



1150055822



IQ

T/UNICAMP Sa59s

**Universidade Estadual de Campinas
UNICAMP**

Instituto de Química



UNICAMP

**“Síntese da Homopumiliotoxina 223G,
Arborescidinas A-C, Levobupivacaína e Mepivacaína
Estratégia de Síntese da Pleiocarpamina e Akagerina
Estudo Mecanístico de Reações Utilizando ESI-MS/MS”**

Tese de Doutorado

**Leonardo Silva Santos
Orientador: Ronaldo Aloise Pilli**

13 de Junho 2003

UNIDADE	IC
Nº CHAMADA	1111
V	EX
TOMBO BCI	55822
PROC.	16-124103
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	17/09/03
Nº CPD	

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

CM00189078-4

bid 10 200 909

Sa59s

Santos, Leonardo Silva.

Síntese da homopumiliotoxina 223G, arborescidas A-C, levobupivacaína e mepivacaína. Estratégia de síntese da pleiocarpamina e akagerina. Estudo mecanístico de reações utilizando ESI-MS/MS. / Leonardo Silva Santos. – Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Homopumiliotoxina 223G. 2. Arborescidas A-C. 3. Pleiocarpamina. 4. Hidrogenação assimétrica. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

*Na Química seguir caminhos feitos por outros pode ser fácil,
Mas nunca livres.
Se ao invés disso fizermos nossos próprios caminhos,
Eles podem ser livres,
Mas nunca fáceis.*

*Dedico esta Tese ao meu amor Gisa,
que caminhou comigo do início ao fim deste trabalho.*

Se a obra de arte proviesse da intenção de fazê-la, podia ser produto da vontade. Como não provém, só pode ser, essencialmente, produto do instinto; pois que instinto e vontade são as únicas duas qualidades que operam.

Fernando Pessoa

*"Desejo primeiro que você ame,
E que amando, também seja amado.
E que se não for, seja breve em esquecer.
E que esquecendo, não guarde mágoa.
Desejo, pois, que não seja assim,
Mas se for, saiba ser sem desesperar.*

*Desejo também que tenha amigos,
Que mesmo maus e inconseqüentes,
Sejam corajosos e fiéis,
E que pelo menos num deles
Você possa confiar sem duvidar.
E porque a vida é assim,
Desejo ainda que você tenha inimigos.
Nem muitos, nem poucos,
Mas na medida exata para que, algumas vezes,
Você se interpele a respeito
De suas próprias certezas.
E que entre eles, haja pelo menos um que seja
justo,
Para que você não se sinta demasiado seguro.*

*Desejo depois que você seja útil,
Mas não insubstituível.
E que nos maus momentos,
Quando não restar mais nada,
Essa utilidade seja suficiente para manter você
de pé.*

*Desejo ainda que você seja tolerante,
Não com os que erram pouco, porque isso é
fácil,
Mas com os que erram muito e
irremediavelmente,
E que fazendo bom uso dessa tolerância,
Você sirva de exemplo aos outros.*

*Desejo que você, sendo jovem,
Não amadureça depressa demais,
E que sendo maduro, não insista em
rejuvenescer
E que sendo velho, não se dedique ao desespero.
Porque cada idade tem o seu prazer e a sua dor
e
É preciso deixar que eles escorram por entre
nós.*

*Desejo por sinal que você seja triste,
Não o ano todo, mas apenas um dia.
Mas que nesse dia descubra
Que o riso diário é bom,
O riso habitual é insosso e o riso constante é
insano.*

*Desejo que você descubra ,
Com o máximo de urgência,
Acima e a respeito de tudo, que existem
oprimidos,
Injustiçados e infelizes, e que estão à sua volta.*

*Desejo ainda que você afague um gato,
Alimente um cuco e ouça o João-de-Barro
Erguer triunfante o seu canto matinal
Porque, assim, você se sentirá bem por nada.*

*Desejo também que você plante uma semente,
Por mais minúscula que seja,
E acompanhe o seu crescimento,
Para que você saiba de quantas
Muitas vidas é feita uma árvore.*

*Desejo, outrossim, que você tenha dinheiro,
Porque é preciso ser prático.
E que pelo menos uma vez por ano
Coloque um pouco dele
Na sua frente e diga "Isso é meu",
Só para que fique bem claro quem é o dono de
quem.*

*Desejo também que nenhum de seus afetos
morra,
Por ele e por você,
Mas que se morrer, você possa chorar
Sem se lamentar e sofrer sem se culpar.*

*Desejo por fim que você sendo homem,
Tenha uma boa mulher,
E que sendo mulher,
Tenha um bom homem
E que se amem hoje, amanhã e nos dias
seguintes,
E quando estiverem exaustos e sorridentes,
Ainda haja amor para recomeçar.
E se tudo isso acontecer,
Não tenho mais nada a lhe desejar ".*

Victor Hugo

Obrigado

Mãe, Pai, Leandro, Maria Helena, Éder

Amo vocês.

Agradecimentos

A minha avó Maria que iniciou a família e me bajula até hoje, minha mãe, meu pai e ao Leandro.

Em especial para os meus queridos tios Maria Helena e Éder pelo incentivo na minha graduação e carinho durante todos estes anos.

Ao meu querido orientador Ronaldo Aloise Pilli, por quem eu tenho uma admiração e respeito imensurável, onde vejo um exemplo de postura profissional incrível, uma competência que me deu a honra e orgulho de ser um de seus alunos, e além de tudo isso por ser sempre um amigo nas horas difíceis, que não foram poucas. Sou seu fã incondicional.

Em especial aos meus sogros Randulfo e Elisa pelo apoio e aos lanchinhos durante a etapa de preparação da Tese. E aos meus cunhados Cris/Kléber, Pati/Osvaldo e Eli/Bira.

Aos meus tios Mariluce, Marinalva, Roberto, Maristela/Manoel, Maciel/Poliana e Neila/Hamilton que sempre me bajularam demais.

Aos amigos e colegas do grupo Nilton, Giovanni, Andréa, Leila, Alexandre (Lápis), Gustavo, Ângelo, Mayra, Betinho, Ramon, Ivan, Clécio e Alice podem ter certeza que cada um de vocês me ensinou alguma coisa para eu levar comigo.

Aos amigos Sergio A. Fernandes e Eduardo C. Meurer .

Aos professores Marcos Eberlin e Anita pelos trabalhos em cooperação.

Ao professor Viresh H. Rawal que me acolheu em Chicago durante o tempo que fiquei por lá.

E, finalmente ao meu amor Gisa.

Leonardo Silva Santos

CURRICULUM VITAE

INFORMAÇÕES PESSOAIS

- Nacionalidade: Brasileira
- Data de Nascimento: 27/09/1974
- Naturalidade: Santos, SP
- Filiação: José Nivaldo Leite dos Santos e Marli Maria da Silva

FORMAÇÃO

1999 - 2003 UNICAMP Campinas, SP

DOUTORADO

- “Síntese da Homopumilotoxina 223G. Arborescoidinas A-C. Levobupivacaina e Mepivacaina. Estratégia de Síntese da Pleiocarpamina e Akagerina. Estudo Mecânico de Reações Utilizando ESI-MS/MS”

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

1997 - 1999 UNICAMP Campinas, SP

MESTRADO

- “Aplicação da Reação de Heck na Síntese de Compostos Heterocíclicos”

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

1993 - 1996 UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, UNB Brasília, DF

GRADUAÇÃO

- Curso: Bacharelado em Química

PATENTES E PUBLICAÇÕES

1. Santos, L. S., Meurer, E. C., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. “Probing the Mechanism of the Petasis Olefination Reaction by Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry” *Organic Letters*. **2003**, 5, 1391-1394.
2. Santos, L. S., Pilli, R. A. “The Intramolecular Heck Reaction and the Synthesis of Indolizidinone, Quinolizidinone and Benzoazepinone Derivatives” *Synthesis* **2002**, 87-93.
3. Santos, L. S., de Oliveira, M. C. F., Pilli, R. A. “Diastereoselection of the Addition of Silyloxyfurans to Five-, Six- and Seven-Membered N-Acyliminium Ions” *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 6995-6997.
4. Santos, L. S., Pilli, R. A. “Total Synthesis of (±)-Homopumilotoxin 223G” *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 6999-7001.
5. Santos, L. S., Fernandes, S. A., Marsaioli, A. J., Pilli, R. A. “Asymmetric Reduction of Dihydro-β-Carboline Derivatives Using Calix[6]arene/ Chiral Amine as Host Complex” *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, in press.
6. Santos, L. S., Russowsky, D., Pilli, R. A. “Diastereoselective Additions to Iminium Ions and Imines” *Chem. Rev.* **2003**, 103, em preparação.
7. Santos, L. S., Pilli, R. A., Rawal, V. H. “Enantioselective Total Synthesis

- of *Arborescoidines A, B and C Through the Noyori Asymmetric Hydrogenation*" *J. Org. Chem.* **2003**, em preparação.
8. Santos, L. S., Pilli, R. A. "Studies Toward Construction of the (Z)-Alkylidene Side Chain of Homopumiliotoxin Alkaloids- Homopumiliotoxin 223G" *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, submetida.
 9. Santos, L. S., Pilli, R. A. "Preparação Estereosseletiva da Levobupivacaína" Brazilian Patent **2003**, submetida.

TRABALHOS EM CONGRESSO

1. Apresentação Oral: Santos, L. S., Meurer, E. C., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. "Elucidando o Mecanismo da Olefinação de Petasis por APCI-MS/MS" **ANAIS da 26a Reunião Anual da SBQ 2003**, POÇOS DE CALDAS.
2. Santos, L. S., Pilli, R. A., Rawal, V. H. "Síntese Enantiosseletiva das *Arborescoidinas A-C*" **ANAIS da 26a Reunião Anual da SBQ 2003**, POÇOS DE CALDAS.
3. Riatto, V. B., Fernandes, S. A., Santos, L. S., Pilli, R. A., Marsaioli, A. J. "Determinação da Distância Internuclear H9-H10 de R-(-)-*Arborescoidina C* Através de Técnicas de Relaxação de RMN de ^1H T $_2$ e T $_{\rho}$ " **ANAIS da 26a Reunião Anual da SBQ 2003**, POÇOS DE CALDAS.
4. Fernandes, S. A., Santos, L. S., Nachtigall, F. F., Lazzarotto, M., Pilli, R. A., Marsaioli, A. J. "Reduções enantiosseletivas de iminas utilizando ciclodextrinas e calix[6]arenos/(R)-(-)-feniletilamina como indutores de quiralidade" **ANAIS da 26a Reunião Anual da SBQ 2003**, POÇOS DE CALDAS.
5. Santos, L. S., Marsaioli, A. J., Nachtigall F. F., Lazzarotto, M., Fernandes, S. A., Pilli, R. A. "Reduções enantiosseletivas de iminas utilizando ciclodextrinas e calix[6]arenos/aminas quirais como indutores de quiralidade" **ANAIS da 25a Reunião Anual da SBQ 2002**, POÇOS DE CALDAS.
6. Santos, L. S., Pilli, R. A., Rawal, V. H. "First Asymmetric Synthesis of (R)-(+)-*Arborescoidine A* Through the Noyori Asymmetric Hydrogenation" **ANAIS do 9th Brazilian Meeting of Organic Synthesis. BMOS. 2001**, CURITIBA.
7. Santos, L. S., Pilli, R. A. "Síntese Total da Homopumiliotoxina 223G" **ANAIS da 24a Reunião Anual da SBQ 2001**, POÇOS DE CALDAS.
8. Santos, L. S., Pilli, R. A. "Adição Nucleofílica de Sililoxifuranos a Ions N-Acylimínios Cíclicos" **ANAIS da 23a Reunião Anual da SBQ 2000**, POÇOS DE CALDAS.
9. Apresentação Oral: Santos, L. S., Pilli, R. A. "Approach to the Total Synthesis of (-) and (+/-)-Homopumiliotoxin 223G" **ANAIS da 22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products 2000**, Oral Presentation, SÃO CARLOS.
10. Santos, L. S., Pilli, R. A. "Aplicação da Reação de Heck na Síntese de Compostos Heterocíclicos" **ANAIS da 21a Reunião Anual da SBQ 1998**, POÇOS DE CALDAS.
11. Santos, L. S., Pilli, R. A. "Intramolecular Heck Reaction for the Synthesis of Heterocycles Compounds" **ANAIS do 8th Brazilian Meeting of Organic Synthesis. BMOS 1998**, AGUÁS DE SÃO PEDRO.
12. Santos, L. S., Campos, O. O. S., Cruz, R., Alves, R. V. "Nova Metodologia de Proteção do Sistema Indólico" **ANAIS da 19a Reunião Anual da SBQ 1996**, CAXAMBU.
13. Santos, L. S., Campos, O. O. S., Rabelo, R., Alves, R. V., Cruz, R. "Um Método Simples e Eficiente para a Síntese de Sistemas Indólicos N-Sulfonados" **ANAIS da 35a ABQ 1995**.

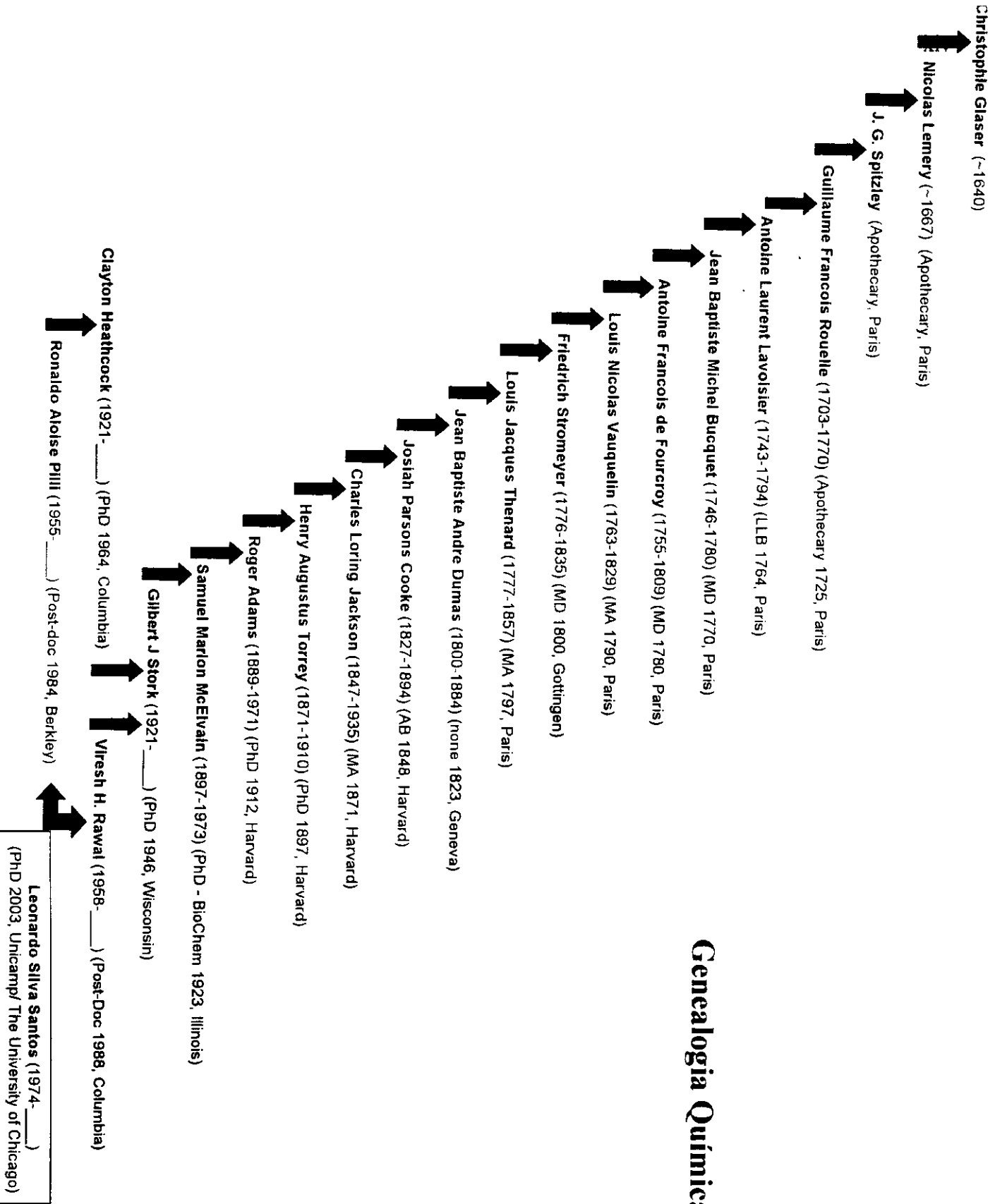
OUTRA ATIVIDADES

- Participação no Programa de Estágio Docente (PED/UNICAMP), Carga horária: 8h semanais, Auxiliar na Disciplina de Química Orgânica Experimental, Supervisor: Prof. José Augusto Rosário Rodrigues, de julho a dezembro/**2002**
- Participação no Programa de Estágio Docente (PED/UNICAMP), Carga horária: 8h semanais, Auxiliar na Disciplina de Química Orgânica, Supervisora: Prof. Anita J. Marsaioli, de março a julho/**2001**
- Treinamento, IQ/UNICAMP, Operação de Aparelhos de RMN 300 e 500 MHz (VARIAN)
- Programa de Doutorado Sandwich FAPESP na "The University of Chicago", Chicago, IL, Estados Unidos, Supervisor: Prof. Viresh H. Rawal, de 10/**2001** a 04/**2002**
- Treinamento, Chemistry Department/The University of Chicago, Chicago, IL, EUA, Operação de Aparelhos de RMN 400 e 500 MHz (BRUKER)
- Curso de Curta Duração (20 h) em "Introdução a Química Computacional" CENAPAD/ UNICAMP, Campinas, Brasil, Ano de obtenção: março/**2001**. Hermes Fernandes de Souza
- Curso de Curta Duração (20 h) em "Ecological Chemistry and Organic Synthesis" UNICAMP, Campinas, Brasil, Ano de obtenção: outubro/**2000**. Prof. Kenji Mori (Universidade de Kioto/Japão)
- Curso de Curta Duração (6 h) em "Química Assimétrica" 23a SBQ, Brasil, **2000**, Prof. Luis Carlos Dias (IQ/UNICAMP)
- Curso de Curta Duração (12 h) em "Ion Trap Mass Spectroscopy Systems" Agilent Technologies, Agilent, Workshop Expo Center Norte, São Paulo, Brasil, **2000**, Dr. Terry Sheehan
- Santos, L. S. "Aspectos Recentes no Desenvolvimento de Novos Antibióticos Glicopeptídicos. O Caso da Vancomicina e seus Derivados: Síntese e Atividade Farmacológica" Exame de Qualificação Geral de Doutorado **2000**
- Curso de curta duração em "Aspectos Básicos da Produção Petroquímica no Brasil" Universidade Federal Fluminense, UFF, Niterói, Brasil, **1996**
- Curso de curta duração em "Avaliação da Qualidade de Águas Interiores" Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Brasil, **1996**
- Curso de curta duração em "Solução de Problemas Ambientais" SENAI-GO, SENAI, Brasil, **1996**

ARTIGOS EM JORNAL DE NOTÍCIAS

Santos, L. S. "Esinando o Corpo a se Defender" JORNAL A TRIBUNA-SANTOS- Caderno de Ciência **12/06/2002**, Santos, SP, Brasil.

