

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**



**ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS EM SÍNTESE
ORGÂNICA E SUAS APLICAÇÕES NAS SÍNTESES DE
DERIVADOS DO BACLOFENO, ROLIPRAM E
ARILPIRROLIZIDINAS E NA SÍNTESE TOTAL DA (-)-
DETOXININA**

**Antonio de la Caridad Batista Montes de Oca
Tese de Doutorado**

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

2009

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

M764e

Montes de Oca, Antonio de la Caridad Batista.

Enecarbamatos endocíclicos em síntese orgânica e suas aplicações nas sínteses de derivados do Baclofeno, Rolipram e Arilpirrolizidinas e na síntese total da (-)-Detoxinina / Antonio de la Caridad Batista Montes de Oca. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Enecarbamatos. Reação de Heck. 3. Cicloadição [2+2]. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Endocyclic enecarbamates in organic synthesis and your applications in the synthesis of derived of Baclofene, Rolipram and Arylpyrrolizidines and in the total synthesis of the (-) -Detoxinine

Palavras-chaves em inglês: Enecarbamates, Heck reaction, Cycloaddition [2+2]

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria (DCF-UFPE), Prof. Dr. Antonio Aarão Serra (FAENQUIL-Lorena-SP), Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 13/07/2009

AGRADECIMENTOS

- A meu filho Tony e minha esposa Maribel que fazem parte da minha vida, pelo amor, carinho e dedicação.
- Aos meus pais pelo amor, carinho, incentivo e confiança, contribuindo para esta conquista. Mesmo na distância foram imprescindíveis na realização deste trabalho.
- Ao meu irmão Ariesel pelo apoio e incentivo.
- Ao Prof. Dr. Carlos Roque pela sua orientação e apoio durante todas as etapas deste projeto.
- Ao Prof. José A. Quincoces Suárez, pela ajuda e orientação na minha formação como Químico.
- Aos meus amigos do laboratório: Ariel, Paulo T., Tonhão, Ângelo, Ítalo, Edson, Marcelo, Ricardo e os dois Elias.
- Aos colegas de laboratórios vizinhos pelas trocas de idéias.
- Aos Técnicos: Sra. Sônia e Soninha (RMN), Cidão (CG-MS) e Rinaldo.
- Ao Prof. Dr. Pilli, por ter emprestado alguns reagentes e equipamentos.
- Às agências CAPES e CNPq pelo apoio financeiro concedido para o desenvolvimento deste projeto.

1. DADOS PESSOAIS

Nome: Antonio de la Caridad Batista Montes de Oca, Licenciado em Química, Masculino.

Natural de Santa Clara, Cuba. 12. 08. 1972 RNE: V250152-J CPF: 217.976.798-64

2. EDUCAÇÃO

Pós-graduação

Mestrado em Química Orgânica.

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Brasil. **Dissertação:** Síntese de Pirrolizidinas ariladas. Estudo da regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger das 7-(alquil)-2-azabicyclo[3.2.0]-pentan-6-ona. *3 de agosto de 2001.*

Graduação Universitária

Licenciatura em Química (ciências exatas).

Faculdade de Química e Farmácia. Universidade Central das Villas. Santa Clara, Cuba.

Setembro 1991-julho 1996. Tese: Sínteses de Compostos potencialmente bioativos derivados da

3. DOMÍNIO TÉCNICOS.

Cromatografo de Gases (CG); Aparelho de Infravermelho (IV); Ressonância Magnética Nuclear (RMN); Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC); Espectrómetro de Massas (EM); Aparelho Q-TRAP (Técnicas de Eletrospray em Espectrometria de Massas); Purificação, identificação e caracterização de Proteínas; Técnicas de Biologia Molecular (PCR, EMSA, UV crosslinking, "One tube TRAP" e "Two tube TRAP"); Técnicas em Polimeros

4. IDIOMAS

Espanhol (nativa).

Inglês.

5. ORIENTAÇÃO

Trabalhos de Diploma orientado em Engenharia Química

Estudo Tecnológico para a obtenção de ácido Furoico com matérias primas cubanas. *Estudante: Judit Garcia González.* Faculdade de Química e Farmácia. Universidade Central das Villas. Santa Clara, Cuba. **1997.**

Estudo de novas variantes tecnológicas na obtenção do Furoato de Etila e Furoilacetonitrila. *Estudante: Yosbani Gruma.* Faculdade de Química e Farmácia. Universidade Central das Villas. Santa Clara, Cuba. **1997.**

6. ARTIGOS PUBLICADOS EM REVISTAS

“Synthesis of aryl pyrrolizidines from endocyclic enecarbamates. Novel applications of the Heck arylation of 3-pyrrolines using diazonium salts”. Antonio C. B. Montes de Oca and Carlos Roque D. Correia. *Arkivoc*, **2003**, *parte(x)*, 390-403.

“*Synthesis of 3-Aryl Pyrrolidones Including Rolipram and New Analogues of Rolipram and Baclofen on a Multigram Scale Employing a Heck-Matsuda Arylation of 3-Pyrrolines with Arenediazonium Tetrafluoroborates. The Use of Chiral Simulated Moving Bed Chromatography for the Semipreparative Separation of Rolipram Enantiomers.*” Ariel L. L. Garcia, Marcos J. S. Carpes, Antonio C. B. M. de Oca, César C. Santana, and Carlos Roque Duarte Correia. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050-1053

7. CONGRESSOS

XII Seminário Científico do Centro Nacional de Investigações Científica. Habana. Cuba. 1995.

XV Conferência de Química. Universidade de Oriente, Cuba. 1996.

XXIV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poço de Calda, SP. Maio 2001.

Influência de grupos alquilícos na regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger.

XXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poço de Calda, SP. Maio 2003.

Uma nova e eficiente rota de síntese para o fármaco Rolipram® e de análogos inéditos em escala de vários gramas.

10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. São Pedro, SP. Agosto 2003.

“Formal and Total Synthesis of (-) Detoxinine from the Chiral Endocyclic Enecarbamate”.

XXXV Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental. Águas de Lindóia. Setembro de 2003.

Avaliação da atividade antinociceptiva do composto 38 em modelos de dor induzida em camundongos.

Anti-inflammatory effect of a new compound (V1).

Anti-oedematogenic and anti-inflammatory effect of a new compound.

Anti-oedematogenic but not anti-inflammatory effect of a new compound (c38).

RESUMO

A arilação de Heck da 3-pirrolina para a obtenção de enecarbamatos e outros compostos heterocíclicos, de potencial aplicação terapêutica, foi investigada de forma sistemática. A aplicação de sais de diazônio nesta reação oferece diversas vantagens sobre o protocolo de Heck tradicional, tais como, condições suaves e reação livre de fosfina, além do curto tempo da mesma. Analisamos o comportamento de diferentes sais de diazônio na arilação de Heck mostrando-se que os grupos ativadores em posição *meta* e *para* no anel aromático do sal de diazônio apresentam comportamentos semelhantes na reação de Heck; os substituintes na posição *orto* parecem causar maior efeito estérico, levando a um rendimento apenas moderado para a reação de Heck, já os grupos desativadores em posição *meta* e *para* no anel aromático do sal de diazônio apresentam comportamentos semelhantes ao grupo ativador em posição *meta* e *para*. As reações de Heck com sistemas antraquinônicos aconteceram com tempos maiores e rendimentos moderados. A partir destes produtos obtiveram-se os análogos do Baclofeno **76** e do Rolipram **77**. As pirrolizidinas ariladas foram sintetizadas a partir de 4-aril-enecarbamatos endocíclicos por uma rota concisa, prática e muito eficiente. As reações de cicloadição [2+2] e a reação de Baeyer-Villiger, reações chaves em nossa metodologia, apresentaram comportamento idêntico ao descrito na literatura. Na reação de Baeyer-Villiger a presença do átomo de cloro nas ciclobutanonas endo-alquila **113a** e **113f** tem influência marcante sobre a regioseletividade desta reação favorecendo a formação de um único regioisômero. Obteve-se mais um novo membro das 2-arilpirrolizidinas **117f** em quatro etapas com rendimento global de 49%. A última parte do trabalho teve início com a síntese do enecarbamato endocíclico quiral **219**, que foi obtido em 4 etapas a partir do ácido L-pirrolidin-2-ona-5-carboxílico com um rendimento global de 50%. O enecarbamato **219** foi transformado sucessivamente até o composto **229** diidroxilado passando por reações já estudadas no grupo como: reação de cicloadição [2+2], remoção de cloro, descarboxilação, reação fotoquímica do tipo Norrish. O diol **229** foi transformado no composto **230** com rendimento de 39%-59% a partir de uma reação de Wittig, esta reação foi a etapa chave em nossa estratégia para a obtenção da (-)-detoxinina **25**. Obteve-se a síntese total da (-)-Detoxinina **25**, com rendimento global de 13%.

ABSTRACT

The Heck arylation of the 3-pyrroline to obtain enecarbamates and other heterocycles of potential therapeutic application was investigated in a systematic way. The application of diazonium salts in this reaction offers several advantages over traditional Heck protocol, such as mild reaction and phosphine-free conditions, besides short reaction times. The behavior of different diazonium salts in the Heck arylation revealed that activating groups in the *meta* and *para* positions of the aromatic ring behave in a similar manner. Substituents in the *ortho* position seem to cause larger steric effects, leading to moderate yields. The Heck reactions with anthraquinone systems occurred with longer times and moderate yields. From these Heck products the analogues of Baclofen **76** and Rolipram **77** were obtained. The arylpyrrolizidines had been synthesized from endocyclic 4-aryl-enecarbamates in a concise, practical and very efficient route. The [2+2] cycloaddition and the Baeyer-Villiger reactions, two key reactions in our methodology, performed as described in the literature. In the Baeyer-Villiger reaction the presence of a chlorine atom in the endo-alkyl cyclobutanones **113a** and **113f** has influenced the regioselectivity of the reaction favoring the formation of only one regioisomer. A new member of the 2-arylpyrrolizidines, compound **117f** was synthesized in four steps with a global yield of 49%. The last part of the work started with the synthesis of chiral endocyclic enecarbamate **219**, obtained in 4 steps from the L-pyrrolidin-2-one-5-carboxylic acid with a global yield of 50%. Enecarbamate **219** was transformed into the dihydroxyl product **229** using reactions well developed in the research group such as: [2+2]cycloaddition reaction, chlorine removal, decarboxylation, and Norrish type photochemistry reaction. Diol **229** was transformed into product **230** with yields varying from 39 to 59% using a Wittig reaction as the key step in our strategy for the total synthesis of (-) - detoxinina **25**. The natural product (-) - Detoxinina **25** was then obtained by total synthesis with overall yield of 13%.

ABREVIATURAS

- AIBN:** 2,2'-azabisobutironitrila
- APs:** Alcalóides pirrolizidínicos
- 9-BBN:** 9-borabíciclo[3.3.1]nonano
- Bn:** Benzil
- BnOH:** Álcool bencílico
- Boc:** *tert*-butoxicarbonil
- BV:** Baeyer-Villiger
- Cbz:** benziloxicarbonil
- CCD:** Cromatografia em Camada Delgada
- CT:** “interação de transferência de carga”
- CSA:** ácido canforsulfônico
- DABCO:** 1,4-diazabíciclo[2,2,2]octano
- DBU:** 1,5-diazabíciclo[4.3.0]non-5-eno
- DEPT:** *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*
- DIAD:** azodicarboxilato de diisopropila
- Dibal-H:** hidreto de diisobutilalumínio
- DIPEA:** *N,N*-diisopropiletilamina
- DMAP:** 4-dimetilaminopiridina
- DME:** 1,2-dimetoxietano
- DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- DMP:** 2,2-dimetoxipropano
- ed:** excesso diastereoisomérico
- EMAR:** Espectrometria de Massas de Alta Resolução
- ent:** enantiômero
- eq.:** equivalente(s)
- ESI-MS:** *Electron-Spray Ionization Mass Spectrometry*
- HOMO:** *Highest Occupied Molecular Orbital*
- IV:** Infravermelho
- LAH:** Hidreto de lítio alumínio
- lit.:** literatura

LDA: diisopropilamideto de lítio
LiOTf: triflato de lítio
LUMO: *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
***m*-CPBA:** ácido *m*-cloroperbenzóico
MOM: metoximetil
MsCl: cloreto de mesila
NBS: *N*-Bromosuccinimida
NMO: *N*-óxido de *N*-metilmorfolina
PCC: Cromato de piridina
PE: ponto de ebulição
PF: ponto de fusão
PMB: *p*-metoxibenzila
***p*-TsOH:** ácido *p*-toluenossulfônico
Ra-Ni: Raney-Níquel
RCM: *Ring-Closing Metathesis*
***R_f*:** fator de retenção
RMN ⁻¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ⁻¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.: temperatura ambiente
TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio
TBDMSCl: cloreto de *tert*-butildimetilsilila
TBSCl: *tert*-butilclorodimetilsilano
TEA: trietilamina
TFA: ácido trifluoracético
TFAA: anidrido trifluoracético
THF: tetraidrofurano
TMSCl: cloreto de trimetilsilila
TOM: Teoria dos Orbitais Moleculares
Tr: Trítol (trifenilmetil)
UV: ultravioleta
***v*:** número de onda

ÍNDICE

1. Introdução.	1
1.1. Compostos heterocíclicos	1
1.2. Enecarbamatos endocíclicos. Aplicações sintéticas	9
1.3. Reação de Arilação de Heck	16
1.3.1. Mecanismo geral da reação de Heck	16
1.3.2. Introdução de sais de diazônio na reação de Heck	20
1.3. Objetivos	24
2. Síntese de derivados do Rolipram e do Baclofeno	25
2.1. Importância biológica e estratégia sintética	25
2.2. Resultado e discussão	29
2.2.1 Estudo da reação de Heck	29
2.2.2 Síntese de análogos do Baclofeno e do Rolipram	35
3. Alcalóides pirrolizidínicos	41
3.1. Antecedentes bibliográficos de síntese de Bases Necínicas	41
3.2. Estratégia sintética para a síntese dos alcalóides pirrolizidínicos	45
3.3. Resultados e discussão da síntese de pirrolizidinas ariladas	48
3.3.1. Síntese de enecarbamato funcionalizado em C₄	48
3.3.2. Reações de cicloadição [2+2]	49
3.3.3. Reação de Baeyer-Villiger	52
3.3.4. Obtenção da pirrolizidinas ariladas	59
4. Detoxinina	63
4.1. Antecedentes bibliográficos de sínteses da detoxinina	63
4.1.1. Síntese da detoxinina a partir de substratos acíclicos	63
4.1.2. Síntese da detoxinina a partir de substratos cíclicos	74
4.2. Estratégia sintética	78
4.3. Resultados e discussão da síntese da (-)-detoxinina	83
4.3.1. Etapa 1: Síntese do Enecarbamato Endocíclico Quiral <u>219</u>	83
4.3.2. Etapa 2: Síntese do (3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicclo-[3,2,0]-heptan-6-ona	84

4.3.3. Etapa 3: Síntese do (1R,4R,5R)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano <u>229</u>	88
4.3.4. Etapa 4: Síntese da (-)-detoxinina <u>25</u>	93
5. Conclusão	97
6. Materiais e métodos	99
6.1. Procedimento geral para síntese de sal de diazônio	101
6.2. Síntese do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- 3-pirrolina <u>72</u>	103
6.3. Síntese do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolidona <u>74</u>	106
6.4. Síntese dos análogos do Rolipram® <u>76</u>	122
6.5. Síntese dos análogos do Baclofeno <u>75</u>	129
6.6. Síntese do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolina <u>112</u>	136
6.7. Reação de cicloadição [2+2] térmica do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolina com cloreto de 4-clorobutirila <u>113</u>	145
6.8. Síntese do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) <u>123</u>	151
6.9. Síntese da N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-4-(aril)-8-alquil-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) <u>115</u>	154
6.10. Reação de Baeyer-Villiger do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil)	160
6.11. Síntese do N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-8-etil-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) <u>124a</u>	162
6.12. Síntese de (±)-(1S,2R,7R)-2-(aril)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol <u>117</u>	165
6.13. Síntese do (2S)-5oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila <u>216</u>	174
6.14. Síntese do (2S)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-oxopirrolidona-2-carboxilato de benzila <u>217</u>	177
6.15. Síntese do 5(S)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)- 2,3-deshidropirrol-5-carboxilato de benzila <u>219</u>	180
6.16. Síntese do (3S)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-7,7-dicloro-2-azabiciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila <u>220</u>	184

6.17. Síntese do (3S)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-azabíclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila <u>221</u>	187
6.18. Síntese do (3S)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-azabíclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato <u>222</u>	193
6.19. Síntese do (3S)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-azabíclo-[3,2,0]-heptan-6-ona em tres etapas <u>224</u>	195
6.20. Síntese do (1R,5R)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-bíclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro <u>228</u>	199
6.21. Síntese do (1R,4R,5R)-N-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-bíclo[3,3,0]-octano <u>229</u>	203
6.22. Síntese do (1R,4R,5R)-N-(benziloxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-bíclo[3,3,0]-octano <u>241</u>	206
6.23. Reação de Wittig	208
6.24. Síntese da (-)-Detoxinina <u>25</u>	211
4. Referências Bibliográficas	215

1. Introdução

1.1. Compostos heterocíclicos

Um composto heterocíclico é uma substância que contém um anel formado por mais de um tipo de átomo (figura 1A). Muitos dos compostos naturais apresentam em sua estrutura anéis heterocíclicos que podem ser monocíclicos, bicíclicos ou de maior número de anéis condensado, todos eles com grande interesse para os químicos e bioquímicos¹ (figura 1B).

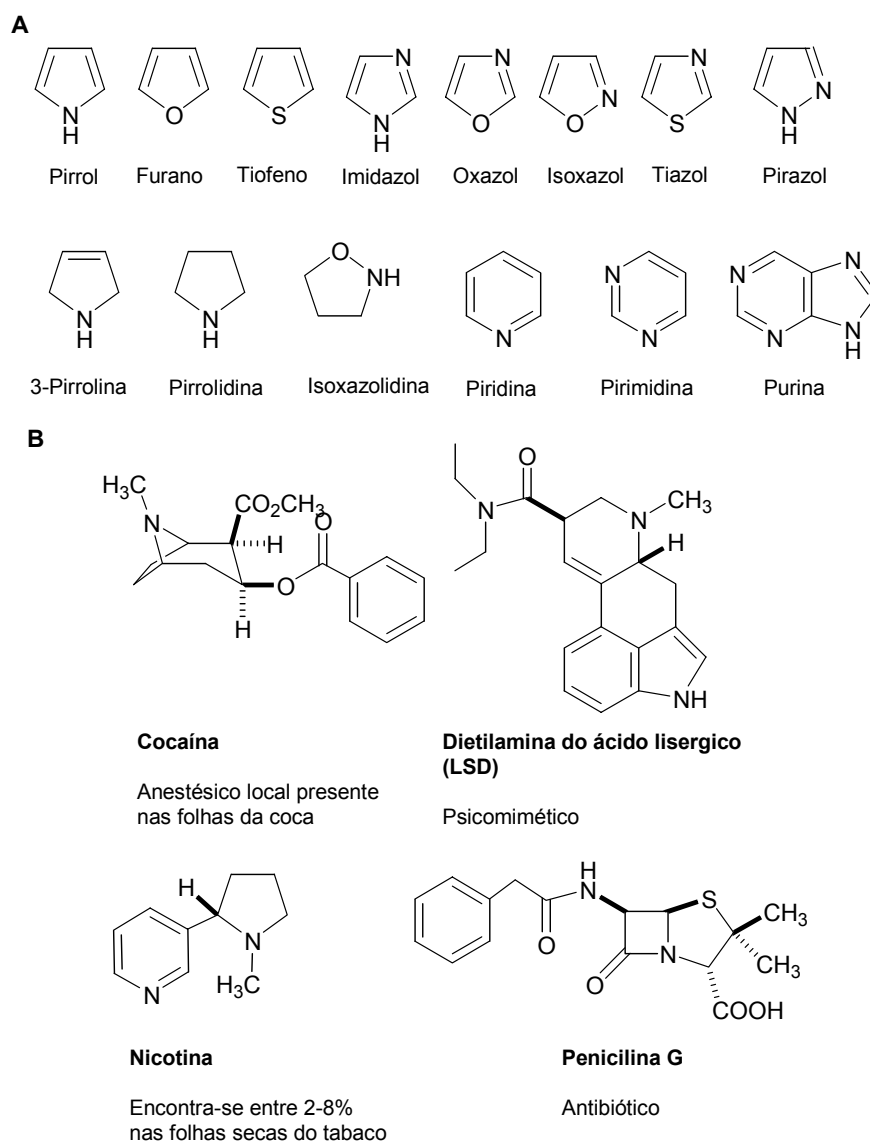


Figura 1. A) Diferentes estruturas heterocíclicas. B) Compostos heterocíclicos naturais

Como sabemos os compostos heterocíclicos estão presentes em vários sistemas de interesse biológico como os carboidratos, enzimas, coenzimas, proteínas e no DNA. Um exemplo é o nucleotídeo de guanina presente nas regiões teloméricas do DNA humano, em repetições de sequência simples de seis nucleotídeos – TTAGGG –, encontrados nas extremidades dos cromossomos, que protegem da degradação, da recombinação e da fusão robertsoniana, estabilizando o DNA². Estas sucessões de DNA que são ricas em guaninas (G) podem formar estruturas chamadas G-quarteto³. Tais sucessões são achadas nos finais dos cromossomos nas regiões denominadas teloméricas e em regiões reguladoras da transcrição em várias células cancerígenas⁴. Estas estruturas surgem da associação planar de quatro guaninas em um ciclo de “Hoogsteen” unidas por ligações de hidrogênio (figura 2). Foram observadas na presença de cátions de metais monovalentes como Na^+ e K^+ que ajudam na estabilização das estruturas G-quarteto, presumivelmente coordenando com oito átomos de oxigênio de carbonila presentes⁴.

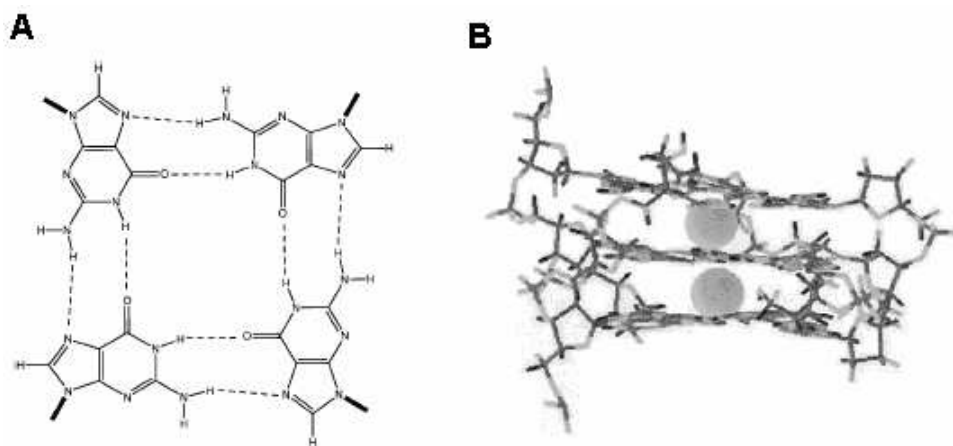


Figura 2. A) Representação esquemática das terminações dos cromossomos (telômeros) ricas em Guaninas. Quatro resíduos de guaninas (G) podem formar uma estrutura planar, unida por ligações de hidrogênio. B) Interação molecular entre os íons de K^+ com G-quartetos formando um complexo de coordenação octaédrica.

O G-quarteto DNA emergiu como um objetivo atraente para a inibição da telomerase⁵, proteína que replica o DNA telomérico⁶ e que se acredita que a ampla ativação da telomerase em células carcinogênicas seja devido a mutações genéticas em porções de DNA que se relacionam com a transcrição da enzima, levando a uma expressão descontrolada da telomerase, desta forma a célula não reconhece sinais para que cesse sua

divisão, permitindo sua imortalidade². Levando em conta esses fatos, tem se proposto como tratamento para o câncer o uso de substâncias inibidoras de telomerase, vários grupos tentaram identificar moléculas orgânicas pequenas que se ligam à estrutura G-quarteto com objetivo de inibir a atividade da telomerase e assim encurtar o tamanho dos telômeros⁷.

Foram desenvolvidos originalmente análogos de Antraquinona como agentes de interação com o DNA para uma gama de células tumorais⁸. Os 2,6-diamido antraquinonas foram desenhados para agir como combinações seletivas de tripla interatividade com afinidades reduzidas pela fita dupla de DNA⁹. Estudos moleculares predisseram que eles poderiam ligar-se à estrutura “G-quarteto” por intercalação entre planos formados pelas guaninas¹⁰. Sun e colaboradores¹¹ mostraram primeiramente por RMN- ¹H, que análogos da 2,6-diamido antraquinona se ligam e estabilizam estruturas de G-quarteto e posteriormente determinaram a IC₅₀ para o composto **1** usando ensaios de telomerase clássicos (figura 3) para um “primer” telomérico de 18-pb d[TTAGGG]₃.

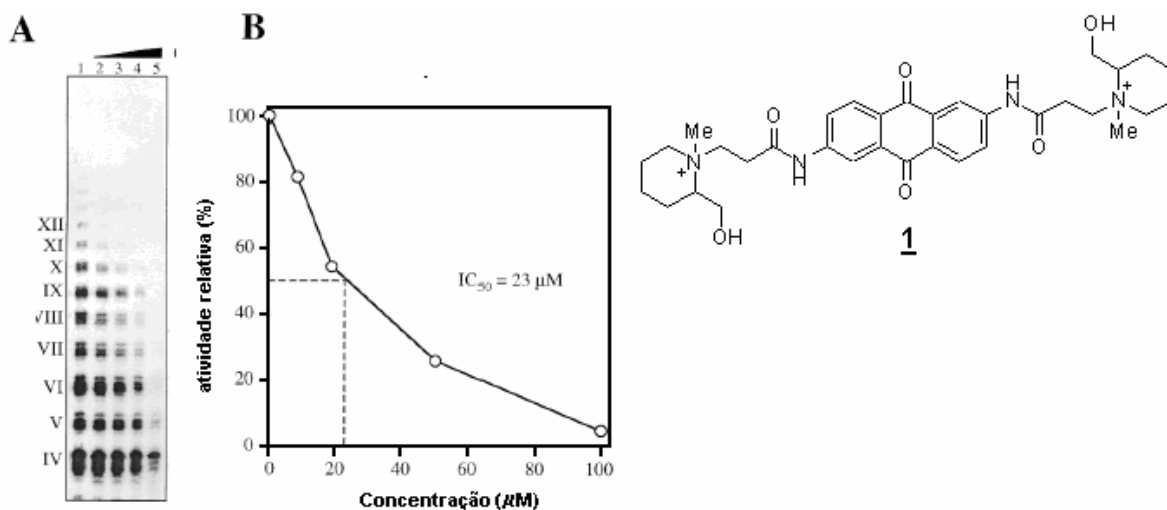


Figura 3. A) Efeito da concentração do composto **1** com a atividade da telomerase na catálise da extensão de um “primer” 18-pb d[TTAGGG]₃ (1 mM), a extremidade do “primer “ foi marcada com 1,5 μM [α -³²P]-dGTP (800 Ci mmol⁻¹, 10 mCi mL⁻¹) com 1mM dATP e dTTP usado no ensaio de telomerase clássico. Linhas da 1–5 são concentrações crescentes 0, 10, 20, 50, e 100 mM do composto **1**, respectivamente. Os números Romanos IV–XII à esquerda do gel identificam produtos de extensão do primer de 18-pb d[TTAGGG]₃. B) Representação gráfica dos dados obtidos em A.

Foram identificados, recentemente, vários análogos de antraquinona para interagir com estruturas G-quarteto inibindo a interação da telomerase. Estas moléculas estão entre os inibidores mais potentes da telomerase¹².

Outro exemplo de compostos heterocíclicos são os alcalóides pirrolizidínicos (APs), que são compostos naturais derivados do metabolismo secundário de plantas¹³ e apresentam um núcleo pirrolizidínico **2** (figura 4).

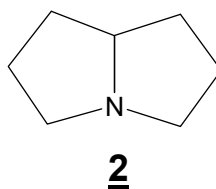


Figura 4. Núcleo básico dos alcalóides pirrolizidínicos.

Os APs podem ser variados, embora, em sua maioria sejam ésteres de uma base necínica com um ou mais ácidos nécicos. As bases necínicas possuem como núcleo básico 1-hidroximetil-pirrolizidina (aza-[3.3.0]-biciclo-octano), com diferentes combinações de insaturações e hidroxilas. A numeração dos átomos que compõem o núcleo pirrolizidínico não segue o padrão IUPAC (figura 5 A). Os ácidos nécicos possuem várias estruturas (figura 5 C) e podem junto a uma base necínica formar monoésteres, diésteres abertos, diésteres macrocíclicos e até mesmo triésteres. Um exemplo descrito na literatura são os APs isolados das Ipomoeas que apresentam como base necínica a platinecina e diferentes combinações de ácidos nécicos dividindo-se em quatro subclasses¹⁴ (figura 5 D).

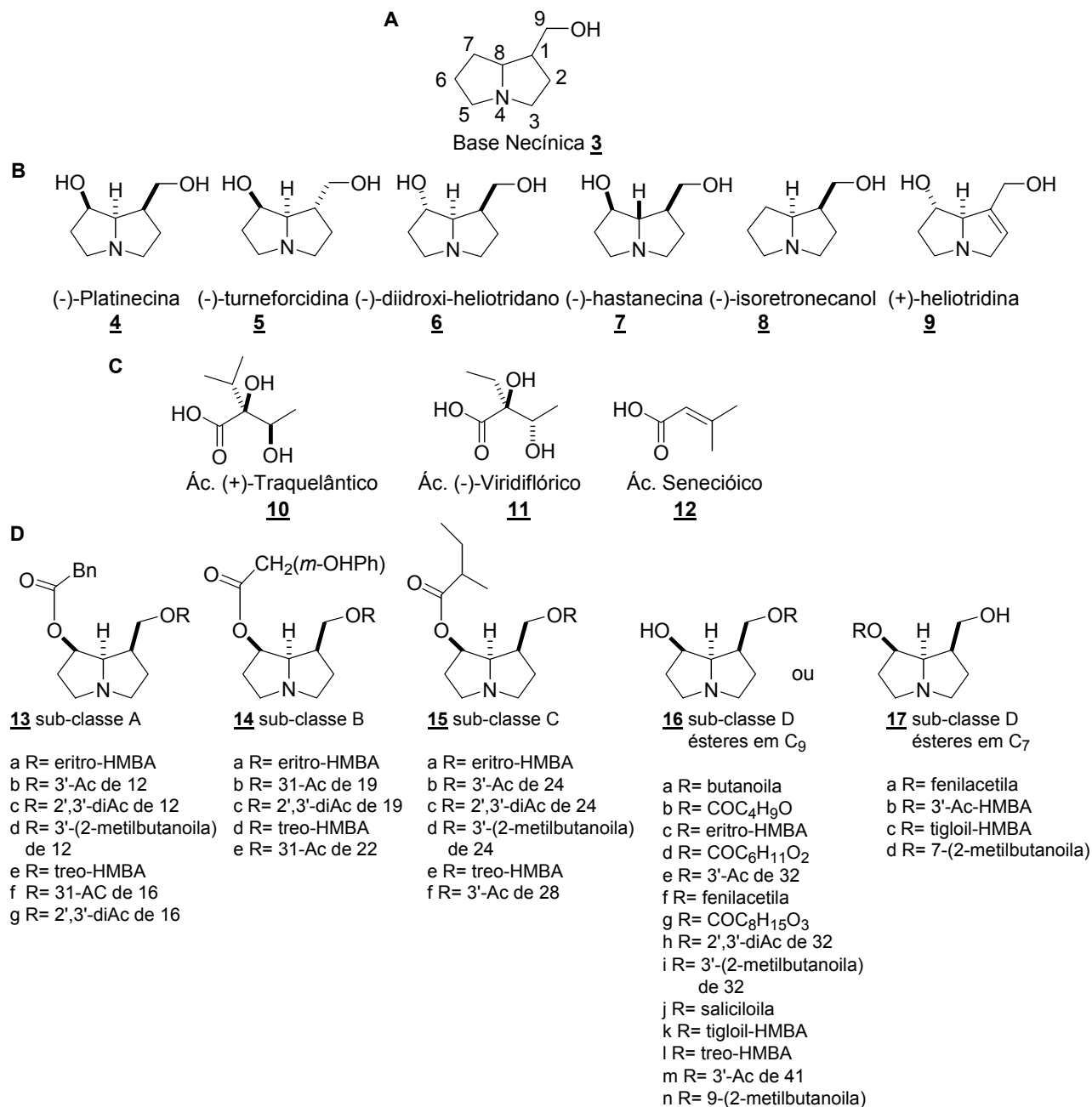


Figura 5. Alcalóides pirrolizidínicos. **A:** Esqueleto da base Necínica. **B:** Exemplos de bases necínicas. **C:** Exemplos de ácidos nécicos. **D:** Divisão em subclasses.

Atualmente são conhecidas aproximadamente 370 estruturas diferentes de APs, isoladas de 560 espécies de plantas¹⁵, *Senecio* e *Eupatorium* (Asteraceae), *Crotalaria* (Fabaceae), *Heliotropium* (Boraginaceae). Eles são amplamente distribuídos no reino vegetal, e em menor quantidade no reino animal e fungos. Estes alcalóides possuem um papel importante como mediadores nas interações ecológicas entre as plantas, insetos e predadores. Alguns lepidópteros seqüestram os APs por ingestão¹⁶, já quando larvas ou em seu estado adulto, utilizando-os como defesa química contra os predadores. Acredita-se que neste caso a rejeição do predador está relacionada com sua impalatabilidade e não com a sua toxicidade, ou seja, as borboletas que possuem APs não possuem sabor agradável aos seus predadores, de modo que estes últimos evitam a ingestão das mesmas. Os APs apresentam distintas atividades biológicas, quase todas relacionadas a sua citotoxicidade. Acredita-se que esta toxicidade está relacionada com a formação *in vivo* de metabólitos pirrólicos, conhecidos por serem potentes alquilantes de DNA¹⁷. Embora alguns APs possuem interessantes atividades biológicas, por exemplo, a *N*-óxido de Indicina **18** como anti-neoplásica, são também, utilizados como base para a elaboração e aperfeiçoamento de novas substâncias clinicamente úteis (figura 6 A). Outros elementos farmacofóricos específicos em sua estrutura molecular, não relacionados aos metabólitos pirrólicos, são também responsáveis por outras atividades farmacológicas de certos APs. Neste âmbito, podem-se citar as atuações de APs como anestésicos locais, bloqueadores neuromusculares, antimicrobianos moderados, etc¹⁸. Vários APs poliidróxilados apresentam atividade inibidora de glicosidase¹⁹, o que os torna potenciais agentes de combate contra várias doenças. Na figura 6 B apresentamos alguns exemplos, dentre os quais, podemos destacar a 1-epi-australina **19**, australina **21** e 7-epi-australina **22**, que apresentam atividade anti-HIV.

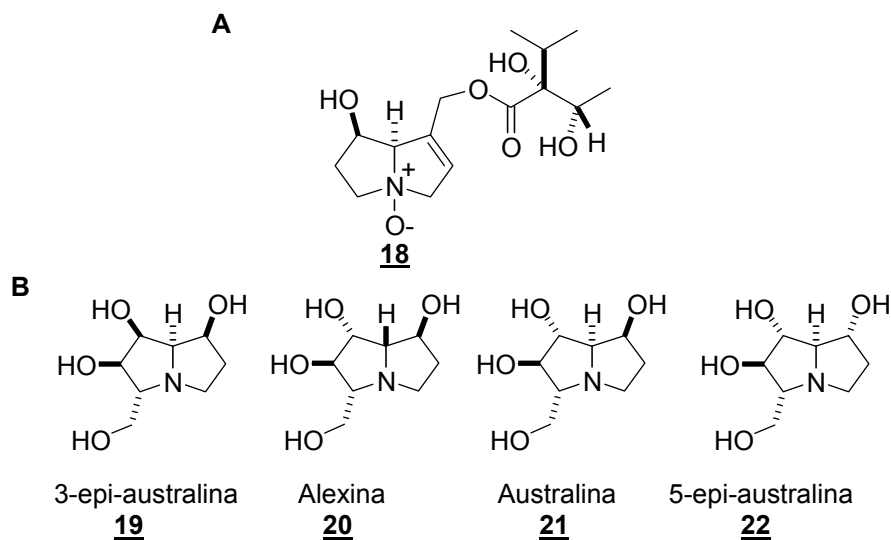


Figura 6. Alcalóides pirrolizidínicos. **A:** APs anti-cancerígenos. **B:** Alguns exemplos de APs com atividade inibidora de glicosidase e anti-HIV.

Estudos recentes farmacológicos e de síntese, avaliaram a influência de modificações químicas de bases necínicas híbridas e outras pirrolizidinas nas atividades biológicas. A introdução de grupos aromáticos ao azabíciclo[3.3.0]octana é particularmente interessante, devido a recentes resultados que mostram as excelentes propriedades farmacológicas exibidas pelas pirrolidinas 1,3,4-trissubstituída **23** e **24**, contra HIV²⁰. Estas agem como potentes e seletivos antagonistas ligando-se ao receptor CC5, um co-receptor para infecção de HIV. As arilpirrolizidinas podem ser relacionadas a um híbrido análogo das pirrolidinas 1,3,4-trissubstituídas **23** e **24** (Figura 7). Além disso, as arilpirrolizidinas são compostos não relatados que poderiam apresentar propriedades farmacológicas interessantes, estabelecendo alguma relação estrutura-atividade entre elas e as pirrolidinas 1,3,4-trissubstituídas.

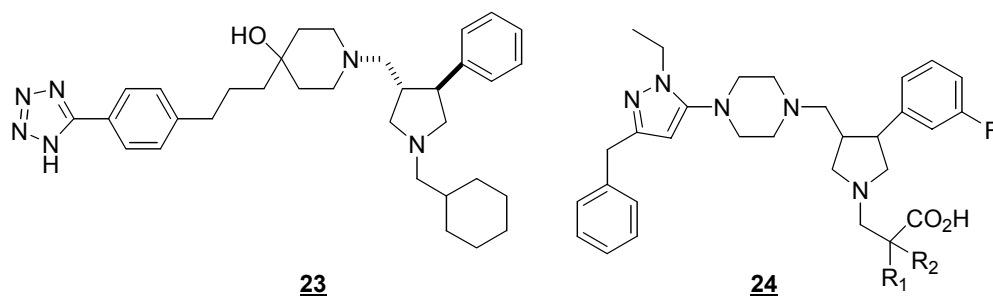


Figura 7. Pirrolidinas 1,3,4-trissubstituídas **23** e **24**.

Outro exemplo de sistema heterocíclico são os complexos da detoxina²¹, isolados em 1968, por Jonehara e colaboradores, a partir de *Streptomyces caespitosus* var. detoxicus 7072GC₁. Quando o complexo detoxina é co-administrado com a Blastidina S, nota-se uma redução drástica na fitotoxicidade causada pelo antibiótico, sem reduzir o efeito terapêutico deste, quando este é utilizado como fungicida no tratamento de infecções em plantações de arroz²². Dentre os onze componentes do complexo detoxina, dez são depsipeptídeos acíclicos, caracterizados por possuir como núcleo estrutural comum, a (-)-detoxinina **25**, um β -hidroxi- γ -aminoácido não codificado, contendo uma unidade 3-hidroxi-pirrolidina e três centros estereogênicos adjacentes. (figura 8).

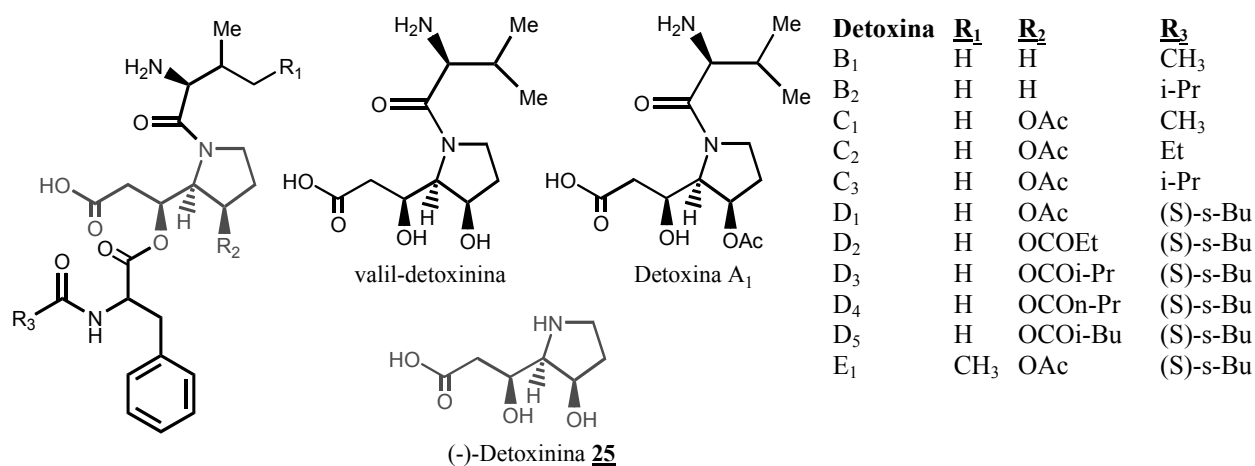


Figura 8. Diferentes Complexos Detoxinas.

Embora a (-)-detoxinina **25** participe como núcleo central destes depsipeptídeos, ela não possui qualquer atividade farmacológica particular reconhecida. A incorporação de

aminoácidos não codificados em suas estrutura, através de ligações peptídicas, pode promover interessantes respostas biológicas²². Estudos de relação estrutura-atividade, utilizando *Bacillus cereus* como organismo teste²² mostraram diferentes níveis de inibição. Os resultados revelaram que as detoxinas D₁ e E₁ são os compostos mais ativos do grupo, enquanto que a detoxina A₁ e derivados da detoxina D₁ apresentaram menor nível de atividade.

Os compostos heterocíclicos constituem uma família importante dentro da Química Orgânica, devido fundamentalmente ao seu caráter bioativo, na maioria dos casos. São usados em substituição de alguns grupos funcionais por serem isostéricos dos mesmos. Estas características os fazem aplicáveis em numerosas indústrias (farmacêutica, agroquímica, de plásticos, entre outras). Diante deste panorama, a síntese de compostos heterocíclicos tem um interesse no grupo de pesquisa do professor Roque utilizando como matéria prima os enecarbamatos endocíclicos.

1.2. Enecarbamatos endocíclicos. Aplicações sintéticas

Os enecarbamatos endocíclicos são compostos heterocíclicos nitrogenados que apresentam uma enamina desativada. A funcionalização da ligação dupla dos enecarbamatos endocíclicos permite uma alta versatilidade na síntese orgânica de diferentes compostos heterocíclicos nitrogenados de importância biológica, de produtos naturais ou sintética, como pirrolidinas e piperidinas poliidroxiladas (aza-çúcares)²³, aminoácidos²⁴, alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos²⁵ e pirrolidinas α -ariladas.²⁶ (figura 9)

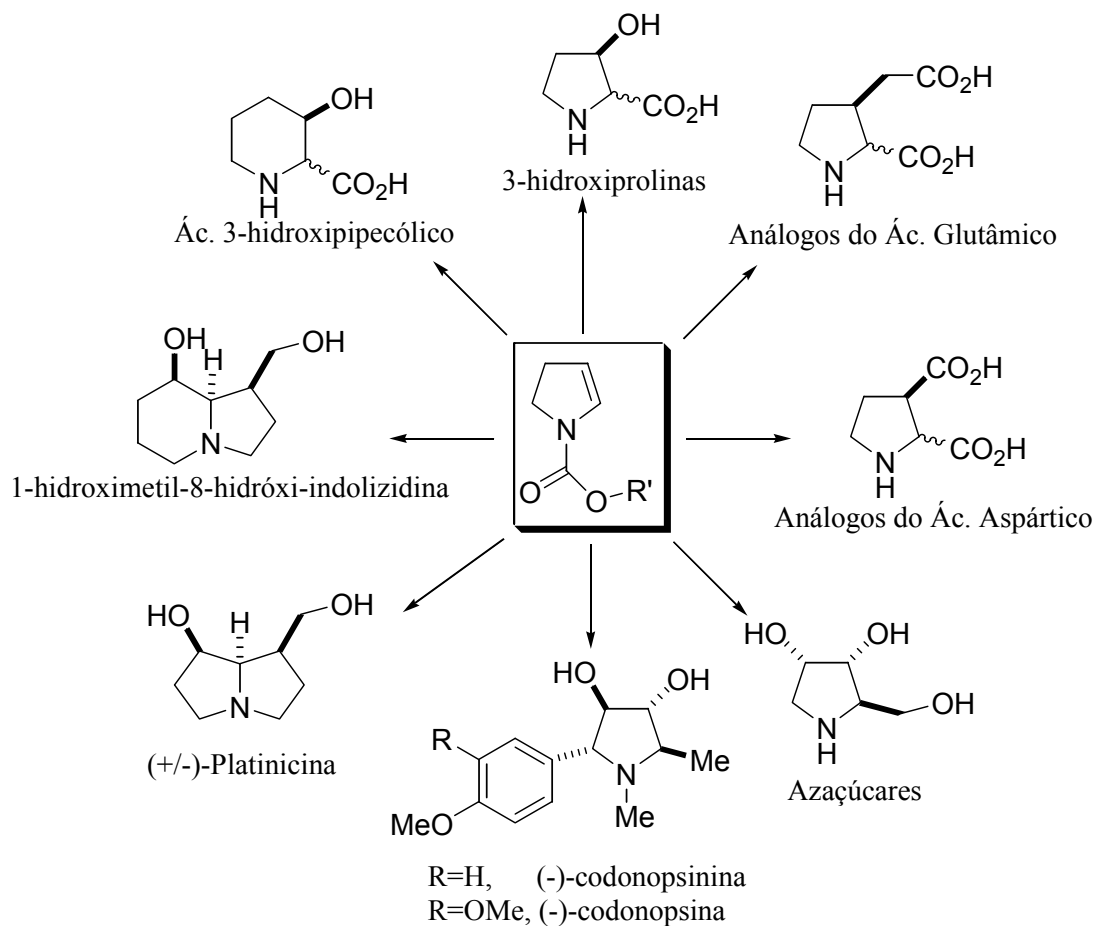
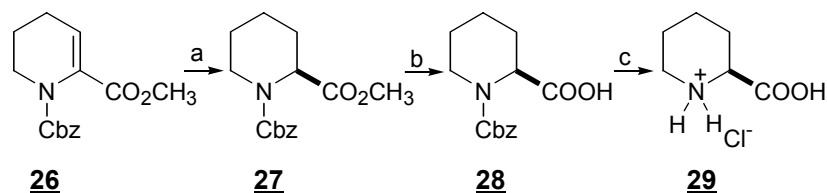


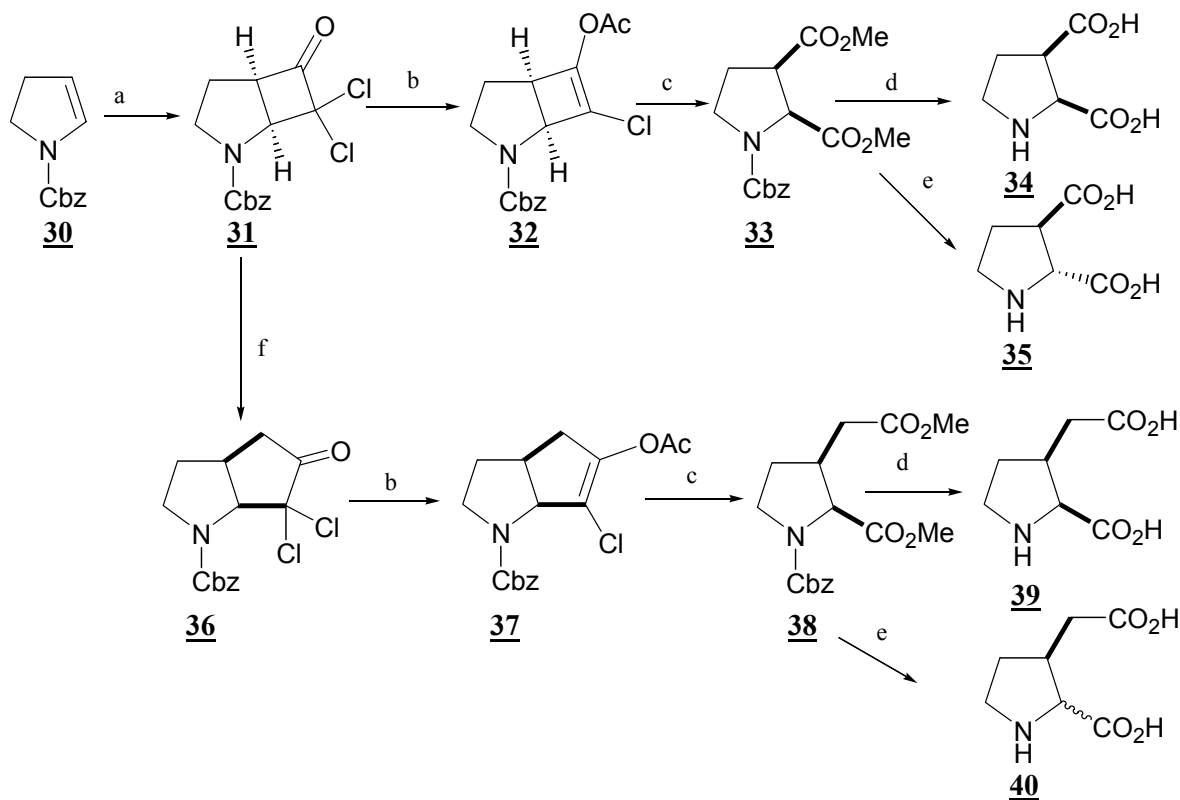
Figura 9. Emprego de enecarbamatos endocíclicos em sínteses de diferentes compostos.

A reação de hidrogenação de enecarbamatos endocíclicos talvez seja uma das mais simples aplicações destes compostos. Uma versão assimétrica de hidrogenação, utilizando como indutor de quiralidade o (R)-BINAP, foi relatada na literatura na síntese do cloridrato do (S)-(-)-ácido piperidínico²⁷ **29** (esquema 1).



Esquema 1. Síntese do Cloridrato do (S)-(-)-ácido piperidínico. Reagentes e condições: a) (R)-BINAP RuCl₂, H₂, MeOH, 82% (79% ee). b) K₂CO₃ / H₂O, MeOH, 87%. c) H₂, PtO₂, HCl, MeOH, 95%.

Estes compostos podem ser matérias primas na síntese de aminoácidos, tais como análogos conformacionalmente restringidos do ácido aspártico **34**, **35** e do ácido glutâmico **39** e **40**²⁸ (esquema 2).



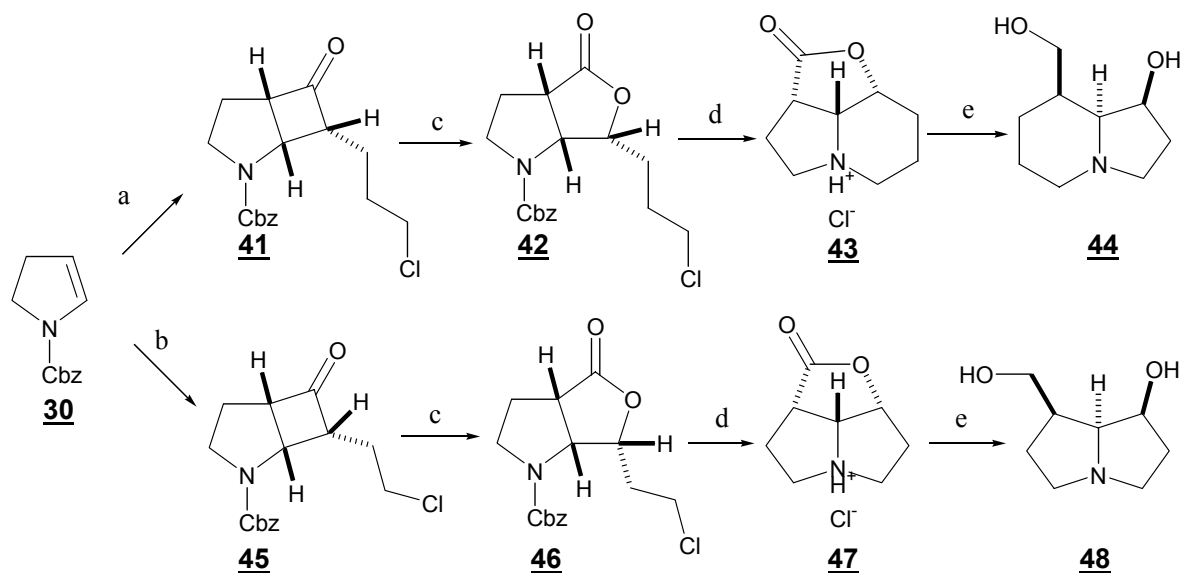
Esquema 2. Síntese de análogos conformacionalmente restringidos do ácido aspártico e do ácido glutâmico. Reagentes e condições: a) TEA, cloreto de dicloracetila, hexano, 40 °C (87%). b) i) $\text{Li}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}$, THF, -50 °C; ii) Ac_2O . c) i) O_3 , -78 °C, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; ii) $(\text{CH}_3)_2\text{S}$; iii) CH_2N_2 (75%). d) i) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$; ii) HCl 6M, 70 °C, 12 h (82%). e) i) MeONa/MeOH , refluxo, 5h; ii) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$; iii) NaOH 10% aq., t.a., (52%). f) CH_2N_2 , MeOH , t.a. (80%).

Nesta metodologia utilizou-se como etapa chave uma reação de cicloadição do tipo [2+2] térmica entre o enecarbamato **30** e um ceteno, formado *in situ*. O cicloaduto α,α -diclorociclobutanona **31** foi transformado regioseletivamente no enolacetato **32**, através do tratamento do mesmo com dimetilcuprato de lítio seguido de anidrido acético. O enolacetato **32** sofreu clivagem oxidativa com ozônio levando ao éster **33**, após tratamento com diazometano. A isomerização em C-2 do diéster e a remoção dos grupos de proteção

forneceram seletivamente os aminoácidos *cis* e *trans*-2,3-dicarboxipirrolidina **34** e **35** respectivamente.

A cicloexpansão regioseletiva da α,α -diclorociclobutanona **31** com diazometano forneceu α,α -diclorociclopentanona **36** que foi transformada de forma similar nos análogos conformacionalmente restringidos do ácido glutâmico, **39** e **40**.

A ($\pm$)-1-hidroximetil-8-hidroxi-indolizidina **44** e ($\pm$)-platinecina **48** foram obtidas a partir do enecarbamato **30** em 4 etapas. Ambas as sínteses tiveram como etapa chave a reação de cicloadição [2+2] térmica²⁵ (esquema 3).

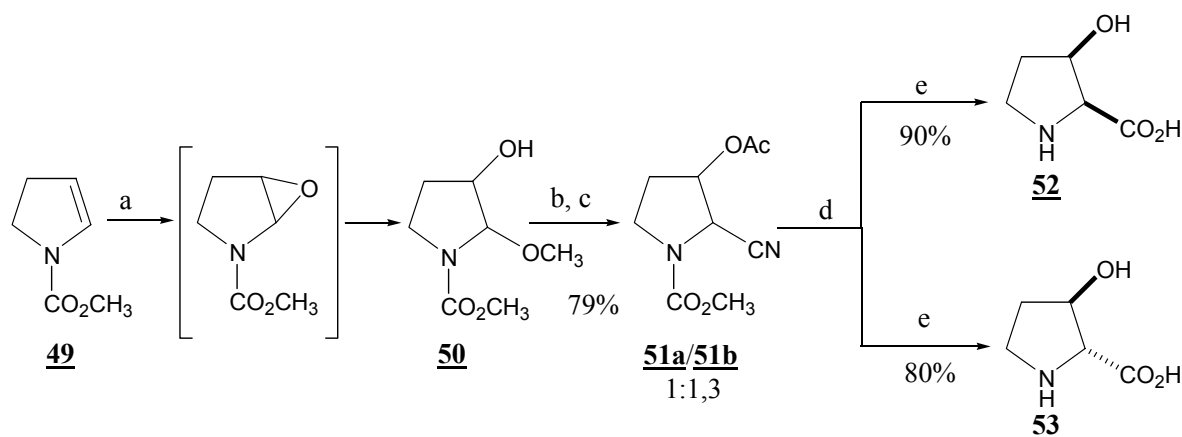


Esquema 3. Síntese da Indolizidina e da Platinecina. Reagentes e condições: a) Cloreto de 5-clorovalerila, TEA, hexano, refluxo. b) Cloreto de 4-clorobutirila, TEA, cicloexano, refluxo. c) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, t.a. d) Pd(OH)₂, CH₃OH, H₂, pressão positiva. e) LiAlH₄, THF, refluxo.

A reação de cicloadição [2+2] entre o enecarbamato **30** e o ceteno, gerado *in situ* a partir dos respectivos cloretos de ácidos, forneceram as endoalquil-azabicciclobutanonas **41** e **45**. Contra a expectativa para a reação de Baeyer-Villiger, esta forneceu com uma alta regioseletividade as lactonas **42** e **46**. A hidrogenólise, para a remoção do grupo Cbz,

promoveu a ciclização intramolecular, fornecendo os respectivos cloridratos de aza-triciclos **43** e **47**, os quais por redução, forneceram a indolizidina **44** e a platinecina **48** racêmicas.

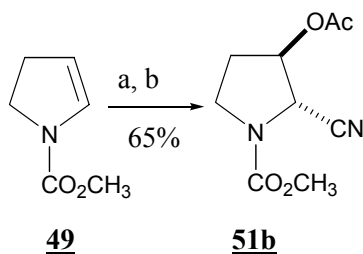
Outro exemplo da aplicação dos enecarbamatos endocíclicos é mostrado no esquema de reação 4. A reação de oxidação diferenciada permite a síntese de hidróxi-aminoácidos, como a β -hidroxiprolina²⁹.



Esquema 4. Síntese de β -hidroxiprolinas. Reagentes e condições: a) *m*-CPBA, CH₃OH, CH₂Cl₂. b) Ac₂O, pyr, 75 °C, 15 h. c) TMS-CN, BF₃-OEt₂, CH₂Cl₂. d) separação cromatográfica. e) HCl (6M), refluxo, 17 h, cromatografia de troca-iônica (DOWEX: 50x8).

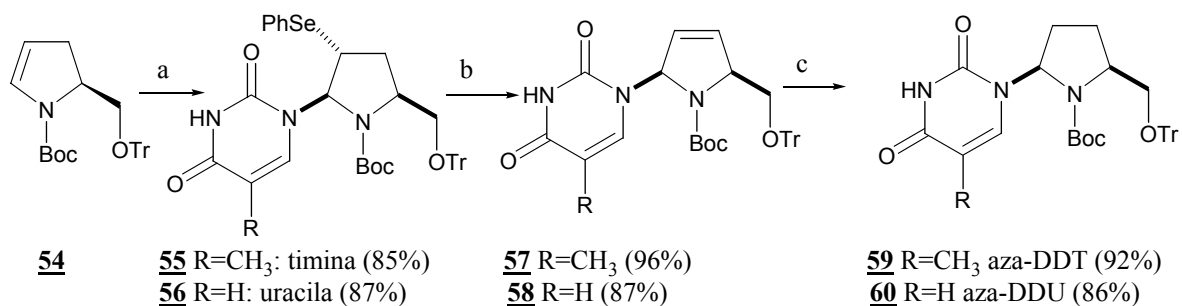
O enecarbamato **49** foi oxidado com *m*-CPBA fornecendo uma mistura de *cis* e *trans* α -metoxi- β -hidroxipirrolidina **50**. Esta mistura foi acilada com anidridoacético para trocar a α -metoxila pelo grupo ciano. A reação forneceu uma mistura de *cis* e *trans* α -ciano- β -acetoxipirrolidina **51a/51b**, com rendimento de 79% nas duas etapas. Esta mistura foi separada por cromatografia em coluna, permitindo a posterior remoção do grupo protetor ligado ao nitrogênio.

O *trans* β -acetoxi- α -cianopirrolidina **51b** foi obtida diretamente a partir do enecarbamato **49** com 65% de rendimento (esquema 5).



Esquema 5. Síntese da β -acetoxi- α -cianopirrolidina. Reagentes e condições: a) DMD, acetona, 0 °C. b) KCN/18-crown6, CH₂Cl₂, t.a.

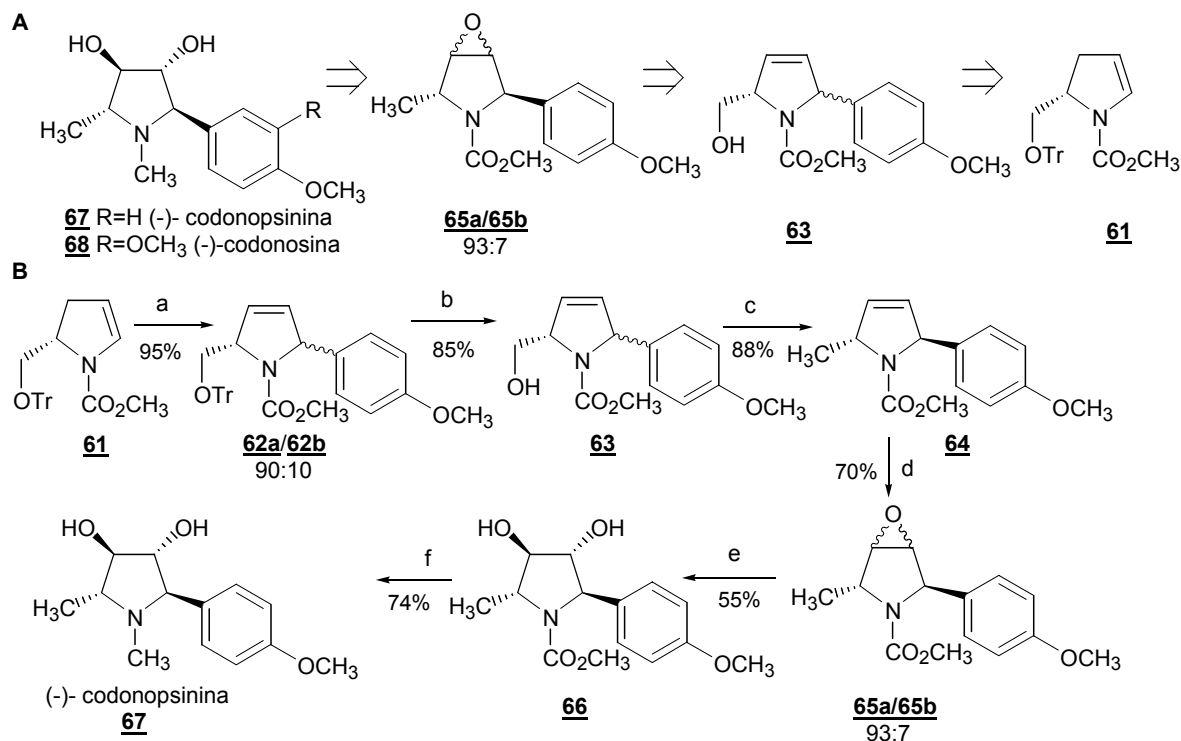
Outro exemplo, descrito por nosso grupo de pesquisa, é a síntese de aza-nucleosídeos **59** e **60** a partir de enecarbamatos endocíclicos **54**, por adição de bases pirimidínicas promovidas por brometo de fenilselenenila³⁰ (esquema 6).



Esquema 6. Síntese de aza-nucleosídeos. Reagentes e condições: a) i) (TMS)₂-base pirimidínicas, PhSeBr, CH₃CN, -23 °C; ii) ZnBr₂, CH₃OH, CH₂Cl₂. b) H₂O₂, dioxano, NaHCO₃. c) H₂, Pd/C, EtOAc.

A adição de *bis*-(trimetilsilil)-timina ao enecarbamato **54** na presença de brometo de fenilselenenila a -23°C, e posterior tratamento com ZnBr₂ forneceram um único produto, por CCD, o derivado **55** com 85% de rendimento. A eliminação do grupo fenilsselenenila foi realizada utilizando H₂O₂, fornecendo a aza-estavudina **57** com 96% de rendimento. A hidrogenação catalítica de **57** forneceu o didesóxi-azanucleosídeo **59** (aza-DDT) com 92% de rendimento. A obtenção do aza-análogo uridínico (aza-DDU **60**), foi feita usando a mesma sequência de reações descritas para a aza-DDT **59**.

A reação de Heck entre sais de diazônio e enecarbamatos endocíclicos³¹ abriu um novo caminho na síntese de alcalóides, tais como a (-)-codonopsinina **67** e (-)-codonopsina **58** (esquema 7).



Esquema 7. A: Estratégia de síntese da (-)-codonopsina e (-)-codonopsinina. B: Síntese formal da (-)-codonopsinina. Reagentes e condições: a) tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio, Pd₂(dba)₃ (1-2 mol%), CH₃CN, NaOAc, t.a., 5-30 min. b) ZnBr₂, CH₂Cl₂/CH₃OH, t.a. 15 min. c) i) MSCL, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C; ii) NaBH₄, DMF, 105 °C, 1h. d) *m*-CPBA, tolueno, t.a. e) Dioxano, H₂O/H₂SO₄, 95 °C, 9 h. f) LiAlH₄, THF.

A etapa chave da rota sintética consistiu na reação de arilação de Heck. Inicialmente, optou-se pela reação de Heck tradicional³². Em decorrência dos resultados negativos, buscou-se uma alternativa viável: a utilização de sais de diazônio em substituição aos tradicionais haletos e triflatos de arila. A reação de Heck entre o enecarbamato **61** com tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio forneceu uma mistura diastereomérica de 3-pirrolinas numa proporção de 90:10 do anti-aril-3-pirrolina **62a**. A separação dos diastereômeros foi fácil após remoção do grupo tritila com ZnBr₂. O composto **63** foi submetido à desoxigenação fornecendo 88% do composto **64**, o qual foi epoxidado com *m*-CPBA proporcionando os epóxidos α e β numa relação de 93:7. O

epóxido α foi hidrolisado em condições ácidas, fornecendo o (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-diol **66** que por redução forneceu a (-)-codonopsinina **67** com um rendimento global de 16%.

1.3. Reação de Arilação de Heck.

Atualmente a reação de arilação de Heck tem sido uma poderosa ferramenta em síntese de sistemas heterocíclicos utilizada pelo grupo de pesquisa do professor Correia³³. Desde que foi descoberta no final da década de 60 e início da década de 70, separadamente, por Mizoroki³⁴ e Heck³⁵, esta reação estabelece uma ligação C-C entre uma olefina e o anel aromático utilizando o paládio como catalisador. Os primeiros trabalhos foram realizados utilizando cloreto de fenilmercúrio e cloreto de paládio. A reação ocorria em condições suaves, com alquenos, dienos e alquinos mesmo na presença de outros grupos funcionais. Porém, os dois maiores problemas desta reação eram o preço e a toxicidade dos reagentes de mercúrio, além das quantidades estequiométricas de paládio³⁶. Publicações posteriores substituíram os sais de mercúrio por haletos de arila³⁷ e utilizaram o paládio em quantidade catalítica.

1.3.1. Mecanismo geral da reação de Heck

O mecanismo da reação de Heck pode ser explicado através de um ciclo catalítico (figura 10), o qual é dirigido pela reatividade do paládio, e está relacionado à habilidade da espécie Pd(0) em sofrer adição oxidativa com várias ligações C-X.

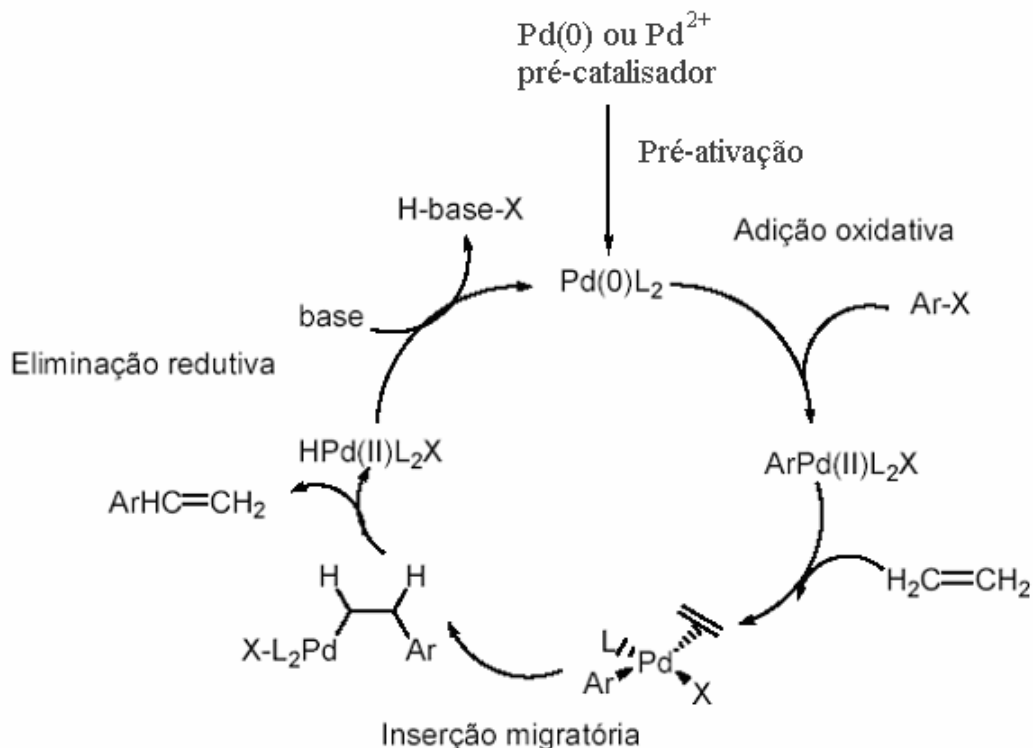


Figura 10. Mecanismo geral da reação de Heck.

A etapa de **pré-ativação** é a entrada do ciclo catalítico, incluindo a redução de complexos de Pd(II) à Pd(0) , gerando espécies ativas do catalisador através de trocas de equilíbrio com ligantes. A pré-ativação tem sido muito estudada em reações assistidas por fosfinas³⁸. A redução primária do Pd(II) a Pd(0) é, provavelmente, realizada pela fosfina, quando esta é utilizada como ligante³⁹. Esta redução é assistida por nucleófilos⁴⁰. Pode estar ocorrendo um ataque de um nucleófilo a fosfina ligada ao paládio, ou uma eliminação redutiva, gerando um fosfônio intermediário com posterior transformação no óxido de fosfina para as duas possibilidades (figura 11). Em sistemas livres de fosfinas, a redução do Pd(II) pode ser efetuada por aminas, se forem utilizadas como base, ou pela própria olefina. É interessante notar que nem Et_3N ou a olefina têm influência detectada na redução do catalisador na presença de fosfinas⁴¹.

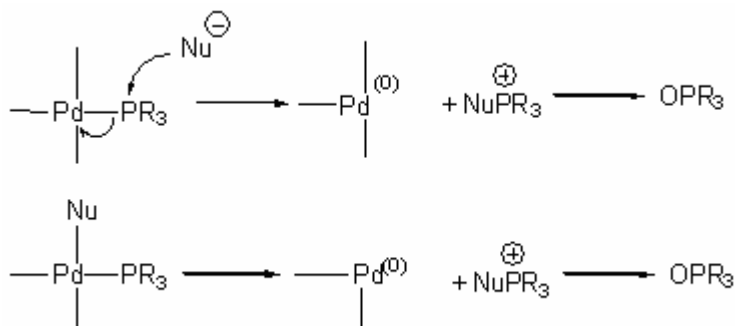


Figura 11. Pré-ativação: Redução de complexos de Pd(II) a Pd(0) por nucleófilos

A **adição oxidativa** ocorre como um processo concertado onde a ruptura da ligação C-X é sincronizada com a formação das ligações Pd-C e Pd-X. A adição oxidativa é pouco sensível à presença de substituintes no sistema insaturado e muito sensível à natureza do grupo de saída⁴². Em muitos casos, o produto isolado da adição oxidativa possui geometria *trans*. Acredita-se que o complexo *cis* seja formado primeiramente e isomerize para o aduto *trans*, através de uma associação-pseudorotação-dissociação.

A **inserção migratória** acontece quando uma nova ligação C-C é formada, intermediários RPdX e RPd^+ são adicionados à ligação dupla num processo concertado⁴³. Esta inserção do produto da etapa anterior com a olefina requer que o paládio se livre de um dos ligantes deixando um sitio de coordenação livre para o alqueno. Dois caminhos diferentes têm sido propostos e comprovados para este processo, contendo fosfinas. Uma rota **A**, não polar, iniciando-se pelo desligamento de um ligante neutro, e uma rota **B**, catiônica, iniciada pelo desligamento de um ligante aniônico⁴⁴ (figura 12). A natureza do ligante e do grupo de saída é essencial para a determinação do caminho a ser seguido, o caminho não polar geralmente ocorre quando o grupo de saída X é I, Br e como ligante, fosfina bidentada, o caminho catiônico ocorre quando o grupo de saída X é OTf ou quando o grupo de saída X é I, Br utilizando-se Ag_2CO_3 ou TIOAc como aditivo.

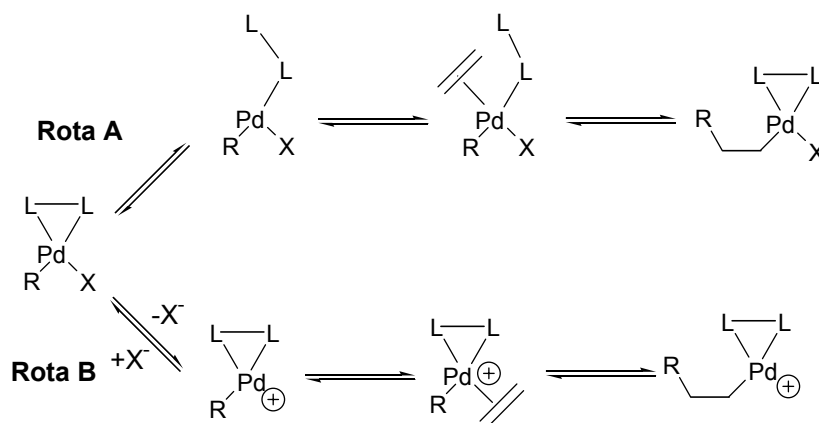


Figura 12. Inserção migratória: **Rota A**, não polar, iniciada pelo desligamento de um ligante neutro. **Rota B**, catiônica, iniciada pelo desligamento de um ligante aniônico.

A **eliminação redutiva**, ou β -eliminação é estereosseletiva e ocorre apenas com o hidrogênio *syn* ao paládio. Em sistemas acíclicos, a ligação C-C sofre rotação para permitir a β -eliminação, dissociando a olefina do complexo de $HPd(II)XL_2$. A β -eliminação é um processo reversível, portanto uma dissociação lenta pode determinar a formação de vários produtos devido à isomerização da dupla ligação⁴³.

A **regeneração** do catalisador ocorre na presença de uma base, removendo HX , transformando $HPd(II)XL_2$ em $L_2Pd(0)$ novamente e assim fechando o ciclo catalítico⁴³. As bases mais utilizadas são Et_3N , $i\text{-}Pr_2\text{Net}$ ou sais inorgânicos como $AcONa$ e K_2CO_3 .

O mecanismo da reação de Heck com olefinas cíclicas⁴⁵ é muito semelhante ao mecanismo mostrado anteriormente na figura 10, sofrendo diferenças apenas na etapa de eliminação redutiva que leva ao produto termodinamicamente mais estável provocando isomerização da ligação dupla. Quando utilizamos olefinas cíclicas como substratos, não observamos a formação da ligação dupla na posição α da arilação, pois como o anel aromático que está sendo inserido e o complexo de paládio estão do mesmo lado, não existe um hidrogênio *cis* ao paládio neste carbono para que a β -eliminação possa ocorrer (figura 13).

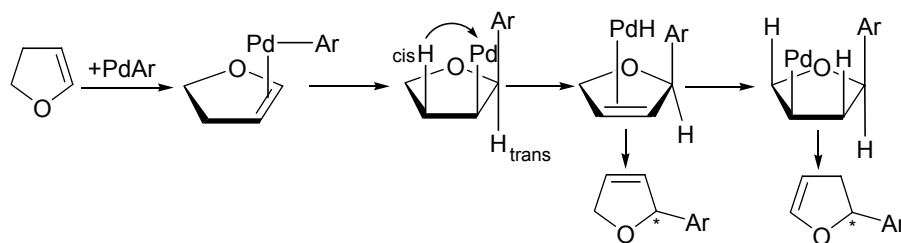
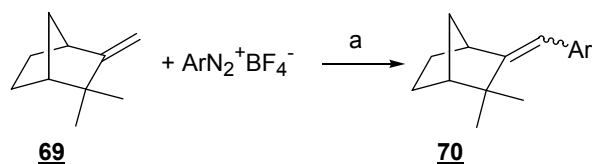


Figura 13. Eliminação redutiva na reação de Heck com olefinas cíclicas.

1.3.2. Introdução de sais de diazônio na reação de Heck

A utilização de sais de diazônio tem a vantagem de gerar a espécie de paládio catiônica. Este complexo formado pelo Pd(II)-sal de diazônio, se decompõe facilmente, levando à formação de um complexo do tipo catiônico, com perda do nitrogênio molecular. Isto tende a anular a dependência da velocidade desta reação com relação à natureza eletrônica do anel aromático, contornando a limitação na utilização de compostos aromáticos que contém grupos doadores de elétrons e sem necessitar da adição de sais de prata, condição necessária quando se deseja acelerar a etapa de adição oxidativa ou eliminação redutiva do ciclo catalítico, quando a espécie de arilação tem como grupo de saída um haleto ou triflato⁴⁶. Associados à possibilidade de formação de espécies do tipo $[\text{ArPd(II)L}_{n-1}]^+$ potencialmente capazes de catalisar acoplamentos C-C, deve-se ressaltar que o custo das anilinas, precursores diretos dos sais de diazônio, é inferior ao dos haletos e fenóis (precursores dos triflatos). Baseados na química desses sais frente ao paládio, Matsuda, Kikukawa e colaboradores⁴⁵ apresentaram em 1977 um trabalho onde sais de diazônio foram utilizados na reação de Heck. Os sais de diazônio com grupos doadores de elétrons apresentaram melhores resultados que aqueles que continham grupos retiradores de elétrons. Este resultado é contrário aos protocolos tradicionais para arilação de Heck utilizando haletos e triflatos de arila. Desta forma, esta nova abordagem na química de acoplamentos C-C mediados por paládio se mostra, no mínimo, complementar aos procedimentos já existentes. Esta variante da reação de Heck se mostra como uma metodologia alternativa àquelas já existentes, porque dispensa a utilização de fosfinas e degaseificação de solventes.

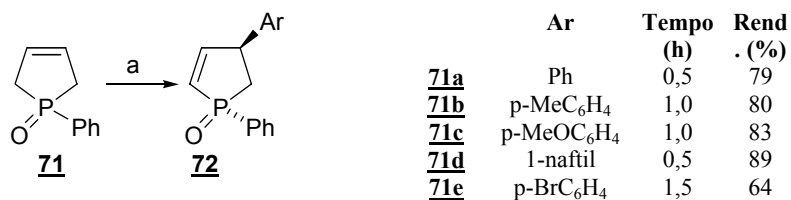
Nos estudos iniciais de Matsuda e Kikukawa⁴⁷, o acetato de sódio foi empregado como base, porém, Saeki e colaboradores⁴⁸ demonstraram que a ausência de base não é prejudicial, porém em alguns casos a adição de base se faz necessária a fim de evitar processos de decomposição e polimerização de olefinas ricas eletronicamente. Em catálise homogênea, utilizando sais de diazônio, dois sistemas de solventes e de catalisador de paládio são comumente empregados. O primeiro deles se dá em acetonitrila e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.dba como catalisador à temperatura ambiente, este se mostrou bastante eficaz frente aos mais variados tipos de olefinas e sais de diazônio³¹. Uma alternativa a este procedimento, foi o uso de etanol como solvente, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fonte de paládio, em temperaturas da ordem de 30-50°C. Neste trabalho, os autores⁴⁹ buscavam a arilação do canfeno **69**, que não havia sido realizada via os protocolos tradicionais de Heck (esquema 8).



Esquema 8. Reação de arilação do Canfeno **69**. Reagentes e condições: a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{EtOH}$, 30-50 °C, 2-5h (22-79%)

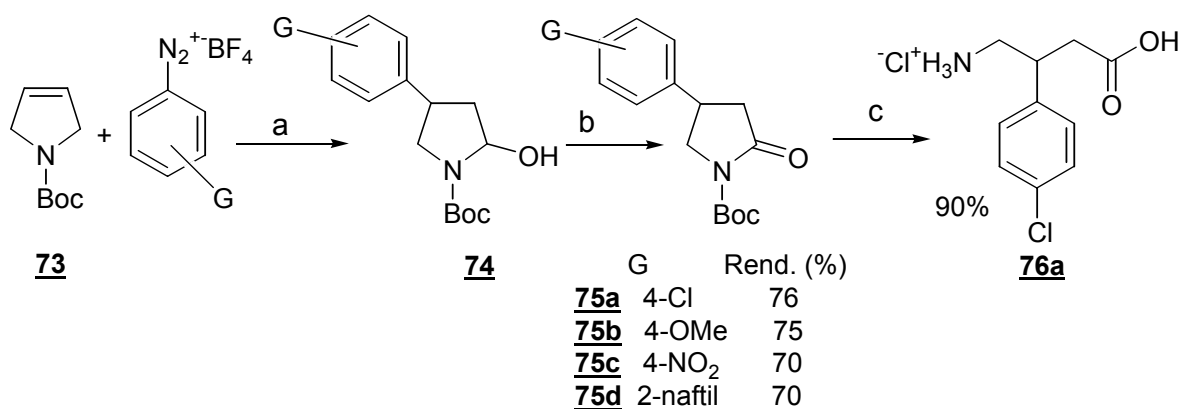
A estabilidade dos sais de diazônio é limitante no rendimento da reação. Os tetrafluoroboratos e trifluoroacetatos apresentam melhores resultados se comparados a contra-íons cloreto e brometo. Os iodetos e percloratos também se mostram eficientes neste tipo de reação⁵⁰. Uma alternativa para o problema de estabilidade de sais de diazônio está na geração *in situ* do diazônio⁵¹. Outro importante precedente da literatura do uso de sais de diazônio na reação de Heck com olefinas cíclicas foi descrito por Desmazeau e colaboradores⁵² onde a olefina 1-fenilfosfol-3-ene-1-óxidos **71** foi submetida à reação de Heck com uma série de sais de arenodiazônio, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador em metanol a 50°C, levando a bons rendimentos (esquema 9). Esse substrato é precursor potencial de novos ligantes monofosfinas baseado no esqueleto de fosfolano. A estereoquímica do composto **72** mostra que a reação é totalmente estereosseletiva,

resultando da aproximação do complexo do paládio pela face menos impedida de **71** (esquema 9).



Esquema 9. Reação de arilação da olefina 1-fenilfosfol-3-ene-1-óxido **70**. Reagentes e condições: a) sal de diazônio, Pd(OAc)₂/EtOH, 50 °C.

Recentemente o grupo de pesquisa do professor Correia obteve lactamas ariladas em C-4 **75** empregando a 3-pirrolina **73** e tendo como agentes arilantes sais de arenodiazônio^{33a}. As lactamas foram obtidos em duas etapas, na primeira etapa a arilação da *N*-Boc-3-pirrolina com uma série de sais de arenodiazônio contendo substituintes doadores ou retiradores de elétrons, usando um sistema bifásico de CCl₄/H₂O com Pd(OAc)₂ como catalisador levou a formação dos correspondentes lactamóis. Numa segunda etapa os lactamóis foram imediatamente submetidos à oxidação para obter as lactamas correspondentes que foram posteriormente submetida a refluxo com HCl 6M para obter o Baclofeno **76a** e análogos.



Esquema 10. Síntese do Baclofeno e seus análogos. Reagentes e condições: a) Sal de diazônio, Pd(OAc)₂ (2 mol%), CCl₄/ H₂O (1:1), 2-4 h. b) PCC, CH₂Cl₂, 3 h. c) i) HCl 6N, refluxo, 18 h; ii) Cromatografia de troca iônica; iii) HCl.

Desde 1999 o grupo de pesquisa do professor Correia³³ vem empregando sais de diazônio como agentes de arilação na reação de Heck, na obtenção de compostos biologicamente ativos, demonstrando a viabilidade dessa metodologia. Um grande número de olefinas cíclicas e acíclicas tem sido convertido aos correspondentes sistemas arilados pela reação de Heck, porém o emprego dessa metodologia na arilação da 3-pirrolina é particularmente escasso.

1.3. Objetivos

Baseado nas aplicações que apresentam os enecarbamatos endocíclicos, este projeto de doutorado tem quatros objetivos que se subdivide em objetivos específicos:

1. Estudo da influência de grupos ativadores e desativadores do sal de diazônio na reação de Heck com a 3-pirrolina.
2. Síntese de análogos do Baclofeno e do Rolipram. Estudo da reação de Heck utilizando sais de diazônio heteroaromáticos e sistemas aromáticos de alta complexidade em especial o sistema antraquinona, pela atividade que apresentam como inibidores da telomerase.
3. Síntese de pirrolizidinas com substituintes aromáticos para obter bases necínicas híbridas. Aprofundar no estudo da regiosseletividade da reação de Baeyer-Villiger com os dados experimentais obtidos pelo grupo de pesquisa.
4. Síntese total e enantiosseletiva da (-)-detoxinina **25** a partir de um enecarbamato endocíclico quiral.

2. Síntese de análogos do Baclofeno e do Rolipram

2.1. Importância biológica e estratégia sintética

O sistema 2-pirrolidinona apresenta grande importância pela sua própria estrutura molecular presente em vários sistemas biológicos⁵³, um importante representante desta classe de compostos é o Rolipram® **77** ou (*R,S*)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-pirrolidin-2-ona (figura 14) que foi desenvolvido e comercializado inicialmente como uma droga antidepressiva na Europa por Schering AG⁵⁴. O Rolipram® é um inibidor potente e seletivo da enzima fosfodiesterase IV (PDE4), sendo esta enzima a principal reguladora da concentração da adenosina-3',5'-monofosfato cíclica (CAMP) em processos inflamatórios. A ação da PDE4 também está relacionada a vários processos patológicos no sistema nervoso central (CNS), como esclerose múltipla, problemas coronários, asma, doenças pulmonares, e Diabetes Mellitus entre outras⁵⁵. Apesar de existir vários processos de síntese do Rolipram® na literatura⁵⁶, estes são muitos caros, limitando consideravelmente seu uso em estudos farmacológicos. Ambos os enantiômeros do Rolipram® **77** são ativos para PDE4 com o isômero (*R*)-(-) mais ativo que o outro isômero^{15c,k}. Devido à importância do Rolipram **77** como droga potencial e devido às suas correlações químicas íntimas com um neurotransmissor importante como o ácido γ -aminobutírico (GABA), e em particular com o agonista do receptor subtipo GABA_B, por exemplo, o Baclofeno **76b** (figura 14) que atua como agente antiespástico da ação medular, isto é, atua em traumas, compressões ou paralisia espinal⁵⁷. uma nova via sintética para este produto e novos derivados à partir da arilação de Heck-Matsuda de 3-pirrolina são altamente desejáveis.

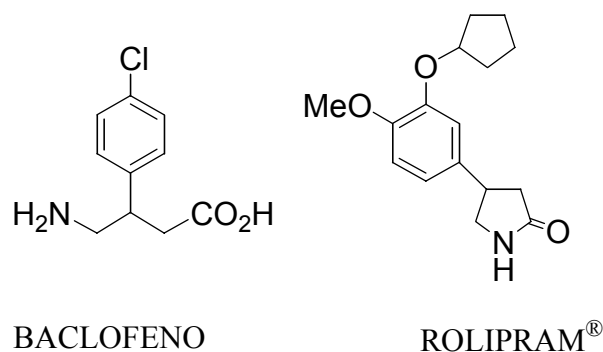


Figura 14. Estrutura química do Rolipram® **76** e do Baclofeno **75b**.

Considerando que Zahler⁵ e colaboradores demonstraram que estruturas de G-quadruplex formadas nos telômeros são estabilizadas com K^+ e que moléculas orgânicas pequenas (figura 15), como derivados de antraquinonas, podem intercalar-se entre as estrutura G-quadruplex com a possibilidade de inibir a ação da telomerase e assim reduzir o tamanho dos telômeros e que puderam inibir telomerase⁸.

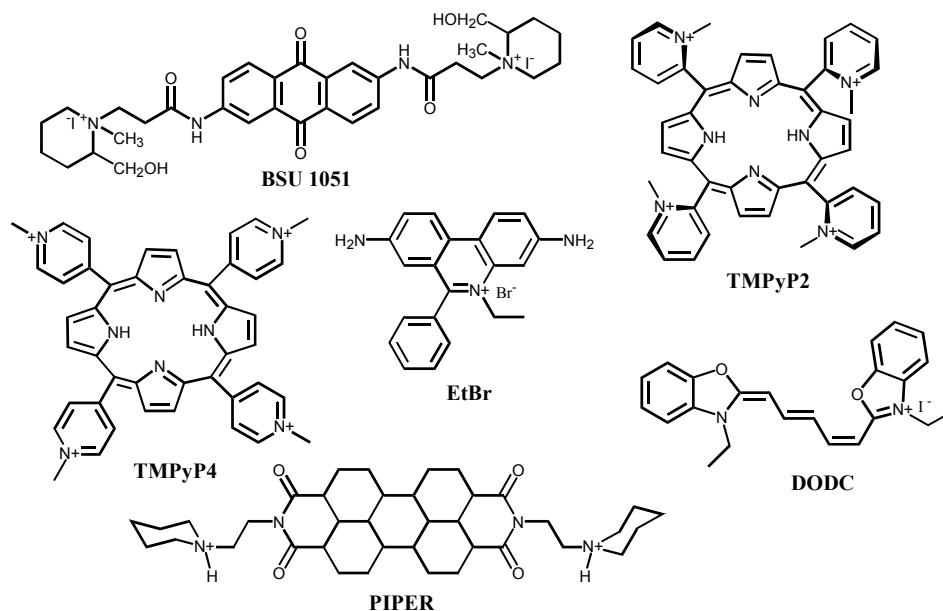


Figura 15. Compostos que interagem com a estrutura de G-quadruplex no DNA. abreviações: DODC: 3,3'-dietiloxiadicarbocianina; EtBr: brometo de etídio PIPER: N,N'-bis[2-(1-piperidino)-etil]-3,4,9,10-perilenetetracarboxildiimida; TMPyP2: tetra-(N-metil-2-piridil)porfina; TMPyP4, tetra-(N-metil-4-piridil)porfina.

A estrutura de G-quadruplex no DNA emergiu como um objetivo atraente para inibidores de telomerase usando análogo de Baclofeno e Rolipram com substituintes funcionais do tipo antraquinona. .

Uma rota comum poderia ser à preparação de novos derivados do Rolipram **77** e do Baclofeno **76b** partindo da 3-pirrolina **73** em três etapas de reação, na primeira etapa a arilação da 3-pirrolina **73** com uma série de sais de arenodiazônio contendo substituintes doadores ou retiradores de elétrons e sistemas aromáticos complexos para a formação dos lactamóis **74** correspondentes. Numa segunda etapa os lactamóis **74** serão imediatamente submetidos à oxidação para obter as lactamas **75** correspondentes que posteriormente dependendo das condições de desproteção podemos obter os análogos do Baclofeno **76** e Rolipram® **77** (figura 16).

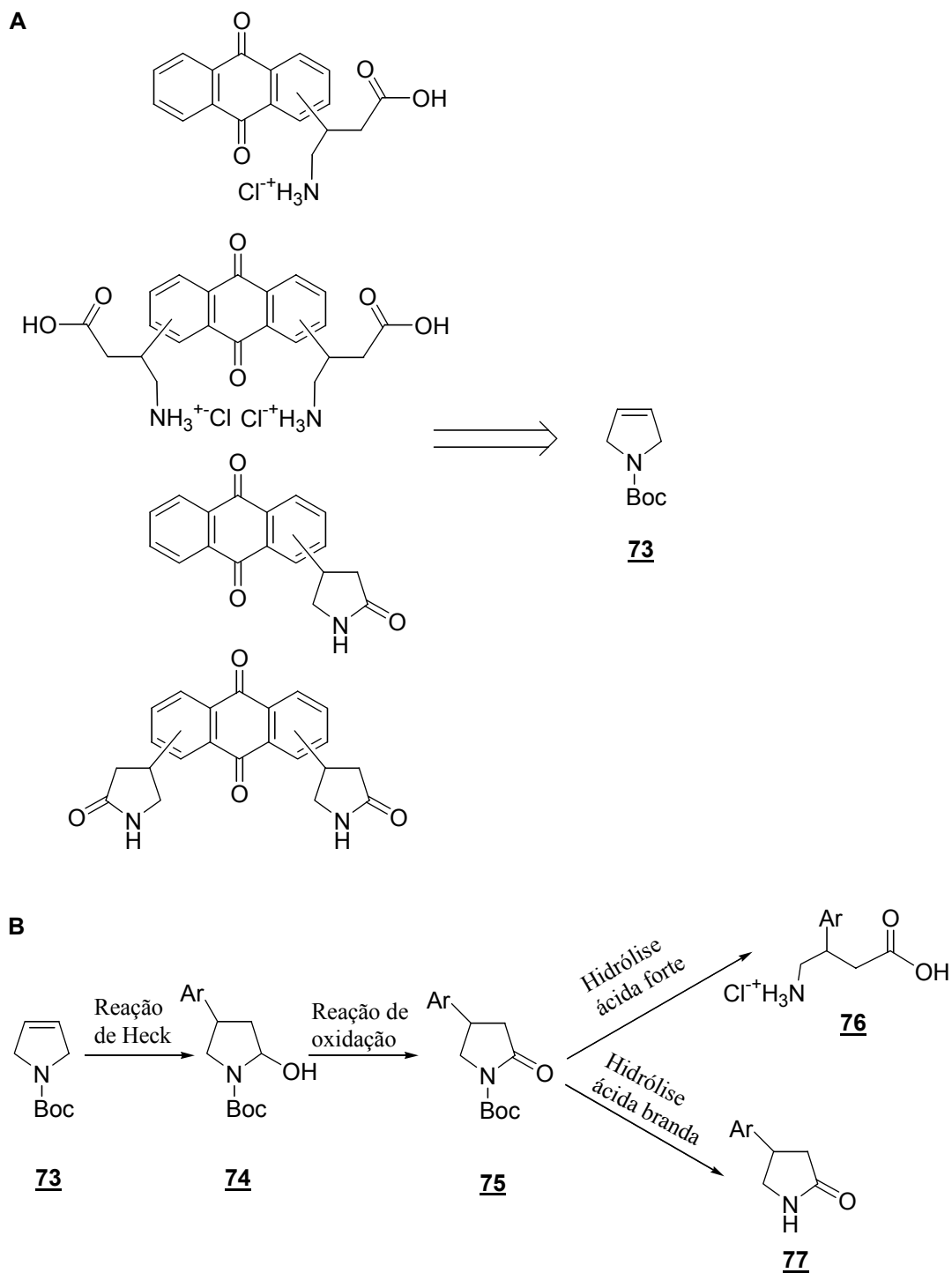


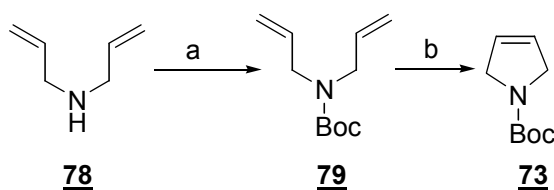
Figura 16. Estratégia sintética para a obtenção dos análogos do Baclofeno **75b** e do Rolipram® **76**. A) Retrossíntese. B) etapas do processo de obtenção dos análogos.

