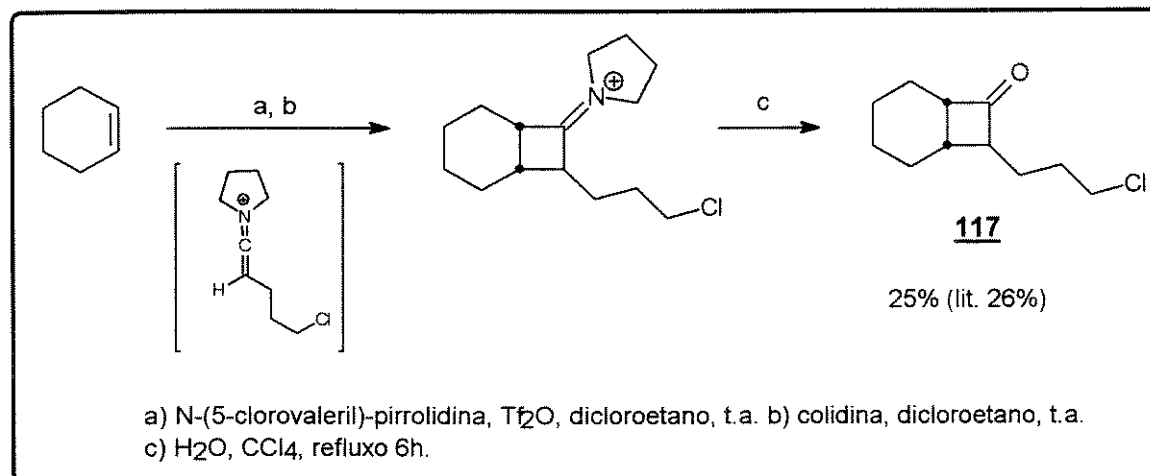
Os sais de cetenimínios são cumulenos que apresentam, assim como os cetenos, capacidade de sofrer reações de cicloadição [2+2], formando ciclobutanonas após hidrólise do cicloaduto.

Os sais de cetenimínios apresentam maior eletrofilicidade e menor tendência a dimerizar que os cetenos, devido as suas características eletrônicas^{49b}. Portanto, em princípio, os sais de cetenimínios poderiam ser uma alternativa aos cetenos para a obtenção das [4.2.0]-2-azabisciclobutanonas.

Antes de submetermos o enecarbamato endocíclico de 6 membros à reação com o sal de cetenimínio, primeiramente fizemos uma reação teste com o ciclohexeno, para que tivéssemos a certeza da presença do sal de cetenimínio no meio reacional.

Utilizamos um sal de cetenimínio análogo ao alquilceteno empregado em nossas reações previamente descritas (ver 3.1.1.1.) para que após hidrólise do íon imínio formado, proporcionasse uma ciclobutanona conhecida.

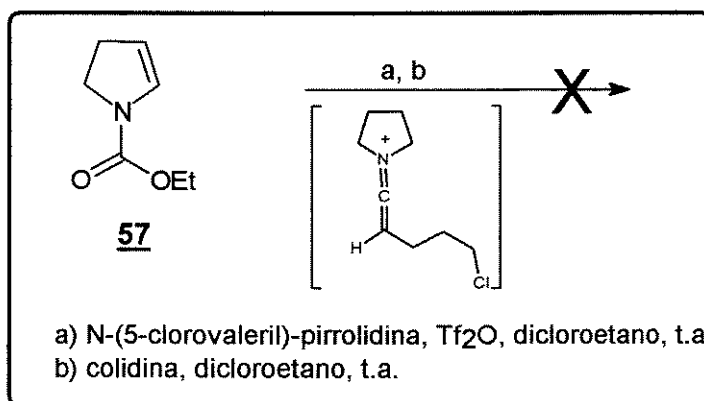
A reação do alquilcetenimínio com o ciclohexeno produziu a ciclobutanona **117** com rendimento idêntico a literatura⁸² (esq.91).



esquema 91

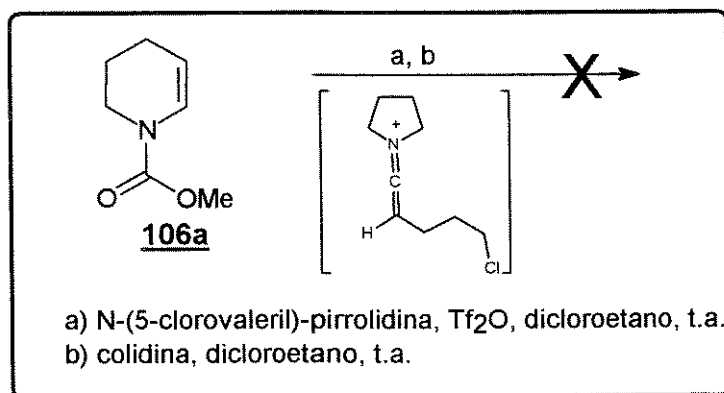
Com a certeza de que nas condições de reação empregadas houve formação do sal de cetenimínio, partimos então para a tentativa de obtenção das [4.2.0]-2-azabicyclobutanonas a partir de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros.

Primeiramente submetemos à reação com sal de cetenimínio o N-(etoxicarbonil)-2-pirrolina **57**, que apresentara excelentes resultados com cetenos, no qual obteve-se diversas ciclobutanonas em rendimentos de até 92%⁴² (esq.92).



esquema 92

Não houve produção do cicloaduto, mas todo enecarbamato fora consumido, levando a uma mistura de subprodutos que não foi possível de identificar. O mesmo resultado foi verificado com o enecarbamato endocíclico de 6 membros **106a** (esq.93).



esquema 93

4.4 - CONCLUSÃO

De acordo com estes resultados prévios, podemos concluir que no caso específico de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, a natureza dos produtos obtidos nos dá um forte indicio do caráter iônico envolvido no processo de cicloadição [2+2] com cetenos, onde provavelmente um intermediário dipolar N-acilimínio **108** é formado (fig.28).

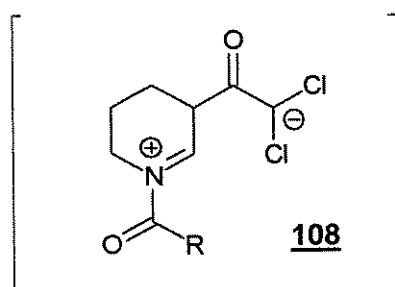


figura 28

Neste caso, a flexibilidade conformacional do N-acilimínio **108** formado, parece ser o elemento responsável por esta surpreendente bifurcação no processo de

cicloadição. Isto pode ser um indício de que processos não concertados[°], no caso de enamidas e enecarbamatos, não levam aos produtos de cicloadição.

Em relação aos sais de cetenimínios, é sabido que com olefinas, as reações de cicloadição apresentam mecanismo não concertado⁸³, passando por um intermediário dipolar. Visto que o enecarbamato de 5 membros 57 apresentara boa reatividade com cetenos, levando às respectivas ciclobutanonas, temos aqui outro indício de que quando a reação se passa por um intermediário dipolar (no caso do cetenimínio), não ocorre ciclização.

Os resultados indicam que, quando ocorre a formação de intermediários dipolares estabilizados (N-acil-imínio endocíclico de 6 membros, por exemplo), não há formação dos cicloadutos, seja com cetenos (para homólogos de 6 membros), seja com sais de cetenimínios.

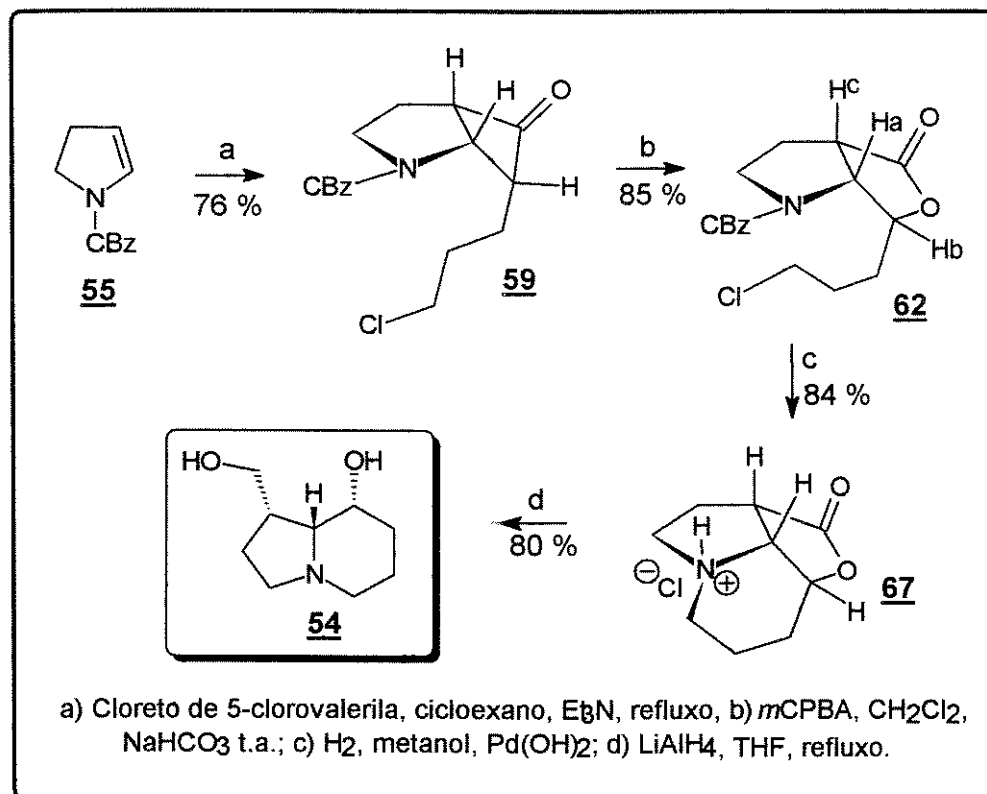
[°] Com a formação de intermediários dipolares (separação de cargas).

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO GERAL

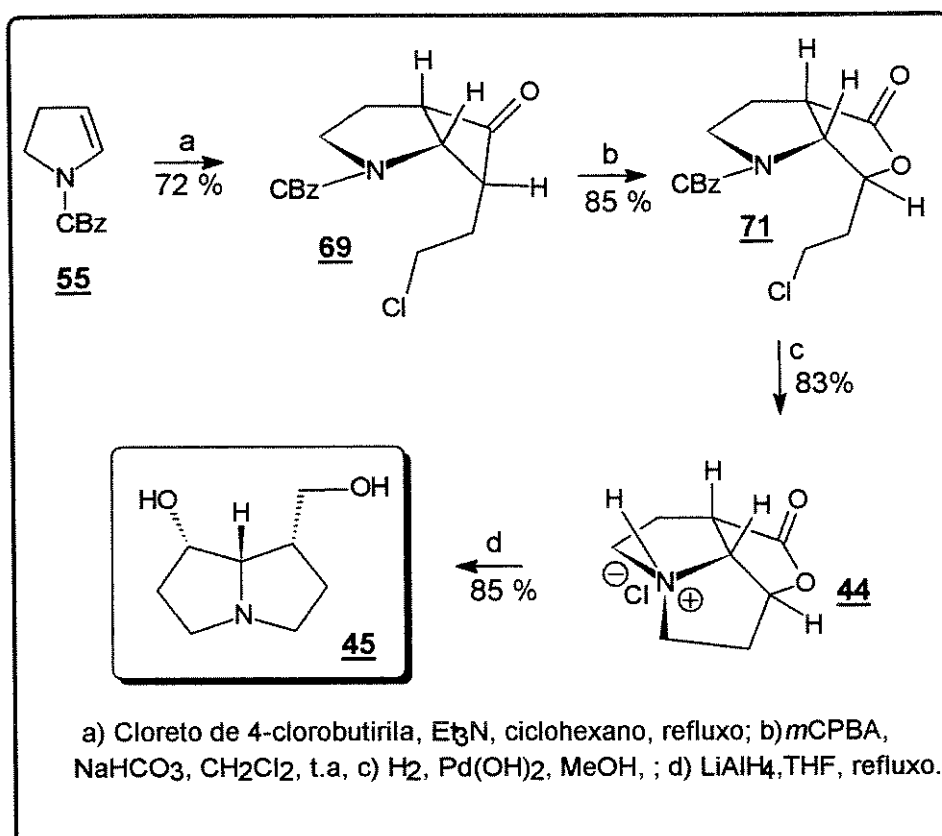
5 - CONCLUSÃO GERAL

A metodologia desenvolvida foi aplicada com sucesso na preparação de indolizidinas e pirrolizidinas. A ($\pm$)-1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **54** foi obtida em 4 etapas a partir do enecarbamato **55** com rendimento global de 44% (esq.94).



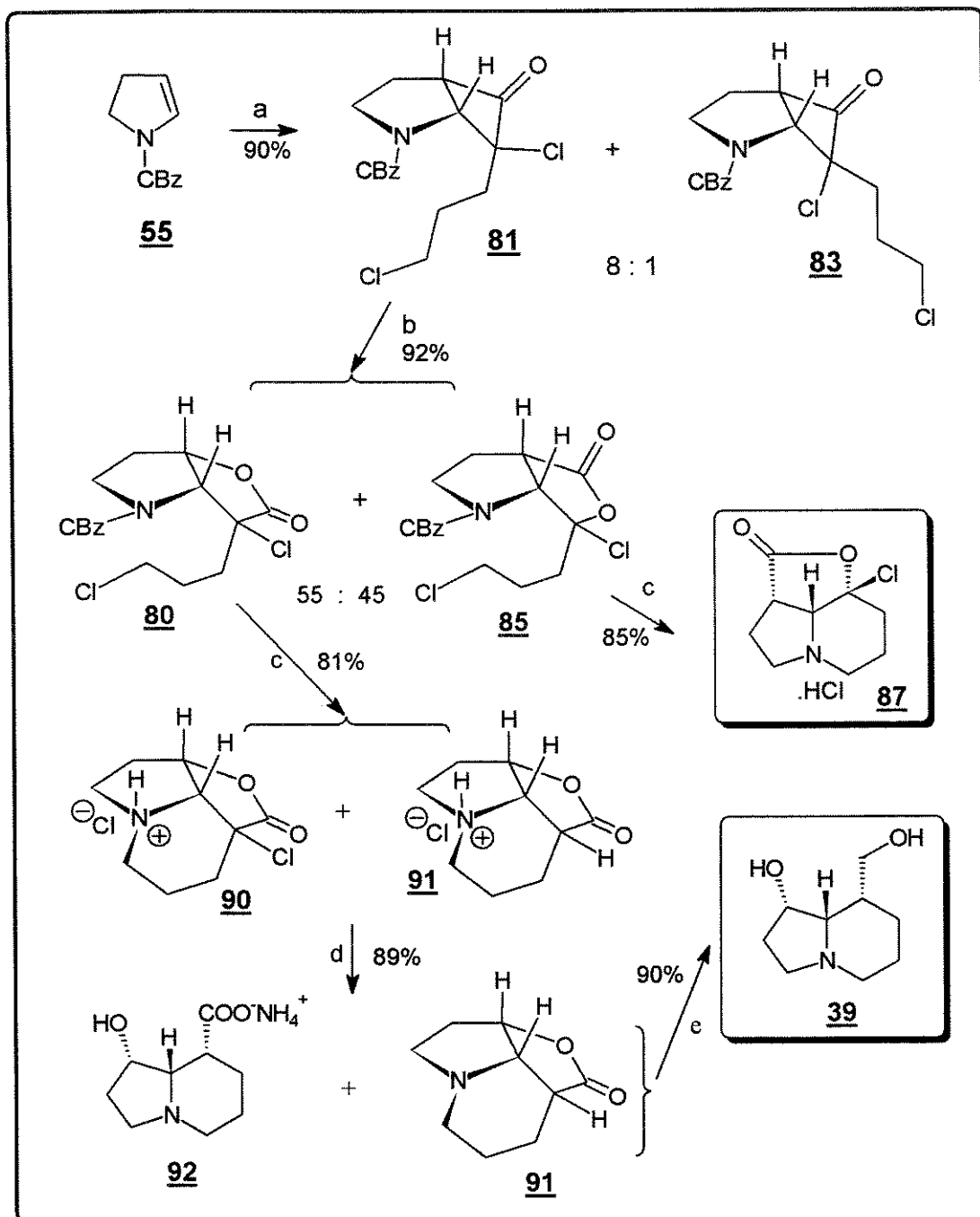
esquema 94

A base necínica ($\pm$)-platinecina **45** também foi obtida em 4 etapas a partir do enecarbamato **55**, com um rendimento global de 43 %. (esq.95).



esquema 95

A 1-hidroxi-8-*epi*-tashiromina **39** foi obtida em 5 etapas a partir do enecarbamato **55**, com rendimento global de 26% . Obteve-se também a lactona tricíclica **87** a partir da lactona bicíclica regioisomérica (esq.96).



esquema 96

Estudos cinéticos da reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos e alquilcetenos determinaram que, provavelmente, o endo-alkiladuto é o único produto de reação (produto cinético).

Os rendimentos da reação de cicloadição [2+2] podem ser considerados excelentes, quando comparados com os da literatura, para alquilcetenos e olefinas.

As reações de Baeyer-Villiger apresentaram surpreendente regioselectividade, contrária às previsões eletrônicas.

A utilização de halo-alkilcetenos se mostrou muito útil para a obtenção de indolizidinas isoméricas, mas para a introdução da ligação dupla (para a síntese da retronecina) não obteve-se sucesso na etapa de desidroalogenação com bases, ou na etapa de introdução de fenilselenenila, via enolato, devido provavelmente à tensão da lactona tricíclica e da não existência de requerimentos estéricos para eliminação E_2 .

As tentativas de cicloadição [2+2] de enamidas e enecarbamatos endocíclicos de 6 membros com cetenos levaram a produtos de β -acilação, em vez de ciclobutanonas. Fatores conformacionais estão provavelmente influenciando no mecanismo operante, fazendo com que a reação se passe por um intermediário dipolar.

A diferença de reatividade entre enecarbamatos endocíclicos de 5 e 6 membros pode ser explicada pela maior densidade eletrônica da ligação dupla da série de 6 membros. Os conformêros mais estáveis do enecarbamato de 6 membros apresentam uma menor conjugação do nitrogênio (par de elétrons) com a carbonila (fora do plano), enquanto que os conformêros mais estáveis do enecarbamato de 5 membros apresentam uma maior conjugação do nitrogênio com a carbonila (no plano) (fig.29). Isto confere um caráter maior de enamina aos enecarbamatos de 6 membros (ligação mais polarizada), enquanto que a ligação dupla de enecarbamatos de 5 membros possui um caráter maior de ligação dupla isolada.

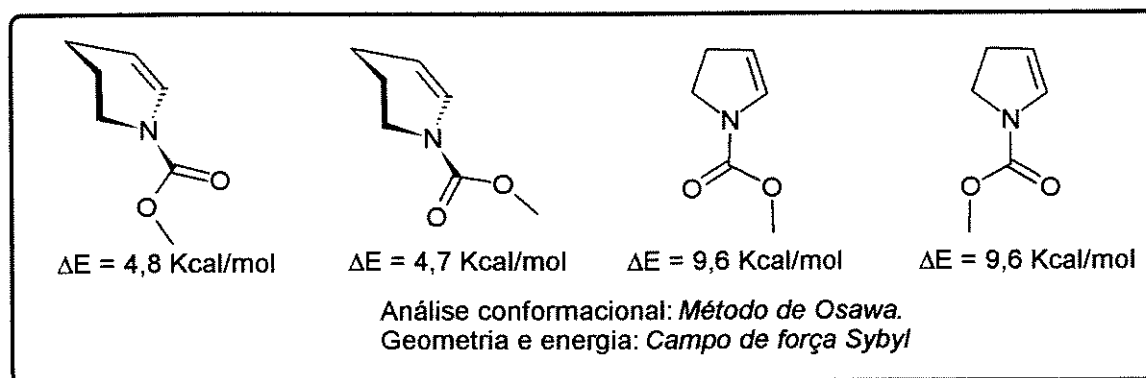


figura 29

Em suma, a obtenção das indolizidinas, da platinecina e de intermediários que contém os núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos, através da reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros com cetenos, demonstra o grande potencial e versatilidade sintética da metodologia desenvolvida, tornando-se assim em um efetivo instrumento para a obtenção destas importantes classes de substâncias.

PARTE III

EXPERIMENTAL E ESPECTROS

CAPÍTULO 6

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

MATERIAIS E MÉTODOS

As reações de cicloadição [2+2] e outras sensíveis a umidade foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, em aparato previamente seco em estufa por 4 h (140°C).

Hexano, cicloexano, diclorometano e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano (THF) foi tratado com sódio/benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Pirrolidina e cloreto de 4-clorobutirila foram destilados antes do uso. Os demais reagentes e solventes foram obtidos de fornecedores especializados e utilizados sem prévia purificação.

A análise por cromatografia em camada fina (CCF) foi efetuada em cromatofolhas de alumínio (gel de sílica 60), com espessura de 0,2 mm, contendo indicador para 254 nm. A visualização das manchas foi efetuada com lâmpada de U.V., ácido fosfomolibdico 7% em etanol, seguido de aquecimento ou por absorção de iodo.

As colunas cromatográficas foram empacotadas com gel de sílica 60 (230-400 mesh) e eluidas sob pressão.

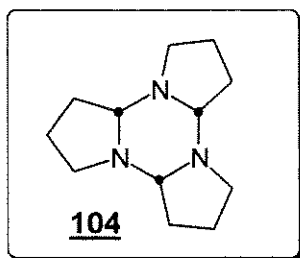
Os espectros de infra-vermelho (I.V.) foram obtidos em aparelhos Perkin-Elmer 1600 (série FTIR) e Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou filme em celas de NaCl.

Os espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN foram obtidos em aparelhos Varian Gemini 300 e Bruker AC 300/P. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, tendo como padrão interno o tetrametilsilano para ^1H RMN e clorofórmio deuterado ou tetracloreto de carbono para ^{13}C RMN. Os sinais dos espectros de ^1H RMN são designados da seguinte forma: deslocamento químico (ppm), multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, m = multipletto, sl = sinal largo.), constante de acoplamento (Hz) e número de prótons.

Cromatografias líquidas de alta eficiência (HPLC) foram realizadas em aparelho HP 1090, série 11/M, com detector UV/V com arranjo de diodos, utilizando colunas C18. Cromatografias gasosas (CG) foram efetuadas em aparelho HP 5890 A, utilizando colunas HP5.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho MSD HP 5970B, interfaciado diretamente com um cromatógrafo gasoso, 70eV por impacto de elétrons e designados por m/z.

6.1 - TRÍMERO DA 1-PIRROLINA 104



Uma solução aquosa a 25% de persulfato de sódio (20,7 g; 88 mmoles; 90 ml água) foi adicionada lentamente a 0°C sobre uma solução de pirrolidina (7,3 ml; 88 mmoles), hidróxido de sódio (6,9 g; 176 mmoles) e nitrato de prata (0,07 g; 0,4 mmoles) em 90 ml de água. Ao término da adição, a solução foi deixada em agitação por mais 1 hora a 0°C e posteriormente por mais 3 horas a temperatura ambiente.

A solução escura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 40 ml). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio anidro e após remoção do solvente, obteve-se 3,34 g de um líquido amarelado viscoso, correspondendo a um rendimento de 55% do trímero **104**.

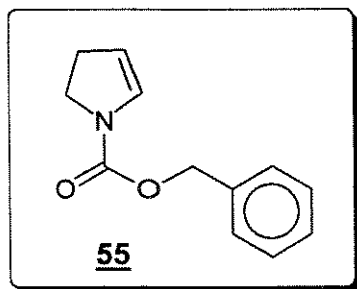
O trímero é utilizado sem qualquer purificação adicional na preparação das 2-pirrolinas o mais rapidamente possível, devido a sua instabilidade.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 104

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz).

(parte do monômero está presente, devido ao equilíbrio).

1,75 (m); 2,28 (m); 2,50 (m); 2,99 (m); 3,82 (m); 7,59 (s).

6.2 - N-(BENZOILCARBONIL)-2-PIRROLINA 55

Destilou-se uma solução do trímero da 1-pirrolina **104** (2,56 g; 12,4 mmoles; 125 ml de THF), recolhendo-se o destilado em um recipiente pré-resfriado a -78°C, contendo trietilamina (3,5 ml; 24,8 mmoles). Após o término da destilação, adicionou-se lentamente sobre o destilado ainda a -78°C, cloroformato de benzila (3,5 ml; 24,8 mmoles). Deixou-se a suspensão resultante em agitação durante a noite, aquecendo gradualmente a temperatura ambiente.

A suspensão foi filtrada e após remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado. O cloreto de benzila presente como sub-produto, foi removido por destilação a vácuo (t.a.; 1 mmHg). O óleo residual foi submetido a cromatografia em coluna “flash” (sílica gel, AcOEt / hexano 1:9), fornecendo 1,64 g de um líquido incolor, correspondendo a um rendimento de 65% do enecarbamato **55**.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 55.

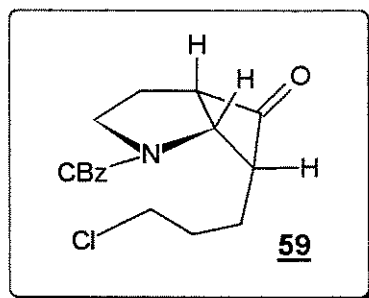
¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.).

2,64 (ql; J = 9,7 Hz; 2 H); 3,77 (q; J = 9,1 Hz; 2 H); 5,02 e 5,07 (m; rotâmeros; 1 H); 5,17 (s; 2 H); 6,54 e 6,63 (m; rotâmeros; 1 H); 7,35 (m; 5 H).

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais.

3.032, 2.956, 1.706, 1.618, 1.422, 1.342, 1.214, 1.128, 756, 698.

6-3 - N-(BENZOILCARBONIL)-7-(3-CLORO-n-PROPIL)-2-AZABICICLO-[3.2.0]-HEPTAN-6-ONA (ENDO-ALQUILA) 59



A uma solução sob refluxo e atmosfera de N_2 do enecarbamato 55 (0,22g; 1,1 mmoles) e trietilamina seca (0,18 ml; 1,3 mmoles) em cicloexano seco (10 ml), adicionou-se lentamente por 40 min, via seringa (com a agulha mergulhada no meio reacional)^a, uma solução de cloreto de 5-clorovalerila (0,15 ml; 1,15 mmoles; 3 ml de cicloexano seco). Ao final da adição, obteve-se uma suspensão ligeiramente amarelada, que foi deixada sob refluxo por 4 h adicionais.

Após filtração e remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi solubilizado em uma solução de AcOEt/hexano (1:1, 20ml) e tratado sucessivamente com solução aquosa de $NaHCO_3$ 10% (10 ml) e água (10 ml). Após secagem da fase orgânica em $MgSO_4$ anidro e remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado que foi submetido a cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, AcOEt/hexano 1:3). Obteve-se 0,26g de um líquido viscoso incolor, identificado como a ciclobutanona 59, correspondendo a um rendimento de 76%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 59

1H RMN ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, t.a).

1,41-1,95 (m, 5H); 2,16 (dd, $J = 13,1$ Hz; $J = 6,6$ Hz; 1H); 3,21 (dt, $J = 11,4$ Hz; $J = 6,6$ Hz, 1H); 3,28-3,48 (m, 3H); 3,84-4,08 (m, 2H); 4,75 e 4,85 (t, $J = 7,2$ Hz; rotâmeros, 1H); 5,15 e 5,17 (s, rotâmeros, 2H); 7,36 e 7,37 (s, rotâmeros, 5H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, t.a), sinais apresentam duplicações: rotâmeros.

21,2 (CH_2); 25,8 (CH_2); 30,3 (CH_2); 44,7 (CH_2); 47,0 (CH_2); 52,6 (CH); 62,5 (CH); 62,9 (CH); 67,4 (CH_2); 128,1-128,8 (CH, 5 sinais); 136,6 (C); 155,0 (C); 213,2 (C).

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais.

2.954, 1.776, 1.702, 1.415, 1.361, 1.187, 1.096, 698.

^aPara evitar que o ceteno se forme na ponta da agulha, devido ao refluxo da trietilamina..

E. M., principais sinais (m/z).

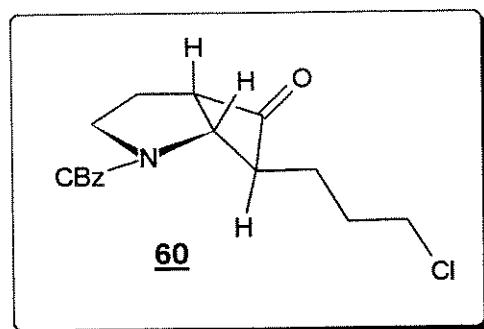
55, 91 (100%), 159, 203, 242, 286, 321 (M+).

ANÁLISE ELEMENTAR (C₁₇H₂₀NCIO₃).

calculado (%): H (6,28); C (63,53); N (4,36).

encontrado (%): H (5,99); C (63,88); N (4,29).

6.4 - N-(BENZOILCARBONIL)-7-(3-CLORO-n-PROPIL)-2-AZABICICLO-[3.2.0]-HEPTAN-6-ONA (EXO-ALQUILA) 60.



A endo-alquilciclobutanona pura 59 (ver 6.3) (0,025 g; 0,08 mmoles) foi solubilizada em 1,5 ml de THF^b. A esta solução adicionou-se o cloridrato de trietilamônio (0,06 g; 0,44 mmoles) e em seguida deixou-se a solução resultante sob refluxo por cerca de 20 h. Transcorrido este tempo, percebeu-se o aparecimento de um mancha mais apolar na C.C.F., cuja proporção era metade do material de partida (determinado por ¹H RMN).

A cromatografia em coluna “flash” (éter etílico / hexano 2,33:1) não foi muito eficiente devido a baixa resolução ($\Delta R_f = 0,05$), mas obteve-se cerca de 5 mg do epímero exo-alquila 60 puro, suficientes para a caracterização.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 60.

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

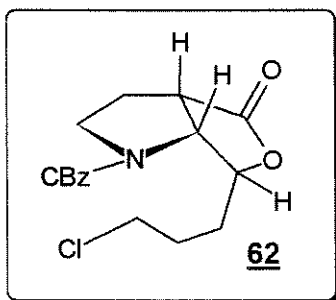
1,70 - 2,06 (m, 5H); 2,21 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); 2,72 (sl, 1H); 3,43 - 3,62 (m, 3H); 3,79 - 3,90 (m, 2H); 4,20 e 4,28 (d, J = 7,1 Hz, rotâmeros, 1H); 5,17 (m, 2H); 7,36 (s, 5H).

^b com outros solventes tipo hexano e CH₂Cl₂, também ocorreu a epimerização, mas maior tempo foi requerido.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais.

2.954, 1.779, 1.703, 1.448, 1.413, 1.359, 1.109, 769, 699.

6.5 - N-(BENZOLOXICARBONIL)-8-(3-CLOROPROPIL)-7-OXA-2-AZABICICLO-[3.3.0]-OCTAN-6-ONA (endo-alquila) 62.



A uma solução da endo-alquilciclobutanona 59 (1,83 g; 5,7 mmoles; 50 ml de diclorometano) com bicarbonato de sódio em suspensão (0,72 g; 8,5 mmoles) adicionou-se lentamente ácido *m*-cloroperbenzóico (2,67 g; 8,5 mmoles) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por cerca de 30 min, tempo suficiente para o consumo de todo material de partida.

A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 20 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 ml). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um óleo incolor que foi submetido a cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, AcOEt / hexano 1 : 2,33), fornecendo 1,63 g de um óleo incolor identificado como a lactona 62, correspondendo a um rendimento de 85%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 62

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

1,60 - 2,10 (m, 5H); 2,29 (dd; $J = 12,6$ Hz e $J = 5,6$ Hz; 1H); 3,07 (m, 1H); 3,36 (t; $J = 7,9$ Hz; 1H); 3,43 - 3,56 (m, 2H); 3,98 e 4,08 (m, rotâmeros, 1H); 4,50 e 4,57 (m, rotâmeros, 1H); 4,68 e 4,76 (m, rotâmeros, 1H); 5,14 (m, 2H); 7,36 (s, 5H).

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, 60°C.) coalescência dos sinais.

1,62 (m, 1H); 1,86 - 2,08 (m, 4H); 2,27 (dd; $J = 12,7$ Hz; $J = 5,9$ Hz; 1H); 3,07 (dt, $J = 11,6$ Hz; $J = 5,9$ Hz; 1H); 3,31 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 3,48 (m, 2H); 3,99 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,73 (m, 1H); 5,14 (s, 2H); 7,34 (s, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a), sinais duplicados: rotâmeros.

27,2 (CH_2); 28,5 (CH_2); 29,4 (CH_2); 44,4 (CH_2); 45,3 (CH); 46,2 (CH_2); 60,3 (CH); 67,6 (CH_2); 83,1 (CH); 127,9 - 128,8 (CH, 5 sinais); 136,2 (C); 155,4 (C=O); 177,1 (C=O).

I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.959, 2.877, 1.773, 1.703, 1.447, 1.413, 1.353, 1.197, 1.113, 970, 699.

E.M. (e/z) principais sinais.

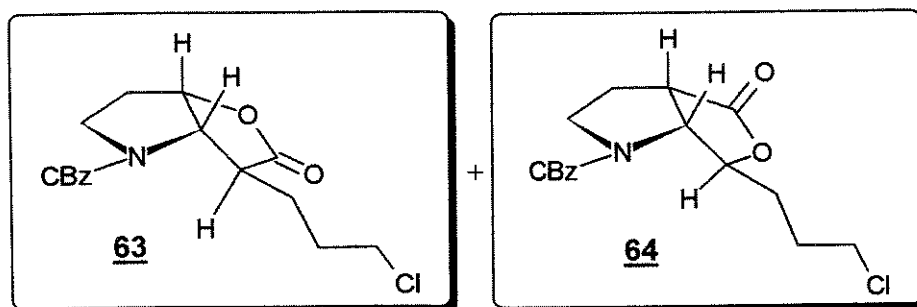
41, 91 (100%), 159, 203, 246, 258, 337 (M^+).

ANÁLISE ELEMENTAR ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NClO}_4$).

calculado (%): H (5,98); C (60,51); N (4,15).

encontrado (%): H (5,82); C (60,27); N (3,99).

6.6 - MISTURA DE LACTONAS REGIOISOMÉRICAS 63 E 64 (EXO-ALQUILA).



A uma solução da exo-alquilciclobutanona 60 (17 mg; 0,05 mmoles; 1 ml de diclorometano), com bicarbonato de sódio em suspensão (7mg; 0,08 mmoles), adicionou-se lentamente à temperatura ambiente, uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (14mg; 0,08 mmoles, 1 ml de diclorometano). Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por cerca de 30 min, quando todo material de partida tinha sido consumido.

Lavou-se a solução diclorometânica com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 5 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 5 ml) e em seguida secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um líquido oleoso incolor, que foi submetido a cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, AcOEt / hexano 1 : 2,33),

fornecendo 14mg de um óleo incolor, identificado como a mistura de lactonas **63** e **64** na proporção de 60 : 40 (^1H RMN), correspondendo a um rendimento de 78%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DA MISTURA **63** E **64**.

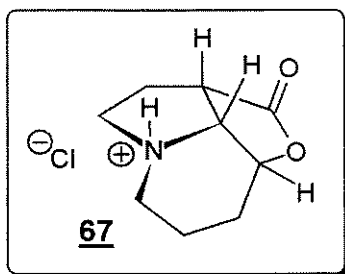
I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.958, 1.770, 1.698, 1.415, 1.357, 1.211, 1.112, 971.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91(100%), 159, 203, 246, 289, 337(M^+).

6.7 - 8 β -HIDROXIL-9 α -INDOLIZIDINA-1 β -HIDROXICARBONIL-LACTONA (SAL CLORIDRATO) **67**.



Dissolveu-se a lactona bicíclica **62** (1,24 g; 3,7 mmoles) em 90 ml de metanol e em seguida adicionou-se hidróxido de paládio sob carvão ativado (0,12 g; 0,8 mmoles).

A suspensão foi purgada com hidrogênio por cerca de 10 min e em seguida deixada sob uma pressão positiva de hidrogênio por cerca de 6 h[°].

Após filtração em Celite e evaporação do solvente, obteve-se um sólido agarrado na parede do balão. Após lavagem deste sólido com diclorometano, para a retirada de impurezas solúveis, obteve-se um sólido branco, que em seguida foi solubilizado em água, para a sua retirada do recipiente.

A liofilização da solução aquosa proporcionou 0,63 g de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 84% do cloridrato da lactona **67**.

[°] balão de hidrogênio acoplado no balão reacional.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **67**¹H RMN (D₂O, δ, ppm, 300 MHz, t.a.).

1,62 - 1,85 (m, 3H); 2,09 - 2,24 (m, 2H); 2,36 (dd; J = 14,0 Hz; J = 5,6 Hz; 1H); 3,05 - 3,38 (m, 3H); 3,46 (dd; J = 11,7 Hz; J = 6,6 Hz; 1H); 3,69 (t; J = 7,5 Hz; 1H); 4,47 (dd; J = 6,4 Hz; J = 4,2 Hz; 1H); 4,90 (m, 1H).

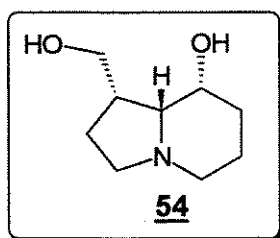
¹³CRMN (D₂O, δ, ppm, 75 MHz, t.a.).

11,0 (CH₂); 22,6 (CH₂); 27,1 (CH₂); 46,4 (CH₂); 46,7 (CH); 51,2 (CH₂); 59,5 (CH); 74,7 (CH); 178,8 (C=O)

I.V. (pastilha de KBr, cm⁻¹) principais sinais.

2.950, 2.411 - 2.567, 1.760, 1.443, 1.368, 1.211, 1.189, 1.171, 984.

O sal cloridrato sublima acima de 240°C.

6-8 - (±)-1-HIDROXIMETIL-8-HIDROXIL-INDOLIZIDINA 54

O cloridrato da lactona **67** foi suspenso em 5 ml de THF seco (0,06 g; 0,3 mmoles). Sobre esta suspensão adicionou-se lentamente à temperatura ambiente, uma solução de LiAlH₄ (1,4 ml de uma solução 1M em éter etílico, dissolvida em 7 ml de THF seco)^d. Terminada a adição, deixou-se a solução sob refluxo por 4 h.

A solução límpida resultante foi tratada sucessivamente com 0,1 ml de água, 0,1 ml de NaOH 15% e 0,30 ml de água^e. A suspensão resultante foi filtrada em celite. Após remoção do solvente, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e secou-se sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado que foi submetido a cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, CHCl₃/ metanol/ NH₄OH 75:21:4. Obteve-se 40mg de um líquido oleoso incolor, identificado como a indolizidina **54**, correspondendo a um rendimento de 80%.

^d adição via cânula.^e para destruir o excesso de hidreto e aglutinar o hidróxido de alumínio e de lítio formados, evitando-se perdas na filtração (método N,N,3N)

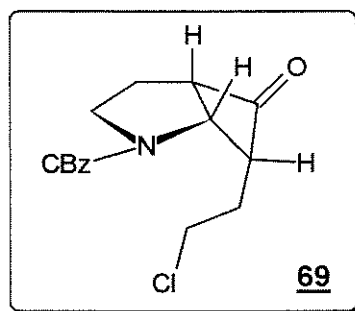
DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **54**¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.).

1,37 - 1,53 (m, 3H); 1,67 (m, 1H); 1,78 - 2,11 (m, 5H); 2,35 (m, 1H); 3,04 - 3,18 (m, 2H); 3,56 (dd; J = 11,7 Hz; J = 4,4 Hz; 1H); 3,67 (m, 1H); 4,18 (sl, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.).19,5 (CH₂); 24,8 (CH₂); 31,8 (CH₂); 41,9 (CH); 54,0 (CH₂); 54,1(CH₂); 63,2 (CH₂); 65,7 (CH); 69,2 (CH).I.V. (filme, cm⁻¹) principais sinais.

3.329, 2.937, 2.794, 1.438, 1.384, 1.330, 1.272, 1.218, 1.154, 1.053, 999, 915.

E.M. (m/z) principais sinais.

41, 68, 82, 96(100%), 114, 127, 140, 153, 171 (M⁺).**6.9** - N-(BENZOILCARBONIL)-7-(CLOROETIL)-2-AZABICICLO-[3.2.0]-HEPTAN-6-ONA (endo-alquila) **69**

A uma solução do enecarbamato **55** (0,66 g; 3,2 mmoles) e trietilamina seca (0,7 ml; 4,9 mmoles) em cicloexano seco (30ml) sob refluxo e atmosfera de N₂, adicionou-se lentamente por 45 min, via seringa (com a agulha mergulhada no meio reacional), uma solução de cloreto de 4-clorobutirila (0,5 ml; 4,3 mmoles, 5 ml de cicloexano seco). Ao término da adição, deixou-se a suspensão resultante em refluxo por 4h.

Após filtração e remoção do solvente, obteve-se um líquido oleoso, que foi solubilizado em 40 ml de uma solução de AcOEt / hexano (1:1) e tratado sucessivamente com solução aquosa de NaHCO₃ 10% (20 ml) e água (20 ml). Após secagem da fase orgânica em MgSO₄ anidro e remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado que foi submetido a cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, AcOEt /

hexano 1 : 3). Obteve-se 0,72 g de um líquido viscoso incolor, que cristalizou em éter etílico resfriado^f, correspondendo a um rendimento de 72% da ciclobutanona **69**.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **69**.

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.).

1,70 - 1,98 (m, 3H); 2,18 (dd; J = 6,7 Hz; J = 13,0 Hz; 1H); 3,20 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,59 - 3,70 (m, 2H); 3,91 - 4,08 (m, 2H); 4,77 e 4,84 (t, J = 7,2 Hz; rotâmeros, 1H); 5,16 (s, 2H); 7,35 e 7,37 (s, rotâmeros, 5H).

COSY (CDCl₃, 300 MHz, t.a.).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.) sinais estão duplicados: rotâmeros.

25,5 (CH₂); 26,8 (CH₂); 42,4 (CH₂); 46,8 (CH₂); 52,4 (CH); 60,4 (CH); 62,5 (CH); 67,3 (CH₂); 128,2 (CH); 136,2 (C); 154,7 (C=O); 212,1 (C=O).

I.V. (pastilha de KBr, cm⁻¹) principais sinais.

2.984, 2.864, 1.784, 1.691, 1.447, 1.410, 1.363, 1.317, 1.208, 1.188, 1.093, 924, 758, 707.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91 (100%), 113, 159, 203, 214, 272, 307 (M⁺).

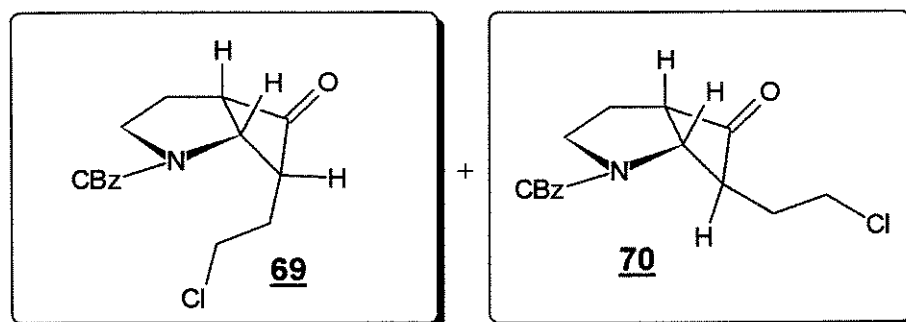
ANÁLISE ELEMENTAR (C₁₆H₁₈NCIO₃).

calculado (%): H (5,91); C (62,52); N (4,56).

encontrado (%): H (5,99); C (62,13); N (4,49).

Ponto de fusão : 57 - 59°C

6.10 - N-(BENZILOXICARBONIL)-7-(2-CLOROETIL)-2-AZABICICLO-[3.2.0]-HEPTAN-6-ONA (mistura de exo e endo-alquil **69** e **70**).



A uma solução hexânica do enecarbamato **55** (0,66 g; 3,3 mmoles, 4 ml de hexano seco) e trietilamina (0,7 ml; 4,9 mmoles), sob refluxo e atmosfera de N₂, adicionou-se lentamente durante 20 min, uma solução de cloreto de 4-clorobutirila (0,5

^f Cristalização lenta a 4° C (geladeira). A filtração é feita ainda a baixa temperatura, para não ocorrer solubilização dos cristais.

ml; 4,3 mmoles, 1,3 ml de hexano). Deixou-se a suspensão amarelada resultante em agitação sob refluxo por mais 2,5 h e a temperatura ambiente durante a noite.

Filtrou-se a suspensão pastosa, lavando-se o precipitado com solução de AcOEt / hexano (1:2). Em seguida lavou-se a fase orgânica com solução de NaHCO_3 10% e secou-se com MgSO_4 anidro.

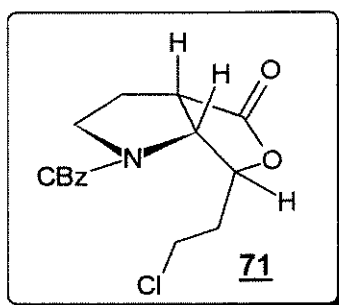
Após remoção do solvente obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido a cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, AcOEt / hexano 1:3), fornecendo 0,55 g da mistura de ciclobutanonas epiméricas **69** e **70** na proporção de 2:1, correspondendo a um rendimento de 55%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DA MISTURA **69** e **70**.

I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.960, 2.866, 1.774, 1.703, 1.446, 1.415, 1.360, 1.212, 1.100, 736, 699.

6.11 - N-(BENZOILCARBONIL)-8-(2-CLOROETIL)-7-OXA-2-AZA-BICICLO-[3.2.0]-OCTAN-6-ONA (endo-alquila) **71**



A uma solução da endo-alkilciclobutanona **69** (0,46 g; 1,5 mmoles; 10 ml de diclorometano), com bicarbonato de sódio em suspensão (0,19 g; 2,2 mmoles), adicionou-se lentamente uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,38 g; 2,2 mmoles, 5 ml de diclorometano) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 30 min, verificando-se todo o consumo do material de partida.

A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 ml) e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um óleo incolor que foi submetido a cromatografia em coluna “flash”(gel de sílica, AcOEt / hexano 1 : 2,33), obtendo-se 0,41 g de um líquido oleoso incolor, identificado como a lactona **71**, correspondendo a um rendimento de 85%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **71**

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.).

1,90 - 2,10 (m, 3H); 2,29 (dd, J = 5,3 Hz e J = 12,5 Hz; 1H); 3,06 (m, 1H); 3,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 3,59 - 3,74 (m, 2H); 3,94 - 4,04 (m, 1H); 4,69 - 4,84 (m, 2H); 5,14 (s, 2H); 7,36 (m, 5H).

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, 60°C) coalescência dos sinais.

O sinal a 3,06 ppm melhorou a resolução (dt, J = 5,9 Hz e J = 11,6 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

28,4 (CH₂); 32,7 (CH₂); 41,3 (CH₂); 45,4 (CH); 46,1 (CH₂); 60,4 (CH); 67,6 (CH₂); 80,1 (CH); 136,1 (C); 155,4 (C=O); 176,7 (C=O).

I.V. (filme, cm⁻¹) principais sinais.

2.961, 2.878, 1.776, 1.698, 1.447, 1.412, 1.359, 1.189, 1.100, 991, 735, 699.

E.M. (m/z) principais sinais.

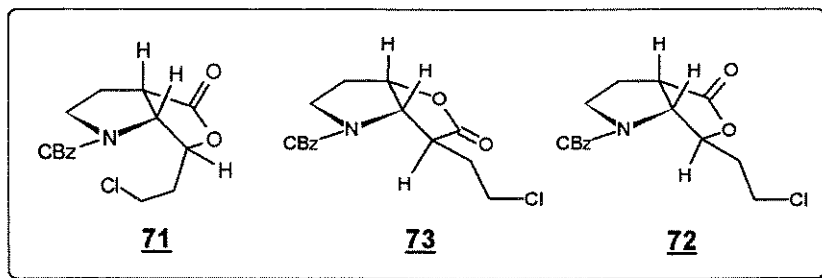
41, 91 (100%), 159, 203, 232, 288, 323 (M⁺).

ANÁLISE ELEMENTAR (C₁₆H₁₈NCIO₄).

calculado (%): H (5,61); C (59,43); N (4,33).

encontrado (%): H (5,51); C (58,82); N (4,20).

6.12 - LACTONAS REGIOISOMÉRICAS E EPIMÉRICAS PROVENIENTES DA OXIDAÇÃO DE BAEYER-VILLIGER DA MISTURA (2:1) DE CICLOBUTANONAS **69 E **70**.**



Procedimento idêntico a reação anterior (6.11): Mistura (2:1) de endo e exo-alkilciclobutanona **69** e **70** (0,43 g; 1,4 mmoles; 13 ml de diclorometano), bicarbonato de sódio (0,18 g; 2,2 mmoles), ácido *m*-cloroperbenzóico (0,37 g; 2,2

mmoles, 5 ml de diclorometano). Obteve-se 0,39 g da mistura de lactonas correspondendo a um rendimento de 88%.

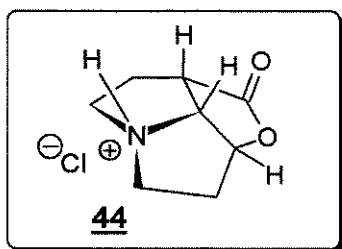
Separou-se por cromatografia em coluna (gel de sílica, AcOEt / hexano 1:2,3) duas porções (~2:1 (HPLC), $\Delta R_f = 0,1$). A mais apolar e majoritária correspondia a endo-alquil-lactona 71, enquanto que a mais polar, correspondia a mistura de lactonas regioisoméricas 73 e 72.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DA MISTURA DE LACTONAS.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais.

2.961, 2.877, 1.774, 1.702, 1.444, 1.415, 1.361, 1.192, 1.115, 993, 736, 699.

6.13 - ($\pm$)-7 β -HIDROXIL-8 α -PIRROLIZIDINA-1 β -HIDROXICARBONIL-LACTONA (SAL CLORIDRATO) 44.



Dissolveu-se a lactona bicíclica 71 (0,39 g; 1,2 mmoles) em 30 ml de metanol e em seguida adicionou-se hidróxido de paládio sob carvão ativado (0,04 g; 0,3 mmoles). A suspensão foi purgada com hidrogênio por cerca de 10 min e em seguida deixada sob uma pressão positiva de hidrogênio por cerca de 6 h^g.

Após filtração em Celite e evaporação do solvente, obteve-se um sólido levemente amarelado preso nas paredes do balão. Após lavagem deste sólido com diclorometano, obteve-se um sólido branco, que foi solubilizado em água, para sua retirada do recipiente.

A liofilização da solução aquosa proporcionou 0,19 g de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 83% do cloridrato da lactona 44.

^g balão de hidrogênio acoplado no balão reacional.

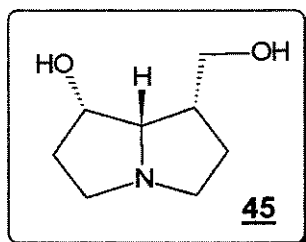
DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **44**.¹H RMN (D₂O, δ, ppm, 300 MHz, t.a).

2,30 - 2,56 (m, 4H); 3,17 - 3,32 (m, 2H); 3,54 - 3,68 (m, 3H); 4,95 (dd, J = 6,2 Hz; J = 8,8 Hz; 1H); 5,23 (m, 1H).

¹³C RMN (D₂O, δ, ppm, 75 MHz, t.a).28,5 (CH₂); 31,5 (CH₂); 43,4 (CH); 50,9 (CH₂); 53,2 (CH₂); 72,2 (CH); 81,6 (CH); 178,7 (C=O).¹³C RMN SFORD (D₂O, δ, ppm, 75 MHz, t.a).I.V. (pastilha de KBr, cm⁻¹) principais sinais.

2.862, 2.533, 2.429, 1.760, 1.417, 1.363, 1.197, 1.156, 1.044, 945, 884, 526, 480.

O sal cloridrato sublima acima de 270°C.

6.14 - (±)-PLATINECINA **45**

O cloridrato da lactona tricíclica **44** foi suspenso em 5 ml de THF seco (0,06 g; 0,3 mmoles). Sobre esta suspensão adicionou-se lentamente, à temperatura ambiente, uma solução de LiAlH₄ (1,3 ml de uma solução 1M em éter etílico, dissolvida em 6 ml de THF seco)^h. Terminada a adição, deixou-se em refluxo por 4 h.

A solução límpida resultante foi tratada sucessivamente com 0,1 ml de água, 0,1 ml de NaOH 15 % e 0,3 ml de águaⁱ. Filtrou-se em seguida a suspensão resultante em Celite e após remoção do solvente, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e secou-se sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido a cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, CHCl₃ / metanol / NH₄OH 5 : 5 : 1). O líquido oleoso incolor obtido foi dissolvido em acetona e deixado em repouso. Obteve-se 0,04 g de cristais, identificados como a (±)-Platinecina **45**, correspondendo a um rendimento de 85 %.

^h adição via cânula.ⁱ para destruir o excesso de hidreto e aglutinar o hidróxido de alumínio e de lítio formados, evitando-se perdas na filtração. Método N,N,3N.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 45

^1H RMN (D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a).

1,56 - 1,65 (m, 2H); 1,67 - 1,72 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,53 - 2,62 (m, 2H); 2,84 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,08 (dd, $J = 3,4$ Hz; $J = 8,0$ Hz; 1H); 3,74 (m, 1H); 3,74 (dd, $J = 2,3$ Hz; $J = 5,9$ Hz; 1H); 4,10 (q, $J = 2,1$ Hz; 1H).

^{13}C RMN (D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a).

27,3 (CH_2); 35,3 (CH_2); 42,7 (CH); 52,5 (CH_2); 54,0 (CH_2); 60,3 (CH_2); 69,8 (CH); 71,8 (CH).

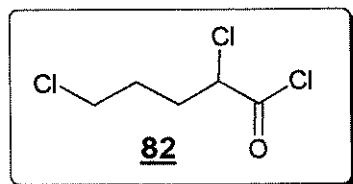
E.M. (m/z) principais sinais.

41, 55, 82 (100%), 99, 113, 126, 138, 157 (M^+).

ANÁLISE ELEMENTAR ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$).

calculado (%): H (9,62); C (61,10); N (8,91).

encontrado (%): H (9,17); C (61,28); N (9,00).

6.15 - CLORETO DE 2,5-DICLOROVALERILA 82

A uma solução de cloreto de 5-clorovalerila (0,8 ml; 6,2 mmoles; 3 ml de cloreto de tionila) adicionou-se sucessivamente, N-clorossuccinimida (1,72 g; 12,8 mmoles) e uma gota de ácido clorídrico concentrado. A solução resultante foi levada a refluxo por 1,25 h^a, ocorrendo liberação de gás durante este período.

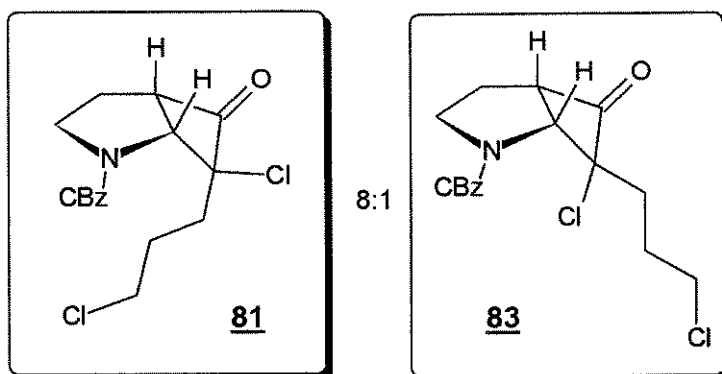
Trancorrido este tempo, diluiu-se a solução escura resultante com hexano seco, fazendo com que a succinimida precipitasse no meio. O precipitado foi filtrado em funil de vidro sinterizado^b.

Após remoção do solvente (hexano e cloreto de tionila), obteve-se um líquido negro, que após destilação a vácuo (35°C, 0,5 mmHg), forneceu 0,94 g de um líquido incolor, identificado como o cloreto de 2,5-diclorovalerila 82, correspondendo a um rendimento de 80 %.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 82.

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a).

1,94 - 2,05 (m, 2H); 2,18 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 3,60 (t, J = 6,2 Hz; 2H); 4,62 (dd, J = 4,9 Hz; J = 8,1 Hz; 1H).

6.16 - N-(BENZOILCARBONIL)-7-CLORO-7-(3-CLORO-n-PROPIL)-2-AZABICICLO [3.2.0]-HEPTAN-6-ONA (MISTURA DE EPÍMEROS 8 : 1).

^a A temperatura do banho deve ficar em 85°C.

^b Filtração isolada da atmosfera.

A uma solução do enecarbamato **55** (0,87 g; 4,3 mmoles, 30 ml de cicloexano seco) e trietilamina seca (0,9 ml; 6,4 mmoles), sob atmosfera de N₂ e à temperatura ambiente, adicionou-se lentamente uma solução de cloreto de 2,5-diclorovalerila (0,95 g; 5 mmoles, 10 ml de cicloexano seco) durante 1,5 h, via seringa, com a agulha mergulhada no meio reacional. Em seguida, deixou-se em agitação por mais 2 h.

A suspensão levemente castanha resultante foi filtrada, lavando-se o precipitado com solução de AcOEt / hexano 1 : 2 (30 ml). Tratou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 20 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 ml) e em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido a cromatografia em coluna "flash" (AcOEt / hexano 1 : 3 em gel de sílica). Obteve-se 1,35g do isômero endo-alquila **81** e 0,19 g do isômero exo-alquila **83** como óleos incolores ($\Delta R_f = 0,2$), correspondendo a um rendimento de 90 %

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **81** (ENDO-ALQUILA).

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a).

1,67 - 2,10 (m, 5H); 2,22 (dd, J = 6,9 Hz; J = 13,4 Hz; 1H); 3,25 - 3,60 (m, 3H); 4,01 (m, 1H); 4,31 (t, J = 8,2 Hz; 1H); 4,66 e 4,74 (d, J = 7,5 Hz; rotâmeros, 1H); 5,12 - 5,29 (m, 2H); 7,37 (s, rotâmeros, 5H).

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, 60°C), coalescência dos sinais.

3,30 (dt, J = 7,0 Hz; J = 11,0 Hz; 1H); 4,00 (t, J = 10 Hz; 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

25,2 (CH₂); 26,9 (CH₂); 27,3 (CH₂); 44,6 (CH₂); 47,3 (CH₂); 61,5 (CH); 62,2 (CH); 67,5 (CH₂); 80,9 (C); 128,3 (5 CH); 135,9 (C); 154,5 (C=O); 204,2 (C=O).

I.V. (filme, cm⁻¹) principais sinais.

2.960, 1.791, 1.704, 1.445, 1.409, 1.360, 1.187, 1.105, 756, 698,.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91 (100%), 159, 186, 248, 276, 355 (M+).

ANÁLISE ELEMENTAR (C₁₇H₁₉NCl₂O₃).

calculado (%): H (5,39); C (57,45); N (3,94).

encontrado (%): H (5,13); C (57,16); N (3,92).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **83** (EXO-ALQUILA).

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

1,73 - 2,28 (m, 6H); 3,32 - 3,48 (m, 2H); 3,65 (m, 1H); 3,91 - 4,02 (m, 2H); 4,48 e 4,63 (d, $J = 7,3$ Hz; rotâmeros; 1H); 5,15 (m, 1H); 7,36 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

26,7 (CH_2); 27,3 (CH_2); 32,2 (CH_2); 44,3 (CH_2); 46,5 (CH_2); 59,0 (CH); 59,9 (CH); 67,5 (CH_2); 81,4 (C); 128,3 (5 CH); 136,1 (C); 154,5 ($\text{C}=\text{O}$); 206,4 ($\text{C}=\text{O}$).

I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.959, 1.793, 1.707, 1.415, 1.361, 1.178, 1.112, 755, 698.

E.M. (m/z) principais sinais.

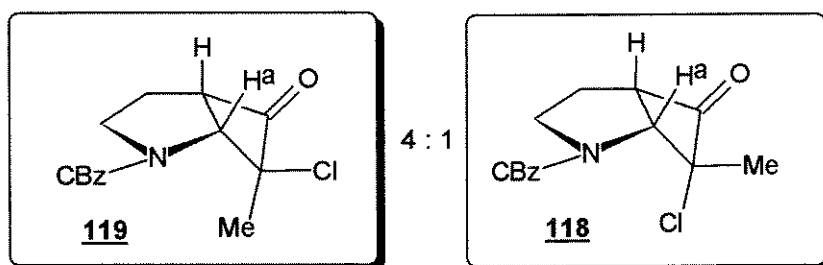
65, 91(100%), 159, 186, 248, 276, 355 (M^+).

ANÁLISE ELEMENTAR ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NCl}_2\text{O}_3$).

calculado (%): H (5,39); C (57,45); N (3,94).

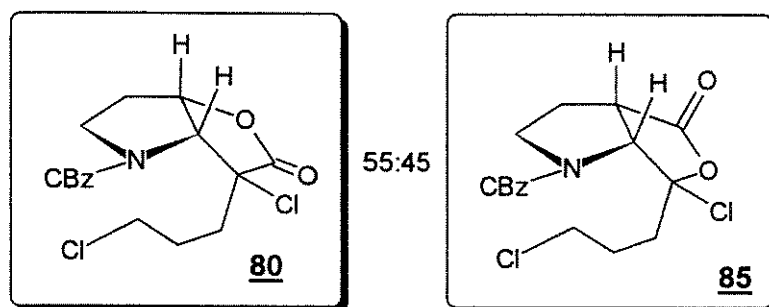
encontrado (%): H (5,14); C (57,50); N (3,84).

6.17 - N-(BENZOLOXICARBONIL)-7-CLORO-7-METIL-2-AZABICICLO [3.2.0]-HEPTAN-6-ONA (MISTURA DE EPÍMEROS 4 : 1).



Procedimento idêntico a reação anterior: enecarbamato **55** (0,36 g; 1,7 mmoles), cloreto de 2-cloropropionila (0,2 ml; 1,9 mmoles), trietilamina seca (0,35 ml; 2,5 mmoles), cicloexano seco (15 ml).

Cromatografia em coluna “flash”(gel de sílica, AcOEt / hexano 1 : 1,5) $\Delta R_f = 0,22$. Proporção dos epímeros endo / exo metila 4 : 1. Rendimento global de 98%.

6.18 - LACTONAS REGIOISOMÉRICAS (ENDO-ALQUILA, EXO-CLORO).

A uma solução da endo-alkilciclobutanona α -clorada **81** (0,21 g; 0,6 mmoles; 4 ml de diclorometano) com bicarbonato de sódio em suspensão (0,08g; 0,9 mmoles) adicionou-se lentamente ácido *m*-cloroperbenzóico (0,16 g; 0,9 mmoles) à temperatura ambiente. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por cerca de 30 min, tempo suficiente para o consumo de todo material de partida.

A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 10 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 10 ml). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção do solvente, obteve-se um óleo incolor que se constituia numa mistura das lactonas **80** e **85**, na proporção de 55 : 45 (determinado por HPLC). A mistura foi submetida a cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, éter etílico / hexano 6 : 4, $\Delta R_f = 0,07$), fornecendo as lactonas separadas (0,21 g total), como óleos incolores, correspondendo a um rendimento de 92%. A lactona regioisomérica **85**, mais apolar, cristalizou de hexano/éter etílico, na forma de agulhas muito finas.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **85**

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, 60°C).

1,99 - 2,18 (m, 5H); 2,29 (dd; $J = 5,6$ Hz; $J = 12,8$ Hz; 1H); 3,05 (dt; $J = 5,6$ Hz; $J = 12,0$ Hz; 1H); 3,49 (m, 2H); 3,61 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 4,04 (tl; 1H); 4,98 (d; 6,7 Hz; 1H); 5,17 (s, 2H); 7,35 (s, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

27,1 (CH_2); 28,0 (CH_2); 34,8 (CH_2); 44,3 (CH_2); 44,8 (CH); 46,4 (CH_2); 67,9 (CH_2); 69,5 (CH); 107,4 (C); 128,3 (5 CH); 135,8 (C); 154,9 (C=O); 175,2 (C=O).

I.V. (pastilha KBr, cm^{-1}) principais sinais.

2.967, 2.873, 1.798, 1.697, 1.410, 1.346, 1.319, 1.253, 1.186, 1.107, 972, 916, 758, 701, 589, 554.

E.M. (m/z) principais sinais.

41, 91 (100%), 159, 203, 229, 292, 336, 371 (M+).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 80 **^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).**

1,86 - 2,30 (m, 6H); 3,25 (m, 1H); 3,46 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 4,79 (d; $J = 4,0$ Hz; 1H); 5,17 (m, 2H); 5,32 (t; $J = 4,0$ Hz; 1H); 7,37 (s, 5H).

 ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

27,3 (CH_2); 30,3 (CH_2); 31,0 (CH_2); 45,0 (CH_2); 45,8 (CH_2); 68,2 (CH_2); 68,9 (CH); 81,7 (CH); 128,6 (5 CH); 136,1 (C); 156,2 (C=O); 172,4 (C=O)

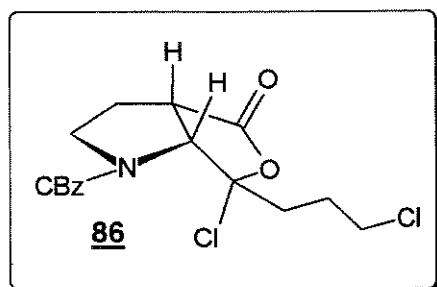
I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.958, 1.785, 1.707, 1.403, 1.350, 1.214, 1.191, 1.098, 993, 736, 699.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91 (100%), 174, 203, 264, 292, 336, 371 (M+).

6.19 - N-(BENZOLOXICARBONIL)-8-CLORO,8-(3-CLOROPROPIL)-7-OXA-2-AZABICICLO-[3.3.0]-OCTAN-6-ONA (EXO-ALQUILA) 86



Procedimento idêntico a reação anterior (6.18).

Exo-alquilciclobutanona α -clorada 83 (0,07 g; 0,2 mmoles; 2 ml de diclorometano), bicarbonato de sódio (0,03 g; 0,3 mmoles), ácido *m*-cloroperbenzóico (0,05 g; 0,3 mmoles; 1 ml de diclorometano).

Cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, AcOEt / hexano 1 : 1). Obteve-se 0,07 g de um óleo incolor, identificado como a lactona 86, correspondendo a um rendimento de 90%.

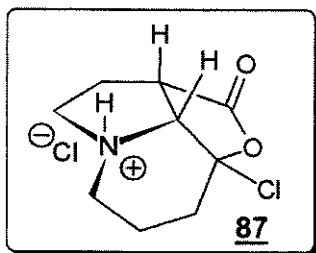
DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 86.¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.).

1,95 - 2,65 (m, 6H); 3,32 - 3,50 (m, 2H); 3,57 - 3,90 (m, 3H); 4,63 e 4,75 (d; J = 9,1 Hz; 1H); 5,06 - 5,23 (m, 2H); 7,37 (s, 5H, 2 sinais, rotâmeros).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.26,7 (CH₂); 27,2 (CH₂); 41,1 (CH₂); 43,5 (CH); 43,9 (CH₂); 47,5 (CH₂); 66,6 (CH); 67,8 (CH₂); 109,2 (C); 128,5 (5 CH); 135,8 (C); 154,3 (C=O); 172,9 (C=O).I.V. (filme, cm⁻¹) principais sinais.

2.961, 1.799, 1.706, 1.417, 1.349, 1.266, 1.186, 1.125, 964, 920, 737, 699.

E.M. (m/z) principais sinais.

41, 91 (100%), 159, 203, 244, 292, 299, 371 (M⁺).**6.20** - (±)-8β-HIDROXIL, 8α-CLORO-9α-INDOLIZIDINA-1β-HIDROXI-CARBONIL LACTONA (SAL CLORIDRATO) 87.

Dissolveu-se a lactona bicíclica 85 (0,08 g; 0,2 mmoles) em 6 ml de metanol e sobre esta solução adicionou-se hidróxido de paládio sob carvão ativado (7 mg; 0,05 mmoles). A suspensão foi purgada com hidrogênio por cerca de 10 min e em seguida deixada sob uma pressão positiva de hidrogênio por 6 h^c.

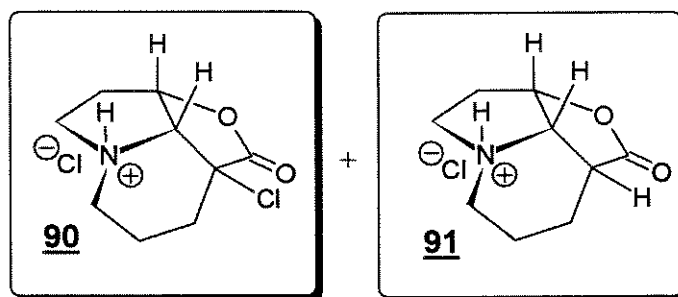
Após filtração em Celite e evaporação do solvente, obteve-se um sólido aderido na parede do balão, que foi lavado com diclorometano, para a retirada de impurezas solúveis. Em seguida solubilizou-se o sólido em água, para a retirada do mesmo do balão.

A liofilização da solução aquosa proporcionou 0,04 g de um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 84% do cloridrato da lactona 87.

^c Balão de hidrogênio acoplado no balão reacional.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 87 ^1H RMN (D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).1,70 - 1,90 (m, 4H); 2,16 (m, 1H); 2,38 - 2,50 (m, 2H); 3,40 - 3,57 (m, 3H); 3,83 (m, 1H); 4,27 (d, $J = 7,3$ Hz; 1H). ^{13}C RMN (D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.)24,8 (CH_2); 24,9 (CH_2); 25,9 (CH_2); 43,8 (CH_2); 43,9 (CH); 47,0 (CH_2); 65,2 (CH); 108,1 (C); 177,7 (C = O).I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}) principais sinais.

2.948, 2.747, 1.776, 1.451, 1.389, 1.301, 1.180, 1.142, 1.104, 1.069, 970, 927, 651.

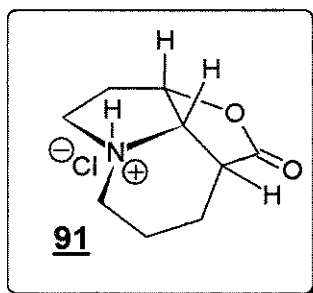
6.21 - ($\pm$)-1 α -CLORO-8 β -HIDROXIL-9 α -INDOLIZIDINA-1 β -HIDROXI-CARBONIL-LACTONA (SAL CLORIDRATO) (90 + 91).

Experimental idêntico a reação anterior (6.20): Lactona bicíclica 80 (0,32 g; 0,9 mmoles), 25 ml de metanol, hidróxido de paládio sob carvão ativado (0,03 g; 0,2 mmoles). Após liofilização obteve-se 0,17 g de um sólido branco amorfo, identificado como a mistura de lactonas tricíclicas 90 e 91, correspondendo a um rendimento de 81%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DA MISTURA 90 e 91. ^{13}C RMN (D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.)21,6 (CH_2); 26,3 (CH_2); 29,0 (CH_2); 29,2 (CH_2); 31,8 (CH_2); 33,5 (CH_2); 36,4 (CH_2); 39,7 (CH); 41,8 (CH); 44,2 (CH_2); 44,7 (CH_2); 45,2 (CH_2); 62,8 (CH); 77,9 (CH); 81,4 (CH); 176,9 (C=O); 182,0 (C=O).I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}) principais sinais.

2.955, 2.741, 1.775, 1.751, 1.525, 1.458, 1.399, 1.360, 1.285, 1.200, 1.182, 1.017, 963, 899, 713.

6.22 - REDUÇÃO DA LIGAÇÃO C-Cl DA LACTONA TRICÍCLICA α -CLORADA 90.



A um balão contendo zinco em pó (0,06 g; 0,9 mmoles) e 1 ml de ácido acético glacial, adicionou-se lentamente uma solução da mistura de lactonas tricíclicas 90 e 91 (0,03 g; 0,1 mmoles em 1 ml de ácido acético glacial). Deixou-se a suspensão em agitação por 2 h à temperatura ambiente.

A suspensão foi filtrada em Celite e em seguida tratada com solução aquosa de hidróxido de amônio 20% até pH = 7^d. Extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio e após secagem sob sulfato de sódio anidro e remoção do solvente, obteve-se 15 mg de um óleo levemente amarelado, correspondendo a um rendimento de 89% da lactona tricíclica 91.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DA LACTONA 91.

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

1,50 - 2,10 (m, 3H); 2,18 (dd, J = 4,7 Hz; J = 13,3 Hz; 1H); 2,27 (m, 1H); 2,52 (m, 1H); 2,75 - 3,05 (m, 4H); 3,59 (m, 1H); 3,87 (dd, J = 4,7 Hz; J = 6,7 Hz; 1H); 4,99 (t, J = 4,4 Hz; 1H).

I.V. (filme, cm⁻¹) principais sinais.

2.925, 2.854, 1.766, 1.440, 1.344, 1.145, 1.091, 995, 867.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DO CARBOXILATO 92.

¹H RMN (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

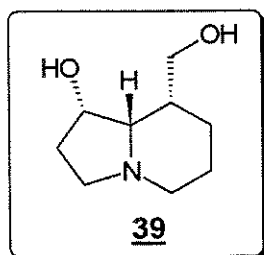
1,40 - 2,00 (m, 7H); 2,88 - 3,04 (m, 2H); 3,48 - 3,63 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 4,27 (sl, 1H); 5,87 (sl, 1H).

^d Se o pH for superior a 7 (9-10), isola-se também do meio reacional o produto de hidrólise da lactona: o respectivo carboxilato.

I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

3.309, 2.923, 1.650, 1.479, 1.427, 1.311, 1.270, 1.106, 754.

6.23 - ($\pm$)-1-HIDROXI-8-EPI-TASHIROMINA 39.



A mistura de lactona tricíclica 91 e carboxilato 92 (0,04 g; ~0,2 mmoles) foi dissolvida em 4 ml de THF seco. Sobre esta solução adicionou-se à temperatura ambiente, uma solução de LiAlH_4 (1,6 ml de uma solução 1M em éter etílico, dissolvida em 7 ml de THF seco)^o. Terminada a adição, deixou-se a solução sob refluxo por 4 h.

A solução límpida resultante foi tratada sucessivamente com 0,1 ml de água, 0,1 ml de NaOH 15% e 0,3 ml de água. Em seguida filtrou-se a suspensão resultante em Celite.

Após remoção do solvente, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e secou-se sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do clorofórmio, submeteu-se o produto a cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, CHCl_3 / metanol / NH_4OH 75 : 21 : 4). Obteve-se 0,03 g de um óleo incolor, identificado como a indolizidina 39, correspondendo a um rendimento de 90%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 39.

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

1,29 - 1,41 (m, 2H); 1,67 - 1,79 (m, 2H); 2,06 - 2,29 (m, 4H); 2,57 (dd; $J = 3,6$ Hz; $J = 6,6$ Hz, 1H); 2,93 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,62 - 3,71 (m, 2H); 3,80 (dd, $J = 6,0$ Hz; $J = 12,0$ Hz); 4,23 (m, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.).

21,2 (CH_2); 33,9 (CH_2); 34,0 (CH_2); 37,3 (CH); 50,1 (CH_2); 51,1 (CH_2); 64,4 (CH_2); 72,1 (CH); 73,3 (CH).

^o adição via cânula.

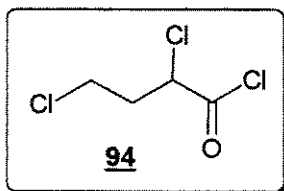
I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

3.330, 2.940, 2.794, 1.440, 1.385, 1.330, 1.270, 1.050.

E.M. (m/z) principais sinais.

58, 68, 114 (100%), 126, 140, 171 (M^+).

6.24 - CLORETO DE 2,4-DICLOROBUTIRILA 94



Procedimento idêntico a reação 6.15: Cloreto de 4-clorobutirila (0,6 ml; 5,3 mmoles; 3 ml de cloreto de tionila); N-clorossuccinimida (1,41 g; 10,6 mmoles); 1 gota de ácido clorídrico concentrado.

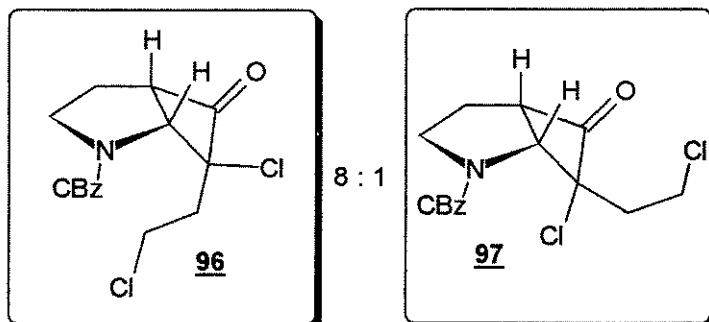
Destilação a 0,6 mmHg (40° C) forneceu 0,69 g de um líquido incolor, identificado como o cloreto de 2,4-diclorobutirila 94, correspondendo a um rendimento de 75%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 94.

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

2,39 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 3,76 (dd, $J = 4,6$ Hz; $J = 7,3$ Hz; 2H); 4,85 (dd, $J = 4,1$ Hz, $J = 9,5$ Hz; 1H)

6.25 - N-(BENZOILCARBONIL)-7-CLORO-7-(2-CLOROETIL)-2-AZA-BICICLO-[3.2.0]-HEPTAN-6-ONA. EPÍMEROS, ENDO E EXO-ALQUILA 96 E 97



Procedimento idêntico a reação 6.16: Enecarbamato **55** (0,97 g; 4,8 mmoles; 30 ml de cicloexano seco); trietilamina seca (1 ml; 7,2 mmoles); cloreto de 2,4-diclorobutirila (0,99 g; 5,6 mmoles; 10 ml de cicloexano seco).

Cromatografia em coluna "flash" (AcOEt / hexano 1 : 2,3, gel de sílica) do produto reacional, forneceu 1,32 g do isômero endo-alquila **96** e 0,19 g do isômero exo-alquila **97** ($\Delta R_f = 0,14$), correspondendo a um rendimento de 93%. A proporção de 8:1 (endo / exo-alquila) foi determinada por HPLC.

DADOS ESPECTROMÉTICOS DE **96** (ENDO-ALQUILA).

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, 60°C.).

1,95 (m, 1H); 2,17 - 2,26 (m, 2H); 3,31 (dt, $J = 7,1$ Hz; $J = 10,8$ Hz; 1H); 3,65 - 3,70 (m, 2H); 3,98 (tl; 1H); 4,29 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H); 4,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 5,18 (s, 2H); 7,35 (s, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

25,1 (CH_2); 33,4 (CH_2); 38,7 (CH_2); 47,3 (CH_2); 61,6 (CH); 62,3 (CH); 67,7 (CH_2); 78,7 (C); 128,3 (5 CH); 136,0 (C); 154,9 (C=O); 203,0 (C=O).

I.V. (pastilha de KBr, cm^{-1}) principais sinais.

2.947, 1.790, 1.704, 1.455, 1.406, 1.349, 1.123, 975, 767, 734, 580, 562, 461, 428.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91 (100%), 159, 203, 246, 297, 341 (M^+).

Análise elementar ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NCl}_2\text{O}_3$).

calculado (%)- H (5,02); C (56,30); N (4,11).

encontrado (%)- H (4,92); C (55,96); N (3,93).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **97** (EXO-ALQUILA).

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

2,01 (m, 1H); 2,22 - 2,39 (m, 2H); 2,48 (m, 1H); 3,31 - 3,49 (m, 2H); 3,65 - 4,05 (m, 3H); 4,53 e 4,65 (d, $J = 7,5$ Hz, rotâmeros, 1H); 5,08 - 5,22 (m, 2H); 7,35 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

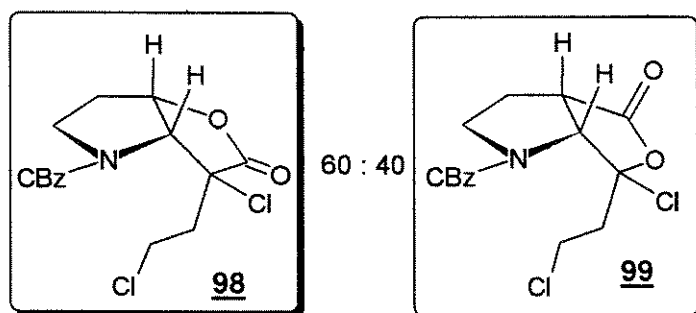
26,8 (CH_2); 37,9 (CH_2); 38,3 (CH_2); 46,5 (CH_2); 58,9 (CH); 59,9 (CH); 67,5 (CH_2); 79,9 (C); 128,4 (5 CH); 136,0 (C); 154,7 (C=O); 205,0 (C=O).

I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.954, 1.794, 1.706, 1.413, 1.347, 1.263, 1.176, 1.111, 737, 698.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91 (100%), 159, 203, 248, 297, 341 (M^+).

6.26 - LACTONAS REGIOISOMÉRICAS (ENDO-ALQUILA, EXO-CLORO).

Procedimento experimental idêntico a reação 6.18.

Endo-alkilciclobutanona α -clorada **96** (0,99 g; 2,9 mmoles; 30 ml de diclorometano), bicarbonato de sódio (0,37 g; 4,4 mmoles), ácido *m*-cloroperbenzóico (0,75 g; 4,4 mmoles).

Cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, AcOEt / hexano 1:3 ΔR_f = 0,06) forneceu as lactonas separadas (0,96 g no total), correspondendo a um rendimento de 93%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **99.**

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

2,07 (m, 1H); 2,31 (dd, $J = 5,7$ Hz; $J = 12,8$ Hz; 1H); 2,47 (m, 1H); 2,77 - 3,11 (m, 2H); 3,63 (t, $J = 7,3$ Hz; 1H); 3,69 - 4,16 (m, 3H); 4,96 (m, 1H); 5,17 (sl, 2H); 7,37 (s, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

28,1 (CH_2); 38,5 (CH_2); 40,3 (CH_2); 44,1 (CH); 46,3 (CH_2); 68,1 (CH_2); 69,6 (CH); 105,2 (C); 128,5 (5 CH); 135,5 (C); 155,4 (C=O); 174,8 (C=O).

I.V. (filme, cm^{-1}) principais sinais.

2.960, 1.807, 1.704, 1.449, 1.406, 1.356, 1.247, 1.190, 1.109, 1.063, 971, 951, 911, 736, 698.

E.M. (m/z) principais sinais.

41, 91 (100%), 159, 203, 230, 278, 357 (M^+).

Análise elementar ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NCl}_2\text{O}_4$).

calculado (%) - H (4,80); C (53,77); N (3,92).

encontrado (%) - H (4,70); C (53,54); N (3,79).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **98**.¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a).

1,94 (m, 1H); 2,29 (dd, J = 5,1 Hz; J = 13,9 Hz; 1H); 2,42 - 2,60 (m, 2H); 3,27 (dt, J = 5,3 Hz; J = 11,9 Hz; 1H); 3,96 - 4,10 (m, 3H); 4,76 (m, 1H); 5,12 - 5,26 (m, 2H); 5,33 (t, J = 4,2 Hz; 1H); 7,38 (s, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados: rotâmeros.

30,7 (CH₂); 35,6 (CH₂); 39,0 (CH₂); 45,6 (CH₂); 66,1 (C); 68,3 (CH₂); 68,8 (CH); 81,8 (CH); 128,6 (5 CH); 135,7 (C); 156,0 (C=O); 171,7 (C=O).

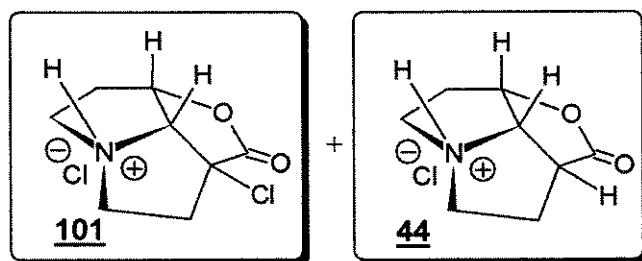
I.V. (pastilha de KBr, cm⁻¹) principais sinais.

2.987, 1.792, 1.705, 1.410, 1.357, 1.191, 1.100, 1.060, 1027, 973, 897, 865, 772, 746, 700, 684, 584.

E.M. (m/z) principais sinais.

65, 91 (100%), 159, 174, 250, 264, 322, 357 (M⁺).

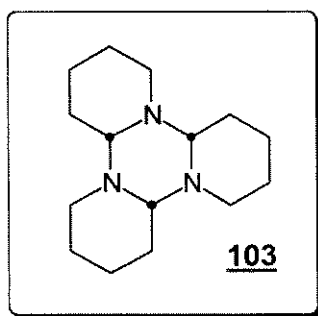
6.27 - (±)-1α-CLORO-7β-HIDROXIL-8α-PIRROLIZIDINA-1β-HIDROXI-CARBONIL-LACTONA (SAL CLORIDRATO) **101** + **44**.



Experimental idêntico a reação 6.20.

Lactona bicíclica **98** (0,42 g; 1,2 mmoles), 35 ml de metanol, hidróxido de paládio sob carvão ativado (0,04 g; 0,3 mmoles).

Após liofilização obteve-se 0,22 g de um pó amarelado, identificado como a mistura de lactonas tricíclicas **101** e **44**, na forma de sal cloridrato, com impurezas polares insolúveis em solvente orgânico. Rendimento bruto da reação foi de 85%.

6.28 - TRÍMERO DA 1-PIPERIDEÍNA (ISÔMERO α) 103**ETAPA I - Preparação do acetato de piperidínio.**

Em um balão de 2 bocas colocou-se 15,4 ml (0,16 moles) de piperidina e em seguida resfriou-se a -5°C . Sob forte agitação e sem ultrapassar a temperatura de 10°C , adicionou-se lentamente 8,9 ml (0,16 moles) de ácido acético glacial através de um funil de adição. Periodicamente colocou-se gelo moído no meio reacional para dissolver o produto formado. Obteve-se uma solução aquosa, límpida e viscosa, correspondendo ao acetato de piperidínio.

ETAPA II - Preparação da N-Cloropiperidina.