Genealogia Química



Resumo

O presente trabalho iniciou-se com a síntese da Homopumiliotoxina, onde a combinação de reação de amidoalquilação estereosseletiva, condensação aldólica e eliminação estereoespecífica permitiu a construção da unidade olefinica trissubstituída presente no núcleo quinolizidínico encontrado neste alcalóide. A síntese estereosseletiva da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G (**28**) foi alcançada em 6 etapas e rendimento total superior a 20% a partir do precursor do íon *N*-acilimínio 2-metoxi-(*N*-1-carbobenziloxi) piperidina (**3a**). Ainda, dois anestésicos ((*S*)-levobupivacaína e (*S*)-mepivacaína) foram sintetizados em 76% de *ee* e rendimentos superiores a 71% empregando-se a química de *N*-acilimínio quirais. Concomitantemente, as primeiras sínteses enantiosseletivas da (+)-Arborescidina A (**33**) (5 etapas, 50% rendimento total), (-)-Arborescidina B (**34**) (8 etapas, 61% de rendimento total) e (-)-Arborescidina C (**35**) (9 etapas, 51% de rendimento total) foram alcançadas em altos excessos enantioméricos (92-96% *ee*). Tentativa de síntese de um outro alcalóide, a (*R*)-Akagerina, foi iniciada introduzindo-se a assimetria na molécula através da hidrogenação assimétrica de Noyori a partir de um derivado β -carbolínico (93% *ee*). Uma nova metodologia para a redução assimétrica de iminas utilizando complexos supramoleculares calix[6]areno/(*R*)-PEA foi descrita, baseando-se em complexos supramoleculares formados a partir de calix[6]areno/amina quiral, mimetizando enzimas e NaBH₄ com o papel de agente redutor. Uma outra estratégia elegante foi utilizada para a obtenção da Pleiocarpamina, um alcalóide pentacíclico pertencente ao grupo dos alcalóides indólicos Corinanteanos, testando-se a viabilidade da utilização da reação de Heck para a formação do sistema pentacíclico encontrado no alcalóide. Finalmente, estudo mecanístico da reação de olefinação de Petasis foi realizado empregando-se APCI-MS/MS.

Abstract

A novel approach to the total synthesis of ($\pm$)-Homopumiliotoxin 223G was achieved in six steps and 20% yield through the addition of 5-methyl-2-triisopropylsilyloxyfuran (**4b**) to the *N*-acyliminium ion derived from *N*-Cbz-2-methoxypiperidine (**3a**) featuring bicyclic lactam **13** as the key intermediate. This work offers new general routes to a series of Homopumiliotoxin alkaloids other than the alkaloids described here that are currently being investigated in this laboratory. Two anesthetics [(*S*)-levobupivacaine and (*S*)-mepivacaine] were synthesized in 76% *ee* and yields higher than 71% through the chiral *N*-acyliminium chemistry. The first and efficient synthesis of (*R*)-(+)-Arborescidine A (**33**) (5 steps, 50% overall yield), (-)-Arborescidine B (**34**) (8 steps, 61% overall yield) and (-)-Arborescidine C (**35**) (9 steps, 51% overall yield) were achieved in high enantiomeric excesses (92-96% *ee*), using the Noyori asymmetric hydrogenation of imines. This work herein confirmed the previously assigned *S* configuration of natural Arborescines. A strategy of synthesis of (*R*)-Akagerine was studied achieving the chiral tricyclic compound **72** in 93% *ee* through the Noyori asymmetric hydrogenation of a β -carboline derivative **71**. A novel approach to the asymmetric reduction of dihydro- β -carboline derivatives to the corresponding tetrahydro- β -carboline is described based on the supramolecular complex formed from calix[6]arene/chiral amine as an enzyme mimetic and NaBH₄ as the reducing agent. A new strategy to the Pleiocarpamine alkaloid was studied, testing the feasibility of the Heck reaction in the construction of pentacyclic system found in this class of compounds. Additionally, mechanistic study of Petasis olefination was performed employing APCI-MS/MS.

Índice

CAPÍTULO 1.....	1
1. Síntese Total da Homopumiliotoxina 223G, Levobupivacaína e (S)-L-Mepivacaína	1
1.1. O Papel dos Produtos Naturais no Desenvolvimento da Síntese Orgânica	1
1.2. Natureza e Origem dos Alcalóides de Anfíbios.....	2
1.2.1. Introdução	2
1.2.2. As Samandarinas	8
1.2.3. Batracotoxinas.....	9
1.2.4. As Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas	11
1.2.5. Subclasse das Homopumiliotoxinas.....	12
1.3. Sínteses Seleccionadas de Pumiliotoxinas.....	14
1.3.1. Estratégias Utilizadas para a Obtenção do Sistema (Z)-Alquilideno Encontrado nos Alcalóides das Pumiliotoxinas	15
1.4. Objetivos	20
1.5. Reações de adição de Nucleófilos de Carbono a Íons N-aciliminios Cíclicos Derivados da Piperidina.....	21
1.6. Resultados e Discussão.....	25
1.6.1. Preparação dos Precursores dos Íons N-aciliminios.....	26
1.6.2. Preparação do 5-(2H)-Metilsililoxifurano (4b)	29
1.6.3. Reação de Adição de 4b aos Íons N-Aciliminios 3a-h.....	32
1.6.3.1. Proposta de Modelo de Estado de Transição para estas Reações Bimoleculares..	43
1.6.3.2. Métodos de Química Computacional para Explicar a Origem da Diastereosseletividade na Adição de 4b a 3a-d.....	44
1.6.3.3. Propostas para a Determinação dos Diastereoisômeros 5/6 Através de RMN.....	50
1.7. Redução dos Adutos 5/6.....	59
1.8. Obtenção das Quinolizidinonas Bíclicas 12 e 13	61
1.9. Determinação da Estereoquímica Relativa da Quinolizidinonas 12 e 13	65
1.10. Adição Aldólica Utilizando Enolato de Lítio da Quinolizidinona 13.....	66
1.11. Eliminação Estereosseletiva Sin.....	68
1.12. Estudo Modelo para Eliminação Estereosseletiva Sin e Anti	72
1.12.1. Reações Aldólicas Empregando-se Enolatos de Lítio da δ -Valerolactama	72
1.12.3 Estudo Modelo da Eliminação Estereosseletiva Sin e Confirmação da Estereoquímica Relativa dos Adutos de Aldol 19 e 20.....	73
1.12.4. Estudo Modelo da Eliminação Estereosseletiva Anti	75
1.12.5. Eliminação Estereosseletiva Anti de 14.....	78
1.13. Estudos de Adição Aldólica Utilizando Enolatos de Titânio Derivados de 14.....	80
1.14. Estudos de Adição Aldólica Utilizando Enolatos de Silício Derivados de 13.....	80
1.15. Determinação da Estereoquímica Relativa de C-3 em anti-14 e sin-15 por nOe.....	82

1.16. Obtenção da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G (27).....	84
1.16.1- Estudo Modelo para Redução da Carbonila do Sistema (Z)-Alquilideno 22 com Alana (AlH ₃).....	84
1.16.2- Obtenção da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G (28).....	85
1.17. Síntese Total dos Anestésicos Levobupivacaina e (S)-L-Mepivacaina.....	86
1.17.1 Introdução.....	86
1.17.2. Resultados e Discussão.....	88
CAPÍTULO 2.....	92
2. Síntese Enantiosseletiva dos Alcalóides (+)-Arborescidina A, (-)-Arborescidina B e (-)-Arborescidina C, e Estratégia de Síntese da (R)-Akagerina.....	92
2.1. Introdução.....	92
2.1.1. Uma Breve História da Química de Produtos Naturais.....	93
2.1.2. A Evolução da Química dos Produtos Naturais Através dos Últimos Dois Séculos..	95
2.1.3. O Nascimento da Química de Produtos Naturais Marinhos.....	98
2.1.4. Classificação Taxonômica dos Tunicatos.....	101
2.1.5. Compostos Bioativos Isolados de Tunicatos.....	102
2.2. As Arborescidades.....	104
2.3. Objetivo.....	106
2.4. Síntese Racêmica de Koomen das ($\pm$)-Arborescidades A-D.....	106
2.5. Resultados e Discussão.....	107
2.5.1. Obtenção da 6-Bromotriptamina.....	108
2.5.2. Primeira Síntese Enantiosseletiva da (R)-(+)-Arborescidina A.....	113
2.5.3. Primeira Síntese Enantiosseletiva das Arborescidades B e C.....	123
2.6. Estratégia de Síntese Enantiosseletiva da (R)-(-)-Akagerina.....	132
2.6.1. Introdução.....	132
2.6.2. Sínteses da Akagerina.....	133
2.6.3 Biossíntese da Akagerina.....	135
2.6.4 Resultados e Discussão.....	137
2.7. Uma Nova Redução Assimétrica de Derivados de Diidro- β -Carbolinas Usando Ciclodextrinas e Calix[6]areno/Amina Quiral como Encapsuladores Químicos.....	141
2.7.1. Objetivos.....	141
2.7.2. Reduções mediadas pelas Ciclodextrinas.....	142
2.7.3. Reduções mediadas por Calix[6]areno/Indutor Quiral.....	146
CAPÍTULO 3.....	150

3. Estratégia de Síntese da Pleiocarpamina e Estudo Mecanístico de Reações Utilizando ESI-MS/MS	150
3.1 O que é a malária?	150
3.2 Pleiocarpamina	154
3.3 Resultados e Discussão	157
3.3.1 Proposta Inicial para a Síntese da Pleiocarpamina.....	157
3.3.2. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Primeira Geração ..	160
3.3.3. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Segunda Geração ...	165
3.3.4. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Terceira Geração ...	168
3.3.5. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Quarta Geração	170
3.3.6. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Quinta Geração.....	172
3.3.7. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Sexta Geração	173
3.4. Estratégia de Síntese Enantiosseletiva da Pleiocarpamina.....	181
3.5. Estudos para Obtenção do Esqueleto Pentacíclico da Pleiocarpamina	182
3.5.1. Tentativas para a Obtenção do Esqueleto Pentacíclico da Pleiocarpamina Através da Reação de Heck Intramolecular	189
3.5.2. Tentativas de Obtenção do Intermediário 90 Precursor da Reação de Heck.....	196
3.5.3. Tentativas de Demetilação de 110 e Obtenção de 90	197
3.5.4. Tentativas de Obtenção do Composto Pentacíclico 91 por Reações Radicais... ..	199
3.6. Estudos para Elucidação e Caracterização dos Intermediários Envolvidos na Olefinação de Petasis	201
3.6.1. Introdução- Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (ESI-MS/MS) de Complexos Organometálicos e Catalisadores Homogêneos	201
3.6.2. Resultados e Discussão	206
Conclusão	218
CAPÍTULO 4.....	220
4. Parte Experimental.....	220
4.1. GENERALIDADES- Preparação de Reagentes e Aparelhos Utilizados.....	220
4.2. Procedimentos Experimentais	222
4.2.1. Capítulo 1.....	222
4.2.2. Capítulo 2.....	258
4.2.3. Capítulo 3.....	280
CAPÍTULO 5 (5.1. Espectros Seleccionados).....	CD Anexo

Uma jornada de milhares de milhas começa com um simples passo.

Confucio

CAPÍTULO 1

1. Síntese Total da Homopumiliotoxina 223G, Levobupivacaína e (S)-L-Mepivacaína

1.1. O Papel dos Produtos Naturais no Desenvolvimento da Síntese Orgânica

Os produtos naturais têm sido um ótimo modelo molecular para o desenvolvimento de metodologias inovadoras aplicadas na síntese orgânica, incentivando a produção e a utilização de novos reagentes. No início do século passado, as sínteses totais de alvos sintéticos como a cânfora, a tropinona e a hemina mostraram que a química orgânica poderia ser uma ferramenta para a construção de moléculas complexas encontradas na natureza.¹

Porém, somente a partir do avanço e crescente estudo dos mecanismos das reações orgânicas, análises conformacionais e princípios estereoquímicos,² os produtos naturais com as estruturas mais diversas vêm sendo obtidos através da síntese orgânica.

As sínteses totais da cortisona,³ estricnina⁴ e da reserpina⁵ feitas por Woodward foram o ponto de partida para a inovação da química orgânica, fazendo com que a criatividade dos químicos orgânicos sintéticos fosse incentivada e admirada através de propostas muito ousadas para a época, introduzindo a beleza na arte da síntese orgânica tal qual a conhecemos hoje. A partir daí, os produtos naturais têm servido como um alvo para provar que uma sequência de reações devidamente orquestradas, pode transcender o impossível e inimaginável, estabelecendo que qualquer produto natural, ou não, pode ser sintetizado.⁶ Nas décadas seguintes vislumbrando o sucesso obtido na década de 1950, houve um estímulo para o desenvolvimento de novas metodologias aplicáveis a síntese

¹ Fleming, I. Em *Selected Organic Syntheses*, Wiley: New York, 1973.

² Corey, E. J., Chang, X.-M. Em *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley: New York, 1989, pg. 3-6.

³ Woodward, R. B., Sandheimer, F., Taub, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4057.

⁴ Woodward, R. B., Cava, M. P., Ollis, W. D., Hunger, A., Daeniker, H. U., Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.

⁵ Woodward, R. B., Bader, F. E., Bickel, H., Frey, A. J., Kierstead, R. W. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1.

⁶ Nicolaou, K. C., Vourloumis, D., Wissinger, N., Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 44.

orgânica. A penicilina poderia ser tomada como um claro exemplo, mostrando o ímpeto pessoal e obstinação para se chegar ao produto desejado, como mostrado por Sheehan na síntese de β -lactamas.⁷ Dois exemplos mais recentes da sinergia entre o conhecimento dos mecanismos da produção dos produtos naturais *in vivo* e as novas metodologias sintéticas podem ser encontradas na funcionalização vicinal de enonas, inspirada nas prostaglandinas,⁸ e na preparação de unidades de polipropionatos acíclicos estereoquimicamente complexos baseada nos mecanismos de ação dos antibióticos poliéteres.⁹

Atualmente, a extração de produtos naturais para fins comerciais a partir de fontes naturais (espécies marinhas, mamíferos, anfíbios, entre outros) é cada vez mais difícil, sobretudo devido as constantes campanhas de preservação do meio ambiente, fazendo com que as sínteses destes produtos sejam mais práticas que acadêmicas. Contudo, hoje poucas moléculas orgânicas complexas podem ser obtidas através de rotas sintéticas eficientes, devido à complexidade ilimitada encontrada nas estruturas dos produtos naturais.¹⁰

O desenvolvimento de novas metodologias, bem como de novas estratégias sintéticas que possibilitem que os compostos isolados de fontes naturais possam ser preparados em uma escala significativa, enantiomericamente puros, é hoje um ponto crucial na síntese orgânica. Este trabalho tem como visão estes preceitos modernos que inspiram o emprego de reações cada vez mais efetivas.

1.2. Natureza e Origem dos Alcalóides de Anfíbios

1.2.1. Introdução

Os alcalóides são tidos normalmente como metabólitos secundários produzidos e estocados pelas plantas. Contudo, nos últimos 40 anos, mais de 400 alcalóides pertencentes a mais de 20 classes estruturais foram isolados em extratos de peles de pererecas neotropicais, os quais não possuíam precedentes no reino vegetal. Os alcalóides isolados

⁷ a) Sheehan, J. C., Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262; b) Sheehan, J. C., Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089.

⁸ Lipshutz, B. H., Wood, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11689.

⁹ Evans, D. A., Ratz, A. M., Huff, B. E., Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448.

¹⁰ a) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145; b) Eschemoser, A., Winter, C. E. *Science* **1977**, *196*, 1410; c) Armstrong, R. W., Bean, J.-M., Cheon, S. H., Christ, W. J., Kishi, Y., Martinelli, M. J., McWorter,

das peles de anfíbios caracterizam-se por sua destacada atividade biológica.¹⁴ Estes alcalóides agem como proteção do anfíbio frente aos predadores, através da liberação dos mesmos frente a ataques. Uma das evidências mais interessantes referentes a estes anfíbios está relacionada à produção destes alcalóides, uma vez que a quantidade de alcalóides encontrada nestes anuros está muita além do que eles poderiam produzir apenas através de seu metabolismo normal. A explicação mais aceita é que estes anfíbios desenvolveram um sistema efetivo de sequestro e armazenamento em suas glândulas granulares, situadas na pele, destes alcalóides provenientes da dieta de pequenos artrópodes.^{11,12,13} Desta forma, os alcalóides encontrados nas peles dos anfíbios representam um exemplo marcante da química ecológica, onde os anfíbios são completamente dependentes dos artrópodes como fonte de alcalóides, os quais fornecem os princípios ativos para a produção de secreções defensivas encontrados nas peles destes animais. Ainda, alguns alcalóides encontrados nas glândulas granulares são capazes de proteger o anfíbio contra infecções causadas por bactérias e protozoários.

Os “alcalóides dendrobatides”, como muitos pesquisadores costumam se referir a este grupo de compostos das mais diversas estruturas que eram aparentemente únicos as pererecas dendrobatides, parecem ter um significado taxonômico. Estes alcalóides são encontrados somente no filo Anura, salvo raras exceções que veremos a seguir.¹⁴ Muitas classes destes alcalóides encontrados em anfíbios incluem pirrolidinas e piperidinas monocíclicas, decaidroquinolinas, pirrolizidinas, indolizidinas e quinolizidinas bicíclicas, e ainda, as gefirotóxicas, oximas pirrolizidínicas, pseudopfirotóxicas, coccinellinas tricíclicas, como mostrado na figura 1. Tais alcalóides incluem também as batracotoxinas, as gefirotóxicas, as ciclopentaquinolizidinas, e a epibatidina.