2.2. Resultados e discussão:

2.2.1. Estudo da reação de Heck

A arilação de Heck proposta por Carpes^{33a} apresenta um sistema bifásico de $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), onde a reação transcorre na interfase sugerindo um tempo de reação maior, levando ao uso de 2 equivalentes do sal de diazônio por causa de sua instabilidade em água e da precipitação do catalisador de Pd antes do consumo total da 3-pirrolina **73**. Baseado neste resultado foi estudada a reação de arilação de Heck para aperfeiçoar as condições de reação e analisar com as novas condições os comportamentos dos grupos doadores e receptores de elétrons.

A obtenção da 3-pirrolina **73** foi realizada em duas etapas, a primeira etapa foi a proteção do nitrogênio da dialilamina⁵⁸ **78** com $(\text{Boc})_2\text{O}$, fornecendo a dialilamina protegida **79** com rendimento bruto de 90%, a qual não precisa ser purificada para a segunda etapa, que é uma metátese de olefina seguindo a metodologia de Grubbs⁵⁹ para o fechamento do anel. A reação de metátese de olefina foi conduzida na presença de 1 mol % catalisador de rutênio em CH_2Cl_2 fornecendo a 3-pirrolina **73** com 96% de rendimento após purificação (esquema 11).



Esquema 11. Obtenção da 3-pirrolina **73**. Reagentes e condições: a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, CH_2Cl_2 , 90%. b) catalisador de Grubbs, CH_2Cl_2 , 96%.

Geralmente o mecanismo desta reação é considerado como um processo cíclico que envolve uma reação de cicloadição [2+2] da olefina **79** com catalisador Grubbs e retrocicloadição [2+2] para formar a 3-pirrolina **73** (figura 17).

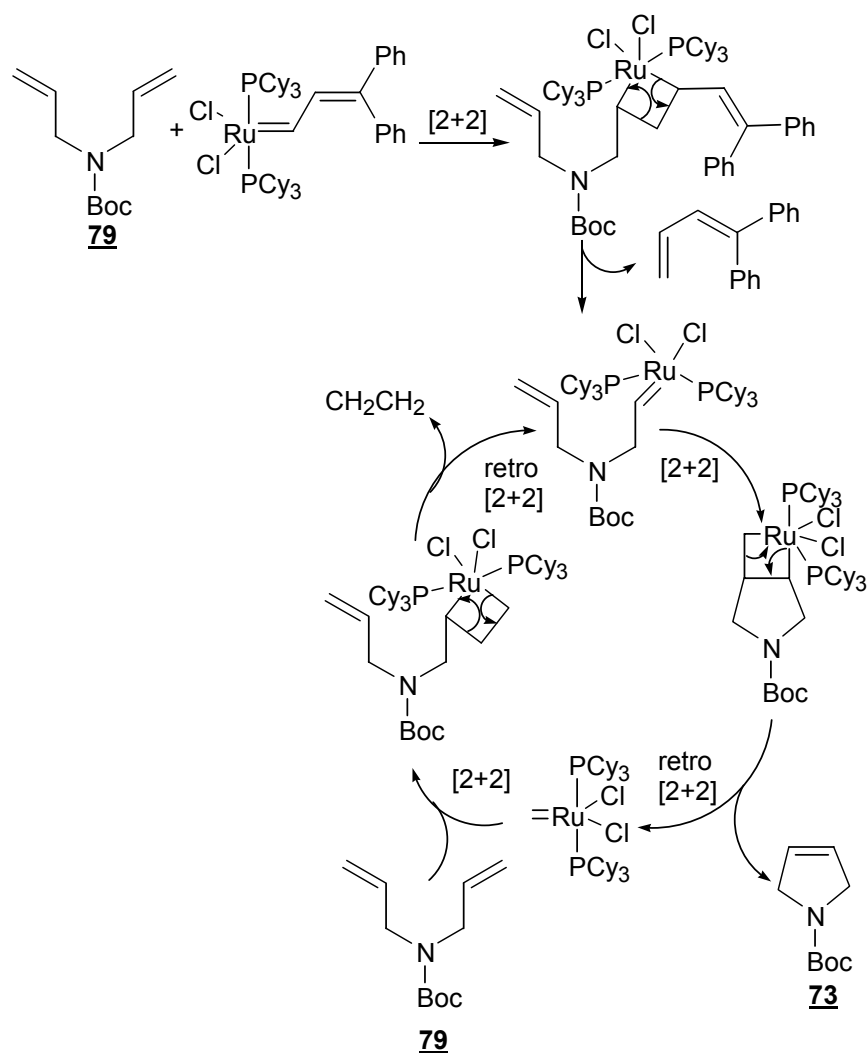
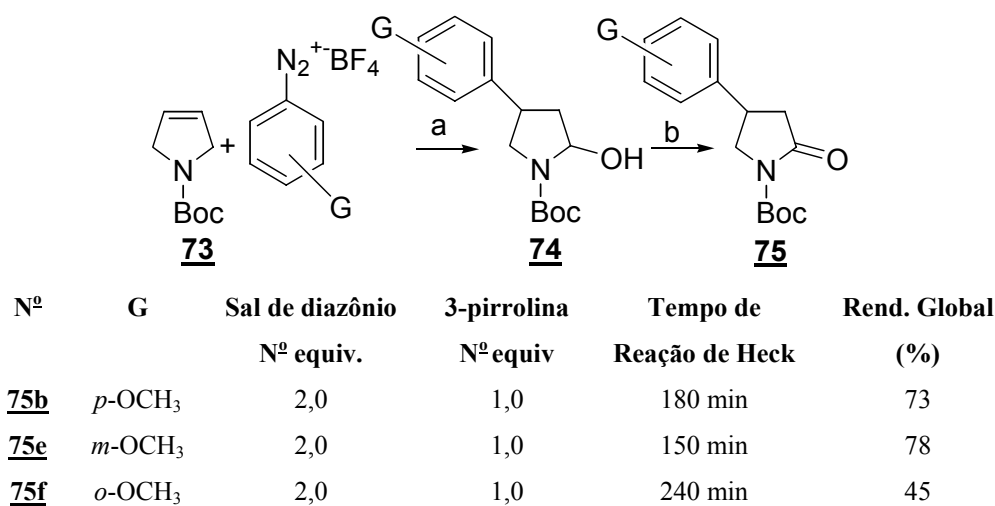


Figura 17. Mecanismo envolvido na formação da 3-pirrolina **73**.

A formação do produto desejado é determinada por vários fatores, por exemplo, a concentração da olefina no meio reacional e a formação de produtos voláteis. A remoção do etileno do meio reacional ajuda a formação da 3-pirrolina **73**. Quando o etileno formado é acumulado no sistema pode favorecer o processo de abertura do anel com polimerização. A concentração da dialilamina protegida **79** não pode ser elevada no meio reacional, já que, favoreceria as reações colaterais como a polimerização. A estrutura da 3-pirrolina **73** foi confirmada por espectrometria de ressonância magnética nuclear.

A metodologia da arilação de Heck proposta por Carpes^{33a} da 3-pirrolina **73** foi modificada, na primeiramente foi a substituição do sistema bifásico de CCl₄/H₂O(1:1) por uma mistura de MeCN/H₂O (1:1), esta substituição do CCl₄ por MeCN está fundamentada na solubilidade da MeCN em água permitindo que o sistema praticamente seja homogêneo, o que implicaria um tempo de reação menor, evitando a perda do catalisador de Pd e do sal de diazônio. A metodologia da reação de oxidação dos lactamóis obtidos da arilação de Heck foi à mesma usada por Carpes^{33a}, fornecendo as lactamas com rendimentos de 45%-76% (nas duas etapas) após purificação em cromatografia *flash* (esquema 12).



Esquema 12. Reação de Heck. Reagentes e condições: a) 2 mol% de Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O (1:1), t.a.; b) PCC, CH₂Cl₂, 3h.

A reação de Heck empregando sais de diazônio segue um mecanismo catiônico. Portanto, acreditamos que, após a adição oxidativa do sal de diazônio ao catalisador, um complexo catiônico de Pd (II) seja formado. Em seguida, esse complexo catiônico, deficiente eletronicamente, associa-se a ligação dupla da 3-pirrolina **72**. Ocorre então, a inserção migratória da olefina na ligação Pd-Ar, seguida de uma β -eliminação. Acreditamos que o hidropaládio formado reage com a água nas condições empregadas (ausência de base), para regenerar a espécie de Pd(0) que volta ao ciclo catalítico. O produto primário desta reação de Heck é o enecarbamato, o qual sofre hidrólise devido à acidez do meio reacional (figura 18).

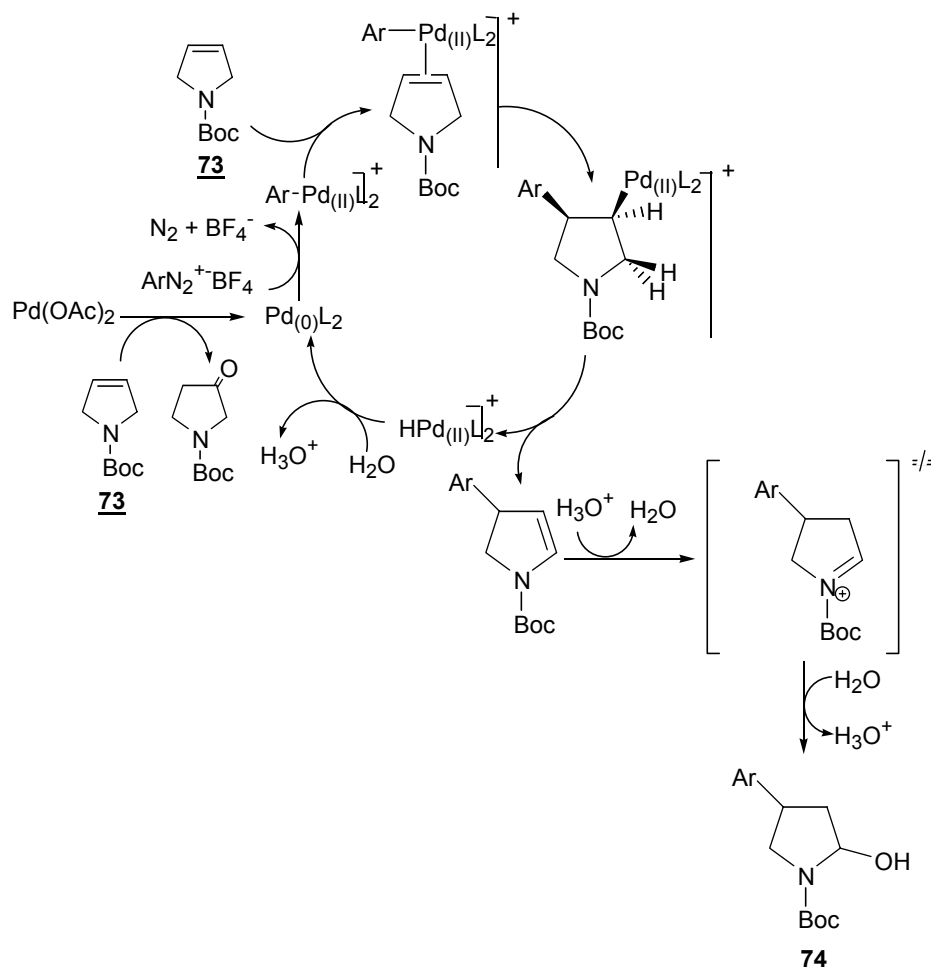
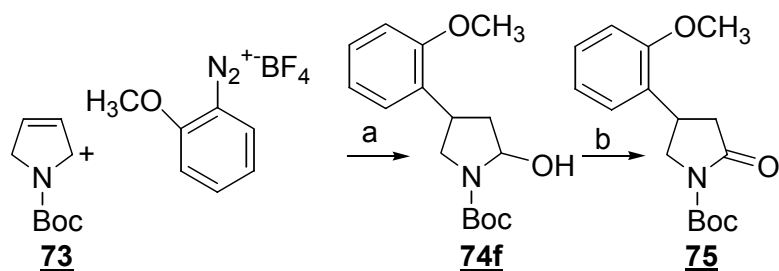


Figura 18. Possível mecanismo da reação de Heck e hidrólise do enecarbamato.

Os primeiros resultados experimentais com grupo ativador em diferentes posições do anel aromático não se mostraram diferentes aos obtidos por Carpes^{33a}. O rendimento mais baixo para a lactama **75f** pode ser explicado por efeito estérico da metoxila na reação de Heck.

Com os resultados obtidos decidimos estudar mais profundamente o comportamento do grupo na posição *orto*. Realizamos uma serie de experimentos onde variamos as relações dos reagentes e a temperatura de reação. Os lactamóis obtidos foram oxidados nas mesmas condições descritas por Carpes^{33a}. Os resultados obtidos são mostrados no esquema 13.



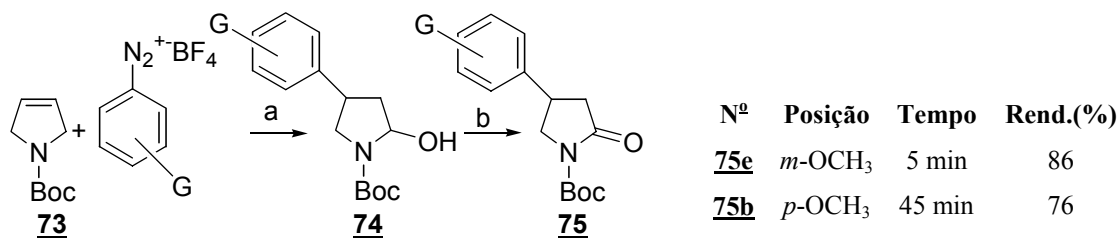
Nº	3-pirrolina	Sal de diazônio	Pd(OAc) ₂	Temp.	Tempo	Rend.
	Nº equiv.	Nº equiv.	mol%	°C	min.	%
1	2,0	1,0	2,0	28	10	81
2	2,0	1,0	2,0	40	8	77
3	2,0	1,0	1,0	28	85	68
4	2,0	1,0	1,0	40	240	33
5	1,5	1,0	2,0	28	20	76
6	1,5	1,0	2,0	40	18	74
7	1,3	1,0	2,0	28	30	71
8	1,3	1,0	2,0	40	30	73
9	1,2	1,0	2,0	28	180	54
10	1,2	1,0	2,0	40	184	34
11	1,0	1,0	2,0	28	240	45
12	1,0	1,0	2,0	40	240	31

Esquema 13. Reação de Heck. Reagentes e condições: a) Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O. b) PCC, CH₂Cl₂, 3 h.

O estudo mostrou que uma diminuição no número de equivalentes da 3-pirrolina **73** (entradas 1; 5; 7; 9 e 11) aumenta o tempo de reação e o rendimento decresce, observando-se um salto brusco quando utilizamos 1,2 equivalente da 3-pirrolina **73**. Quando utilizamos 1 mol% do catalisador (entradas 3 e 4) a reação apresentou baixos rendimentos e tempos prolongados de reação, mesmo utilizando 2 equivalentes da 3-pirrolina **73**, sugerindo que a quantidade mínima de catalisador é 2 mol%. As duas temperaturas utilizadas no estudo

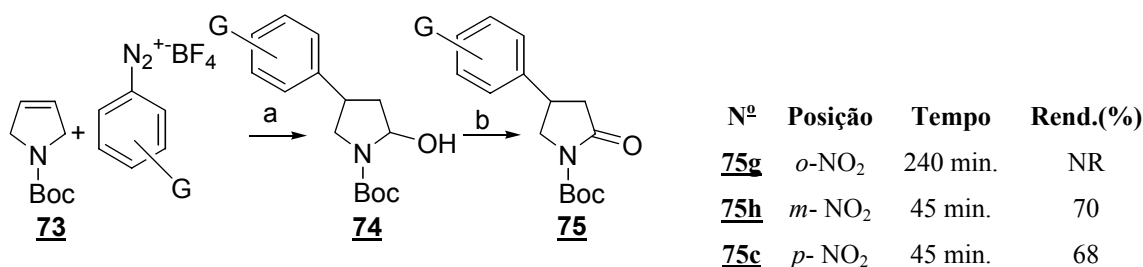
mostraram iguais resultados, temos de chamar a atenção que abaixo de 28 °C a reação fica lenta.

Utilizando as condições descritas no experimento da linha 5 (esquema 13) analisamos o comportamento dos sais de diazônio com a metoxila em posição *meta* e *para*. A reação com a metoxila em posição *para* mostrou resultados iguais aos obtidos no experimento da linha 5 (esquema 13). Quando o grupo OCH₃ no sal de diazônio estava na posição *meta* a reação foi mais rápida e o rendimento aumentou. Esta diferença com respeito às posições *orto* e *para* deve estar relacionada com a estabilidade do complexo do paládio formado, sugerindo que o complexo *meta* seja mais reativo que os outros dois (esquema 14)



Esquema 14. Reação de Heck. Reagentes e condições: a) 1,5 equiv. 3-pirrolina, 2mol % Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O. b) PCC, CH₂Cl₂, 3 h.

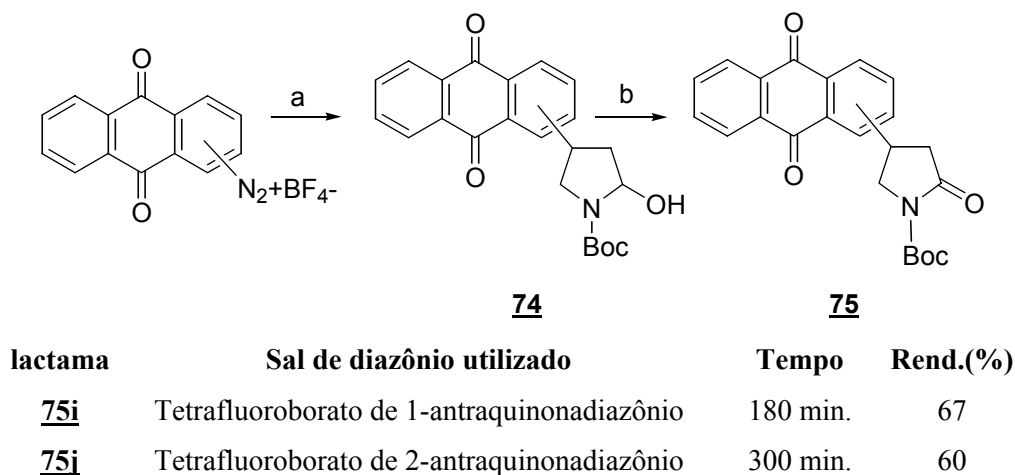
Os resultados obtidos com grupos ativadores na posição *orto* do anel aromático foram bons, mas, como será o comportamento da reação de Heck quando o substituinte no anel aromático for um grupo desativador? Utilizando-se a condição já descrita para os grupos ativadores, observou-se que a reação de Heck não acontece com o sal de diazônio com o substituinte *o*-NO₂, indicando este resultado que o complexo formado entre o sal de diazônio e o paládio deve ser muito estável, desfavorecendo a formação do produto de reação de Heck, para as posições *meta* e *para* os resultados foram semelhantes ao resultado do grupo ativador do anel aromático na posição *para*. (esquema 15).



Esquema 15. Reação de Heck. Reagentes e condições: a) 1,5 equiv. 3-pirrolina, 2mol % Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O. b) PCC, CH₂Cl₂, 3 h.

2.2.2. Síntese de análogos do Baclofeno e do Rolipram

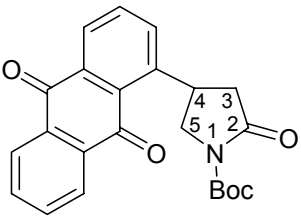
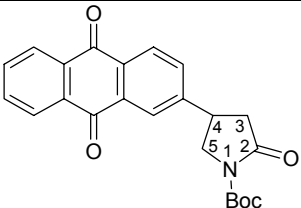
Para testar os limites da reação de Heck utilizando-se sais de diazônio, decidimos estudar esta reação com sistemas mais complexos. O primeiro passo foi preparar os sais de diazônio da 2-aminoantraquinona e da 1-aminoantraquinona utilizando as condições descritas por Milner⁶⁰. A reação de Heck foi realizada nas condições descritas anteriormente (esquema 13) com pequenas modificações: utilizou-se uma mistura de MeCN/H₂O em uma relação de 7:1, e os lactamóis correspondentes foram semipurificados por cromatografia *flash*. Observou-se que o tempo de reação aumentou e o rendimento foi moderado (esquema 16).



Esquema 16. Reação de Heck. Reagentes e condições: a) 1,5 equiv. 3-pirrolina, 2mol % Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O (7:1). b) PCC, CH₂Cl₂, 3 h.

As lactamas **75i** e **75j** foram caracterizadas através da análise de IV e RMN. Os espectros de RMN¹H apresentaram sinais bem resolvidos devido à ausência dos rotâmeros, fato este, devido principalmente à conjugação do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila da lactama, diminuindo a interação do nitrogênio com a carbonila do grupo *ter*-butoxicarbonil. Os dados espectroscópicos de RMN ¹H das lactamas **75i** e **75j** estão na tabela 1.

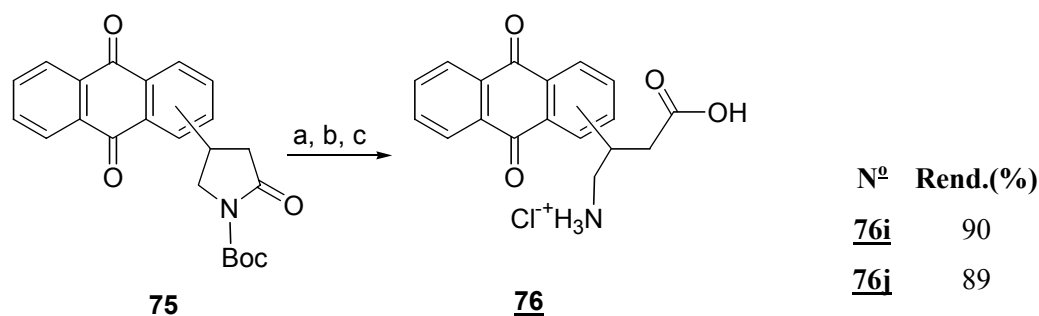
Tabela 1. Dados espectroscópicos de RMN ¹H das lactamas **75i** e **75j**

	Hidrogênios	δ (ppm)	Constantes de acoplamento (Hz)
	CH ₃	1,55	
	H3 (1H)	2,73	5,6 e 17,5
	H3 (1H)	3,10	8,9 e 17,5
	H5 (1H)	3,78	4,8 e 11,2
	H5 (1H)	4,35	7,8 e 11,2
	H4	4,90	4,8; 5,5; 7,8; 8,9
	Aromáticos (7H)	7,80-8,30	
	CH ₃	1,55	
	H3 (1H)	2,80	9,8 e 17,2
	H3 (1H)	3,00	8,1 e 17,2
	H4 e H5 (2H)	3,78	6,11; 8,5; 10,0
	H5 (1H)	4,25	7,3 e 10,1
	Aromáticos (7H)	7,65-8,30	

Na região de 7,65 até 8,40 ppm observaram-se dois sinais, em ambos os espectros, em forma de multipletos que correspondem aos hidrogênios aromáticos das antraquinonas das lactamas **75i** e **75j**; no espectro de RMN¹H da lactama **75i** observou-se em 4,90 ppm um sinal em forma de multipeto correspondente ao hidrogênio do carbono 4, a diferença do observado no espectro de RMN¹H da lactama **75j** é que este hidrogênio do carbono 4 aparece junto com o sinal do hidrogênio *trans* do carbono 5, esta diferença deve-se ao efeito eletrônico da carbonila do grupo 9,10-dioxo-9,10-diidro-1-antracenil na lactama **75i** onde os hidrogênios do carbono 5 estão sob o efeito do cone de blindagem da carbonila pela maior aproximação que eles apresentam, já na lactama **75j** o grupo 9,10-dioxo-9,10-diidro-2-antracenil está mais distante dos hidrogênios do carbono 5, sendo menos afetado pelo cone de blindagem da carbonila, este efeito é mais observado no hidrogênio do

carbono 5 *trans* que no hidrogênio do carbono 4 por ele estar *cis* ao grupo 9,10-dioxo-9,10-diidro-2-antracenil; na região de 2,73 até 3,10 ppm há sinais em forma de duplete de duplete (dd) dos hidrogênios do carbono 3, em ambos espectros; na região de 1,5 ppm há um sinal em forma de singlete correspondente aos nove hidrogênios do grupo *terc*-butil. As análises do IV e do RMN¹³C corroboram a estrutura da lactamas desejadas.

Os γ -aminoácidos análogos do Baclofeno foram preparados a partir das lactamas **75i** e **75j** através de uma reação de hidrólise em meio ácido. O meio fortemente ácido promoveu a desproteção do grupo protetor do nitrogênio e a abertura da lactama. As lactamas **75i** e **75j** foram aquecidas a refluxo em HCl 6M por 18 h e após o isolamento dos produtos, estes foram purificados por cromatografia em resina de troca iônica (Dowex 50x8-trocadora de cátions). Os γ -aminoácidos **76i** e **76j** foram eluídos com uma solução de hidróxido de amônio e as frações que se revelaram positivas em ninidrina foram evaporadas e acidificadas com HCl (esquema 17).

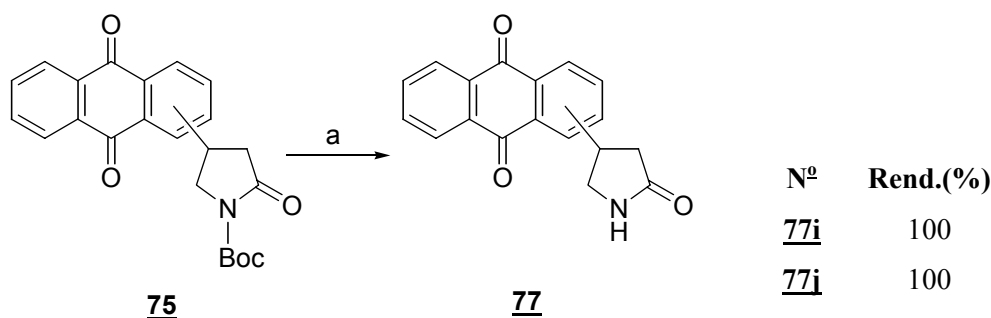


Esquema 17. Síntese de análogos do Baclofeno. Reagentes e condições: a) HCl 6M, refluxo, 18 h; b) cromatografia de troca iônica; c) HCl.

No espectro de IV observa-se a presença de uma banda larga em 3429 até 2600 cm⁻¹ característica do estiramento do sal da amina e da hidroxila do ácido carboxílico e em 1728 cm⁻¹ encontra-se o estiramento carbonílico do ácido carboxílico. No espectro de RMN ¹³C verificamos a perda dos carbonos metílicos do grupo protetor Boc, observa-se os carbonos metilênicos α -carboxílico dos γ -aminoácidos **76i** e **76j** em 33,5 e 37,1 ppm respectivamente, os carbonos metilênicos α -amino para o γ -aminoácidos **76i** e **76j** em 33,5

e 37,1 ppm respectivamente e os carbonos β -carboxílico para o γ -aminoácido **76i** e **76j** em 37,2 e 39,1 ppm respectivamente.

A síntese dos análogos do Rolipram **77i** e **77j** a partir das lactamas **75i** e **75j** foram realizadas também por hidrólise ácida com 6M de HCl a temperatura ambiente com rendimentos quantitativos (esquema 18).



Esquema 18. Síntese de análogos do Rolipram. Reagentes e condições: a) HCl 6N, t.a., 3 h.

Os análogos do Rolipram **77i** e **77j** foram caracterizados através da análise de IV e RMN. Os espectros de RMN¹H apresentaram sinais bem resolvidos devido à ausência dos rotâmeros, Os dados espectroscópicos de RMN ¹H das lactamas **77i** e **77j** estão na tabela 2.

Tabela 2. Dados espectroscópicos de RMN ¹H das lactamas **77i** e **77j**

	Hidrogênios	δ (ppm)	Constantes de acoplamento (Hz)
	H1 (1H)	5,80	
	H3 (1H)	2,53	5,4 e 17,2
	H3 (1H)	2,95	8,7 e 17,2
	H5 (1H)	3,40	4,9 e 11,3
	H5 (1H)	4,0	7,8 e 11,3
	H4	5,03	4,8; 5,4; 7,8; 8,7
	Aromáticos (7H)	7,82-8,30	
	H1 (1H)	6,06	
	H3 (1H)	2,51	9,8 e 17,0
	H3 (1H)	2,85	8,3 e 17,0
	H5 (1H)	3,56	7,1 e 10,3
	H4 e H5 (2H)	3,90	6,11; 8,5; 10,2
	Aromáticos (7H)	7,75-8,25	

Na região de 1,00 até 2,00 ppm não se observa o sinal dos hidrogênios metílicos do grupo protetor Boc observando-se um sinal em forma de singlete na região de 5,8 a 6,06 ppm do hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama, em ambos os espectros. No espectro de RMN¹H da lactama **77i** observa-se em 5,03 ppm um sinal em forma de multiplete correspondente ao hidrogênio do carbono 4 diferente do observado no espectro de RMN¹H da lactama **77i** onde este hidrogênio do carbono 4 aparece junto com o sinal do hidrogênio do carbono 5 em 3,90 ppm, esta diferença deve-se ao efeito eletrônico da carbonila do grupo 9,10-dioxo-9,10-diidro-1-antracenil na lactama **77i** onde os hidrogênios do carbono 5 estão sob o efeito do cone de blindagem da carbonila pela maior aproximação que eles apresentam, já na lactama **77i** o grupo 9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil está mais distante dos hidrogênios do carbono 5, sendo menos afetado pelo cone de blindagem da carbonila, este efeito é mais observado no hidrogênio do carbono 5 *trans* que no hidrogênio do carbono 4 por ele estar *cis* ao grupo 9,10-dioxo-9,10-diidro-1-antracenil; na região de 2,51 até 2,95 ppm há sinais em forma de duplete de dupletos (dd) dos hidrogênios do carbono 3, em ambos os espectros. A análise do IV e RMN¹³C corroboram a estrutura das lactamas desejadas.

Neste capítulo podemos resumir que o estudo sistemático da reação de Heck com sais de diazônio para obter derivados do Baclofeno **76** e do Rolipram **77** mostrou que os grupos ativadores em posição *meta* e *para* no anel aromático do sal de diazônio apresentam comportamentos semelhantes na reação de Heck, os substituintes na posição *orto* parecem causar maior efeito estérico, levando a rendimento apenas moderado para a reação de Heck.

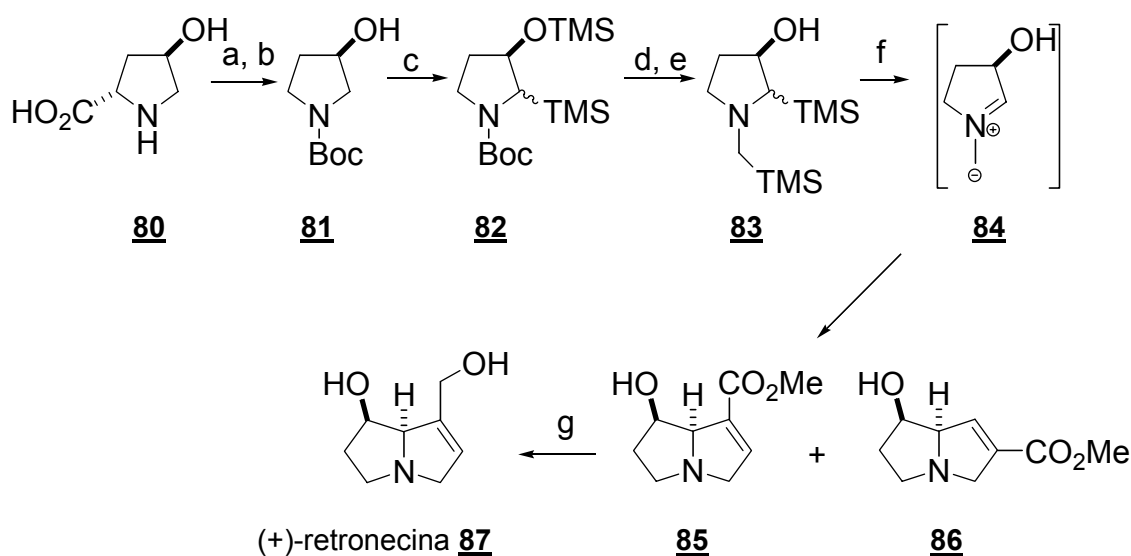
As condições ideais para nossos sistemas foram obtidas com 1,5 equivalente da 3-pirrolina **73**, 1 equivalente do sal de diazônio e 2 mol% do catalisador de paládio, observando-se uma diminuição do tempo de reação e aumento do rendimento na reação de Heck. Os grupos desativadores em posição *meta* e *para* no anel aromático do sal de diazônio apresentam comportamentos semelhantes ao grupo ativador em posição *meta* e *para*.

As reações de Heck com sistemas antraquinônicos acontecem com tempos maiores e rendimentos moderados. A partir destes produtos obtiveram-se os análogos do Baclofeno **76** e do Rolipram **77**. A síntese de análogos de Baclofeno e Rolipram está publicada no *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050^{33c}.

3. Alcalóides pirrolizidínicos

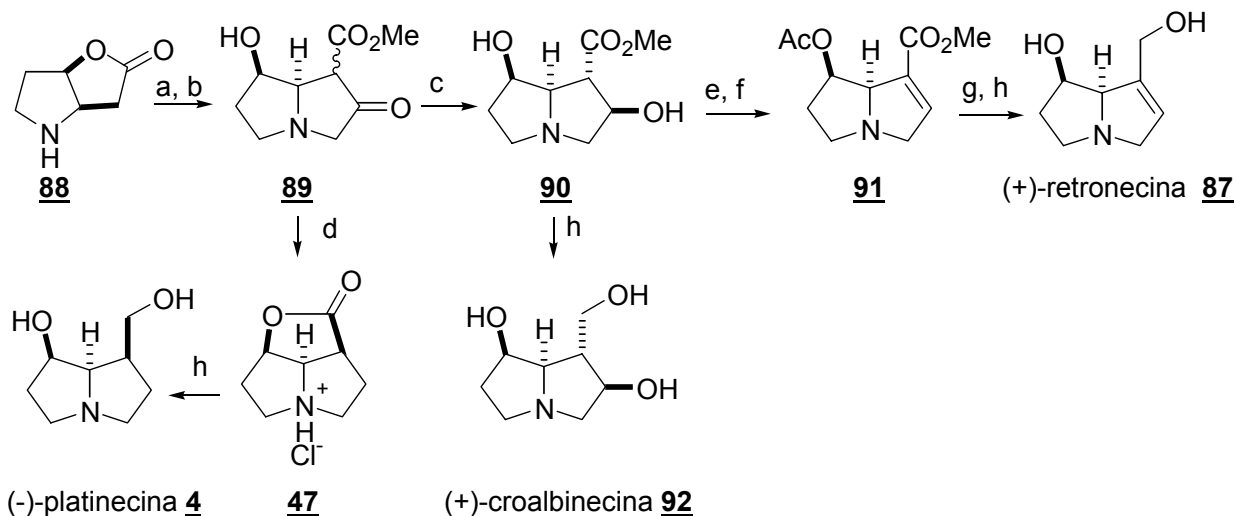
3.1. Antecedentes bibliográficos de síntese de Bases Necínicas

Os APs têm despertado muito interesse em síntese orgânica ao longo das duas últimas décadas, devido às atividades biológicas e farmacológicas mencionadas anteriormente. Como conseqüências disto, novas metodologias foram desenvolvidas e aplicadas com sucessos na obtenção destas substâncias. A maioria das sínteses descritas, principalmente as assimétricas, tem utilizado como material de partida carboidratos⁶¹, aminoácidos e seus derivados⁶² e pirrolidinas 2,5-dissubstituídas ou 2-monossubstituídas⁶³. Alguns métodos são muito utilizados na preparação dos sistemas cíclicos: aza-anelação com iminas cíclicas e vários derivados acrilatos⁶⁴, metátese de olefinas⁶⁵, cicloadição 1,3-dipolar⁶⁶ e muitos outros, onde o objetivo principal é a funcionalização da posição α ao átomo de nitrogênio. Um exemplo interessante é a síntese da (+)-retronecina **87**, realizada por Pandey e colaboradores⁶⁷. Eles desenvolveram uma nova metodologia para preparar derivados pirrolizidínicos, a qual envolve uma cicloadição [3+2] de um ílideo de azometino não estabilizado **84** como etapa chave (esquema 19).



Esquema 19. Síntese da (+)-retronecina. Reagentes e condições: a) cicloexanol, cicloexanona, 160 °C, 4h; b) dioxana, TEA, Boc₂O, 8 h, 86%; c) THF, TMEDA, sec-BuLi, -78 °C, TMSCl, 3 h; d) TFA, DCM, 5 °C, 30 min; e) MeCN, K₂CO₃, TMS CH₂Cl, refluxo, 3,5 h, 77%; f) MeCN, AgF, propionato de metila, ta, 20 min, 72%; g) DCM, DIBAL, -78 °C, 3 h, 78%.

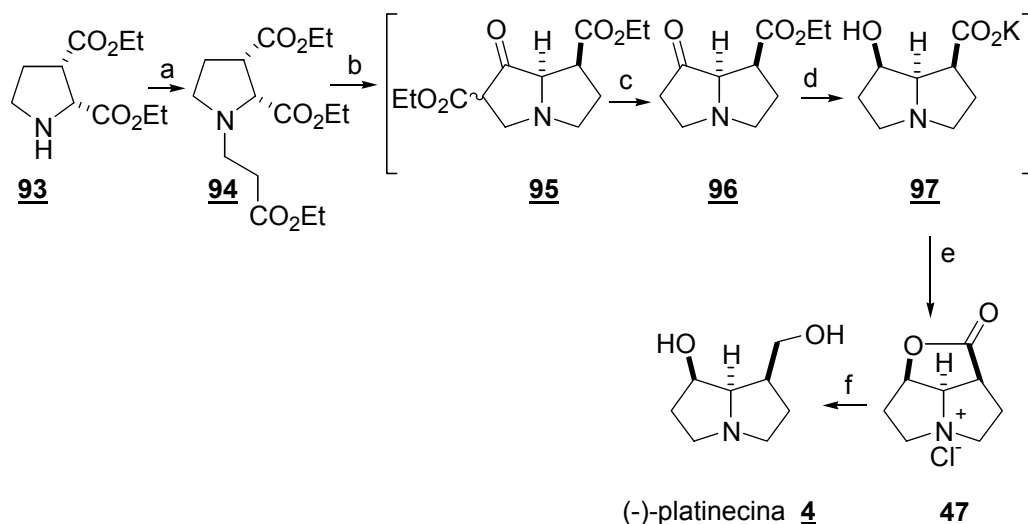
A primeira síntese assimétrica da (-)-platinecina **4**, (+)-retronecina **87** e (+)-croalbinecina **92** foi descrita por Rüeger e Benn⁶⁸. Estes autores prepararam a lactona de Geissman-Waiss **88** na forma enantiomericamente pura, a partir da (2*S*, 4*R*)-4-hidroxiprolina (Esquema de reação 20). A lactona de Geissman-Waiss **88** foi alquilada e o produto submetido à ciclização de Dieckmann, para fornecer o cetoéster **89**. Hidrogenação da cetona enolizável **89**, forneceu o diidroxíéster **90**, que após redução, produziu a (+)-croalbinecina **92**. Hidrogenação com um catalisador de Rh/Al₂O₃, forneceu a lactona **47**, que após redução, forneceu a (-)-platinecina **4**. O diidroxíéster **90** foi protegido como acetato. Eliminação induzida por NaH, seguida da redução de **91**, produziu a (+)-retronecina **87**.



Esquema 20. Síntese assimétrica da (-)-platinecina **4**, (+)-retronecina **87** e (+)-croalbinecina **92**. Reagentes e condições: a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; b) KOEt , PhMe ; c) H_2 , PtO_2 , AcOH ; d) H_2 , $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$, AcOH ; e) Ac_2O , piridina, 4-DMAP; f) NaH ; g) HCl , EtOH ; h) LiAlH_4 .

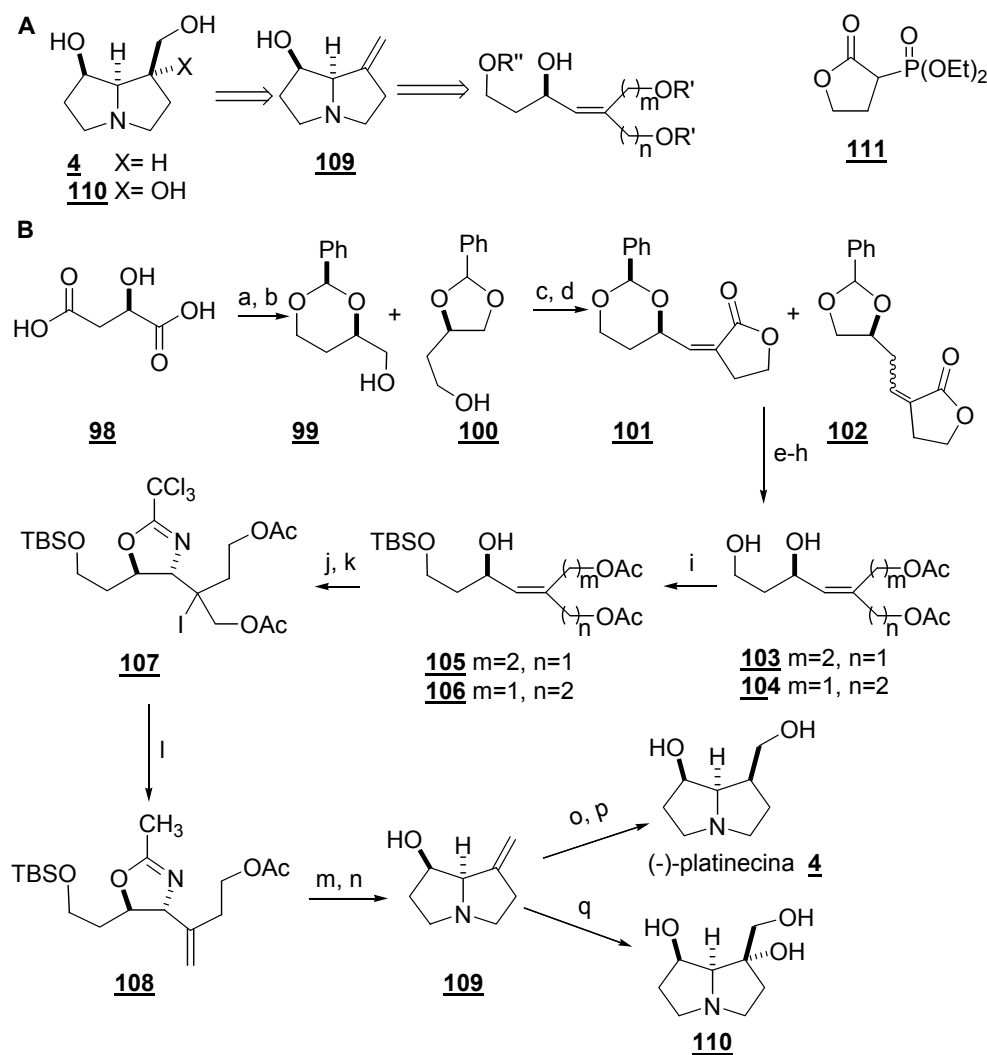
Em 1990 Erhard Röder e colaboradores relataram a síntese da platinecina partindo do (+/-)-*cis*-2,3-bis(etoxicarbonil)-pirrolidina⁶⁹ **93** (esquema de reação 21). O composto **93** é protegido com acrilato de etila, obtendo-se (+/-)-*cis*-2,3-bis(etoxicarbonil)-1-(etoxicarboetil)-pirrolidina em 65% de rendimento, o qual é transformado na lactona tricíclica **47** por reações consecutivas como: ciclização de Dieckmann, descarboxilação e

redução em meio básico. A platinecina **4** racêmica é obtida por abertura reductiva da lactona tricíclica com um rendimento global de 12%.



Esquema 21. Síntese da platinecina **4** partindo do (+/-)-*cis*-2,3-bis(etoxicarbonil)-pirrolizidina. Reagentes e condições: a) acrilato de etila, CH₂Cl₂, 24h; b) KOEt, xileno, 1h, 75 °C; após HCl (20%), éter etílico c) FeCl₃, 15'; d) KOH, KBH₄, H₂O, 24 h; e) HCl pH=1, 2 h; f) LiAlH₄.

Kang e seu grupo de pesquisa⁷⁰ publicaram outra metodologia sintética da platinecina (esquema 22 A). A análise retrosintética mostra que a platinecina pode ser obtida de um intermediário pirrolizidínico com uma dupla ligação exocíclica **109**, e este pode ser obtido a partir do álcool alílico trissubstituído e este do ácido maléico, através de várias transformações, obtendo-se dois álcoois alílicos trissubstituídos **105** e **106**, etapa chave desta metodologia na transformação em único isômero *trans*-oxazolina **107** via iodoaminação intramolecular do correspondente tricloroacetimidato⁷¹ (esquema 22 B).



Esquema 22. A: Retrossíntese da platinecina segundo Kang e seu grupo de pesquisa **B:** Síntese da platinecina segundo Kang. Reagentes e condições: a. BH_3Sme_2 , B(OMe)_3 , THF, 0-20 $^\circ\text{C}$. b. PhCHO, p-TsOH, PhMe, 140 $^\circ\text{C}$. c. Oxidação de Swern. d. **111**, DBU, LiCl, MeCN, 0 $^\circ\text{C}$. e. DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 $^\circ\text{C}$, depois MeOH, NaBH_4 , 0 $^\circ\text{C}$. f. Ac_2O , DMAP, TEA, CH_2Cl_2 , 0 $^\circ\text{C}$. g. $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ (4:1), 20 $^\circ\text{C}$. h. NaIO_4 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (4:1), 20 $^\circ\text{C}$. i. TBSCl, imidazol, DMF, -40 $^\circ\text{C}$. j. Cl_3CCN , DBU, MeCN, 0 $^\circ\text{C}$. k. I_2 , K_2CO_3 , MeCN, 0-20 $^\circ\text{C}$. l. Zn, NH_4Cl , t-BuOH- H_2O (4:1), 0-20 $^\circ\text{C}$. m. 6N HCl-MeOH (1:5), 20 $^\circ\text{C}$. n. CCl_4 , Ph_3P , TEA, DMF, 20 $^\circ\text{C}$. o. BH_3 THF, THF- CH_2Cl_2 (2:1), 0 $^\circ\text{C}$, depois H_2O_2 , EtOH, 50 $^\circ\text{C}$. p. 6N HCl-MeOH (1:1), 50 $^\circ\text{C}$. q. OsO_4 , NMO, acetona- H_2O (4:1), 0 $^\circ\text{C}$.

A funcionalização na posição α ao átomo de nitrogênio é de fundamental importância como estratégia sintética na preparação de APs. Resultados preliminares referentes à preparação de APs utilizando enecarbamatos endocíclicos como material de partida, já foram publicados pelo grupo de pesquisas^{25,72}.

3.2. Estratégia sintética para a síntese dos alcalóides pirrolizidínicos

A partir de um enecarbamato endocíclico de 5 membros podem ser obtidas as pirrolizidinas ariladas (figura 18A).. De acordo com a estratégia traçada, duas etapas chaves são envolvidas. A primeira etapa consiste na reação de cicloadição [2+2] dos enecarbamatos endocíclicos funcionalizado em C₄ com um alquilceteno, que propicia a funcionalização nas posições α e β ao nitrogênio (figura 18B).. A segunda etapa consiste na reação de oxidação de Baeyer-Villiger, que posiciona as hidroxilas primarias e secundarias no respectivo aza-biciclo (figura 18C).

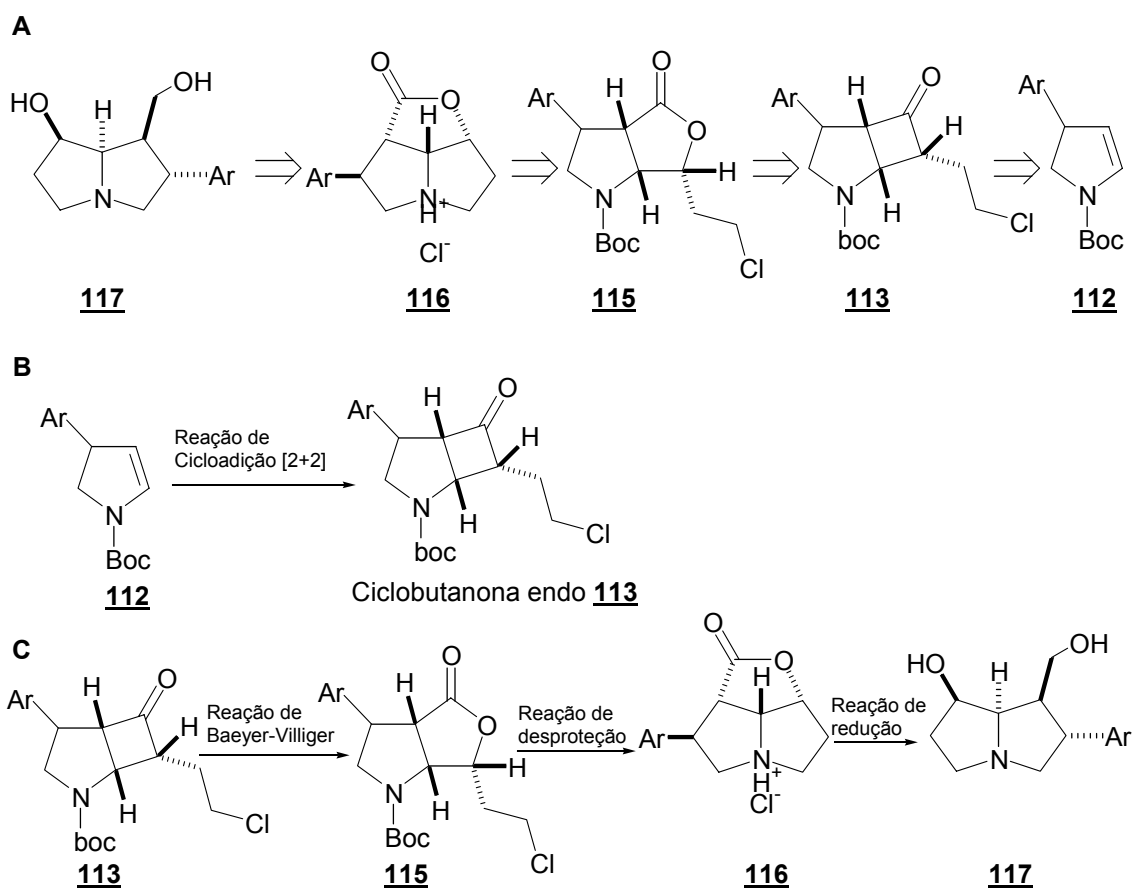
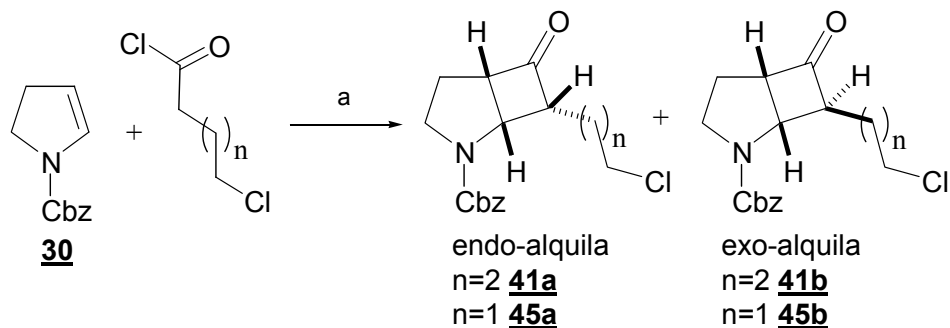


Figura 19: Estratégia sintética para a obtenção de pirrolizidinas ariladas. **A)** Análise retrossintética. **B)** Etapa chave de cicloadição [2+2]. **C)** Etapa chave da reação de Baeyer-Villiger e processo de obtenção de pirrolizidinas ariladas

Diante esta estratégia observa-se que existem dois pontos importantes que poderiam influenciar na eficácia do processo. O primeiro a reação de cicloadição [2+2], que

dependendo do tipo de mecanismo envolvido, poderia levar a uma mistura de ciclobutanonas epiméricas. Como em princípio, apenas o epímero endo-alquila poderia sofrer a ciclização, levando ao 4-azabicyclo correspondente, a formação do epímero exo-alquila seria o primeiro fator limitante.

Estudos feitos em nosso grupo de pesquisa²⁵ para a obtenção de indolizidinas e a platinecina (esquema 23), observou-se que utilizado as condições inicialmente pré-estabelecidas onde hexano foi utilizado como solvente, e um ligeiro excesso do ceteno em relação ao enecarbamato, havia necessidade de ter um meio reacional bastante concentrado para obter rendimentos de até 59% com pouca reprodutibilidade da reação, e quando realizado experimentos com diluições maiores proporcionaram rendimentos menores do cicloaduto, além de quantidades maiores do dímero do alquilceteno. Quando se utilizou cicloexano pelo hexano observou-se uma melhor diluição do meio reacional, propiciou reações limpas com rendimentos reprodutíveis de 76%, formando exclusivamente o isômero endo-alquila, já em alguns experimentos utilizando-se hexano, os autores²⁵ observaram no espectro de RMN-¹H traços do isômero exo-alquila.

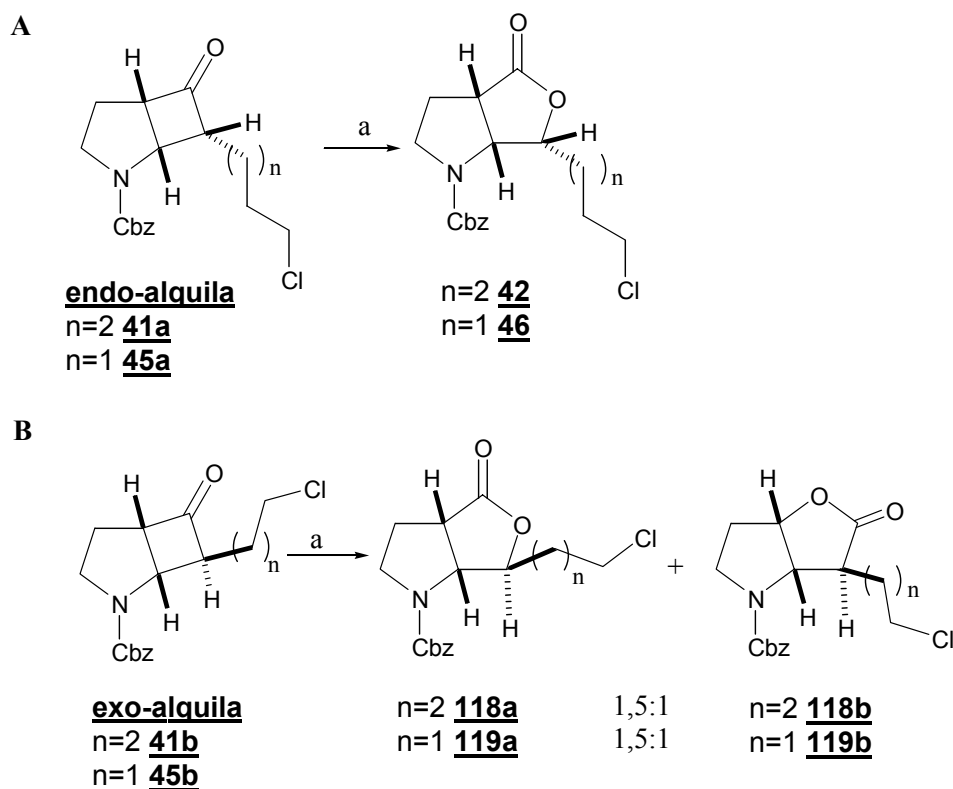


	Solvente	Temperatura de refluxo (°C)	Rendimento (%)	Ração entre Endo/exo
n=2	Hexano	69	59	99/ traços exo
	Cicloexano	81	76	100% endo
n=1	Hexano	69	59	2:1
	Cicloexano	81	72	100% endo

Esquema23: Reação de cicloadição [2+2] térmica. Reagentes e condições: a) TEA, solvente, refluxo.

A segunda etapa chave de nossa estratégia seria a reação de Baeyer-Villiger, cuja regioselectividade seria de suma importância. Estudos feitos em nosso grupo de pesquisa²⁵

com a reação de Baeyer-Villiger nas ciclobutanonas endo-alquilas **41a** e **45a** e exo-alquilas **41b** e **45b** (esquema 24) observaram que para as ciclobutanonas endo-alquilas **41a** e **45a** foram obtidas exclusivamente as lactonas bicíclicas regioisoméricas **42** e **46**, já para as ciclobutanonas exo-alquilas **41b** e **45b** obtive-se mistura das lactonas regioisoméricas **118a/118b** e **119a/119b** (esquema 24).

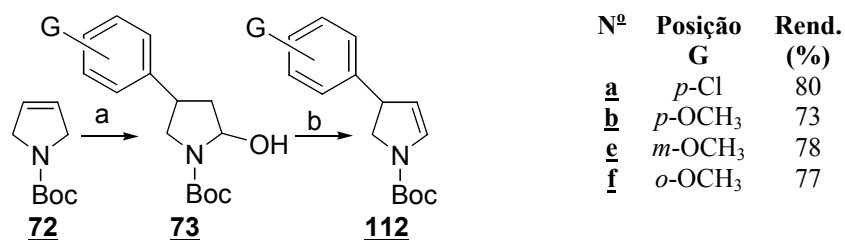


Esquema 25. Reação de Baeyer-Villiger das ciclobutanonas **A)** Ciclobutanonas endo-alquilas. **B)** Ciclobutanonas exo-alquilas. Reagentes e condições: a) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂.

3.3. Resultado e discussão da síntese de pirrolizidinas ariladas

3.3.1. Síntese de enecarbamatos funcionalizados em C₄

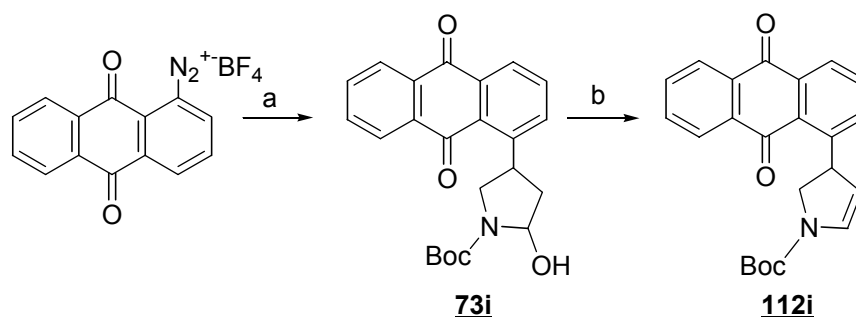
Os enecarbamatos funcionalizados em C₄ ainda são pouco estudados. A 3-pirrolina **72** foi submetida às condições da reação de Heck usando as condições descritas no capítulo 2 (esquema 12), formando os lactamóis correspondentes que não são purificados. Estes lactamóis foram submetidos à reação de eliminação, fornecendo os enecarbamatos com rendimentos de 76%-80% (duas etapas) após purificação em cromatografia *flash* (esquema 26).



Esquema 26. Síntese dos enecarbamatos: a) 2mol% de Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O, 30-32 °C; b) 1. 2,6-Lutidina, TFA, Tolueno, 2h; 2. Refluxo, 30 min.

Os enecarbamatos foram caracterizados através das análises de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. No espectro de IV observa-se o estiramento C=C característico dos enecarbamatos em 1616 cm⁻¹. Os espectros de RMN-¹H apresentam os hidrogênios olefínicos α-nitrogênio como multipletos na faixa de 6,74-6,57 ppm e 4,97-4,92 ppm para o hidrogênio-β, estes sinais apresentam-se duplicados devido à presença de rotâmeros.

O lactamol **73i**, obtido da reação de Heck com tetrafluoroborato de 1-antraquinonadiazônio (ver esquema 16), foi transformado também em seu respectivo enecarbamato endocíclico **112i** com um rendimento de 60% (esquema 27).

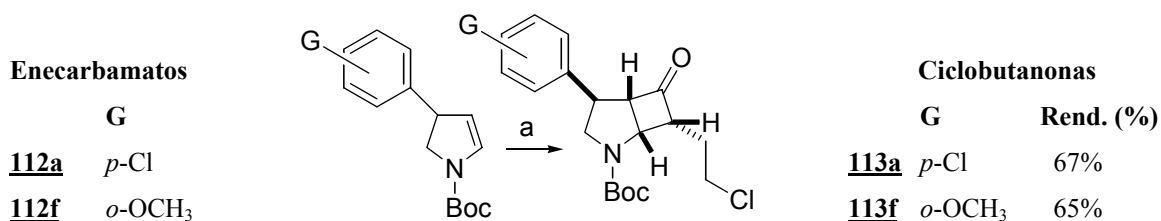


Esquema 27 Síntese do enecarbamato **112i**. Reagentes e condições: a) 1,5 equiv. 3-pirrolina, 2mol % Pd(OAc)₂, CH₃CN/H₂O (7:1). b) 1. 2,6-Lutidina, TFA, Tolueno, 2h; 2. Refluxo, 30 min.

O enecarbamato **112i** foi caracterizado através da análise de IV e RMN. O espectro de RMN¹H apresenta sinais na região de 7,83 a 8,46 ppm em forma de multipletos que correspondem aos hidrogênios aromáticos da antraquinona; em 6,67 e 6,95 ppm há um sinal em forma alargada correspondente ao hidrogênio do carbono 2, sinal duplicado devido à presença de rotâmeros; em 5,45 ppm temos um multipeto que corresponde a um hidrogênio do carbono 5; há um sinal em 5,15 ppm correspondente ao hidrogênio do carbono 3; em 4,50 ppm temos um sinal correspondente a outro hidrogênio do carbono 5; em 3,50 ppm temos sinais em forma de dupeto de dupletos (dd) do hidrogênio do carbono 4 e em 1,5 há um sinal em forma de singeto correspondente aos nove hidrogênios do grupo *terc*-butil. A análise do IV observa-se o estiramento característico de ligação dupla carbono-carbono típica dos enecarbamatos em 1617 cm⁻¹.

3.3.2. Reações de cicloadição [2+2]

Os enecarbamatos sintetizados foram submetidos à reação de cicloadição [2+2] térmica com o alquilceteno derivado do cloreto de 4-clorobutirila (esquema 28) obtendo-se um único diastêrômero que corresponde a ciclobutanona endo-alquila. O ceteno formado a partir do cloreto de 4-clorobutirila possui uma cadeia alquílica com tamanho suficiente para formar o outro anel de 5 membros na etapa final.



Esquema 28. Reação de cicloadição [2+2] térmica. Reagentes e condições: a) cloreto de 4-clorobutirila, TEA, cicloexano, refluxo.

Devido à baixa reatividade do alquilceteno, a reação de cicloadição ocorre à temperatura de refluxo do cicloexano, dependendo do tempo de reação e da concentração do meio reacional, podem-se obter dois produtos diastereoméricos, esta proporção endo/exo-alquila depende das condições da reação. Observa-se que com uma diminuição da concentração do meio reacional aumenta a relação de endo/exo-alquila. Um aumento do tempo reacional diminui a relação de endo/exo-alquila. Um estudo cinético realizado em nosso grupo²⁵ forneceu fortes indícios de que as ciclobutanonas exo-alquilas são formadas a partir dos epímeros endo-alquilas.

Resultados precedentes do estudo cinético da reação de cicloadição [2+2] térmica²⁵ permitiu indicar que o mecanismo que envolve a reação de cicloadição [2+2] térmica de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros com alquilcetenos passa por um processo não assimétrico, do tipo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$. Este modelo nos mostra um ataque nucleofílico pelo orbital HOMO do C₃ do alqueno ao orbital LUMO do C₁ do ceteno, simultaneamente com um ataque nucleofílico de um enolato (HOMO do C₂) ao C₂ do enecarbamato, gerando a formação exclusiva do endo-alquilisômero (figura 20). A proporção do epímero exo-alquila aumenta em relação ao epímero endo-alquila a medida que aumenta o tempo reacional ou quando se usa hexano como solvente, pois estudos precedentes nosso grupo²⁵ para esclarecer este fato, foi tratado o isômero endo-alquila com excesso de cloridato de trietilamônio formado na reação de cicloadição [2+2], sob refluxo e no solvente adequado, percebeu-se o aparecimento e o incremento do epímero exo-alquila, as condições empregadas propiciam a epimerização do carbono α à carbonila do epímero endo-alquila, permitindo um equilíbrio termodinâmico entre as duas espécies.

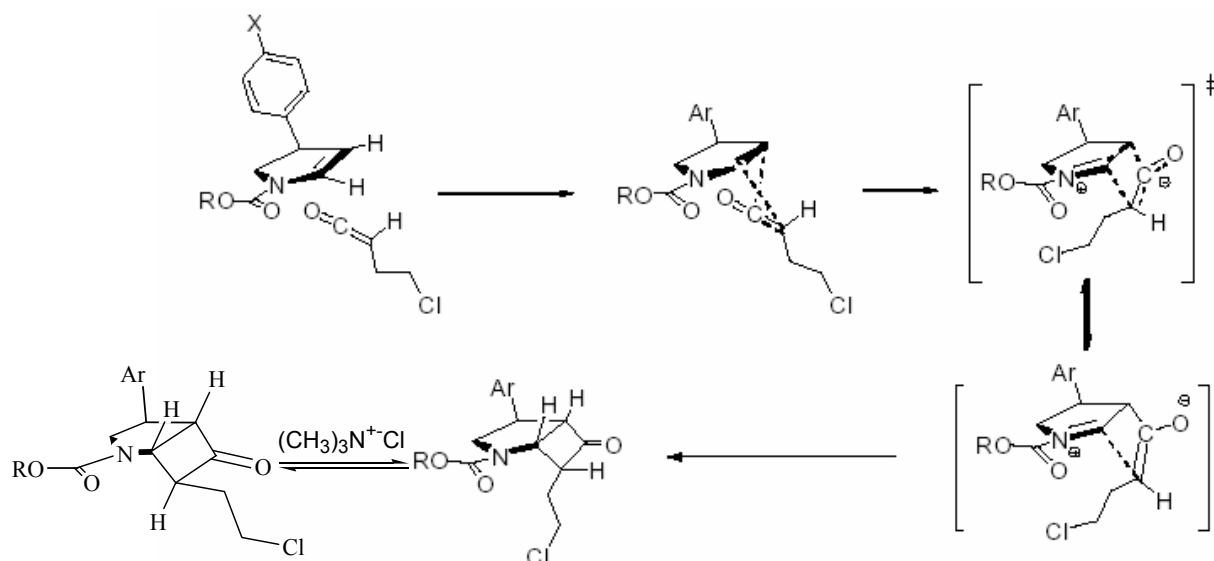


Figura 20. Representação simplificada do mecanismo de cicloadição [2+2].

Em nosso caso, as condições de reação foram projetadas para obter a ciclobutanonas endo-alquila. As ciclobutanonas **113a** e **113f** foram identificadas com auxílio da análise de RMN- ^1H . O espectro de RMN- ^1H , feito em CCl_4 à temperatura ambiente, mostra para a ciclobutanona endo-alquila **113a** o hidrogênio H_a como um tripleto desdobrado (por causa dos rotâmeros) em 4,73-4,93 ppm (figura 21).

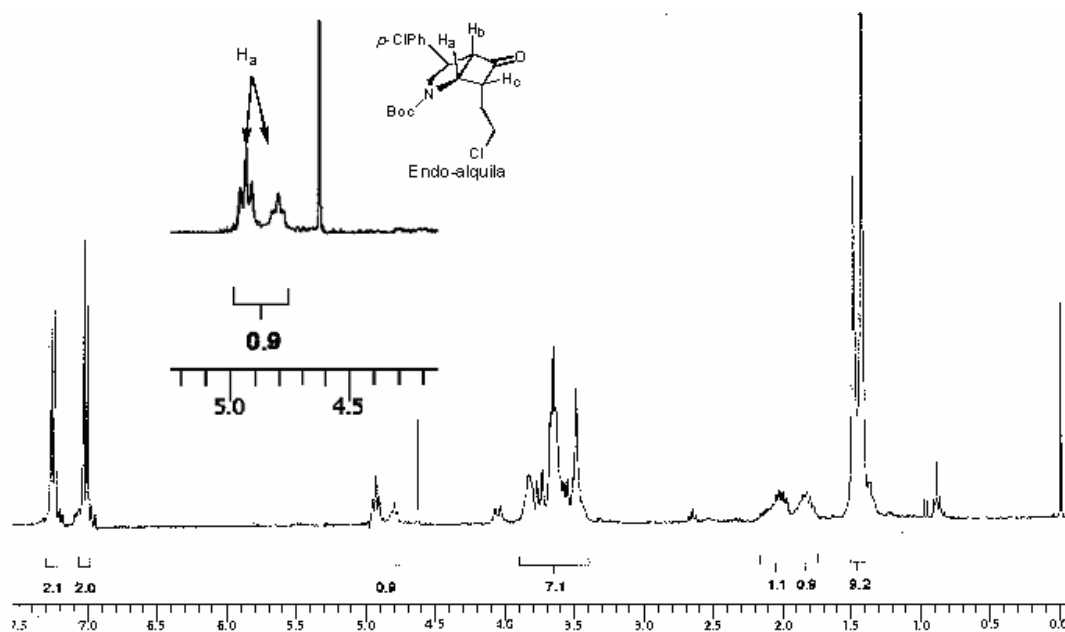


Figura 21. Espectros de RMN- ^1H (CCl_4 , t.a.) da ciclobutanona **113a**.

Ciclobutanona *endo*-alquila **113f** foi caracterizada por espectroscopia de RMN- ^1H , observando-se que entre 4,86-4,93 ppm apresenta-se o hidrogênio cabeça de ponte α -nitrogênio como um tripleto, característico das *endo*-alquil-aza-biciclobutanonas (figura 22).

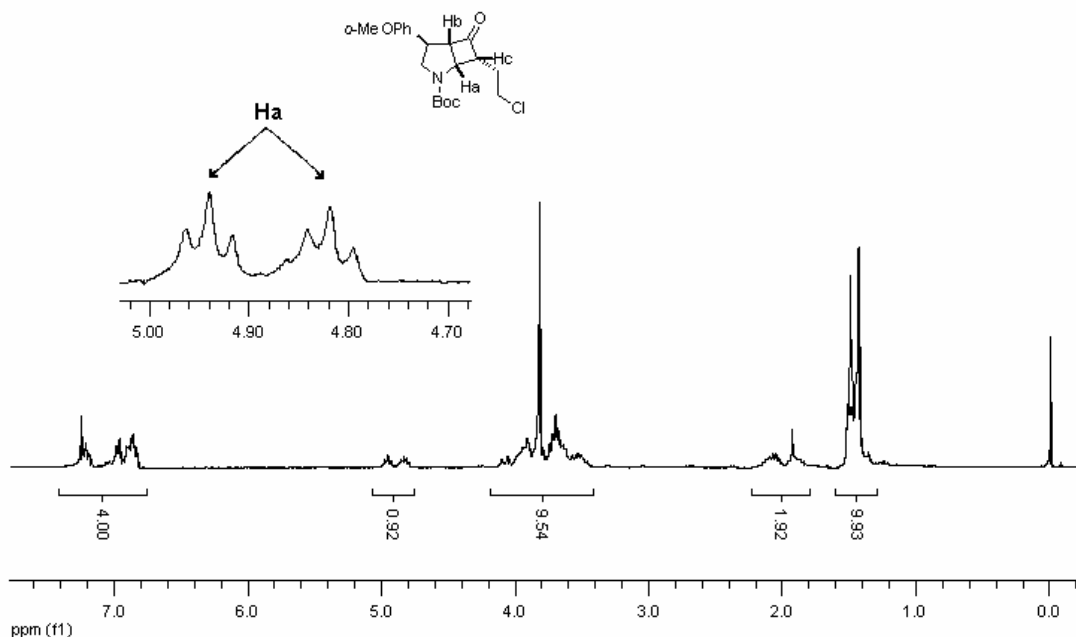
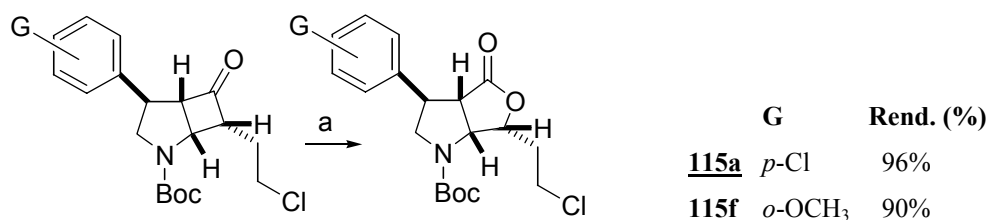


Figura 22. Espectros de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) da ciclobutanona **113f**.

3.3.3. Reação de Baeyer-Villiger

As ciclobutanonas **113a** e **113f** foram submetidas à reação de Baeyer-Villiger utilizando-se as mesmas condições descritas na literatura⁷³. Sabemos por resultados anteriores do grupo, que a reação de Baeyer-Villiger executada sobre a ciclobutanona *endo*-alquila 12 fornece somente um regioisômero⁷².

O comportamento da regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger para as ciclobutanonas **113a** e **113f** foi o esperado, dando só um produto com rendimento entre 90-96 %, o que está em concordância com o descrito anteriormente para as ciclobutanonas *endo*-alquilas (esquema 29).



Esquema de reação 29. Reação de Baeyer-Villiger dos produtos **113a** e **113f**. Reagentes e condições: a) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂.

Observou-se no espectro de RMN-¹H do composto **115a** (figura 23) que em 4,85 ppm tem um sinal correspondente a dois hidrogênios H_a e H_c sobrepostos, impossibilitando assim a verificação da multiplicidade dos sinais e a leitura das constantes de acoplamento, não entanto, fazendo analogia aos espectros das endo-alkil-aza-lactonas **42** e **46**, já descrita na literatura^{25,72}, tornou-se possível a atribuição dos sinais para o composto **115a**.

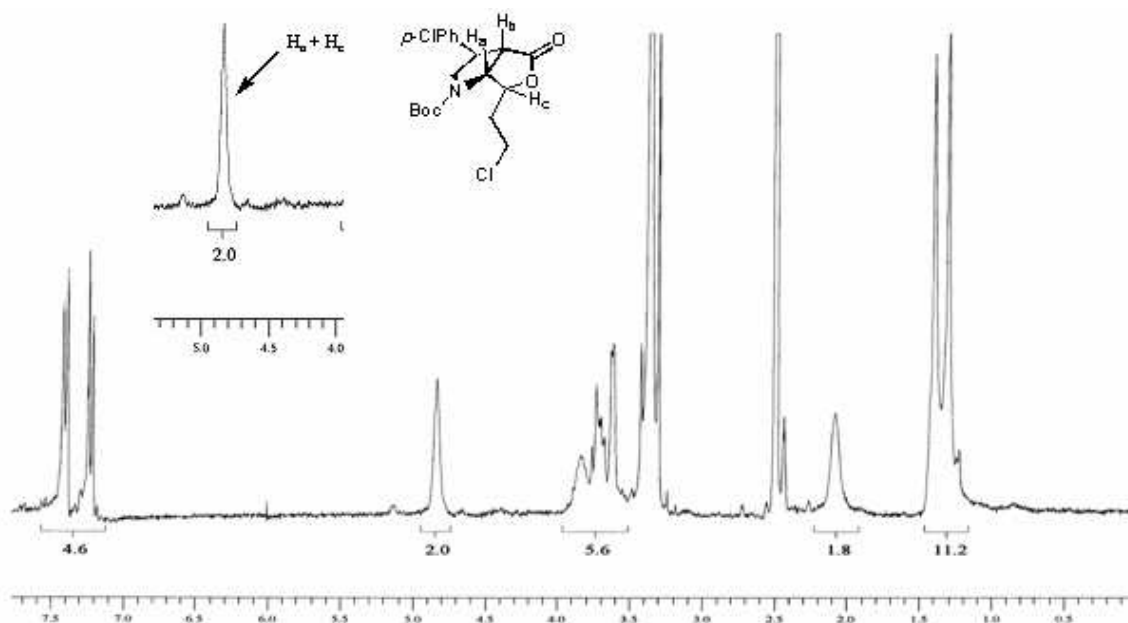


Figura 23. Espectro de RMN-¹H(DMSO-D₆) da lactona **115a**.

Na lactona **115f** observou-se no espectro de RMN-¹H um sinal em 4,68-4,82 ppm correspondente a dois hidrogênios sobrepostos H_a e H_c, o que está em concordância com o descrito anteriormente^{25,72}.

Para racionalizá-los este resultado, analisamos o intermediário análogo ao de Criegee⁷⁴. A primeira etapa leva à formação de um intermediário tetraédrico⁷⁵. Na segunda etapa, onde ocorre a migração da ligação, deve haver um arranjo conformacional em que a ligação que vai migrar esteja antiperiplanar à ligação O-O. Para o estado de transição das ciclobutanonas endo-alquilas a ligação C₆-C₇ é mais longa que a ligação C₅-C₆, provavelmente, devido ao congestionamento estérico provocado pelos grupos OH, Boc, 2-cloroetil que favorecem o alongamento e debilitando da ligação C₆-C₇ (figura 24).

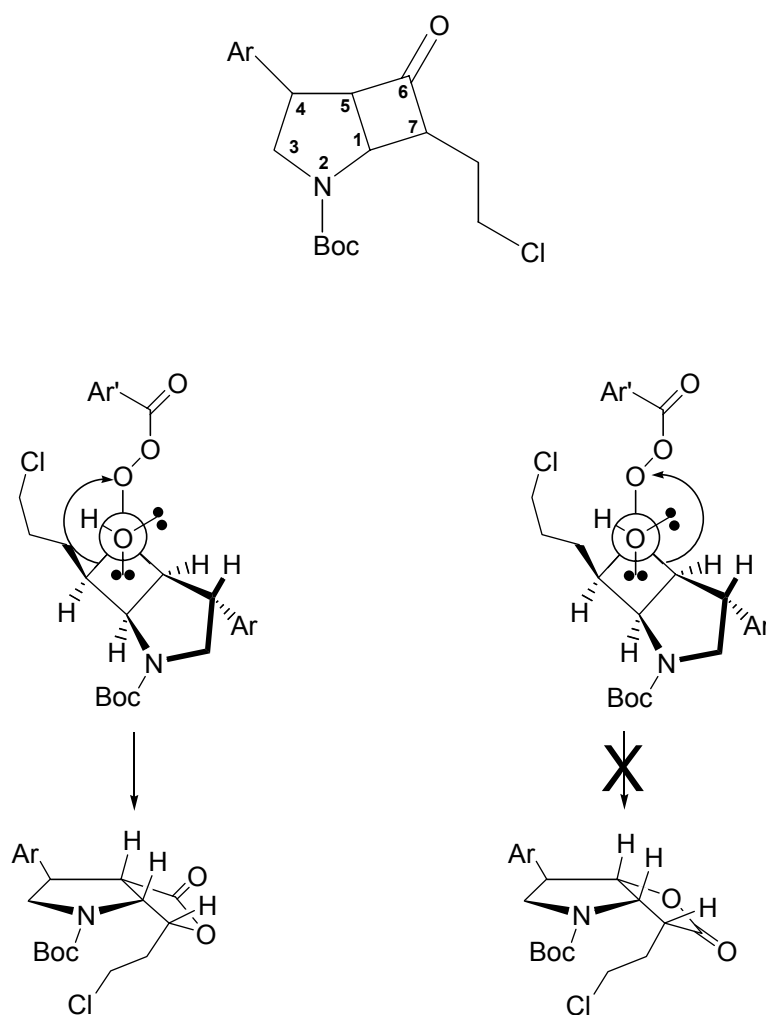
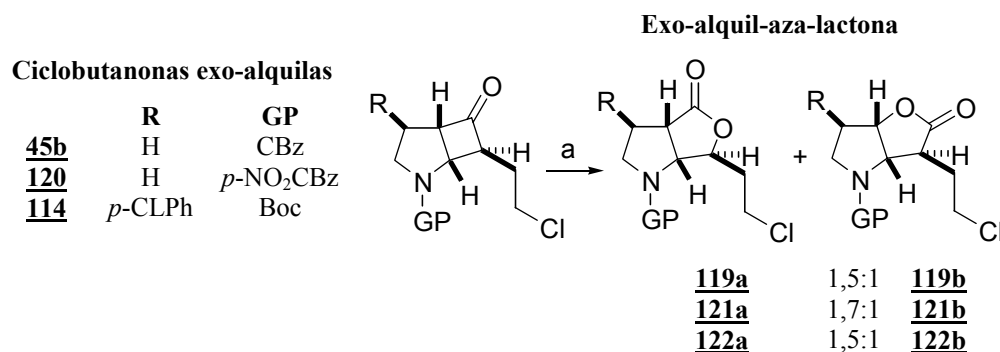


Figura 24. Intermediário análogo ao de Criegee para as ciclobutanonas endo-alquilas.

Estudos anteriores mostraram que a reação de Baeyer-Villiger em ciclobutanonas exo-alkilas favorece a formação de dois produtos (esquema 30).



Esquema 30. Reação de Baeyer-Villiger das ciclobutanonas exo-alkilas. Reagentes e condições: a) m-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂.

O espectro de RMN-¹H revelou que houve formação de uma mistura das lactonas regioisoméricas. Os sinais mais evidentes são dos hidrogênios de junção de anel H_a e H_b de ambos os regioisômeros, por exemplo, as lactonas exo-alkilas **121a** e **121b** mostraram uma diferença em relação ao deslocamento químico dos hidrogênios H_b, H_{b1} e H_c, H_{c1} para ambas as lactonas exo-alkilas (figura 25). Esta diferença indica que o hidrogênio H_c para a exo-alkil-aza-lactona **121a** tem um deslocamento químico de 4,65 ppm, enquanto na lactona exo-alkila **121b** o deslocamento químico do H_{b1} é de 5,23 ppm (sobreposto com o sinal do CH₂ do grupo protetor). O sinal referente a H^a aparece como um duplete duplicado a 4,33 e 4,16 ppm (J = 4,8 Hz). Cada um dos dupletos aparece duplicado devido a presença de rotâmeros.

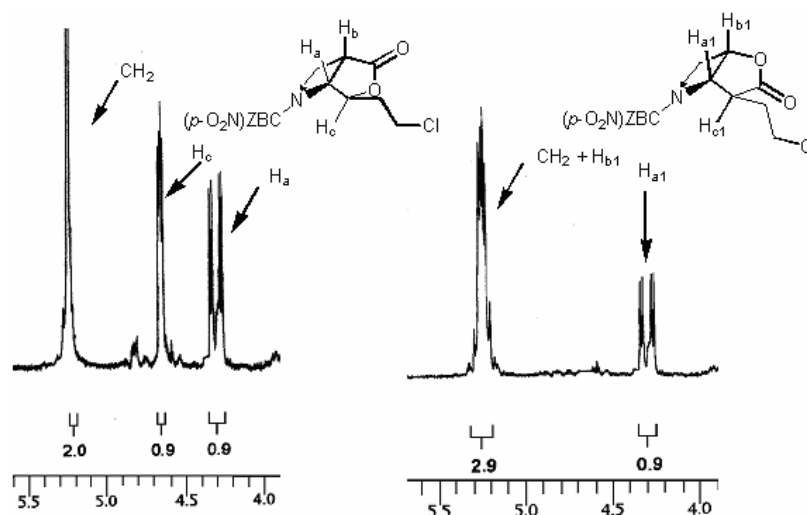


Figura 25. Deslocamento químico dos hidrogênios H_a, H_b e H_c das lactonas exo-alquilas **121a** e **121b**.

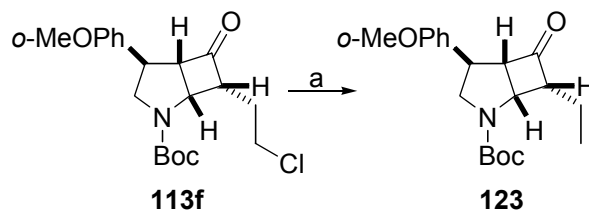
Estes resultados estão coerentes com as previsões eletrônicas do sistema, onde a presença de dois centros terciários vizinhos a carbonila, não deveria favorecer a migração de uma ligação em detrimento da outra. A migração dependerá de fatores estereo-eletrônicos⁷⁶ como:

- A densidade eletrônica dos grupos ligados à carbonila, cumprindo-se a seguinte regra: a prioridade decresce nesta ordem: terciário > secundário > primário > CH₃ e benzila > primário > CH₃. O efeito estérico pode influenciar na migração do grupo α-carbonílico.
- Ângulo diedro entre a ligação O-O e a ligação do grupo que migra. O grupo que migra deve estar antiperiplanar com a ligação O-O.
- Ângulo diedro entre a ligação do grupo que migra com um dos pares de elétrons livres da hidroxila. No estado de transição, o grupo que migra fica antiperiplanar a um dos pares de elétrons livres da hidroxila, esta disposição favorece uma estabilização da carga parcialmente positiva que é formada no carbono acetálico.

A presença de efeitos estéricos no intermediário de Criegee afeta a disposição antiperiplanar que adota o intermediário. As questões que sempre nos intrigaram foram: Qual é o papel do átomo de cloro na regiosseletividade da reação, estérico ou

estereoelétrônico? E qual é a influência de outros grupos na regioseletividade da reação Baeyer-Villiger?

Para responder a estas questões, o primeiro passo consistiu na retirada do átomo de cloro da ciclobutanona endo-alquila **113f** utilizando uma liga de Zn/Cu de acordo com o procedimento descrito na literatura⁷⁷, fornecendo um só produto (esquema 31).

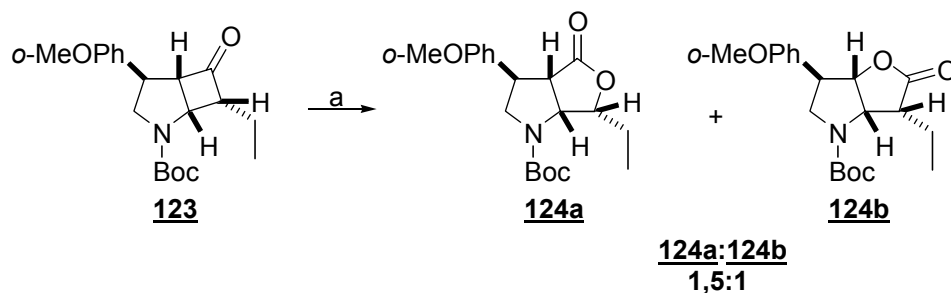


Esquema 31. Remoção do cloro da ciclobutanona endo-alquila **113f**. Reagentes e condições: a) Zn/Cu, CH₃OH, NH₄Cl, 1,5 h., 64 %.

Este método foi empregado com sucesso em substituição ao tradicional método que utiliza Zn/AcOH⁷⁷, em trabalhos anteriores⁷⁷, observou-se que substratos Boc protegidos reagem com rendimentos modestos quando Zn/AcOH era utilizado para a remoção dos átomos de cloros. Atribui-se esse baixo rendimento à queda do grupo de proteção em meio ácido. O procedimento desenvolvido por Greene⁷⁸ não apresenta esta limitação, uma vez que o meio é apenas levemente ácido (NH₄Cl em MeOH). Por outro lado, a preparação da liga Zn/Cu não é um procedimento óbvio. É preciso muito cuidado para que os solventes estejam devidamente desgasificados e que toda a preparação da liga ocorra na ausência de oxigênio, pois este envenena a liga. Além disso, descobriu-se mais tarde que a reatividade da liga era dependente de um contaminante, PbCl₂, segundo relatado pelo Greene⁷⁸. Portanto, logo após a preparação da liga é preciso dopá-la com este reagente para que ela funcione adequadamente. Idealmente, a liga deve apresentar uma cor cinza bastante escuro. À medida que a liga é exposta ao oxigênio ela passa a uma coloração cinza claro, evidenciando a sua decomposição. A ciclobutanona **123** foi purificada em coluna “flash” e a análises de ¹H RMN observou-se o aparecimento de um sinal em 1,16 ppm em forma de multipeto referente ao hidrogênio do CH₃, no espectro de ¹³C RMN o carbono do CH₃ formado pela remoção do cloro aparece em 21,3 ppm, estes resultados comprovaram que se tratava da ciclobutanona desejada. Sabíamos agora que apenas um produto havia se

formado e este pôde ser atribuído com boa margem de segurança e de confiabilidade como sendo o produto **123**.

A ciclobutanona **123** foi submetida à reação de Baeyer-Villiger utilizando as mesmas condições descritas para a ciclobutanona endo-alquila **116**. A reação forneceu, aparentemente, um só produto por CCD, mas o espectro de RMN¹H indica a presença de dois produtos na relação de 1,5:1 (esquema 32).



Esquema 32. Reação de Baeyer-Villiger da ciclobutanona endo-alquila **123**. Reagentes e condições: a) m-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂,

O espectro de RMN-¹H revelou que houve formação de uma mistura das lactonas regioisoméricas. Os sinais mais evidentes são dos hidrogênios de junção de anel Ha e Hb' de ambos os regioisômeros, por exemplo, a lactona **124a** mostra um deslocamento químico de 4,80 ppm dos hidrogênios Ha e Hc sobrepostos e os sinais correspondentes a 4,93 ppm e 4,68 ppm podemos atribuí-las aos hidrogênios Hb' e Ha' respectivamente (figura 26).

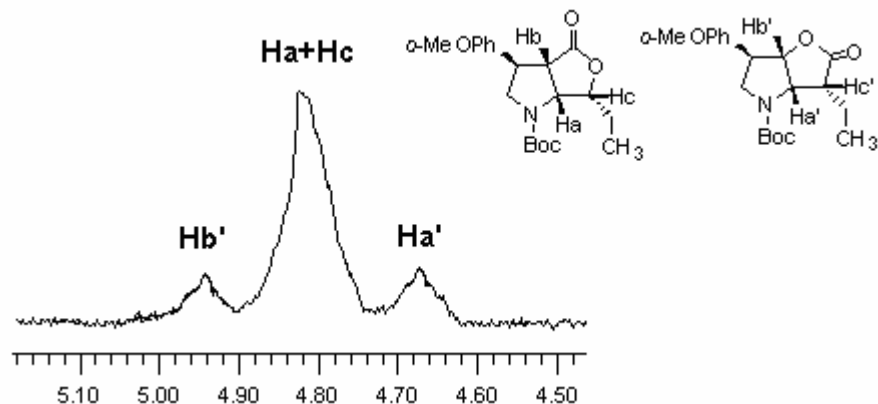
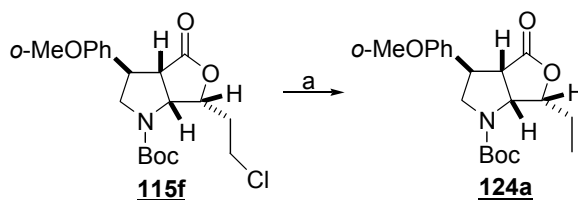


Figura 26. Deslocamento químico dos hidrogênios H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'} e H_c das lactonas **124a** e **124b**.

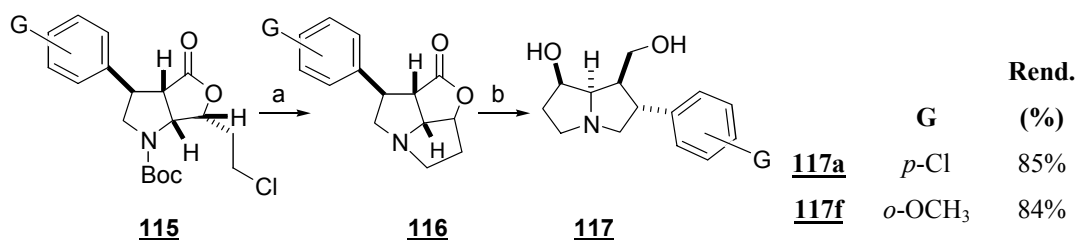
Visando confirmar se o composto **124a** era o majoritário, o produto obtido da Baeyer-Villiger **115f** foi submetido à reação de remoção do átomo de cloro, utilizando-se uma liga de Zn/Cu de acordo com o procedimento descrito na literatura⁷⁷ (esquema 33) para ter uma confirmação melhor se o produto **124a** foi o majoritário. A análise do espectro de RMN-¹H confirmou que o sinal 4,80 ppm corresponde ao produto majoritário lactona **124a**.



Esquema 33. Remoção do cloro do composto **115f**. Reagentes e condições: a) Zn/Cu, CH₃OH, NH₄Cl, 1,5 h., 64 %.

3.3.4. Obtenção das pirrolizidinas ariladas

A desproteção das lactonas endo-alquilas **115a** e **115f** permitiu a formação dos tríciclos e a posterior redução dos mesmos com LiAlH₄. Utilizando as mesmas condições descritas na literatura²⁵, observamos por CCD, após 2 horas, o desaparecimento do material de partida e a presença de uma mancha na base. Depois de tratado com NaHCO₃ sólido por 2h, o meio reacional foi filtrado. Após remoção do CH₂Cl₂, obteve-se um óleo espumoso que lentamente solidificava-se, mas ficando sempre parte de óleo. O espectro de IV do produto bruto apresentou desaparecimento do sinal correspondente à carbonila do grupo de proteção. O bruto da reação foi submetido à reação de redução com LiAlH₄, em THF sob refluxo. Após 2 horas de reação todo o material foi reduzido, obtendo-se um óleo incolor com 85% e 84% de rendimento respectivamente para as arilpirrolizidinas (esquema 34).