Em um balão de 2 bocas de 250 ml, colocou-se 149 ml de uma solução 1,15 M de hipoclorito de cálcio (0,17 moles de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$). Em seguida refriou-se esta solução em banho de gelo/ NH_4Cl . Sob forte agitação e mantendo-se a temperatura do banho sempre abaixo de 0°C , adicionou-se lentamente durante 1,25 h, a solução de acetato de piperidínio preparada anteriormente. Deixou-se a solução resultante em agitação por mais 15 min. Em seguida, fez-se a extração da solução amarelada resultante com éter etílico (3 x 35 ml). O extrato etéreo incolor foi seco durante a noite sob Na_2SO_4 anidro e armazenado em geladeira. Concentrou-se o extrato etéreo seco em banho de água ($\sim 50^{\circ}\text{C}$), nunca ultrapassando 60°C . A solução etérea concentrada foi utilizada logo em seguida na reação subsequente.^f

^f Utilizou-se hipoclorito de cálcio HTH para piscinas (65%). A solução foi aferida pelo método iodométrico (KI , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$).

ETAPA III - Preparação do trímero da 1-piperideína.

Em um balão de 3 bocas de 250 ml, equipado com um funil de adição com equalização de pressão e condensador de refluxo, foram colocados 20,6 g (0,5 moles) de hidróxido de potássio e 100 ml de etanol seco. Após completa dissolução do hidróxido de potássio em etanol sob refluxo, adicionou-se lentamente durante 2,5 h, via funil de adição, a solução concentrada de N-cloropiperidina preparada no dia anterior, mantendo-se sempre agitação magnética vigorosa. Após o término da adição, a suspensão amarelada resultante foi deixada em agitação por mais 2 horas sob refluxo e 24 horas à temperatura ambiente.

Filtrou-se o cloreto de potássio em funil de vidro sinterizado, lavando-se o precipitado com etanol. Após completa remoção do etanol em evaporador rotatório, obteve-se um líquido oleoso de cor castanha que foi solubilizado em 20 ml de éter etílico. O cloreto de potássio filtrado foi dissolvido em 60 ml água. Juntou-se as fases aquosa e etérea, fazendo-se em seguida a extração. Repetiu-se a operação por duas vezes (2 x 20 ml de éter etílico). A fase etérea foi seca sob sulfato de sódio anidro.

Após remoção completa^g do solvente, obteve-se um líquido oleoso de cor castanha, que foi solubilizado em 6 ml de acetona. A cristalização foi efetuada a -18°C (freezer). Os cristais obtidos, ainda congelados, foram lavados com acetona resfriada (abaixo de -20°C). Obtiveram-se 5,5 g de cristais levemente amarelados do isômero α do trímero da 1-piperideína **103**, correspondendo a um rendimento de 42%. Os cristais podem ser armazenados por mais de 1 ano em recipientes secos, contendo hidróxido de potássio. Dados de ^1H e ^{13}C RMN do produto estão de acordo com os da literatura para o isômero α .

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE **103**.

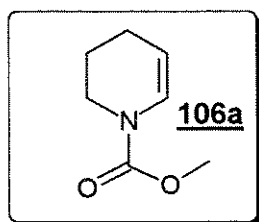
^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz).

1,28 (m, 3 H); 1,56 (m, 6 H); 1,71 (m, 9 H); 2,03 (m, 3H); 2,79 (dd, 3H); 3,12 (m, 3 H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz).

82,0 (CH); 46,4 (CH_2); 29,2 (CH_2); 25,8 (CH_2); 22,3 (CH_2)

^g A remoção deve ser eficiente, pois traços de solvente podem dificultar a cristalização.

6.29 - N-(METOXCARBONIL)-2-PIPERIDEÍNA 106a

Uma solução do trímero da 1-piperideína 103 (2,1g; 8,5 mmoles) e trietilamina (2,5 ml; 16,7 mmoles) em THF seco (85ml) foi levada a refluxo. Sobre esta solução em refluxo, adicionou-se lentamente, via seringa^h, durante 30 min, uma solução de cloroformato de metila (1,4 ml; 16,70 mmoles; 2,5 ml de THF seco). Após o término da adição, obteve-se uma suspensão levemente amarelada, que foi deixada em agitação por mais 2,5h adicionais.

A suspensão amarelada foi filtrada e após remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelado. O produto foi submetido à cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, AcOEt/hexano 1:19). Obteve-se 1,6g de um líquido incolor identificado como o enecarbamato 106a, correspondendo a um rendimento de 65%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 106a.**¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a).**

1,80 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,84 e 4,94 (m, rotâmeros, 1H); 6,71 e 6,86 (d, rotâmeros, J = 8,4 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a).

21,2 (CH₂); 21,5 (CH₂); 42,1 (CH₂); 52,7 (CH₃); 106,3 (CH); 125,2 (CH); 153,9.

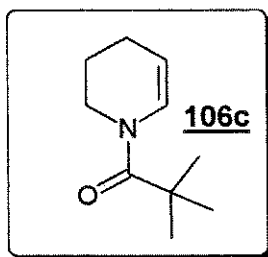
IV (filme, cm⁻¹), principais sinais.

2.933, 2.877, 1.707, 1.654, 1.411, 1.376, 1.343, 1.256, 1.113.

E.M. , principais sinais.

18, 28, 42, 55, 59, 68, 82, 96, 110, 126, 141 (100%, M+).

^h Agulha de adição mergulhada no meio reacional.

6.30 - N-(PIVALOIL)-2-PIPERIDEÍNA 106c

Uma solução do trímero da 1-piperideína 103 (1,19g; 4,8 mmoles) e trietilamina (1,4 ml; 9,6 mmoles) em THF seco (50 ml), foi levada a refluxo. Sobre esta solução em refluxo, adicionou-se lentamente via seringaⁱ, durante 30 min, uma solução de cloreto de pivaloila (1,2 ml; 9,6 mmoles; 2 ml de THF seco). Após o término da adição, obteve-se uma suspensão ligeiramente amarelada. Deixou-se a suspensão resultante por mais 2,5h sob refluxo.

A suspensão foi filtrada e após remoção do solvente, obteve-se um óleo viscoso, levemente amarelado. O produto foi submetido a cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, AcOEt/hexano 1:19). Obteve-se 0,96 g de um óleo incolor, identificado como a enamida 106c, que cristaliza em agulhas ao ser resfriada, correspondendo a um rendimento de 60%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 106c.

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a).

1,24 (s, 9H); 1,76 (m, 2H); 2,00 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H)

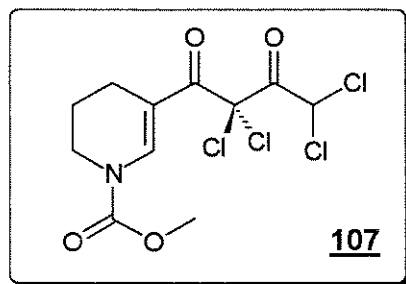
¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a).

21,7 (CH₂); 22,0 (CH₂); 28,0 (CH₃); 38,5 (C); 42,3 (CH₂); 106,8 (CH); 126,8 (CH); 175,4 (C=O)

IV (filme, cm⁻¹), principais sinais.

3.146, 2.945, 1.630, 1.413, 1.347, 1.202, 997

ⁱ agulha de adição mergulhada no meio reacional

6.31 - N-(METOXCARBONIL)-3-(DICLOROACETIL)-2-PIPERIDEÍNA 107

Dissolveu-se o enecarbamato **106a** (0,1g; 0,7 mmoles) e trietilamina (0,25 ml; 1,8 mmoles) em hexano seco (8 ml). Sobre esta solução, à temperatura ambiente, atmosfera de N₂ e forte agitação, adicionou-se lentamente via seringa, uma solução hexânica de cloreto de dicloroacetila (0,09 ml; 0,93 mmoles; 2 ml de hexano seco), durante 1:45 h. No início, formou-se uma suspensão branca que escurecia a medida que a adição se processava.

Ao término da adição, todo enecarbamato tinha sido consumido, resultando em uma suspensão castanha. Após filtração e remoção do solvente, obteve-se um óleo de cor castanha, que foi submetido a cromatografia em coluna “flash” (gel de sílica, AcOEt/hexano 1:19). Obteve-se 0,095g de um líquido viscoso incolor que solidificou, identificado como o enecarbamato β-acilado **107**, correspondendo a um rendimento de 56%.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 107.

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a).

1,87 (m, 2H); 2,34 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 6,01 (s, 1H); 7,35 e 7,49 (m, rotâmeros, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a).

20,8 (CH₂); 23,1 (CH₂); 42,0 (CH₂); 53,4 (CH₃); 63,6 (CH); 108,1(C); 115,0 (C) 129,9 (CH); 143,8 (C); 153,9 (C); 161,0 (C).

IV (pastilha KBr, cm⁻¹), principais sinais.

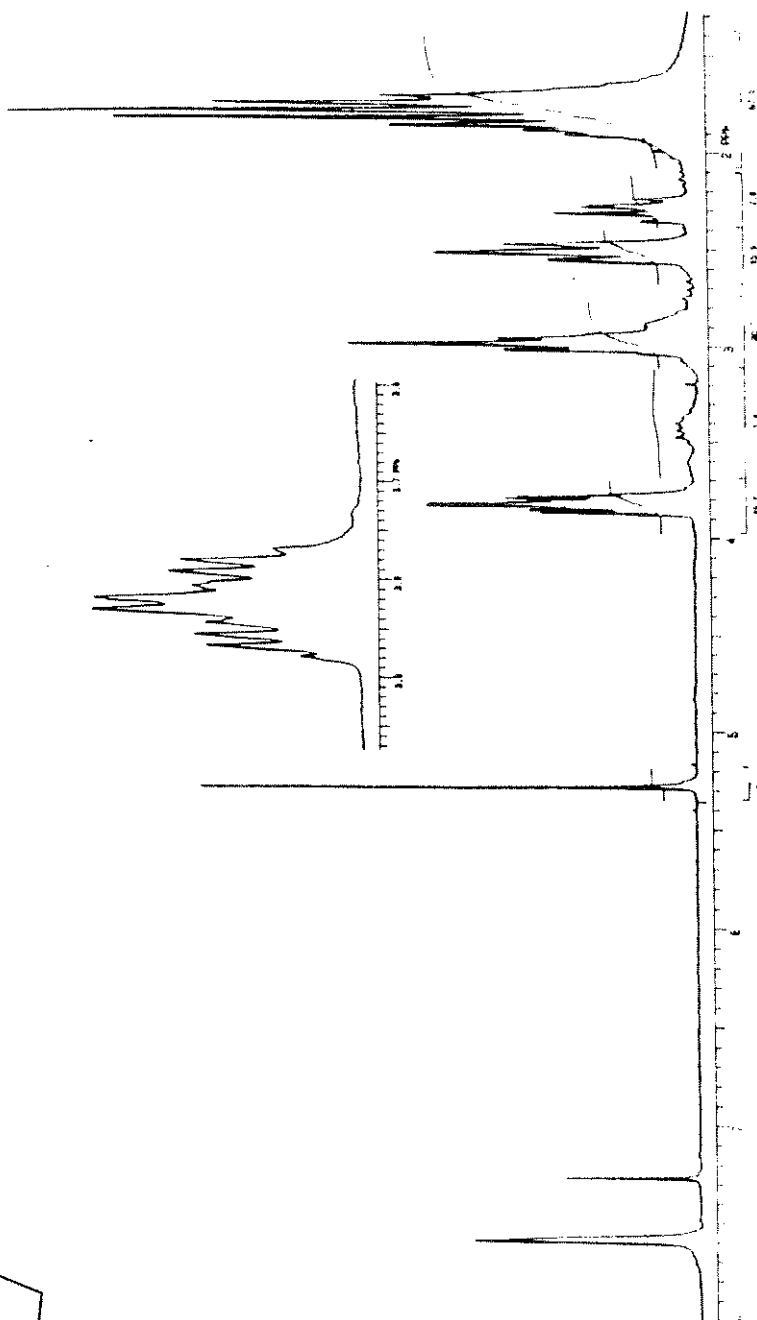
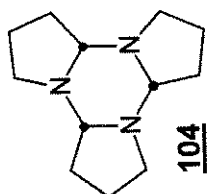
3.114; 2.997; 2.949; 1.774; 1.703; 1610; 1.439; 1.379; 1.327; 1.270; 1.195; 1.121; 968; 887; 764; 672.

E.M. principais sinais.

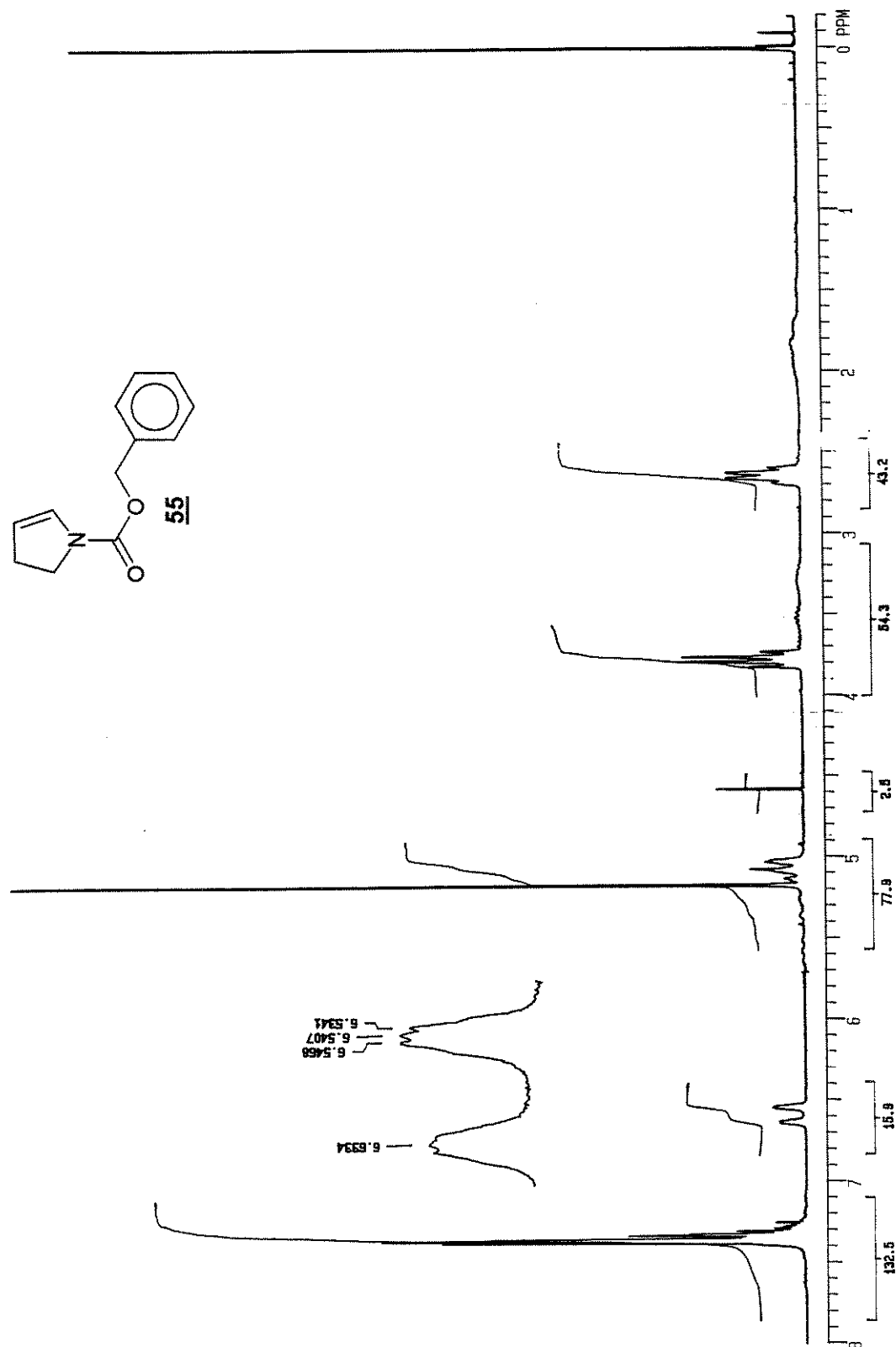
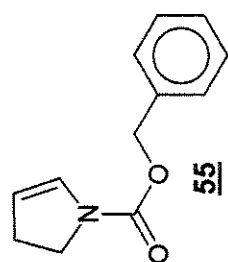
59,83,140,168 (100%), 216, 251, 326, 363 (M⁺).

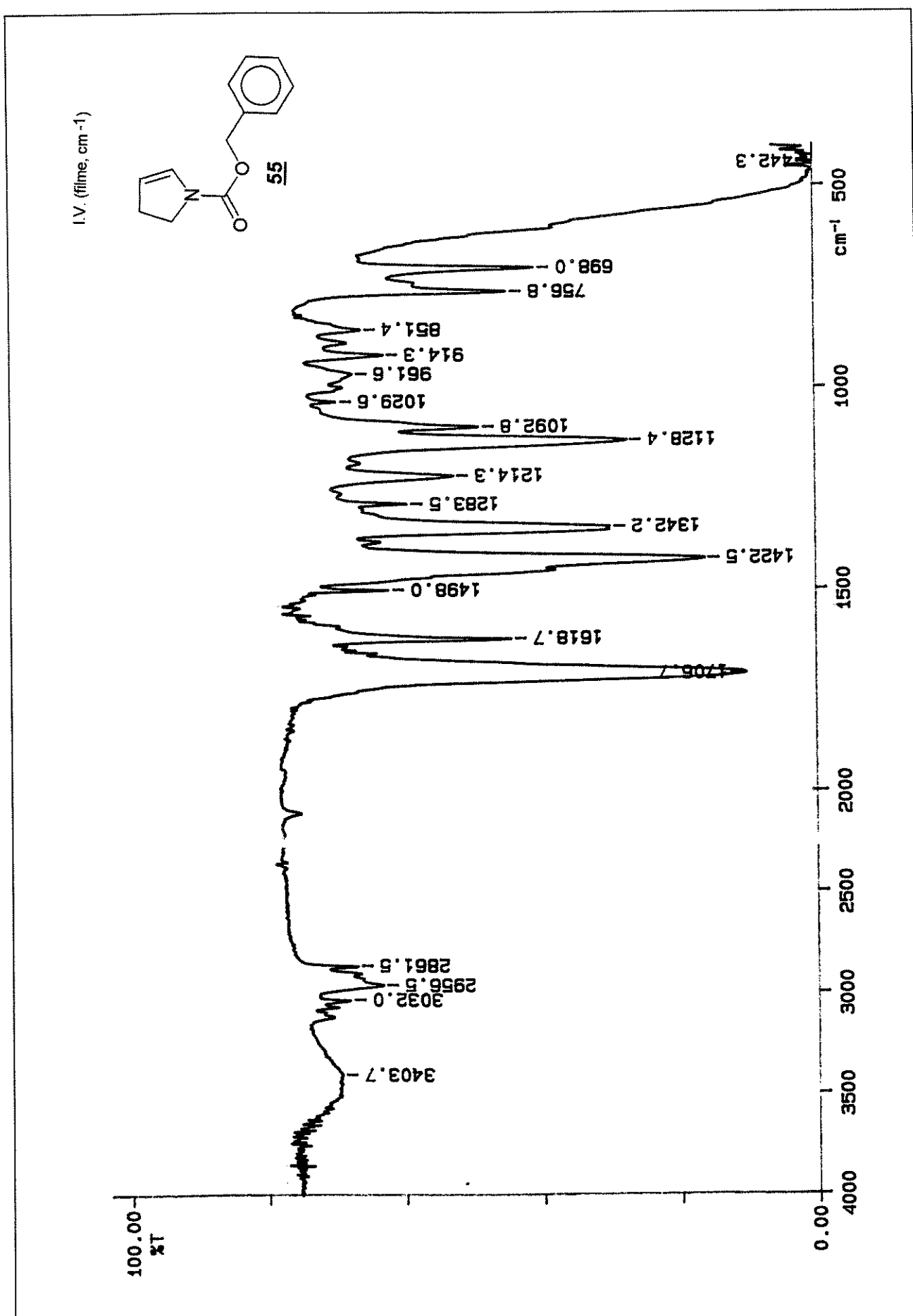
APÊNDICE
ESPECTROS

^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 MHz, t.a.)

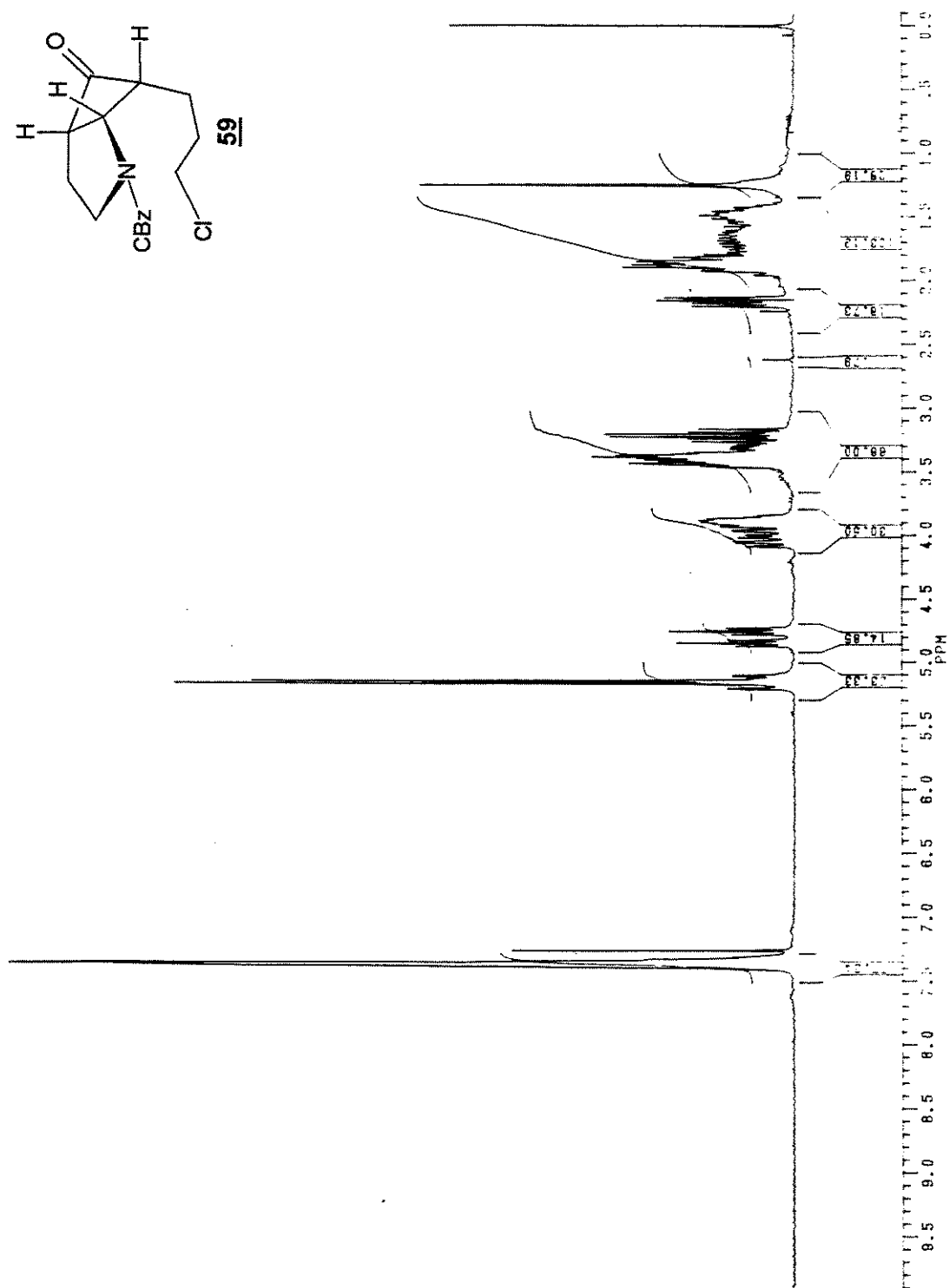
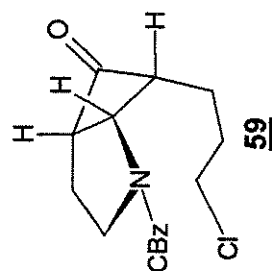


^1H RMN (CDCl_3 / TMS, δ , ppm, 300 MHz, t.a.)

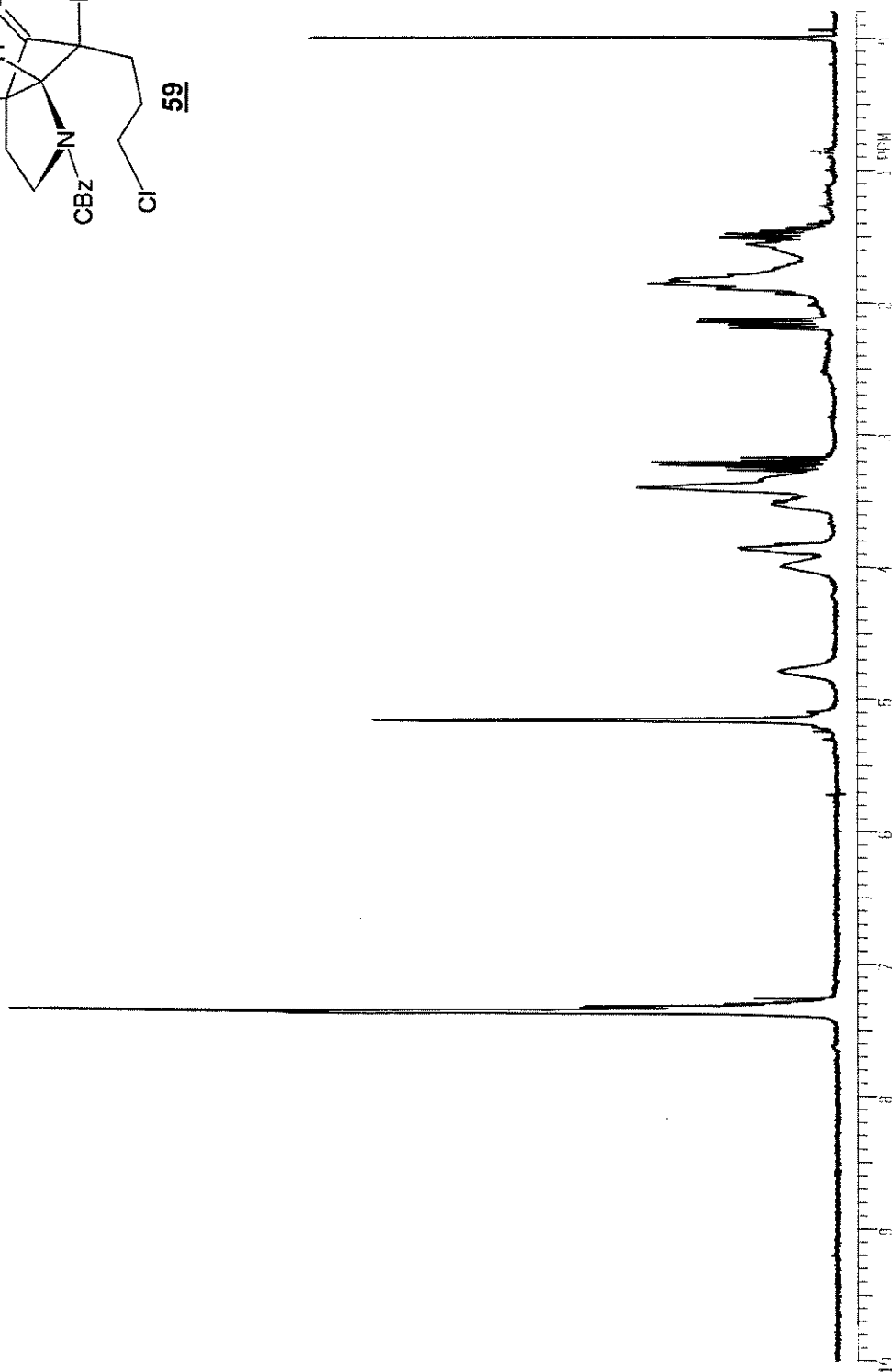
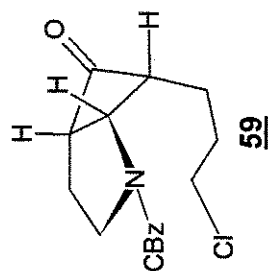




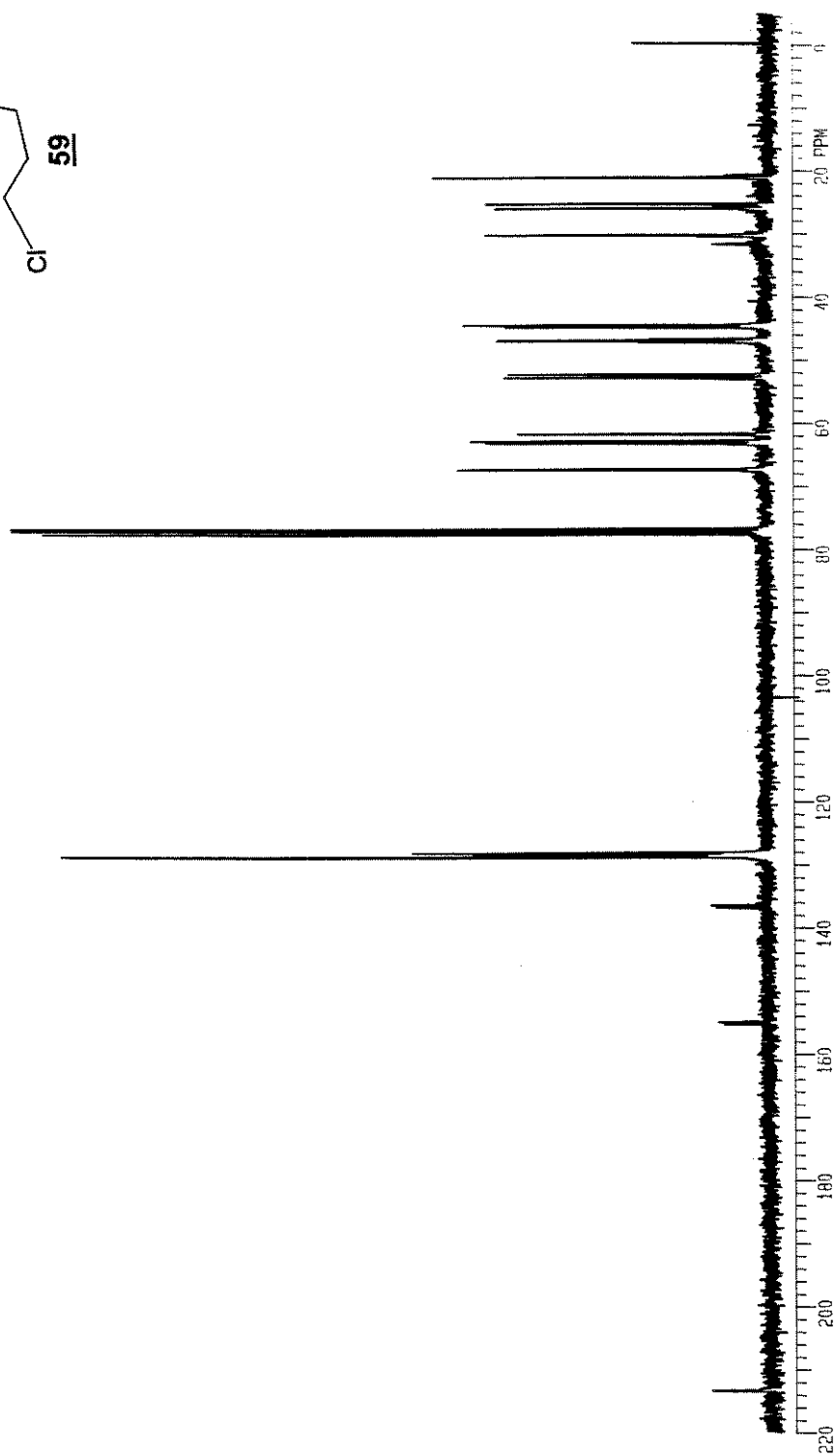
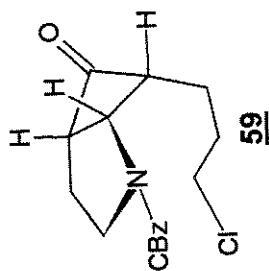
^1H RMN (CDCl_3 / TMS, δ , ppm, 300 MHz, t.a.)

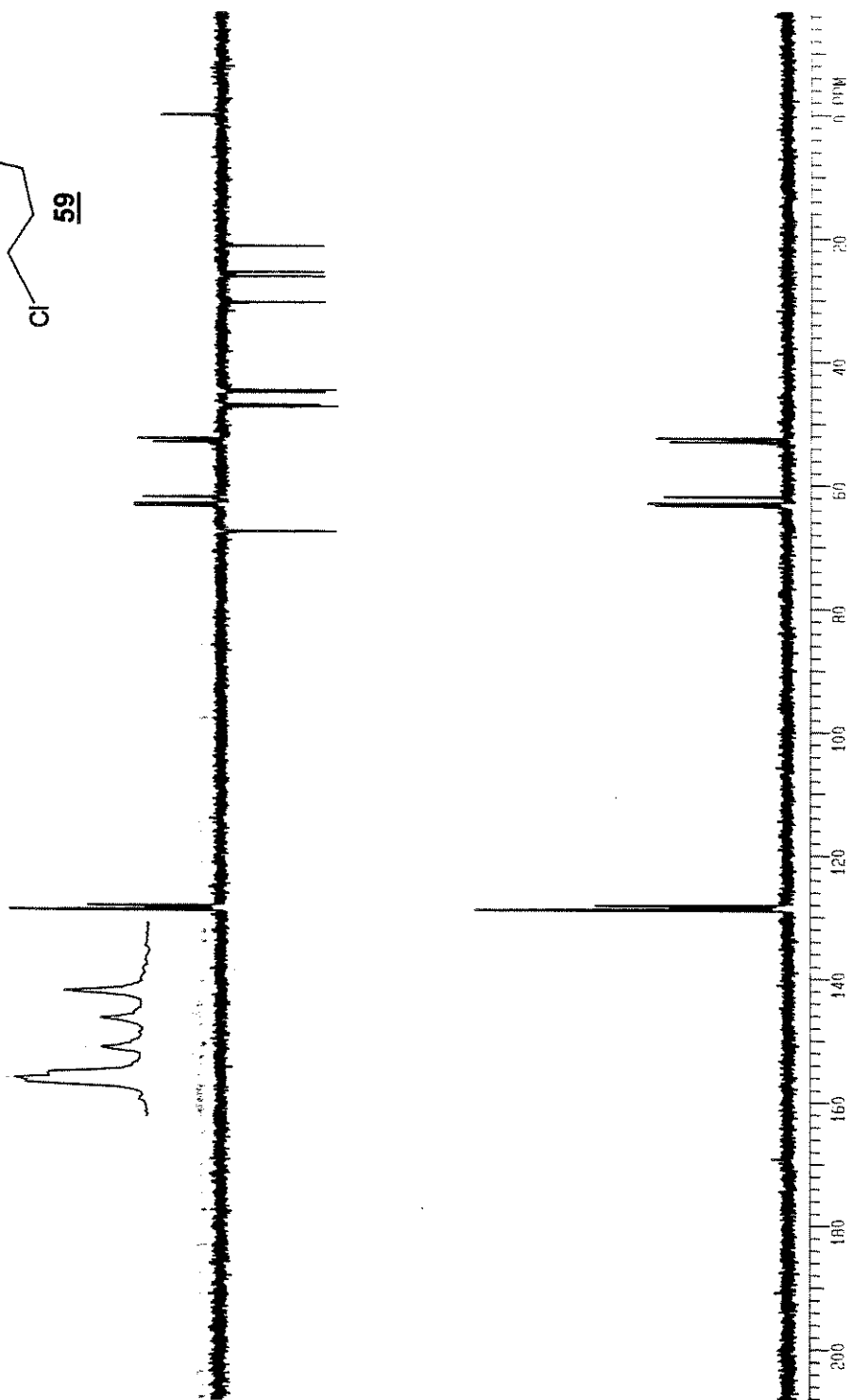
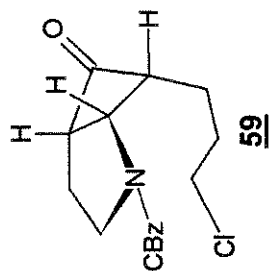


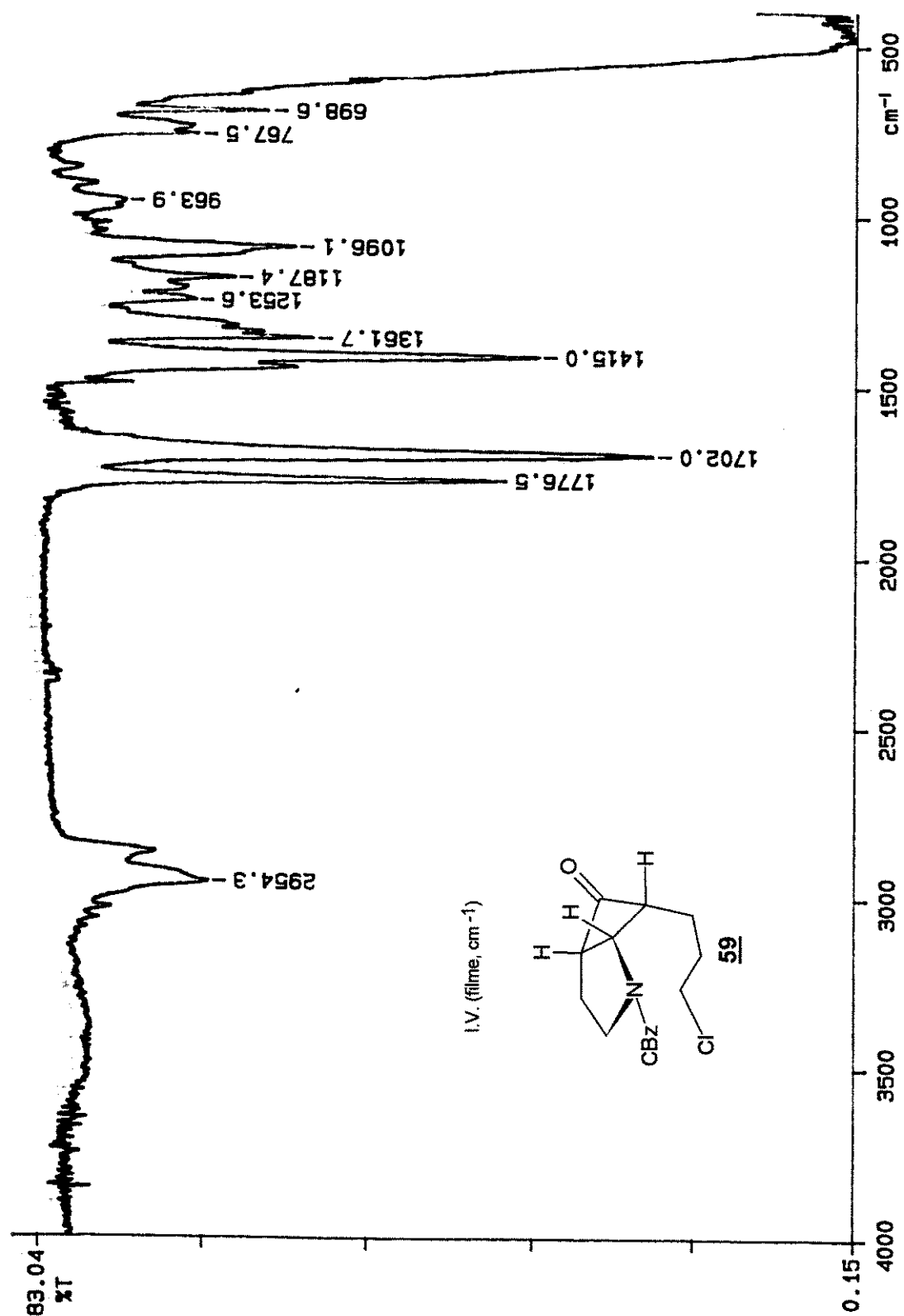
^1H RMN (CDCl_3 / TMS, δ , ppm, 300 MHz, 60 °C.)

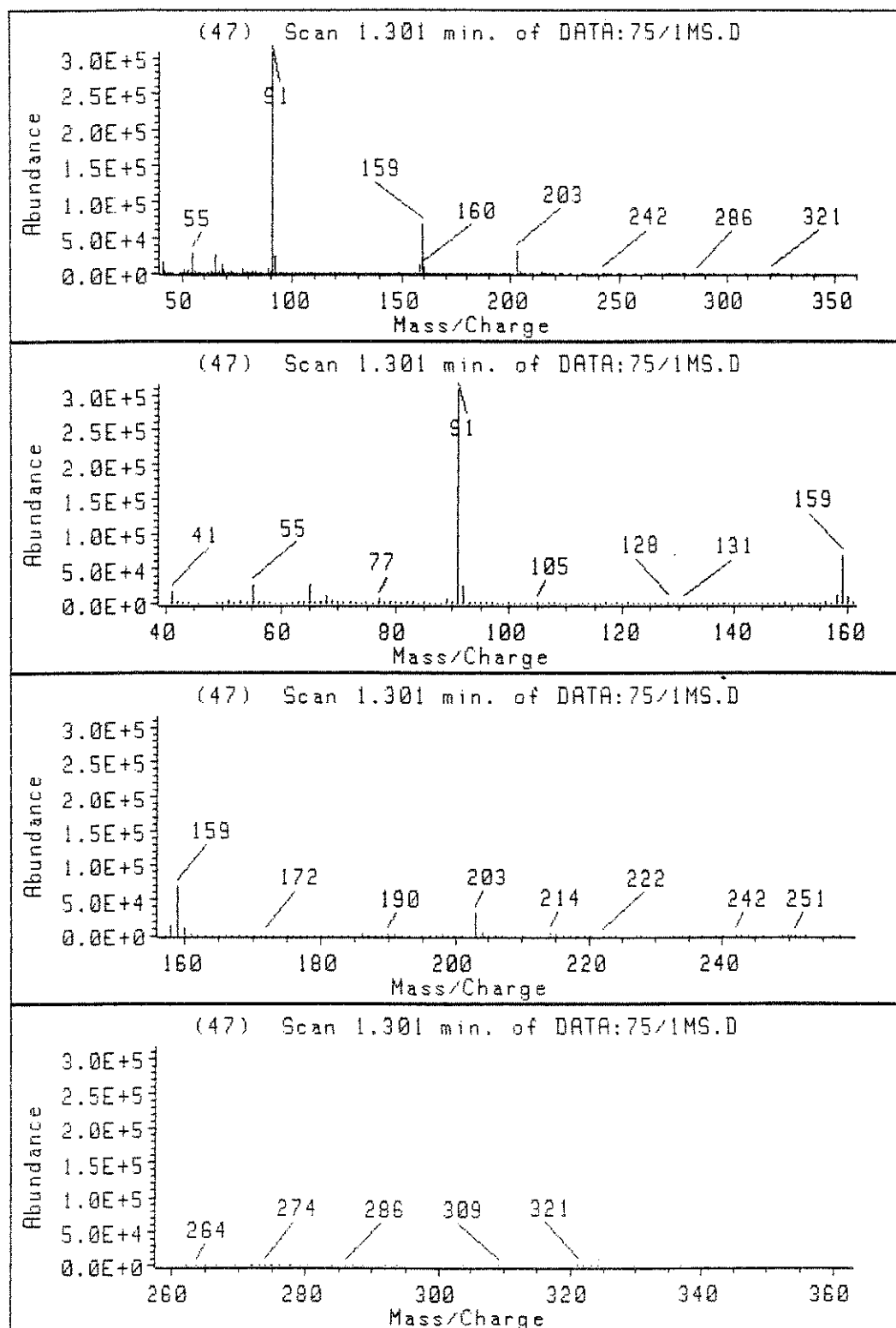
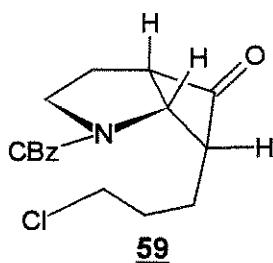


^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta.)

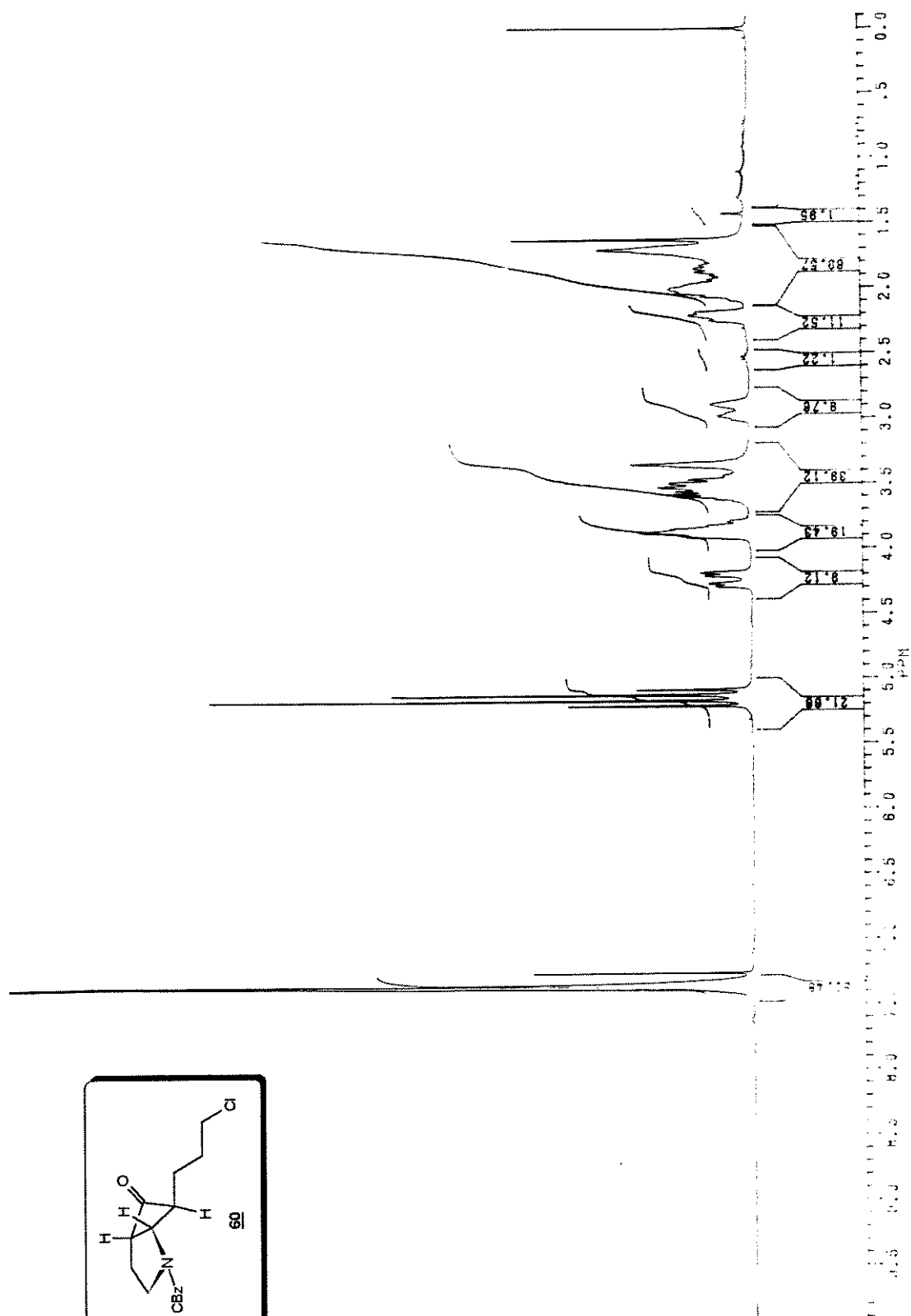


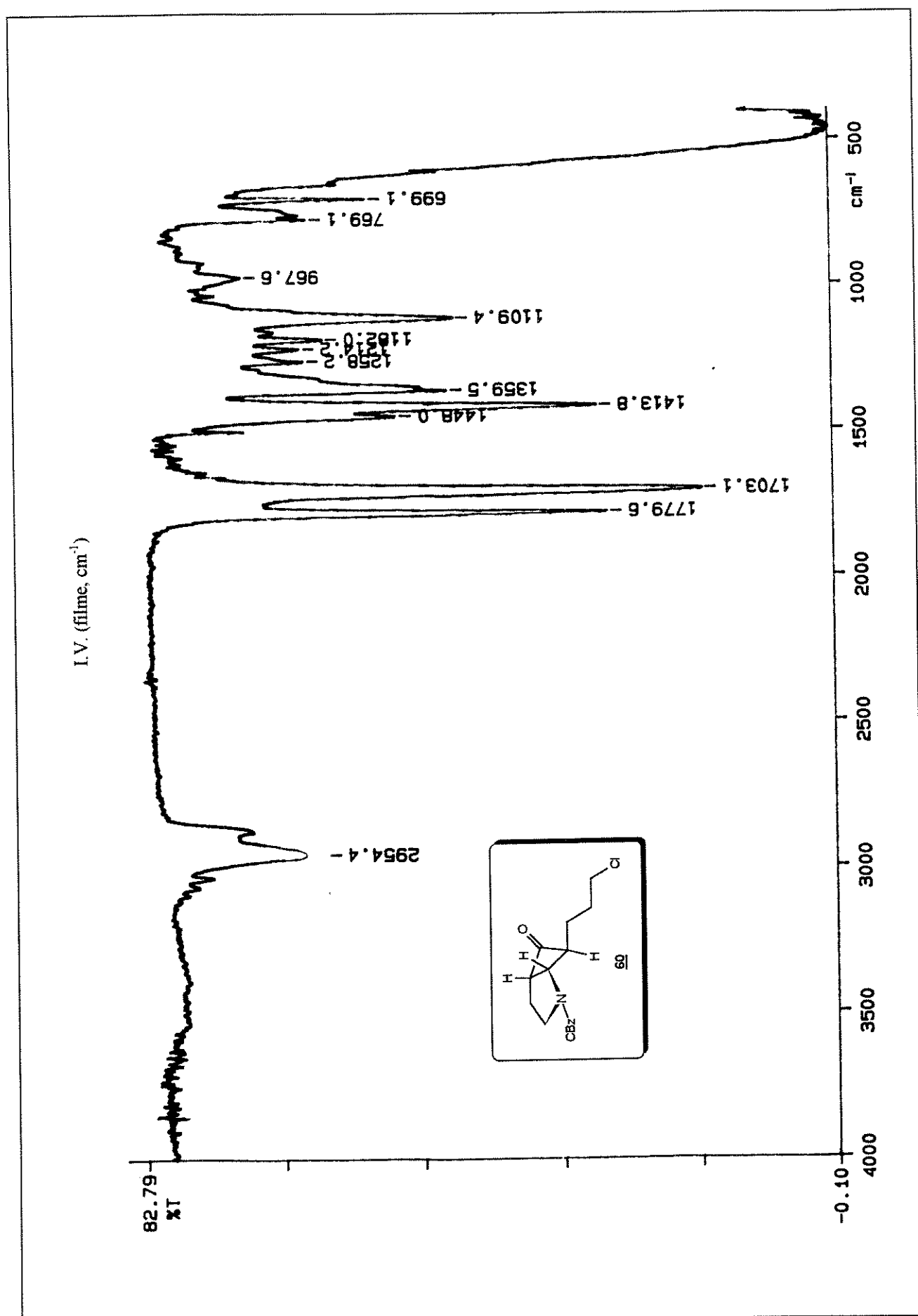
DEPT (90 e 135, CDCl₃, δ , ppm, 75 MHz)



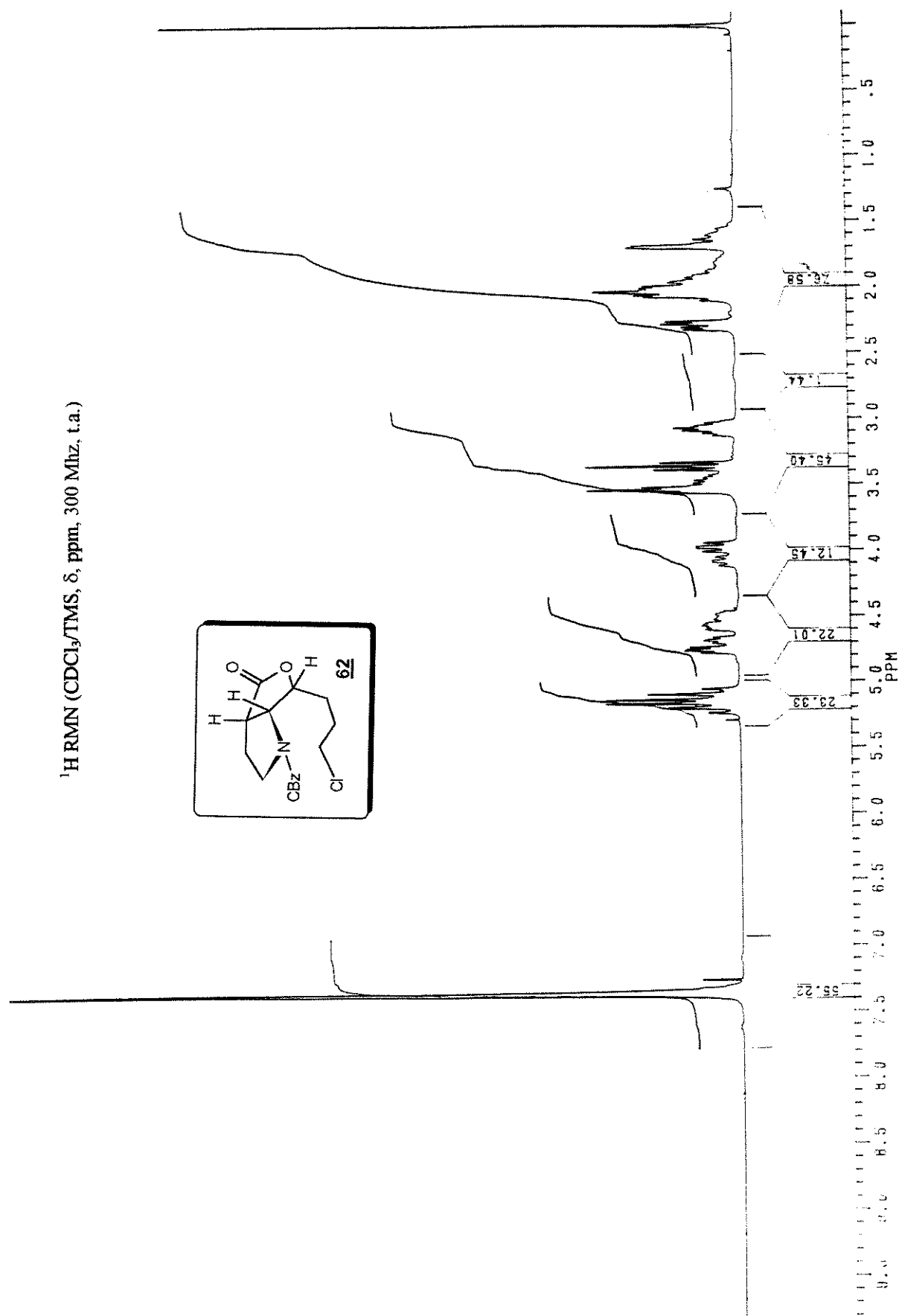
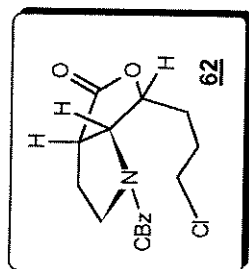


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

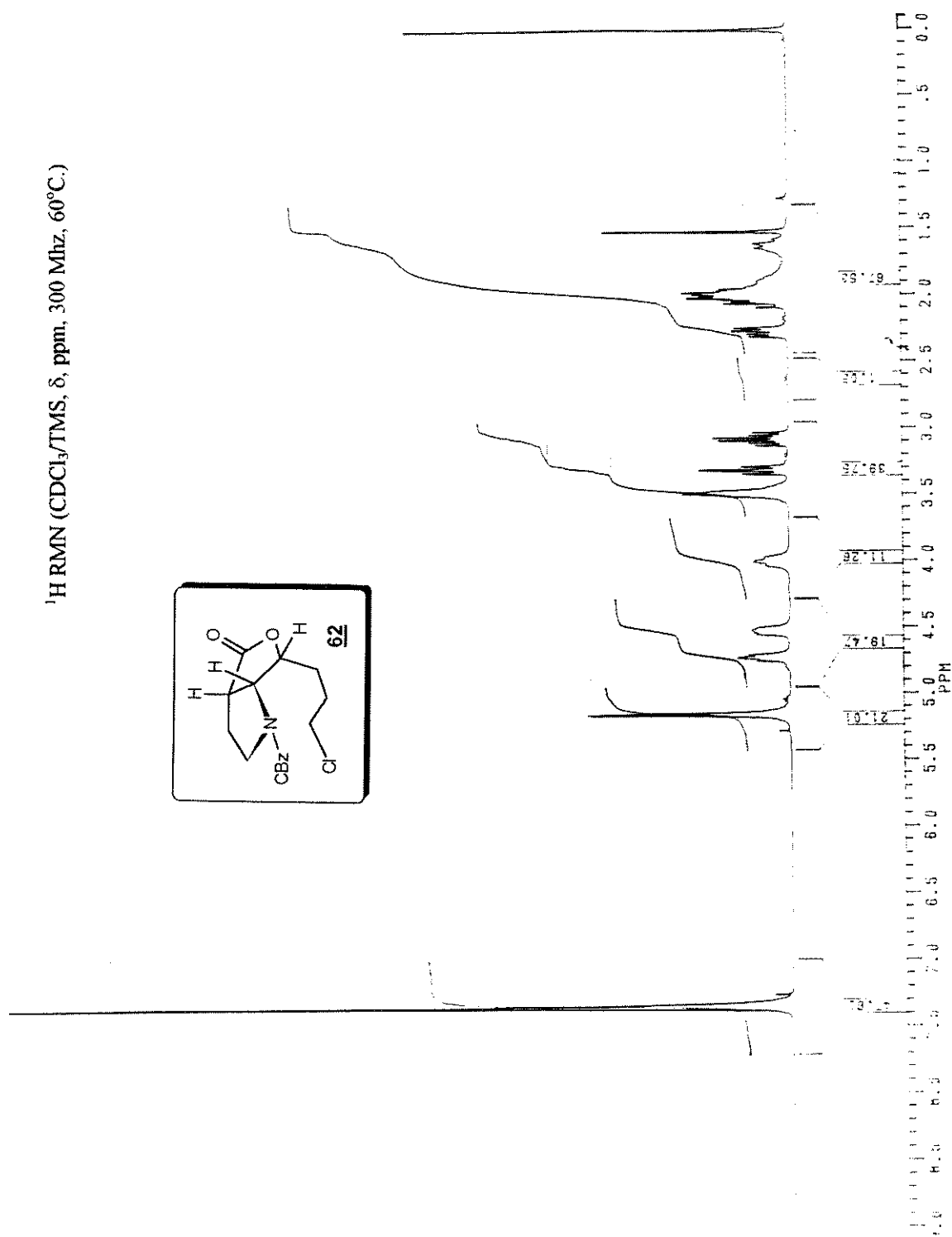
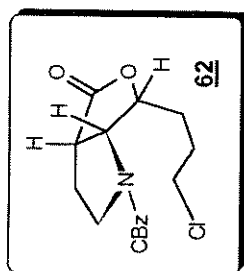




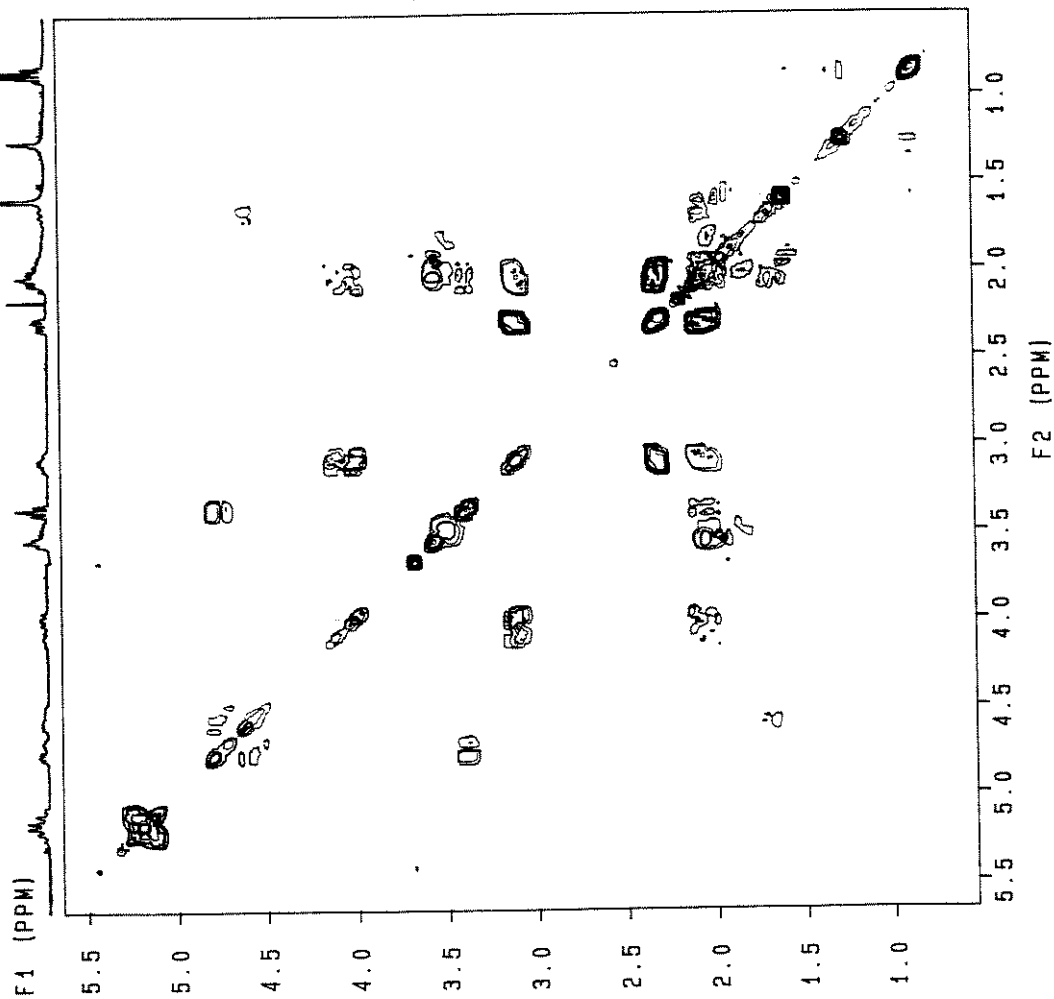
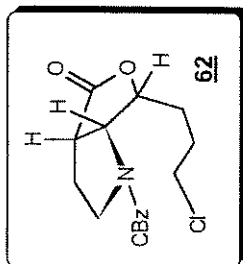
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

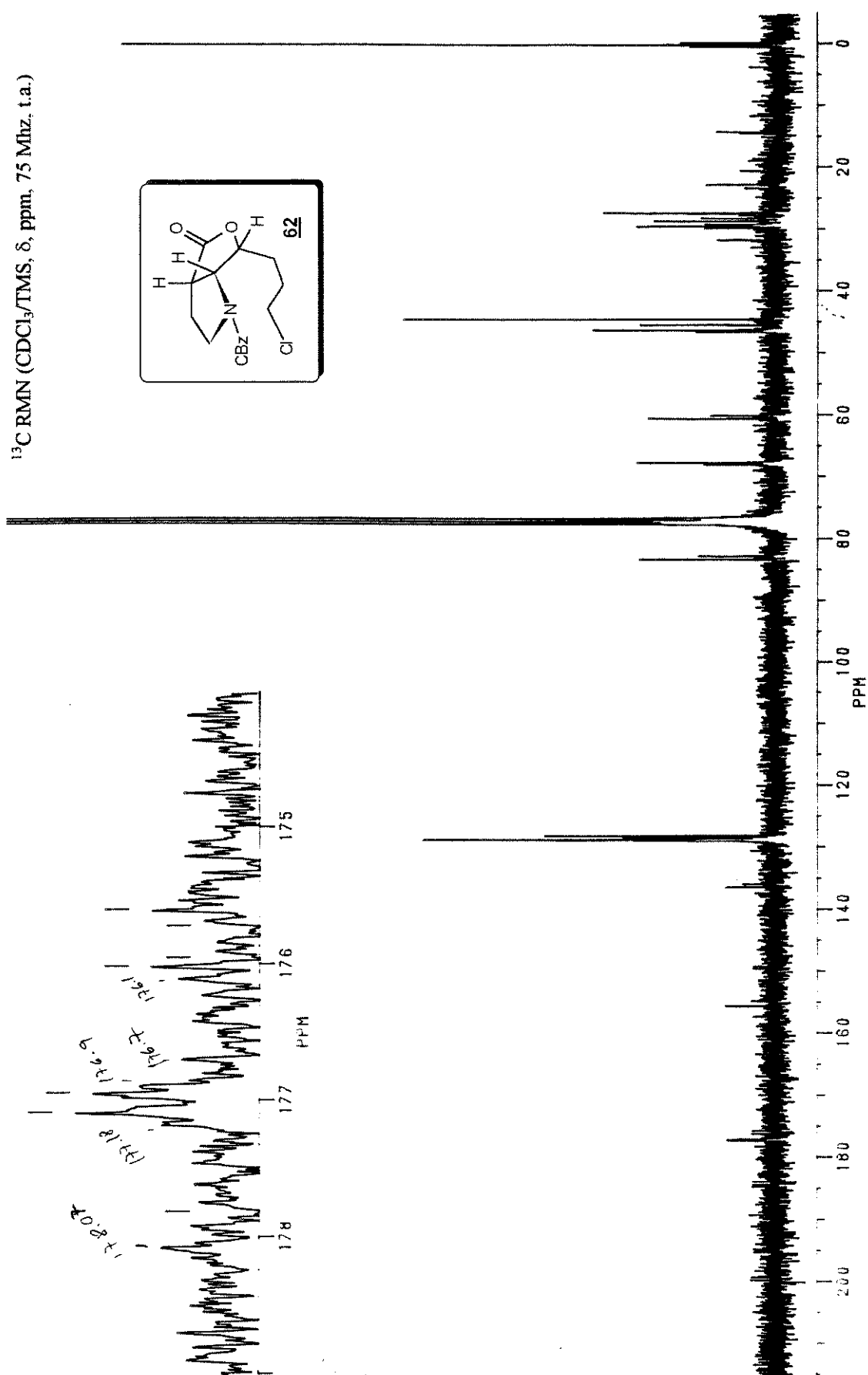
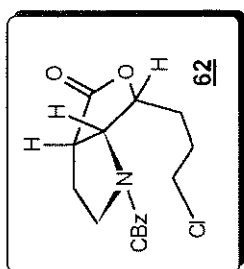
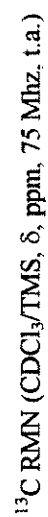


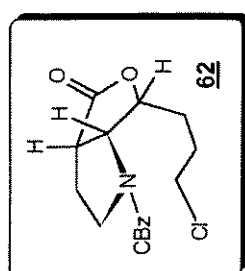
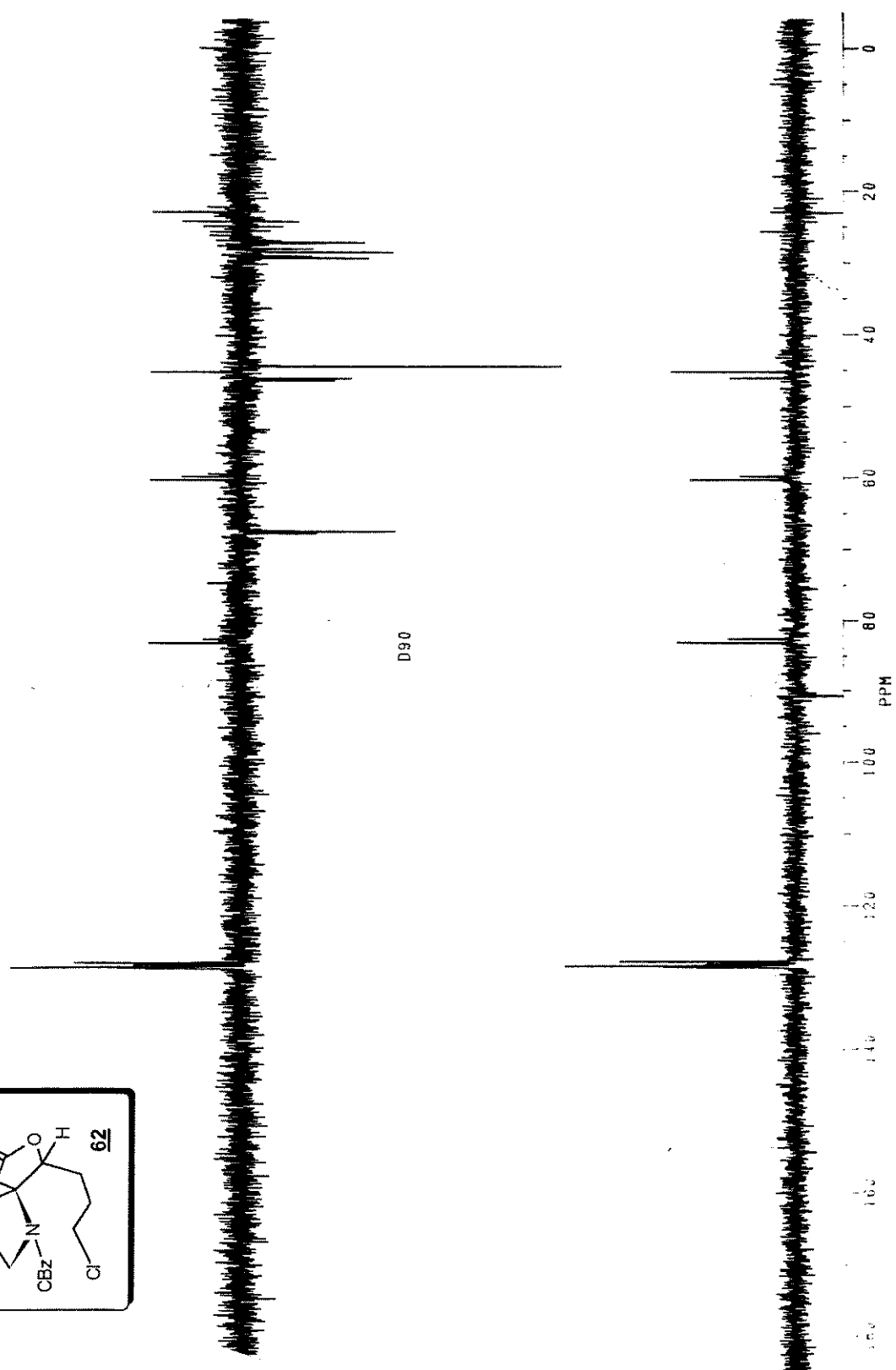
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, 60°C .)

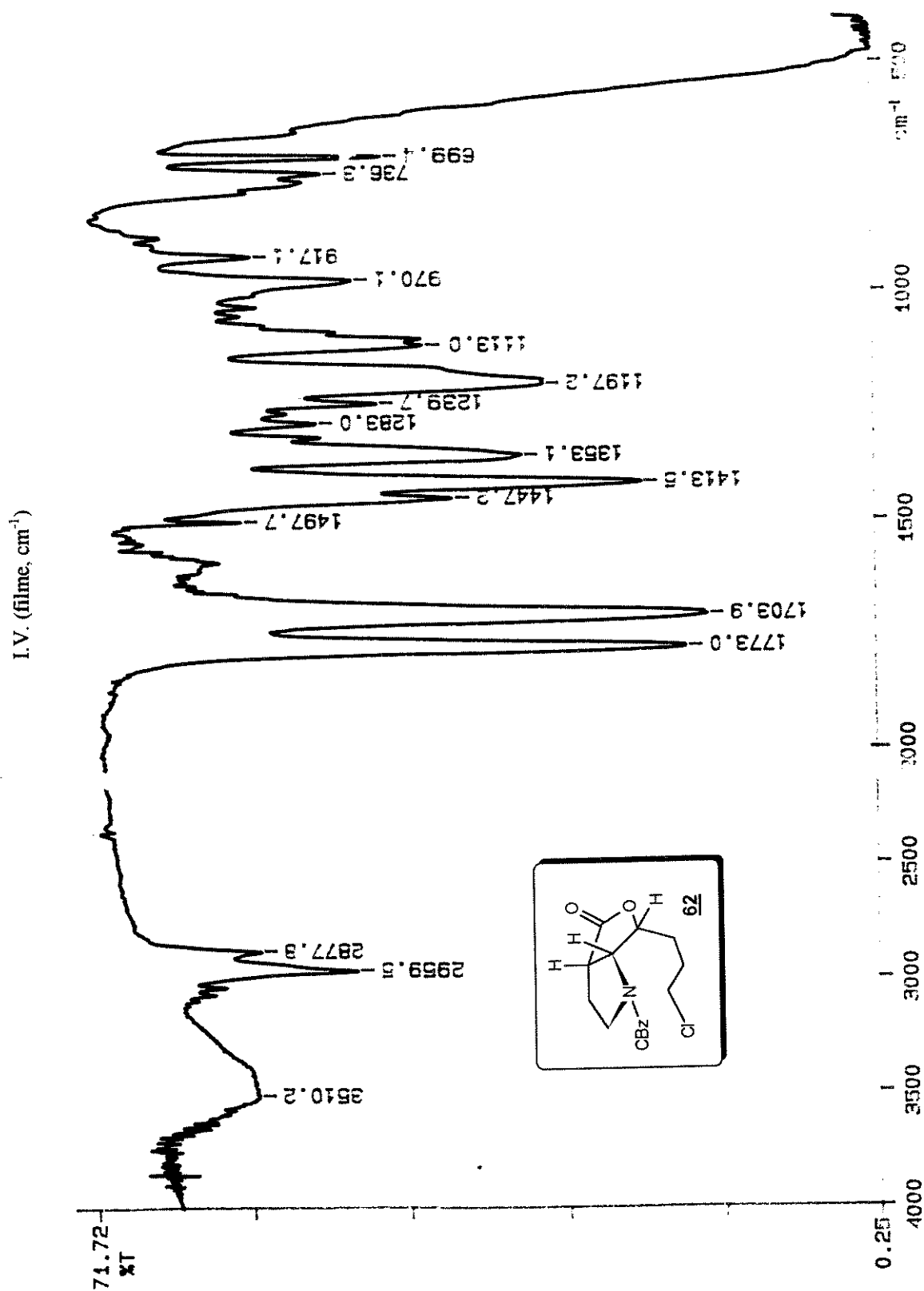


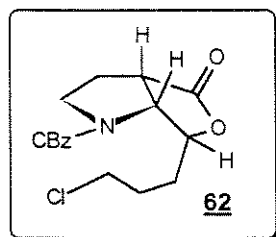
COSY



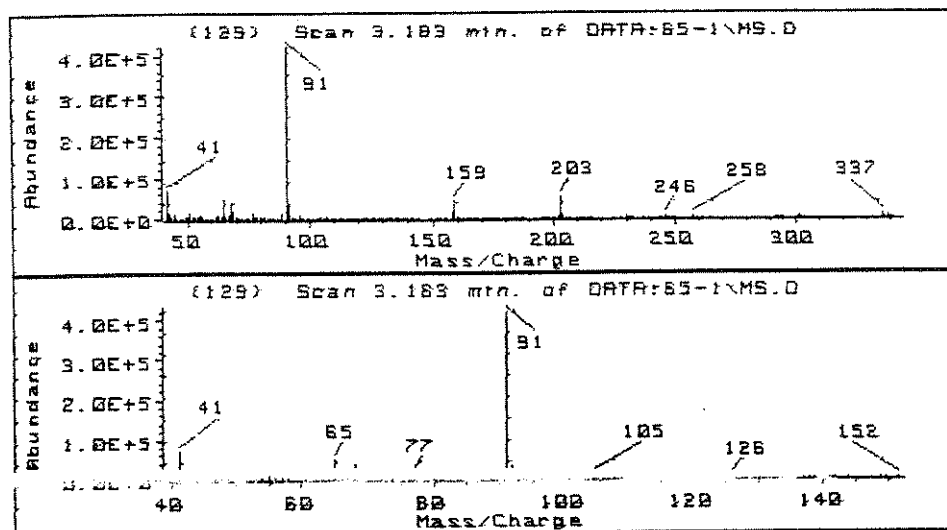


DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS



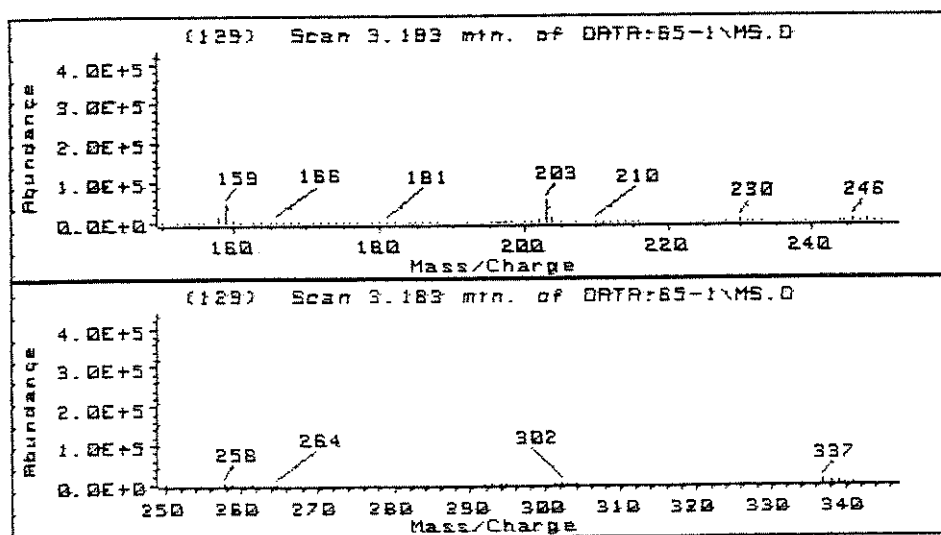


E. Massas (m/z)



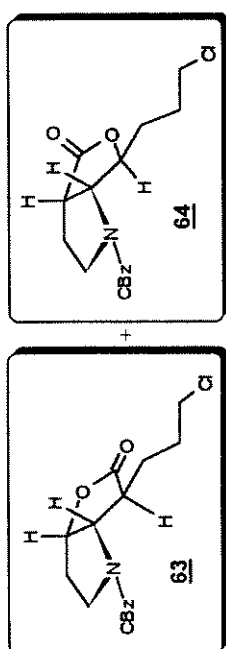
T: Scan 2.024 min. of DATA:65
Z: Scan 3.183 min. of DATA:65
Y: Scan 2.380 min. of DATA:65
X: TIC of DATA:65-1\MS.D

[DE]



T: Scan 2.024 min. of DATA:65
Z: Scan 3.183 min. of DATA:65
Y: Scan 2.380 min. of DATA:65
X: TIC of DATA:65-1\MS.D

C.G. columna HP5



impurezas

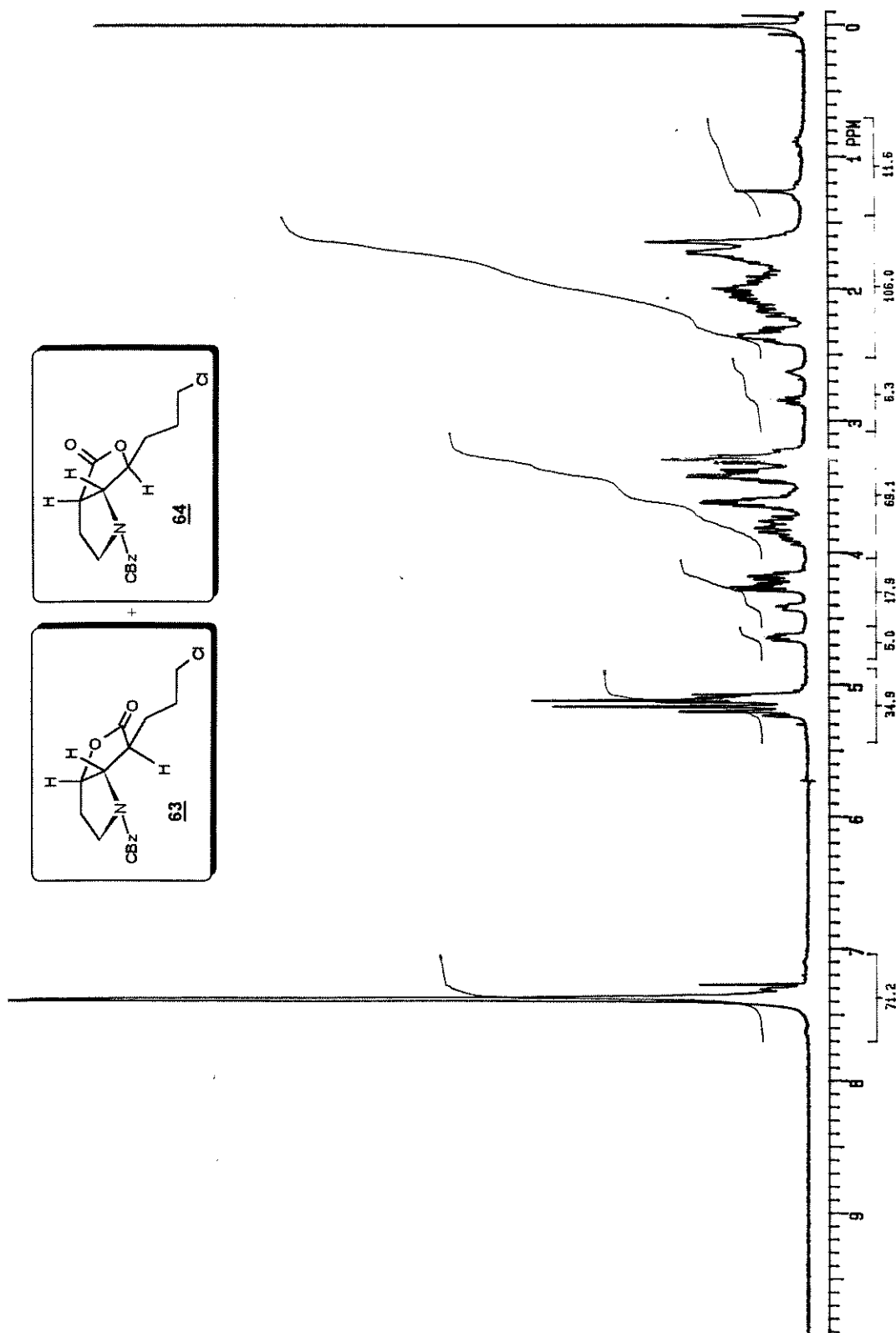
17.453
19.040

29.029

IF

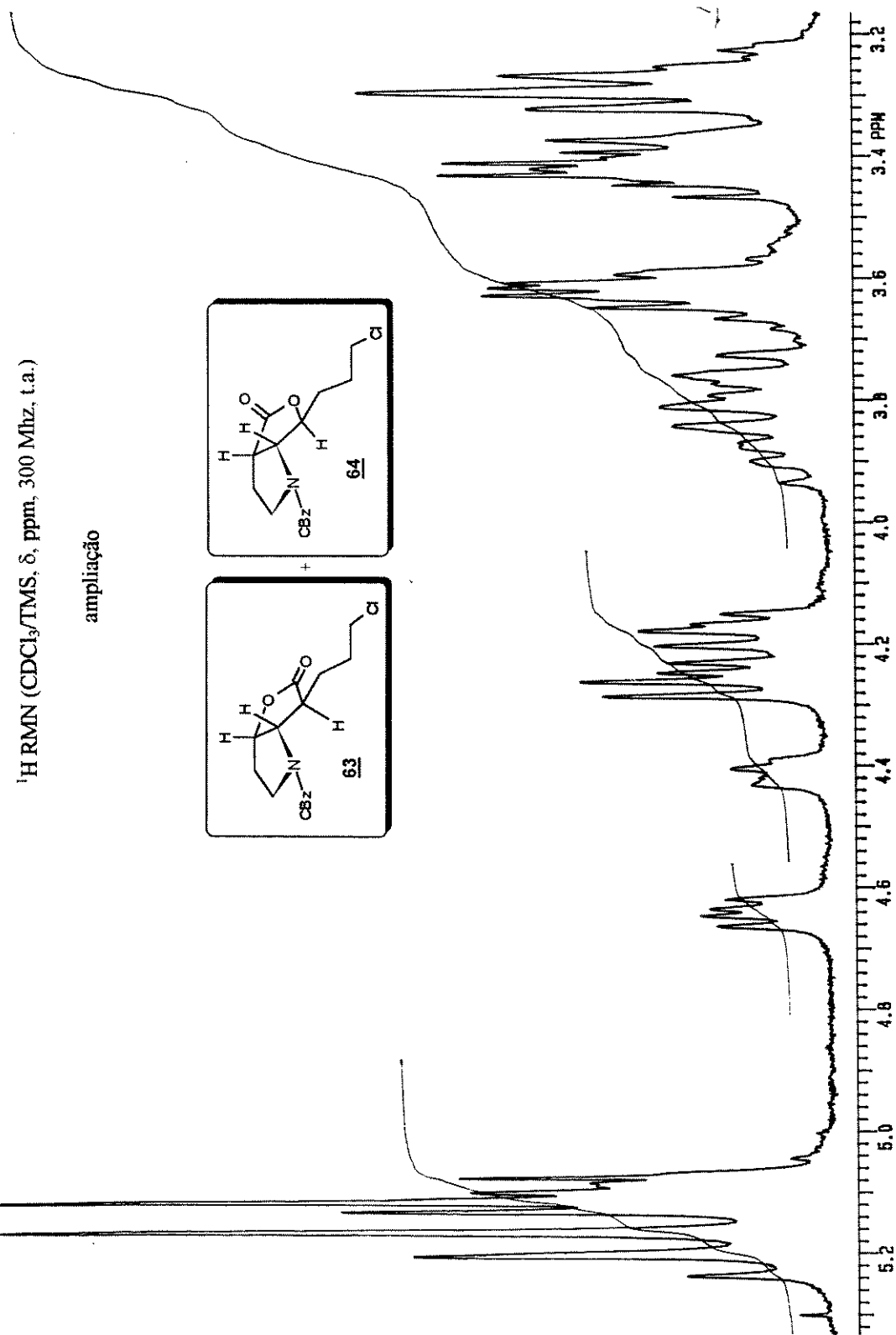
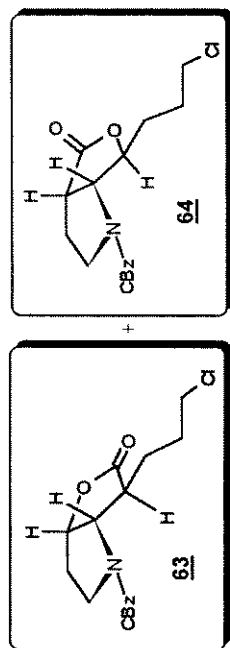
IF