Um estudo interessante foi feito através da reinvestigação nos anos 80 da população de pererecas de *Dendrobates pumilio*, das quais foram isoladas, nos anos 60 e início dos anos 70, as Pumiliotoxinas A e B, e a decaidroquinolina 195A como alcalóides majoritários

W. W. Jr., Mizuno, M., Nakata, M., Stutz, A. E., Talamas, F. X., Taniguchi, M., Tino, J. A., Ueda, K., Uenishi, J., White, J. B., Yonaga, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525.

¹¹ Daly, J. W., Secunda, S. I., Garraffo, H. M., Spande, T. F., Wisniewski, A., Nishihira, C., Cover, J. F. Jr, *Toxicon* **1992**, *30*, 887.

¹² Daly, J. W., Garraffo, H. M., Spande, T. F., Jaramillo, C., Rand, A. S. *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 943.

¹³ Daly, J. W., Secunda, S. I., Garraffo, H. M., Spande, T. F., Wisniewski, A., Cover, J. F. Jr, *Toxicon* **1994**, *32*, 657.

em suas glândulas granulares. Neste estudo, três novos alcalóides, que não estavam presentes nos estudos iniciais foram observados em quantidades significativas nas glândulas granulares destes animais. Estes resultados sugeriram haver o desenvolvimento de novas rotas biossintéticas nestas pererecas. O tipo de substância biologicamente ativa encontrada nas glândulas granulares das peles dos anuros parece ter significado filogenético.^{15,16,17} Os alcalóides foram identificados como oxima pirrolizidínicas muito semelhantes em estruturas a alcalóides de centopéia, a Nitropolizoamina.¹⁸

¹⁴ Daly, J. W., Garraffo, H. M., Spande, T. F. Em *The Alkaloids- Amphibian Alkaloids* **1993**, vol. 43, pp 185-288, Cordell, G. A. Ed., San Diego: Academic Press.

¹⁵ Daly, J. W., Myers, W., Whittaker, N. *Toxicon* **1987**, 25, 1023-1095.

¹⁶ Erspamer, V., Melchiorri, P., Erspamer, G. F., Montecucchi, P. C., De Castiglione, R. *Peptides* **1985**, 6, 7.

¹⁷ Porto, A. M., Gios, E. *Experimentia* **1971**, 27, 506.

¹⁸ Tokuyama, T., Daly, J. W., Garraffo, H. M., Spande, T. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 4247.

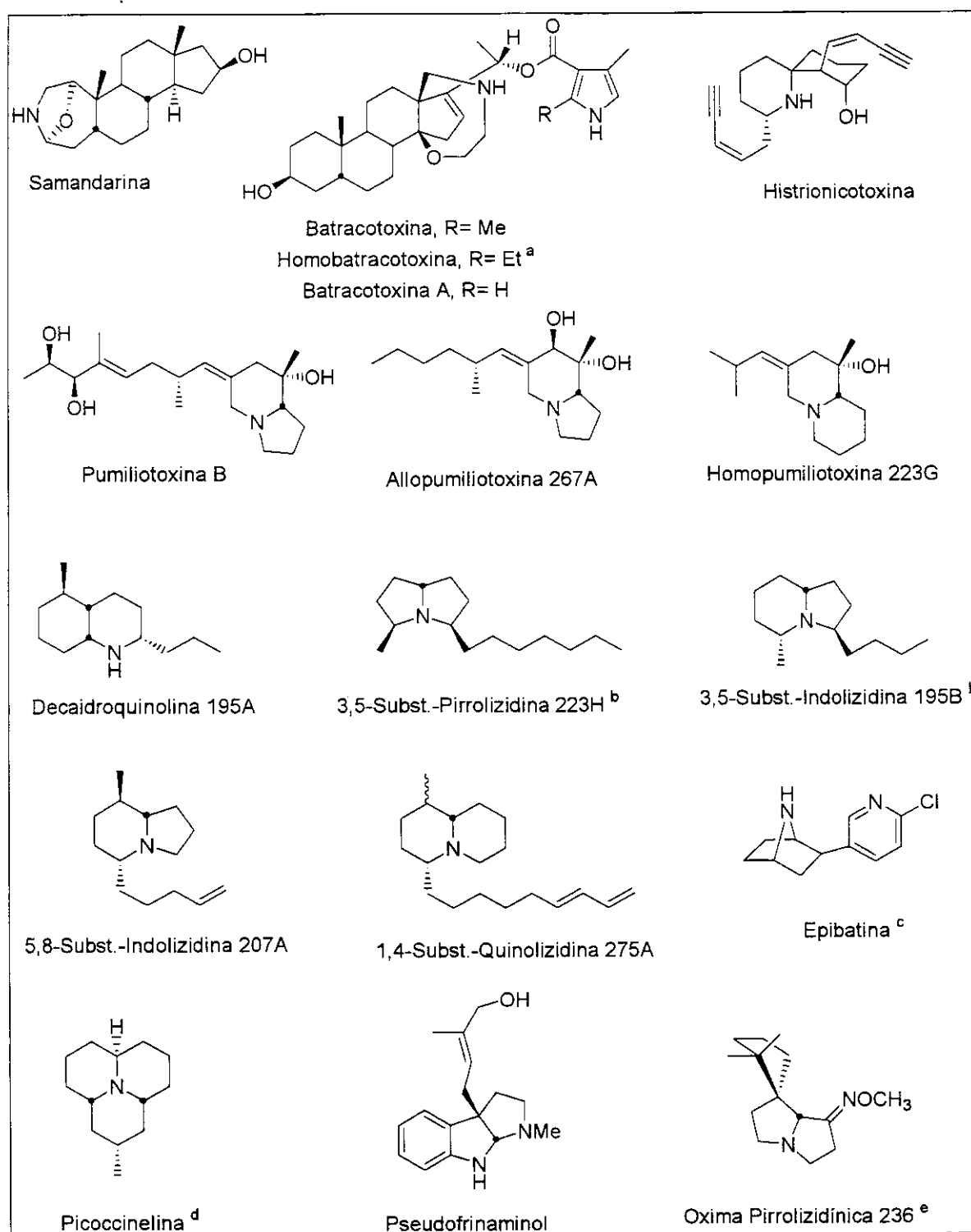


Figura 1: Exemplos de alcalóides lipofílicos encontrados nas glândulas granulares de anuros (sapos e pererecas). ^aRecentemente identificado em um pássaro. ^bTambém isolados a partir de formigas. ^cAnalgésico 200 vezes mais potente que a morfina.¹⁹ ^dIsolado de besouros. ^eIsolado de baratas.

¹⁹ Daly, J. W. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1995**, 28, 1033.

Tabela 1: Sumário dos alcalóides lipofílicos isolados de anfíbios.

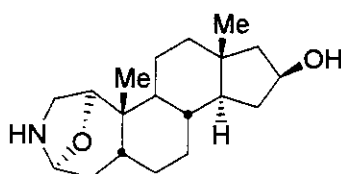
Classe do Alcalóide	Nº de compostos identificados na classe do alcalóide	Ocorrência	
		Família	Gênero
Samandarinas	9	Salamandrinidae	
			<i>Salamandra</i>
Batracotoxinas	5	Dendrobatidae	
			<i>Phyllobates</i>
Histrionicotoxinas	16	Dendrobatidae	
			<i>Phyllobates</i>
			<i>Dendrobates</i>
			<i>Epidobates</i>
Classe da Pumiliotoxina			
Pumiliotoxinas	25	Dendrobatidae	
			<i>Phyllobates</i>
Allopumiliotoxinas	17	Dendrobatidae	
			<i>Dendrobates</i>
Homopumiliotoxinas	10	Dendrobatidae	
			<i>Epidobates</i>
			<i>Minyobates</i>
		Mantellidae	
			<i>Mantella</i>
		Myobatrachidae	
			<i>Pseudophryne</i>
		Bufonidae	
			<i>Melanophryniscus</i>
Decaidroquinolinas	28	Dendrobatidae	
			<i>Phyllobates</i>
			<i>Dendrobates</i>
			<i>Epidobates</i>
			<i>Minyobates</i>
		Mantellidae	
			<i>Mantella</i>
		Bufonidae	
			<i>Melanophryniscus</i>

Alcalóides “Izidinos”		
Pirrolizidinas	6	Dendrobatidae
3,5-dissubstituídas		<i>Phyllobates</i>
		<i>Dendrobates</i>
		<i>Epidobates</i>
Idolizidinas	8 e 30	Dendrobatidae
3,5- e 5,8-dissubstituídas		<i>Minyobates</i>
Quinolizidinas	21	Mantellidae
3,5- e 5,8-dissubstituídas		<i>Mantella</i>
		Bufonidae
		<i>Melanophryniscus</i>
Gephyrotoxinas	2	Dendrobatidae
		<i>Dendrobates</i>
Epibatidinas	3	Dendrobatidae
		<i>Epidobates</i>
Coccinellinas	6	Dendrobatidae
		<i>Phyllobates</i>
		<i>Dendrobates</i>
		<i>Epidobates</i>
		<i>Minyobates</i>
		Mantellidae
		<i>Mantella</i>
		Bufonidae
		<i>Melanophryniscus</i>
Ciclopenta	9	Dendrobatidae
[b]-Quinolizidinas		<i>Minyobates</i>
Oximas Pirrolizidínicas	4	Dendrobatidae
		<i>Phyllobates</i>
		<i>Dendrobates</i>
		<i>Epidobates</i>
		<i>Minyobates</i>
		Mantellidae
		<i>Mantella</i>
		Bufonidae
		<i>Melanophryniscus</i>
Pseudofrinaminas	15	Myobatrachidae
		<i>Pseudophryne</i>

A tabela 1 está baseada em um artigo de revisão¹⁴ e visa tentar ilustrar a importância das pererecas e sapos como fontes de alcalóides, possuindo estruturas das mais diversas. Adicionalmente aos alcalóides tabelados, os seguintes alcalóides lipofílicos foram detectados em anfíbios: 2,5-pirrolidinas dissustituídas, 2,6-piperidinas dissustituídas, Noranabasamina, Chimonantina, Calicantina e Morfina. Além destes uma gama de alcalóides cujas estruturas ainda não estão elucidadas foram detectados.

1.2.2. As Samandarinas

A natureza venenosa da salamandra de fogo preta e amarela européia (*Salamandra salamandra*) é conhecida desde a antiguidade. Os princípios ativos estavam relacionados a alcalóides altamente tóxicos inicialmente descobertos nos anos de 1860, mas somente após os estudos pioneiros de Clemens Schöpf, iniciados no começo dos anos de 1930, que as estruturas esteroidais desses alcalóides foram propostas e confirmadas. Tais elucidações estruturais só foram possíveis após o advento das técnicas de espectrometria de massas e espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) como técnicas analíticas poderosas. As análises de cristalografia de raios-X tiveram um papel importante nos estágios finais desta pesquisa. Felizmente, quantidades relativamente grandes de alcalóides puderam ser obtidas das glândulas parótidas das salamandras, sendo o alcalóide majoritário a Samandarina. Em 1961, as estruturas das Samandarinas e outros congêneros foram determinados e revisados em detalhes.²⁰ Um total de nove alcalóides da classe Samandarina foram isolados; todos tinham o anel A do núcleo esteroidal modificado na forma de sete membros nitrogenado.²¹



Samandarina

As Samandarinas são encontradas na Natureza somente nas salamandras de fogo européias, e aparentemente são sintetizadas pelo animal. As Samandarinas representam o

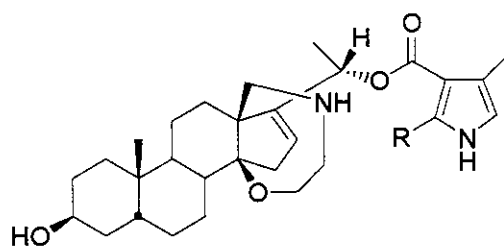
²⁰ Schöpf, C. *Experimentia* 1961, 17, 285.

²¹ Habermehl, G. Em *The Alkaloids*, Manske, R. H. F., ed., 1967, vol. 9, pp 427-439, Academic Press, New York, USA.

primeiro exemplo de um alcalóide animal. Estudos farmacológicos limitados destas substâncias extremamente tóxicas indicaram que elas são anestésicos locais poderosos.²²

1.2.3. Batracotoxinas

Duas pererecas dendrobatides de colorido brilhante (*Phylllobates aurotaenia* e *Phylllobates bicolor*) das florestas tropicais da costa do Pacífico na Colômbia eram conhecidas por apresentarem secreções da pele extremamente tóxicas, em função do uso de tais secreções pelos nativos da região em poções.²³ A natureza dos princípios ativos era desconhecida até os estudos iniciados pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH, EUA) em 1962, que envolveram a coleta de campo destas pererecas, possibilitando o isolamento e elucidação estrutural dos seguintes alcalóides estereoidais: Batracotoxina, Homobatractoxina, Batracotoxina A, e alguns congêneros minoritários.²⁴ Extratos de 5000 peles destas duas espécies de anuros forneceram apenas 46 mg de Batracotoxina A, 11 mg de Batracotoxina, e 16 mg de Homobatractoxina.



Batractoxina, R= Me
Homobatractoxina, R= Et^a
Batracotoxina A, R= H

As Batracotoxinas provaram ser um ativador específico potente dos canais dependentes de sódio nos nervos e músculos, e, desta forma, o benzoato radioativo da Batracotoxina A é utilizado largamente nas pesquisas farmacológicas.²⁵ Felizmente, uma nova espécie de perereca dendrobatide contendo níveis muito maiores de Batracotoxinas foi descoberta em um rio drenado no leste da Colômbia no começo dos anos 1970. A perereca

²² Daly, J. W. Em *The Alkaloids- Chemistry and Biology*, Cordell, G. A., ed., 1998, vol. 50, pp. 141-168, Academic Press, California, USA.

²³ Märki, F., Witkop, B. *Experimentia* 1963, 19, 329.

²⁴ a) Tokuyama, T., Daly, J. W., Witkop, B., Karle, I. L., Karle, J. J. *Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1917; b) Tokuyama, T., Daly, J. W., Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3831; c) Tokuyama, T., Daly, J. W. *Tetrahedron* 1983, 39, 41.

²⁵ Daly, J. W., Spande, T. F. Em: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Ed. By Pelletier, S. W., John Wiley and Sons, New York, 1986, vol. 4, chapter 1, pp 1-274.

foi batizada como *Phyllobates terribilis* em vista da sua extraordinária toxicidade, e continua sendo a única fonte destes alcalóides em grandes quantidades até os dias de hoje, uma vez que as sínteses destes alcalóides apresentam muitas etapas e são impraticáveis para a preparação destas toxinas.

As Batracotoxinas estão presentes em apenas três pererecas em grandes quantidades (*P. aurotaenia*, *P. bicolor* e *P. terribilis*), as quais são ainda usadas pelos índios da Colômbia em poções. Pequenas quantidades de Batracotoxinas são encontradas em outras duas espécies do gênero (*P. lugubris* e *P. vittatus*). As Batracotoxinas não são detectadas em outras pererecas dendrobatides, sendo sua presença nas peles destes anuros uma característica taxonômica, a qual fornece a definição *Phyllobates* como um gênero monofilético. Tais anuros desta espécie são insensíveis a ação da Batracotoxina em seus sistemas circulatórios, devido a presença de um canal de sódio alterado que não responde a Batracotoxina através da abertura.²⁶ Um fato interessante é que as pererecas *Phyllobates* crescem na mata tendo uma dieta composta de moscas de frutas e grilos, os quais não apresentam traços de Batracotoxinas.²⁶ O número de alcalóides das pererecas foi a primeira indicação de que eles seriam originários da dieta, mas esta teoria não era totalmente aceita até poucos anos atrás, em parte porque as pererecas selvagens quando capturadas mantinham as Batracotoxinas em níveis significativos na pele por mais de 6 anos após a captura. Hoje pensa-se que as pererecas dendrobatides têm a capacidade de sequestrar alcalóides da dieta armazenando na pele, e retendo tais alcalóides por enormes períodos,¹³ provavelmente porque os anuros comem suas peles durante a descamação, assim reciclando qualquer alcalóide.

Estes alcalóides estão presentes apenas em tecidos de anuros e artrópodes na natureza,²⁷ exceto para o alcalóide Homobatracotoxina, que no início dos anos 90 foi identificado em penas e na pele de um gênero de pássaro da Nova Guiné (*Pitohui*) que se alimentava dos mesmos artrópodes encontrados na dieta dos anuros.²⁸

²⁶ Daly, J. W., Myers, C. W., Warnick, J. E., Albuquerque, E. X. *Science* **1980**, *208*, 1383.

²⁷ Jones, T. H., Gorman, J. S. T., Snelling, R. R., Delabie, J. H. C., Blum, M. S., Garraffo, H. M., Jain, P., Daly, J. W., Spande, T. F. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 1179.

²⁸ a) Dumbacher, J. P., Spande, T. F., Garraffo, H. M., Balhler, B. M., Daly, J. W. *Science* **1992**, *258*, 799; b) Jones, T. H., Blum, M. S. Em *Arthropod Alkaloids: Distribution, Functions and Chemistry*. Pelletier, S. W. Ed., *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, vol. 1, John Wiley and Sons, New York, **1983**, 33-84; c) Meinwald, J., Smolanoff, J., McPhail, A. T., Miller, R. W., Eisner, T., Hicks, K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2367.

1.2.4. As Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas

As Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas são os alcalóides mais encontrados nas peles dos anfíbios. Muitos destes alcalóides são compostos contendo esqueletos com C₁₆ ou C₁₉ apresentando unidades de isopreno em suas estruturas. Estes alcalóides provaram ter atividade cardiotônica e miotônica com possíveis efeitos nos sítios estimulantes relacionados com as funções dos canais de sódio.²⁹ Ainda, a atividade farmacológica está intimamente ligada a estrutura da cadeia lateral nas Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas.³⁰

Visando estudar a natureza dos princípios tóxicos em várias populações de anfíbios desta família, mais especificamente a *Dendrobates pumilio* que é uma espécie extremamente variada encontrada nos alagados do Panamá, Costa Rica, Colômbia, Equador, Peru, Venezuela e Suriname, foram iniciadas pesquisas em 1965 com os principais objetivos consistindo em:

- determinar se os níveis de princípios tóxicos estavam relacionados com a intensidade da coloração das diferentes populações;
- determinar a natureza destes princípios tóxicos.

