

# UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS

# DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

# Síntese de um Análogo Cíclico da Esfingosina

Aluno: Luiz Fabrício da Silva Azevedo Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

> Campinas – SP Fevereiro de 2008

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

Azevedo, Luiz Fabrício da Silva.
Az25s Síntese de um análogo cíclico da esfingosina / Luiz Fabrício da Silva Azevedo. -- Campinas, SP:, [s.n], 2008.
Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
Dissertação - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Química.
1. Esfingosina. 2. Enecarbamatos.
3. Cicloadição 2+2. I. Correia, Carlos Roque Duarte.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of sphingosine cyclic analogous

Palavras-chaves em inglês: Sphingosine, Enecarbamates, [2+2] cycloaddition

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Arlene Gonçalves Correia (UFSCar-DQ), Raquel Marques Braga (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 21/02/2008

Essa dissertação é dedicada a minha mãe

(Maria de Lourdes), ao meu irmão (Luiz Eduardo) e a minha tia Thereza,

com muito amor.

"Felizes somos nós que colocamos alto o sonho de nossas vidas,

Deus trabalha acima dos nossos sonhos."

### AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo infinito amor que em todos os momentos se traduziu em providência e misericórdia.

À Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, pela sua orientação competente, pela dedicação, preocupação, amizade, incentivo constante e atenção durante a realização deste trabalho. Muito obrigado pela formação acadêmica, científica e profissional e por esses anos de convivência.

Aos Professores Drs. Paulo Mitsuo Imamura e Antonio Claudio Herrera Braga pelas sugestões dadas pela ocasião do exame de qualificação.

Aos amigos do Laboratório: Antônio (Tonhão), Ariel, Ângelo, Daniela, Edson, Elias Salvador, Elias Severino, Ítalo, Juliana, Kezia, Márcio, Marcelo, Marcos (Mola), Julio, Paulo, Ricardo, Marla e Ucla, pela amizade e convivência agradável.

Em especial a Julio Pastre, Marla Godoi, Ângelo Machado e Edson Costenaro pela leitura e correção cuidadosa do exame de qualificação e desta dissertação.

Aos técnicos do IQ, Rinaldo, Gilda, Sônia, Paula e Soninha, pela colaboração, atenção e disponibilidade. Ao pessoal da CPG, em especial a Bel, pelo trabalho exemplar.

A todos os meus amigos da Unicamp, Camila Garcia, André Murari, Fábio Fabri, Jean Marcel e aos alunos dos grupos de síntese vizinhos: Giovanni e Andréia.

A minha prima Dalva Caetano e ao meu amigo Vladimir Azevedo pela amizade e presença marcante em minha vida.

A toda minha família que me deu força nesta jornada e que é o que tenho de mais precioso e confiável na vida.

Finalmente, a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

"Os químicos são uma estranha classe de mortais, impelidos por um impulso quase insano a procurar seus prazeres em meio a fumaça e vapor, fuligem e chamas, venenos e pobreza e, no entanto, entre todos esses males, tenho a impressão de viver tão agradavelmente que preferiria morrer a trocar de lugar com o rei da Pérsia."

Johann Joachim Becher, Physica Subterranea (1667)

## **CURRICULUM VITAE**

### Formação acadêmica / Titulação

2008 - 2004	Mestrado em Química
	Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Brasil
	Título: "Síntese de Análogo Cíclico da Esfingosina"
	Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia
	Bolsista: CNPq, Brasil
2003 - 2000	Graduação em Química - Bacharel e Licenciado
	Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Brasil
1996 - 1992	Técnico em Química
	CEFET, Campos dos Goytacazes – RJ

### Trabalhos em eventos

<u>Azevedo L.F.A</u>, <u>Correia, C.R.D</u>; OCA, A.C.B.M.; Total Synthesis of (-) Detoxinine and its Sphingosine and Ceramide-like Analogues. In: 11<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2005**, Canela –RS

<u>Azevedo L.F.A, Correia, C.R.D, Machado, A.H.L</u>; Heck Arylation of Electron Rich Olefins with Aryldiazonium Salts : Scope of the reaction, Limitations and Mechanistic Insights. In: 10th Brasilian meeting on organic synthesis, **2003**, São Pedro.

<u>Azevedo L.F.A, Correia, C.R.D, Machado, A.H.L</u>; Reatividade de enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos frente às condições de arilação de Heck empregando sais de diazônio In: 25<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasiliera de Química, **2002**, Poços de Caldas.

## RESUMO

Síntese de um Análogo Cíclico da Esfingosina

Esfingolipídios são compostos naturais que apresentam uma miríade de atividades biológicas conhecidas. A esfingosina é o exemplo mais representativo desta classe de compostos. Este trabalho está relacionado com a síntese de um análogo cíclico da esfingosina.



A primeira parte esteve relacionada com a preparação do hidroxilactol **F**. Inicialmente o enecarbamato **B** foi preparado a partir da 2-pirrolidinona **A** através de 2 metodologias; a mais eficiente realizada em "one-pot" com rendimento global de 60%. A funcionalização da dupla endocíclica do enecarbamato **B** foi efetuada com sucesso a partir da reação de cicloadição do tipo [2+2] com dicloroceteno. Esta reação levou à formação da  $\alpha$ ,  $\alpha$ -diclorobutanona **C** em excelente rendimento (90%). A remoção dos cloros de **C** com um liga de Zn/Cu em uma solução metanóica de NH<sub>4</sub>Cl, levou a obtenção da ciclobutanona **D** em moderado rendimento (50%). A irradiação ultravioleta na presença de ácido acético, seguida pela substituição do grupamento acetil, com BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, pelo grupamento tiofenol, e finalmente a eliminação em meio básico sob refluxo, forneceu o diidrofurano **E** em bom rendimento global (4 etapas em 53 %).

A reação de diidroxilação do diidrofurano E com OsO<sub>4</sub> realizada em bom rendimento (87%) completou a síntese do hidroxilactol F.

A segunda parte deste trabalho esteve realizada com os estudos visandose à síntese de um análogo cíclico da esfingosina. A melhor rota encontrada foi a reação do hidroxilactol **F** com  $[Ph_3PCH_3]^+Br^-$  que levou a obtenção da olefina desejada em baixo rendimento. A reação de metátese com 1-octadeceno, realizada em bom rendimento (80%) e a desproteção de **G** com Et<sub>3</sub>SiH e CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H alcançada em bom rendimento (89%), completaram a síntese do composto.

A síntese convergente do análogo cíclico da esfingosina, partindo-se da 2pirrolidinona **A** foi alcançada em 14 etapas e com rendimento global de 14%.



## ABSTRACT

#### Synthesis of a cyclic analogue of sphingosine

Sphingosine are natural compounds that bear multiple known biological activities. The sphingosine molecule is representative of this class of biological compounds. The present study is related to the synthesis of a new cyclic analogue of sphingosine.



The first part of this dissertation was focused on the synthesis of the hydroxy lactol **F**. The synthesis began with distinct methodologies: The most efficient one was realized by a "one-pot" procedure to provide the enecarbamate **B** in 60% overall yield. The endocyclic double bond funcionalization of **B** was performed with success employing a [2+2] cycloaddition reaction with dichloroketene. This reaction yielded the corresponding  $\alpha$ , $\alpha$ -dichlorocyclobutanone **C** in excellent yields (90%). The removal of the chlorine atoms of **C** was carried out using a Zn/Cu alloy in a methanol solution of NH<sub>4</sub>Cl, to give the cyclobutanone **D** in moderate yieelds (50%). Ultraviolet irradiation of **D** in the presence of acetic acid, followed by replacement of the acethyl group by thiophenol, promoted by BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, and elimination in basic medium under reflux, provided the dihydrofuran intermediate **E** in good overall yields (53% over 4 steps). Finally, stereoselective dihydroxylation of **E** with OsO<sub>4</sub> furnished the hydroxylactol **F** in 87% yield.

In the second part of this dissertation we focused on the synthesis of the cyclic analogue of sphingosine. The best route examined involved the olefination of the intermediate hydrolactol  $\mathbf{F}$  wiht [Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> to provide the desired trans olefin

in low yields. Olefin metathesis of this olefin with 1-octadecene gave intermediate **G** in a good yield of 80%. Next, the Boc protected olefin **G** was deprotected with  $Et_3SiH$  and  $CF_3CO_2H$  to provide the desired cyclic analogue of sphingosine in 89% yield.

The stereocontrolled total synthesis of this new cyclic analogue of sphingosine was accomplished from 2-pyrrolidinone **A** in 11 steps with an overall yield of 14%.



# LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

- m- ACPB Ácido metacloroperbenzóico
- ATFA anidrido trifluoroacético
- AcOH ácido acético
- EtOAc acetato de etila
- BBTO 1,1'-bis(benzotriazol)oxalato
- Bn benzil
- Boc t-butoxicarbonil
- Cbz carbobenziloxi
- CCD cromatografia em camada delgada
- CG cromatografia gasosa
- CuTC cobre(I) tiofen-2-carboxilato
- d dubleto
- DCC desmetilclorotetraciclina
- dd duplo dubleto
- ddd duplo duplo dubleto
- DBA acetona dibenzilideno
- DIBAL-H hidreto de diisobutilalumínio
- DMAP 4-N,N-dimetilaminopiridina
- DMF N,N-dimetilformamida
- dt duplo tripleto
- e.e. excesso enantiomérico
- e.d. excesso diastereoisomérico
- Equiv. equivalentes
- Et grupo etil
- Et<sub>2</sub>O éter dietílico
- eV elétron-volt
- HOBT 1-hidroxibenzotriazol
- Hz Hertz
- HRMS espectrometria de massas de alta resolução

- IE impacto eletrônico
- IV infravermelho
- J constante de acoplamento
- L ligante neutro
- LDA diisopropilamideto de lítio
- Lit. literatura
- KHMDS hexametildisililamideto de potássio
- m multipleto
- Me grupo metil
- MsCl cloreto de mesila
- MHz Megahertz
- NMM n-metil morfonila
- Ph grupo fenil
- ppm partes por milhão
- Rf fator de retenção
- RMN de <sup>13</sup>C ressonância magnética nuclear de carbono 13
- RMN de <sup>1</sup>H ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- s singleto
- sl singleto largo
- t tripleto
- TBSCI tert-butilclorodimetilsilano
- td tripleto de dubletos
- TBAF fluoreto de n-tetrabutilamônio
- TEA trietilamina
- TFA ácido trifluoroacético
- THF tetraidrofurano
- TMS tetrametilsilano
- UV ultravioleta
- $\delta$  deslocamento químico

# ÍNDICE

1. Introdução	
1.1. A Esfingosina e os Esfingolipídios	
1.2. Abordagens Sintéticas para a Preparação da Esfingosina	
1.3. Abordagens para a Preparação de análogos da Esfingosina	
1.4. Enecarbamatos endocíclicos como material de partida na síntese	
de novos análogos de esfingolipídios	
2. Objetivos	
3. Resultados e Discussão	
3.1. Síntese do hidroxi-lactol 68	
3.2. Síntese da esfingosina 83	
4. Conclusão	
5. Perpectivas	
6. Parte Experimental	
6.1. Materiais e métodos	
6.2. Protocolos experimentais e espectros	

# Introdução

### 1.1. A Esfingosina e os Esfingolipídeos

A esfingosina **1**, a diidroesfingosina **2**, a fitoesfingosina **3** e a esfingofugina B **4** (Figura 1) são amino-álcoois naturais contendo 18 átomos de carbono<sup>1</sup>, cuja marca está fortemente impressa em uma classe de lipídeos denominada de esfingolipídios.<sup>2</sup>



Figura 1: Arcabouço básico de esfingolipídeos.

Esfingolipídios são amplamente encontrados na natureza, tendo sido identificados e isolados de mamíferos, organismos marinhos, plantas, fungos e leveduras. Tanto a esfingosina quanto a diidroesfingosina se encontram *N*-aciladas por um ácido graxo formando a unidade ceramida. Freqüentemente, a hidroxila em C-1 está ligada a um grupo polar glicosila, chamado de grupo de cabeça (Figura 2).<sup>3</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1 (</sup>a) Liao, J.; Tao, J.; Lin, G.; Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4715. (b) Futerman, A. H.; Hannun, Y. A. EMBO **2004.** 

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Lee, K. W.; Yun, J. Y.; Sim, T. B.; Hahm, S. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7675.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. Synthesis **1998**, *61*, 1075.



Figura 2: Estrutura básica de um esfingolipídio.

Em função do grupo de cabeça, é comum classificá-los em uma das quatro categorias abaixo:<sup>4</sup>

1. Cerebrosídeos (esfingolipídios contendo um resíduo de açúcar);

 Sulfactídeos (esfingolipídios contendo um resíduo de açúcar com um grupo sulfato);

3. Gangliosídeos (esfingolipídios contendo um ou mais resíduos de ácido neurâmico);

Glicoesfingolipídeos (esfingolipídios contendo dois ou mais – as vezes até trinta – resíduos de açúcar).

A origem do nome esfingolipídio data do ano de 1884, quando o químico alemão J. L. W. Thudichum isolou um novo e enigmático lipídio do cérebro humano. Ele deu o nome "esfingosina" à espinha dorsal desses esfingolipídios fazendo menção ao monstro grego chamado Esfinge, que na mitologia grega perguntava a todos que encontrava, o enigma mais famoso da história conhecido como o Enigma da Esfinge: "Que criatura pela manhã tem quatro pés, ao meio-dia tem dois, e à tarde tem três?". Ela estrangulava alguém inábil a responder o enigma. Segunda a mitologia, Édipo resolveu o enigma: "homem - engatinha como bebê, anda sobre dois pés na idade adulta, e usa um arrimo quando é velho". Furiosa com tal resposta, a esfinge cometeu suicídio atirando-se de um precipício.

De maneira similar ao enigma da esfinge, a importância dos esfingolipídios tem se mostrado enigmática. Foi somente na última década, que se descobriu que

não serviam apenas como constituintes essenciais de membranas, mas desempenhavam um papel importante em numerosos eventos fisiopatológicos em mamíferos e plantas.<sup>4</sup>

A lista de processos em que são peça-chave é considerável, entre as quais se citam: (1) a multiplicação celular, (2) comunicação intracelular, (3) diferenciação de tecidos, (4) reconhecimento de espécies invasoras, (5) adesão celular, (6) crescimento e apoptose. <sup>1,4,5,6,7,8</sup>

Estudos com ratos permitiram conhecer as principais etapas envolvidas na biossíntese de esfingolipídios (Esquema 1)<sup>5</sup>. As etapas encontram-se bem elucidadas até a formação da ceramida, que é o intermediário-chave na obtenção destes compostos. <sup>6</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> (a) Schmidt, R.R.; Vankar Y. D. Chem. Soc. Rev. 2000, 29, 201. (b) Wascholowski, V.; Giannis, A. Angew. Chem. Int. Ed.
2006, 45, 827. (c) Degroote, S.; Wolthoorn, J.; van Meer, G. Seminars in Cell & Developmental Biology 2004, 15, 375. (d)
Soriano, J. M.; González, L.; Catalá, A. I. Prog. Lip. Res. 2005, 44, 345.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Shayman, J. A. *Kidney Int.* **2000**, 58, 11

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Llebaria, A.; Triola, G.; Fabriás, G.; Casas, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 9924.



Esquema 1: Biossíntese da ceramida.<sup>4</sup>

Estudos recentes indicaram que muitos dos intermediários da rota biossintética também estão diretamente envolvidos em processos fisiológicos ou posicionam-se como medicamentos promissores para algumas enfermidades <sup>7</sup>. Este é o caso da ceramida, que aparentemente devido a sua habilidade de ativar as cinases e as proteino-fosfatases, é capaz de regular o crescimento de células e causar a sua diferenciação, além de iniciar processos inflamatórios e a apoptose

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Hannum, Y.A.; Bell R.M. Science **1989**, 243, 500

celular. Como a ceramida é o componente lipídico mais abundante na pele humana, ela é também capaz de garantir a permeabilidade da pele, sendo por esta razão alvo da indústria de cosméticos<sup>8</sup>.

### 1.2. Abordagens Sintéticas para a Preparação da Esfingosina

Em vista da sua importância biológica, os esfingolipídios e seus precursores tais como a ceramida e a esfingosina, têm atraído à atenção de muitos químicos orgânicos sintéticos. Até o presente momento, mais de 50 sínteses da esfingosina foram relatadas na literatura<sup>9</sup>. Além disso, o fato destas substâncias estarem presentes em concentrações muito baixas nas células impõe dificuldades na elucidação dos processos biológicos em que estão inseridos. Portanto, a sua preparação tem tido um papel de enorme relevância na racionalização de processos metabólicos.