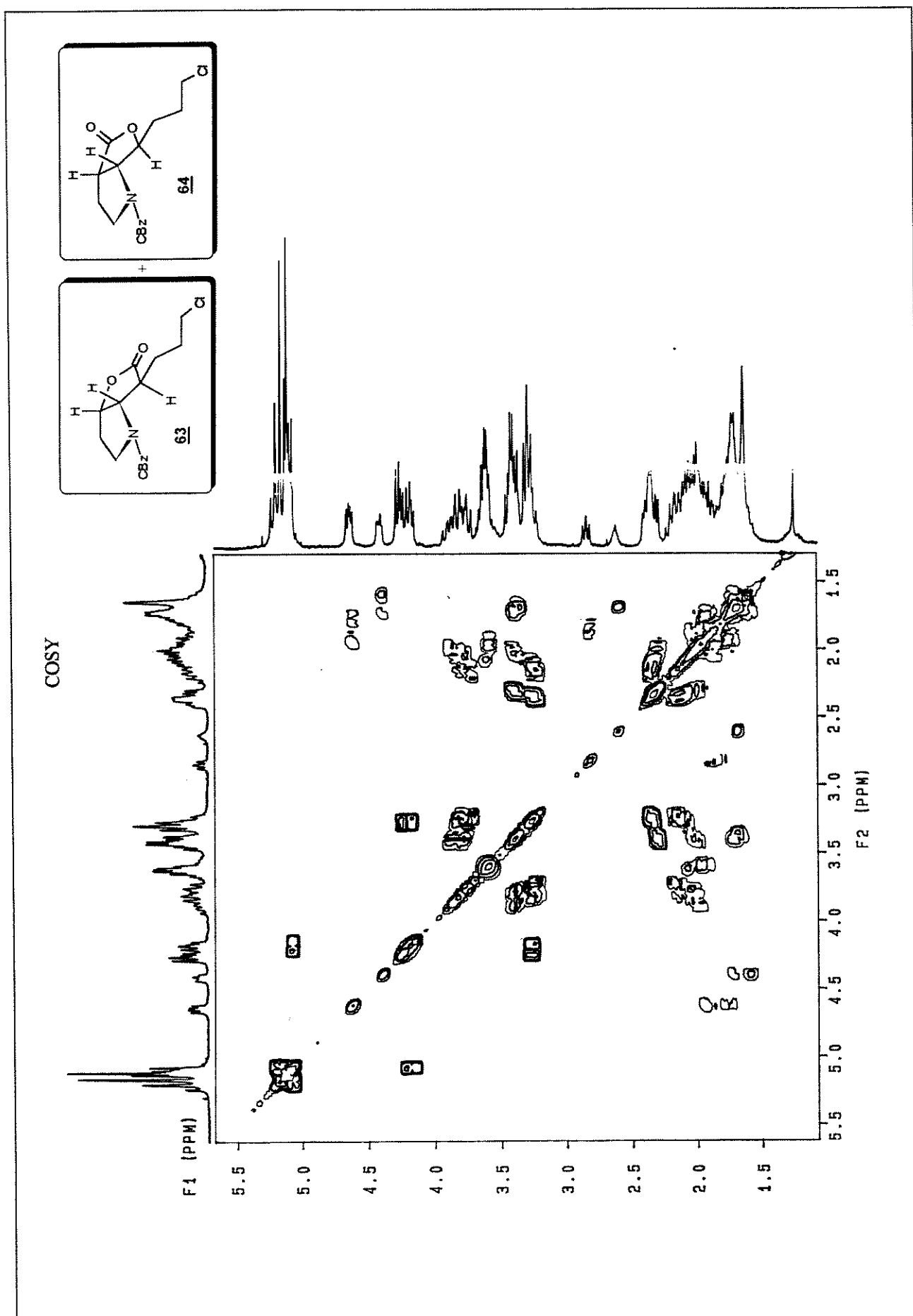
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



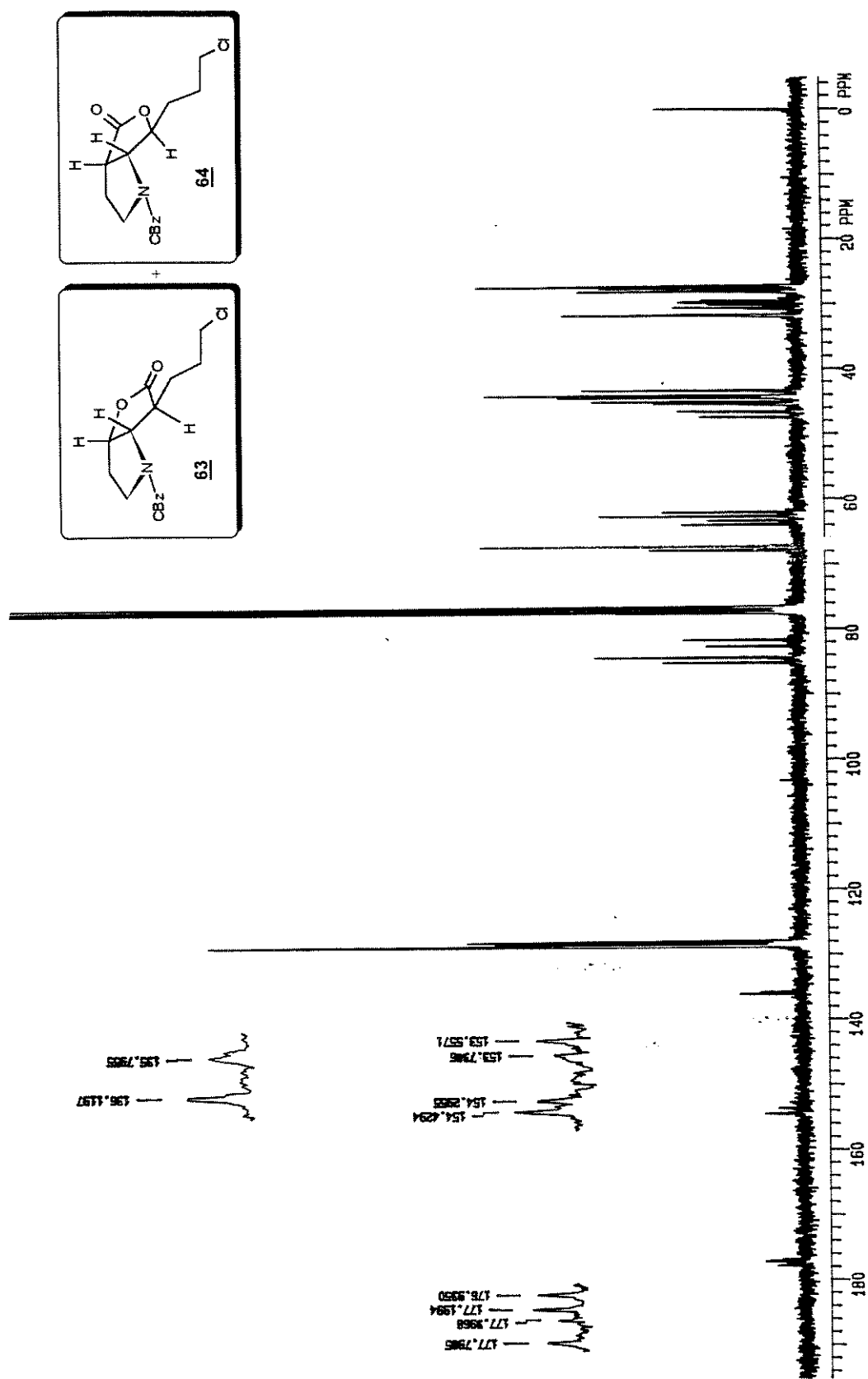
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

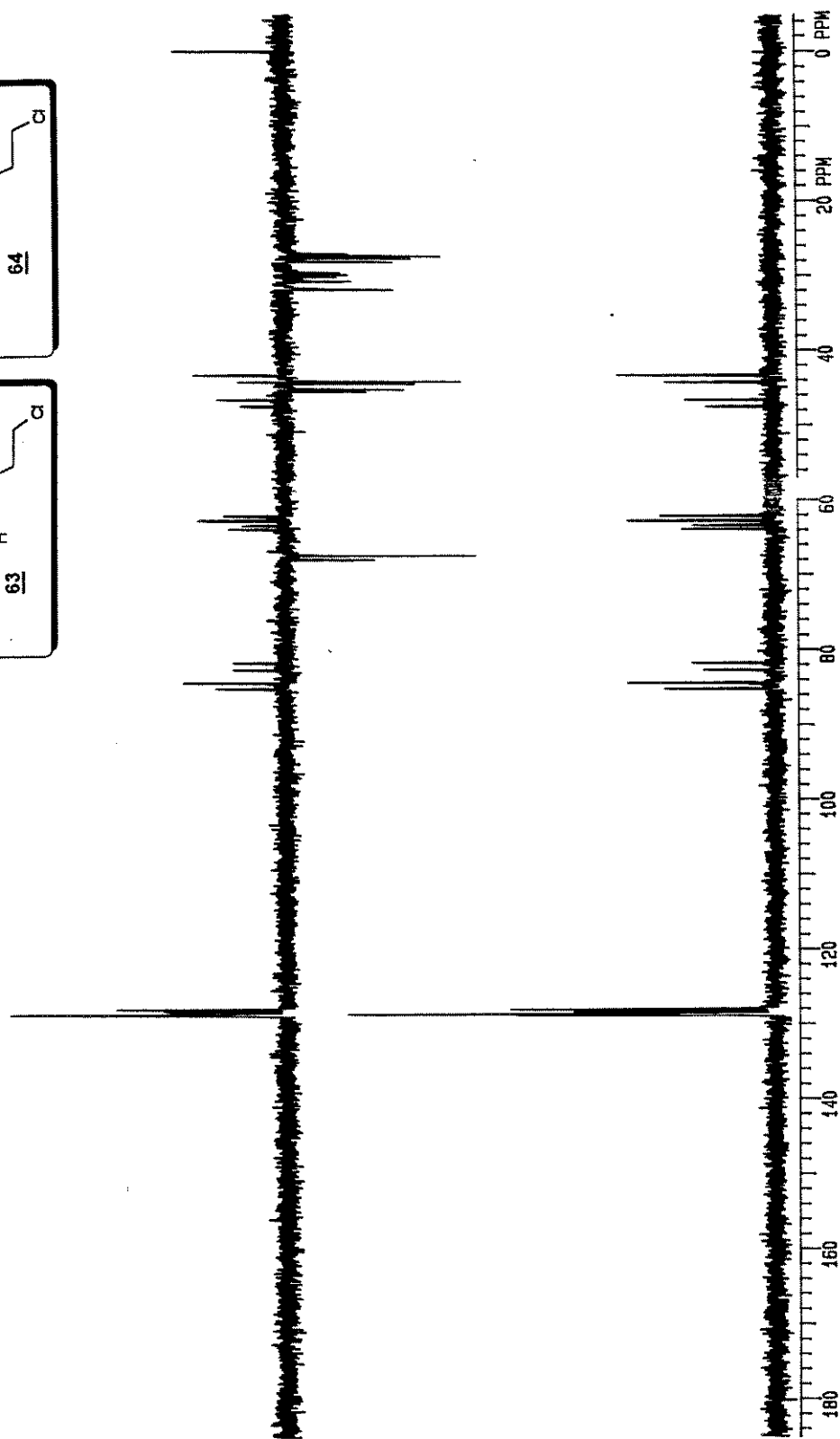
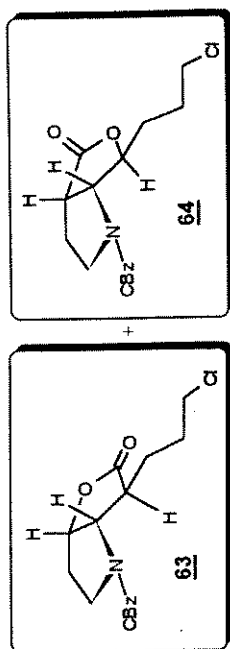
ampliação

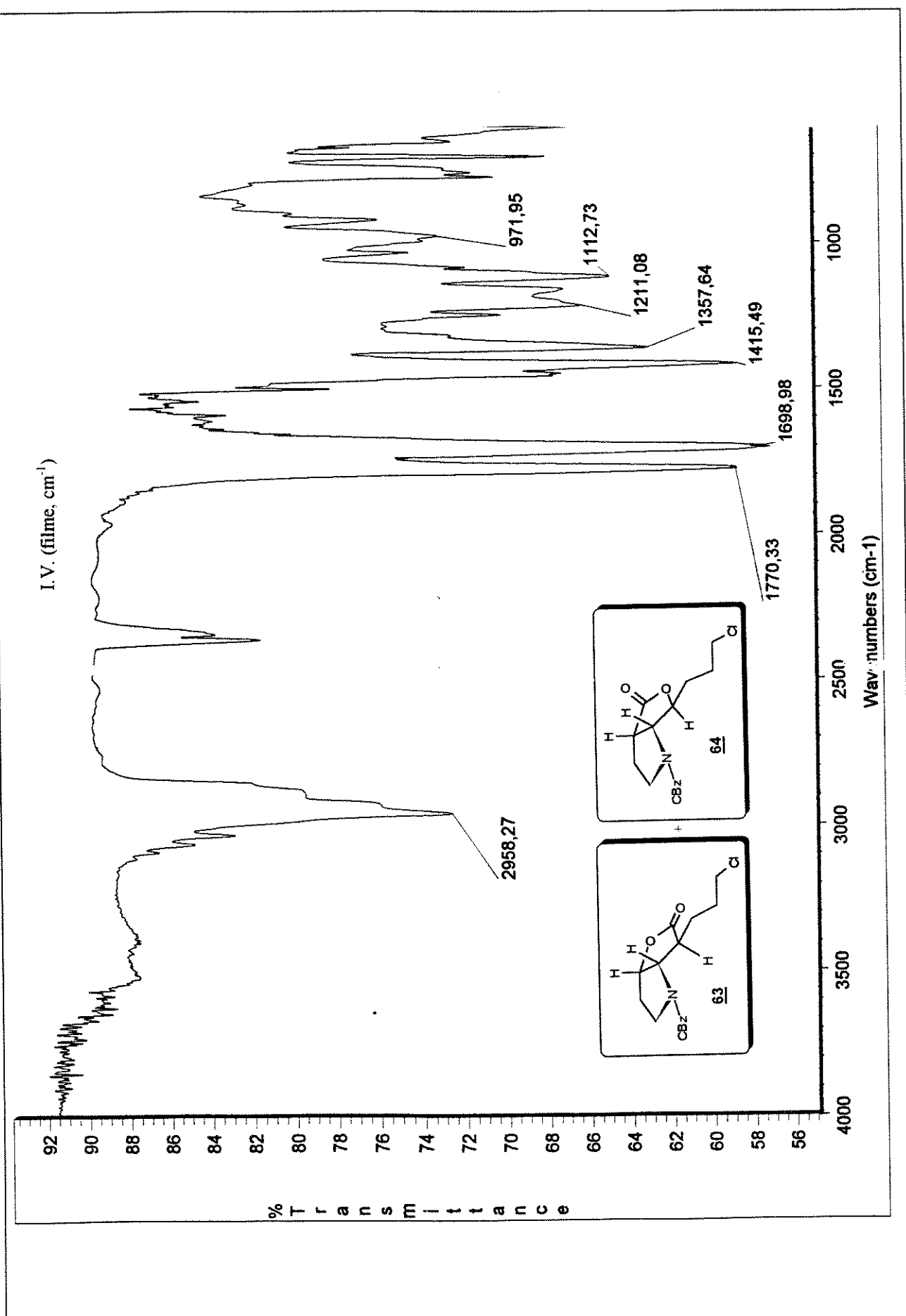


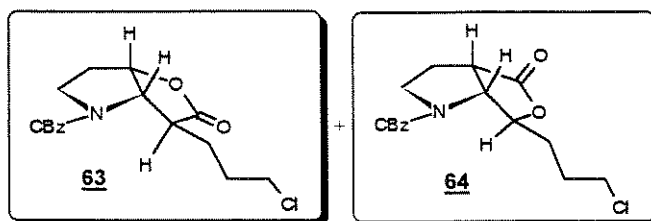


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

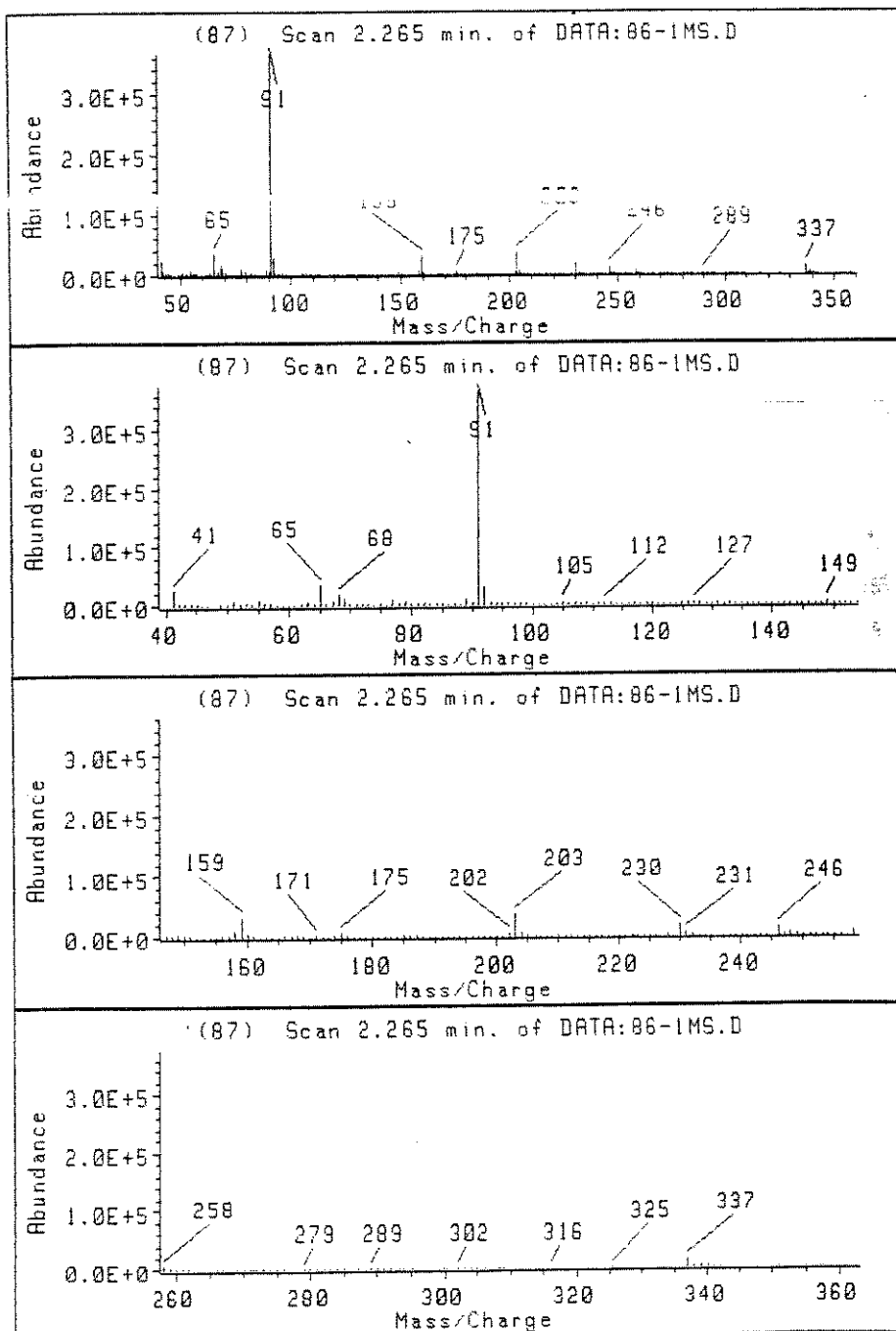


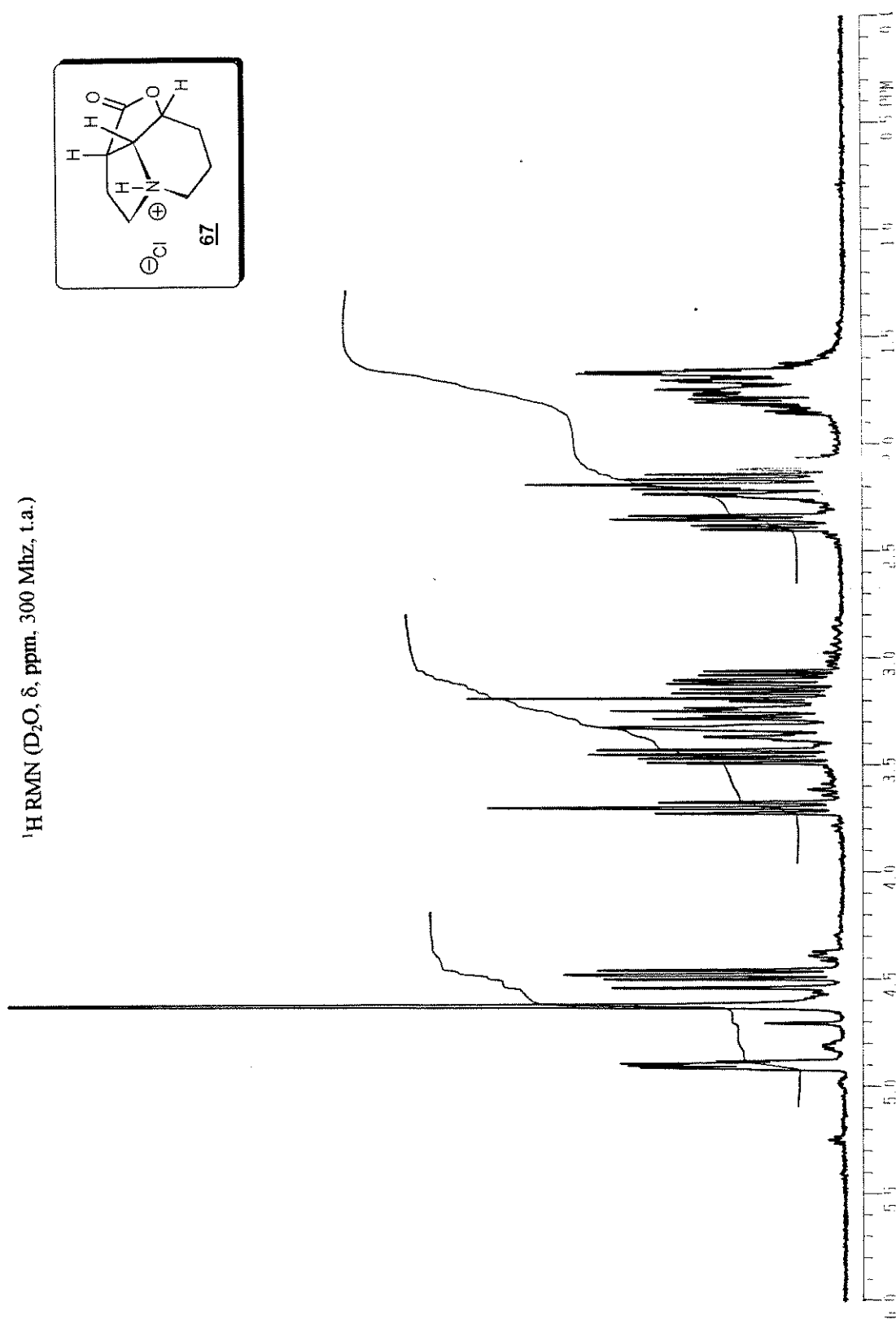
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS



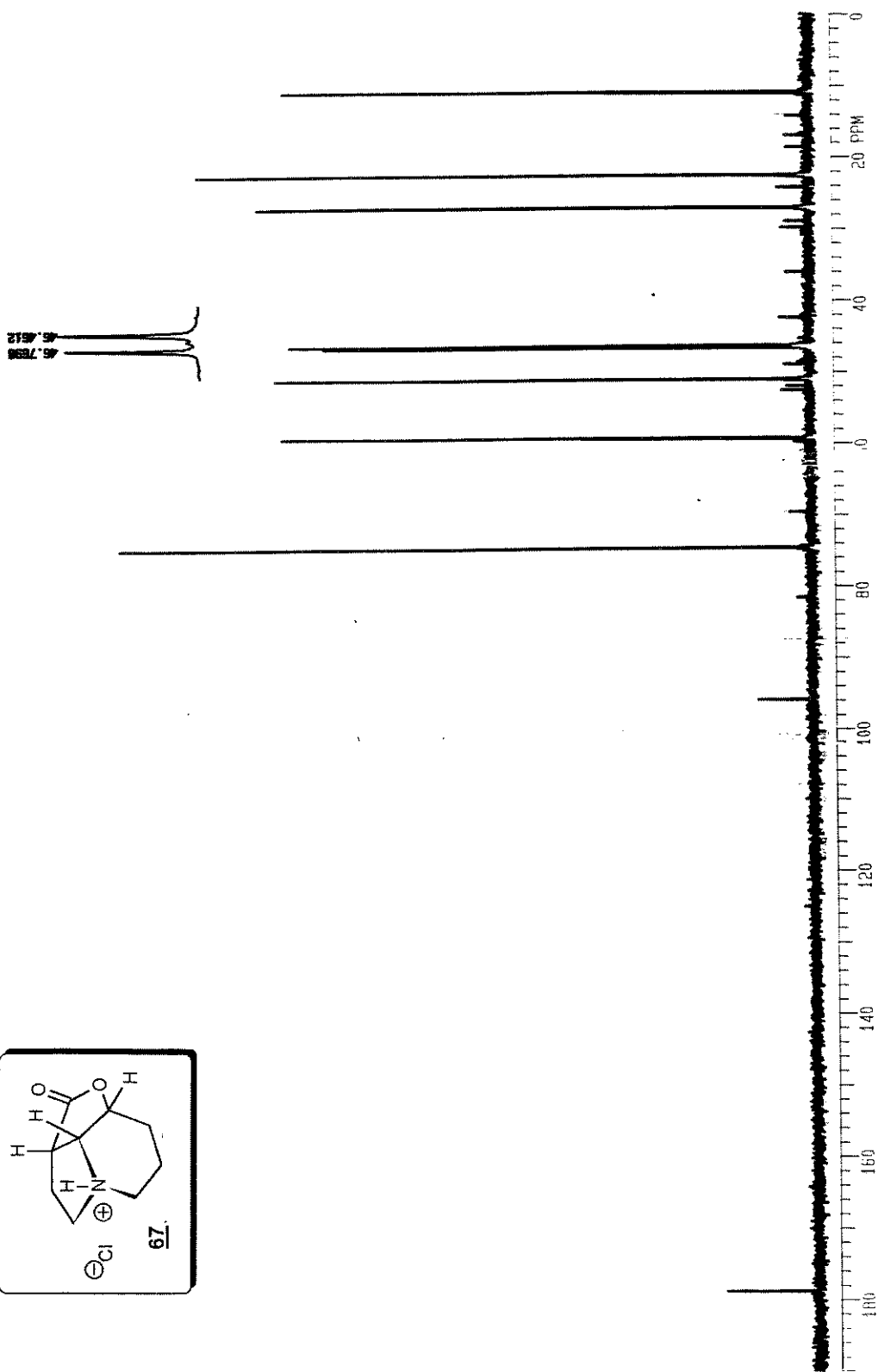
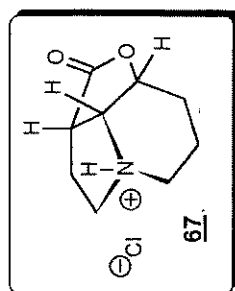


E. Massas (m/z)



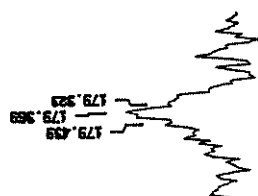
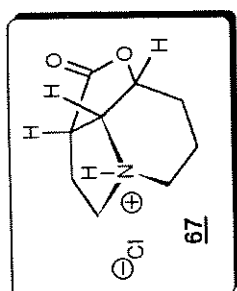


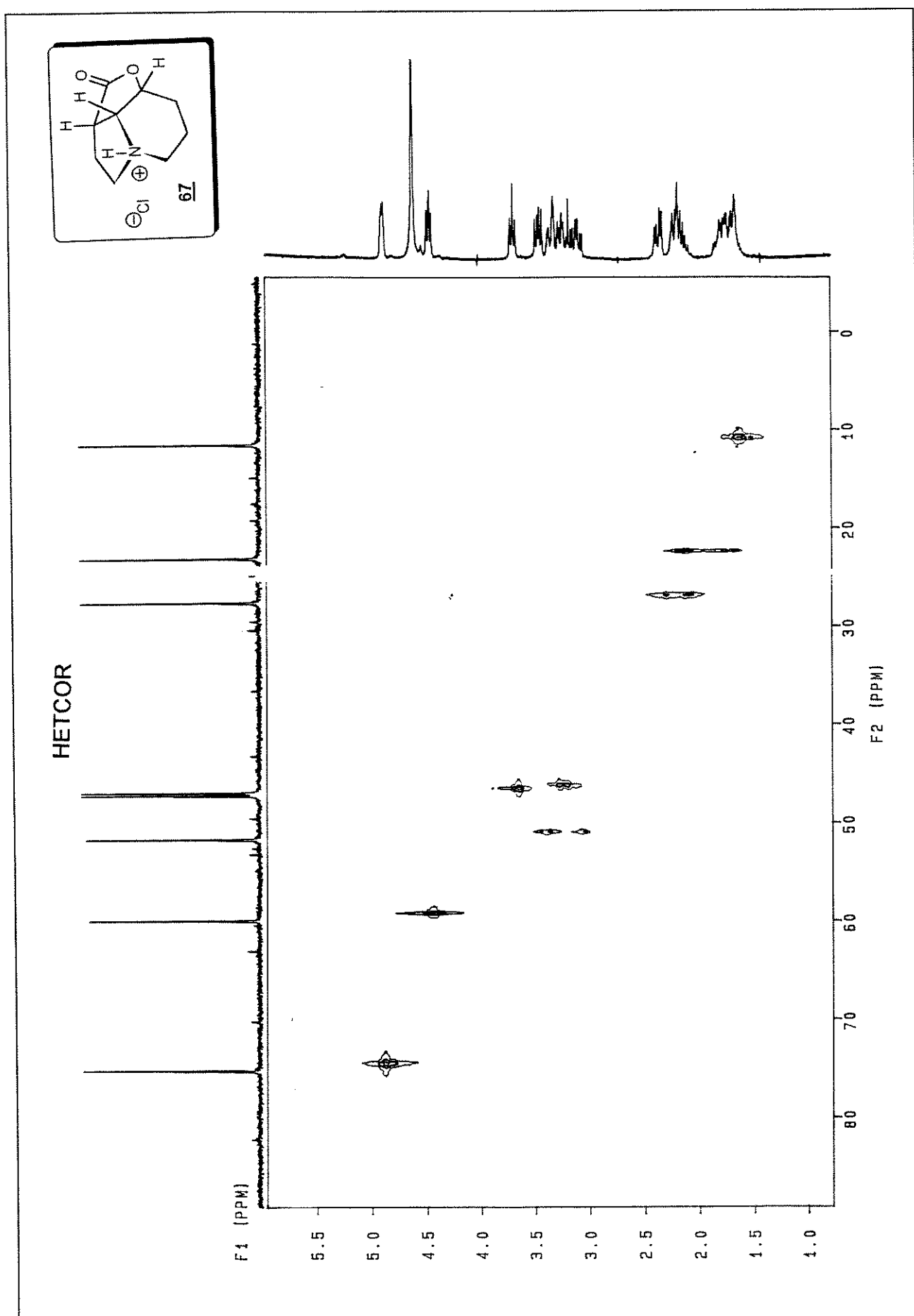
^{13}C RMN (D_2O / CCl_4 , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

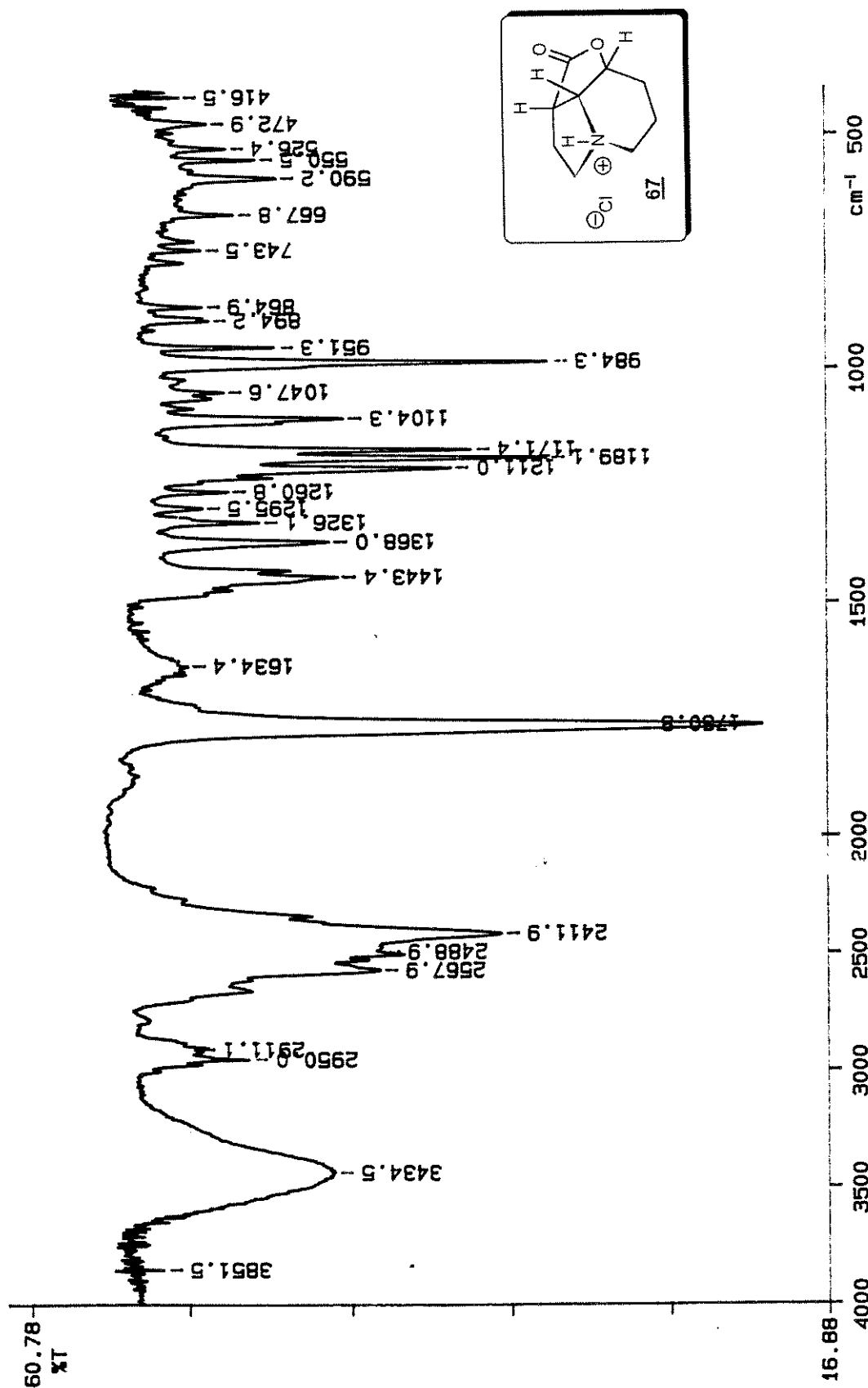


^{13}C RMN

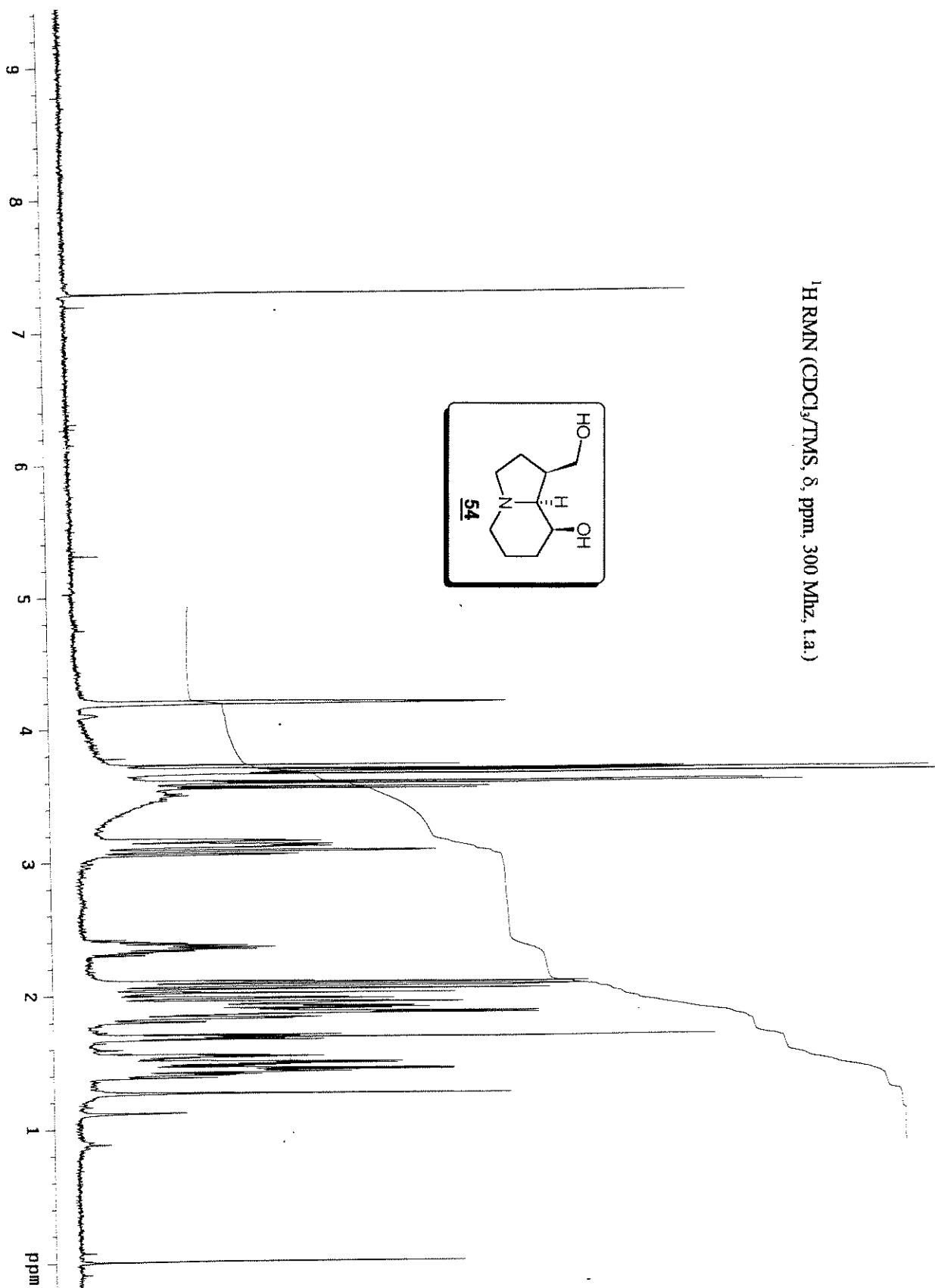
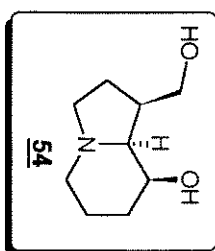
SFORD



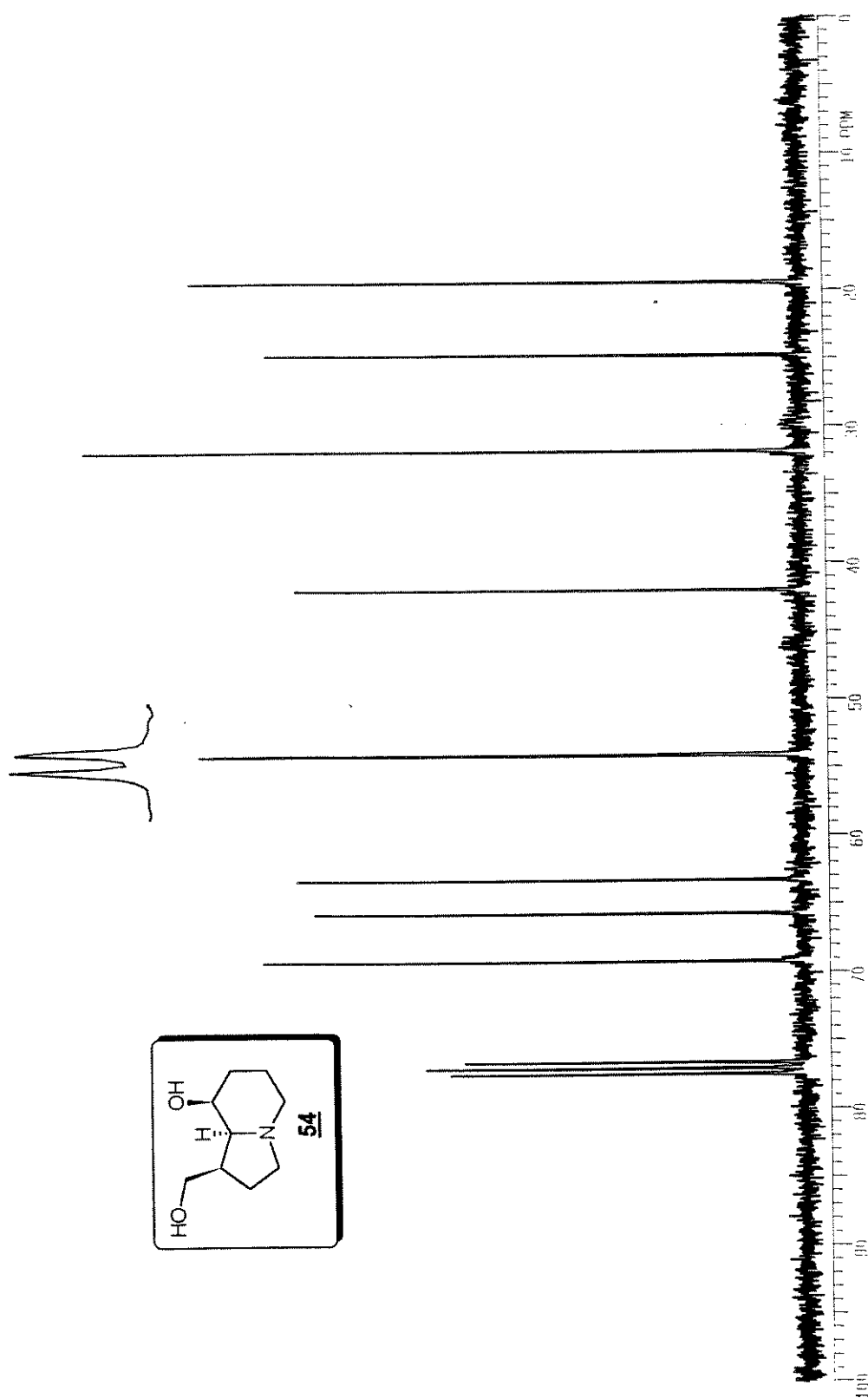


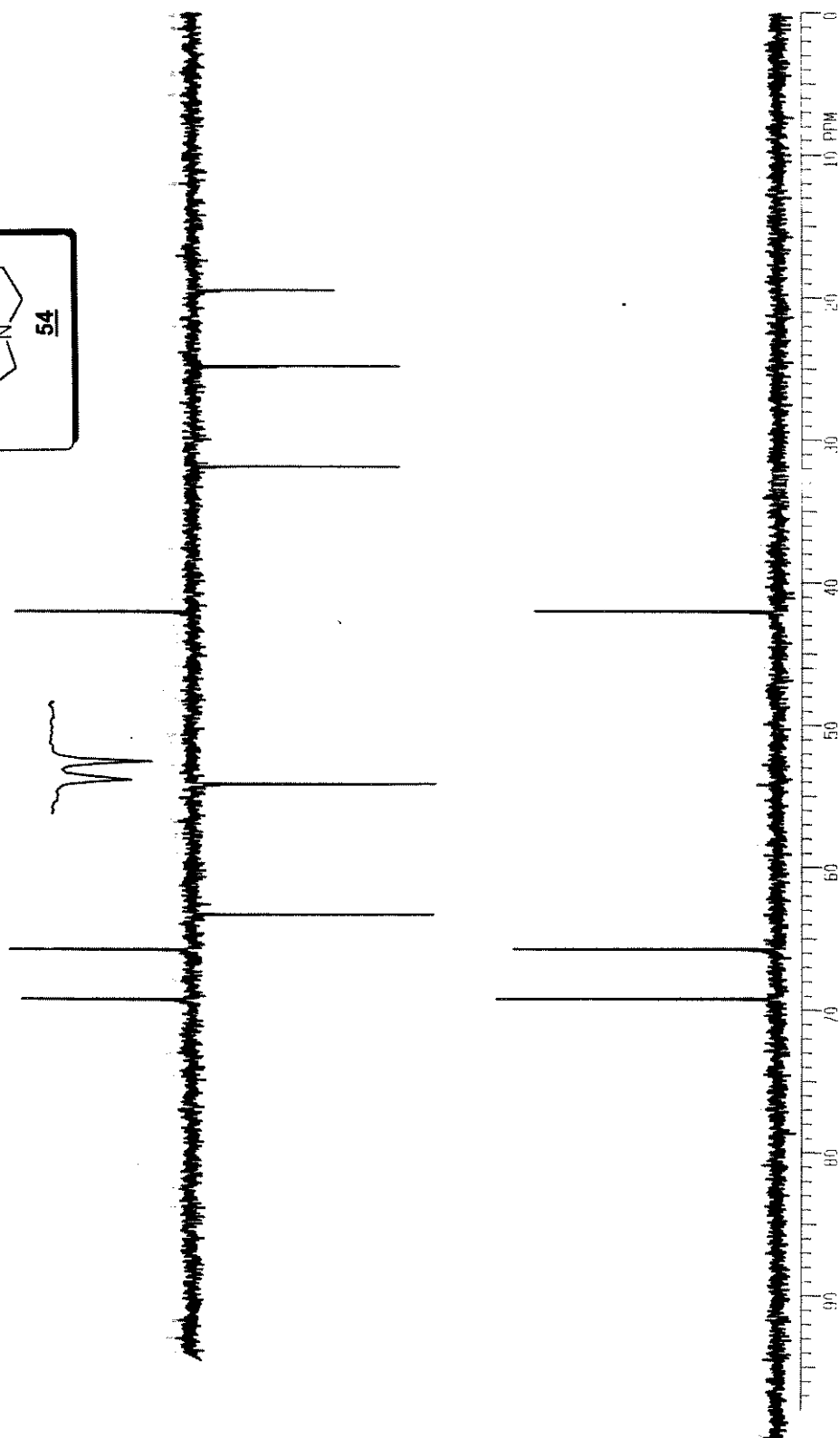
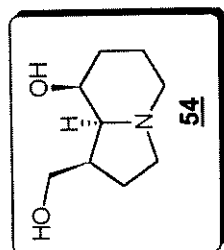
I.V. (pastilha de Kbr, cm^{-1})

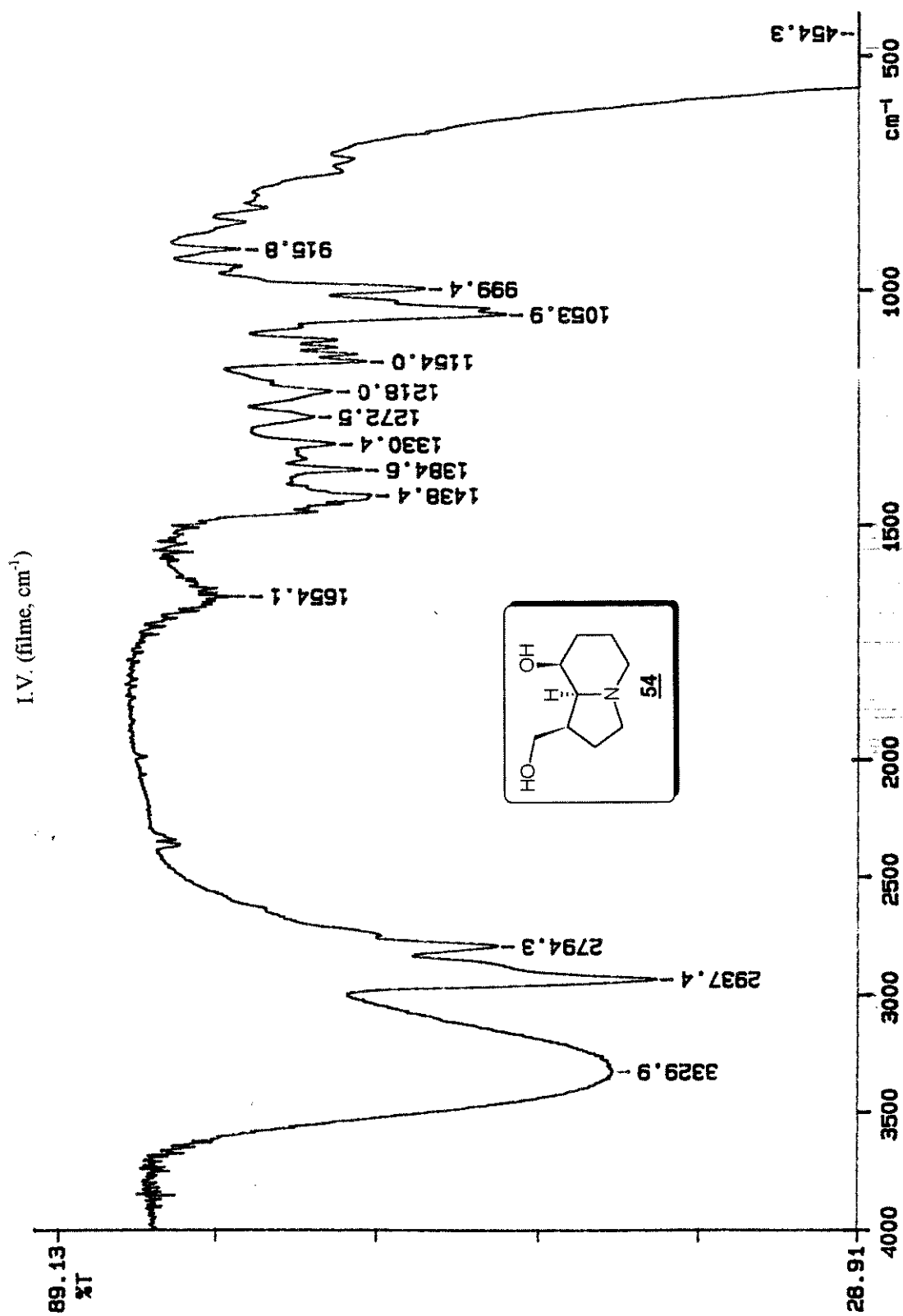
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 MHz, t.a.)



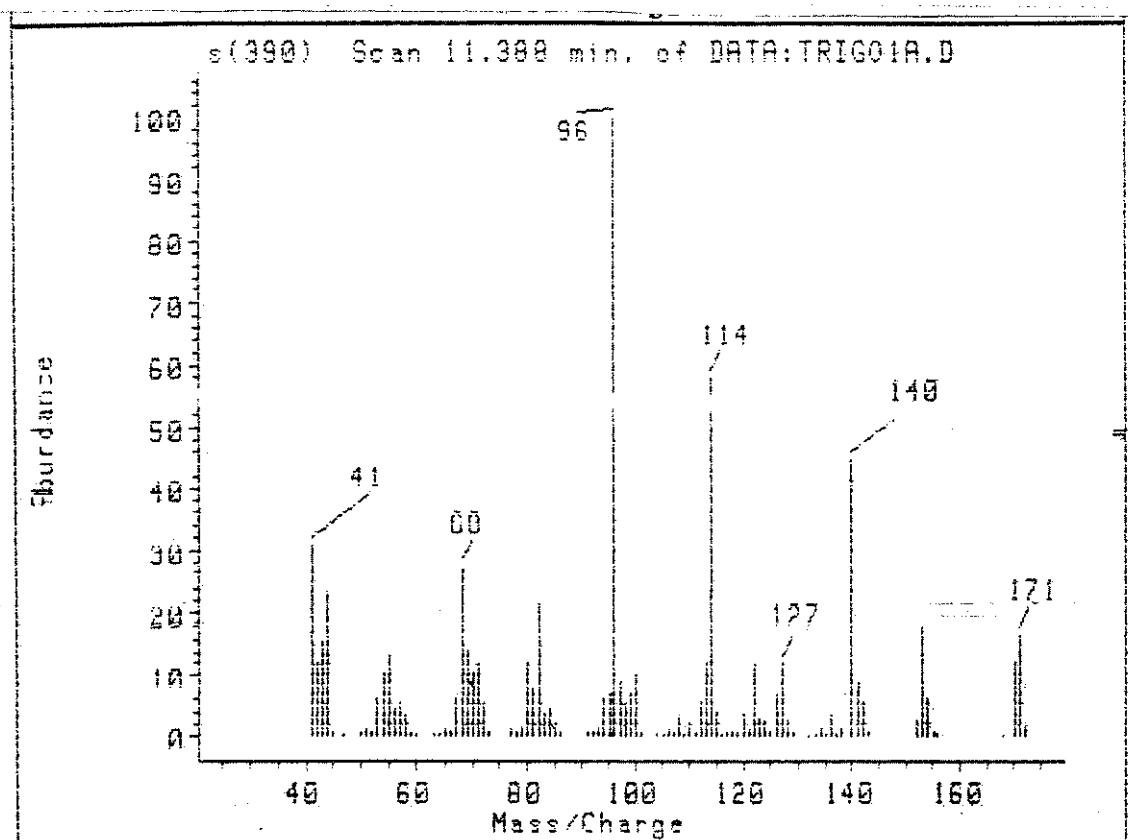
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



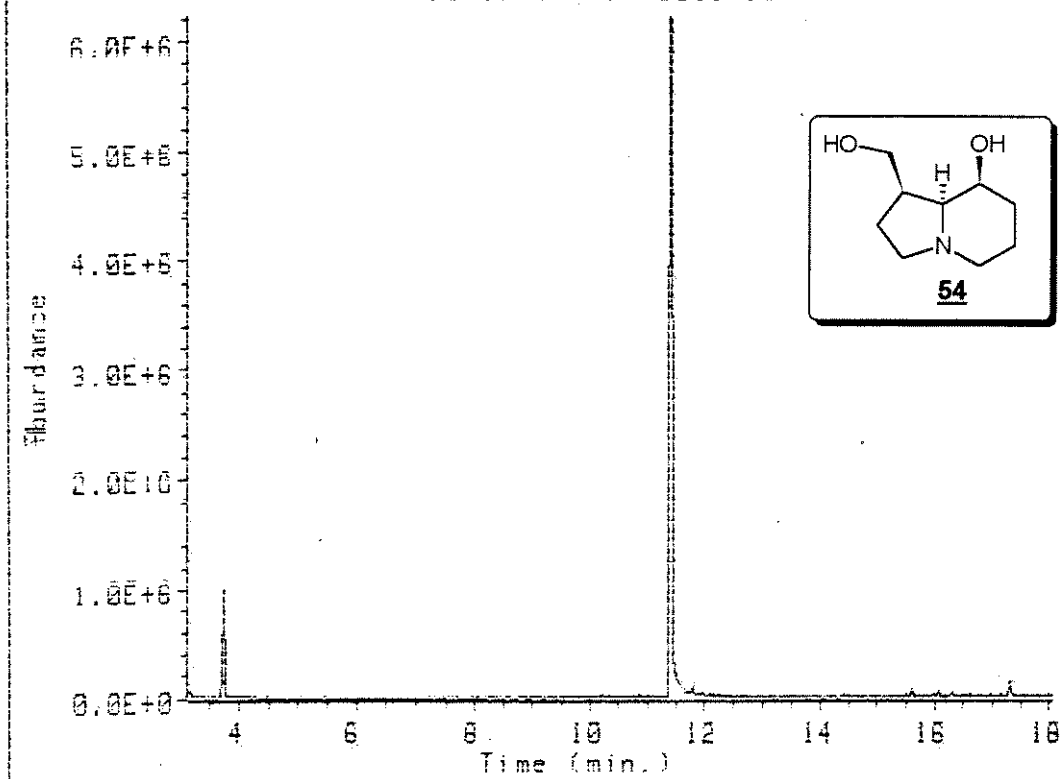
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



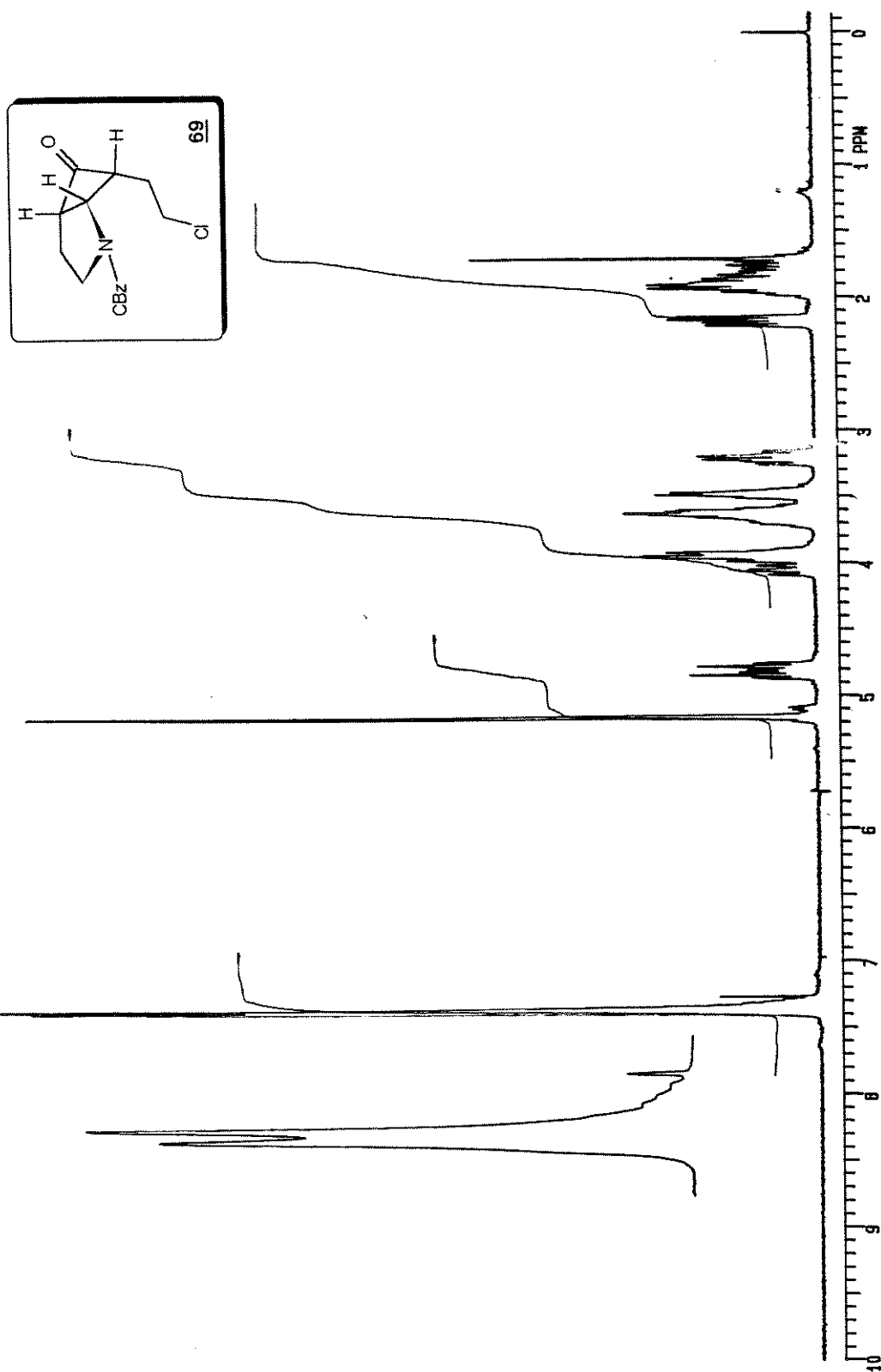
E. Massas (m/z)



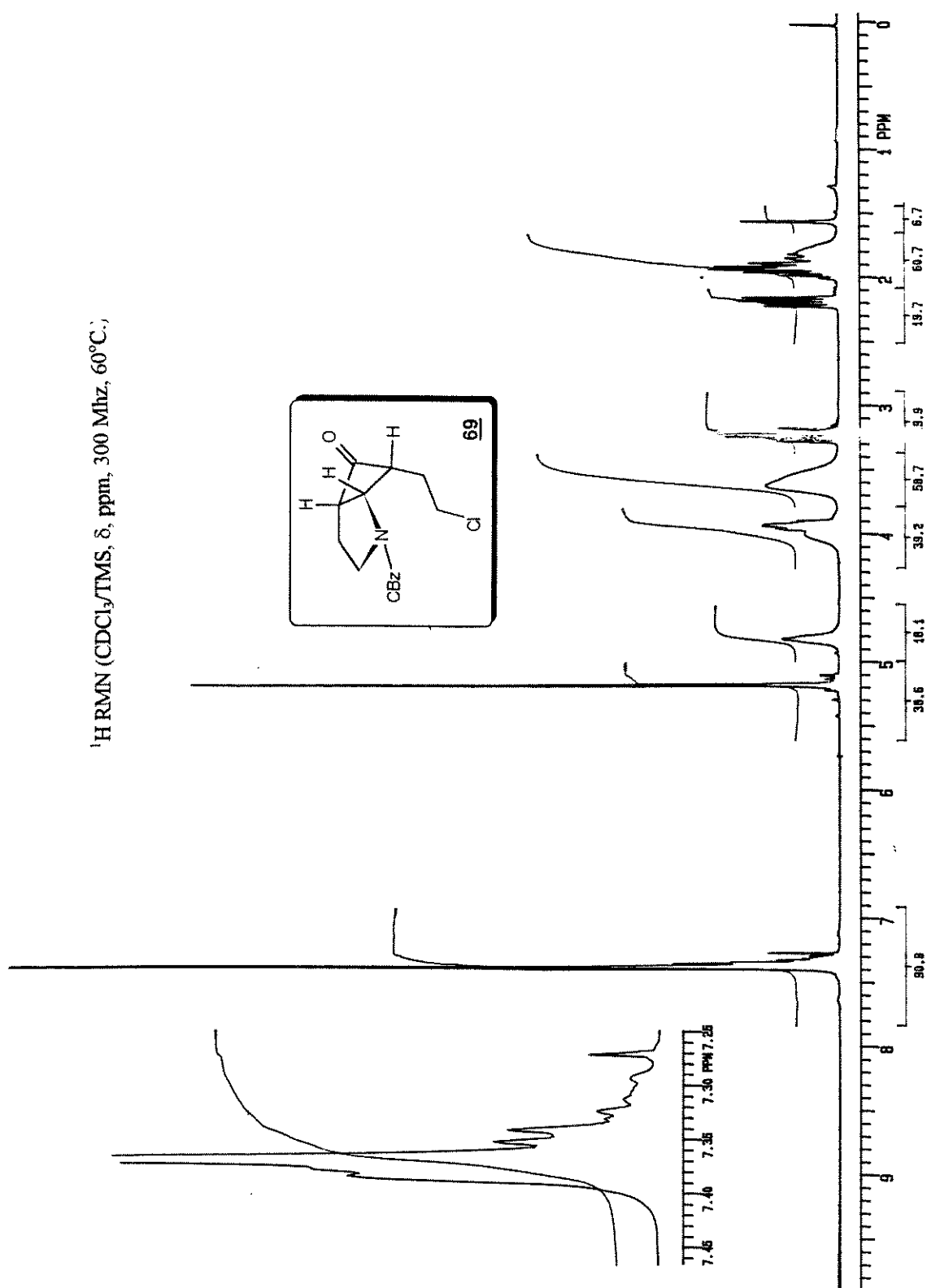
TIC of DATA:TRIG01A.D

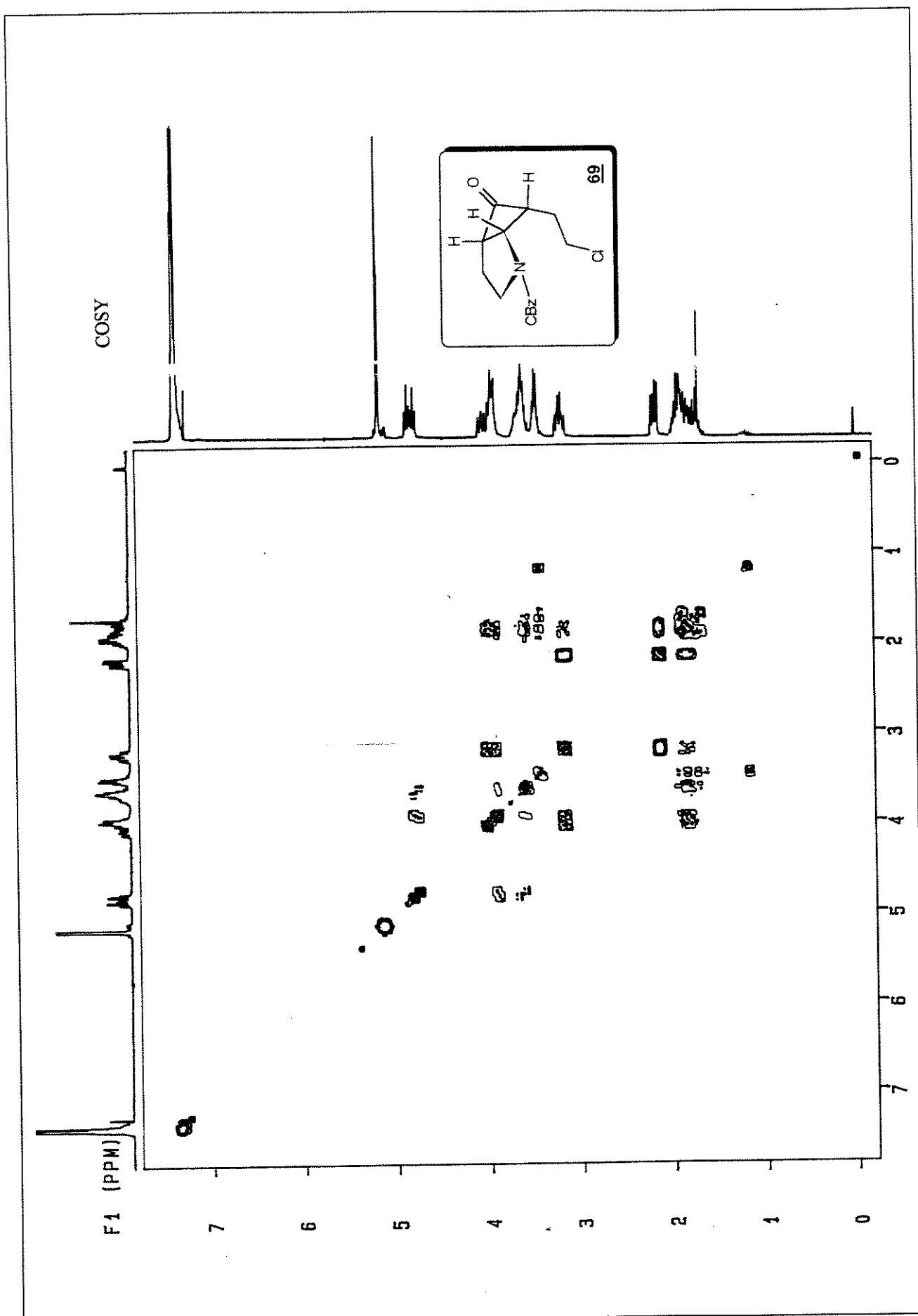


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

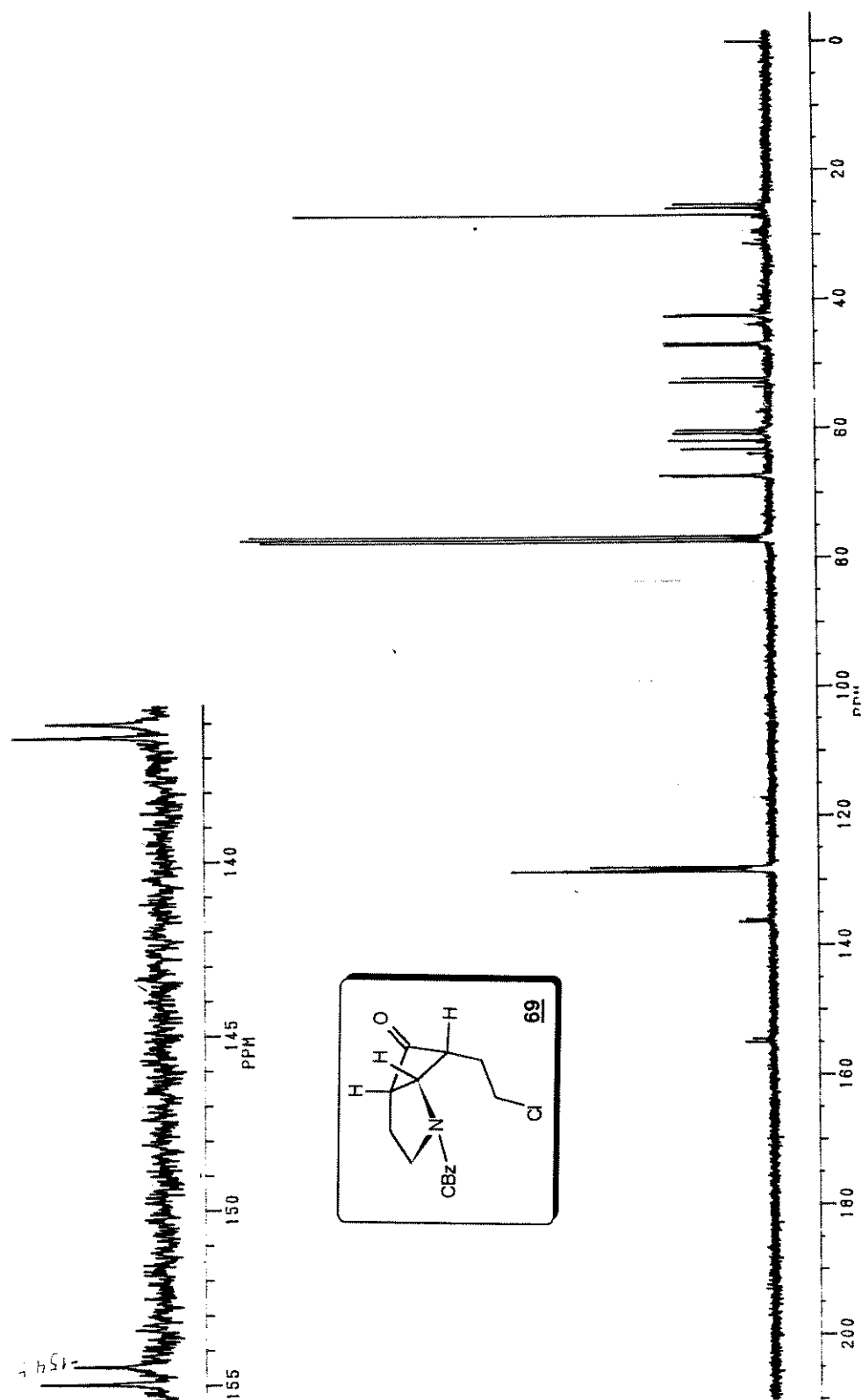


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, 60°C .)

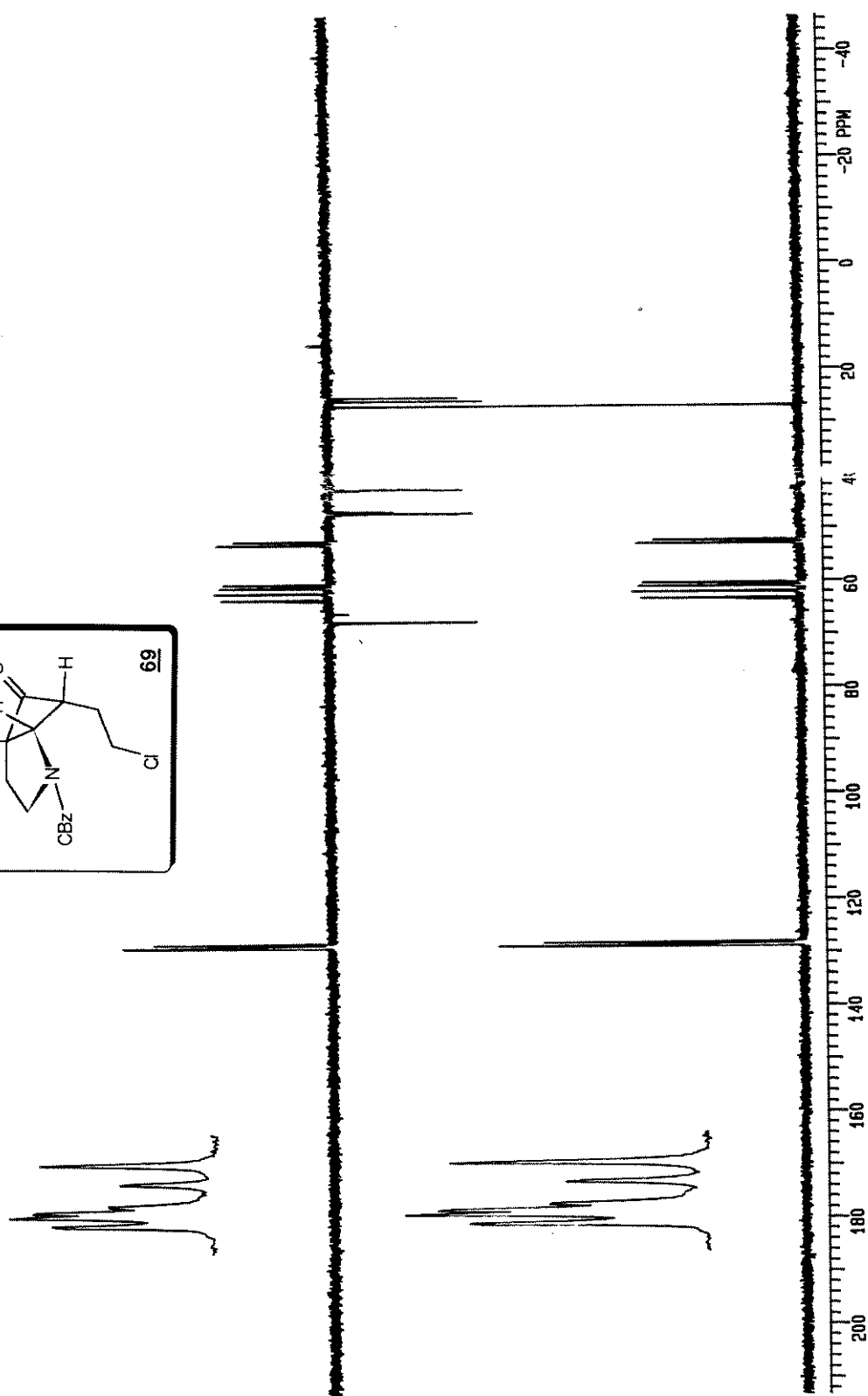
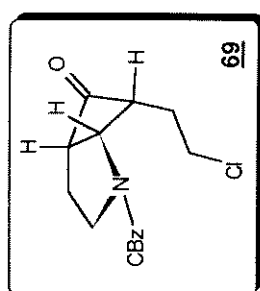


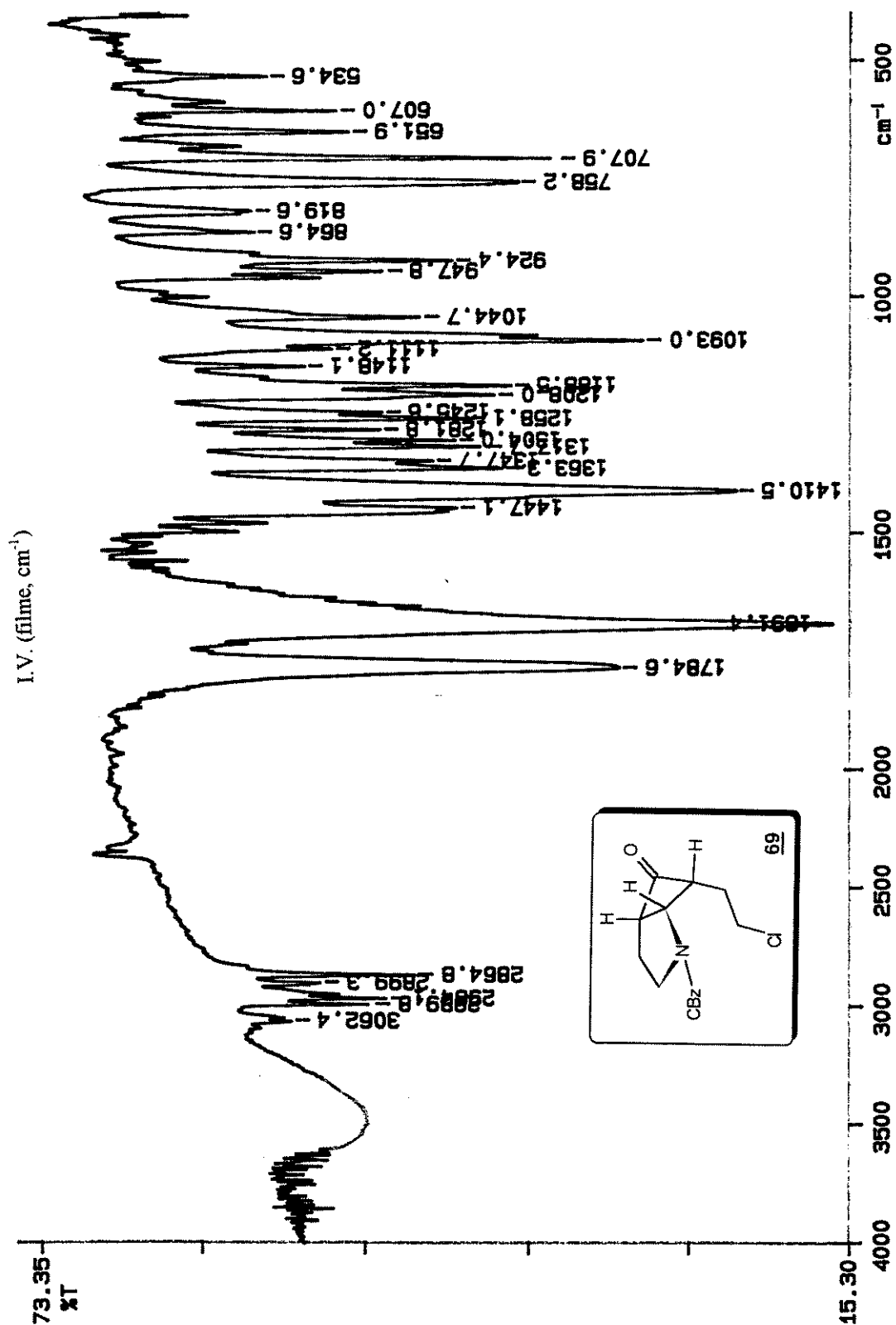


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



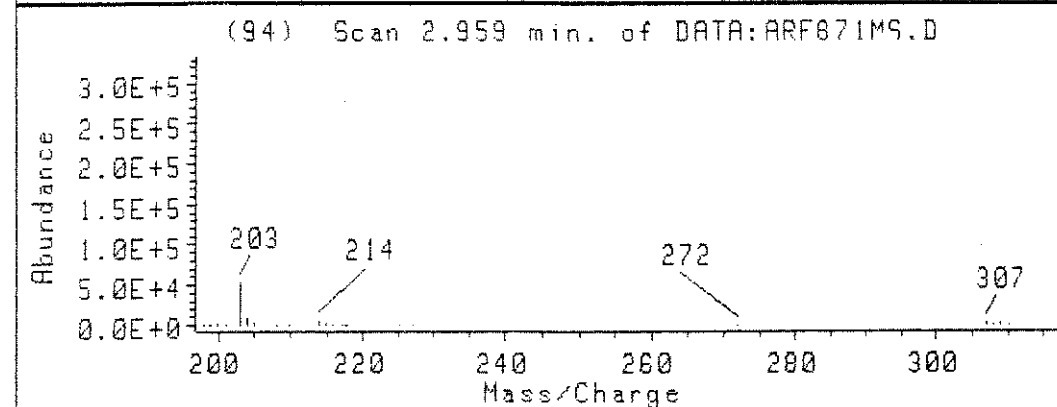
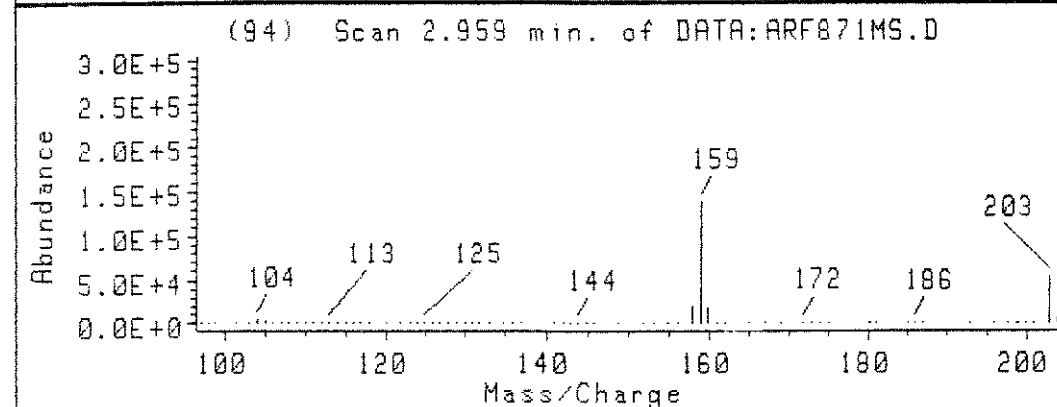
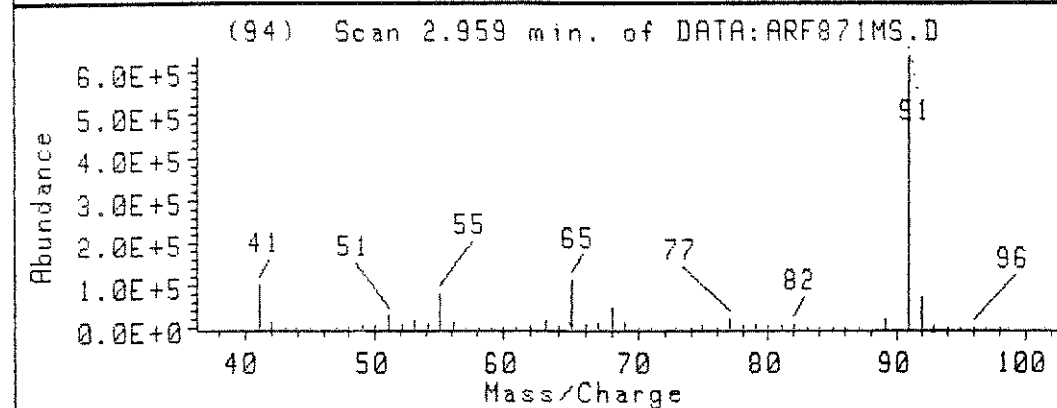
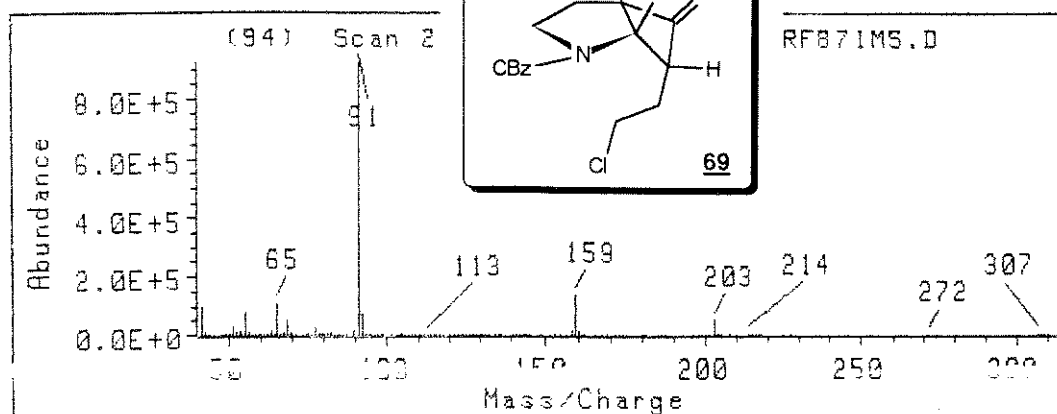
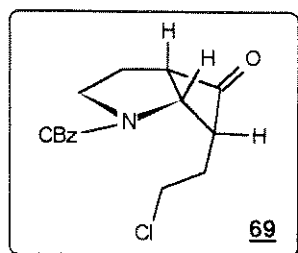
DEPT (90 e 135