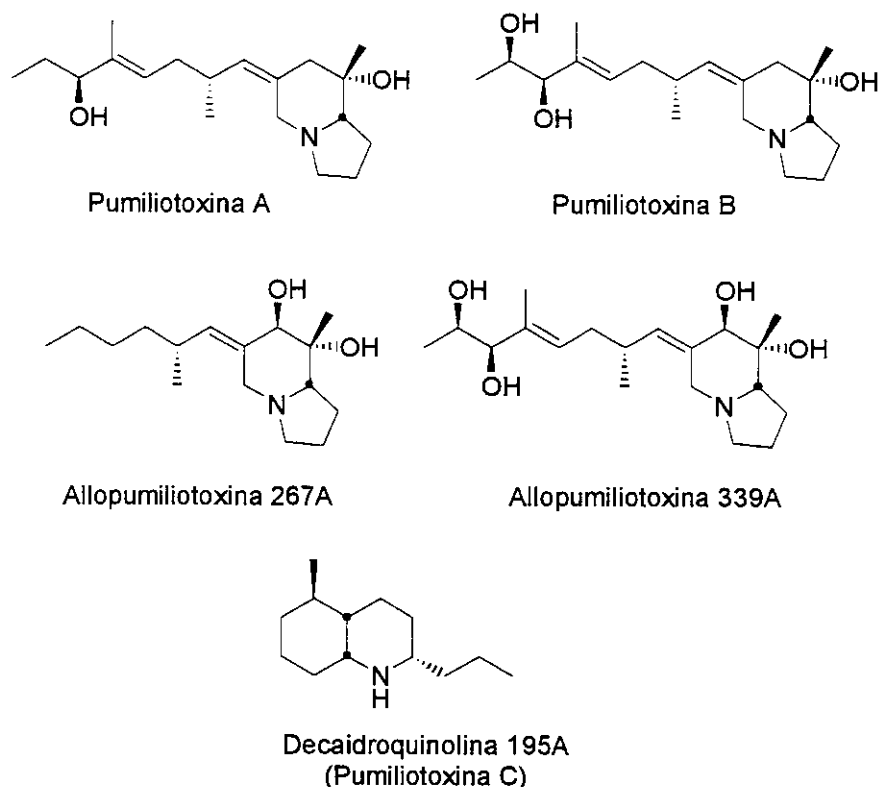
Este estudo mostrou que a toxicidade do animal não estava relacionada com a intensidade da coloração dos diferentes grupos em uma mesma espécie. As populações com colorido menos intenso tinham um alto nível de toxicidade, enquanto certas populações de colorido mais intenso possuíam baixos níveis de toxicidade.³¹ Os princípios tóxicos eram alcalóides, mas não Batracotoxinas como se esperava. Eram na verdade duas novas classes de alcalóides descobertas:

- as Pumiliotoxinas, exemplificadas pelas Pumiliotoxinas A e B, e Allopumiliotoxinas 267A e 339A;
- as Decaidroquinolinas, exemplificada pela Decaidroquinolina 195A (originalmente conhecida como Pumiliotoxina C).

²⁹ Após um infarto o indivíduo fica debilitado e, se ocorrer um segundo infarto em um período de 24 horas, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 90%. A administração destes alcalóides, que aumentam a atividade cardiotônica, podem elevar a taxa de sobrevivência se administrada a tempo aos níveis de 95% após um segundo infarto.

³⁰ Gusovsky, F., Rossignol, D. P., McNeal, E. T., Daly, J. W., *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1988, 85, 1272.

³¹ Daly, J. W., Myers, C. W. *Science* 1967, 156, 970.



A partir do grande número de compostos isolados houve a necessidade de um sistema de nomenclatura dos alcalóides Dendrobatides que foi introduzido em 1978. Esta nomenclatura utiliza após o nome do alcalóide um número que corresponde à massa molecular e uma letra para diferenciar entre alcalóides diferentes com a mesma massa molecular. A numeração utilizada ao longo da Tese refere-se àquela adotada para os respectivos alcalóides.

1.2.5. Subclasse das Homopumiliotoxinas

O alcalóide de interesse neste trabalho é a Homopumiliotoxina 223G, que foi isolada em 1987 em quantidades traços de material a partir de extratos de peles de *Dendrobates pumilio*.³² Este alcalóide foi durante muito tempo um fato intrigante nesta classe da Pumiliotoxina, já que possui um núcleo quinolizidínico ao invés de um núcleo indolizidínico encontrado em todos os alcalóides desta classe.³⁶ A Homopumiliotoxina 223G, acumulada a partir do tipo de dieta dos anfíbios,³³ é encontrada sempre em quantidades traços de material em apenas 3 gêneros de anuros:

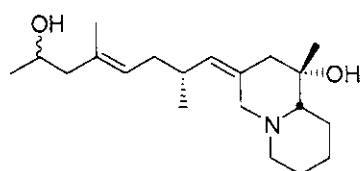
³² Tokuyama, T., Nishimori, N., Shimada, A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 643.

³³ Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 162.

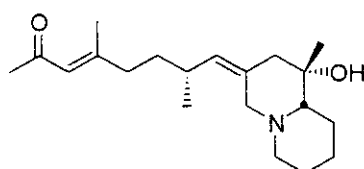
- Dendrobates (família Dendrobatidae);
- Melanophryniscus (família Bufonidae);
- Mantella (famílias Ranidae e Mantellidae);

Posteriormente, outros representantes desta família foram isolados de sapos do gênero *Melanophryniscus*³⁴ e pererecas do gênero *Mantella*³⁵. Dentro da classe da Pumiliotoxina encontramos os alcalóides pertencentes à subclasse da Homopumiliotoxina em um total de apenas 10 alcalóides conhecidos. Estes alcalóides, figura 3, foram detectados em 4 famílias dos Anuros e em apenas 5 gêneros destas famílias:³⁶

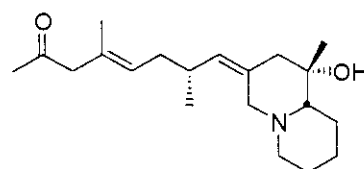
- Dendrobatidae (Epidobates e Minyobates);
- Mantellidae (Mantella);
- Myobatrachidae (Pseudophryne);
- Bufonidae (Melanophryniscus).



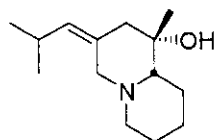
Homopumiliotoxina 321B



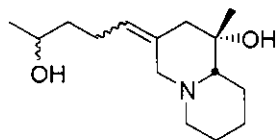
Homopumiliotoxina 319B



Homopumiliotoxina 319A



Homopumiliotoxina 223G



Homopumiliotoxina 235C

Homopumiliotoxina 207G
Homopumiliotoxina 235J
Homopumiliotoxina 249F
Homopumiliotoxina 251L-OAc
Homopumiliotoxina 317
"Estruturas desconhecidas"

Cabe ressaltar aqui que para o isolamento e caracterização deste alcalóide houve uma prática predatória contra estes anfíbios, com consequências sobre os equilíbrios dos ecossistemas onde habitavam estas populações. Exemplificando, houve a necessidade de 2540 indivíduos para se isolar 730 mg de mistura de alcalóides, sendo que apenas 8 mg desta mistura eram da (+)-Homopumiliotoxina 223G, sendo que os autores do trabalho

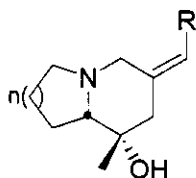
³⁴ Garraffo, H. M., Spande, T. F., Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 357.

³⁵ Garraffo, H. M., Cáceres, J., Daly, J. W., Spande, T. F., Andriamaharavo, N. R., Andriantsiferana, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1016.

relataram somente dados de ^1H -RMN (100MHz) e CG-MS. A configuração relativa deste produto foi sugerida, mas devido à escassez de amostra a configuração absoluta não pode ser determinada.

1.3. Sínteses Seleccionadas de Pumiliotoxinas

A importante atividade biológica dos alcalóides pertencentes à família da Pumiliotoxina, somada a impossibilidade de se conseguir material suficiente para testes farmacológicos detalhados, estimulou a evolução de uma quantidade significativa de rotas sintéticas para a construção dos anéis piperidínicos, encontrados nas Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas (alcalóides indolizidínicos) e Homopumiliotoxinas (alcalóides quinolizidínicos), figura 2.



n=1, alcalóides indolizidínicos
n=2, alcalóides quinolizidínicos

Figura 2: Estrutura dos alcalóides pertencentes a família da Pumiliotoxina.

Em um primeiro momento a estratégia sintética mais razoável para a síntese desta classe de alcalóides é direcionada imediatamente para a cadeia lateral do sistema (Z)-alquilideno. Esta unidade possui problemas particulares, já que a síntese estereocontrolada de alcenos exocíclicos é particularmente um desafio.^{37,38}

³⁶ Daly, J. W., Spande, T. F. Em: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Ed. By Pelletier, S. W., John Wiley and Sons, New York, 1986, vol. 4, chapter 1, pp 1-274.

³⁷ Para revisões de síntese de alcenos, veja: a) Inoue, S., Honda, K. I. *Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, 51, 894; b) Larock, R. C. Em *Advances in Metal-Organic Chemistry*, JAI: Greenwich **1994**, 3, 97-124.

³⁸ É difícil controlar a estereoquímica do alqueno exocíclico: a) Ashcroft, W. R., Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2341; b) Nicolaou, K. C., Claremon, D. A., Barnette, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6611.

1.3.1. Estratégias Utilizadas para a Obtenção do Sistema (Z)-Alquilideno Encontrado nos Alcalóides das Pumiliotoxinas

Os precedentes para gerar seletivamente a cadeia lateral com a regioquímica Z através da funcionalização de cetonas mostram resultados medíocres, figura 3, utilizando-se reações do tipo Wittig.^{38b}

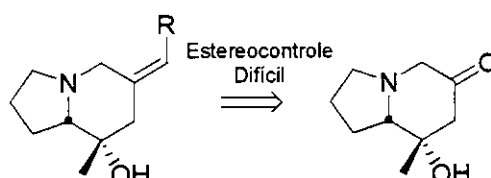


Figura 3: Estudos de Nicolaou para a formação do alqueno exocíclico.^{38b}

Alternativamente, Overman usou a ciclização intramolecular de um íon imínio interceptado por um vinil silano em bons rendimentos para a síntese de vários alcalóides dessa classe de compostos. Empregando-se esta metodologia levou a primeira síntese total de um alcalóide da família da Pumiliotoxina, a (+)-Pumiliotoxina 251D em 11 etapas e 4,7% de rendimento total a partir da L-prolina.^{39a} O epóxido proposto na figura 4 foi utilizado para a síntese de outros dois alcalóides desta classe.^{39b,c}

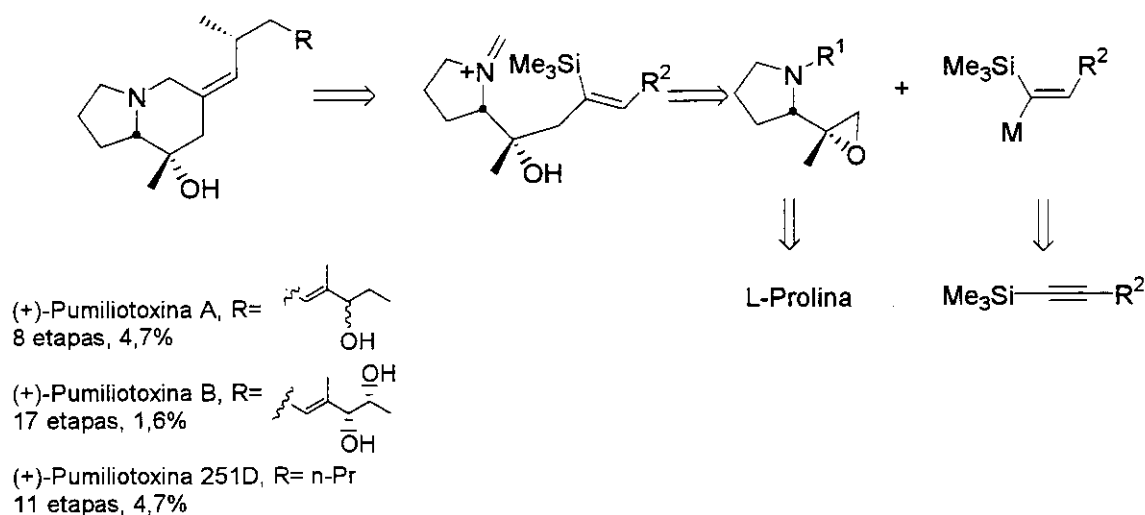


Figura 4: Estratégia de Overman empregando adição intramolecular de vinilsilano ao íon imínio.³⁹

³⁹ a) Overman, L. E., Lin, N.-H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3669; b) Overman, L. E., Bell, K. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1851; c) Overman, L. E., McCready, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4887; c) Lambert, J. B., Zhao, Y., Emblidge, R. W., Salvador, L. A., Liu, X. Y., So, J. H., Chelius, E.C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183.

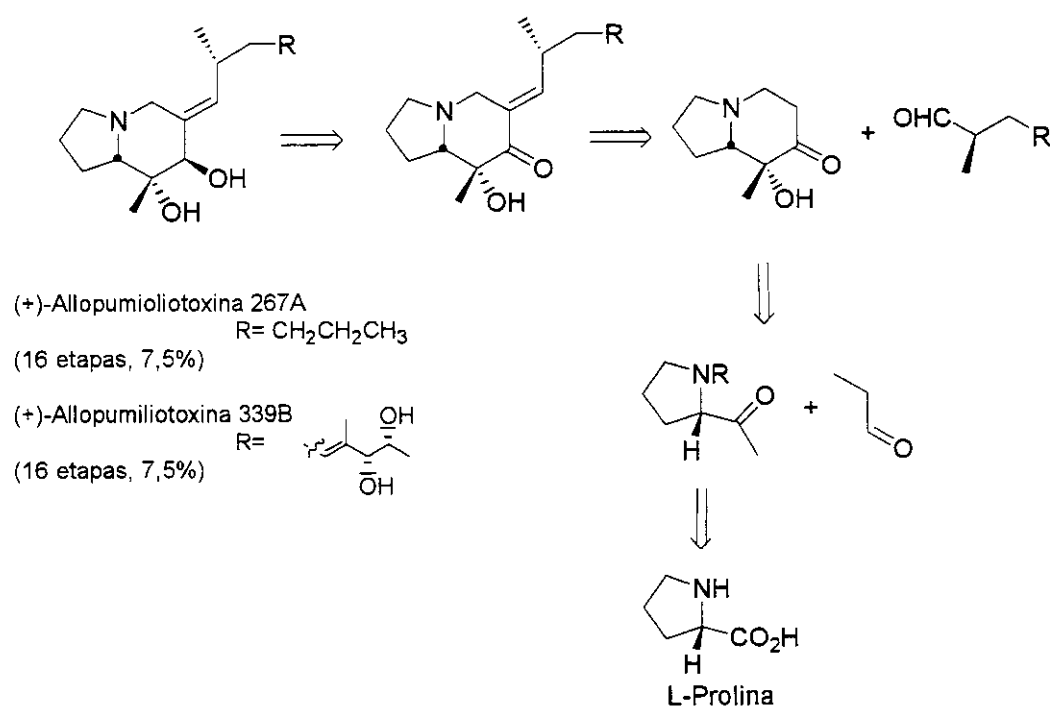


Figura 6: Estratégia de Overman baseada em reações aldólicas.

Gallagher e colaboradores também empregaram uma estratégia baseada na reação aldólica, seguida de desidratação na síntese da (+)-Pumiliotoxina 251D,⁴³ em 9 etapas e 5,7% de rendimento total a partir do aleno. A sequência descrita por Gallagher é muito instrutiva, uma vez que fornece uma aplicação prática da ciclização de alenos catalisada por paládio, figura 7.

⁴³ Fox, D. N. A., Lathbury, D., Mahon, M. F., Molloy, K. C., Gallagher, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2652.