Esquema 34. Síntese da arilpirrolizidinas. Reagentes e condições: a) TFAA, CH₂Cl₂. NaHCO₃. b) LiAlH₄, THF, refluxo.

Analisando o espectro COSY do composto **117a** (figura 27) observamos que o próton com deslocamento químico em 2,41 ppm corresponde com H¹, já que ele acopla-se com H⁸ (3,10 ppm) ($J_{1-8}=7,6$ Hz) e com os dois prótons do CH₂ do grupo hidroximetileno em C-1 ($J_{1-9a}=7,9$ Hz; $J_{1-9b}=3,9$ Hz); o próton H⁸ acopla-se com H⁷ (4,15 ppm) ($J_{7-8}=8,5$ Hz). O próton H² (2,78 ppm) acopla-se com os prótons unidos ao C-3 (2,95 ppm) ($J_{2-3}=8,8$ Hz). Também existe acoplamento entre os prótons dos carbonos C-5 e C-6, como também do próton H⁷ com os prótons do C-6.

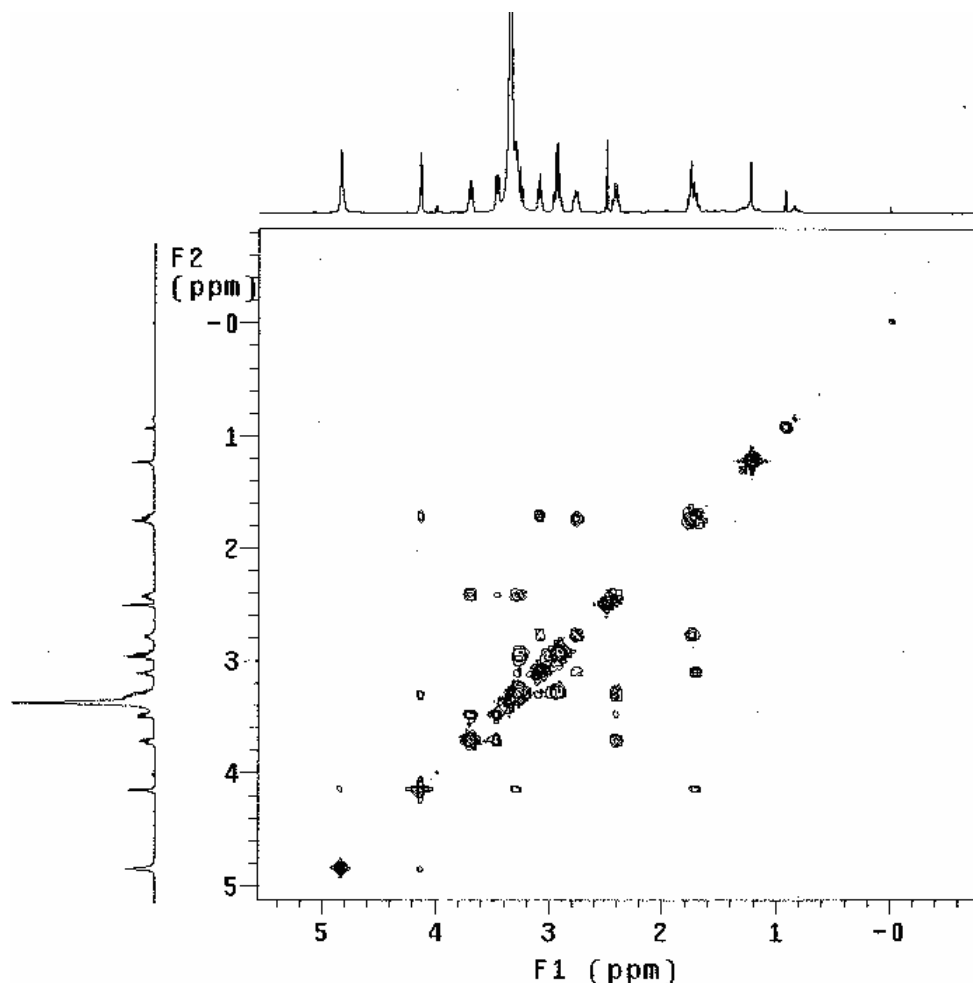


Figura 27. COSY da arilpirrolizídina **117a**.

As análises do HSQC também corroboram que estamos em presença da arilpirrolizídina **117a** (figura 28).

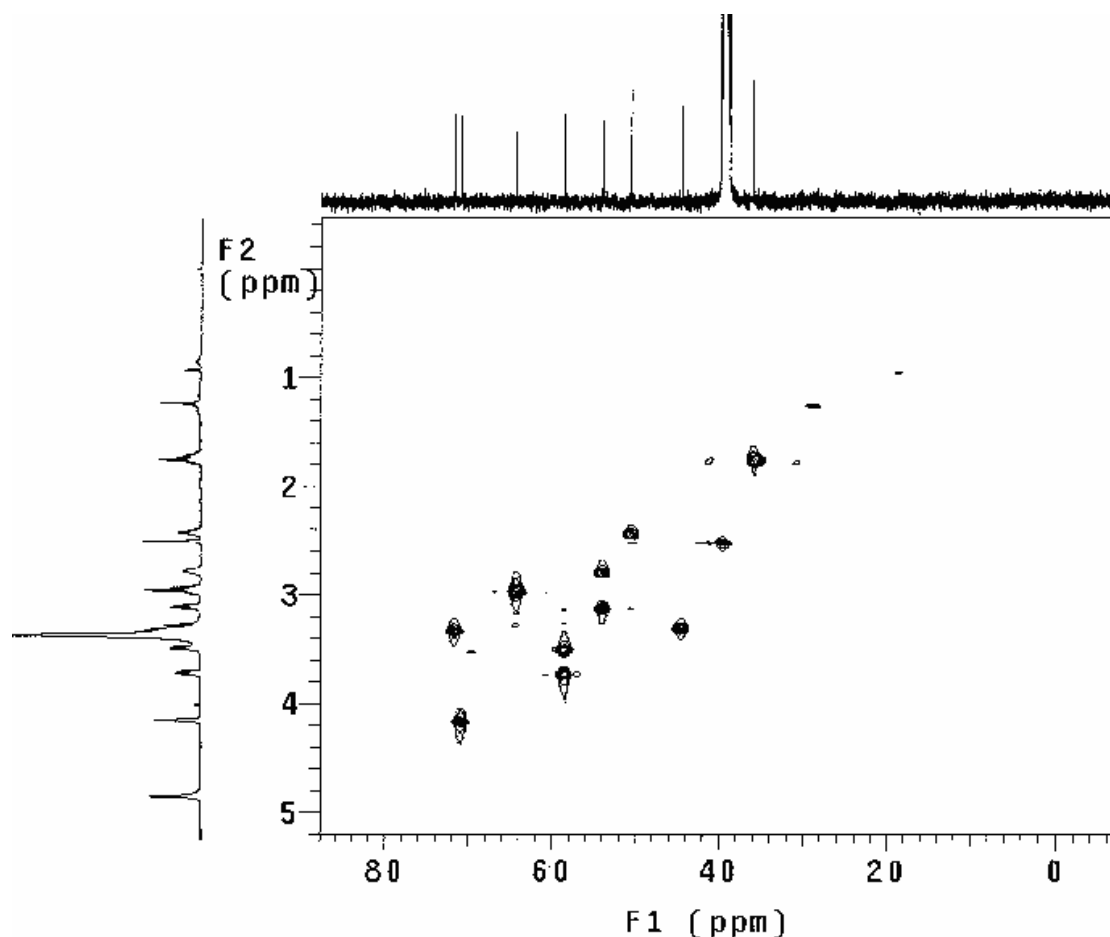


Figura 28. HSQC da arilpirrolizidina **117a**.

No espectro de massa de alta resolução coincide o pico do íon molecular com a massa molecular calculada do composto. Nosso composto por ter um átomo de cloro, apresenta um padrão característico de composto halogenado com aumento de $\frac{1}{2}$ do pico $M+2$ com respeito ao pico do íon molecular. Ademais se observa que os picos 223,07553 e 192,05873 apresentam nas duas unidades de massa um pico que corresponde com $\frac{1}{3}$ da intensidade.

Neste capítulo observamos que a metodologia desenvolvida para a preparação de arilpirrolizidinas se mostrou muito eficiente. As reações de cicloadição [2+2] e a reação de Baeyer-Villiger, reações chaves em nossa metodologia, apresentaram comportamento idêntico ao descrito na literatura^{25,72}. Na reação de Baeyer-Villiger a presença do átomo de

cloro nas ciclobutanonas endo-alquilas **113a** e **113f** tem influência marcante sobre a regioseletividade da reação de Baeyer-Villiger favorecendo a formação de um único regioisômero (ver esquema 29). Obteve-se mais um novo membro das 2-arilpirrolizidinas **117f** em quatro etapas com rendimento global de 49% (ver esquema 34).

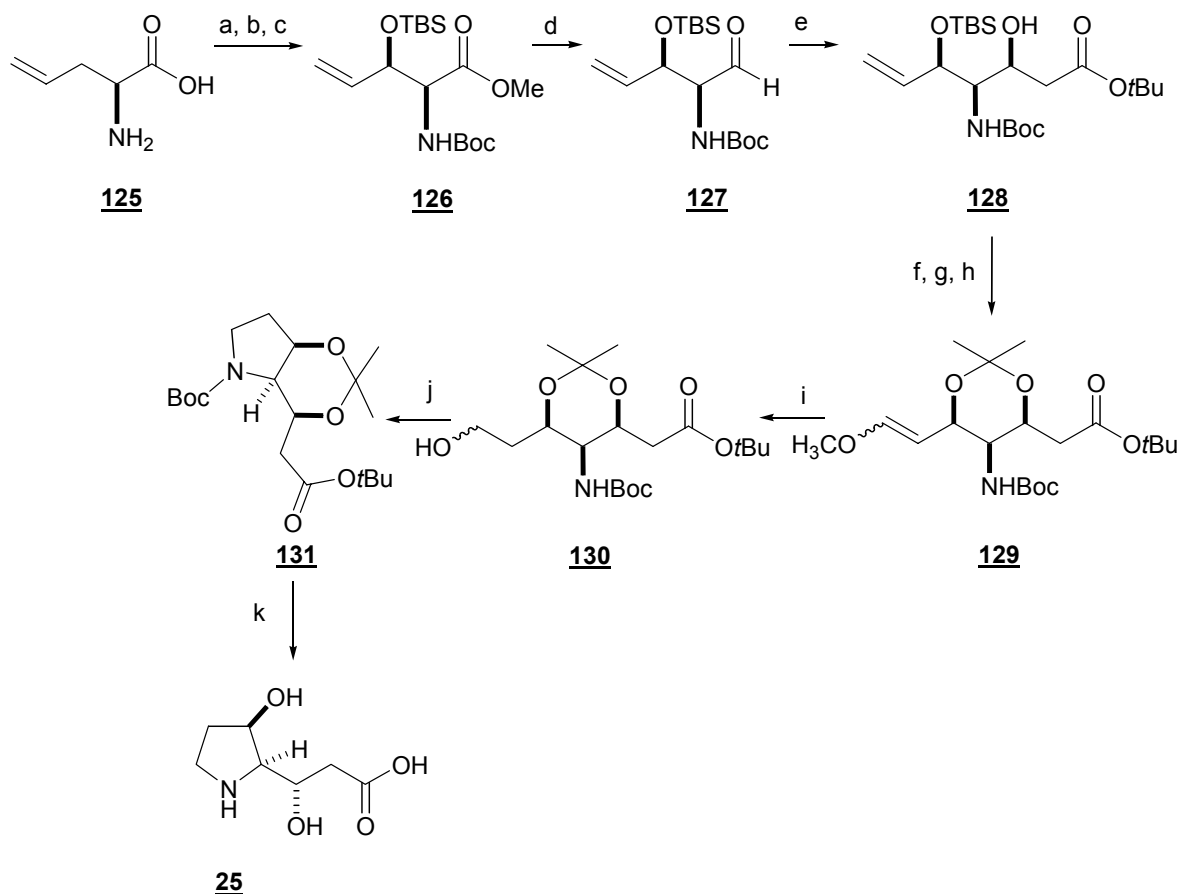
4. Detoxinina

4.1. Antecedentes bibliográficos de sínteses da detoxinina

Diante deste panorama, a síntese da (-)-detoxinina **25**, em sua forma enantiopura e/ou racêmica, tornou-se alvo sintético de diferentes grupos de pesquisas nos últimos anos, desde a determinação de sua configuração absoluta em 1980²². Estes trabalhos podem ser divididos em dois grupos: aqueles que partem de substratos acíclicos e outro grupo que partem de substratos cíclicos. A seguir, detalharemos os trabalhos relacionados a ambos os grupos.

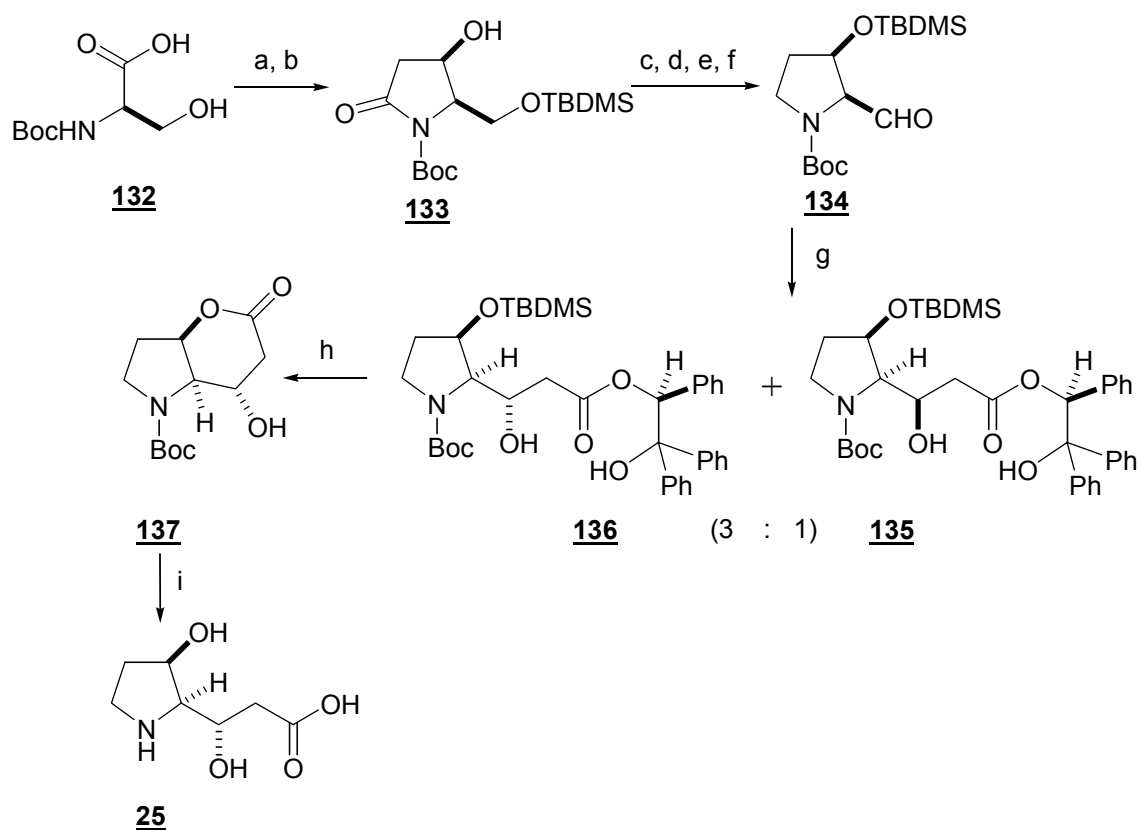
4.1.1. Síntese da detoxinina a partir de substratos acíclicos

Em 1984 o grupo Ohfuné⁷⁸ partindo de alilglicina **125** como substrato quiral para a obtenção da (-)-detoxinina **25** foram os primeiros a utilizar a condensação aldólica como etapa chave em sua estratégia para a construção da cadeia lateral α -hidroxi-ácida através da obtenção do aldeído intermediário **127**, onde o estereoisômero desejado foi obtido com alta seletividade. A partir dessa etapa, a ciclização para a formação do núcleo pirrolidínico, foi realizada através das sucessivas transformações do álcool formado, levando à formação da pirrolidina **131**. As desproteções dos grupos acetonídeo e *ter*-butil com ácido cânfor-sulfônico (CSA) em metanol e diclorometano, respectivamente, seguido pela desproteção do grupo Boc com TFA, levaram à formação da (-)-detoxinina **25** com um rendimento global de 3,2%.



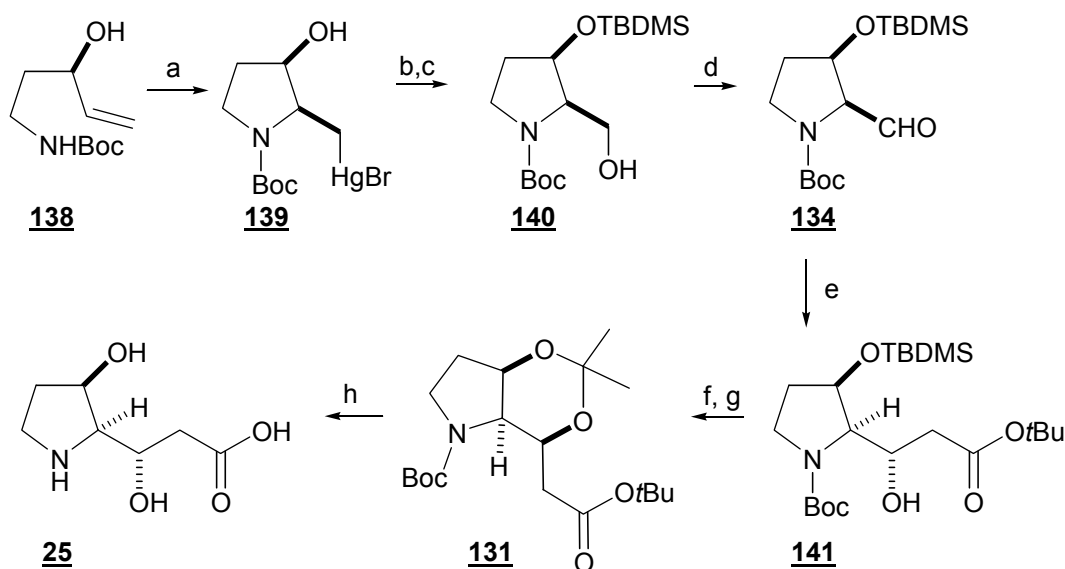
Esquema 35. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina⁶⁸. Reagentes e condições: a) 1. (t-BuO₂C)₂O, TEA, 2. CH₂N₂, 86%; b) SeO₂, t-BOOH, 55%; c) TBDMSCl, imidazol, 70%; d) 1. LAH, Et₂O, 2. PDC, CH₂Cl₂, 64%; e) LDA, t-BuOAc, 96% (mistura de diastereoisômeros 6,5: 1); f) p-TsOH, MeOH, 100%; g) p-TsOH, 2,2-dimetoxi-propano, 76%; h) 1. O₃, Me₂S, 2. Ph₃P(Cl)CH₂OMe, t-AmONa, 81%; i) 1. Hg (OAc)₂, KI_(aq), 2. NaBH₄, EtOH, 73%; j) 1. Ph₃P, NBS, 2. NaH, THF, 63%; k) Pd/C, H₂, 90%; l) 1. CSA, MeOH, 2. CSA, CH₂Cl₂, 3. TFA, 4. Cromatografia de troca iônica, 81%.

Em 1988 o grupo de Joullié⁷⁹ relatou uma rota sintética a partir da D-serina protegida **132** como fonte de quiralidade. O composto **132** foi convertido de forma estereosseletiva a pirrolidinona **133**. Após a redução da pirrolidinona **133**, a pirrolidina resultante foi submetida a uma reação de aldol, utilizando-se, porém, na sua estratégia, um enolato quiral que garantiu a formação do produto desejado **136** como o diastereoisômero majoritário (3:1). Posterior lactonização intramolecular seguida por desproteções seletivas levou à formação da (-)-detoxinina **25** com um rendimento global de 4,5% (esquema 36).



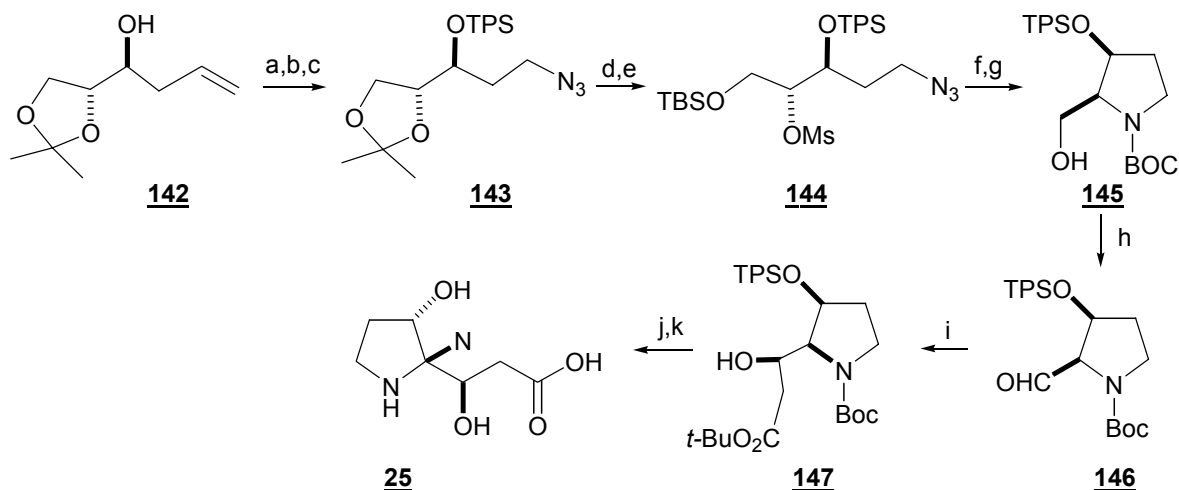
Esquema 36. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina. Reagentes e condições: a) 1. TBDMSCl, DMF, imidazol, 2. K_2CO_3 , MeOH, THF, 87%; b) 1. DMAP, cloroformato de isopropenila, ácido de Meldrum, 2. EtOAc, refluxo, 3. $NaBH_4$, AcOH, CH_2Cl_2 , 41%; c) TBDMSCl, imidazol, DMF, 99%; d) BH_3Me_2S , THF, refluxo, 74%; e) AcOH, THF, H_2O , 93%; f) TFAA, DMSO, TEA, 90%; g) LDA, (S)-2-acetoxi-1, 1,2-trifeniletanol, $MgBr_2$, 48%; h) nBu_4NF , THF, 81%; i) Cromatografia de troca iônica, 80%.

A partir da aminação intramolecular assimétrica de álcoois alílicos **138**, em 1991 o grupo de Takahata⁸⁰ desenvolveu uma rota sintética que levou à construção da pirrolidina **25** a partir do substrato **138** com um rendimento global de 10,1%. A cadeia lateral foi novamente construída a partir de uma reação aldólica para fornecer um único intermediário **131** de forma estereosseletiva, já sintetizado pelo grupo de Ohfuné⁷⁹ (esquema 37).



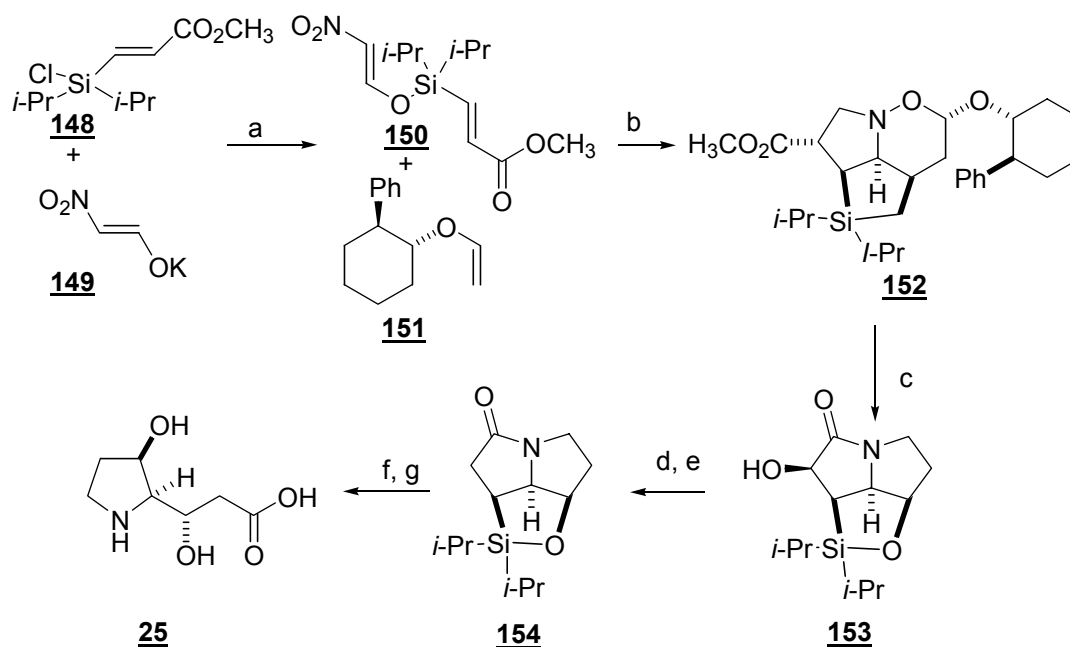
Esquema 37. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina por Takahata. Reagentes e condições: a) Hg(OAc)₂, KBr, NaHCO₃, 90%; b) TBDMSCl, imidazol, DMF, 64%; c) O₂, NaBH₄, DMF, 93%; d) TFAA, DMSO, TEA; e) MeCO₂t-Bu, LDA, 80%; f) nBu₄NF, 92%; g) 2,2-dimetoxi-propano, p-TsOH (cat), 96%; h) 1. CSA, MeOH, 2. CSA, CH₂Cl₂, 3. TFA, 4. Cromatografia de troca iônica, 80%.

Em 1996 o grupo de Mulzer⁸¹ relatou a síntese da (+)-detoxinina **25** a partir do álcool alílico **142**, um derivado do D-manitol o qual foi convertido na azida **143**. A proteção seletiva das hidroxilas gerou o intermediário com alta regiosseletividade, o qual foi logo em seguida oxidado ao aldeído **146** que manteve sua integridade configuracional durante a adição do enolato, fornecendo o hidroxi-éster **147** com alta seletividade. As posteriores desproteções seletivas levaram à obtenção da (+)-detoxinina **25** com um rendimento global de 25% (esquema 38).



Esquema 38. Síntese assimétrica da (+)-detoxinina por Mulzer. Reagentes e condições: a) TPSCl, 98%; b) O₃, NaBH₄, 81%; c) MSCL, NaN₃, 93%; d) AcOH_(AQ), TBSCl; e) MsCl, 98%; f) PPh₃, NaOH, 92%; g) (Boc)₂O, AcOH_(aq), 95%; h) (COCl)₂, DMSO, TEA, 98%; i) LDA, CH₃CO₂tBu, 52% (mistura diastereomérica 10:1); j) TBAF, 99%; k) CSA, TFA, 80%.

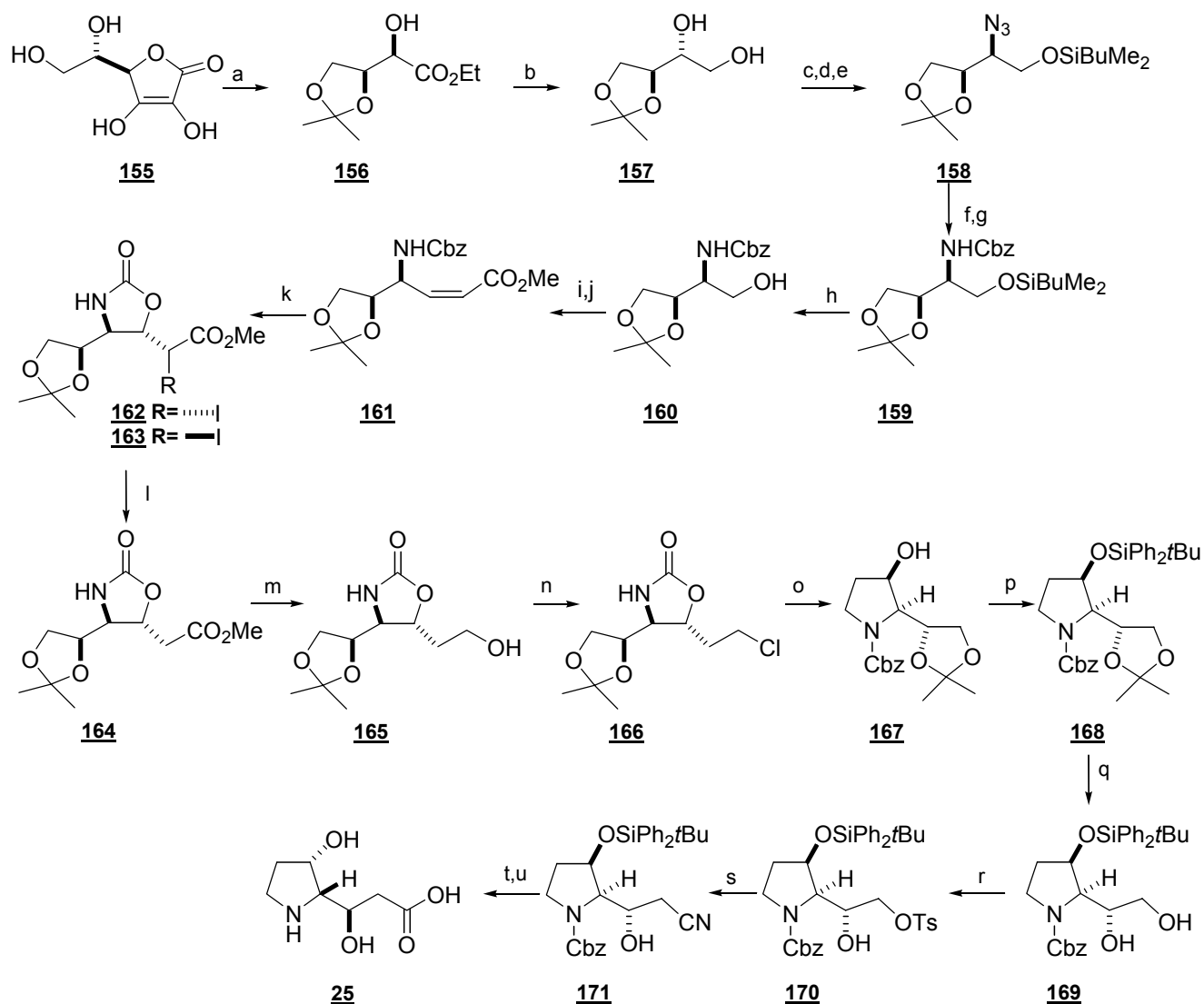
Partindo dos substratos acíclicos, porém sem usar a estratégia que utiliza a reação de aldol para a construção da cadeia lateral, tão explorada pelos autores especificados acima, a utilização da cicloadição sequencial [4+2]/[3+2] por Denmark⁸² revelou-se como uma das mais estereosseletivas. O acoplamento do clorossilano **148** com nitro-enolato de potássio **149** levou à formação do composto **150**. Este foi submetido a uma reação de cicloadição sequencial [4+2]/[3+2] e o nitroso acetal originado **152** foi, em seguida, submetido a hidrogenólise. A hidroxi-lactama **153** obtida, em seguida, foi convertida ao tiocarbonato e depois, a lactama **154**. A oxidação da porção éter e a posterior hidrólise da lactama **154** levaram à obtenção da (-)-detoxinina **25** com 13,4% de rendimento global (esquema 39).



Esquema 39. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina por Denmark. Reagentes e condições: a) CHCl_3 , CH_3CN , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$; b) MAPH, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 60%, (mistura diastereomérica 27:1); c) Ni-Raney, MeOH , H_2 , 51%; d) PhOC(S)Cl , DMAP, CH_3CN , 85%; e) $n\text{-BuSnH}$, AIBN, tolueno, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 84%; f) KF , H_2O_2 , THF/MeOH , $60\text{ }^\circ\text{C}$, 86%; g) HCl , 90%.

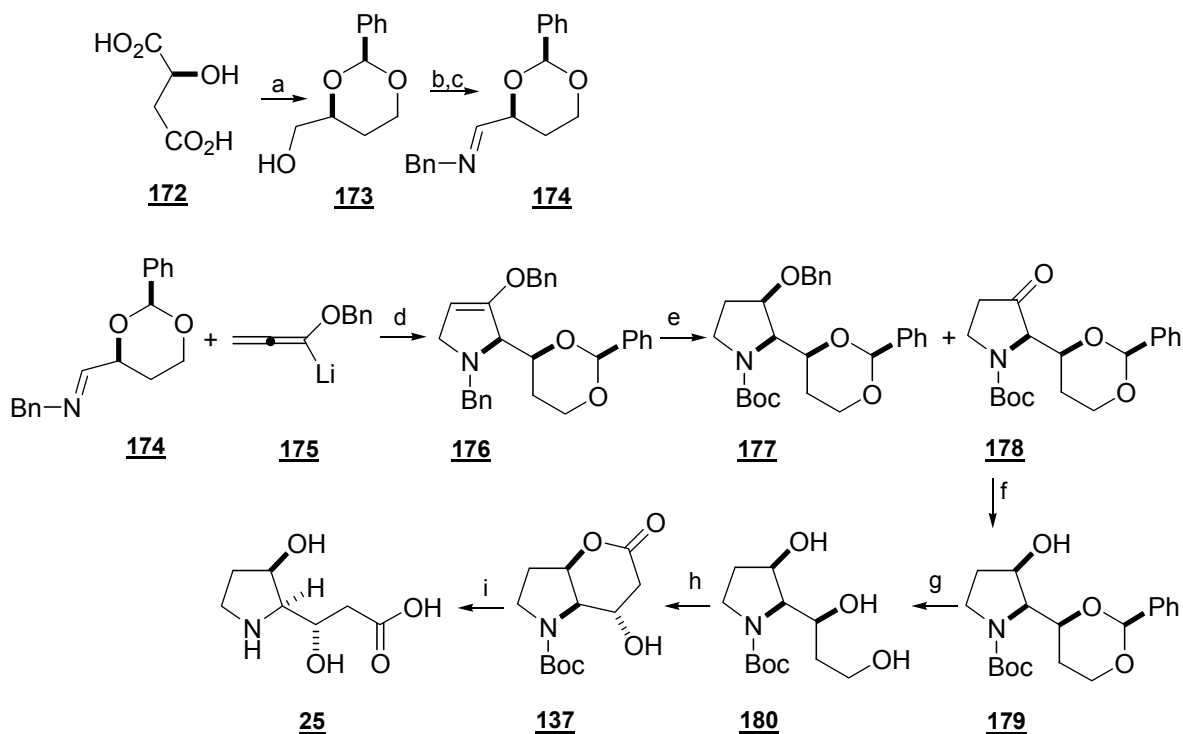
O grupo de Zappia⁸³ revelou que o produto natural (-)-detoxinina **25** poderia ser obtido pela hidrogenólise catalítica e hidrólise ácida de uma nitrila como intermediário direto na síntese total. Esta nitrila pode ser obtida por transformações sucessivas a partir do ácido L-ascórbico **155** (esquema 40). Assim o α -hidroxi éster **156** obtida a partir deste ácido foi tratada com $\text{PhCOOH/Ph}_3\text{P/DIAD}$ para dar o diéster correspondente com inversão da configuração no carbono 2, com 83% de rendimento, usando o procedimento de Abushanab e colaboradores⁸⁴ que posteriormente foi reduzido com LiAlH_4 para obter o diol **157** com 92% de rendimento, este foi facilmente convertido na azida **158** com 76% de rendimento, por proteção regioseletiva da hidroxila primária seguido de ativação do álcool secundário com mesilato e substituição nucleofílica com NaN_3 . A redução da azida **157** com H_2 na presença de Pd/C catalítico e posterior proteção da amina com o grupo de proteção Cbz forneceu o composto **159** com 97% de rendimento, o tratamento posterior com fluoreto de tetrabutilamônio liberou o álcool primário **160** com rendimento

quantitativo. A transformação do álcool primário **160** no isômero Z do éster α,β -insaturado **161** foi realizada em dois passos: o primeiro foi a oxidação do álcool primário a aldeído usando as condições de Swern e o segundo uma reação de Wittig, com rendimento de 93% nas duas etapas e seletividade (Z:E 16:1). O composto **161** pobre em elétrons foi submetido a reação de iodociclocarbamatação usando um excesso de I_2 em CH_3CN dando uma mistura de produtos (**162** e **163**) com 81% de rendimento e uma relação de 92:8 (esquema 48). A orientação *trans* dos carbamatos cíclicos **162** e **163** foram confirmadas pela constante de acoplamento entre H-4 e H-5 ($J_{4,5}=3.5$ Hz) no espectro de RMN 1H . A remoção redutiva do iôdo em condição radicalar da mistura destes epímeros levou a formação do éster **164** com 93% de rendimento, que foi reduzido ao álcool **165** com 94% de rendimento. A hidroxila primária do composto **165** foi convertida no cloreto **166**, subsequente sofrendo clivagem da uretana cíclica com posterior substituição nucleofílica do cloro pelo nitrogênio, dando a correspondente pirrolidina **167** com 68% de rendimento. Já o grupo de Zappia⁸⁴ tinha todos os centros estereogênicos e os grupos funcionais para obter a (-) –detoxinina **25**. Foi feita uma proteção da hidroxila secundária livre com 97% de rendimento do produto **168**, clivagem seletiva do acetonido com 93% de rendimento fornecendo o composto **169**, o qual foi transformado seletivamente no tosilato correspondente **170** e convertido na nitrila intermediária **171**, o qual por hidrogenólise catalítica para remover o grupo de proteção do nitrogênio, seguida de hidrólise ácida forneceu a (-)-detoxinina **25**(esquema 40).



Esquema 40. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina por Zappia. Reagentes e condições: a) ver parte experimental referência 86; b) 1. PhCOOH/Ph₃P/DIAD, -5 °C, 30 min, 24 h t.a. 2. LiAlH₄, (1M em THF), -5 °C-t.a., 1h, 3H refluxo, 92%; c) *t*-butildimetilsililcloreto/imidazol, THF, -5 °C, 3 h; d) TEA, cloreto de metanosulfonila, CH₂Cl₂, t.a. 1 h; e) DMF, NaN₃, 95 °C, 10 h, 76% (rendimento das três etapas); f) H₂, Pd/C, EtOH, t.a., 6 h; g) TEA, N-(benziloxycarbonilo) succinimida, THF, 97%; h) fluoreto de terabutylamônio, THF, 0 °C-t.a., 2 h, 99%; i) cloreto de oxalila, CH₂Cl₂, DMSO, -63 °C, 30 min; j) (CF₃CH₂O)₂POCH₂COOMe, K(HMDS)₂, 18-crown-6, THF, -78 °C, 93% (duas etapas); k) AgOTf, NaHCO₃, CH₃CN, I₂, t.a., 2 h, 81%; l) Bu₃SnH, AIBN, tolueno, refluxo, 3 h, 93%; m) LiAlH₄, THF, -15 °C, 3 h, 95%; n) Ph₃P, piridina, CCl₄, 45 °C, 15 h, 98%; o) NaOH, MeOH, H₂O, 75 °C, 15 h, 68%; p) *t*-Bu(Me)₂SiCl, imidasol, THF, t.a., 15 h, 98%; q) FeCl₃/SiO₂, CHCl₃, t.a., 16 h; 93%; r) TsCl, CH₂Cl₂, piridina, -5 °C-t.a., 10 h, 86%; s) NaCN, DMF, 45°C, 4 h, 83%; t) H₂, Pd/C, AcOEt, t.a., 5 h; u) HCl, 75 °C, 2,5 h 68% (duas etapas).

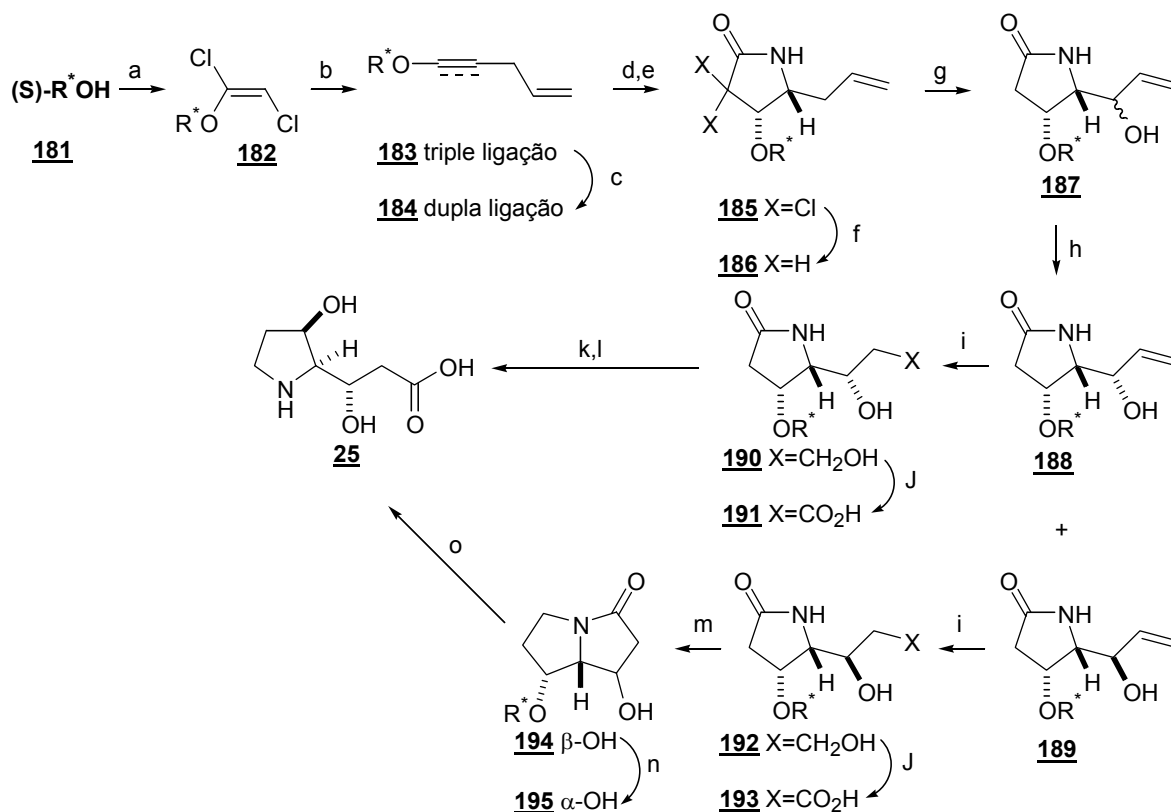
O grupo de pesquisa de Hans-Ulrich Reibig⁸⁵ desenvolveu uma via curta para a síntese total da (-)-detoxinina **25**, a partir de alcoxialenos litiados e uma imina **174**, esta imina foi obtida a partir do ácido (S)-maleico **172** que foi reduzido e protegido fornecendo o 1,3-dioxano derivado **173** com rendimentos globais excelentes. A oxidação de Swern da hidroxila primária livre do composto **173** ao aldeído com posterior condensação com benzilamina na presença de sulfato de magnésio formou a imina **174**. A posterior adição da solução litiada do composto **175** a -40°C seguida por aquecimento lento até temperatura ambiente levou à formação do composto *syn*-**176** com 50% de rendimento global, a redução deste produto com Pd/C na presença de anidrido de Boc levou a formação da pirrolidinona **178** como composto principal, isolado com 50% de rendimento, junto com a pirrolidina saturada **177**. A formação da **178** é explicada pelas sucessivas N- e O- desproteções do grupo benzila seguido por tautomerização do enol a cetona e da proteção do nitrogênio pelo grupo Boc. O isolamento do benzyl éter **177** demonstra que a redução da dupla ligação do enol éter do composto *syn*-**176** aparentemente só está ligeiramente mais lenta que a remoção do O-benzila nestas condições. Embora os autores só obtivessem 50% da pirrolidinona **178**, este composto foi um importante precursor para síntese total da (-)-detoxinina **25**. A redução da carbonila do composto **178** procedeu com diastereosseletividade excelente fornecendo o pirrolidinol **179** com 84% de rendimento, a clivagem reductiva do anel 1,3-dioxano deste composto aconteceu sem qualquer problema, conduzindo a rendimento quase quantitativo do triol **180** e posterior oxidação com dióxido de platina e oxigênio fornecendo o ácido carboxílico que imediatamente ciclizou-se para dar a δ -lactona **137** com 66% de rendimento. A lactona **137** foi tratada com ácido trifluoroacético que induziu a remoção do grupo de proteção do nitrogênio e abertura do anel da lactona para dar (-)-detoxina **25** com 89% de rendimento (esquema 41).



Esquema 41. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina por Reibig. Reagentes e condições: a) 1. $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, B(OMe)_3 , 0°C - t.a., 2. PHCH(OMe)_2 , CSA, 84% (2 etapas); b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, TEA; c) BNNH_2 , MgSO_4 ; d) THF, 0°C - t.a., 50% (3 etapas); e) H_2 , Pd/C, Boc_2O , EtOH, 20 h, 11% (composto **177**) e 50% (composto **178**); f) L-selectrido, THF, -78°C , 84%; g) H_2 , Pd/C, EtOH, 98%; h) O_2 , PtO_2 , 40°C , H_2O , t.a., 17 h, 66%; i) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C 89%.

Poisson e colaboradores⁸⁶ sintetizaram a (-)-detoxinina **25** a partir da reação de cicloadição [2+2] de dicloroceteno com enol éster. Assim, a lactama **186** foi sintetizada partindo do enantiômero *S* do 1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanol **181**, escolhido para dar acesso à estereoquímica desejada, este foi convertido com alto rendimento ao dicloroenol éter **182**, que foi tratado com *n*-BuLi, seguido de tratamento com aliliodeto para render inol éter **183**. A redução parcial da triple ligação à dupla ligação foi executada para obter o enol éter correspondente **184**, o qual foi submetido a condições de cicloadição [2+2] com dicloroceteno e posterior expansão de Beckman do anel de quatro membros obtendo-se o diastereoisômero desejado **186** com rendimento global de 38% e pureza diastereomérica de

95%, determinada por RMN- ^1H . As condições de oxidação tipo Sharpless para o composto **186** conduziram à formação da mistura diastereomérica do produto desejado **187**, mas com 56% de rendimento (baseado na recuperação da matéria prima **186**). Estudos de otimização revelaram que a enona correspondente também foi formada devido à oxidação do álcool alílico, por ser instável às condições de reação, a reação parava antes do consumo completo da lactama **186**. Seguindo este estudo, da síntese de (-) -detoxinina **25**, os autores⁸⁹ projetaram a separação da mistura de diastereoisômeros **187**, protegendo o nitrogênio com o grupo de proteção Cbz, com esta proteção os derivados obtidos **188** e **189** foram separados em coluna cromatográfica de sílica gel facilmente. O isômero *cis-syn* **188**, que tem a configuração exigida, foi transformado em quatro passos de reação na (-)-detoxinina **25**, primeiramente uma hidroboração-oxidação formando o 1,3 diol **190** que foi oxidado ao ácido correspondente **191**, que após remoção do grupo protetor do nitrogênio e remoção do auxiliar quiral forneceu a (-)-detoxinina **25** com 79% de rendimento (duas etapas). O isômero *cis-anti* **192**, com configuração contrária, foi transformado na lactama **194** que sofreu uma reação tipo Mitsunobu para inverter a configuração do centro carbinólico fornecendo o composto **195** como produto principal (relação 12:1) com a configuração exigida, o qual foi isolado com 51% de rendimento (duas etapas). Em resumo: os autores sintetizaram (-)-detoxinina **25** com 8,3% de rendimento global a partir de (*S*)-1-(2,4,6-triisopropilfenil)etanol **181** (esquema 42).

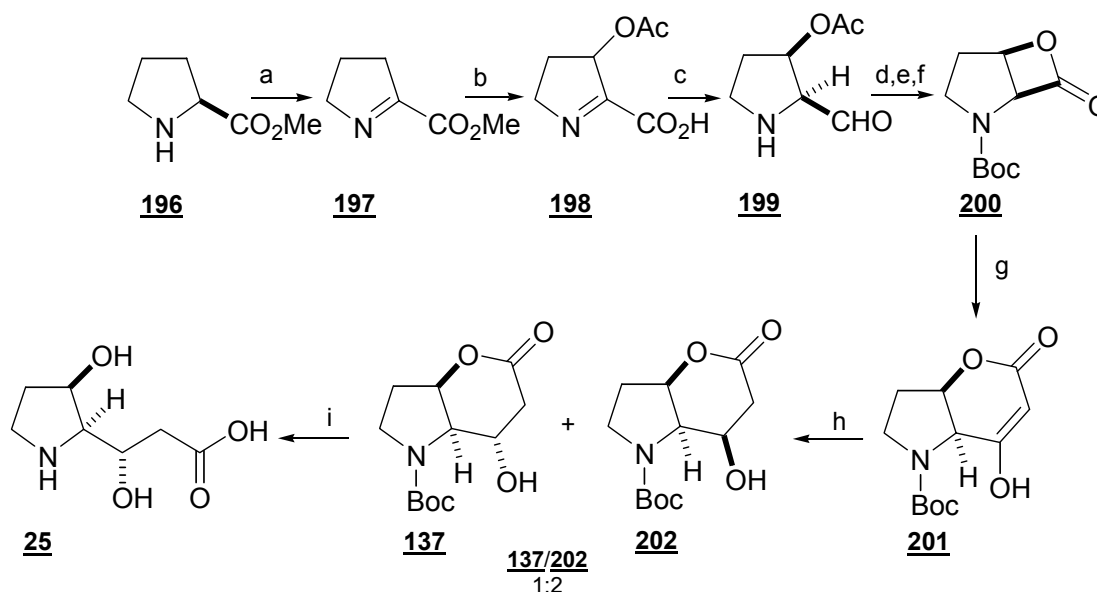


Esquema 42. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina **25** por Poisson. Reagentes e condições: a) KH, THF, 0 °C – 20 °C, 85%; b) n-BuLi, THF, -78 °C até -50 °C, iodeto de alila, HMPA, -60 °C - 0 °C; c) DIBAL-H, THF, 50 °C; d) Cl₃CCOCl, Zn-Cu, Et₂O, 20 °C; e) NH₂OSO₂C₆H₂(CH₃)₃, Na₂SO₄, CH₂Cl₂, 0 °C, AlO₃, MeOH; f) NH₄Cl, Zn-Cu, MeOH, 20 °C, 38% (5 etapas); g) SeO₂, TBHP, C₂H₄Cl₂, 70 °C, 56% 1. LiAlH₄, THF, refluxo, 2. BCN, THF, TEA, 20 °C, 83% (2 etapas); i) 9-BBN, THF, -20 °C - 20 °C, NaOH, H₂O₂, 84% (composto **190**) e 85% (composto **192**); j) TEMPO, NCS, NaClO₂, isopreno, 88% (composto **191**) e 91% (composto **193**); k) H₂, Pd(OH)₂, MeOH, HCl; l) 1. TFA, CH₂Cl₂, 79% (2 etapas) 2. CH₂N₂, Et₂O, 92%; m) H₂, Pd(OH)₂, AcOEt, AcOH, 40 °C, 82%; n) PCC, CH₂Cl₂, NaBH₄, EtOH, 0 °C, 51%; o) HCl (3N), refluxo, 85%.

4.1.2. Síntese da detoxinina a partir de substratos cíclicos

Häusler⁸⁷ em 1983 foi o primeiro em relatar a síntese da detoxinina a partir de um substrato cíclico, porém, esta síntese foi em sua forma racêmica partindo da prolina esterificada **196** como substrato inicial para a sua conversão a pirrolina **197**, esta foi oxidada com tetraacetato de chumbo formando uma imina que foi reduzida para obter o composto **199**. A lactonização seguida de alquilação com ácido de Meldrum da β -lactona

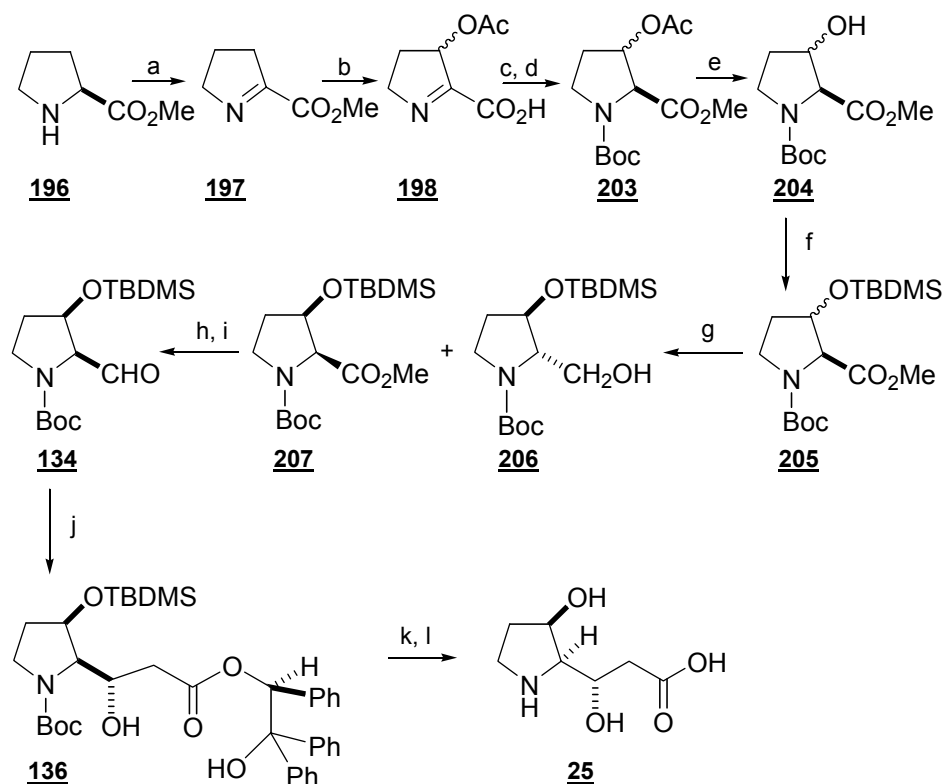
200 forneceu a pirona bicíclica **201**, cuja foi reduzida sua dupla ligação levando à mistura dos álcoois epiméricos **137** e **202**, numa proporção de 1:2 respectivamente. O álcool minoritário **137**, de configuração relativa correta, foi submetido à desproteção do grupo Boc, e purificado em coluna de troca iônica. Este tratamento retirou o grupo Boc do nitrogênio e abriu o anel para levar à obtenção da detoxinina **25** racêmica com um rendimento global de 2,1% (esquema 43).



Esquema 43. Síntese da (+/-)-detoxinina por Häusler. Reagentes e condições: a) 1. Hipoclorito de ter-butila, Et₂O, 2. TEA, 85%; b) Pb(OAc)₄, benzeno, 70%; c) 0,5 N DE NaOH, NaBH₄, pH=6,0. 37%; d) 1. 2 N DE HCl, 2. cromatografia de troca iônica, 94%; e) (Boc)₂O, 97%; f) cloreto de bromobenzenossulfonila, piridina, 84%; g) 1. ácido de Meldrum, DMAP, 2. H₃O⁺, 3. dioxano, refluxo, 44%; h) BH₃NH₃, MeOH, 80%; i) 1. TFA, 2. NH₃, H₂O, 85%.

Dois anos antes de relatar a síntese da (-)-detoxinina **25** utilizando a D-serina⁸⁰, o grupo de Joullie⁸⁸ também sintetizou a (-)-detoxinina **25** a partir da L-prolina esterificada (esquema 44), usando como base o procedimento já descrito por Häusler⁸⁸ para a síntese do composto **198**. Reação de hidrólise, sililação e posterior redução do silil derivado **205**, forneceram o *trans*-álcool **206** e o *cis*-éster **207** não reativo. O *cis*-éster **207** foi convertido ao álcool correspondente para uma posterior oxidação, fornecendo o pirrolidinal **134**. Utilizando em sua estratégia a condensação aldólica com enolato quiral, obtiveram o

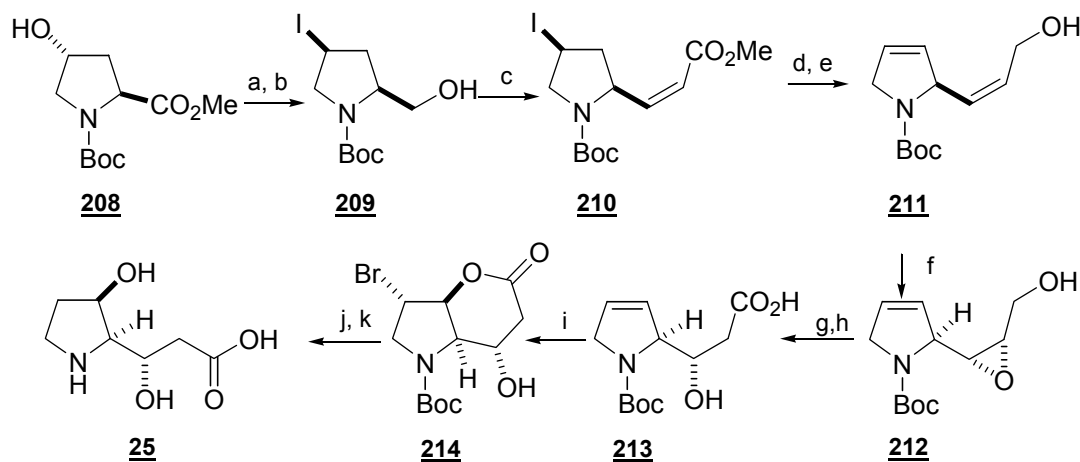
intermediário **136**, com uma diastereosseletividade (3:1). De acordo com o procedimento experimental o composto foi convertido à (-)-detoxinina **25** com um rendimento global de 2,9%.



Esquema 44. Síntese da (-)-detoxinina por Joullié. Reagentes e condições: a) Hipoclorito de *tert*-butila, Et₂O, TEA, 85%; b) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, refluxo; c) NaCNBH₃, pH=5,0-6,0 ou BH₃N(CH₃)₂, AcOH; d) (Boc)₂O, TEA, CH₂Cl₂, 74%; e) K₂CO₃, MeOH, 95%; f) TBDMSCl, imidazol, DMF, 95%; g) NaBH₄, LiCl, EtOH, THF; h) LiAlH₄; i) TFAA, DMSO, TEA, -78 °C, 88%; j) 1. (S)-2-acetoxi-1, 1,2-trifeniletanol, LDA, THF, 2. MgBr₂, 30%; k) (n-Bu)₄NF, THF, 85%; l) 1. TFA, 2. Cromatografia de troca iônica.

O grupo de Kogen⁸⁹ utilizou um derivado da prolina como substrato. O éster metílico do Boc-(2*S*, 4*R*)-4-hidróxiprolina **208** foi transformado no álcool **209**. Este composto foi submetido a uma oxidação de Swern, e então convertido ao éster α,β-insaturado **210** utilizando o método de Still. A redução da função éster forneceu um álcool alílico, o qual foi convertido ao dieno **211** através de eliminação via selenóxido. A reação de epoxidação do dieno **211** foi obtida com alta diastereosseletividade (13:1 em favor do diastereoisômero desejado), levando à formação do epóxido **212**. Redução do epóxido e

posterior oxidação seletiva do álcool primário forneceram o β -hidroxi- γ -aminoácido **213** que foi, em seguida, convertido a lactona **214**. A Redução da lactona **214** forneceu a (-)-detoxinina **25** em 19,7% de rendimento global (esquema 45).



Esquema 45. Síntese assimétrica da (-)-detoxinina por Denmark. Reagente e condições: a) Ph_3P , azocarboxilato de dietila, CH_3I , 90%; b) NaBH_4 , LiCl , EtOH , THF , 92%; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO , TEA , $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, 18-coroa-6, THF , $(\text{TMS})_2\text{NK}$, 86%; d) DIBAL-H , CH_2Cl_2 , 78%; e) PhSeNa , EtOH , refluxo, H_2O_2 , EtOH , THF , 92%; f) $m\text{-CPBA}$, CH_2Cl_2 , 94%; g) Red-Al , THF , 74%; h) Pt/O_2 , H_2O , NaHCO_3 , 84%; i) H_2O , NaHCO_3 , Br_2 , EtOH , 95%; j) Bu_3SnH , $\text{AIBN}_{(\text{CAT})}$, THF , 97%; k) TFA , cromatografia de troca iônica.

4.2. Estratégia sintética

A primeira síntese relatada para a detoxinina por Häusler⁸⁸ envolveu uma rota de baixa estereosseletividade, levando a uma mistura racêmica. A partir de então, as próximas sínteses para a (-)-detoxinina **25** foram realizadas de forma estereosseletivas e em estratégias fundamentalmente acíclicas⁷⁸⁻⁸⁶ e outra a partir da L-prolina e derivados com o anel pirrolidínico já formado⁸⁷⁻⁸⁹.

A construção da cadeia lateral β -hidroxiácida, geralmente é feita através de uma reação tipo aldol, em alguns casos antes da formação do anel pirrolidínico, como mostrado na rota desenvolvida por Ohfuné⁷⁸, ou ainda a partir do anel pirrolidínico intacto, como nos trabalhos de Takahata⁸⁰, e Joullié^{79,88} e ainda no trabalho de Mulzer⁸¹ durante a síntese da (+)-detoxinina. Nestas condensações de aldol, Takahata⁸⁰ e Mulzer⁸¹ obtiveram os melhores resultados, já que praticamente um único diastereoisômero se formou, em comparação com os resultados descritos por Ohfuné⁷⁸ e Joullié^{79,88}. Kogen⁸⁹ estendeu a cadeia lateral utilizando as condições de Still e Gennari, e o centro estereogênico da hidroxila foi criado a partir de uma reação de epoxidação.

Diferentemente de todas as estratégias desenvolvidas pelos outros autores Denmark⁸² utilizou uma única reação de tandem para a construção de todos os centros estereogênicos e desenvolveu a sua rota sintética em apenas 10 etapas com um rendimento de 13,4%, sendo considerado, assim, como um trabalho que revelou a mais curta e a mais seletiva síntese para a (-)-detoxinina **25** apresentada até o momento.

De todas estas metodologias descritas nenhuma envolve a utilização de enecarbamatos endocíclicos quirais. Os trabalhos iniciais na síntese da (-)-Detoxinina **25** dentro de nosso grupo de pesquisa usando enecarbamatos endocíclicos foram realizados por Mary Anne Sousa Lima⁹⁰, estes resultados preliminares em conjunto com outros resultados do nosso grupo^{91,92} nos permitem elaborar uma estratégia para a síntese total da (-)-Detoxinina **25** (figura 29).

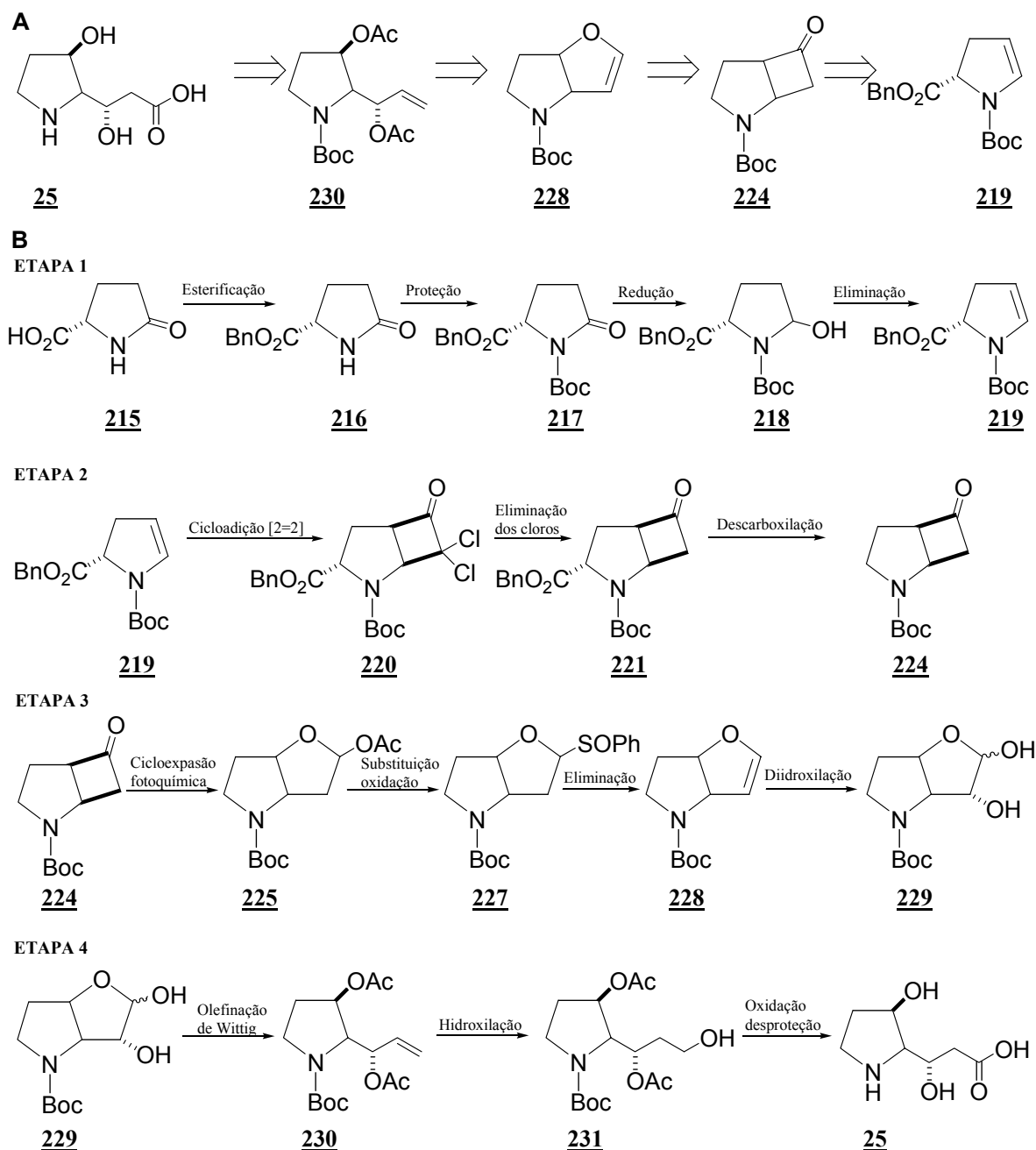
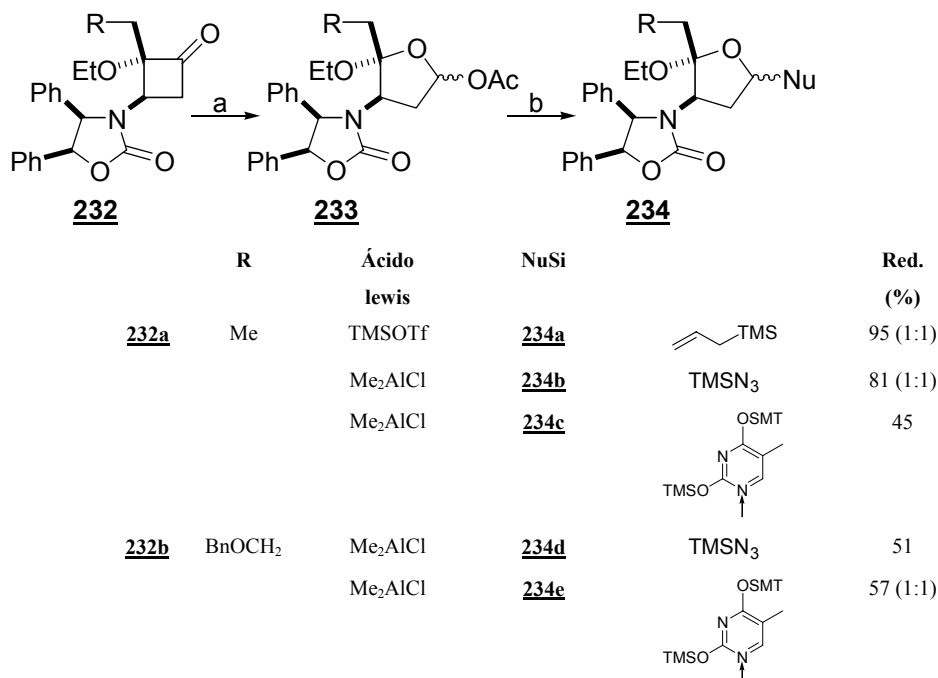


Figura 29. Estratégia sintética para a síntese da (-)-detoxinina **25**. A) Retrossíntese. B) etapas do processo de obtenção da (-)-detoxinina **25**.

Inicialmente, prepararemos o enecarbamato endocíclico quiral **219** a partir da 2-pirrolidona **215** utilizando a metodologia descrita na literatura^{90,91,92}, é importante salientar que a metodologia para a síntese de enecarbamatos foi desenvolvida a tal ponto pelo grupo

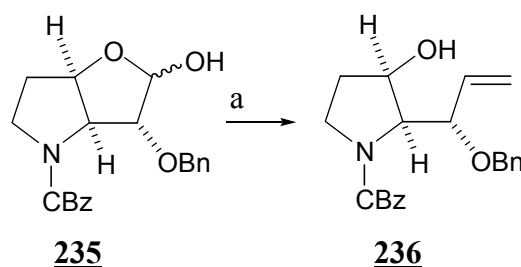
de pesquisa, que é possível realizar boa parte do procedimento sem purificação dos materiais intermediários o que representa uma enorme economia de tempo e melhores rendimentos. Na segunda etapa prepararemos a aza-ciclobutanona quiral **224** a partir do enecarbamato quiral **219**, por reações sequenciais como cicloadição [2+2], eliminação dos cloros e descarboxilação chegaremos a aza-ciclobutanona quiral **224** precursora para obtenção do dihidroxifurano **229**. Na terceira etapa formulamos uma reação de cicloexpansão do tipo fotoquímica (reação de Norrish) na presença de um nucleófilo e de um solvente prótico que levaria a formação de um só produto, tivemos como base para optar por esta metodologia os trabalhos descritos por Hegedus e colaboradores⁹³, onde relata o emprego de ácido acético como nucleófilo na cicloexpansão fotoquímica de ciclobutanonas para obter tetraidrofuranos 2-substituídos. Tais acetatos derivados foram facilmente substituídos por outros grupos através de catálise com ácidos de Lewis, demonstrando que a posição relativa ao carbono anomérico possuindo o grupo acetoxi como substituinte, é potencialmente reativa frente a reações de substituição nucleofílica (esquema 46).



Esquema 46. Reação fotoquímica de cicloexpansão de α -alcoxitetrahidrofuranos seguida de substituição nucleofílica. Reagentes e condições: a) Hv, THF/AcOH, -10 °C. b) 1-ácido de Lewis, 2-NuSi.

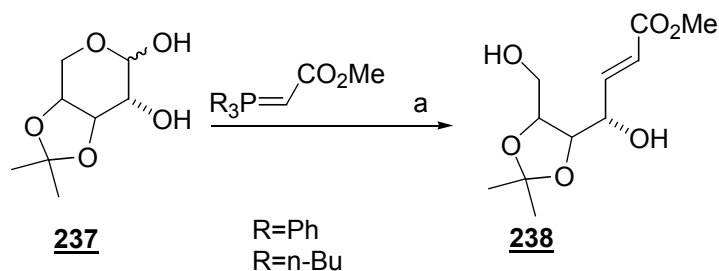
Ainda de acordo com Hegedus e colaboradores⁹³, os tetraidrofuranos 2-substituídos obtidos poderiam ser facilmente convertidos em seus respectivos 3,4-diidrofuranos quando da utilização de tiofenol como nucleófilo no meio reacional e posterior oxidação do tioéter para formação do sulfóxido correspondente o qual pode ser submetido a uma reação de eliminação, em meio básico sob refluxo, para gerar o respectivo 3,4 diidrofurano **228**. A reação de diidroxilação do diidrofurano **228** levaria a formação do diidroxifurano **229** (figura 28).

A ultima etapa da síntese da (-)-Detoxinina 25 tem como reação chave a olefinação de Wittig. Joullie⁹⁴ utiliza esta reação na olefinação do N-[(benziloxi)carbonil]-2-O-benzil-3,6-imino-3,5,6-trideoxi-D-glucofuranose **235** (esquema 47) onde a hidroxila do carbono 2 da glucofuranose está protegida, abre uma incógnita sobre a possibilidade da reação de Wittig sem a hidroxila protegida.



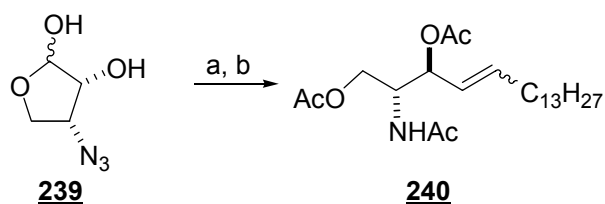
Esquema 47. Reação de Wittig. Reagentes e condições: a) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}$, n-BuLi, THF, 0-t.a., 5 h.

Relatos na literatura mostraram a viabilidade de olefinação direta sem a necessidade de proteger a hidroxila do carbono 2 da glucofuranose, Stephen Martin⁹⁵ relatou a reação de olefinação de Wittig de um derivado da arabinose com ilídio estabilizado, empregando a trifenilfosforana, obteve-se uma mistura dos isômeros geométricos E/Z do composto na proporção 1:1 com rendimentos moderados de 55%, esta proporção foi modificada com adição do ácido benzóico obtendo-se uma relação de 82:18 dos isômeros geométricos E/Z (esquema 48)



Esquema 48. Reação de Wittig. Reagentes e condições: a) 1-NaOH tolueno. 2-ácido benzóico, tolueno, 90 °C, 10 min.

Outro exemplo interessante foi relatado pelo grupo de Nugent⁹⁶ na olefinação direta do lactol dando uma mistura dos isômeros *cis* e *trans*-azidosfingosina em uma proporção de 6:1 e rendimentos que variam de 35%-55% (esquema 49).



Esquema 49. Reação de Wittig. Reagentes e condições: a) brometo de tetradeciltrifenilfosfônio, n-BuLi, THF, 5 h. b) Ac₂O, piridina, CH₂Cl₂, t.a., 1 h,

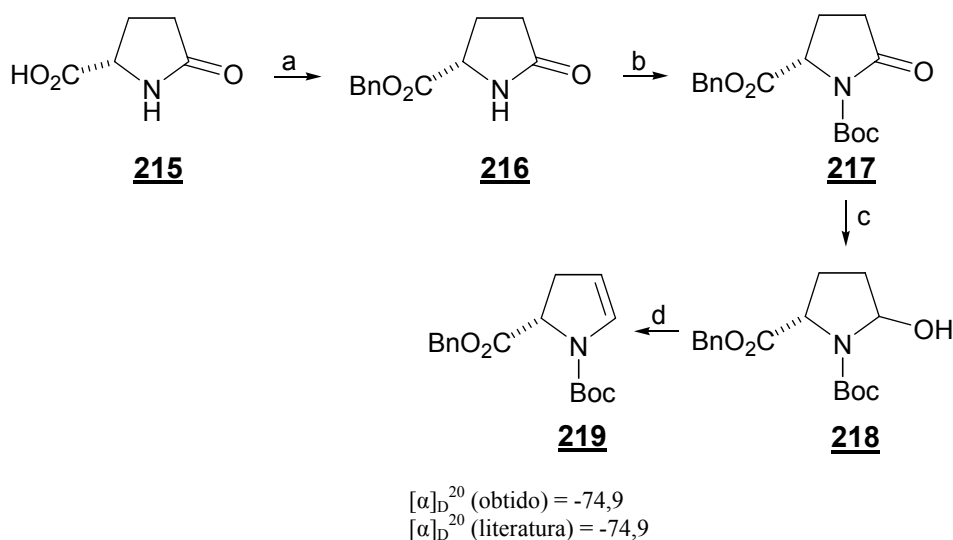
O produto de olefinação de Wittig **230** será submetido à reação de hidroboração/oxidação⁹⁷ obtendo-se o composto **231**, a hidroxila primária do composto **231** será submetida a condições oxidativas para transformar a hidroxila primária em ácido carboxílico com posterior remoção dos grupos protetores em meio ácido desta forma obteremos a (-)-detoxina **25**.

4.3. Resultados e discussão da síntese da (-)-detoxinina

4.3.1. Etapa 1: Síntese do Enecarbamato Endocíclico Quiral **219**

Estudos anteriores do grupo de pesquisa demonstraram que a presença de um grupo em C(5) no anel pirrolidínico, ao igual ao grupo em C(4) (ver figura 19 página 49), exerce uma enorme influência na diastereosseletividade da reação de cicloadição [2+2] frente ao dicloroceteno⁹¹. Esta estereosseletividade é decorrente da trajetória de aproximação do dicloroceteno à olefina em C(2)-C(3). Para que ocorra um emparelhamento dos orbitais, o dicloroceteno faz uma aproximação ortogonal à ligação dupla do enecarbamato, assim, a presença de um éster em C(5) atrapalha a aproximação do dicloroceteno pela mesma face do grupo carboalcóxi levando, em consequência desse efeito estéreo, à formação quase exclusiva do produto *trans*.

Tendo em vista os resultados obtidos em nosso grupo de pesquisa⁹², na reação de descarboxilação, e necessidade de que o grupo de proteção do ácido pudesse ser seletivamente removido sem afetar o grupo de proteção do nitrogênio, foi decidido proteger o ácido na forma de seu éster benzílico, pois, além de se tratar de um grupo volumoso, a remoção desse grupo é feita em condições extremamente suaves. Ademais, visto a facilidade da introdução do grupo Boc em nitrogênio de lactamas, ficou claro que este grupo protetor seria a melhor opção. Desta forma, seria possível utilizar o ácido L-pirrolidin-2-ona-5-carboxílico **215** como material de partida. O enecarbamato endocíclico quiral **219**, foi sintetizado em quatro etapas, usando a metodologia desenvolvida pelo grupo^{90,92} de pesquisa com rendimento global de 50%. É importante salientar que a metodologia para a síntese de enecarbamatos foi otimizada a tal ponto pelo grupo de pesquisa, que é possível realizar boa parte do procedimento sem purificação dos produtos intermediários o que representa uma enorme economia de tempo e melhores rendimentos (esquema 50).



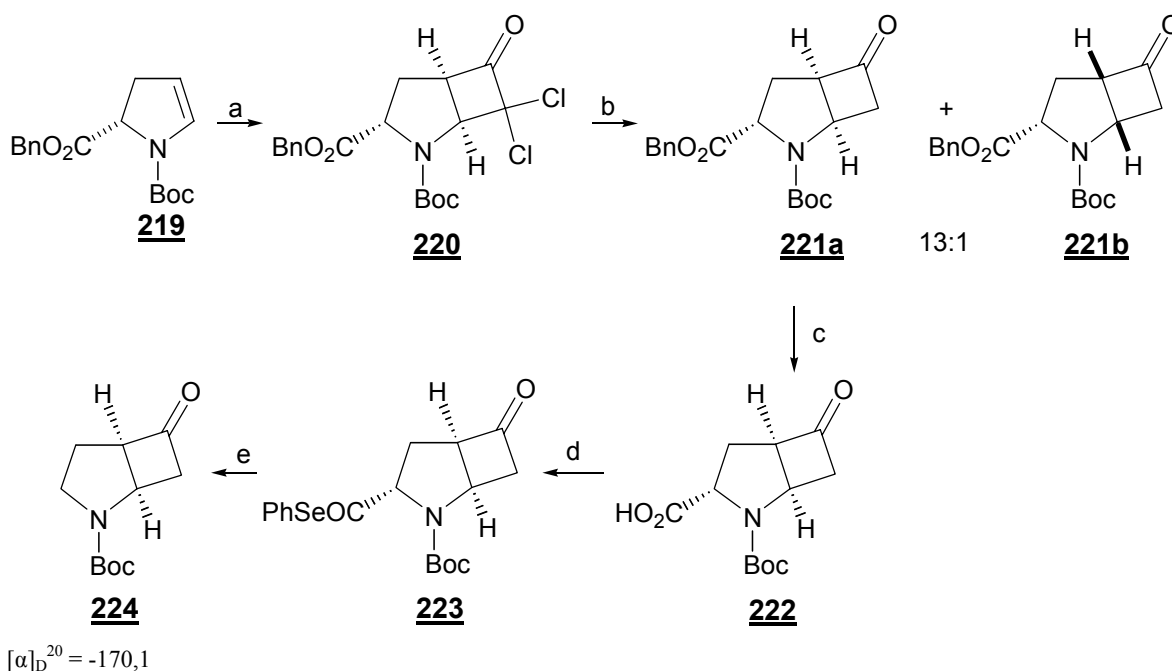
Esquema 50. Síntese do enecarbamato quiral **219**. Reagentes e condições: a) SOCl_2 , BnOH , t.a., 72 h., 67%. b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, CH_3CN , 40 min., 99%. c) DIBAL-H, THF, -78°C , 1,5 h., 95% d) (1.) 2,6-Lutidina, TFA, Tolueno, 2 h; (2.) Refluxo, 30 min., 76%.

Para confirmação de que não ocorreu racemização do centro quiral durante a síntese do enecarbamato **219** foi feita a comparação do valor de $[\alpha]_{\text{D}}$ obtido e o descrito na literatura⁹², tais valores sugerem que temos um produto com o mesmo grau de pureza ótica ao descrito na literatura.

4.3.2. Etapa 2: Síntese do (3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona

A cicloadição [2+2] do enecarbamato **219** foi feita utilizando-se cloreto de dicloroacetila na presença de Et_3N , gerando o dicloroceteno *in situ*. A adição do cloreto de dicloroacetila é feita de maneira bastante lenta (aproximadamente em 2 horas) sobre uma solução concentrada de enecarbamato para que a cicloadição [2+2] ocorra mais rapidamente do que a dimerização do ceteno. A diclorociclobutanona **220** foi obtida com 94% de rendimento isolado, sem que se detectasse a presença do outro estereoisômero. A reação entre o enecarbamato e o dicloroceteno é bastante eficiente e limpa. Apesar de termos procedido com uma purificação do produto para fins de caracterização, a filtração

em Celite® para remoção do sal da Et₃N formado é, normalmente, suficiente para a obtenção de um produto de pureza satisfatória para a etapa seguinte.



Esquema 51. Síntese da aza-ciclobutanona quiral **224**. Reagentes e condições: a) TEA, cloreto de dicloroacetila, Cicloexano, 40 °C, 2 h., 90%. b) Zn/Cu, CH₃OH, NH₄Cl, 1,5 h., 85%. c) H₂, Pd(OH)₂/C (20%), CH₃OH. d) (1.) N-metilmorfolina, Cloroformato de isobutílica, -10 °C, (2.) PhSe⁺Na, 1,5 h. e) Bu₃SnH, AIBN, benzeno, refluxo, 3 h, 55%.

Nesse ponto, a estereoquímica do produto ainda não havia sido determinada. Estudos anteriores⁹⁸ demonstraram conclusivamente que o produto majoritário possuía a ciclobutanona *trans* em relação ao éster, quando este era um éster metílico. Acreditávamos que isto seria verdade no caso do éster benzílico, mas faltava prová-lo. Tampouco foi possível concluir com precisão quantos produtos tinham sido formados e em qual proporção. A análise desse dado é prejudicada pela presença dos cloros no anel da ciclobutanona. Em CCD eles causam um alongamento da mancha (forma-se uma cauda) impedindo que se determinem quantos produtos são formados, por CG o material se decompõe na coluna. Ademais, como o produto não apresenta boa absorção em UV, tampouco foi possível fazer essa análise em HPLC, já que não possuímos detector de índice

de refração. O espectro de ^1H RMN mostra sinais desdobrados por causa dos rotâmeros, observamos a presença de dois sinais em forma de multipletos em 2,17 e 2,57 ppm correspondente ao hidrogênio do carbono C4, em 4,15 ppm o sinal em forma de multipletos corresponde ao hidrogênio do carbono cabeça de ponte C3, em 4,44 e 4,56 o sinal em forma de duplo-dupletos correspondente ao hidrogênio do carbono C5 que tem ligado também o grupo éster, já o sinal que aparece duplicado em forma de dupletos em 4,83 e 4,98 ppm corresponde ao hidrogênio do carbono cabeça de ponte C2 e em 5,13-5,29 ppm o sinal corresponde aos hidrogênios do CH_2 do grupo benzílico (figura 30).

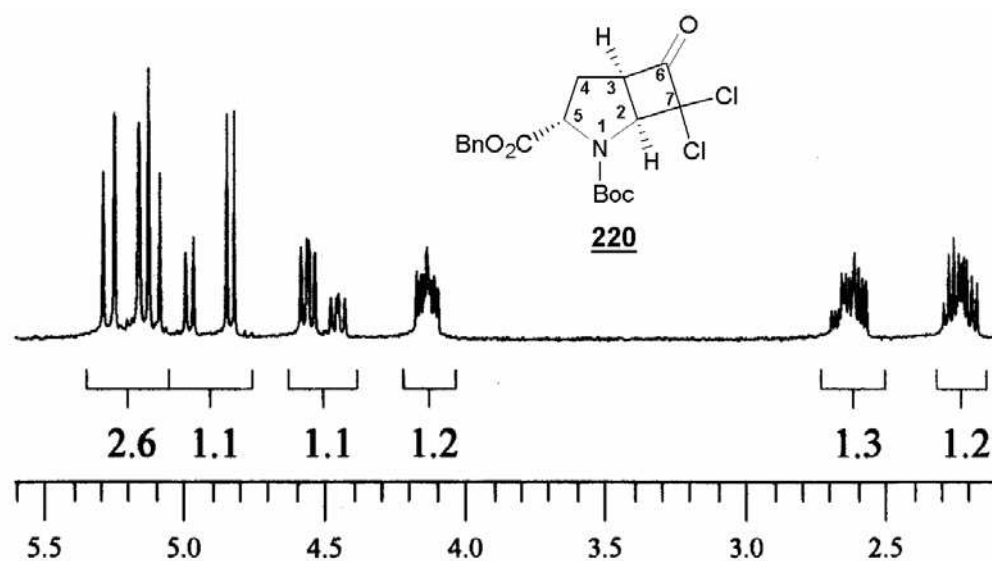


Figura 30. Deslocamento químico dos hidrogênios da ciclobutanona **220**

A remoção dos cloros da aza-diclorociclobutanona **220**, foi realizada utilizando-se uma liga de Zn/Cu, de acordo com o procedimento descrito na literatura⁷⁷. Este método foi empregado com sucesso em substituição ao tradicional método que utiliza Zn/AcOH⁹⁸, por apresentar um aumento no rendimento da reação. Ademais, este método evita também a presença de um meio ácido, o que poderia causar epimerização em C5 e remoção do grupo de proteção Boc. Este procedimento, desenvolvido por Greene⁷⁷, não apresenta esta limitação, uma vez que o meio é apenas levemente ácido (NH_4Cl em MeOH). Por outro lado, a preparação da liga Zn/Cu não é um procedimento óbvio. É preciso muito cuidado para que os solventes estejam devidamente degaseificados e que toda a preparação da liga

ocorra na ausência de oxigênio, pois este “envenena” a liga. Foram isolados as formas diastereoisoméricas da aza-ciclobutanona **221** (esquema 48) na proporção de 13:1 favorecendo o estereoisômero *trans* **221a**, reproduzindo os resultados obtidos por nosso grupo⁹². É possível explicar essa diminuição da seletividade facial admitindo-se um menor volume do grupo benzil quando comparado ao grupo *terc*-butil. A presença de um grupo metileno confere ao sistema um maior grau de liberdade. O anel aromático pode, assim, se afastar da olefina em C(2)-C(3) e permitir que o ataque do dicloroceteno ocorra pela mesma face.

A aza-ciclobutanona **221a** foi submetida às condições de hidrogenação catalítica na presença de Pd(OH)₂ para a formação do ácido carboxílico correspondente **222**. A reação de remoção do éster benzílico procedeu de maneira limpa e completa, o produto foi analisado por IV e o espectro apresentou a absorção larga característica de ácidos carboxílicos (3300-2700 cm⁻¹) bem como a absorção de carbonila de ciclobutanonas (1790 cm⁻¹) e a absorção correspondente a carbonila do grupo protetor Boc (1703 cm⁻¹). Por se tratar de uma reação bem limpa, o ácido foi utilizado sem purificação para a formação do éster de selênio **223**, empregando-se as mesmas condições já descritas na literatura⁹⁹ por ser uma das técnicas mais brandas. Na reação de descarboxilação para obtenção da aza-ciclobutanona quiral **224** foi utilizada a metodologia descrita na literatura¹⁰⁰. A maior dificuldade do processo de descarboxilação é a remoção dos subprodutos de estanho formados. Vários procedimentos foram testados para fazer o tratamento da reação (NaOH 1N, KF 10%, Na₂CO₃ saturado) mas nenhum deles foi realmente eficaz na remoção dos derivados de estanho. A melhor condição encontrada para fazer a purificação da reação foi utilizando KF 30% seguido de separação por cromatografia “flash” (ver esquema 51).

O espectro de ¹H RMN mostra sinais desdobrados por causa dos rotâmeros, observamos a presença de dois sinais em forma de multipeto em 1,96 e 2,20 ppm correspondente ao hidrogênio do carbono C4, em 2,82-2,88 ppm o sinal em forma de singlete alargado que corresponde ao hidrogênio endo do carbono C7, em 3,24-3,51 ppm os dois sinais em forma de singlete alargado sobreposto correspondente ao hidrogênio exo do carbono C7 e ao hidrogênio endo C5, em 3,65-3,96 ppm os dois sinais em forma de

singleto alargado sobreposto correspondente ao hidrogênio exo do carbono C5 e ao hidrogênio C3, já o sinal que aparece duplicado em 4,43 e 4,68 ppm em forma de singleto alargado corresponde ao hidrogênio do carbono cabeça de ponte C2 (figura 31).

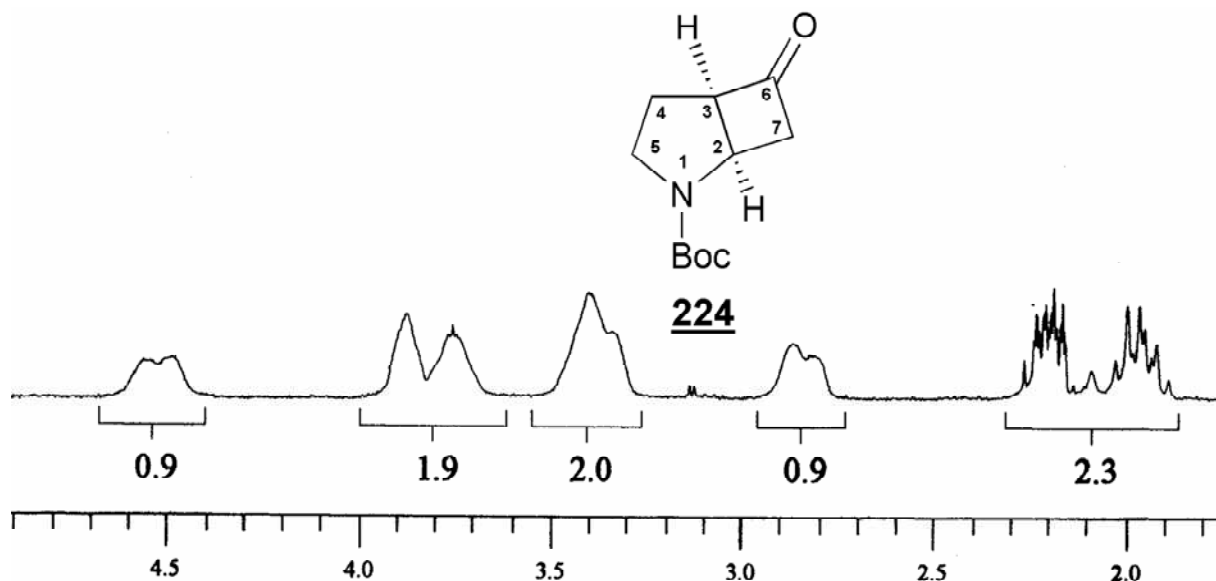
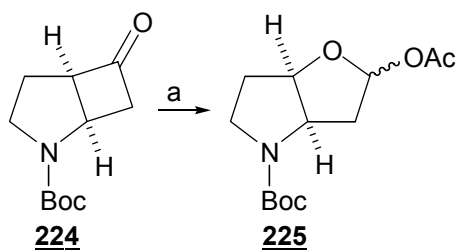


Figura 31. Deslocamento químico dos hidrogênios da ciclobutanona **224**

4.3.3. Etapa 3: Síntese do (1R,4R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **229**

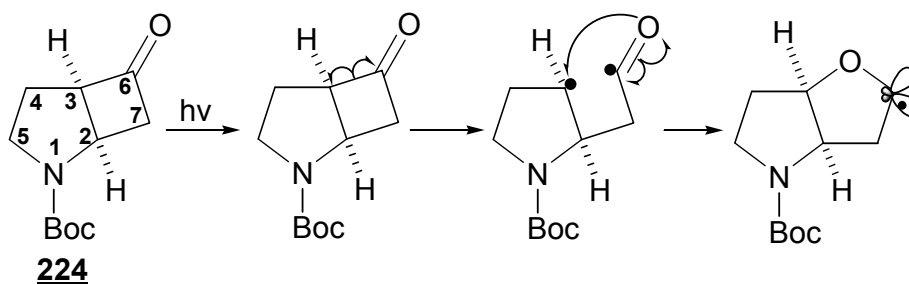
A ciclobutanona **224** foi submetida à reação de cicloexpansão fotoquímica (reação de Norrish), na presença de um nucleófilo e de um solvente prótico que leva a formação de um só produto com migração total para o carbono mais substituído¹⁰¹. Obtivemos uma mistura diastereoisomérica dos acetatos **225** diretamente a partir da cicloexpansão da ciclobutanona **224**, com a utilização de ácido acético como nucleófilo (esquema 52).



Esquema 52. Cicloexpansão fotoquímica. Reagentes e condições: a) $h\nu$, AcOH, THF 0 °C, 6h.