A orientação relativa correta das unidades funcionais – dois grupos hidroxila, uma funcionalidade amina e uma ligação dupla – foi apresentado apenas em 1947 por Carter e colaboradores. Nos 15 anos seguintes a configuração Deritro<sup>10</sup> dos carbonos 2 e 3 foi estabelecida por vários grupos. Finalmente, a atribuição da configuração *trans* para a ligação dupla, feita pelos grupos de

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> (a) Scheuplein, R. J.; Blank, I. H. *Physiol. Rev.* **1971**, *51*, 702. (b) Van den Berg, R. J. B. H. N.; Korevaar, C. G. N.; Overkleeft, H. S.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5699.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Para sínteses representativas, veja: (a) Merino, P.; Jimenez, P.; Tejero, T. J. Org. Chem. 2006, 71, 4685. (b) Rai, A.N.;
Basu, A. Org. Lett. 2004, 6, 2861. (c) So, R. C.; Ndonye, R.; Izmirian, D. P.; Richardson, S. K.; Guerrera, R. L.; Howell, A. R. J. Org. Chem. 2004, 69, 3233. (d) Dagan, A.; Wang, C.; Fibach, E.; Gatt, S. Biochimica et Biophysica Acta 2003, 1633, 161. (e) Cook, R. G.; Pararajasingham, K. Tetrahedron Let. 2002, 43, 9027. (f) Shirota, O.; Nakanishi, K.; Berova, N. Tetrahedron 1999, 55, 13643. (g) Imashiro, R.; Sakurai, O.; Yamashita, T.; Horikawa, H. Tetrahedron 1998, 54, 10657. (h) Nicolau, K. C.; Caulfiels, T.; Kataoka, H.; Kumazama, T. J. Org. Chem. 1988, 110, 7910. (i) Herold, P. Helv. Chim. Acta 1988, 65, 7627. (j) Schimidt, R. R.; Zimmermann, P. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 481. (k) Julina, R.; Herzig, T.; Bernet, B.; Vasella, A. Helv. Chim. Acta 1986, 27, 481.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> **treo**: Termo que descreve a relação relativa entre grupos ligados a átomos de carbono adjacentes. Esta designação tem origem nos açúcares; a treose, quando representada segundo uma projeção de Fischer, apresenta os dois grupos OH em lados opostos. **eritro**: Termo que descreve a relação relativa entre grupos ligados a átomos de carbono saturados adjacentes. Esta designação tem origem nos açúcares; a eritrose, quando representada segundo uma projeção de Fischer, apresenta os dois grupos OH em lados opostos. **eritro**: Termo que descreve a relação relativa entre grupos ligados a átomos de carbono saturados adjacentes. Esta designação tem origem nos açúcares; a eritrose, quando representada segundo uma projeção de Fischer, apresenta os dois grupos OH do mesmo lado.

Marinetti e Stotz<sup>11</sup>, preparou o caminho para a primeira síntese racêmica da esfingosina por Shapiro e Segal em 1953. A estrutura da D-*eritro*-esfingosina **1** é apresentada na Figura 3 com ênfase nos elementos estruturais chave.



Figura 3. Elementos estruturais chave da D-eritro-esfingosina 1.

Dentre os grupos que têm se dedicado a síntese da esfingosina e seus análogos, o grupo de Robert Bittman se destaca pelo grande número de publicações efetuadas ao longo dos últimos anos.<sup>12</sup>

De um modo geral, as metodologias apresentadas para a síntese da esfingosina consistem basicamente do emprego de quatro estratégias principais: (i) uso de carboidratos (açúcares) e (ii) do aminoácido *L-serina* como materiais de partida, (iii) emprego da epoxidação assimétrica de Sharpless e (iv) de reações aldólicas empregando auxiliares de quiralidade.

Uma das mais curtas e eficientes sínteses da (-)-D-eritro-esfingosina empregando a serina como material de partida, foi reportada recentemente por Liebeskind e Yang,<sup>13</sup> levando a sua preparação em apenas 6 etapas com 71 % de rendimento global e em alto excesso enantiomérico (> 99 %), incluindo a

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Marinetti, G., Stotz, E., *J. Am. Chem*. Sot., **1954**,76, 1347.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> (a) Lu, X.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 1873. (b) Sun, C.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 7694. (c) Bittman, R. *Chem. Phys. Lip.* 2004, *129*, 111. (d) Bittman, R.; Sun, C. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 9924. (e) Lu, X.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 5433. (f) Lu, X.; Cseh, S.; Byun, H.-S.; Tigyi, G.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 7046. (g) Chun, J.; Byun, H.-S.; Arthur, G.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 355. (h) Chun, J.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 348. (i) Chun, J.; Li, G.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 375. (j) He, L.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 7618.
<sup>13</sup> Yu, H. C. C. A. (H. C.) Chara. 2002.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Yang, H.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2993.

possibilidade de preparação em grande escala. As etapas-chave incluem o acoplamento catalisado por paládio e mediado por cobre(I) de um éster tiofenil derivado da *N*-Boc-O-TBS-L-serina com o ácido borônico *E*-1-pentadecenil e ainda uma redução altamente diastereosseletiva da peptil cetona resultante com LiAl(O-*t*-Bu)<sub>3</sub>H. A síntese completa está apresentada no Esquema 2.



**Esquema 2.** Síntese da esfingosina a partir da L-serina.

O emprego de carboidratos para a síntese da esfingosina também é uma alternativa vantajosa devido ao grande número de materiais de partida altamente funcionalizados e com configuração absoluta conhecida.

Um exemplo recente do emprego de carboidratos como materiais de partida quirais foi relatado por Dhavale e colaboradores <sup>14</sup>. Como mostrado no Esquema 3, o intermediário-chave (a 3-azido-3,5,6-trideoxi-1,2-*O*-isopropilideno-α-D-xilo-hexofuran-5-eno **11**) foi obtido em 5 etapas pela metodologia descrita anteriormente a partir da D-glicose em 79 % de rendimento global<sup>15</sup>. De posse deste composto, uma reação de metátese cruzada foi efetuada com o 1-pentadeceno empregando o catalisador de Grubbs de segunda geração levando a formação do produto desejado **12** em 85 % de rendimento e com exclusiva

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Chaudhari, V. D.; Kumar, K. S. A.; Dhavale, D. D. Org. Lett. **2005**, 7, 5805.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Gruner, S. A. W.; Kéri, G.; Schwab, R.; Venetianer, A.; Kessler, H. Org. Lett. **2001**, *3*, 3723.

formação do estereoisômero (*E*). Em seguida, com vistas à síntese da esfingosina natural (configuração D-*eritro*), o aduto da metátese cruzada foi tratado com ácido trifluoroacético e água para dar a mistura anomérica do hemiacetal, que após clivagem com periodato de sódio e subseqüente reação com hidreto de lítio e alumínio (redução *one-pot* da azida e do aldeído) conduziu a formação da D-*eritro*-esfingosina **1** em 79 % de rendimento, para as três etapas. Seguindo-se essa mesma seqüência de reações, os autores também relatam neste trabalho a síntese da D-*treo*-esfingosina empregando como material de partida a D-alose.



**Esquema 3.** Síntese da esfingosina a partir da D-glicose.

Outro aspecto interessante desta síntese é o fato de não utilizar as reações mais tradicionais para a formação da ligação dupla C-C tais como, as reações de olefinação de compostos carbonílicos ou reações de redução de ligações triplas estereosseletivas. Como mostrado, o emprego da metátese cruzada foi a estratégia utilizada para a formação da dupla ligação.

Outra síntese bastante elegante da (-)-D-*eritro*-esfingosina **1** foi publicada em 2006 por Merino e colaboradores empregando como etapa chave uma reação estereocontrolada de um 2-sililoxi sililceteno acetal a uma nitrona, via reação do tipo Manich (Esquema 4)<sup>9a</sup>.



Esquema 4. Síntese da (-)-D-eritro-esfingosina usando reação tipo Manich.

Após um extensivo estudo da reação empregando diversos ácidos de Lewis, a melhor condição para a formação do composto **15** foi encontrada pelo uso de cloreto de dietilalumínio. Desta forma, o produto desejado foi obtido em excelentes razões enantio e diastereosseletivas, em rendimento moderado e prontamente transformado no  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxi ester **16** de maneira bastante eficiente por uma hidrogenação catalítica em presença de (Boc)<sub>2</sub>O. Em seguida, este composto foi reduzido ao aldeído **17**, o qual foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Uma modificação da reação de Wittig introduzida por Schlosser para o acoplamento do aldeído **17** com a fosforana de cadeia longa levou a formação do alceno correspondente **18** em 88 % de rendimento e como um único isômero (*E*). Finalmente, a transformação do anel dioxolano no grupo hidroximetil conduziu à (-)-D-*eritro*-esfingosina ortogonalmente protegida **20** em 76 % de rendimento.

A atribuição da configuração absoluta do composto **20** foi feita pela sua conversão ao *N*-Boc-D-*eritro*-esfingosina **21**, permitindo assim a comparação dos dados obtidos com àqueles disponíveis na literatura, bem como a desproteção de

9

**21** para dar a D-*eritro*-esfingosina **1**, cujos dados espectroscópicos obtidos se mostraram idênticos aos de uma amostra autêntica.

Dentre as sínteses da esfingosina que empregam reações catalisadas por um metal contendo um ligante quiral, aquelas que fazem uso da reação de Sharpless podem ser bem representadas pela síntese de Julina e colaboradores (Esquema 5)<sup>9k</sup>. Inicialmente, o eninol derivado da epicloridrina é submetido à uma epoxidação catalítica e assimétrica de Sharpless, seguida por uma abertura intramolecular do anel oxirano via a *N*-benziluretana. Finalmente, a redução da tripla ligação e a hidrólise alcalina do anel oxazolidona completaram síntese da esfingosina. Embora esta metodologia funcione bem em pequenas escalas, o catalisador ainda é relativamente caro e não facilmente reciclado.



Esquema 5. Síntese da esfingosina usando epoxidação de Sharpless.

Um exemplo representativo pode ser mostrado com a síntese relatada por Nicolaou e colaboradores (Esquema 6),<sup>16</sup> onde a etapa-chave consistiu na adição do enolato de boro da *N*-aciloxazolidinona ao hexadecenal para construir o esqueleto carbônico da esfingosina. Após algumas transformações de grupos funcionais e desproteções, a esfingosina pode ser preparada em 42 % de rendimento global, um dos mais altos alcançados até o momento.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Nicolaou, K. C.; Caulfiels, T.; Kataoka, H.; Kumazawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7920.



**Esquema 6.** Síntese da esfingosina usando reação aldólica.

## 1.3. Abordagens para a Preparação de análogos da esfingosina

A compreensão dos mecanismos de ação de um determinado composto pode ser feita com a síntese de análogos estruturais objetivando a avaliação da atividade biológica (estudos da relação estrutura/atividade). Desta forma, inúmeros análogos da esfingosina e da ceramida têm sido preparados e avaliados quanto a sua atividade biológica.

Além da síntese da esfingosina, a literatura também está repleta de sínteses de seus análogos como a diidroesfingosina e fitoesfingosina.

Uma síntese recente da L-*lyxo*-fitoesfingosina **3** foi descrita por Bittman e Lu, partindo do ácido D-(-)-tartárico disponível comercialmente (Esquema 7)<sup>10a</sup>.

A etapa chave foi a adição da cadeia longa alifática ao aldeído **22** em condições estereocontroladas, a qual foi conseguida por uma reação de Grignard controlada por quelação (75 %, razão diastereoisomérica 9:1).



**Esquema 7.** Síntese da L-lyxo-fitoesfingosina.

Após a proteção da hidroxila como um éter benzílico, o acetal do tetrol foi removido levando a formação de um 1,2-diol **25** em 82 % para duas etapas. Em seguida, uma azidação regiosseletiva em C-2 foi efetuada com inversão de configuração empregando-se uma reação de Mitsunobu, resultando no azido álcool **26** em 61 % de rendimento, para três etapas. Finalmente, redução do grupo azida e desproteção dos grupos hidroxila em um procedimento one-pot conduziu ao composto alvo **3**, o qual foi transformado no carbamato **27** correspondente para facilitar a purificação e caracterização (78 %, duas etapas).

Neste mesmo trabalho os autores também relataram a síntese da fitoesfingosina natural (D-*ribo*-fitoesfingosina) em uma seqüência de reações bastante parecida, diferindo apenas na inversão da configuração do centro em C-4 também por uma reação de Mitsunobu.

Um exemplo de análogos da ceramida contendo um sistema aromático ou heteroaromático em substituição a ligação dupla C(4)-C(5) da cadeia alquílica foi relatado por Bittman (Figura 4)<sup>10k</sup> Os novos análogos sintetizados encontram-se

atualmente na fase de testes e têm apresentado grande potencialidade para inibirem o mecanismo de fusão da capa protéica do vírus Semliki Forest (STV) com a membrana de células eucariotas.



Figura 4: Análogos da ceramida preparados por Bittman.

Em outro trabalho, a síntese de glicoesfingolipídeos (α-galactosilceramidas) não-naturais foi efetuada recentemente por um consórcio de pesquisadores americanos,<sup>17</sup> sendo ainda feita a avaliação da atividade frente a uma subclasse especial de células T, denominada de célula T matadora natural (em inglês, "natural killer T cells"), ou abreviadamente, NKT (Figura 5).



Figura 5: Estruturas das galactosil-ceramidas.

A motivação para testar a atividade de  $\alpha$ -galactosil-ceramidas frente a células T estava no precedente de que o comprimento da cadeia lipídica influencia a liberação de citosinas em NKT. Testes preliminares de estrutura/atividade focados nas propriedades antitumoral sugeriram que os compostos com uma porção *N*-acil de 26 carbonos e a cadeia acíclica de 18 carbonos apresentavam maior atividade frente às células NKT<sup>19</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Goff, R. D.; Gao, Y.; Mattner, J.; Zhou, D.; Yin, N.; Cantu, C.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13602.

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, é bastante escasso o número de sínteses cujo objetivo envolveu a preparação de análogos contendo um elemento de restrição conformacional, embora tais análogos possam ser úteis para a elucidação dos processos desempenhados por esfingolipídios naturais.

O arranjo molecular relativamente rígido pode sinalizar uma conformação adequada (*matched*) para a associação dessas biomoléculas com receptores ou enzimas, o que pode revelar aspectos estéreos e estereoeletrônicos essenciais para a atuação dos esfingolipídios. Neste contexto a síntese de análogos conformacionalmente restringidos de esfingolipídios torna-se uma atividade de grande interesse científico.

Em outras áreas da bioquímica, como a química de proteínas, a literatura está repleta de exemplos em que análogos não-naturais com restrição conformacional de agonistas naturais, alteram a especificidade de ação de enzimas ou resultam numa ação-resposta enzimática mais rápida ou lenta.<sup>18</sup> Vale comentar o caso dos cainatos (α-aminoácidos não proteinogênicos) que apresentam importantes propriedades biológicas e farmacológicas como atividade inseticida, anti-histamínica e principalmente neutrotransmissoras.<sup>19</sup> A potente atividade neuroexcitatória dos cainatos é atribuída principalmente a sua atuação como análogo conformacionalmente restringido do neurotransmissor glutamato (Figura 6)<sup>15</sup>.



Figura 6: Análogos conformacionalmente restritos do glutamato.<sup>15</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Carpes, M. J. S; "Reacões de heck da n-boc-3-pirrolina com sais de diazônio. aplicações na síntese de arilcainatos, arilaspartatos, lactamas ariladas e do baclofeno e análogos", *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, Unicamp, **2001.** 

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Parson, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 52, 4149.

Tendo em vista estes conceitos, McDonald e colaboradores relataram à síntese de uma família de análogos da esfingosina do tipo 1-desoxiesfingosina **33** com restrição conformacional (Figura 7)<sup>20</sup>.



Figura 7. Análogo da esfingosina conformacionalmente restrito.

Esses pesquisadores usaram como precedentes os trabalhos de Menaldino onde foi mostrado que bases 1-deoxiesfingóides de estrutura geral **32** (Figura 7) são inibitórias do crescimento celular e citotóxicas em concentrações 10 vezes menores que a esfingosina **1** e 50 vezes mais potentes que a correspondente ceramida *N*-acilada em linhas de células HT29 e DU145<sup>21</sup>. Uma vez que o álcool primário da esfingosina é fosforilado in vivo (resultando numa indesejada atividade mitogênica/anti-apoptótica), o *design* de análogos do tipo 1-deoxi previne a fosforilação e, movendo o grupo hidroxila para a posição 5, a lipofilicidade de **31** é semelhante a da esfingosina **1**. Ainda, para minimizar a acilação do nitrogênio, uma ponte metilênica foi introduzida entre o nitrogênio de C-2 e o carbono da posição C-4, conferindo restrição conformacional aos grupos polares.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Doughert, A. M.; McDonald, F. E.; Liotta, D. C.; Moody, S. J.; Pallas, D. C.; Pack, C. D.; Merril, A. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 649.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Menaldino, D. S.; Bushnev, A.; Sun, A. -M.; Liotta, D. C.; Symolon, H.; Desai, K.; Dillehay, D. L.; Peng, Q.; Wang, E.; Allegood, J.; Trotman-Pruett, S.; Sullards, M. C.; Merril, A. H. *Pharmacol. Res.* **2003**, *47*, 373.