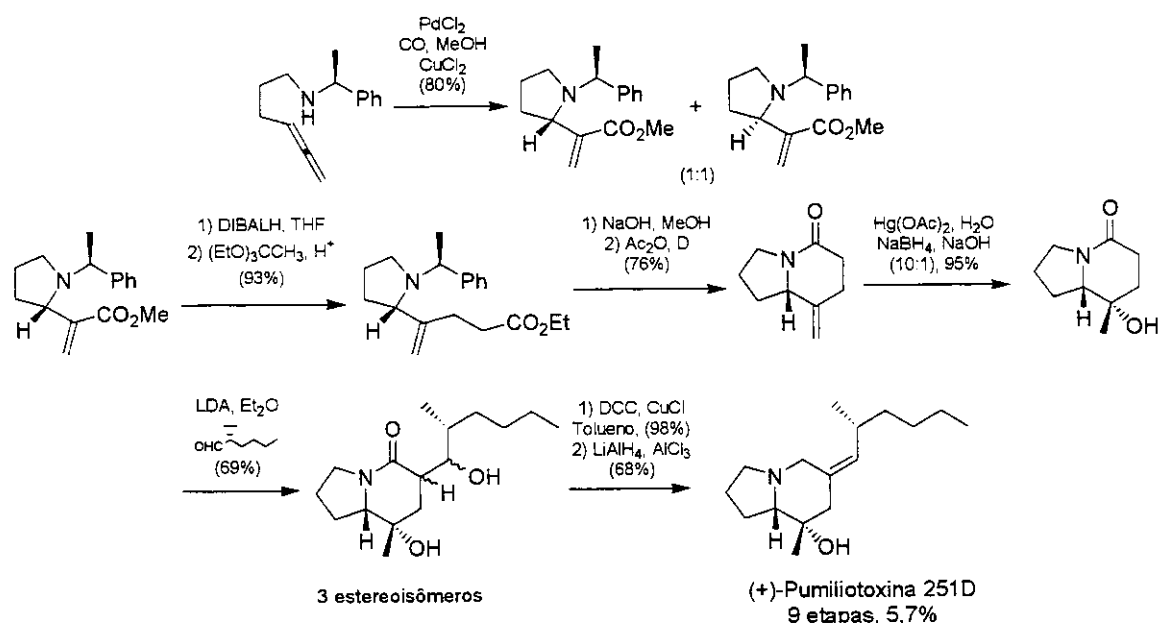


Figura 7: Estratégia de Gallagher para obtenção da (+)-Pumiliotoxina 251D.⁴³

Na síntese da Allopumiliotoxina 339B Trost e Scalander empregaram a ciclização mediada por Pd(0) a partir de um epóxido vinílico para a construção do anel piperidínico, figura 8, esta síntese teve 12 etapas e um rendimento total inferior a 3%.⁴⁴

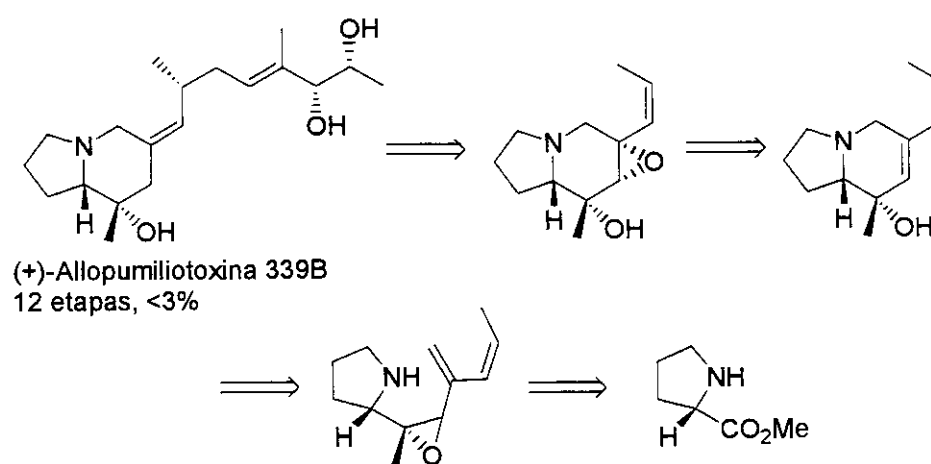
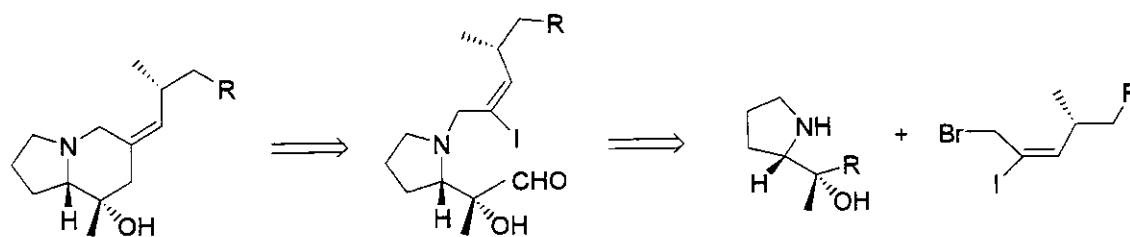


Figura 8: Exemplo de Trost para a obtenção da (+)-allopumiliotoxina 339B.⁴⁴

Outra síntese interessante foi feita por Kibayashi e colaboradores, através da aplicação da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi como etapa principal na síntese da

⁴⁴ Trost, B. M., Scalander, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4988.

Allopumiliotoxina 267A (15 etapas e 5,1%),^{45a} e da Allopumiliotoxina 339A (24 etapas, e rendimento total inferior a 4%).^{45b}



(+)-Allopumiliotoxina 267A
 $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 15 etapas, 5,1%

(+)-Allopumiliotoxina 339A
 $R = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 24 etapas, <4%

Figura 9: Metodologia de Kibayashi para obtenção do sistema (Z)-alquilideno.

A primeira síntese da (+)-Homopumiliotoxina 223G foi descrita por Kibayashi, onde a abordagem empregada utilizou como material de partida a forma protegida de (S)-2-acetilpiperidina, obtida a partir do ácido L-pipecólico, e caracterizou-se por gerar o centro estereogênico quaternário presente em C-1 através da adição de uma alenilestanana a carbonila pró-quiral do trifluoroacetato da (S)-2-acetilpiperidina. A hidroestanição do acetileno formado, seguida de oxidação com iodo, permitiu controlar a geometria da dupla ligação, ainda que com estereosseletividade apenas moderada (3,6: 1), e incorporar o C-4 via carbonilação do iodeto vinílico intermediário catalisada por Pd(0). A síntese foi concluída em 11 etapas, e 27% de rendimento total a partir do ácido N-Cbz-pipecólico, figura 10.⁴⁶

⁴⁵ a) Aoyagi, S., Wang, T.-C., Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10653; b) Kibayashi, C. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2079.

⁴⁶ a) Aoyagi, S., Hasegawa, Y., Hirashima, S., Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2149; b) Kibayashi, C., Aoyagi, S., Wang, T.-C., Saito, K., Daly, J. W., Spande, T. F. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1157.

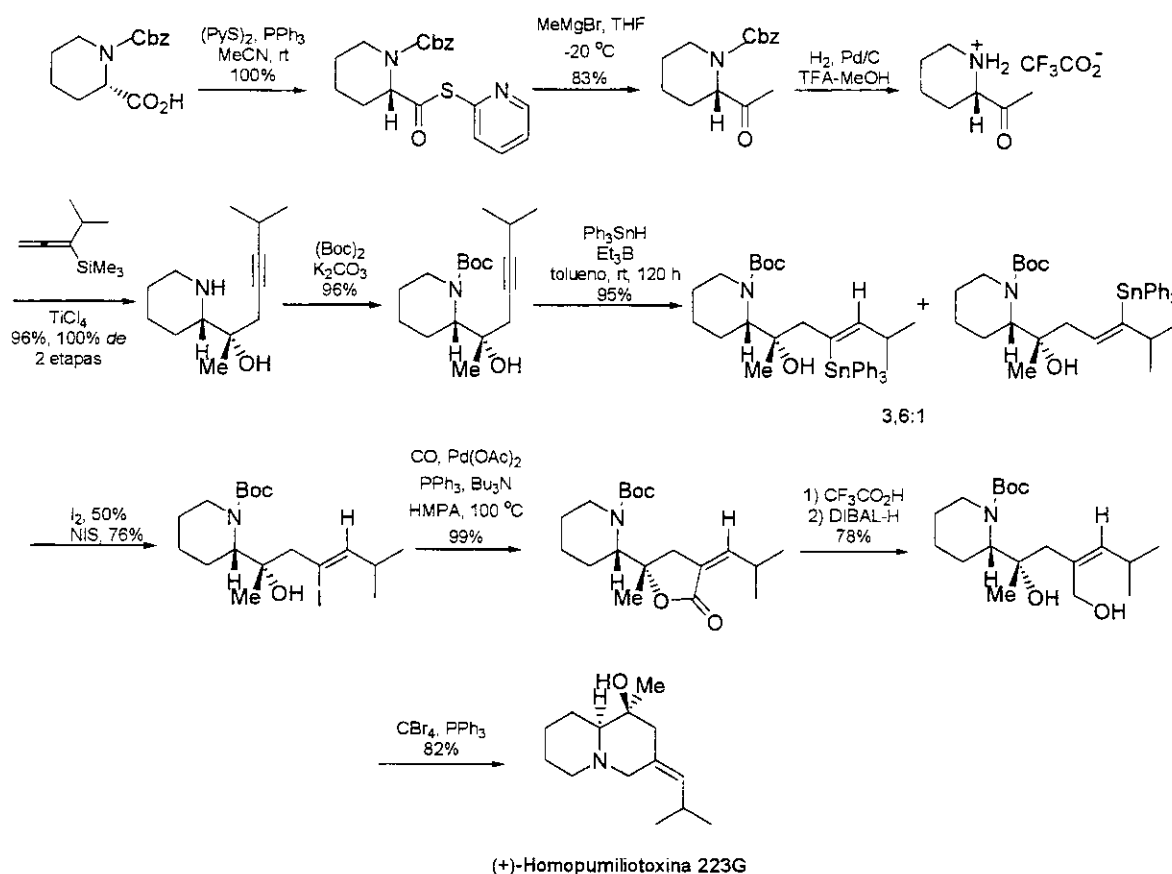
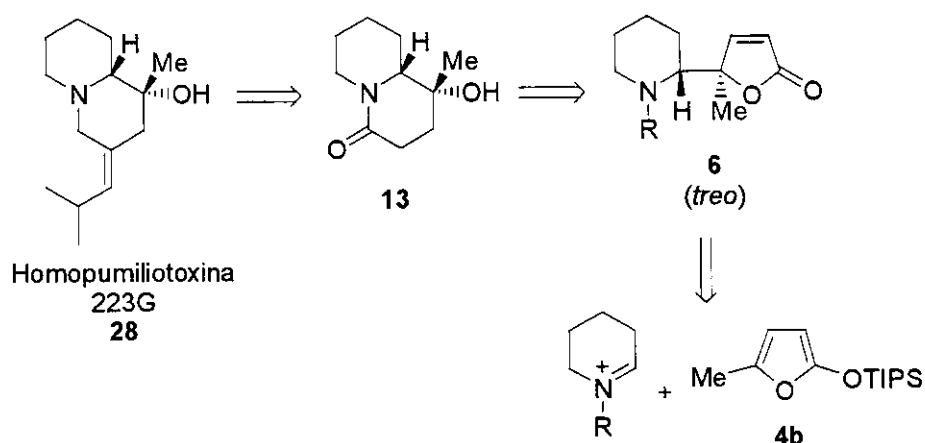


Figura 10: Primeira síntese da (+)-Homopumiliotoxina 223G descrita por Kibayashi.

1.4. Objetivos

Nesta etapa estávamos preocupados em desenvolver estudos visando a síntese da (-) e (±)-Homopumiliotoxina 223G através do uso de íons *N*-acilimínios quirais, ou não, empregando como nucleófilo o 5-metilsililoxifurano. E, estudar a funcionalização do sistema quinolizidínico através da condensação aldólica, verificando a influência dos adutos de aldol na etapa de desidratação para a formação dos sistemas (*Z*)- e (*E*)-alquilidenos encontrados nesta classe de alcalóides.



1.5. Reações de adição de Nucleófilos de Carbono a Íons N-acilimínios Cíclicos Derivados da Piperidina

Através dos séculos, o rei dos medicamentos era o ópio que foi consumido indiscriminadamente na forma do Theriak (uma poção que consistia de ópio, carne seca de cobra e vinho). Análise dos componentes individuais do ópio levou a identificação da morfina, nome dado em alusão a Morfeu (rei dos sonhos na mitologia grega). O isolamento da morfina em 1806 pelo farmacêutico alemão Friedrich Sertürner deu o ponta-pé inicial para o grande interesse nos alcalóides.

O termo alcalóide, cunhado em 1819 em Halle (Alemanha) por outro farmacêutico, Carl Meissner, encontra sua origem no nome árabe *al-qali*, nome da planta de onde a soda foi isolada pela primeira vez. Os alcalóides eram definidos originalmente como compostos básicos nitrogenados farmacologicamente ativos de origem vegetal. Passados 197 anos do estudo dos alcalóides, esta definição tal qual foi idealizada não é suficiente para caracterizar o termo alcalóide.⁴⁷

Os alcalóides constituem uma classe de compostos largamente distribuída na natureza, sendo conhecidos por possuírem uma conhecida ação fisiológica sobre os homens e diversas espécies de animais. Apesar de não existir uma definição completamente satisfatória para o termo alcalóide, eles são geralmente denominados como substâncias básicas contendo átomos de nitrogênio, geralmente combinados a sistemas cíclicos.⁴⁸ Estes

⁴⁷ Croteau, R., Kutchan, T. M., Lewis, N. G. Em *Natural Products (Secondary Metabolites)*, Buchnam, B., Grisse, W., Jones, R., eds., *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, capítulo 24, 2000, American Society of Plant Physiologist.

⁴⁸ Harborne, J. B. *Phytochemical Methods* 1973, 5, pp. 183, ed. Chapman and Hall, London.

compostos estão intimamente relacionados com o equilíbrio biológico entre plantas, animais e insetos, podendo atuar no mecanismo de defesa química contra predadores.⁴⁹

Nesta parte do trabalho o objetivo central está baseado na preparação de sistemas quinolizidínicos encontrados na família dos alcalóides pertencentes as Homopumiliotoxinas, a partir da reação de adição nucleofílica de sililoxifuranos a íons *N*-acilimínios cíclicos.

Os íons *N*-acilimínios são espécies altamente eletrofílicas e são intermediários muito versáteis para a formação de novas ligações carbono-carbono α ao nitrogênio. Este caráter eletrofílico característico (decorrente da presença de um grupamento carbonílico retirador de elétrons ligado diretamente ao nitrogênio deficiente de elétrons) faz com que estas reações de adição de duplas ligações carbono-carbono não polarizadas tornem-se irreversíveis e, conseqüentemente, muito interessantes do ponto de vista sintético,⁵⁰ figura 11.

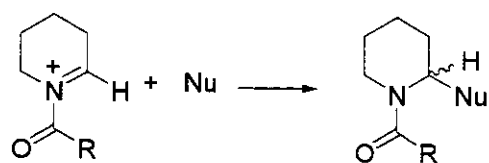


Figura 11: Adição nucleofílica ao íon *N*-acilimínio.

A captura intramolecular dos íons *N*-acilimínios cíclicos por nucleófilos contendo ligações π C-C ainda é um método bastante eficiente para a síntese total de muitos alcalóides.⁵¹ A versão bimolecular das reações envolvendo os íons *N*-acilimínios é uma ferramenta poderosa para introduzir um substituinte na posição α de uma amida cíclica, e somente nos últimos anos estas reações vem sendo utilizadas na síntese de vários alcalóides. A grande dificuldade sintética encontrada para a construção de vários alcalóides bicíclicos quinolizidínicos está no controle do centro estereogênico de junção de anel α ao nitrogênio.

⁴⁹ Brown, K. S. Jr., Trigo, J. R. Em *The Alkaloids* **1995**, 47, 227, Arnold Brossi, ed., Academic Press Inc., London.

⁵⁰ Hiemstra, H., Speckamp, W. N. Em *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., ed., Pergamon Press, **1991**, vol. 2, parte 2, 1047-1082.

⁵¹ a) Arai, Y., Kontami, T., Koisumi, T. *Chem. Lett.* **1991**, 2135; b) Hart, D. J., Yang, T. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 235; c) Speckamp, W. N., Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367; d) Chamberlin, R. A., Miller, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8100; e) G-Mialhe, Y., Gramain, J. C., Louvert, A., Resinason, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 73.

A seguir serão apresentadas algumas sínteses que envolvem a participação de íons *N*-acilimínios em reações intermoleculares.

Em nosso grupo de pesquisa as reações bimoleculares envolvendo os íons *N*-acilimínios vêm sendo objeto de extensivos estudos e vários alcalóides já foram sintetizados. A adição de sililenoléteres derivados de cetonas ao íon *N*-acilimínio foi a etapa chave para as sínteses dos alcalóides ($\pm$)-Sedamina, (-)-Lasubina, Epimirtina e (+)-Mirtina. Alternativamente, o uso de enolatos de titânio derivados de *N*-aciloxazolidinonas quirais mostrou-se útil para síntese do fármaco (*R,R*)-fenidato de metila,⁵² figura 12.

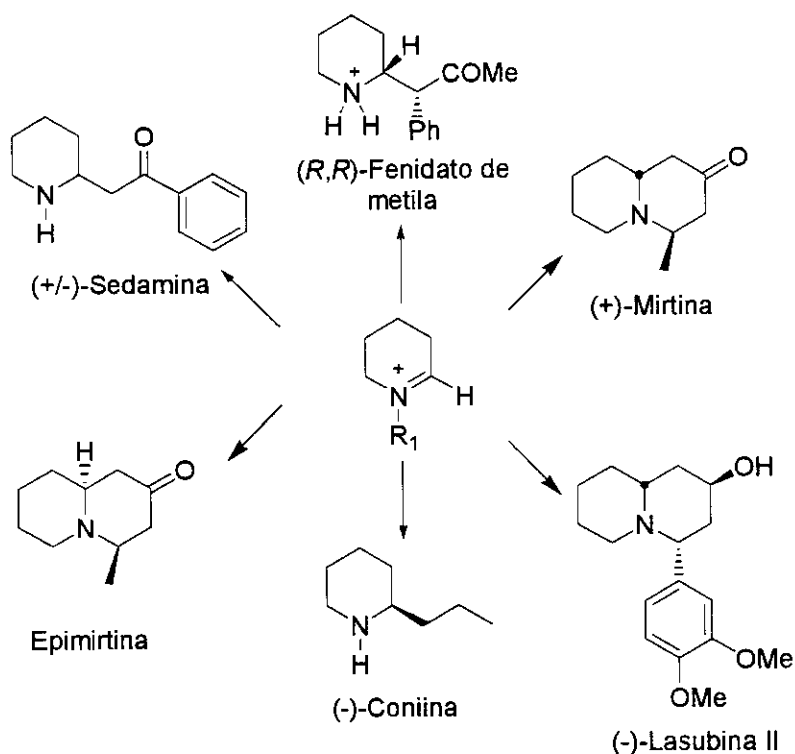


Figura 12: Alcalóides sintetizados por Pilli.

Outro exemplo ilustrativo está na síntese assimétrica da (+)-Croomina realizada por Martin⁵³ a partir da adição nucleofílica do 2-(3-metil-5-alkuil)-sililoxifurano ao íon *N*-acilimínio gerado *in situ* do metoxicarbamato quiral na presença de quantidade catalítica de triflato de triisopropila, figura 13.

⁵² a) Pilli, R. A., Dias, L. C., Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2729; b) D'oca, M. G. M., Pilli, R. A., Pardini, V. L., Curi, D., Comminos, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 507; c) Vencato, I., Mascarenhas, Y. P., Russowski, D., Pilli, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1992**, 3, 65.

⁵³ Martin, S. F., Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3299.