Um provável mecanismo para esta reação envolve uma clivagem homolítica da ciclobutanona **224** na ligação entre os dois carbonos C3-C6 para originar um diradical que sofre expansão para dar o oxacarbeno correspondente do tipo singleto. Na segunda etapa acreditamos que o ataque do nucleófilo seja sincronizado levando à formação do composto **225** (figura 32)

ETAPA DE CICLOEXPANSÃO FOTOQUÍMICA



ETAPA DE INSERÇÃO DO NUCLEÓFILO PRÓTICO

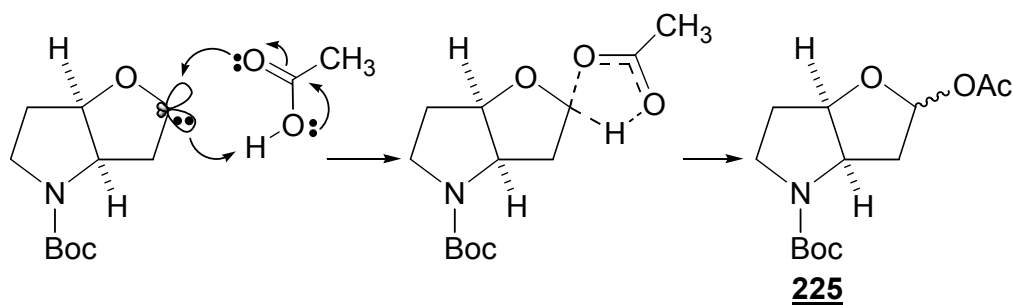
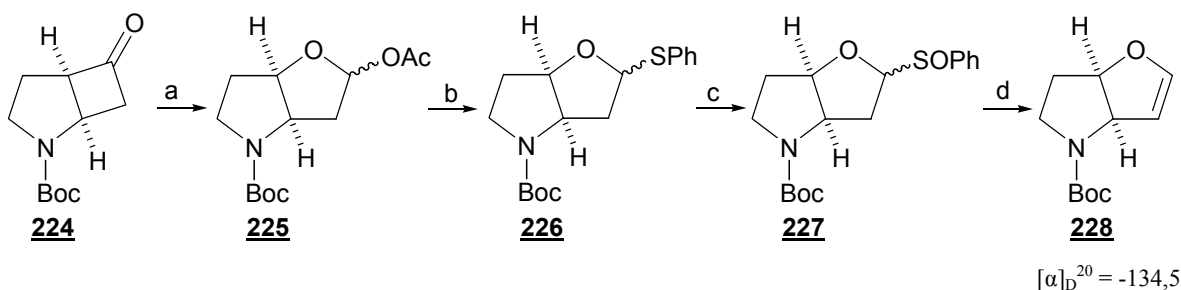


Figura 32. Representação simplificada do mecanismo de cicloexpansão fotoquímica.

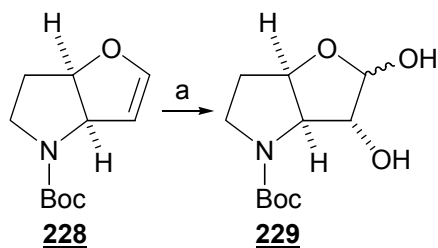
Na mistura dos acetatos **225** correspondentes, obtidos da cicloexpansão fotoquímica da ciclobutanona **224**, como já era esperado, a reação de substituição subsequente que utilizou BF_3 como ácido de Lewis e PhSH como nucleófilo, mostrou-se rápida e obtivemos os O,S-acetais desejados **226** em uma proporção 1:1. A mistura de O,S-acetais foi tratada com *m*-CPBA para formar os sulfóxidos correspondentes **227**, os quais foram imediatamente submetidos às condições de eliminação sem qualquer purificação. Desta forma, obtivemos o 2,3-diidrofurano **228** desejado com bom rendimento (85%) nas três etapas (esquema 53).



Esquema 53. Síntese do 3,4-tetraidrofurano **228**. Reagentes e condições: a) $h\nu$, AcOH , THF 0 °C, 6h. b) PhSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78 °C, 1h. c) *m*-CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C, 1h. d) TEA, benzeno, refluxo, 1 h.

A determinação estrutural do 2,3-diidrofurano **228** foi realizada através de métodos espectroscópicos, onde foi possível observar claramente os sinais referentes aos prótons olefinicos na região de 5,25 e 6,30 ppm, além da absorção de média intensidade no IV com máximo em 1611 cm^{-1} relativa a ligação dupla. O espectro de RMN- ^{13}C apresentou os sinais da olefina em 148,8 e 101,1 ppm. O EM confirmou o íon molecular ($M+1$), m/z : 212,1.

Utilizando-se a reação de diidroxilação no diidrofurano **228**, como esperado, a reação de diidroxilação levou à formação de um único estereoisômero **229** com 73 % de rendimento, visto que a face exo (convexa) do biciclo oferece um menor impedimento estérico, facilitando o ataque do reagente de ósmio por este lado e, conseqüentemente, levando à formação do diol **229** com a estereoquímica desejada (esquema 54).



Esquema 54. Reação de diidroxição. Reagentes e condições: a) K_2CO_3 , DABCO, $K_2OsO_2(OH)_4$, $K_3Fe(CN)_6$, t-BuOH/ H_2O , t.a., 16 h 73%.

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 **229** com a estereoquímica planejada (Figura 33).

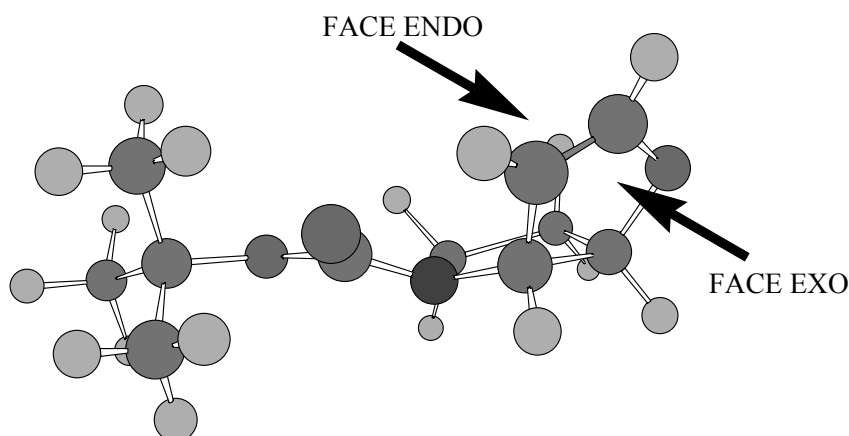
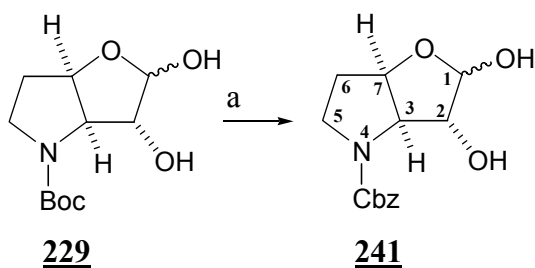


Figura 33. Representação das faces *endo* e *exo* no modelo molecular do 2,3-diidrofurano **228**.

A caracterização do composto **229** foi realizada com base no IV onde foi possível observar o aparecimento da absorção intensa em 3397 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH e o desaparecimento da banda de absorção de média intensidade em 1611 cm^{-1} . O espectro de RMN ^{13}C confirmou o desaparecimento dos sinais característicos da olefina em 148,8 e 101,1 ppm

Para ter uma confirmação da estrutura substituímos o grupo de proteção Boc no nitrogênio por Cbz obtendo-se o diol **241**, já descrito por Joullié e colaboradores⁹⁴ (esquema 55).



Esquema 55. Obtenção do diol **241**. Reagentes e condições: a) 1. TFA, CH₂Cl₂ t.a., 2 h; 2. TEA, cloformiato de benzila, CH₂Cl₂, 0 °C, 70%.

A sugestão de estrutura para o diol **241** foi corroborada quando comparamos os dados de espectro do RMN-¹H deste com os dados descritos por Joullié e colaboradores (tabela 3) e o valor encontrado do $[\alpha]_D^{24}$ de -91,6° e o $[\alpha]_D^{24}$ de -91,9° descrito na literatura⁹⁴, tais valores sugerem que temos um produto com o mesmo grau de pureza ótica ao descrito na literatura.

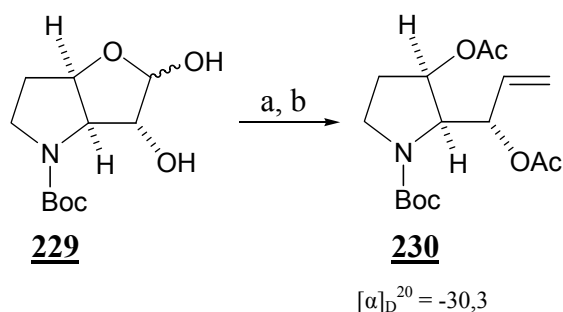
Tabela 3. Dados espectroscópicos de RMN ¹H do composto **241** e da literatura⁹⁵.

Composto 241		Composto descrito na literatura	
Deslocamento (δ)		Deslocamento (δ)	
1,82-2,12	2H, m (H-6)	1,82-2,10	2H, m (H-6)
3,30-3,80	3H, m (H-5; OH)	3,32-3,77	3H, m (H-5; OH)
4,00-4,47	3H, m (H-2; H-3; OH)	3,99-4,50	3H, m (H-2; H-3; OH)
4,94	1H, m (H-7)	4,93	1H, m (H-7)
5,06-5,32	2H, m (CH ₂ do CBZ)	5,05-5,38	2H, m (CH ₂ do CBZ)
5,40	1H, m (H-1)	5,38	1H, m (H-1)
7,29-7,42	5H aromaticos	7,30-7,41	5H aromaticos

Tendo-se confirmada a expectativa a respeito da estereoquímica dos centros quirais, do composto **241** conseguimos alcançar a síntese formal da (-) detoxin D₁ descrita por Joullié e colaboradores⁹⁴.

4.3.4. Etapa 4: Síntese da (-)-detoxinina **25**

O diol **229** foi então submetido à reação de Wittig com $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}$ seguindo-se a metodologia descrita por Joullié e colaboradores⁹⁴ e posterior acetilação das hidroxilas para uma melhor purificação do produto **230** (esquema 56). A formação do ílideo é a etapa crítica da reação e só ocorre em condições anidras severas, a presença de traço de água implicaria na decomposição do ílideo. Na literatura consultada⁹⁴ sugere alguns cuidados especiais que devem ser observados para eliminar os traços de umidade do sistema, por exemplo: secar o sal dissolvendo-o diversas vezes em benzeno anidro e evaporando-o até a secura; fundir, sob vácuo, o sal e resfriá-lo em banho de gelo diversas vezes para liofilizar a água presente; empregar sempre solvente preparados recentemente em condições anidras e evitar manipulações desnecessárias, transferindo-se preferencialmente o solvente por cânula, diretamente para o balão de reação. O rendimento desta reação não foi reprodutivo, os primeiros intentos ficaram com 35-39% e só uma vez obtivemos um rendimento de 59%.



Esquema 56. Reação de Wittig. Reagentes e condições: a) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}$, *n*-BuLi, THF, 0-50 °C, 5 h. b) Ac_2O , piridina, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h, 59%.

O possível mecanismo proposto para a reação de Wittig envolve a formação de um derivado neutro de fósforo chamado ílideo ou fosforana, a acidez moderada do hidrogênio alquílico adjacente ao fósforo do brometo de metiltrifenilfosfônio permite a remoção dele por bases fortes como *n*-BuLi. A adição do carbono nucleofílico do ílideo a um grupo carbonila do aldeído formado do equilíbrio entre a estrutura aberta e fechada do composto **229** levou à formação da betaína correspondente com a posterior formação do composto

neutro chamado oxafosfetana. Posterior decomposição da oxafosfetana formada levaria à formação do alqueno **230** e trifenilfosfinóxido (figura 34).

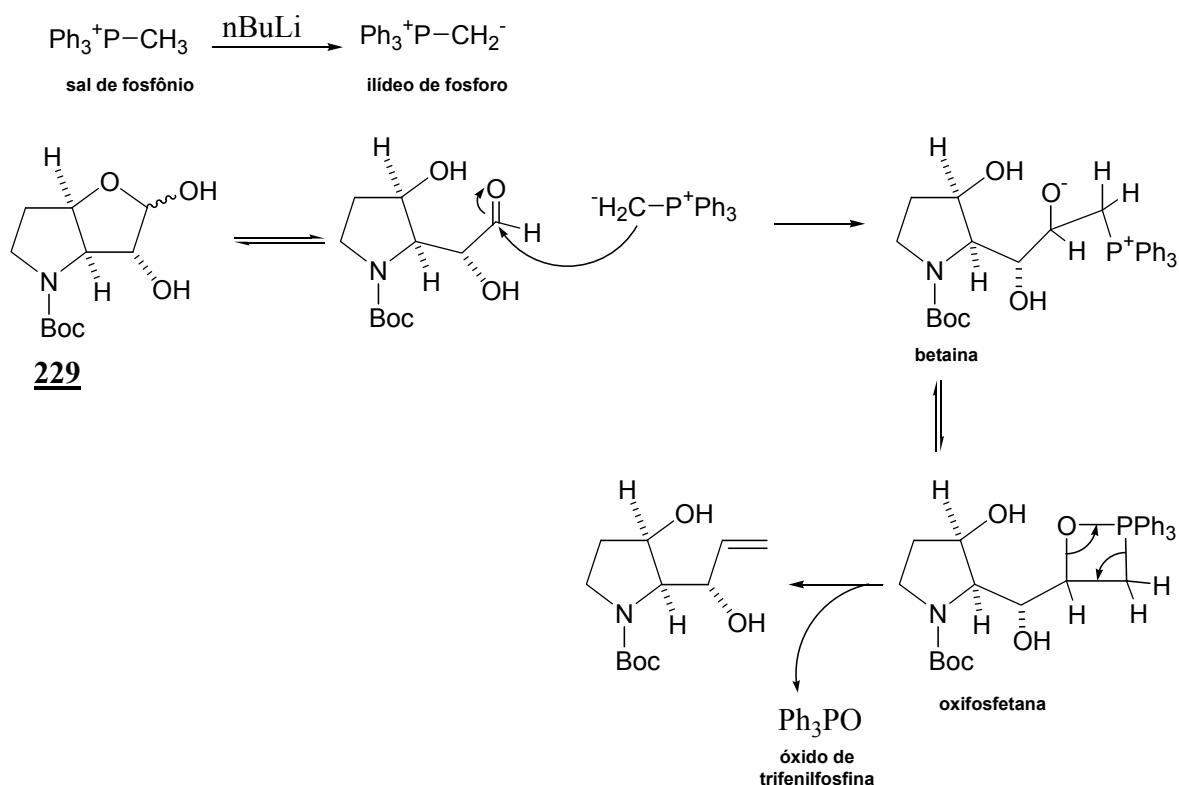
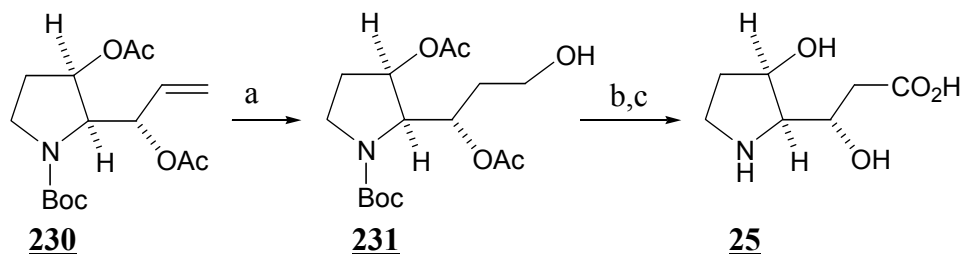


Figura 34. Representação simplificada do possível mecanismo da reação de Wittig para o composto **229**.

A estrutura do composto **230** foi confirmada através de métodos espectroscópicos, no espectro de IV foi possível observar o desaparecimento da absorção do estiramento OH e a presença de outra absorção referente às carbonilas dos grupos acetil em 1750 cm^{-1} . Já no espectro de RMN- ^1H 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 e no espectro de RMN- ^{13}C observa-se à presença dos sinais em 133,7 e 117,2 ppm referentes aos CH e CH_2 respectivamente dos carbonos da dupla ligação formada na reação de Wittig.

Os resultados obtidos até aqui permitiram observar que estávamos a poucos passos da síntese total da (-)- Detoxinina **25**. A próxima etapa para obtenção da detoxinina foi uma

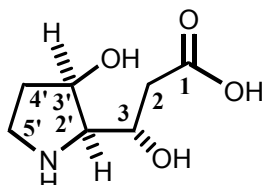
reação de hidroboração/oxidação¹⁰² obtendo-se o composto **231**, que posteriormente foi submetido a condições oxidativas¹⁰³ para transformar a hidroxila primária em ácido carboxílico com posterior remoção dos grupos protetores em meio ácido¹⁰³ para dar como produto final à (-)-Detoxinina **25** (esquema 57).



Esquema 54. Reação de obtenção da (-)-Detoxinina **25**. Reagentes e condições: a) 1. $\text{BH}_3\text{S}(\text{Me})_2$, THF, 0°C - t.a, 3 h. 2. H_2O_2 , NaOH, 0°C - t.a, 2 h. 80% b) 1. TFAA, DMSO, TEA, CH_2Cl_2 , 2. KMnO_4 , NaHPO_4 . 3. TFA, CH_2Cl_2 , c) HCl, 8 h.

A sugestão de estrutura para o diol **25** foi corroborada quando comparamos os dados de espectro do RMN- ^1H deste com os dados descritos na literatura⁸⁵ (tabela 4), o valor encontrado do $[\alpha]_D^{20}$ (c=0,5; H_2O) de $-4,5^\circ$ e os descritos na literatura⁸⁵ $[\alpha]_D^{20}$ (c 0,5; H_2O) de $-4,4^\circ$ e $-4,8^\circ$, tais valores sugerem que temos um produto com o grau de pureza ótica similar ao descrito na literatura.

Tabela 4. Dados de RMN- ^1H da (-)-Detoxinina.

	Hydrogeno	δ Obtidos	δ Literatura
	2- H_A	2,62	2,61
	2- H_B	2,41	2,40
	3-H	4,30	4,30
	2'-H	3,45	3,55-3,33
	3'-H	4,53	4,51-4,44
	4'- H_A	2,20	2,21
	4'- H_B	2,07	2,09
	5'-H	3,54-3,35	3,55-3,33

Desta forma chegamos à síntese total da (-)-Detoxinina **25** a partir do enecarbamato endocíclico quiral **219** com rendimento global de 13%, e usando como reação chave a

olefinação direta sem necessidade de proteger a hidroxila do carbono 2 da glucofuranose do composto 229.

5. CONCLUSÕES

Um dos aspectos centrais do trabalho de doutorado foram as aplicações dos enecarbamatos em síntese orgânica como nas sínteses de derivados do Baclofeno, Rolipram e arilpirrolizidinas e na síntese total da (-)-detoxinina.

A primeira parte do projeto consistiu no estudo sistemático da reação de Heck com sais de diazônio para obter enecarbamatos com substituintes no carbono 4 e derivados do Baclofeno e Rolipram. O grupo ativador em posição *meta* e *para* no anel aromático do sal de diazônio apresenta comportamento semelhante na reação de Heck. Substituintes na posição *orto* parecem causar maior efeito estérico, levando a rendimentos apenas moderados para a reação de Heck. Quando utilizamos 1,3 a 2 equivalentes da 3-pirrolina **72**, 1 equivalente de tetrafluoroborato de 2-metoxibenzenodiazônio e 2 mol% do catalisador, o tempo de reação de Heck diminui e o rendimento aumenta. Quando utilizamos 1,5 equivalente da 3-pirrolina **72**, 1 equivalente do sal de diazônio com grupo ativador em posição *meta* e *para* no anel aromático e 2 mol% do catalisador foi a melhor condição obtida para a reação de Heck. O grupo desativador em posição *meta* e *para* no anel aromático do sal de diazônio apresenta comportamento semelhante ao grupo ativador em posição *meta* e *para*. Quando o grupo desativante está na posição *orto* a reação de Heck não procede. As reações de Heck com sistemas antraquinônicos procedem com tempos maiores e rendimentos moderados. Obtiveram-se a partir destes produtos os análogos do Baclofeno e Rolipram.

A segunda parte do trabalho indicou que na reação chave (reação de Baeyer-Villiger) para a obtenção das pirrolizidinas ariladas, a presença do átomo de cloro nas ciclobutanonas endo-alquila **113a** e **113f** tem influência marcante sobre a regiosseletividade da reação de Baeyer-Villiger, favorecendo a formação de um único regioisômero. Obteve-se mais um novo membro das 2-arilpirrolizidinas em 4 etapas a partir do enecarbamato **117f** com rendimento global de 54%.

A última parte do trabalho teve início com a síntese do enecarbamato endocíclico quiral **219** que foi obtido em 4 etapas a partir do ácido L-pirrolidin-2-ona-5-carboxílico com um rendimento global de 50%. O enecarbamato **219** foi transformado sucessivamente até o composto **229** diidroxilado passando por reações já estudadas no grupo como: reação de cicloadição [2+2], remoção de cloro, descarboxilação, reação fotoquímica do tipo Norrish. Para confirmar nossa estratégia substituímos o grupo protetor *tert*-butoxicarbonil do nitrogênio do composto **229** por benziloxicarbonil obtendo-se o composto **241** já descrito por Joullié, coincidindo os dados espectroscópico obtidos com os dados publicados. O composto **229** foi transformado no composto **230** com rendimentos 39-59% a partir de uma reação de Wittig, esta reação foi a etapa chave em nossa estratégia para a obtenção da (-)-detoxinina **25**. Obteve-se a síntese total e formal da (-)-Detoxinina **25**, corroborando os dados com os descritos na literatura.

6. Materiais e Métodos

Salvo quando mencionado de outra forma no texto, todas as reações foram feitas sob as seguintes condições: anidras, utilizando atmosfera de argônio 99,999%, agitadas em placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, da Corning ou Fisaton.

Em reações sensíveis a umidade, a vidraria foi seca em estufa a 140 -160 °C por um período mínimo de 4 h. Esta foi resfriada em dessecadores com pentóxido de fósforo ou Drierite.

Na cromatografia de adsorção em coluna foi realizado o procedimento sugerido por Still⁷³, utilizando-se sílica gel (230-400mesh, 60A). A cromatografia analítica em camada fina (CCD) foi realizada em cromatofolhas com sílica gel suportada em placa de alumínio Merck (com ou sem revelador para UV), Riedel ou J, T, Baker. A visualização dependeu do analito e da fase estacionária, mas de um modo geral, utilizou-se vapor de iodo adsorvido em sílica, ácido fosfomolibdico 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.

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um aparelho HP-5890 ou HP-6890, com colunas capilares HP-5 registradas por um integrador HP-3395.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Bruker AC 300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para o H^1 e 75 MHz para C^{13}); e Varian Inova 500 (500 MHz para o H^1 e 125 MHz para C^{13}). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do clorofórmio ($\delta=7,27$) para o RMN- H^1 e ($\delta=77,0$) para RMN- ^{13}C quando o solvente foi $CDCl_3$. Quando o solvente foi CCl_4 , o TMS foi utilizado como referência. Já para as análises de C^{13} foi utilizado um capilar contendo D_2O .

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Perkin-Elmer 1600 FTIR ou em um Nicolet 410 com uma resolução de 4 cm^{-1} . A não ser quando mencionado explicitamente, as amostras foram aplicadas como filme em uma janela de NaCl.

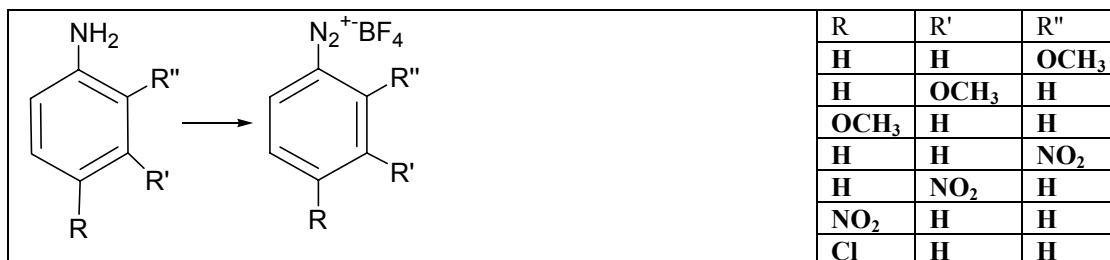
Os espectros de massa de baixa resolução, acoplados ou não à cromatografia gasosa, foram obtidos em um GC/MS HP-5988-A.

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

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

Diclorometano e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano (THF) e tolueno foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Pirrolidina, dialilamina e cloreto de 4-clorobutirila foram destilados antes do uso. Os demais reagentes e solventes foram obtidos de fornecedores especializados (Aldrich, Acros, Merck, etc.) e utilizados sem prévia purificação.

6.1. Procedimento geral para a síntese de sal de diazônio

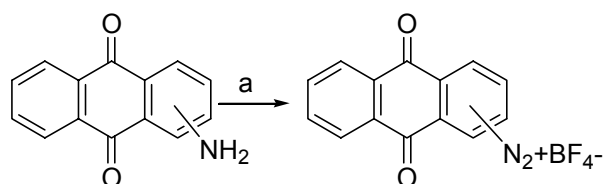


Metodologia A

Em um erlenmeyer de 250 mL, foram adicionados 50 mmol da amina, 12,6 mL de água e 12,6 mL de ácido clorídrico concentrado. Após 20 min de forte agitação o erlenmeyer foi mergulhado num banho de salmora e gelo seco. Uma solução de 4,5 g (65 mmol) de nitrito de sódio em 9 mL de água foi adicionada, mantendo a temperatura do meio reacional abaixo de -5°C . Após 15 min do término da adição, outra solução, contendo 7,6 g (69 mmol) de tetrafluorborato de sódio em 15 mL de água, foi adicionada de uma só vez, causando a precipitação do produto. A suspensão foi então filtrada e lavada com éter etílico. O precipitado foi dissolvido em 150 mL de acetona e novamente filtrado. Ao filtrado foram adicionados 100 mL de éter etílico que causou a precipitação do produto. O sal de diazônio foi obtido na forma de um sólido, após filtração. Os rendimentos variaram de 75-90% dependendo da anilina utilizada.

Tabela 5 - Ponto de Fusão dos Sais de Diazônio.

R	R'	R''	Rend (%)	PF ($^{\circ}\text{C}$)
H	H	OCH ₃	77	125
H	OCH ₃	H	75	68
OCH ₃	H	H	80	139
H	H	NO ₂	85	135
H	NO ₂	H	80	170-178
NO ₂	H	H	80	156
Cl	H	H	90	-

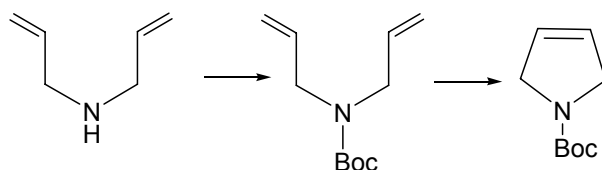
Metodologia B

Em um balão de 50 mL mergulhado num banho de salmora e gelo seco, foram adicionados 50 mmol da amina, 20 mL de acetona e 55 mmol de tetrafluoroborato de nitrosonio. Após 4 h de forte agitação adicionou-se éter etílico frio para precipitar o sal de diazônio, o precipitado foi filtrado e lavado com éter etílico frio.

Tabela 6 - Ponto de Fusão dos Sais de Diazônio.

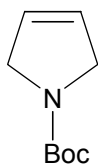
R	Rend (%)	PF (°C)
	68	150
	70	168

6.2. Síntese do N-(*tert*-butoxicarbonil)- 3-pirrolina **72**.



Em um balão de 100 mL contendo 1,476 g (15,2 mmol) de dialilamina em 30 mL de CH_2Cl_2 sob atmosfera de argônio, adicionaram-se 2,10 mL (30,4 mmol) de trietilamina e 3,49 mL (15,2 mmol) de di-*tert*-butilcarbonato. O meio reacional foi mantido em agitação por 16 h. Após este período, a fase orgânica, foi lavada com uma solução de 5% ácido cítrico e solução saturada de NaHCO_3 , e seca com sulfato de sódio anidro. Após a filtração evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

Em um balão de 100 mL contendo 0,193 g (1,5 mol%) do catalisador de Grubbs em 10 mL de CH_2Cl_2 sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução da olefina protegida anterior em 60 mL de CH_2Cl_2 . O meio reacional foi mantido em agitação por 13 h, após este período eliminou-se a atmosfera de argônio e agitou-se por mais 3 h. Após este período, evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash em sílica gel com acetato de etila 5% em hexano, obtendo-se um óleo incolor com rendimento de 96% nas duas etapas.

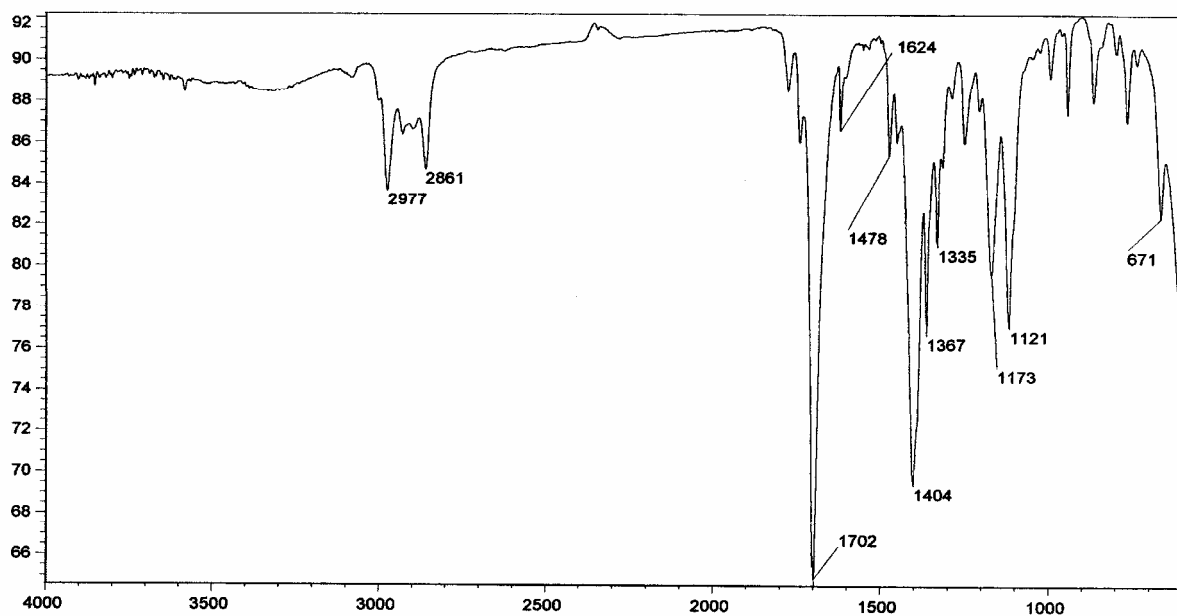


$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Massa Molecular: 169,22

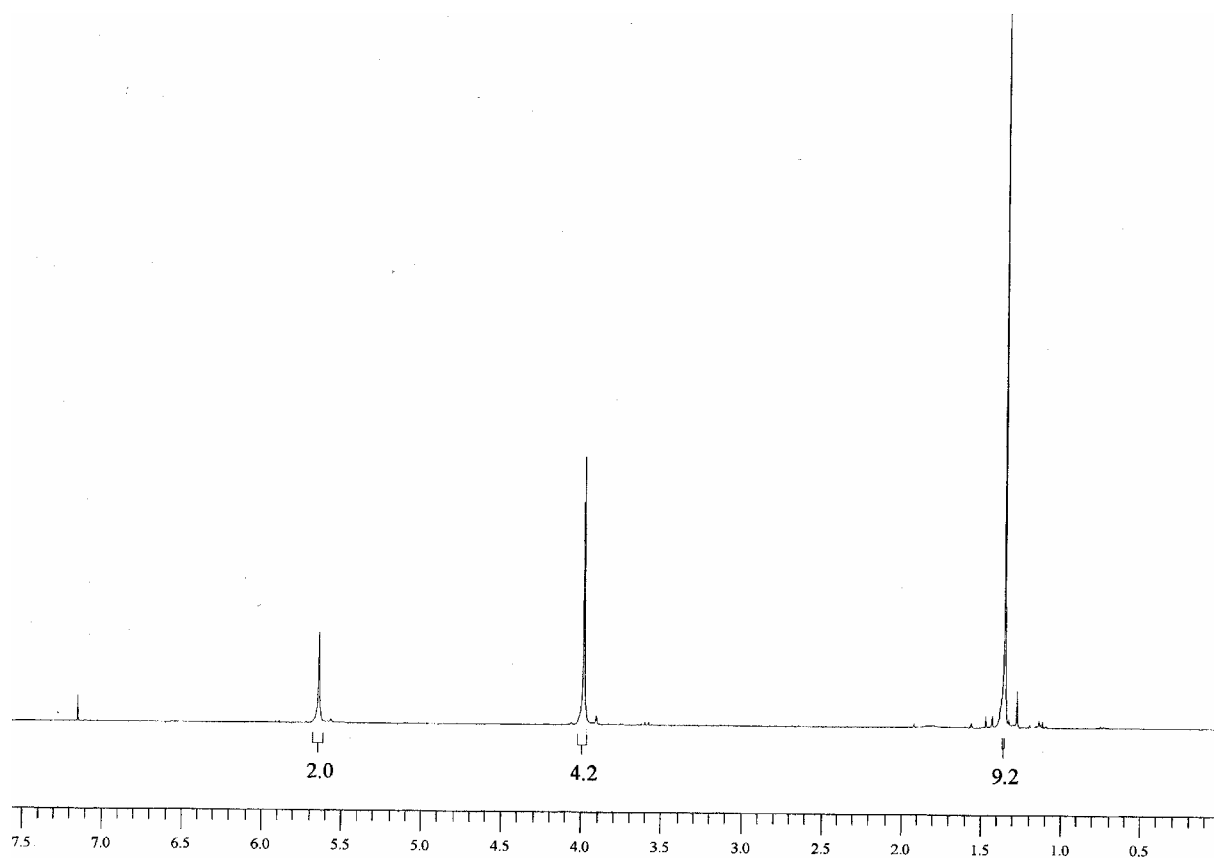
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2977; 2861; 1702; 1624; 1478; 1404; 1367; 1121,

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,46(9H, s); 4,09(4H,s); 5,75(2H, s).

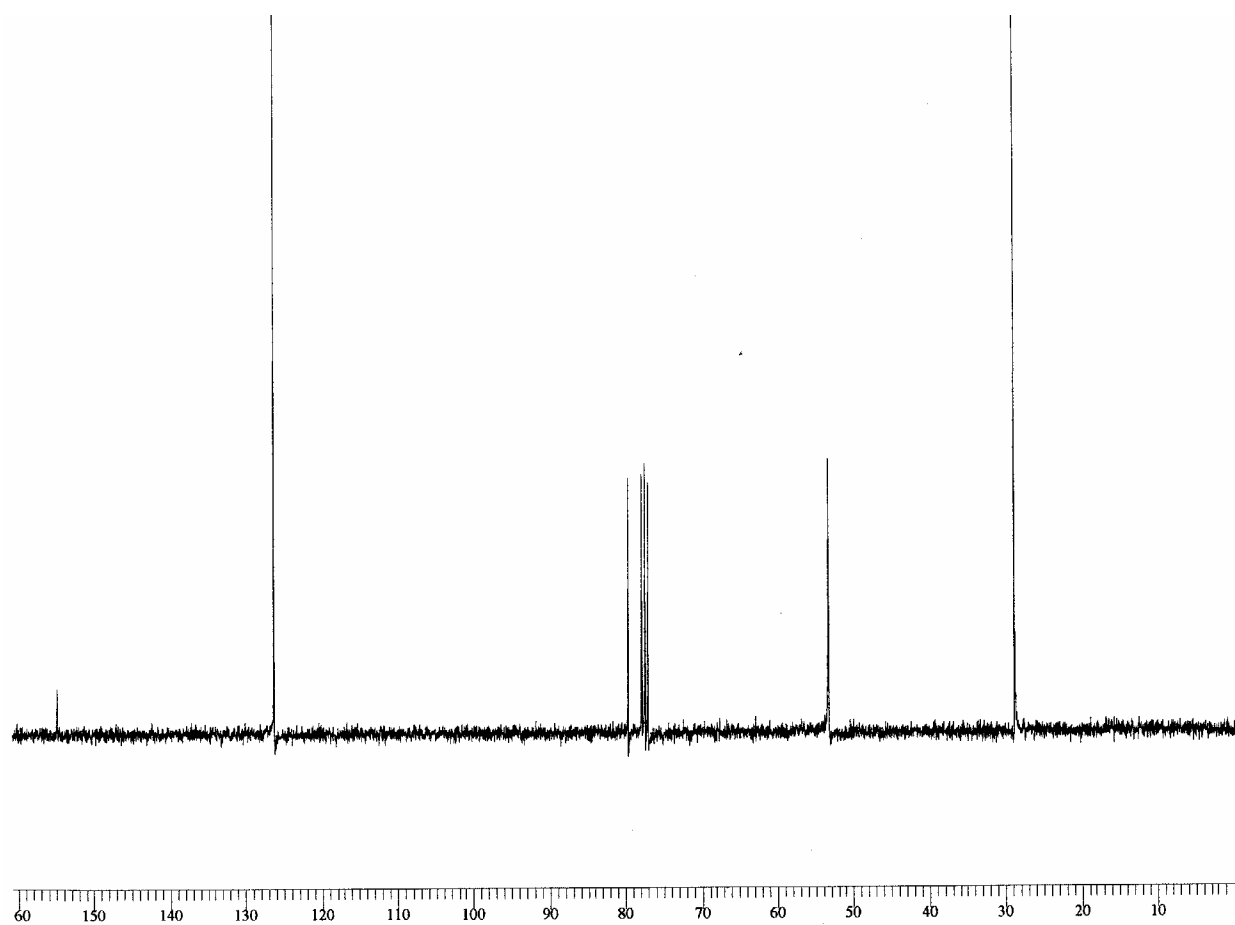
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,9(CH_3); 35,8(2 CH_2); 79,2(C); 125,8(2CH); 154,5(C).



I.V. (filme, cm^{-1}) do N-(terc-butoxicarbonil)- 3-pirrolina **72**

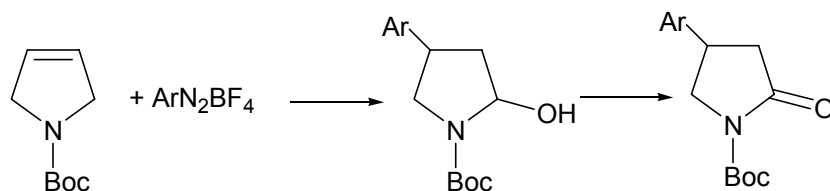


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do N-(terc-butoxicarbonil)- 3-pirrolina **72**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do N-(*tert*-butoxicarbonil)- 3-pirrolina **72**

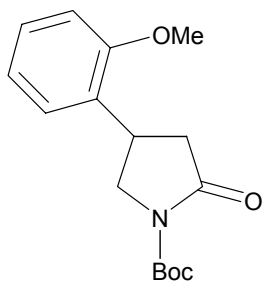
6.3. Síntese do N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(*aryl*)-2-pirrolidona 74



Em um balão de 100 mL contendo 1,0 g (5,92 mmol) da 3-pirrolina em 40 mL de uma mistura de MeCN/H₂O (1:1), adicionaram-se 3,94 mmol do sal de diazônio e 0,016 g (1,5 mol %) de Pd(OAc)₂. O meio reacional foi mantido em agitação seguindo a liberação de nitrogênio. Após este período, adicionaram-se 50 mL de acetato de etila e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, e seca com sulfato de sódio anidro. Após a filtração evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi utilizado na próxima etapa sem previa purificação.

Em um balão de 100 mL contendo o resíduo da reação de Heck foram adicionados 40 mL de CH₂Cl₂ e 4 mmol de PCC. O meio reacional foi mantido em agitação por 3 h, após este período, evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash em sílica gel com acetato de etila 10-20% em hexano.

N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolidona 74f



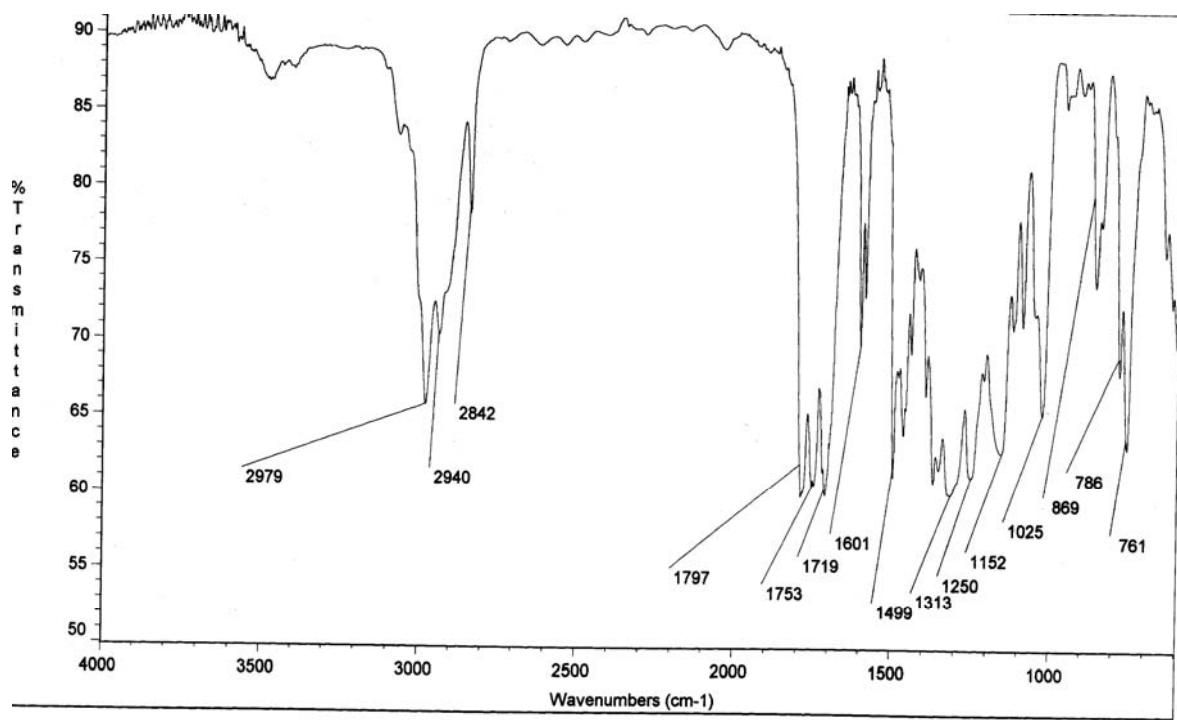
C₁₆H₂₁NO₄
Massa Molecular: 291,34

I.V: (filme, cm⁻¹), principais sinais: 2979; 2940; 2842; 1797; 1753; 1719; 1601; 1499; 1313; 1250; 1152; 1025; 869; 786; 761

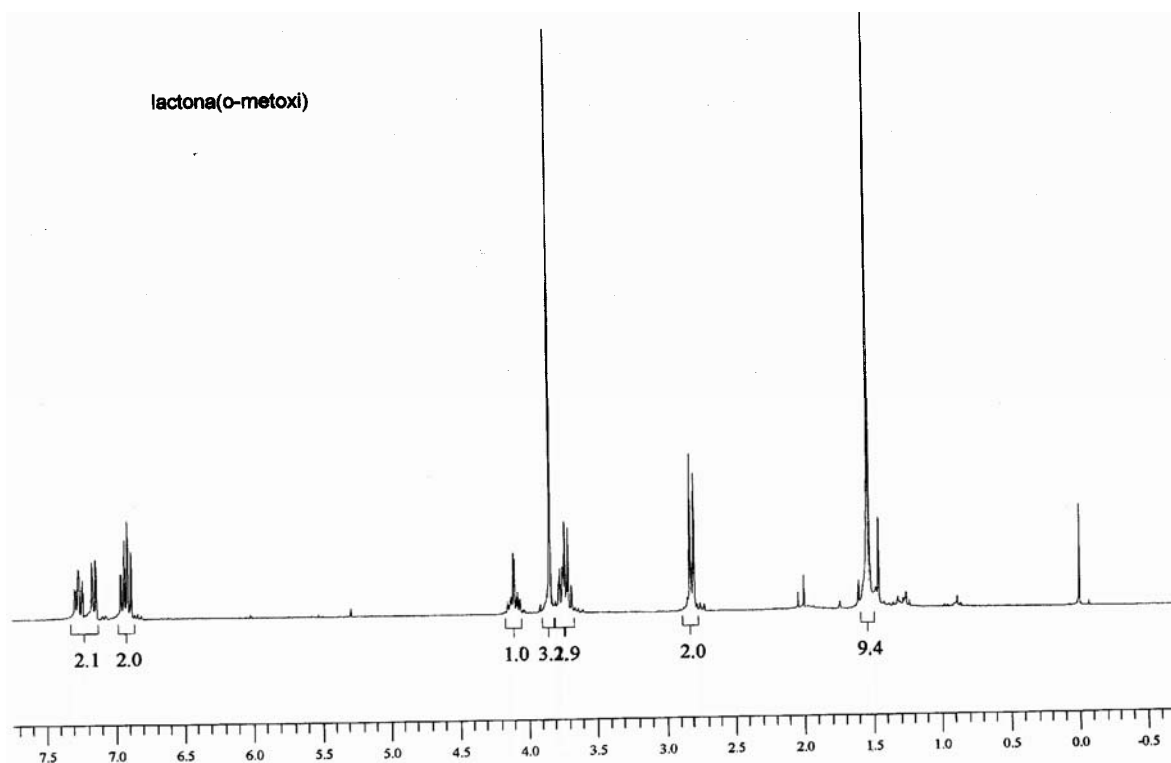
RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 1,52 (s, 9H); 2,80 (dd, 2H); 3,72 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 6,90 (q, 2H); 7,15-7,28 (m, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 28,0 (CH₃); 31,7 (CH); 38,8 (CH₂); 51,3 (CH₂); 55,2 (CH₃); 82,9 (C); 110,8 (2CH); 121,9

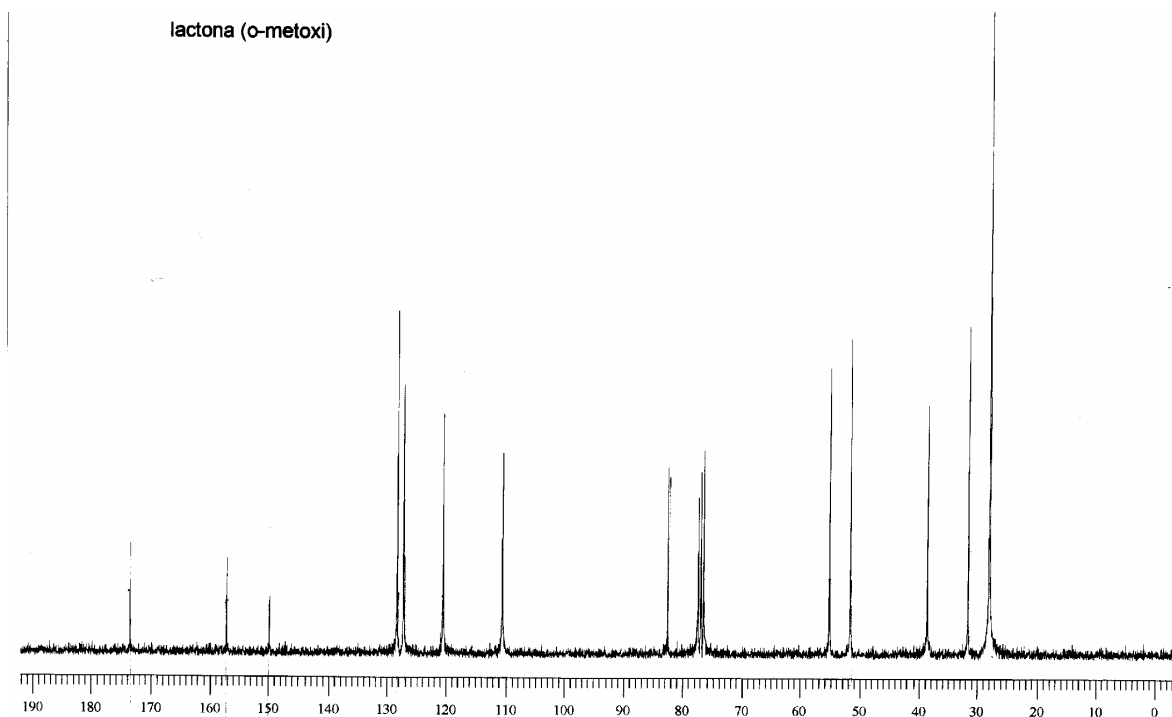
(C); 127,0 (CH); 128,2 (CH); 150,0 (CO); 157,3 (C); 173,8 (CO)



I.V. (filme, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolidona **74f**

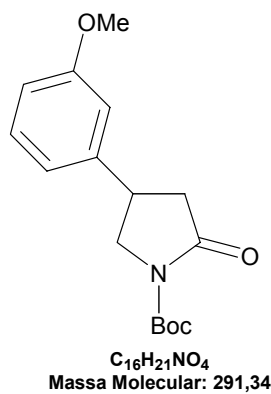


RMN^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolidona **74f**



RMN-¹³C (CDCl₃, δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolidona **74f**

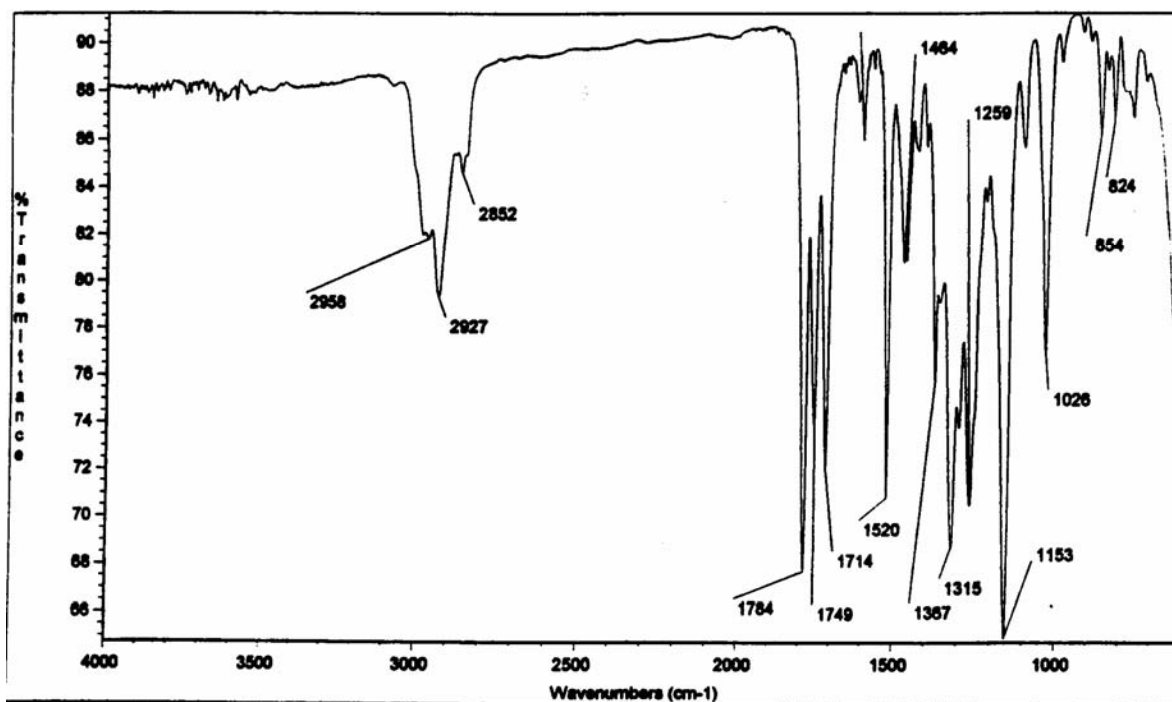
N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-metoxifenil)-2-pirrolidona **74e*



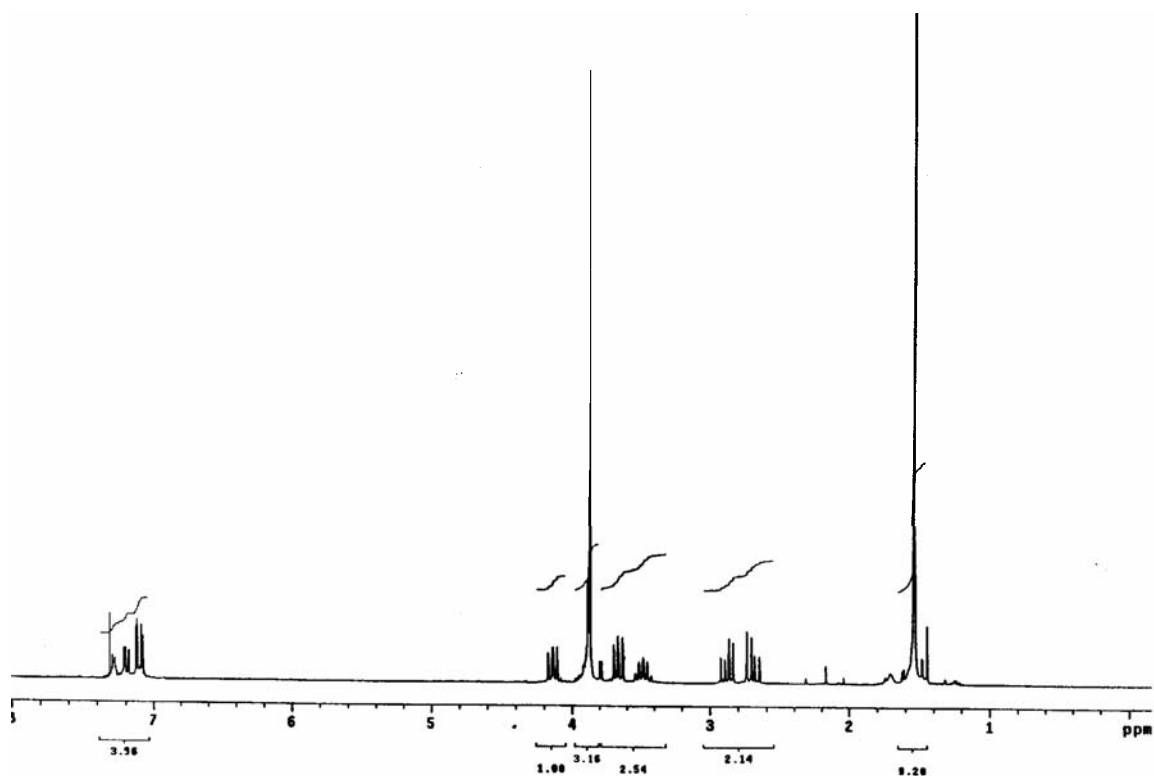
I.V (filme, cm⁻¹), principais sinais: 2979; 2939; 1785; 1749; 1714; 1514; 1315; 1250; 1153; 1045; 777

RMN-¹H (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,52 (s, 9H); 2,65 (dd, 1H); 2,75 (dd, 1H); 3,48 (q, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,11 (dd, 1H); 7,10 -7,30 (m, 4H)

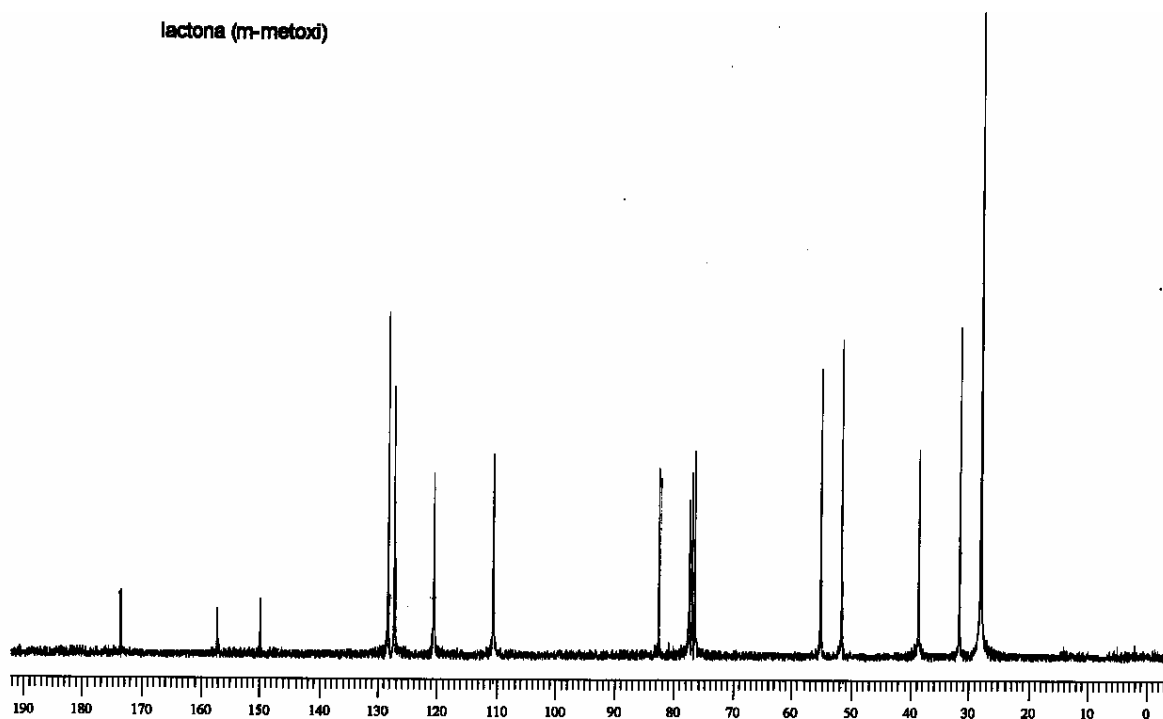
RMN-¹³C (CDCl₃, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 27,9 (CH₃); 35,5 (CH); 39,8 (CH₂); 53,5 (CH₂); 55,3 (CH₃); 82,7 (C); 110,6 (CH); 121,9 (CH); 123,9 (CH); 128,2 (CH); 129,3 (C); 150,2 (CO); 157,8 (C); 173,1 (CO)



I.V. (filme, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-metoxifenil)-2-pirrolidona **74e**

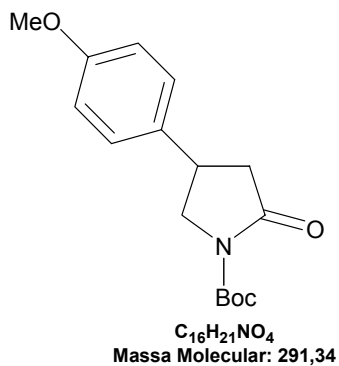


$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-metoxifenil)-2-pirrolidona **74e**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolidona **74e**

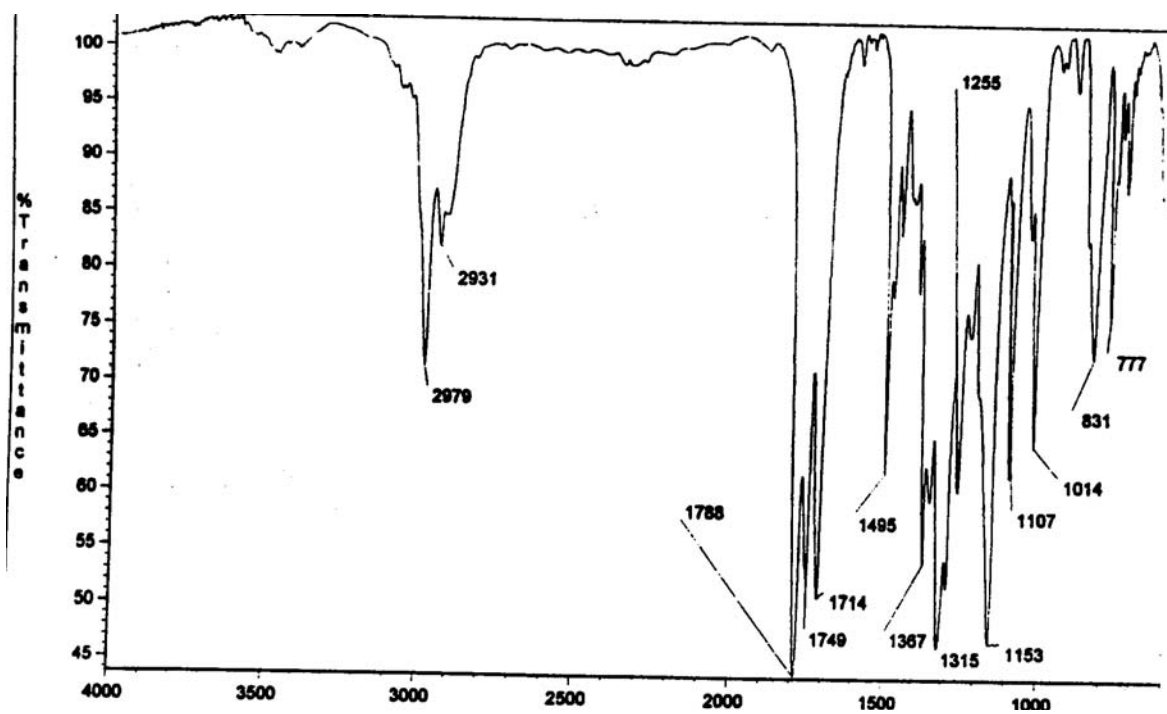
N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidona **74b*



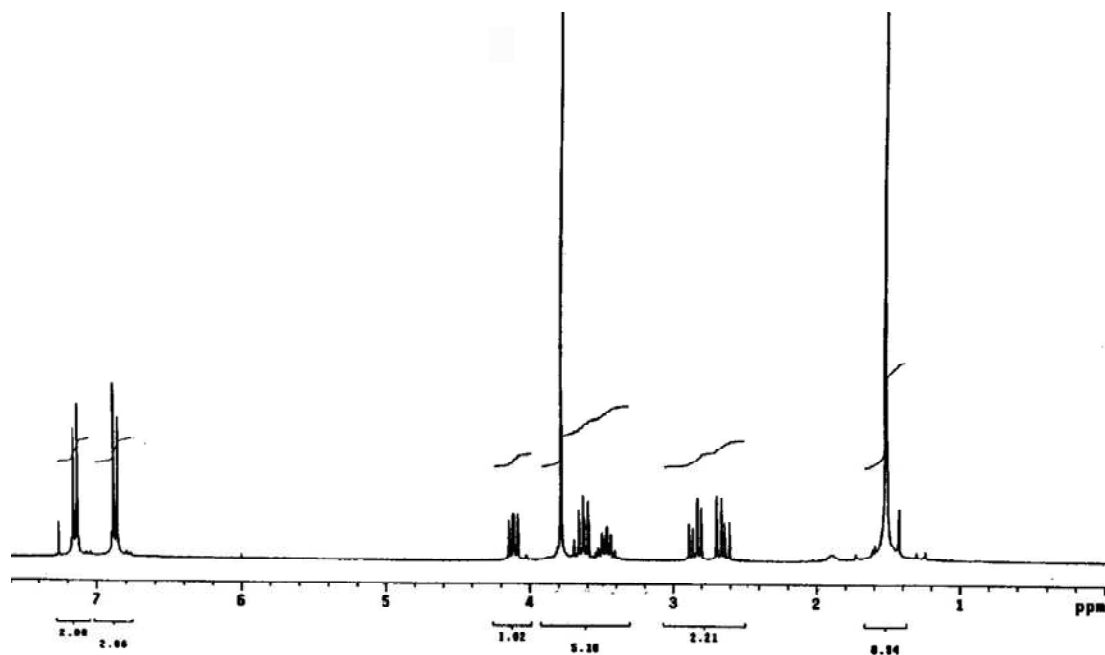
I.V (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2978; 2933; 1787; 1750; 1714; 1516; 1317; 1252; 1153; 1035; 833; 777

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,52 (s, 9H); 2,65 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 3,46 (q, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,11 (dd, 1H); 6,86 (d, 2H); 7,15 (d, 2H).

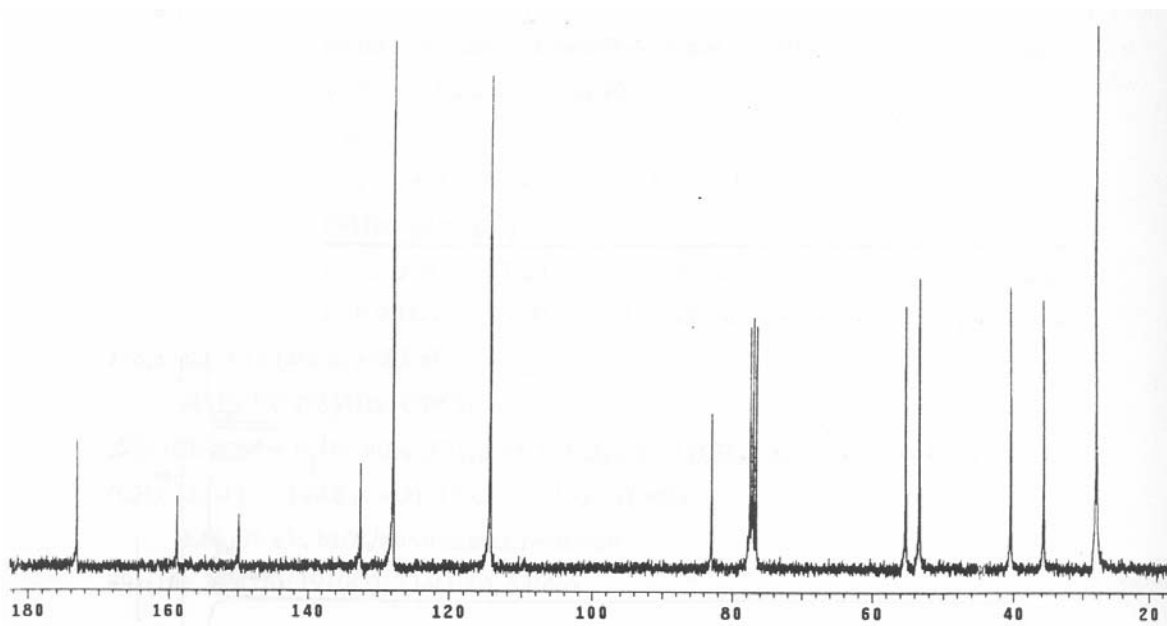
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 27,9 (CH_3); 35,7 (CH); 40,4 (CH_2); 53,3 (CH_2); 55,2 (CH_3); 82,9 (C); 114,3 (CH); 127,7 (CH); 132,4 (C); 149,8 (CO); 158,8 (C); 173,1 (CO)



I.V. (filme, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidona **74b**

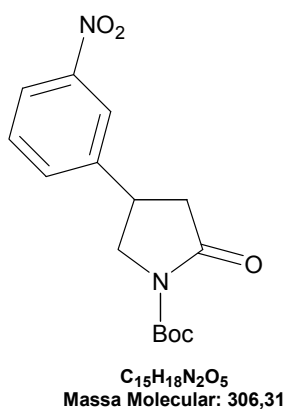


$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidona **74b**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidona **74b**

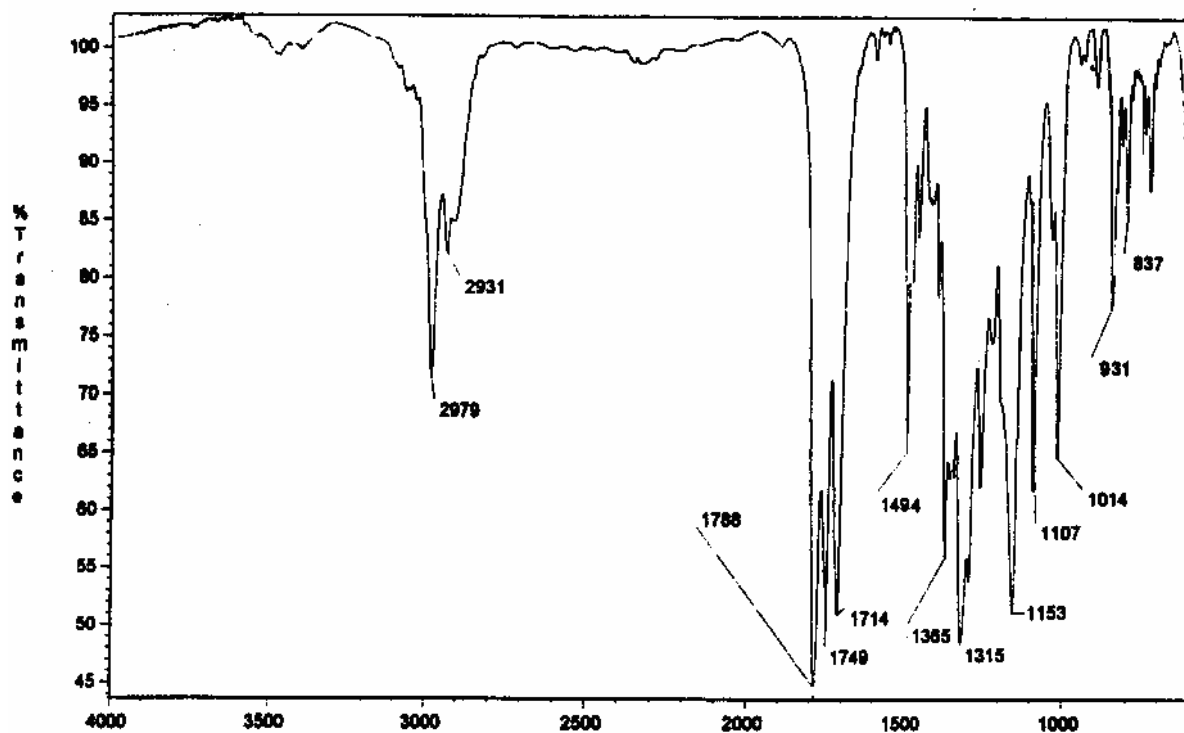
N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-nitrofenil)-2-pirrolidona **74h*



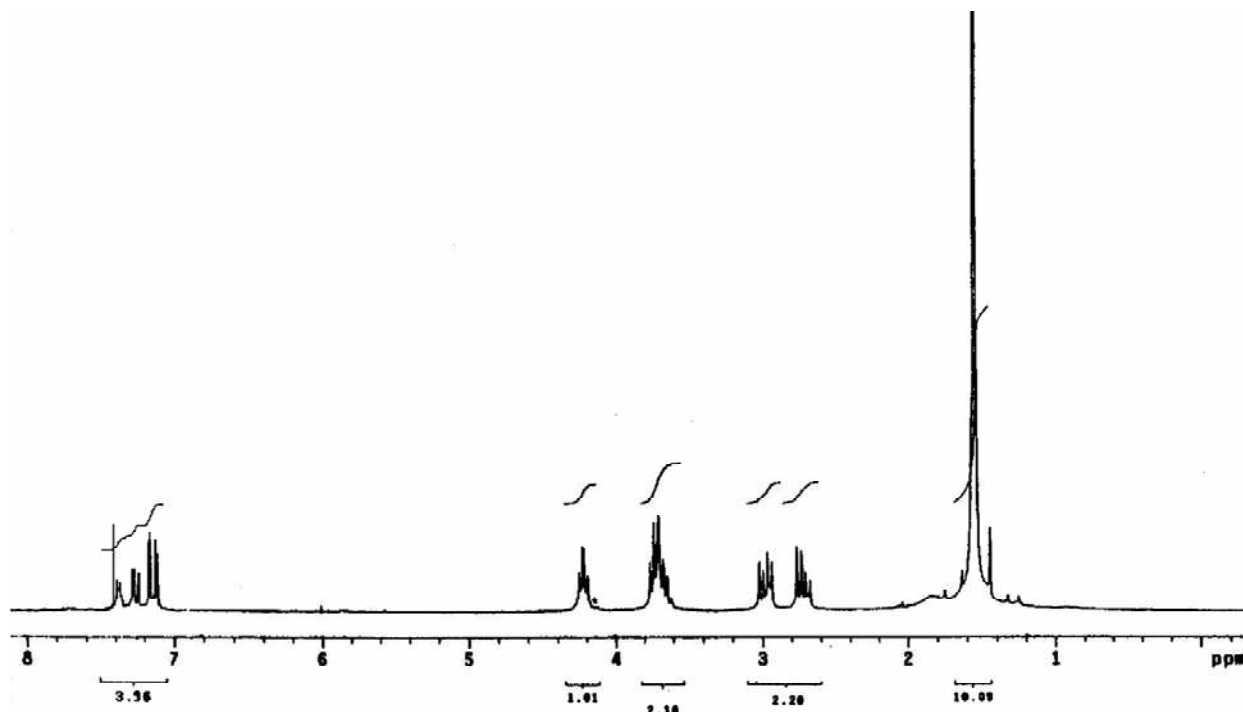
I.V (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2979; 2931; 1788; 1749; 1714; 1495; 1367; 1315; 1255; 1153; 1107; 1014; 831; 777

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,51 (s, 9H); 2,66 (dd, 1H); 2,73 (dd, 1H); 3,49 (q, 1H); 3,62 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 7,06-7,63 (m, 4H)

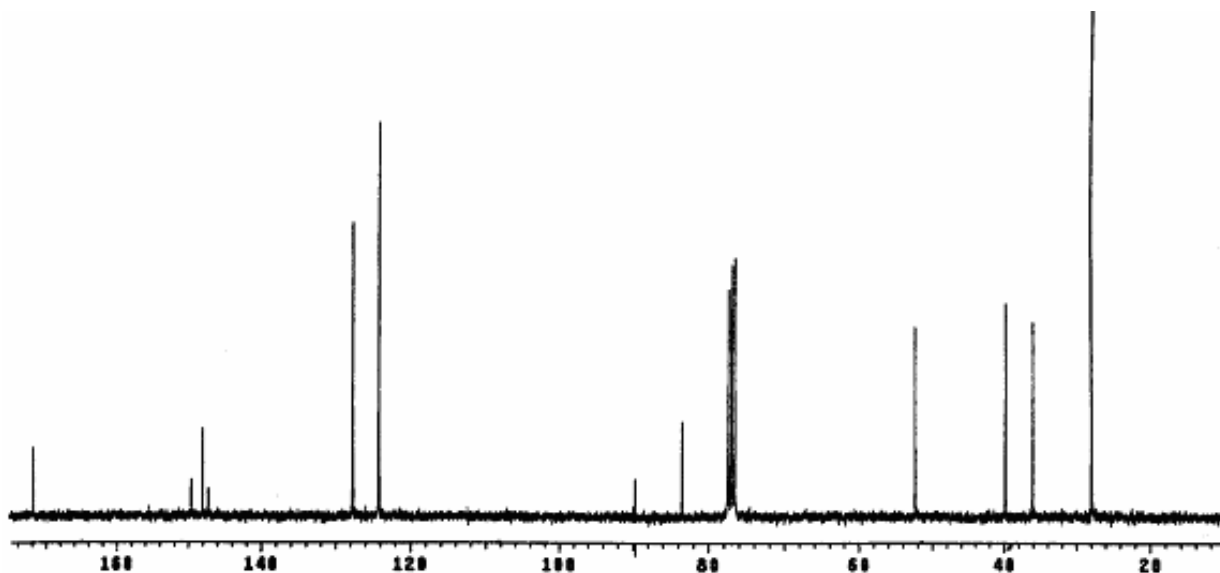
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 27,9 (CH_3); 35,9 (CH); 39,5 (CH_2); 53,2 (CH_2); 82,9 (C); 123,2 (CH); 124,9 (CH); 127,9 (CH); 130,5 (CH); 145,3 (C); 149,2 (CO); 150,8 (C); 172,5 (CO)



I.V. (filme, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-nitrofenil)-2-pirrolidona **74h**

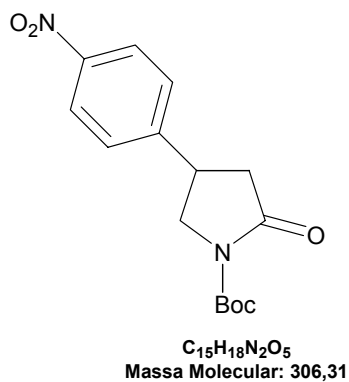


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-nitrofenil)-2-pirrolidona **74h**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do N-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-nitrofenil)-2-pirrolidona **74h**

N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidona **74c**

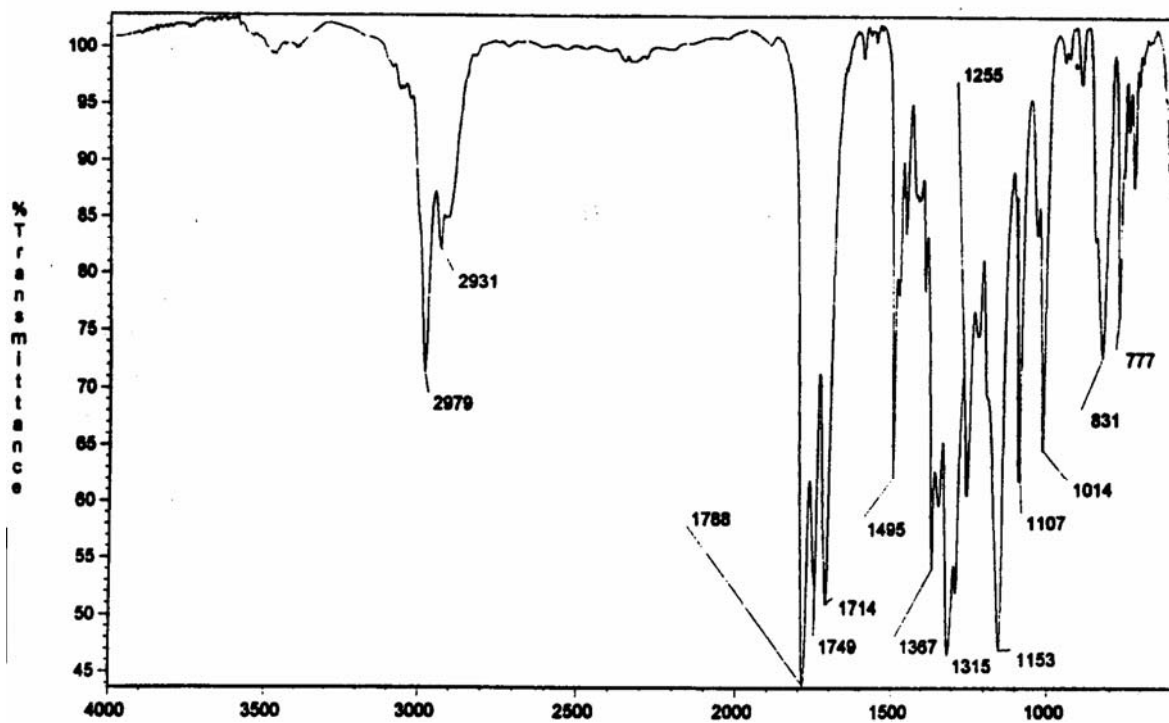


I.V (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2979; 2931; 1788; 1749; 1714; 1495; 1367; 1315; 1255; 1153; 1107; 1014; 831; 777

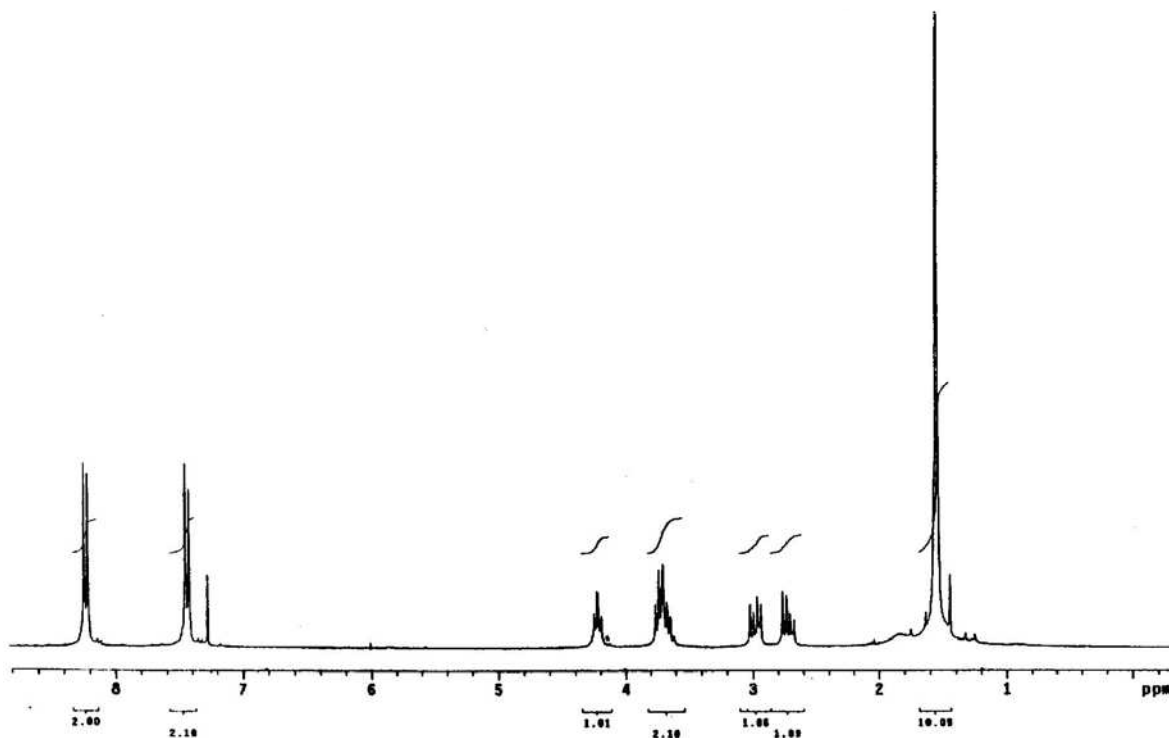
RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,53 (s, 9H); 2,72 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H); 3,70 (m, 2H); 4,22 (dd, 1H); 7,44 (d, 2H); 8,23 (d, 2H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 27,9 (CH_3); 36,1 (CH); 39,9 (CH_2); 52,4 (CH_2); 83,5 (C); 124,2 (CH); 127,7 (CH); 147,3

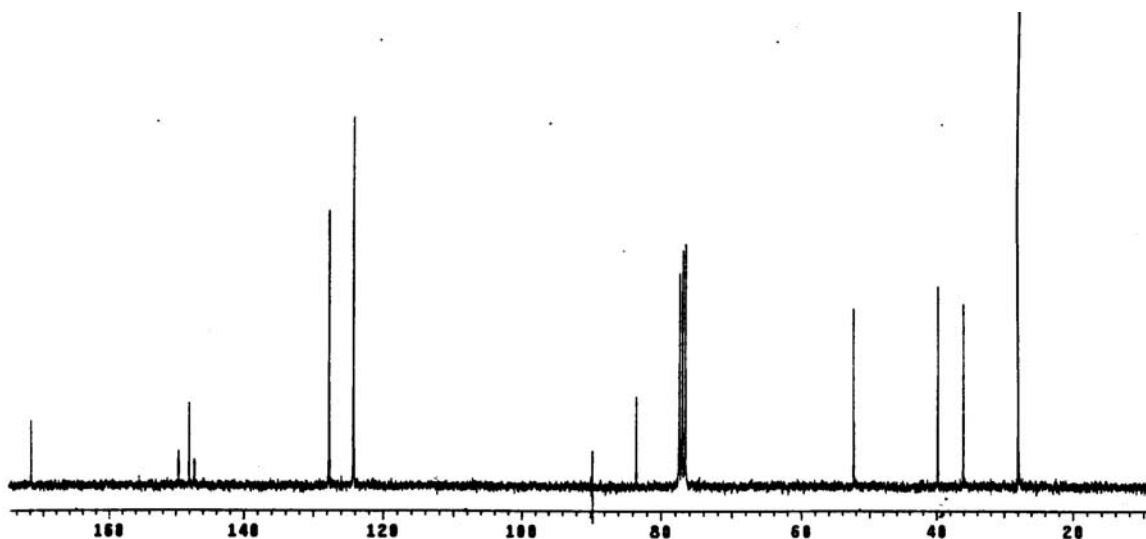
(C); 148,1 (CO); 149,6 (C); 171,8 (CO)



I.V. (filme, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidona **74c**

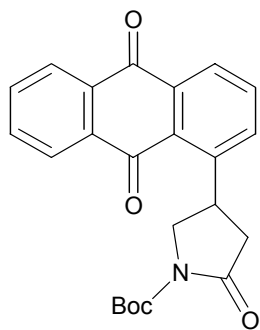


$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidona **74c**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do N-(*tert*-butoxycarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidona **74c**

N-(*tert*-butoxycarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**



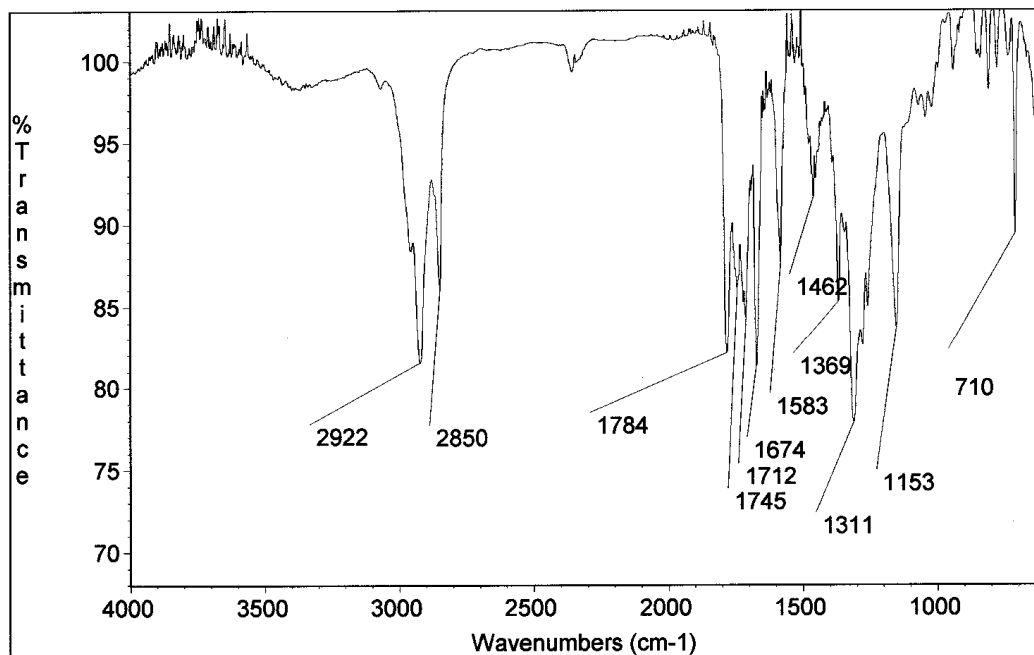
$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$
Massa Molecular: 391,42

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2922; 2850; 1784; 1745; 1674; 1583; 1462; 1369; 1311; 1153; 710.

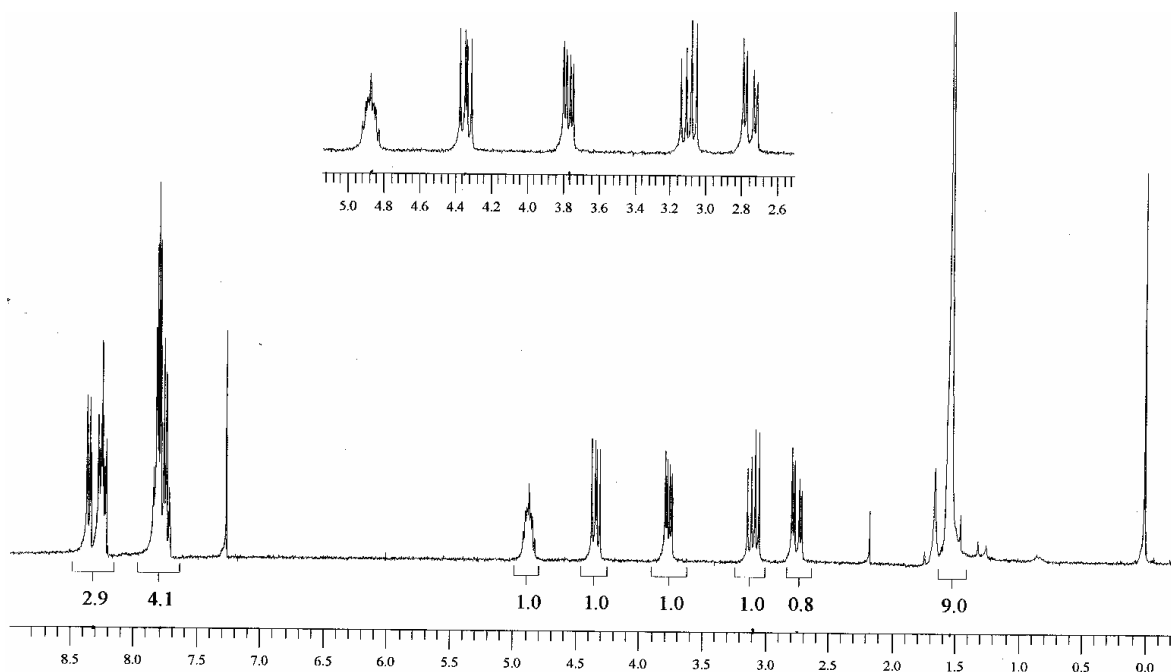
RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,55 (s, 9H); 3,10-2,73 (dd, 2H); 3,78 (dd, 1H); 4,35 (dd, 1H); 4,90 (m, 1H); 7,80 (m, 4H); 8,30 (m, 3H)

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,1 (3 CH_3); 32,5 (CH); 39,9 (CH_2); 53,0 (CH_2); 83,1 (C); 126,6 (CH); 127,0 (CH); 127,2 (CH); 131,0 (C); 132,2 (CH); 132,3 (2C); 133,7 (CH); 133,8 (CH); 134,2 (CH); 134,6 (C); 135,3 (C); 144,3 (C); 149,8 (C); 173,0 (C); 182,7 (C); 185,1 (C)

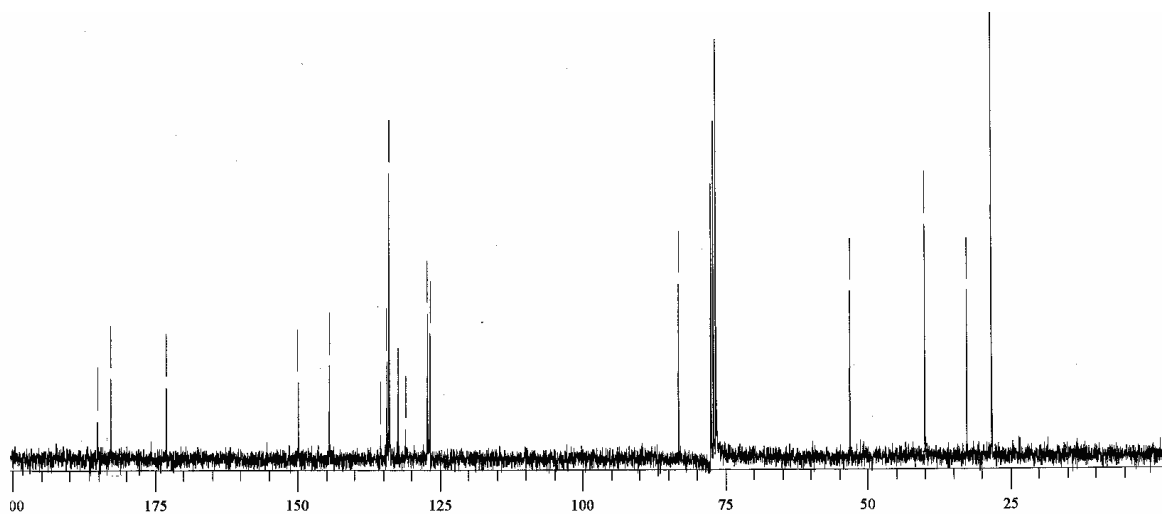
EM (Q-TRAP MS-MS 392,5 ES +): m/z 392,5 [M^+H]; 336,3; 318,3; 292,3; 275,4; 247,3; 231,5; 219,2; 194,2; 149,3



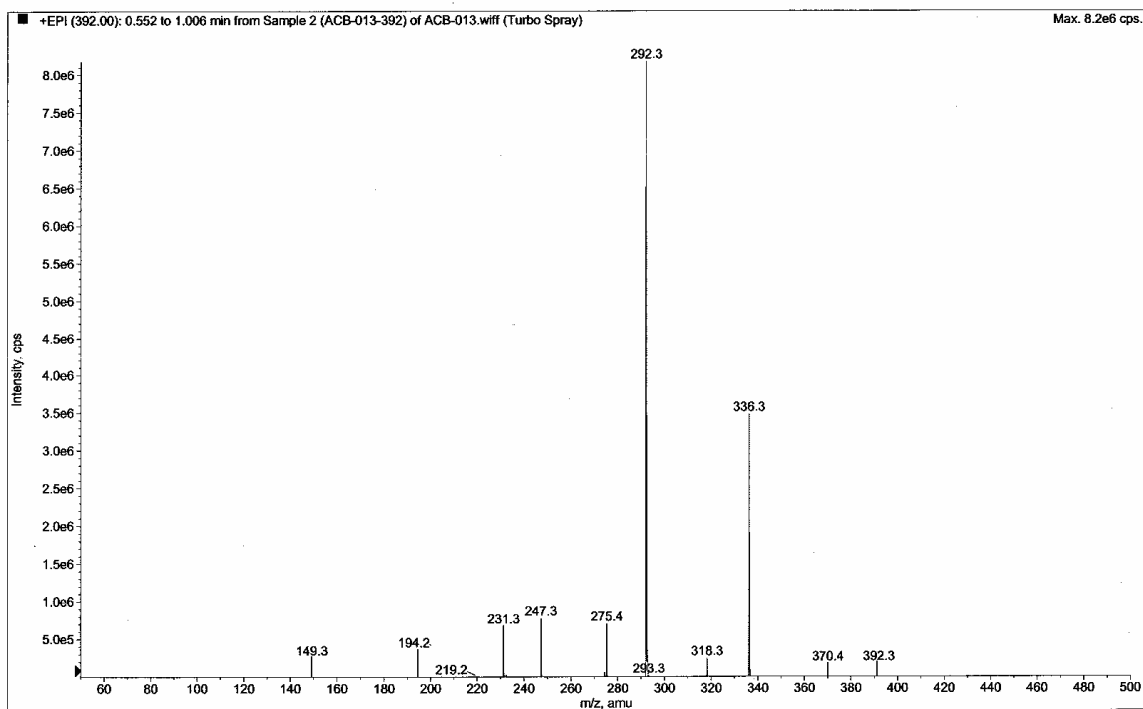
I.V. (KBr, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxycarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxycarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**

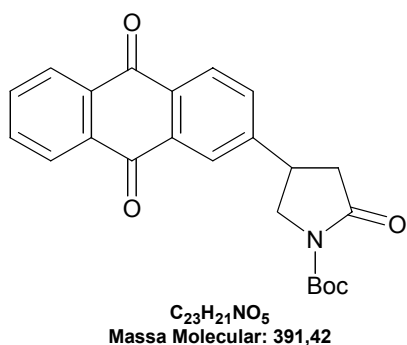


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**



EM (Q-TRAP MS-MS 392,5 ES +) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**

N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona 74i



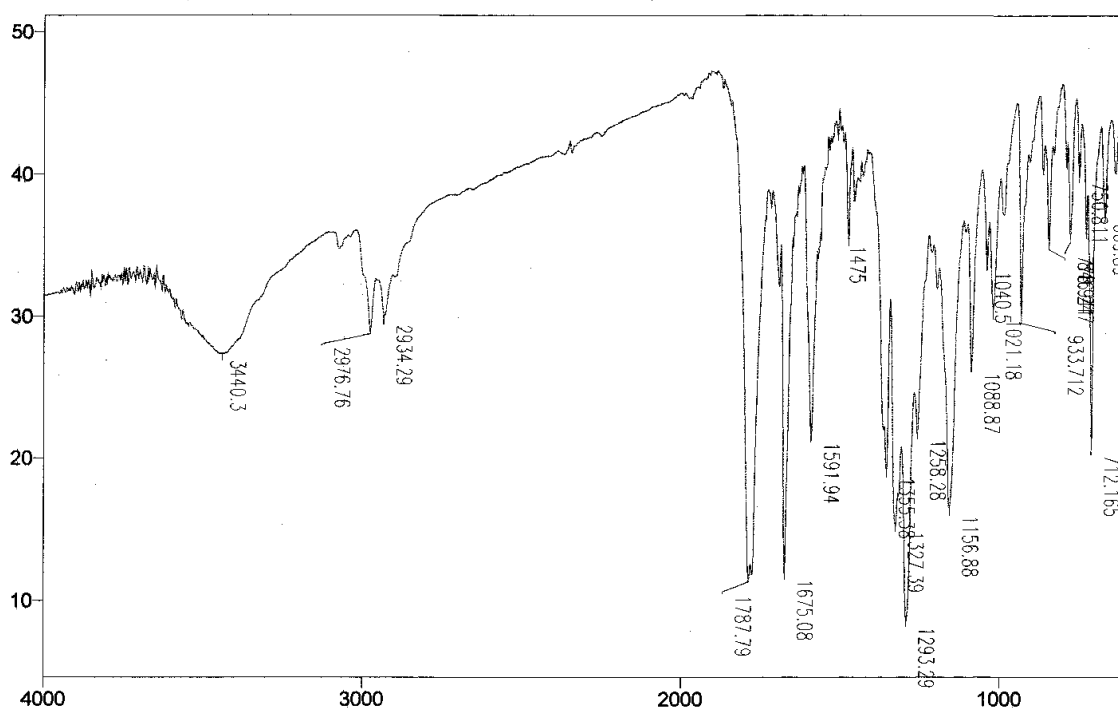
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2976; 2934; 1787; 1778; 1675; 1591; 1475; 1355; 1293; 1156; 712.