A síntese de um dos enantiômeros do composto **33** preparados pode ser vista nos esquemas seguintes, e se inicia pela preparação do composto **34** (Esquema 8). A sua preparação de forma enantiosseletiva foi conseguida pela redução da sulfinimida quiral derivada da metil vinil cetona **35**, seguida de clivagem ácida do auxiliar de quiralidade e proteção do nitrogênio.



Esquema 8. Síntese enantiosseletiva do intermediário 36.

A melhor rota para a preparação do outro fragmento chave contendo os carbonos C-4 e C-5 foi efetuada mediante epoxidação assimétrica do álcool **38** para dar **39** (em 71 % de rendimento e em excesso enantiomérico maior que 99 %), seguida pela eliminação com LDA conduzindo a formação do diol **40** (Esquema 9). Posteriormente, a transformação do álcool primário no brometo correspondente e a proteção do álcool secundário como éter de silício leva a formação do *synthon* quiral não racêmico **41** desejado para o acoplamento carbono-nitrogênio. O acoplamento entre os fragmentos **36** e **41** foi feito mediante a alquilação com NaH, conduzindo ao dieno **42** que por sua vez foi submetido a reação de metátese para fechamento de anel em presença do catalisador de Grubbs-Hoveyda. A finalização da síntese foi então efetuada pela introdução da hidroxila da posição C-3 via uma hidroboração seguida por oxidação com peróxido de hidrogênio e ainda remoção do grupo de proteção do nitrogênio, conduzindo ao análogo pirrolidínico **33**.



Esquema 9. Síntese enantiosseletiva do composto 33.

1.4 Enecarbamatos endocíclicos como material de partida na síntese de novos análogos de esfingolipídios.

Em nosso grupo de pesquisa enecarbamatos endocíclicos tem sido amplamente explorados, uma vez que estes são intermediários versáteis na construção de moléculas contendo unidades heterocíclicas de nitrogênio e também de alcalóides<sup>22</sup>.

Para a síntese de esfingolipídios com restrição conformacional, a utilização de enecarbamatos constitui-se em uma proposta interessante pelo fato deste composto se constituir em um protótipo para a obtenção de análogos da esfingosina.

Apesar das diversas metodologias atualmente disponíveis para a preparação de análogos da esfingosina, a busca por novos e eficientes métodos sintéticos continua a ser importante, visto que:

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Oliveira, D. F.; Miranda, P. C.L.; Correia, C.R.D.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646

- Metodologias que permitam a síntese de análogos com elementos de restrição conformacional são raras na literatura, embora tais compostos sejam candidatos a exibirem interessantes atividades biológicas;
- Esfingolipídios e derivados são freqüentemente usados como ferramentas bioquímicas ou são bons candidatos à produção de novos fármacos;
- 3. Esfingolipídios e suas unidades formadoras, como a ceramida e a esfingosina, são altamente cobiçadas pela indústria de cosméticos;

## 2. Objetivos

Tendo em vista a importância biológica da esfingosina, a estratégia sintética para a obtenção de seu análogo está apresentada no Esquema 10



Esquema 10. Análise retrossintética para obtenção da esfingosina

Inicialmente, objetivamos a preparação do enecarbamato endocíclico **B** a partir da 2-pirrolidona **A**. De posse deste intermediário, investigaremos a reação de cicloadição [2+2] com dicloroceteno visando a obtenção do aduto **C**, que será aplicado na preparação do diidrofurano **D**. Posteriormente, o composto **D** será convertido no hidroxilactol **E** por uma diidroxilação diastereosseletiva e, em seguida, realizaremos um estudo envolvendo reações de olefinação de compostos carbonílicos visando à obtenção do análogo conformacionalmente restrito da esfingosina **F**.

## 3- Resultados e Discussão

### 3.1 – Síntese do hidroxi-lactol 68

A abordagem adotada para a síntese do análogo da esfingosina se baseou na utilização de uma metodologia já desenvolvida em nosso grupo de pesquisa e aplicada com sucesso na síntese do hidroxi-lactol **51**, precursor da 5-carboxi-detoxinina (Esquema 11)<sup>23</sup>.



Esquema 11. Síntese do hidroxi-lactol 51

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Lima, M.A.; " Estudos visando a síntese enantiosseletiva de análogos da (-)-detoxinina e de aminoácidos derivados da 4hidroxi-prolina benzílados em C5", *Tese de Doutorado*, **1999**, Instituto de Química, Unicamp.

O intermediário-chave para a obtenção do hidroxi-lactol **E** é o enecarbamato endocíclico **55** (Esquema 12), o qual foi obtido a partir da pirrolidinona **52**, comercialmente disponível. A síntese deste enecarbamato seguiu uma metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa<sup>24</sup> do prof. Roque e que se baseia na utilização de anidrido trifluoroacético na presença de uma base (usualmente 2,6-lutidina) para promover a desidratação do lactamol **54**. Por se tratar de compostos já descritos na literatura, a caracterização dos intermediários se deu através da análise do IV ou de RMN <sup>1</sup>H.



**Esquema 12.** Síntese do enecarbamato 55. Reagentes e condições: (a) di-tercbutildicarbonato, Et<sub>3</sub>N, DMAP,  $CH_2CI_2$ , 0 °C – t.a., 2h, 90 %. (b) DIBAL-H, THF, -78 °C, 4h, 89 %. (c) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -22 °C, 1h, 52 %. (d) 2,6-Lutidina, TFAA, tolueno, 0 °C (4h), refluxo (1h), 65 %.

Inicialmente foi feita a proteção do nitrogênio do composto de partida **52** com di-*terc*-butildicarbonato (Boc) levando a lactama desejada **53** em ótimo rendimento (90 %). A sua estrutura foi confirmada pela análise do espectro no IV, onde foi possível observar a absorção característica da carbonila do grupo protetor Boc em 1711 cm<sup>-1</sup>. Prosseguindo na rota sintética, a lactama **53** foi convertida ao lactamol **54** utilizando dois redutores diferentes (DIBAL-H ou NaBH<sub>4</sub>) e os rendimentos obtidos foram 89 e 52 %, respectivamente. A confirmação de sua estrutura foi feita também com base na análise do IV onde foi constatado o aparecimento da absorção de OH em 3421 cm<sup>-1</sup>.

O Esquema 13 ilustra o mecanismo para a redução da carbonila da lactama, que se inicia pela complexação do oxigênio com o cátion Na<sup>+</sup> que

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> De Faria, A. R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27.

aumenta a eletrofilicidade do carbono, sendo esta a etapa rápida antes da transferência do hidreto. Essa transferência leva à formação rápida do intermediário **A**, seguida da formação do alcoxiboroidreto **B**. Este último intermediário também é um agente redutor, podendo reduzir outras moléculas de **53** até formar o alcoxiboroidreto **C**, que é hidrolisado liberando o respectivo composto hidroxilado (Esquema 13)<sup>25</sup>.



Esquema 13. Mecanismo de redução com NaBH<sub>4</sub>.

O mecanismo da reação com DIBAL-H é um pouco diferente, pois o átomo central (AI) está neutro e neste caso, os hidrogênios dessa espécie em sua forma neutra não são nucleofílicos. Entretanto, uma coordenação entre o oxigênio carbonílico e o átomo de alumínio precede a etapa lenta e é fundamental para a reação, ativando o grupo carbonila. Após a coordenação, o átomo de alumínio fica com o octeto completo e com a carga parcial negativa, tornando-se um transferidor de hidreto para o carbono do composto carbonílico (Esquema 14).

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Pilli, R. A.; Costa, P. R. R.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Pinheiro, S. . Substâncias carbonilados e derivados. 01°. ed. Porto Alegre: Bookman/Artmed, **2003**. v. 01. 411 p.



Esquema 14. Mecanismo de redução com DIBAL-H.

A próxima etapa consistiu na desidratação do lactamol **54** utilizando a metodologia descrita anteriormente com o uso de anidrido trifluoroacético para formar o derivado trifluoroacetato que, por sua vez, é eliminado na presença de 2,6-lutidina, fornecendo o enecarbamato **55** (Esquema 15).



**Esquema 15.** Mecanismo para a obtenção do enecarbamato **55** a partir do lactamol **54**.

A confirmação estrutural do composto **55** foi feita com base nas absorções dos hidrogênios olefínicos na forma de dois singletos largos nas regiões de 6,30-6,45 ppm e 4,78-4,83 ppm no espectro de RMN de <sup>1</sup>H e pelo desaparecimento da banda de absorção de OH em 3421 cm<sup>-1</sup> e o aparecimento de uma banda de absorção em 1618 cm<sup>-1</sup> referente à dupla ligação do enecarbamato no espectro de IV.

É importante ressaltar que a utilização de excesso do agente acilante levou à formação de um produto secundário indesejado (**55a**) originado de uma reação tipo "Friedel-Crafts" do enecarbamato recém formado no meio reacional. Além disso, outro dado importante é que para evitar a formação deste produto secundário é necessário conduzir a reação inicialmente à temperatura de 0°C, e só após 4 h a esta temperatura o sistema é aquecido sob refluxo por uma hora.

Este composto foi obtido exclusivamente durante as primeiras tentativas de sintetizar o composto **55**, até obtermos o domínio dos pontos críticos desta reação. A caracterização deste composto foi feita com base no espectro de IV e RMN <sup>1</sup>H, que são coerentes com os dados descritos na literatura para este composto. O sinal característico no IV é uma banda de absorção em 1727 cm<sup>-1</sup>, referente à absorção da carbonila do trifluoracetato, enquanto no RMN <sup>1</sup>H a presença de um singleto largo relativo ao hidrogênio olefínico  $\beta$ -carbonila e  $\alpha$ -nitrogênio, é o sinal característico da formação do enecarbamato acilado.

Desta forma, o enecarbamato endocíclico **55** foi preparado em apenas 3 etapas, com um rendimento global de 52 % (Esquema 16).

Uma metodologia alternativa recentemente publicada na literatura<sup>26</sup>, também foi utilizada para a síntese do enecarbamato **55**, Neste caso não foi necessário o isolamento do lactamol **54**, esta reação é feita "one-pot" o que permitiu a obtenção de **55** em apenas uma única etapa. Segundo esta rota, a lactama **53** foi inicialmente reduzida com Super Hidreto<sup>®</sup> (trietilboroidreto de lítio) a -70 °C, fornecendo o lactamol **54** o qual foi tratado diretamente com TFAA, DIPEA e quantidade catalítica de DMAP. Neste caso a eliminação procedeu suavemente à temperatura ambiente permitindo o isolamento do composto **55** em 68% de rendimento partindo de **52** (Esquema 16).



**Esquema 16**. Síntese "one-pot" do enecarbamato **55**. Reagentes e condições: (a) di-*terc*-butildicarbonato, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C - t.a., 2h, 90 %. (b) LiBHEt<sub>3</sub> (1 equiv.), PhMe, -70 °C, 30min. (c) TFAA, DIPEA, DMAP cat., -70 °C - t.a., 2h, 76%.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011.

Os autores descrevem que se utilizando deste protocolo baseado na metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisas, obtiveram enecarbamatos em escalas superiores a 100 kg. Outra vantagem desta metodologia é utilizar DIPEA no lugar de lutidina, o que facilita a posterior remoção da base, o que não era possível através de nossa metodologia, visto que o emprego de DIPEA tipicamente gerava mais produtos laterais que a 2,6-lutidina.

De posse do enecarbamato **55**, o próximo passo foi submetê-lo à reação de cicloadição [2+2] térmica frente ao dicloroceteno, para fornecer a azadiclorociclobutanona **56**.

A reação de cicloadição [2+2] é uma excelente estratégia para a preparação de sistemas cíclicos de 4 membros.<sup>27</sup> Especialmente a reação de cicloadição entre o dicloroceteno e olefinas é uma metodologia importante para a preparação das  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanonas.<sup>28</sup> As  $\alpha, \alpha$ -diclorociclobutanonas são estruturas químicas muito interessantes do ponto de vista sintético devido à tensão de anel que favorece as reações de rearranjo, clivagem ou expansão do ciclo. Além disso, a presença de dois átomos de cloro  $\alpha$  carbonila permite transformações posteriores, como por exemplo, reações de substituição e/ou eliminação de um átomo de cloro, ou mesmo de dois.

Durante os últimos anos, o grupo de pesquisas do professor Roque tem se dedicado ao desenvolvimento de diferentes metodologias para a síntese de heterociclos nitrogenados de 4, 5 e 6 membros. De maneira bastante eficiente, a reação de cicloadição [2+2] de cetenos com enecarbamatos endocíclicos de 5 membros ou enaminas já permitiu a preparação de diversos compostos heterocíclicos nitrogenados de importância biológica, de origem natural ou sintética, como a lactona de Geissman-Waiss, alcalóides pirrolizidínicos e

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup>Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions,* John Wiley & Sons: Londres, **1989**, p. 143.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> (a) Lima, M. E. F.; Coelho, F. A. S. *Química Nova* **1997**, *20*, 279. (b) Carruthers, W.; *Cycloadditions Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford (UK), 1990, p. 332. (c) Krespi, L. R.; Hassner, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2879.
indolizidínicos e análogos conformacionalmente restritos dos ácidos aspártico e glutâmico (Esquema 17).<sup>29,19</sup>



**Esquema 17**. Cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros com cetenos.

Os enecarbamatos endocíclicos apresentam uma função enamina desativada e como mostrada anteriormente, constituem intermediários versáteis na construção de moléculas contendo unidades heterocíclicas de nitrogênio e também de alcalóides.

Apesar dos bons precedentes anteriores de reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros e enaminas com cetenos, esta mesma reação envolvendo análogos nitrogenados de quatro membros bastante tencionados constitui-se um desafio considerável.

Recentemente, o grupo de pesquisas do professor Roque relatou o primeiro exemplo de uma reação de cicloadição [2+2] entre uma enamida endocíclica de 4 membros e o dicloroceteno (Esquema 18).<sup>30</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> (a) Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109. (b) Pohlit, A.; Correia, C. R. D. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2321. (c) Carpes, M.; Miranda, P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1869. (d) Sugisaki, C.; Carrol, P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413. (f) Ambrósio, J. C. L.; Santos, R. H. A.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 27.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Burtoloso, A. C. B.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6377.



**Esquema 18**. Primeiro exemplo de cicloadição [2+2] entre uma enamida endocíclica de 4 membros e cetenos.

Embora este estudo seja bastante preliminar, se constitui numa nova metodologia para a síntese de azetidinas substituídas, que estão presentes na estrutura de alguns produtos naturais<sup>31</sup>.

Em nosso primeiro experimento realizado à temperatura de 60°C (entrada 1, tabela 1), o resíduo obtido foi analisado por IV e o espectro continha as absorções características do produto desejado, em especial a absorção da carbonila da ciclobutanona (~1800 cm<sup>-1</sup>), mas acompanhada de intensa polimerização do dicloroceteno impedindo a purificação e isolamento do cicloaduto.

Tabela 1: Reações de 55 com dicloroceteno.

55



Entrada	Temperatura	Solvente	Rendimento (%)
1	60°C	Ciclohexano	Não isolado
2	t.a.	Ciclohexano	80 %
3	t.a.	Hexano	90 %

56

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd ed.; Elsevier Science: Amsterdam, 2000.
(b) Couty, F.; Evano, G.; Prim, D. Mini-Reviews in Organic Chemistry 2004, 1, 133.

Entretanto esta mesma condição foi utilizada com sucesso na obtenção da ciclobutanona **46** (Esquema 19).



Esquema 19. Síntese da ciclobutanona 46.

Diante da reatividade apresentada, testou-se a reação de cicloadição a temperatura ambiente (entrada 2, tabela 1), em uma tentativa para diminuir a polimerização do dicloroceteno, obtendo-se o cicloaduto **56** em rendimento de 80 %. Ao utilizarmos hexano como solvente, realizando-se a reação à temperatura ambiente, o rendimento subiu para 90 % (entrada 3, tabela 1), sendo esta a melhor condição encontrada.

Nestas condições, a reação entre o enecarbamato e o dicloroceteno ocorreu de forma bastante limpa. Apesar de termos realizado a purificação do produto visando a caracterização, apenas a filtração em Celite<sup>®</sup> para a remoção do cloreto de trietilamônio é, normalmente, suficiente para a obtenção de um produto de pureza suficiente para a etapa seguinte.