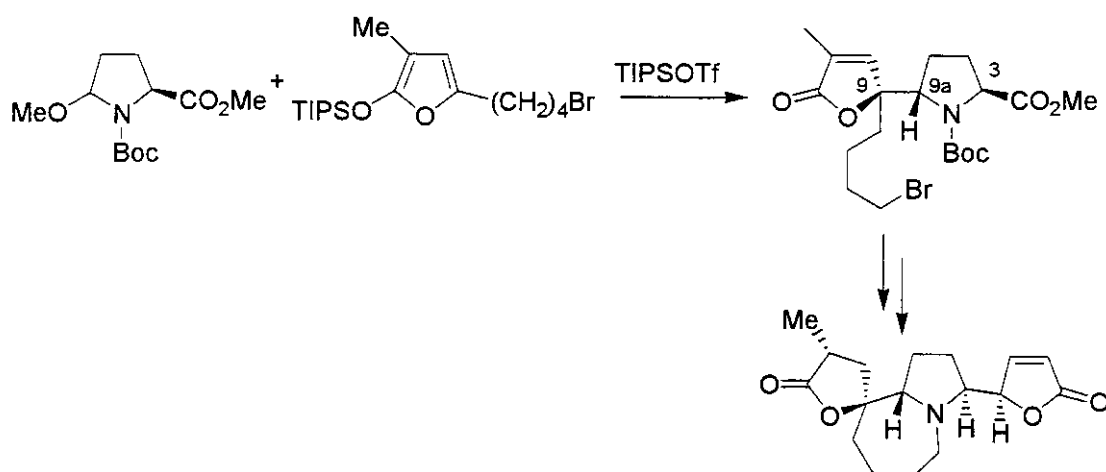


Figura 13: Síntese da (+)-Croomina realizada por Martin.

O produto de acoplamento resultou numa mistura da qual o aduto *treo* foi cristalizado em 32% de rendimento. A determinação da estereoquímica em C(3), C(9) e C(9a) do aduto foi assegurada por estudos de raios-X.

Brummond descreveu a síntese de amino aldeídos a partir de uma sequência catiônica e um rearranjo *aza*-Cope seguido por uma ciclização de Mannich, figura 14.⁵⁴

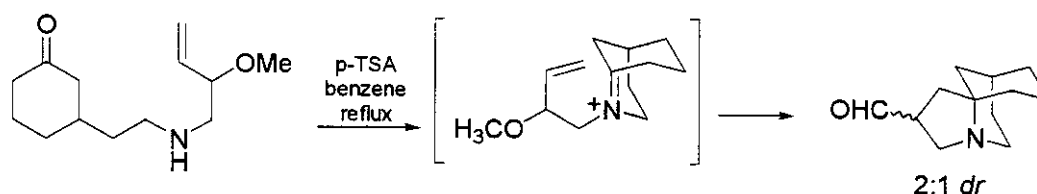


Figura 14: Exemplo de Brumond de um processo “tandem” *aza*-Cope e ciclização de Mannich.

A criação de centros quaternários a partir da adição de sililoxifurano a íons *N*-acilimínios foi mostrado por Kende, figura 15.⁵⁵

⁵⁴ Brummond, K. M., Lu, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1347-1349.

⁵⁵ Kende, A. S., Hernando, J. I. M., Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2505-2508.

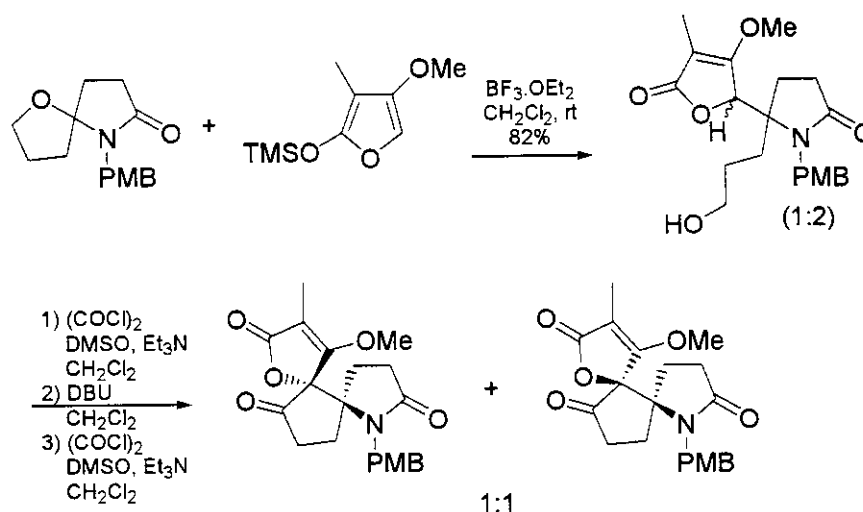


Figura 15: Formação de centros quaternários através da adição de sililoxifurano ao íon *N*-acilimínio.

Ainda, outro exemplo baseado na química de imínios foi descrito por Remuson em uma síntese muito curta da Indolizidina 167B, que empregou a hidrogenação diastereosseletiva do imínio gerado *in situ*, mostrando a completa diastereosseletividade na obtenção dos diastereoisômeros *trans*, figura 17.⁵⁶

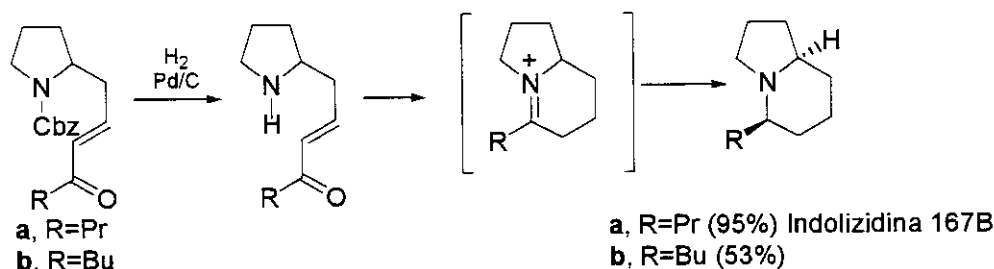


Figura 16: Exemplo da aplicação da hidrogenação diastereosseletiva de imínios gerados *in situ* de Remusson.

1.6. Resultados e Discussão

Na literatura a adição de nucleófilos a íons *N*-acilimínios cíclicos vem sendo amplamente investigada, principalmente no que se refere ao controle da estereoquímica no centro α ao nitrogênio. Nestes estudos geralmente são empregados como nucleófilos aliilsilanos, sililenoléteres e reagentes organometálicos,⁵⁷ e a seletividade destas reações

⁵⁶ a) Peroche, S., Remuson, R., Gelas-Mialhe, Y., Gramain, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4617; b) Polniaszek, R. P., Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4688.

⁵⁷ a) Pedregal, C., Collado, I., Ezquerro, J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011; b) Wistrand, L.-G., Skinjar, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1775; c) Wistrand, L.-G., Ludwig, C. *Acta Chem. Scand.* **1994**, 48, 367.

pode ser controlada pela presença de grupos quirais ligados ao nitrogênio⁵⁸ ou pela utilização de precursores quirais dos íons *N*-acilimínios.⁵⁹ Mais recentemente, estudos da adição de sililoxidienos a íons *N*-acilimínios cíclicos de 5- e 6-membros foram descritos na literatura, contudo a adição destes nucleófilos aos íons *N*-acilimínios de 6-membros ainda foi muito pouco explorado.

Desta forma, neste trabalho iniciou-se um estudo preliminar dessas reações de adição de 5-metilsililoxifuranos a íons *N*-acilimínios de 6- e 7-membros, onde foram investigadas as influências decorrentes dos grupos ligados ao nitrogênio dos imínios, solventes e ácidos de Lewis. Os resultados obtidos permitiram verificar a influência do tamanho do anel do íon *N*-acilimínio na diastereosseletividade da reação e especular sobre os possíveis modelos de aproximações envolvidos na formação dos produtos de acoplamento.

1.6.1. Preparação dos Precursores dos Íons *N*-acilimínios

Os íons *N*-acilimínios, por serem espécies muito reativas, são gerados *in situ* na presença de um ácido de Lewis e interceptados por agentes nucleofílicos. Os metoxicarbamatos precursores dos íons *N*-acilimínios **3a,c-e** utilizados foram preparados a partir da adição de uma base a piperidina seguida da adição dos eletrófilos cloroformato de benzila, cloroformato metila, cloroformato de (-)-8-fenilmentila e cloroformato de (1*R*, 2*S*)-(-)-*trans*-2-fenilcicloexila, respectivamente, fornecendo **2a,c-e** que foram submetidos a oxidação anódica segundo o procedimento já adotado pelo grupo.⁶⁰ O etoxicarbamato **3b** foi gentilmente cedido por um membro do grupo,⁶¹ esquema 1.

Os carbamatos de 7-membros **2f-h** utilizados neste estudo como precursores dos íons *N*-acilimínios foram preparados a partir da ϵ -caprolactama conforme representado no

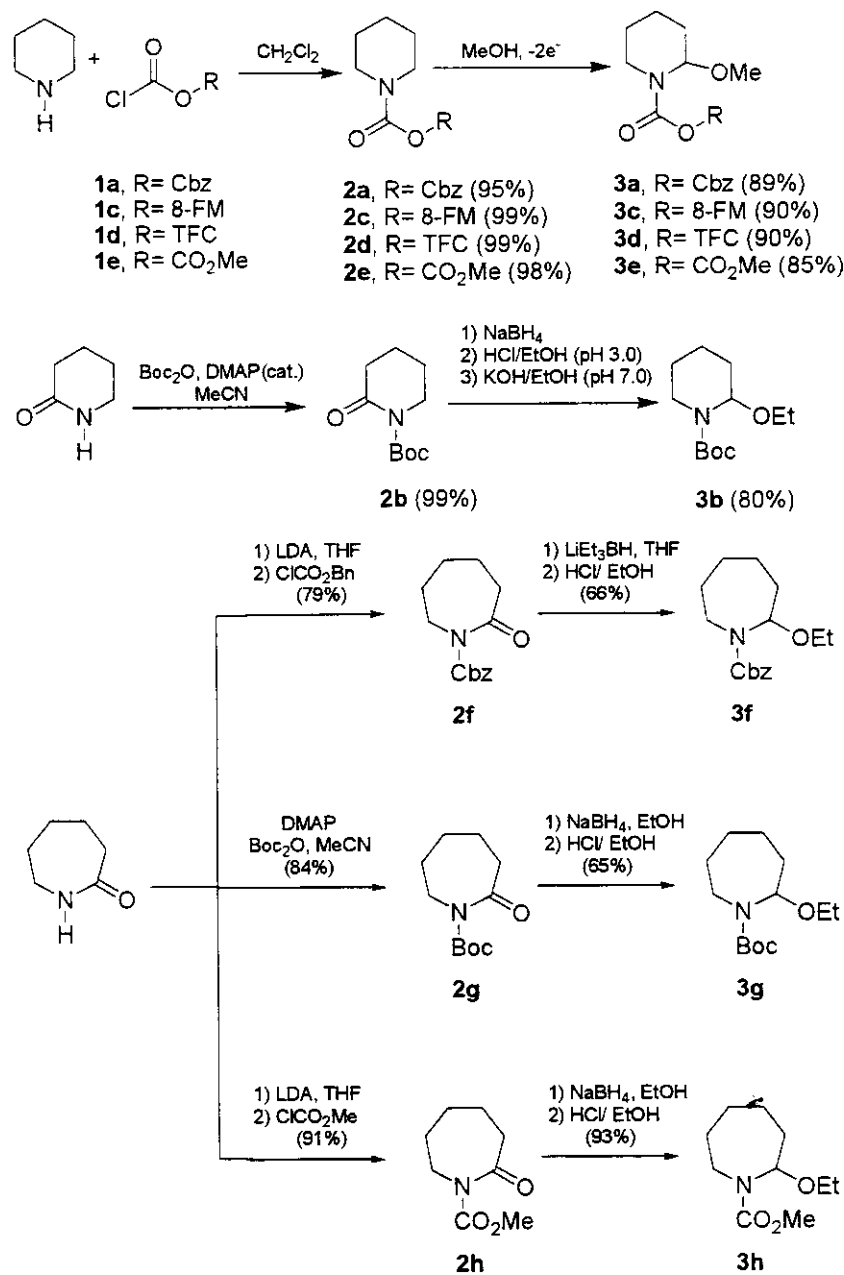
⁵⁸ a) Wanner, K. T., Kärtner, A. *Heterocycles* **1987**, 26, 921; b) Wanner, K. T., Kärtner, A., Wadenstorfer, E. *Heterocycles* **1988**, 27, 2549; c) Polniaszek, R. P., Belmont, S. E., Alvarez, R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 215; d) Fujisawa, T., Ukaji, Y., Tsukamoto, K., Nasaka, Y., Shimazu, M. *Chem. Lett.* **1993**, 221; e) Kibayashi, C., Suzuki, H., Aoyagi, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6119.

⁵⁹ a) Speckamp, W. N. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 695; b) Speckamp, W. N., Hiemstra, H., Louwrier, S., Ostendorf, M., Boom, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2603; c) Hiemstra, H., Louwrier, S., Tuynman, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2629; d) Shono, T., Fujita, T., Matsumura, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 81.

⁶⁰ Shono, T. Em *Electroorganic Synthesis*, Academic Press Inc. **1991**, San Diego.

⁶¹ Böckelmann, M. A., *Tese de Doutorado* Instituto de Química, UNICAMP, em andamento.

esquema 1, seguindo procedimentos descritos na literatura.⁶² Os precursores dos íons *N*-acilimínios **3f-h** foram obtidos a partir da redução dos respectivos carbamatos, seguido da adição de HCl/EtOH para promover a etapa de etoxilação.



Esquema 1: Obtenção dos precursores dos íons *N*-acilimínios com vários protetores.

⁶² a) Rigo, B., Lespagnol, C., Pauly, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 59; b) Moody, C. J., Taylor, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1989**, 721; c) Speckamp, W. N., Hubert, J. C., Wuberg, J. B. P. A. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437; d) Nagasaka, T., Tamano, H., Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1986**, 24, 1231; e) Fisher, M. J., Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1447; f) Keul, H., Valenkamp, T., Hocker, H. *Eur. Polym. J.* **1992**, 28, 611; g) Rothe, M., Tóth, T. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3820.

A oxidação anódica de amidas e carbamatos em determinados solventes fornece intermediários relativamente estáveis, e este tipo de reação é uma das mais promissoras áreas para a aplicação da eletroquímica na síntese orgânica. A oxidação de amidas e carbamatos ocorre no grupo metila ou metilênico α ao nitrogênio. O mecanismo típico da reação envolve a remoção direta de um elétron do par de elétrons desemparelhado do nitrogênio, formando um cátion radical, o qual em seguida perde H^+ e mais um elétron gerando um íon *N*-acilimínio no meio. Posteriormente, o solvente adiciona-se ao íon *N*-acilimínio formando os compostos oxidados.⁶³

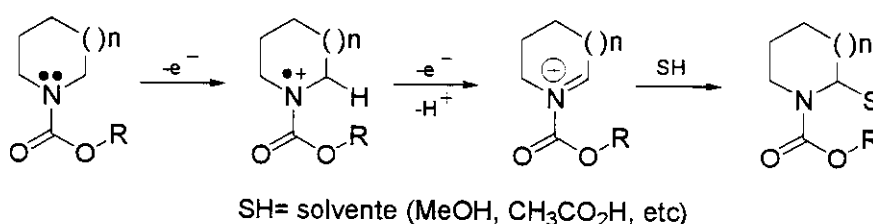


Figura 17

Uma vez que estudos envolvendo a adição nucleofílica de sililoxifuranos a íons *N*-acilimínios cíclicos encontram-se restritos a anéis de 5-membros protegidos com Cbz, Boc, COOMe,^{64,65} anéis de 6 membros protegidos com Boc, Cbz, COOMe,⁶⁶ (1*R*, 2*S*)-(-)-*trans*-2-fenilcicloexil (TFC) e (-)-8-fenilmentil (8-FM)⁶⁷ utilizando o 2-(5*H*)-sililoxifurano **4a**, resolvemos fazer um estudo modelo da adição nucleofílica de **4b** para verificar a influência do sililoxifurano substituído, bem como a influência do volume do grupo de proteção na seletividade da reação, **figura 2**.

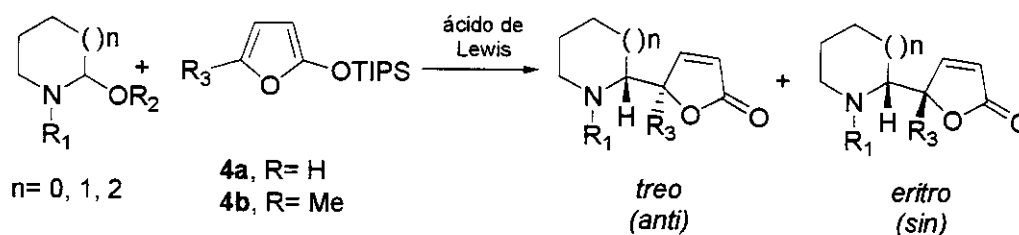


Figura 18: Adição de sililoxifuranos a precursores de íons *N*-acilimínios.

⁶³ a) Shono, T. Em: *Electroorganic Chemistry* 1991, Academic Press, New York; b) Weinberg, N. L., Hoffman, K. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 740; c) Shono, T., Matsumura, Y., Onomura, O., Ogaki, M., Kanazawa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 536.

⁶⁴ Martin, S. F., Barr, K. J., Smith, D. W., Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6990.

⁶⁵ Morimoto, Y., Nishida, K., Hayashi, Y., Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5773.

⁶⁶ de Oliveira, M. C. F. *Tese de Doutorado*, IQ, UNICAMP, **2001**.

⁶⁷ D'oca, M. G. M., Pilli, R. A., Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9709.

1.6.2. Preparação do 5-(2H)-Metilsililoxifurano (4b)

Em um estudo pioneiro, Asaoka⁶⁸ descreveu a preparação e a utilização de certos sililoxifuranos em reações de Diels-Alder. Yoshii⁶⁹ e Asaoka⁷⁰ também investigaram a reação de **4a** e alguns derivados substituídos, incluindo o 5-metilsililoxifurano **4b**, com uma série de eletrófilos como bromo, aldeídos, cetonas, ésteres ortocarboxílicos, acetais e acilais na presença de quantidades catalíticas de vários ácidos de Lewis, indo do SnCl₄ aos ZnCl₂, BF₃.OEt₂, SbCl₅ e TiCl₄, figura 19.