RMN- 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,55 (s, 9H); 2,80 (dd, 1H); 3,00 (dd, 1H); 3,78 (m, 2H); 4,25 (dd, 1H); 7,83-7,65 (m, 3H); 8,30-8,20 (m, 4H).

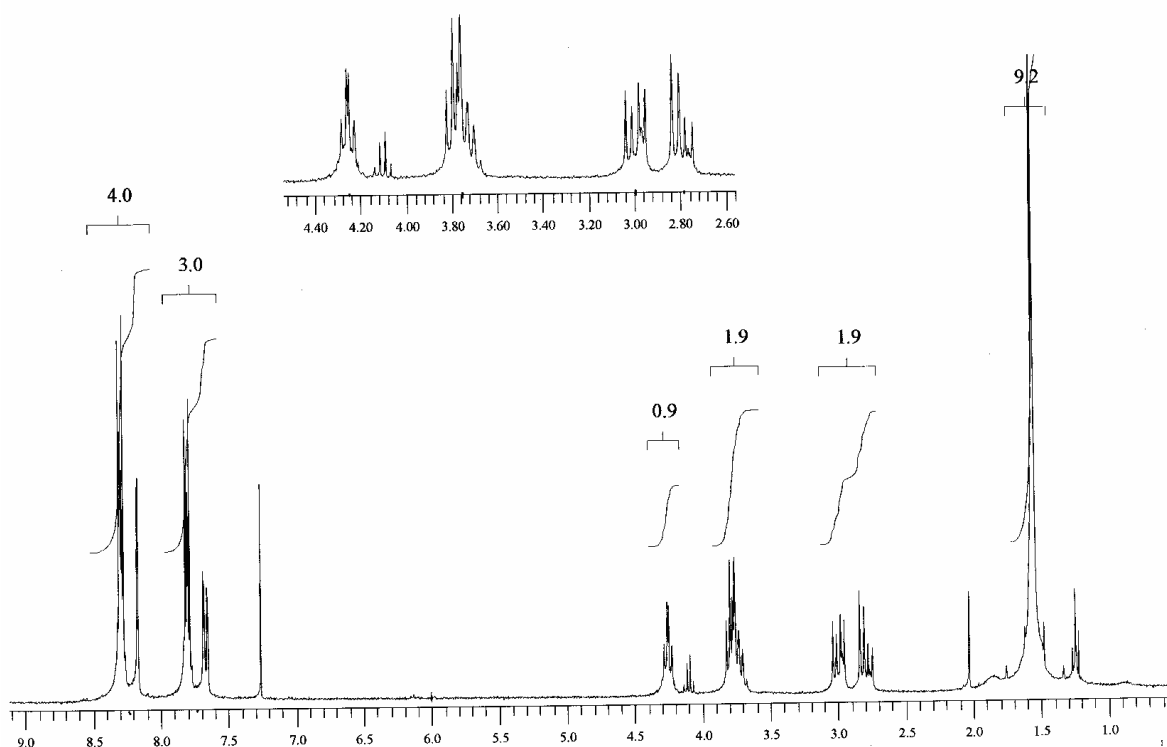
RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,0 (3 CH_3); 36,5 (CH_2); 39,8 (CH); 52,3 (CH_2); 83,4 (C); 125,4 (CH);

127,2 (2 CH); 128,1 (CH); 132,4 (C); 132,6 (C); 133,3 (C); 133,8 (C); 134,2 (CH); 134,3 (2 CH); 147,2 (C); 149,6 (C); 171,9 (C); 182,5 (C); 182,8 (C)

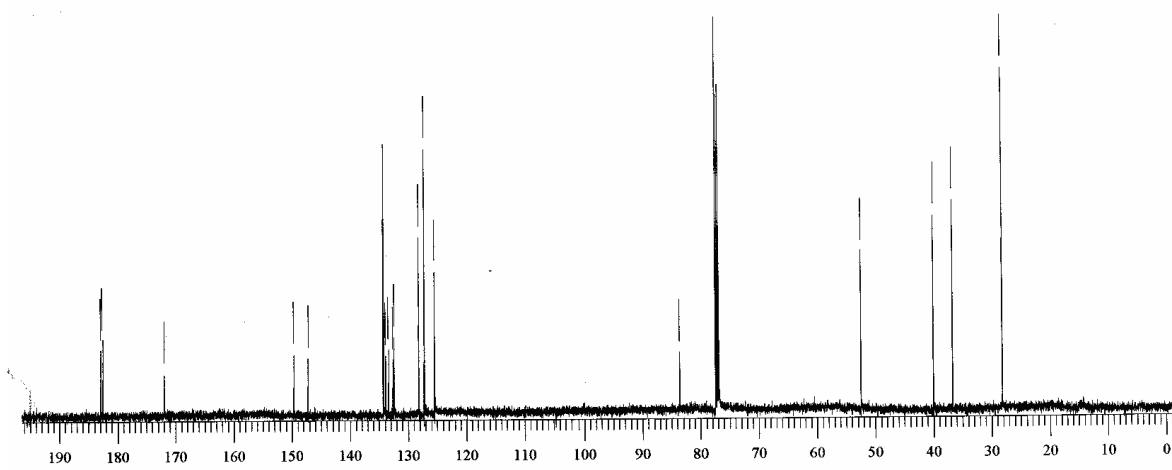
EM (Q-TRAP MS-MS 392,5 ES +): m/z 392,5 [$M^+ + H$]; 292,3; 275,3; 263,3; 257,3; 250,3; 247,3; 235,3; 221,3; 191,3; 149,2.



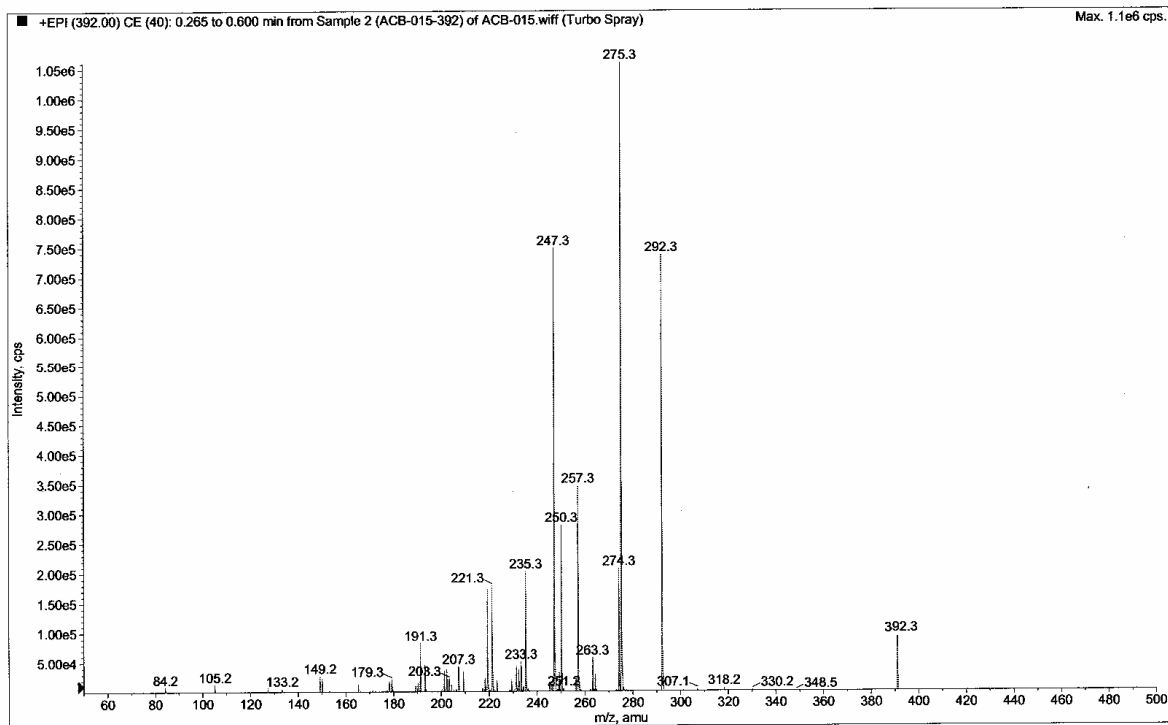
I.V. (KBr, cm^{-1}) do N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona 74i



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**

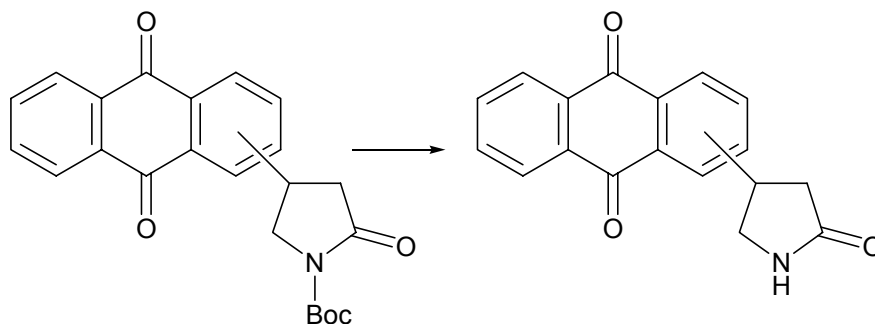


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **74i**



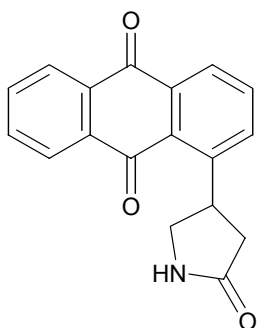
*EM (Q-TRAP MS-MS 392,5 ES +) do N-(tert-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **74i***

6.4. Síntese dos análogos do Rolipram® 76



Em um balão de 50 mL contendo 1,292 mmol da N-(terc-butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolidona foram adicionados 10 mL de uma mistura de HCl a 6N e EtOAc (1:1). O meio reacional foi mantido em agitação por 3 h a t.a., após este tempo foram adicionados 80 mL de uma mistura de EtOAc/H₂O (3:1), e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com água, solução de Na₂CO₃ e de NaCl saturadas, e seca com Na₂SO₄ anidro. Após filtração e evaporação em evaporador rotatório obteve-se um sólido.

4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracênil)-2-pirrolidinona 76i



C₁₈H₁₃NO₃
Massa Molecular: 291,30

I.V. (KBr, cm⁻¹), principais sinais: 3185; 2917; 2850; 1707; 1685; 1667; 1578; 1560; 1317; 1304; 1275; 1159; 810; 708.

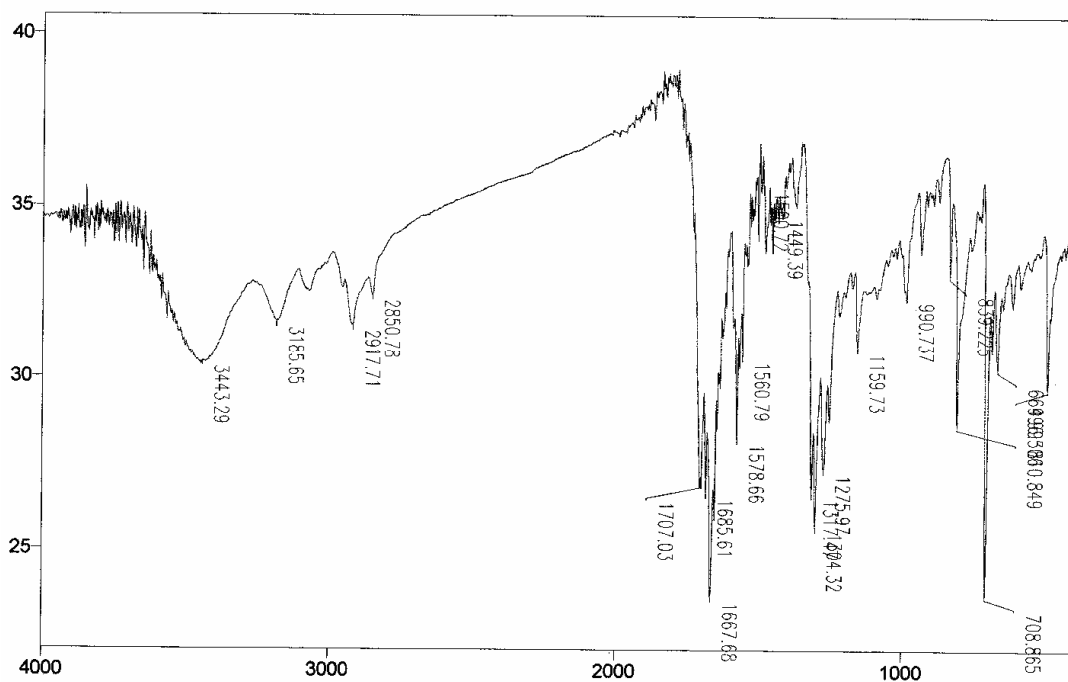
RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 8,30 (m, 3H); 7,82 (m, 4H); 5,80 (s, 1H); 5,03 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,53 (m, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 182,7 (C); 182,3 (C); 176,3 (C); 148,6 (C); 134,1 (CH); 134,0 (2CH); 133,7 (C); 133,2 (2C); 132,3 (CH); 128,0 (C); 127,2 (CH); 127,1 (CH); 125,3 (CH); 48,7 (CH₂); 40,4 (CH₂); 37,5 (CH).

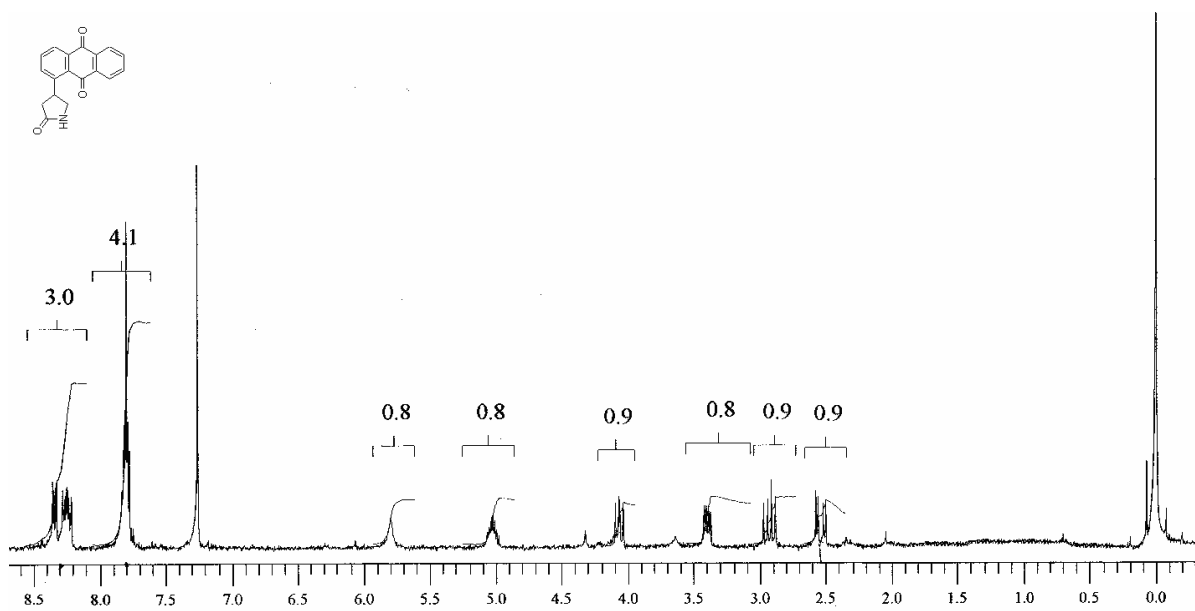
EM (Q-TRAP MS-MS 292,3 ES +): m/z 292,3 [M⁺+H]; 275,4; 247,3; 231,5; 219,2; 194,2; 149,3.

EMAR (70 eV): m/z 291,08954 [M⁺];

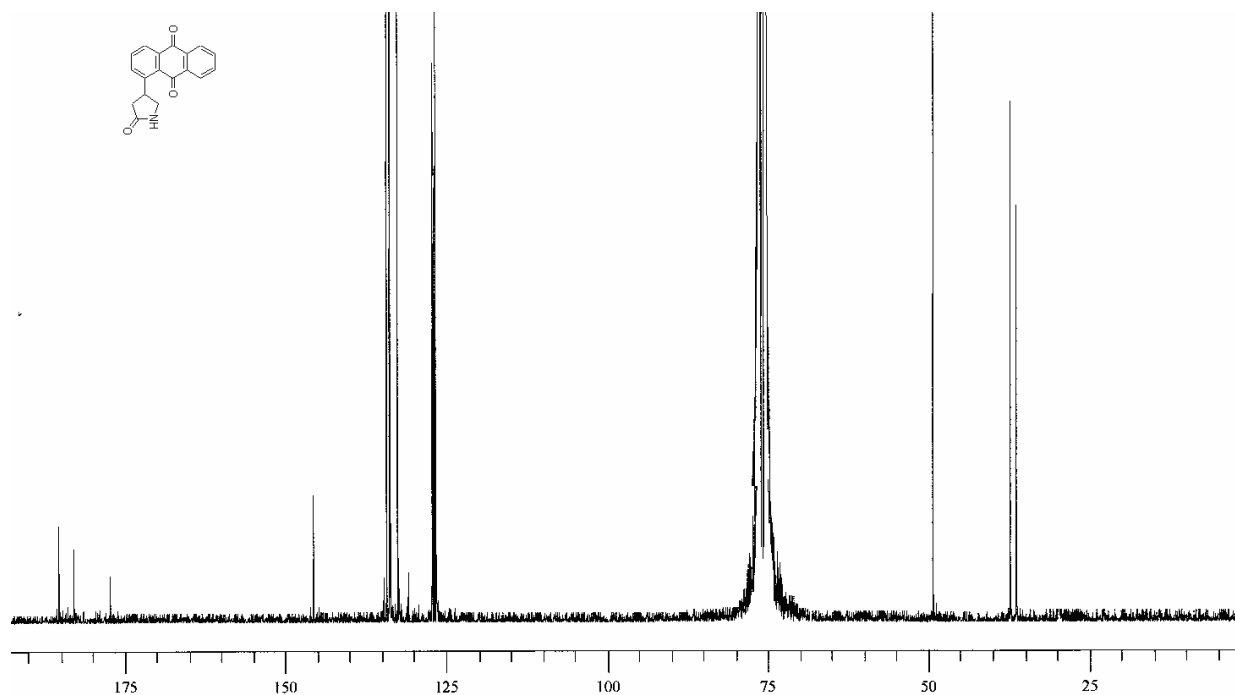
Pf = 165 °C (dec.)



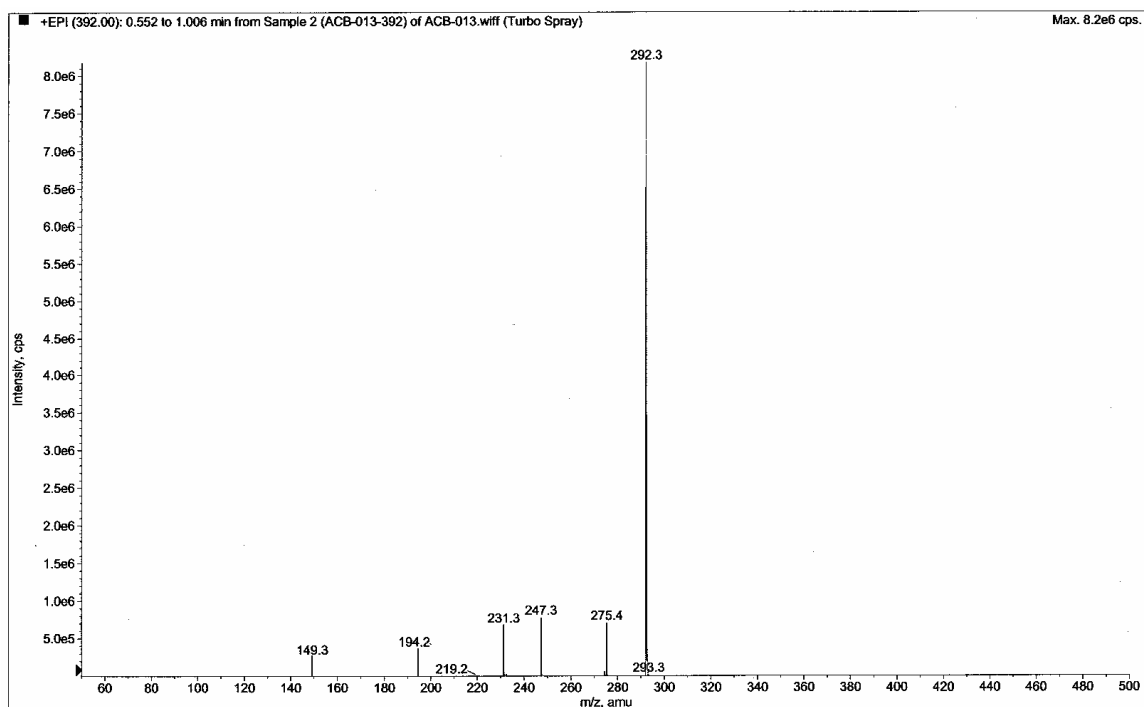
I.V. ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**



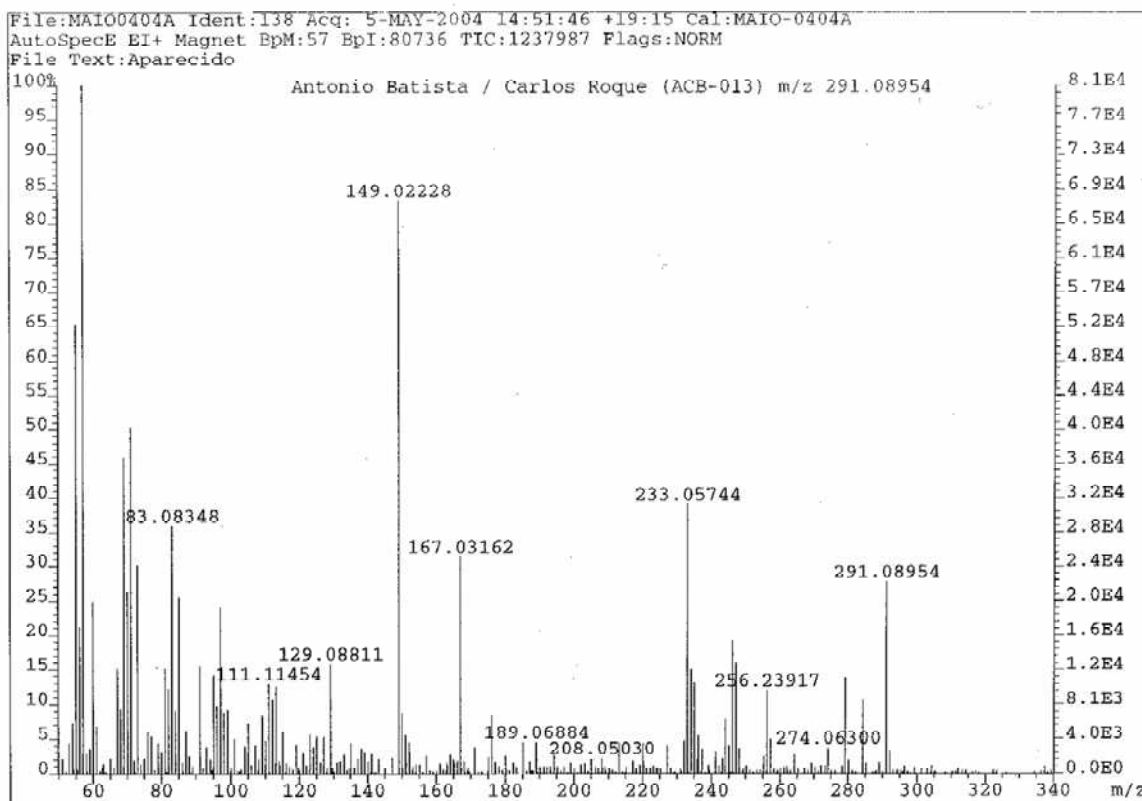
$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**

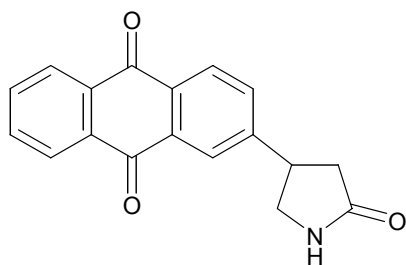


EM (Q-TRAP MS-MS 292,3 ES +) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**



EMAR (70 eV) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**

4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-pirrolidin-2-ona **76j**



$C_{18}H_{13}NO_3$
 Massa Molecular: 291,30

I.V. (KBr, cm^{-1}), principais sinais: 3185; 2923; 2856; 1692; 1671; 1590; 1329; 1290; 1145; 933; 711.

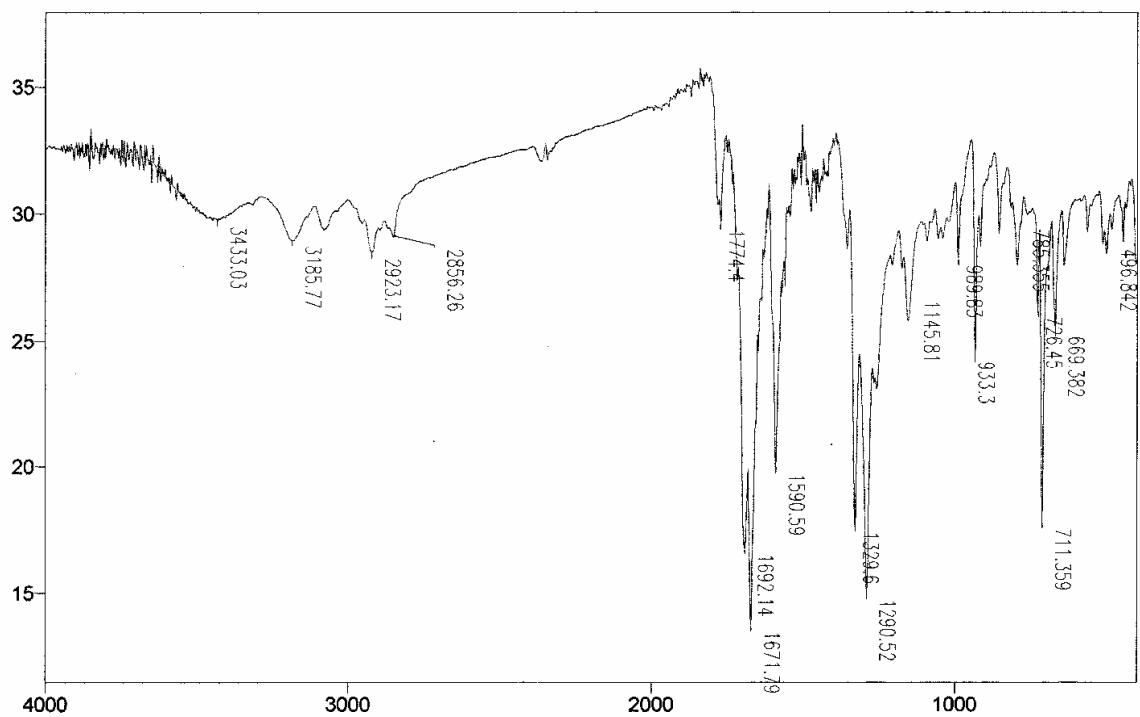
RMN- 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 8,25 (m, 4H); 7,75 (m, 3H); 6,06 (s, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,56 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,51 (m, 1H).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 182,8 (C); 182,2 (C); 177,2 (C); 145,6 (C); 134,2 (2CH); 133,8 (2C); 133,7 (CH); 132,5 (2C); 127,1 (CH); 126,8 (2CH); 126,6 (CH); 49,3 (CH_2); 37,3 (CH); 36,3 (CH).

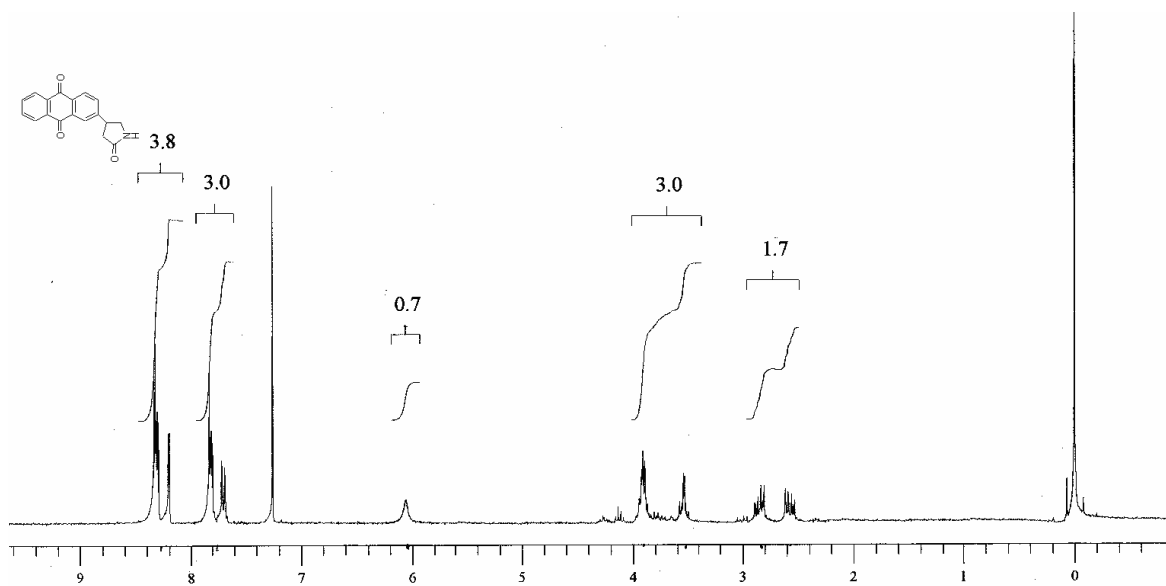
EM (Q-TRAP MS-MS 292,3 ES +): m/z 292,3 [$M^+ + H$]; 275,3; 257,3; 250,3; 247,3; 235,3; 221,3; 191,3; 149,2.

EMAR(70 eV): m/z 291,08942 [M^+];

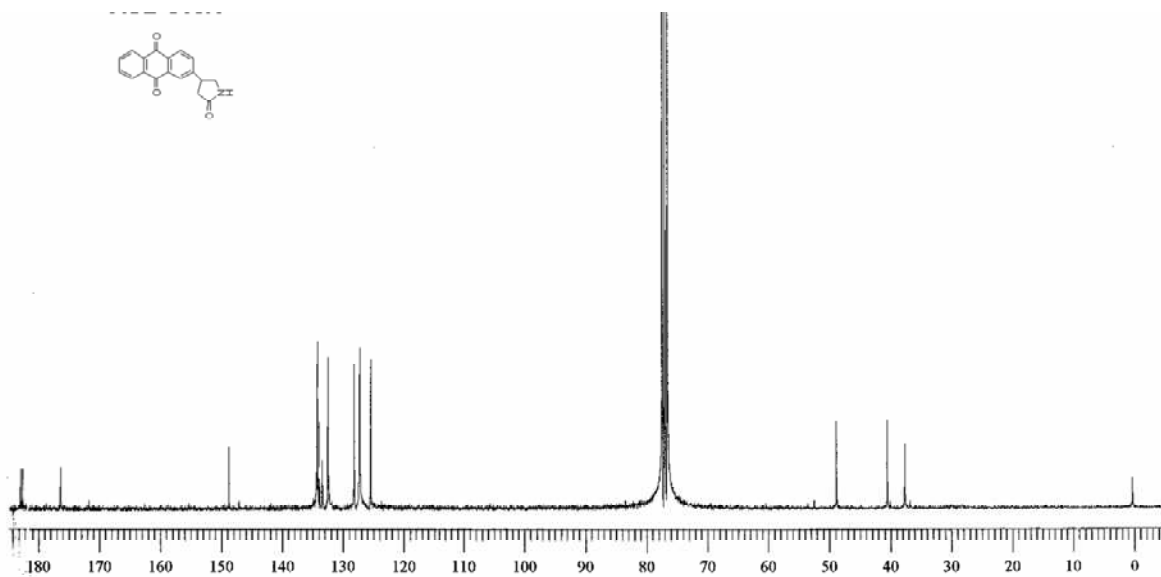
Pf = 214-215 $^{\circ}C$



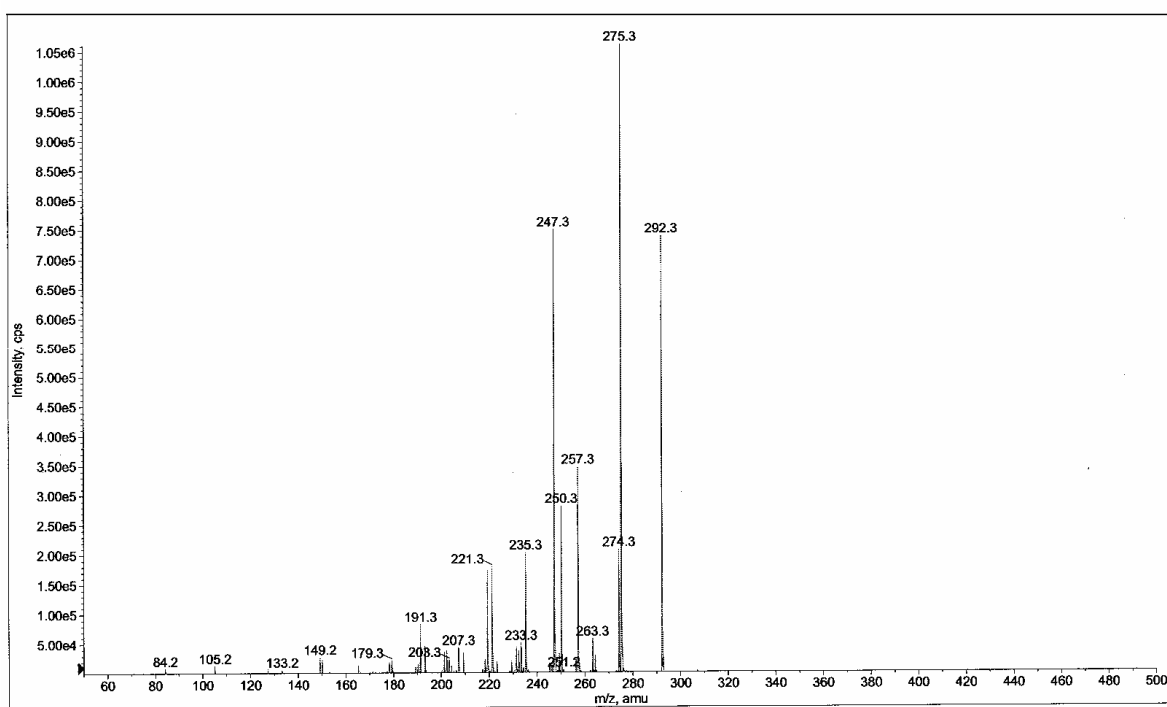
I.V. (KBr, cm^{-1}) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**



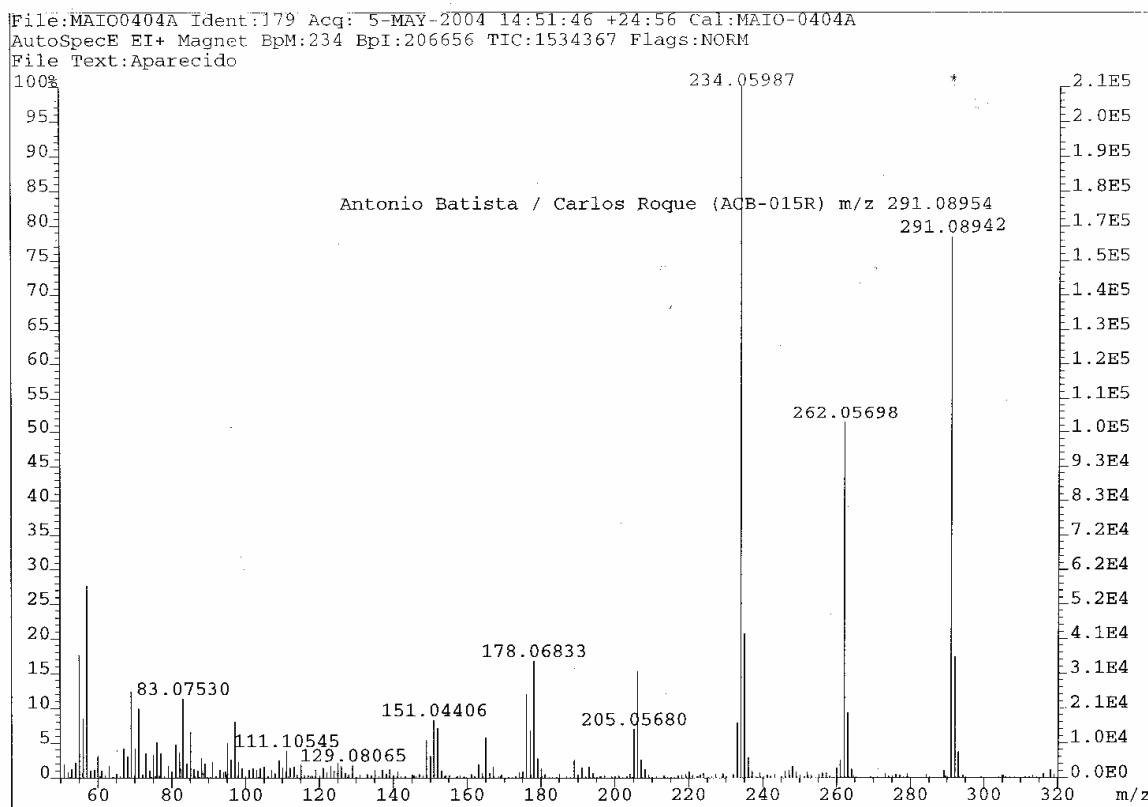
RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **76i**



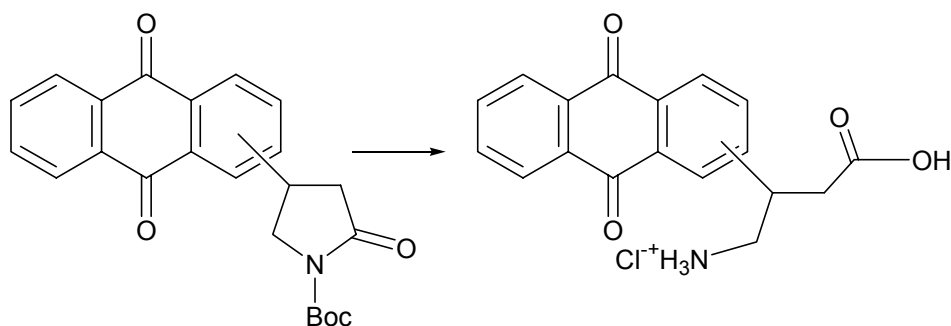
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **76j**



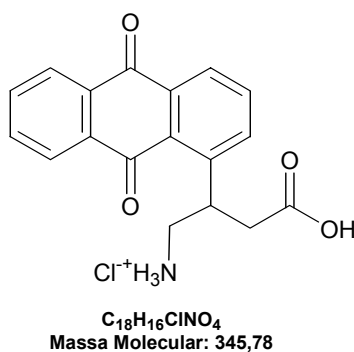
EM (Q-TRAP MS-MS 292,3 ES +) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona **76j**



EMAR (70 eV) do 4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-2-pirrolidinona 76i

6.5. Síntese dos análogos do Baclofeno 75

Em um balão de 100 mL contendo 1,00 mmol da N-(terc-butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolidona foram adicionados 6 mL de uma solução 6N de HCl. O meio reacional foi mantido em agitação por 12 h a 95 °C. Após este tempo foi evaporado em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em água e purificado em coluna de troca iônica Dowex 50Wx8, usando H₂O e solução aos 5% de NH₃ como fase móvel. O δ-aminoácido livre foi acidificado com solução a 10% de HCl e purificado com carbono ativado, filtrado e evaporado em evaporador rotatório obtendo-se o sal do δ-aminoácido.

Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-butírico 75i

Pf = 190 °C (dec.)

I.V. (KBr, cm⁻¹), principais sinais: 3407; 1728; 1671; 1646; 1591; 1572; 1365; 1290; 1211; 1082; 939; 795; 697;

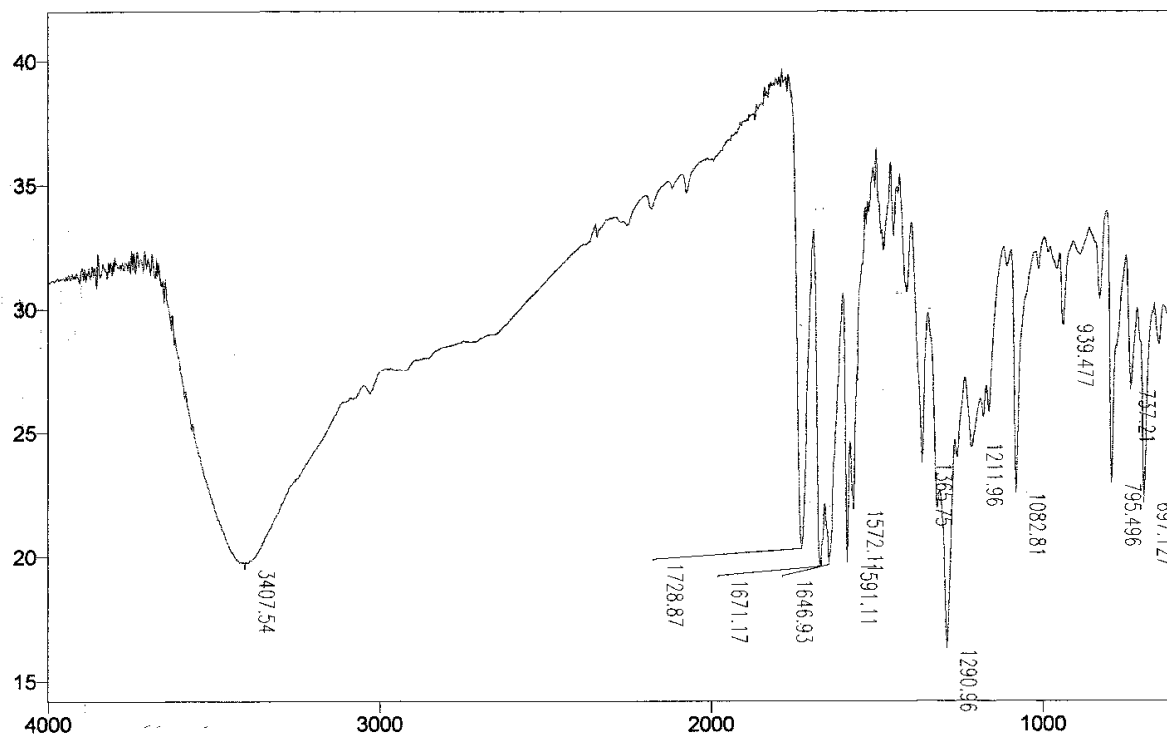
RMN-¹H (DMSO-D₆, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 8,56-8,00 (m, 7H); 7,40-4,10 (m, 3H); 3,43 (m, 1H); 2,91 (m, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-D₆, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 192,6 (C); 181,9 (C); 171,6 (C); 139,4 (C); 134,1 (CH); 134,0 (2CH);

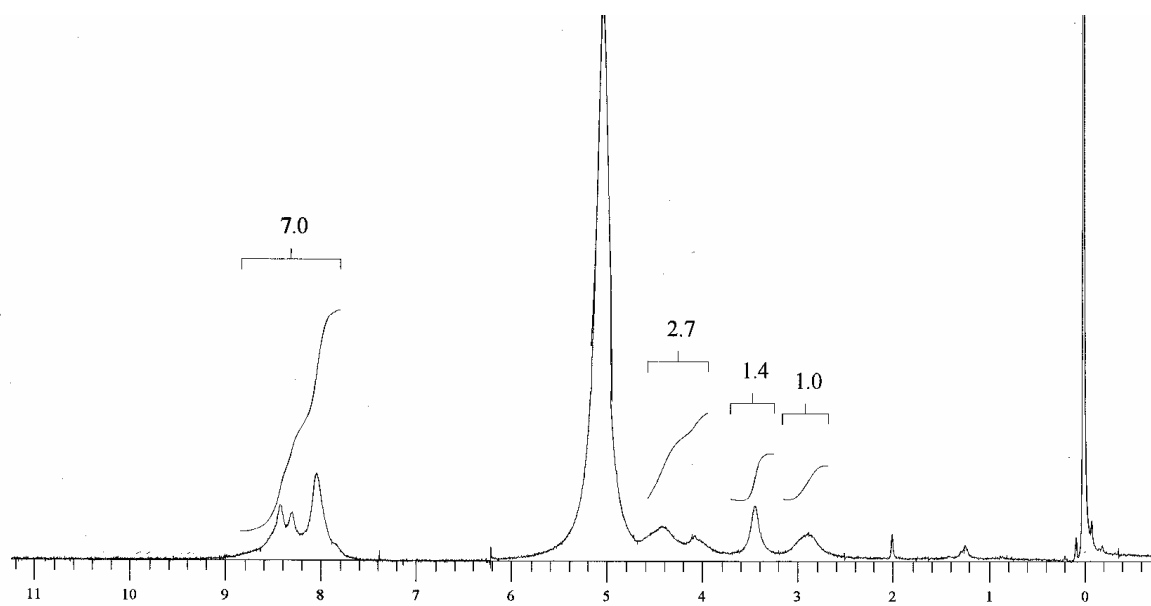
133,8 (C); 133,2 (2C); 132,3 (CH); 128,2 (C); 127,3 (CH); 127,2 (CH); 125,2 (CH); 42,7 (CH₂); 37,2 (CH); 33,5 (CH₂).

EM (Q-TRAP MS-MS 392,5 ES +): *m/z* 310,3 [*M*⁺+H], 275,3; 247,3; 233,3; 205,3.

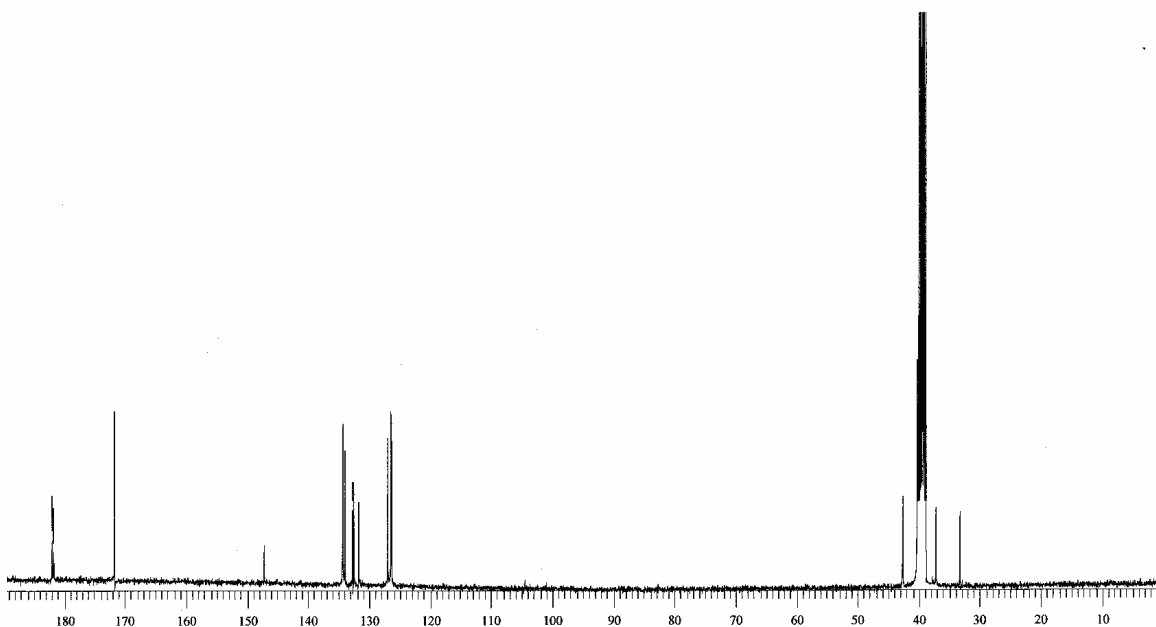
EMAR (70 eV): *m/z* 310,10793 [*M*⁺]



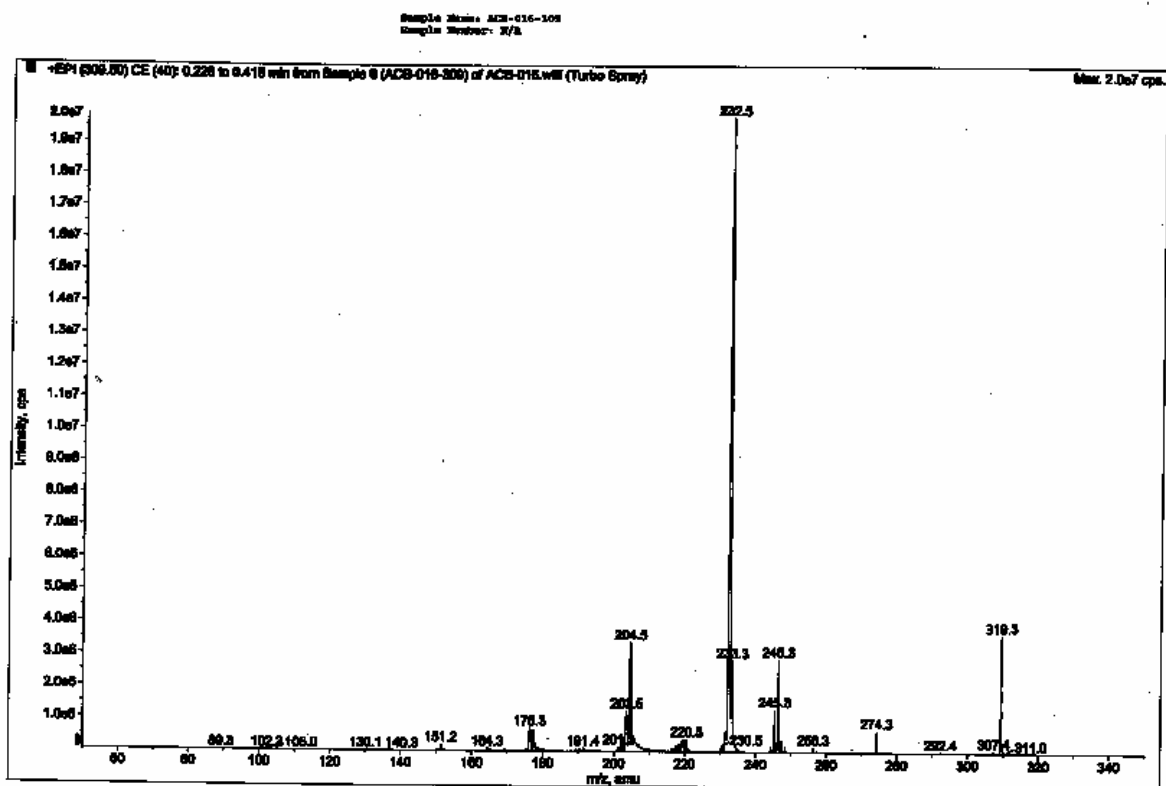
I.V. (KBr, cm^{-1}) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-butírico **75i**



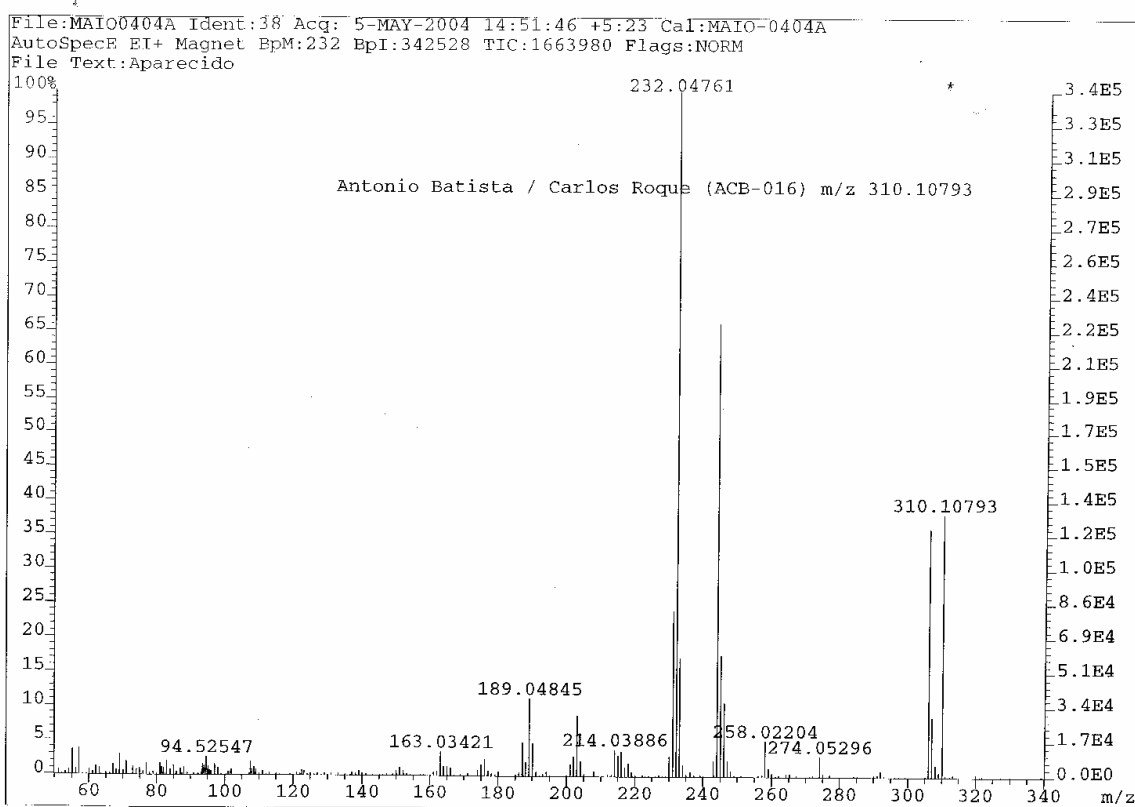
RMN- ^1H (DMSO-D_6 , δ , Ppm, 300 MHz, t.a.) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-butírico **75i**



RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-butírico **75i**

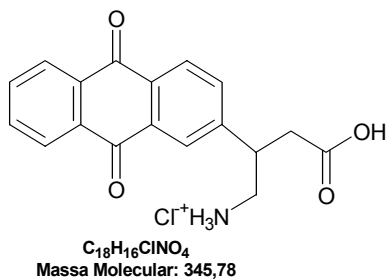


EM (Q-TRAP MS-MS 310,3 ES +) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-butírico **75i**



EMAR (70 eV) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-butírico 75i

Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-butírico 75i



I.V. (KBr, cm^{-1}), principais sinais: 3433; 2944; 1723; 1670; 1589; 1518; 1412; 1329; 1290; 1177; 930; 712; 672.

RMN- 1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 8,28 (m, 4H); 7,90 (m, 3H); 3,66 (m, 3H); 3,40 (m, 1H); 2,88 (m, 1H);

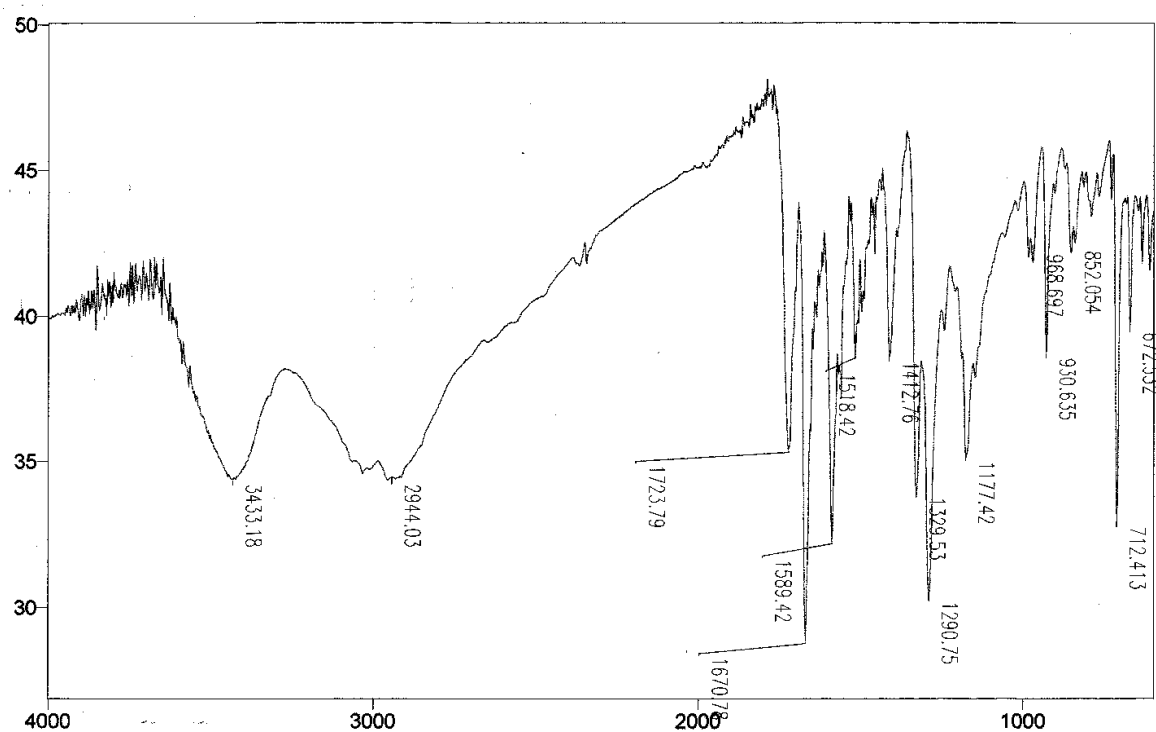
RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 181,9 (C); 181,6 (C); 171,6 (C); 147,1 (C); 134,2 (2CH); 133,8 (2C);

132,6 (C); 132,5 (CH); 132,4 (C); 131,6 (C); 126,9 (CH); 126,4 (CH); 126,2 (CH); 42,6 (CH₂); 39,1 (CH); 37,1 (CH₂).

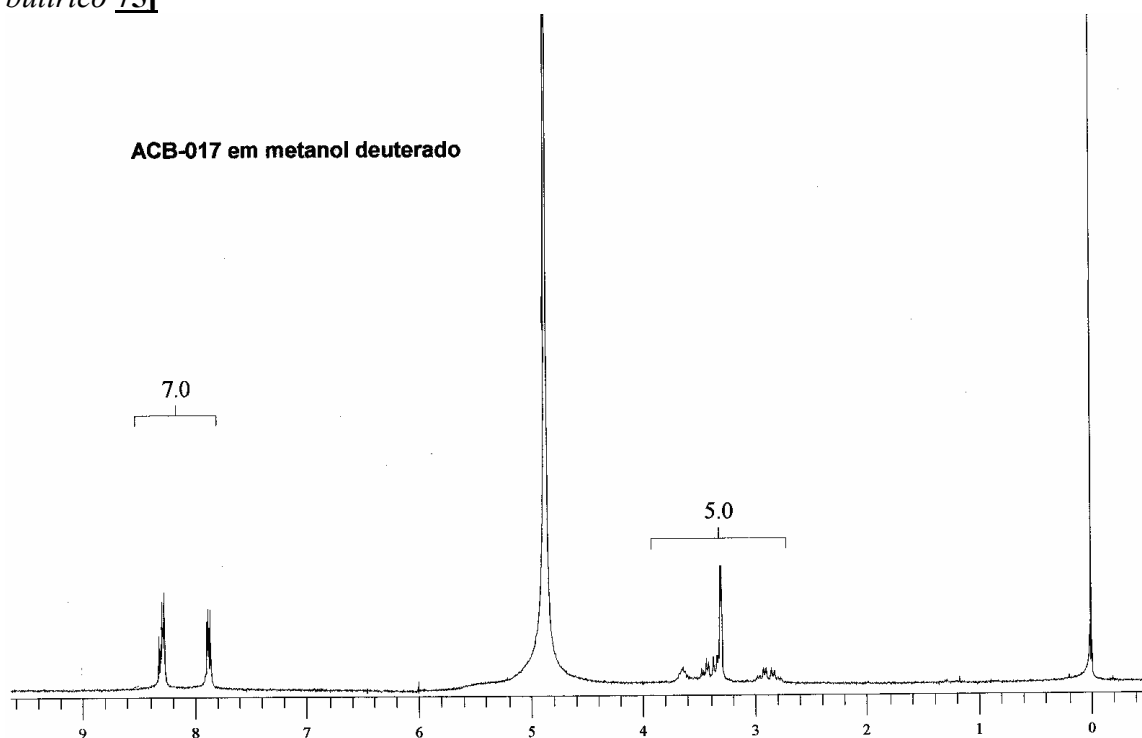
EM (Q-TRAP MS-MS 392,5 ES +): m/z 310,3 [$M^+ + H$]; 292,3; 275,3; 247,3; 235,3; 219,4; 191,4

EMAR (70 eV): m/z 310,10790 [M^+]

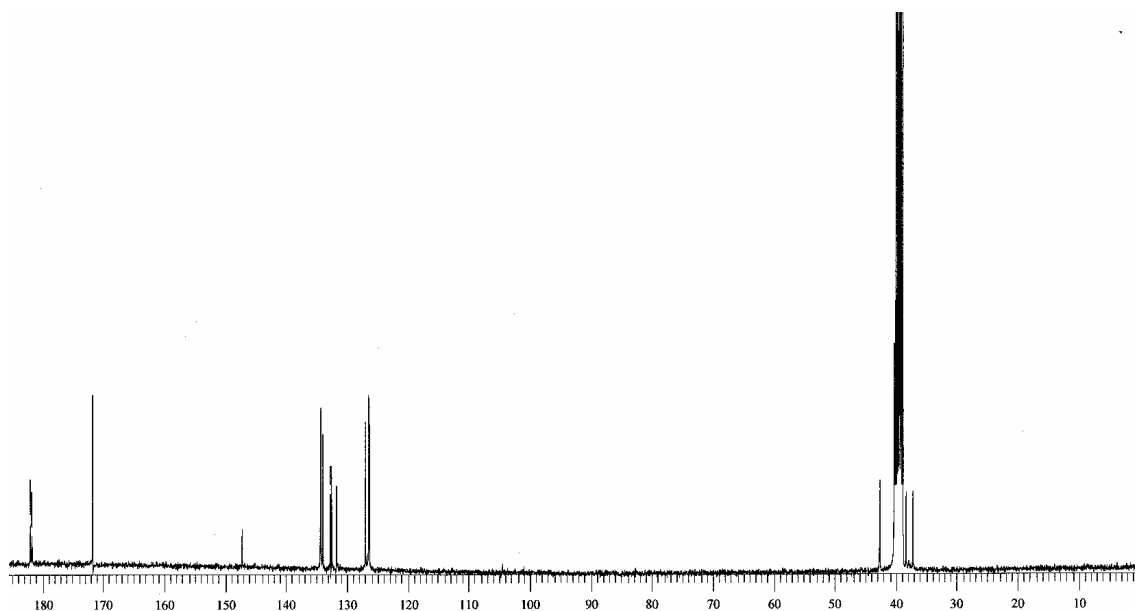
Pf = 218 °C (dec.)



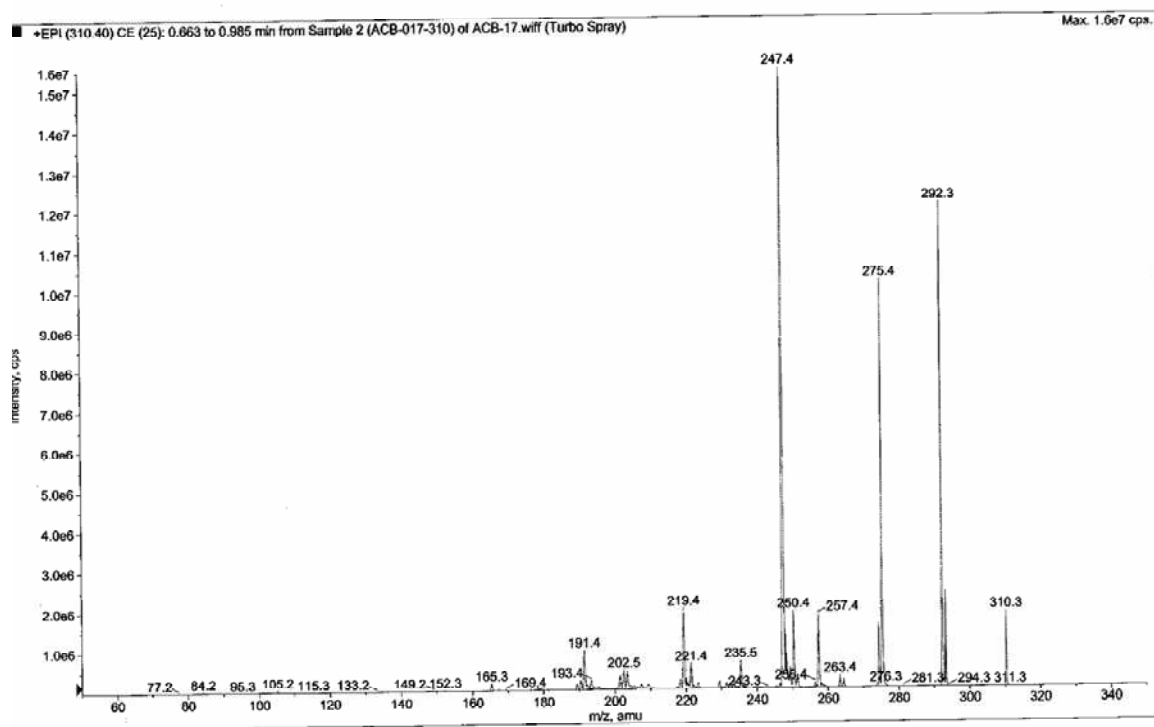
I.V. (KBr, cm^{-1}) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-butírico **75i**



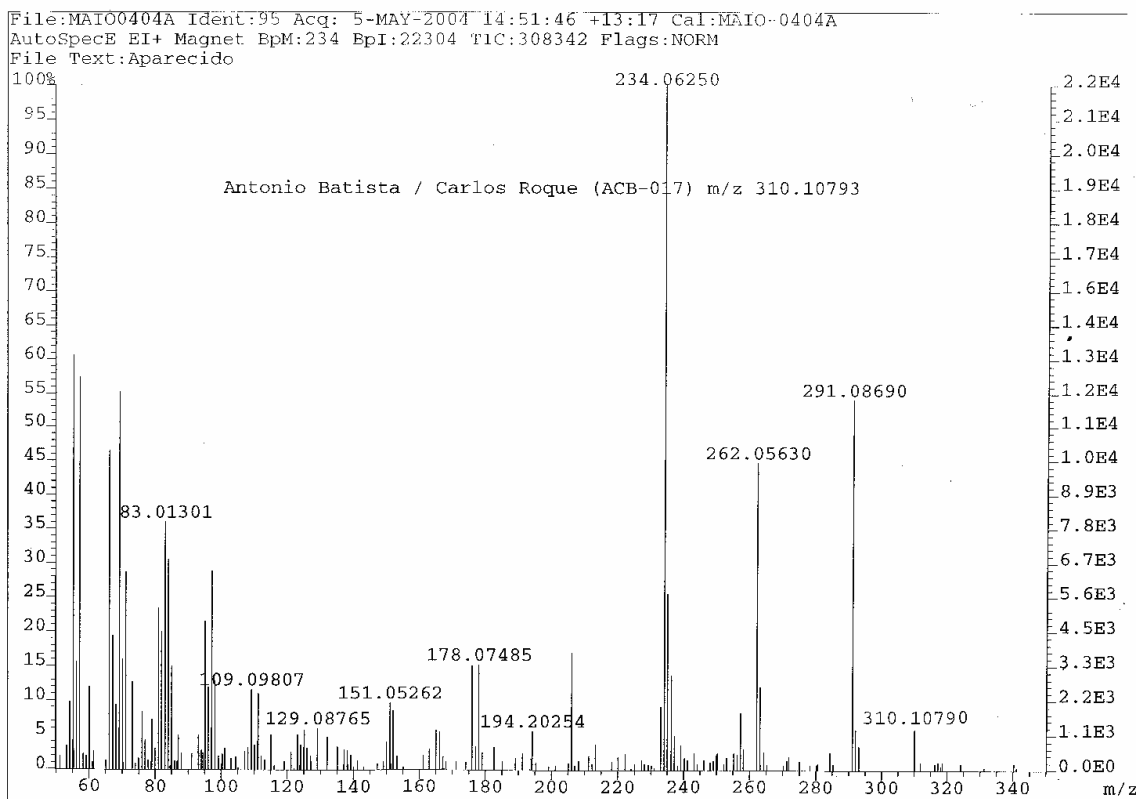
RMN- ^1H (DMSO-D_6 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-butírico **75i**



RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-butírico **75i**

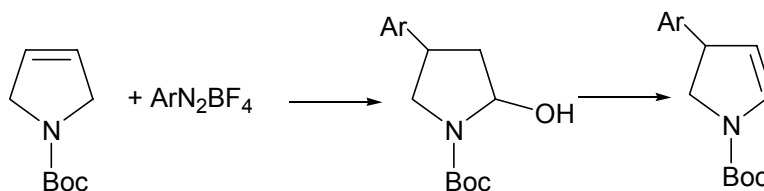


EM (Q-TRAP MS-MS 310,3 ES +) do Hidrocloreto de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-2-antracenil)-butírico **75i**



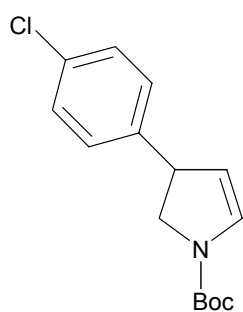
EMAR (70 eV) do Hidrocloro de 4-amino-3-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-
butírico **75i**

6.6. Síntese do N-(terc-butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolina 112



Em um balão de 100 mL contendo 1,0 g (5,92 mmol) da 3-pirrolina em 40 mL de uma mistura de MeCN/H₂O (1:1), adicionaram-se 3,94 mmol do sal de diazonio e 0,016 g (1,5 mol %) de Pd(OAc)₂. O meio reacional foi mantido em agitação seguindo a liberação de nitrogênio. Após este período, adicionaram-se 50 mL de acetato de etila e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, e seca com sulfato de sódio anidro. Após a filtração evaporaram-se os voláteis em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi utilizado na etapa seguinte sem previa purificação.

Em um balão, de 50 mL de duas bocas, com condensador, foram adicionados o produto da reação de Heck, 10 mL de tolueno seco e 2,30 mL (19,7 mmol) de 2,4-lutidina seca sob atmosfera de nitrogênio seco. Após 15 min de agitação a 0 °C, foram adicionados 5,6 mL de uma solução de anidrido trifluoracético 0,7M em tolueno anidro. O meio reacional foi mantido em agitação por 3 h. Após este período, refluxou-se a solução por 1 h. Baixou-se a temperatura mergulhando o balão em gelo e água. Adicionaram-se 20 mL de solução saturada de carbonato de sódio, e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com mais duas porções de 5 mL de tolueno. As fases orgânicas foram unidas e secas com sulfato de sódio anidro. Após a filtração e evaporados em evaporador rotatório os resíduos obtidos foram purificados por cromatografia flash (sílica gel, 5% de acetato de etila em hexano).

N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 112a

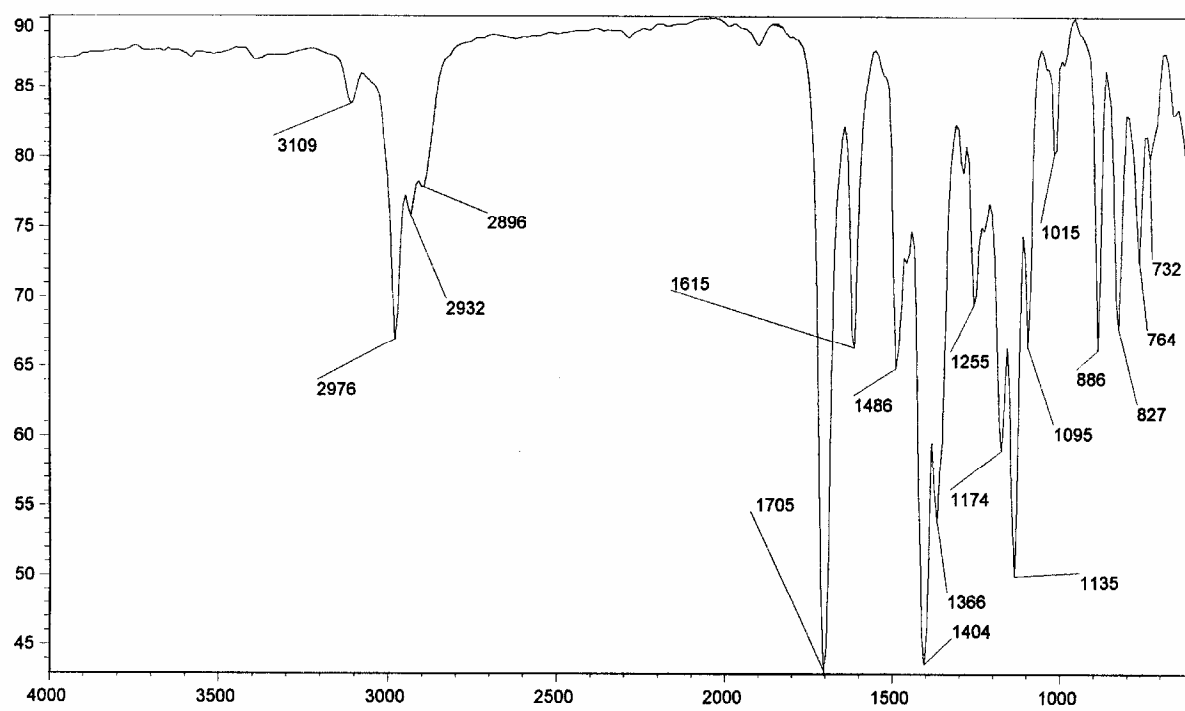
$C_{15}H_{18}ClNO_2$
Massa Molecular: 279,76

Óleo incolor com rendimento de 76 % (das duas etapas).

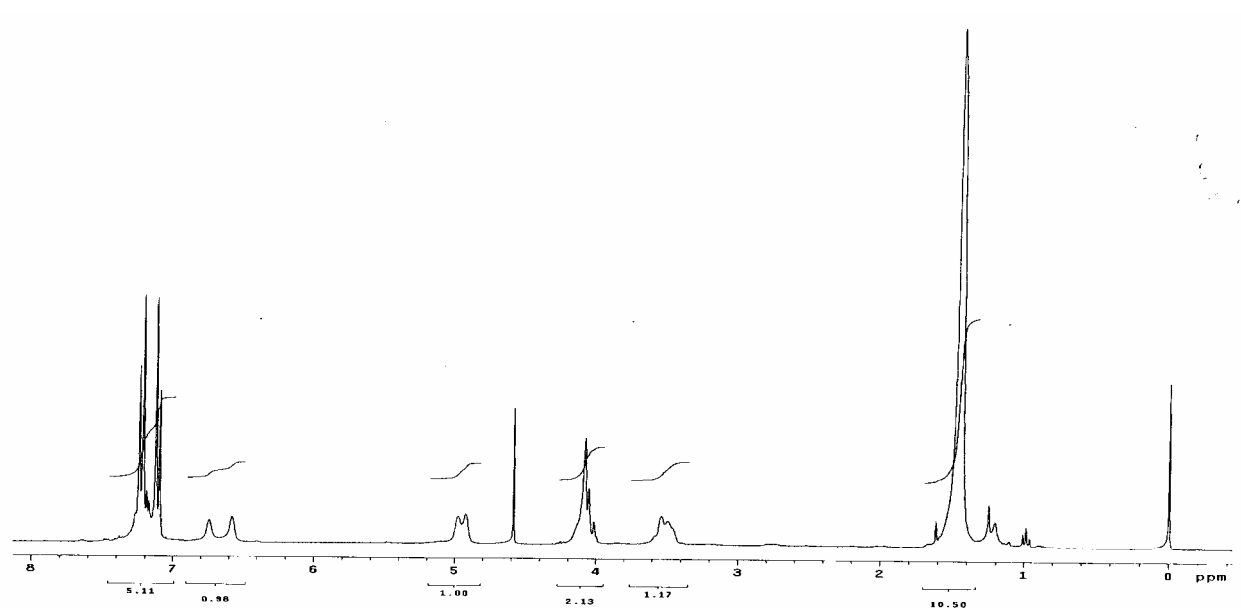
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3111; 2979; 2939; 1705; 1616; 1135; 1095; 827.

RMN- 1H (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): mistura de rotâmeros 1,46 (9H, s); 3,53 (1H,m); 4,08 (2H,m); 4,92-4,97 (1H,m); (6,54-6,74 (1H,d); 7,10-7,22 (4 H, m).

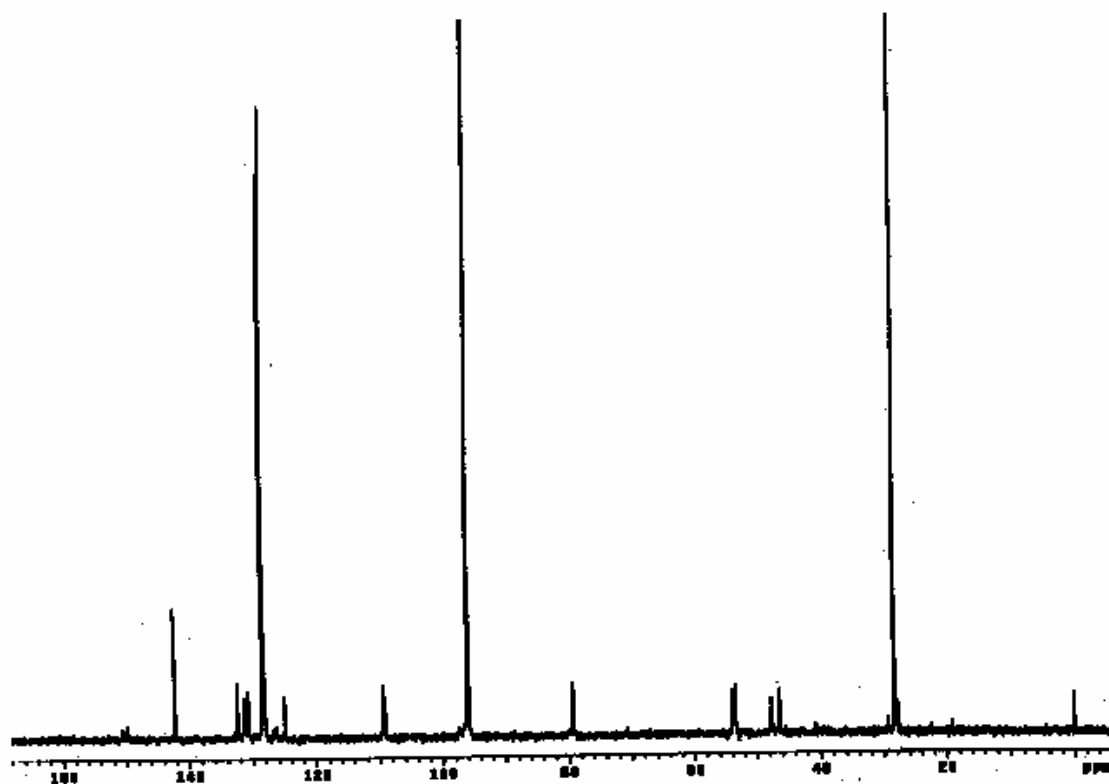
RMN- ^{13}C (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,3 (3 CH_3); 46,4 (CH); 53,5 (CH_2); 79,3 (C); 109,5 (CH); 128,2 (2CH); 128,5 (2CH); 130,7 (CH); 132,5 (C); 142,3 (C); 149,8 (C).



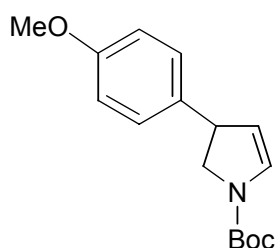
I.V. (filme, cm^{-1}) do N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 112a



RMN- ^1H ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina **112a**



RMN- ^{13}C ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 75MHz, t.a.) do N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina **112a**

N-(terc-butoxicarbonil)- 4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina 112b

$C_{16}H_{21}NO_3$
Massa molecular: 275,34

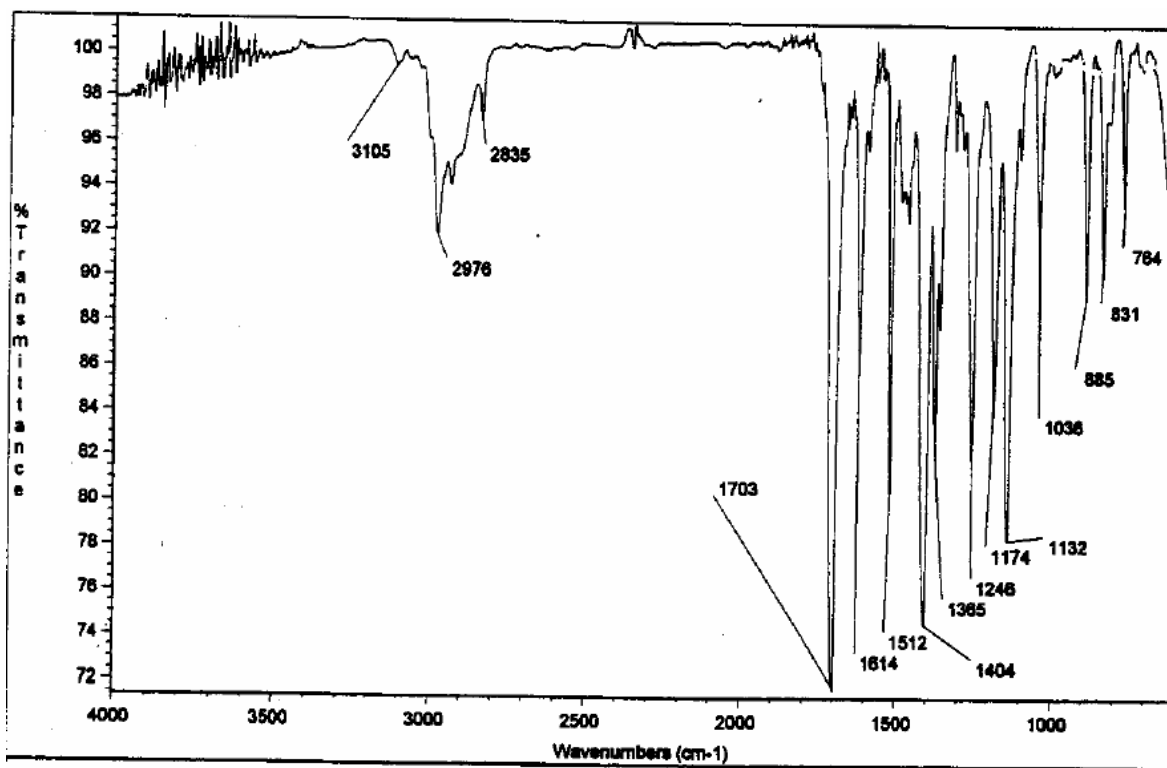
Óleo incolor com rendimento de 73 % (das duas etapas).

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3105; 2976; 2835; 1703; 1614; 1512; 1404; 1365; 1243; 1174; 1132; 1036; 885; 764.

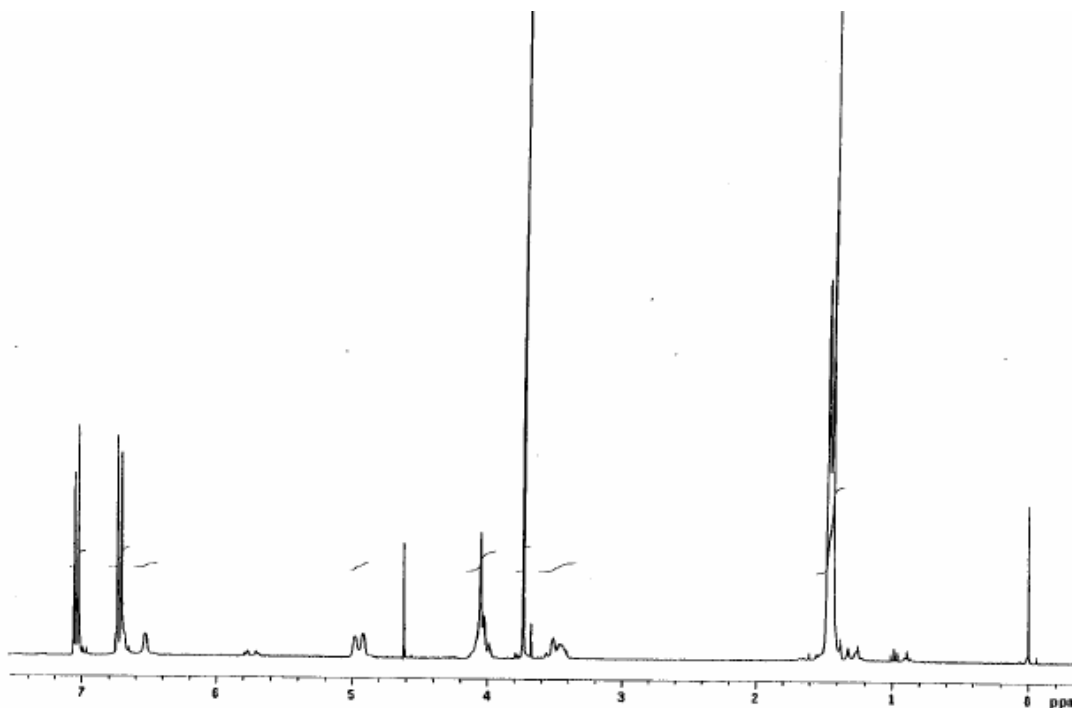
RMN- 1H (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): mistura de rotâmeros 1,45 (9H, s); 3,48 (1H,m); 3,73 (3H,s); 4,05 (2H,m); 4,92-4,97 (1H,sl); 6,53-6,68 (1H,sl); 6,72 (2 H, d)-

7,02 (2 H, d).

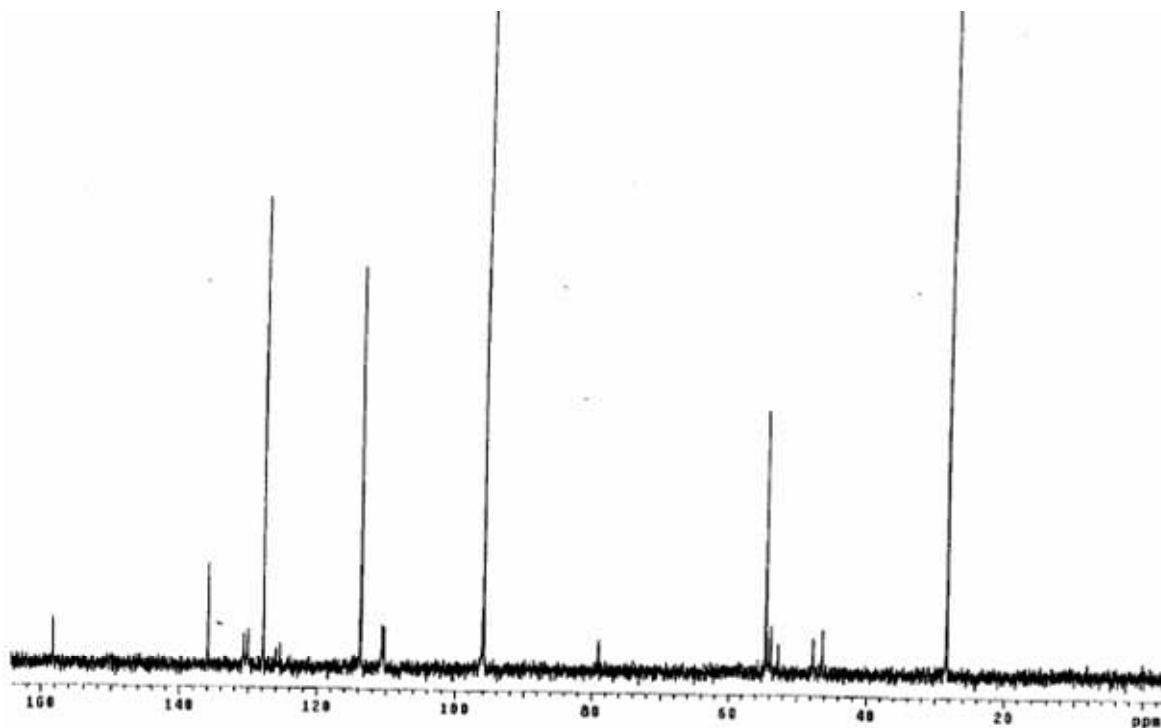
RMN- ^{13}C (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,3 (3 CH_3); 46,3 e 47,7 (CH); 52,7 e 53,8 (CH_2); 54,3 e 54,5 (CH_3); 79,1 (C); 110,3 e 110,6 (CH); 113,7 (CH), 125,4 (C); 127,9 (CH); 130,1 e 130,7 (CH); 135,9 (C); 149,8 (C); 158,3 (C).



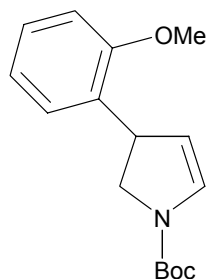
I.V. (filme, cm^{-1}) do N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina 112b



$\text{RMN-}^1\text{H}$ ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina **112b**



$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina **112b**

N-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolina 112f

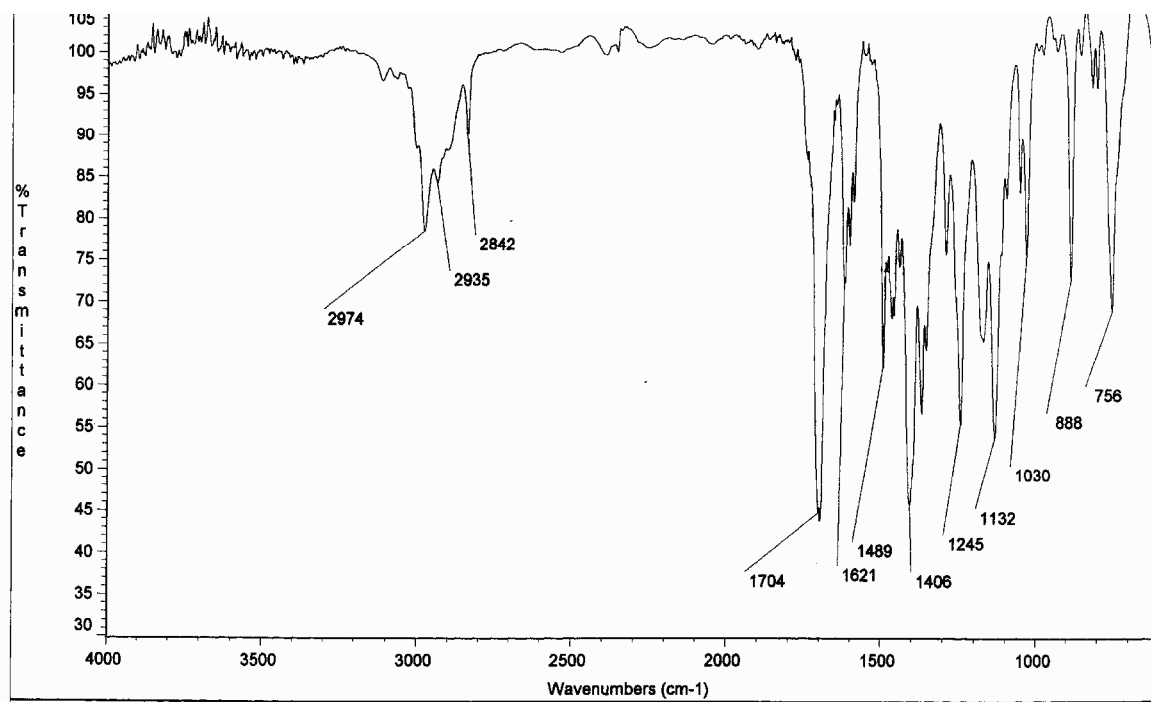
$C_{16}H_{21}NO_3$
Massa molecular: 275,34

Óleo incolor com rendimento de 79 % (das duas etapas).