O experimento bidimensional de COSY e o experimento de DEPT foram essenciais para a atribuição dos sinais de deslocamento químico da estrutura visto que, devido à presença de rotâmeros, oriundos da barreira rotacional da ligação amídica do carbamato, diversos sinais aparecem duplicados nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H.

O espectro de IV do composto **56** apresenta um sinal intenso com máximo de absorção em 1808 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da carbonila da ciclobutanona. Adicionalmente, a confirmação da estrutura foi feita através do RMN de <sup>13</sup>C onde se observou o sinal característico de C-1 que aparece deslocado em 196,8 ppm. No RMN <sup>1</sup>H, a absorção referente a H<sub>3</sub> aparece duplicada em 4,75 e 4,89 ppm (Figura 8).



Figura 8. Sinais característicos da  $\alpha$ ,  $\alpha$ '-diclorociclobutanona 56.

O espectro de massas de alta resolução confirmou a fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3.</sub> O íon molecular (M+) não apresentou o sinal referente ao (M+2) com 2/3 de intensidade em relação a M+, característica de moléculas com 2 átomos de cloro. Entretanto estes sinais foram observados nos fragmentos de maior intensidade do espectro.

Em virtude da alta reatividade e tendência a polimerização, o dicloroceteno é gerado *in situ*, seja pela desidrocloração do cloreto de dicloroacetila<sup>32</sup> ou pela redução do cloreto de tricloroacetila na presença de uma liga de zinco e cobre<sup>33</sup> (Esquema 20).

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> (a) Sauer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2444. (b) Brady, W. T.; Smith, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2963. (c) Brady, W. T.; Hoff, E. F. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3733. (d) Brady, W. T.; Stockton, J. D.; Patel, A. D. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 236. (e) Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H. *Organic Synthesis* **1972**, *52*, 36. (f) Brady, W. T.; Scherubel, G. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3790.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> (a) Staudinger, H. *Chem. Ber.* 1905, *38*, 1735. (b) Smith, C. W.; Norton, D. G. *Organic Synthesis. Coll,. Vol. 1V* 1963, 348.
(c) McCaney, C. C.; Ward, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 1600. (d) Para ativação do zinco utilizado na geração do ceteno, veja: Tsuda, K.; Ohki, E.; Nozoe, S. *J. Org. Chem.* 1963, *28*, 783. (e) Para a liga Zn-Cu, veja: Brady, W. T.; Liddel1, H. G.; Vaughan, W. L. *J. Org. Chem.* 1966, *31*, 626.



**Esquema 20.** Formação de uma  $\alpha$ , $\alpha$  -diclorociclobutanona.

Deve-se ressaltar ainda, que a adição de cloreto de dicloroacetila deve ocorrer de forma lenta e em um meio bastante diluído, para evitarmos a reação lateral de dimerização do dicloroceteno no meio reacional.

O mecanismo de cicloadição [2+2] tem sido ao longo dos anos objeto de muita discussão e de vários estudos teóricos e sintéticos<sup>34</sup>. A Teoria dos Orbitais Moleculares (TOM) é a mais recorrida para a sua análise e a Figura 9 mostra os principais orbitais moleculares envolvidos na cicloadição [2+2] entre um cetenófilo e um ceteno, colocados em ordem crescente de energia.



Figura 9: Orbitais moleculares do cetenófilo e do ceteno.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup>(a) Woodward, E. B.; Hoffmann, R.; *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chimie: Weinhein, Alemanha, **1970**. (b) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, *92*, 4868.

De acordo com as regras de Woodward e Hoffman, para que a reação de cicloadição [2+2] ocorra entre dois alcenos, deverá existir uma aproximação de mesma fase entre os orbitais de fronteira (Figura 10a).

A cicloadição  $[_{\alpha}2s+_{\alpha}2s]$  térmica, onde os reagentes se aproximam pela orientação supra facial, é proibida pela conservação de simetria de orbitais, requerendo outro arranjo espacial para a combinação entre os lóbulos. Além disso, há uma considerável diferença de energia entre o HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e o LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), o que não favorece a reação. Entretanto, para olefinas ativadas como o enecarbamato, a diferença de energia entre o LUMO do ceteno e o HOMO do enecarbamato é reduzida em função do nitrogênio ligado à dupla ligação a energia no LUMO é menor e mais próxima em energia em relação ao HOMO do cetenófilo. Desta maneira, para que a reação ocorra segundo este modelo, o overlap deve ser do tipo  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ , envolvendo uma correlação entre as orientações espaciais suprafacial do cetenófilo e antarafacial do ceteno. As interações secundárias de orbitais entre o HOMO do cetenófilo com o orbital molecular não ocupado de mais baixa energia  $\pi^*C=O$  do ceteno devem compensar este tipo aproximação (Figura 10b). Vale a pena ressaltar que as olefinas envolvidas não devem ser estericamente impedidas.



**Figura 10:** (a) O mecanismo  $[\pi 2_s + \pi 2_s]$  não é permitida pela conservação de simetria de orbitais; (b) Mecanismo  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ .

Alternativamente, Baldwin e colaboradores propõem que este mecanismo se passa através de dois processos, de modo simultâneo, em direção a um processo concertado global. Inicia-se pelo ataque do carbono da olefina ao carbono carbonílico do ceteno e, na seqüência, há a regeneração da carbonila do ceteno seguida do ataque do carbono terminal do ceteno ao outro carbono da olefina. A movimentação de elétrons e de orbitais está esquematizada na Figura 11a e 11b, respectivamente.

Este modelo, também conhecido por [ $_{\pi}2_{s} + (_{\pi}2_{s}+_{\pi}2_{s})$ ], possui vantagens em relação à [ $_{\pi}2_{s}+_{\pi}2_{a}$ ] no caso de cicloadições de alenos com alcenos e de dicloroceteno com benzaldeído mono substituído<sup>35</sup>.



Figura 11: Modelo proposto por Baldwin e colaboradores.

Outros trabalhos interessantes constataram a tendência da cicloadição [2+2] ser um mecanismo quase concertado. Burke e colaboradores relataram, segundo os seus cálculos *ab initio* para a cicloadição entre o ceteno e o eteno, que o caminho de menor energia no estado de transição é não-sincronizada, pois a ligação sigma entre o carbono carbonílico do ceteno e um dos carbonos do eteno estão quase completamente formados, enquanto os grupos terminais estão levemente ligados.<sup>36</sup> Posteriormente, Pericás, Moyano e Valentí estenderam estudos anteriores para cetenos e olefinas substituídas, verificando relações energéticas, regio e estereosseletivas.<sup>37</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> (a) Pasto, D. J. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 37. (b) Krabbenho, H. O. J. Org. Chem. **1978**, 43, 1305.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> Burke, L. A. J. Org. Chem **1985**, 50, 3149.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Valentí, E.; Pericás, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582.

Adicionalmente, um novo conceito denominado de *Dual One-center Frontier-Orbital* foi proposto por Yamabe, Kuwata e Minato.<sup>38</sup> No primeiro estágio da cicloadição [2+2] entre uma olefina e o ceteno, a interação de (CT1) é a mais importante, contudo, não é exclusiva (Figura 12). CT2 e *ct1* também contribuem consideravelmente no processo da reação. CT1 opera inicialmente na primeira ligação carbono-carbono, enquanto *ct1* realiza, em seguida, a segunda ligação. Ambas as interações ocorrem simultaneamente e, por esta razão, o mecanismo pode ser considerado concertado, apesar de atuarem independentemente.



Figura 12: Representação do mecanismo dual dual one-center frontier-orbital.

No caso dos enecarbamatos endocíclicos, o mecanismo do tipo passo a passo parece o mais provável (Esquema 21). Durante este processo, haveria o desenvolvimento de uma carga negativa ao ceteno e uma carga positiva ao nitrogênio, caminhando para um intermediário zwitteriônico. Finalmente, ocorre então um rápido fechamento de anel que conduz a formação de uma ciclobutanona.



**Esquema 21**: Proposta mecanística para a cicloadição [2+2] envolvendo um enecarbamato endocíclico e um dicloroceteno.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Yamabe, S.; Kuwata, K; Minato, T. *Theor. Chem. Acc.*, **1999**, *10*2, 139.

Otimizada a reação de cicloadição, a próxima etapa consistiu na remoção dos cloros da  $\alpha$ , $\alpha$ '-diclorociclobutanona **56** utilizando-se uma liga de Zn/Cu de acordo com o procedimento descrito por Greene<sup>39</sup> Nestas condições, a azaciclobutanona **57** foi obtida em rendimento apenas razoável, 50 % (Esquema 22).



Esquema 22. Remoção dos cloros.

Esta metodologia utiliza meio levemente ácido (NH<sub>4</sub>CI em MeOH), sendo este um fator importante para a manutenção da proteção do nitrogênio com Boc, facilmente hidrolisado em meio ácido. A preservação da liga Zn/Cu necessita alguns cuidados especiais como, por exemplo, a degaseificação dos solventes, e a preparação da liga, que deve ocorrer na ausência de oxigênio, pois este "envenena" a liga. Além disso, descobriu-se que a reatividade da liga era dependente da presença de um contaminante, PbCl<sub>2</sub>. Portanto, logo após a preparação da liga é preciso dopá-la com este reagente para que ela funcione adequadamente. Idealmente, a liga deve apresentar uma cor cinza bastante escura. À medida que a liga é exposta a oxigênio ela passa a uma coloração cinza claro, evidenciando a sua decomposição.

Alternativamente, este mesmo composto já havia sido obtido pelo grupo de pesquisa do professor Roque, através de outra rota sintética<sup>27f</sup> (Esquema 23), porém oticamente ativo.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup>Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660.



Esquema 23. Síntese da (-) ciclobutanona

A aza-ciclobutanona **57** foi analisada por RMN<sup>1</sup>H e por IV, havendo concordância entre os dados obtidos neste trabalho com aqueles já descritos para este composto.<sup>14</sup>

A próxima etapa da rota sintética proposta consistiu na cicloexpansão fotoquímica da ciclobutanona **57**, conhecida como reação de Norrish I. As condições fotoquímicas envolvem a irradiação ultravioleta de uma solução diluída da amostra em um "tubo teste" de pirex contendo o ácido acético, como nucleófilo. Ao final de 5 horas de reação obtiveram-se dois acetatos diastereoisoméricos **64** com total conversão de **57** (Esquema 24).



Esquema 24. Expansão fotoquímica da ciclobutanona.

Um provável mecanismo para esta reação envolve uma α-clivagem homolítica da ciclobutanona **57** para originar um diradical **I** que sofre expansão

para dar o oxacarbeno correspondente **II**. Este por sua vez, é então capturado através de uma inserção do carbeno na ligação X-H do nucleófilo prótico para levar à formação de **64** (Esquema 25).



Esquema 25. Proposta mecanística para a reação fotoquímica

O caráter migratório dos grupamentos está associado a fatores eletrônicos, e desta forma, grupos que melhor suportam uma carga positiva por indução ou conjugação, migram mais facilmente. Desta forma vale ressaltar a importância da retirada dos cloros antes da cicloexpansão, visto que a inversão destas etapas poderia levar a uma mistura dos regioisômeros.

A reação fotoquímica é limpa não havendo necessidade de etapas de purificação adicional, salvo a neutralização do ácido acético utilizado em excesso, realizada através de diversas extrações com solução aquosa 5% de bicarbonato de sódio. Este procedimento foi realizado até que não se verificou o desprendimento de CO<sub>2</sub>, evidência da completa neutralização do ácido.

Este cuidado foi tomado, pois a existência de ácido após a evaporação do solvente poderia levar a perda do produto devido a queda do grupo protetor BOC.

A reação gerou apenas dois produtos no TLC, R<sub>f</sub> =0,32 e 0,21 (EtOAc/hexano 30%, revelador: ácido fosfomolíbdico), referente aos dois acetatos diastereoisoméricos **64**.

Visando-se otimizar os rendimentos eliminando-se etapas de purificação, optou-se, por, partindo-se do bruto da reação de cicloexpansão fotoquímica, submetê-lo sequencialmente a três etapas de reação. A substituição nucleofílica com tiofenol utilizando BF<sub>3</sub> como ácido de Lewis permitiu a obtenção do respectivo

tiocetal **65** que, na seqüência, foi submetido à oxidação utilizando ácido *m*cloroperbenzóico para fornecer o respectivo sulfóxido **66**. Este, por sua vez, foi eliminado fornecendo o 4,5-diidrofurano **67** desejado em 53 % de rendimento a partir da ciclobutanona **57** (Esquema 26).



**Esquema 26.** Obtenção do 2,3-diidrofurano **67.** Reagentes e condições: (a) hv,  $CH_3CO_2H$ , THF, t.a., 5h. (b) PhSH,  $BF_3.EtO_2$ ,  $CH_2CI_2$ , -78 °C, 1h. (c) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>,  $CH_2CI_2$ , -78 °C, 4h. (d) Et<sub>3</sub>N, benzeno, refluxo, 1h, 53 % (para 4 etapas).

A determinação estrutural do 4,5-diidrofurano **67** foi realizada através de métodos espectroscópicos e espectrométricos. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observou o aparecimento de dois sinais adicionais referentes aos hidrogênios olefínicos em 5,22 e 6,42 ppm, além da absorção de média intensidade no IV com máximo em 1611 cm<sup>-1</sup> relativa a dupla ligação. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresentou os sinais da olefina em 148,7 e 100,8 ppm. O EM confirmou o íon molecular (M+1), m/z: 212.

Dando seqüência à rota sintética, o composto **67** foi submetido às condições de reação de diidroxilação. As condições empregadas baseiam-se naquelas descritas por Sharpless e foram otimizadas dentro do grupo de pesquisas para a reação com enecarbamatos endocíclicos.<sup>40</sup> Desta forma, o hidroxi-lactol **68** foi obtido em apenas 30 % de rendimento.

Diante deste baixo rendimento optou-se por realizar a mesma reação utilizando outro protocolo de reação que utiliza óxido de N-*metilmorfolina* N-*óxido* (NMO). Esta substituição levou a obtenção do composto **68** com um rendimento muito superior ao anterior (87 %) e em apenas uma hora de reação (Esquema 27).

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Sugisaki, C. H.; "Estudo da seletividade facial das reações de oxidação da dupla ligação de enecarbamatos endocíclicos e aplicações sintéticas", Tese de Doutorado, **2000**, Instituto de Química, Unicamp.



**Esquema 27.** Obtenção do hidroxi-lactol **68**. Reagentes e condições: (a)  $K_2CO_3$ , DABCO,  $K_2OsO_2(OH)_4$ ,  $K_3Fe(CN)_6$ , *terc*-BuOH,  $H_2O$ , 0 °C, 16h, 30 %. (b)  $K_2OsO_2(OH)_4$ , NMO, *terc*-BuOH,  $H_2O$ , acetona, t.a., 1h, 87 %.

O uso de modelos moleculares demonstra claramente que a face exo (convexa) do biciclo oferece um menor impedimento estérico, facilitando o ataque do reagente de ósmio por este lado e, conseqüentemente leva à formação do diol **68** com a estereoquímica planejada (Figura 13).



Figura 13. Diidroxilação estereosseletiva.

A caracterização do composto **68** foi realizada com base no IV onde se observou o aparecimento da absorção intensa em 3397 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação OH e o desaparecimento da banda de absorção de média intensidade em 1611 cm<sup>1</sup>. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C confirmou o desaparecimento dos sinais característicos da olefina

#### 3.2 – Síntese da esfingosina 83

O intermediário **68** apresenta todos os elementos estereoquímicos presentes na molécula alvo, com exceção da olefina com geometria (Z). A literatura está repleta de metodologias para a instalação deste grupo funcional de maneira controlada, dentre as quais se destacam a reação de Wittig, de Peterson, olefinação de Julia, acoplamento de McMurry e metátese de olefinas.

Aproveitando-se das características do hidroxi-lactol, imaginou-se que a construção da cadeia lateral existente na esfingosina poderia ser diretamente realizada através da reação de Wittig com o sal de fosfônio adequado.

O próprio sal de fosfônio, se utilizado em excesso, desprotonaria o lactol gerando o aldeído correspondente, que ao reagir com o ilídeo, construiria estereosseletivamente a cadeia olefínica.

De maneira bastante similar Joullié e colaboradores utilizaram-se deste raciocínio na síntese da (-)-detoxinina.<sup>41</sup> Neste trabalho, foi utilizada a N - benziloxicarbonil-2- O -benzil-3,6-imino-3,5,3,6-trideoxi-D-glucofuranose **69**, onde a hidroxila do carbono 2 da glucofuranose foi protegida na forma de um éter benzílico (Esquema 28).