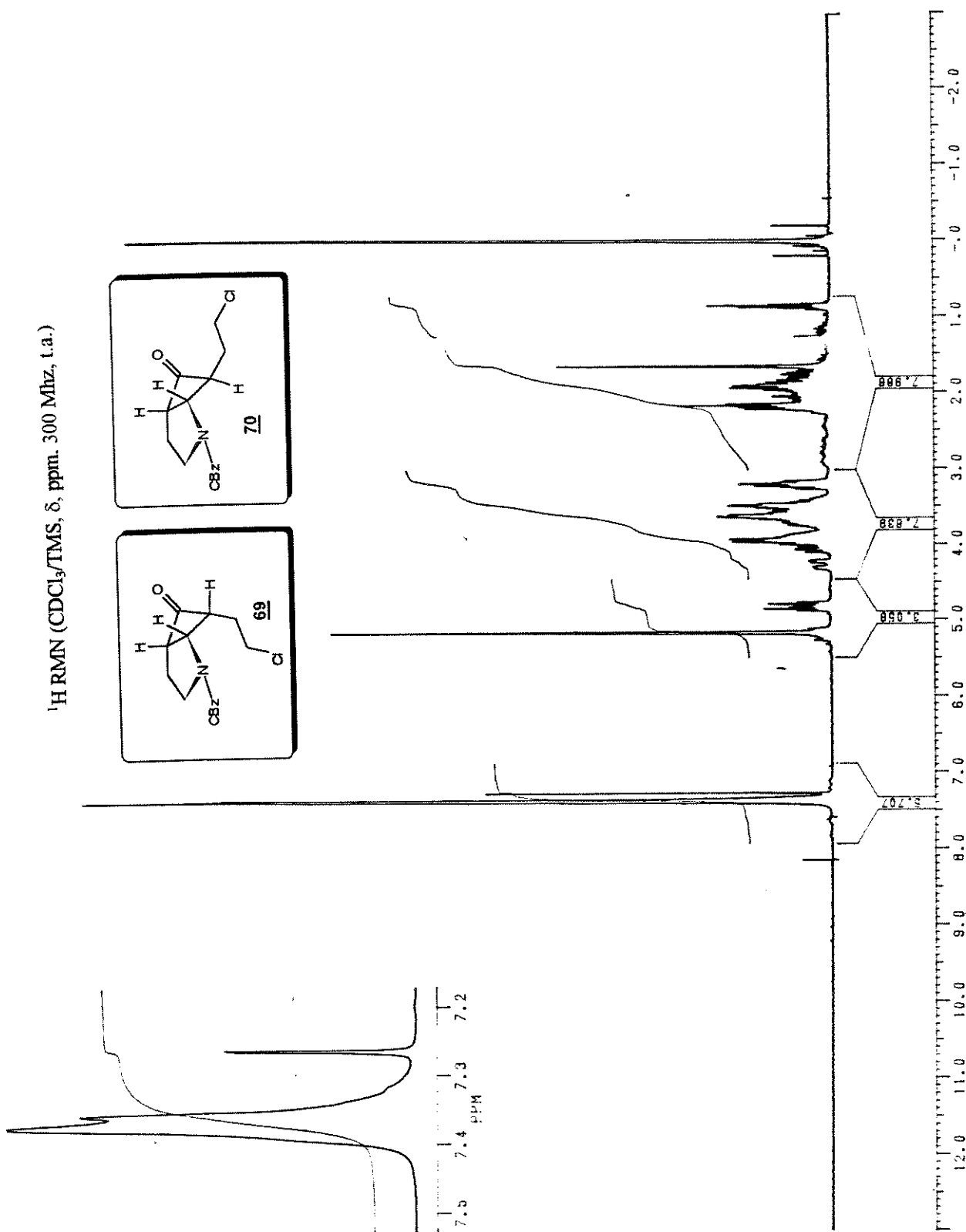
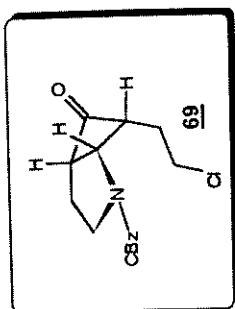
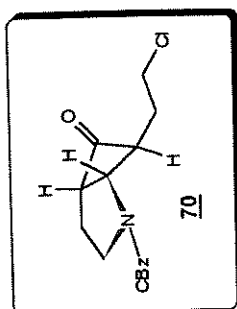


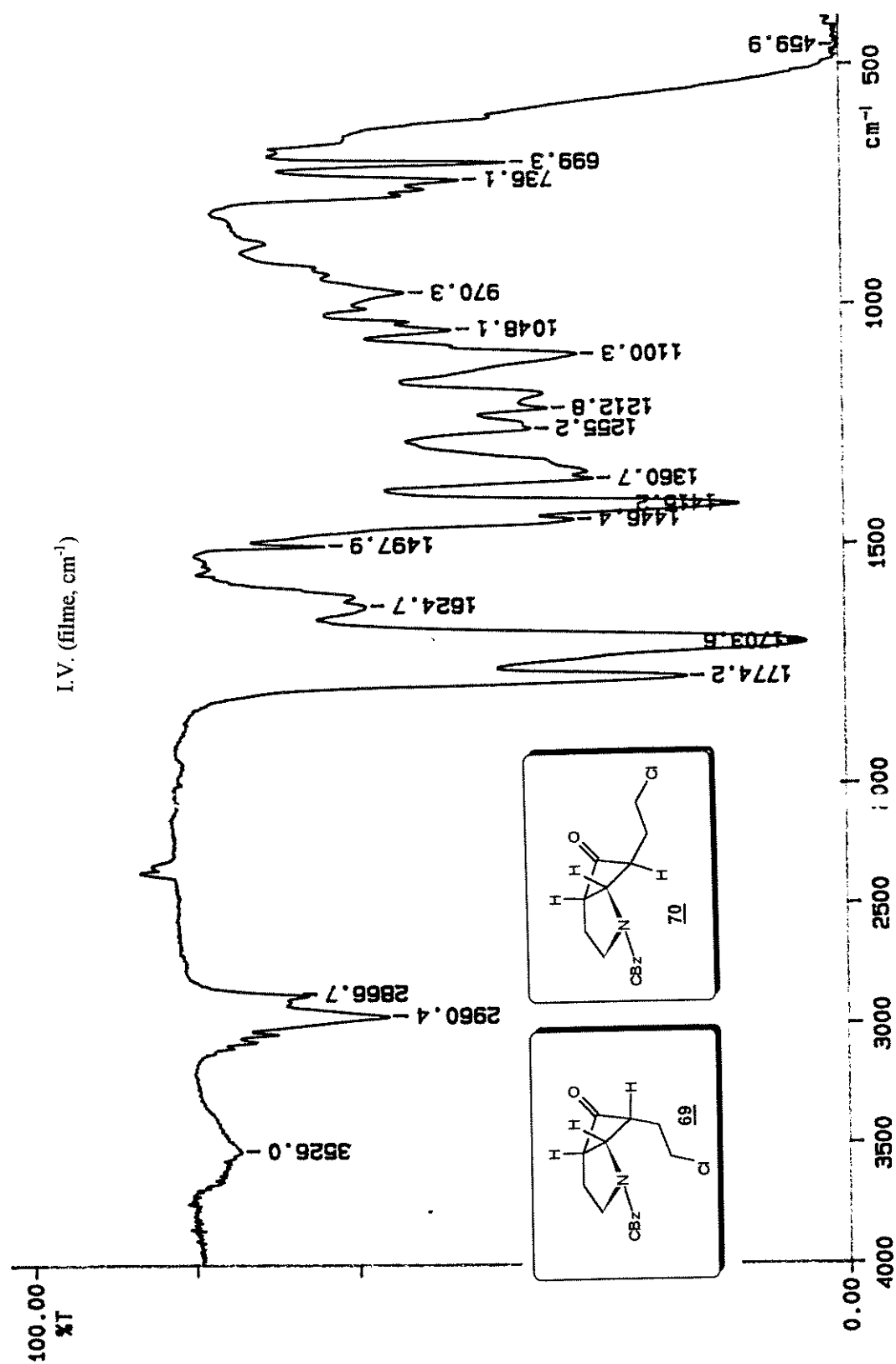
E. Massas (m/z)

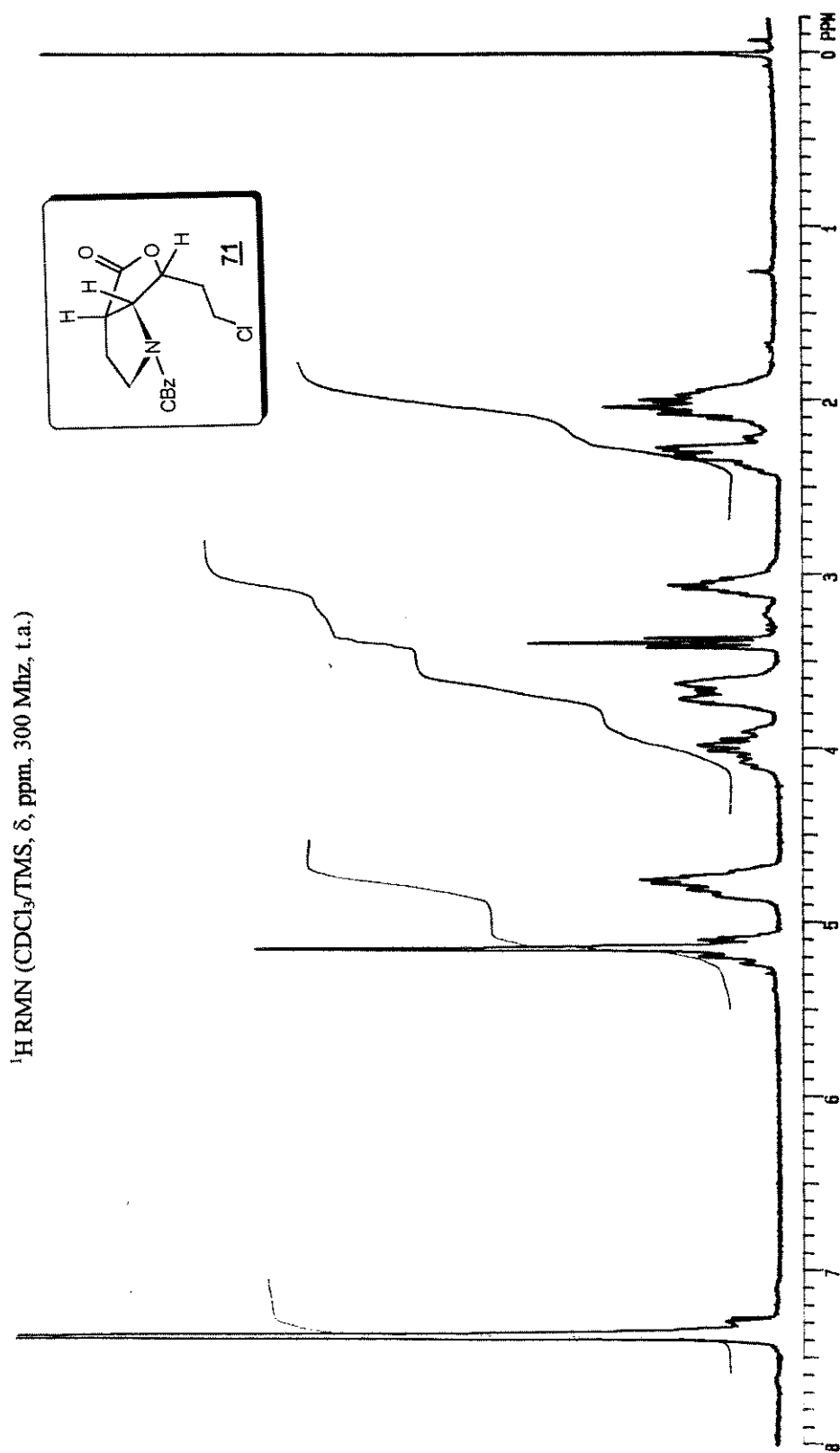
RF871MS.D



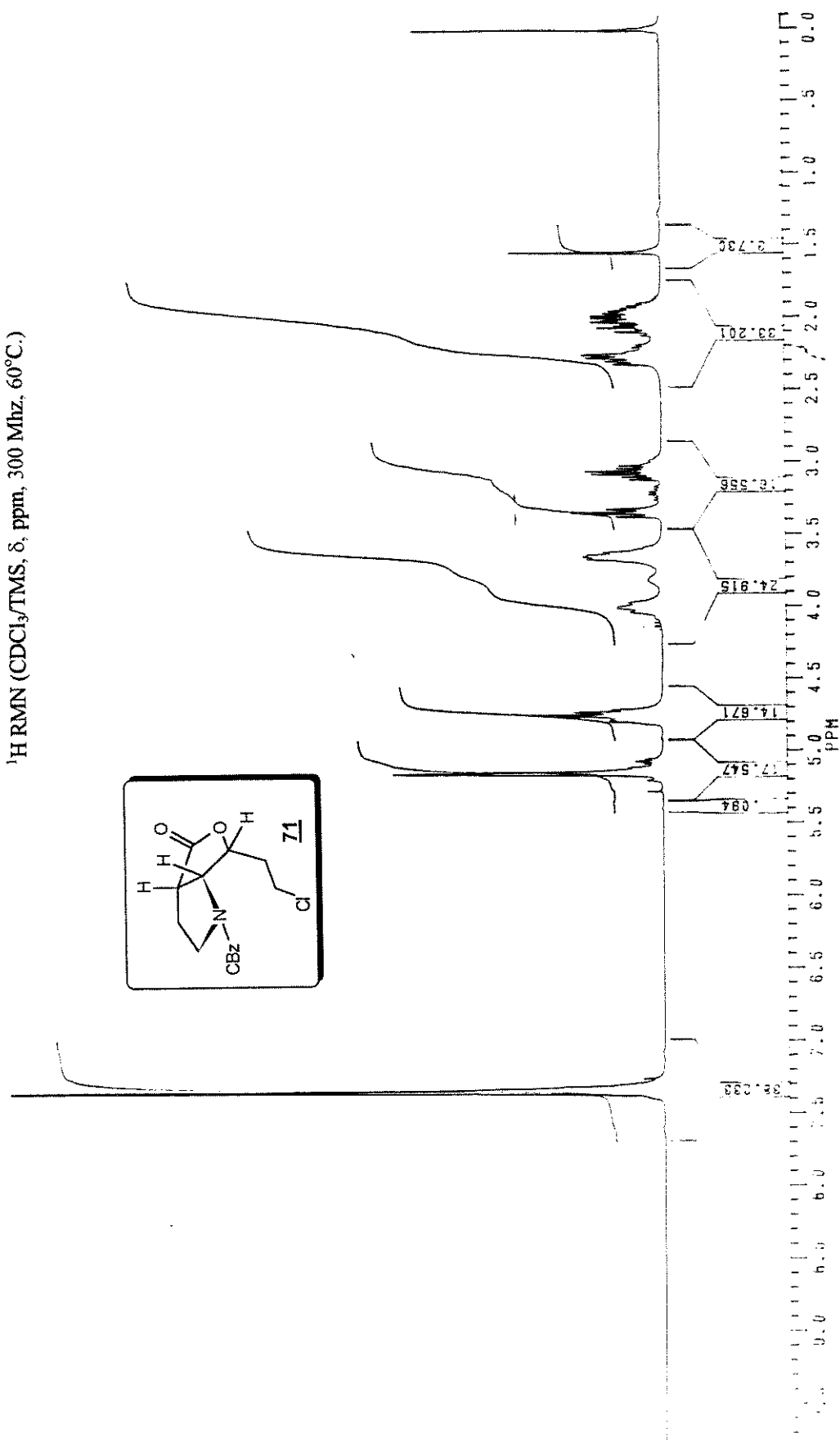
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm. 300 Mhz, t.a.)

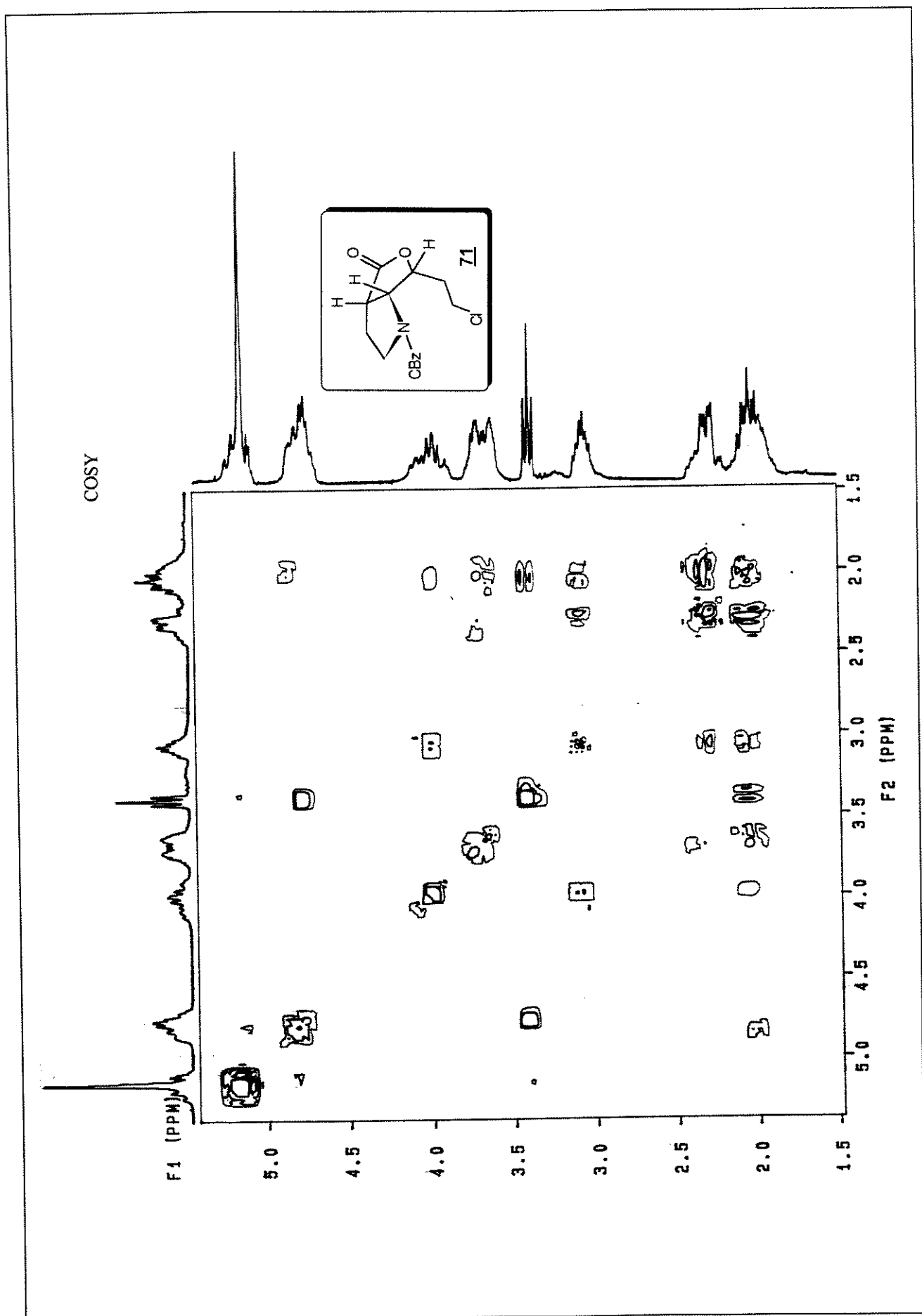




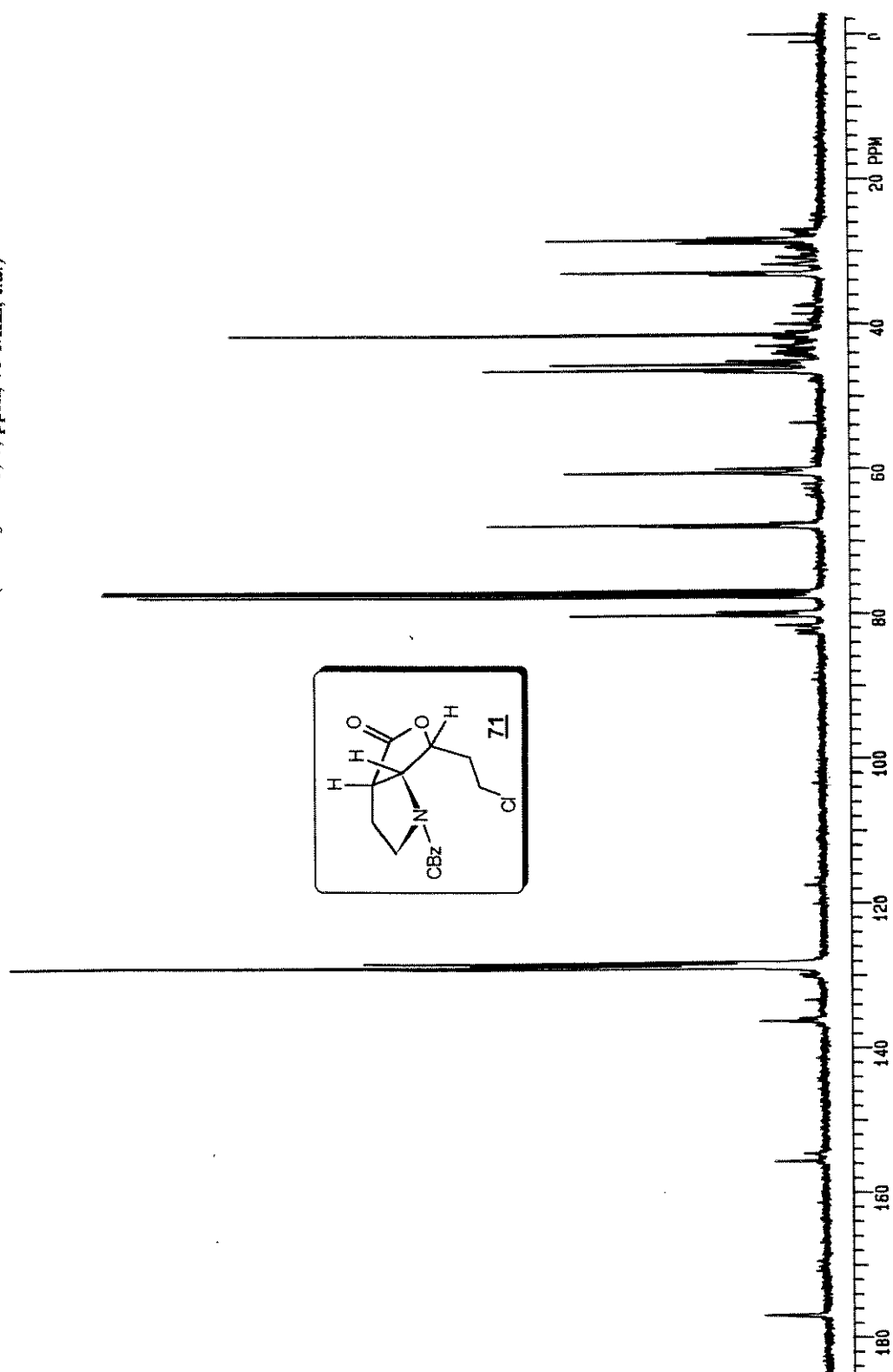


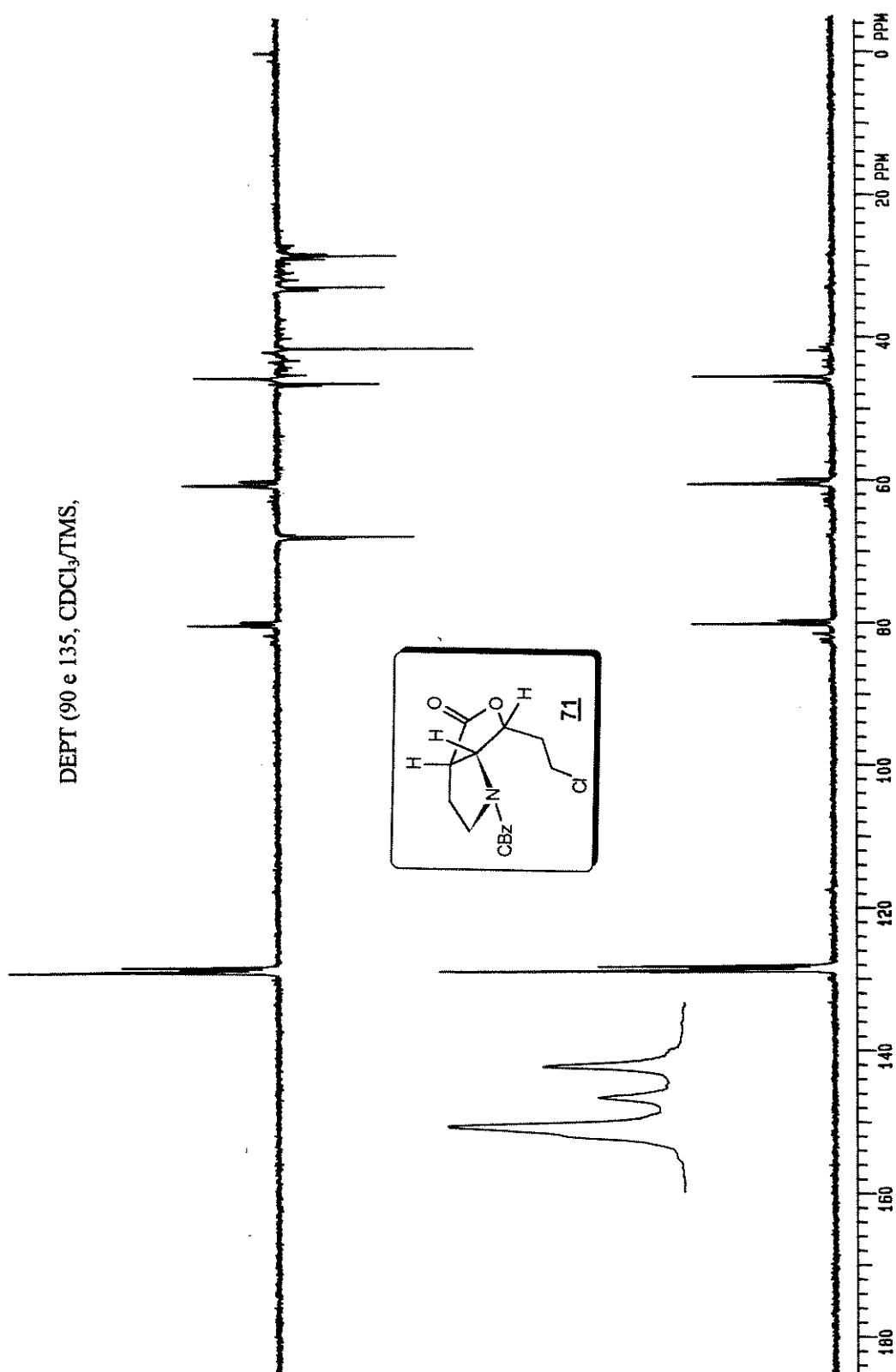
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, 60°C .)

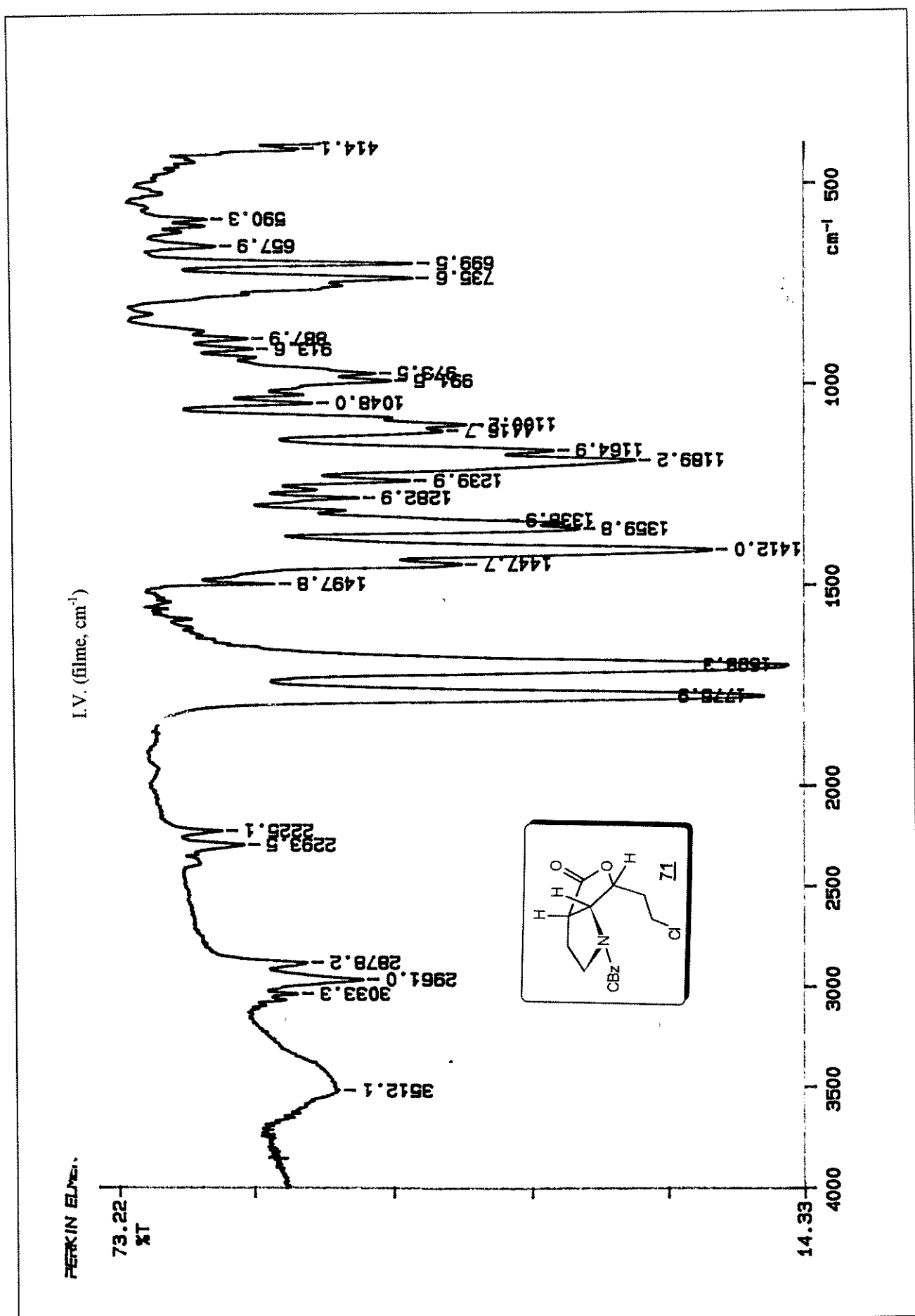




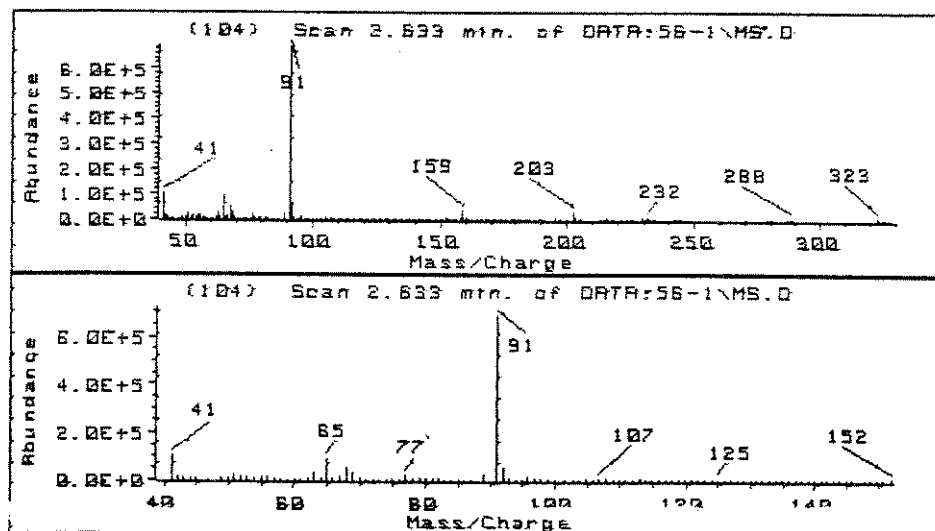
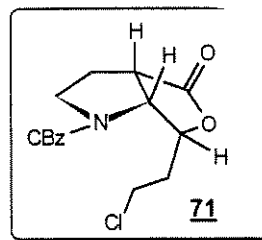
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)





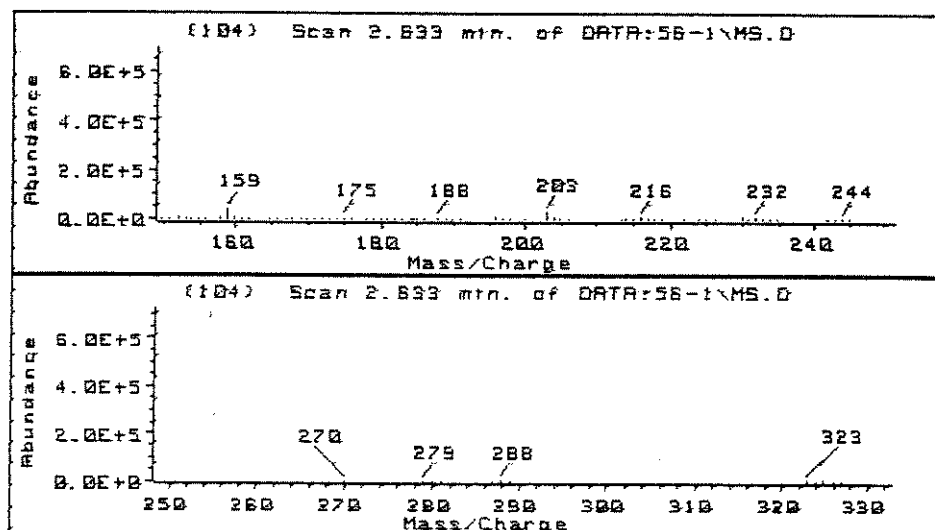


E. Massas (m/z)



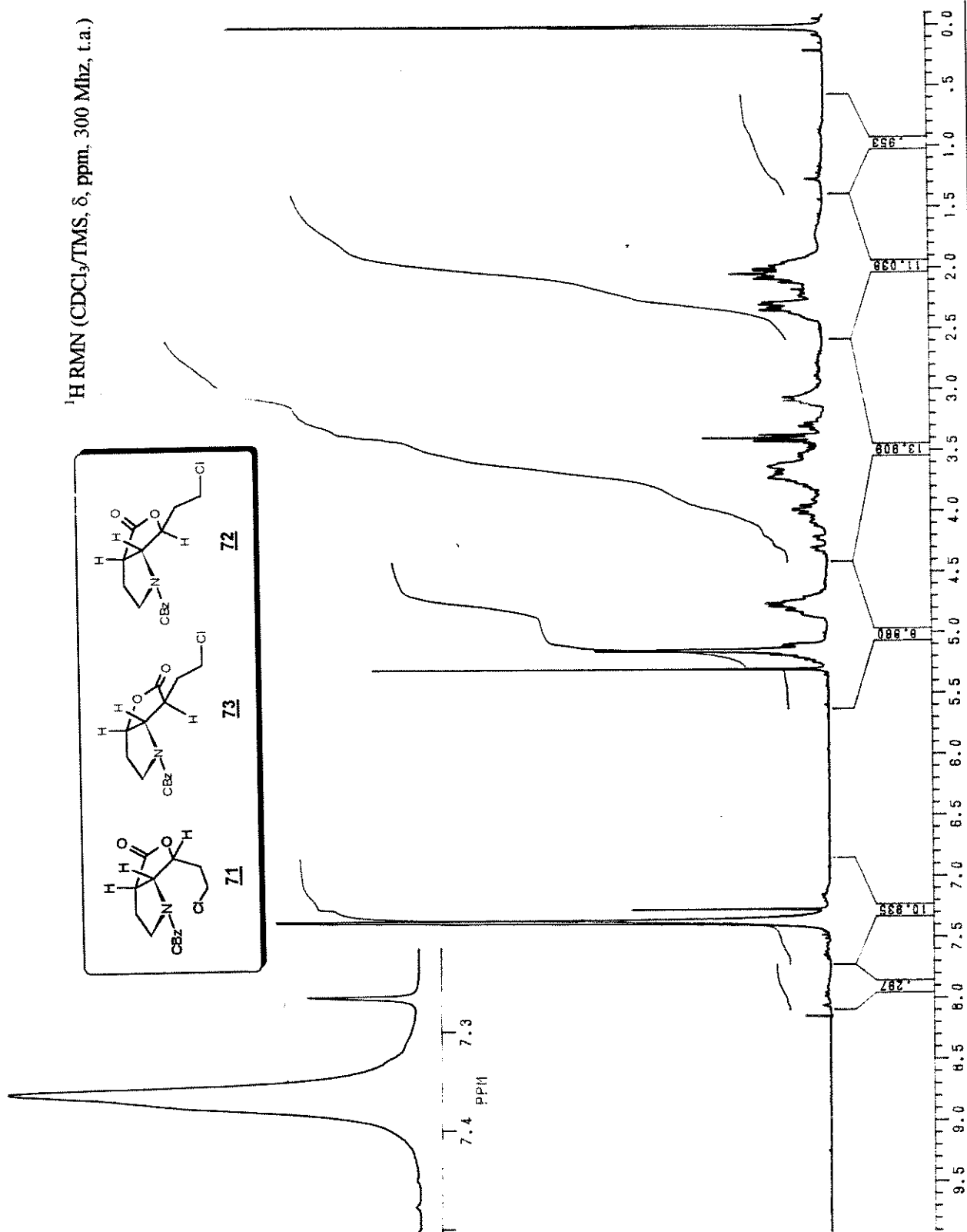
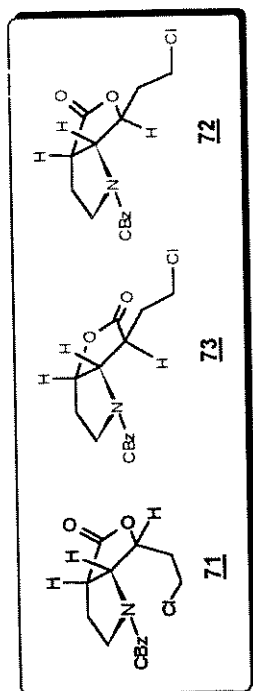
T: Scan 1.709 min. of DATA:56
 Z: Scan 2.633 min. of DATA:56
 Y: Scan 2.256 min. of DATA:56
 X: TIC of DATA:56-1\MS.D

EDF1

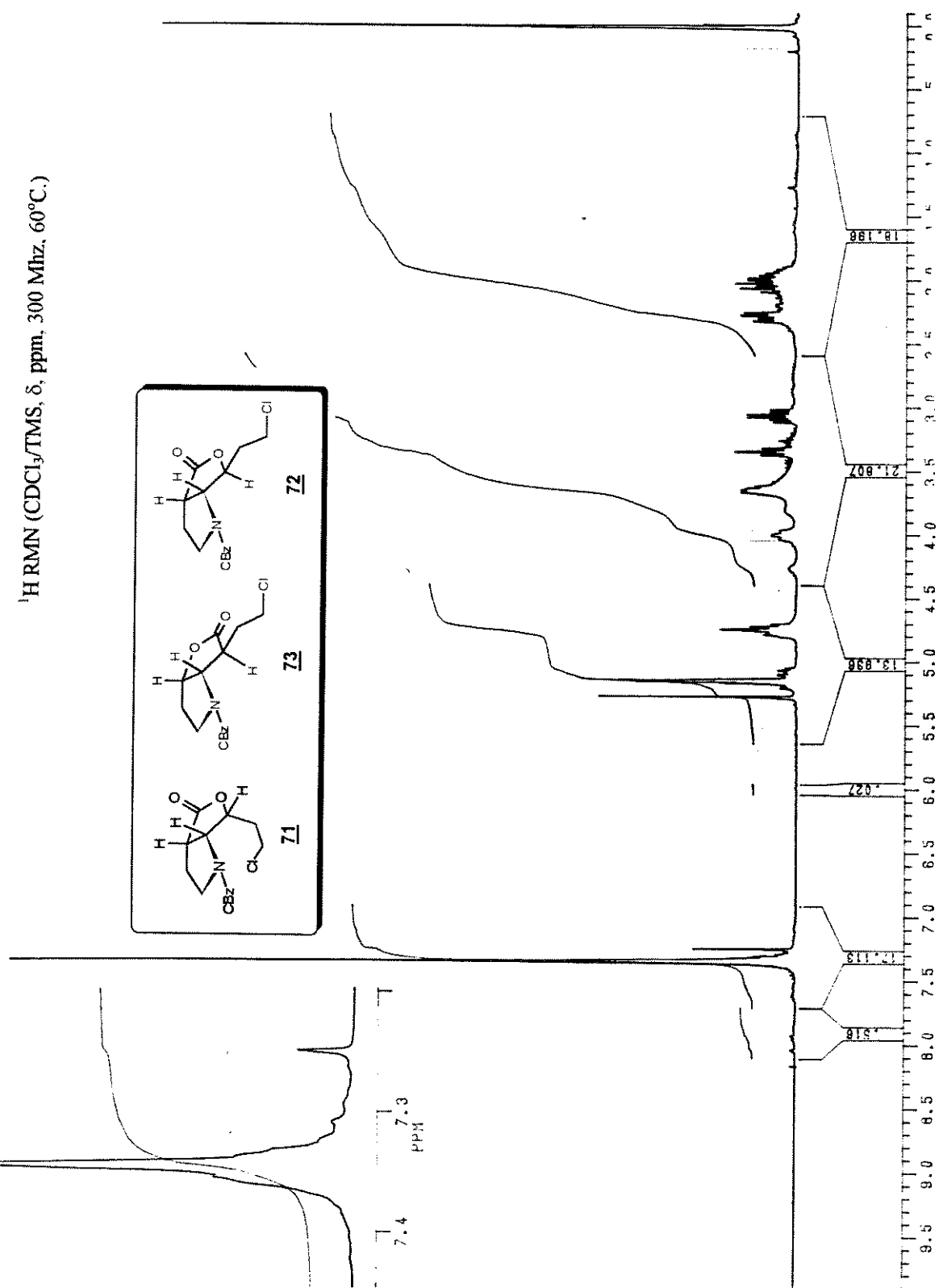
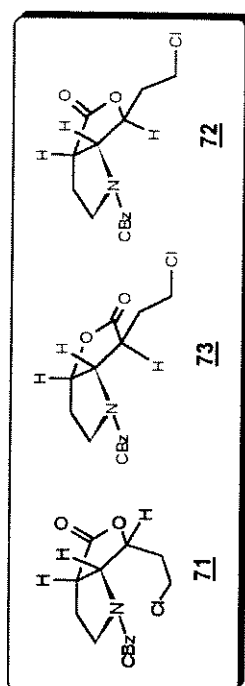


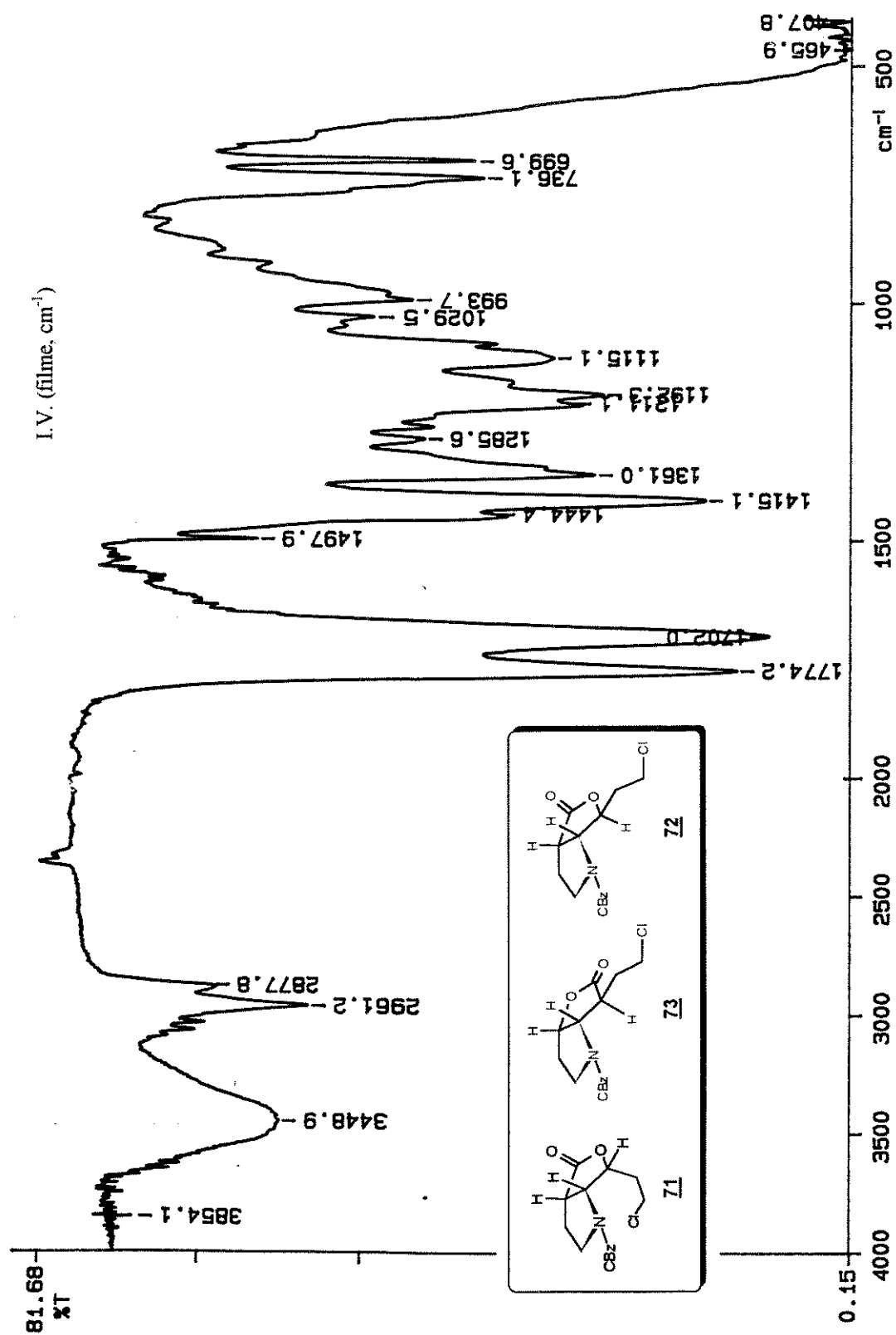
T: Scan 1.709 min. of DATA:56
 Z: Scan 2.633 min. of DATA:56
 Y: Scan 2.256 min. of DATA:56
 X: TIC of DATA:56-1\MS.D

^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

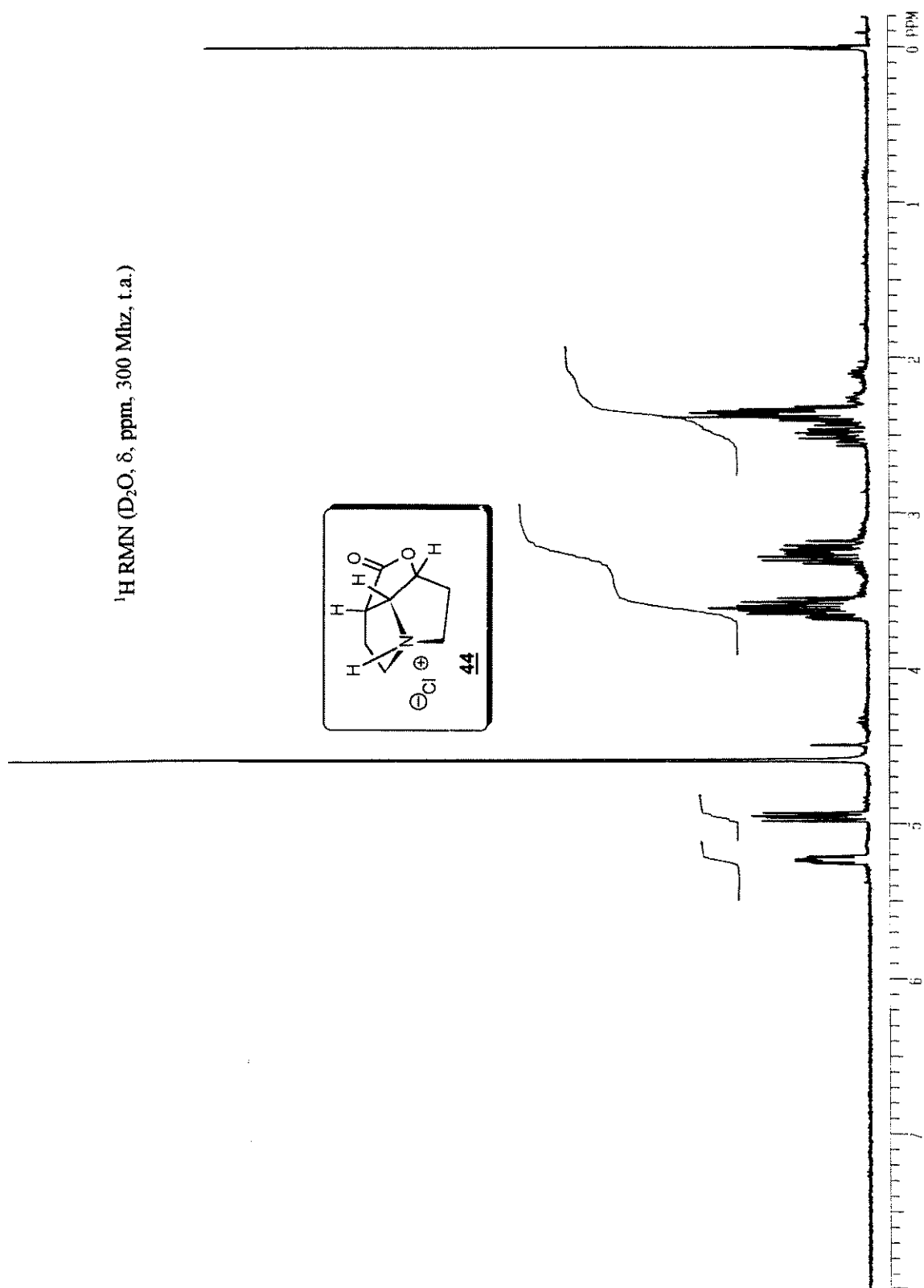
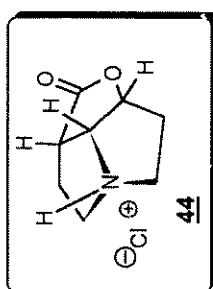


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 MHz, 60°C .)

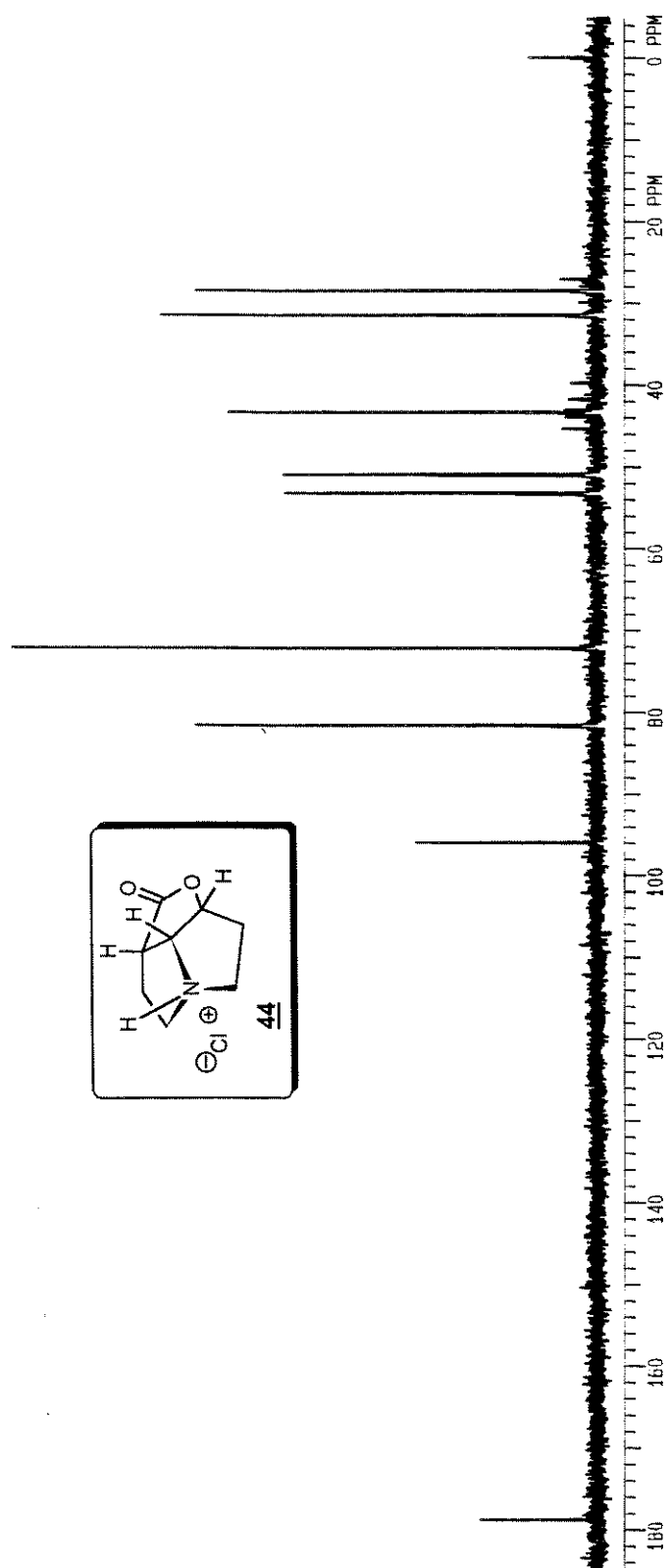




^1H RMN (D_2O , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

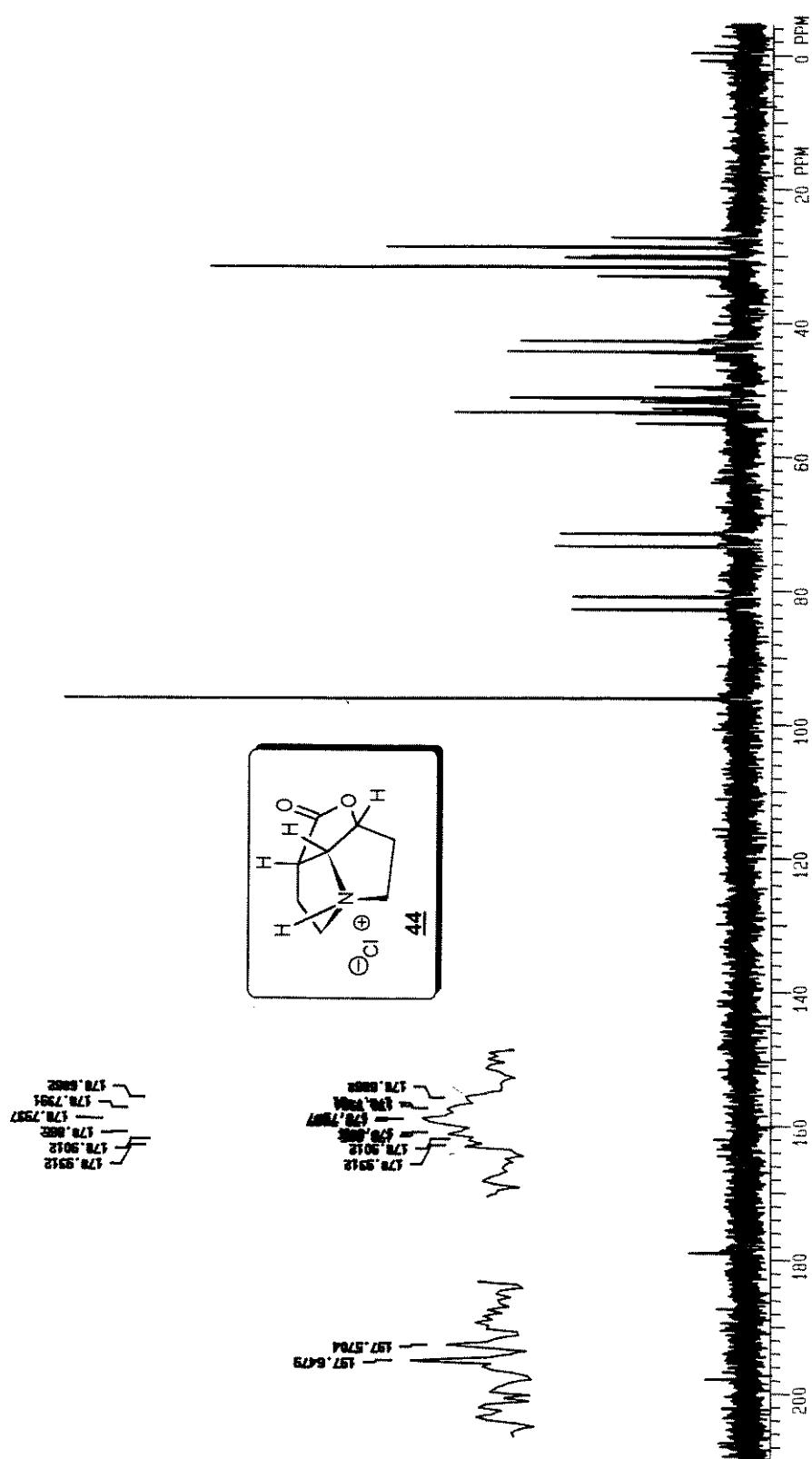


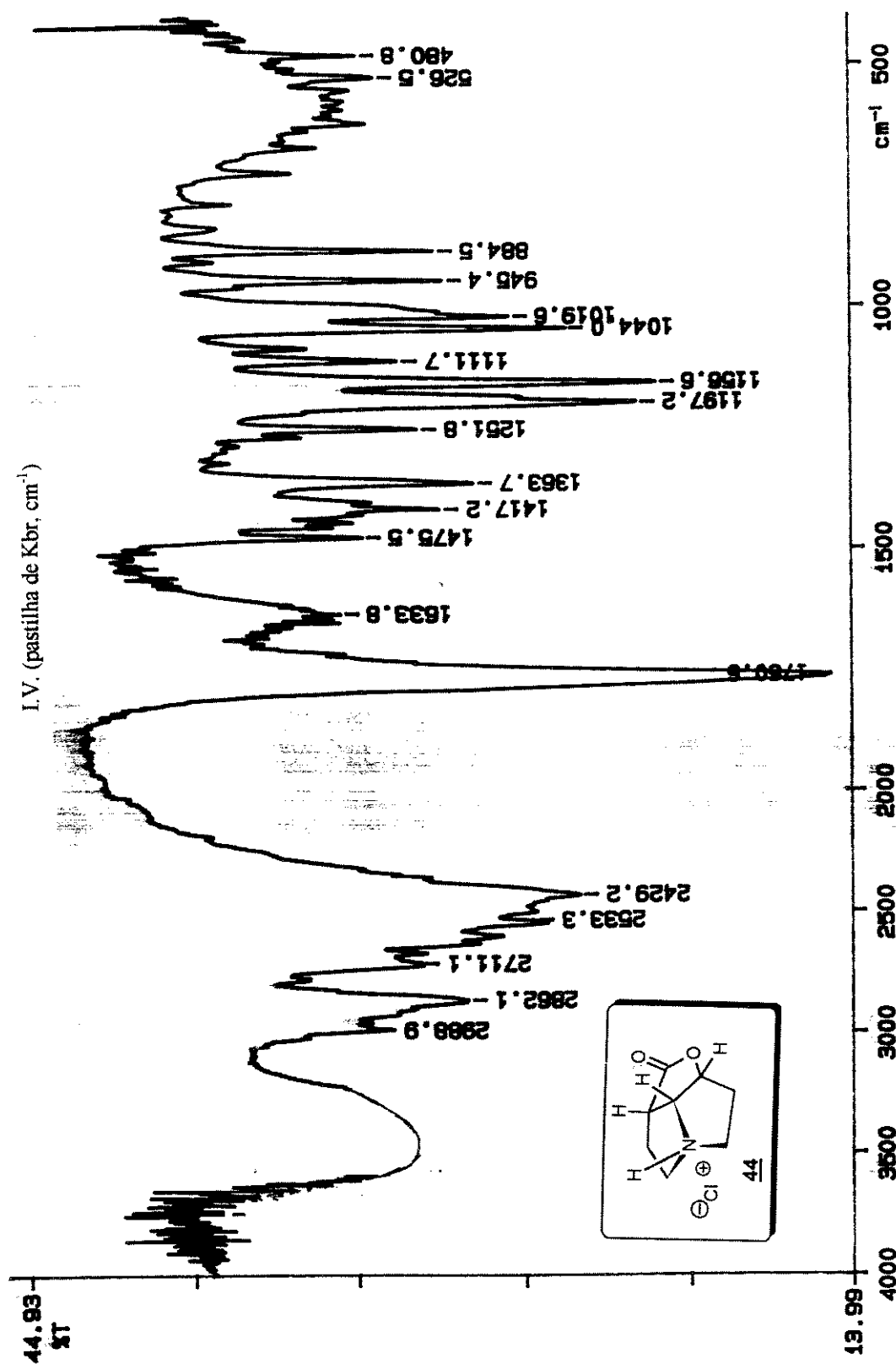
^{13}C RMN ($\text{D}_2\text{O} / \text{CCl}_4$, δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



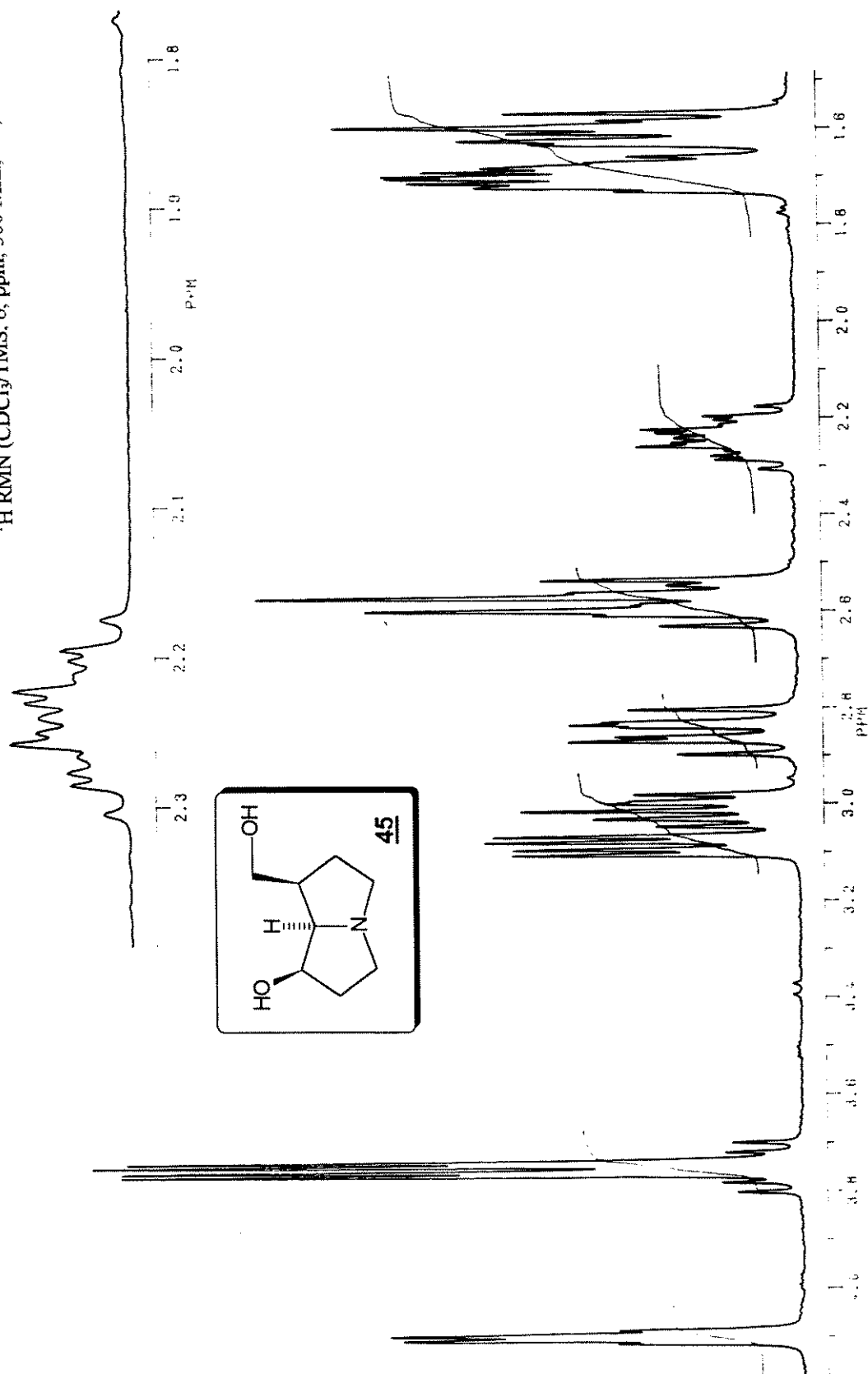
^{13}C RMN ($\text{D}_2\text{O} / \text{CCl}_4$, δ ,

SFORD

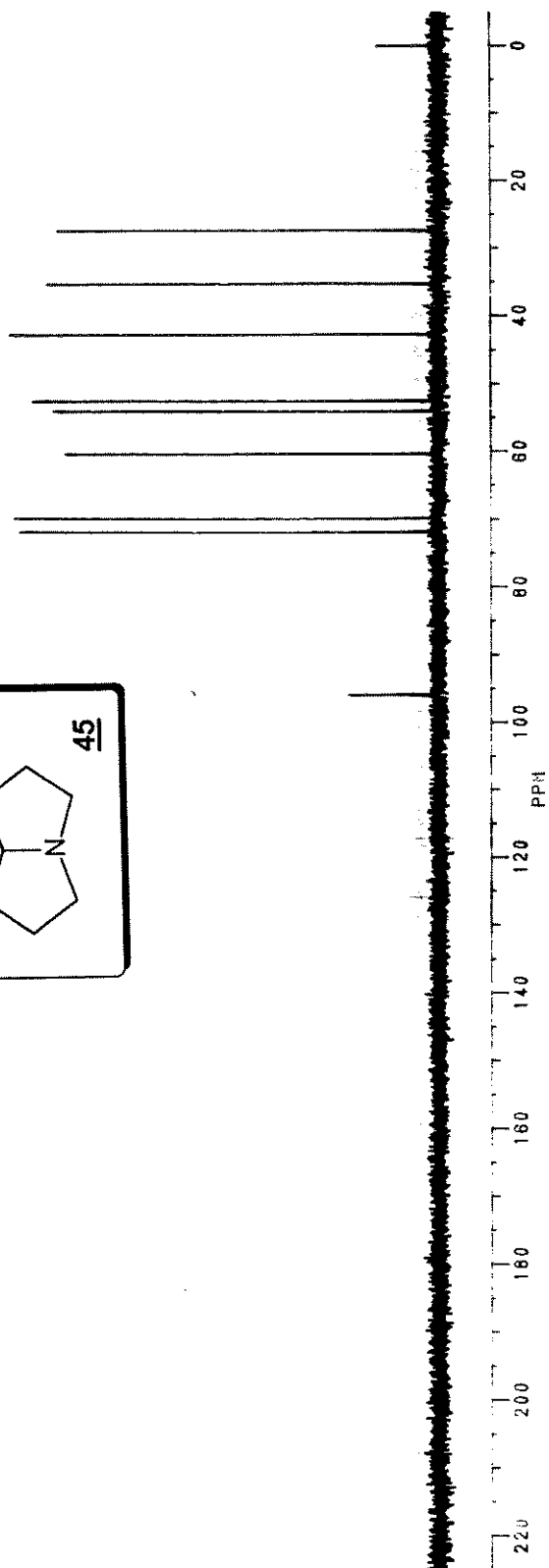
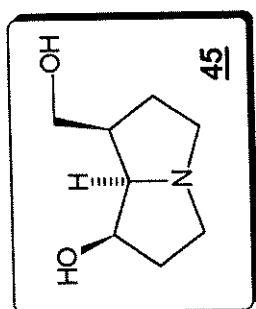


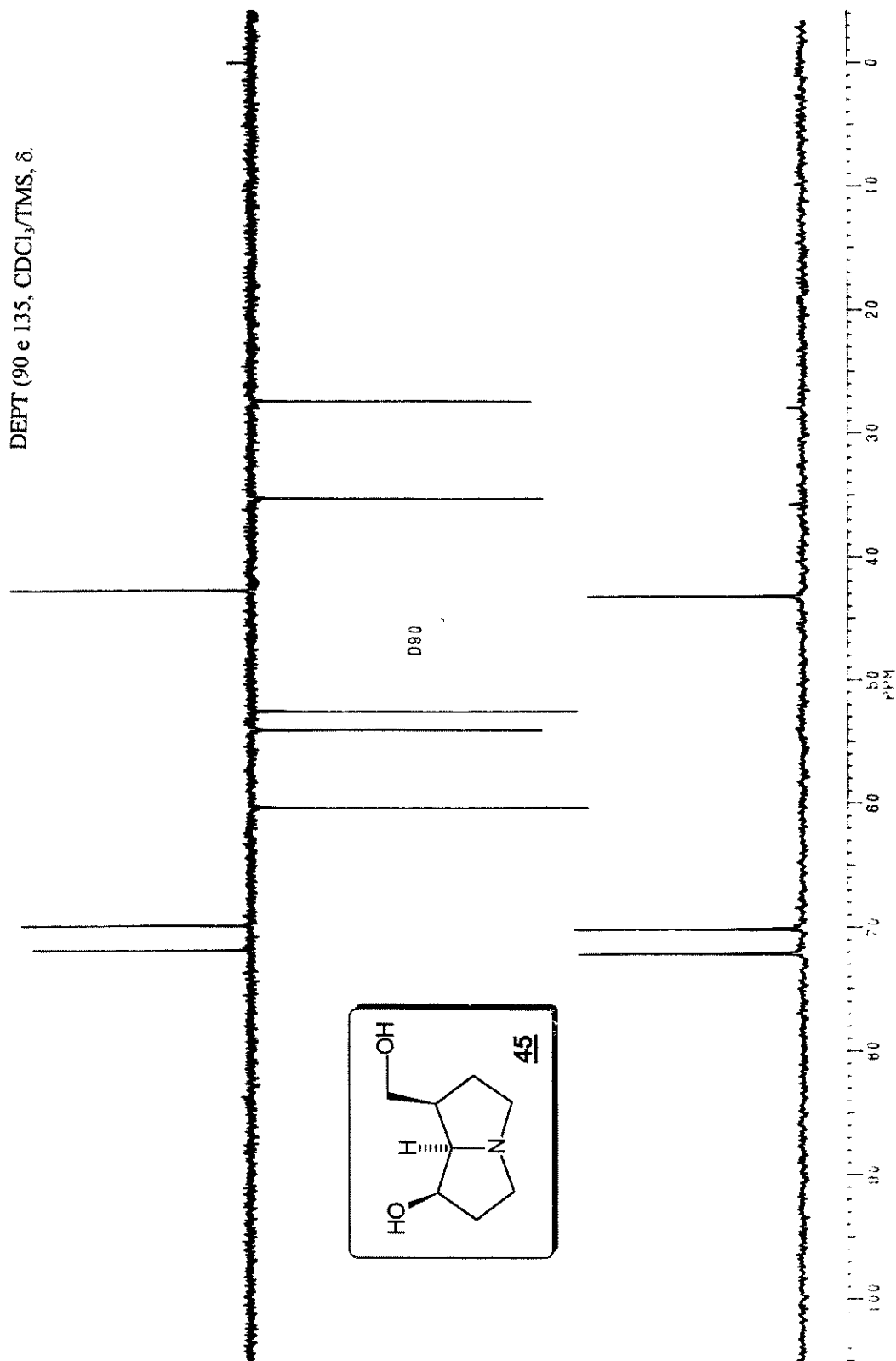


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

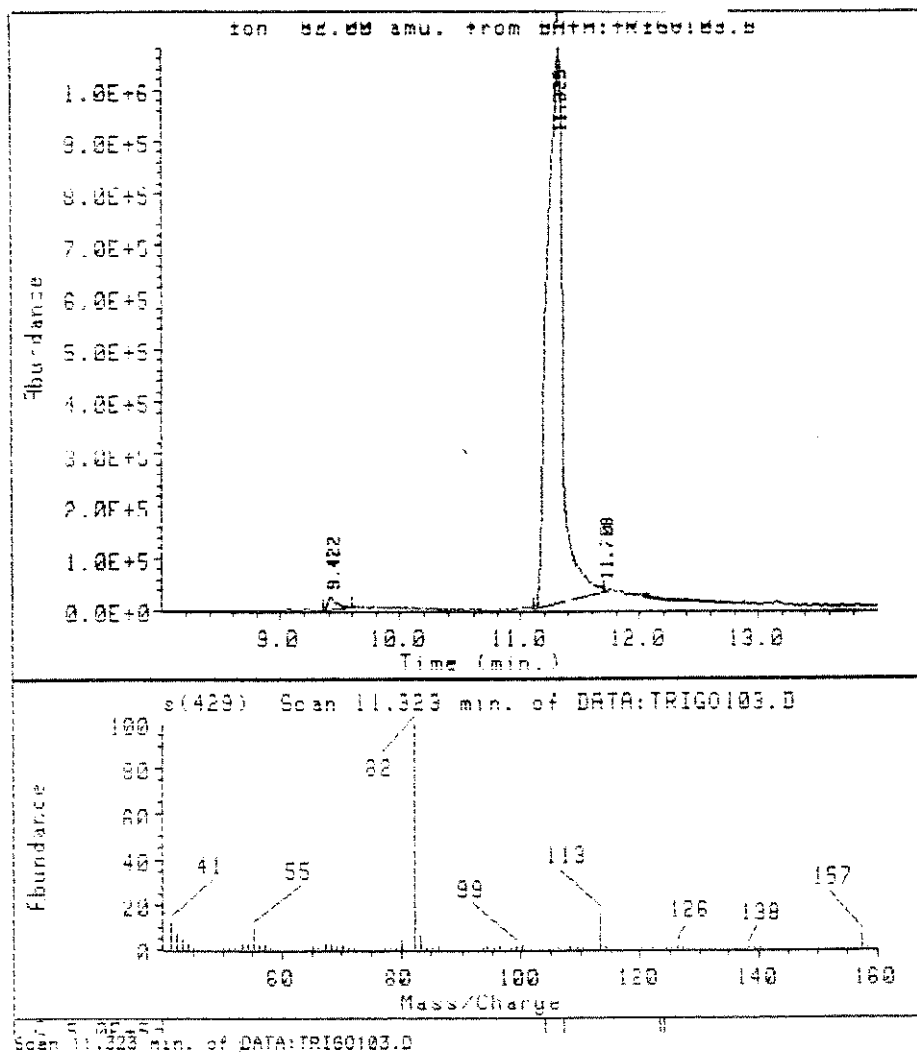
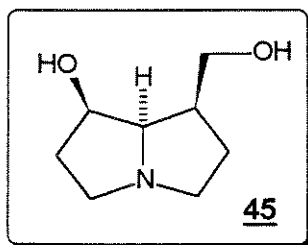


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)





E. Massas (m/z)



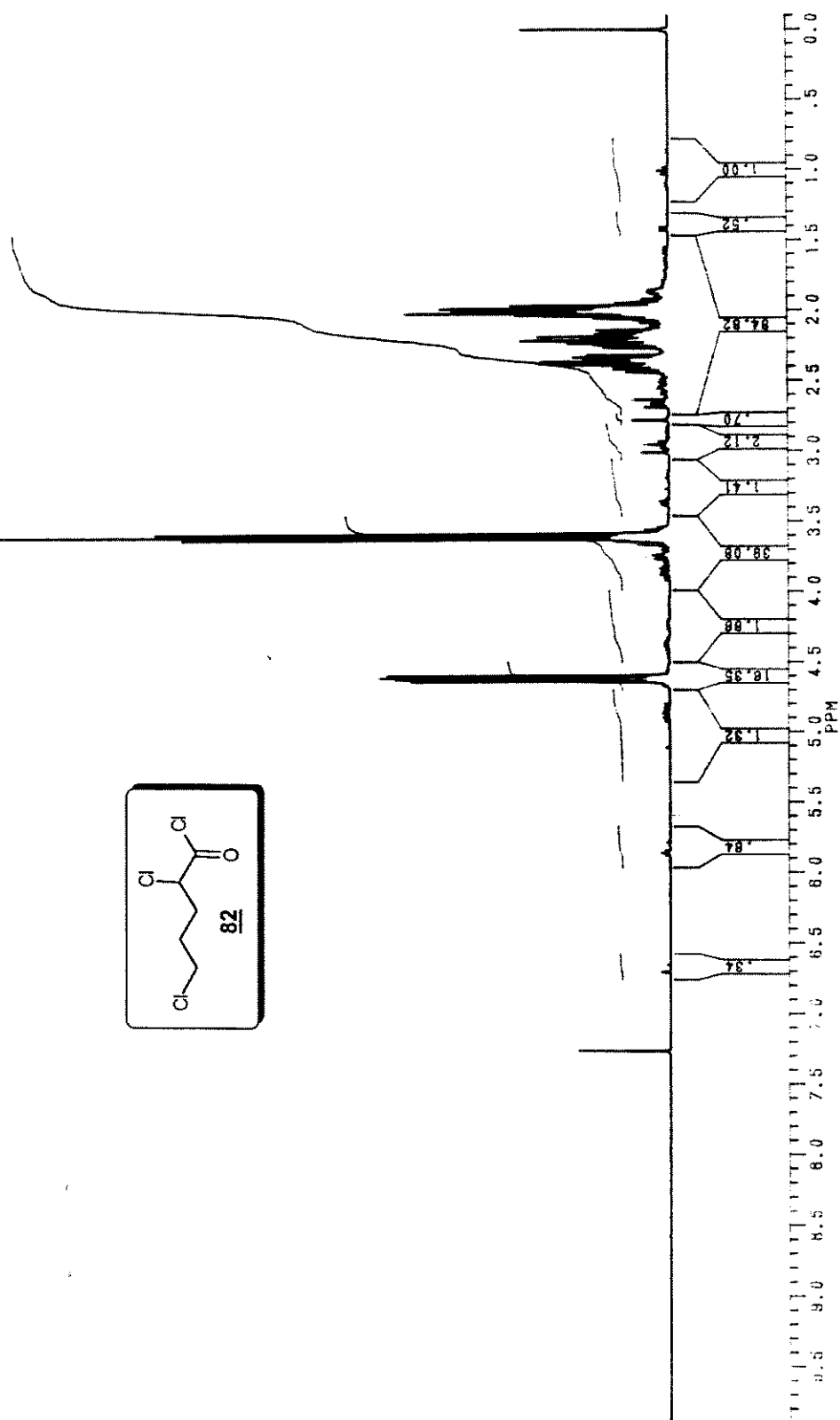
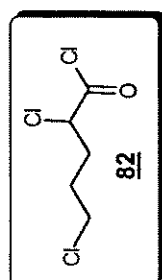
Scan 11.323 min. of DATA:TRIG0103.D

AMU.	Abundance	AMU.	Abundance	AMU.	Abundance
41.10	11.71	44.10	3.14	51.15	0.66
42.10	7.63	45.10	0.32	52.15	0.71
43.10	4.21	50.05	0.29	53.15	3.30

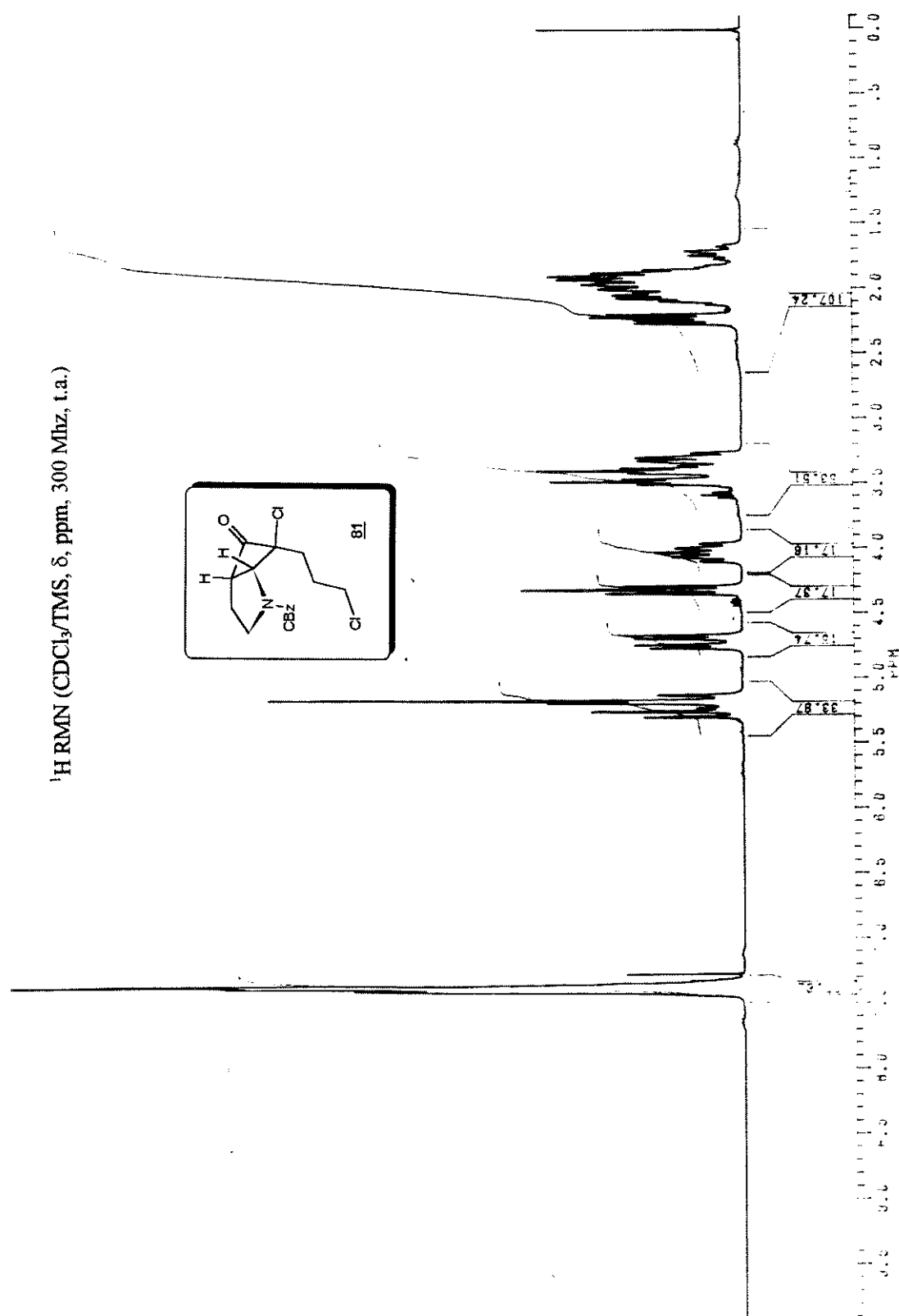
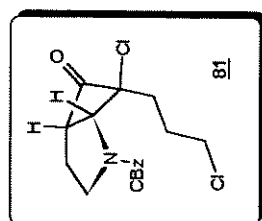
Scan 11.323 min. of DATA:TRIG0103.D

AMU.	Abundance	AMU.	Abundance	AMU.	Abundance
54.15	2.74	82.20	100.00	108.20	1.28
55.15	9.05	93.20	6.34	109.20	0.25
56.15	2.07	94.20	0.44	110.20	0.31
57.15	2.02	95.10	0.75	111.20	0.19

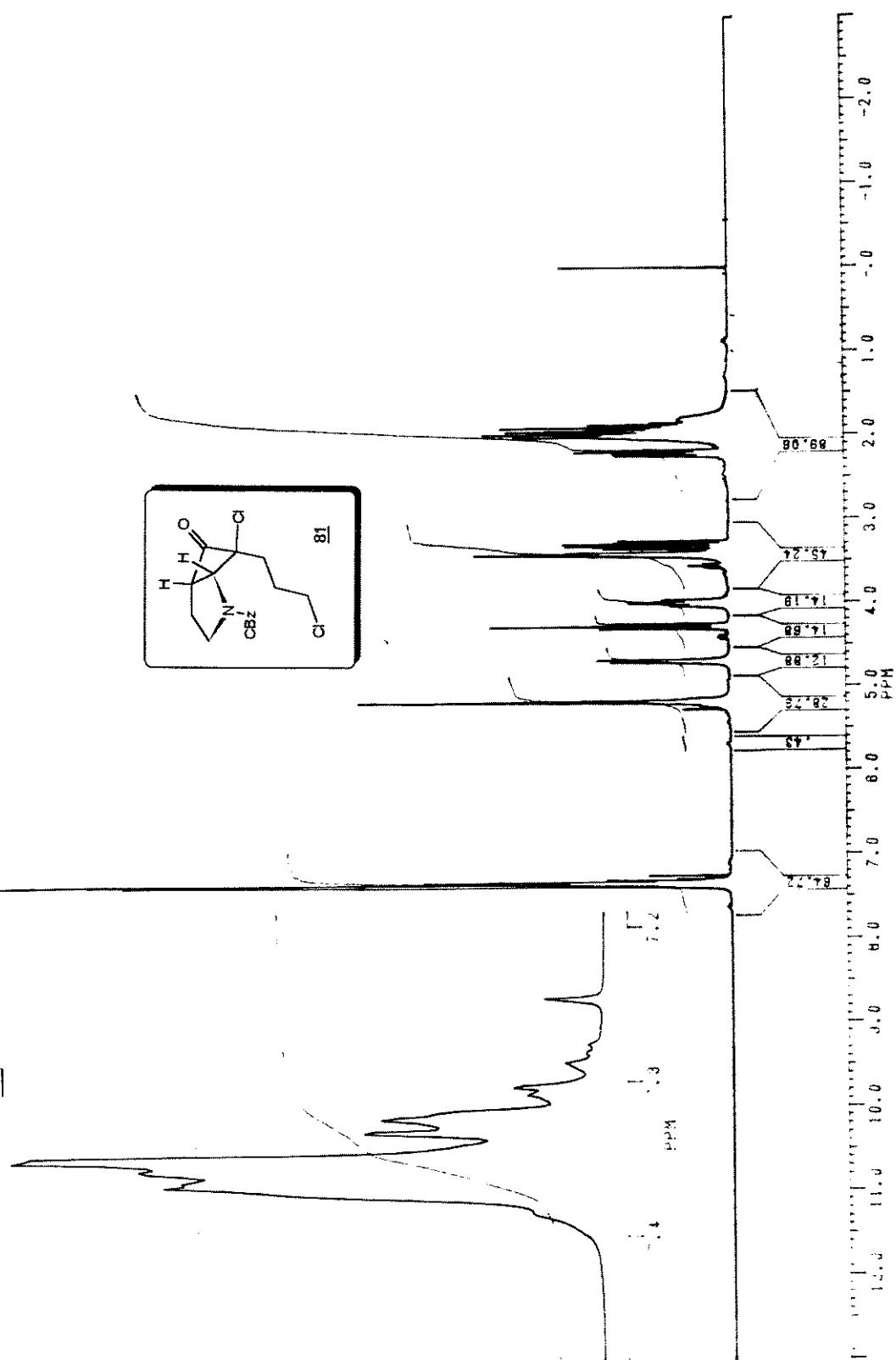
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



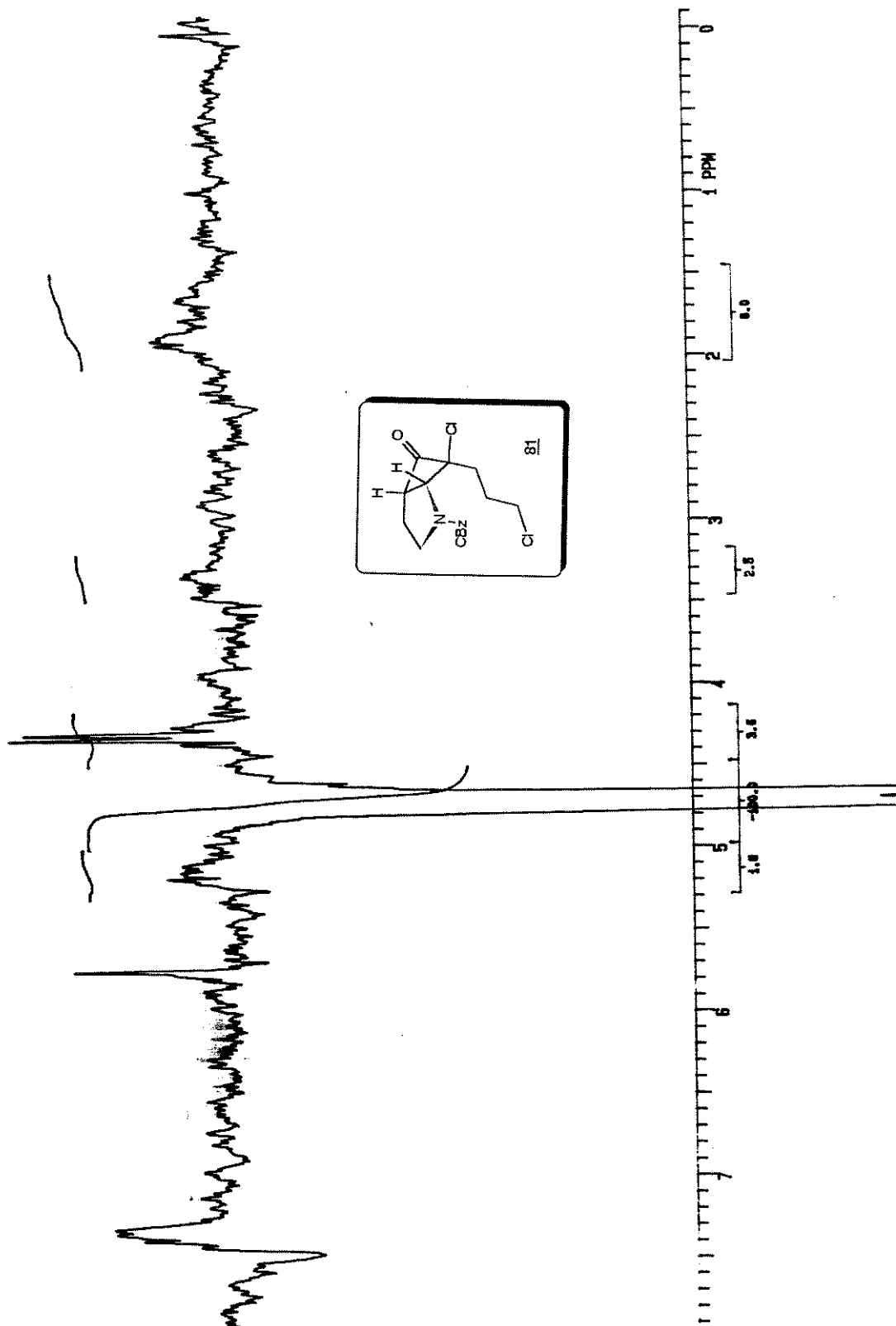
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



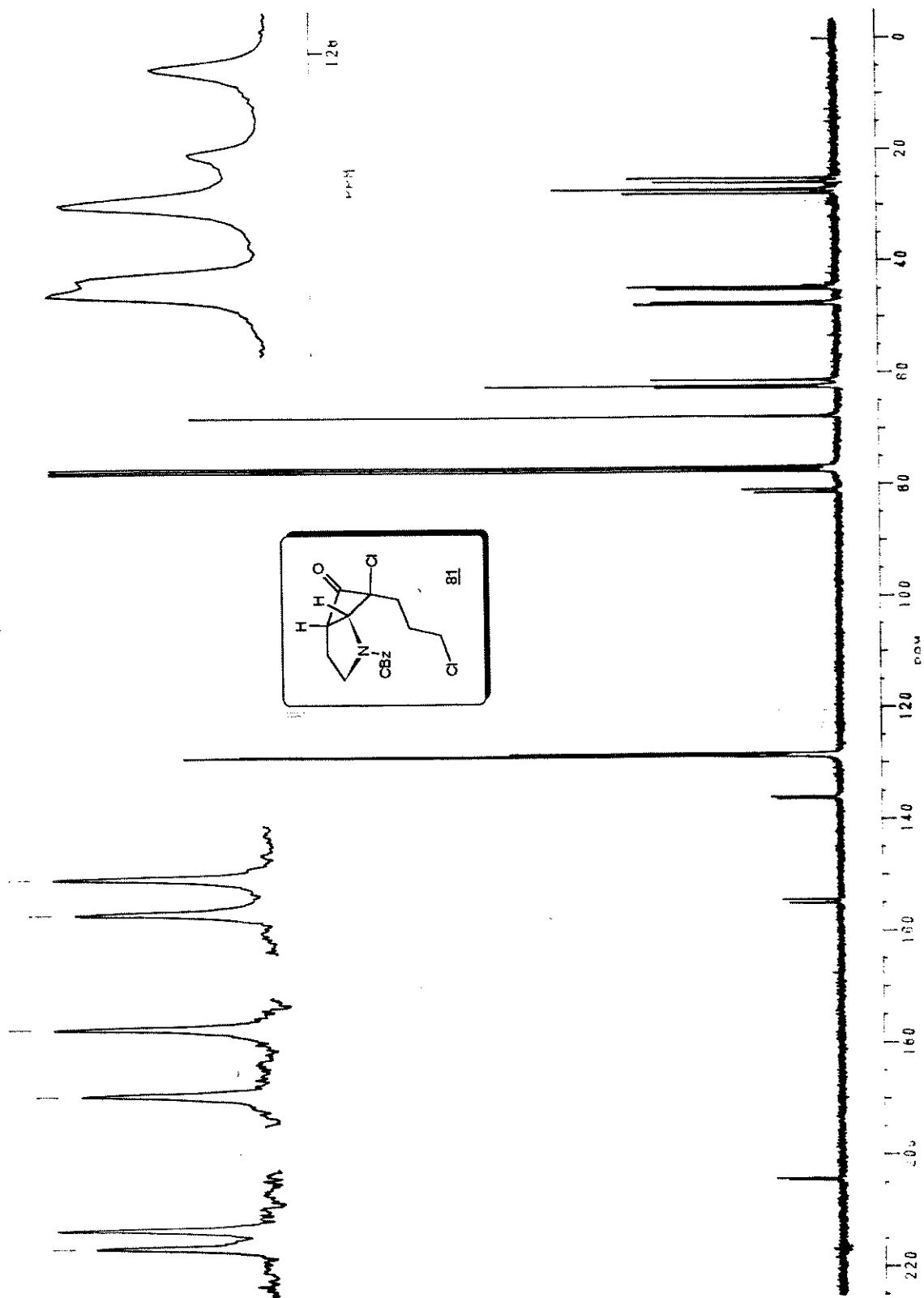
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, 60°C .)