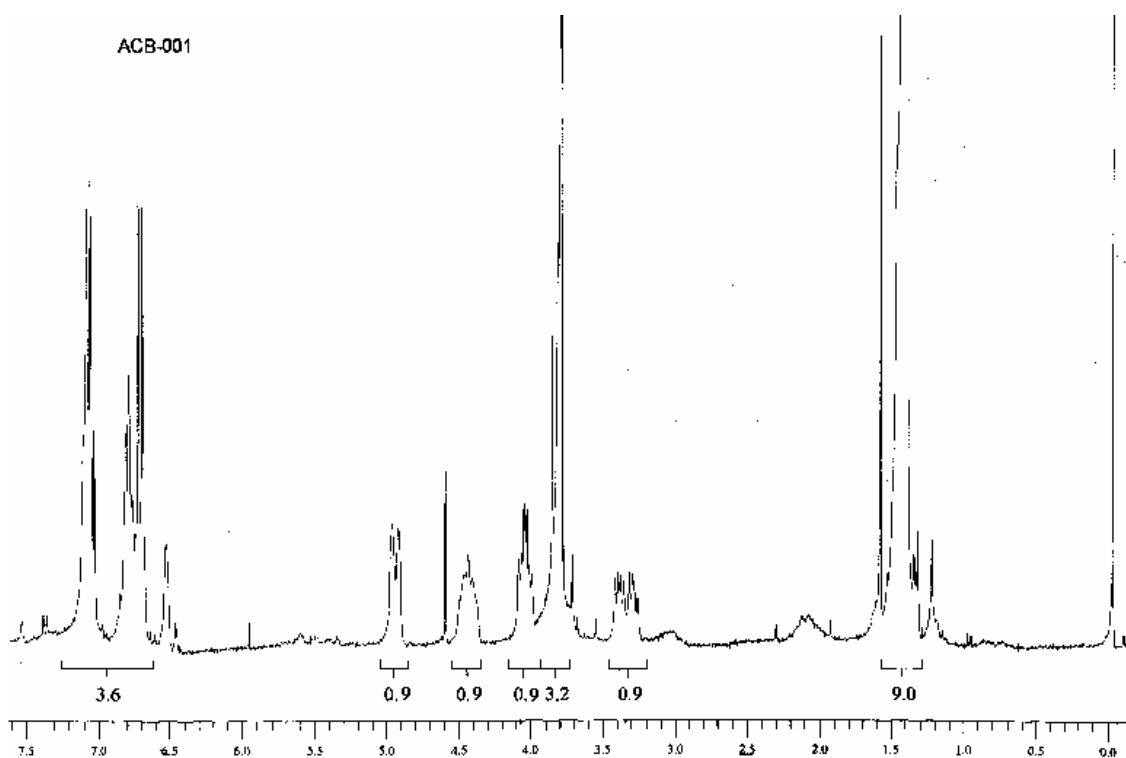
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2974; 2935; 2842; 1704; 1621; 1489; 1406; 1245; 1132; 1030; 888; 756

RMN- 1H (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) mistura de rotâmeros: 1,43 (9H, s); 3,34 (1H,m); 3,80 (3H, s); 4,05 (1H,m); 4,50 (1H,m); 5,00 (1H,m); 6,54-6,74 (1H, d); 6,80-7,50 (4H, m).

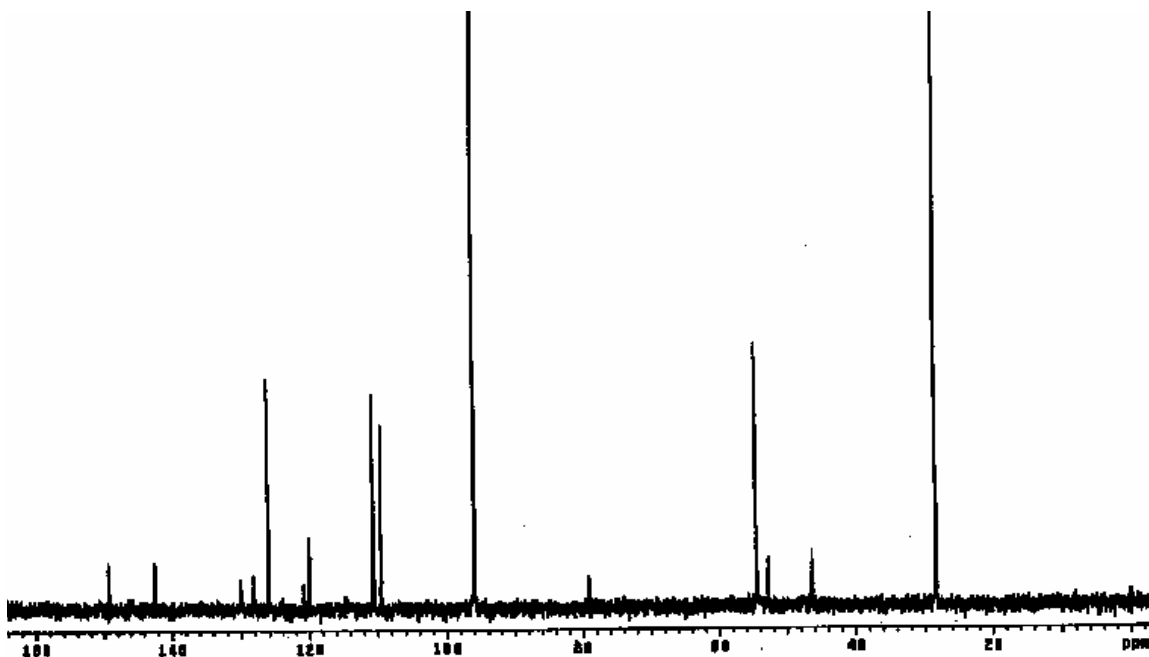
RMN- ^{13}C (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,2 (3 CH_3); 46,1 (CH); 52,8 (CH_2); 55,6 (CH_3); 80,0 (C); 109,8 (CH); 110,2 (CH); 120,3 (CH); 120,5(C); 126,1 (CH); 128,5 (CH); 130,7 (CH); 142,3 (C); 149,8 (C);



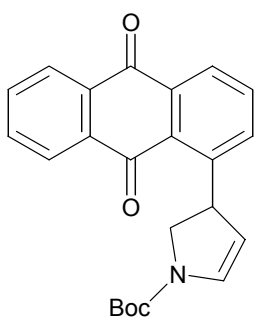
I.V. (filme, cm^{-1}) do N-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolina 112f



$RMN-^1H$ (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolina **112f**



$RMN-^{13}C$ (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-metoxifenil)-2-pirrolina **112f**

N-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-antraquinolil)-2-pirrolina 112i

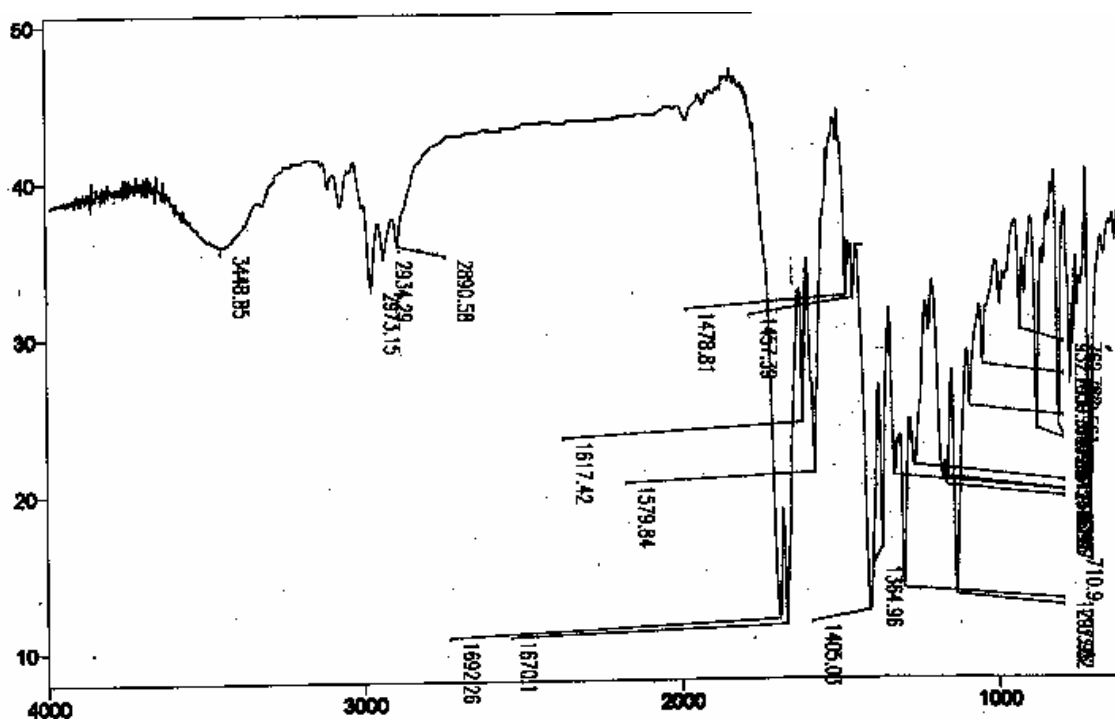
$C_{23}H_{21}NO_4$
Massa Molecular: 375,42

Óleo amarelo com rendimento de 73 % (das duas etapas).

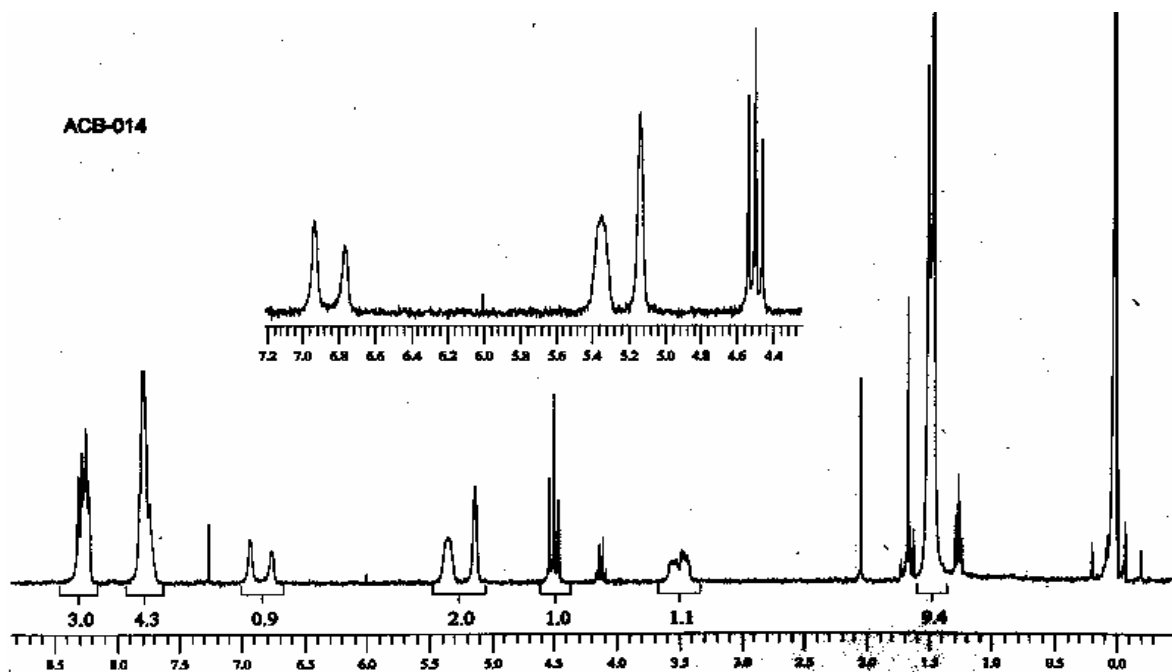
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3113; 2973; 2937; 2890; 1692; 1670; 1617; 1579; 1405; 1364; 1297; 1133; 1030; 710.

RMN- 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) mistura de rotâmeros: 11,45 (9H, s); 3,50 (1H,m); 4,52 (1H,s); 5,35 (1H,m); 6,76-6,92 (1H,m); 7,75 (4H, m); 8,30 (3H, m).

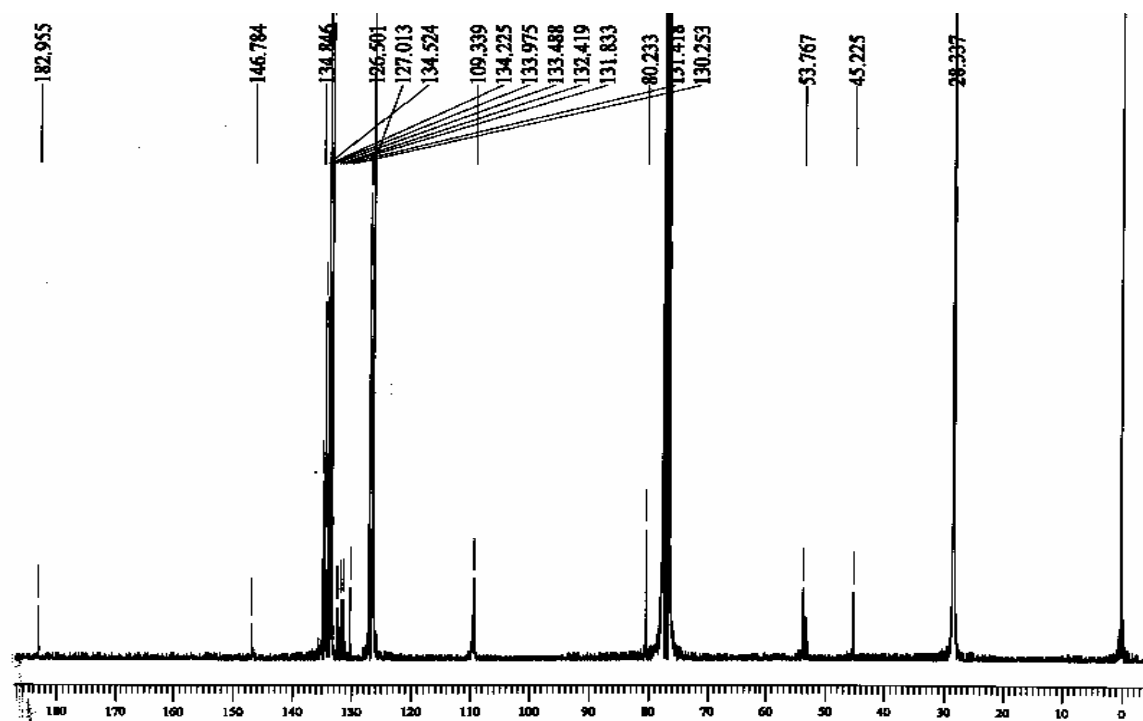
RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,3 (3CH₃); 45,2 (CH); 53,7 (CH₂); 80,2 (C); 109,3 (CH); 126,5 (2CH); 127,0 (CH); 130,5(CH); 131,4 (C); 131,8 (C); 132,4 (C); 133,4 (CH); 133,9 (CH); 134,2 (C); 134,4 (CH); 134,5 (CH); 134,8 (C); 146,7 (C); 182,9 (2C).



I.V. (KBr, cm^{-1}) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracênil)-2-pirrolina 112i

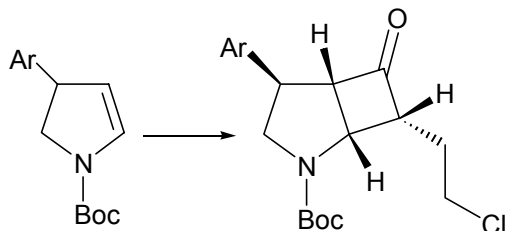


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolina **112i**



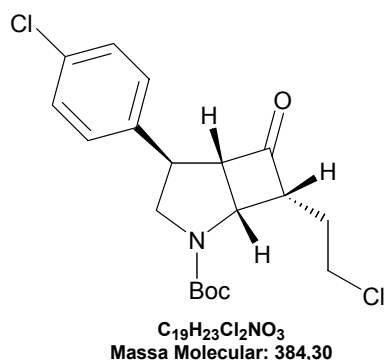
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz, t.a.) do *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(9,10-dioxo-9,10-dihidro-1-antracenil)-2-pirrolina **112i**

6.7. Reação de cicloadição [2+2] térmica do N-(terc-butoxicarbonil)-4-(aril)-2-pirrolina com cloreto de 4-clorobutirila 113



Em um balão de 25 mL de duas bocas, contendo 0,73 mmol do enecarbamato e 0,29 mL (2,2 mmol) de trietilamina em 4 mL de cicloexano seco, sob refluxo e atmosfera de N₂, adicionou-se lentamente durante 2 h, uma solução de cloreto de 4-clorobutirila (0,22 mL; 1,8 mmoles) em 5 mL de cicloexano. A suspensão amarelada resultante deixou-se em agitação sob refluxo por mais 2 h. Filtrou-se a suspensão pastosa, lavando-se o precipitado com solução de AcOEt / hexano (1:2). Em seguida lavou-se a fase orgânica com solução de NaHCO₃ 10% e secou-se com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente obteve-se um óleo amarelado, que foi submetido à cromatografia em coluna flash (gel de sílica, 40% de éter etílico em hexano).

N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona(endo-alquil) 113a



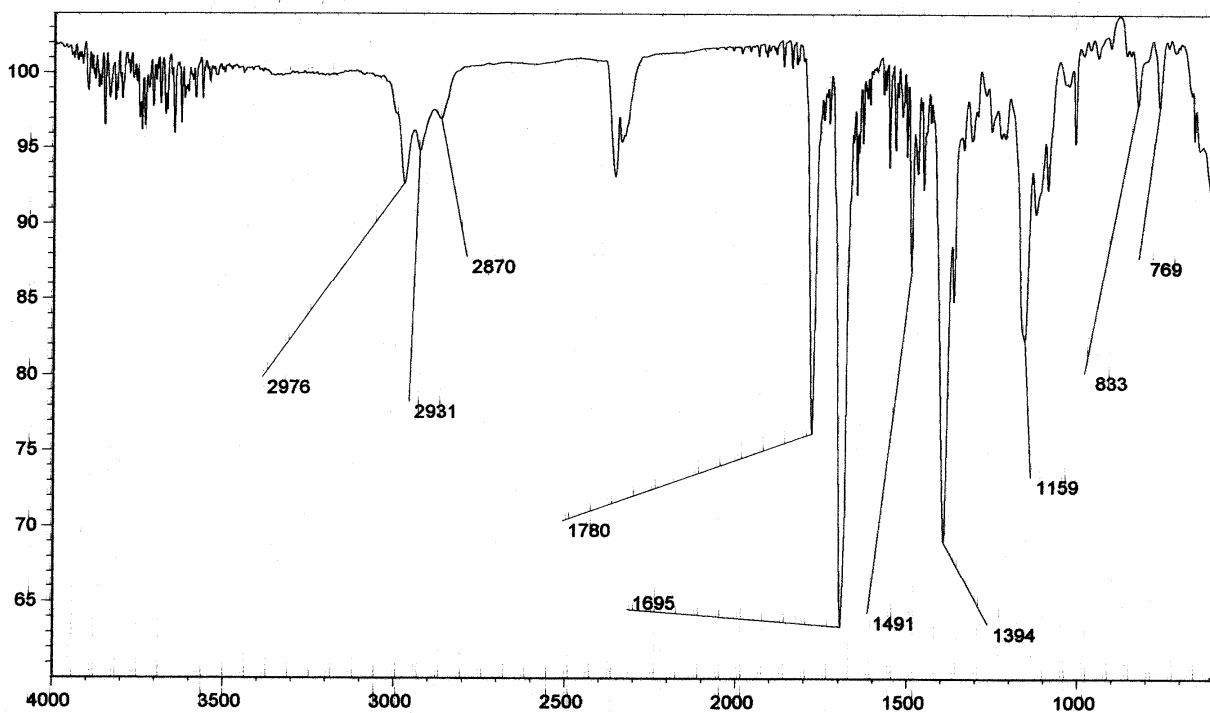
Rendimento de 67% .

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 2976; 2831; 2870; 1780; 1695; 1491; 1394; 1159; 833.

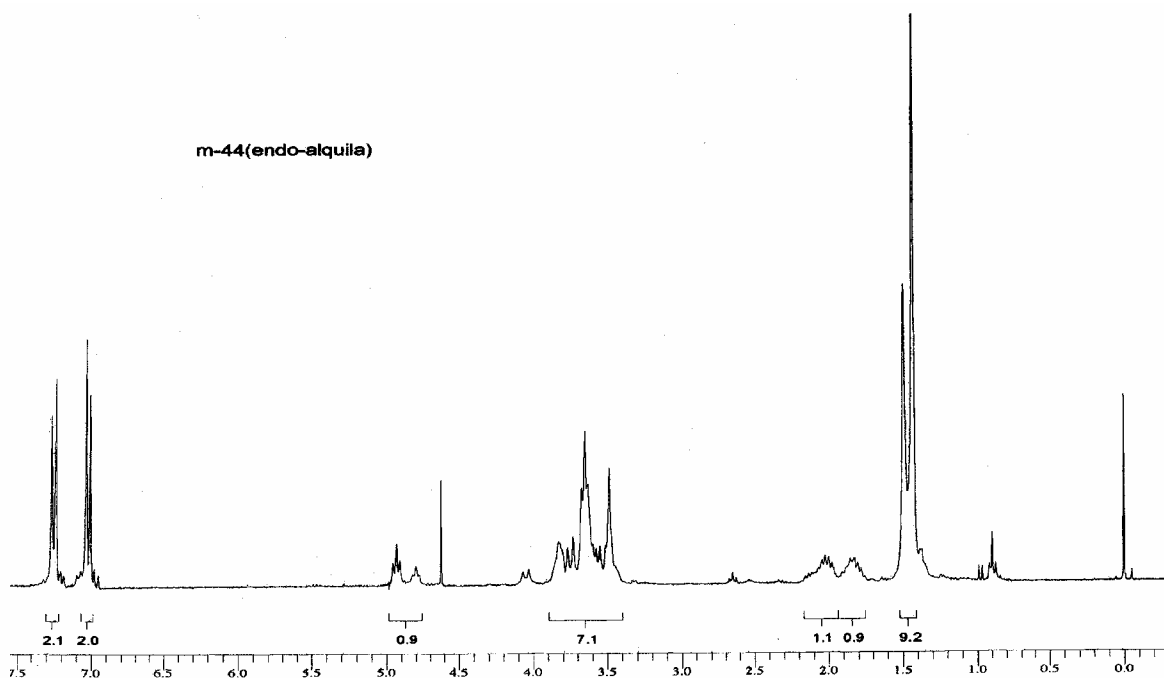
RMN-¹H (CCl₄, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 1,47 (9H,s); 1,96 (2H,m); 3,67 (7H,m); 4,79-4,93 (1H,t, J=7,3 Hz) (sinal duplicada por os rotâmeros); 7,03 (2H,d_{sl}); 7,26 (2H,d_{sl}).

RMN-¹³C (CCl₄, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 28,4 (3CH₃); 29,2 (CH₂); 32,0 (CH₂); 39,1 (CH); 41,9 (CH₂); 43,1 (CH); 43,5 (CH); 54,6 (CH); 80,9 (C); 127,0 (2CH); 129,0 (2CH); 141,0 (C); 143,0 (C); 170,0 (C); 205,5 (C).

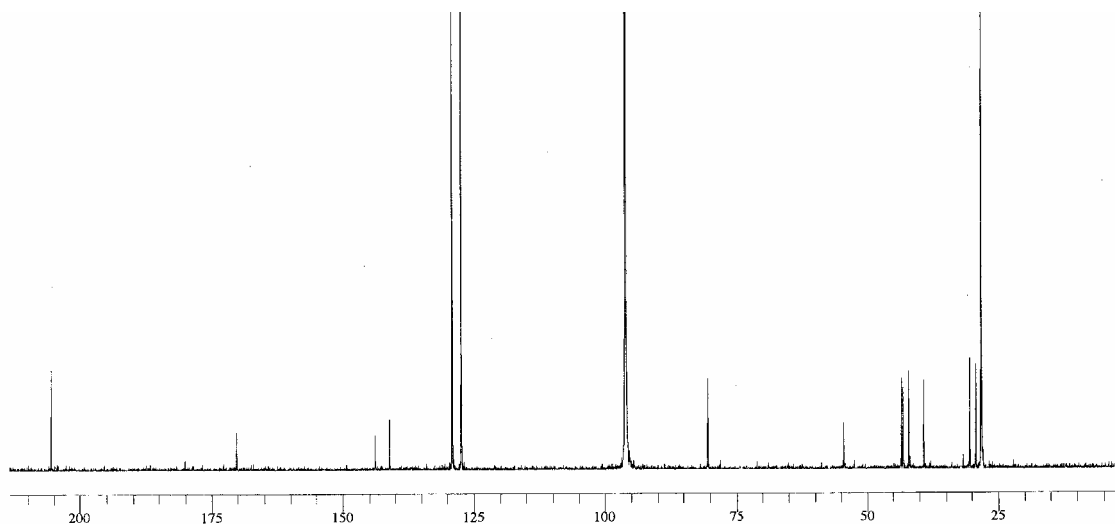
E,MAR: m/z 383,10773 (M⁺); 327,04790; 283,05972; 223,04525; 179,05667; 57,07563.



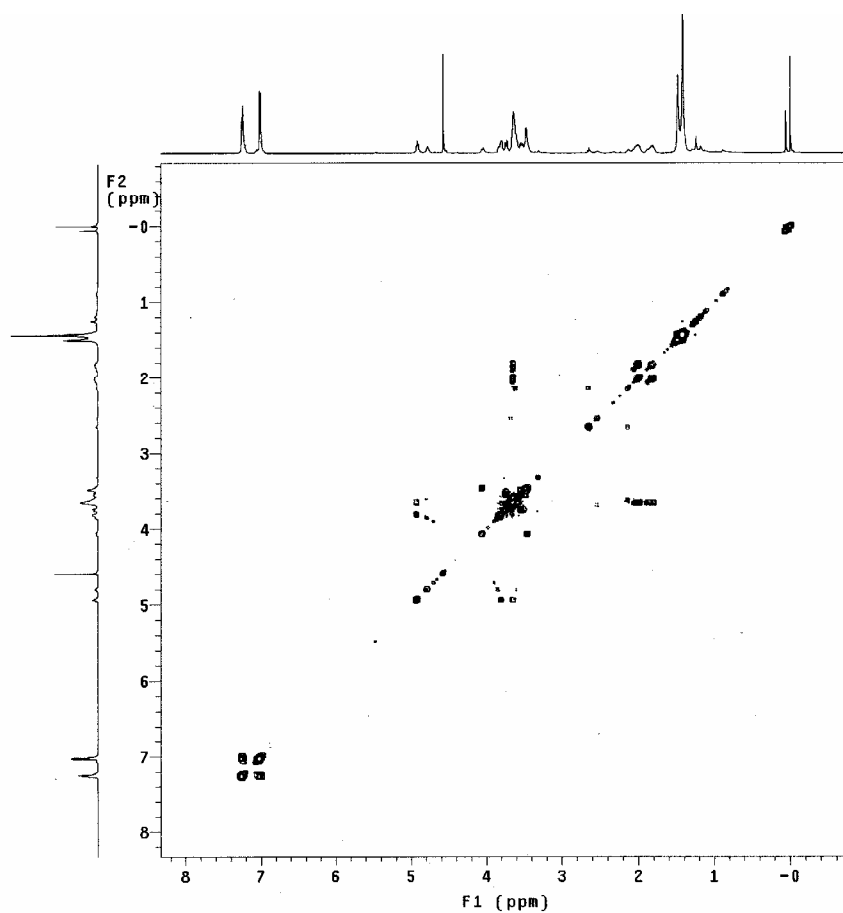
I.V. (filme, cm^{-1}) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) **113a**



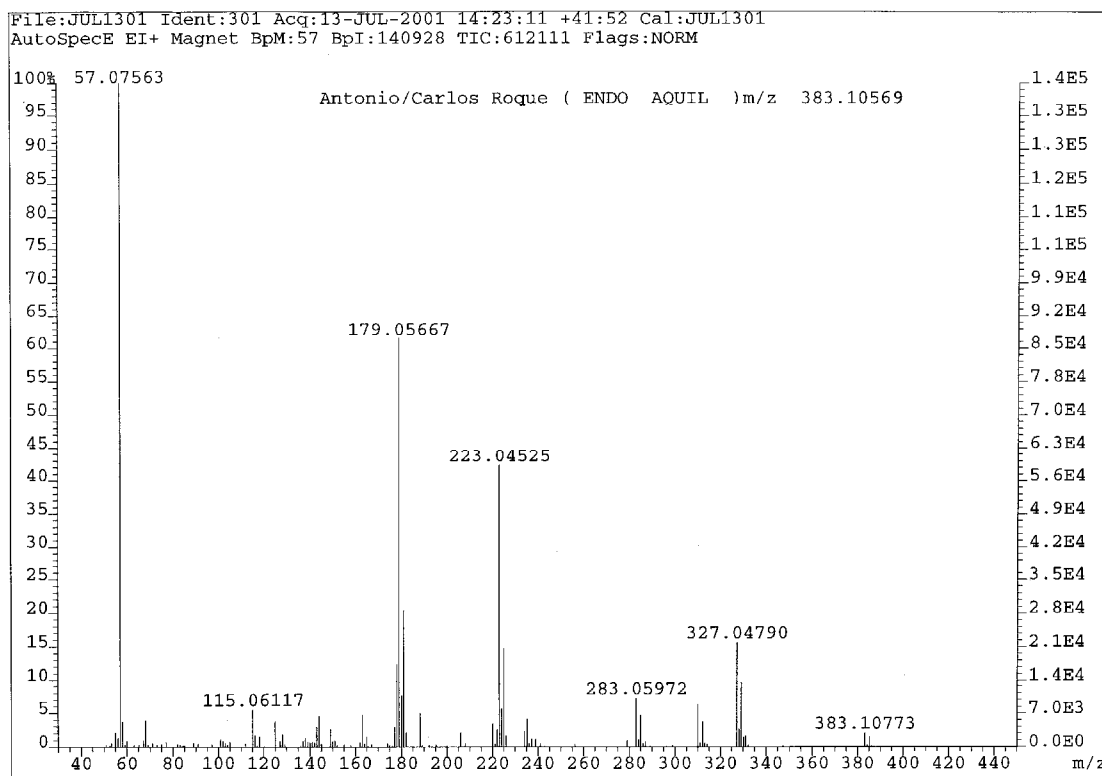
RMN^1H (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) **113a**



RMN- ^{13}C (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) **113a**

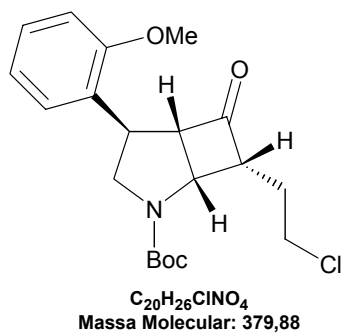


COSY da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) **113a**



*E.MAR da N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7-(2-cloroetil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) **113a***

N-(terc-butoxicarbonil)-7-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-2-imino-biciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona(endo-alquil) **113f**

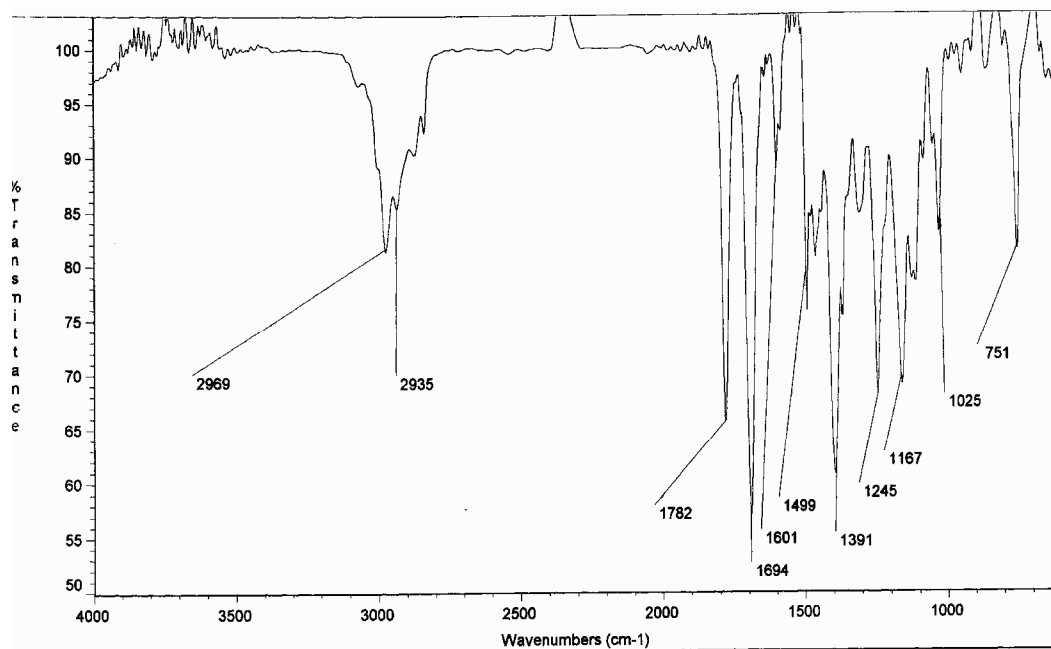


Rendimento de 65% .

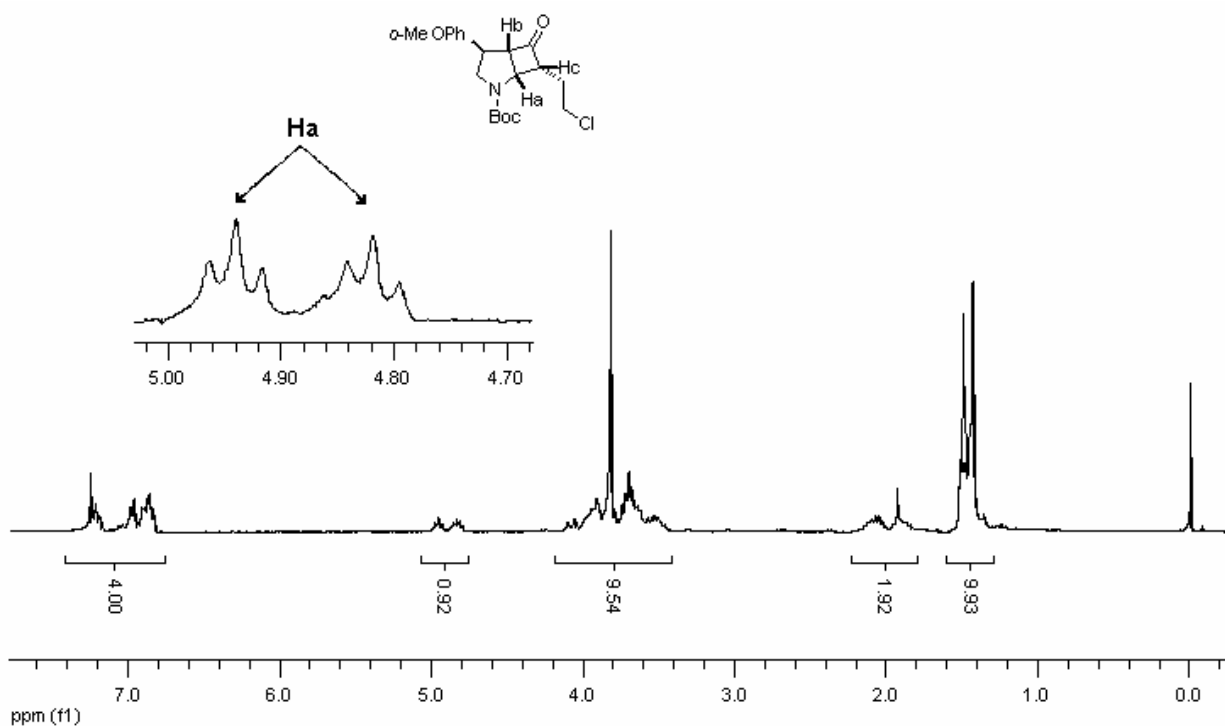
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2969; 2935; 1782; 1694; 1499; 1391; 1167; 1025; 751.

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,49 (9H,s); 1,90-2,10 (2H,m); 3,57-4,05 (10H,m); 4,86-4,93 (1H,t,) (sinal duplicada por os rotâmeros); 6,83-7,23 (4H, m).

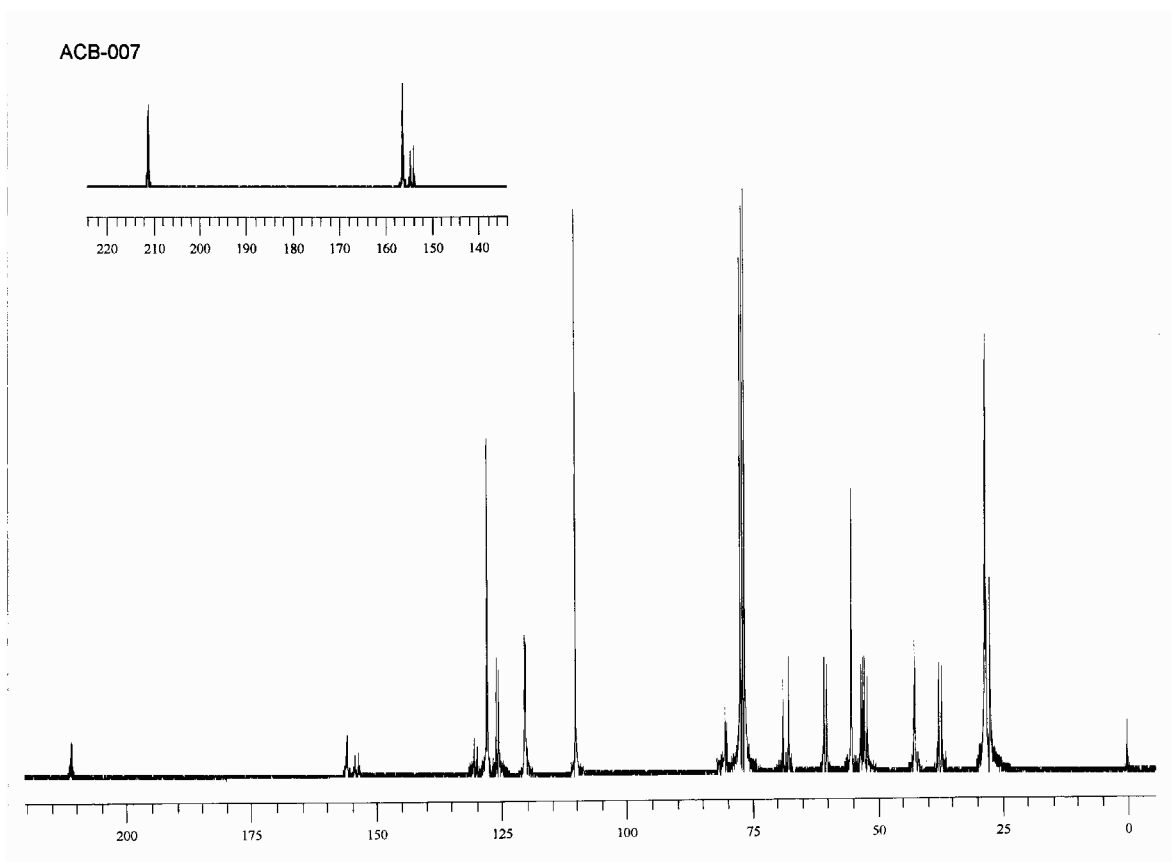
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 27,5 (CH_2); 28,3 (3CH_3); 37,6 (CH_2); 42,6 (CH); 52,7 (CH_2); 53,3 (CH); 55,2 (CH_3); 60,6 (CH); 68,8 (CH); 80,4 (C); 110,2 (CH); 120,3 (CH); 120,5(C); 126,1 (CH); 130,5 (CH); 153,8 (C) ; 156,2 (C);, 210,9 (C).



I.V. (filme, cm^{-1}) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)- 7-(2-cloroetil)-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) **113f**

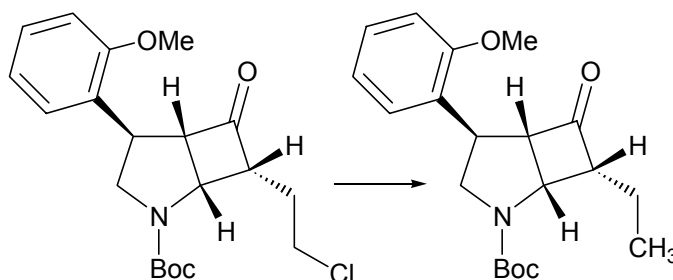


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)- 7-(2-cloroetil)-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) **113f**

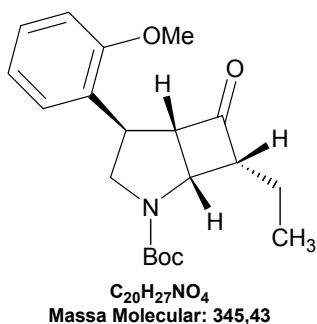


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)- 7-(2-cloroetil)-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) **113f**

6.8. Síntese do N-(terc-butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 123



Em um balão de 25 mL adicionaram-se 0,483 mmol da diclorociclobutanona os quais foram dissolvidos em 12 mL de MeOH saturado com NH_4Cl sob atmosfera de argônio, durante 30 min. Um fluxo de argônio constante foi passado pela solução para que o oxigênio dissolvido fosse eliminado. A essa solução foram adicionadas 0,34 g de uma liga de Zn/Cu, a suspensão foi mantida sob agitação durante 3 h, tempo após o qual evidenciou-se o consumo total do material de partida. O MeOH foi removido a vácuo e o material retomado em AcOEt. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite[®]. Após remoção do solvente obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%)



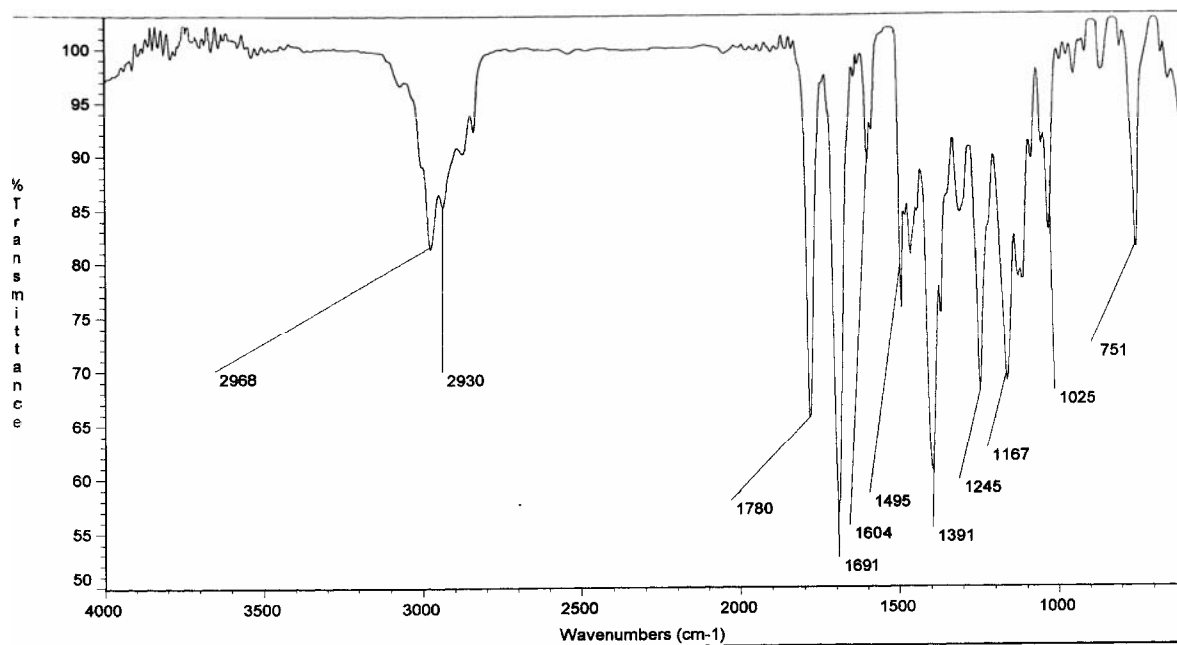
N-(terc-butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) 123

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2968; 2930; 1780; 1691; 1604; 1495; 1391; 1245; 1169; 1025; 751.

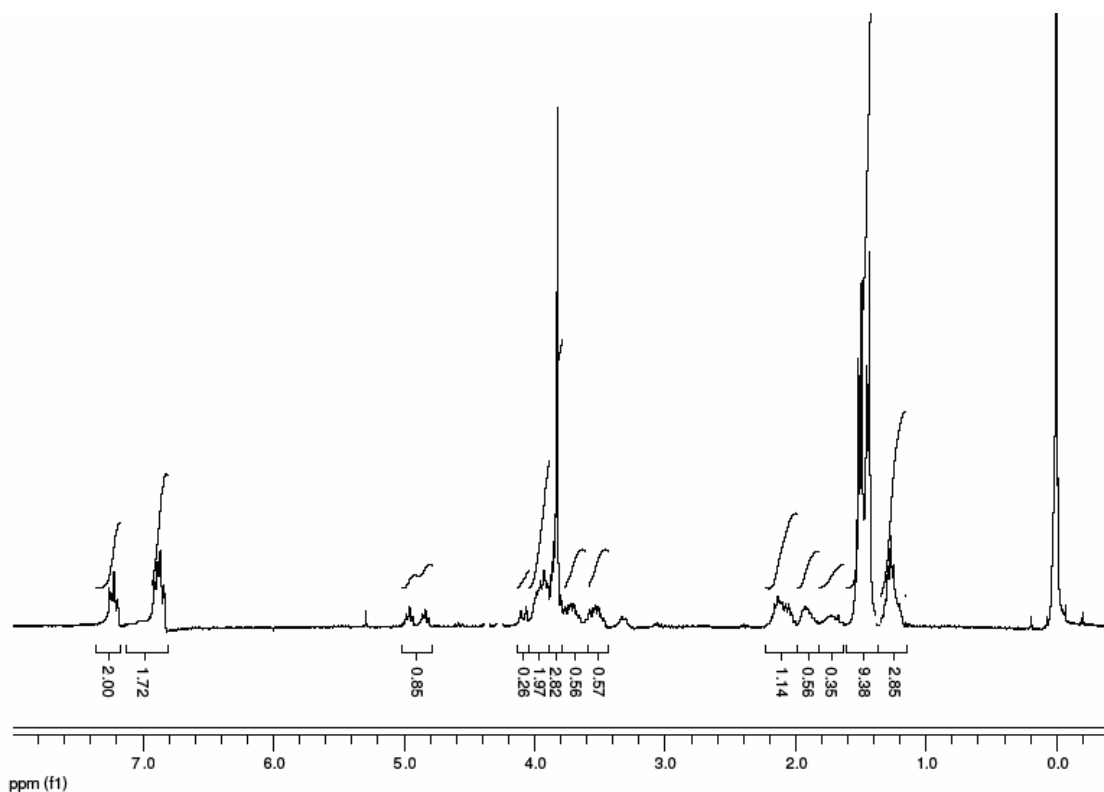
RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,16 (3H,m); 1,49 (9H,s); 1,70-2,17 (2H,m); 3,57-4,05 (8H,m); 4,85-4,90 (1H,t,)

(sinal duplicada por os rotâmeros); 6,83-7,23 (4H, m).

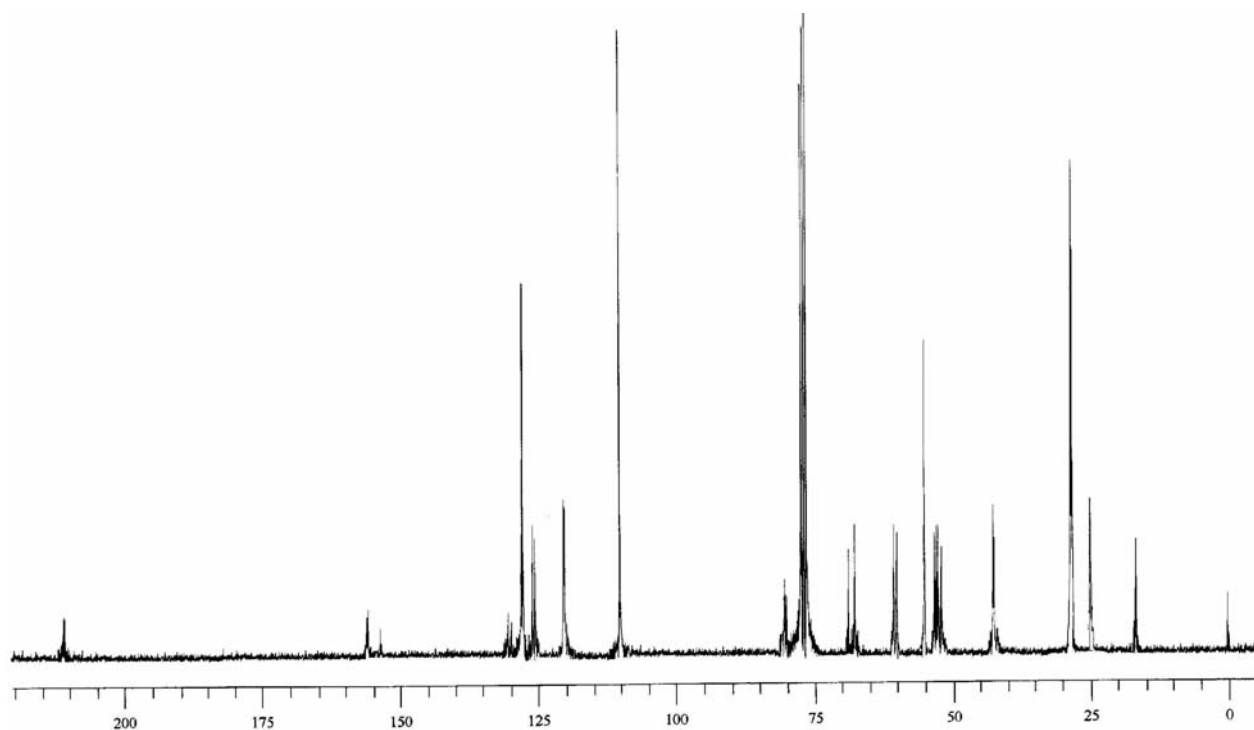
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 21,3 (CH_3); 24,9 (CH_2); 28,3 (3CH_3); 41,6 (CH); 52,4 (CH_2); 53,2 (CH); 55,5 (CH_3); 60,2 (CH); 68,8 (CH); 80,4 (C); 110,2 (CH); 120,3 (CH); 120,5(C); 126,1 (CH); 130,5 (CH); 153,8 (C) ; 156,2 (C); 210,9 (C).



I.V. (filme, cm^{-1}) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) **123**

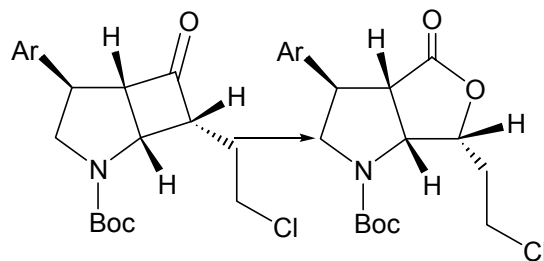


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil) **123**

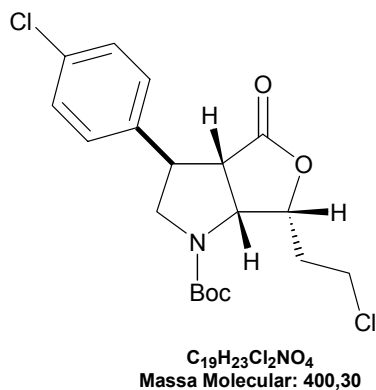


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-7-etil-4-(4-metoxifenil)-2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (*endo*-alquil) **123**

6.9. Síntese da N-(terc-butoxicarbonil)-4-(aril)-8-alkuil-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alkuila) **115**



Em um balão de 25 mL contendo 0,27 mmol da ciclobutanona endo-alkuila e 0,045 g (0,54 mmol) de NaHCO_3 em 10 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se lentamente uma solução de ácido m-cloroperbenzóico (0,133 g, 0,77 mmol, 8 mL de CH_2Cl_2) a t.a. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 4 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido à cromatografia em coluna flash (gel de sílica, 40% de éter etílico em hexano), obtendo-se um líquido branco.



N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alkuila) **115a**

Rendimento de 96%.

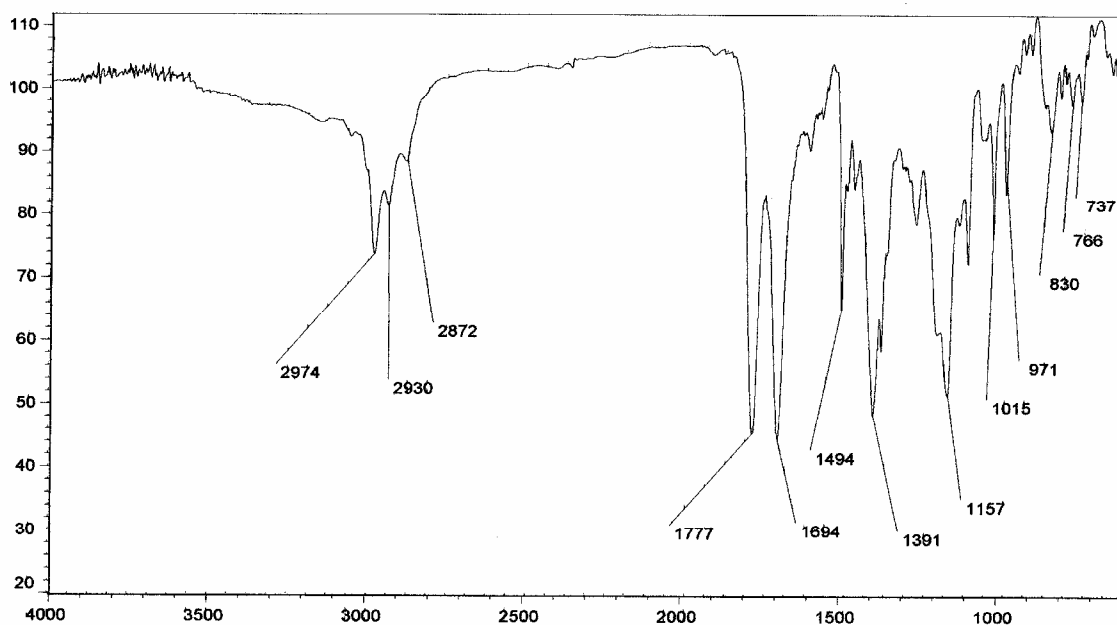
Ponto de fusão: 108-109 °C

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2974; 2930; 1772; 1694; 1489; 1391; 1157; 1015; 830.

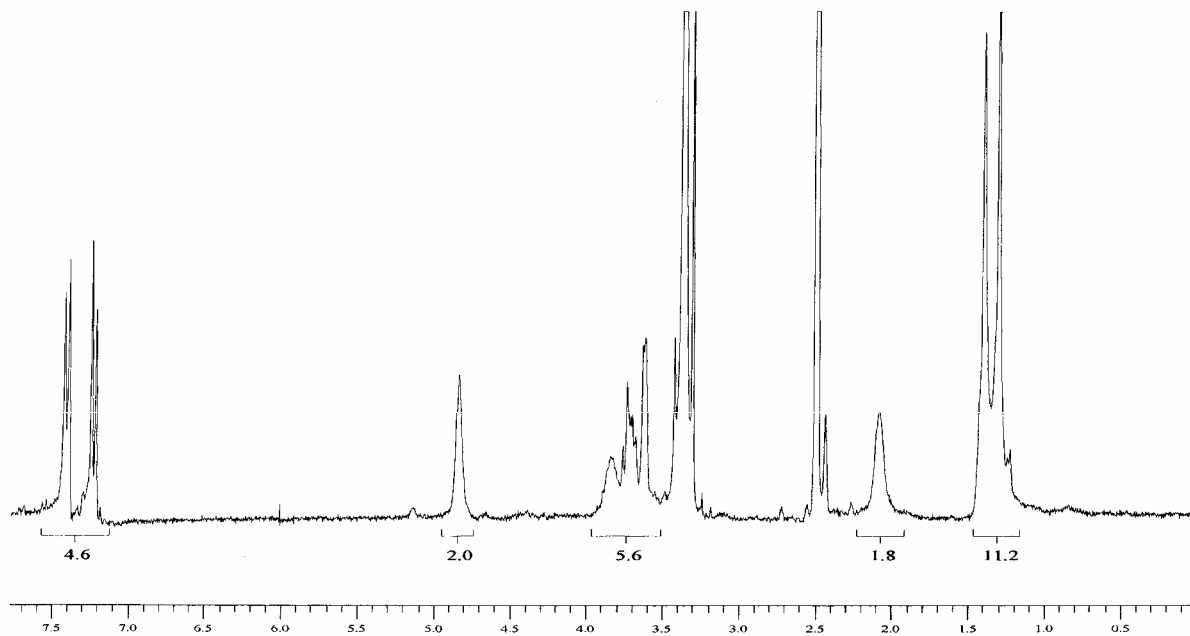
RMN- ^1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,42 (9H,s); 2,16 (2H,m); 3,39-3,95 (6H,m) (sinal duplicada por os rotâmeros); 4,85 (2H,s); 7,18 (2H,d_{sl}); 7,35 (2H, d_{sl}).

RMN- ^{13}C (CCl_4 / D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,1 (3CH₃); 33,0 (CH₂); 40,6 (CH₂); 45,4 (CH); 52,2 (CH); 52,6 (CH); 79,2 (CH); 80,2 (C); 127,2 (2CH); 129,0 (2CH); 133,2(C); 136,0 (C); 168,0 (C); 173,6 (C).

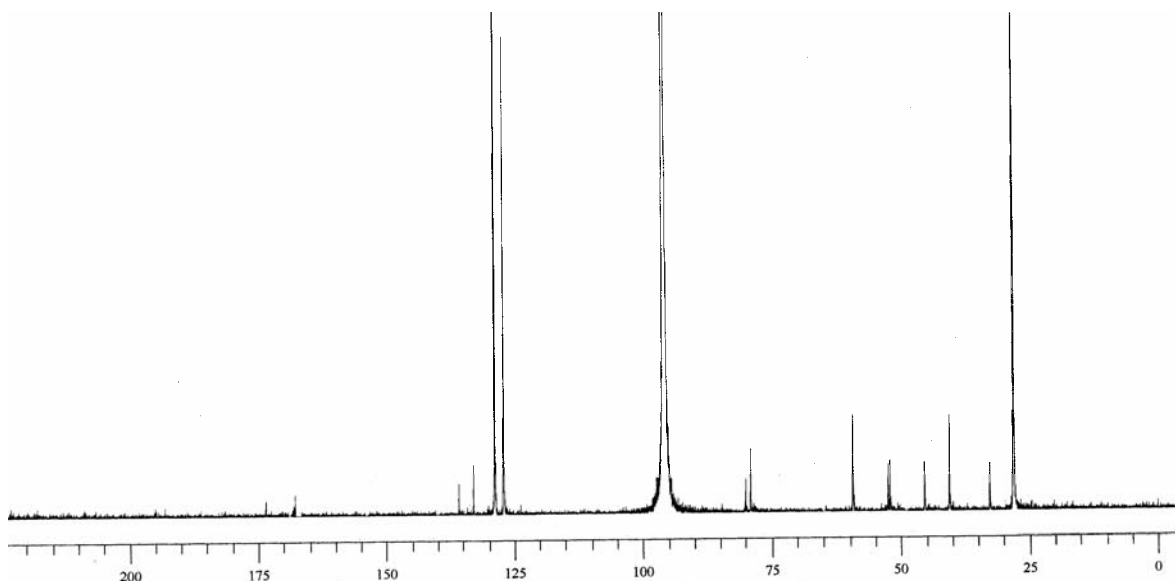
EMAR (70 eV): m/z 399,09908 (M^+); 343,03465; 299,04095; 223,03535; 179,04563; 117,03076; 84,04202; 57,06947.



*I.V. (filme, cm^{-1}) da N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (endo-alquila) **115a**.*

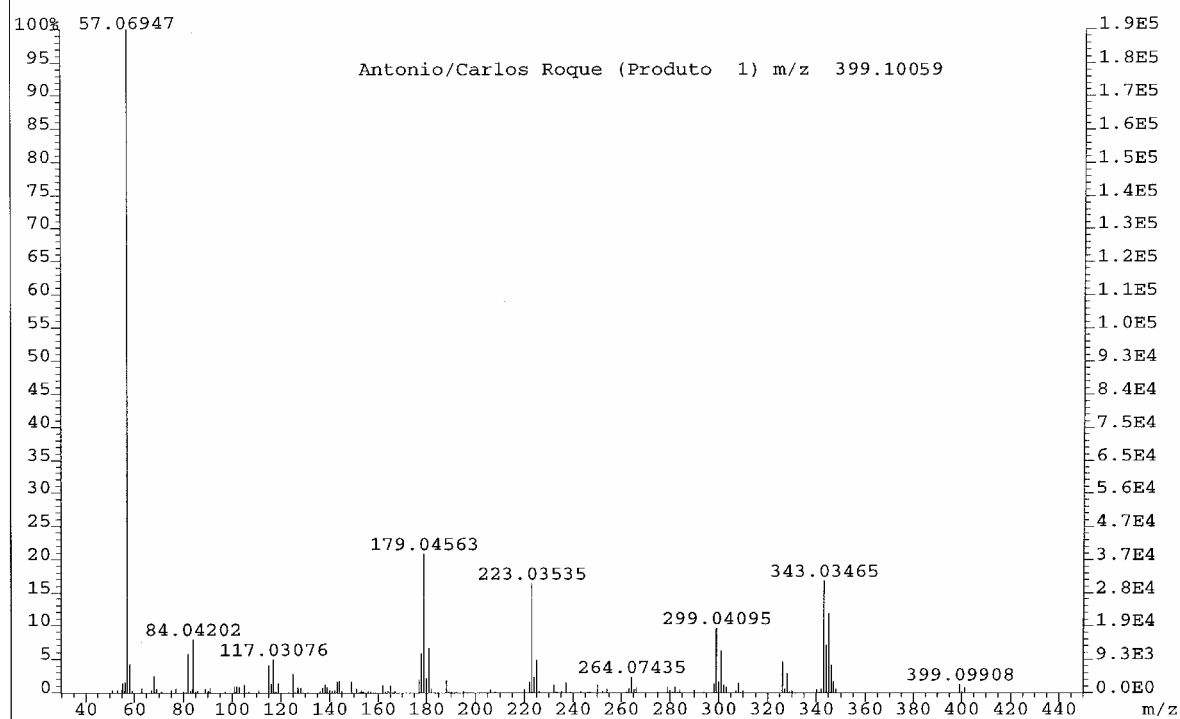


*RMN- 1H ($DMSO-D_6$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (endo-alquila) **115a**.*

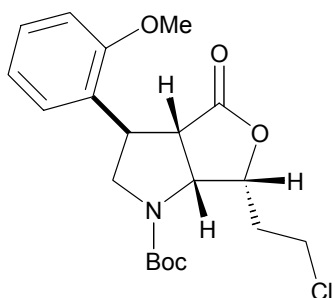


RMN- ^{13}C ($\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) **115a**.

File:JUL1301 Ident:198 Acq:13-JUL-2001 14:23:11 +27:34 Cal:JUL1301
AutoSpecE EI+ Magnet BpM:57 BpI:186752 TIC:619002 Flags:NORM



EMAR da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8-(2-cloroetil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3.2.0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) **115a**



$C_{20}H_{26}ClNO_5$
Massa Molecular: 395,88

N-(terc-butoxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) 115f

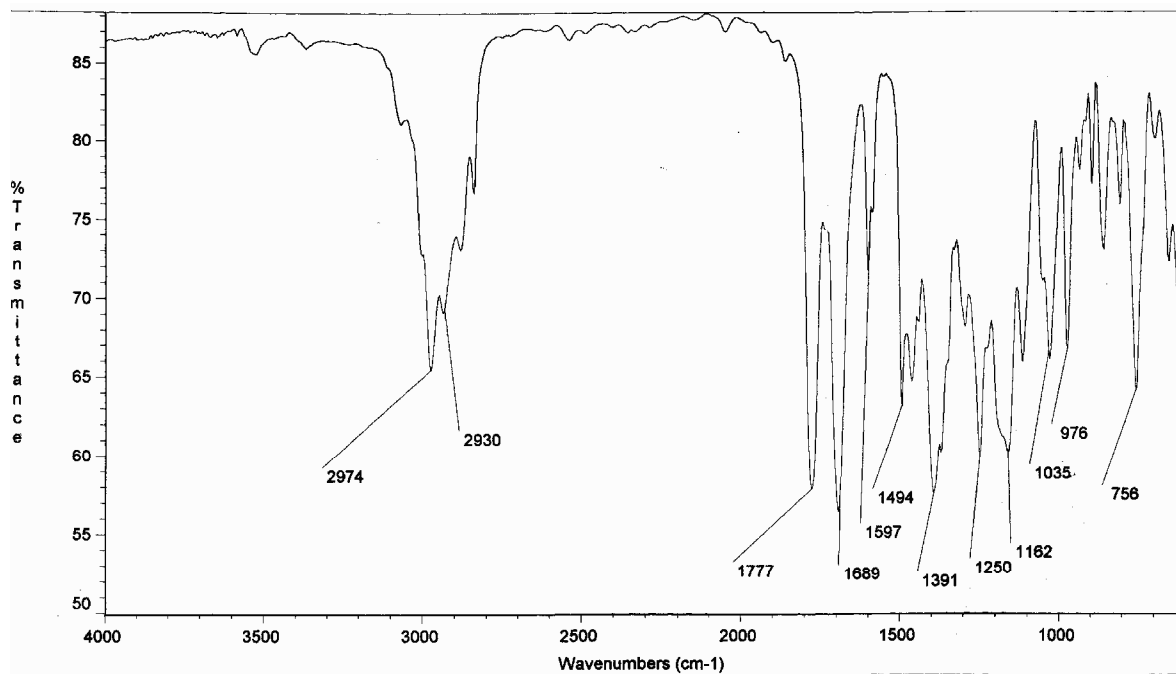
Rendimento de 90%.

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2974; 2930; 1777; 1689; 1494; 1391; 1162; 1035; 756.

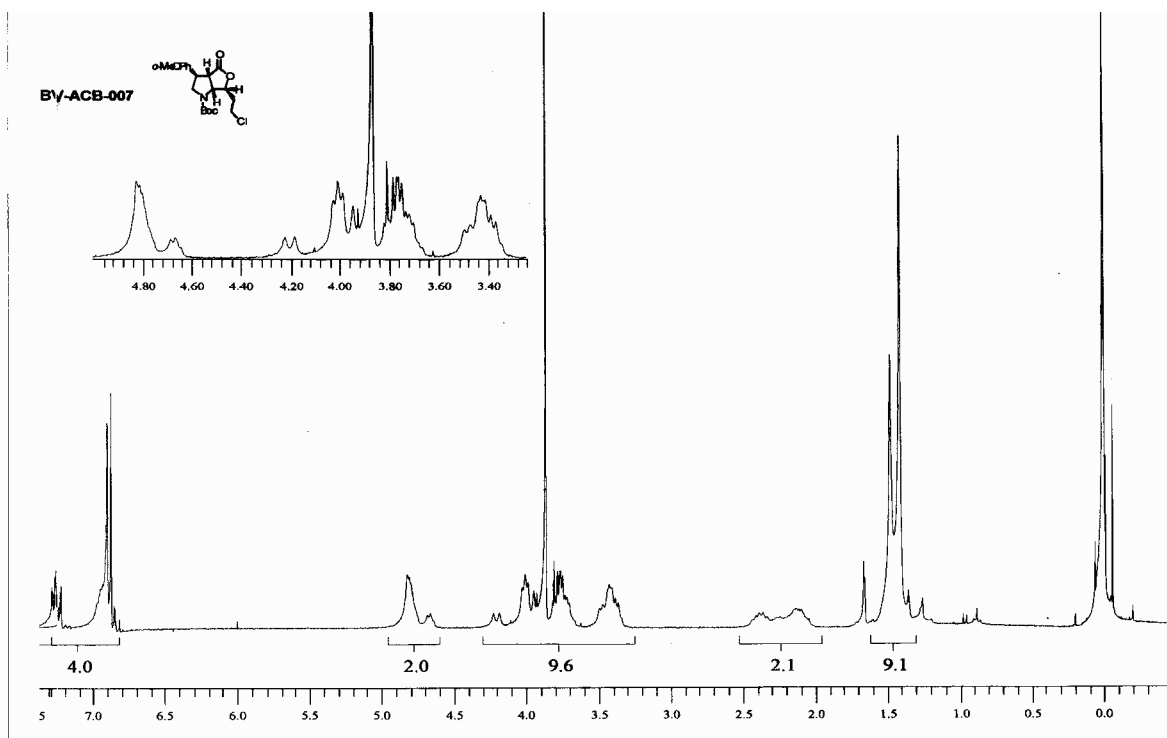
RMN- 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,47 (9H,s); 2,16-2,40 (2H,m); 3,39-3,95 (9H,m) (sinal duplicado pelos rotâmeros); 4,65-4,80 (2H,s) (sinal duplicado pelos rotâmeros); 6,90-7,50 (4H, m).

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 28,8 (3 CH_3); 33,5 (CH_2); 41,2 (CH); 41,9 (CH_2); 51,6 (CH_2); 52,5 (CH); 55,9 (CH_3); 60,6 (CH); 80,1 (CH); 81,2 (C); 111,0 (CH); 120,9 (CH); 126,1(CH); 128,9 (CH); 129,5 (C); 155,5 (C) ; 157,2 (C); 176,9 (C).

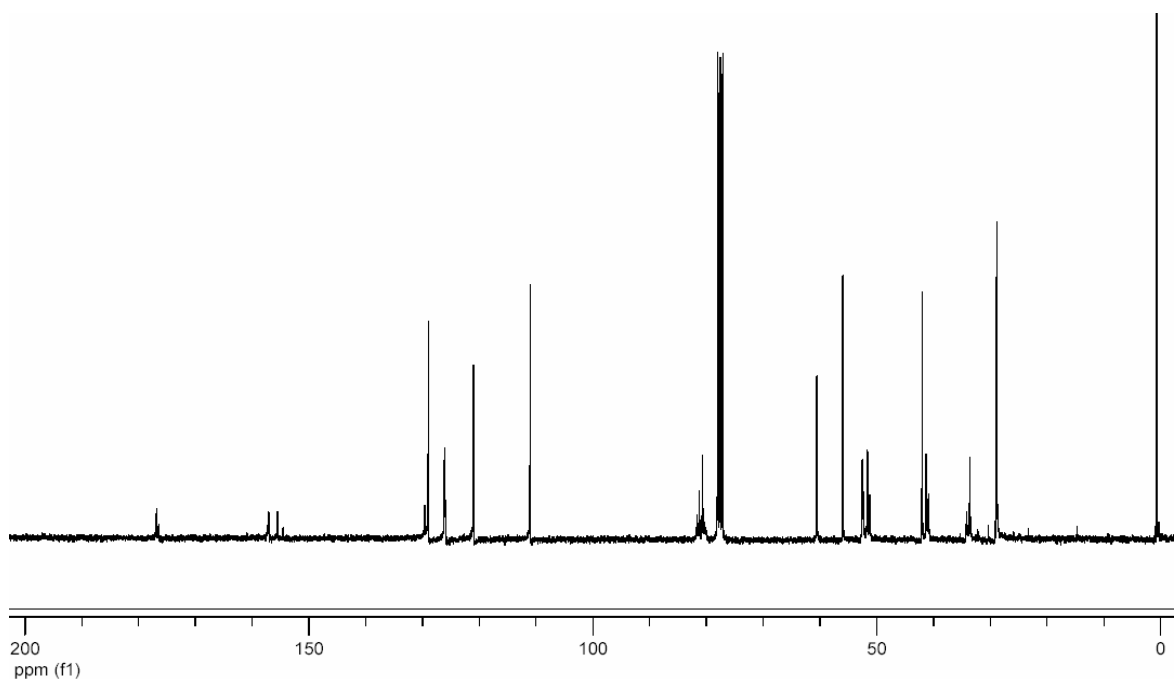
EM (Q-TRAP MS-MS 396,3 ES +): m/z 396,3 ($M^+ + H$); 340,2; 296,2; 278,2; 250,2; 218,3; 174,3; 150,2.



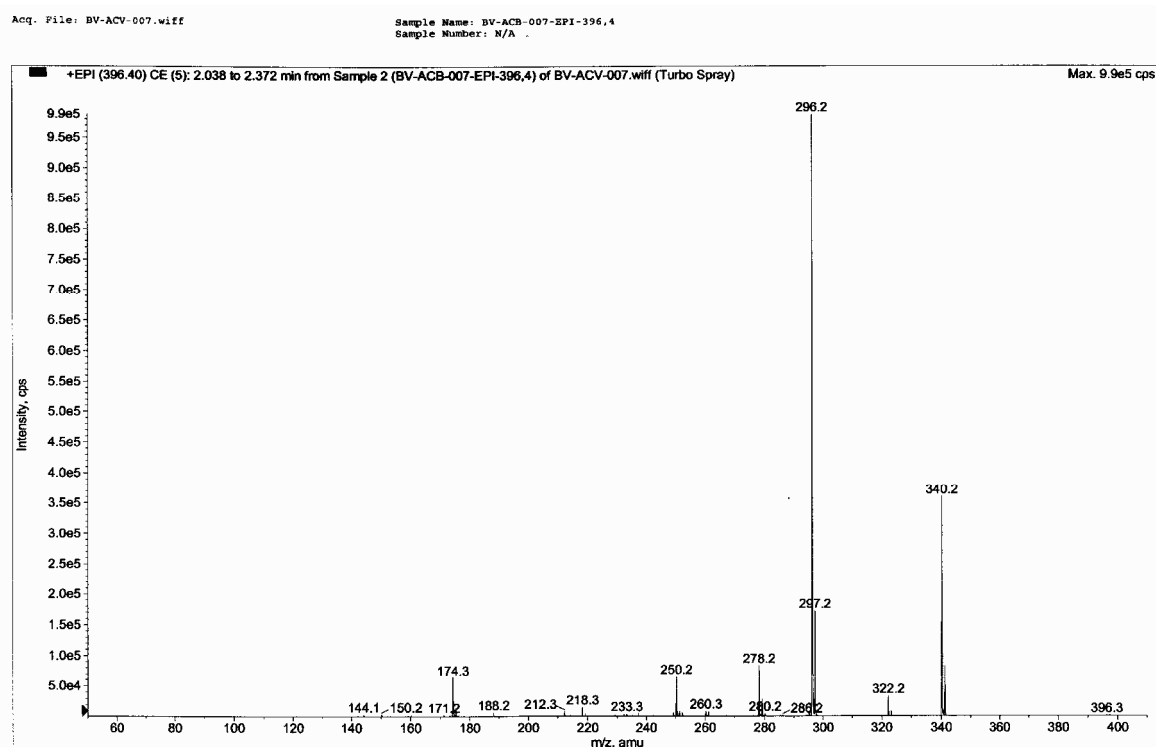
I.V. (filme, cm^{-1}) da N-(terc-butoxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) 115f



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) **115f**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) **115f**

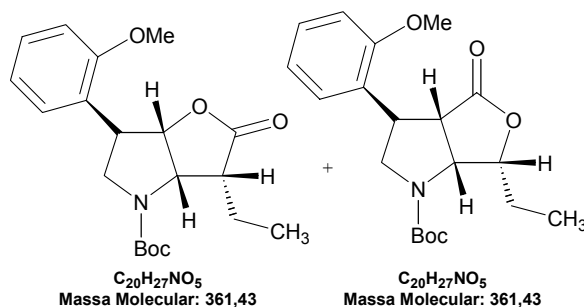


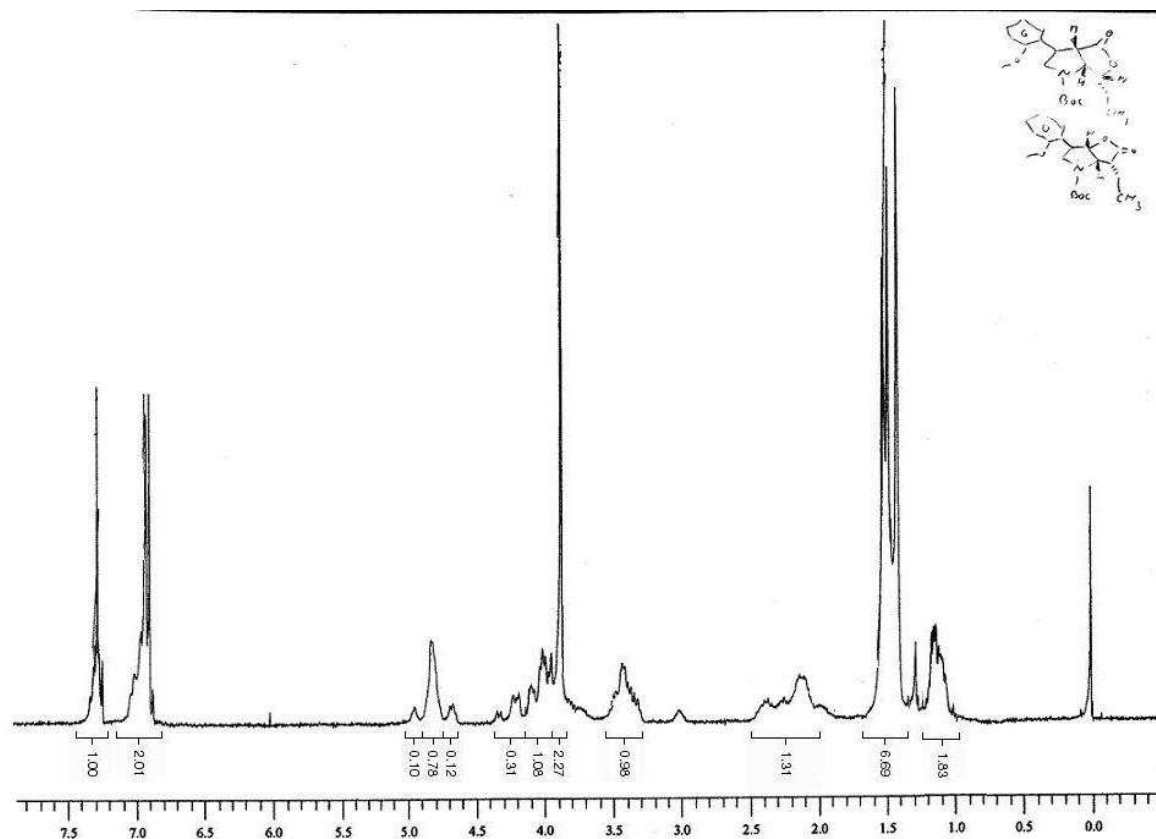
*EM (Q-TRAP MS-MS 396,3 ES +) da N-(terc-butoxicarbonil)-8-(2-cloroetil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) **115f***

6.10. Reação de Baeyer-Villiger do N-(terc-butoxicarbonil)- 7-etil-4-(4-metoxifenil)- 2-imino-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona (endo-alquil)

Em um balão de 25 mL, contendo 0,27 mmol da ciclobutanona endo-alquila e 0,045 g (0,54 mmol) de NaHCO_3 em 10 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se lentamente uma solução de ácido m-cloroperbenzóico (0,133 g; 0,77 mmol; 8 mL de CH_2Cl_2) a t.a. Terminada a adição, deixou-se a suspensão em agitação por 4 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. A solução diclorometânica foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio (2 x 15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e em seguida seca sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido à cromatografia em coluna flash (gel de sílica, 40% de éter etílico em hexano), obtendo-se um líquido espumoso branco.

Mistura de N-(terc-butoxicarbonil)-8-(etil)-4-(2-metoxifenil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-7-ona (endo-alquila) e N-(terc-butoxicarbonil)-8-(etil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) 124

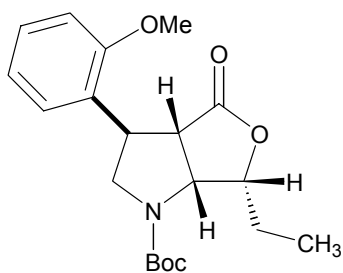




RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da Mistura de *N*-(terc-butoxicarbonil)-8-(etil)-4-(2-metoxifenil)-6-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-7-ona (endo-alquila) e *N*-(terc-butoxicarbonil)-8-(etil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) **124**

6.11. Síntese do N-(terc-butoxicarbonil)-8-etil-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) **124a**

Em um balão de 25 mL colocaram-se 0,483 mmol da diclorociclobutanona que foram dissolvidos em 12 mL de MeOH saturado com NH_4Cl sob atmosfera de argônio. Durante 30 min um fluxo de argônio constante foi passado pela solução para que o oxigênio dissolvido fosse eliminado. A essa solução foram adicionadas 0,34 g de uma liga de Zn/Cu. A suspensão foi mantida sob agitação durante 3 h, tempo após o qual se evidenciou o consumo total do material de partida. O MeOH foi removido a vácuo e o material retomado em AcOEt. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite®. Após remoção do solvente obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%) levando a formação de um produto só.



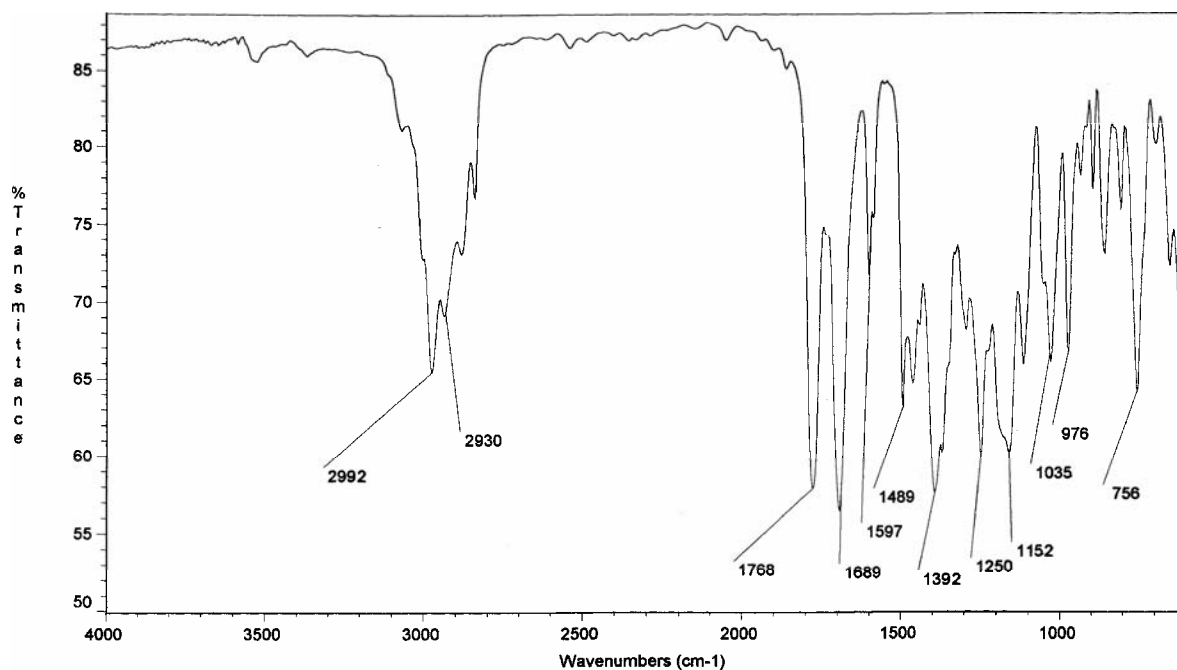
$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$
Massa molecular: 361,43

N-(terc-butoxicarbonil)-8-(etil)-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) **124a**

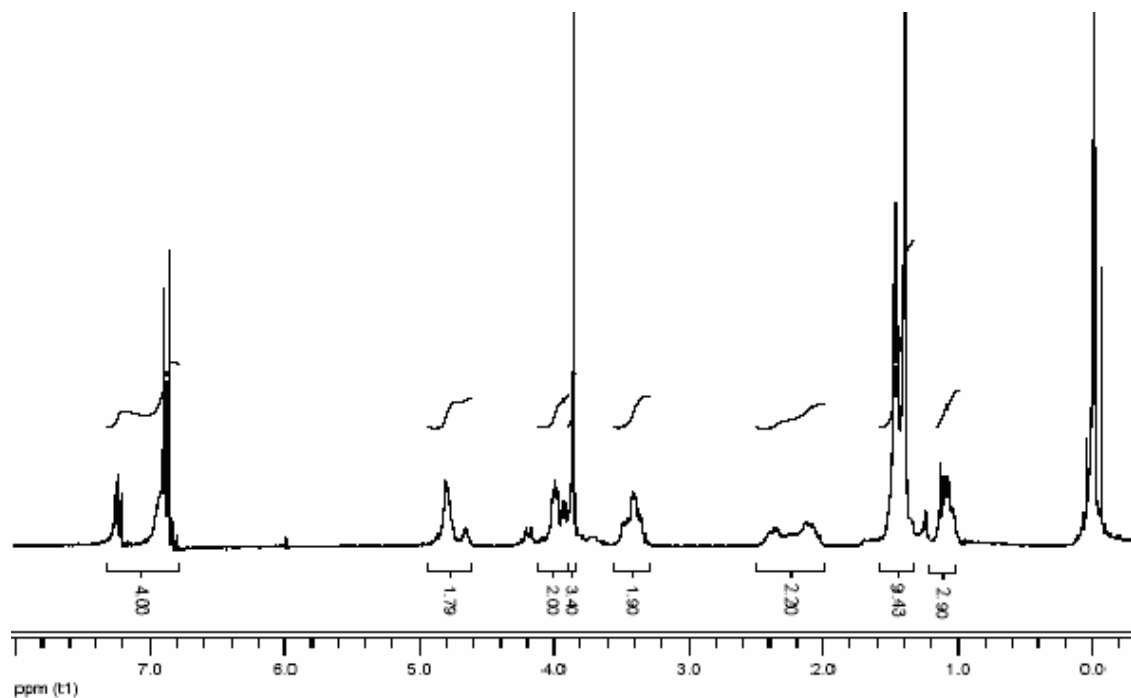
I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2992; 2930; 1768; 1689; 1597; 1489; 1392; 1250; 1152; 1035; 976; 756.

RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 1,14(3H,m); 1,43 (9H,s); 2,06-2,45 (2H,m); 3,41 (2H,m); 3,75(3H,s); 3,83-4,10 (2H,m); 4,62-4,83 (2H,s) (sinal duplicado pelos rotâmeros); 6,90-7,50 (4H, m).

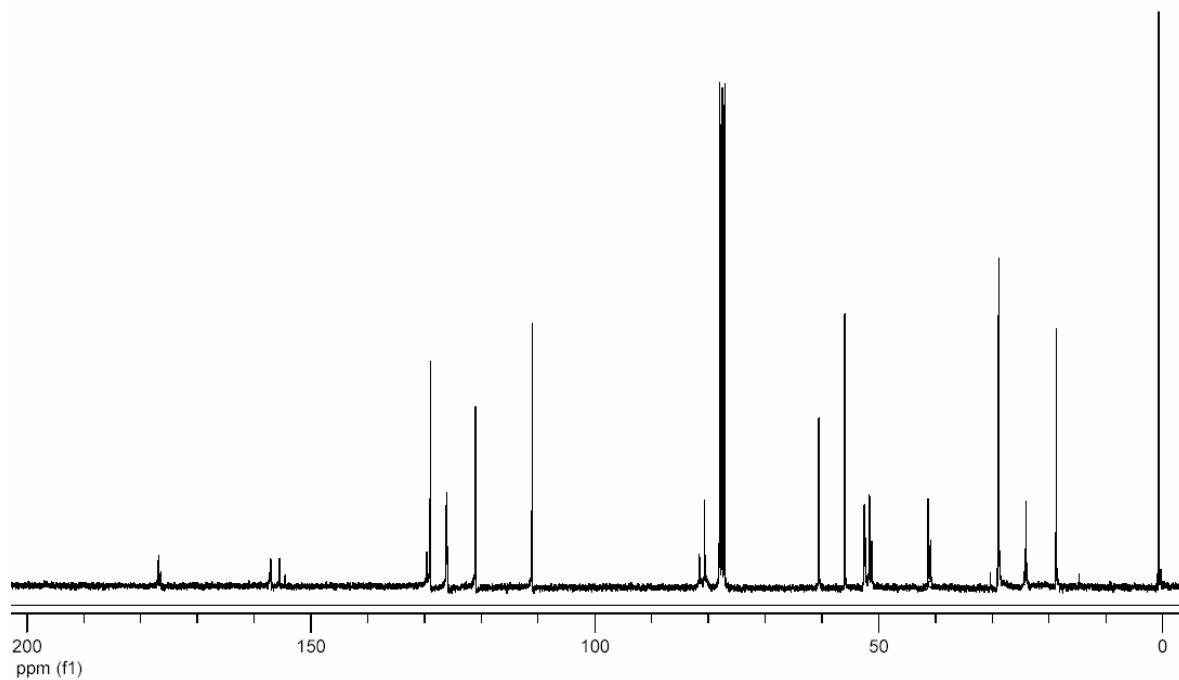
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 18,9 (CH_2); 25,3 (CH_2); 28,7 (3 CH_3); 41,9 (CH); 51,4 (CH_2); 52,5 (CH); 56,3 (CH_3); 60,4 (CH); 80,0 (CH); 81,7 (C); 111,0 (CH); 120,9 (CH); 126,1(CH); 128,9 (CH); 129,5 (C); 155,5 (C) ; 157,2 (C); 176,9 (C).



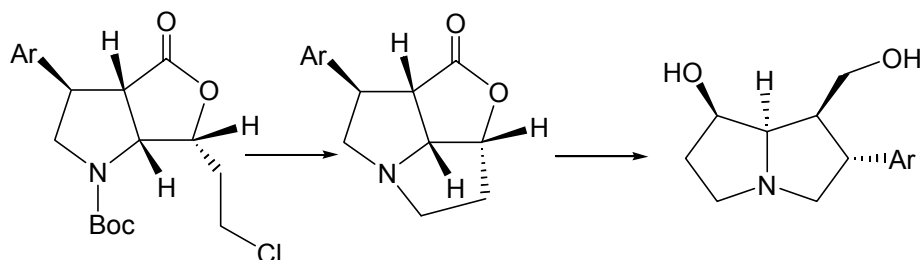
I.V. (filme, cm⁻¹) da *N*-(terc-butoxicarbonil)-8-etil-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) **124a**



RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) da *N*-(terc-butoxicarbonil)-8-etil-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (endo-alquila) **124a**

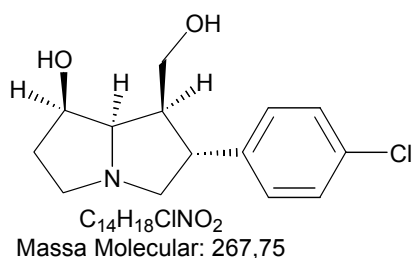


RMN-¹³C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-etil-4-(2-metoxifenil)-7-oxa-2-imino-biciclo-[3,2,0]-octan-6-ona (*endo*-alquila) **124a**

6.12. Síntese de (±)-(1S,2R,7R)-2-(aril)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 117

Em um balão de 25 mL dissolveram-se 0,055 mmol da lactona bicíclica em 1,5 mL de CH_2Cl_2 e em seguida adicionaram-se lentamente 0,05 mL (0,72 mmol) de ácido trifluoracético, deixou-se o meio reacional em agitação por 2 h, verificando-se todo o consumo do material de partida. Adicionou-se NaHCO_3 ao meio reacional e deixou-se em agitação por 2 h. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo espumoso.

Em um balão contendo óleo espumoso da lactona tricíclica em 1 mL de THF seco adicionou-se lentamente a t.a, uma solução de LiAlH_4 (0,1 mL de uma solução 1M em éter etílico, dissolvida em 1,5 mL de THF seco). Terminada a adição, deixou-se em refluxo por 2 h. A solução límpida resultante foi tratada com 0,1 mL de água, 0,1 mL de NaOH 15% e 0,3 mL de água. Filtrou-se em seguida a suspensão em Celite e após remoção do solvente, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e secou-se sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido à cromatografia em coluna flash (gel de sílica, CHCl_3 / metanol / NH_4OH 2: 7: 1), obtendo-se um líquido oleoso incolor.

**(±)-(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol 117a**

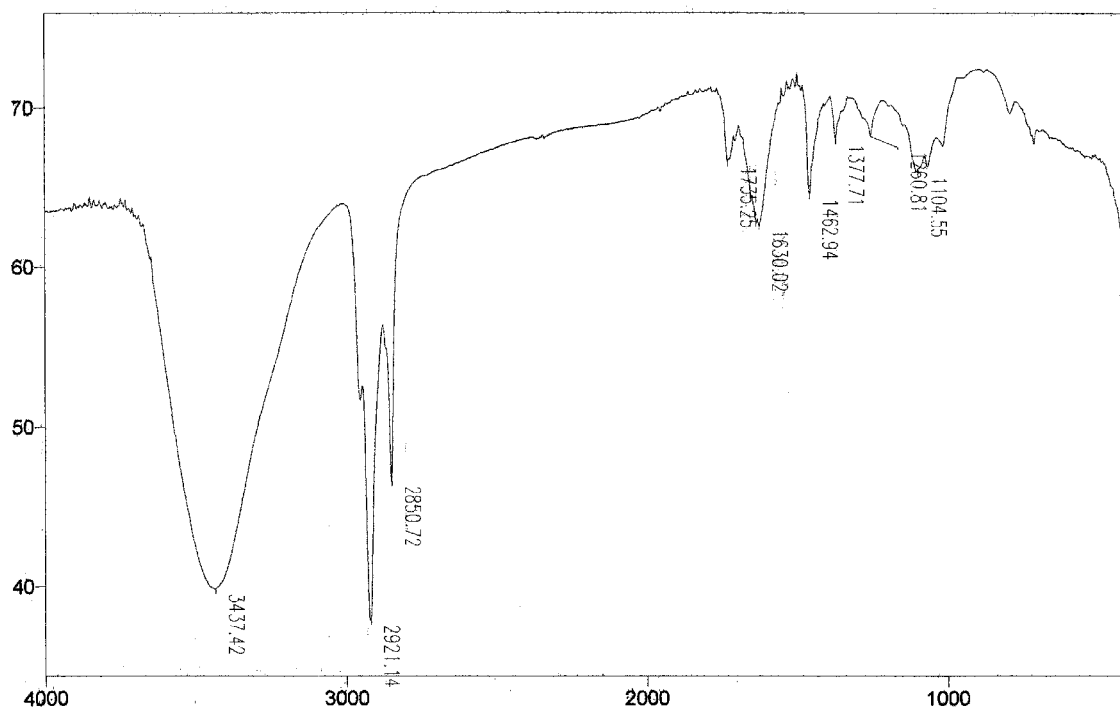
Rendimento de 85 % (das duas etapas).