Esquema 28. Reação de Wittig descrita por Joullié<sup>41</sup>

Embora esta reação tenha ocorrido com relativo sucesso para este substrato, havia a dúvida se ela aconteceria sem a proteção da hidroxila em C2. Assim, o hidroxi-lactol **68** foi submetido à reação de Wittig utilizando-se o sal de fosfônio  $[Ph_3PCH_3]^+Br^-$ , nas condições descritas por Joullié. Para facilitar a etapa de

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Li, W-R.; Han, S-Y.; Joullié, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3595.

purificação do produto, o material obtido na reação de Wittig foi submetido às condições de acetilação para a proteção das hidroxilas. Após a purificação por cromatografia, obteve-se o composto **71** em apenas 33 % de rendimento (Esquema 29).



**Esquema 29**. Reação de Wittig com o hidroxi-lactol **68**. Reagentes e condições: (a)  $[Ph_3PCH_3]^+Br^-$  (10 equiv.), *n*-BuLi (9,5 equiv.), THF, 0 - 50 °C, 5h. (b) Ac<sub>2</sub>O, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1h, 33 %.

Este composto teve a sua estrutura confirmada pelas análises de IV, RMN <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de IV foi possível observar o desaparecimento da absorção do estiramento OH e a presença de outra banda referente às carbonilas dos grupos acetil em 1750 cm<sup>-1</sup>. Já no espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se à presença dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos na região de 5,92 a 5,84 ppm e na região de 5,29 a 5,17 ppm.

A reação de olefinação de Wittig surgiu como um dos métodos alternativos mais eficientes para solucionar as reações de formação de duplas ligações a partir de derivados carbonilados em síntese orgânica.<sup>42</sup>

Tradicionalmente, haletos de alquila reagem com trifenilfosfina por um mecanismo SN<sub>2</sub> para formar sais cristalinos de fosfônio. As fosfinas são bons nucleófilos, mas bases fracas e, desta forma, as reações de eliminação competitivas não ocorrem nestas reações como em outras reações de substituição bi-moleculares. Conseqüentemente, muitos haletos de alquila primários e secundários e também tosilatos, fornecem os sais de fosfônio correspondentes em

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup>Revisões sobre a reação de Wittig: (a) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1. (b) Maryanoff, B.; Reitz, A E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

bons rendimentos.. O hidrogênio alquílico adjacente ao fósforo é moderadamente ácido (pKa ~ 22 em DMSO) e pode ser removido por bases fortes como *n*-BuLi ou NaH levando a um derivado neutro de fósforo chamado ilídeo ou fosforana (Esquema 30).



Esquema 30. Formação de um ilídeo de fósforo (fosforana).

Os ilídeos são compostos que possuem estrutura de Lewis na qual os átomos adjacentes ligados covalentemente têm cargas opostas e ambos os átomos possuem o octeto completo de elétrons nos átomos carregados.

A reação clássica de Wittig envolve o acoplamento entre um ilídeo de fósforo e um aldeído ou cetona levando à formação de um alceno e óxido de fosfina (Esquema 31). Elevadas seletividades para alcenos *E* e *Z* podem ser obtidas dependendo do tipo de ilídeo, composto carbonílico ou condições de reação empregadas.<sup>43</sup> Os ilídeos de fósforo podem ser classificados de acordo com a sua reatividade em: *ilídeos não estabilizados*, ausentes de funcionalidade ( $R^1$  = alquil e R = fenil) e geralmente favorecem *Z*-alcenos; *semi-estabilizados ou moderados*, os quais possuem substituintes conjugantes 'médios' ( $R^1$  = fenil, vinil, propargil, flúor) e não oferecem grande preferência por um ou outro isômero; e *ilídeos estabilizados*, os quais possuem substituintes fortemente conjugantes no carbono ilídico ( $R^1$  = -COOCH<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>Ph) e geralmente favorecem a obtenção de *E*-alcenos.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> (a) J Schlosser, M. Top. Stereockm. **1970**, 5, 1. (b) Gosney, I.; Rowley, A. G. Organophosphorus Reagent in O'b'anic SYrItksis; Cadogan, J. I. G., Ed,; Academic Press: New York, **1979**, p. I7-153.



Esquema 31. Esquema geral de uma reação de Wittig.

O mecanismo inicialmente proposto para a reação de Wittig envolveria a adição do carbono nucleofílico do ilídeo a um grupo carbonila (aldeído, cetona) levando a compostos neutros chamados oxafosfoetanos. As ligações poderiam se formar simultaneamente ou o mecanismo poderia envolver a adição nucleofílica do carbono do ilídeo à carbonila formando um intermediário dipolar (chamado betaína) o qual posteriormente reagiria para formar o oxafosfoetano. Posterior decomposição do oxafosfoetano levaria à formação do alceno e óxido de fosfina.<sup>44</sup> Baseados nesta proposta inicial, os diferentes resultados obtidos com relação à seletividade *Z*:*E* foram atribuídos a diferentes graus de equilibração pelos intermediários de Wittig (Esquema 32).



betaínas

oxafosfoetanos

### Esquema 32 Explicação para seletividade na reação de Wittig.

No caso da reação realizada no hidroxi-lactol **68**, o mecanismo provável está representado no esquema 33.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Her.* **1955**, *88*, 1654.



Esquema 33. Mecanismo da reação de Wittig.

A formação do ilídeo é a etapa crítica da reação e só ocorre em condições anidras severas. Qualquer traço de água implicaria na decomposição do ilídeo. A fim de eliminar os traços de umidade do sistema, a literatura sugere alguns cuidados especiais que devem ser observados, por exemplo:

a) Secar o sal dissolvendo-o diversas vezes em benzeno anidro e evaporando-o até a secura;

b) Fundir, sob vácuo, o sal e resfriá-lo em banho de gelo diversas vezes;

c) Empregar sempre solvente recentemente seco e evitar manipulações desnecessárias, transferindo-se preferencialmente o solvente por cânula, diretamente para o balão de reação.

Apesar da reação com o sal de fosfônio empregado não ter sido tão satisfatória, decidimos efetuar a reação de Wittig empregando-se o sal de fosfônio de cadeia longa, que posteriormente conduziria à síntese dos análogos da esfingosina.

Com base no que foi descrito sobre a reação de Wittig esperávamos obter a olefina com geometria (*Z*).<sup>44b</sup> Para a obtenção da respectiva olefina com geometria

*E* seria necessária a utilização de um ilídeo estabilizado. Entretanto, havia ainda o interesse em saber qual a influência que a presença de lítio teria na regioquímica da reação, visto que é bem conhecido o efeito de íons  $Li^+$  em reduzir a seletividade de todas as classes de ilídeos, incluindo aqueles que são inerentemente *trans*-seletivos<sup>42</sup>.

Ainda, ambos os compostos poderiam ser reduzidos por condições de hidrogenação catalítica para a formação de um análogo da esfingosina com cadeia lateral saturada ou poderia ser oportuno, para fins de comparação, se obter um derivado da esfingosina com a ligação dupla *Z*.

Inicialmente, o sal de fosfônio de cadeia longa foi preparado a partir do brometo de tetradecila e de trifenilfosfina. O processo envolveu uma reação de substituição nucleofílica bimolecular da trifenilfosfina para formar um sal de fosfônio, o que pode ser alcançado mediante o emprego de excesso de trifenilfosfina ou utilizando-se elevadas temperaturas (170 °C)

Deste modo, o composto foi obtido em 87 % de rendimento. O RMN <sup>1</sup>H e o ponto de fusão (85 °C) foram totalmente coerentes com os dados descritos na literatura<sup>45</sup>.

Com este resultado, decidiu-se submeter o hidroxi-lactol **68** à reação de Wittig com o sal de fosfônio  $[Ph_3P(CH_2)_{13}CH_3]^+Br^-]$  empregando-se as condições descritas anteriormente (Esquema 34).

Surpreendentemente, neste caso, verificou-se o consumo do material de partida e a formação de uma mistura complexa de produtos pela análise por CCD. Alguns compostos majoritários foram isolados e a análise por IV e RMN de <sup>1</sup>H revelou que não se tratava do produto esperado. Entretanto em função da pouca massa não foi possível determinar a estrutura destes compostos o que poderia fornecer subsídios para contornar este problema.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup>Duclos, R. I. Jr. *Chemistry and Physics of Lipids* **2001**, *111*.



**Esquema 34.** Tentativa de reação de Wittig com o hidroxi-lactol **68**. Reagentes e condições: (a) [Ph<sub>3</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>] (10 equiv.), n-BuLi (9,5 equiv.), THF, 0 - 50 °C, 5h. (b) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, piridina, t.a., 2h.

Inúmeras tentativas de reação de Wittig com o sal de fosfônio foram testadas, variando-se às condições reacionais. Deste modo, o emprego de diferentes bases (KHMDS, *terc*-BuOK, *n*-BuLi) ou diferentes temperaturas da reação (0 °C, t.a, 50 °C), ou ainda diferentes quantidades do sal de fosfônio (10, 7, 5 e 3 equivalentes), levou a formação de uma mistura complexa de produtos em todos os casos, que não pôde ser devidamente caracterizada.

Para tentar contornar os problemas encontrados nas reações de olefinação anteriores, uma alternativa seria proteger seletivamente a hidroxila do carbono 2 e posteriormente efetuar a reação de Wittig nas condições de Joullié.

O hidroxi-lactol **68** foi então diacetilado pelo emprego de anidrido acético em presença de DMAP catalítico e piridina, levando a formação do diacetato **72** em 95 % de rendimento (Esquema 35).



Esquema 35. Reação de proteção do hidroxi-lactol 68.

O espectro no IV mostrou o estiramento da ligação C=O em 1749 cm-1 referente as carbonilas dos grupos acetila e o desaparecimento da banda de estiramento OH presente no material de partida. O espectro de RMN de 1H apresentou um simpleto intenso na região de 2,11 a 2,07 ppm (integrando para 6H) atribuído aos hidrogênios da metila oriundos dos 2 grupos acetato. O espectro 44 de RMN de <sup>13</sup>C apresentou sinais bem característicos como o dos carbonos  $C_0$  dos grupos acetila, oriundo dos grupos acetil em 169,5 e 168,9 ppm.

Em seguida, o diacetato **72** foi submetido à desacetilação seletiva da hidroxila anomérica utilizando-se óxido de *bis* -tributilestanho [( $Bu_3Sn$ )\_2O] em metanol.<sup>46</sup> Neste caso, o uso de apenas um equivalente do ( $Bu_3Sn$ )\_2O possibilitou a obtenção do composto desejado **73** de forma seletiva, em 60 % de rendimento (Esquema 36). O emprego de maiores quantidades de ( $Bu_3Sn$ )\_2O (2 equiv.) ou ainda um maior tempo reacional resultou na desproteção de ambas as hidroxilas e o hidroxi-lactol **68** foi obtido, nestes casos, como produto majoritário.



Esquema 36. Reação de desproteção seletiva de 72.

A análise do espectro no IV evidenciou a desproteção seletiva da hidroxila pelo aparecimento de uma absorção em 3412 cm-1 atribuída ao estiramento OH do lactol. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresentou um singleto em 2,02 ppm (integrando para 3H) atribuído aos hidrogênios da metila oriundo do grupo acetato.

O mecanismo de desacetilação seletiva do composto **72** na posição anomérica envolve a complexação inicial do estanho ao oxigênio do anel (Esquema 37). A proximidade relativa do grupo acetila da posição alfa facilita uma transesterificação para dar o correspondente *O*-estanho derivado **74**, formado diretamente a partir **75** ou via o intermediário **76**, com o qual está em equilíbrio. Finalmente, o composto **73** é formado no "workup" da reação, pela hidrólise do grupo *O*-estanho em sílica gel por moléculas de água adsorvidas na sílica ou por grupos silanóis presentes na estrutura da sílica.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Nudelman, A.; Herzig, J.; Gottlieb, H. E.; Keinan, E.; Sterling, J. Carbohydrate Research **1987**, *162*, 145.



Esquema 37. Mecanismo da reação de desproteção seletiva

O lactol **73** foi submetido às condições de reação de Wittig empregando o sal de fosfônio e *n*-BuLi em THF (Esquema 38). Mais uma vez foi obtida uma mistura complexa de produtos, sendo impossível a caracterização do composto desejado. Neste ensaio, observou-se a formação do hidroxi-lactol **68**, recuperado em 80 % de rendimento.



**Esquema 38**. Tentativa de Reação de Wittig com o lactol **73**. Reagentes e condições: (a)  $[Ph_3P(CH_2)_{13}CH_3]^+Br^-$  (10 equiv.), n-BuLi (9,5 equiv.), THF, 0 - 50 °C, 5 h. (b) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, piridina, t.a., 2h.

Diante destes resultados, decidiu-se testar outra reação de olefinação para a instalação da cadeia lateral da esfingosina, a reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).

A reação de HWE é um método clássico para a preparação de ésteres  $\alpha$ , $\beta$ insaturados, assim como as reações de ilídeos estabilizados com aldeídos. Esta reação utiliza carbânions fosforil estabilizados derivados de fosfonatos. Estes reagentes são mais nucleofílicos que os correspondentes ilídeos fosfônio, permitindo a reação com compostos carbonílicos relativamente pouco reativos. Apesar de muitos esforços experimentais e computacionais para elucidar o mecanismo da reação de HWE, os detalhes mecanísticos desta reação estão ainda por serem elucidados.<sup>47</sup>

Em geral, a estereosseletividade tem sido interpretada como um resultado de ambos os fatores cinético e termodinâmico controlando a formação reversível dos adutos *treo* e *eritro* e sua posterior decomposição para olefinas (Esquema 39).<sup>48</sup> Ou seja, uma combinação da estereosseletividade na etapa de formação da ligação C-C e a reversibilidade dos adutos intermediários determinam a estereoquímica.

A formação predominante das olefinas (*E*) no caso dos reagentes dialquilfosfonoacetatos pode ser explicada como o resultado da formação predominante dos adutos *treo*, termodinamicamente mais estáveis.



**Esquema 39.** Controle termodinâmico na reação de HWE.

Para as reações de HWE altamente (*Z*) seletivas pode-se assumir que a eletrofilicidade do fósforo nos adutos intermediários é aumentada devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes presentes nos fosfonatos *Z* 

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup>(a) Bestmann, H. J. Pure Appl. Chem. **1979**, *51*, 515. (b) Sturtz, G. Bul. Chem. Soc. Chim. Fr. **1964**, 2349.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815.

seletivos como os diarilfosfonoacetatos de Ando ou de Still (pKa PhOH = 10,0 vs. pka CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH = 12,4 vs. pKa CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH = 16,0). Conseqüentemente, a adição inicial do fosfonato ao aldeído poderia ser irreversível e determinar a estereoquímica das olefinas.

Assim se a razão do insucesso com a reação de Wittig estivesse relacionada à pouca reatividade do hidroxi-lactol **68**, algum sucesso poderia ser alcançado com a reação de HWE

Esta proposta foi bastante ousada, pois como foi visto anteriormente, esta reação de HWE funciona muito bem para carbânions fosforil estabilizados. Existem na literatura raríssimos exemplos utilizando-se carbânions desestabilizados, mas levando-se em consideração os insucessos com a Wittig e algumas características importantes de HWE tais como gerar subprodutos que são solúveis em água, decidiu-se testar essa possibilidade.

O fosfonato de cadeia longa desejado foi preparado pela reação de Michaelis-Arbuzov ou rearranjo de Arbuzov.<sup>49</sup> O processo envolve uma reação de alquilação entre um trialquilfosfito e um halogeneto de alquila para formar um sal quasifosfônio. Uma subseqüente desalquilação deste sal provocada pelo ataque nucleofílico do contra-ânion sobre o carbono saturado conduz a formação do fosfonato (Esquema 40). O resultado global para as duas etapas é a conversão do fósforo trivalente em um fósforo pentavalente.



Esquema 40. Mecanismo da reação de Michaelis-Arbuzov.

Deste modo, o fosfonato  $(EtO)_2PO(CH_2)_{13}CH_3$  **74** foi preparado em 100 % de rendimento pela reação do brometo de tetradecila com o trietilfosfito, em DME sob refluxo (Esquema 41).

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup>Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.



Esquema 41. Preparação do fosfonato 74.

Embora seja um fosfonato já descrito<sup>50</sup>, foi possível encontrar apenas os dados do RMN <sup>21</sup>P na literatura (33,3 ppm), que foram concordantes com o que foi obtido. O composto obtido também foi analisado por IV. A principal característica do IV é a presença de uma absorção com seu máximo a 1247 cm<sup>-1</sup>, atribuída à deformação axial da ligação P=O.

Com a obtenção do fosfonato (EtO)<sub>2</sub>PO(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>, o hidroxi-lactol **68** foi submetido à reação de HWE com o emprego da base *n*-BuLi em THF. Objetivando facilitar a purificação do produto, o bruto reacional foi submetido à reação de acetilação para a proteção das hidroxilas (Esquema 42). Novamente, obteve-se uma mistura complexa de produtos que não pôde ser caracterizada e a variação das condições reacionais (base, temperatura e quantidade do fosfonato) não resultaram na obtenção da olefina desejada.