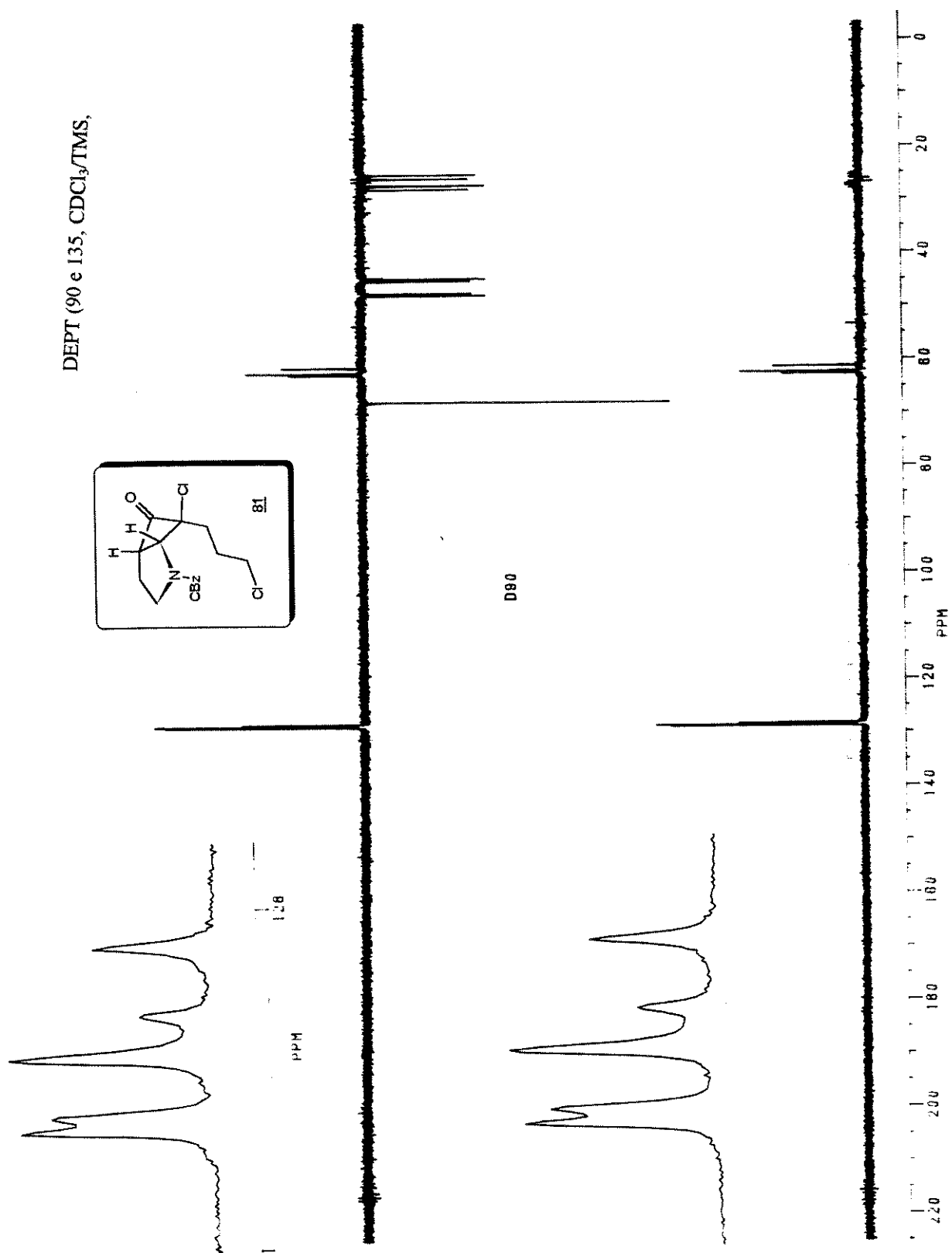


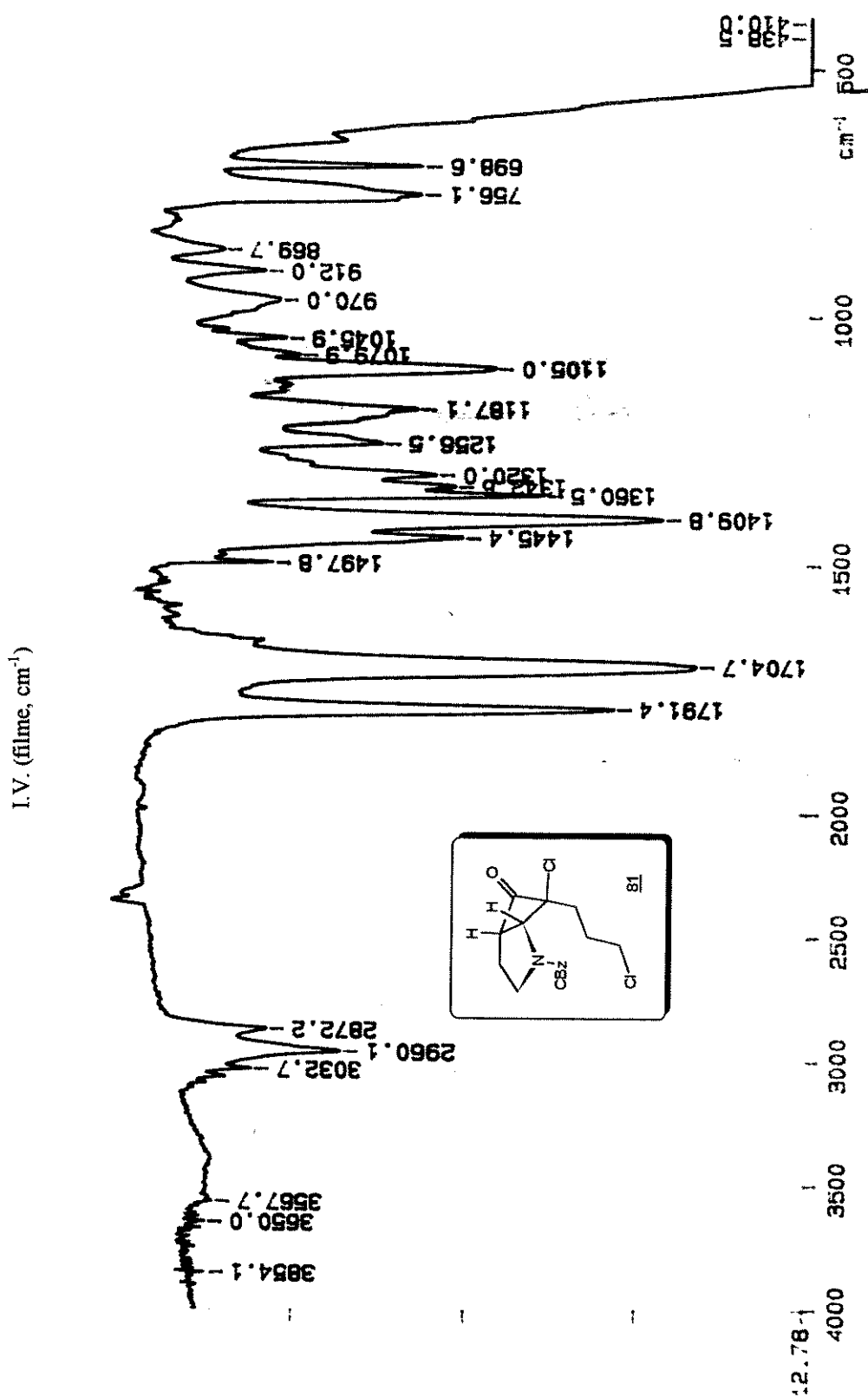
NOE DIF



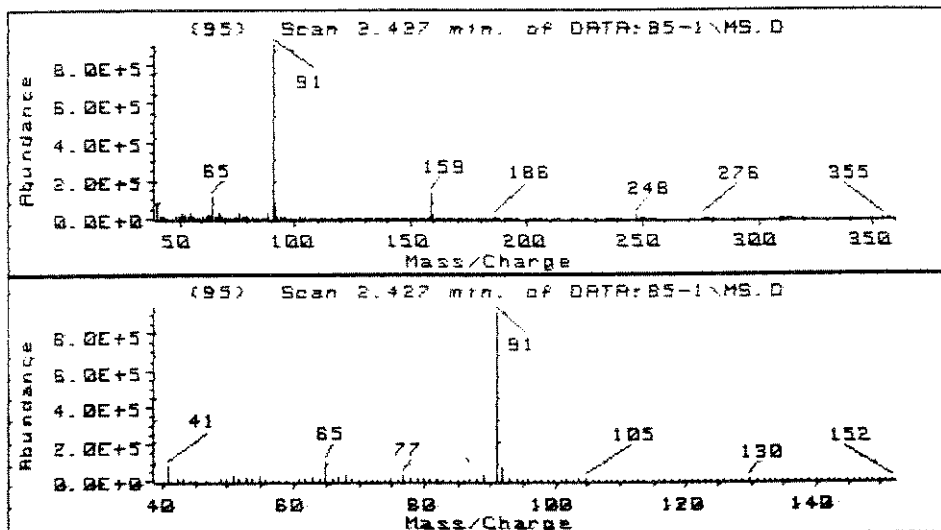
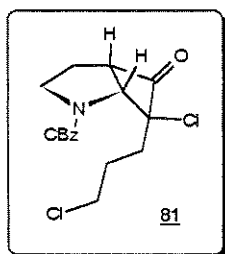
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)





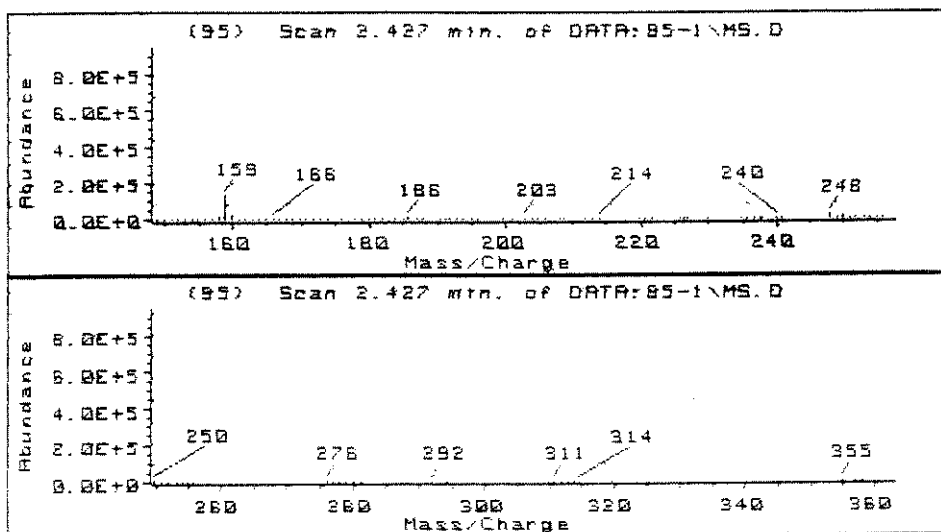


E. Massas (m/z)

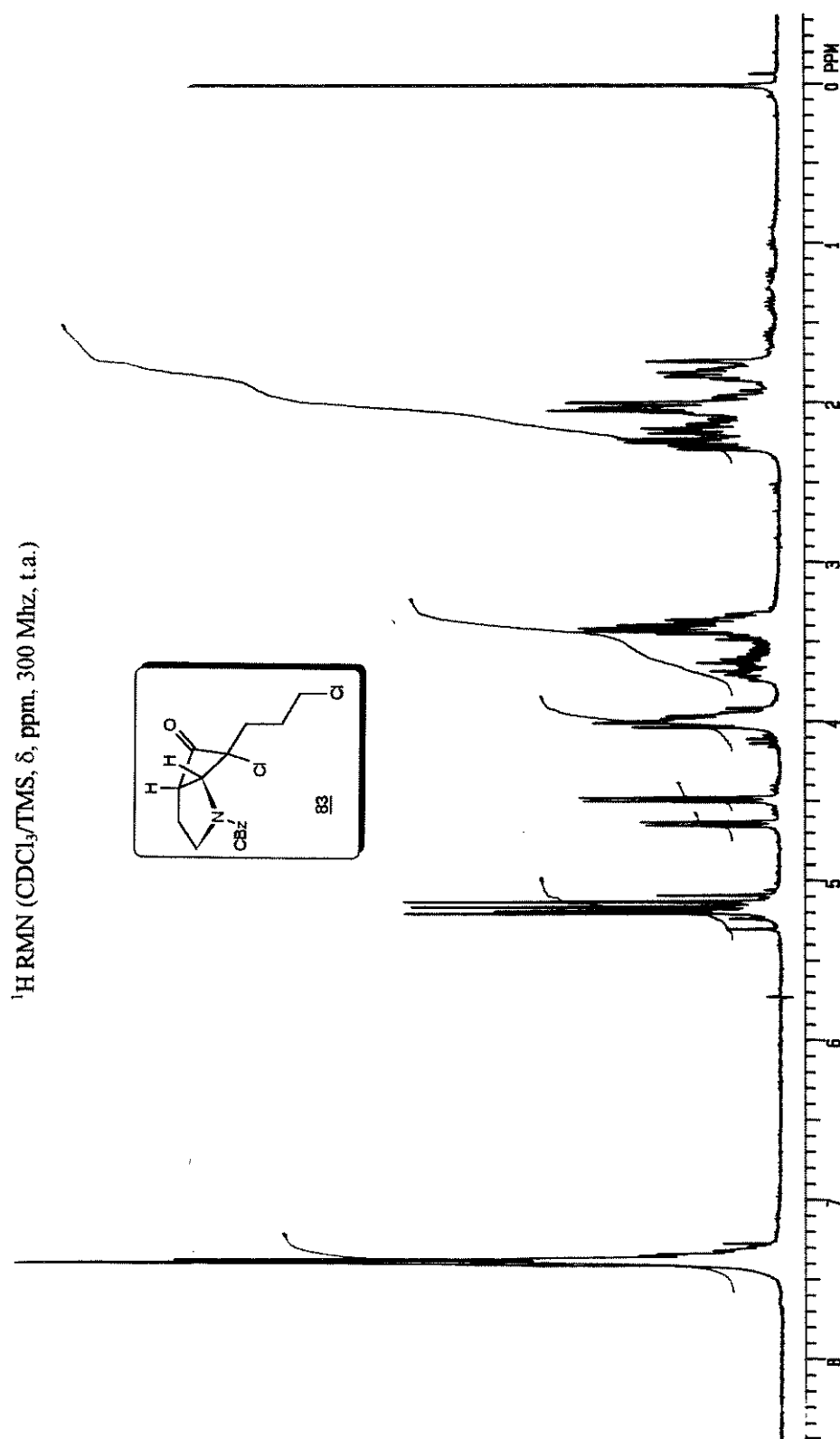


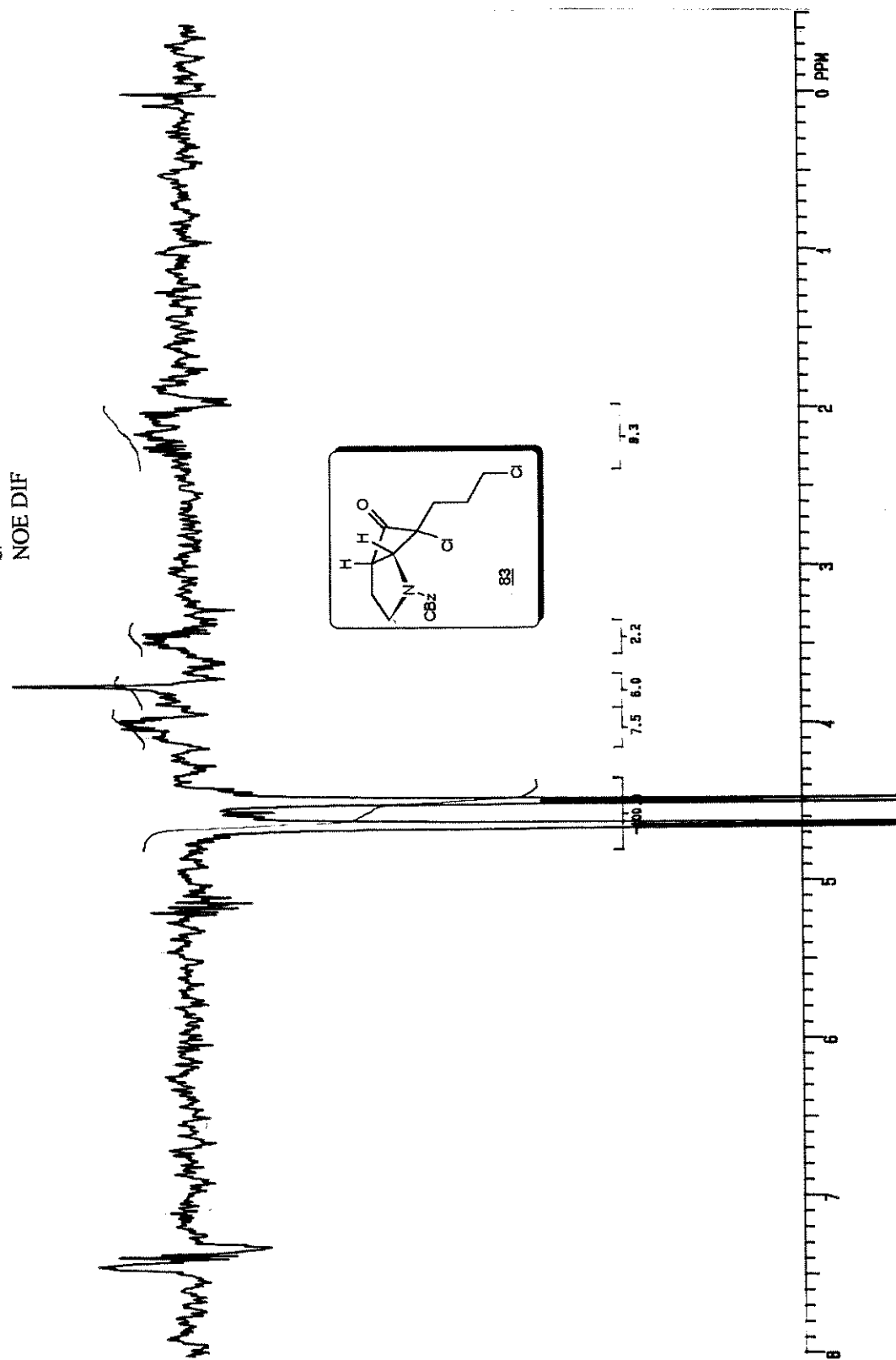
T: Scan 1.926 min. of DATA: 85
Z: Scan 2.427 min. of DATA: 85
Y: Scan 2.261 min. of DATA: 85
X: TIC of DATA: 85-1\MS.D

[DE]

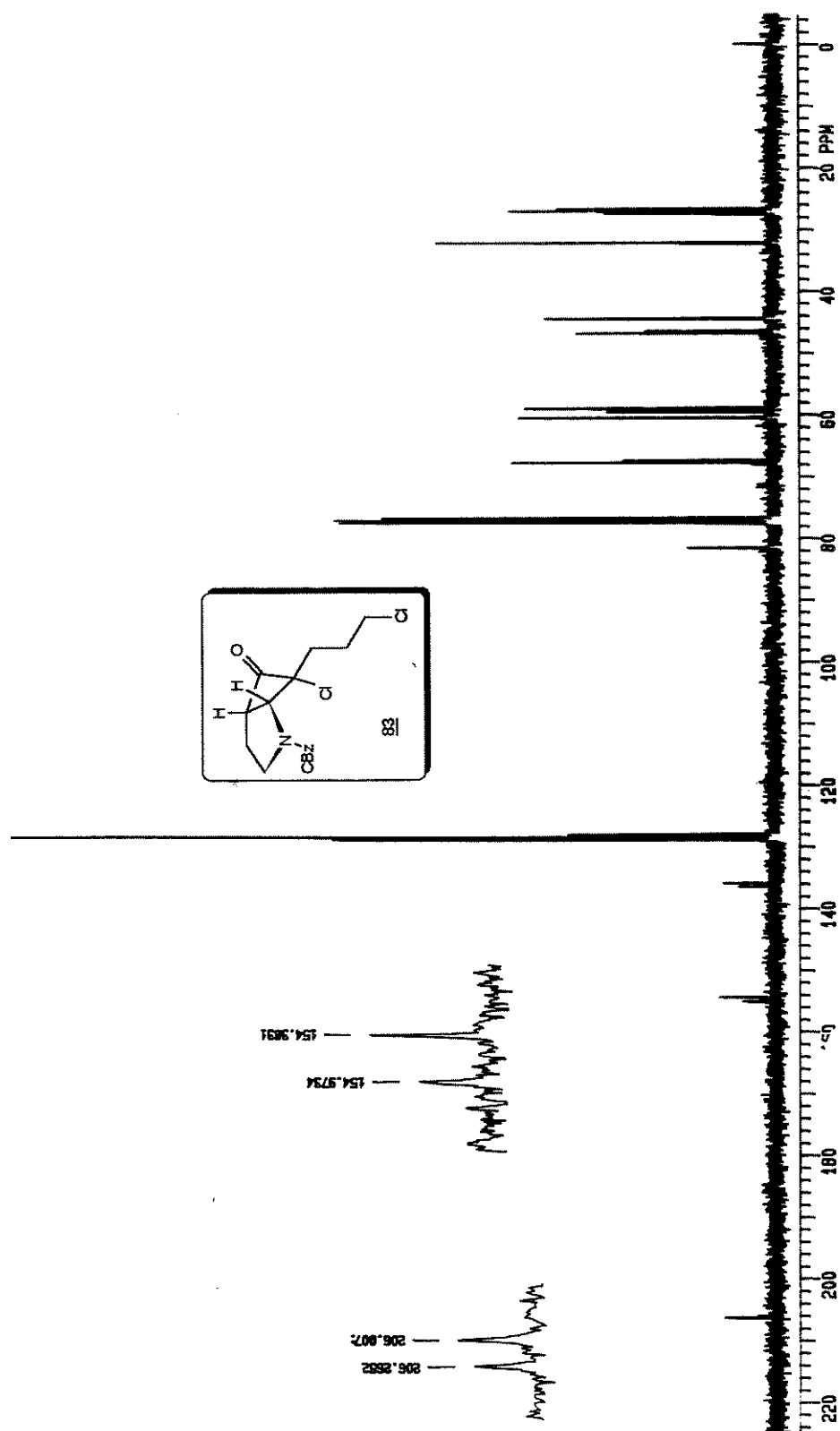


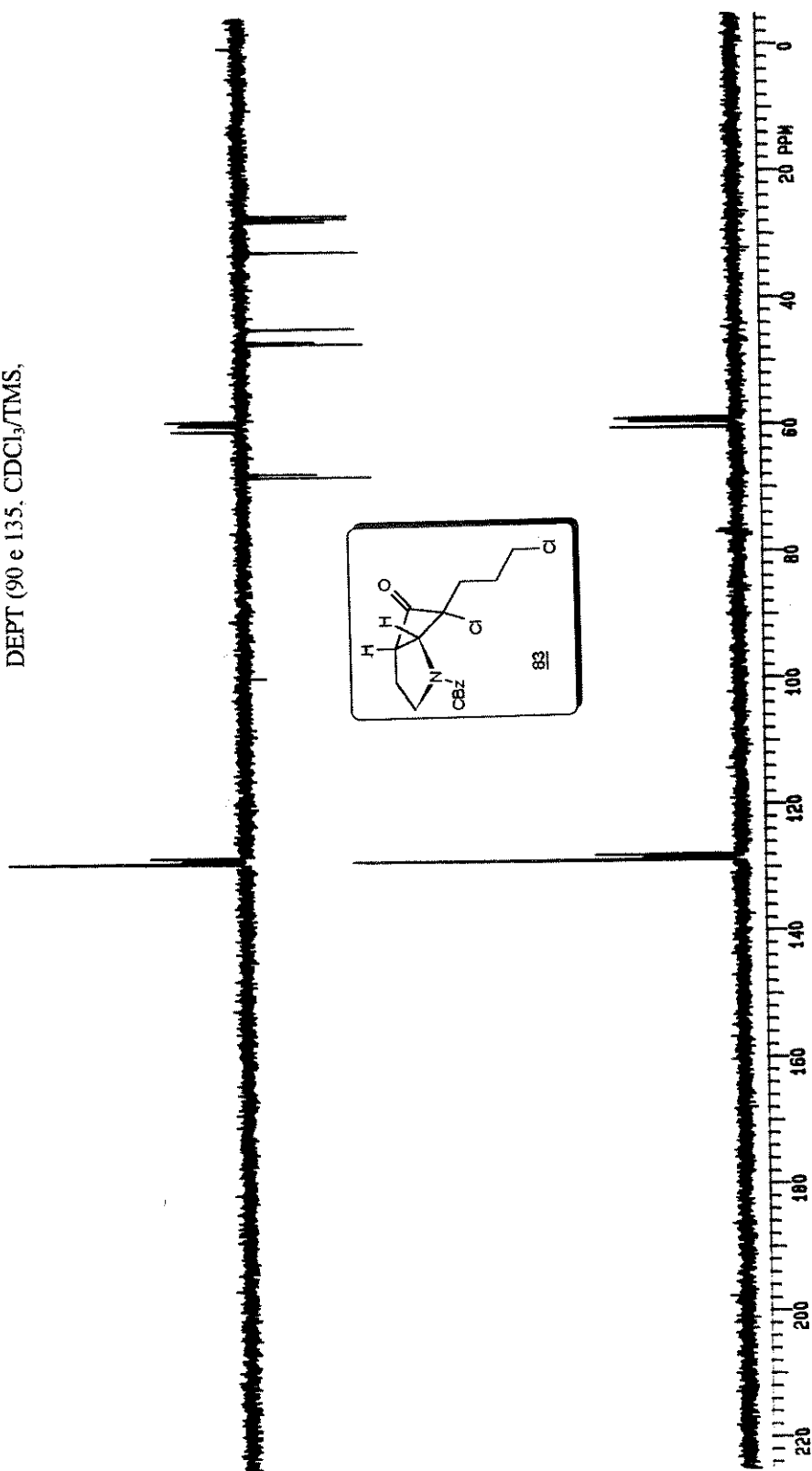
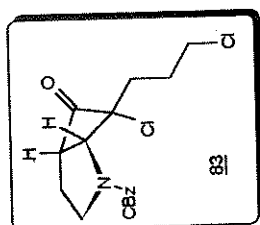
T: Scan 1.926 min. of DATA: 85
Z: Scan 2.427 min. of DATA: 85
Y: Scan 2.261 min. of DATA: 85
X: TIC of DATA: 85-1\MS.D

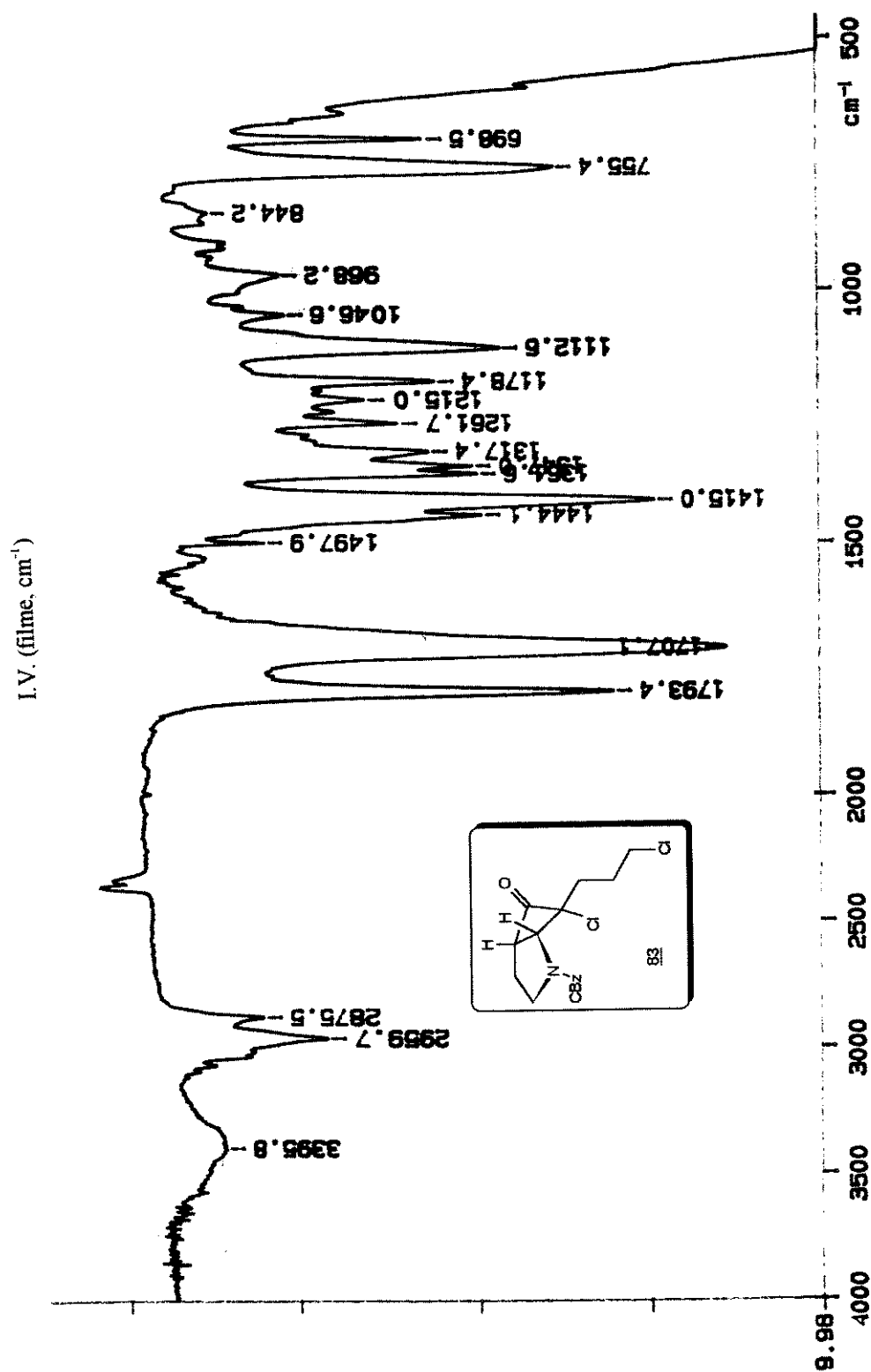




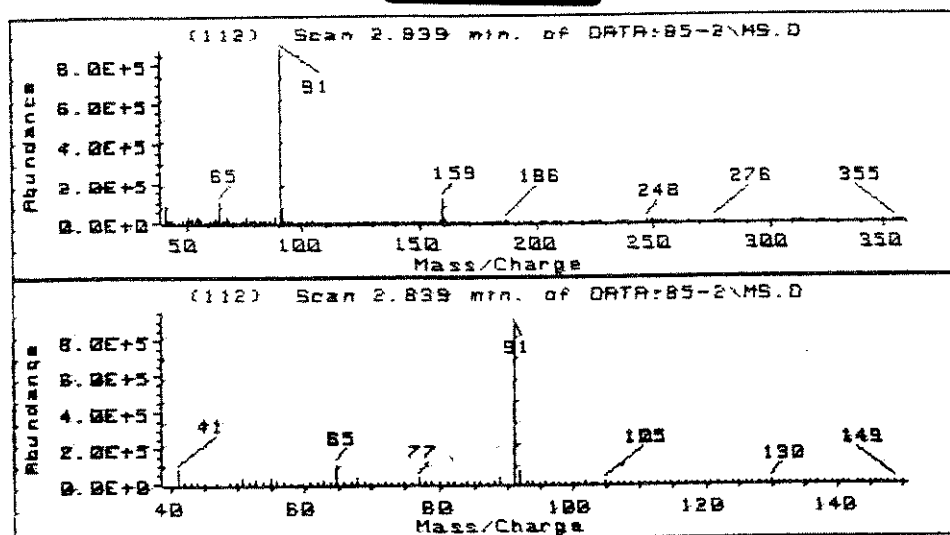
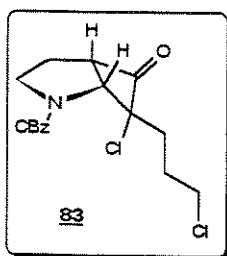
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



E. Massas (m/z)



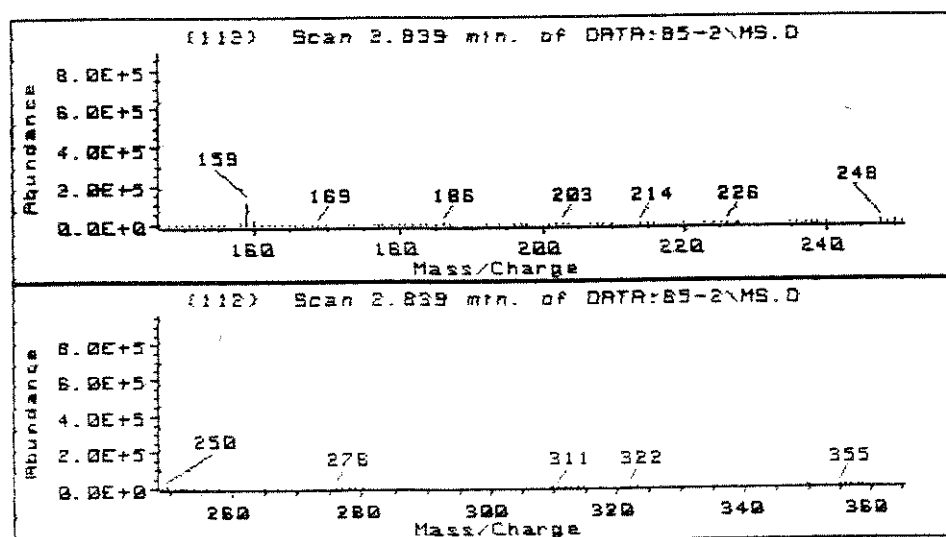
T: Scan 1.808 min. of DATA:85

Z: Scan 2.839 min. of DATA:85

Y: Scan 2.479 min. of DATA:85

X: TIC of DATA:85-2\MS.D

[DE]



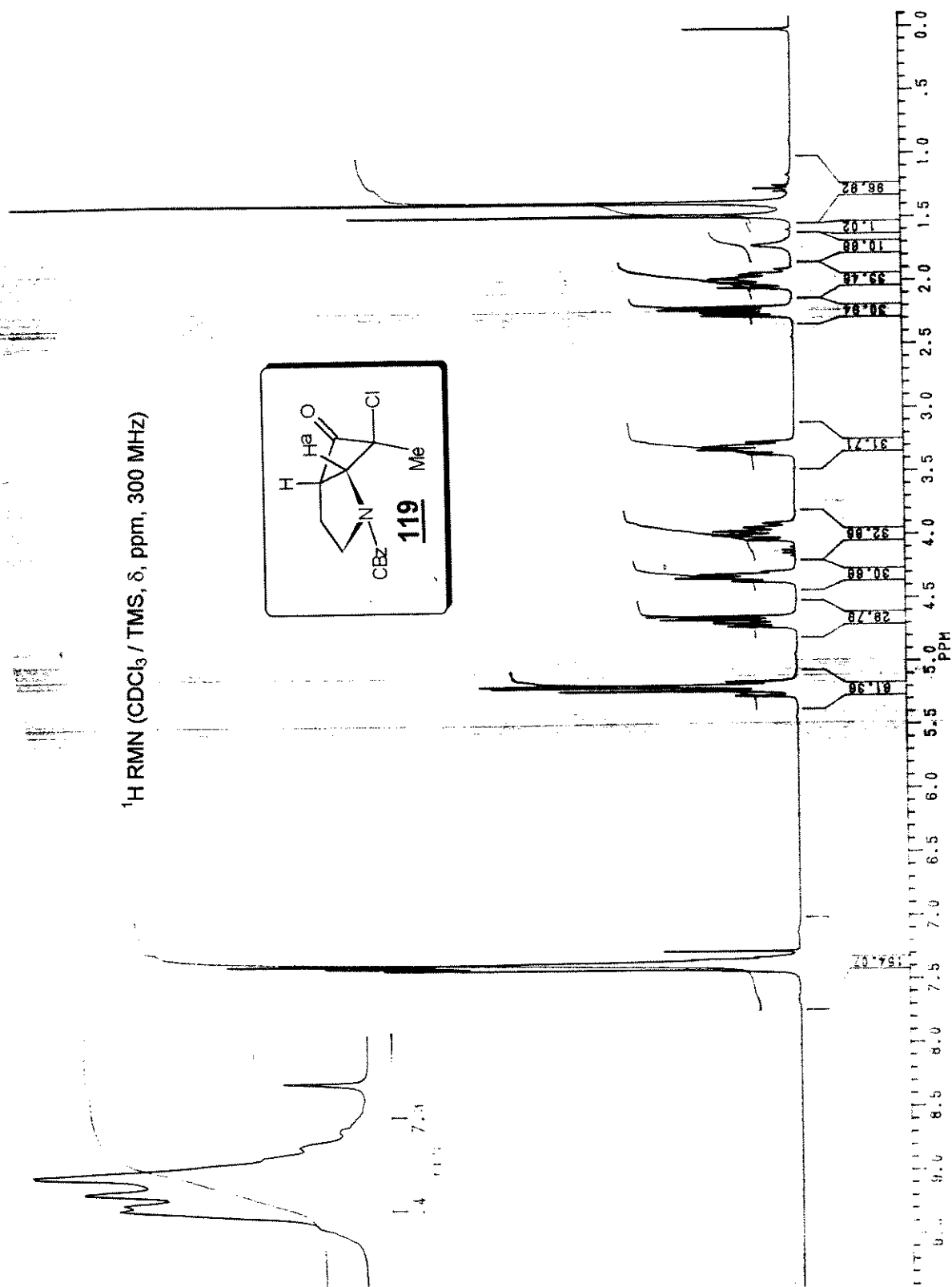
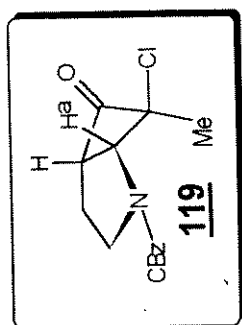
T: Scan 1.808 min. of DATA:85

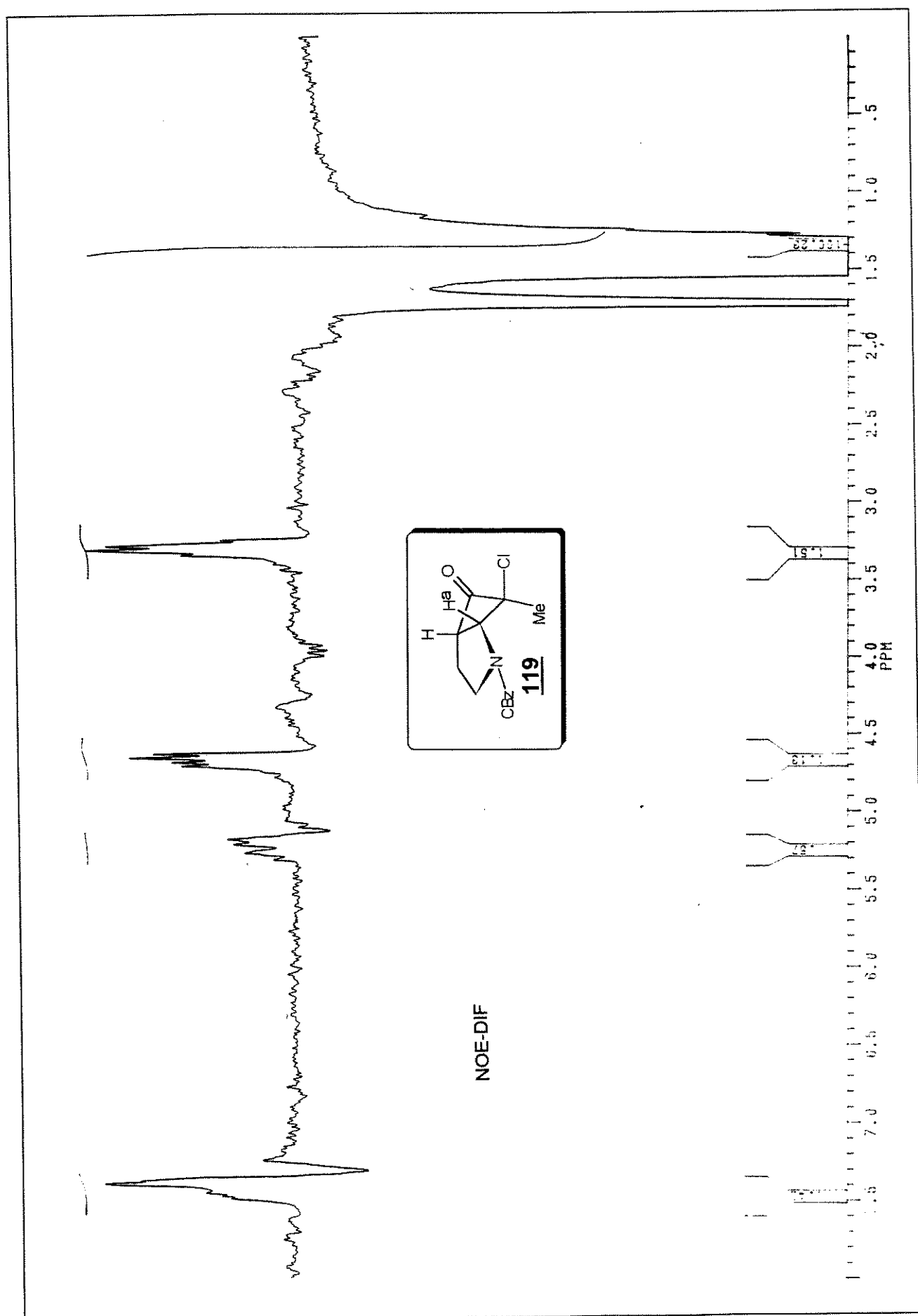
Z: Scan 2.839 min. of DATA:85

Y: Scan 2.479 min. of DATA:85

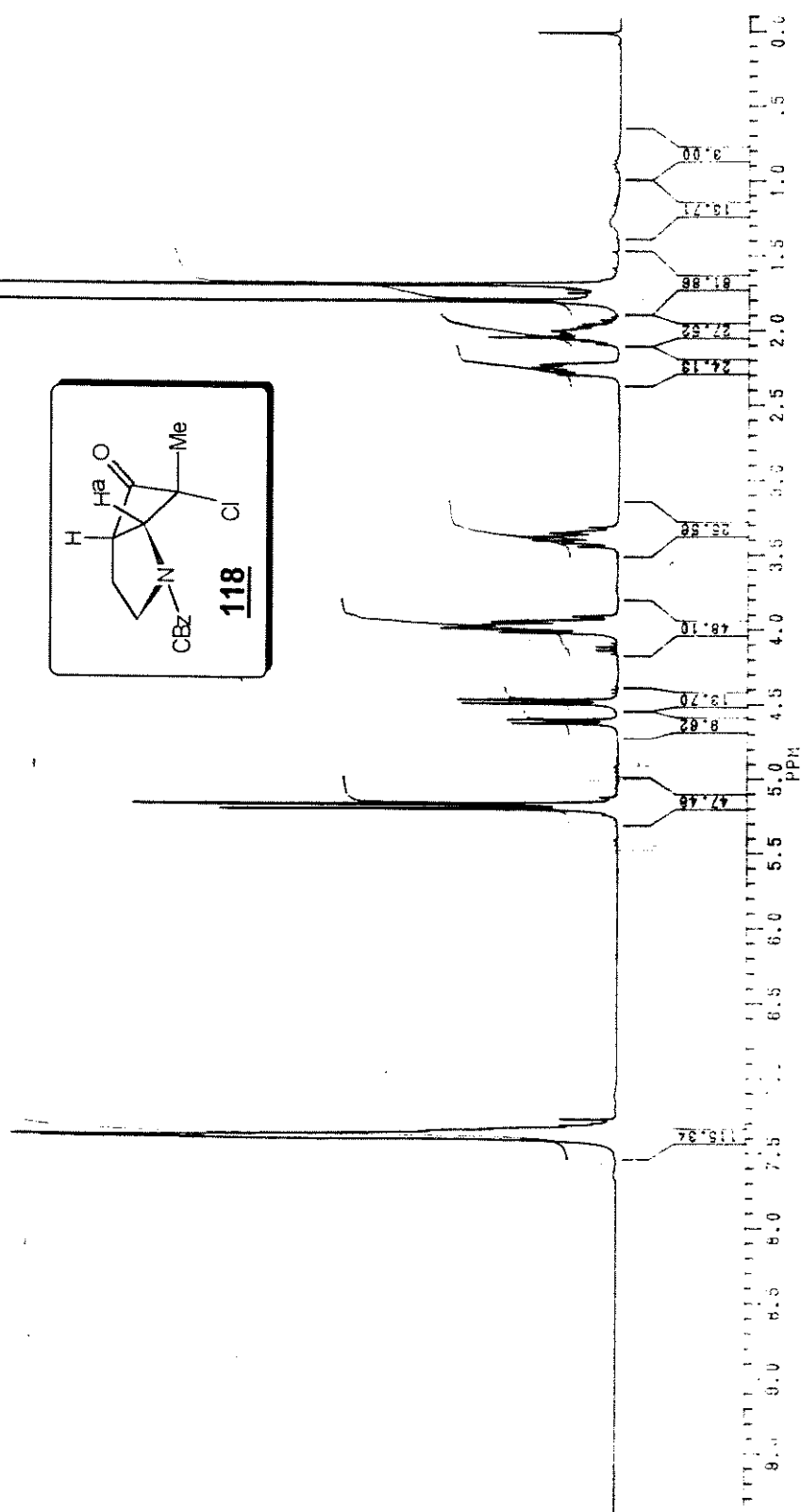
X: TIC of DATA:85-2\MS.D

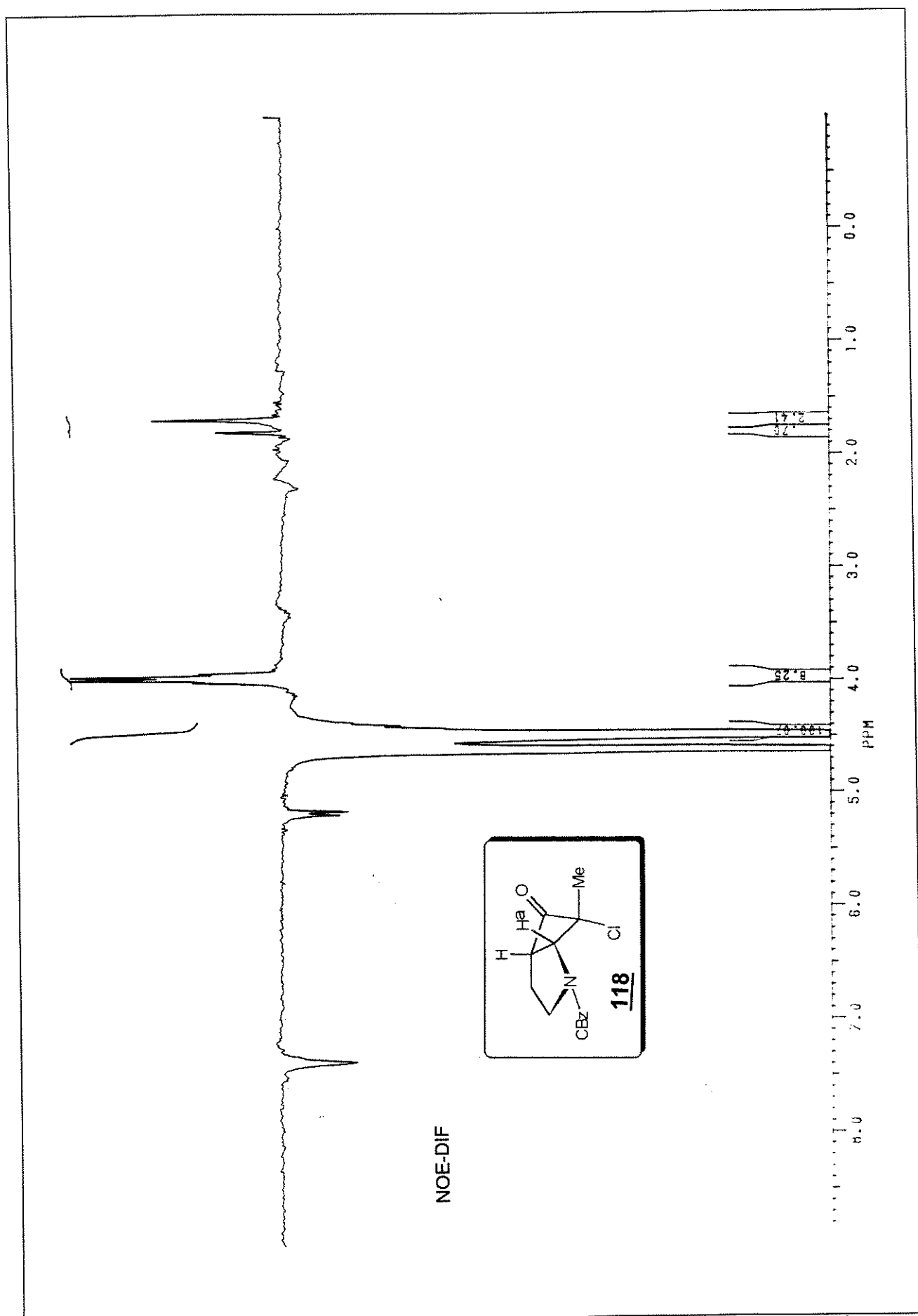
^1H RMN (CDCl_3 / TMS, δ , ppm, 300 MHz)



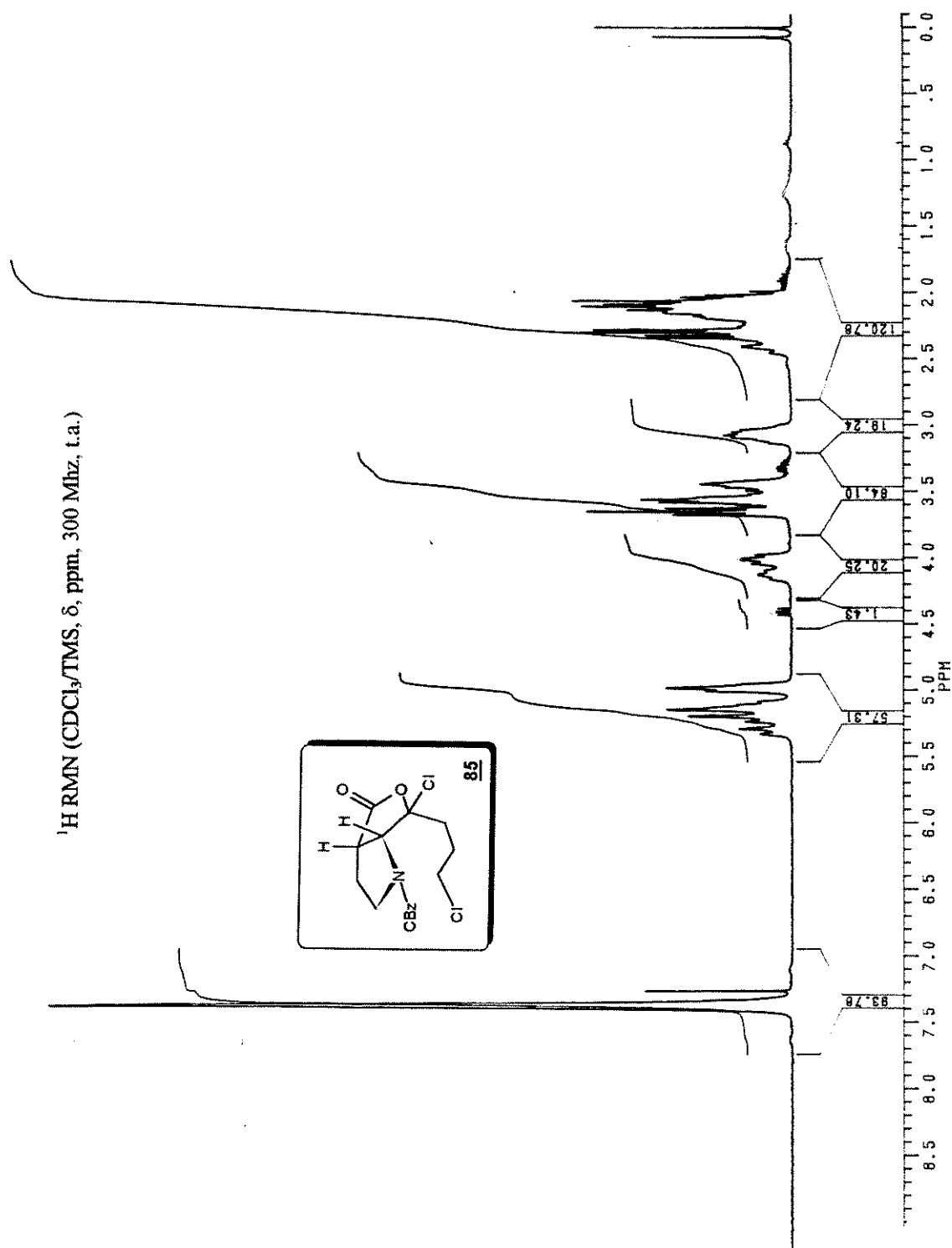


^1H RMN (CDCl_3 / TMS, δ , ppm, 300 MHz)

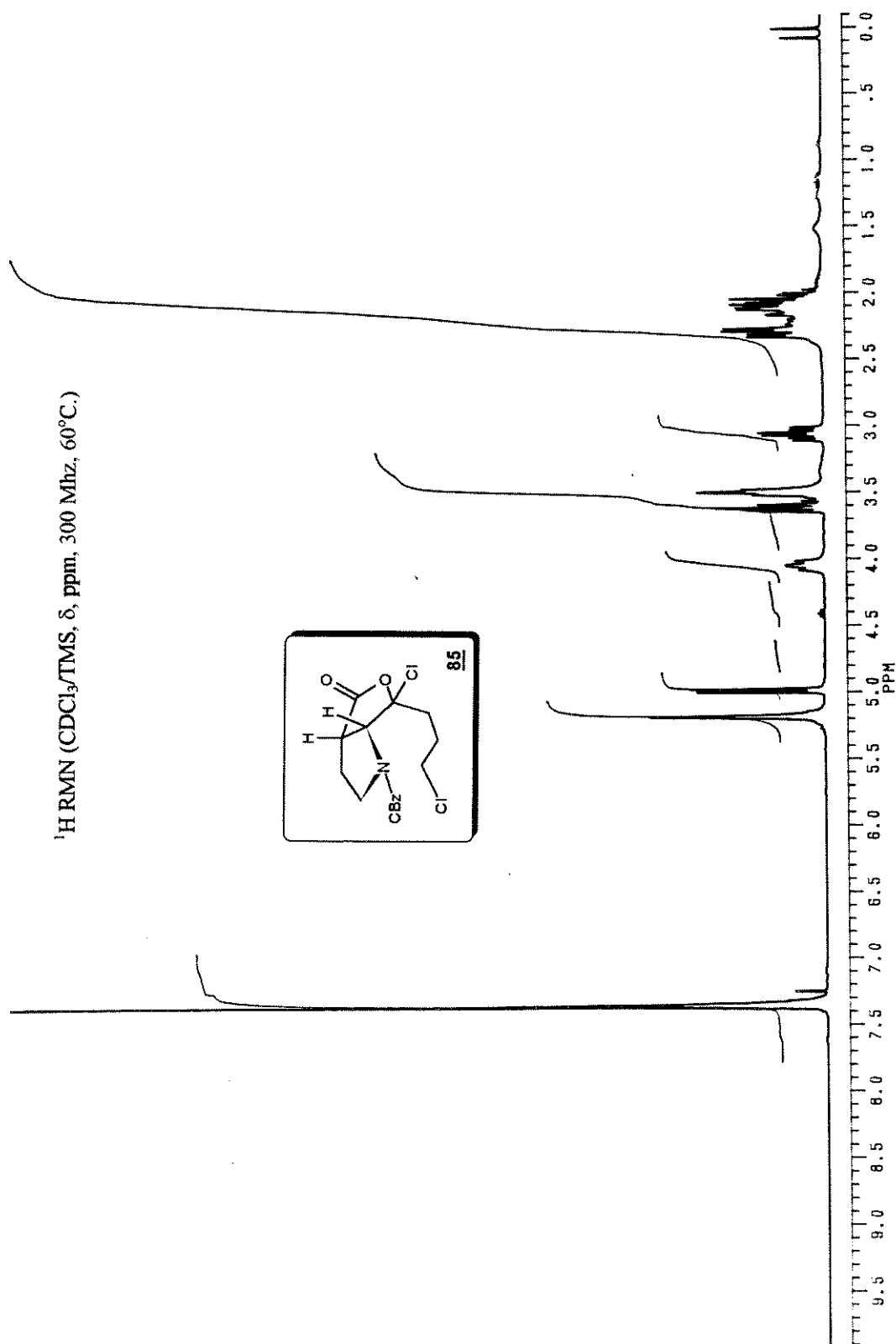
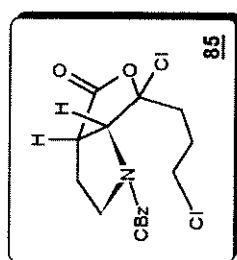




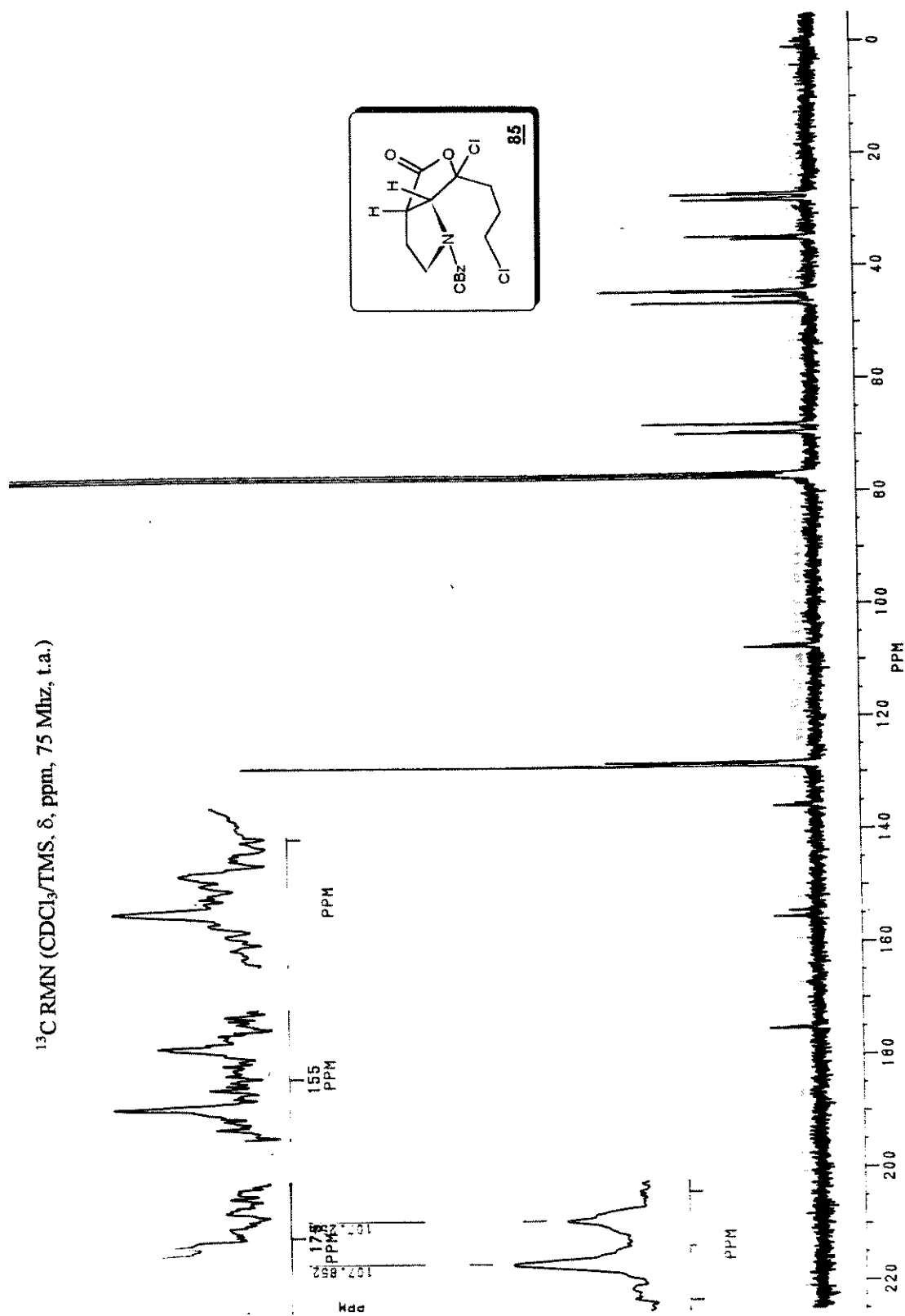
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 MHz, t.a.)

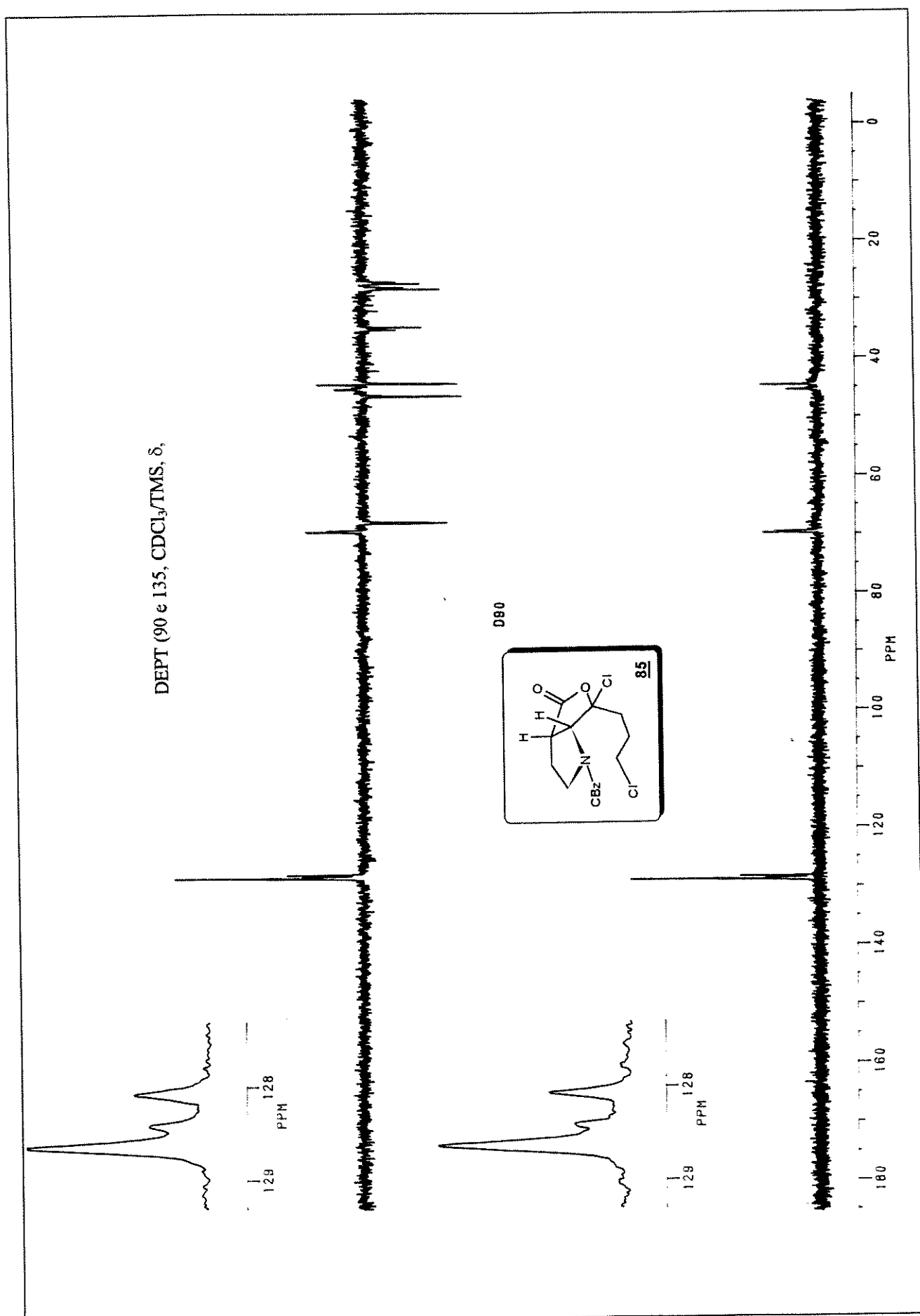


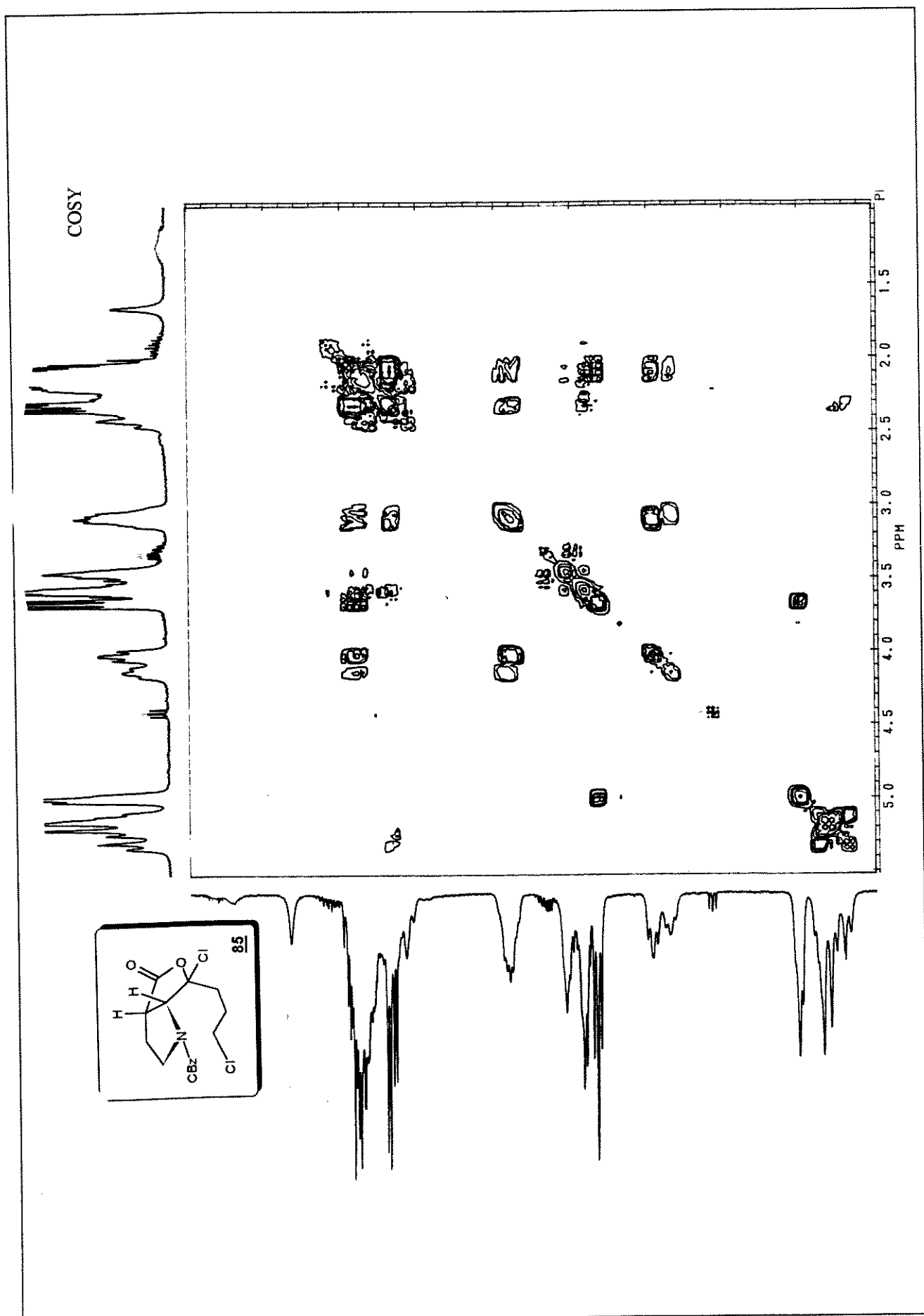
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, 60°C .)

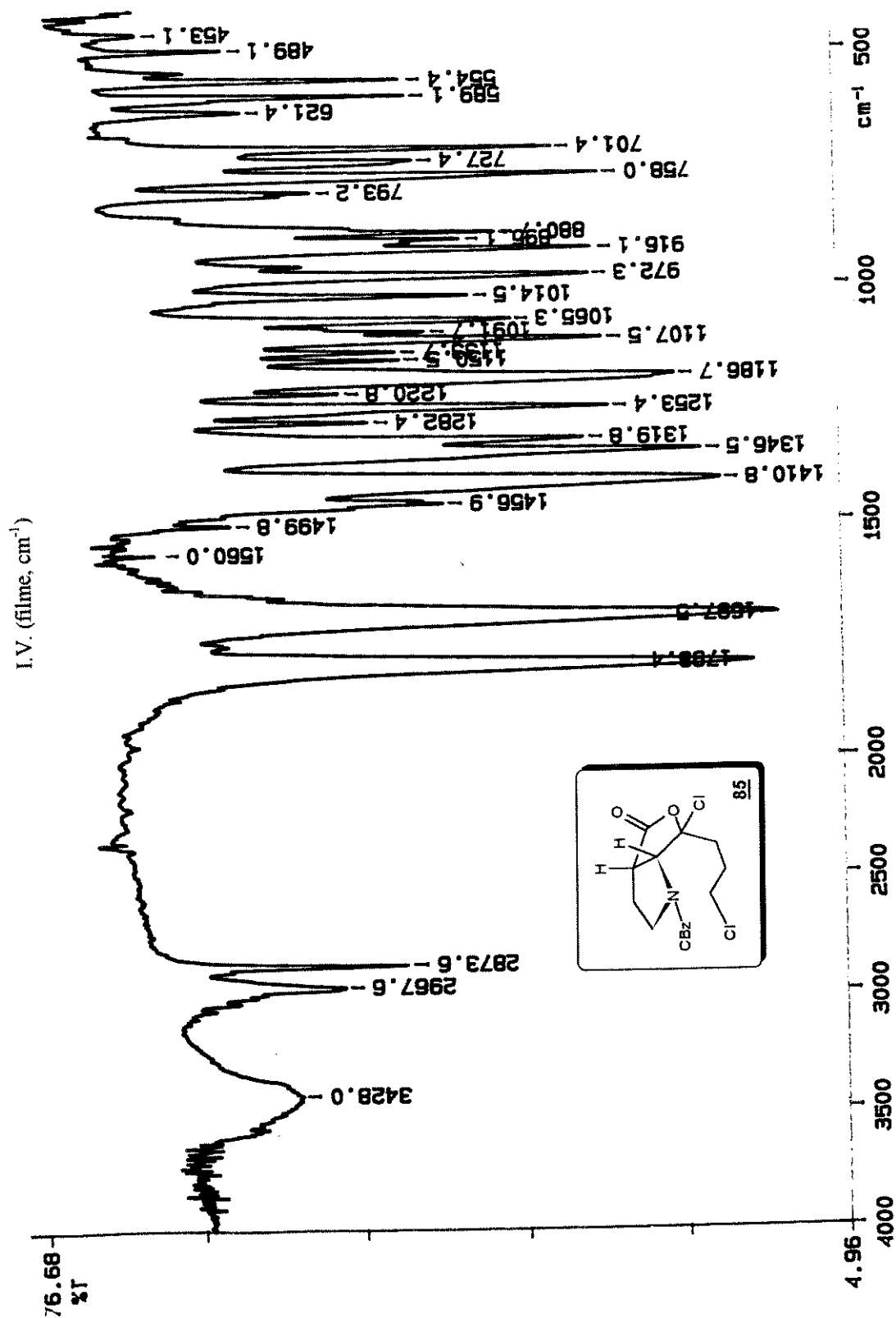


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 MHz, t.a.)

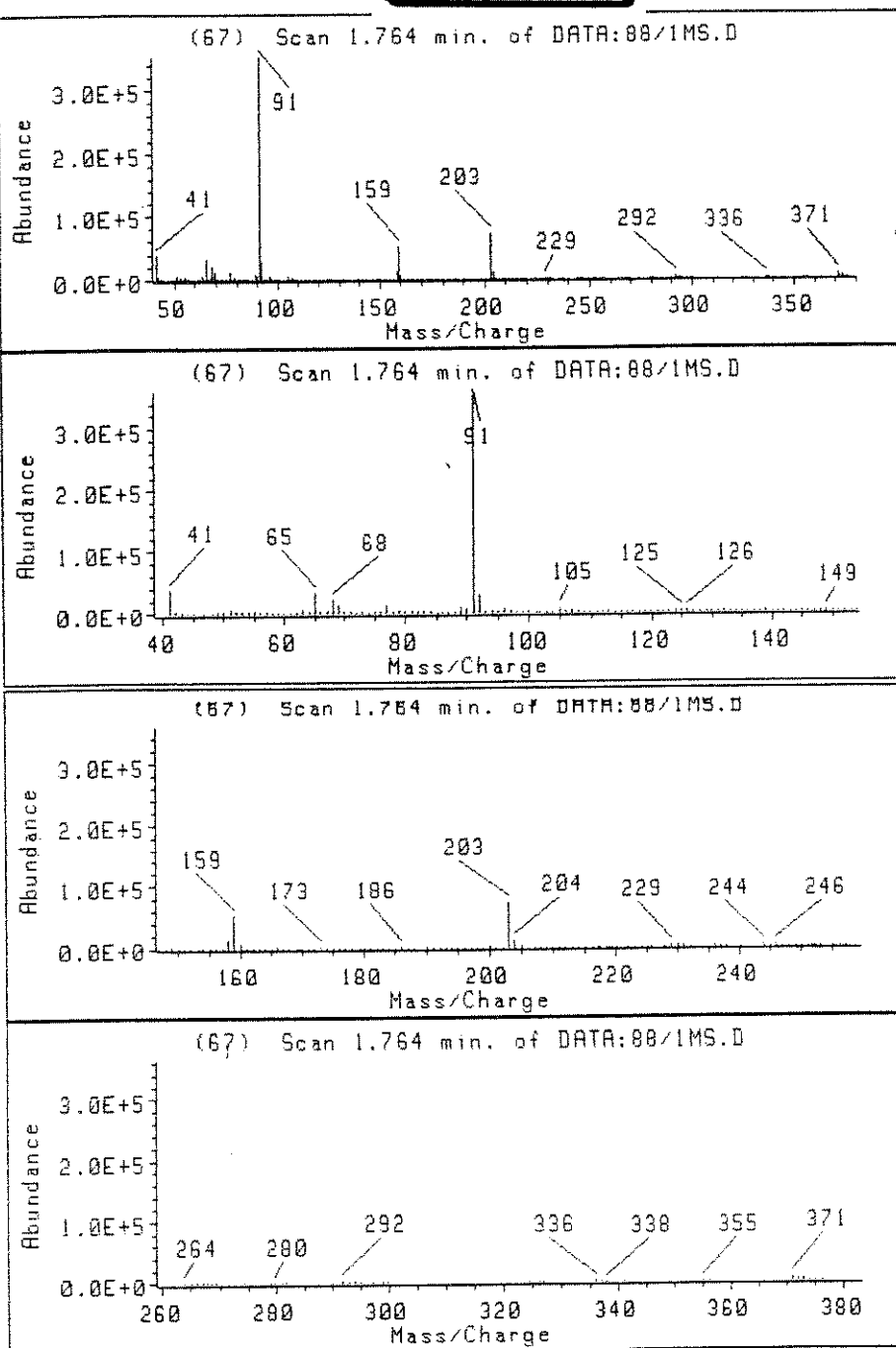
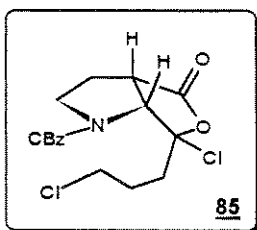




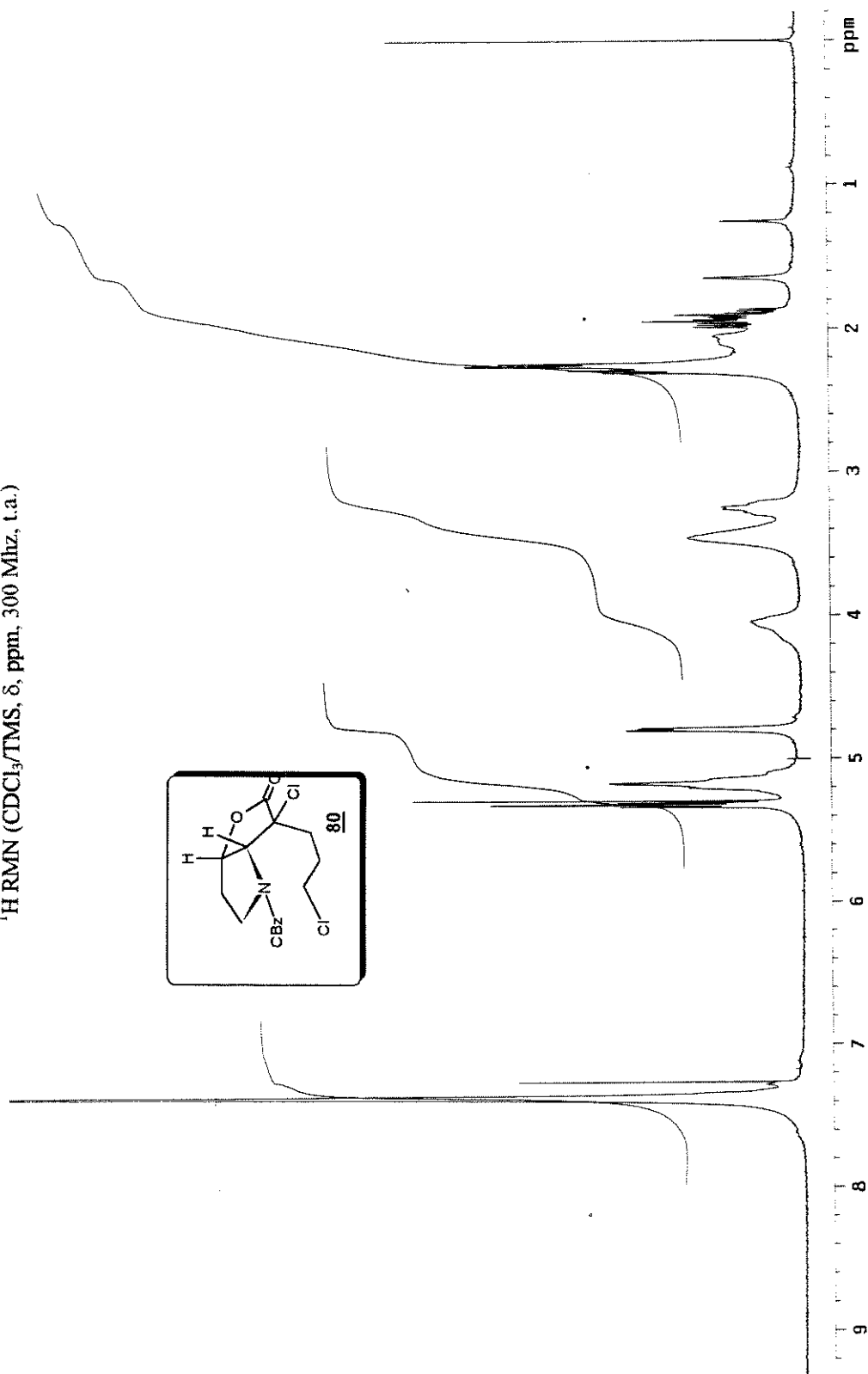


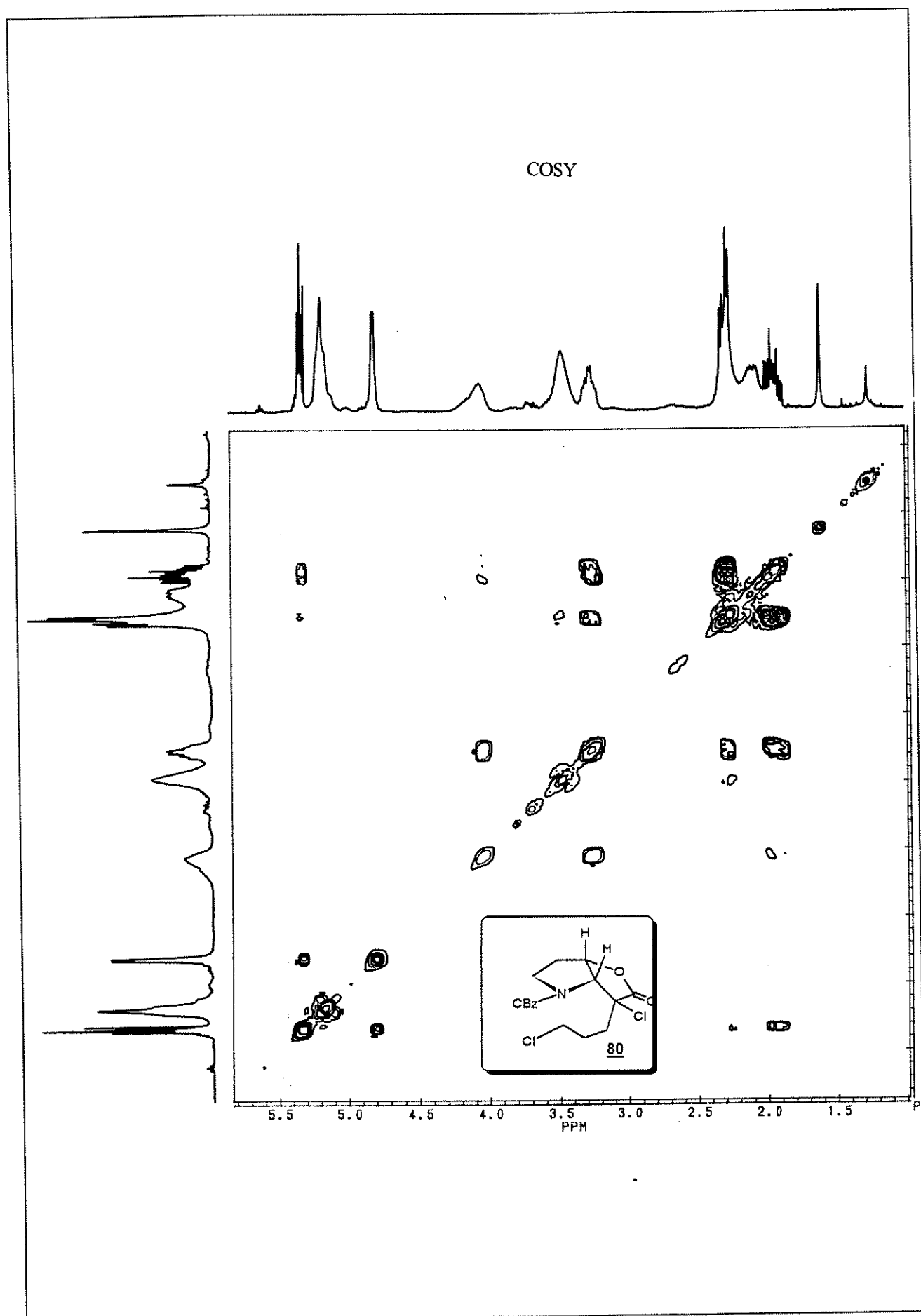


E. Massas (m/z)

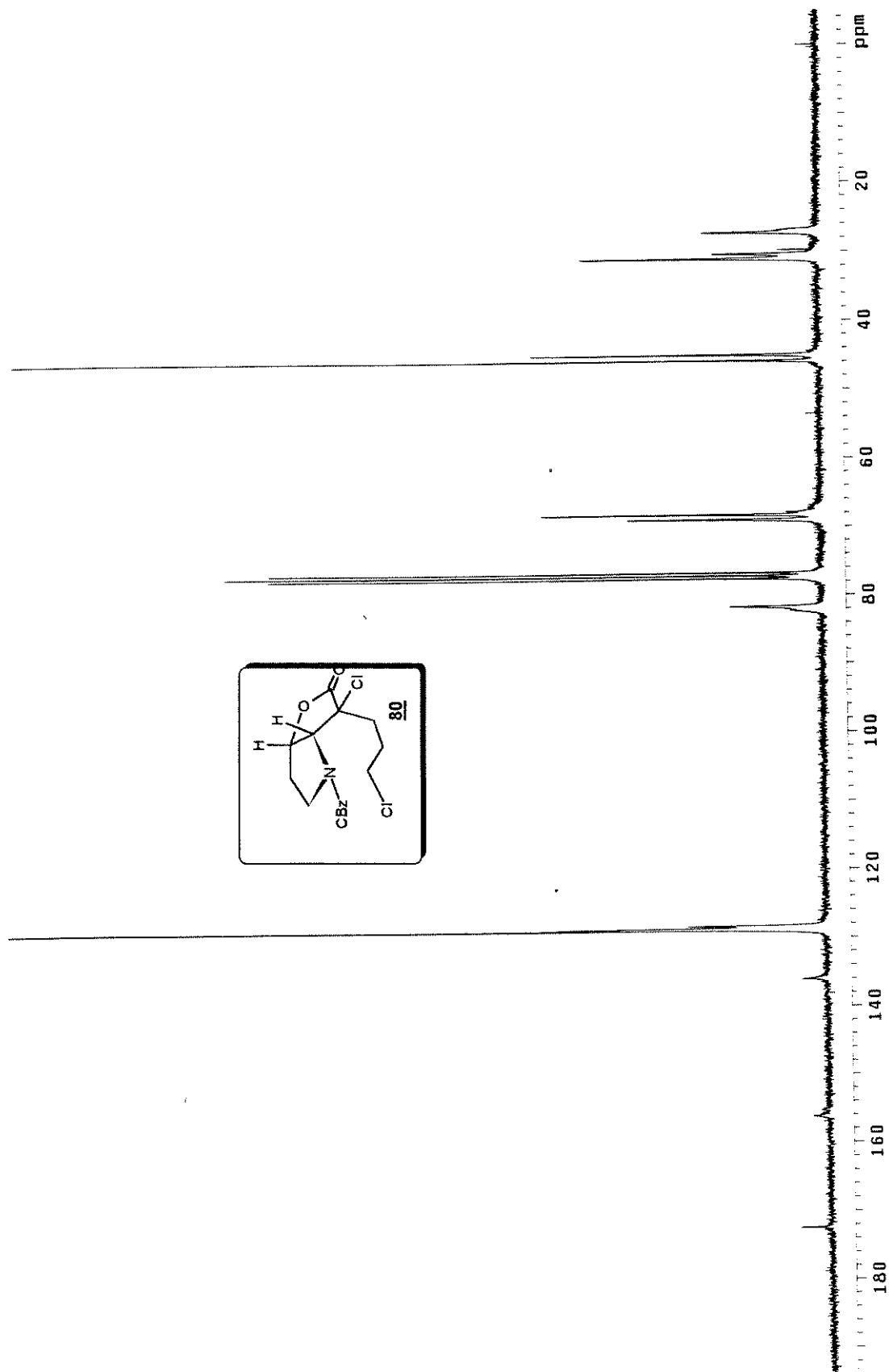


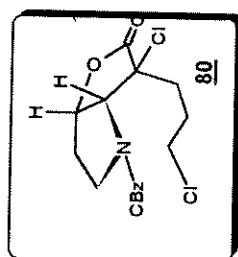
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 MHz, t.a.)