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3437; 2921; 2850; 1630; 1462; 1104.

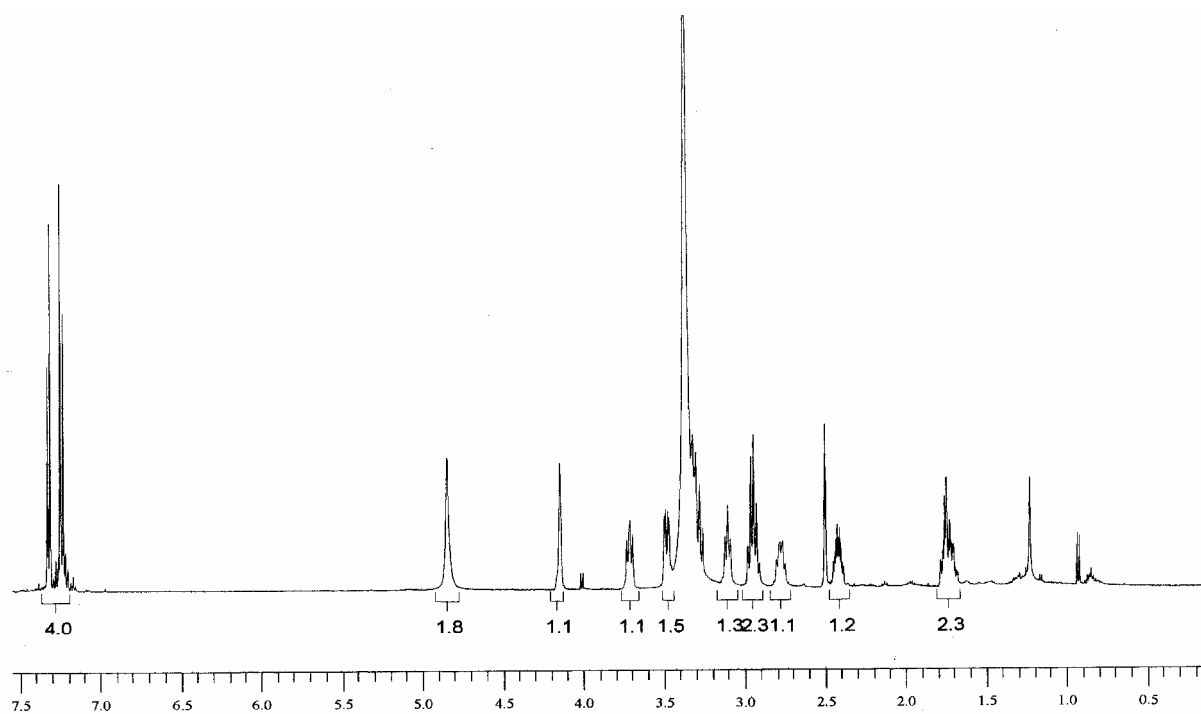
RMN- ^1H ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, δ , ppm, 500 MHz, t.a.): 1,72 (2H,m, $J=8,2$ Hz, $J=7,9$ Hz); 2,41 (1H,m, $J=7,9$ Hz, $J=3,9$ Hz, $J=7,6$ Hz); 2,78 (1H,q, $J=7,9$ Hz); 2,95 (2H,m, $J=8,8$ Hz); 3,10 (1H,t, $J=8,2$ Hz); 3,30 (2H,m); 3,49 (1H,dd, $J=3,9$ Hz, $J=10,3$ Hz); 3,70 1H,t, $J=7,9$ Hz); 4,15 (1H,t, $J=8,5$ Hz); 4,81 (2H,s); 7,21 (2H,d); 7,32 (2H,d).

RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 35,8 (CH_2); 44,9 (CH); 50,4 (CH); 54,0 (CH_2); 59,3 (CH_2); 64,4 (CH_2); 71,1 (CH); 72,0 (CH); 128,2 (CH); 129,4 (CH); 130,6 (C); 142,0 (C).

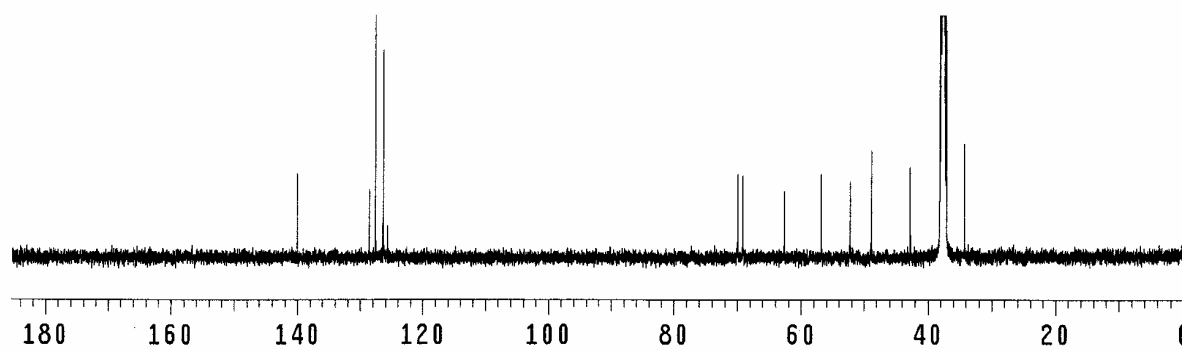
EMAR (70eV): m/z 267,10265 (M^+); 223,07553; 192,05873; 158,09712; 125,01673; 99,06886; 57,07191.



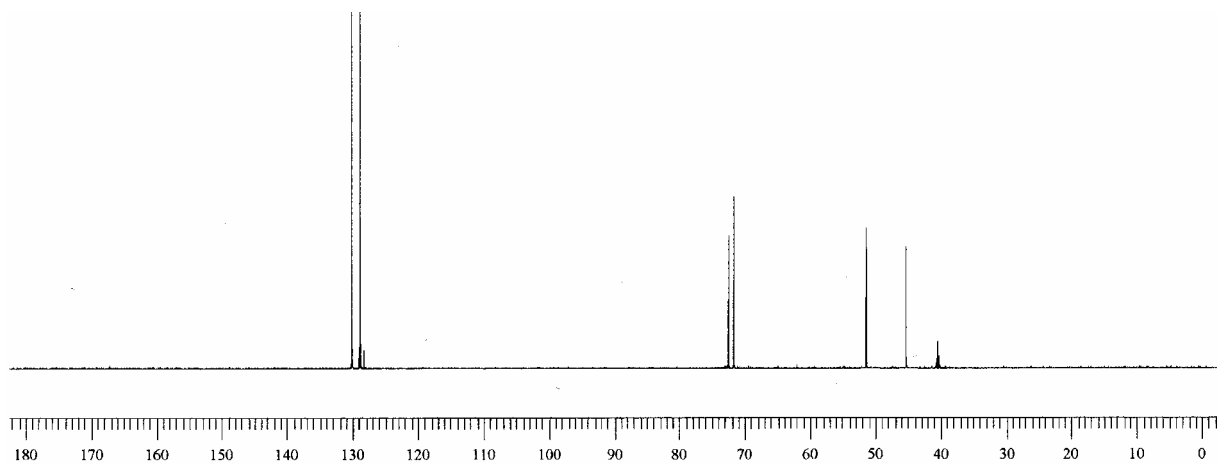
IV (filme, cm^{-1}) do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol
117a



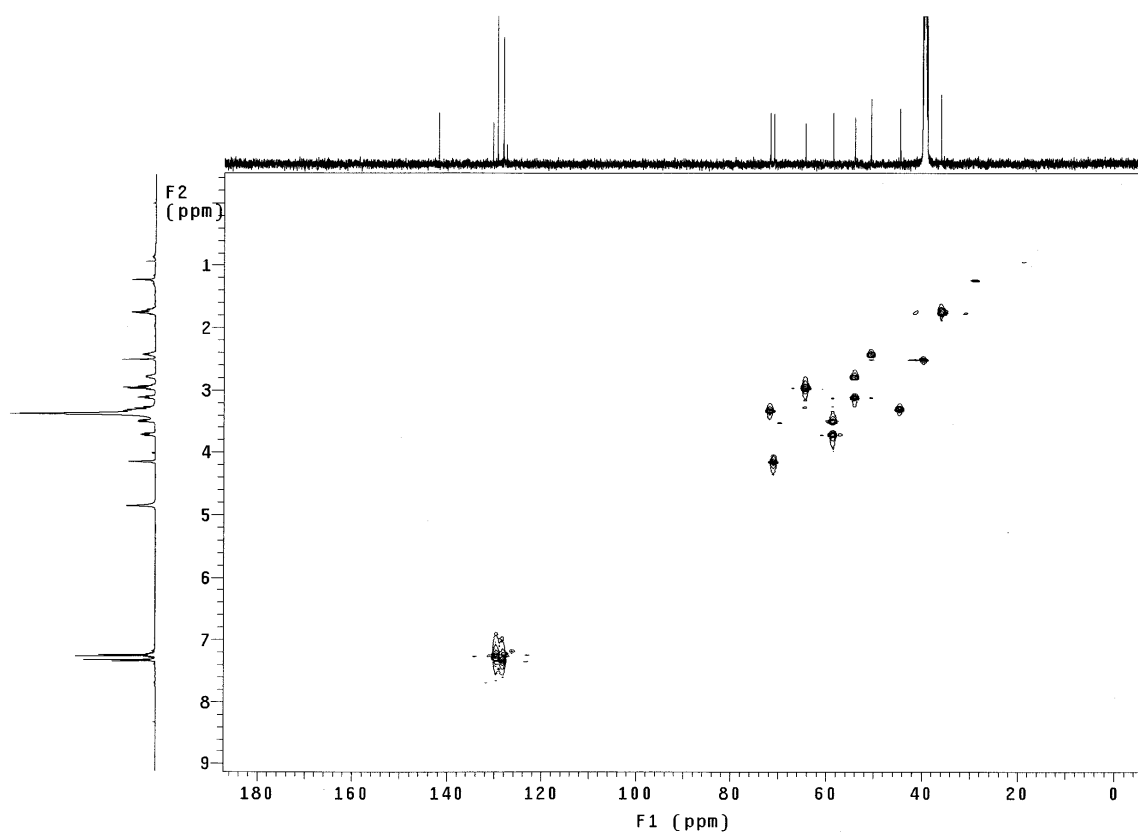
RMN- ^1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 500 MHz, t.a.) do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117a**



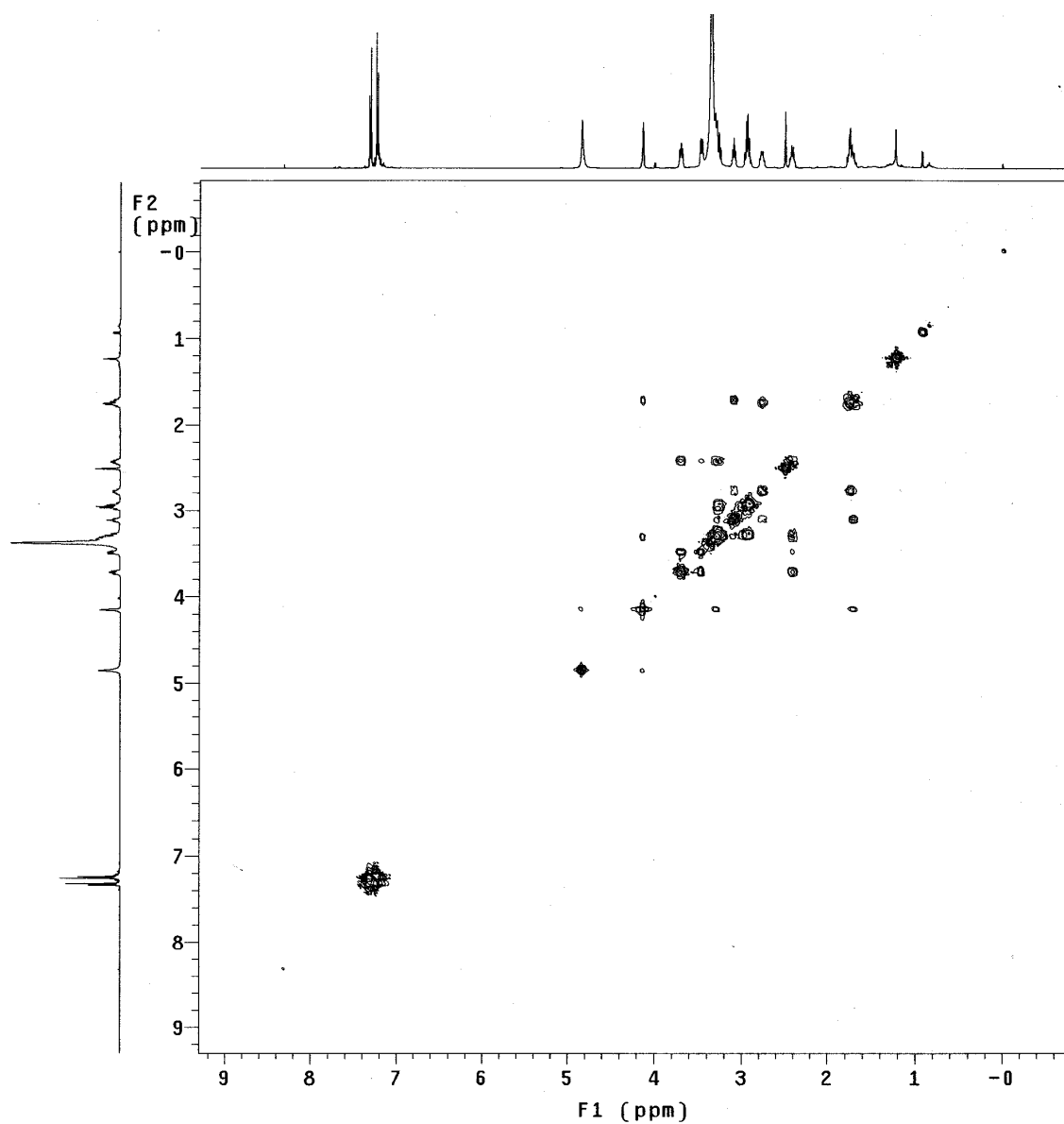
RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117a**



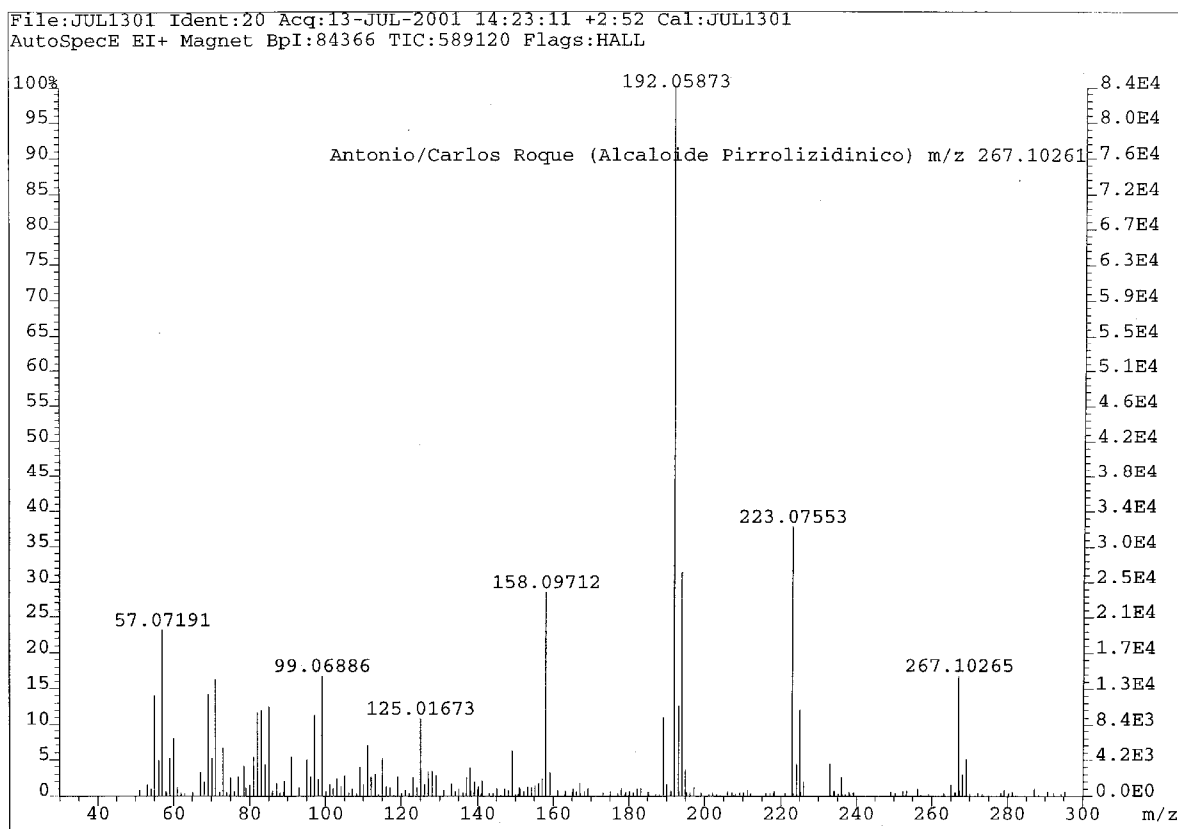
DEPT do $(\pm)$ -(1*S*,2*R*,7*R*)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117a**



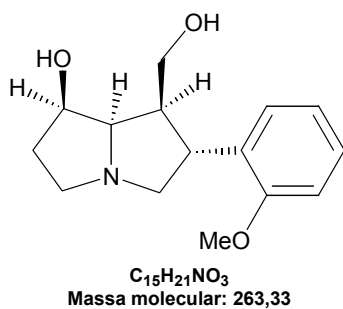
HQC do $(\pm)$ -(1*S*,2*R*,7*R*)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117a**



COSY do $(\pm)$ -(1*S*,2*R*,7*R*)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxi-perhidro-1-Pirrolizininmetanol **117a**



EMAR do $(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(4-clorofenil)-7-hidroxiperhidro-1- Pirrolizinilmetanol **117a**



$(\pm)$ -(1S,2R,7R)-2-(2-metoxifenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117f**

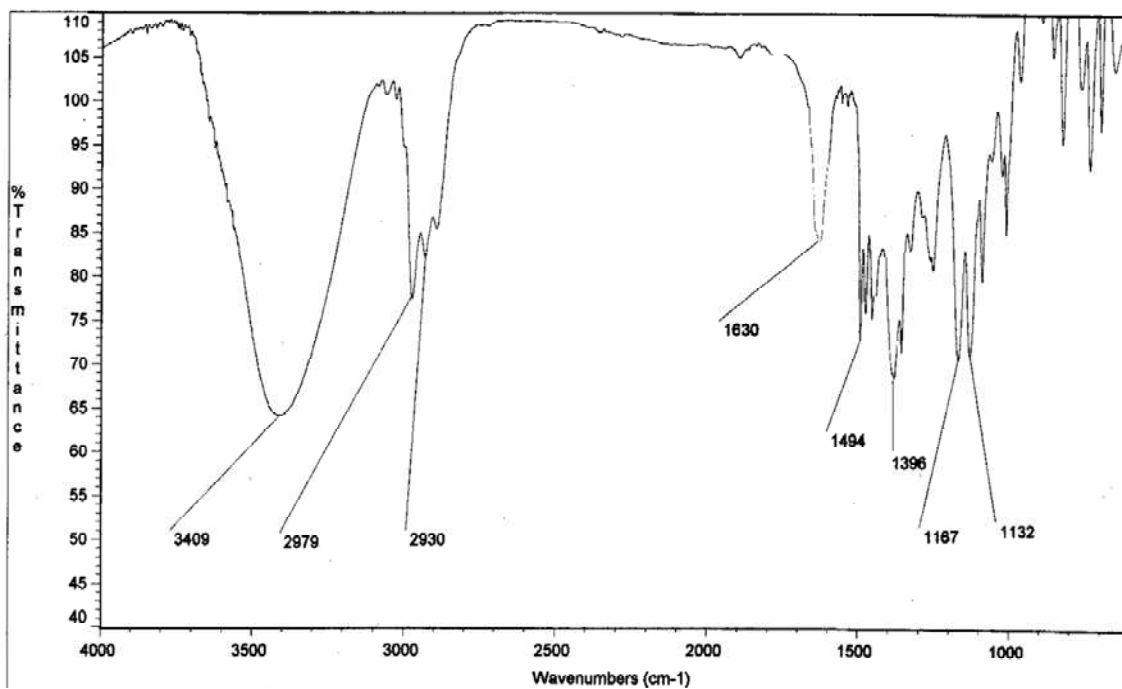
Rendimento de 83 % (nas duas etapas).

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3409; 2979; 2930; 1630; 1494; 1167; 1132.

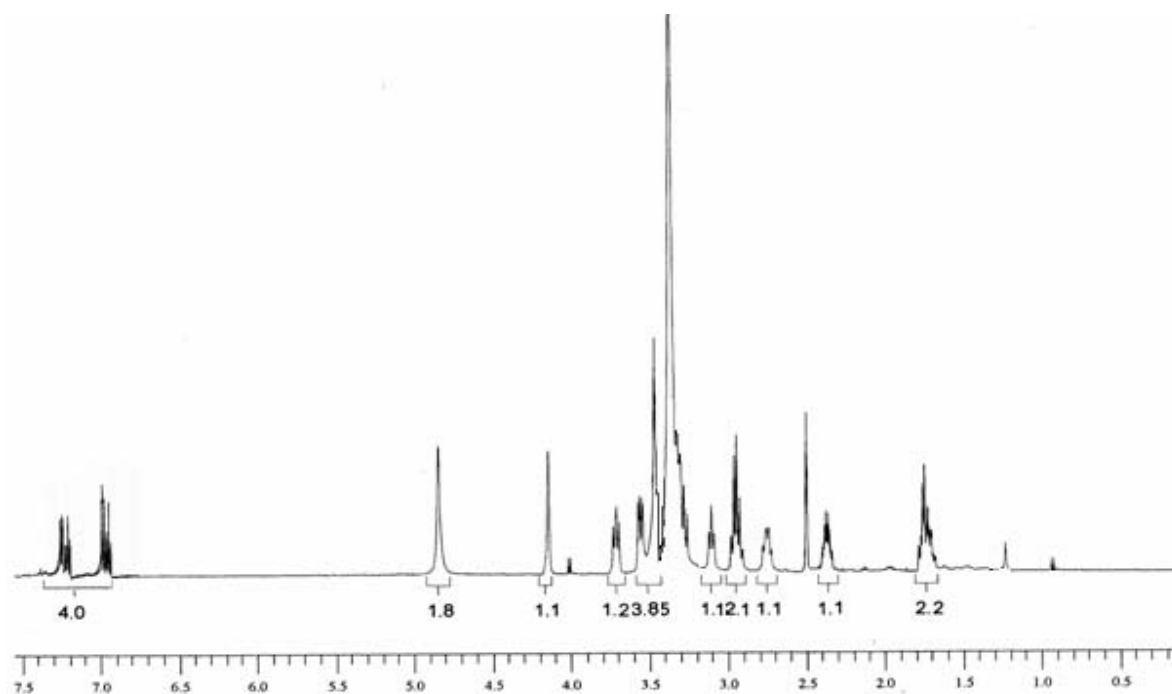
RMN- 1H (DMSO- D_6 , δ , ppm, 500 MHz, t.a.): 1,74 (2H,m); 2,39 (1H,m); 2,78 (1H,q); 2,96 (2H,m); 3,12 (1H,t); 3,30 (2H,m); 3,47 (3H,s); 3,55 (1H,dd); 3,72 (1H); 4,15 (1H,t); 4,86 (2H,s); 6,94 (2H,m); 7,26 (2H,m).

RMN- ^{13}C (DMSO- D_6 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 35,6 (CH_2); 38,2 (CH); 47,8 (CH); 54,0 (CH_2); 55,3 (CH_3); 58,3 (CH_2); 61,14 (CH_2); 70,3 (CH); 72,3 (CH); 104,2 (CH); 110,9 (CH); 120,5 (C); 127,2 (CH); 127,7 (CH); 157,3 (C).

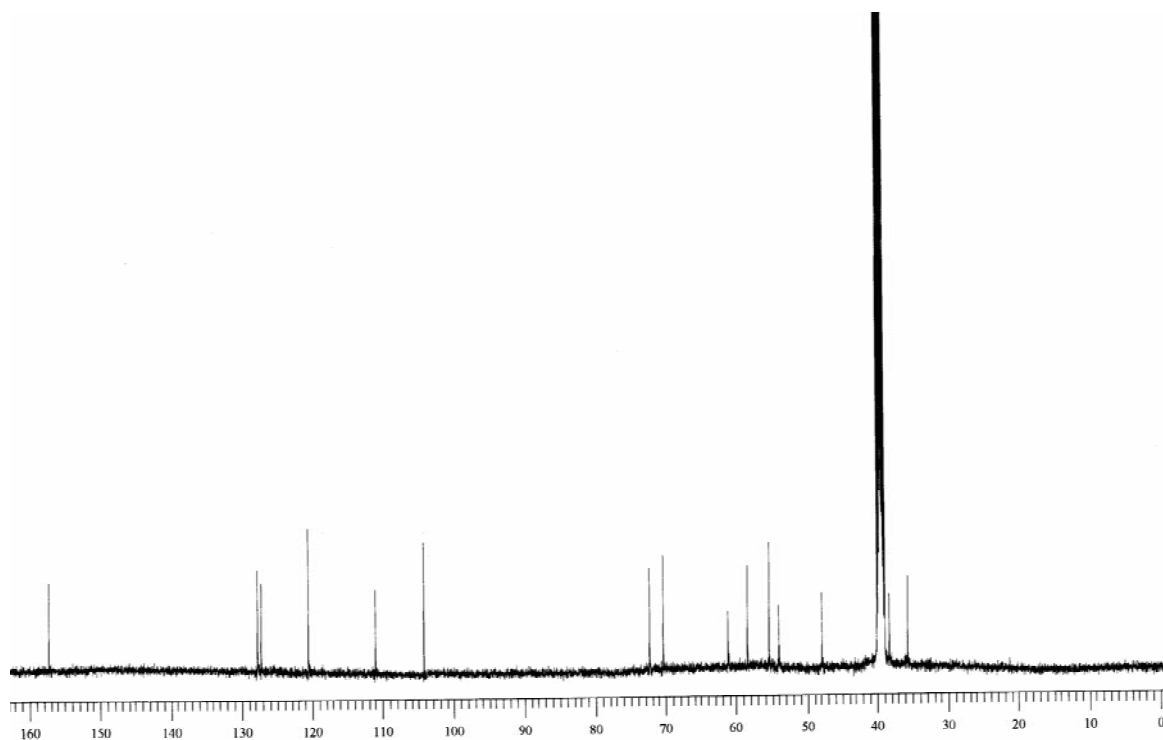
EM (Q-TRAP MS-MS 246,3 ES +): m/z 264,3 ($M^+ + H$); 246,3; 228,3; 212,3; 184,3; 174,3; 121,2; 91,1; 86,3.



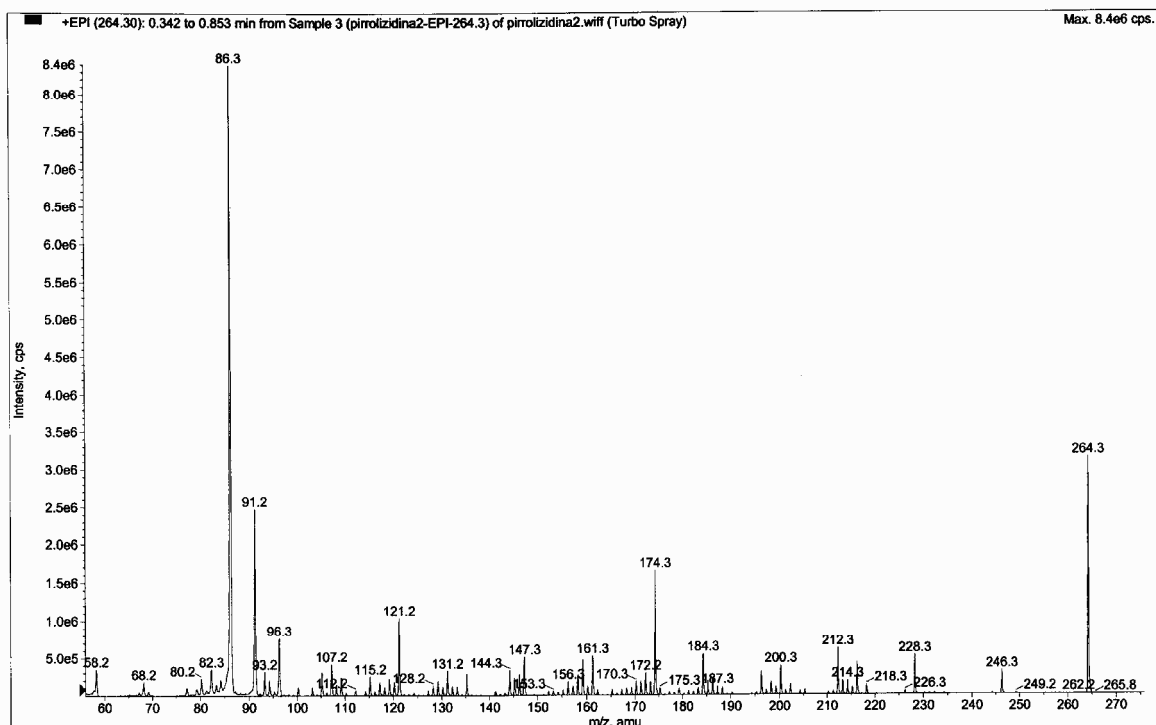
IV (filme, cm^{-1}) do $(\pm)-((\pm)-(1S,2R,7R)-2-(2\text{-metoxifenil})-7\text{-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol } \mathbf{117f}$



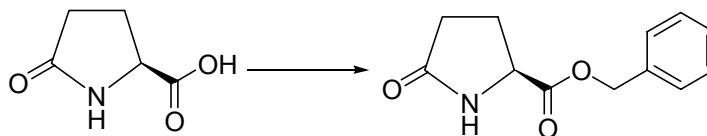
RMN-¹H (DMSO-D₆, δ , ppm, 500 MHz, t.a.) do ($\pm$)-(1*S*,2*R*,7*R*)-2-(2-metoxifenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117f**



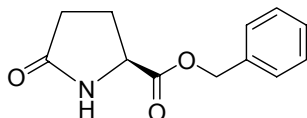
RMN-¹³C (DMSO-D₆, δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do ($\pm$)-(1*S*,2*R*,7*R*)-2-(2-metoxifenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117f**



*EM (Q-TRAP MS-MS 246,3 ES +) do (±)-(1S,2R,7R)-2-(2-metoxifenil)-7-hidroxiperhidro-1-Pirrolizinilmetanol **117f***

6.13. Síntese do (2S)-5oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila **216**

Em um balão de 100 mL contendo uma solução de 30 mL de álcool benzílico e 5,0 g de cloreto de tionila (preparado pela adição do cloreto de tionila ao álcool à -5°C), foram colocadas 2,6 g (20 mmol) de ácido piroglutâmico. O banho de gelo foi removido e a solução foi mantida sob agitação por 48 h. O ácido clorídrico foi removido a vácuo e o resíduo foi despejado sobre 100 mL de uma solução Hexano/Éter 1:1 levando a decantação de um óleo. A mistura bifásica foi transferida para um funil de separação e o óleo recolhido. O óleo foi purificado em coluna “flash” (AcOEt) levando a obtenção de 2,93g do éster benzílico correspondente com 67% de rendimento.



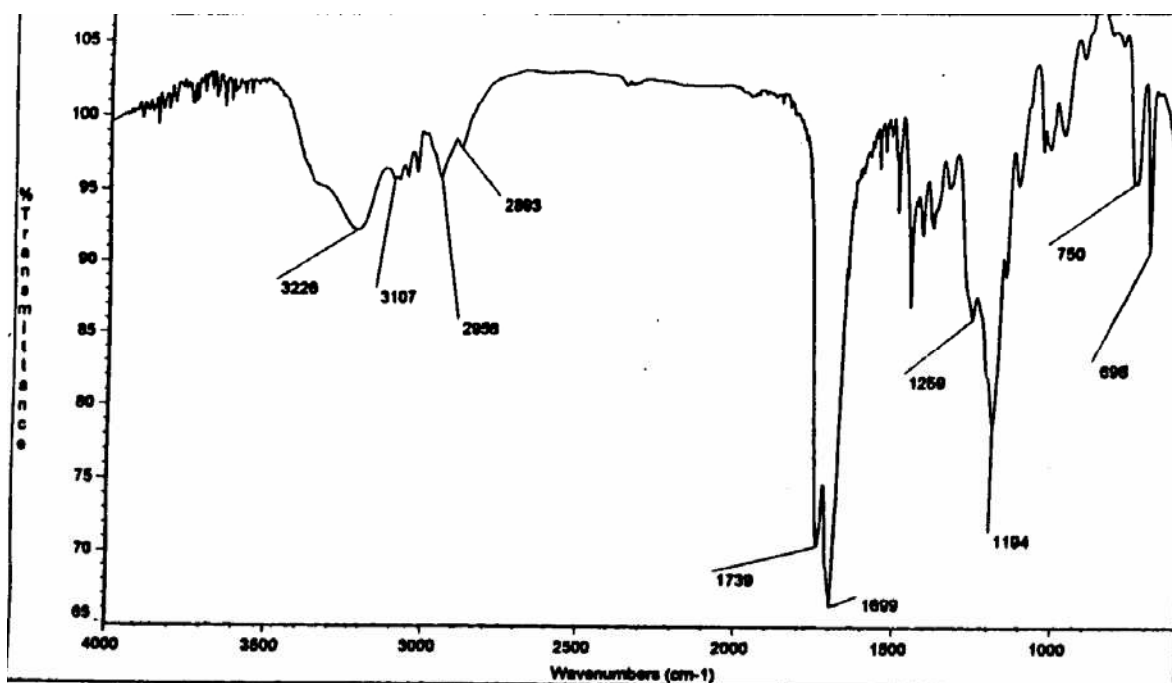
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$
Massa Molecular: 219,24

(2S)-5oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila **216**

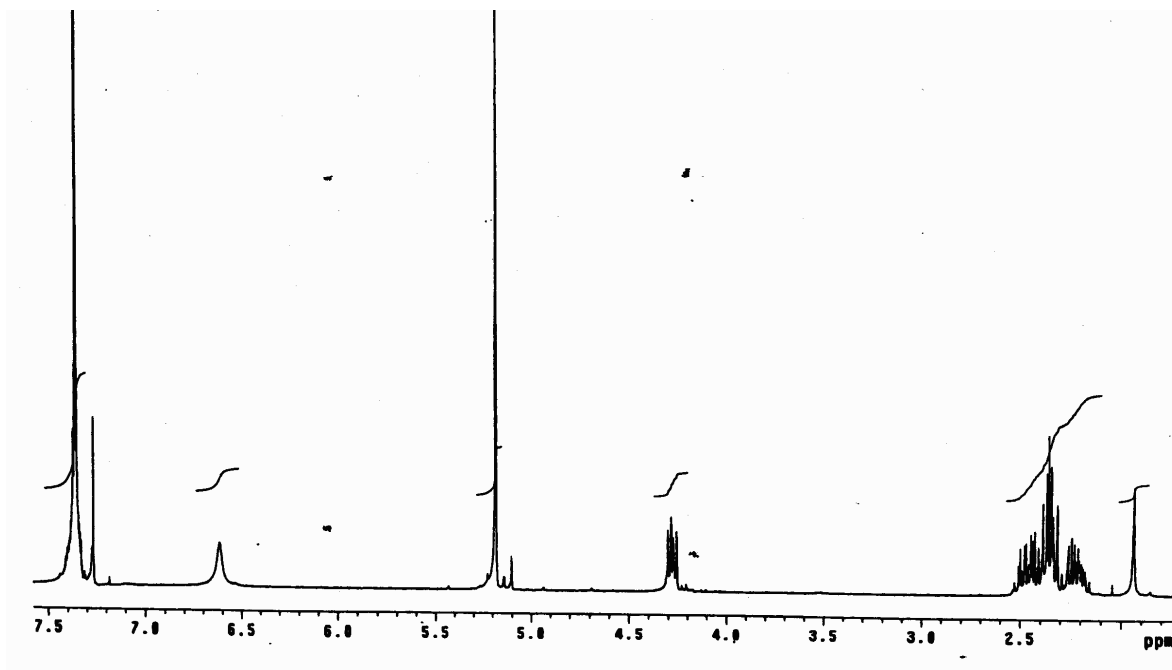
IV (filme, cm^{-1}): 3226; 3101; 2956; 2893; 1739; 1699; 1259; 1194; 750; 698

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta): 2,17-2,58 (m, 4H); 4,23-4,38 (dd, 1H); 5,20 (s, 2H); 7,36 (s, 5H)

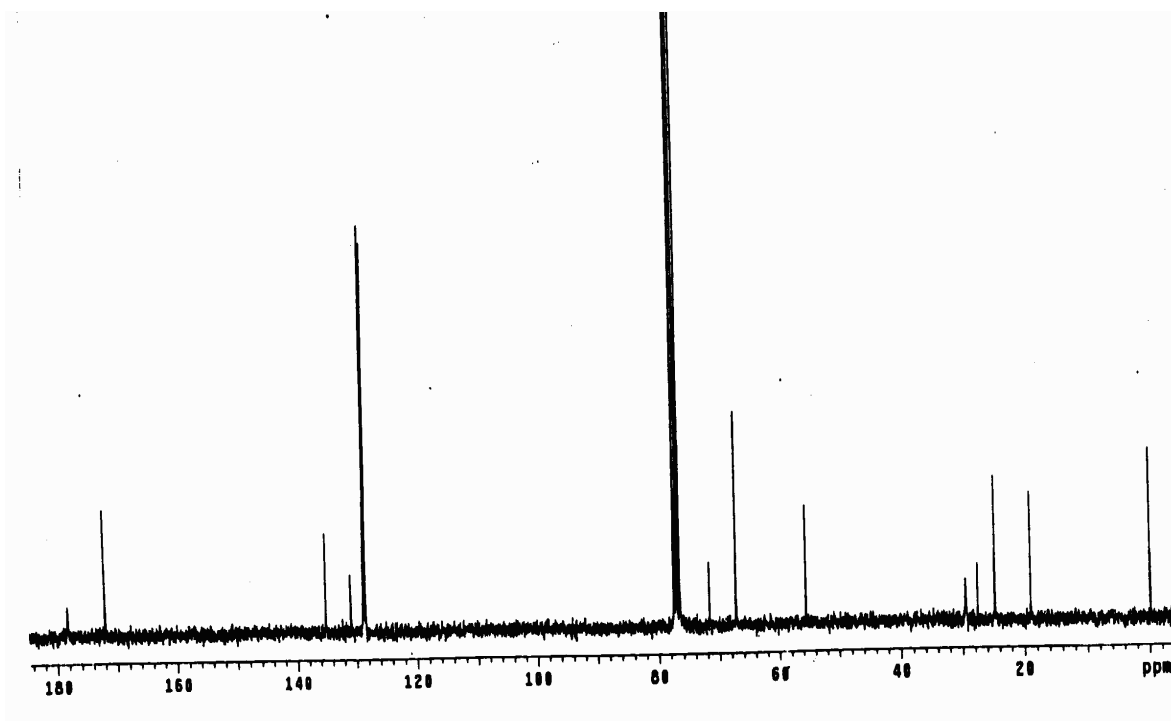
^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta): 19,0 (CH_2); 29,5 (CH_2); 55,5 (CH); 67,3 (CH_2); 128,4-130,9 (5 CH); 135,1 (C); 172,0 (CO); 178,2 (CO)



I.V. (filme, cm^{-1}) do (2S)-5oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila **216**

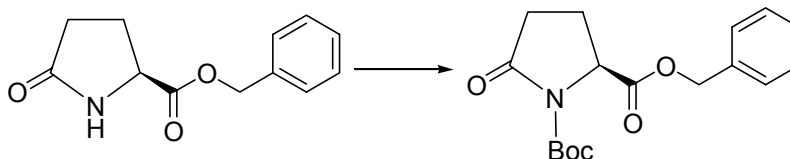


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) (2S)-5oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila **216**

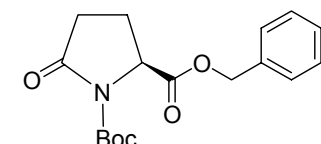


$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) (2S)-5oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila **216**

6.14. Síntese do (2S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxopirrolidona-2-carboxilato de benzila **217**



Em um balão de 50 mL contendo uma solução de 530 mg (2,42 mmol, 1eq) do éster benzílico **35** e 30 mg de DMAP em MeCN seca e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,7 mL de di-*tert*-butil dicarbonato (2,9 mmol, 1,2 eq). A solução foi mantida sob agitação a t.a por 45 min. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo obtido foi purificado em coluna “flash” (Hex/AcOEt 40%). Obteve-se 772 mg de um óleo incolor correspondente à lactama **217** protegida com rendimento quantitativo.



$C_{17}H_{21}NO_5$
Massa Molecular: 319,35

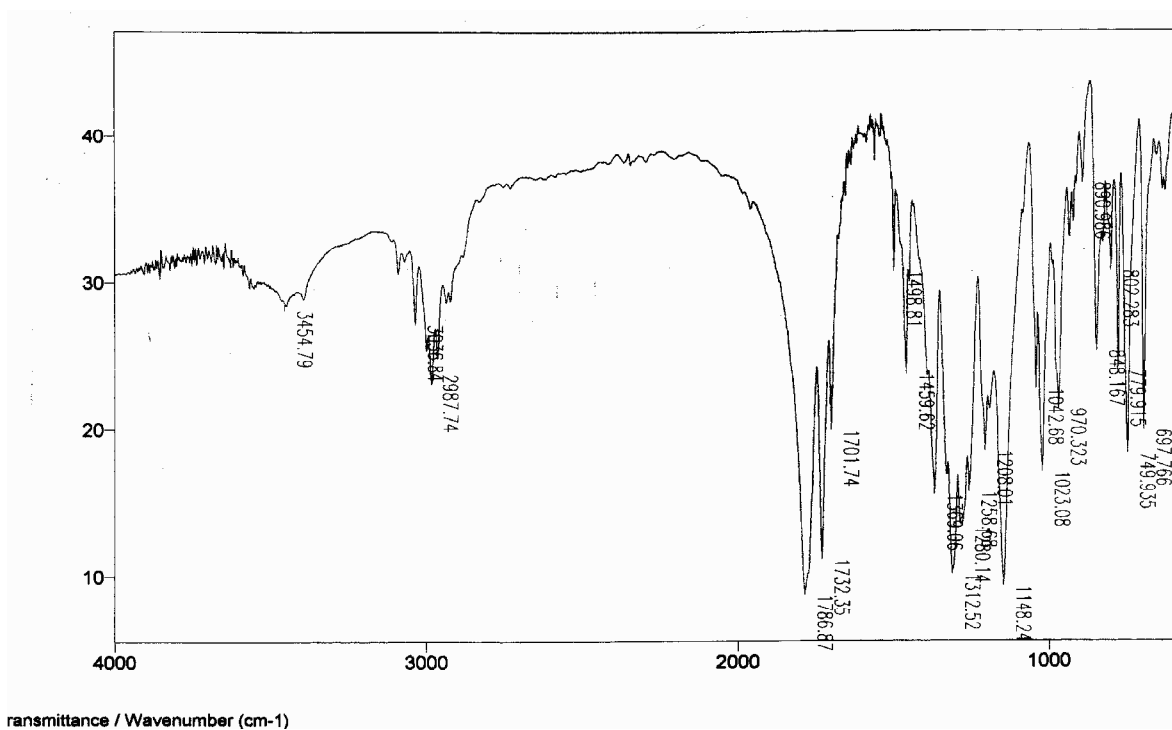
(2S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxopirrolidona-2-carboxilato de benzila **217**

IV (KBr cm^{-1}): 3064; 3033; 2979; 2935; 1790; 1753; 1712; 1311; 1288; 1188; 1153; 746; 700

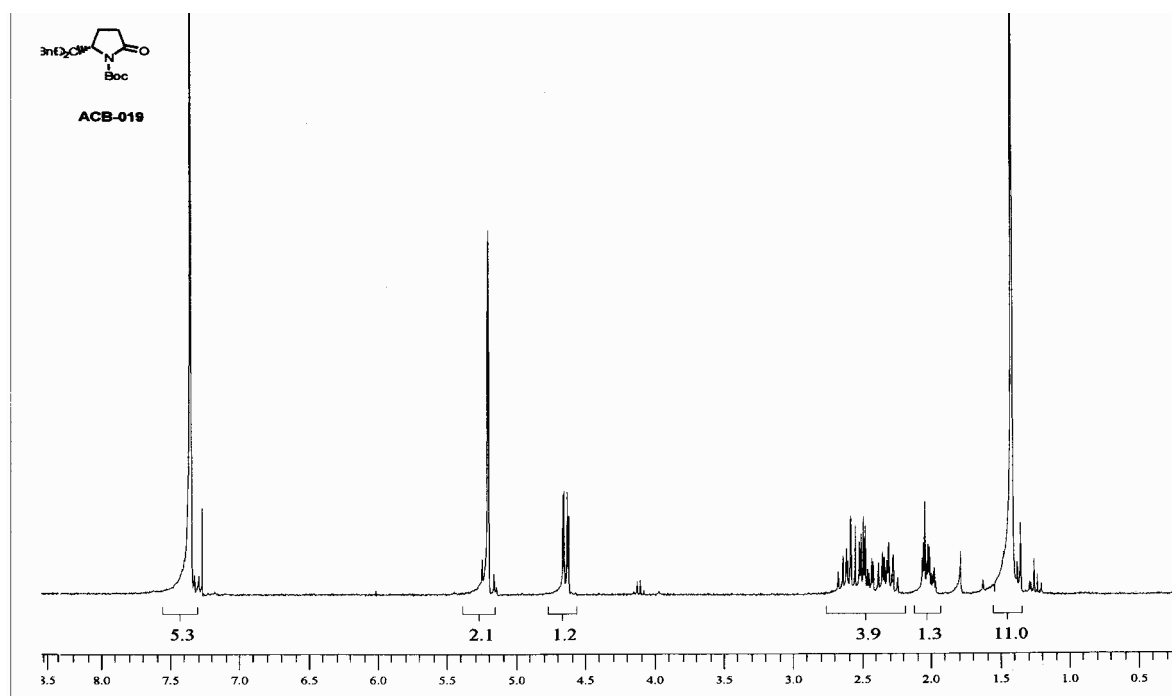
1H RMN ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, ta): 1,42 (s, 9H); 1,98-2,05

(m, 1H); 2,28-2,64 (m, 3H); 4,64 (d largo, 1H); 5,21 (s, 2H); 7,36 (s, 5H)

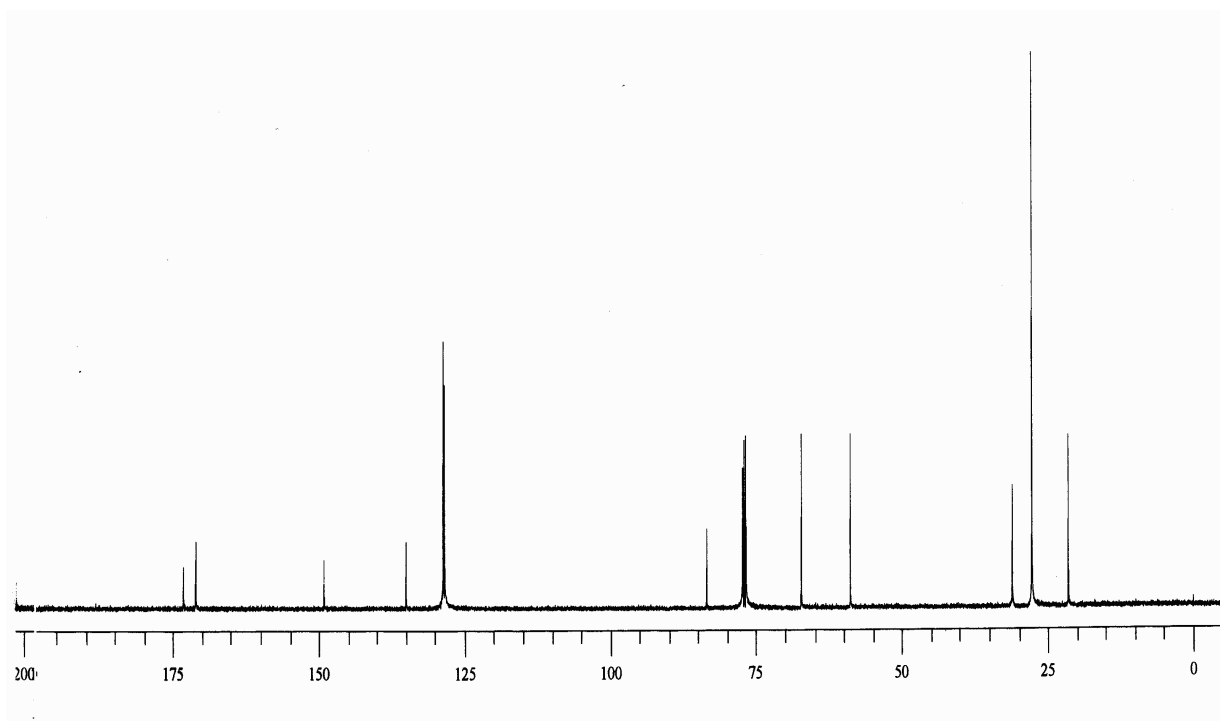
^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, ta): 21,4 (CH_2); 27,7 (3 CH_3); 31,0 (CH_2); 58,9 (CH); 67,3 (CH_2); 83,6 (C); 128,6-128,7 (5CH); 135,1(C); 149,3 (C=O); 171,3 (CO); 173,3 (CO)



I.V. (KBr, cm⁻¹) do(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-oxopirrolidona-2-carboxilato de benzila **217**

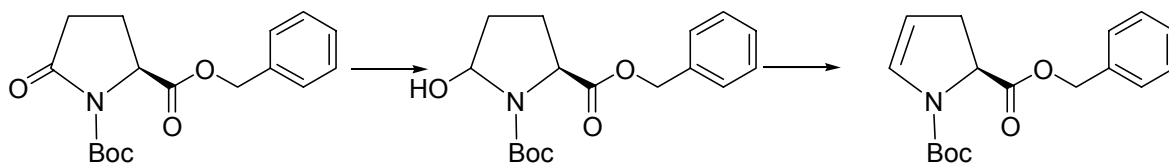


RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-oxopirrolidona-2-carboxilato de benzila **217**



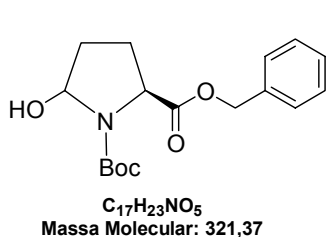
$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) (2S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-oxopirrolidona-2-carboxilato de benzila **217**

6.15. Síntese da 5(S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)- 2,3-desidropirrol-5-carboxilato de benzila **219**



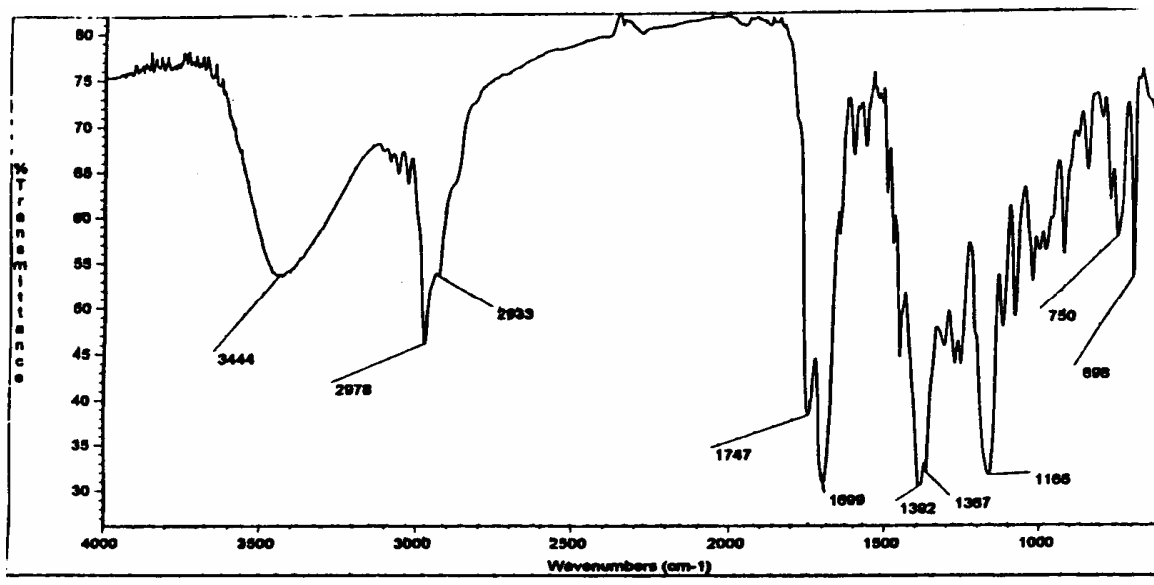
Em um balão de 50 mL contendo uma solução da lactama **17** (300 mg; 1,05mmol) em THF seco (5 mL), sob atmosfera de argônio e resfriada a -78°C , foram adicionados lentamente 1,05 mL de uma solução 1M de DIBAL-H em tolueno (1,26 mmol; 1,2 eq). Após o consumo total do material de partida (1,5 h), foram adicionados ao meio reacional 5 mL de uma solução saturada de bitartarato de sódio e potássio (sal de Rochelle). A mistura bifásica foi mantida sob agitação a t.a por 1 h, tempo após o qual foi transferida a um funil de separação sendo descartada a fase aquosa. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 . O solvente foi removido levando à formação de um óleo viscoso correspondente à mistura diastereomérica dos hemiaminais **218**. O produto foi usado sem posterior purificação sendo a redução da lactama confirmada por IV.

A mistura diastereoisômica bruta dos hemiaminais foi retomada em tolueno seco (10 mL) sob atmosfera de argônio. A solução foi resfriada a 0°C . A essa solução foram adicionados 0,63 mL de 2,6-lutidina (5,40 mmol, 5eq) e 0,9 mL de uma solução 1,2M de anidrido trifluoracético em tolueno (1,08 mmol, 1eq). O banho de gelo foi removido e a solução foi mantida sob agitação a t.a por 3 h. Após esse período verificou-se por CCD o desaparecimento do material de partida. Um condensador de refluxo foi adaptado ao balão de reação e o meio aquecido à temperatura de refluxo de tolueno (110°C) por 30 min. A solução foi transferida para um funil de separação, lavada com H_2O (2x) e com solução saturada de NaHCO_3 (2x). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e o solvente posteriormente removido em Rotavapor. O produto foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 10%). O enecarbamato **219** foi isolado 242 mg correspondentes a 76% de rendimento nas duas etapas.

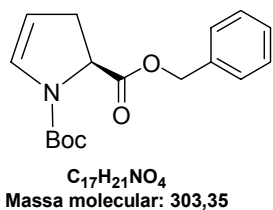


5(S)-2-hidroxi-N-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidona-5-carboxilato de benzila 218

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



I.V. (filme, cm^{-1}) do 5(S)-2-hidroxi-N-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidona-5-carboxilato de benzila 218



5(S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)- 2,3-desidropirrol-5-carboxilato de benzila 219

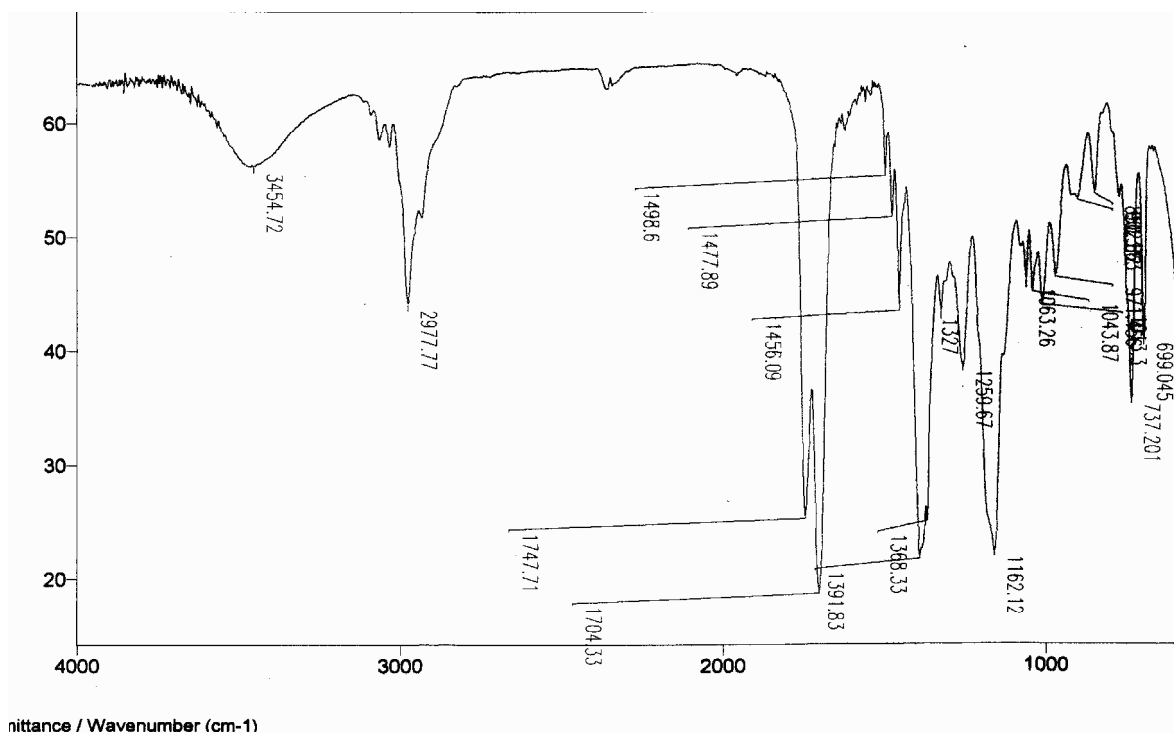
IV (filme, cm^{-1}) : 2976; 2933; 1747; 1705; 1624; 1392; 1367; 1163; 1080; 966; 690

1H RMN (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,29-1,35 (s, 9H); 2,53-2,65 (m, 1H); 2,93-3,09 (m, 1H); 4,50 (dd, 1H); 4,55 (dd, 1H), 1H]; 4,79-4,83 (s, 1H); 5,03-5,23 (m, 2H); 6,44-6,59 (s largo, 1H); 7,29 (s, 5H)

^{13}C RMN (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 28,5-28,8 (3 CH_3); 34,4-35,8 (CH_2); 58,6-58,7 (CH); 66,7 (CH_2); 80,2-80,4 (C);

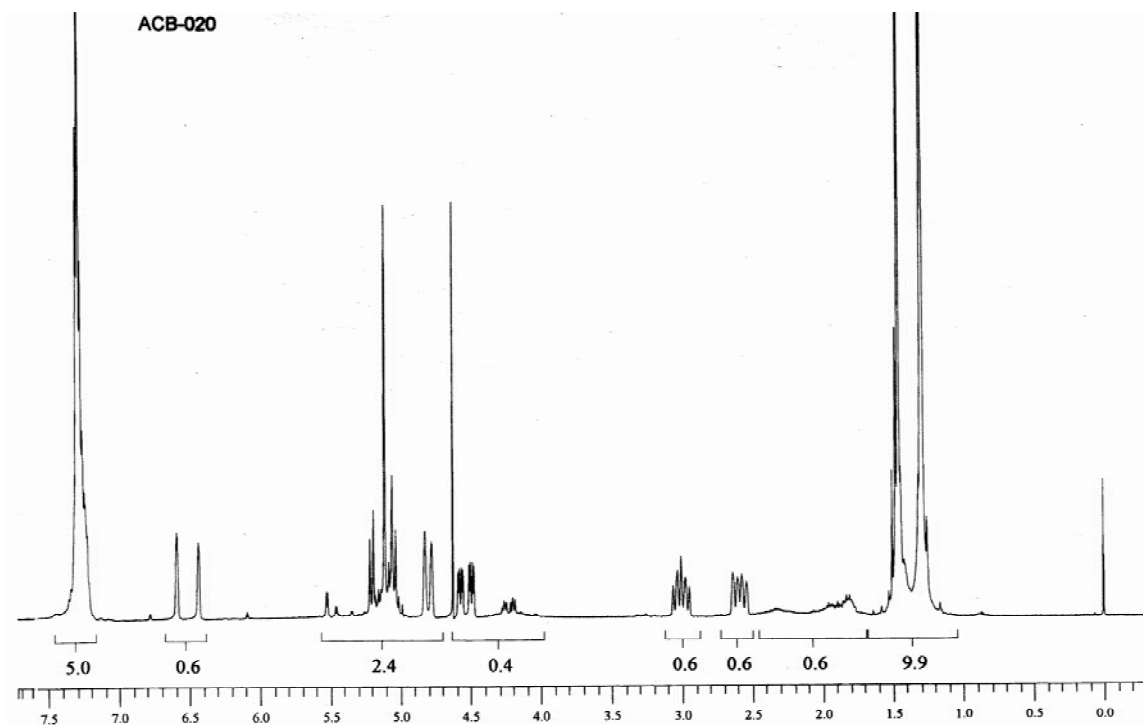
103,8-104,3 (CH); 127,9 (CH), 128,3-131,3 (5 CH); 136,3 (C); 150,6-150,7 (CO); 170,5-170,9 (CO)

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

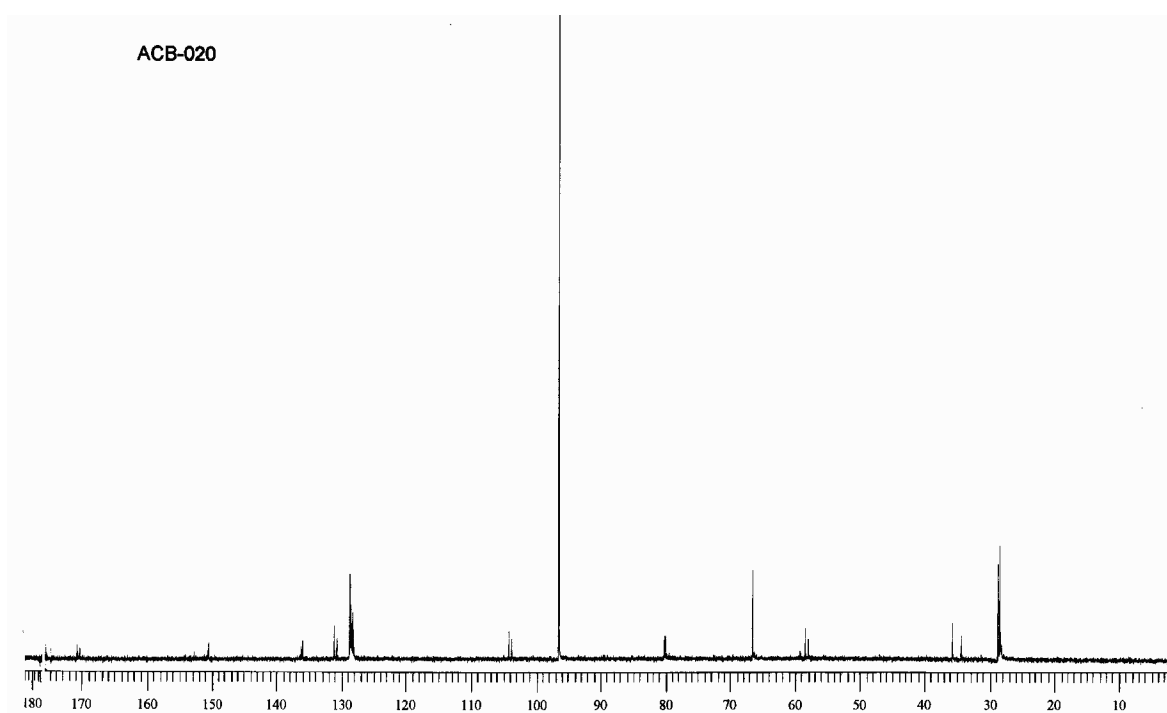


I.V. (KBr, cm⁻¹) do 5(S)-N-(*terc*-butoxicarbonil)- 2,3-desidropirrol-5-carboxilato de benzila

219

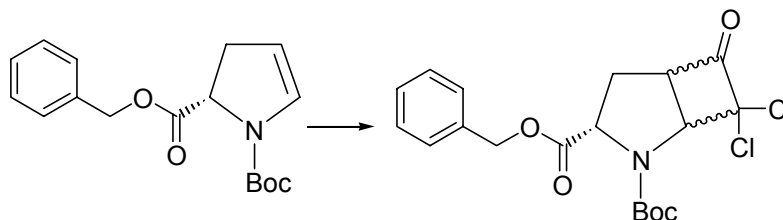


$RMN-^1H$ (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) 5(S)-N-(*tert*-butoxycarbonyl)- 2,3-desidropirrol-5-carboxilato de benzila **219**

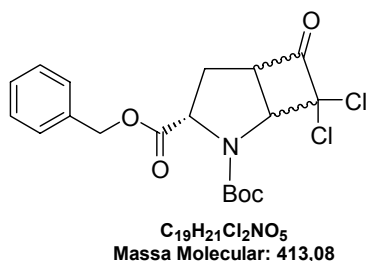


$RMN-^{13}C$ (CCl_4/D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) 5(S)-N-(*tert*-butoxycarbonyl)- 2,3-desidropirrol-5-carboxilato de benzila

6.16. Síntese de (3S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **220**



Em um balão de 25 mL dissolveram-se 330 mg (1,22 mmol, 1eq) do enecarbamato **219** em 17 mL de cicloexano seco, sob atmosfera de argônio a 40°C. Ao meio reacional foram adicionados 0,34 mL de Et₃N seca (2,44 mmol, 2 eq). Por meio de um adicionador automático, uma solução contendo 0,17 mL (1,59 mmol, 1,3 eq) de cloreto de dicloroacetila dissolvido em 9 mL de cicloexano foi adicionada ao meio reacional durante um período de 2 h. Após o término da adição a mistura reacional permaneceu sob agitação por mais 20 min. O meio reacional foi filtrado através de Celite® para a remoção do cloridrato da Et₃N formado. A remoção do solvente levou à obtenção de um óleo marrom. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 25%) obtendo-se 478,7 mg de um óleo levemente amarelado. A ciclobutanona correspondente foi obtida com 95% de rendimento.



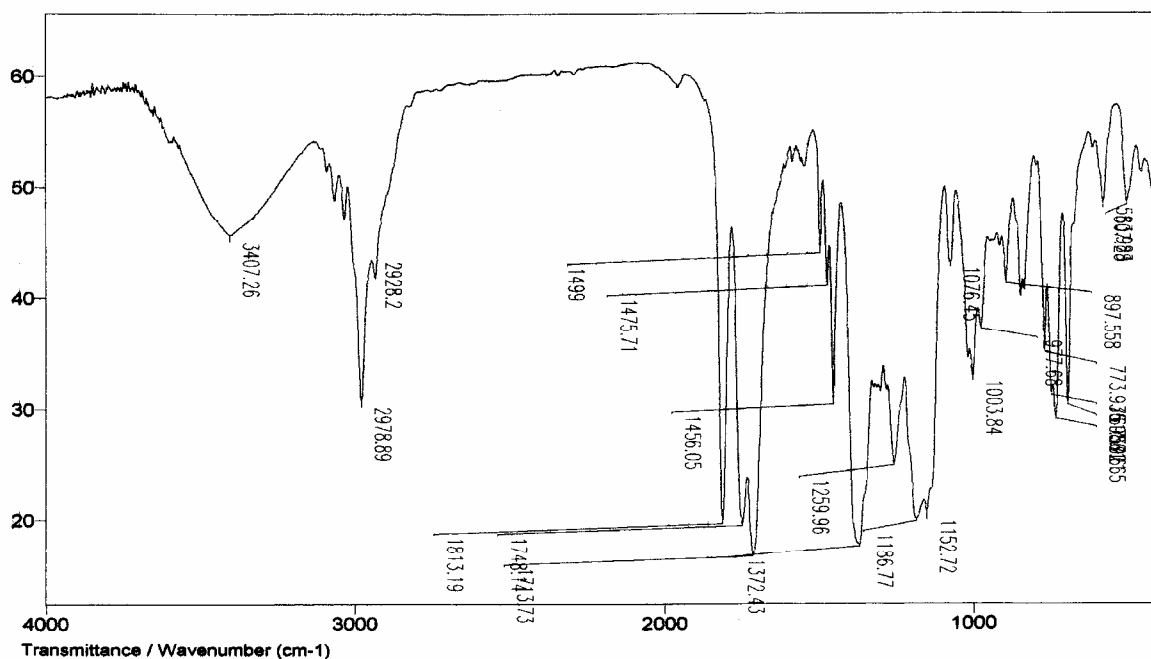
(3S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **220**

I.V. (filme, cm⁻¹): 2978; 2931; 1813; 1747; 1712; 1454; 1369; 1184; 1153; 771; 752

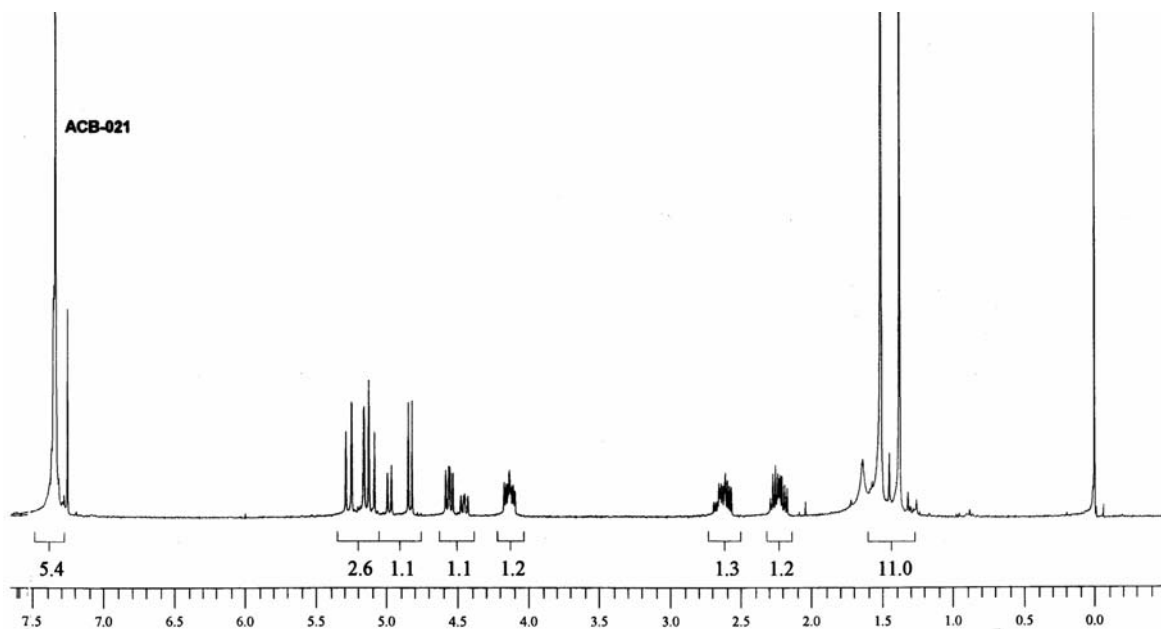
¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,38-1,51 (s, 9H); 2,17-2,27

(m, 1H); 2,57-2,66 (m, 1H); 4,10-4,18 (m, 1H); [4,44 (dd, J=6,0 Hz) e 4,56 (dd, J=6,0 Hz), 1H]; [4,83 (d, J=8,0 Hz) e 4,98 (d, J=8,0 Hz), 1H]; 5,13-5,29 (m, 2H); 7,34 (s, 5H)

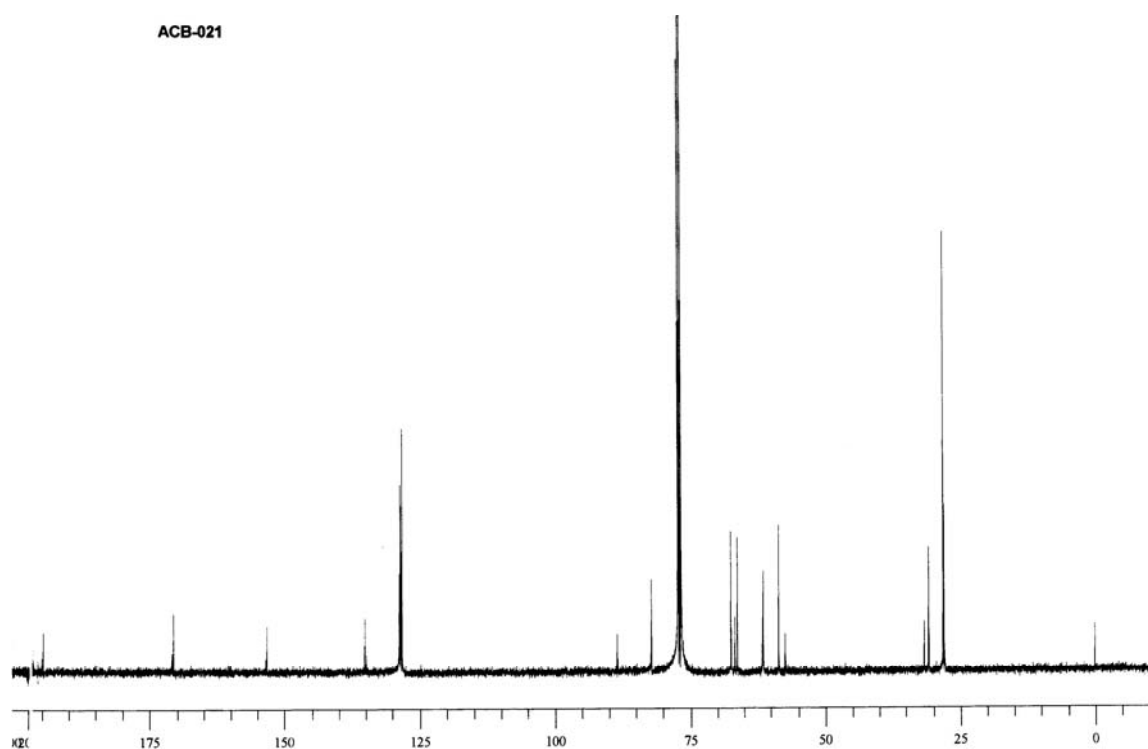
¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros, 27,9-28,0 (3 CH₃); 30,7 (CH₂); 31,6 (CH₂); 57,3 (CH); 58,5 (CH); 61,5 (CH); 61,6 (CH); 66,2 (CH); 66,7 (CH); 67,3 (CH₂); 67,4 (CH₂); 82,1 (C); 82,2 (C); 88,4 (C); 88,5 (C); 128,2 e 128,7 (5 CH); 134,9 (C); 135,2 (C); 153,3 e 153,5 (CO); 170,6 e 170,9 (CO); 194,6 (CO); 194,9 (CO)



I.V. (KBr, , cm⁻¹) do (3S)-N-(*tert*-butoxycarbonil)-7,7-dicloro-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **220**

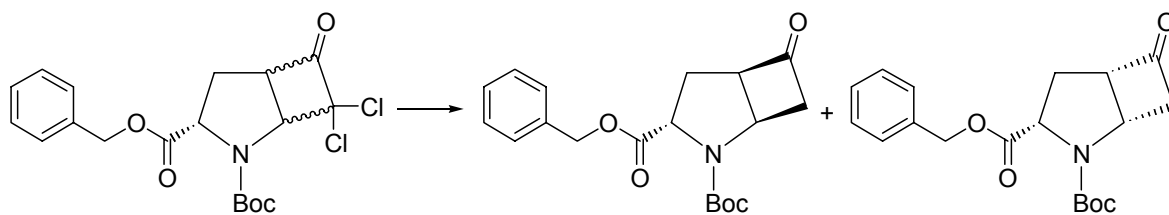


RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) do (3S)-N-(*tert*-butoxycarbonil)-7,7-dicloro-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **220**

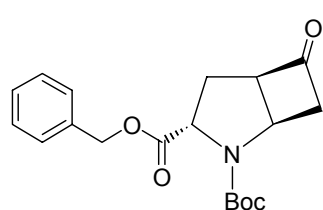


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do (3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **220**

6.17. Síntese do (3S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221**



Em um balão de 25 mL colocaram-se 185 mg (0,483 mmol) da diclorociclobutanona que foram dissolvidos em 12 mL de MeOH saturado com NH_4Cl em um balão sob atmosfera de argônio. Durante 30 min um fluxo de argônio constante foi passado pela solução para que o oxigênio dissolvido fosse eliminado. A essa solução foram adicionadas 0,34 g de uma liga de Zn/Cu. A suspensão foi mantida sob agitação durante 3 h, tempo após o qual se evidenciou o consumo total do material de partida. O MeOH foi removido a vácuo e o material retomado em AcOEt. A suspensão resultante foi filtrada através de Celite[®]. Após remoção do solvente obteve-se um óleo incolor. O produto foi purificado através de cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%). As ciclobutanonas **221a** e **221b** foram isoladas com 81% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 13:1.



$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$
Massa Molecular: 345,16

Isômero *trans* (3S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221a**

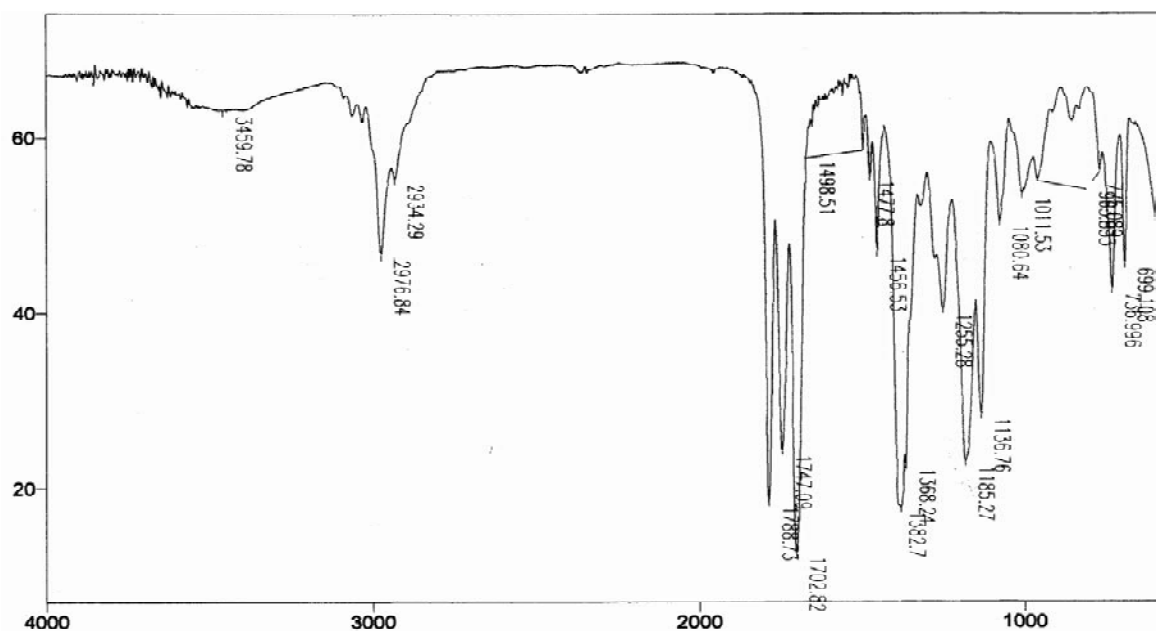
IV(KBr, cm^{-1}): 2978; 2931; 1790; 1747; 1714; 1311; 1288; 1188; 1153; 748; 698

^1H RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 1,34-1,45 (s, 9H); 2,01-2,11 (m, 1H); 2,52-2,65 (m, 1H); 2,91-3,05 (m, 1H); 3,27-3,38 (m, 1H); 3,78-3,85 (m, 1H); 4,46-4,62 (m, 2H); 5,07-5,27 (m, 2H); 7,34 (s, 5H)

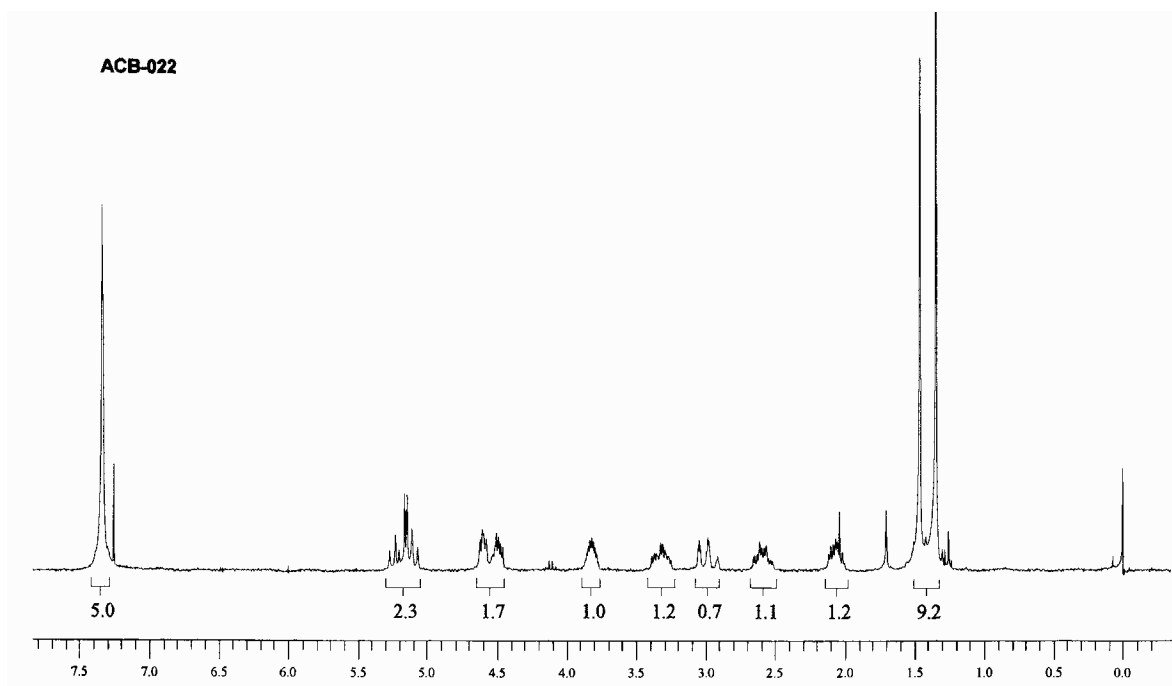
^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido a presença de rotâmeros: 28,0 (3 CH_3); 28,3 (3 CH_3); 29,8 (CH_2); 49,5 (CH); 50,2 (CH); 53,3 (CH_2); 53,5 (CH_2); 61,3 (CH); 61,7 (CH); 62,2 (CH); 67,0 (CH_2); 80,8 (C); 81,0 (C); 128,1 a 128,6 (5 CH);

135,2 (C); 135,4 (C); 153,7 (CO); 154,0 (CO); 171,8 (CO); 172,1 (CO); 207,7 (CO);
208,0 (CO)

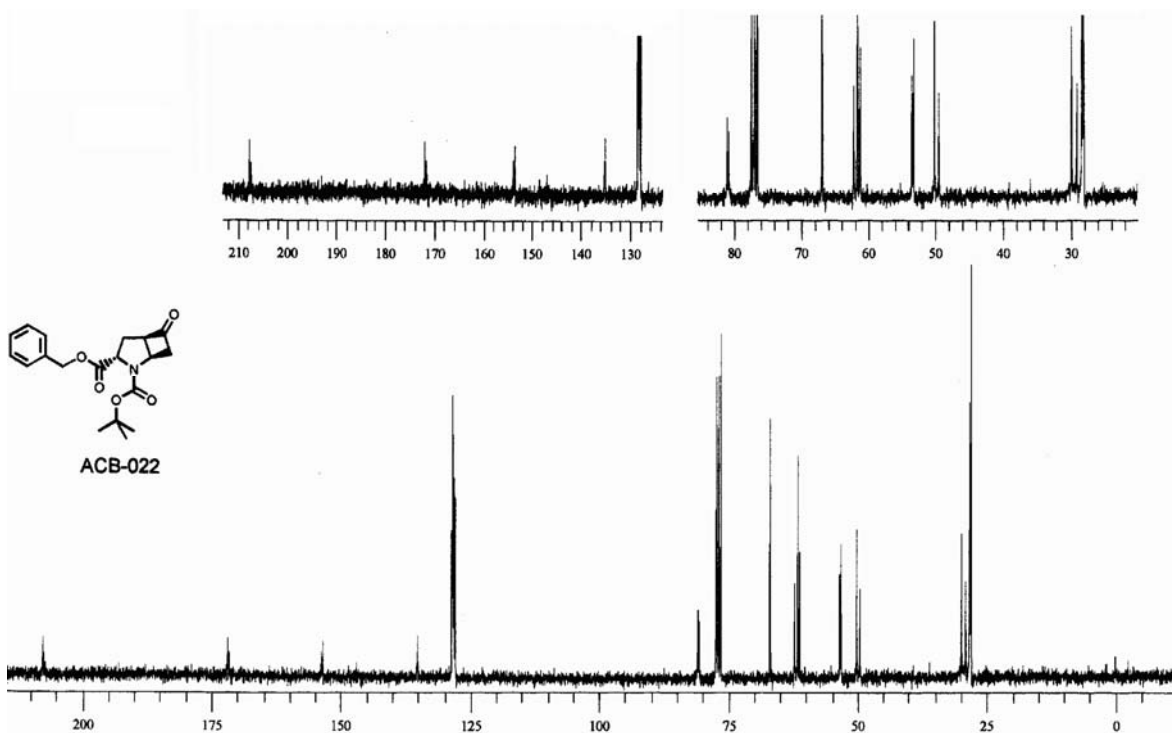
$[\alpha]_D^{20} = -136,0$ (c 2,5 em AcOEt)



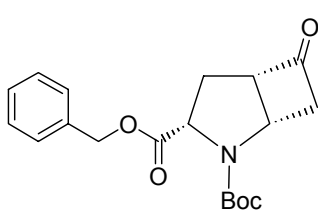
I.V. ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) do isômero *trans* (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221a**



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do isômero *trans* (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221a**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do isômero *trans* (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221a**



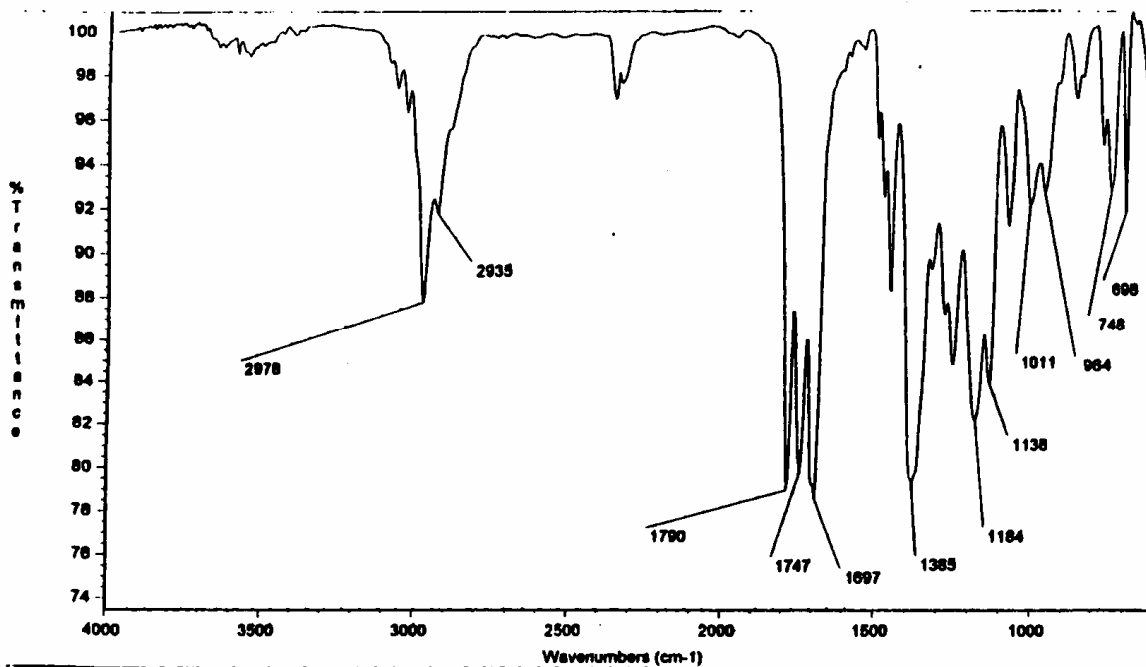
$C_{19}H_{23}NO_5$
Massa Molecular: 345,16

Isômero *cis* (3S)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila 221b

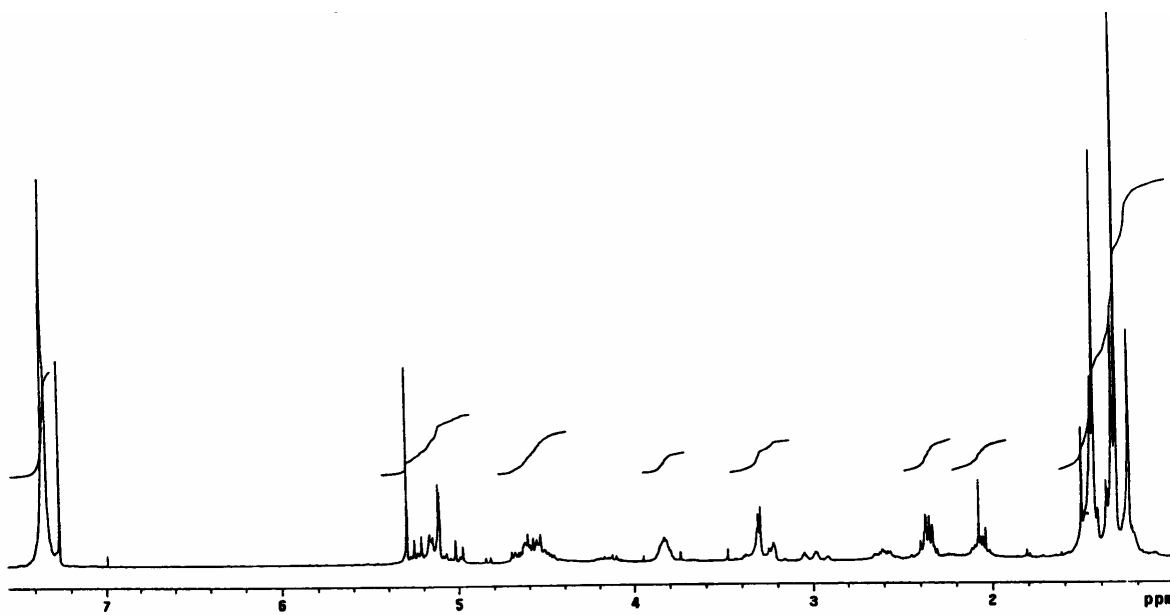
IV(filme, cm^{-1}): 2978; 2935; 1790; 1747; 1697; 1385; 1184; 1138; 1011; 964; 748; 698

1H RMN ($CDCl_3$, δ , ppm, 300 MHz, ta) sinais duplicados devido à presença de rotâmeros: 1,23-1,34 (s, 9H); 2,04-2,11 (m, 1H); 2,31-2,40 (m, 1H); 3,22-3,48 (m, 2H); 3,80-3,84 (m, 1H); 4,51-4,70 (m, 2H); 5,02-5,29 (m, 2H); 7,35 (s, 5H),

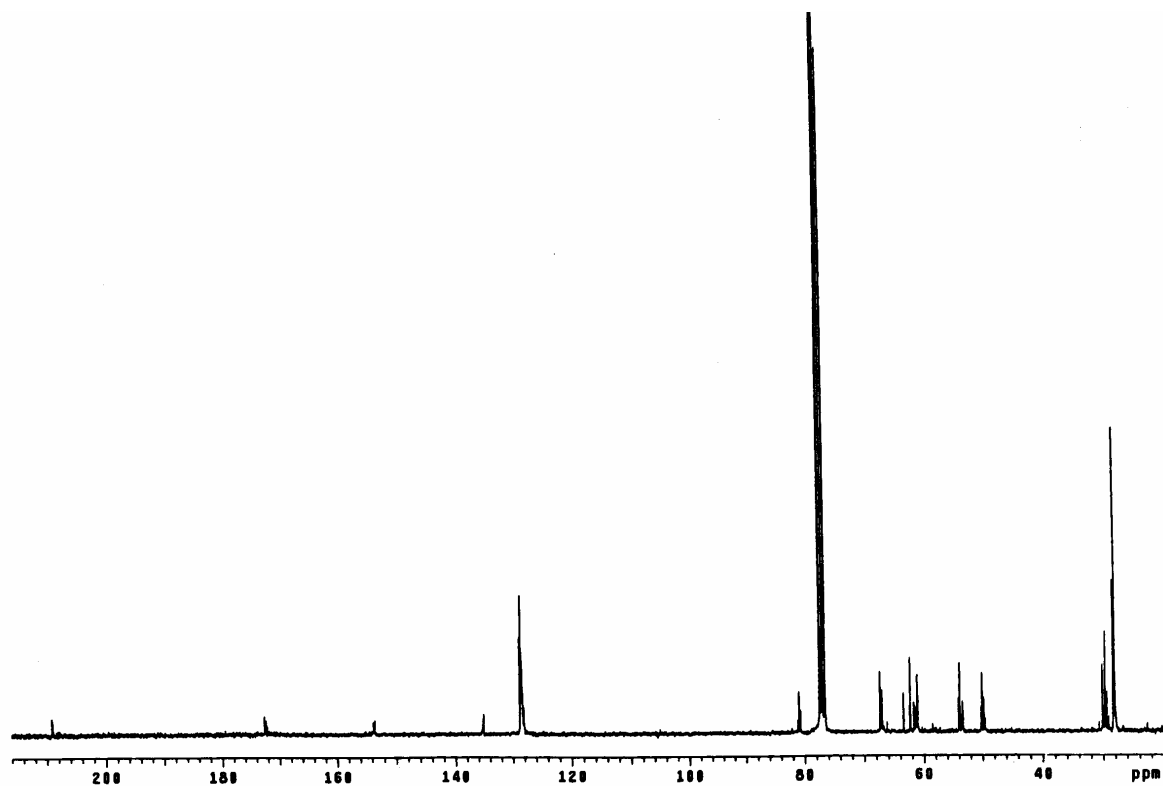
^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , ppm, 75 MHz, ta) sinais duplicados devido à presença de rotâmeros: 28,1 (3CH₃); 28,3 (3CH₃); 29,7 (CH₂); 49,8 (CH); 50,1 (CH); 53,3 (CH₂); 53,4 (CH₂); 61,0 (CH); 61,3 (CH); 62,4 (CH); 67,3 (CH₂); 80,7 (C); 81,1 (C); 128,1 a 128,8 (5 CH); 135,1 (C); 135,2 (C); 153,5 (CO); 153,7 (CO); 172,3 (CO); 172,6 (CO); 208,9 (CO); 209,1 (CO),



*I.V. (filme, cm^{-1}) do isômero *cis* (3S)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila 221b*

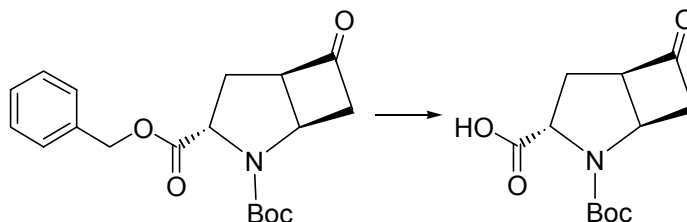


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do isômero *cis* (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221b**

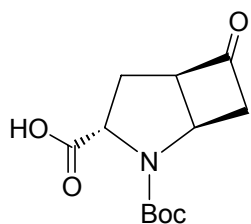


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do isômero *cis* (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato de benzila **221b**

6.18. Síntese do (3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-ácido carboxílico 222



Em um balão de 25 mL colocaram-se 186 mg (0,54 mmol, 1 eq) da ciclobutanona 221a a qual foi dissolvida em 5 mL de MeOH. Ao meio reacional foram adicionadas 7,8 mg de Pd(OH)₂. A solução foi purgada com hidrogênio durante 30 min e a suspensão permaneceu sob agitação a t.a por 45 min. A suspensão foi filtrada através de Celite e o solvente removido a vácuo. O produto foi retomado em AcOEt e o ácido 222 extraído com uma solução saturada de NaHCO₃, a fase aquosa foi lavada com CH₂Cl₂ (2x) e acidificada com HCl a pH=2-3. A fase aquosa foi repetidamente extraída com AcOEt e CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram reunidos e secos com Na₂SO₄. A remoção do solvente a vácuo levou a formação de um óleo viscoso (137,6 mg) correspondente ao ácido 222 com rendimento quantitativo.