**Esquema 42.** Tentativa de reação de Horner-Wadsworth-Emons com o hidroxilactol **68**. Reagentes e condições: (a) (EtO)<sub>2</sub>PO(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>, *n*-BuLi, THF, 0 °C - refluxo, 5h. (b) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, piridina, t.a., 2h.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup>Jaeger, D.A.; Zelenin, A.K.; Langmuir, **2001** 

Após estes insucessos, resolveu-se aplicar o composto **68** diretamente na síntese da esfingosina aumentando-se a sua cadeia lateral através de uma reação com um alceno terminal de cadeia longa, comercialmente disponível.

A reação entre duas olefinas distintas recebeu o nome de metátese cruzada (CM do inglês "cross-metathesis").

A palavra metátese, segundo o *Novo Aurélio Século XXI: O Dicionário da Língua Portuguesa<sup>51</sup>* significa: 'transposição', pelo latim Methatese. No sentido químico, a palavra metátese descreve, por tradução direta do grego "troca de posição", a troca de ligações covalentes entre dois alcenos (ou olefinas) ou entre um alceno e um alcino. Na química de olefinas, ela se refere a uma distribuição do esqueleto carbônico, no qual ligações duplas carbono-carbono são rearranjadas na presença de um complexo metal-carbeno, representando um método catalítico de quebra e de formação de ligações múltiplas carbono-carbono.<sup>50</sup>

Embora sejam conhecidos desde meados do século XX, os estudos sobre a reação de metátese entre olefinas só tiveram um avanço significativo a partir da década de 90. Muito desse avanço foi proporcionado pelo desenvolvimento de novos compostos organometálicos de rutênio para atuarem como catalisadores em fase homogênea. Esses compostos destacam-se em relação a compostos de titânio, tungstênio e molibdênio por apresentarem menor afinidade por alcoóis e carboxilatos, ou por grupos funcionais contendo heteroátomos de O, S ou N, que podem estar presentes nos substratos ou no meio reacional. Isso proporciona um aumento de número de olefinas cíclicas e acíclicas que podem ser ativadas com alto grau de reatividade e seletividade.

O maior avanço na importância dos carbenos *N*-heterocíclicos (sigla em inglês: NHC's – "*N*-heterocyclic carbenes") em reações catalisadas por metais de transição vem da preparação de complexos de rutênio contendo esses ligantes,

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Ferreira ,A. B.H., Novo Aurélio Século XXI: O Dicionário da Língua Portuguesa, **2001** Nova Fronteira

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> (a) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. *J. Quím. Nova* **2005**, *28*, 692. (b) Matos, J. M. E.; Batista, N. C.; Carvalho, R. M.; Santana, S. A. A.; Puzzi, P. N.; Sanches, M.; Lima-Neto, B. *S. Quím. Nova* **2007**, *30*, 431.

empregados na reação de metátese de olefinas.<sup>53</sup> Essa reação, em todas as suas variantes e combinações (Esquema 43), tem se apresentado como um método altamente efetivo e prático para a formação de ligação C-C em síntese orgânica, especialmente em síntese total.<sup>54</sup>

O desenvolvimento desta poderosa ferramenta levou os pesquisadores Chauvin,<sup>55</sup> Schrock<sup>56</sup> e Grubbs<sup>57</sup> a serem reconhecidos pelo meio científico, sendo laureados com o Premio Nobel em Química de 2005, graças as suas importantes contribuições nesta área e por terem introduzido um grande número de iniciadores catalíticos.



Esquema 43. Tipos de metáteses de olefinas.

Sem sombra de dúvidas, a metátese por fechamento de anel ("ring closure methatesis, RCM) é a área que tem se expandido mais rapidamente nos últimos anos, permitindo a síntese de ciclos pequenos de 5 ou 6 membros até anéis macrocíclicos, bastante comuns na estrutura de uma série de produtos naturais.<sup>58</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18. (b) Schrodi, Y.; Pederson, R. L. Aldrichimica Acta 2007, 40, 45.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup>Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4490.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup>(a) Chauvin, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3741. (b) Chauvin, Y. Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 27.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup>(a) Schrock, R. R. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3748. (b) Schrock, R. R. Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 41.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup>(a) Grubbs, R. H. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3760. (b) Grubbs, R. H. Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 34.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 6086.

A metátese cruzada (cross methatesis, CM) também tem sido empregada com sucesso em síntese total, sendo especialmente útil no acoplamento de intermediários avançados.

Ainda não existe uma condição geral indicando o melhor catalisador a ser empregado para garantir o sucesso dessas reações de metáteses de olefinas. Variações sutis na estrutura do substrato podem conduzir a diferentes resultados com cada tipo de catalisador. Em particular, o padrão de substituição, a demanda estérea do substrato, o tamanho do anel a ser formado e a presença de heteroátomos coordenantes tem grande influência nos resultados. O rendimento e a proporção *E:Z* do produto podem ser influenciados por todos esses fatores. O "catalyst loading" varia de caso a caso (de 1 a 50 mol %) e é altamente dependente do tipo de catalisador usado. Outros aspectos importantes são concentração (0,25 a 8 mM) e tempo de adição, que às vezes deve ser feita lentamente. Longos tempos reacionais são registrados em alguns casos pelo uso de temperaturas baixas para evitar a decomposição do catalisador. Portanto, no planejamento de uma nova síntese, vale a pena testar diferentes catalisadores, temperaturas e concentrações, bem como ajustar a velocidade de adição e o "catalyst loading".

O uso da metátese de olefina na síntese orgânica é diretamente relacionado ao advento dos catalisadores do tipo metal-carbeno, desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Schrock (Mo, W) e Grubbs (Ru) (Figura 14).<sup>59</sup>

Os catalisadores **75-81** representam três gerações de complexos de rutênio, exibindo uma grande tolerância a grupos funcionais e alta estabilidade frente à umidade e oxigênio. O catalisador **75** (Grubbs 1a. geração) é o mais barato, mas é termicamente menos estável e em geral falha em reações com olefinas substituídas. A segunda geração de catalisadores **76-78** é resultado da substituição de um ligante fosfina por um NHC, levando a uma maior reatividade e estabilidade térmica.<sup>60</sup> O catalisador **78** (Grubbs-Hoveyda) geralmente exige um

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrich. Acta* **2007**, *40*, 45.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Org. Lett. 2007, 9, 1967.

maior tempo de iniciação, mas é bastante útil em reações de olefinas substituídas com grupos retiradores de elétrons. A funcionalização do anel aromático em **78** levou ao desenvolvimento de uma terceira geração (**79-80**), sendo mais reativos devido ao maior impedimento estéreo e menor força da ligação Ru-O.<sup>61</sup> Finalmente, o complexo de molibdênio **81** (catalisador de Schrock) exibe melhor reatividade frente a uma variedade de substratos com importantes demandas estéreas e eletrônicas. Porém, mostra sensibilidade frente a grupos funcionais polares, umidade, oxigênio e impurezas presentes no solvente e reagentes, limitando o seu uso por questões de praticidade.



Figura 14. Catalisadores mais comuns para as reações de metáteses de olefinas.

Decidiu-se empregar o catalisador de Grubbs de segunda geração na reação do composto **71** com o octadeceno (Esquema 44).

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Bieniek, M.; Michrowska, A.; Gulajski, L.; Grela, C. Organometallics 2007, 26, 1096.



#### Esquema 44. Síntese da N-Boc-esfingosina 82

Nas condições descritas no esquema **45**, o composto **82** foi obtido em 80 % de rendimento e sua estrutura foi confirmada pelas análises dos espectros no IV e de RMN de <sup>1</sup>H. No espectro de IV observou-se o aumento da intensidade das absorções de estiramento CH alifático em 2921 e 2848 cm-1, indicando o acoplamento de uma cadeia alifática longa. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresentou um sinal intenso na região de 1,35 a 1,25 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática incorporada, além de um tripleto em 0,88 ppm referente ao grupamento metila terminal. Estes dados foram corroborados pelos sinais dos carbonos olefínicos em 135,7 e 125,4 ppm no espectro de RMN <sup>13</sup>C. O valor da constante de acoplamento, *J*=15,1 Hz, entre os hidrogênios da dupla, confirmou a geometria (*E*) para o composto **82**. Finalmente, o espectro de massas de alta resolução confirmou a fórmula molecular esperada  $C_{32}H_{57}NO_6$ .

Uma proposta para origem dos principais fragmentos obtidos no espectro está descrita abaixo (Esquema 45).



Massa exata: 228,1 Massa exata: 128,07

**Esquema 45.** Proposta para os principais fragmentos encontrados no espectro de massas.

As explicações mecanísticas referente ao ciclo catalítico envolvido nas reações de metátese de olefinas, sugerem dois mecanismos reacionais: um minoritário, em que ambas as fosfinas permanecem ligados ao centro metálico mecanismo associativo, esquema 46) e outro preponderante, que propõe a dissociação de uma das fosfinas do metal central (Esquema 46).



Esquema 46: Mecanismo associativo

O mecanismo aceito para as reações de metáteses de olefinas catalisadas por rutênio (Esquema 47) inicia-se com a dissociação de uma fosfina, seguida pela complexação da olefina e posterior formação do intermediário conhecido como metalaciclobutano, via uma de reação de cicloadição do tipo [2+2]. Na próxima etapa, uma ciclo-reversão [2+2] fornece então um novo complexo metal-carbeno. Este complexo reage com a segunda olefina em uma nova ciclo-adição, seguida de outra ciclo-reversão, levando a obtenção do produto e de um novo complexo metal-carbeno, que volta a operar no ciclo catalítico.<sup>62</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup>O termo correto para estes complexos seria iniciadores, uma vez eles não são recuperados intactos ao final do processo.



Esquema 47. Mecanismo dissociativo para uma CM.

O NHC não promove a dissociação da fosfina como se acreditava inicialmente, porém devido à sua alta capacidade doadora  $\sigma$  promove a coordenação da olefina, diminui a barreira de ativação e estabiliza o metalaciclo intermediário<sup>63</sup> Os substituintes mesitila dos nitrogênios do catalisador de Grubbs também conferem ao centro metálico uma proteção estérea contra a decomposição, contribuindo para a alta estabilidade térmica desses catalisadores.<sup>64</sup>

Neste ponto, a estrutura de um análogo da esfingosina estava completa restando apenas a remoção do grupo de proteção do nitrogênio. A primeira condição de reação testada envolveu a utilização de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a esfingosina **83** foi obtida em apenas 40 % de rendimento. Objetivando melhorar o rendimento desta etapa de desproteção, empregou-se outra metodologia que utiliza ácido trifluoroacético em presença de Et<sub>3</sub>SiH e o derivado da esfingosina **83** foi obtido em 89 % de rendimento (Esquema 48).

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> Nolan, S. P.; Jafarpour, L. J. Organomet. Chem. 2001, 617-618, 17.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 7414.



Esquema 48. Síntese da esfingosina 83

A estrutura deste composto foi confirmada pelas análises dos espectros no IV e de RMN de <sup>1</sup>H. O espectro de IV evidenciou a remoção do protetor do grupo amino pelo desaparecimento da absorção de estiramento C=O em 1697 cm<sup>-1</sup>. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H também se constatou o desaparecimento do singleto intenso em 1,47 ppm presente no espectro do material de partida, referente aos grupos metila do grupo de proteção.

O composto **83** constitui-se em um derivado cíclico da esfingosina que se desejava sintetizar. A metodologia desenvolvida permite ainda a preparação de diversos análogos, simplesmente variando-se a estrutura da olefina utilizada da etapa de metátese.

Após a síntese de um análogo da esfingosina, decidiu-se tentar a síntese de um análogo da ceramida, fazendo reagir o composto **83** com o cloreto de acila derivado do ácido palmítico.

Desta forma, o ácido palmítico foi convertido no respectivo cloreto de acila em 92 % de rendimento, segundo uma metodologia descrita na literatura que emprega de cloreto de oxalila.<sup>65</sup> Posteriormente, as tentativas de reação do cloreto de palmitoíla com a esfingosina **83**, empregando as condições descritas por Basu e colaboradores,<sup>66</sup> não resultou na formação do análogo da ceramida **84** esperado (Esquema 50). Inúmeros ensaios foram efetuados, contudo observou-se apenas a formação de vários compostos com fator de retenção muito próximo e as análises por RMN de <sup>1</sup>H não evidenciaram a formação do produto desejado.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> Hwang, Y. C.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2719.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> Narain, A.; Basu, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8228.



**Esquema 49.** Tentativa de síntese do análogo da ceramida **84**. Reagentes e condições: (a) CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>CI, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 2h.

## 4. Conclusões

Através deste trabalho, foi possível demonstrar mais uma vez a importância de enecarbamatos em síntese, utilizando-os como material de partida na síntese de análogos conformacionalmente restringidos da esfingosina.

Inicialmente, o enecarbamato **55** foi preparado a partir da pirrolidona **52** através de duas metodologias, sendo que a mais eficiente foi feita "one-pot" e apresentou melhor rendimento global (60 %).

A funcionalização do enecarbamato **55** através da reação de cicloadição [2+2] com dicloroceteno levou a obtenção da diciclorobutanona derivada em bons rendimentos (70 - 90 %).

Já na etapa de introdução da cadeia lateral insaturada foram encontradas algumas dificuldades. Tentativas de olefinação de Wittig utilizando um sal de fosfônio de cadeia longa foram feitas e se mostraram infrutíferas. Da mesma forma, tentativas de reação de Horner-Wadsworth-Emmons com um fosfonato de cadeia longa não conduziram a formação do produto desejado.

Porém, a olefinação de Wittig com metiltrifenil-fosfônio permitiu obter a olefina esperada. Apesar do baixo rendimento desta etapa (30 %, não optimizado), uma reação de metátese com um alceno terminal de cadeia longa possibilitou estender a cadeia lateral, em um bom rendimento (80 %).

Com a desproteção do nitrogênio foi possível a síntese do composto **83**, um análogo *O*,*O*'-diacetilado conformacionalmente restringido da esfingosina. Esta metodologia desenvolvida permite ainda a preparação de outros análogos da esfingosina, variando apenas a estrutura da olefina utilizada na etapa de metátese.

# 5. Perspectivas

Diante das tentativas infrutíferas para a acilação do nitrogênio do análogo da esfingosina, como perspectivas futuras para este trabalho sugere-se investigar novas condições reacionais para a preparação do análogo da ceramida (esquema 50).



Esquema 50. Síntese do análogo da ceramida.

Finalmente, a última fase poderia ser a introdução da unidade sacarídica na molécula. A introdução da unidade sacarídica envolverá inicialmente a desproteção seletiva do acetato, testando-se as condições de desproteção utilizadas para obtenção do composto **72** e mais adiante, a preparação da unidade osídica adequadamente funcionalizada para produzir o doador da unidade glicosila (Esquema 51).

Existem precedentes para este tipo de transformação na literatura como o procedimento de Koenigs-Knorr e suas variações<sup>67</sup> e a metodologia que utiliza tricloroacetamidato<sup>68</sup>

Aqui existirá a necessidade de se fazer um levantamento das diversas variações destes métodos, para decidir qual conduzirá os melhores resultados.



Esquema 51: Estratégias de glicosilação que poderão ser utilizadas

No caso da síntese racêmica, existe a possibilidade de que após a glicosilação, devido à quiralidade da molécula de açúcar, ocorra a separação dos isômeros, o que tornaria a metodologia proposta ainda mais interessante, dispensando a de uma rota assimétrica.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> Kasegawa, A ; Ehara, T.; Yamada, H. I.; Haseaga, M.K.A.; Carbohydr. Chem; **1995**, *14*, 507

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> Paulsen, H.; *Angew.Chem.*; **1990**,*102*, 851
## 6- Parte experimental

A seguir estão apresentados os reagentes, solventes, metodologias analíticas e protocolos experimentais que foram empregados no trabalho de pesquisas.

6.1- Materiais e Métodos

O material de partida da rota sintética (pirrolidinona) e todos os reagentes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras: *Merck*, *Acros*, *Aldrich*, *Fluka* etc.

As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas de teflon e placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, da *Corning* ou *Fisaton*, exceto quando mencionado de outra forma no texto.

Nas reações sensíveis a umidade e oxigênio a vidraria foi seca em estufa a 160 °C por um período mínimo de 4 horas, resfriada em dessecadores contendo sílica gel com indicador de umidade e então conduzidas sob atmosfera de argônio com grau de pureza 99,999%.

A adição lenta dos reagentes foi realizada através de um adicionador automático da Sage Instruments (modelo 341-B).