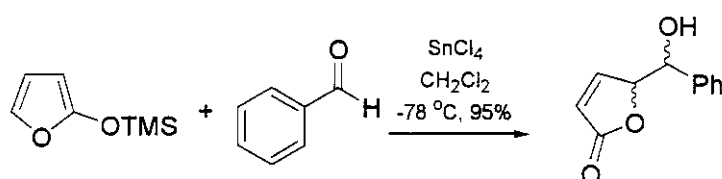
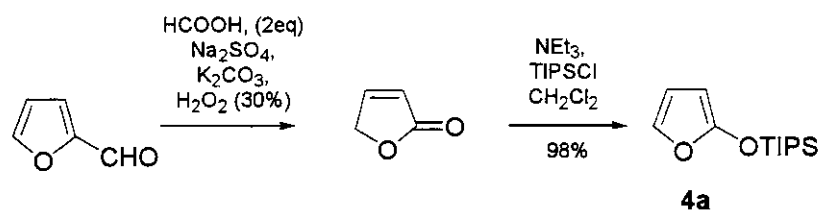


Figura 19: Primeiro exemplo do uso de sililoxifurano como nucleófilo.

Inicialmente tentamos sintetizar **4b** a partir do 5-metilfurfural empregando-se a mesma metodologia para a obtenção de **4a**,⁷¹ esquema 2. Este estudo foi iniciado pela indisponibilidade temporária de *sec*-BuLi no nosso laboratório. Nossa proposta estava baseada em um exemplo de Jefford⁷² no qual utiliza o 4-bromo-5-metilfurfural para a formação do dicitlopentilborofurano **4c**, figura 20.



Esquema 2: Formação do sililoxifurano segundo Nasman.⁷¹

⁶⁸ Asaoka, M., Miyake, K., Takei, H. *Chem. Lett.* **1977**, 167.

⁶⁹ Yoshii, E., Koizumi, T., Kitatsuji, E., Kawazoe, T., Kaneko, T. *Heterocycles* **1976**, *4*, 1663.

⁷⁰ a) Asaoka, M., Sugimura, N., Takei, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, *52*, 1953; b) Asaoka, M., Yanagida, N., Ishibashi, K., Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4269.

⁷¹ Nasman, H., Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 786.

⁷² a) Jefford, C. W., Jaggi, D., Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1237; b) Uma alternativa seria: Bakuzis, P., Bakuzis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235.

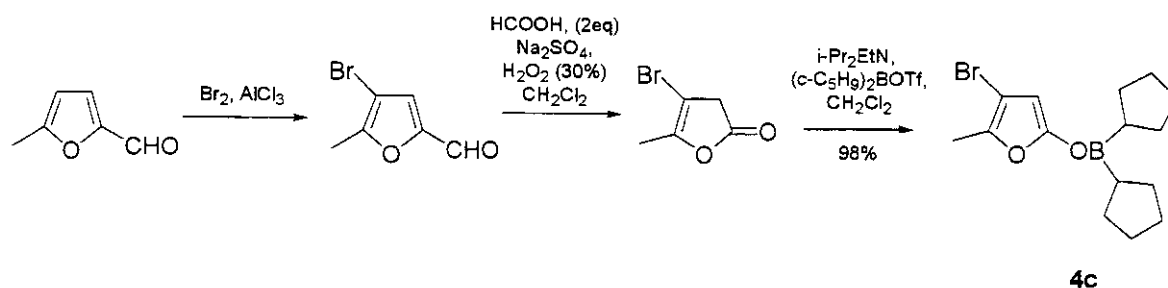


Figura 20: Proposta para a formação do dicitlopentil-borofurano **4c** de Jefford.⁷²

Surpreendentemente, quando 5-metilfurfural foi empregado utilizando a oxidação de Baeyer-Villiger apenas o material de partida foi recuperado nas condições descritas por Jefford,⁷² figura 21 ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$).

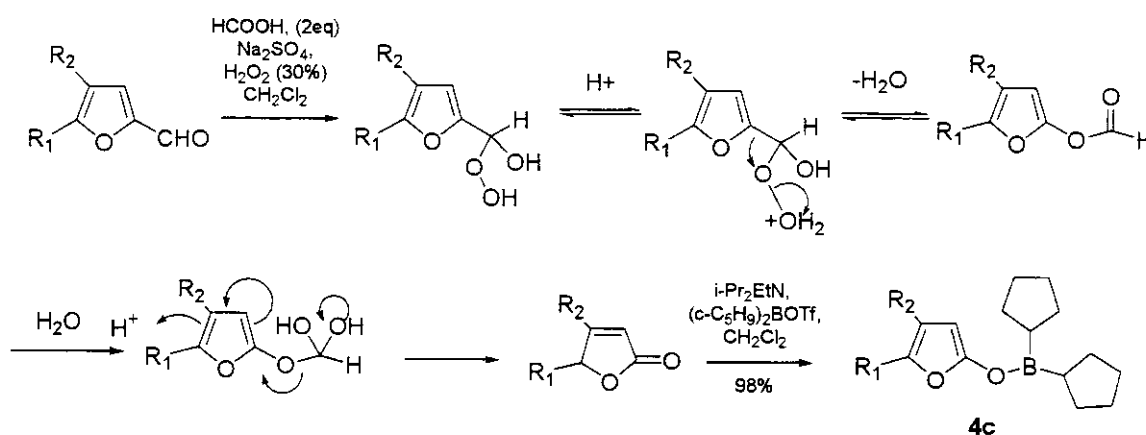
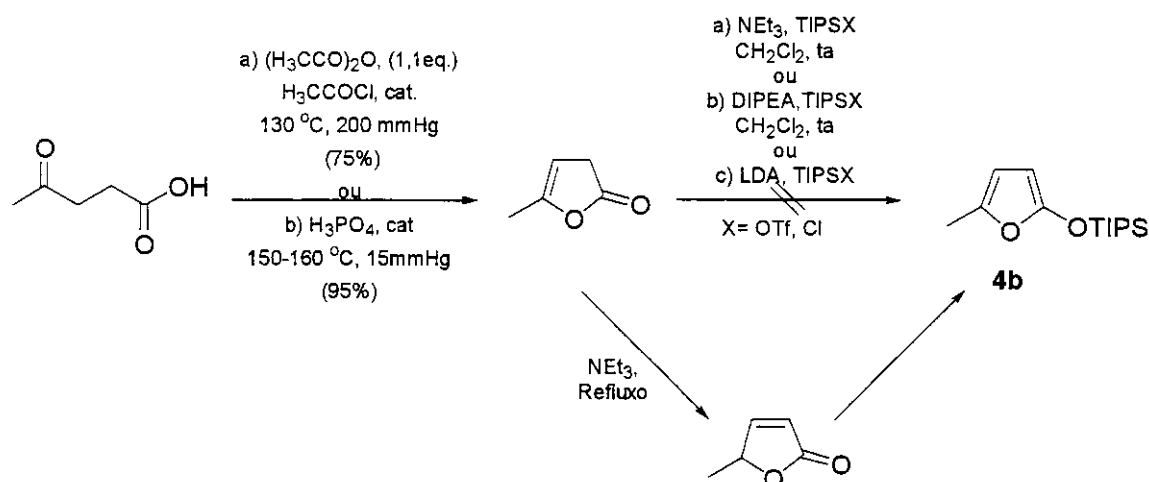


Figura 21: Mecanismo proposto para a oxidação de Baeyer-Villiger e formação das furanonas correspondentes.

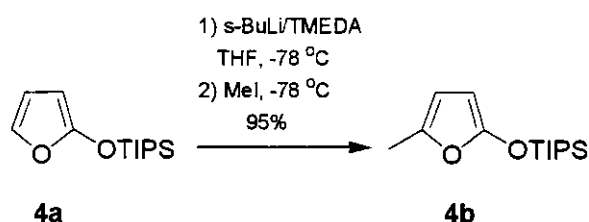
Ainda, tentamos obter o sililoxifurano **4b** a partir do ácido levulínico. Novamente, **4b** não foi obtido a partir da furanona correspondente (α -angelicalactona).⁷³ Um levantamento bibliográfico a respeito da reatividade da α -angelicalactona nos levou a verificar que a reatividade deste composto é muito diferente das β -lactonas de 5 membros. A α -angelicalactona tem um caráter nucleofílico muito acentuado em C-3 o que impossibilitou a obtenção de **4b**, esquema 3.

⁷³ a) Helberg, J. H. H., Ulubay, S., Civeleoglu, H. *Justus Liebigs Ann. der Chemie (Ann.)* **1949**, 561, 215; b) Thiele, von J., Tischbein, R., Lossow, E. *Justus Liebigs Ann. der Chemie (Ann.)* **1901**, 319, 180.



Esquema 3: Tentativas de obtenção da lactama **4b** a partir do 5-metilfurfural.

O sililoxifurano desejado **4b** não foi obtido mesmo utilizando-se diferentes bases, e apenas o ácido levulinico α,β -insaturado foi obtido. Outra possibilidade para a obtenção de **4b** seria isomerizar a α -angelicalactona para a β -angelicalactona utilizando-se $\text{NEt}_3/\text{refluxo}$,⁷⁴ esquema 3, mas com a chegada de *sec*-BuLi em nosso laboratório, achei mais conveniente preparar **4b** a partir de **4a** como já descrito na literatura.⁷⁵ O sililoxifurano **4b** foi preparado em 95% de rendimento a partir do tratamento do sililoxifurano **4a** com *sec*-BuLi/TMEDA seguido da adição de MeI, empregando-se THF como solvente.⁷⁵ O produto desejado **4b** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV. Comparando-se os espectros obtidos com os descritos na literatura,⁷⁵ caracterizamos o composto obtido como o 5-metil-2-triisopropilsililoxifurano (**4b**), apresentando-se na forma de um líquido incolor.



Esquema 4: Preparação do 2-(5-metil)-triisopropilsililoxifurano **4b** segundo Martin.⁷⁵

⁷⁴ Hörnfeldt, A.-B. *Arkiv för Kemi* **1968**, *37*, 571.

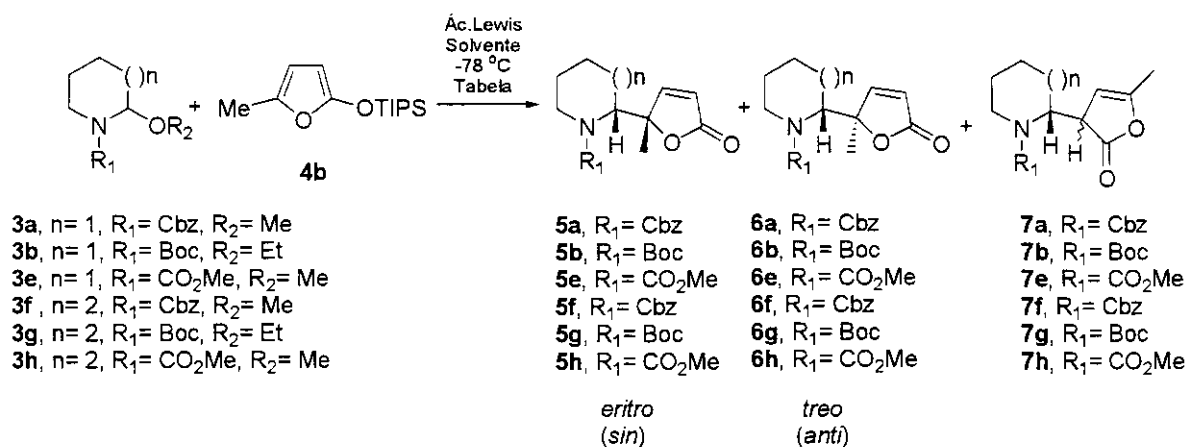
⁷⁵ Martin, S. F., Bur, S. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8905.

1.6.3. Reação de Adição de **4b** aos Íons *N*-Acilimínios **3a-h**

Com o sililoxifurano **4b** sintetizado, partimos para o estudo modelo da adição de **4b** aos íons *N*-acilimínios **3a** e **3b**, incluindo os precursores **3e-h**, investigando a influência do grupo protetor do nitrogênio (Boc, Cbz e CO₂Me), a influência de vários ácidos de Lewis (BF₃.OEt₂, TMSOTf, TiCl₄), e ainda a influência das características do solvente (THF, CH₂Cl₂, Et₂O) na reação (tabela 2).

Os resultados obtidos mostraram que na adição de 5-metilsililoxifurano **4b** aos precursores dos íons *N*-acilimínios **3a-b,e-h** a estereoquímica relativa dos isômeros majoritários foi 2*R**, 1*S**. Os precursores dos íons *N*-acilimínios **3e-h** foram cedidos por um membro do grupo em um trabalho em cooperação.⁶⁶

Tabela 2: Adição do 5-metil-2-sililoxifurano aos precursores dos imínios 3a-h.

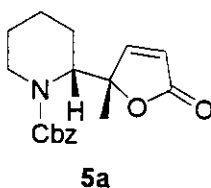


Entrada	n	Reagente	R ₁	Solvente	Ac. Lewis ^a	5:6:7	Rendimento (%)
1	1	3a			TMSOTf	2:1:0	85
2	1	3a	Cbz	CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	1,2:1:0	70
3	1	3a			BF ₃ .OEt ₂	1,2:1:0	50
4	1	3a			TMSOTf	1,1:1:0	65
5	1	3a	Cbz	Et ₂ O	TiCl ₄	1,2:1:0	58
6	1	3a			BF ₃ .OEt ₂	1,1:1:0	50
7	1	3a			TMSOTf	1,3:1:0	55
8	1	3a	Cbz	THF	TiCl ₄	- ^b	- ^b
9	1	3a			BF ₃ .OEt ₂	1,1:1:0	42
10	1	3a			TMSOTf	6:1:0	80
11	1	3a	Cbz	THF/CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	- ^b	- ^b
12	1	3a			BF ₃ .OEt ₂	1,4:1:0	43
13	1	3b			TMSOTf	18,5:1:11	67
14	1	3b	Boc	THF/CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	- ^b	- ^b
15	1	3b			BF ₃ .OEt ₂	15:1:9,8	40
16	1	3e	CO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	5,2:1:0	70
17	2	3f	Cbz	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	9,1:1:7,4	75
18	2	3g	Boc	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	3,8:3,5:1	80
19	2	3h	CO ₂ Me	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	2,3:1:0	70

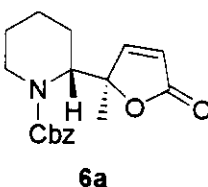
^aForam feitos 3 testes para cada ácido de Lewis para confirmar a seletividade e os rendimentos obtidos.

^bReação não realizada devido a abertura do THF quando se emprega TiCl₄.

Os produtos de acoplamento **5a/6a** foram obtidos em bons rendimentos (42-85%) e variada seletividade (1,1-6:1) para o derivado protegido com Cbz (tabela 2, entradas 1-12). Observou-se que a seletividade obtida mostrava-se dependente da natureza do ácido de Lewis empregado como da natureza do solvente. A determinação do excesso diastereomérico foi alcançada por cromatografia gasosa e confirmada por ^1H -RMN. Após purificação e separação dos diastereoisômeros correspondentes, o produto majoritário **5a** apresentou no espectro de ^1H -RMN o aparecimento de um dubleto largo em δ 7,42 com integração relativa para um hidrogênio referente ao hidrogênio β da lactona, enquanto o hidrogênio α da lactona apresentava-se como outro dubleto largo em δ 6,10 também com uma integração relativa para um hidrogênio. A constante de acoplamento encontrada para ambos os hidrogênios foi de 5,6 Hz. O espectro de massa de baixa resolução com impacto eletrônico mostrou o íon ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+$) referente ao fragmento característico da perda do radical benzílico correspondente em m/z 218. Através dos espectros, caracterizamos o produto como **5a**.



O outro diastereoisômero da reação de adição **6a** foi caracterizado através dos mesmos métodos descritos acima para o composto **5a**. A caracterização por espectroscopia de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um dubleto em δ 7,43 com integração relativa para um hidrogênio e J 5,1 Hz, e outro dubleto em δ 5,74 também com integração relativa a um hidrogênio e uma constante de acoplamento de 5,1 Hz. Atribuímos estes sinais aos hidrogênios da lactona α,β -insaturada. Através dos espectros caracterizamos o produto como **6a**.

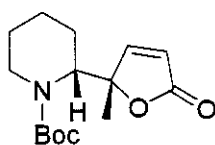


Para verificar a influência do grupo protetor resolveu-se estender o estudo para os íons *N*-acilimínios protegidos com Boc e utilizando-se uma mistura de solventes

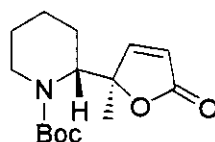
THF/CH₂Cl₂ (1:1) com os diferentes ácidos de Lewis testados anteriormente, já que nesta proporção de mistura de solventes obteve-se a melhor seletividade na adição de **4b** a **3a**.

Da mesma forma que para o precursor do íon *N*-acilimínio anterior protegido com Cbz, a reação de adição de **4b** a **3b** forneceu os produtos esperados em bom rendimento (40-67%) e ótima seletividade (15-18,5:1) dos diastereoisômeros **5b/6b**, porém outro regioisômero foi formado em proporção significativa utilizando-se THF/CH₂Cl₂ como solvente e TMSOTf como ácido de Lewis (tabela 2, entradas 13-15). Utilizando-se como ácido de Lewis BF₃.OEt₂ a seletividade continuou muito boa, em relação ao ácido usado anteriormente, com uma pequena queda (15:1), tabela 2. Surpreendentemente, um novo regioisômero **7b** foi obtido na adição de **4b** a **3b**. A determinação do excesso diastereoisomérico foi dada por cromatografia gasosa e confirmada por ¹H-RMN.

A caracterização do produto majoritário **5b** por espectroscopia de ¹H-RMN mostrou o aparecimento de um duplete em δ 7,39 com integração relativa para um hidrogênio e uma constante de acoplamento de 5,5 Hz, e outro duplete em δ 6,07 também com integração relativa para um hidrogênio e a mesma constante de acoplamento de 5,5 Hz, que atribuímos aos hidrogênios olefinicos da lactona α,β-insaturada. Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico observamos o íon resultante da perda do fragmento *t*-butila do grupo protetor Boc (C₁₅H₂₃NO₄⁺ - C₄H₉[•]) em *m/z* 224,0924 concordante com o calculado para **5b**: *m/z* 224,0923.

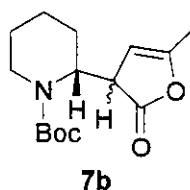
**5b**

Em razão da dificuldade de obtenção do isômero minoritário **6b** na sua forma pura, sua determinação e quantificação foram feitas através da análise dos espectros do bruto reacional.