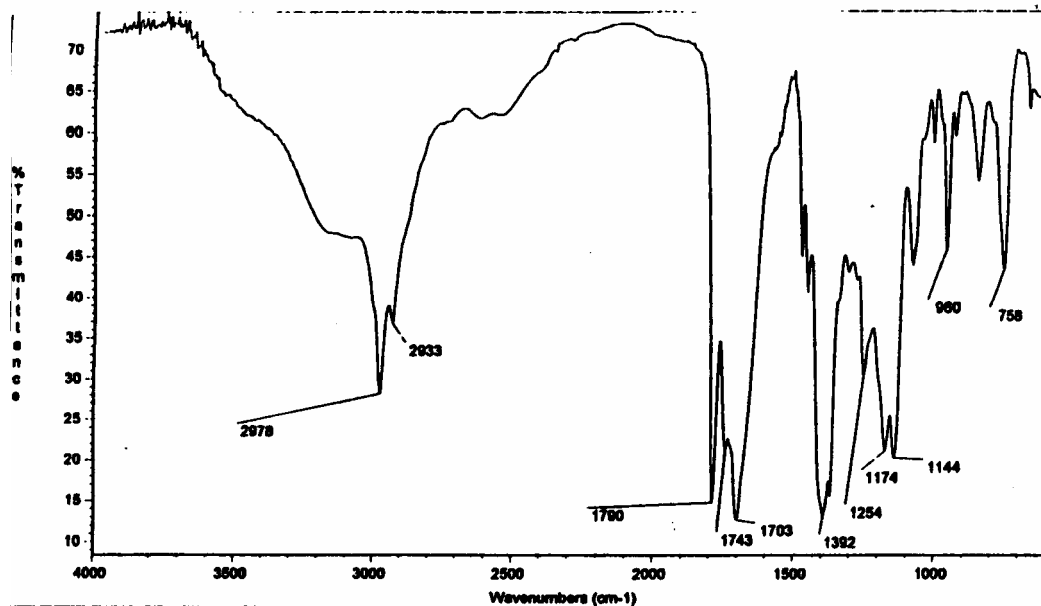
C₁₂H₁₇NO₅
Massa Molecular: 255,11

(3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-ácido carboxílico 222

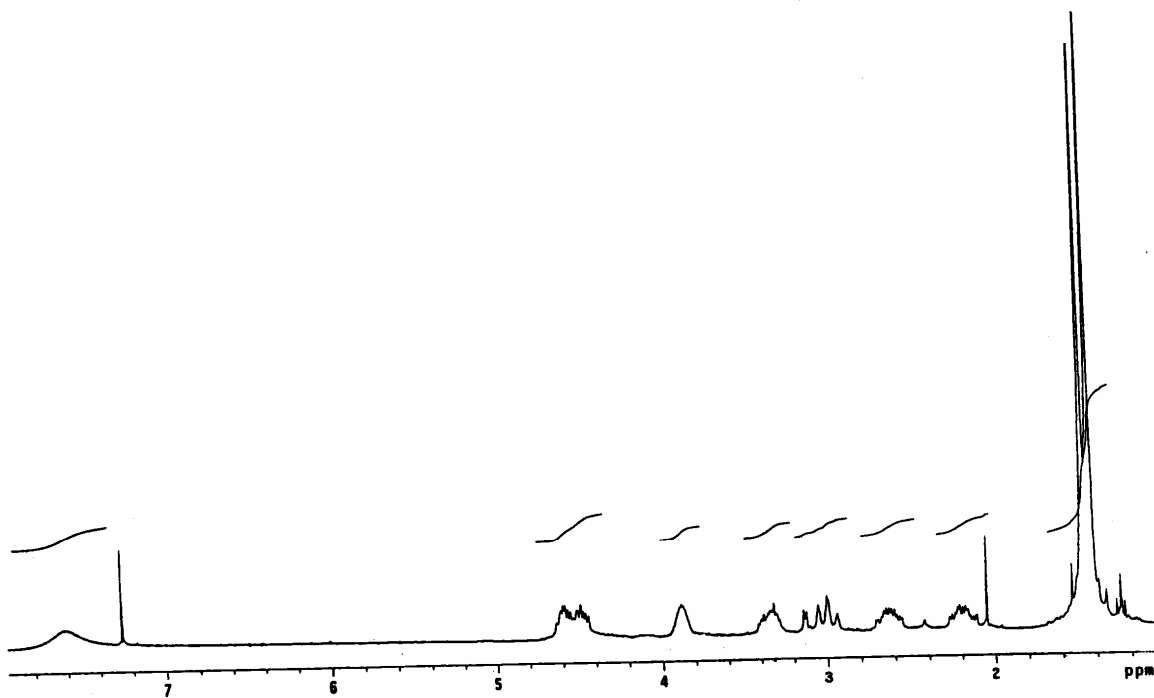
IV (filme, cm⁻¹): 3400-2700 (banda larga); 1790; 1743; 1703; 1392; 1174, 1144

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta): 1,43-1,47 (s, 9H); 2,10-2,29 (m, 1H); 2,55-2,72 (m, 1H); 2,92-3,16 (m, 1H); 3,27-3,43 (m, 1H);

3,82-3,96 (m, 1H); 4,43-4,66 (m, 2H); 7,62 (sl, 1H)

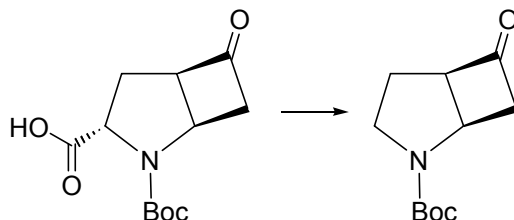


I.V. (filme, cm^{-1}) do (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabíclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-ácido carboxílico 222



$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do (3*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabíclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-ácido carboxílico 222

6.19. Síntese do (3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona em tres etapas 224



Redução do Difenil Disseleneto com NaBH₄

Em um balão foram dissolvidas 550 mg de difenil disseleneto (1,7 mmol, 1,3 eq em relação a lactona 222) em 10 mL de THF e 10 mL de terc-butanol, ambos anidros, sob atmosfera de argônio. A solução resultante apresentava a coloração alaranjada. O meio reacional foi resfriado em banho de gelo e em seguida foram adicionadas 130 mg de NaBH₄ (3,4 mmol, 2 eq em relação ao difenil disseleneto). O meio reacional permaneceu sob agitação constante até que a solução ficasse incolor.

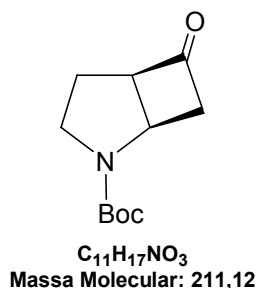
Síntese do Acil Selenídeo

Em um balão de 100 mL colocaram-se 331 mg do (3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona-5-carboxilato (1,3 mmol, 1eq) os quais foram dissolvidos em 50 mL de THF seco, sob atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado a -20 °C e foram adicionados ao meio reacional 0,67 mL de N-metil Morfolina (6,1 mmol) e 0,8 mL (6,1 mmol) de cloroformato de isobutila. O meio reacional foi mantido sob agitação a -20 °C por 15 min e a t.a por 30 min. O meio foi novamente resfriado a -20 °C e sob o meio foi adicionada através de cânula uma solução de PheNa^e em THF/terc-butanol. A reação foi mantida sob agitação a -20 °C por 30 min e a t.a por mais 30 min. O solvente foi removido a vácuo.

Síntese de descarboxilação

O éster de selênio bruto foi retomado em benzeno seco (70 mL) sob atmosfera de argônio. Ao meio reacional foram adicionados 2 mL (8,1 mmol) de HnBu₃ e 90 mg (0,5 mmol) de AIBN. O sistema foi mantido em refluxo de benzeno (cerca de 80 °C) por 3 h, tempo após o qual evidenciou-se o desaparecimento do material de partida. O sistema foi

resfriado a t.a e em seguida adicionaram-se 70 mL de uma solução 30% de KF no meio reacional. O sistema bifásico foi mantido sob agitação por 1 h e em seguida transferido para um funil de separação. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido a vácuo levando a formação de um óleo. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 30%) obtendo-se 274,5 mg correspondente com um rendimento de 49% (a partir do ácido).



(3S)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-azabíciclo-[3,2,0]-heptan-6-ona

224

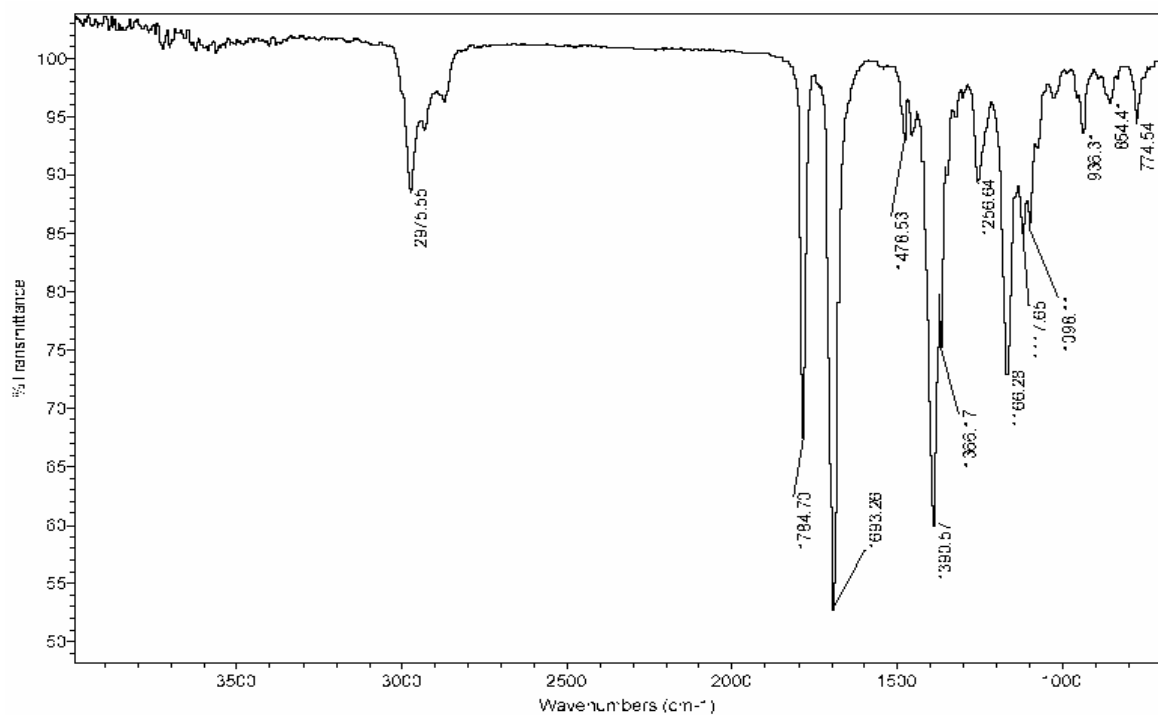
IV (filme, cm⁻¹): 2976; 2933; 2889; 1782; 1693; 1398; 1169; 1117; 984; 903; 773

¹H RMN (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, ta): 1,41 (s, 9H); 1,88-2,05 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 1H); [2,82 (sl) e 2,88 (sl), 1H]; 3,24-3,51 (m, 2H);

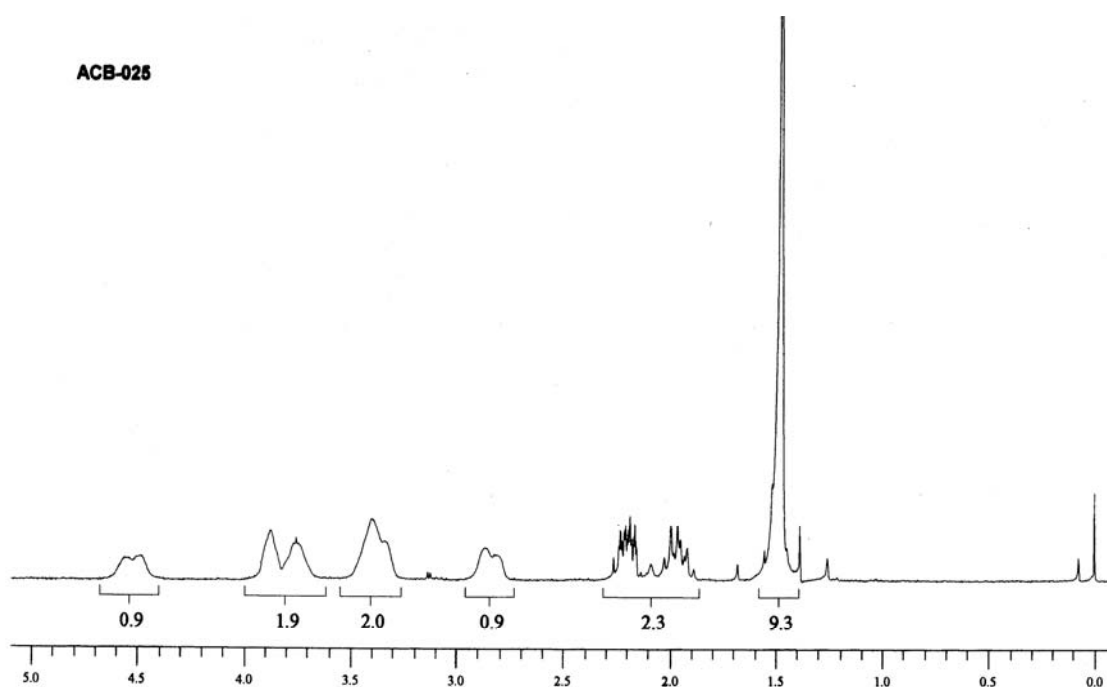
3,65-3,96 (m, 2H); [4,43 (sl) e 4,68 (sl), 1H]

¹³C RMN (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, ta): 28,4 (3 CH₃); 29,7 (CH₂); 46,2 (CH₂); 48,3 (CH); 53,7 (CH₂); 63,6 e 64,5 (CH); 80,0 (C); 154,1 (C=O); 210,0 (C=O),

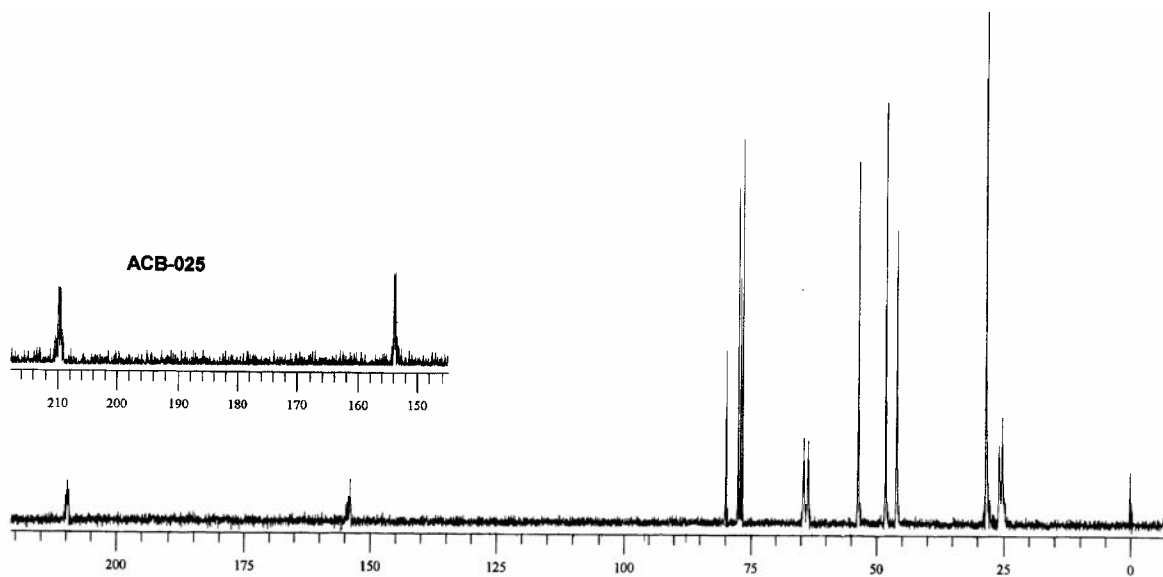
[α]_D²⁰ = -170,1 (c 1,7 em AcOEt)



I.V. (filme, cm⁻¹) do (3S)-N-(*tert*-butoxycarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona **224**

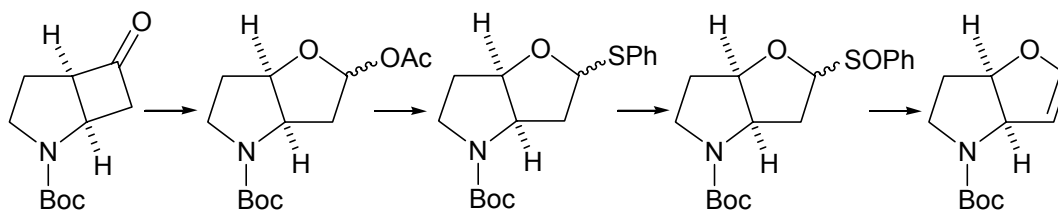


RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) do (3S)-N-(*tert*-butoxycarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona **224**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do (3S)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-6-ona **224**

6.20. Síntese do (1R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro 228



Reação de foto cicloexpansão da ciclobutanona com ácido acético

Em um balão colocaram-se 0,46 mmol da ciclobutanona a qual foi dissolvida em 10 mL de THF degaseificado juntamente com 2,45 mmol de ácido acético seco e previamente destilado. A solução foi colocada em um tubo pyrex selado e novamente degaseificado. O tubo pyrex contendo a solução foi adaptado a um sistema de irradiação fotoquímico contendo uma lâmpada UV (Hanovia) e sistema de refrigeração acoplado. A reação foi acompanhada por CCD, após 5 h de reação, todo o material de partida já havia sido consumido. Após remoção do solvente, obteve-se um óleo que foi submetido à cromatografia em coluna flash (gel de sílica tratada com 2% de TEA em Hexano, e fase movel de 20% de Acetato de Etila em hexano), obtendo-se uma mistura diastereomérica de dois produtos de cicloexpansão.

Reação de substituição nucleofílica a partir dos acetatos obtidos na cicloexpansão

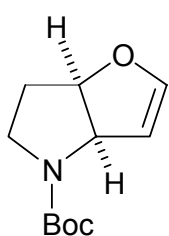
A uma solução da mistura diastereoisomérica dos produtos de foto-cicloexpansão em CH_2Cl_2 foram adicionados 8 mL de uma solução de tiofenol 25% em CH_2Cl_2 . A solução resultante foi refrigerada a -78°C e foram adicionados lentamente 3,03 mmol de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Após 1 h de reação foram adicionados 20 mL de uma solução de bicarbonato de sódio e o banho de gelo foi removido. Adicionou-se acetato de etila e agitou-se por 20 min a t.a. Após este tempo a fase orgânica foi separada, lavada com água e solução saturada de NaCl e seca com sulfato de sódio. O solvente foi removido a vácuo levando à formação de um óleo que consistia na mistura diastereoisomérica dos tioacetais.

Reação de oxidação dos tioacetais

A mistura dos tioacetais foi dissolvida em 10 mL de CH₂Cl₂ e após refrigeração a -78 °C, foram adicionados 0,24 mmol de bicarbonato de sódio e 0,06 mmol de ácido *m*-cloroperbenzoico. O meio reacional foi agitado por 4 h. Após este tempo, a suspensão resultante foi lavada com solução saturada de sulfito de sódio e bicarbonato de sódio. O solvente foi removido a vácuo levando à formação de um óleo que consistia na mistura diastereoisomérica dos sulfóxidos.

Reação de eliminação

A mistura de sulfóxidos foi dissolvida em benzeno seco e adicionaram-se 0,2 mL de TEA. A solução foi mantida sob refluxo por 1 h. O solvente foi removido a vácuo levando à formação de um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna flash (gel de sílica tratada com 2% de TEA em Hexano, e fase movel de 20% de Acetato de Etila em hexano), obtendo-se 82,6 mg de um óleo incolor referente ao diidrofurano correspondente com um rendimento de 85%.



(1R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro 228

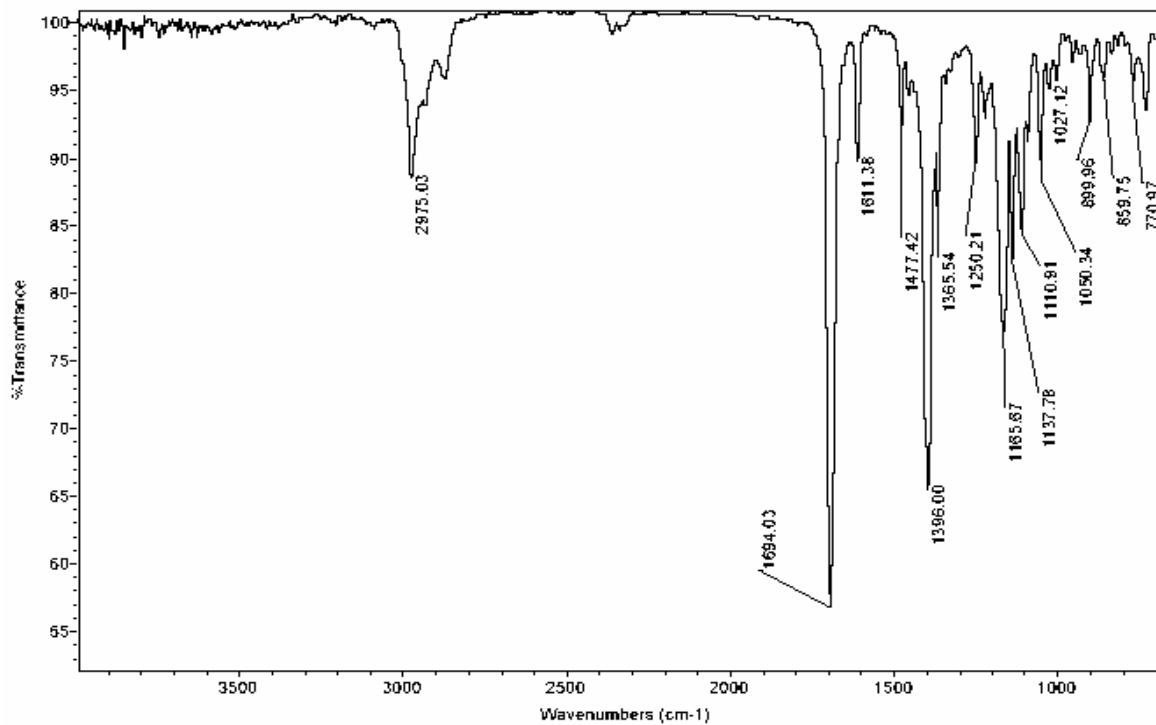
I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 2975; 2873; 1694; 1611; 1477; 1396; 1365; 1250; 1165; 1137; 1050.

RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 6,42 (s, 1H); 4,85-5,25 (m, 3H); 3,68 (m, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,10 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

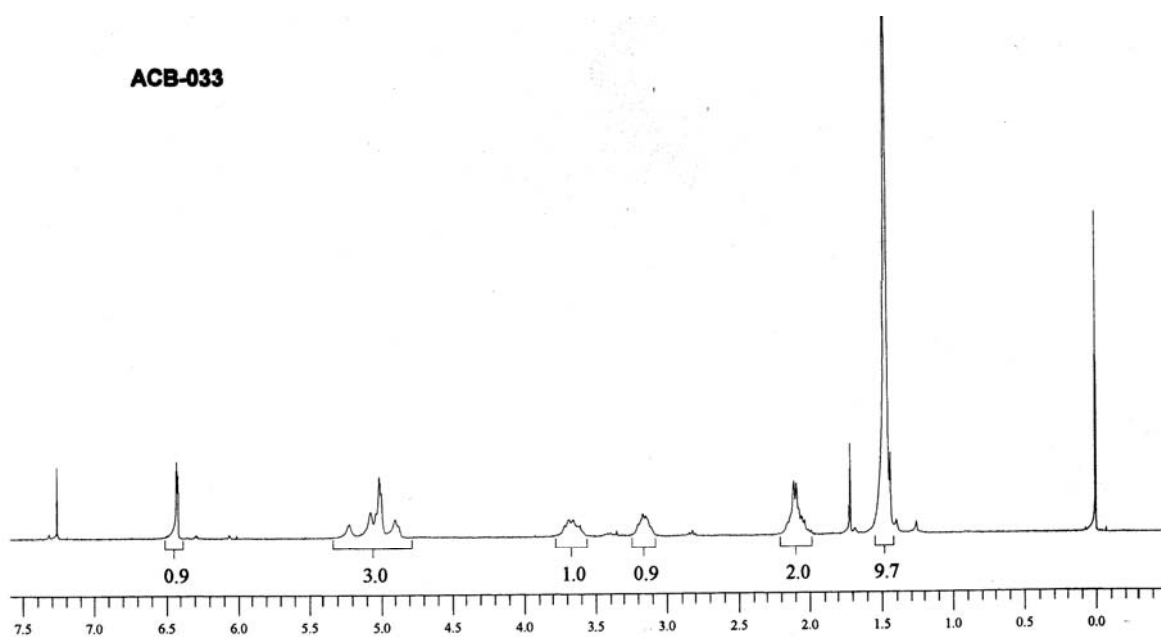
RMN-¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 154,7 (C); 148,9 (CH); 101,1 (CH); 85,2 (C); 79,5 (CH); 64,0 (CH); 42,6 (CH₂); 32,3 (CH); 28,7 (3CH₃).

EM (Q-TRAP MS-MS 212 ES +): m/z 212,1 [M⁺+H]; 156,2; 112,2; 95,2

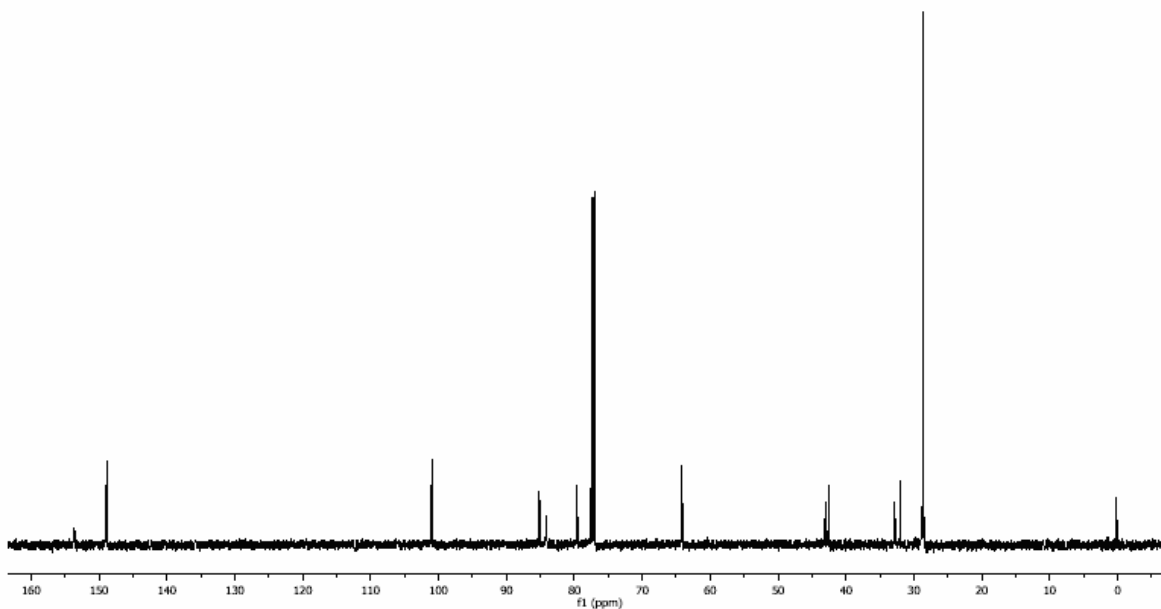
[α]_D²⁰ = -134,5 (c 1,0 em AcOEt)



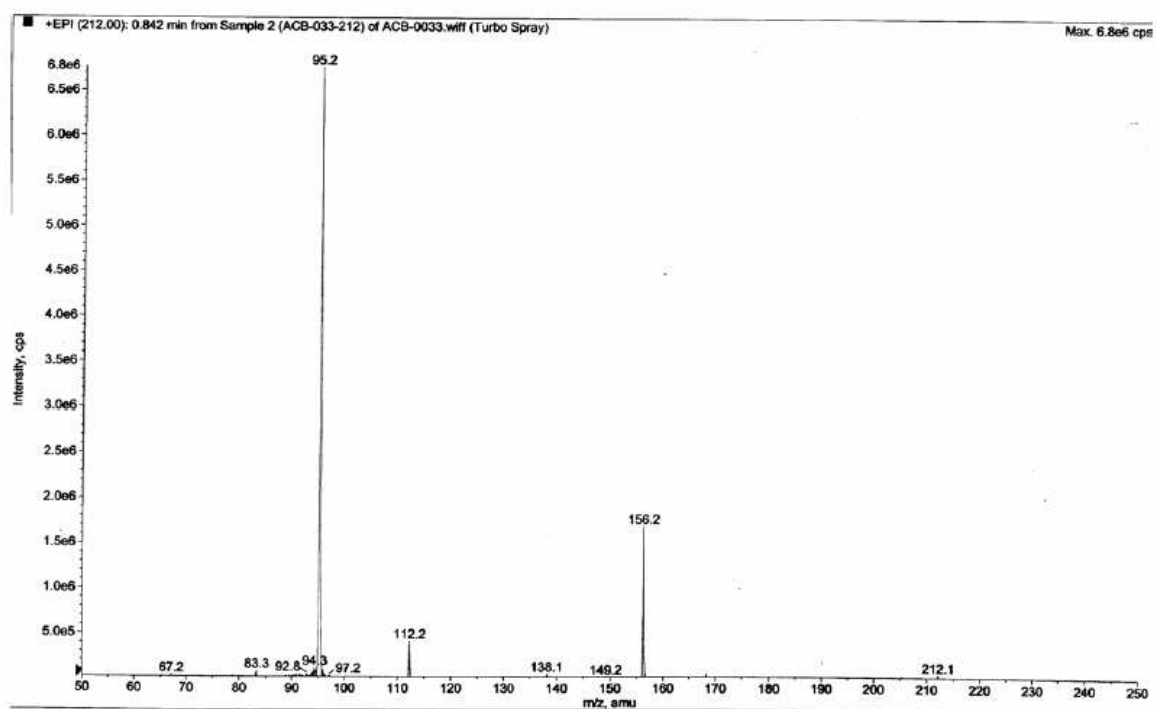
I.V. (filme, cm^{-1}) do (1R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro **228**



RMN^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do (1R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro **228**

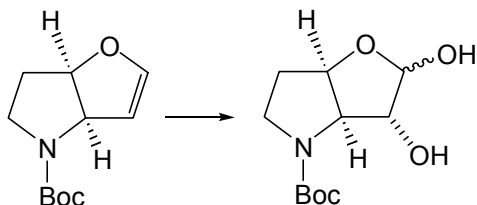


RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do (1R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro **228**

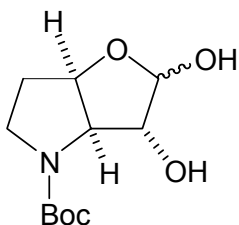


EM (Q-TRAP MS-MS 212,1 ES +) do (1R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-6-aza-biciclo[3.3.0]-octan-3,4-deidro **228**

6.21. Síntese do (1*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-azabicyclo[3,3,0]-octano 229



Uma solução de diidrofurano (289,4 mg; 1,37 mmol, 20 mL de *t*-BuOH) foi resfriada a uma temperatura de 0 °C, sob agitação adicionou-se lentamente uma solução contendo 2,75 mmol de K₃Fe(CN)₆, 2,75 mmol de K₂CO₃, 0,011 mmol de K₂OsO₂(OH)₄ e 0,035 mmol de DABCO em uma mistura de *t*-BuOH/H₂O 1:1. O banho foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 16 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila e agitado por 30 min. A filtração seguida por remoção a vácuo do solvente forneceu um óleo amarelado que foi purificado por cromatografia em coluna flash (gel de sílica, Acetato de Etila), obtendo-se 292,3 mg de um óleo incolor referente ao dihidroxilado correspondente com um rendimento de 87%.

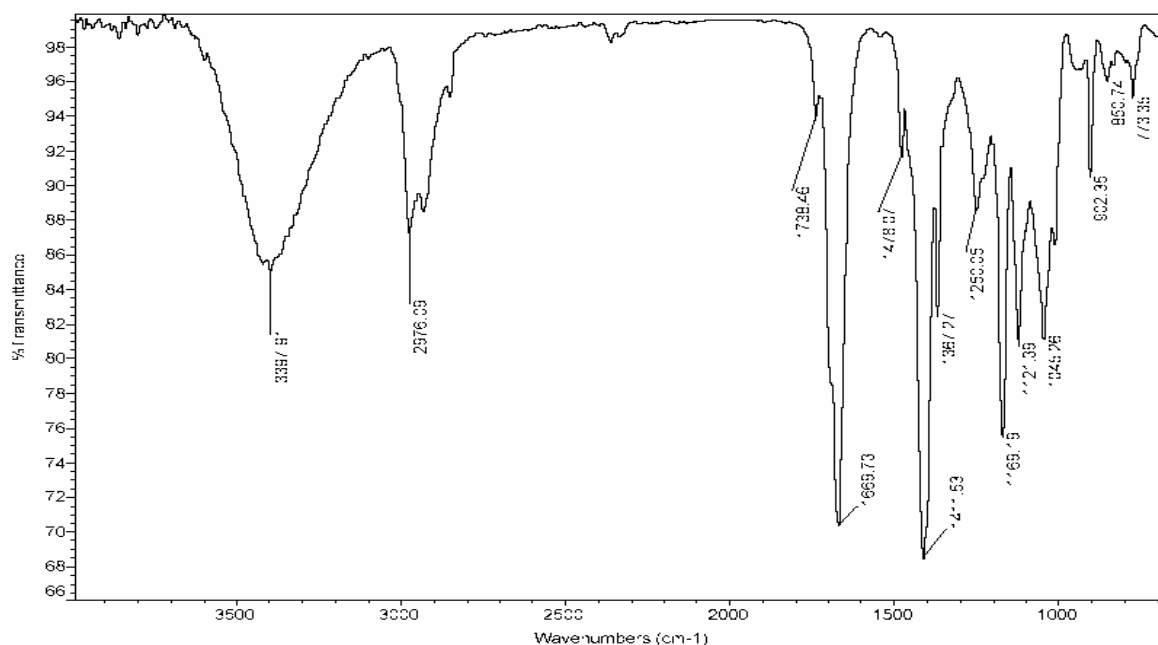


(1*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-azabicyclo[3,3,0]-octano 229

I.V. (filme, cm⁻¹), principais sinais: 3397; 2976; 1669; 1478; 1411; 1367; 1250; 1169; 1121; 1045; 902.

RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 5,40 (m, 1H); 4,91 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,22-4,09 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 2,12-1,79 (m, 2H) 1,45 (s, 9H).

RMN-¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.): 154,9 (C); 103,6 (CH); 98,2 (CH); 80,6 (C); 79,7 (CH); 68,2 (CH); 45,3 (CH₂); 31,1 (CH₂); 28,5 (3CH₃).



I.V. (filme, cm^{-1}) do (1R,4R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **229**

Antonio Batista, ACB-034, CDCl₃, ta, mar27acbl

Pulse Sequence: s2pul

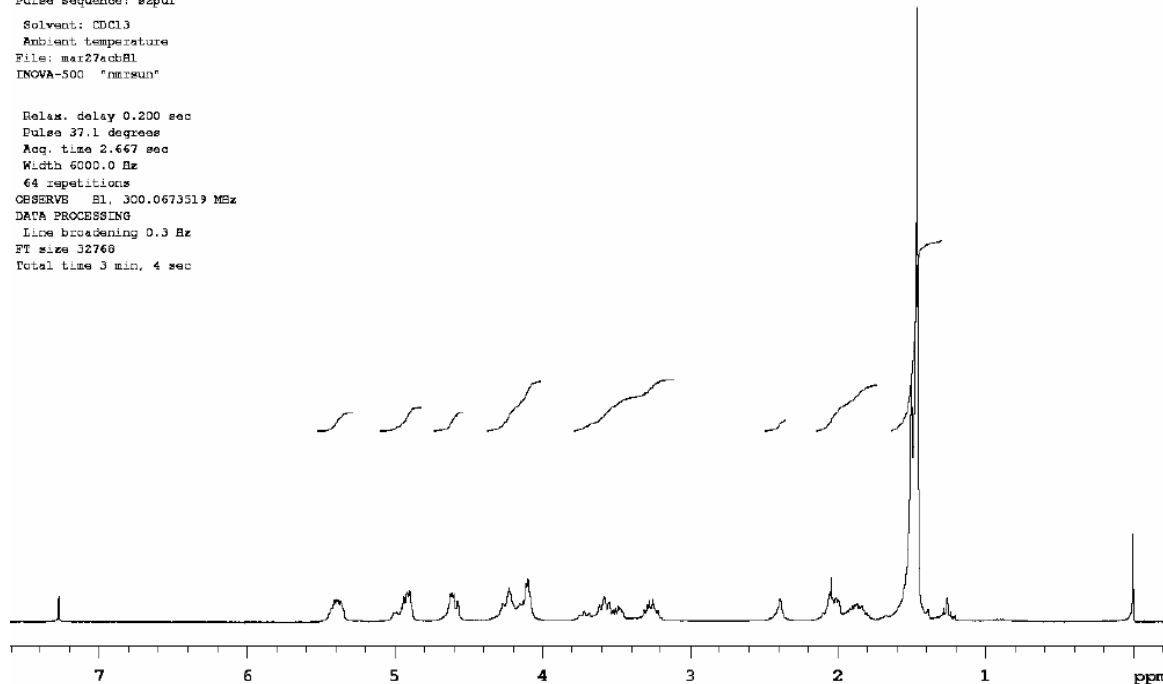
Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

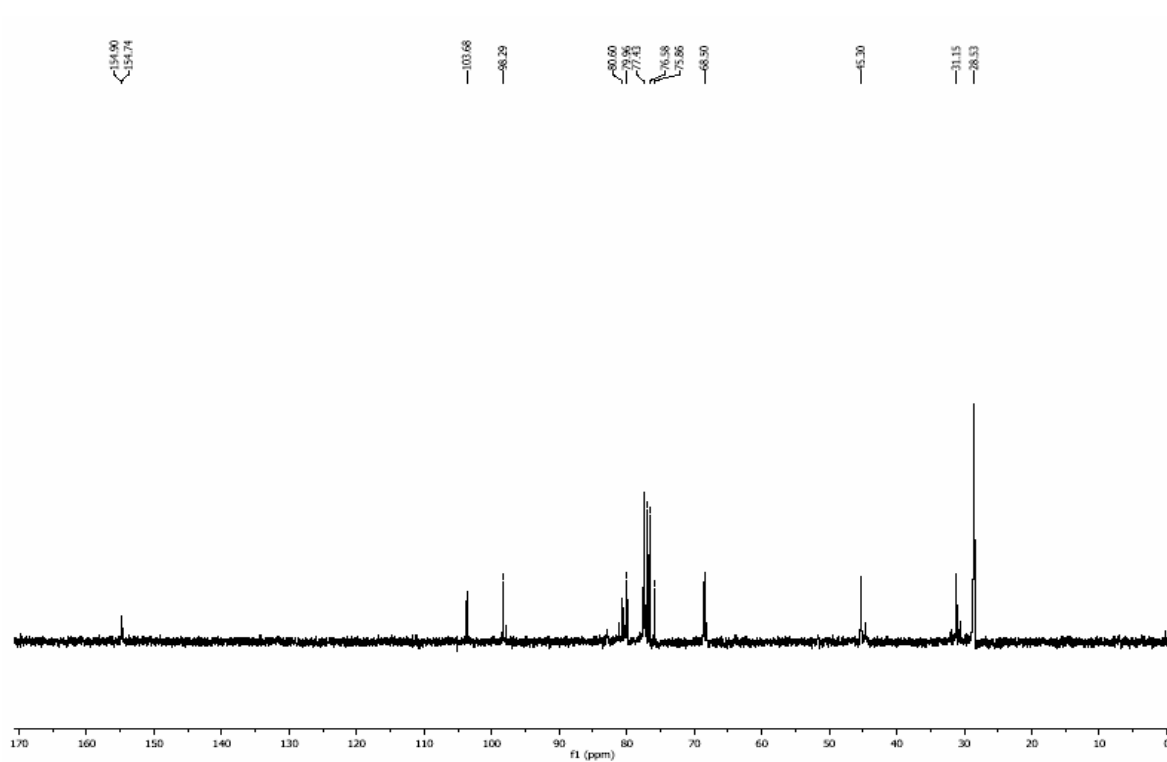
File: mar27acbl

INOVA-500 "nmrsum"

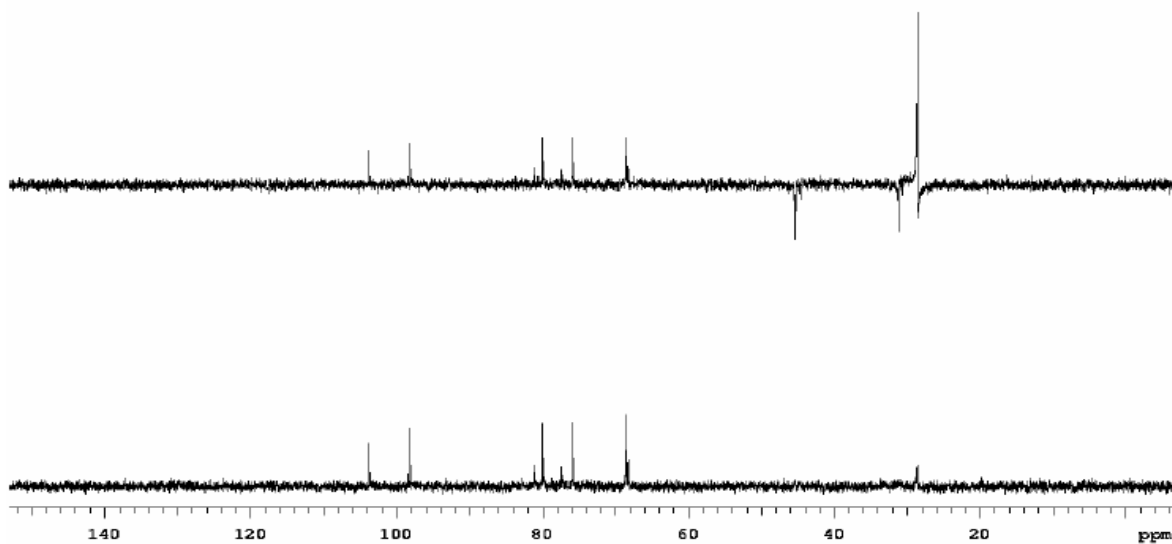
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 37.1 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE B1, 300.0673519 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec



RMN-¹H (CDCl₃, δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do (1R,4R,5R)-N-(terc-butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **229**

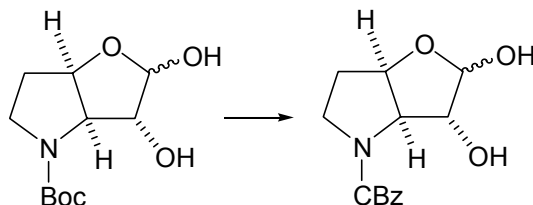


RMN-¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.) do (1R,4R,5R)-N-(*tert*-butoxycarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **229**

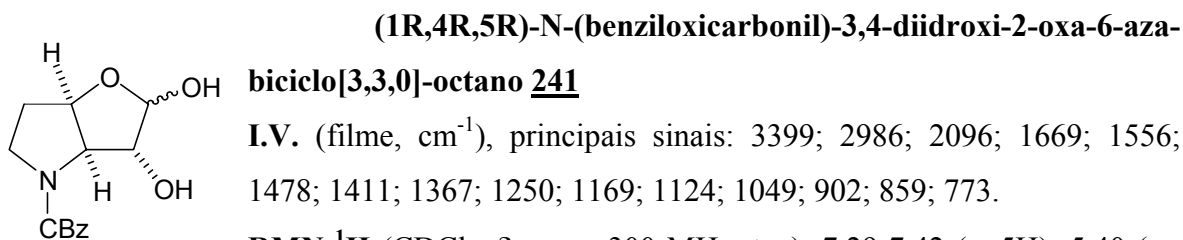


DEPT (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.) do (1R,4R,5R)-N-(*tert*-butoxycarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **229**

6.22. Síntese do (1R,4R,5R)-N-(benziloxicarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano 241

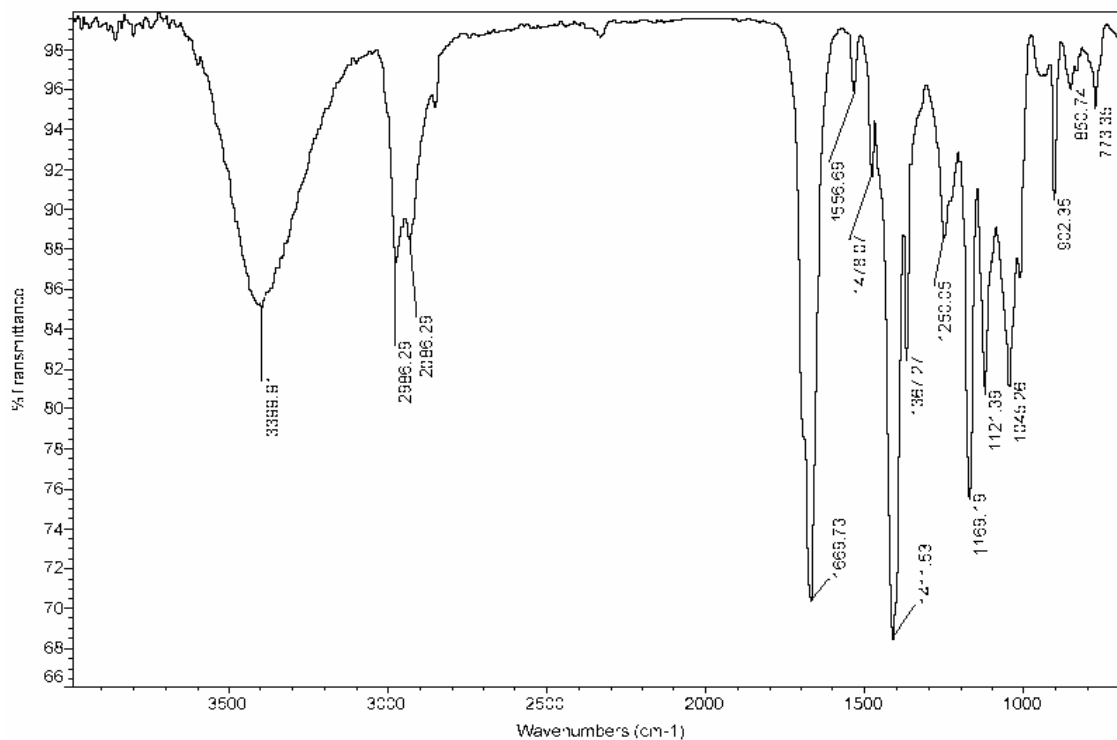


A uma solução da lactona **229** (88 mg, 0,27 mmol, 1 eq) em 1 mL de CH₂Cl₂ seco sob atmosfera de argônio e resfriada a 0°C, 0,27 mL de CF₃COOH (3,53 mmol, 11 eq). A reação foi acompanhada por CCD e verificou-se o consumo total do material de partida em 45 minutos. O solvente foi removido a vácuo e o produto não purificado foi dissolvido em H₂O (2 mL). Ao meio reacional foi adicionado 72 mg de Na₂CO₃ (0,67 mmol, 2,5 eq) e 47 µL de clorofornato de benzila (3,3 mmol, 1,2 eq). A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h. A fase aquosa foi extraída repetidamente com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH₄Cl, solução saturada de NaHCO₃, salmoura e seca sob Na₂SO₄. O solvente foi removido a vácuo obtendo-se 52,7 mg do produto com um rendimento de 70%.

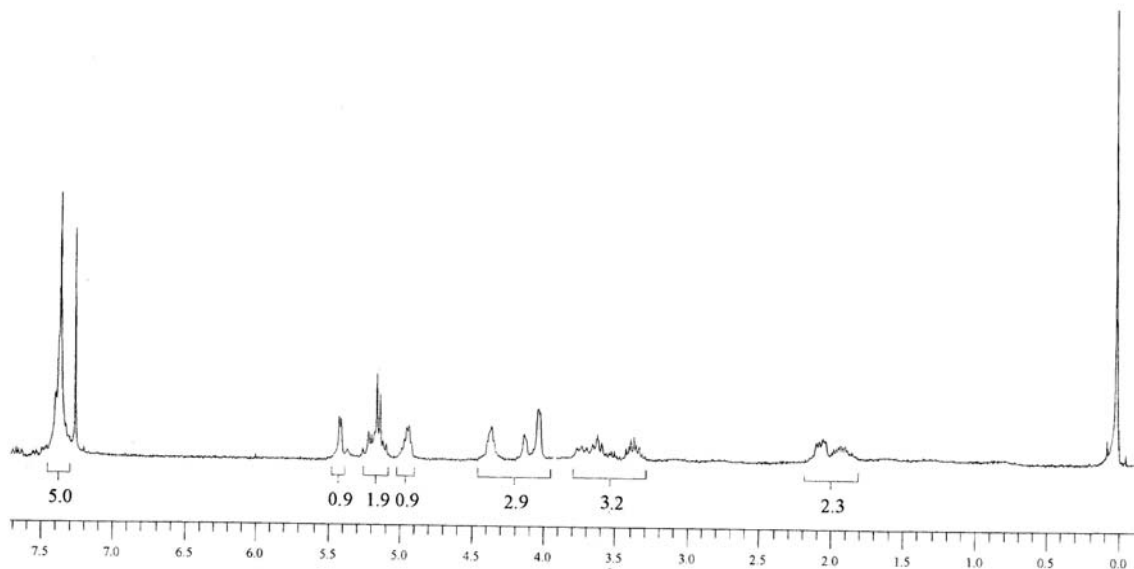


RMN-¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.): 7,29-7,42 (m, 5H); 5,40 (m, 1H); 5,06-5,32 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 4,00-4,47 (m, 3H); 3,30-3,80 (m, 3H) 1,82-2,12 (m, 2H).

[α]_D²⁴ = -91,6 (c 0,54 em CHCl₃)

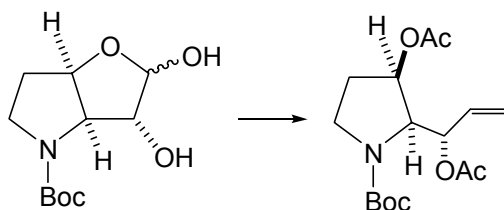


I.V. (filme, cm^{-1}) do (1R,4R,5R)-N-(benziloxycarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **241**



RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do (1R,4R,5R)-N-(benziloxycarbonil)-3,4-diidroxi-2-oxa-6-aza-biciclo[3,3,0]-octano **241**

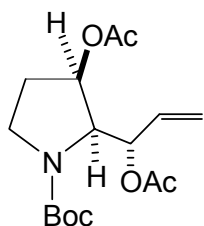
6.23. Reação de Wittig



Em um balão de 25 mL de duas bocas contendo argônio, foi adicionado brometo de metilfenilfosfônio (1,4 g; 3,8 mmol) e colocado na linha de vácuo foi flamado com pistola de ar quente para eliminar a água retida pelo produto. Após este tratamento sob atmosfera de argônio foi adicionado THF até preparar uma solução 1,0M. A solução foi resfriada em banho de gelo e uma solução de *n*-BuLi 1,14 M (3,15 mL; 3,6 mmol) foi adicionada, 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 **229** (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 NH₄Cl foi adicionada e a mistura extraída diversas vezes com EtOAc. As frações foram juntadas e secas (MgSO₄) e concentradas, provendo um resíduo viscoso.

Este óleo viscoso foi dissolvido em 2,9 mL de piridina seca e, adicionado anidrido acético (150 μ 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 73,4 mg de um óleo incolor referente ao composto **230**, em 59 % de rendimento..

(2S,3R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[(S)-1-acetoxi-2-propenil]-3-acetoxipirrolidina **230**

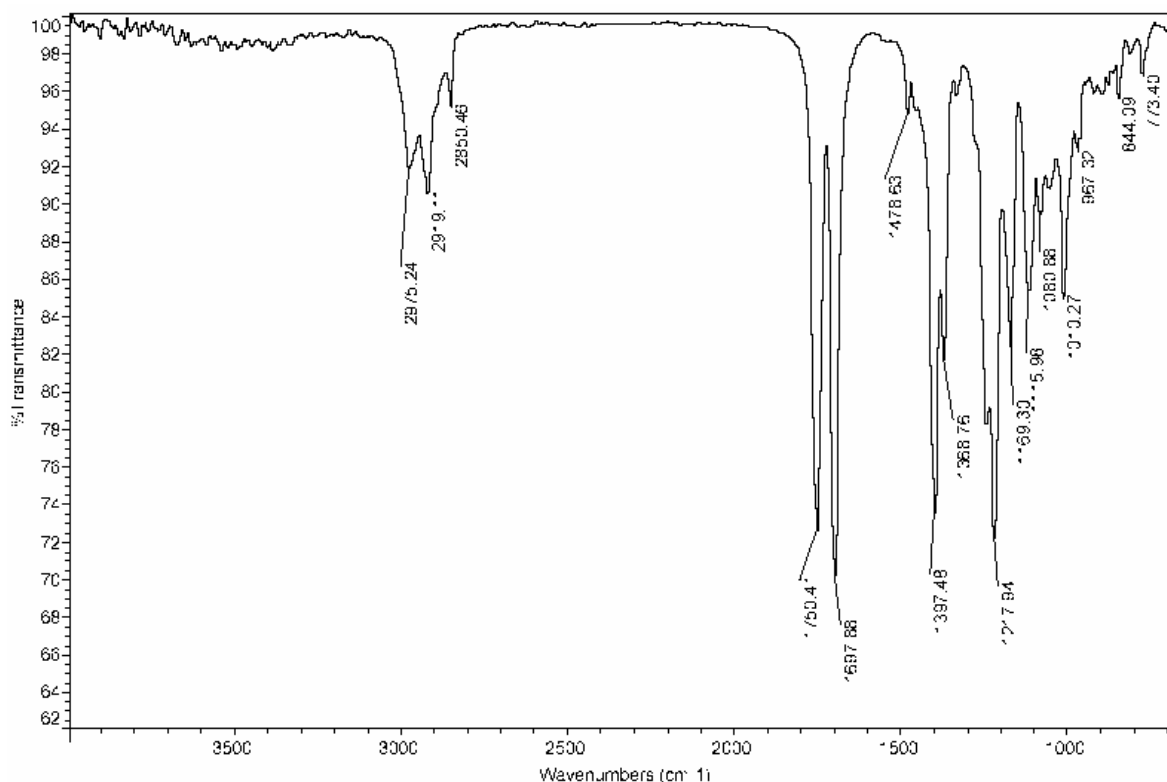


I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 2975; 2919; 2850; 1750; 1697; 1478; 1397; 1368; 1217; 1169; 1115; 1080; 1010; 967.

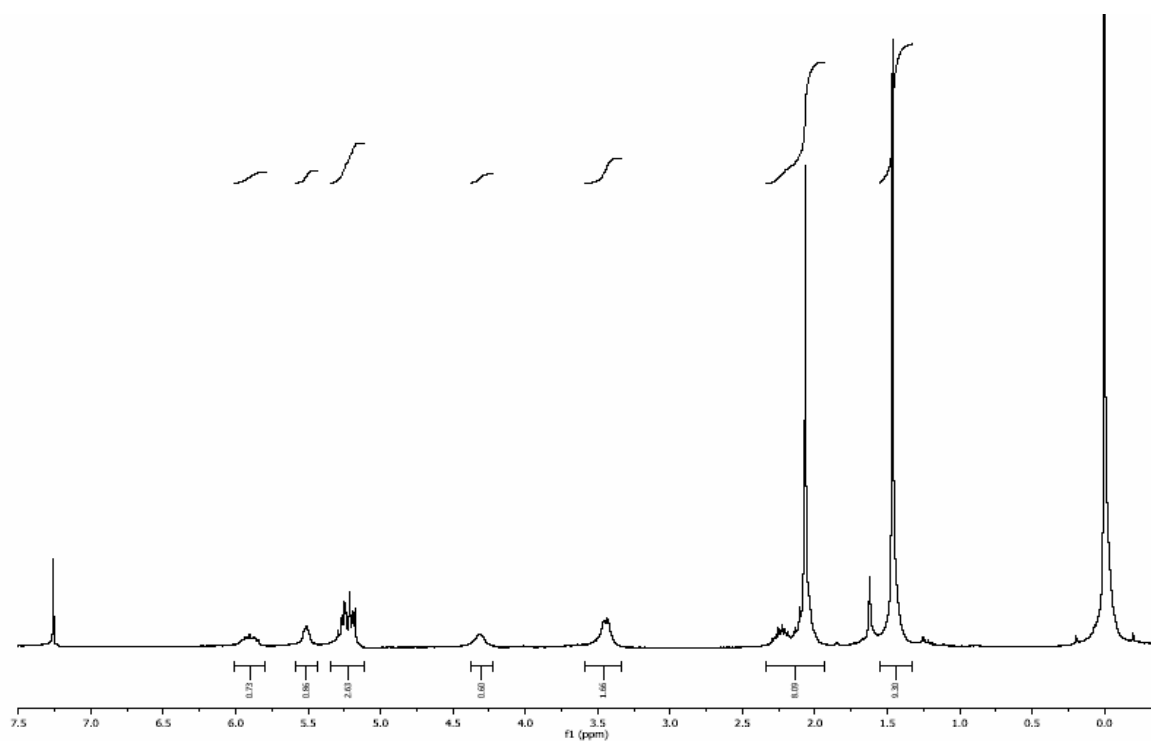
RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 5,89 (m, 1H); 5,51 (s, 1H); 5,20 (m, 3H); 4,32 (s, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,21 (m, 2H); 2,06 (s, 6H); 1,46 (s, 9H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 170,1 (C); 169,0 (C); 154,2 (C); 133,7 (CH); 117,2 (CH_2); 80,6 (C); 72,9 (CH); 71,8 (CH); 58,4 (CH); 43,0 (CH); 28,2 (CH_2); 28,1 (3CH_3); 20,7 (2CH_3).

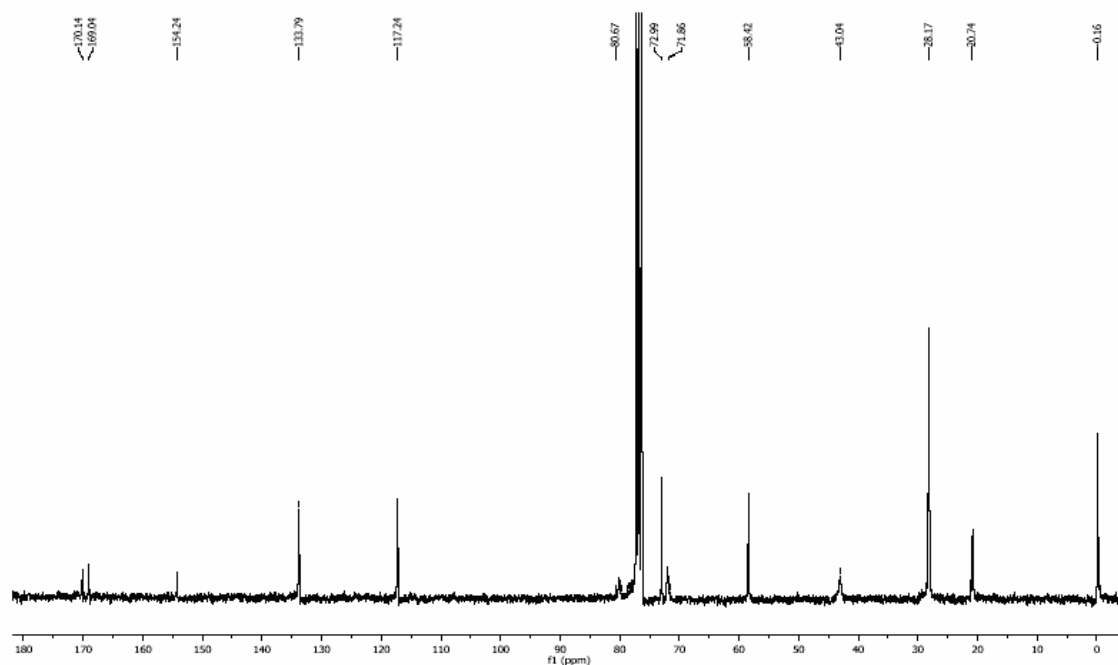
$[\alpha]_D^{20} = -30,3$ (c 0,5 em CHCl_3)



I.V. (filme, cm^{-1}) do (2S,3R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[(S)-1-acetoxi-2-propenil]-3-acetoxipirrolidina **230**

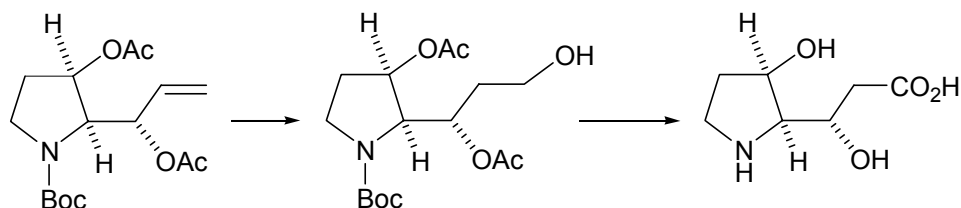


RMN- ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) do (2*S*,3*R*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-[(*S*)-1-acetoxi-2-propenil]-3-acetoxipirrolidina **230**



RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) do (2*S*,3*R*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-[(*S*)-1-acetoxi-2-propenil]-3-acetoxipirrolidina **230**

6.23. Síntese da (-)-Detoxinina 25



Reação de hidroboração/oxidação

Em um balão contendo uma solução do produto acetilado da Wittig 230 (343,7 mg; 1,0 mmol) em 15,0 mL de THF anidro, a 0 °C sob agitação magnética em atmosfera inerte, adicionou-se lentamente $\text{BH}_3\cdot\text{S}(\text{Me})_2$ (0,20 mL; 4,1 mmol), permanecendo a mistura reacional a t.a por aproximadamente 3 h (acompanhou-se o andamento da reação por CCD). Após o término da reação, resfriou-se novamente o sistema a 0 °C e adicionaram-se vagarosamente 8 mL de solução de NaOH 3M e 8 mL de H_2O_2 (30%, m/m), permanecendo assim por um período de 45 min, período após o qual removeu-se o banho de gelo, ficando a mistura sob agitação a t.a por mais 45 min. Em seguida, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo aproximadamente 50 mL de acetato de etila e efetuou-se a “lavagem” da fase orgânica com água e soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl. Por fim, o extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 e o solvente evaporado levando a formação de um óleo.

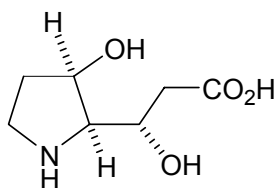
Oxidação da hidroxila primária

Um balão contendo uma solução de 0,099 mmol de DMSO em 1 mL de CH_2Cl_2 foi resfriado a -78 °C e adicionaram-se lentamente 0,5 mmol de TFAA em 0,5 mL de CH_2Cl_2 , agitado a essa temperatura por 20 min, após este tempo foi adicionado lentamente o álcool em 2 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi agitada por 2,5 h e adicionaram-se 0,3 mmol de TEA em 0,5 mL de CH_2Cl_2 , seguido de agitação por 1 h a t.a. Posteriormente adicionaram-se 20 mL de éter e a fase orgânica foi tratada com soluções de 5% de HCl, 5% de bicarbonato de sódio e NaCl saturado. Por fim, o extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 e o solvente evaporado levando a formação do aldeído. Ao aldeído instável foram adicionados 0,5 mL

de álcool *terc*-butilico, 0,3 mL de solução 5% de NaH_2PO_4 e 0,5 mL de uma solução KMnO_4 a 1M. A mistura reacional foi agitada por 1 h. Adicionaram-se 20 mL de éter e a fase orgânica foi esfriada a 0 °C e tratada com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e adicionado uma solução de 10% de HCl, para levar o pH do meio próximo de 3. A fase aquosa foi separada e lavada com acetato de etila. Todas as fases orgânicas foram juntadas e secas sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido a vácuo levando a obtenção de resíduo.

Remoção dos grupos protetores

Ao óleo resultante foram adicionados 5 mL de uma mistura de HCl 6N e EtOAc (1:1). O meio reacional foi mantido em agitação por 3 h a t.a., após este tempo foram adicionados 80 mL de uma mistura de EtOAc/ H_2O (3:1) e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com água, solução de Na_2CO_3 e de NaCl saturadas, e seca com Na_2SO_4 anidro. Após filtração e evaporados em evaporador rotatório obteve-se 119 mg de um sólido que corresponde com 68% de rendimento total.



(-)-Detoxinina 25

I.V. (filme, cm^{-1}), principais sinais: 3337; 2986; 1649; 1478; 1411; 1367; 1169; 1124; 1049; 902.

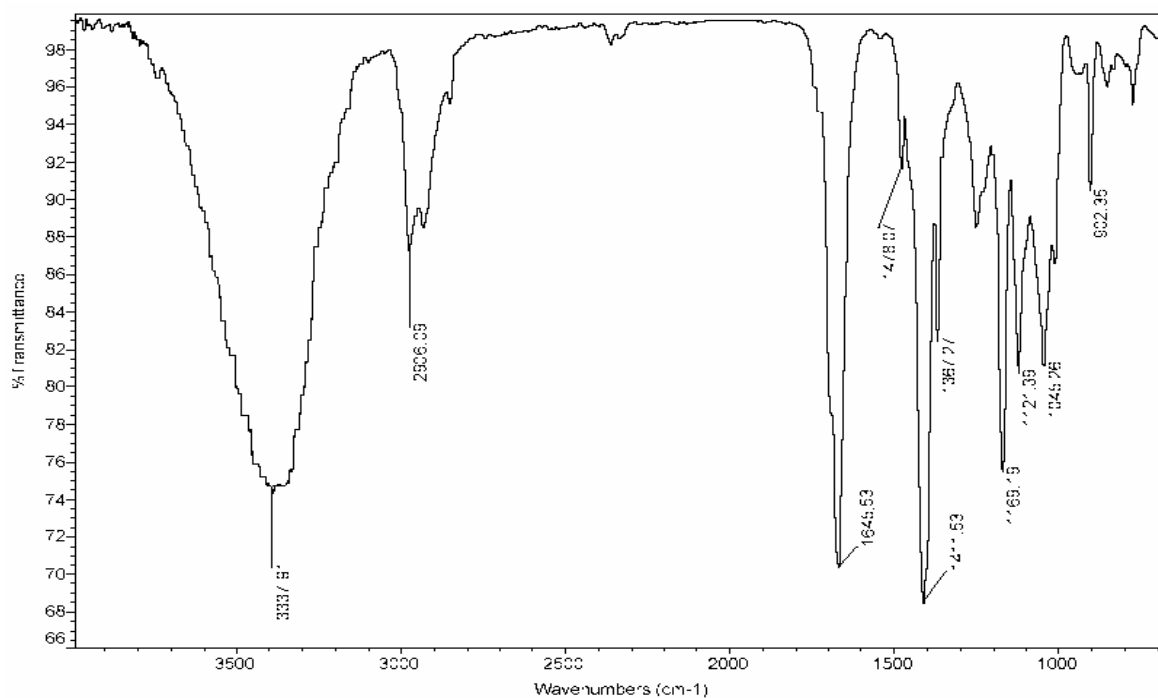
RMN- ^1H (D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.): 4,53 (m, 1H); 4,30 (m, 1H);

3,45 (m, 3H); 2,62 (dd, 1H); 2,41 (dd, 1H); 2,20-2,10 (m, 2H);

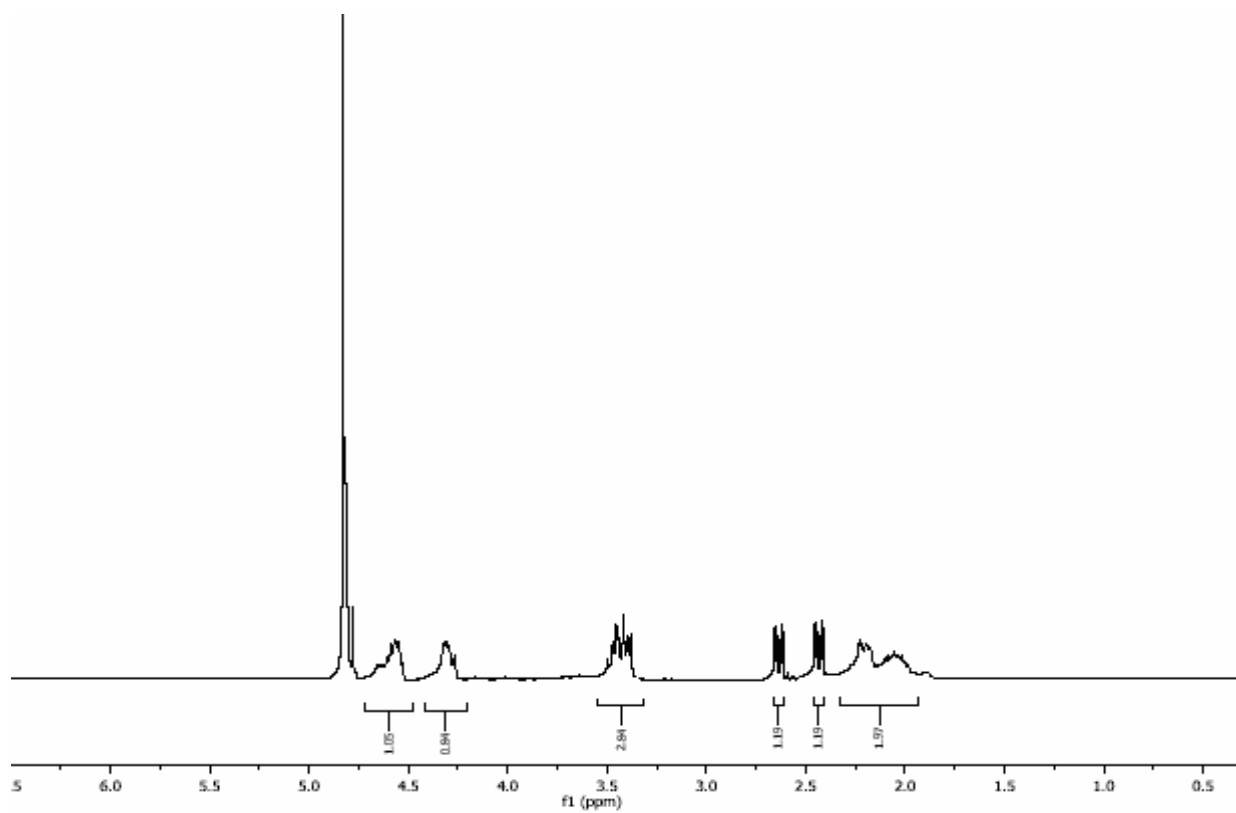
RMN- ^{13}C (D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.): 170,1 (C); 169,0 (C); 154,2 (C); 133,7 (CH); 117,2 (2CH_2); 80,6 (C); 72,9 (CH); 71,8 (CH); 58,4 (CH); 43,0 (CH); 28,1 (3CH_3); 20,74 (2CH_3).

Pf = 225-228 °C

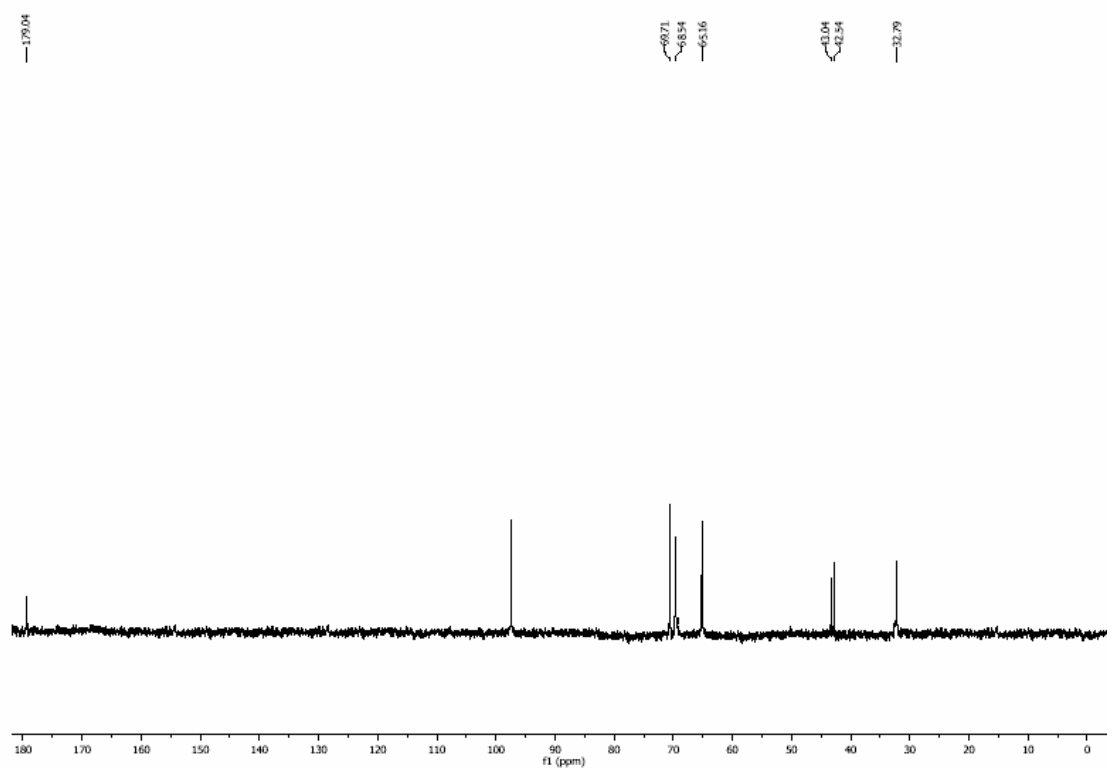
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,5$ (c 0,5 em H_2O)



I.V. (filme, cm^{-1}) da (-)-Detoxinina **25**



$\text{RMN-}^1\text{H}$ (D_2O , δ , ppm, 300 MHz, t.a.) da (-)-Detoxinina **25**



RMN- ^{13}C (D_2O , δ , ppm, 75 MHz, t.a.) da (-)-Detoxinina 25

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Morrison, R. Th; Boyd R. N. Química Organica Editora Pearson Education do Brasil, 6^o Edição, **2003**
- ² a) Zakian, V. A. *Science*, **1995**, 270, 1601. b) Berluch, A.; Lundblad, V. *Trends In Cell Biology*, **1998**, 8, 339-342.
- ³ Williamson, J. R.; Raghuraman, M. K. and Cech, T. R. *Cell*. **1989**, 59, 871.
- ⁴ Han, H. and Hurley, L. H. *TiPS*. **2000**, 21, 136.
- ⁵ Zahler, A. M; Williamson, J. R; Cech, T. R; Prescott, D. M. *Nature*, **1991**, 350, 718.
- ⁶ O'Reilly, M.; Teichmann, S. A.; Rhodes, D. *Curr. Op. Struct. Biol.* **1999**, 9, 56.
- ⁷ a) Sharma, S; Raymond, E; Soda, H; Sun, D; Hilsenbeck, S. G; Sharma, A; Izbicka, E; Windle, B; Von Hoff D. D. *Ann. Oncol.* **1997**, 8, 1063. b) Perry, P.J. and Kelland, L.R. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, 8, 1567.
- ⁸ Agbandje, M.; Jenkins, T. C.; McKenna, R.; Reszka, A. P. and Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1418.
- ⁹ Haq, I.; Ladbury, J. E.; Chowdhry, B. Z. and Jenkins, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10693.
- ¹⁰ Tanious, F. A.; Jenkins, T. C.; Neidle, S. and Wilson, W. D. *Biochem.* **1992**, 31, 11632.
- ¹¹ Sun, D.; Thompson, B.; Cathers, B. E.; Salazar, M.; Kerwin, S. M.; Trent, J. O.; Jenkins, T. C.; Neidle, S.; and Hurley, L. H. *J Med Chem*, **1997**, 40, 2113.
- ¹² Hurley, L. H.; Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Kerwin, S. M; Salazar, M.; Fedoroff, O. Y.; Han, F. X.; Han, H.; Izbicka, E. and Von Hoff, D. D. *Pharmacology & Therapeutics*. **2000**, 85, 141.
- ¹³ a) Liddel, J. R. *Nat. Prod. Rep.* 2000, 17, 455. b) Robins, D. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 375.
- ¹⁴ Jenett-Siems, K.; Schimming, T.; Kaloga, M.; Eich, E.; Siems, K.; Gupta, M. P.; Witte, L.; Hartmann, T. *Phytochem.* **1998**, 47, 1551.
- ¹⁵ Hartmann, T. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, vol. 9, S. V. Pelletier Ed. **1993**.
- ¹⁶ Weller, S. J. *Biol. J. Linn. Soc.* **1999**, 68: 557.

- ¹⁷ a) Mattoc, A. R. "*Chemistry and toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*", Academic Press, Londo, **1986**. b) Cooper, R. A.; Huxtable, R. *Toxicon*, **1996**, 34, 604. c) Couet, C. E.; Hopley, J.; Hanley, A. B. *Toxicon*. **1996**, 34, 1058. d) Ober, D.; Hartmann, T. *J. Bio. Chem.* **1999**, 274, 32040. e) Gordon, G. J.; Coleman, W. B.; Grisham, J. W. *Exp. Mol. Path.* **2000**, 69,17.
- ¹⁸ a) Atal, C. K. *Lloydia*, **1978**, 41, 312. b) Reina, M.; Gonzalez-Coloma, Guitierre, C.; Cabrera, R.; Henriquez, J.; Villarroel, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1418.
- ¹⁹ a) Winchéster, B.; Daher, S. A.; Carpenter, N. C.; Bello, I. C.; Choi, S. S.; Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. *J. Biochem. J.*, **1993**, 290: 743-749. b) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W.; Giadhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofields, A. M. *Phytochem.* **1990**, 29(1): 111-114. c) Tropea, J. E.; Molyneux, R. J.; Kaushal, G. P.; Pan, Y. T.; Michell, M.; Elbein, A. D. *Biochem.* **1989**, 28(5): 2027-2034. d) Pearson, W. H.; Hines, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32(40): 5513-5516.
- ²⁰ a) Willoughby, C. A.; Rosauer, K. G.; Hale, J. J.; Budhu, R. J.; Mills, S. G.; Chapman, K. T.; MacCoss, M.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. Á.; Siciliano, S. J.; Cascieri, M. A.; Carella, A.; Carver, G.; Holmes, K.; Schleif, W. A.; Danzeisen, R.; Hazuda, D.; Kessler, J.; Lineberger, J.; Miller, M.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 427. b) Lynch, C. L.; Hale, J. J.; Budhu, R. J.; Gentry, A. L.; Mills, S. G.; Chapman, K. T.; MacCoss, M.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. Á.; Siciliano, S. J.; Cascieri, M. A.; Carella, A.; Carver, G.; Holmes, K.; Schleif, W. A.; Danzeisen, R.; Hazuda, D.; Kessler, J.; Lineberger, J.; Miller, M.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3001. c) Hale, J. J.; Budhu, R. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Siciliano, S. J.; Malkowitz, L.; Schleif, W. A.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Danzeisen, R.; Holmes, K.; Lineberger, J.; Carella, A.; Carver, G.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2997. d) Lynch, C. L.; Hale, J. J.; Budhu, R. J.; Gentry, A. L.; Finke, P. E.; Caldwell, C. G.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Shen, D. M.; Chapman, K. T.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. Á.; Siciliano, S. J.; Cascieri, M. A.; Carella, A.; Carver, G.; Holmes, K.; Schleif, W. A.; Danzeisen, R.; Hazuda, D.; Kessler, J.; Lineberger, J.; Miller, M.; Emini, E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2473.

- ²¹ Yonehara, H.; Seto, H.; Aizawa, S.; Hidaka, T.; Shimazu, H.; Otake, N. *J. Antibiot.*, **1968**, *21*, 369.
- ²² Li, W.; Han, S.; Joullié, M. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 359-388.
- ²³ Pohlit, A.; Correia, C. R. D. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2321.
- ²⁴ Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, *7*, 1037.
- ²⁵ Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109.
- ²⁶ Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083.
- ²⁷ Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 9, 2656-2657.
- ²⁸ Carpes, M. J. S.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, *11*, 1869.
- ²⁹ Sugisaki, C. H.; Carroll, P. J.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, *21*, 3413.
- ³⁰ Costenaro, E. R.; Fontoura, L. A. M.; Olivera, D. F.; Correia, C. R. O; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, *9*, 1599
- ³¹ a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1979**, *52*, 2609.
b) Severino, E. A., Correia, C. R. D., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3039.
- ³² Oliveira, D. F., *Tese de Doutorado*, **1998**, IQ-UNICAMP.
- ³³ a) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741. b) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. c) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050.
- ³⁴ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1971**, *44*, 581.
- ³⁵ a) Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518. b) Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5526. c) Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5531.
- ³⁶ Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 230
- ³⁷ Heck, R. F.; Dieck, H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1133.
- ³⁸ a) Amatore, C.; Jutand, A., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 254. b) Amatore, C.; Jutand, A., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
- ³⁹ a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A., *Organomet.*, **1992**, *11*, 3009. b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T., *Chem. Lett.*, **1992**, *11*, 2177. c) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A., M'Barki, M. A., *Organomet.*, **1995**, *14*, 1818.

- ⁴⁰ a) Grushin, V.V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5831. b) Roffia, P.; Gregoio, G.; Conti, F.; Pregaglia, G. F., *J. Mol. Cat.*, **1977**, *2*, 191. c) Amatore, C.; Jutand, A.; Medeiros, M. J., *New J. Chem.*, **1996**, *20*, 1143.
- ⁴¹ Ozawa, F.; Hayashi, T., *J. Organometallic. Chem.*, **1992**, *428*, 267.
- ⁴² Jutand, A.; Mosleh, A., *Organomet.*, **1995**, *14*, 1810.
- ⁴³ Rappoport, Z., *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 7.
- ⁴⁴ a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1417. b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T., *Pure & Appl. Chem.*, **1992**, *64*, 421. c) Cabri, W.; Candiani, I.; DeBernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5796. d) Cabri, W.; Candiani, I., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2. e) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M., *Chem. Lett.*, **1990**, *10*, 1953.
- ⁴⁵ Kikukawa, K.; Matsuda, T., *Chem. Lett.*, **1977**, 159.
- ⁴⁶ Beletskaya, I.P.; Cheparov, A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009.
- ⁴⁷ Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 31.
- ⁴⁸ Kondo, S.; Funakoshi, K.; Saeki, S.; Hamana, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 7.
- ⁴⁹ Yong, W.; Yi, P.; Zhuangyu, Z.; Hongwen, H., *Synthesis*, **1991**, 967.
- ⁵⁰ Brunner, H.; Le Cousturier, N.; Genêt, J.P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4815.
- ⁵¹ a) Kikukawa, K.; Maemura, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Chem. Lett.*, **1980**, 551. b) Bhattacharya, S.; Majee, S.; Mukherjee, R.; Sengupta, S., *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 651.
- ⁵² Desmazeau, P.; Legros, J.Y.; Fiaud, J.C., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6707.
- ⁵³ Haung, P. Q.; Zheng, X.; Wang, S. L.; Ye, J. L.; Jin, L. R.; Chen, Z., *Tetrahedron: Asym.*, **1999**, *10*, 3309.
- ⁵⁴ a) Seildelman, D.; Schmiechen, R.; Paschelke, G.; Muller, B. (Schering A.G., Berlin), German Pat. 2413935/3 (20.03.1974), *Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 30878u. b) Schmiechen, R.; Horowski, R.; Palenschat, D.; Paschelke, G.; Wachtel, H.; Kehr, W. (Schering A.G., Berlin), U.S. Pat. 4193926, **1976**.
- ⁵⁵ a) Marivet, M.C.; Bourguignon, J.-J.; Lugnier, C.; Mann, A.; Stoclet, J.-C.; Wermuth, C.-G., *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1450. b) Doherty, A.M., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*,

466. c) Burnouf, C.; Pruniaux, M.-P.; Szilagyi, C.M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1998**, *33*, 91.
- ⁵⁶ a) Mulzer, J.; Zuhse, R.; Schmiechen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 870-872. b) Meyers, A.I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36-42. c) Baures, P.W.; Eggleston, D.S.; Erhard, K.F.; Cieslinski, L.B.; Thorphy, T.J.; Christensen, S.B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3274-3277. d) Mulzer, J. *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 287-291. e) Braun, M.; Opdenbusch, K.; Unger, C. *Synlett* **1995**, *11*, 1174-1176. f) Honda, T.; Ishikawa, F.; Kanai, K.; Sato, S.; Kato, D.; Tominaga, H. *Heterocycles* **1996**, *42*, 109-112. g) Langlois, N.; Wang, H.-S. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3133-3144. h) Diaz, A.; Siro, J.G.; García-Navío, J.L.; Vaquero, J.J.; Alvarez-Builla, J. *Synthesis* **1997**, 559-562. i) Demnitz, J.; LaVecchia, L.; Bacher, E.; Keller, T.H.; Müller, T.; Schürch, F.; Weber, H.-P.; Pombo-Villar, E. *Molecules* **1998**, *3*, 107-119. j) Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1999**, 1775-1777. k) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M.A.; Aguilar, E.; Fernández-Marí, F.; Salinas, A.; Olano, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3533-3544. l) Itoh, K.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394-13395. m) Barnes, D.M.; Ji, J.; Fickes, M.G.; Fitzgerald, M.A.; King, S.A.; Morton, H.E.; Plagge, F.A.; Preskill, M.; Wagaw, S.H.; Wittenberger, S.J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105. n) Yoon, C.H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K.W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259-2262. o) Chang, M.-Y.; Sun, P.-P.; Chen, S.-T.; Chang, N.-C. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1865-1872. p) Becht, J.-M.; Meyer, O.; Helmchen, G. *Synthesis* **2003**, 2805-2810.
- ⁵⁷ Mann, A.; Boulanger, T.; Brandau, B.; Durant, F.; et. al. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1307.
- ⁵⁸ Joullié, M. M.; Kelly, K. S.; Jianjun, J., *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*: 47.
- ⁵⁹ a) Shumalz, H. G., *Angew. Chem.* **1995**, *34*, 1983. b) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. c) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8985. d) Undheim, K.; Efskind, J., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4847.
- ⁶⁰ Milner, D. J., *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 73.
- ⁶¹ Grassberger, V.; Berger, A.; Dax, k.; Fechter, m.; Gradnig, G.; Stütz, A. E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**: 379.
- ⁶² Coz, S. L.; Mann, A.; Thareau, F.; Taddei, M. *Heterocycles*, **1993**, *36*: 2073.

- ⁶³ Takahata, H.; Banba, H.; Momose, T. *Heterocycles*, **1993**, 36: 2777.
- ⁶⁴ Paulvannan, K.; Stille, J. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57:5319.
- ⁶⁵ Overkleeft, H. S.; Pandil, U. K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37: 547.
- ⁶⁶ Hassmer, A.; Singh, S.; Sharma, R.; Maurya, R, *Tetrahedron*, **1993**, 49: 2317.
- ⁶⁷ Pandey, G.; Lakshmaiah, G. *Synlett*, **1994**: 277.
- ⁶⁸ Rüeger, H.; Benn, M. *Heterocycles*, **1983**, 20, 1331.
- ⁶⁹ Röder, E.; Bourauel, T.; Wiedenfeld, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 607.
- ⁷⁰ Kang, S. H.; Kim, G. T.; Yoo, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38: 603.
- ⁷¹ Kang, S. H.; Kim, G. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36: 5049.
- ⁷² Faria, A.R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 27.
- ⁷³ Krow, G. R., *Org React.* **1993**, 43, 251.
- ⁷⁴ Grassberger, V.; Berger, A.; Dax, K.; Fechter, M.; Gradnig, G.; Stütz, A. E., *Liebigs. Ann. Chem.* **1993**, 379.
- ⁷⁵ Knight, D. W. ; Sibley, A. W., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6607.
- ⁷⁶ a) Krow, G. R., *Tetrahedron*, **1981**,37,2697. b) Chandrasekhar, S.; Roy, C. O., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 6371. c) Noyori, R.; Sato, T.; Hobayashi, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*,**1983**, 56, 2661.
- ⁷⁷ Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4660.
- ⁷⁸ Ohfuné, Y.; Nishio, H., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4133-4136.
- ⁷⁹ Ewing, W. R.; Jollié, M. M., *Heterocycles*, **1988**,27, 2843-2850.
- ⁸⁰ Takahata, H.; Banda, Y.; Tajima, M.; Momese, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 240-245.
- ⁸¹ Mulzer, J. and Meier, A. *J. Org. chem* **1996**, 61, 566-572.
- ⁸² Denmark, S. E.; Hurd, A. R.; Sacha, H. J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1668-1674.
- ⁸³ Giuliano Delle Monache, G. D.; Domenico Misiti, D and Giovanni Zappia b, *Tetrahedron: Asym.* **1999**, 10, 2961.
- ⁸⁴ Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C.-J.; Saibaba, R. and Panzica, R. P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2598.
- ⁸⁵ Flögel, O.; Okala, M. G. A.; Reibig, H-U.; Zahn, G.; Brüdgam, I. and Hartl, H. *Chem Eur. J.* **2003**, 9, 1405.
- ⁸⁶ Ceccon, J.; Poisson, J-F and Greene, A. E. *Synlett.* **2005**, 9, 1413.

-
- ⁸⁷ Häusler, J., *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 6, 982-992.17
- ⁸⁸ Ewing, W. R.; Harris, B. D.; Bhat, K. L.; Joullié, M. M., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2421-2428.
- ⁸⁹ Kogen, H.; Kadokawa, H.; Kurabayashi, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 18, 1240-1241.
- ⁹⁰ Lima, M.A.S. *Tese de Doutorado*, UNICAMP, **1999**, Campinas
- ⁹¹ Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R.D., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 1, 79.
- ⁹² Ambrósio, J. C. L.; Santo, R. H.; Correia, C. R. D., *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 27.
- ⁹³ Umbricht, G.; Hellman, M. D.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5173.
- ⁹⁴ Li, W.; Han, S-Y.; Joullié, M. M., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 785.
- ⁹⁵ Harcken, C.; Martin, S. F. *Org. Lett.*, **2001**, 22, 3591.
- ⁹⁶ Nugent, T. C.; Hudlicky T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 510.
- ⁹⁷ Plehiers, M.; Hootelé, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7569.
- ⁹⁸ Ali, S. M.; Lee, T. V.; Roberts, S. M.; Newton, R. F. *J. Chem. Soc. Perk. Trans I*, **1979**, 708.
- ⁹⁹ Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1429.
- ¹⁰⁰ Martin, S. F.; Chen, K. X.; Eary, C. T. *Org. Lett.* **199**, 1, 79.
- ¹⁰¹ Bueno, A. B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 684.
- ¹⁰² Plehiers, M.; Hootelé, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7569.
- ¹⁰³ Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553.