Os solventes foram removidos em rotaevaporadores sob pressão reduzida e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna seguindo-se a técnica sugerida por Still<sup>69</sup> denominada cromatografia "flash" (sílica gel 230-400 mesh, *Aldrich*). O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia analítica em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60  $F_{254}$  suportada em placa de alumínio *Merck* (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos ocorreu

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> Still, W. C. J. Org. Chem. **1978**, 43, 2923.

através dos seguintes reveladores: vapor de iodo adsorvido em sílica, e/ou ácido fosfomolíbdico 5% em etanol (seguido de aquecimento), lâmpada UV e/ou *p*-anisaldeído/AcOH/EtOH/ácido sulfúrico (2,4/1/90/3,3), seguido de aquecimento, ou com solução aquosa de permanganato de potássio.

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um aparelho HP-6890, com coluna capilar HP-5 (27 m x 0,32 mm x 0,25 µm), uma pressão de 5,6 *psi* (modo pressão constante) e registradas por um integrador HP-3395. As seguintes condições foram empregadas: temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos; utilizando um detector de FID.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: *Varian Gemini* 2000 (300 MHz para o <sup>1</sup>H e 75 MHz para <sup>13</sup>C); e *Varian Inova* 500 (500 MHz para o <sup>1</sup>H e 125 MHz para <sup>13</sup>C). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram referenciados pelo sinal do TMS (0 ppm) para o RMN de <sup>1</sup>H e pelo sinal do clorofórmio (77 ppm) para o RMN de <sup>13</sup>C quando o solvente foi CDCl<sub>3</sub>.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho *Thermo Nicolet* IR200 com uma resolução de 4 cm<sup>-1</sup>. As amostras foram aplicadas diretamente sobre o cristal de Ge.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho *Autoespec VG-autospec* através de injeção direta.

Os solventes e reagentes, quando tratados, foram purificados da seguinte forma<sup>70</sup> :

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. Purification of Laboratory Chemicals, **1980**, 2a. ed. Pergamon Press,

**2,6-Lutidina** Destilada de uma mistura contendo hidreto de cálcio sob atmosfera de argônio e armazenada sob peneira molecular de 4 Å.

**Anidrido acético** Tratado inicialmente com pentóxido de fósforo e filtrado. Tratado com carbonato de potássio e novamente filtrado. Tratado mais uma vez com pentóxido de fósforo e destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.

**Benzeno** Destilado de uma mistura contendo sódio e benzofenona sob atmosfera de argônio e armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

**Metanol** Destilado de uma mistura contendo magnésio metálico e iodo sob atmosfera de argônio, ou destilado após a adição de sódio metálico, e armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

**Tolueno** Destilado de uma mistura contendo sódio.

## 6.2- Protocolos experimentais

6.2.1 Síntese da 1-terc-butiloxicarbonil-2-pirrolidinona<sup>20</sup>



Em um balão de 100 mL, colocou-se sob atmosfera de N<sub>2</sub>, 2-pirrolidinona (1,5 mL; 20 mmol), Et<sub>3</sub>N (4,2 mL; 30 mmol), DMAP (240 mg; 2 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). A esta solução foi adicionado dicarbonato de di-t-butila (6,9 mL; 30 mmol), o que causou a formação de bolhas e o surgimento de uma coloração avermelhada. Após 2 horas de reação, o meio reacional foi concentrado em rotaevaporador e o resíduo obtido purificado por cromatografia em coluna "flash" (eluente EtOAc/hexano 50 %), levando a obtenção de 3,29 g do carbamato **53** (90 % de rendimento), que tinha o aspecto de um óleo amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,30$  (EtOAc/hexano 50 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2979, 1782, 1750, 1711, 1458, 1366, 1309, 1252, 1149, 1044,

1018, 940, 846, 778.



Espectro 1: Espectro de IV (filme) do composto 53.

## 6.2.2 Síntese da (R,S)-1-terc-butiloxicarbonil-2-hidroxipirrolidina

Procedimento A<sup>20</sup>:



Em um balão de 50 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o carbamato **53** (0,556 g; 4,53 mmol) e THF seco (16 mL). A solução foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-78 °C) e uma solução 1 M de DIBAL-H em tolueno (3 mL) foi lentamente adicionada. Após 4 horas EtOAc (2,6

mL) foi adicionado e o banho removido. Logo em seguida, a mistura obtida foi vertida sobre uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e Et<sub>2</sub>O (55 mL). Após 1 hora de agitação, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída novamente com Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash"(eluente hexano/EtOAc 50 %), levando a obtenção do hemiaminal **54** em 89 % de rendimento (565 mg), que tinha o aspecto de um óleo incolor e viscoso.

Procedimento B<sup>20</sup>:



A uma solução da lactama **53** (2,908 g; 15,66 mmol) em etanol 95 % (120 mL), resfriada a -22 °C e sob agitação, adicionou-se, lentamente, NaBH<sub>4</sub> (0,7 g; 18,3 mmol) e após 10 min, foi adicionado, em intervalos de 5 minutos durante 1 hora, solução de HCl 4N (vinte gotas). Após o fim da adição, a reação foi interrompida e a suspensão resultante foi colocada sob gelo (250 g). Logo depois, a solução foi extraída com  $CH_2Cl_2$  (3 x 300 mL) e o resíduo obtido, após evaporação do solvente, foi purificado em cromatografia de coluna "flash" (hexano/EtOAc 1:1). Um óleo incolor referente ao hemiaminal **54** foi obtido com um rendimento de 52 % (1,522 g).





Espectro 2: Espectro de IV (filme) do composto 54.

6.2.3 Síntese do 1-*terc*-butiloxicarbonil-4,5-diidropirrol e do 1-*terc*-butiloxicarbonil-3-trifluoroacetil-4,5-diidropirrol



Procedimento A<sup>20</sup>:

O hemiaminal **54** (1,1 g; 6,05 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (53 mL) e o balão imerso em banho de gelo a 0 °C sob agitação e atmosfera inerte. Ao balão foram adicionados 2,6-lutidina (3,4 mL; 30,25 mmol) seca e destilada e uma solução de TFAA (0,84 mL em 7,6 mL de tolueno) foi adicionado gota a gota. O banho foi mantido e a mistura permaneceu sob agitação por 4 horas. Após este tempo, a solução foi refluxada por 1 hora. O solvente foi retirado no rotaevaporador e o resíduo purificado em sílica gel do tipo "flash" (hexano/EtOAc 30 %), obtendo-se 0,659 g (65 % de rendimento) de um óleo incolor referente ao enecarbamato **55**. Também foram obtidos 0,164 g (10 % de rendimento) do acetil-enecarbamato **55a**, que tinha o aspecto de um líquido amarelado.

## Composto 55:

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,57 (EtOAc/hexano 25 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 2975, 2930, 2863, 1698, 1618, 1478, 1405, 1365, 1351, 1255, 1177, 1131, 1091, 881.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (300 MHz, CCl<sub>4</sub> /H<sub>2</sub>O, δ):** 6,45 e 6,30 (sl, 1H), 4,83 e 4,78 (sl, 1H), 3,72 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 2,64 (dd, *J*= 8,8 e 9,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H). (rotâmeros).



Espectro 3: Espectro de IV (filme) do composto 55.



**Espectro 4:** Espectro de RMN de  $^{1}$ H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto 55.

Composto 55a:

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,52 (AcOEt/hexano 25 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 2981, 1727, 1667, 1588, 1479, 1422, 1370, 1319, 1256, 1208, 1142, 902, 845, 764, 718.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CCI<sub>4</sub> /H<sub>2</sub>O, \delta):** 7,57 (sl, 1H), 3,85 (t, *J*= 9,5 Hz, 2H), 2,92 (t, *J*= 9,5 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).



Espectro 5: Espectro de IV (filme) do composto 55a.



Espectro 6: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto 55a.

Procedimento B<sup>20</sup>:

A uma solução do carbamato **53** (0,925g,5 mmol) em tolueno (10 mL) a -70°C, foi adicionado gota a gota, super-hidreto (1.0 M em THF, 5.3 mL). Após 30 minutos de reação, DIPEA (5.0 ml, 28.5 mmol), DMAP (~12 mg, 0.1 mmol) e TFAA (0.85 mL, 6.0 mmol) foram adicionados. A mistura foi mantida sob agitação até alcançar a temperatura ambiente e em seguida, agitada por mais 2 horas. A fase orgânica foi lavada 3 vezes com 10 ml de água. Após evaporação e separação em sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) obteve-se 0,642 g (76 % de rendimento) de um óleo incolor referente ao enecarbamato **55**.



A um balão de 3 bocas sob atmosfera inerte de argônio, foram adicionados hexano seco (4,6 mL), Et<sub>3</sub>N (0,3 mL; 1,5 mmol) e o enecarbamato **55** (130 mg; 0,6 mL). Sob esta solução foi adicionado lentamente, a temperatura ambiente (por 2 horas), uma solução de cloreto de dicloroacetila (0,13 mL; 1,2 mmol) dissolvido em hexano (4 mL). Ao final da adição deixou-se em agitação a temperatura ambiente por 1 h resultando em uma suspensão castanho claro. A mistura reacional foi filtrada em celite e lavada com 150 mL de EtOAc/hexano 50 %. O filtrado foi concentrado em rotaevaporador para a remoção do solvente, obtendo-se um líquido viscoso em processo de cristalização. Este foi submetido a uma purificação em coluna de sílica "flash" (eluente EtOAc/ hexano 1:2), obtendo-se 160 mg (90 % de rendimento) da diclorociclobutanona **56**, na forma de um líquido incolor muito viscoso que após secar por 2 horas em alto-vácuo, cristalizou.

**CCD:**  $R_f = 0,40$  (AcOEt/hexano 40 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2978, 2874, 1808, 1704, 1589, 1477, 1422, 1386, 1318, 1259, 1158, 1113.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ):** 4,89 e 4,75 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 3,79 – 3,94 (m, 1H), 3,32 (dt, *J*= 5,6 e 17,9 Hz, 1H), 2,25 (dd, *J*= 6,8 e 13,2 Hz, 1H), 1,96 - 2,10 (m, 1H), 1,51 (s, 9H). (rotâmeros).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ):** 196,8 (C<sub>0</sub>), 153,5 (C<sub>0</sub>), 81,7 (C<sub>0</sub>), 65,1 (CH), 60,8 (CH), 46,4 (CH<sub>2</sub>), 28,1 (3CH<sub>3</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>) (mais sinais do outro rotâmero).

**HRMS (70 eV, IE):** m/z (%) = 279 (4), 223 (14), 206 (22), 178 (27), 113 (12), 69 (23), 57 (100). Massa exata calculada para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 279,04290; encontrada 279,03544.



Espectro 7: Espectro de IV (filme) do composto 56.

L.Fabricio LFA-04 cdcl3 nov261faH Pulse Sequence: s2pul Solvent: CDC13 Ambient temperature File: nov261faH INOVA-500 "nmrsun" Relax. delay 0.200 sec Pulse 39.2 degrees Aviatim 2.587 sec Aviatim 6000.0 Hz 32 repetitions OBSERVE H1, 300.0673574 MHz DATA PROCESSING Line broadening 0.3 Hz FT size 32768 Total time 3 min, 4 sec MA. 3 7 5 2 1 4 Ó 6 ppm

(

Espectro 8: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 56.



Espectro 9: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 56.



Espectro 10: Espectro de DEPT (CDCl<sub>3</sub>) do composto 56.



Espectro 11: Espectro de COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 56.



Espectro 12: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto 56.

6.2.5 Síntese do 1-terc-butiloxicarbonil-6-oxo-2-aza-biciclo[3.2.0] heptano <sup>27f</sup>



A diclorociclobutanona **56** (100 mg; 0,36 mmol) foi dissolvida em uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (9 mL de metanol seco) e, a esta solução foram adicionados 360 mg da liga de Zn/Cu (preparada de acordo com o procedimento abaixo). A suspensão resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1,5 horas. Em seguida, a suspensão foi filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador. O resíduo branco obtido foi lavado com EtOAc e filtrado. Novamente, a evaporação do solvente forneceu um óleo amarelado, que foi purificado por cromatografia de sílica "flash" (eluente hexano/EtOAc 1:2), levando a obtenção da ciclobutanona **57**, como um sólido branco em 50 % de rendimento (38 mg).

Preparação da liga de Zn/Cu:

Zn em pó (5 g; 0,075 mmol) foi dissolvido em H<sub>2</sub>O destilada (20 mL) e o sistema degasseificado sob atmosfera de argônio, por 15 minutos. A esta suspensão foi adicionado CuSO<sub>4</sub> (0,37 g; 2,35 mmol) e o sistema permaneceu sob agitação por 45 minutos, sob atmosfera inerte. A liga foi então filtrada e lavada com H<sub>2</sub>O (50 mL) e acetona (50 mL), ambas degaseificadas, e colocada em um sistema de alto-vácuo por 3 horas.

<sup>29f</sup>CCD: R<sub>f</sub> = 0,20 (EtOAc/hexano 30 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

<sup>29f</sup>IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2975, 2929, 2852, 1784, 1693, 1478, 1390, 1366, 1256, 1166, 1117, 1098, 936, 774.

<sup>29f</sup>RMN de <sup>1</sup>H (**300** MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ): 4,56 (sl, 1H), 3,96 - 3,65 (m, 2H), 3,51 - 3,24 (m, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2.05 - 1,88 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). (rotâmeros).



Espectro 13: Espectro de IV (filme) do composto 57.



Espectro 14: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 57.



A ciclobutanona **57** (88 mg; 0,42 mmol) foi dissolvida em THF degaseificado (8,4 mL) juntamente com ácido acético seco e previamente destilado (0,1 mL; 20 mmol). Esta solução foi colocada em um tubo *pyrex* selado e novamente degaseificado. O tubo foi adaptado a um sistema de irradiação fotoquímica contendo uma lâmpada UV (Hanovia) e o sistema foi imerso em banho de gelo. Após um período de 5 horas, o produto foi lavado várias vezes com bicarbonato de sódio e seco em rotaevaporador, obtendo-se 114 mg de uma mistura de isômeros do produto desejado **64**, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

CCD: R<sub>f</sub> = 0,32 e 0,21 (EtOAc/hexano 30 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

6.2.7 Síntese do 1-terc-butiloxicarbonil-2-fenoxi-hexaidro-furo[3,2-b] pirrol



Uma solução da mistura diasteroisomérica dos acetatos **64** (30 mg; 0,14 mmol), dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), foi adicionada a uma solução de tiofenol (0,20 mL; 2,1 mmol) dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 mL). A solução resultante foi refrigerada a uma temperatura de -78 °C e BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0,29 mL; 0,14 mmol) foi lentamente adicionado. Após 1 hora de reação, foi adicionada uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL) e o banho de gelo foi removido. Ao atingir a temperatura ambiente, EtOAc foi adicionado e, após 20 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada, lavada com H<sub>2</sub>O e posteriormente com uma solução saturada de NaCl e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após a evaporação do solvente em rotaevaporador, obteve-se 40 mg de um óleo amarelado, o qual foi submetido à reação subseqüente sem purificação prévia.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,47 (EtOAc/hexano 30 %; revelador ácido fosfomolíbdico).



A mistura dos tioacetais **65** (0,081 g; 0,252 mmol) foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 mL) e, nesta solução foram adicionados bicarbonato de sódio (0,048 g; 0,277 mmol), seguido pela adição de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,01 g; 0,06 mmol). Esta reação foi conduzida sob agitação, a uma temperatura de -78 °C, durante 4 h. Em seguida a suspensão resultante foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio, (2 x 1 mL) e NaHCO<sub>3</sub> (2 x 1 mL). Após total evaporação do solvente, o resíduo formado pelo produto de oxidação dos tioacetais, na forma de sulfóxidos, foi mantido em um sistema de alto-vácuo por 3 horas. Logo após este tempo, a mistura de sulfóxidos foi dissolvida em benzeno seco (25 mL), e à solução foi adicionado TEA (1,7 mL). A solução foi então mantida sob refluxo a uma temperatura de 110 °C por aproximadamente 1 h. Após evaporação do solvente, o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica "flash" (eluente hexano/EtOAc 15 %), sendo obtido o composto **67** em 53 % de rendimento (para as 3 etapas; 160 mg), na forma de um óleo incolor.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,37 (AcOEt/hexano 20 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2975, 2873, 1694, 1611, 1477, 1396, 1365, 1250, 1165, 1137, 1110, 1050, 899, 859, 770.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ**): 6,42 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 5,22 - 4,87 (m, 3H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,16 - 3,14 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (75 MHz, CDCI3, δ):** 154,8 (C<sub>0</sub>), 148,7 (CH), 100,8 (CH), 84,8 (C<sub>0</sub>), 79,4(CH), 62,0 (CH), 41,9 (CH<sub>2</sub>), 32,6 (CH<sub>2</sub>) 28,4 (3CH<sub>3</sub>).