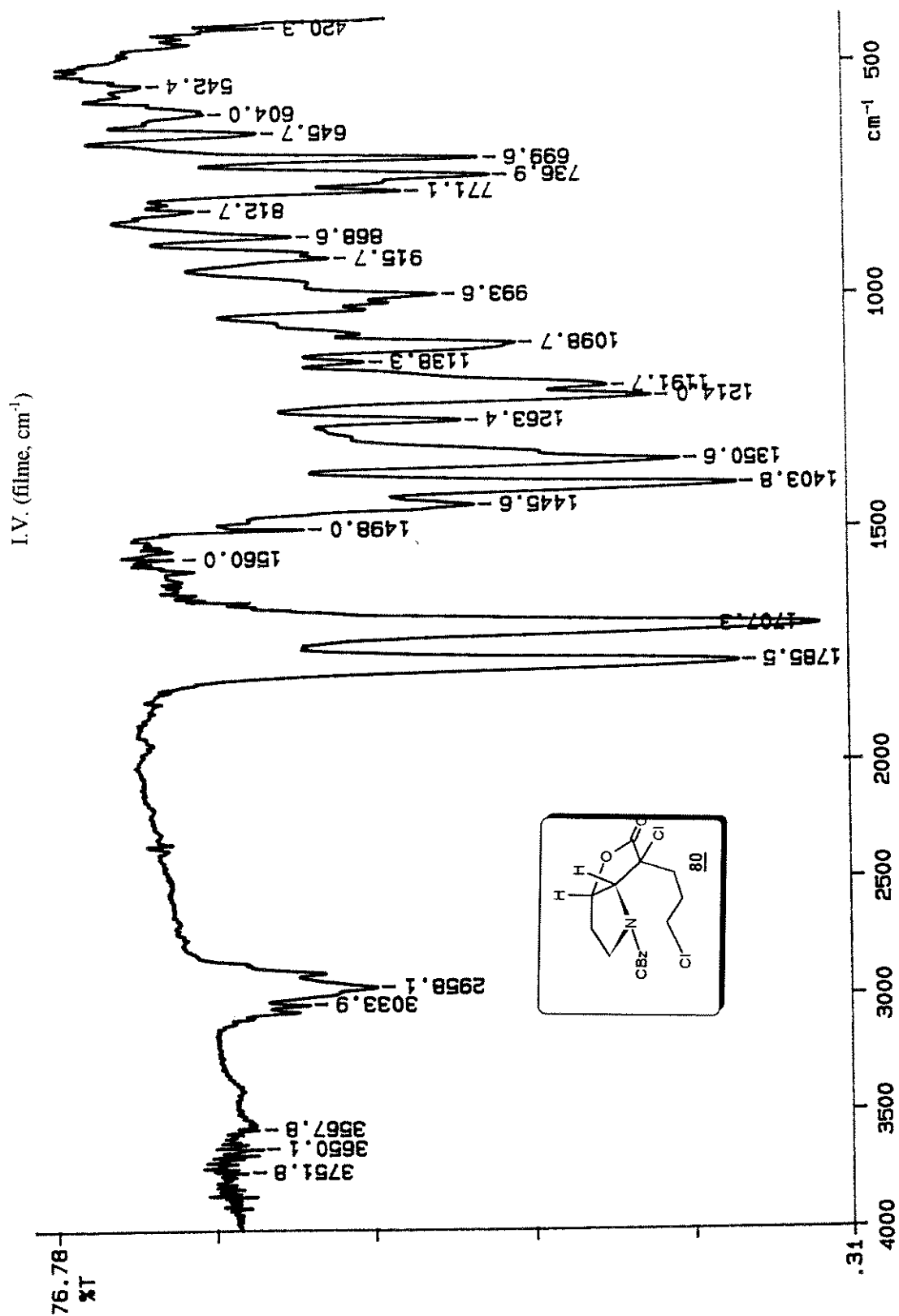


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz. t.a.)

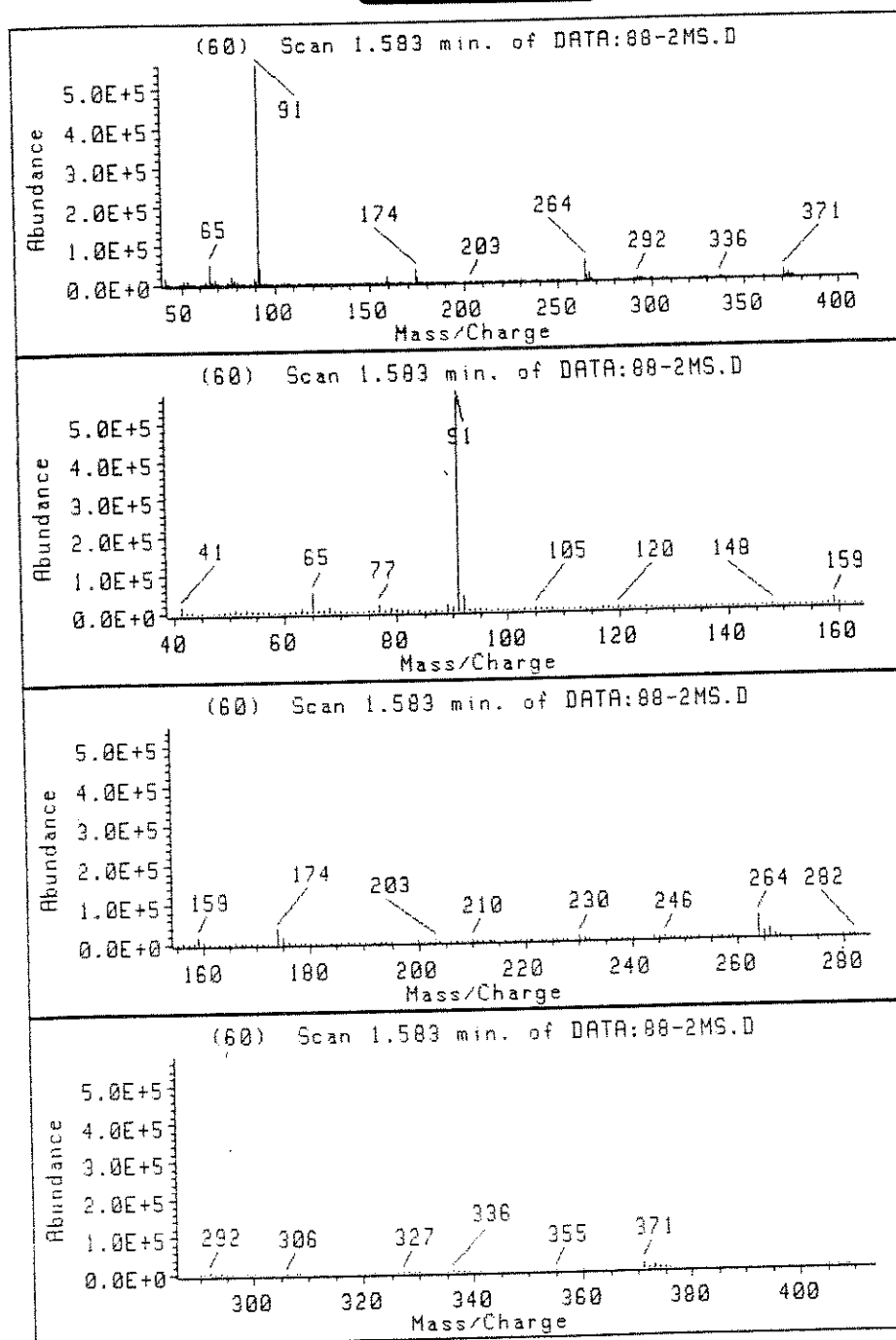
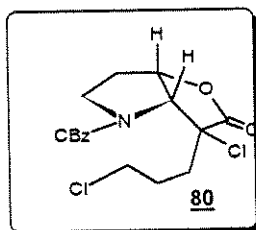


DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,

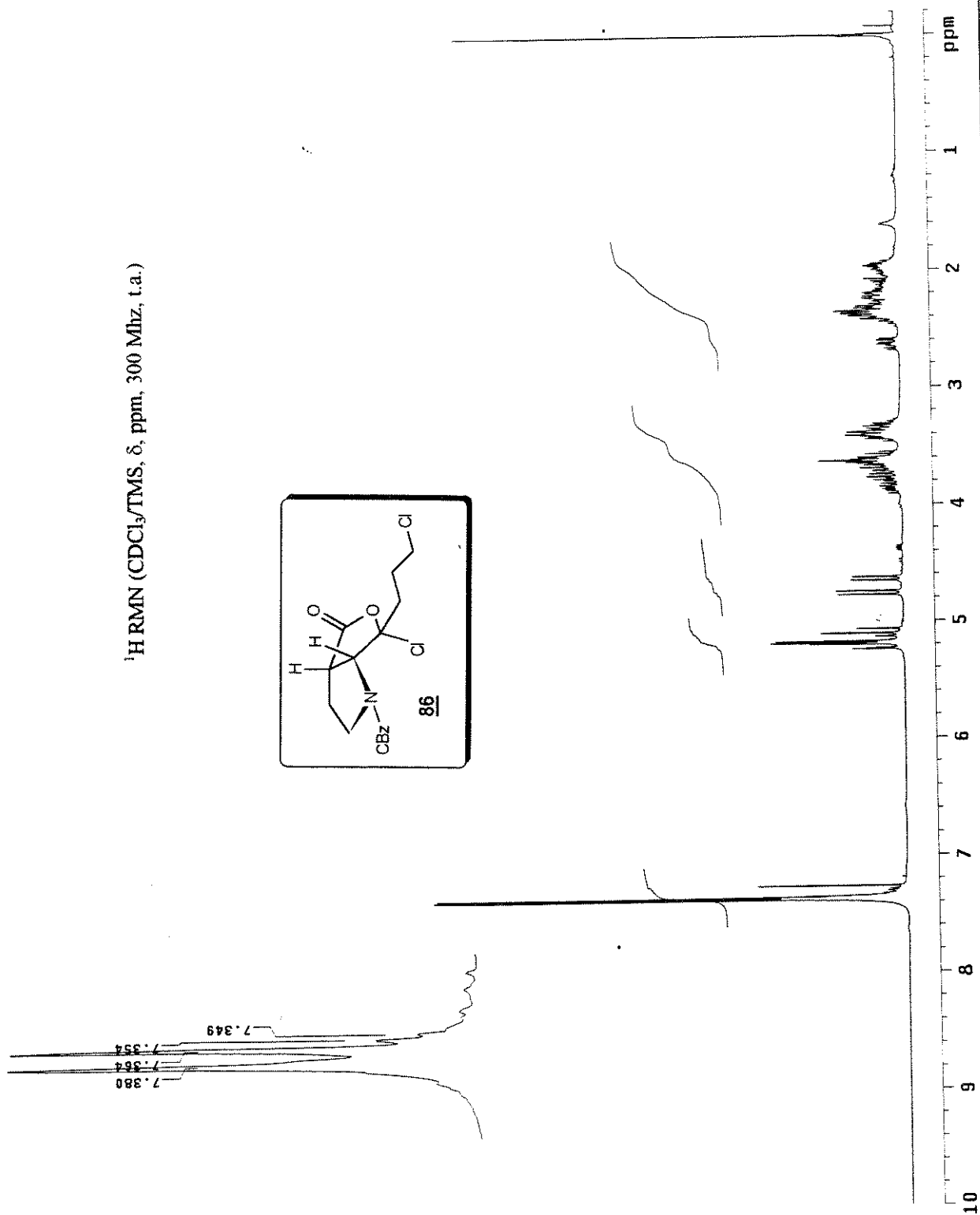
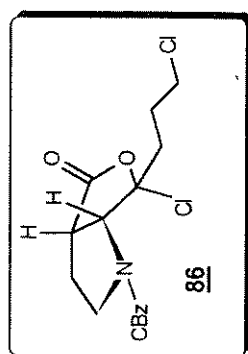
ppm



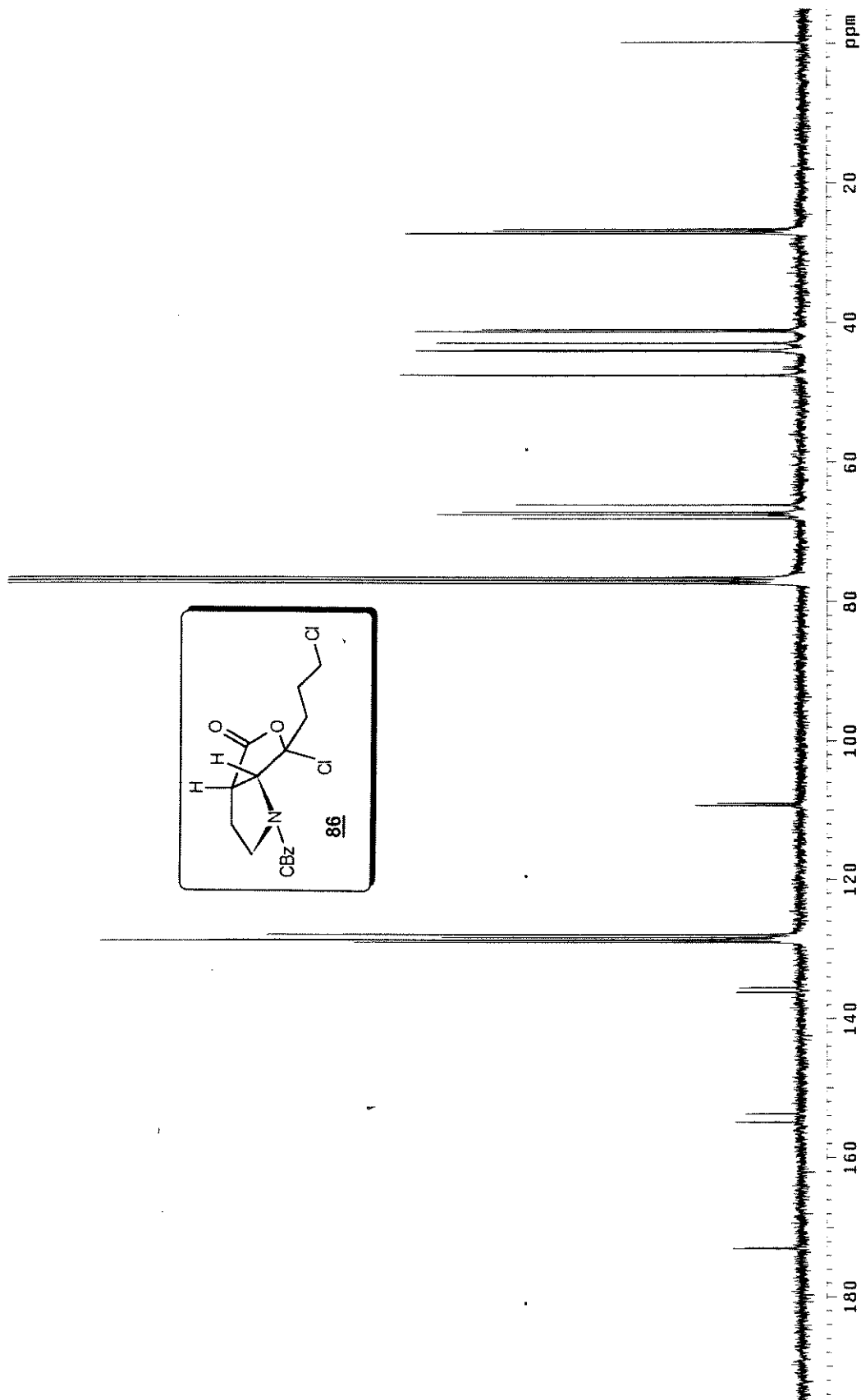
E. Massas (m/z)

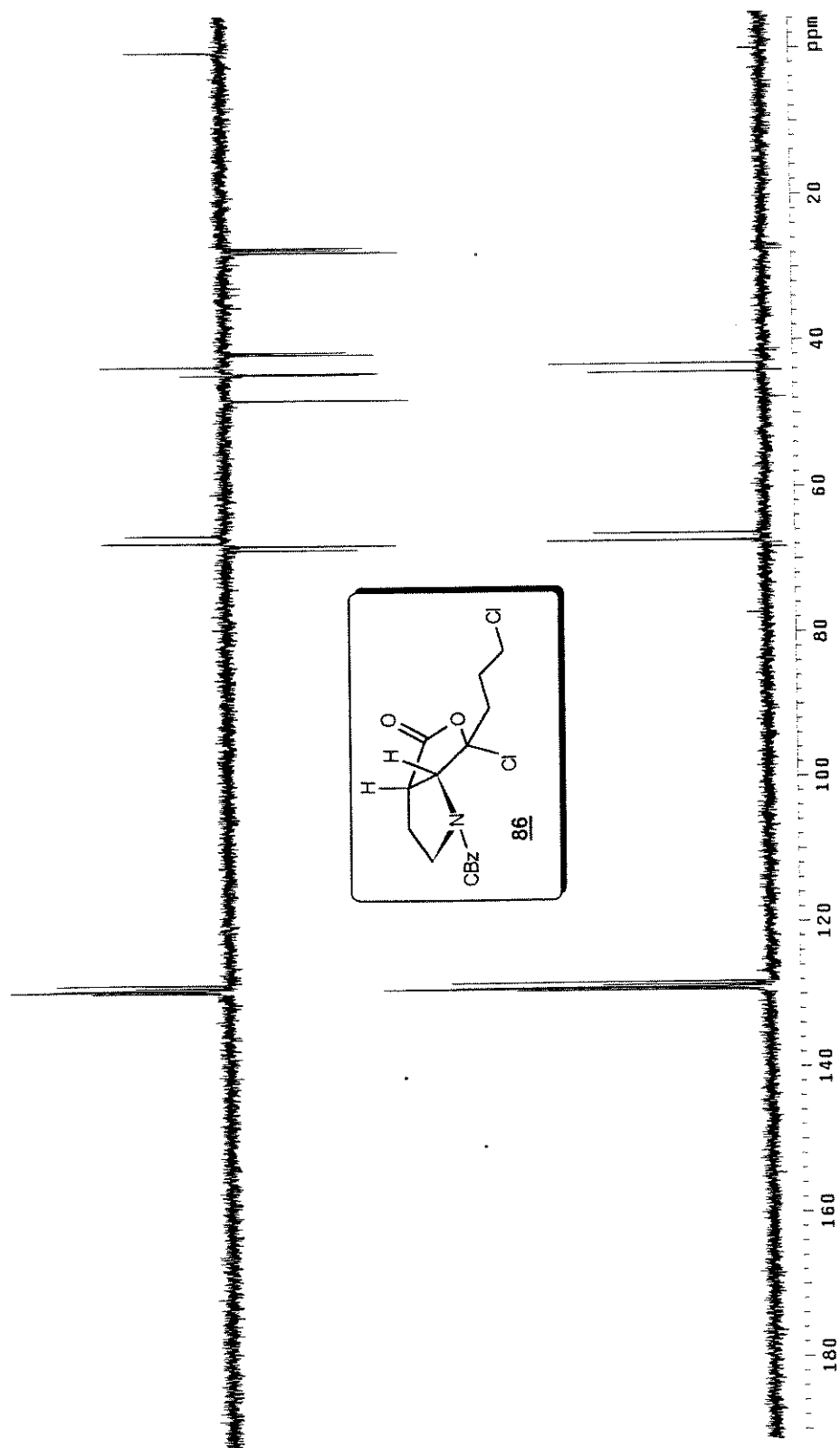


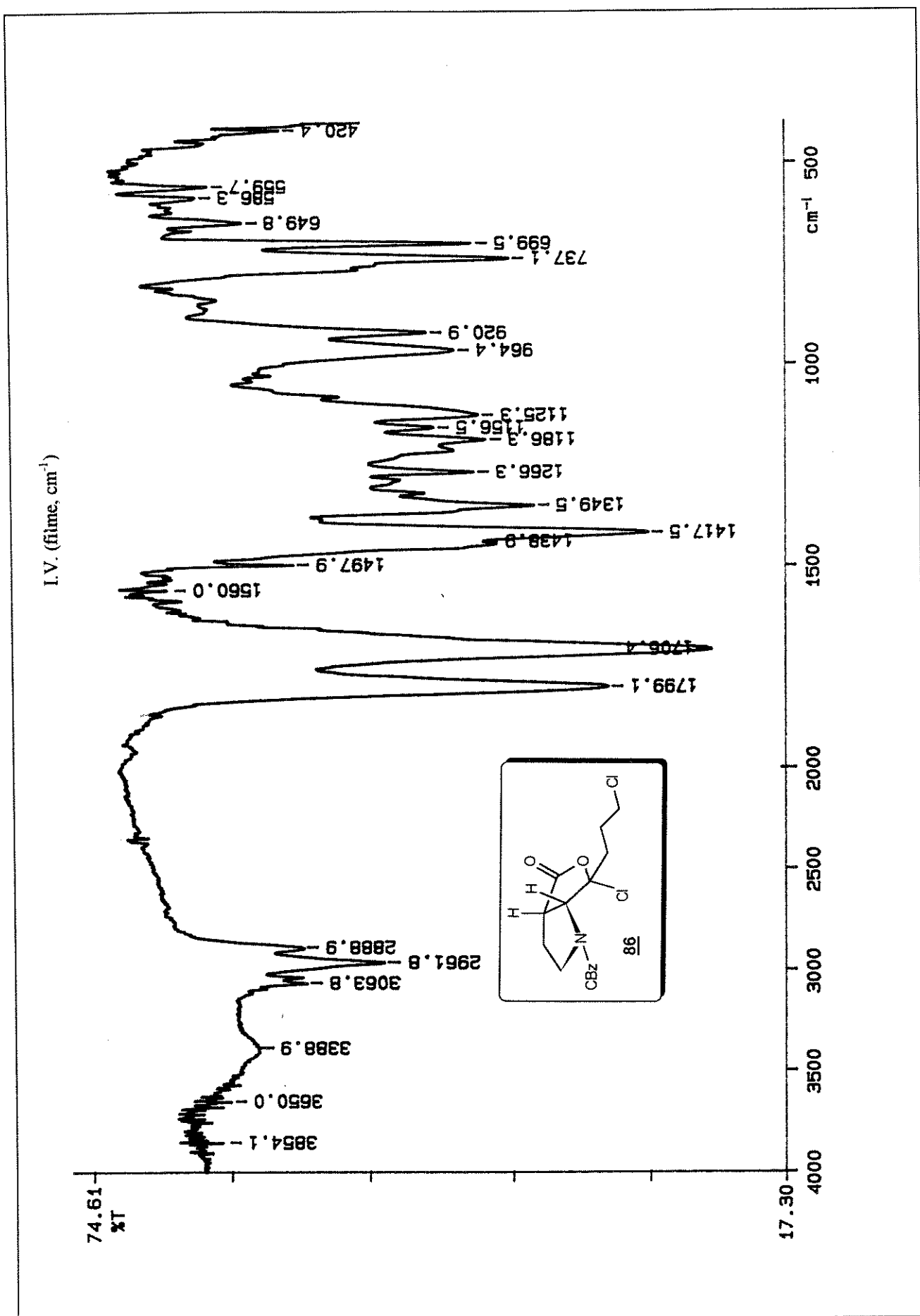
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 MHz, t.a.)



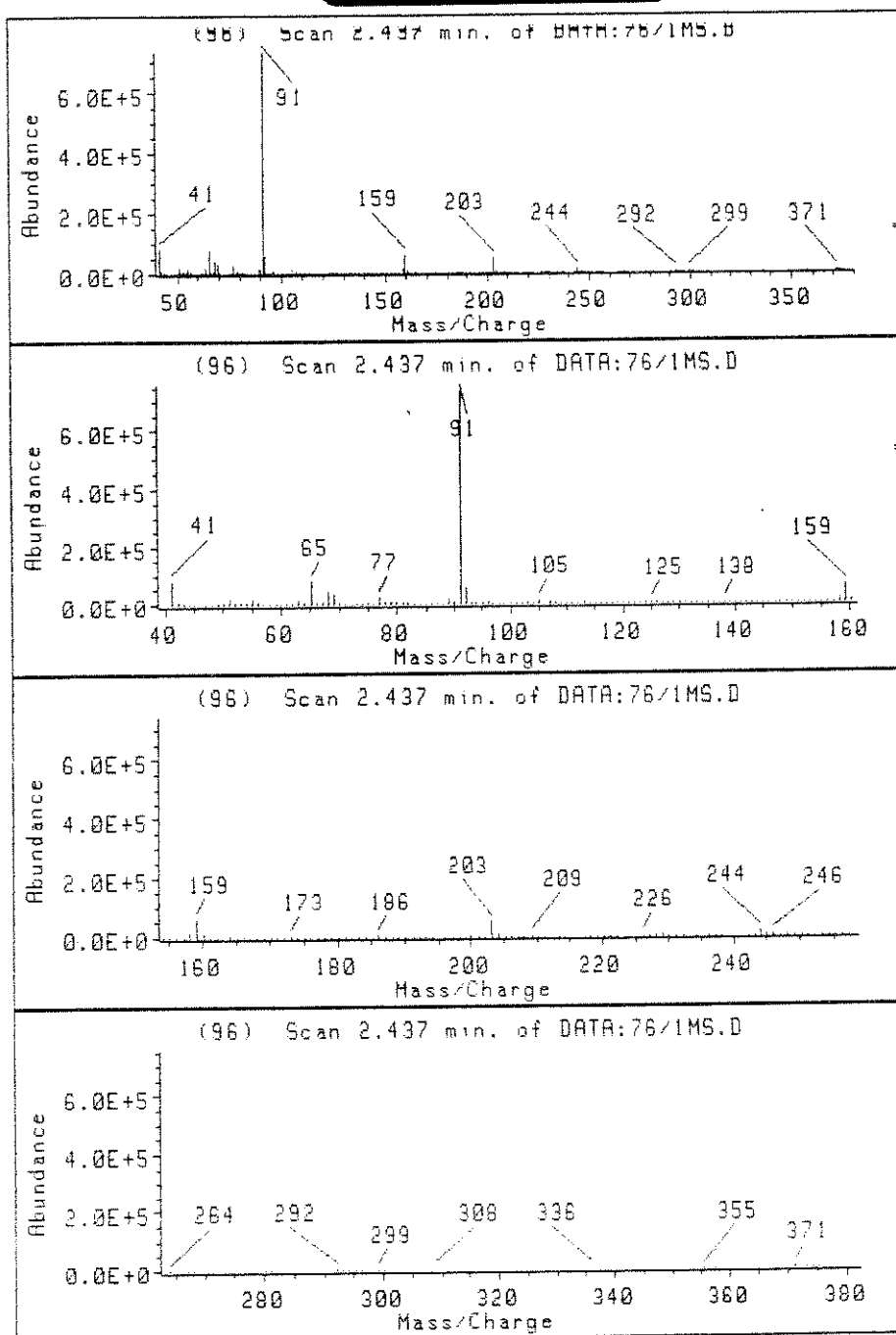
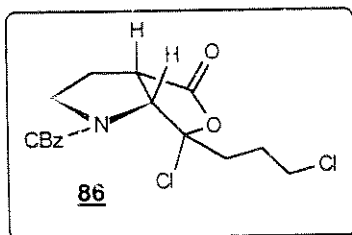
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



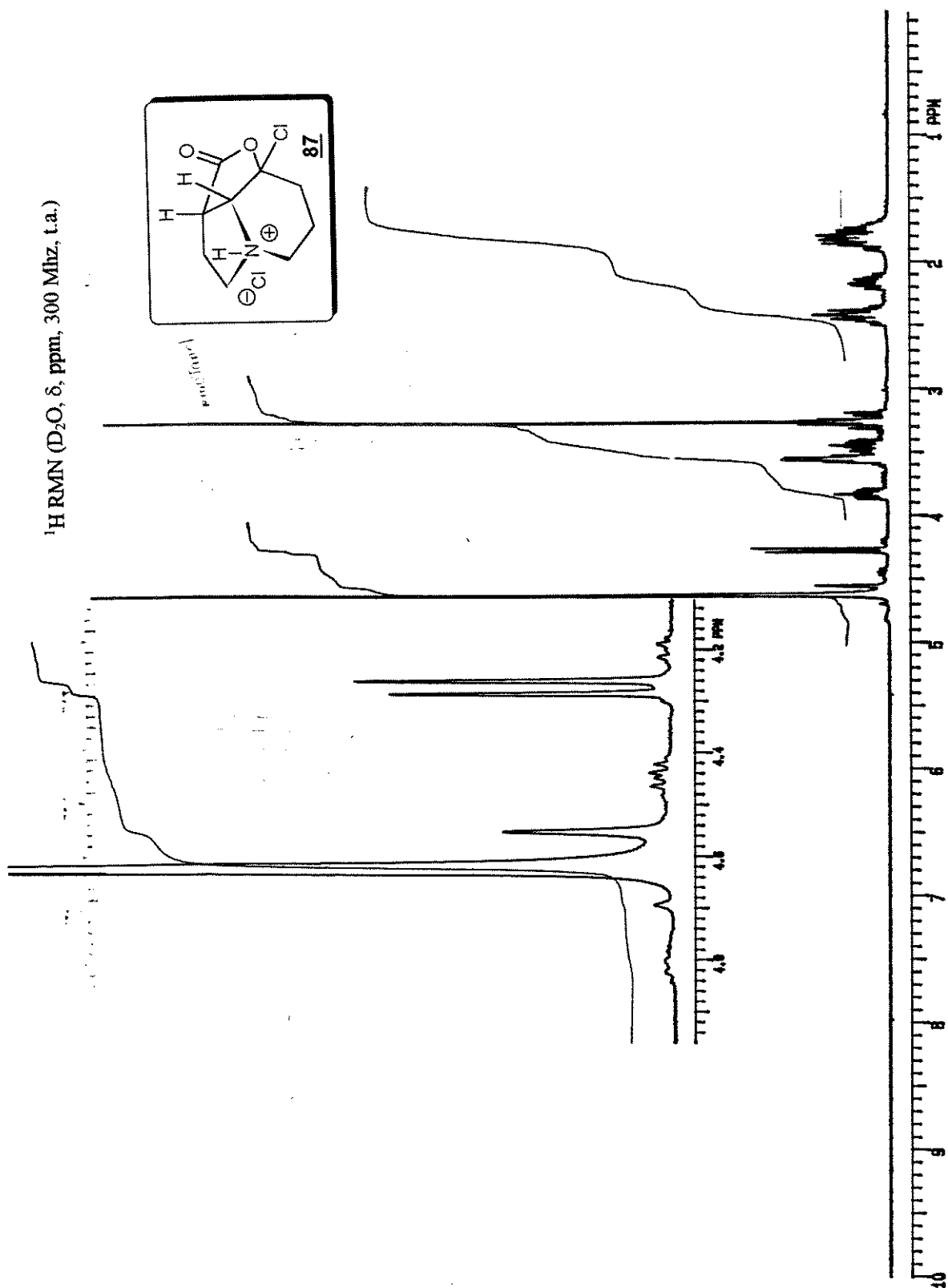
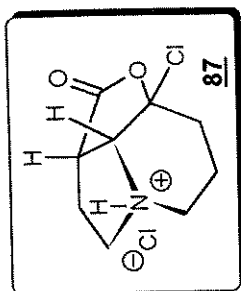
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



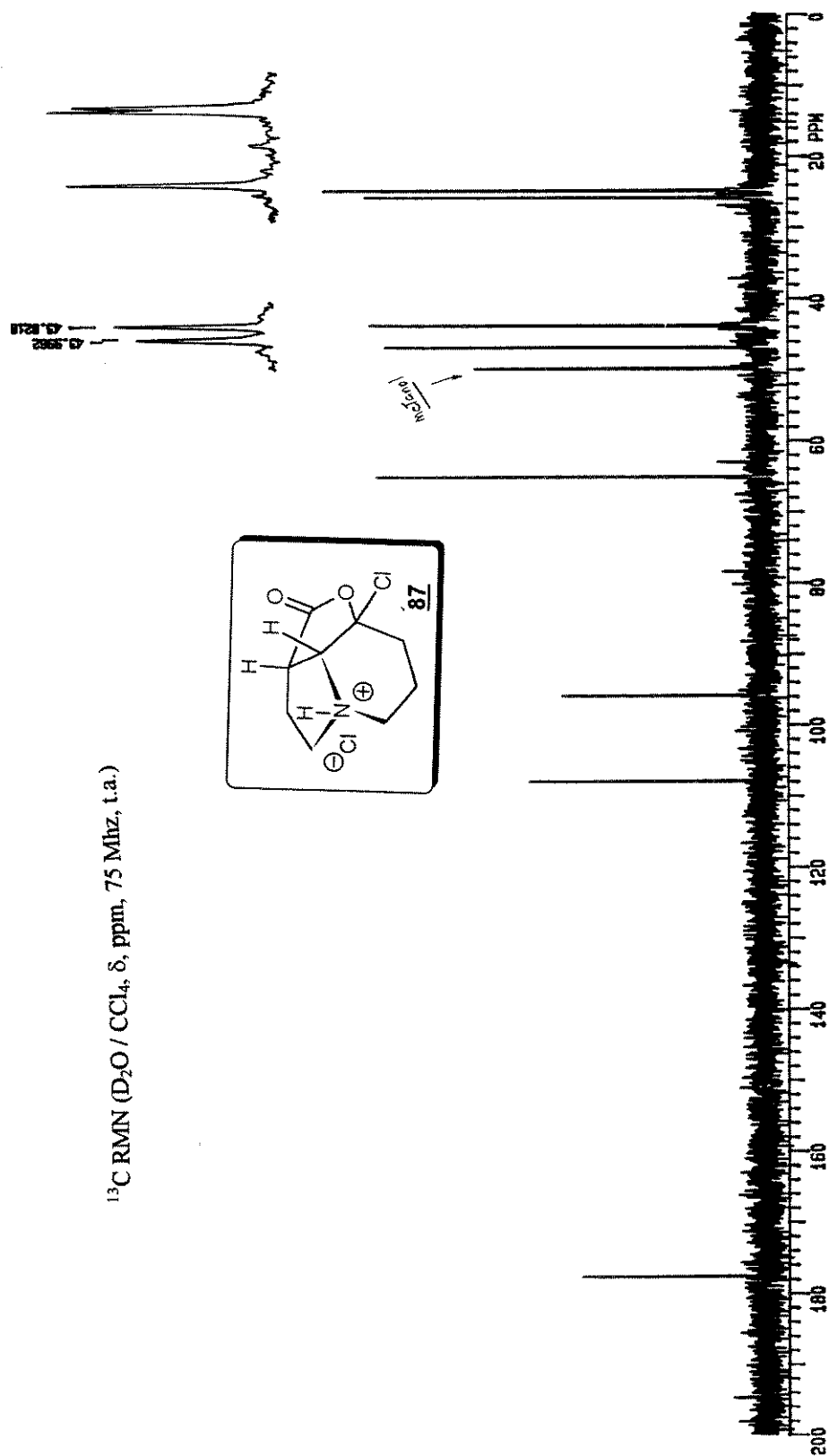
E. Massas (m/z)



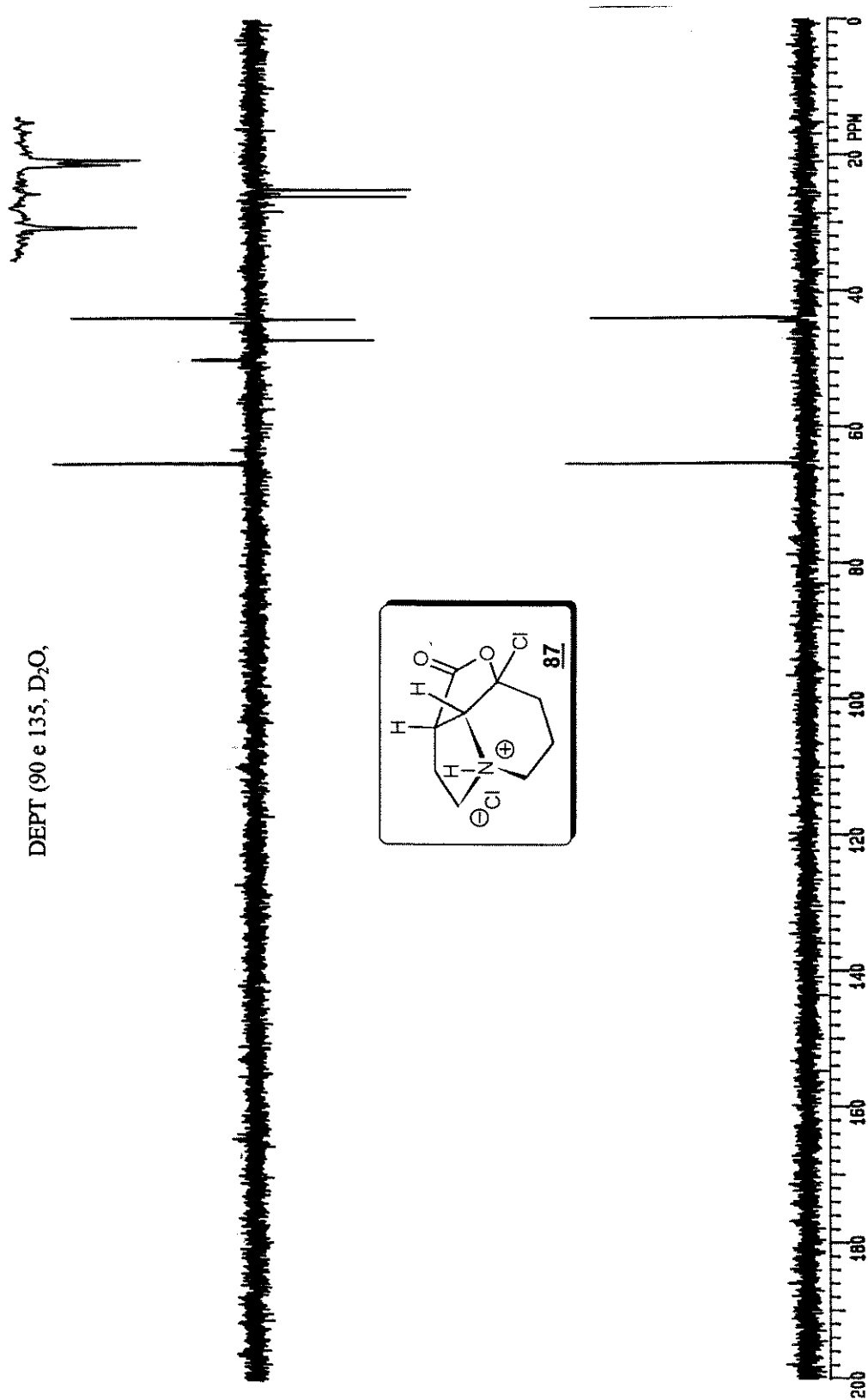
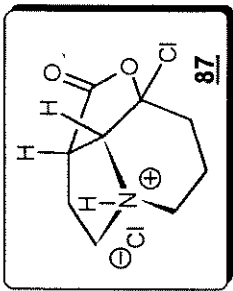
^1H RMN (D_2O , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

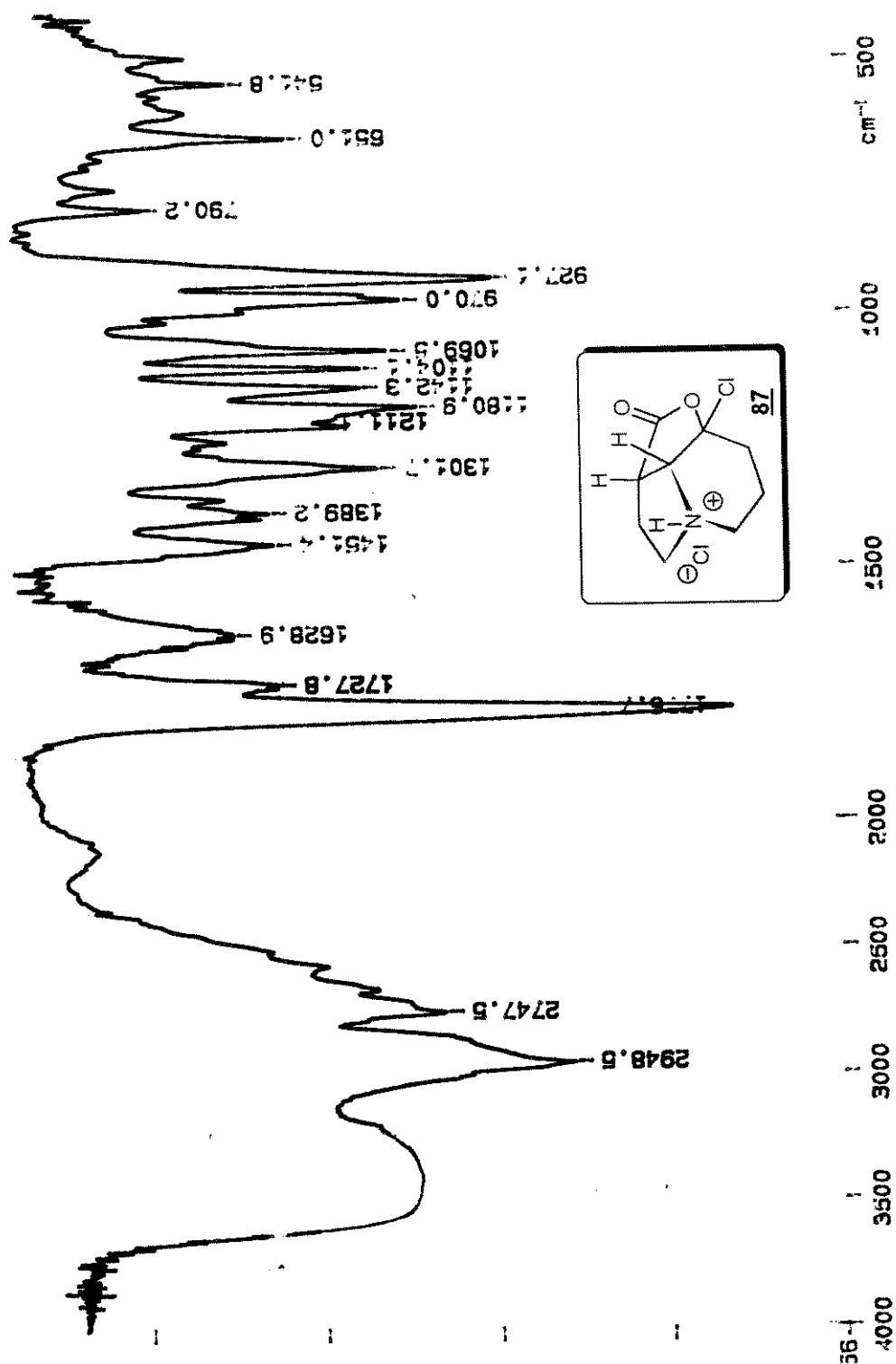


^{13}C RMN (D_2O / CCl_4 , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

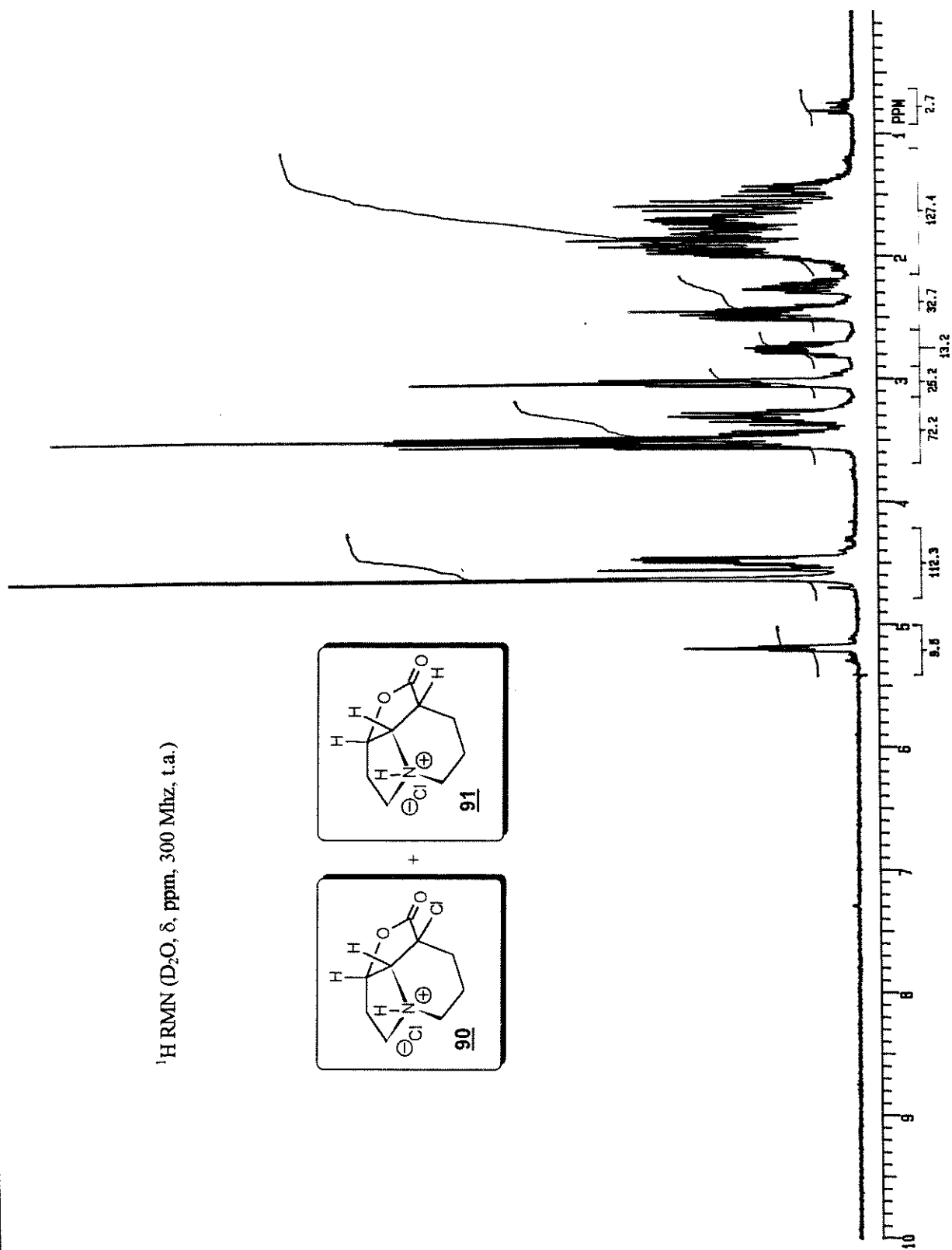
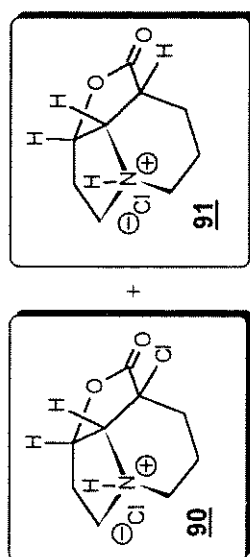


DEPT (90 e 135, D₂O,

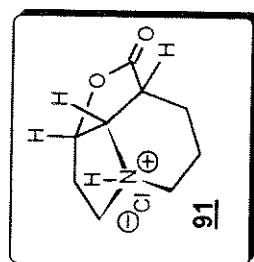


I.V. (pastilha de Kbr, cm^{-1})

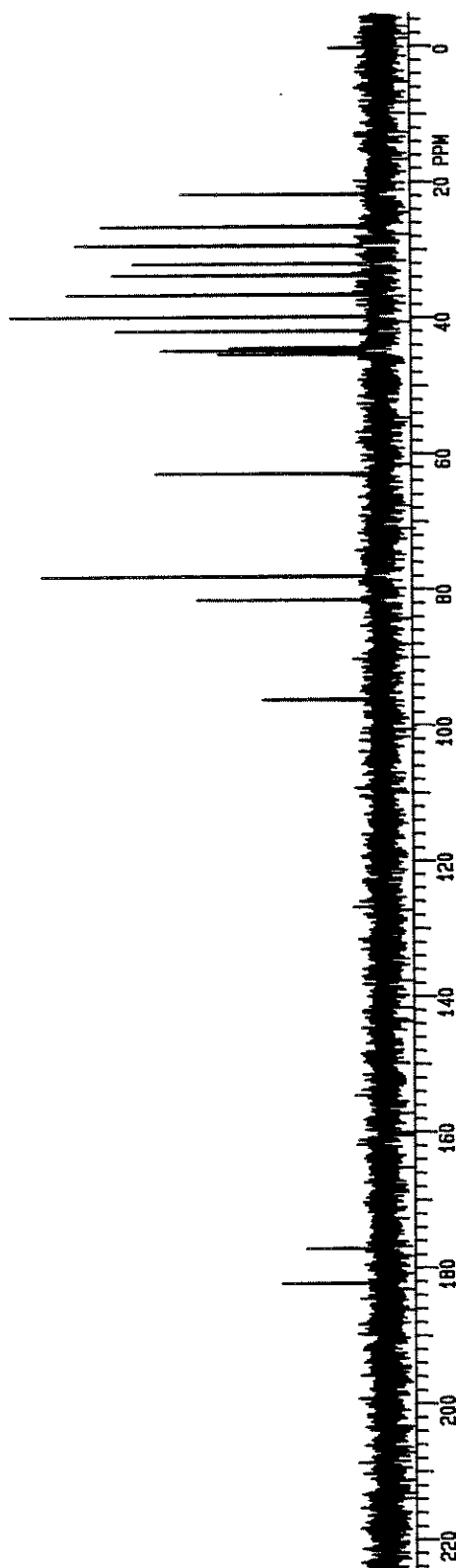
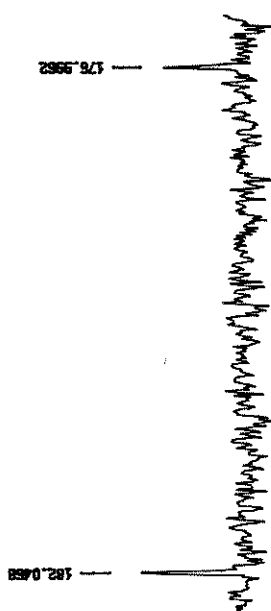
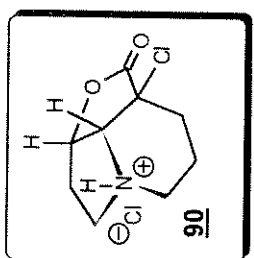
^1H RMN (D_2O , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

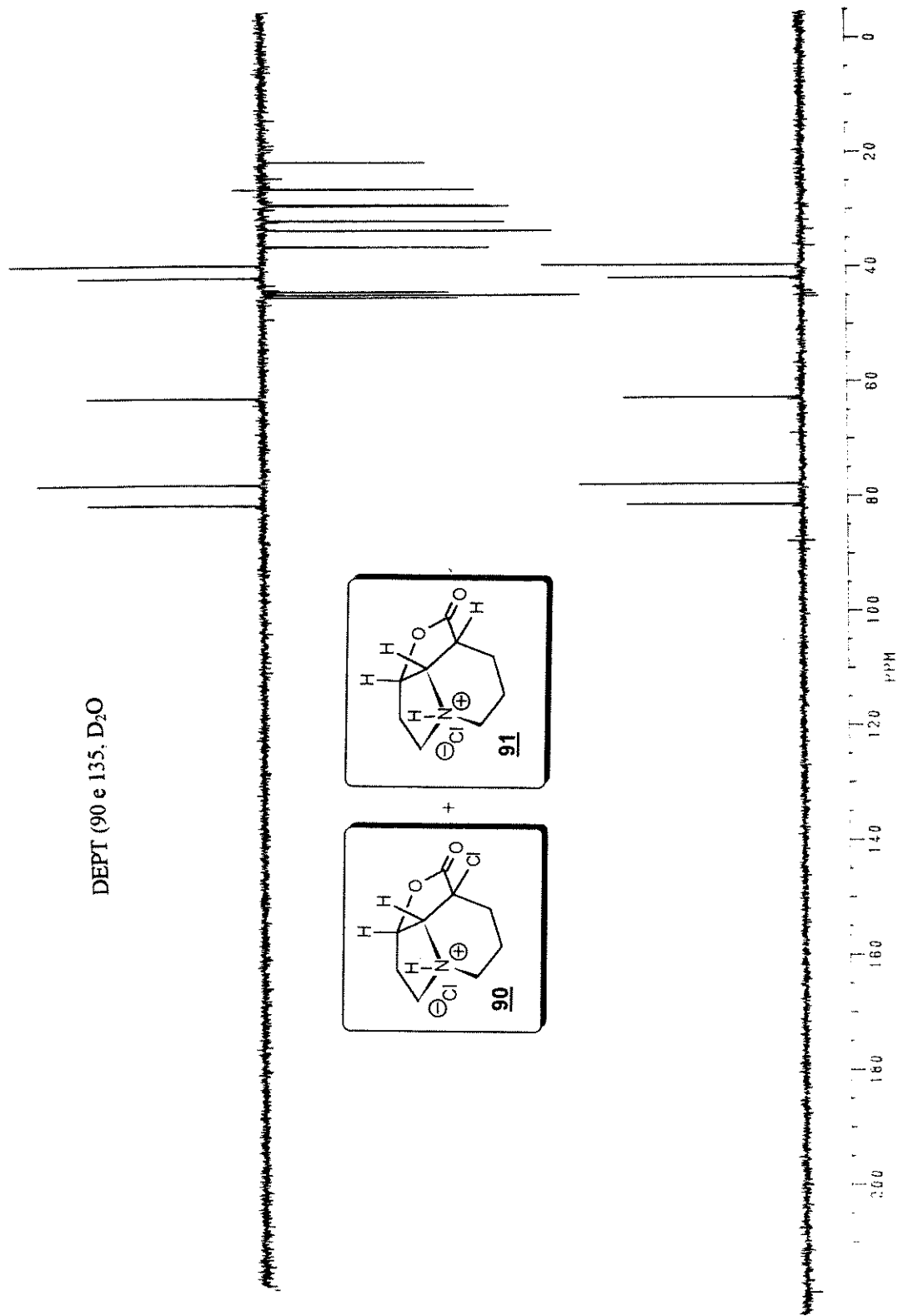


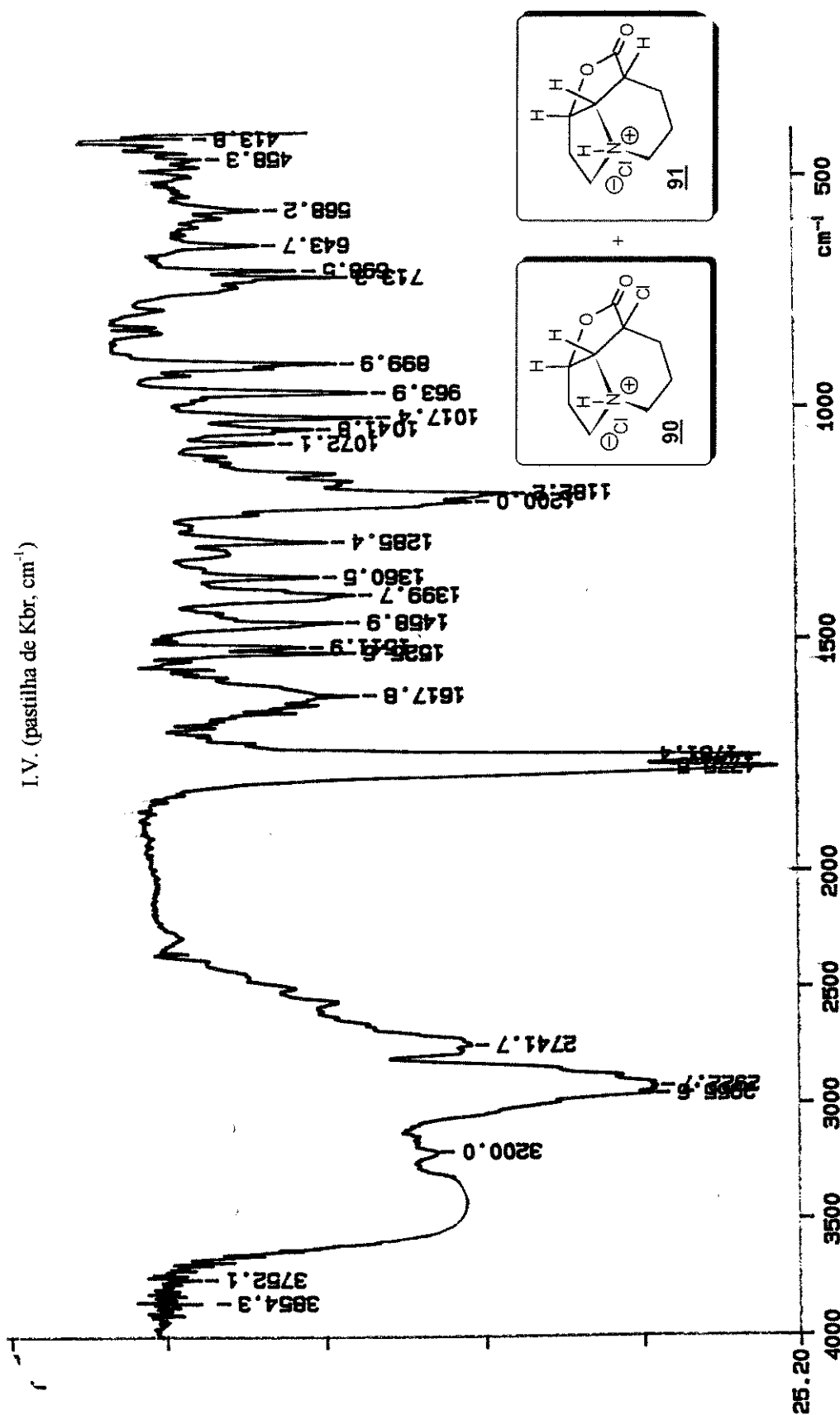
^{13}C RMN (D_2O / CCl_4 , δ , ppm, 75 Mhz. t.a.)



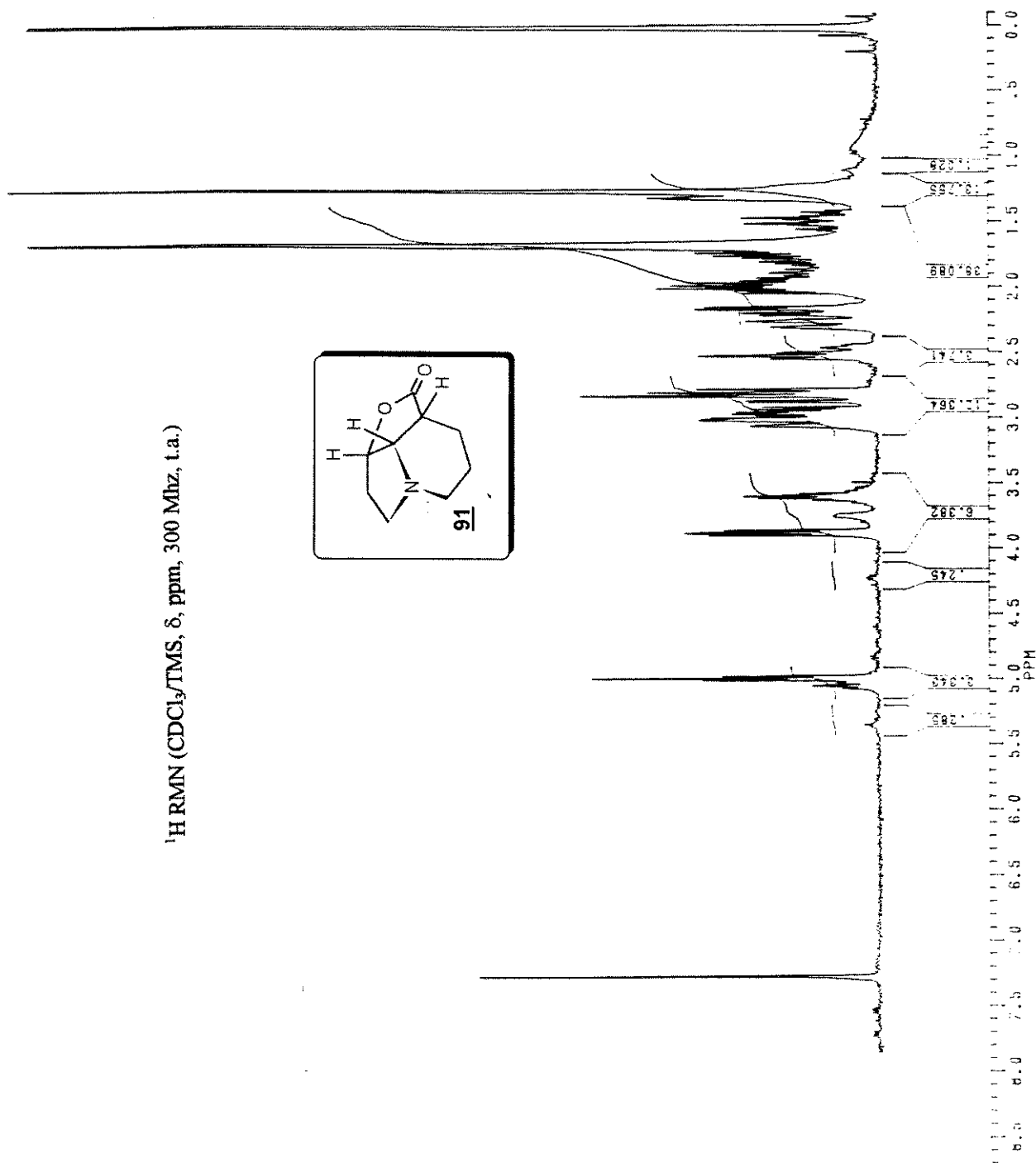
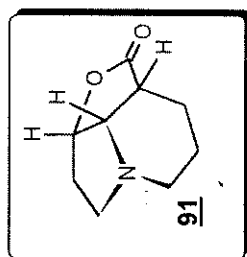
+

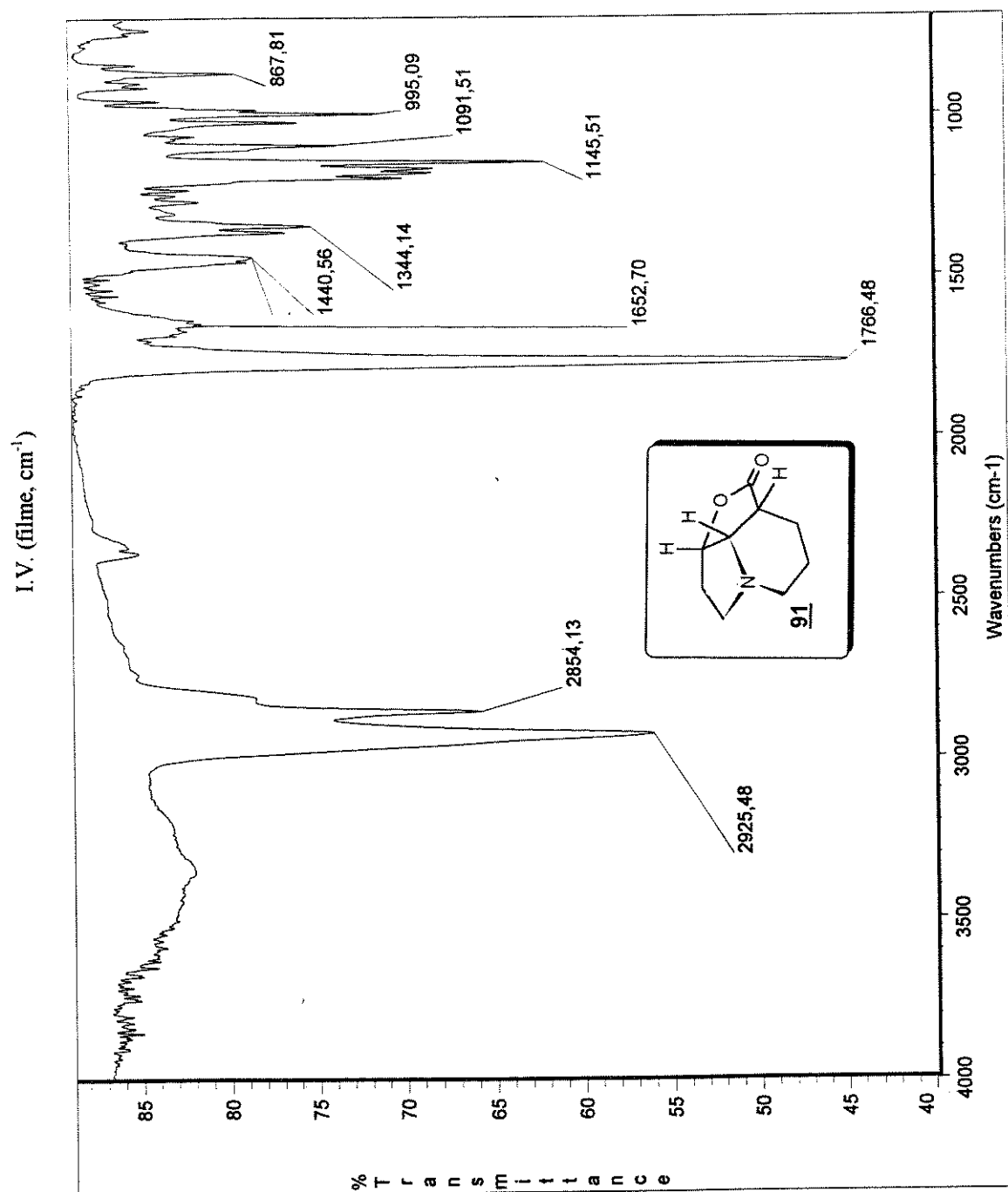


DEPT (90 e 135, D₂O)

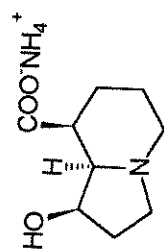


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

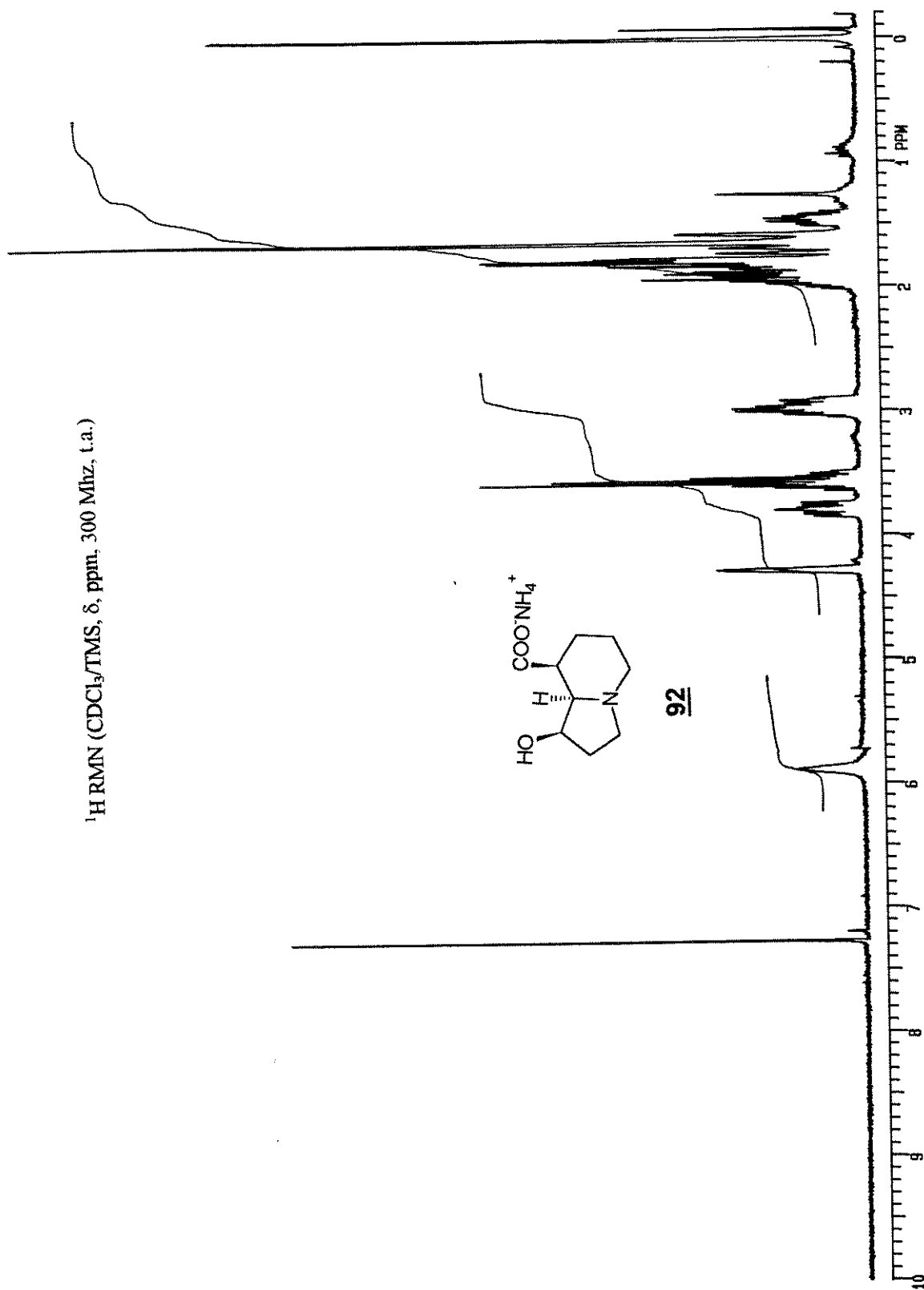


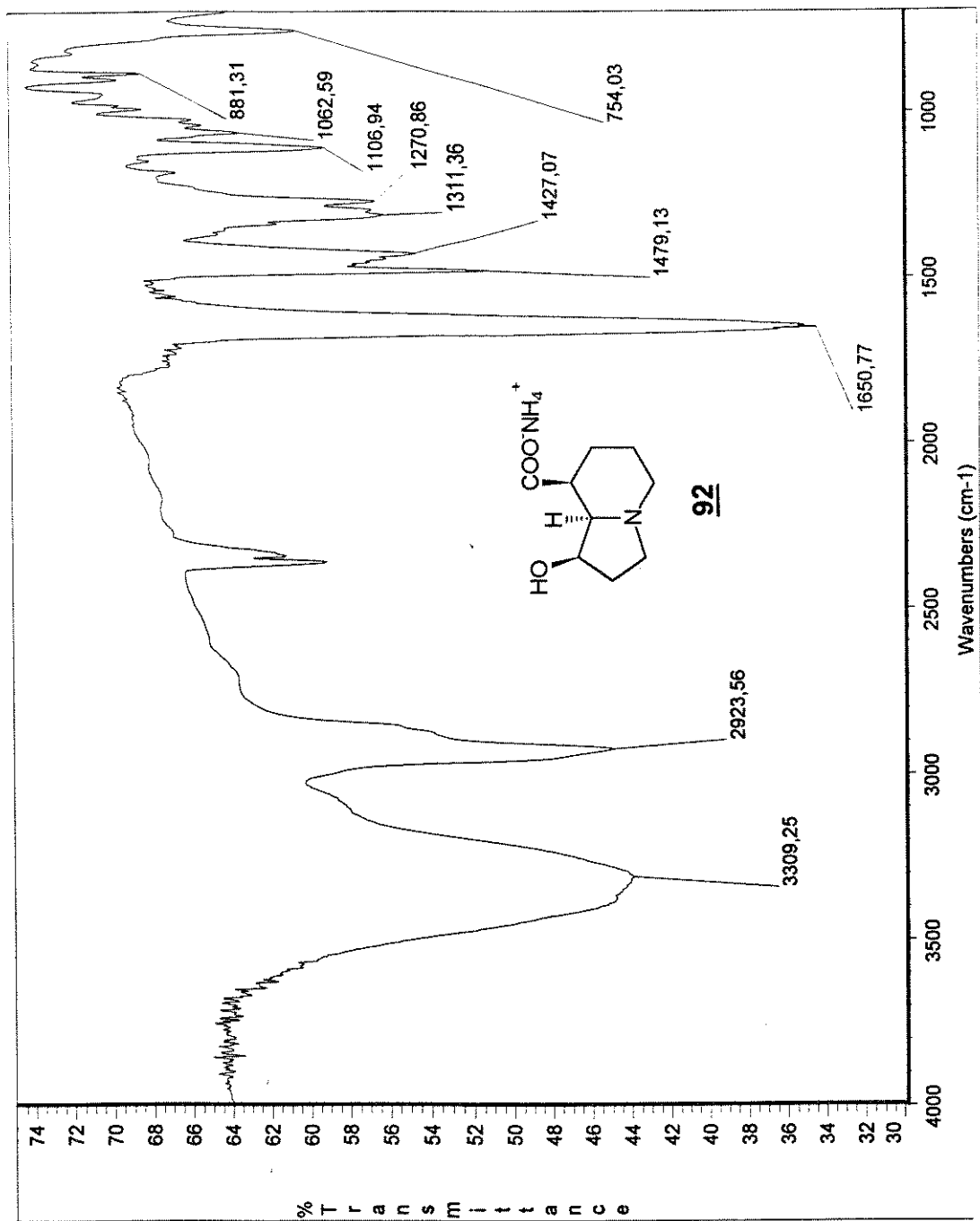


^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

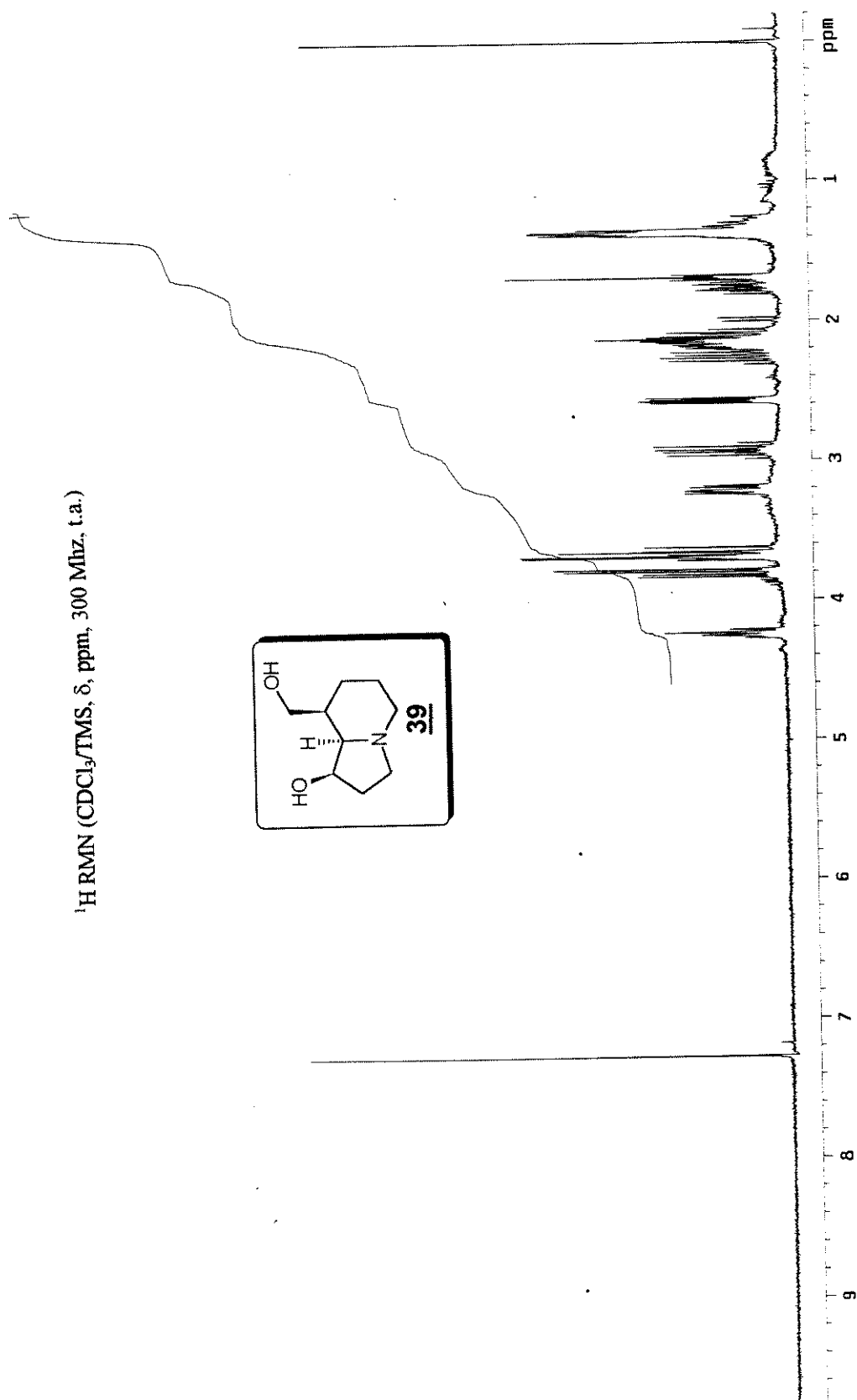
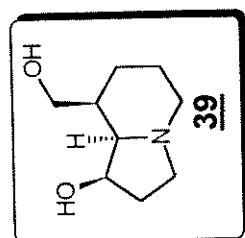