**MS (elétron-spray):** m/z (%) = 95 (100), 156 (26), 212 (7), 212(1).



Espectro 15: Espectro de IV (filme) do composto 67.



**Espectro 16:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 67.



Espectro 17: Espectro de RMN de <sup>1</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 67.



Espectro 18: Espectro de massa (elétron-spray) do composto 67.

6.2.9 Síntese do 1-terc-butiloxicarbonil-2,3-dididroxi-hexaidro-furo [3,2-b] pirrol

Procedimento A:



Uma solução do diidrofurano **67** (60 mg; 0,39 mmol) dissolvidos em 85 μL de *t*-BuOH foi resfriada a uma temperatura de 0 °C, sob agitação. Ao balão reacional adicionou-se lentamente, uma

solução contendo K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (87 mg; 0,57 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79 mg; 0,57 mmol), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (1 mg; 0,08 mmol) e DABCO (1 mg; 0,05 mmol), dissolvidos em 1,7 mL de uma solução de H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH 1:1. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 16 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi colocado sob agitação com EtOAc por 30 minutos. A mistura foi filtrada, concentrada em rotaevaporador e o óleo amarelado obtido foi purificado em coluna de sílica "flash" (eluente EtOAc), para obtenção de um óleo incolor (23 mg) referente ao hidroxilactol **68**, em um rendimento de 30 %.

Procedimento B:



A um balão provido de agitação magnética e contendo o composto **67** (60 mg; 0,284 mmol) foram adicionados *t*-BuOH (0,89  $\mu$ L), H<sub>2</sub>O (530  $\mu$ L) e acetona(221  $\mu$ L). A seguir *N*-metilmorfolina *N*-óxido (0,852 mmol; 95 mg; 3 equiv.) e K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O (10 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, 665 mg de sulfito de sódio foram adicionados e a suspensão agitada por mais 30 minutos. O solvente foi removido até a secura em rotaevaporador rotatório, e o resíduo aplicado em coluna curta de sílica e lavado com EtOAc (50 mL) e com MeOH (35 mL). Os filtrados foram reunidos e o solvente removido em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel de 70-230 mesh (eluente hexano/EtOAc 5 % e 95 %) e o produto diidroxilado **68** foi obtido em 87 % de rendimento (60 mg), como um óleo incolor.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,33 (AcOEt; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>)**: 3397, 2976, 1669, 1478, 1411, 1367, 1250, 1169, 1121, 1045, 902, 850, 773.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ**): 5,43 - 5,33 (m, 1H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 4,29 - 4,08 (m, 2H), 3,78 - 3,20 (m, 2H), 2,12 - 1,78 (m, 2H), 1,49 (s, 9H) (mais sinais dos outros rotâmeros e sinais do acetato de etila).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ):** 154,2 (C<sub>0</sub>), 103,2 (CH), 98,2 (CH), 81,5 (C<sub>0</sub>), 80,5 (CH), 68,2 (CH), 45,8 (CH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (3CH<sub>3</sub>).



Espectro 19: Espectro de IV (filme) do composto 68.



Espectro 20: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 68.



Espectro 21: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 68.



Espectro 22: Espectro de DEPT (CDCl<sub>3</sub>) do composto 68.

6.2.10 Síntese do terc-butil 3-acetoxi-2-(1-acetoxialil)pirrolidina-1-carboxilato



Ao balão de duas bocas contendo argônio, foi adicionado brometo de metilfenilfosfônio (1,4 g; 3,8 mmol). Após 30 minutos sob alto vácuo, o frasco foi cheio de argônio, e 1 mL de THF foi adicionado. A solução foi resfriada em banho de gelo e uma solução de *n*-BuLi 1,14 M (3,15 mL; 3,6 mmol) foi adicionado, resultando em uma coloração intermediária marrom-amarelada. Após 5 minutos o banho de gelo foi retirado e a solução agitada por 15 minutos e o hidroxilactol **68** (93 mg; 0,38 mmol) em 0,5 mL de THF foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 50 °C por 5 horas. Após este período, uma solução saturada de NH<sub>4</sub>CI foi adicionada e a mistura extraída diversas

vezes com EtOAc. As frações foram combinadas e secas (MgSO<sub>4</sub>) e concentradas provendo um resíduo viscoso. Este foi dissolvido em 2,9 mL de piridina seca e, ao balão reacional foi adicionado anidrido acético (150  $\mu$ L; 1,56 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas. O sistema permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas. Ao término da reação o solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi lavado com água, seguido por uma solução de NaCl. A evaporação do solvente e posterior cromatografia "flash" (hexano/EtOAc 80 %) em sílica neutralizada (hexano/TEA 2 %), forneceu um óleo incolor (42 mg; 0,129 mmol) referente ao composto **71**, em 33 % de rendimento.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,20 (AcOEt/hexano 20 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 2975, 2919, 2850, 1750, 1697, 1478, 1397, 1368, 1217, 1169, 1115, 1080, 1010, 967, 844, 773.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ):** 5,92 - 5,84 (m, 1H), 5,51 (sl, 1H), 5,29 - 5,17 (m, 3H), 4,31 (sl, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,46 (s, 9H) (presença de sinais largos, provavelmente devido a presença de rotâmeros).

**RMN de 13C (75 MHz, CDCl3, δ):** 170,4 (C<sub>0</sub>), 169,3 (C<sub>0</sub>), 154,4 (C<sub>0</sub>), 134,0 (CH), 117,5 (CH<sub>2</sub>), 81,3 (C<sub>0</sub>), 73,2 (CH), 72,3 (CH), 58,6 (CH), 43,3 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (3CH<sub>3</sub>), 21,2 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>).( o outro CH<sub>2</sub> está sobreposto pelo sinal do BOC ~ 29,0 ppm).



Espectro 23: Espectro de IV (filme) do composto 71.



Espectro 24: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 71.



Espectro 25: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 71.



1-bromotetradecano (1,96 g; 7,06 mmol, 100 mol %) e trifenilfosfina recristalizada (1,96 g; 7,06 mmol) foi aquecida a 170 °C em um tubo selado. Após 5 dias a mistura reacional foi dissolvida em 7 mL de acetona e o produto foi cristalizado pela adição de 19 mL de Et<sub>2</sub>O anidro a temperatura ambiente. A segunda cristalização com acetona/Et<sub>2</sub>O forneceu o brometo de tetradeciltrifenilfosfônio (3,31 g; 87 %) como um sólido cristalino livre do 1-bromotetradecano e da trifenilfosfina.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ): 7,85 - 7,65 (m, 15H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 1,61 - 1,59 (m, 4H), 1,22 - 1,17 (m, 20H), 0,85 (t, *J*= 6,6 Hz, 3H).
MS (elétron-spray): *m/z* (%) = 459 (100), 289 (45), 275 (41), 262 (61), 183 (21).



Espectro 26: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do sal de fosfônio.


Espectro 27: Espectro de massa (elétron-spray) do composto sal de fosfônio.

6.2.13 Síntese do tetradecilfosfonato de dietila<sup>55</sup>



A mistura do brometo de tetradecila **20** (0,45 g; 1,63 mmol) e trietilfosfito **21** (5,4 g; 32,6 mmol) foi agitada sob argônio a 150 °C por 20 horas. Após, a mistura reacional foi destilada sob pressão reduzida e o composto **22** foi obtido em rendimento quantitativo na forma de um óleo incolor.

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2980, 2924, 2853, 1463, 1391, 1364, 1247, 1164, 1097, 1029, 958, 799, 723. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 4,13 - 3,99 (m, 6H), 1,76 - 1,16 (m, 27H), 0,85 (t, *J*= 6,2 Hz, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 61,4 (CH<sub>2</sub>), 61,3 (CH<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 24,8 (CH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>), 22,3 (CH<sub>2</sub>), 16,5 (CH<sub>3</sub>), 16,4 (CH<sub>3</sub>), 14,1 (CH<sub>3</sub>).

<sup>71</sup>RMN de <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 33,26.

**MS (elétron-spray):** *m*/*z* (%) = 335 (69), 307 (17), 279 (100), 181 (8).

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> Conforme descrito na ref.48







Espectro 29: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 75.



Espectro 31: Espectro de DEPT (CDCl<sub>3</sub>) do composto 75.



Espectro 32: Espectro de RMN de <sup>21</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 75.



Espectro 33: Espectro de massa (elétron-spray) do composto 75.

6.2.14 Síntese do terc-butil 2,3-diacetoxitetraidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato



O hidroxilactol **68** (17 mg; 0,07 mmol) foi dissolvido em piridina seca (544  $\mu$ L) e ao balão reacional foi adicionado anidrido acético (40  $\mu$ L; 0,42 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas. O sistema permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Ao término da reação o solvente foi evaporado e, o resíduo obtido, lavado com água, seguido por uma solução saturada de NaCI. A evaporação do solvente e posterior cromatografia "flash" do resíduo obtido (eluente

hexano/TEA 2 %) forneceu um óleo incolor que foi caracterizado como o composto **73**, em 74 % de rendimento (17 mg).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,60 (EtOAc/hexano 40 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 2977, 1749, 1697, 1478, 1396, 1368, 1216, 1169, 1116, 1054, 1010.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>, \delta):** 6,40 (d, J=4,4 Hz,1H-minoritário) e 6,09 (d, J=10,2Hz, 1H, majoritário), 5,14(dd,J=2,6Hz e J=4,7Hz,1H - minoritário) – 5,00 (q, J=2,4Hz, 1H-majoritário), 4,14 (dd, J= 4,8 Hz, J=15,2Hz,1H- majoritário), 4,38 (d<sub>a</sub>, 8,4Hz,1H-minoritário), 3,73 (t, J= 9,9 Hz, 1H-majoritário), 3,63 (t, J= 9,6 Hz, 1H-minoritário), 3,43 - 3,26 (m, 2H-manoritário,majoritário), 2,11 (s,3H,minoritário), 2,09 (s,3H,minoritário), 2,07 (s, 6H-majoritário), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). **RMN de** <sup>13</sup>**C (75 MHz, CDCI<sub>3</sub>,\delta):** 169,5 (C<sub>0</sub>), 169,1 (C<sub>0</sub>), 153,4 (C<sub>0</sub>), 99,8 (CH), 86,3 (CH), 81,6 (C<sub>0</sub>), 80,6 (CH), 65,1 (CH), 44,6 (CH<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (3CH<sub>3</sub>), 21,4 (CH<sub>3</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>) (mais sinais do outro diastereoisômero).

**MS (elétron-spray):** *m*/*z* (%) = 330 (7), 274 (11), 214 (100), 172 (55).



Espectro 34: Espectro de IV (filme) do composto 73.



Espectro 35: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 73.



Espectro 36: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 73.



Espectro 37: Espectro de DEPT (CDCl<sub>3</sub>) do composto 73.



Espectro 38: Espectro de massa (elétron-spray) do composto 73

6.2.15 Síntese do *terc*-butil 3-acetoxi-2-hidroxitetraidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato



A uma solução de **73** (0,018 g; 0,055 mmol) em 1 mL de MeOH a 0 °C foi adicionado lentamente o BBTO (15  $\mu$ L; 0,060 mmol). Permitiu-se que a mistura reacional chegasse a temperatura ambiente e a solução permaneceu sob agitação durante 1 hora. Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido foi lavado com éter etílico para a extração dos subprodutos menos polares e, esta solução foi descartada. O resíduo resultante foi então lavado com EtOAc e o solvente evaporado. Uma purificação em coluna de sílica "flash" (eluente hexano/EtOAc) do resíduo levou a obtenção de um óleo incolor (0,010 g) referente ao composto **74**, em 60 % de rendimento.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,40 (AcOEt/hexano 25 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 3412, 2967, 2952, 2853, 1744, 1678, 1406, 1369, 1234, 1170, 1118, 1076, 1037, 800.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>, δ):** 6,00 (d,J=4,6Hz, 1H), 4,97 - 4,94 (m, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,0 a 3,75 (m,2H), 2,90 (d, J=5,8 Hz,1H-minoritário), 2,84(d, J=3,6Hz,1H-majoritário), 2,08 (s,3H, minoritário), 2,02 (s, 3H,majoritário), 2,0 a 1,75 (m,2H), 1,40 (s,9H,majoritário), 1,39 (s,9H,minoritário). (mais sinais do outro diastereoisômero).



Espectro 39: Espectro de IV (filme) do composto 74



Espectro 40: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 74

6.2.16 Síntese do terc-butil 3-acetoxi-2-(E)-1-acetoxinonadec-2-enil)pirrolidina-1-carboxilato



Em um balão contendo uma solução do composto **71** (28 mg; 0,085 mmol) e um 1-octadeceno (150  $\mu$ L; 0,42 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 mL) foi adicionado sob agitação e atmosfera inerte o catalisador de Grubbs de 2<sup>a</sup> geração (20 mg,; 0,28 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). A mistura reacional foi refluxada por 12 horas e, após, concentrada e purificada por coluna cromatográfica (hexano/EtOAc 80 %) para prover 37 mg do composto **83** (80 % de rendimento), obtido na forma de um óleo incolor.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,40 (EtOAc/hexano 20 %; revelador ácido fosfomolíbdico).

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 2921, 2851, 1739, 1697, 1452, 1388, 1366, 1235, 1168, 1117, 1051, 1015, 968. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ):** 5,70 - 5,63 (m, 1H), 5,55 - 5,48 (m, 2H), 5,24 (q, *J*= 8,8 Hz, 1H), 4,26 (sl, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,35 -1,25 (m, 30H), 0,88 (t, *J*= 6,6 Hz, 3H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ):** 170,4 (C<sub>0</sub>), 169,4 (C<sub>0</sub>), 154,5 (C<sub>0</sub>), 135,7 (CH), 125,4 (CH), 80,3 (C<sub>0</sub>), 73,3 (CH), 72,3 (CH), 58,7 (CH), 32,4 (CH<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (7CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (4CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (3CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 21,2 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>), 14,1 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (70 eV, IE):** m/z (%) = 551 (8), 436 (10), 228 (42), 172 (100), 128 (74), 57 (32). Massa exata calculada para C<sub>32</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub> 551,41859; encontrada 551, 44260.



Espectro 41: Espectro de IV (filme) do composto 83



Espectro 42: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 83.



Espectro 43: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 83.



Espectro 44: Espectro de COSY de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 83



Espectro 45: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto 83

## 6.2.17 Síntese do análogo da esfingosina 84

Procedimento A:



A uma solução de **83** (13 mg; 0,0236 mmol) em 150  $\mu$ L CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (12  $\mu$ L; 0,0472 mmol), previamente destilado. A mistura reacional foi agitada por 1,5 horas. Após este tempo o solvente foi evaporado e o bruto, cromatografado em sílica "flash" (EtOAc/hexano 90 %) para prover 4 mg do análogo da esfingosina **84** (40 % de rendimento), obtido na forma de um sólido branco.

Procedimento B:



A uma solução do composto **83** (15 mg; 0,025 mmol) em  $CH_2Cl_2$  seco (100  $\mu$ L), sob atmosfera inerte e resfriado a 0 °C, foi adicionado Et<sub>3</sub>SiH (10  $\mu$ L; 0,063 mmol) e ácido trifluoroacético (21  $\mu$ L; 0,275 mmol). Após 4 horas de reação o solvente foi removido a vácuo e o bruto cromatografado em sílica "flash" (EtOAc/hexano 90 %) para prover 11 mg do análogo da esfingosina **84** (89 %; 0,024 mmol), obtido na forma de um sólido branco.

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2852, 1744, 1682, 1622, 1439, 1236, 1205, 1134, 1039, 974, 838, 801, 722. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>, \delta):** 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,30 (q, *J*= 4,0 Hz, 1H), 4,25 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J*= 4,8 e 7,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,27 (s, 30H), 0,89 (t, *J*= 6,2 Hz, 3H).

EM (70 eV, IE): m/z (%) = 452 (12), 348 (6), 170 (62), 128 (100), 111 (49), 86 (25), 69 (12).



Espectro 46: Espectro de IV (filme) da esfingosina 84



Espectro 47: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da esfingosina 84.



Espectro 48: Espectro de massa (elétron-spray) da esfingosina 84

6.2.18 Síntese do cloreto de palmitoíla



O cloreto de tionila (5,29 mL; 60 mmol; 1,2 equiv.) foi adicionado gota a gota, sob forte agitação, no ácido palmítico (10,26 g; 40 mmol). A mistura foi refluxada por uma hora e, em seguida, destilada sob pressão reduzida. O cloreto de palmitoíla foi obtido em 92 % de rendimento na forma de um líquido incolor.

IV (filme, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2583, 1799, 1463, 1391, 1247, 1164, 1097, 1029, 958, 799, 723.



Espectro 49: Espectro no IV (filme) do cloreto de palmitoíla