92

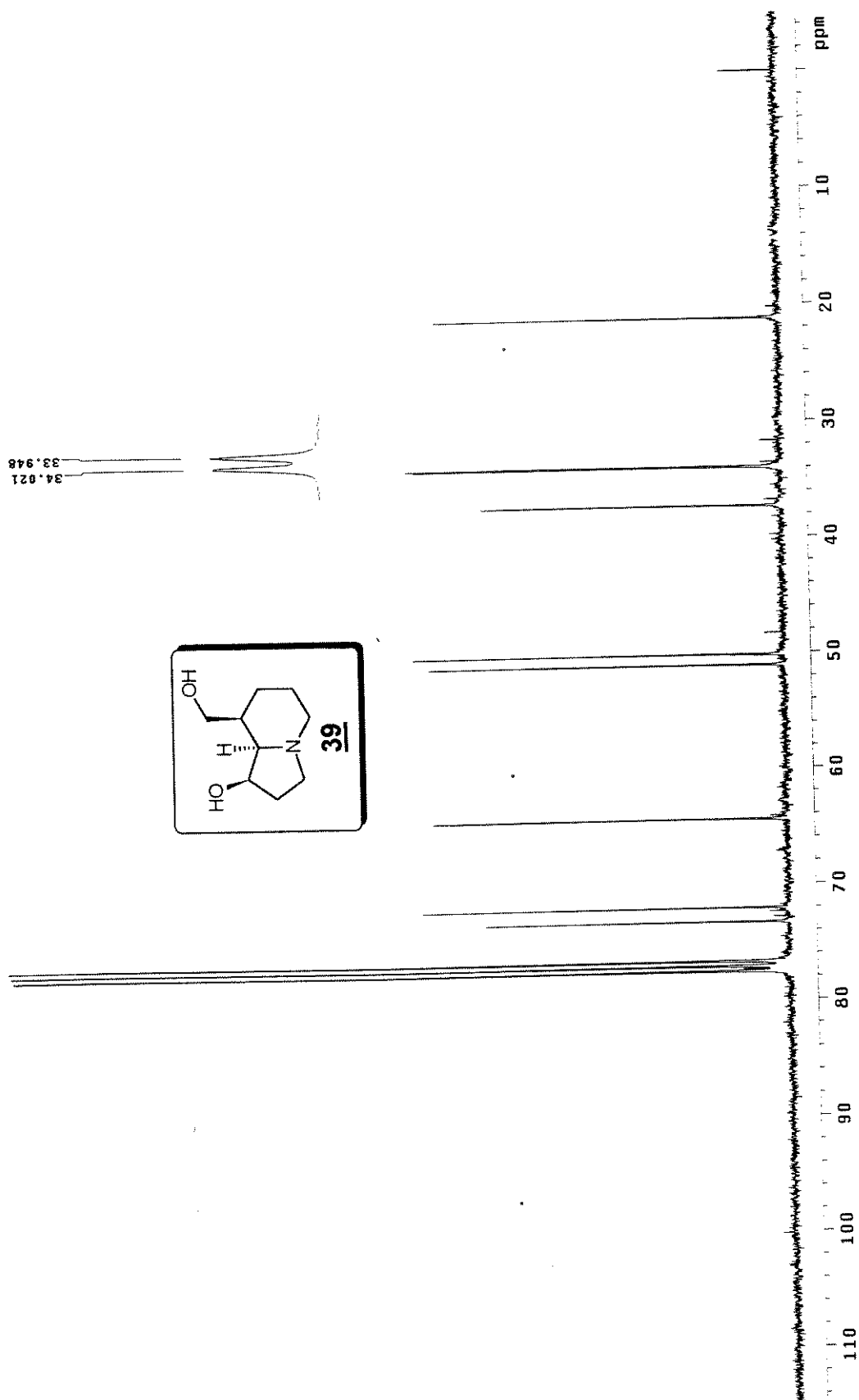


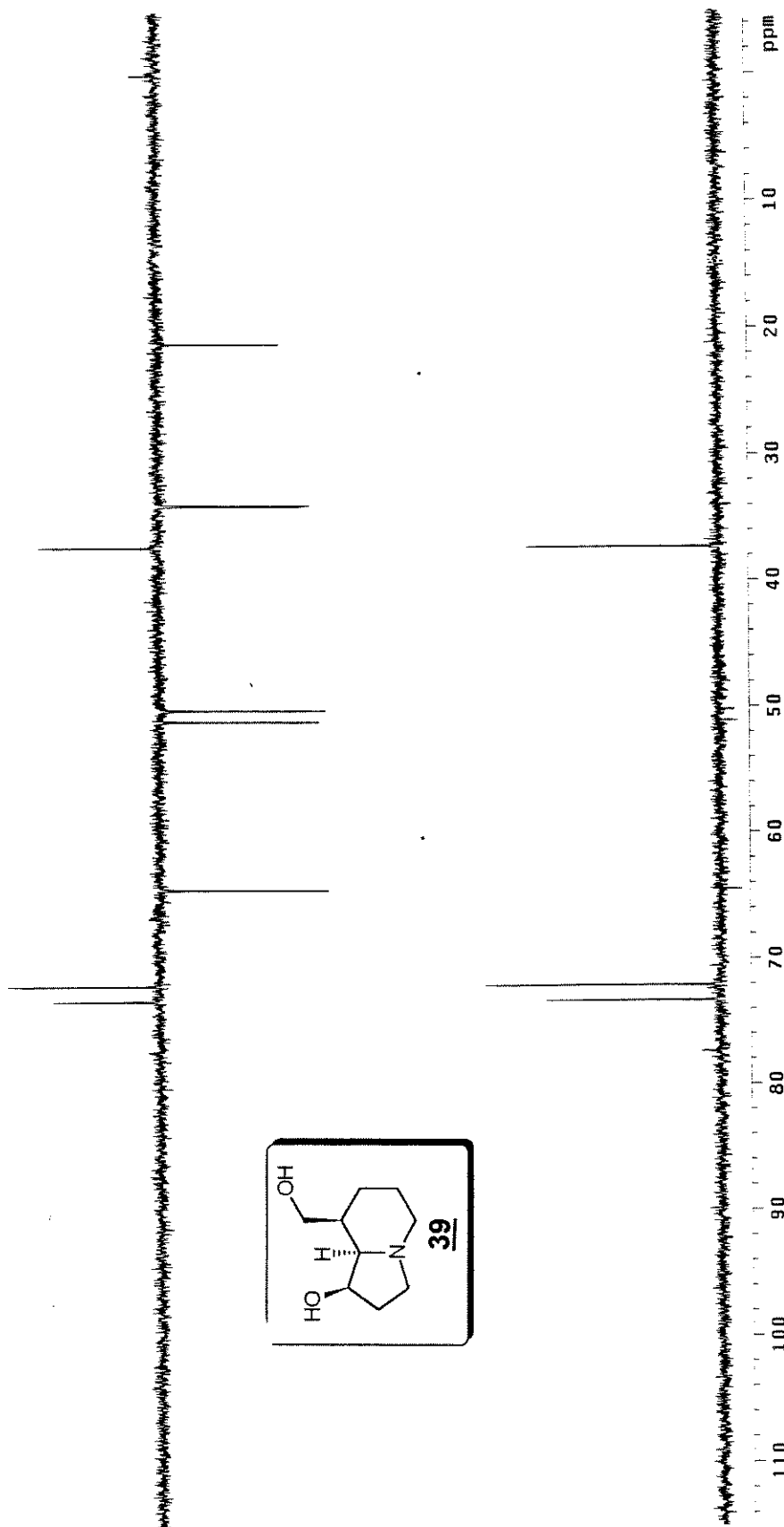
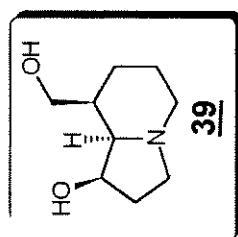
I.V. (filme, cm^{-1})

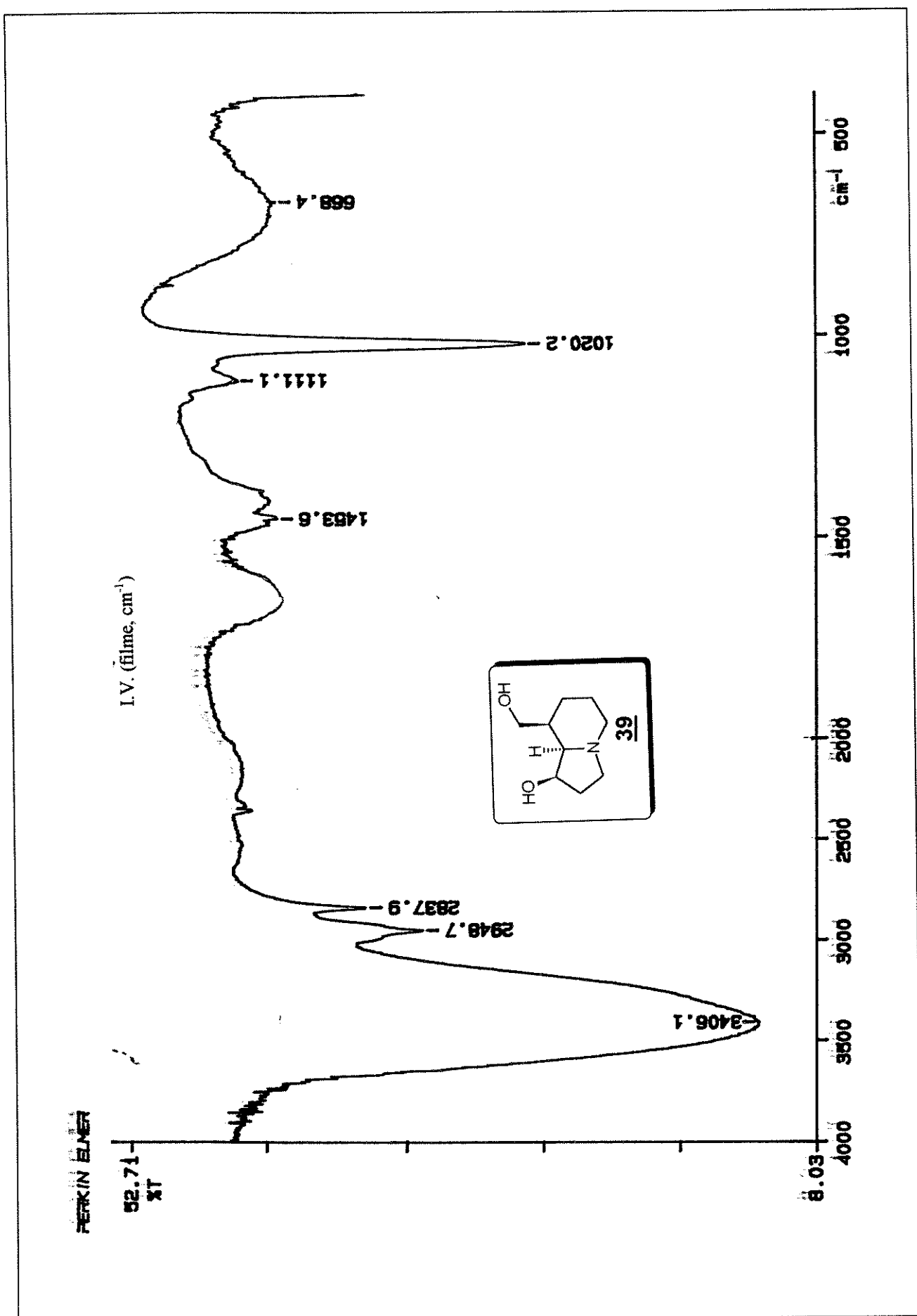
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



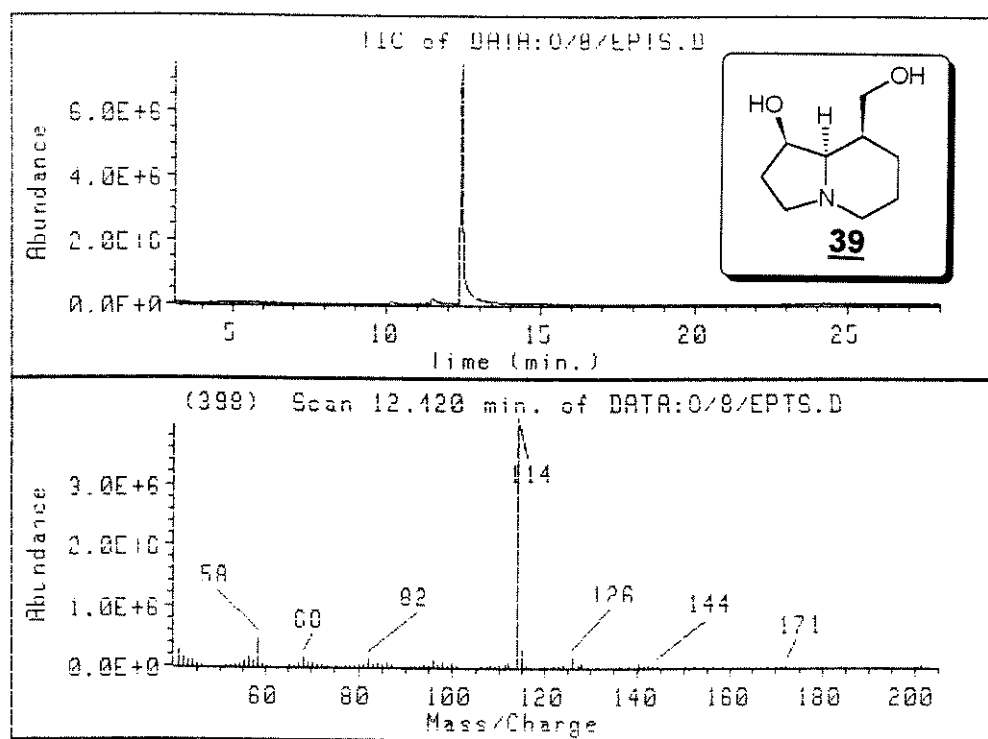
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



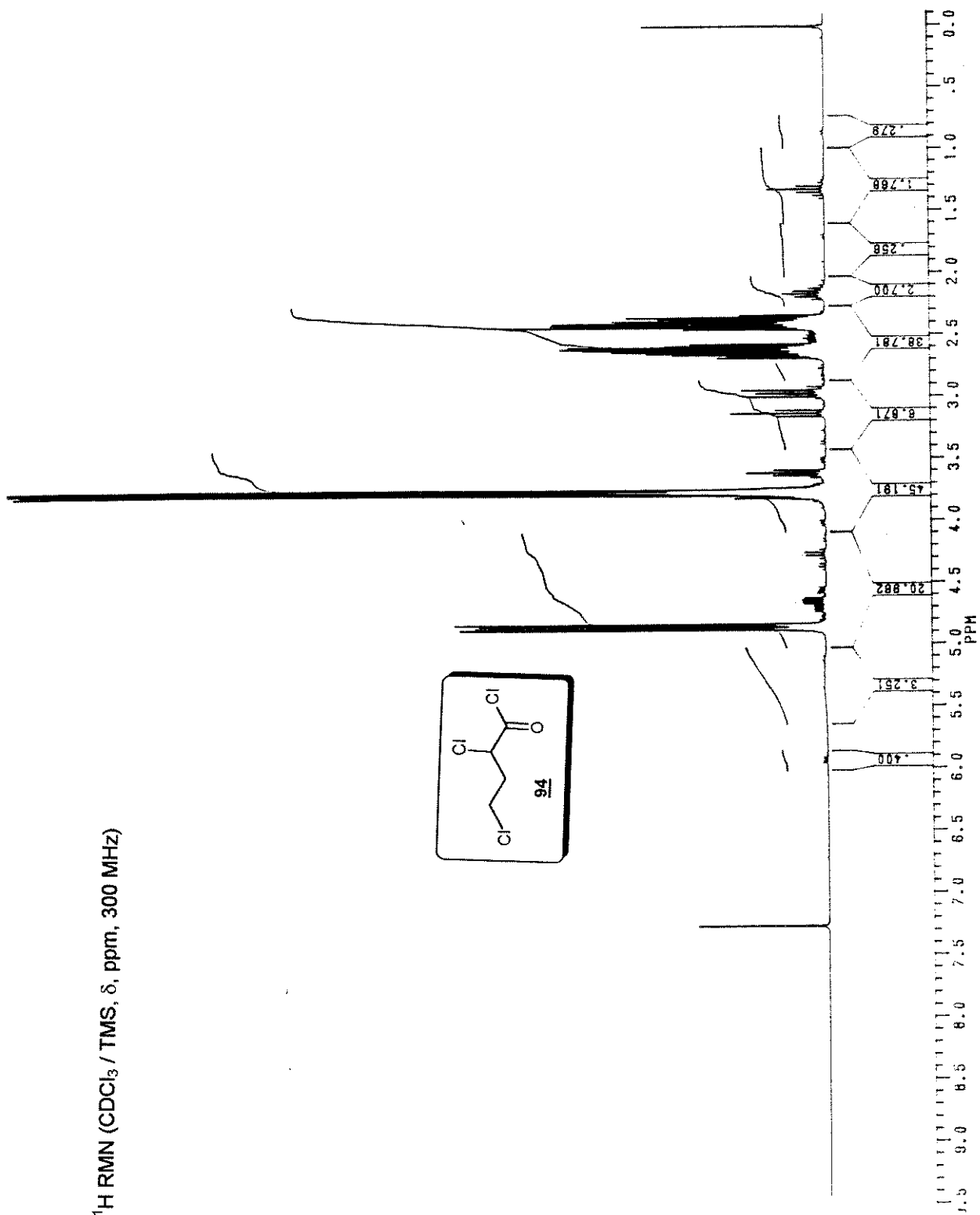
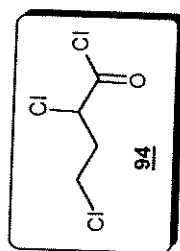
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



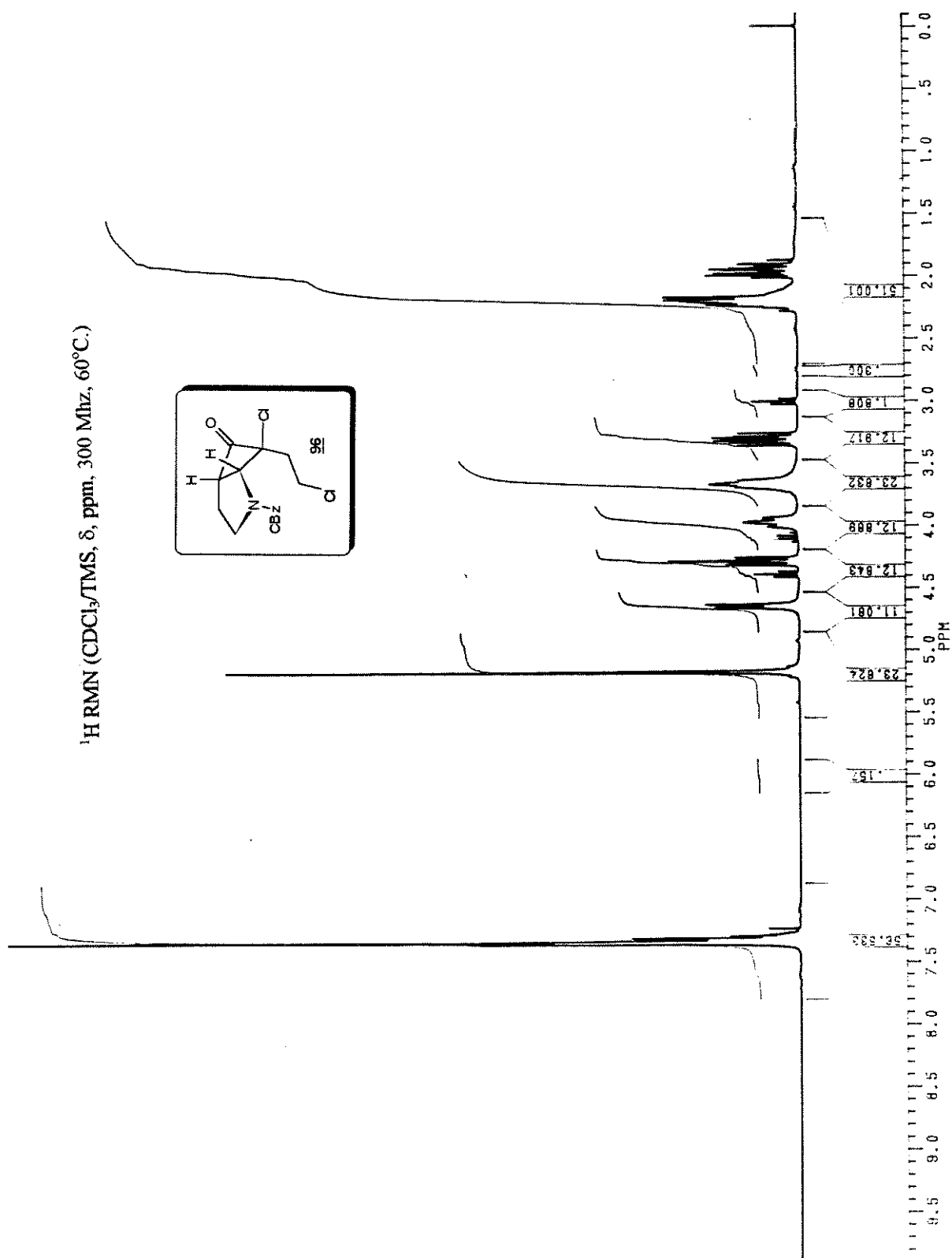
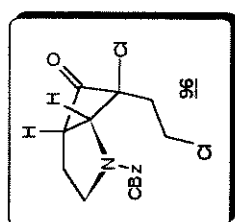
E. Massas (m/z)



^1H RMN (CDCl_3 / TMS, δ , ppm, 300 MHz)

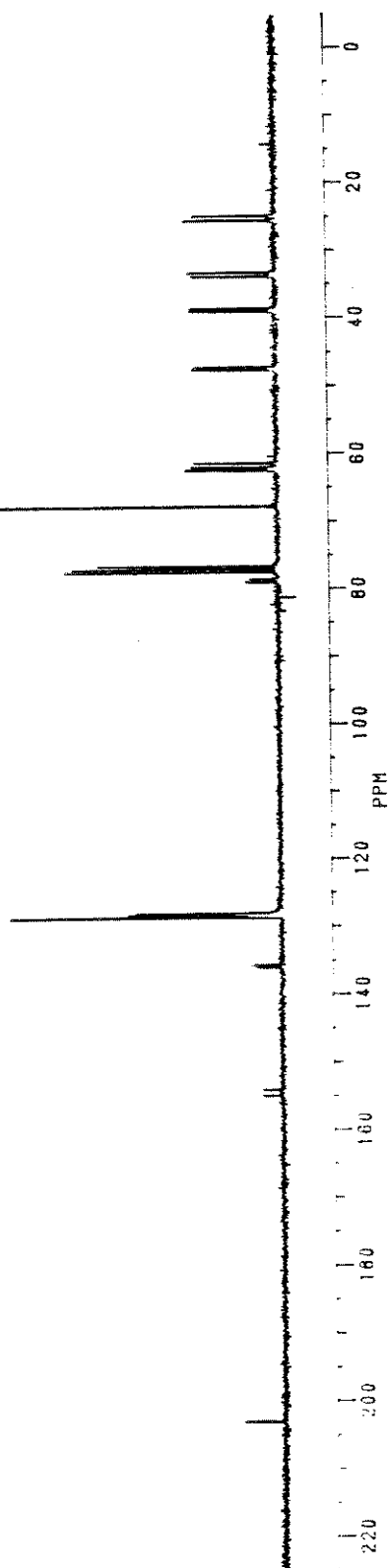
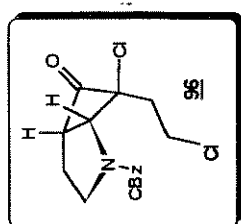


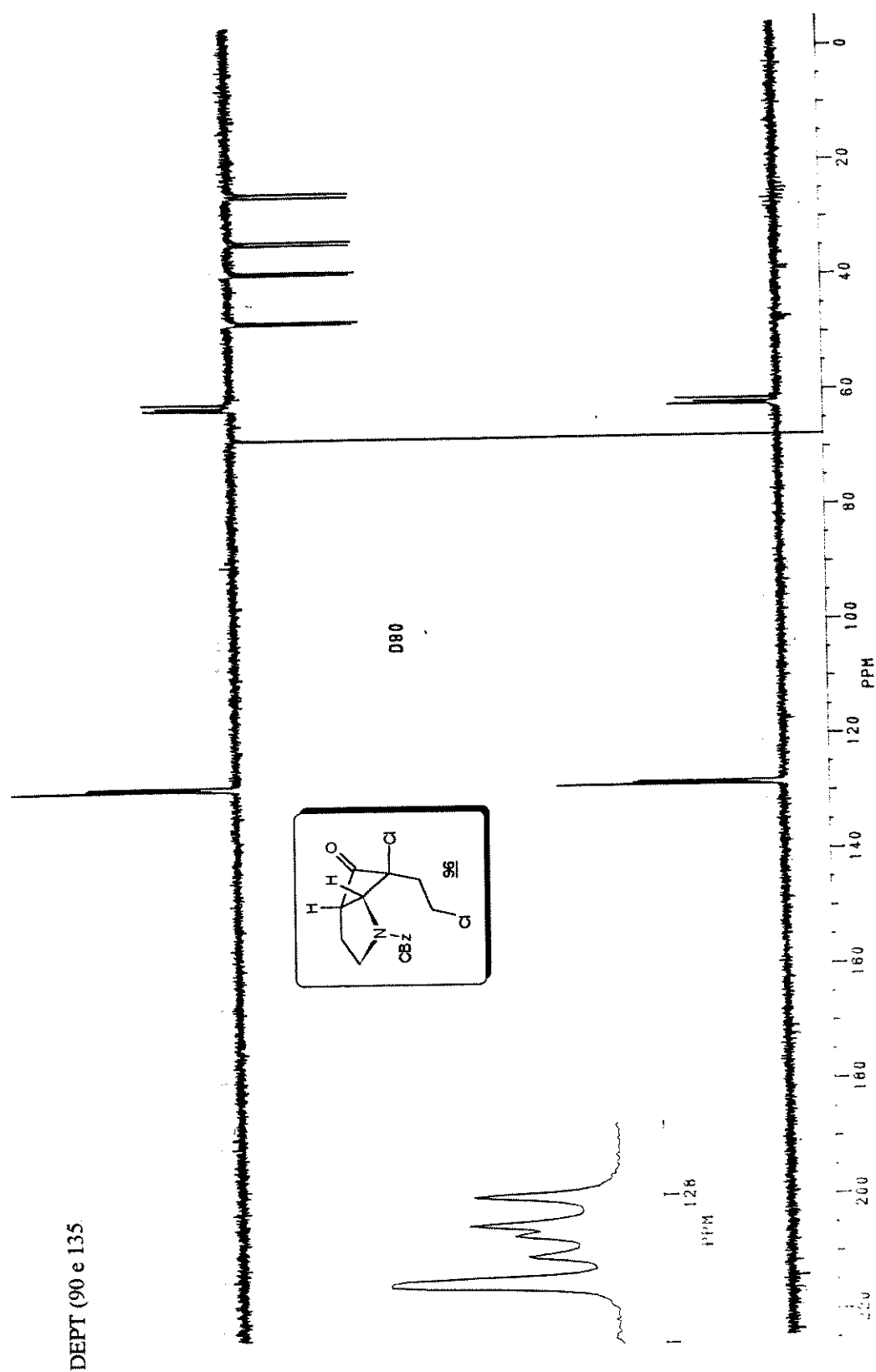
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, 60°C .)

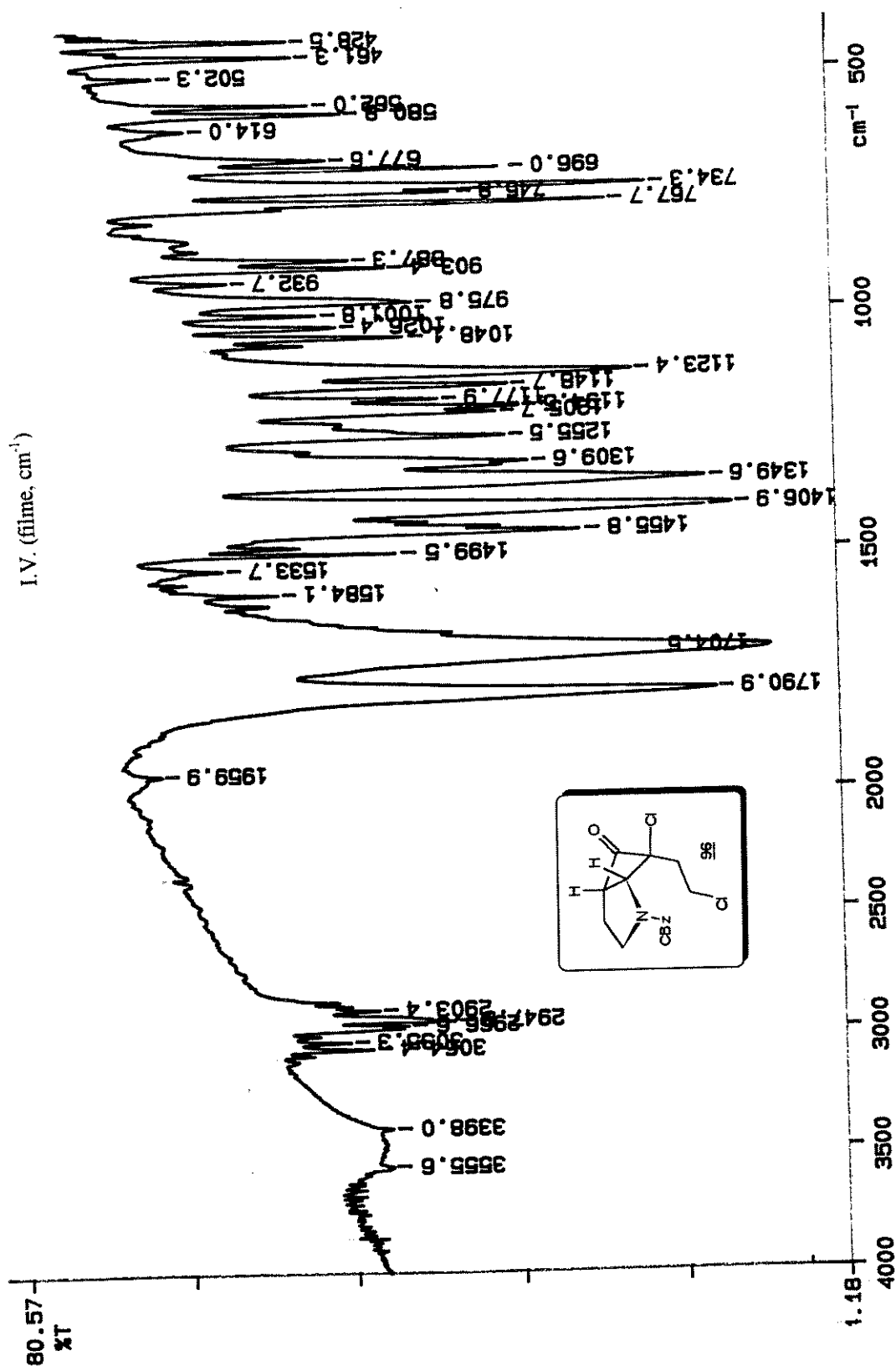


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz. t.a.)

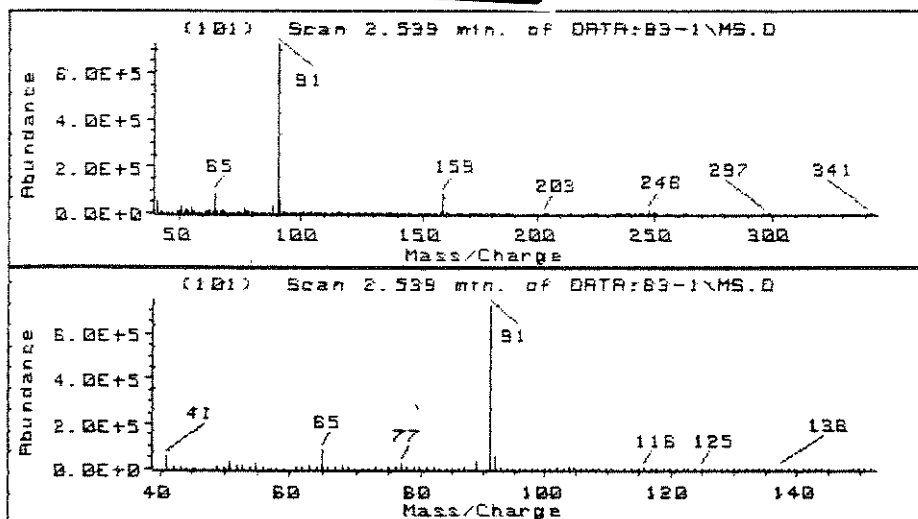
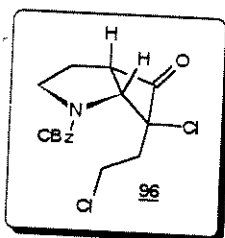
203.931





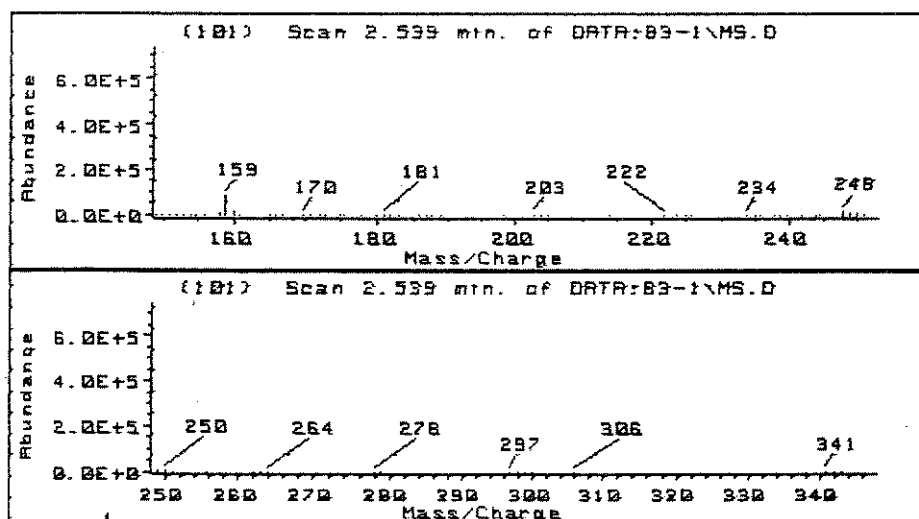


E. Massas (m/z)

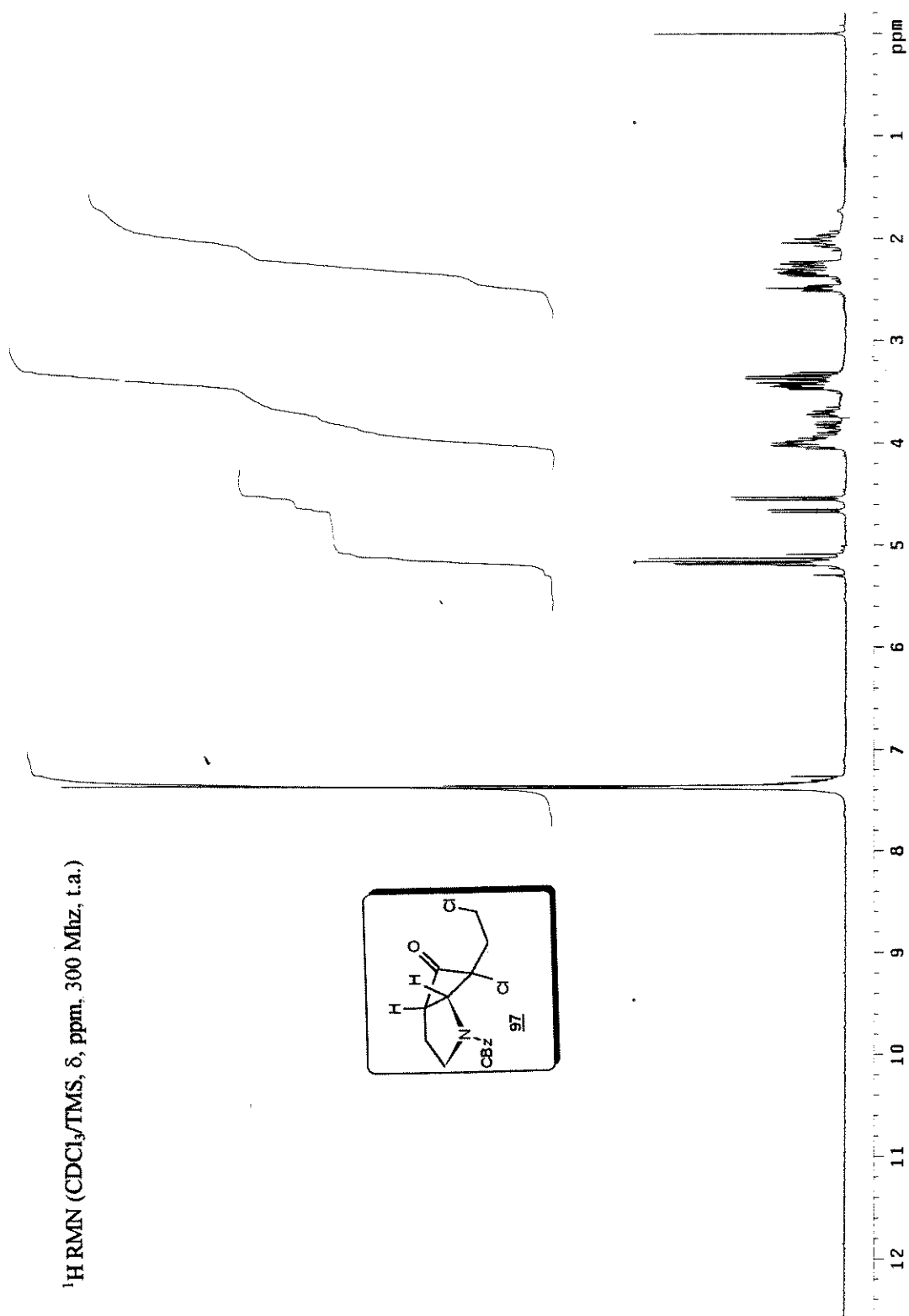
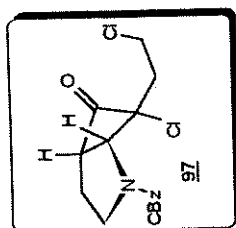


T: TIC of DATA:1820\94M.D
Z: Scan 2.539 min. of DATA:83
Y: Scan 1.924 min. of DATA:83
X: TIC of DATA:83-1\MS.D

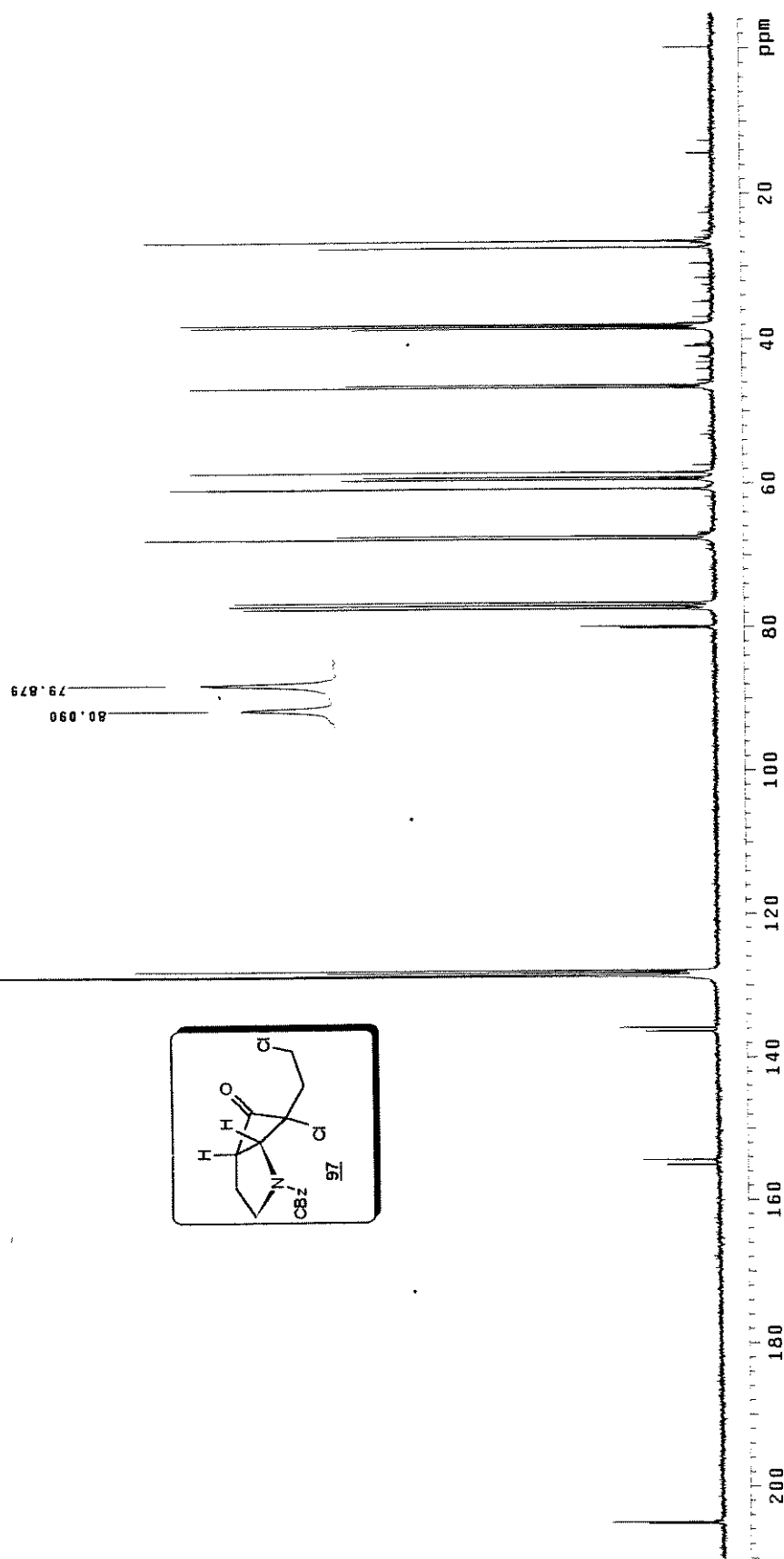
[DE]

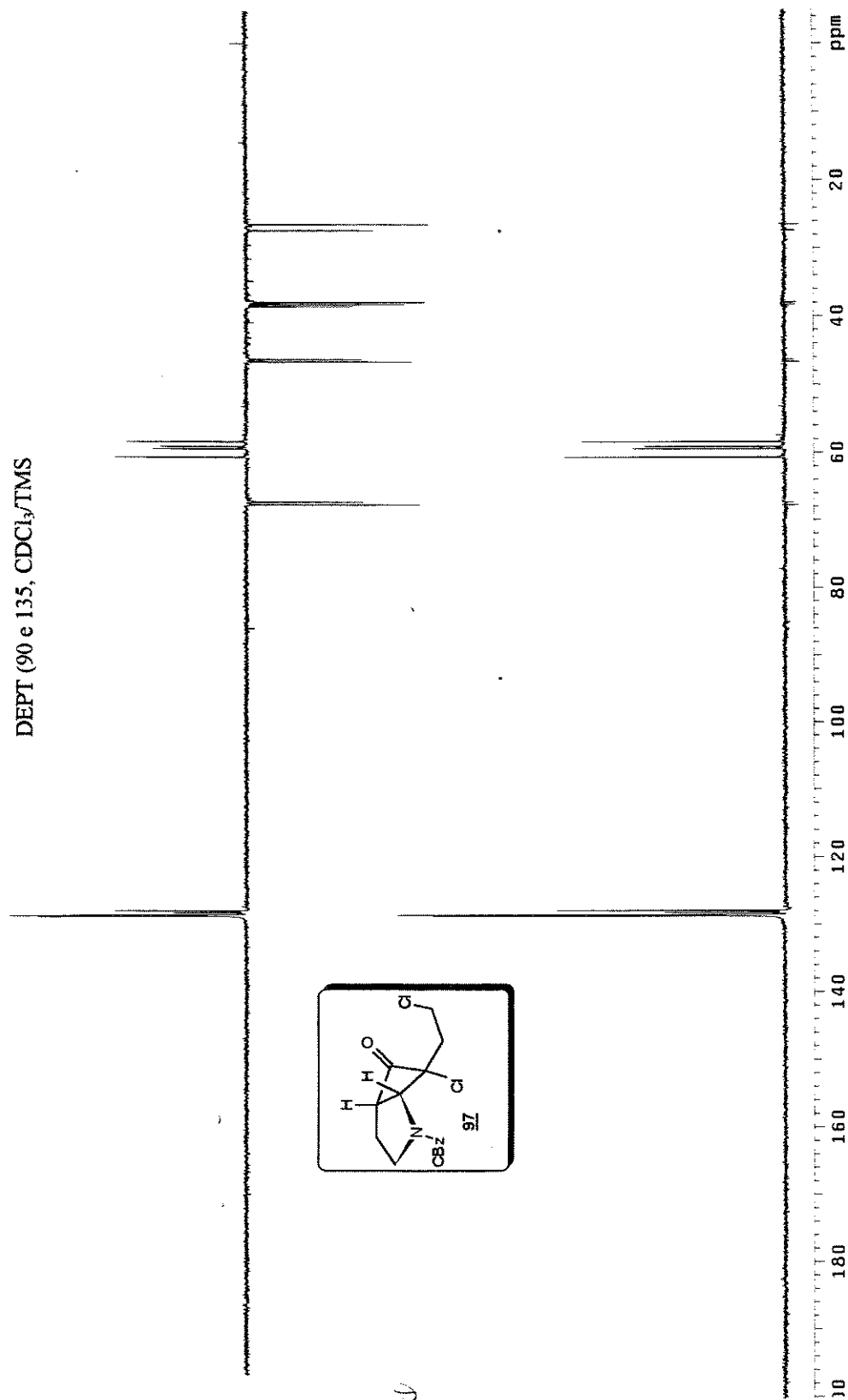


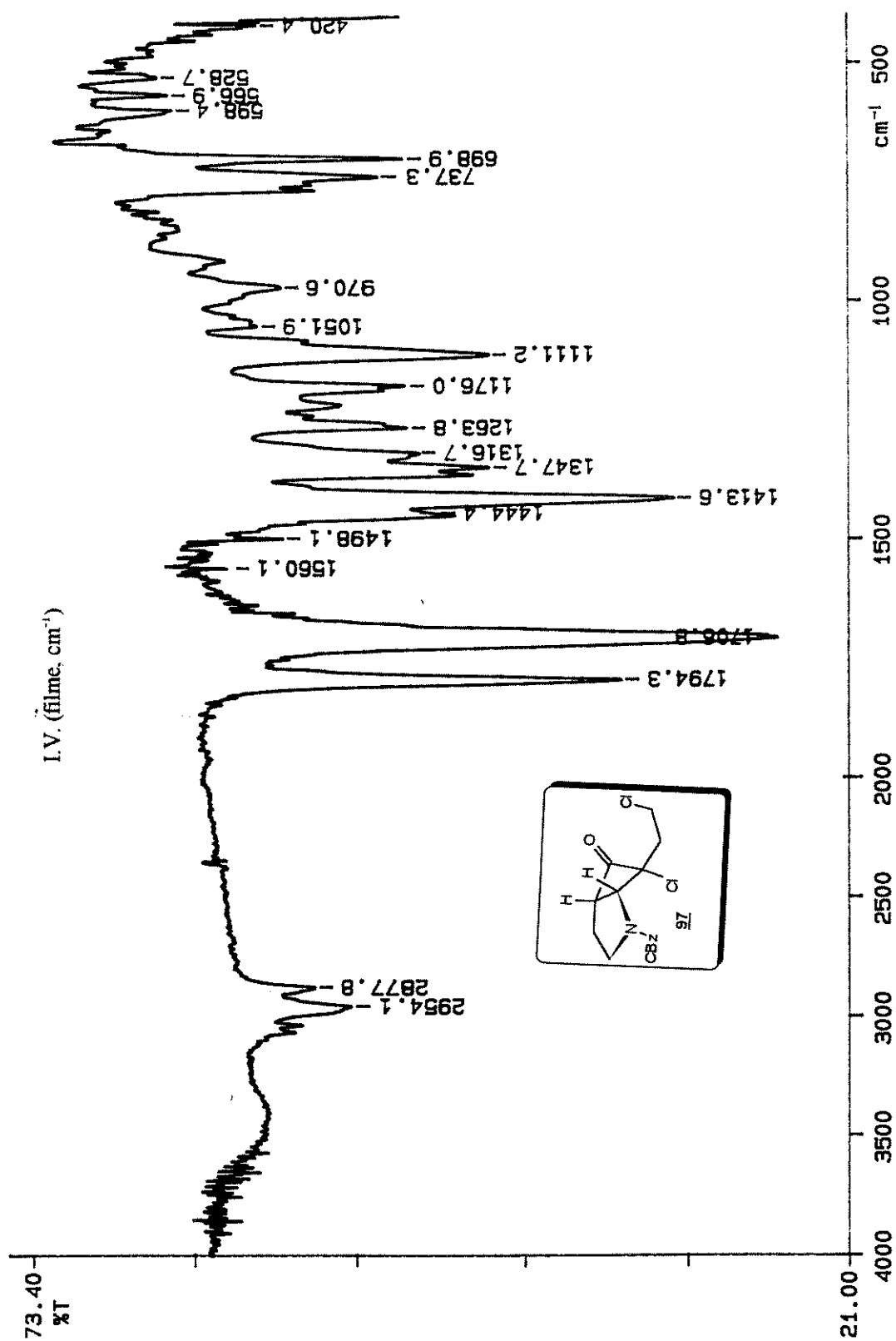
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

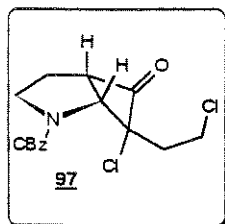


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

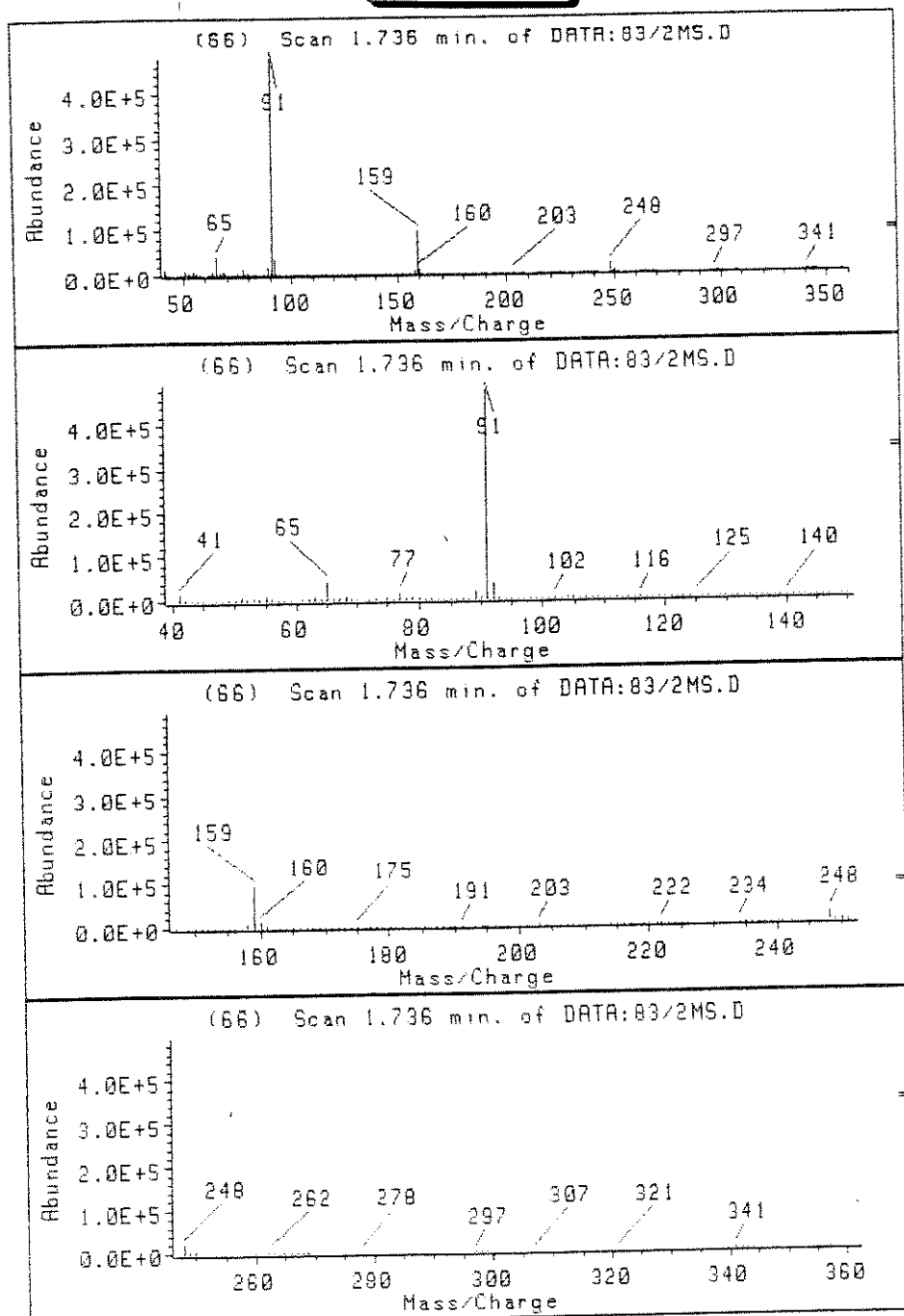


DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS

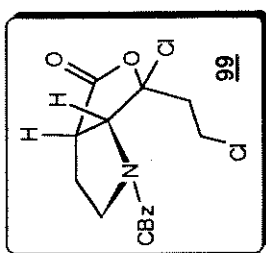
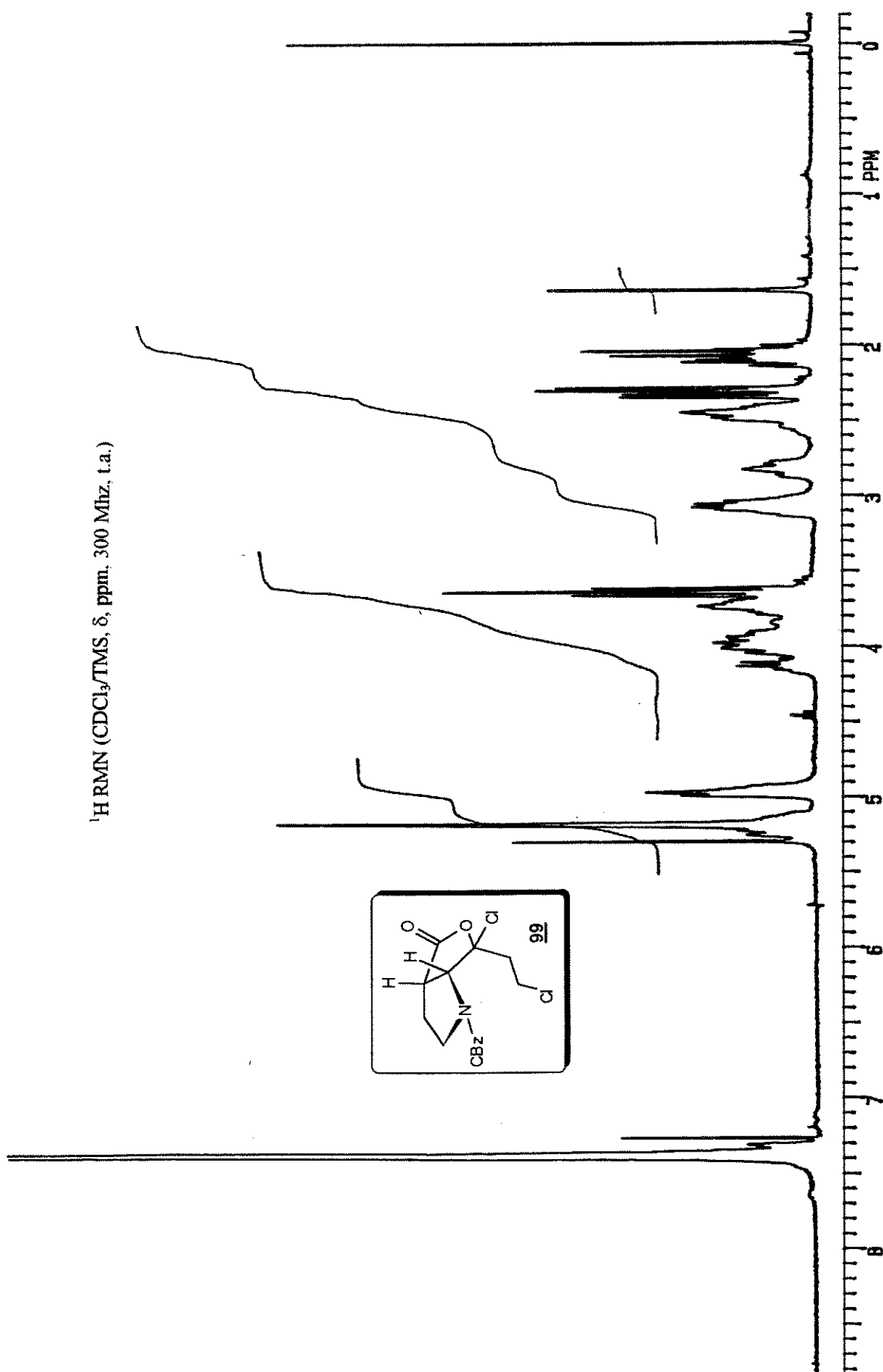




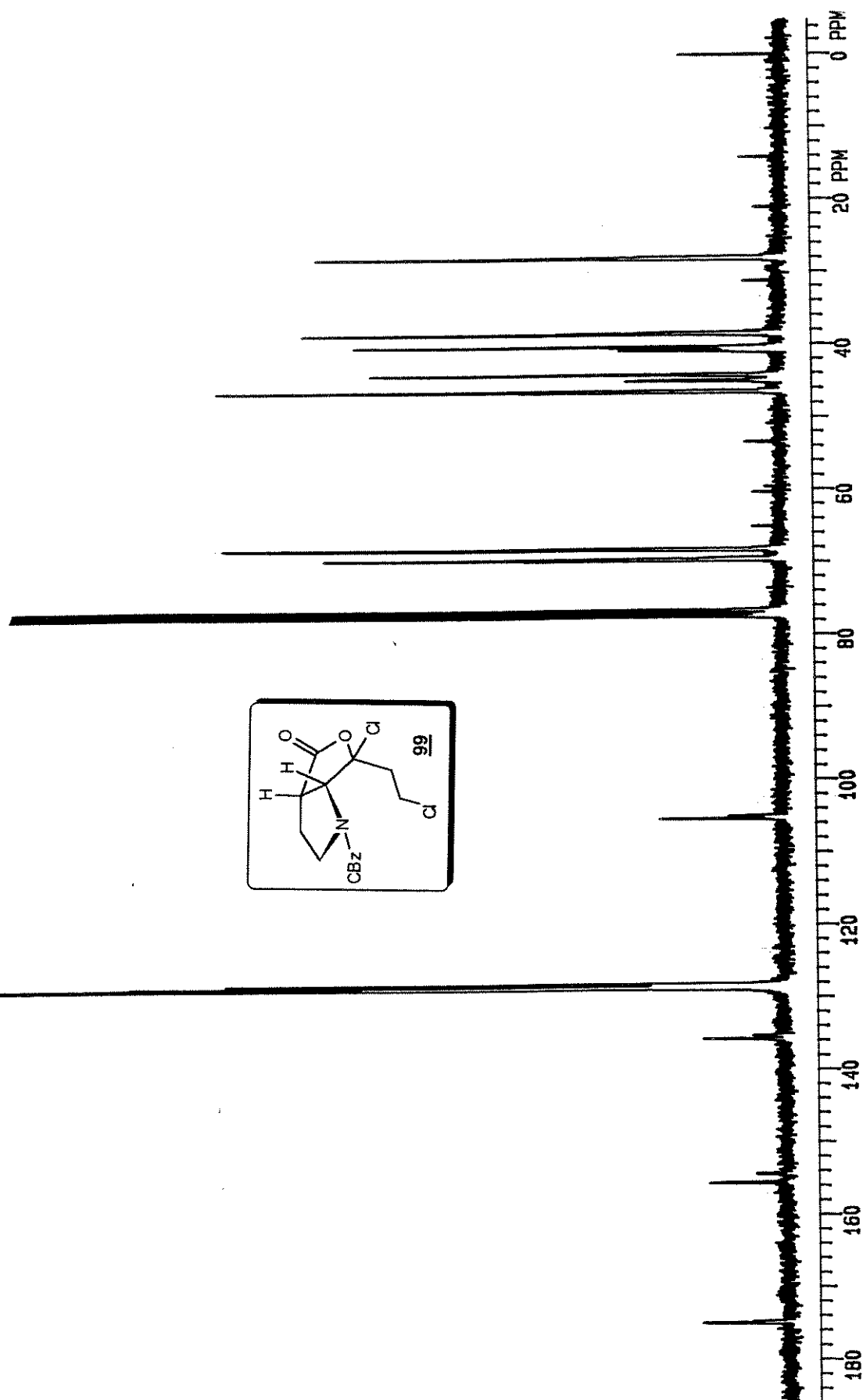
E. Massas (m/z)



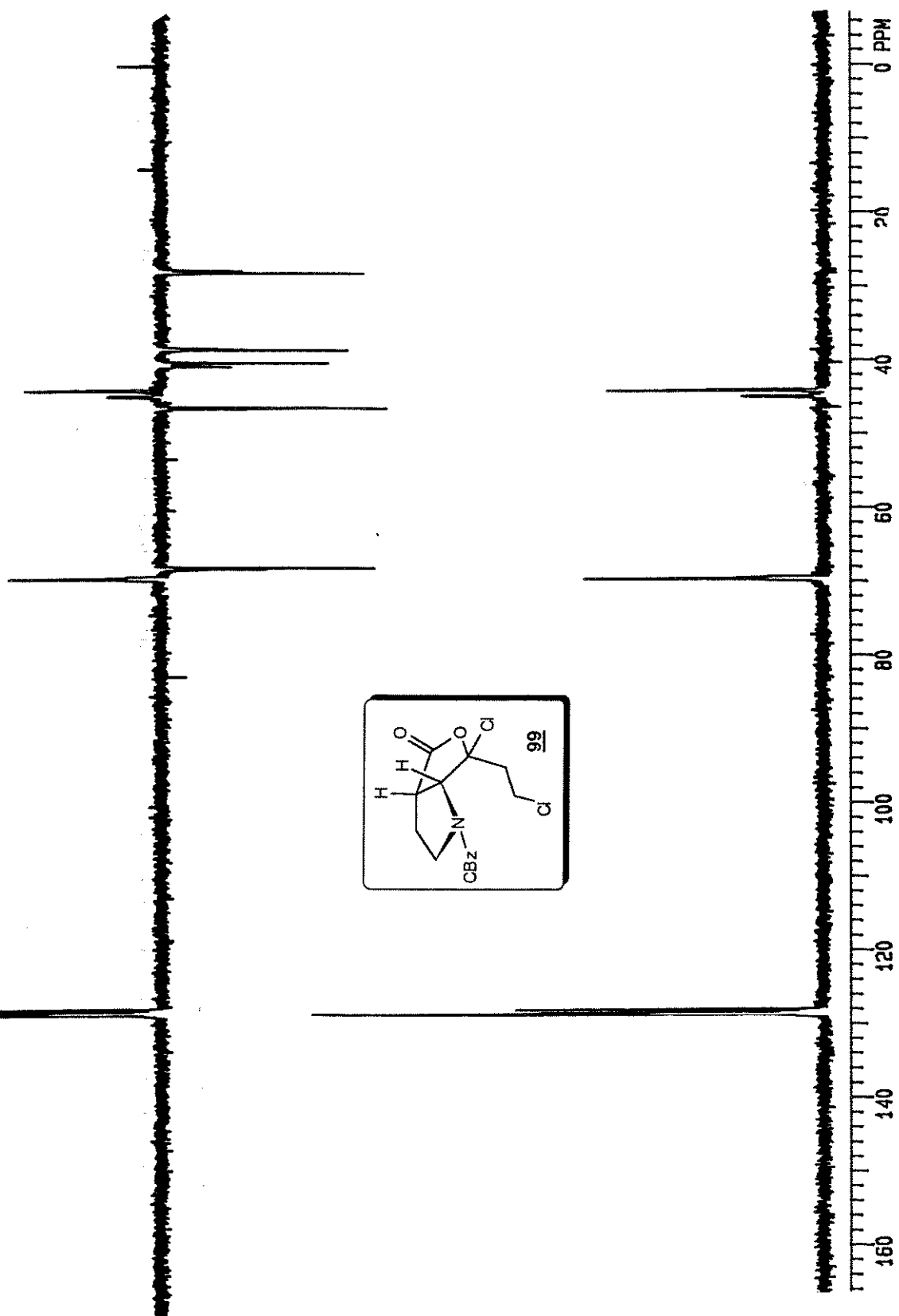
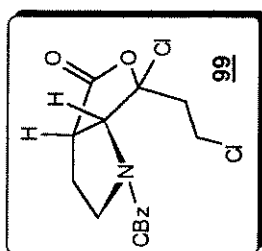
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

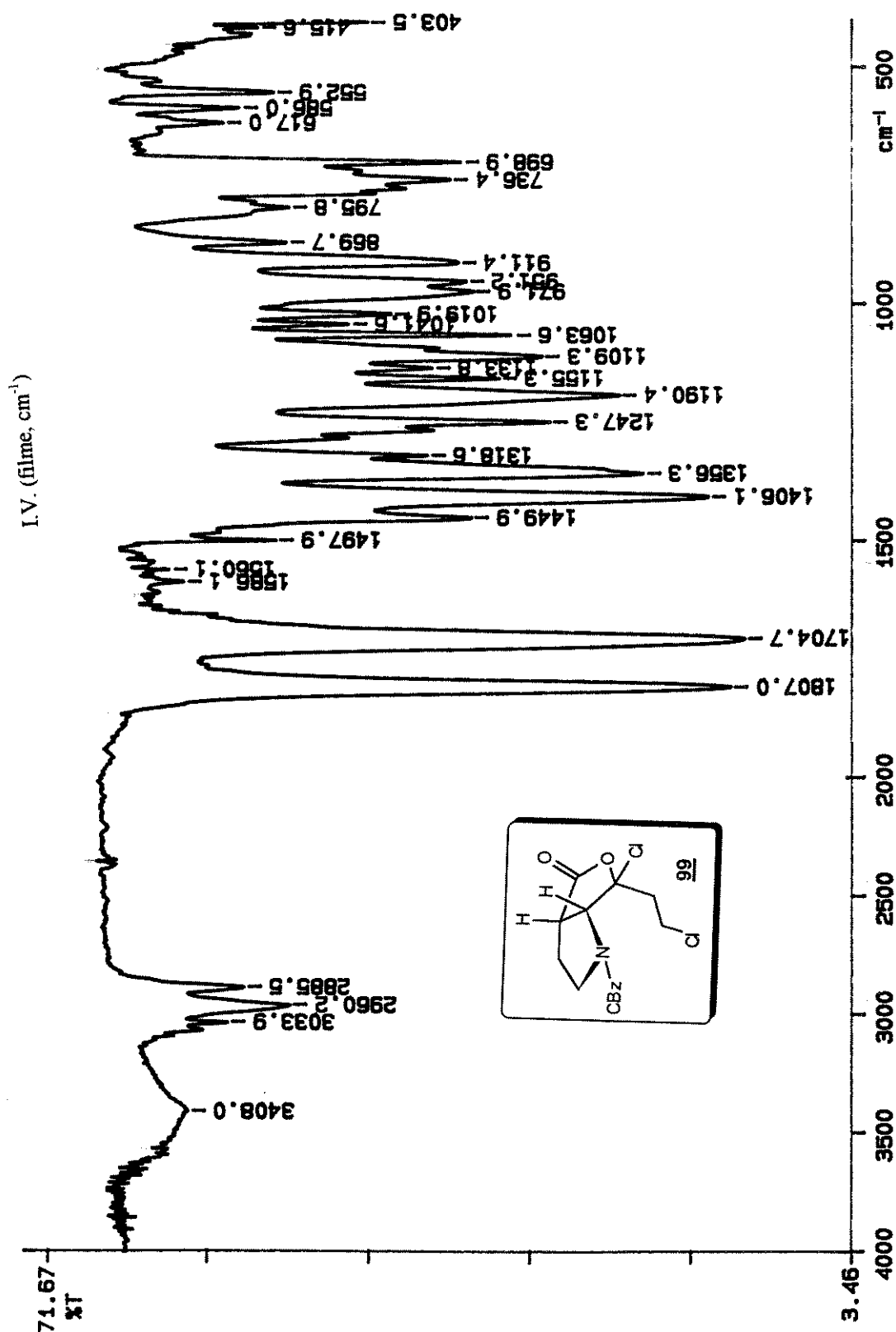


^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

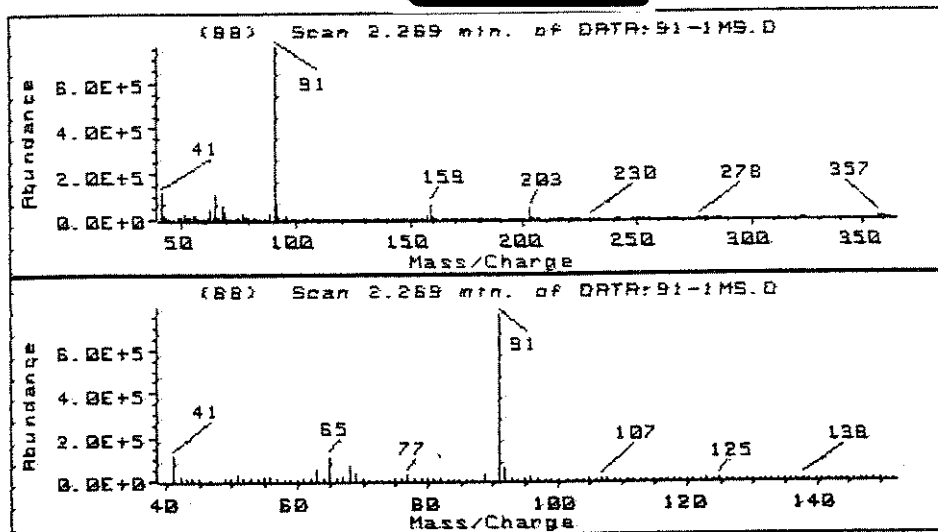
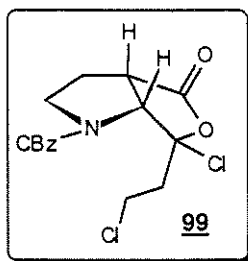


DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



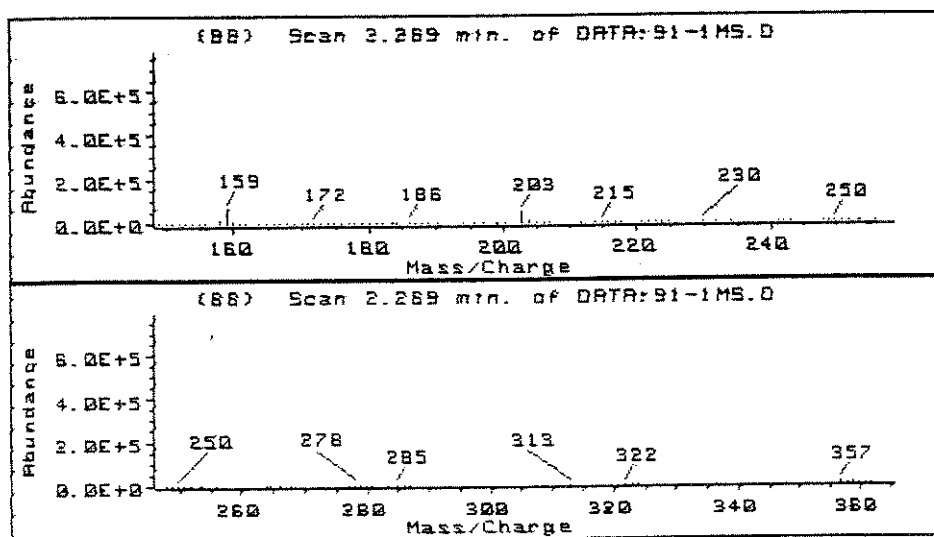


E. Massas (m/z)

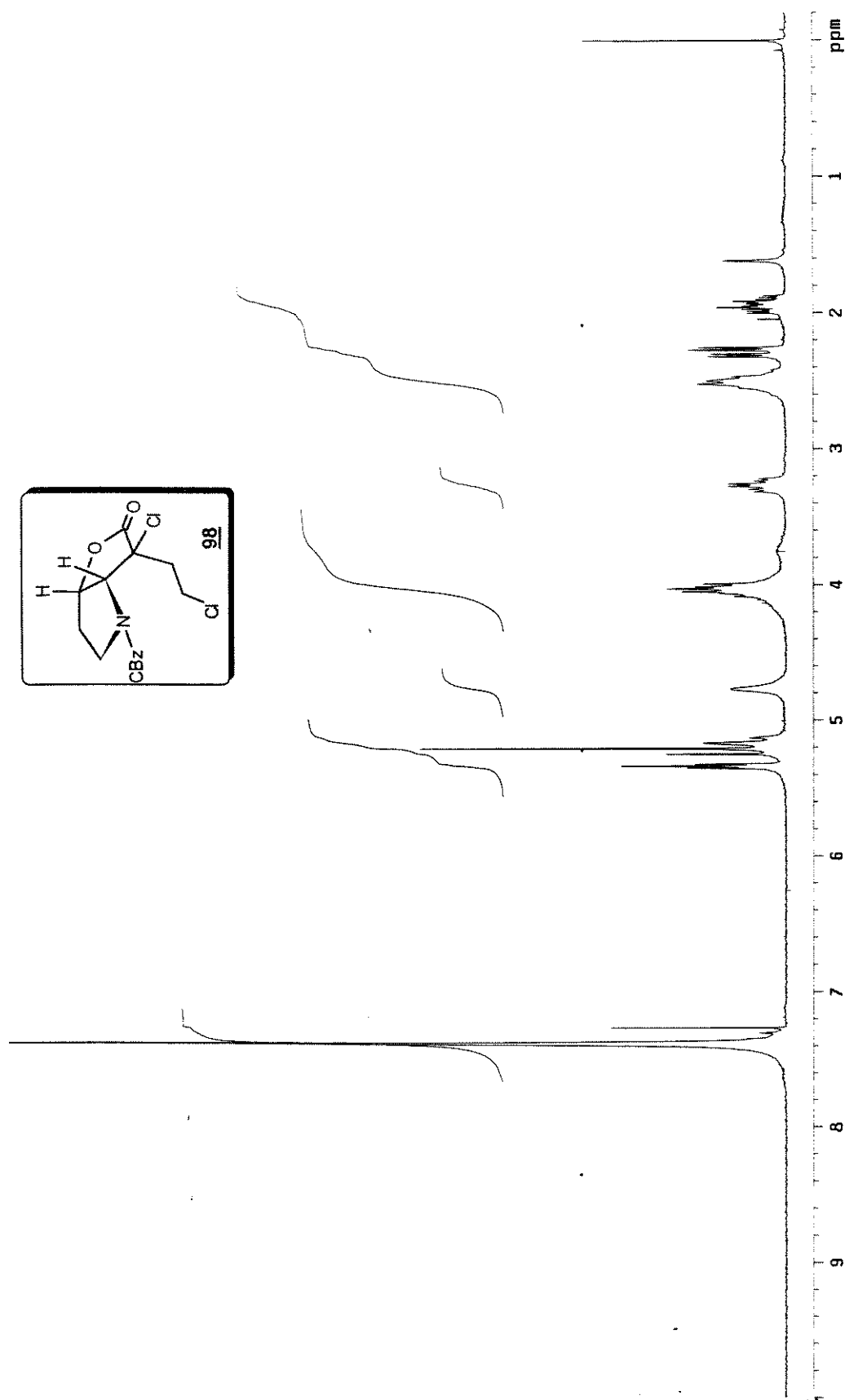
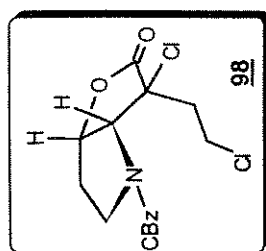


T: TIC of DATA:85-1MS.D
Z: Scan 2.269 min. of DATA:91
Y: Scan 1.837 min. of DATA:91
X: TIC of DATA:91-1MS.D

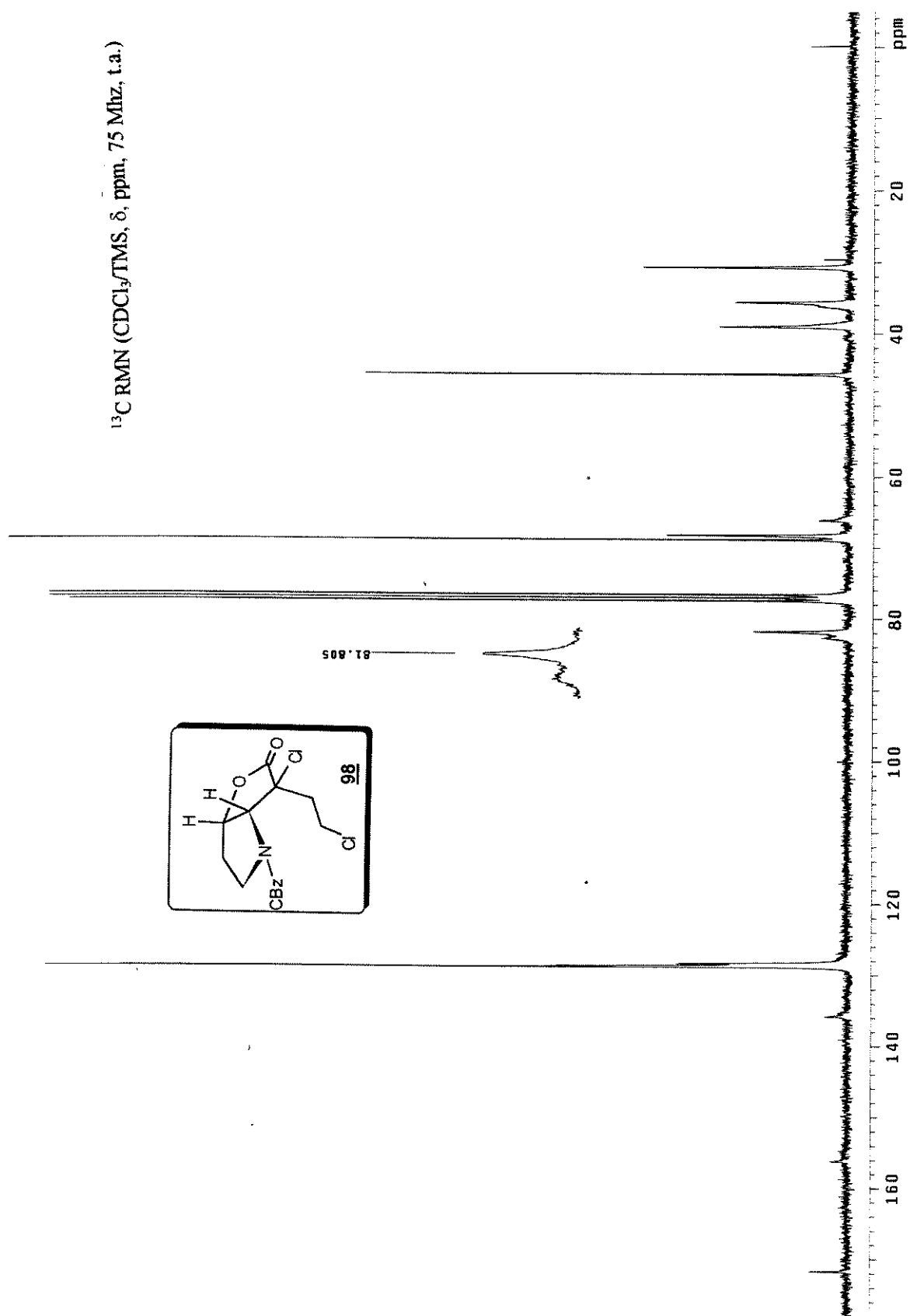
(DE)

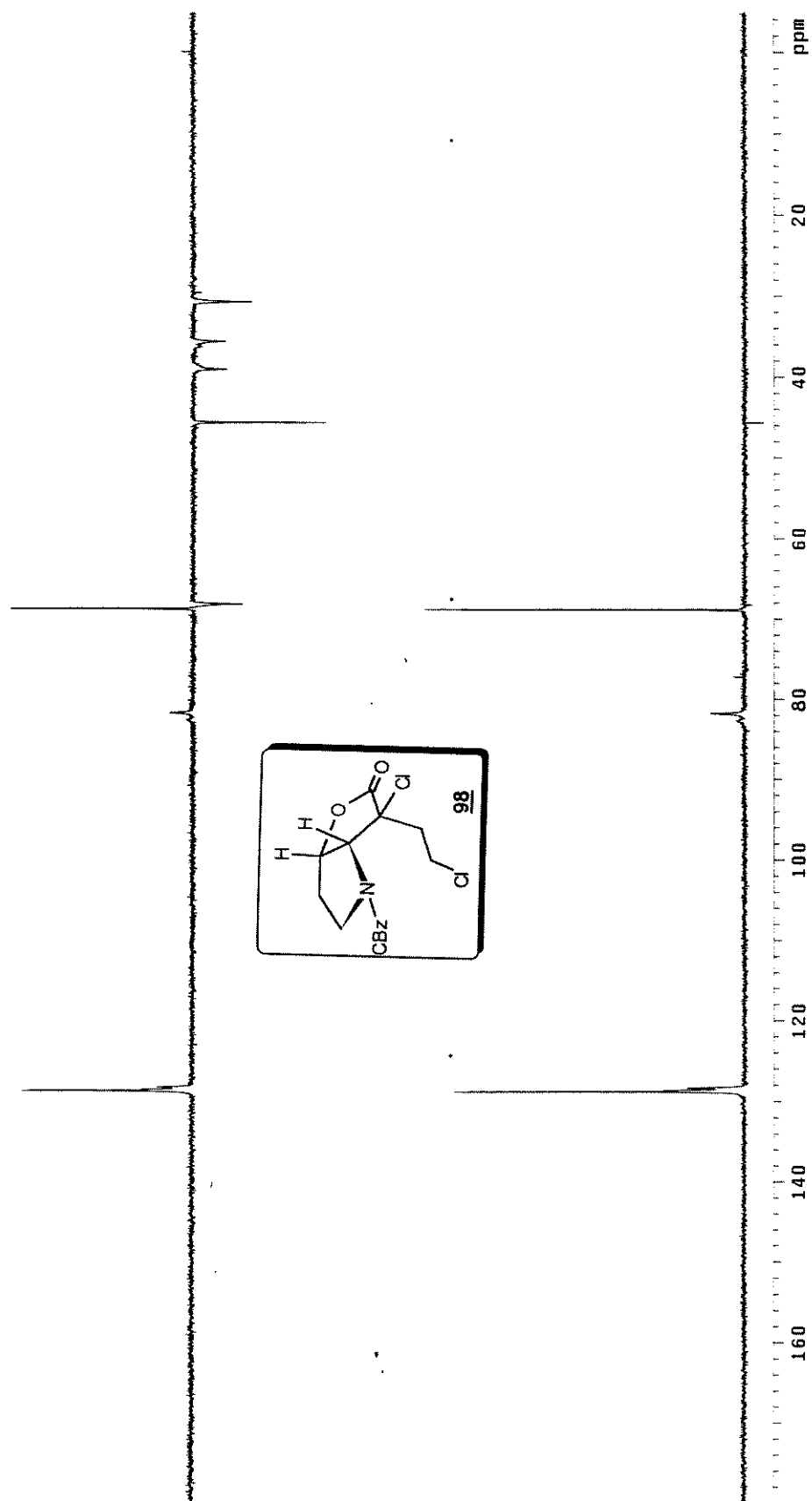


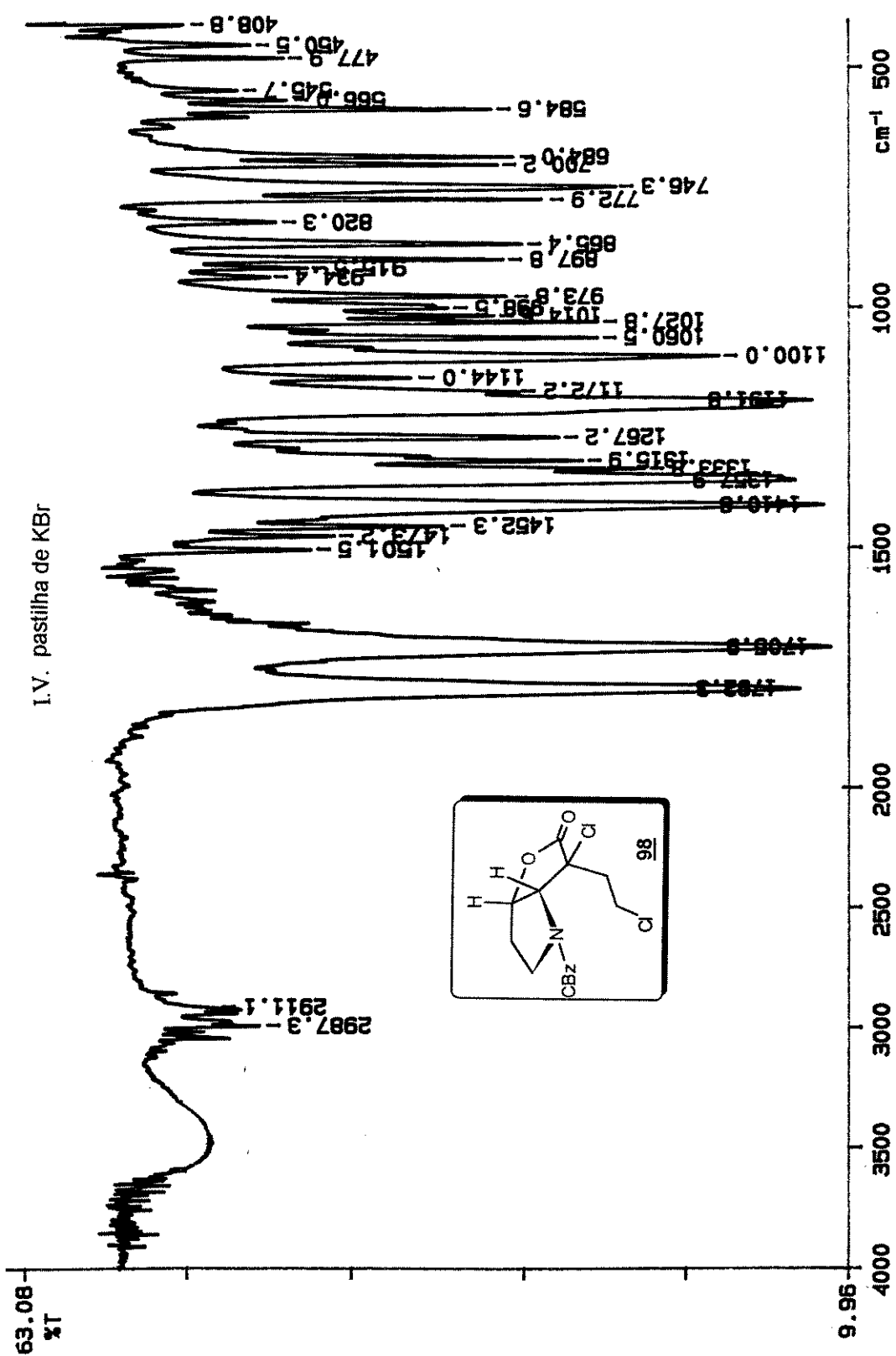
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



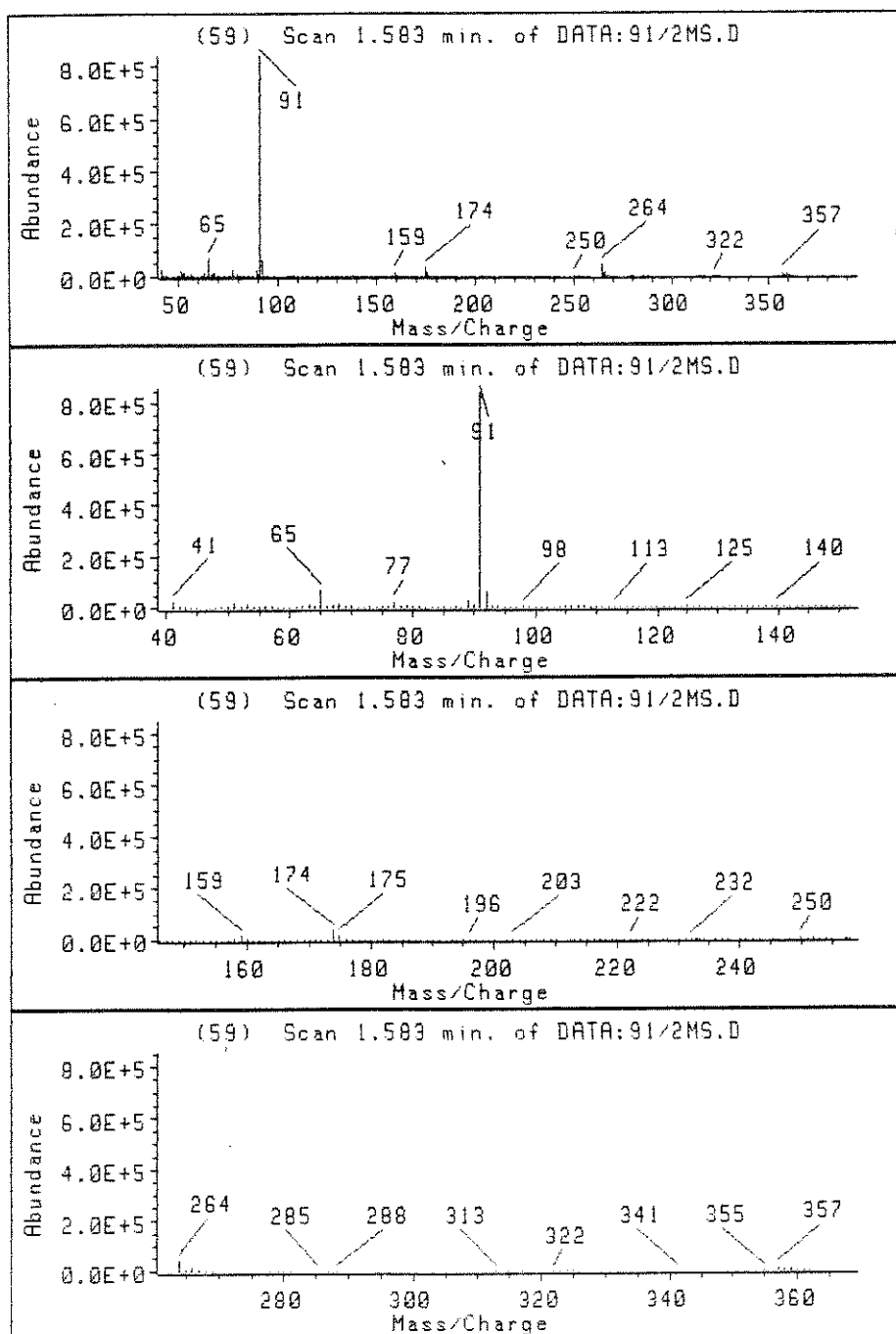
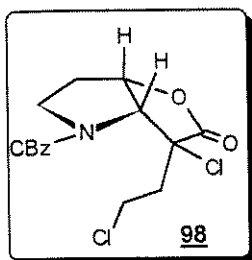
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

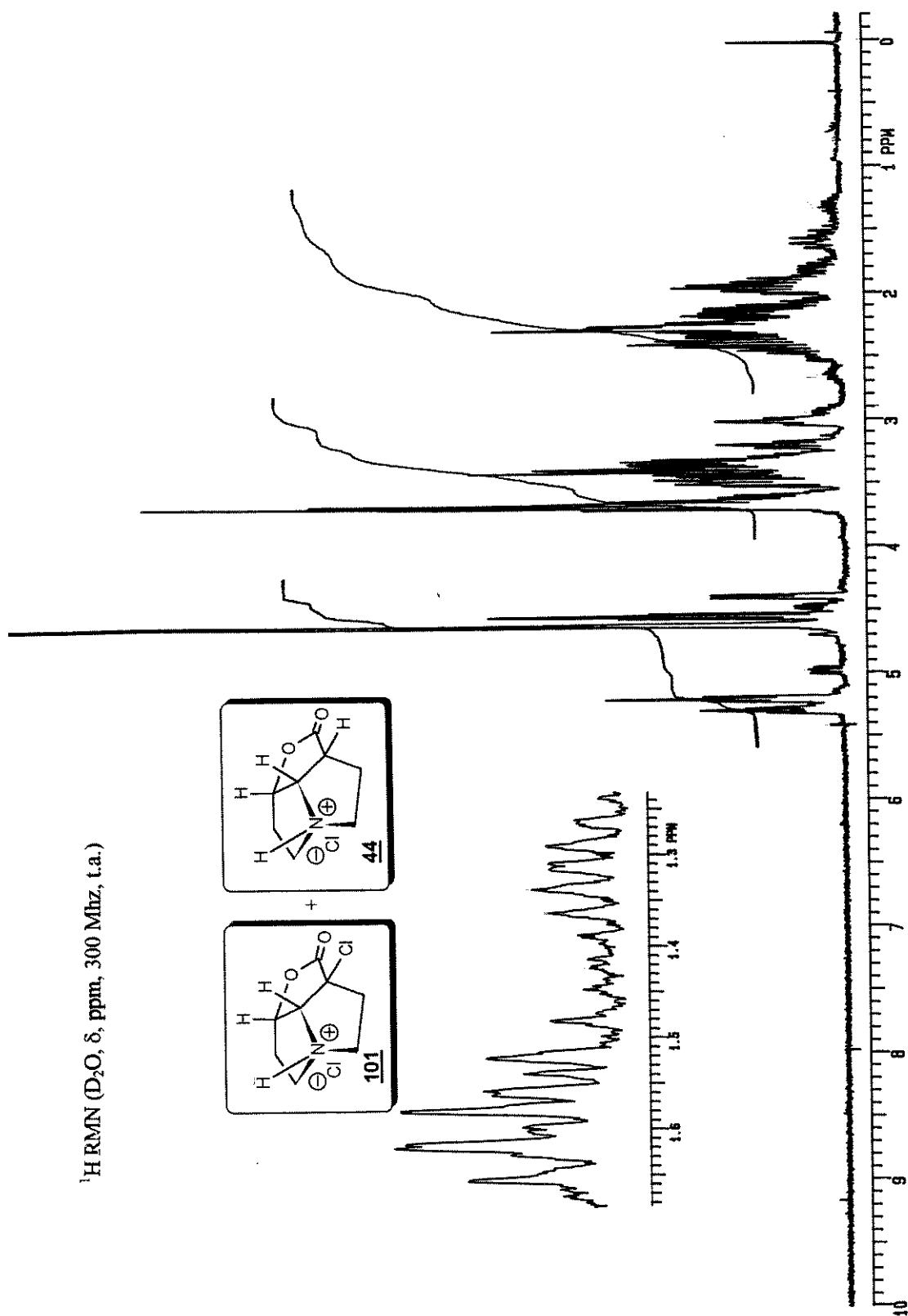


DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,

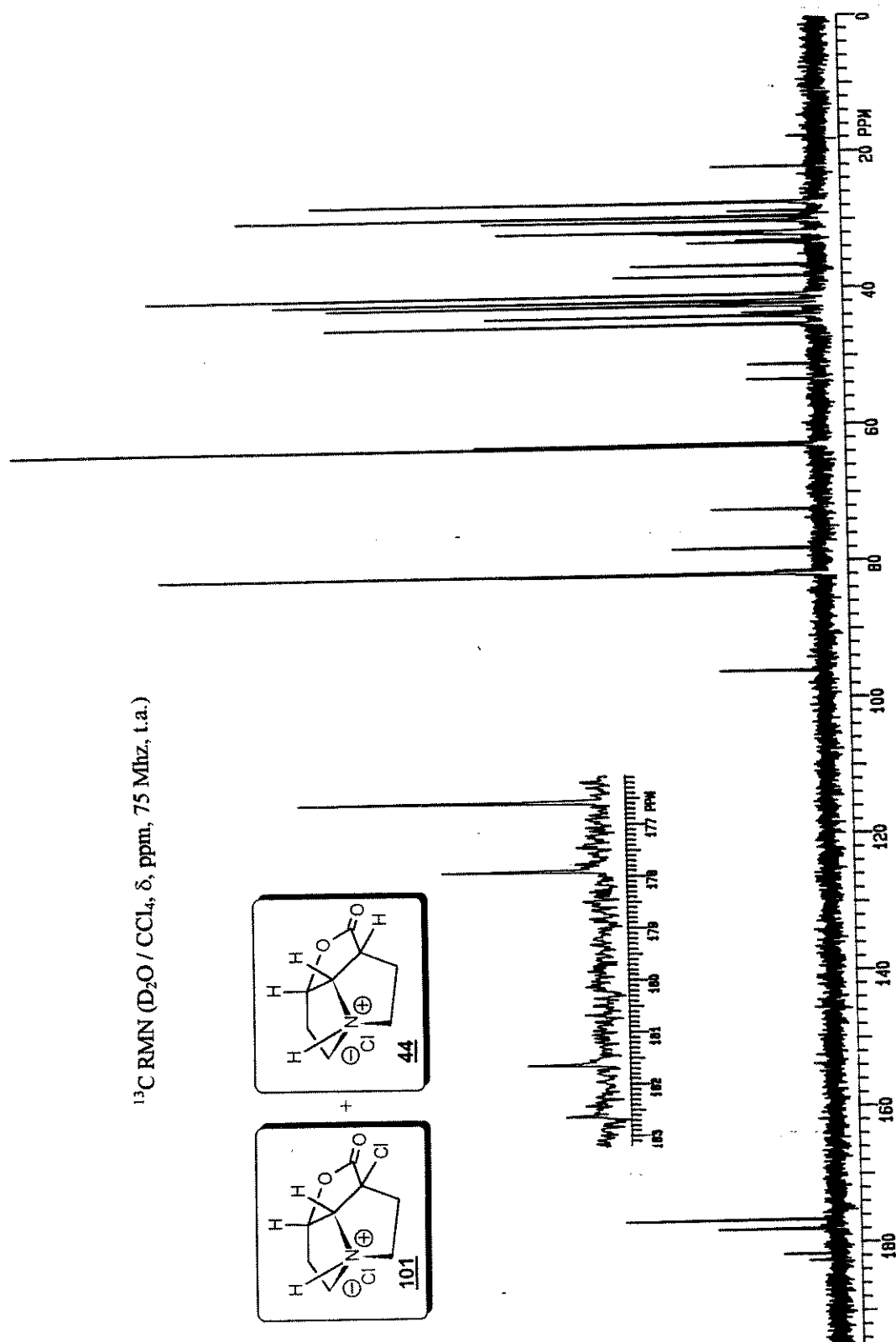
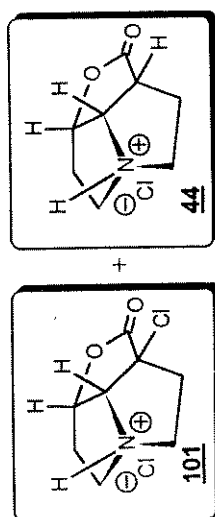


E. Massas (m/z)

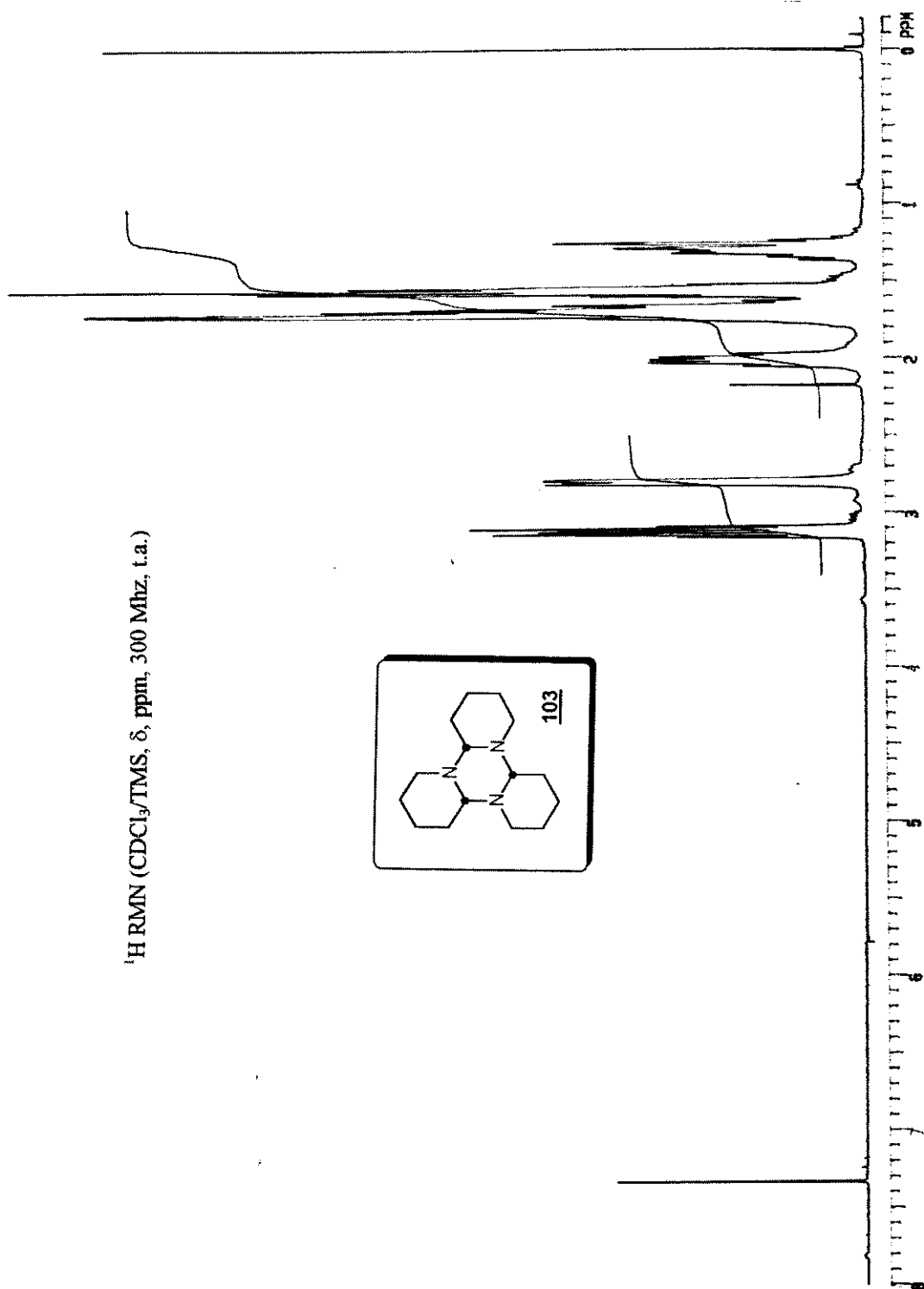
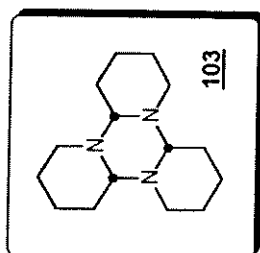




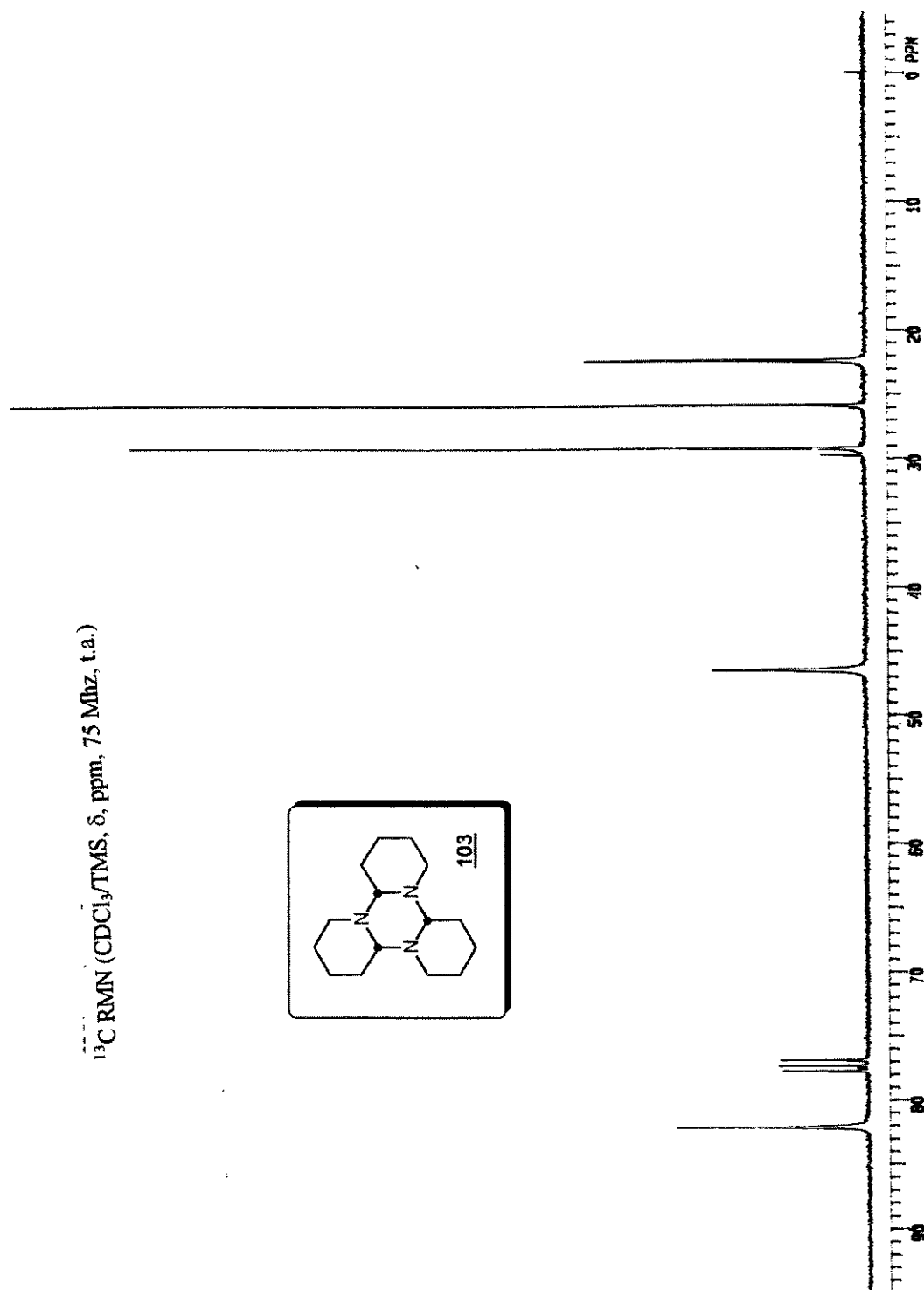
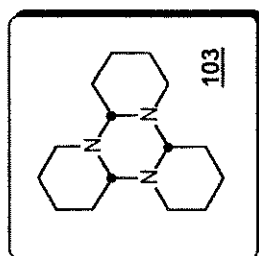
^{13}C RMN ($\text{D}_2\text{O} / \text{CCl}_4$, δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



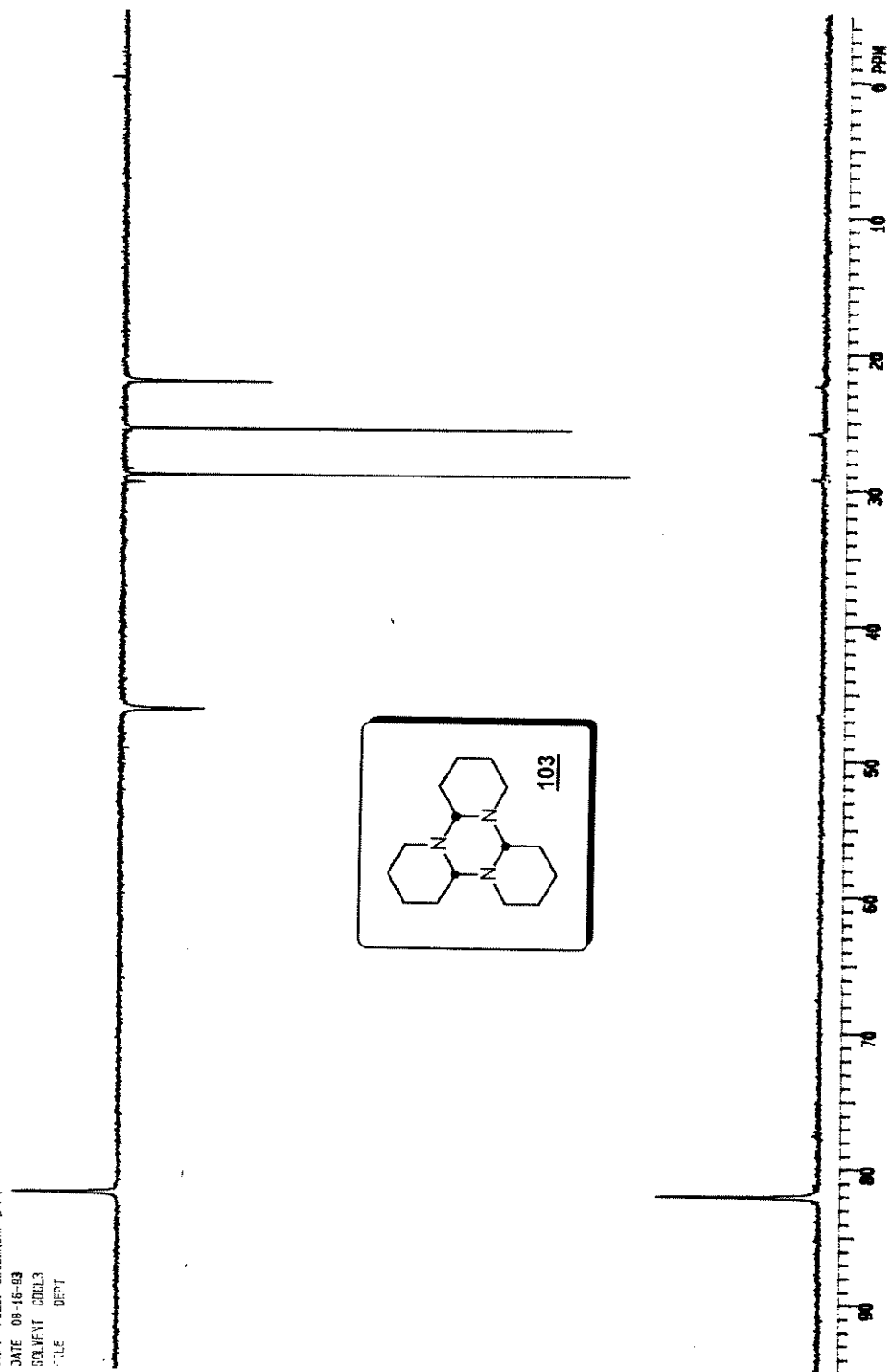
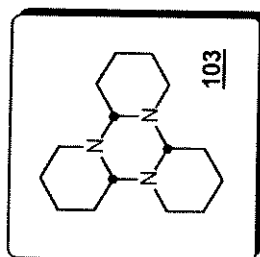
4000L70 C10L3/TMS

EXP7 PULSE SEQUENCE: DEPT

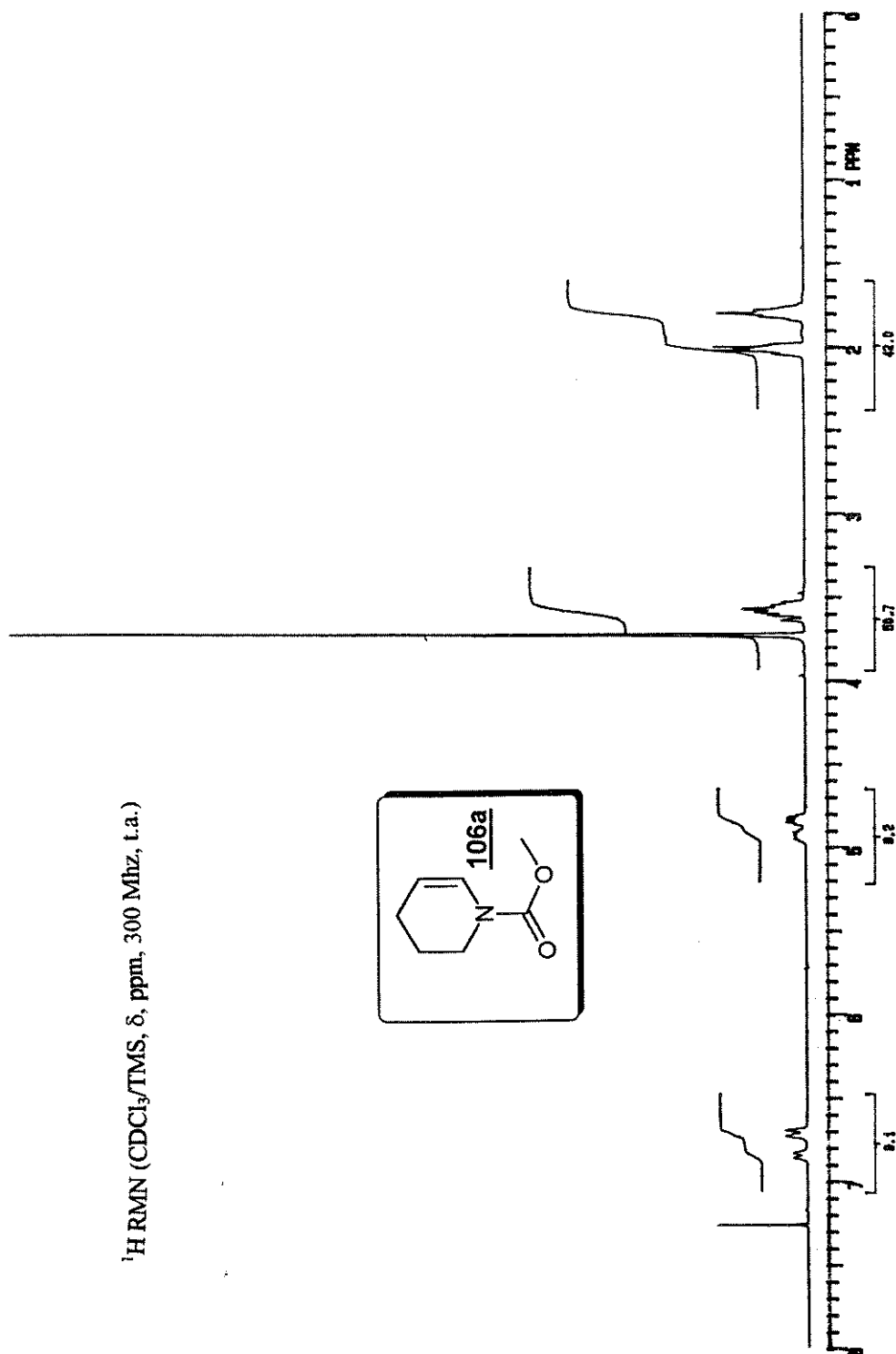
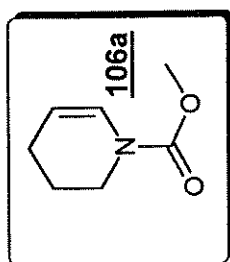
DATE 08-16-93

SOLVENT CDCL3

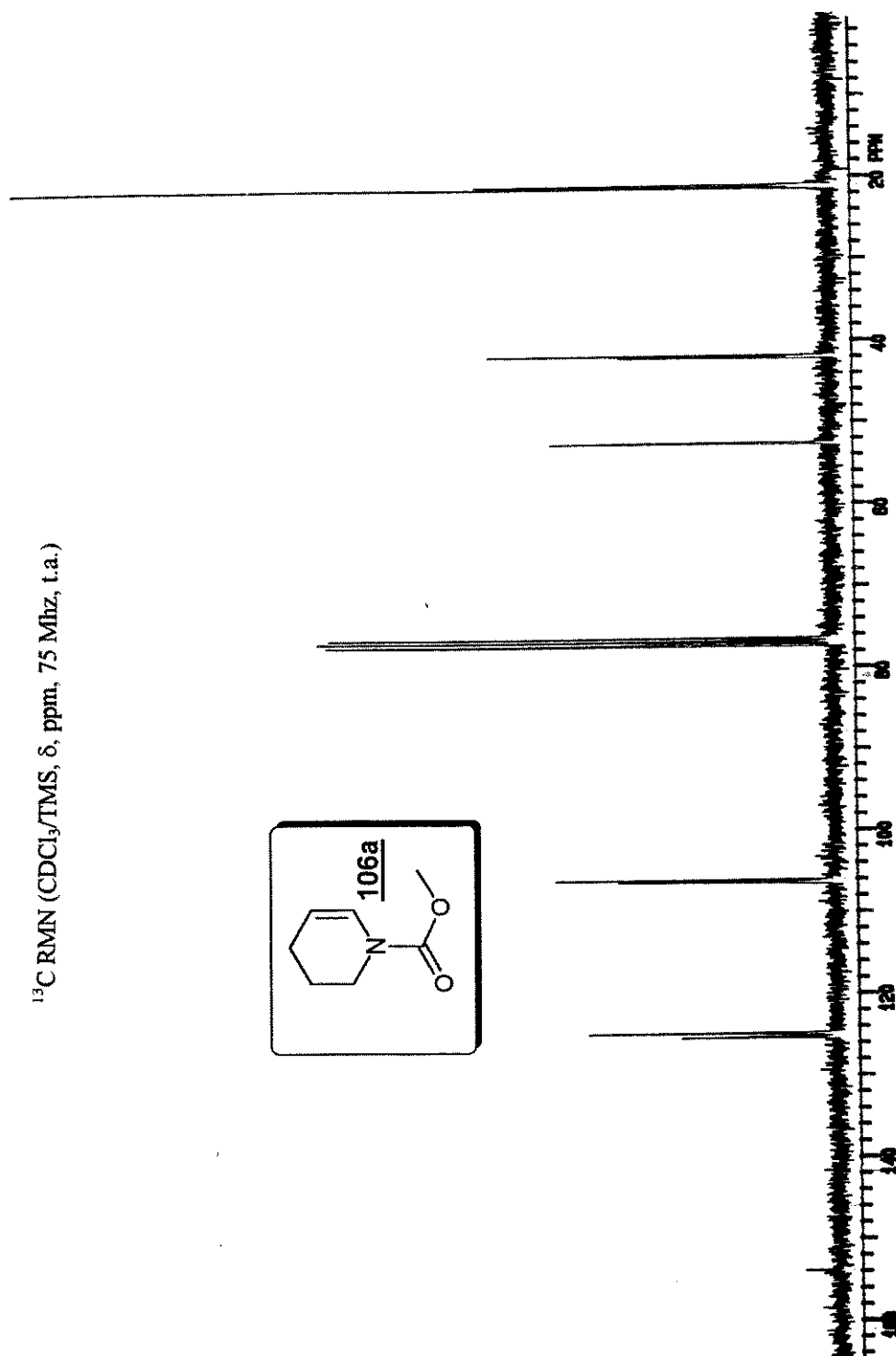
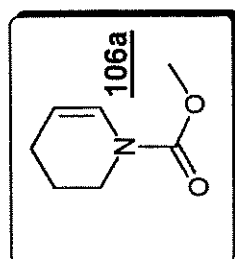
FILE DEPT

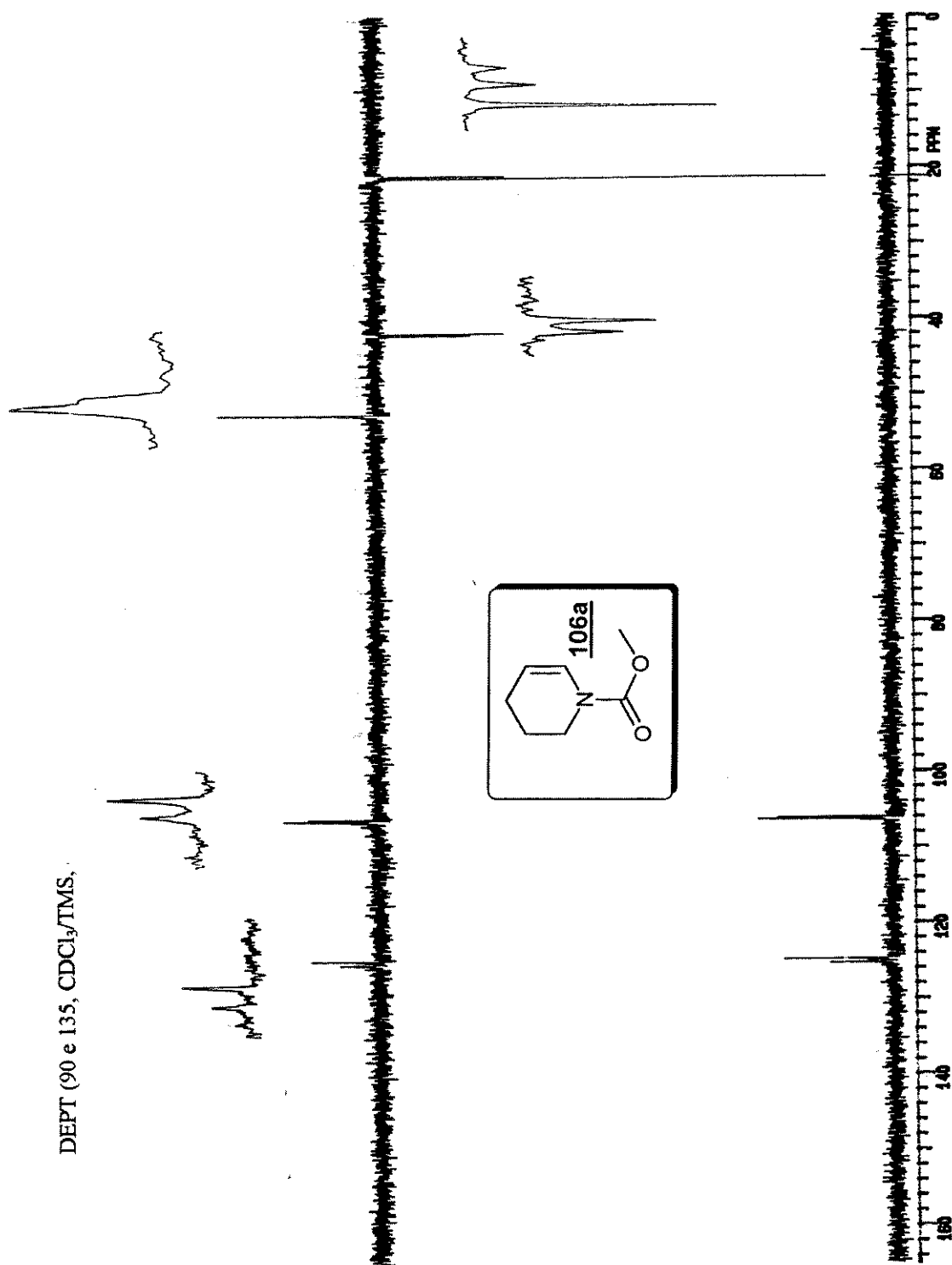
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,

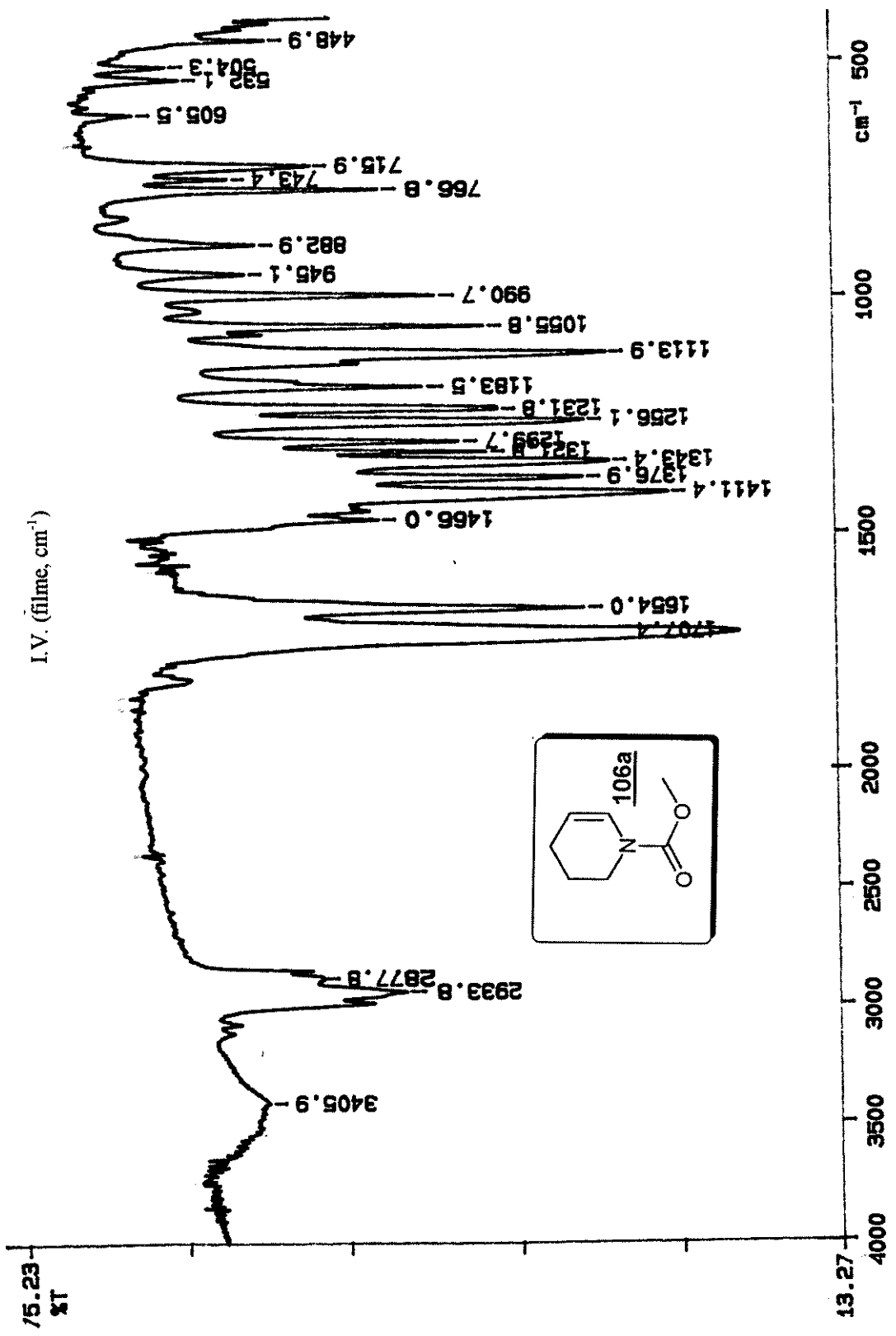
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, l.a.)



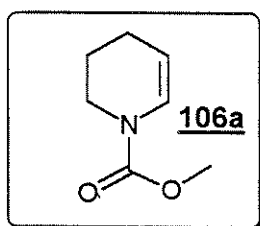
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



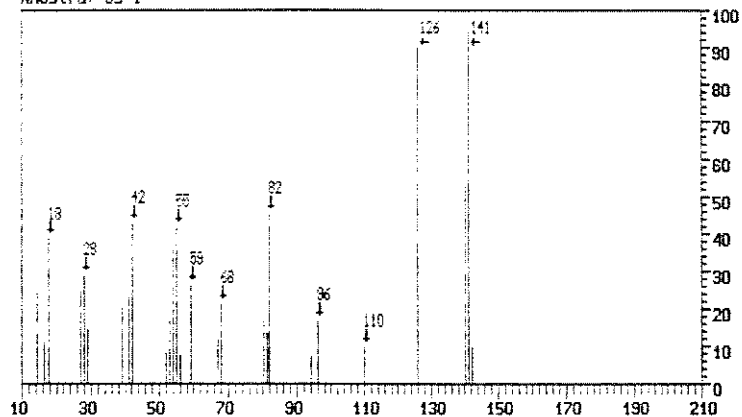
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



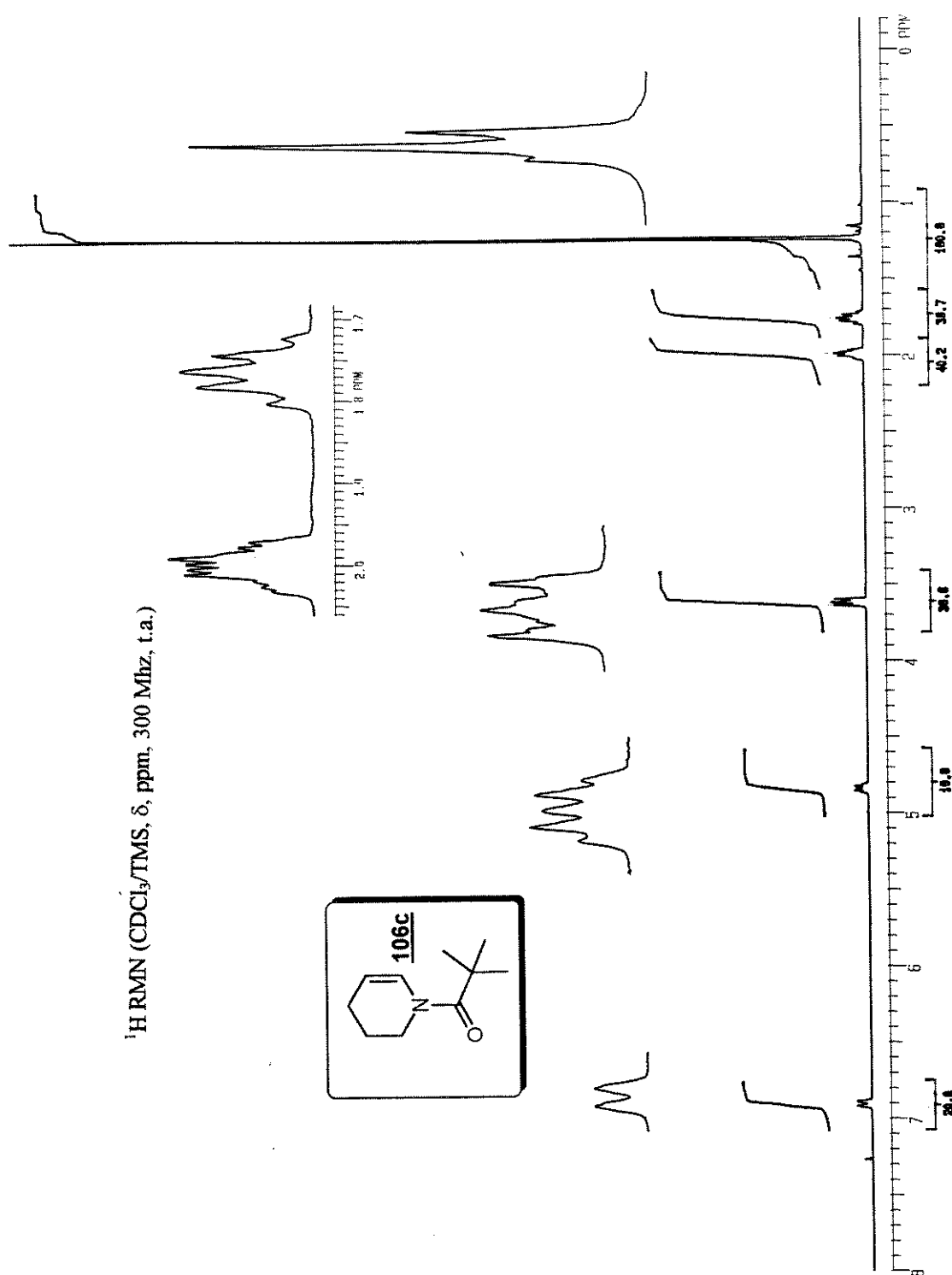
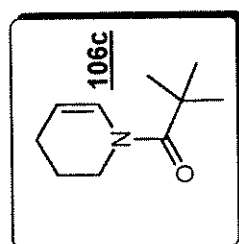
E. Massas (m/z)



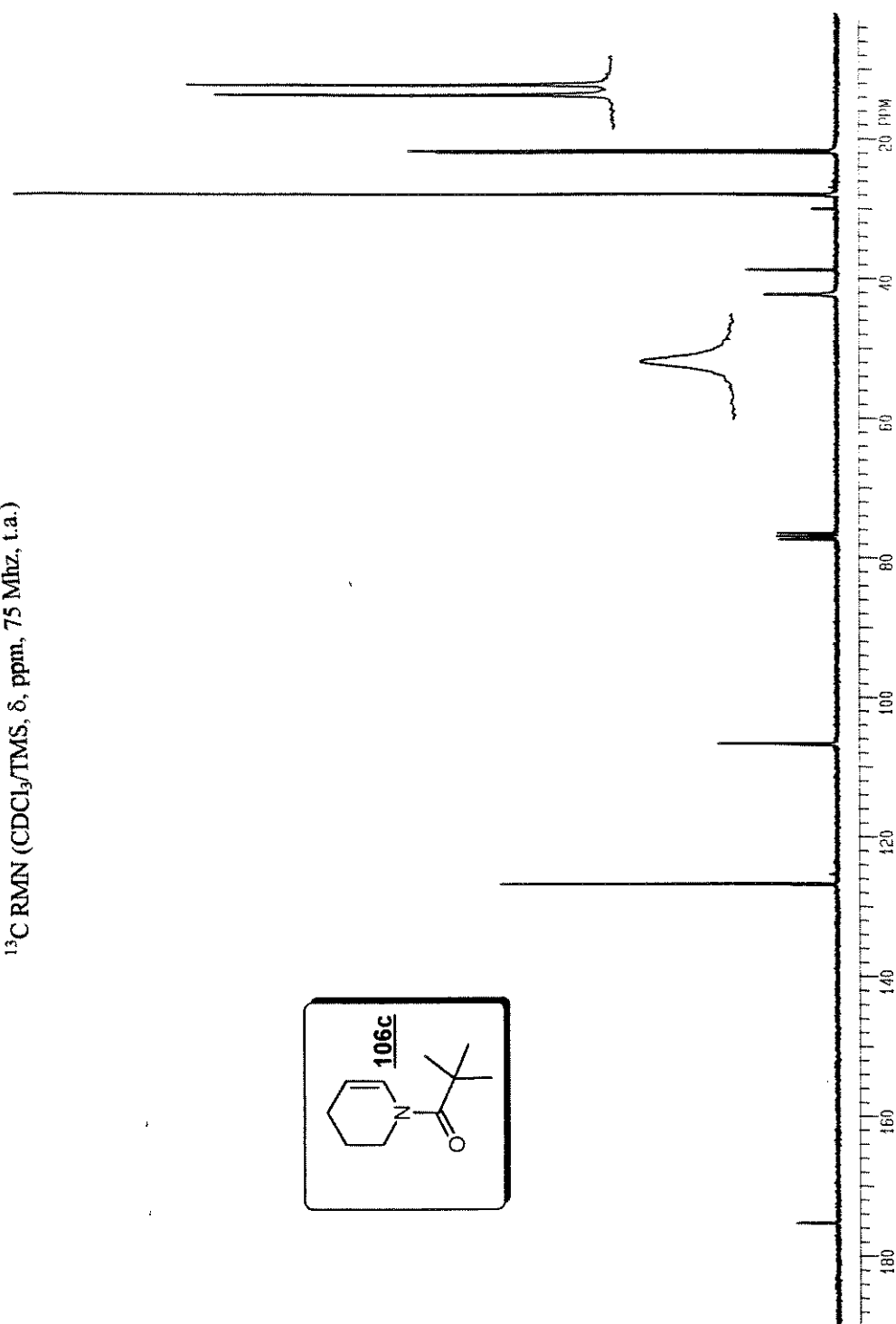
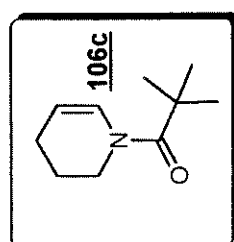
Anostr: 05-1

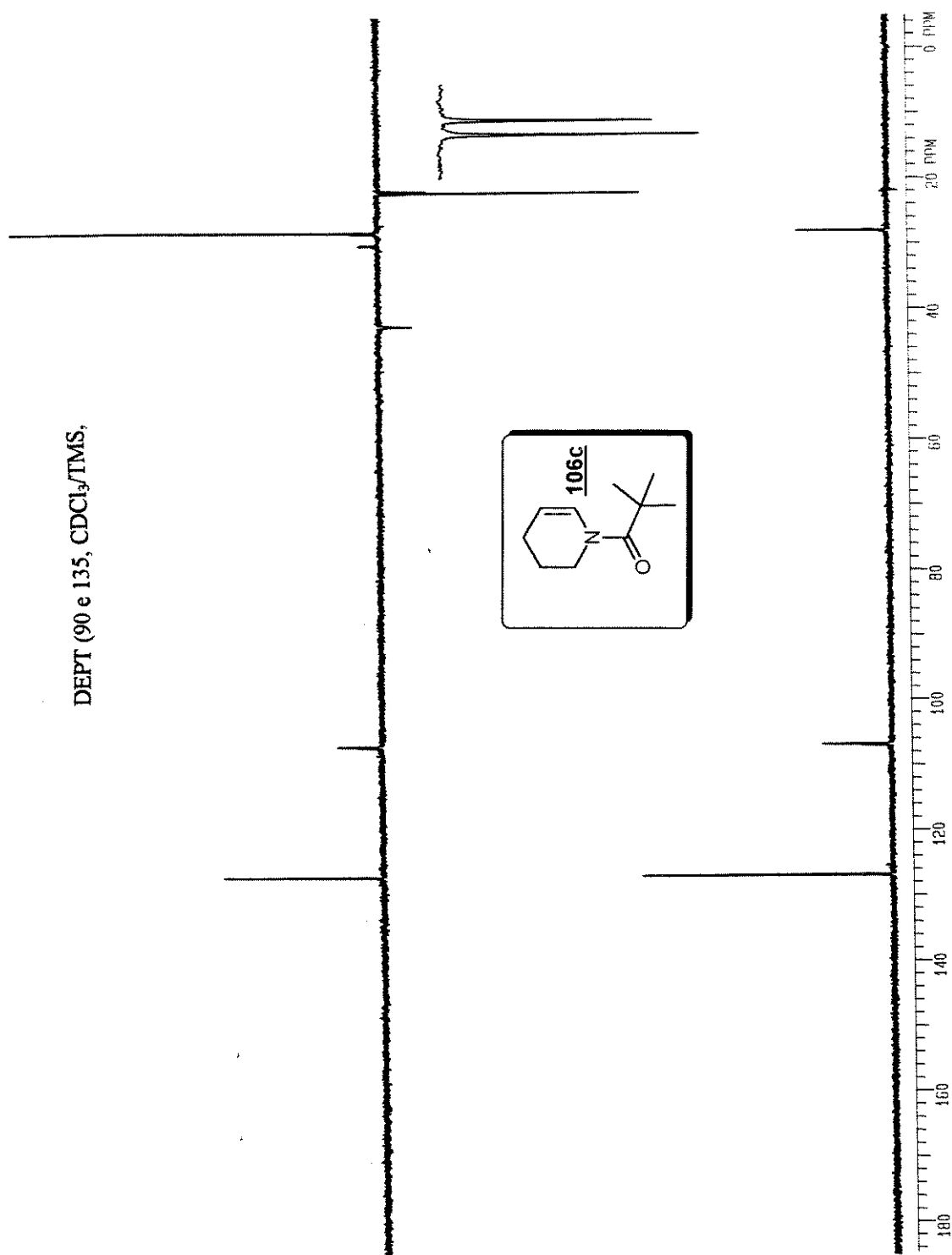
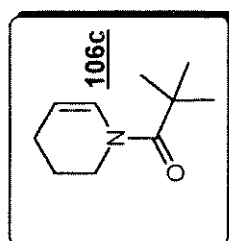


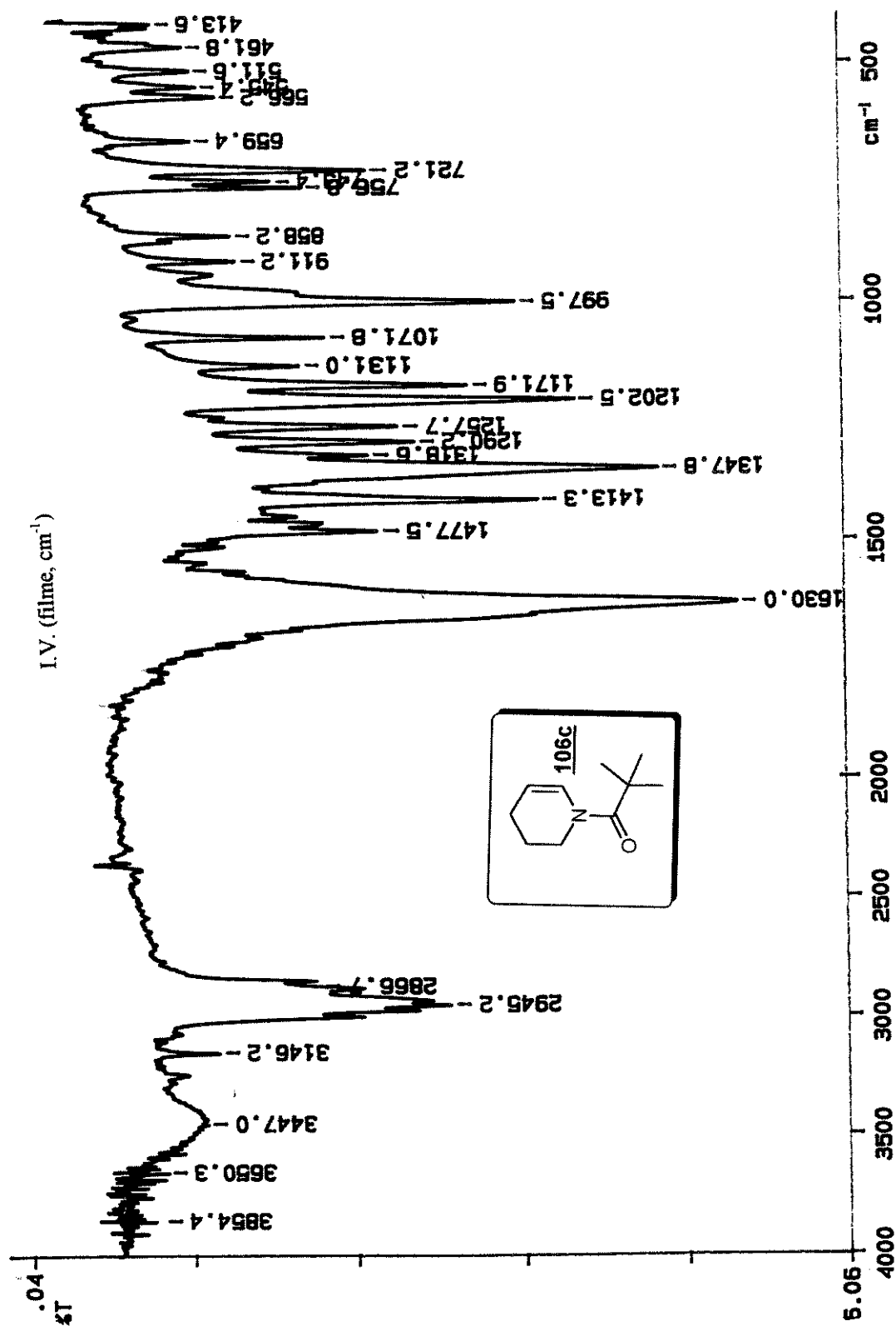
^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)



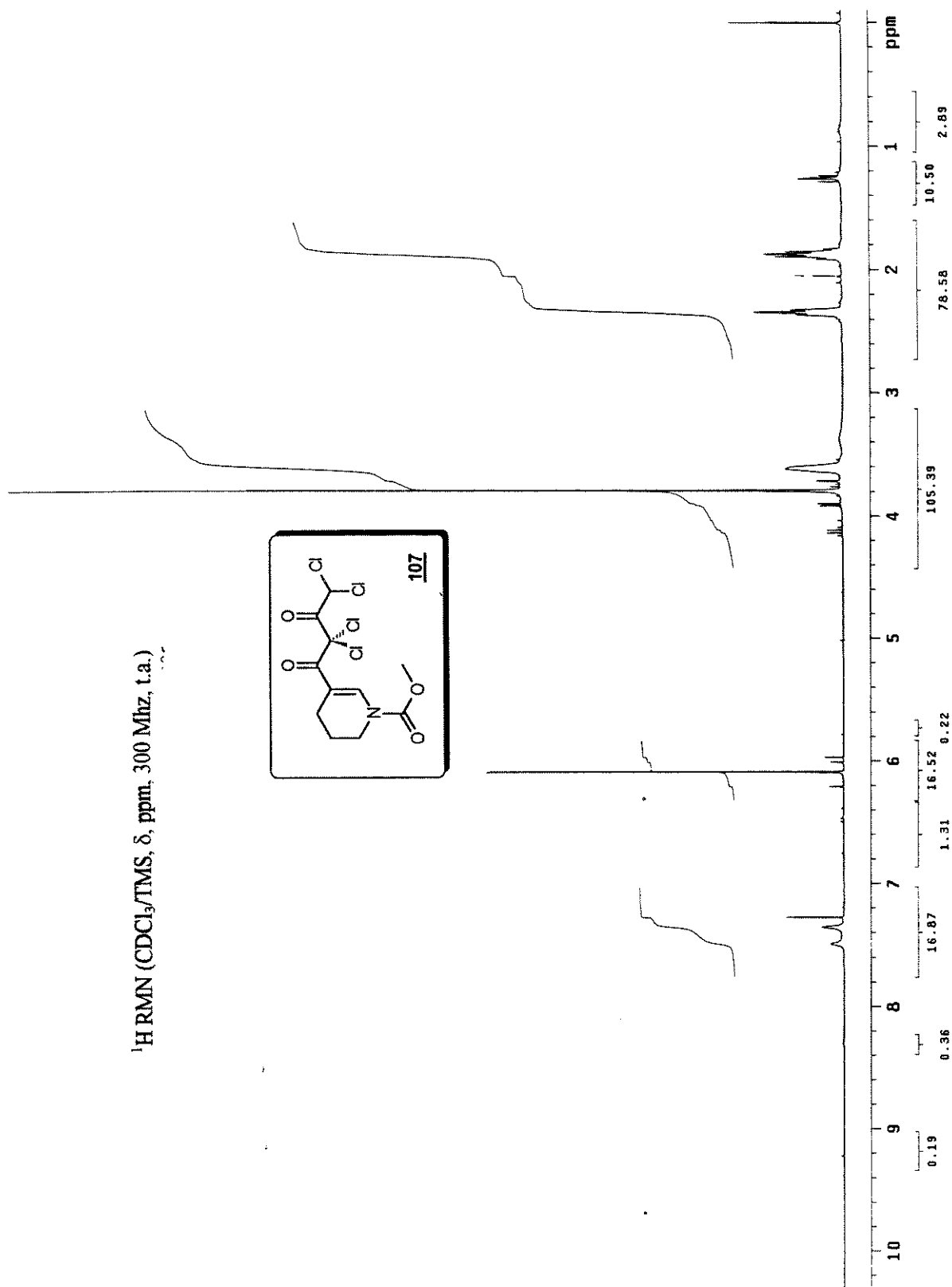
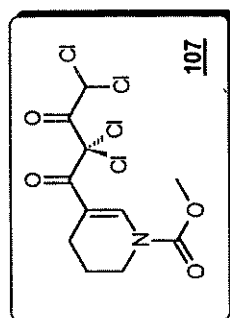
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)



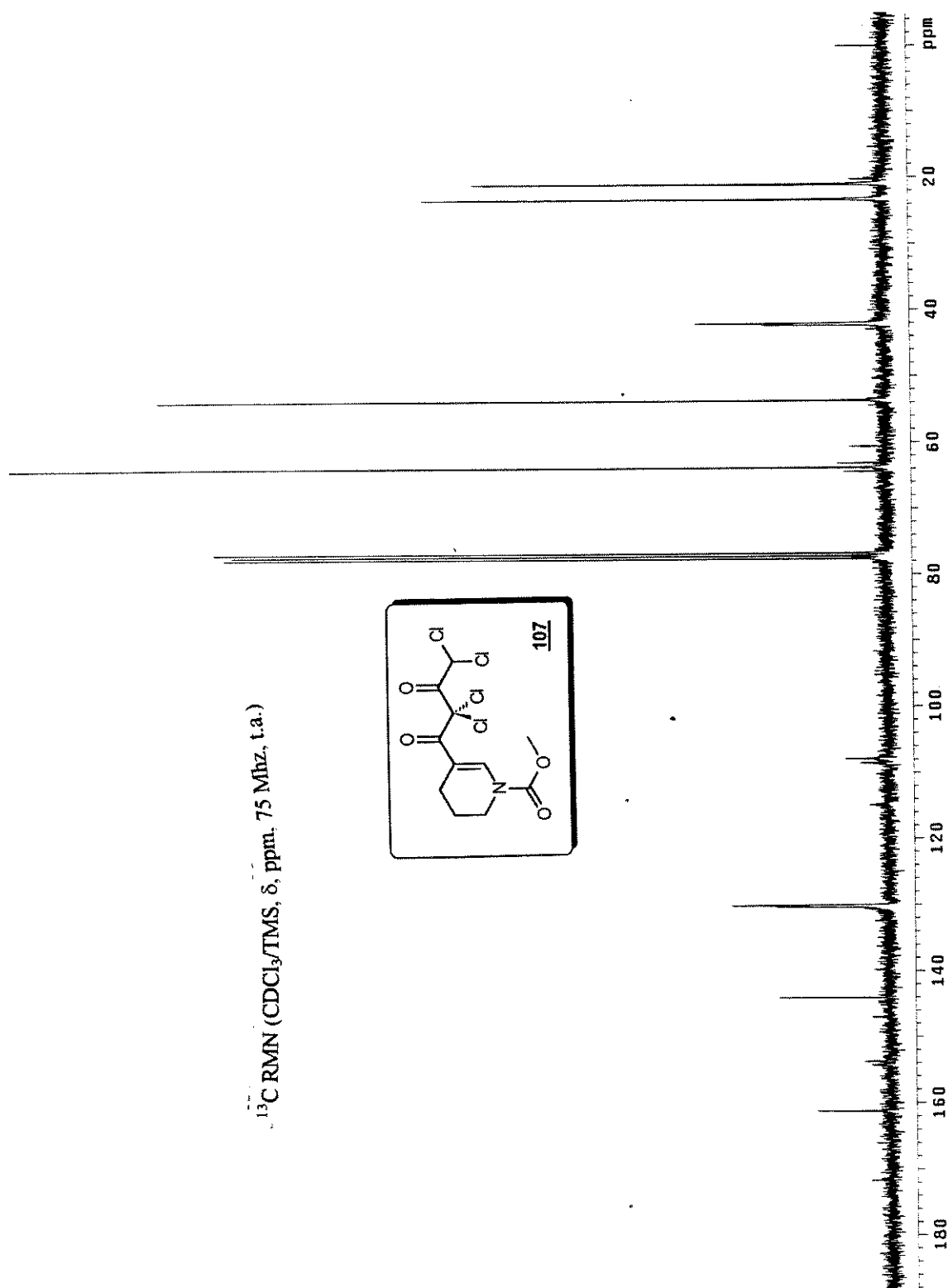
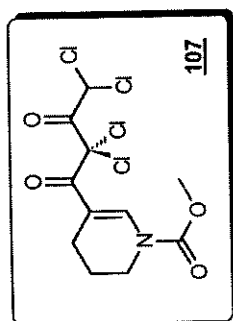
DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,



^1H RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 300 Mhz, t.a.)

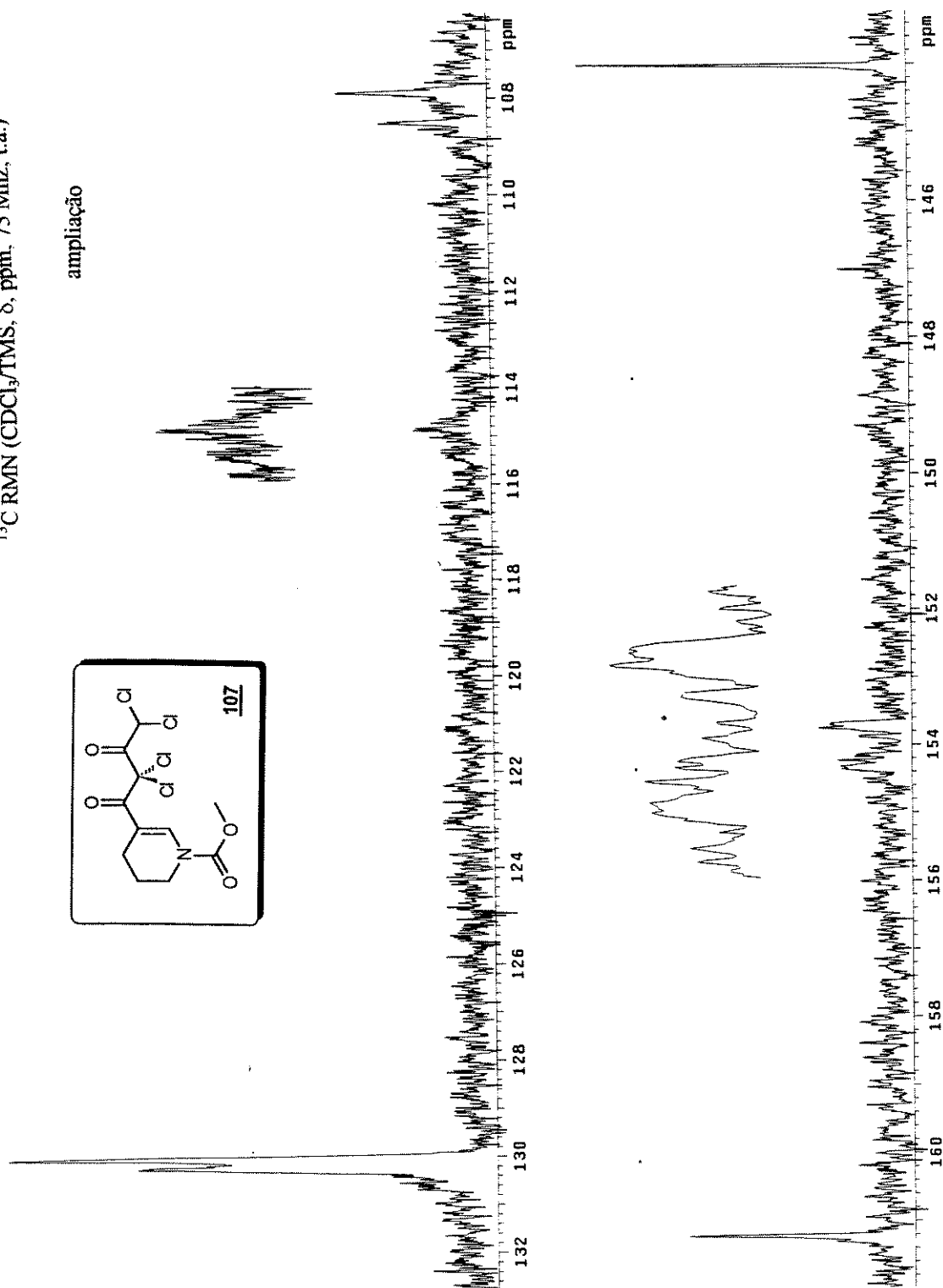
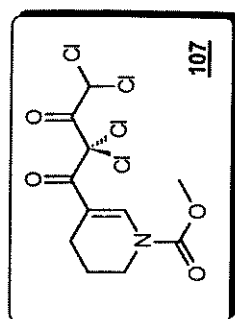


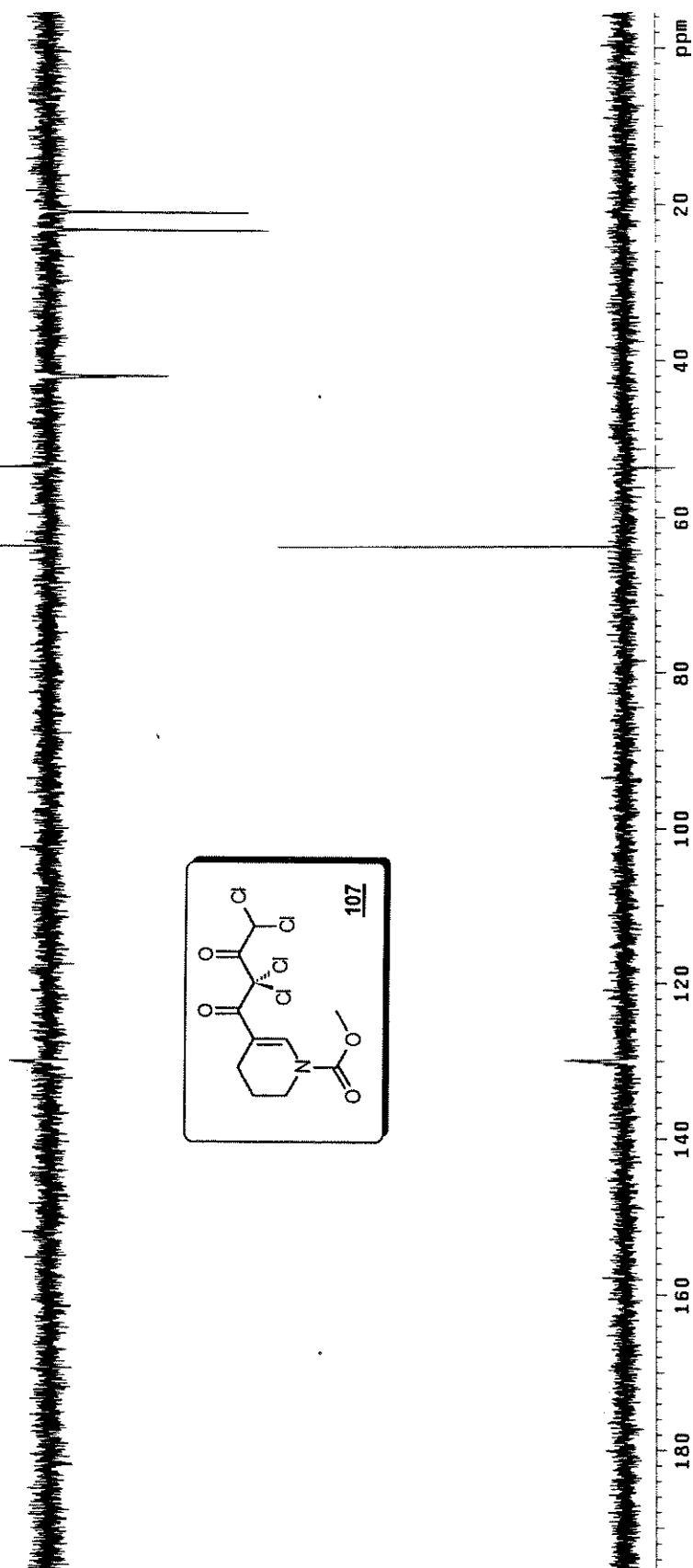
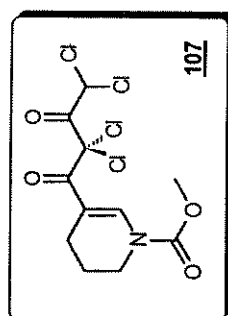
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm. 75 Mhz, t.a.)

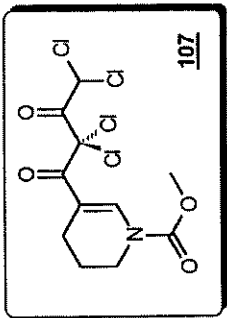


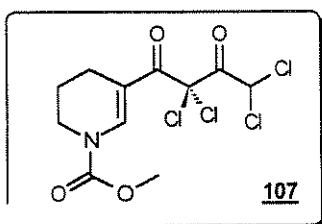
^{13}C RMN (CDCl_3/TMS , δ , ppm, 75 Mhz, t.a.)

ampliação

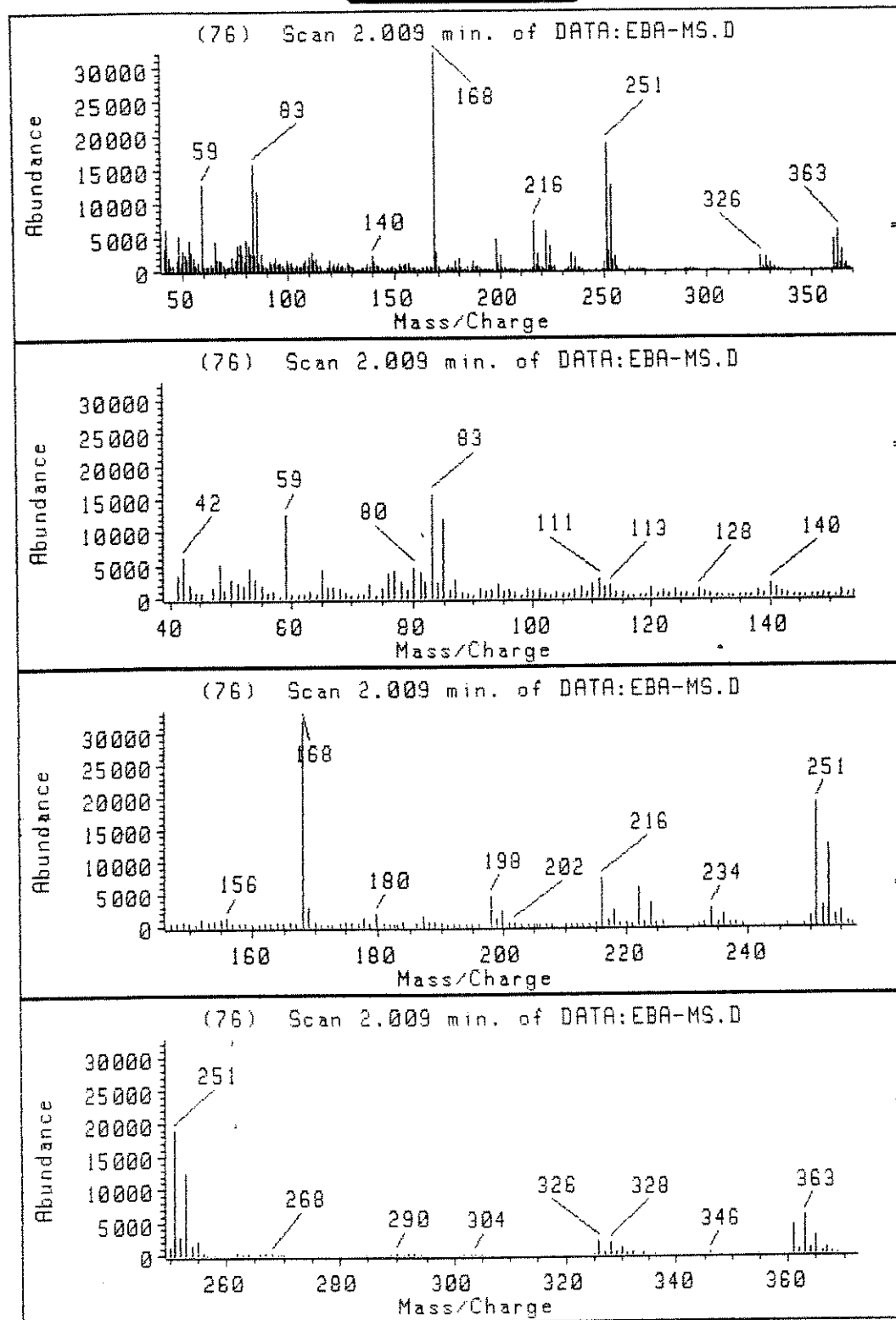


DEPT (90 e 135, CDCl₃/TMS,





E. Massas (m/z)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- a) J. P. Michael, *Natural Prod. Rep.*, **1995**, 535 e referências citadas.
b) H. Takahata, T. Momose em *The Alkaloids*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, Inc, S. Diego, **1993**, vol. 44 , cp. 3, p. 189 e referências citadas.
- 2- A. D. Elbein, R.J. Molyneux, em *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; S.W. Pelletier; Ed. Wiley: N.Y. **1987**; vol. 5, cp. 1, p.1.
- 3- J. W. Daly, S. I. Secunda, H. M. Garrafo, T. F. Spande, A. Wisnieski, J. F. Cover, Jr.; *Toxicon*, **1994**, 32, 657.
- 4- a) A. Numata, T. Ibuka, em *The Alkaloids*, ed. A. Brossi, Academic Press, N.Y. **1987**, vol.31, p. 193.
- 5- N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5767.
- 6- J. W. Daly, H. M. Garrafo, T. F. Spande, em *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology* ed. G.A. Cordell, Academic Press, Inc. S. Diego, **1993**, vol. 43, cp. 3, p. 185.
- 7- J. W. Daly, Y. Nishizawa, W. L. Padgett, T. Tokuyama, A. L. Smith, A. B. Holmes, C. Kikayashi, R. Aronstam, *Neurochem. Res.*, **1991**, 16, 1.213.
- 8- J. W. Daly, E. Mcneal, F. Gusovshy, F. Ito, L. E. Overman, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 477.
- 9- A. S. Howards, J. P. Michael, em *The Alkaloids*, A. Brossi ed. Academic Press, N. Y. **1986**, vol. 28, p. 183.
- 10- A. D. Elbein, R.J. Molyneux, em *The Alkaloids*; S.W. Pelletier; Ed. Wiley: N.Y. **1987**; vol. 5, cp. 1, p.1.
- 11- W. H. Pearson, S.C. Bergmeier, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 191.
- 12- C. M. Harris, M. J. Schneider, F. S. Ungemach, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 940.
- 13- T. M. Harris, C. M. Harris, J. E. Hiell, F. S. Ungemach, H. P. Broquist, B. M. Wickwrite, *J. Org. Chem.*, **1987**, 3094.
- 14- I. Pastuszak, R. J. Molyneux, L. F. James, A. D. Elbein, *Biochemistry*, **1990**, 29, 1886.
- 15- M. J. Shneider, F. S. Ungemach, H. P. Broquist, T. M. Harris, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 29.
- 16- a) L. D. Hohenschutz, E. A. Bell, P. J. Jewess, D. P. Leworthy, R. J. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochemistry*, **1981**, 20, 811.
b) R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, C. H. Stirton, D. Carter, M. P. Hegarty, E. A. Bell, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1403.
- 17- S. Ohmiya, H. Kubo, H. Otomasu, K. Saito, I. Murakoshi, *Heterocycles*, **1990**, 30, 537.
- 18- D. Voet & J. G. Voet, *Biochemistry*, J. Wiley & Sons Ed. N. Y., **1990**.
- 19- S. O'Connor, P. Somers, *J. Antibiotics*, **1985**, 38, 993.
- 20- N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton, *Aust. J. Chem.*, **1972**, 25, 817.

- 21- M. F. Raub, J. H. Cardellina, T. F. Spande, *Tetrahedron. Lett.* **1992**, 33, 2257.
- 22- K. Ikhiri, D. D. D. Koulodo, M. Garba, S. Mamane, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 152.
- 23- a) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Reports*, **1996**, 187 e referências citadas.
b) A. F. M. Risk, *Naturally Occuring Pyrrolizidine Alkaloids*, **1991**, CRC Press.
- 24- T. Hartmann, *Chemoecology*, **1994-1995**, 5/6, p. 139.
- 25- G. A. Cordell, *Introduction to Alkaloids*, **1981**, J. Wiley, N. Y. p. 118.
- 26- A. R. Mattocks, *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*, **1986**, London, Academic Press.
- 27- W. K. Anderson, A. S. Milowsky, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2144.
- 28- C. K. Atal, *Lloydia*, **1978**, 41, 312.
- 29- W. H. Pearson, J. V. Hines, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5513.
- 30- W. M. Dai, Y. Nagao, *Heterocycles*, **1990**, 30, 1231.
- 31- V. Grassberger, A. Berger, K. Dax, M. Fechter, G. Gradnig, A. E. Stütz, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 379.
- 32- a) D. W. Knight, A. W. Sibley, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6607.
b) S. L. Coz, A. Mann, F. Thareau, M. Taddei, *Heterocycles*, **1993**, 36, 2073.
- 33- H. Takahata, H. Banba, T. Momose, *Heterocycles*, **1993**, 36, 2777.
- 34- K. Paulvannan, J. Stille, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5319 e referências citadas.
- 35- a) H. S. Overkleeft, U. K. Pandil, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 547.
b) S. F. Martin, Y. Liao, H. J. Chen, M. Pätzelt, M. N. Ramser, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6005.
- 36- a) A. Hassner, S. Singh, R. Sharma, R. Maurya, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 2317.
b) G. Pandey, G. Lakshmaiah, *Synlett*, **1994**, 277.
- 37- a) T. Hartmann, L. Wite, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, vol. 9, S. W. Pelletier, eds. Pergamon Press, **1995**, cp.4, p. 155.
b) A. L. Pereira, E. J. Barreiro, *Química Nova*, **1983**, 6, 74.
- 38- R. P. Polmicszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4868.
- 39- K. Paulvannan, J. R. Stille, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1613.
- 40- a) H. Rüeger, M. Benn, *Heterocycles*, **1983**, 20, 1331.
b) H. Rüeger, M. Benn, *Heterocycles*, **1982**, 19, 23.
- 41- H. Takahata, H. Banba, T. Momose, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 11205.
- 42- a) A. R. de Faria, C. R. R. Matos, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 27
b) Tese de mestrado de Antônio Rodolfo de Faria, NPPN-UFRJ, 1992.
c) Tese de mestrado de Carlos Roberto Ribeiro Matos, NPPN-UFRJ, 1993.

- 43- Dissertação de mestrado de Marcos José de Souza Carpes, I.Q.-UNICAMP, 1996.
- 44- a) H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron:Asymmetry*, **1991**, 2, 445.
b) M. Itoh, D. Hagiwara, T. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 718.
c) J. Meinhofer, K. Kuromizu, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3259.
- 45- a) Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *Chemistry Lett.*, **1977**, 693.
b) G. A. Kraus, K. Neunschwander, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4791.
- 46- a) R. Huisgen, P. Otto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5922.
b) P. Otto, L. A. Feiler, R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1968**, 7, 737.
- 47- a) W. T. Brady, E. F. Hoff, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3733.
b) B. B. Snider, *Chemtracts-Organic Chemistry*, **1991**, 4, 403.
- 48- C. R. D. Correia, A. R. de Faria, Eliane S. Carvalho, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5109.
- 49- a) T. T. Tidwell, *Ketenes*, John Wiley & Sons, Inc. New York, **1995**.
b) L. Ghosez, M. J. O'Donnel, *Pericyclic Reactions VII*, A. P. Marchand, R. E. Lehr; Eds. Academic Press, New York, **1977**, vol II, p. 79.
c) W. T. Brady, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, S. Patai, Ed. Wiley, New York, **1980**, p. 279.
d) B. B. Snider, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 793.
e) U. Salzner, S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 237.
f) F. Bernardi, A. Bottoni, M. A. Robb, A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2106.
- 50- a) G. R. Krow, *Org. React.*, **1993**, 43, 251.
b) G. R. Krow, *Comprehensive Organic Synthesis*, S. V. Ley; Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 7, p. 671.
- 51- a) S. M. Ali, T. V. Lee, S. M. Roberts, R. F. Newton, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I*, **1979**, 708.
b) D. R. Kelly, C. J. Knowles, J. G. Mahdi, M.A. Wright, I. N. Taylor, D. E. Hibbs, M.B. Hursthouse, A. K. Mish'al, S. M. Roberts, P. W. H. Wan, G. Grogan, A. J. Willetes, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I*, **1995**, 2057.
- 52- R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 127.
- 53- Y. Ogata, Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4189.
- 54- P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cumerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis*, **1987**, 1015.
- 55- H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron:Asymmetry*, **1992**, 3, 999.
- 56- a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.
b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 736.
- 57- a) M. Viscontini, H. Buzek, *Helvetica Chim. Acta*, **1972**, 55, 670.
b) H. Rüeger, M. Benn, *Heterocycles*, **1983**, 20, 1331.
- 58- G. Pandey, G. Lakshmaiah, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4861.
- 59- A. Orechoff, *Chem. Ber.*, **1935**, 68, 650.
- 60- Projeto submetido ao CENAPAD-Unicamp, Cálculos teóricos. Rafael Ribeiro Homem Del'Rey.

- 61- Raio X obtido pela Prof^a. Madeleine M. Joullié, Department of Chemistry, University of Pennsylvania, USA.
- 62- T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, K. Tsubata, A. Makino, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 300.
- 63- H. Niwa, A. Kuroda, K. Yamada, *Chemistry Lett.*, **1983**, 125.
- 64- D. R. Kelly, C. J. Knowels, J. G. Mahdi, I. N. Taylor, M. A. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 729.
- 65- a) R. Huisgen, P. Otto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5922.
b) P. Otto, L. A. Feiler, R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1968**, *7*, 737
- 66- Dissertação de Mestrado de Rafael Ribeiro Homem Del'Rey, Instituto de Química- Unicamp.
- 67- a) W. T. Brady, R. J. Rol, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4618.
b) W. T. Brady, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2949.
- 68- a) R. J. Crawford, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1364.
b) Y. Ogata, T. Harada, K. Matsuyama, T. J. Kejiri, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2960.
- 69- D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason, R. A. Smith, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3420.
- 70- a) S. M. Ali, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1976**, 1934.
b) H. Hassner, H. W. Pinnick, J. M. Ansel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 887.
c) H. Hassner, H. W. Pinnick, J. M. Ansel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1774.
- 71- F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, second edition, Plenum Press, NY.
- 72- R. Saibaba, M. S. P. Sarma, E. Abushanab, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 3077.
- 73- A. E. Greene, J. P. Deprès, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2036.
- 74- W. F. Berkowitz, A. Arafat, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1100.
- 75- H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5434.
- 76- A. E. Greene, J. P. Deprès, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7065.
- 77- a) T. Shono, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 811.
b) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugiraha, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6697.
- 78- R. K. Dieter, R. R. Sharma, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4180.
- 79- a) G. P. Clayton, L. Allen, J. M. Grisan, *Org. Synth. coll. vol. VI*, p. 968.
b) H. Kessler, H. Möhrle, G. Zimmermann, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 66.
c) C. Schöph, A. Komzak, F. Braun, E. Jacobi, *Justus Liebig. Ann. Chem.*, **1948**, 559, 1.
- 80- K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I*, **1982**, 3031.

- 81- a) C. Schmit, J. B. Falmagne, J. Escudero, H. Vanlierde, L. Ghosez, *Org. Synth.*,
1990, vol. 69, p. 199.
b) B. L. Gobeaux, L. Ghosez, *Heterocycles*, **1989**, 28, 29.
- 82- P. Dowd, W. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7163.
- 83- H. Saimoto, C. Houge, A. M. HB, A. Mockel, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2251.