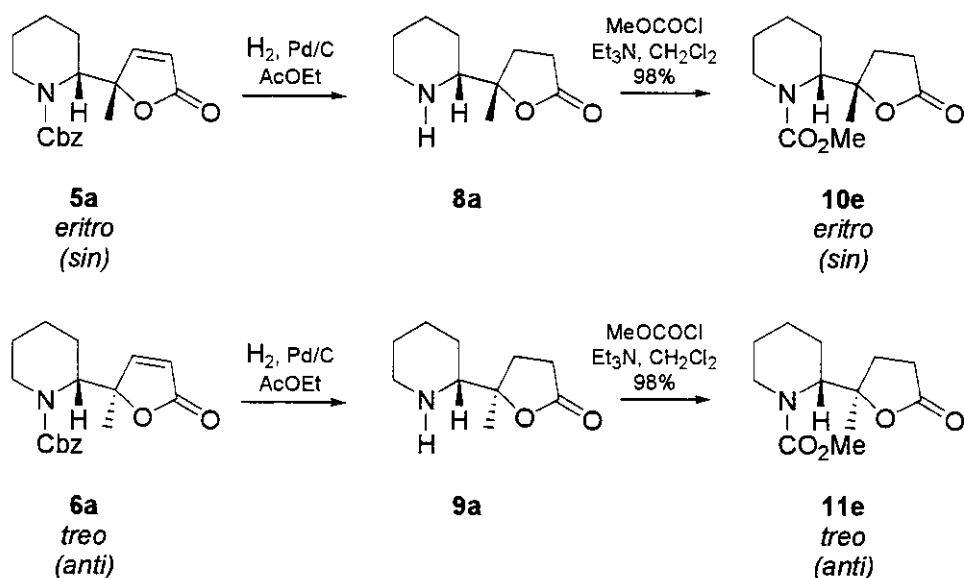
**6b**

Como já foi mencionado acima, um novo regioisômero foi detectado na adição de **4b** ao precursor do imínio **3b**. O novo composto foi caracterizado através da análise do

espectro de IV em cela de NaCl, o qual revelou o aparecimento de uma nova banda na região de 1795 cm^{-1} , característica de carbonila de lactona β,γ -insaturada. O espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um tripleto em δ 5,01 com integração relativa para 0,61 hidrogênio e constante de acoplamento de 1,5 Hz, e um singlete largo em δ 4,88 com integração relativa para 0,39 hidrogênio, que atribuímos aos rotâmeros referentes ao hidrogênio olefínico da lactona. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos o aparecimento de um carbono olefínico (CH) em δ 122,1, um carbono olefínico quaternário (C_0) em δ 177,6, e a presença de uma metila (CH_3) em δ 28,3. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon m/z 224,0921 referente a perda do fragmento *t*-butila do grupo protetor Boc ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4^{++} - \text{C}_4\text{H}_9^+$), concordante com o calculado para **7b**: m/z 224,0923. Através da análise dos espectros mencionados acima confirmamos a estrutura da molécula anteriormente proposta como o produto **7b**.

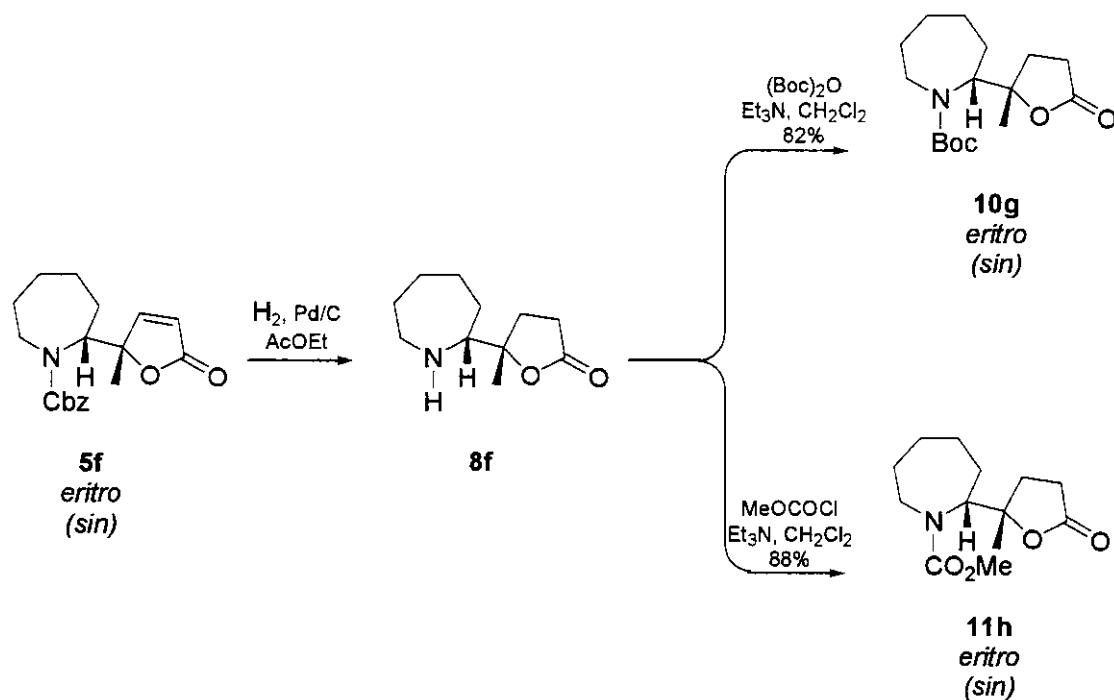


Os compostos **5e/6e** foram caracterizados após comparação com amostras padrão obtidas a partir de **5a/5b**. O composto **5a** foi desprotegido através de hidrogenólise e re-protegido com o grupo carbometoxi. Análises por cromatografia gasosa mostraram que o composto majoritário era o isômero *eritro*-**5e**, obtido na razão diastereoisomérica de 5,2:1 (tabela 2, entrada 16) em 70% de rendimento, esquema 5.



Esquema 5: Correlação química dos adutos **5e/6e** com **5a/6a**.

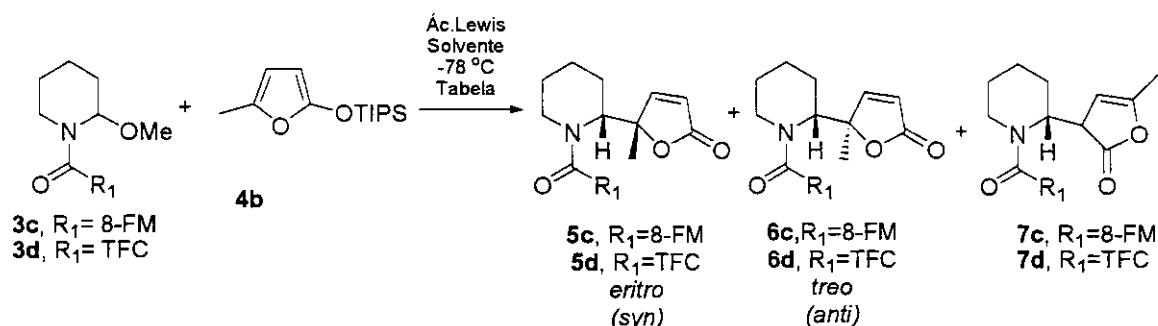
A adição do 5-metilsililoxifurano **4b** aos precursores dos íons *N*-acilimínios derivados da caprolactama **3f-h** forneceram os adutos **5f-h** como isômeros majoritários, os quais foram caracterizados através de correlações químicas com **3f**, e a quantificação dos excessos diastereisoméricos obtidos foram determinados por cromatografia gasosa, como descrito anteriormente e exemplificado na esquema 6.



Esquema 6: Correlação química dos adutos **5g,h** com **5f**.

Feito os estudos modelos da adição do sililoxifurano metilado **4b** aos íons *N*-acilimínios,⁷⁶ partiu-se para a adição do 5-metilsililoxifurano aos precursores dos íons *N*-acilimínios quirais **3c,d**. Os auxiliares quirais propostos no trabalho são o (1*R*, 2*S*)-*trans*-fenilcloexanol (TFC) e o (-)-8-fenilmentol [(-)-8-FM], já estudado anteriormente em nosso grupo utilizando o sililoxifurano.^{67,77}

Tabela 3: Adição do 5-metilsililoxifurano aos precursores dos íons *N*-acilimínios **3c** e **3d**.



Entrada	Reagente	R	Solvente	Ac. Lewis ^a	5:6:7	Rendimento (%)
1	3c		CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	12:1:0	91
2	3c		CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	7:1:3,5 ^b	70
3	3c	(-)-8-FM	CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	8:1:0	78
4	3c		Et ₂ O	TMSOTf	6-7:1:0	82
5	3c		THF/CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	12-13:1:0	85
6	3d		CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	2,9:1:1	65
7	3d	TFC	CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄	2,8:1:2,5	65
8	3d		Et ₂ O	TMSOTf	1,7:1:0,7	75
9	3d		CH ₂ Cl ₂	K-10	0:0:1	80

Observações: não se sabia estereoquímica relativa nem a absoluta dos adutos **5** e **6** até este ponto do trabalho.

^aForam feitos 3 testes para cada ácido de Lewis para confirmar a seletividade e os rendimentos obtidos.

^bInvertendo a ordem de adição dos reagentes: **3c**, seguido de **4b**, e então adicionado o TMSOTf.

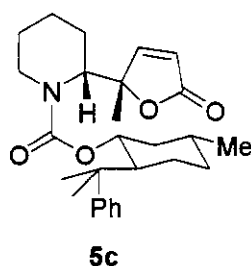
Através dos dados obtidos na tabela acima, observou-se que a seletividade obtida não se mostrava dependente da natureza do ácido de Lewis, mas sim da natureza do solvente empregado, como observado na tabela 2. O mesmo procedimento foi utilizado na adição do sililoxifurano **4b** ao íon *N*-acilimínio **3c**, obtendo-se os produtos esperados da

⁷⁶ de Oliveira, M. C. F., Santos, L. S., Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6995.

⁷⁷ D'Oca, M. *Tese de Doutorado* **2000**, Instituto de Química, UNICAMP.

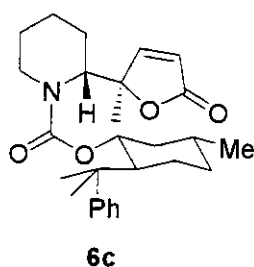
reação em bom rendimento (70-91%) e ótima seletividade (7-12:1).⁷⁸ Porém, novamente o isômero majoritário foi caracterizado como o *sin* (*eritro*-**5c**) cuja estereoquímica é contrária a do produto natural Homopumiliotoxina.

O isômero majoritário foi caracterizado através do espectro de ¹H-RMN, onde notamos a presença de um dubleto δ 7,32 com integração relativa para um hidrogênio e apresentando constante de acoplamento de 5,6 Hz. Ainda pelo espectro de ¹H-RMN verificou-se a presença de um dubleto em δ 6,00 com integração relativa para 0,65 hidrogênio e constante de acoplamento de 5,6 Hz, e outro dubleto em δ 5,95 com integração relativa para 0,35 hidrogênio e novamente apresentando a mesma constante de acoplamento. Para comprovar que estes dois dubletos pertenciam ao mesmo diastereoisômero fizemos o espectro de ¹H-RMN a alta temperatura, e através deste espectro notou-se que estes dois dubletos, um em δ 6,00 e o outro em δ 5,95 coalesciam para um sinal comum em δ 5,96 com integração relativa para um hidrogênio. A estrutura da molécula e a atribuição dos espectros foram confirmadas por experimentos de DEPT e de correlação de COSY. A análise do espectro de massa de alta resolução revelou a presença do fragmento resultante da perda do radical C₅H₅O₂[•] da lactona com *m/z* 342,2431 concordante com o calculado para **5c**: *m/z* 342,2433. A rotação óptica para este composto na raia de mercúrio foi [α]_{Hg} = -20 (c 1,01, CHCl₃), corrigindo para a raia de sódio temos [α]_D = -19,8. Através dos espectros, caracterizamos o produto como a piperidina proposta **5c**.

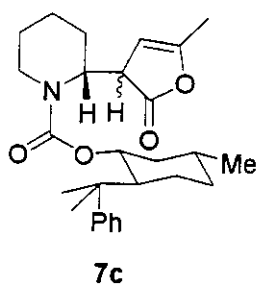


O isômero **6c** não foi isolado, sua caracterização e quantificação foram feitas através dos hidrogênios da furanona no espectro de ¹H-RMN, como o erro inerente deste processo está na faixa de 5%, a seletividade obtida foi confirmada por análise do bruto reacional através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC).

⁷⁸ Seletividade determinada por ¹H-RMN e confirmada por HPLC.



O regioisômero **7c** só foi obtido quando se variou a ordem de adição do ácido de Lewis e o sililoxifurano. Quando se adicionou o precursor do imínio **3c** e o sililoxifurano **4b** ao solvente, abaixando-se a temperatura e, em seguida, adicionando-se o ácido de Lewis, o regioisômero **7c** foi observado em uma proporção de 7:1:3,5 dos isômeros **5c:6c:7c**. O composto β,γ -insaturado **7c** revelou o aparecimento de uma banda na região de 1795 cm^{-1} , característica de carbonila de lactona β,γ -insaturada. Já pelo espectro de ^1H -RMN verificou-se o aparecimento de um multipeto em δ 4,95 com integração relativa para um hidrogênio, que atribuímos ao hidrogênio olefínico da lactona. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do fragmento resultante da perda do radical $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2^\bullet$ da lactona com m/z 342,2431 concordante com o calculado para **7c**: m/z 342,2433.

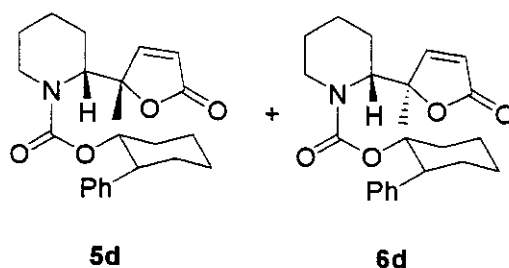


Vários testes foram feitos com o intuito de inverter esta seletividade obtida, pois para a síntese da homopumiliotoxina 223G a obtenção da estereoquímica *treo* (*anti*) é necessária. Utilizou-se como solvente Et_2O , TiCl_4 e $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como ácido de Lewis já que no estudo modelo forneceram as piores seletividades, tabela 2. Porém, os resultados obtidos continuaram na faixa de seletividades da ordem de 7-10:1 dos diastereoisômeros **5c:6c**, e novamente a formação do regioisômero **7c** não foi observada.

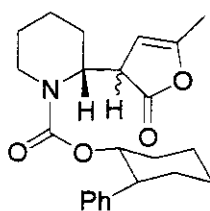
Variando-se o auxiliar quiral para o derivado do (*1R,2S*)-(-)-*trans*-2-fenilcicloexanol em **3d**, a seletividade em favor do isômero eritro caiu consideravelmente, com a formação do regioisômero **7d** em uma alta proporção em relação à **5d/6d** (seletividade de 1,7-2:1:0,7

de **5d:6d:7d**). Aumentando-se a temperatura reacional para 0 °C não se observou uma variação na proporção **5d/6d**, mas sim um aumento da formação do regioisômero **7d**.

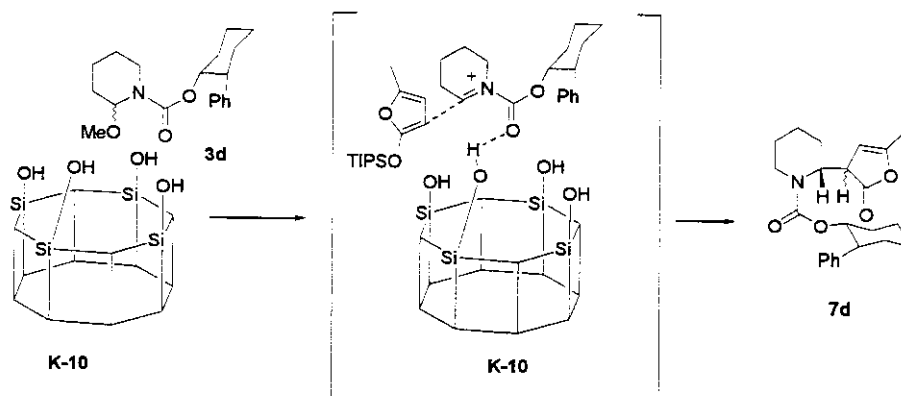
A caracterização da mistura de compostos **5d/6d**, inseparáveis por coluna cromatográfica, foi feita através da análise do espectro de ^1H -RMN e confirmado por HPLC. O espectro de ^1H -RMN revelou a presença de quatro dubletos na região entre δ 5,27 e δ 5,86. Atribuiu-se para os dubletos em δ 5,86 e δ 5,62 com integração relativa para 0,53 hidrogênio e 0,47 hidrogênio e constantes de acoplamento para ambos os sinais iguais a 5,7 Hz como os rotâmeros do diastereoisômero majoritário **5d**. Ainda analisando-se o espectro de ^1H -RMN verificou-se que o outro conjunto de dubletos em δ 5,36 e δ 5,27 com integração relativa para 0,65 hidrogênio e 0,35 hidrogênio respectivamente que atribuímos aos rotâmeros do diastereoisômero minoritário **6d**. A análise do espectro de massa de alta resolução revelou a presença dos íons $\text{M}^{+\bullet}$ e $(\text{M}^{+\bullet}+1)$ com m/z 383,2098 e m/z 384,2068, respectivamente, concordantes com o calculado para **5d/6d**.



A caracterização do regioisômero **7d** foi realizada através de espectroscopia de IV em cela de NaCl, o qual revelou o aparecimento de uma banda na região de 1793 cm^{-1} característica das lactonas β,γ -insaturadas. Analisando-se o espectro de ^1H -RMN notou-se o aparecimento de um dubleto em δ 5,12 com integração relativa para um hidrogênio e uma constante de acoplamento de 1,9 Hz que se atribuiu ao hidrogênio olefínico da lactona em **7d**. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notou-se a presença de um carbono metínico ($=\text{CH}$) em δ 99,5. Através do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon $(\text{M}^{+\bullet}+1)$ em m/z 384,2062 concordante com o calculado para **7d**.

**7d**

Comparando-se os resultados apresentados nas tabelas 2 e 3, notamos que a reação de adição não está sobre a influência da natureza do ácido de Lewis quando **3a-h** foram utilizados, observando-se que a seletividade estava relacionada ao tipo de solvente empregado, como demonstrado anteriormente por Morimoto.⁶⁵ Por outro lado, quando analisamos os dados da tabela 3 (entrada 7), esta observação já não é verdadeira. A obtenção exclusiva de **7d** pode ser racionalizada se levarmos em conta a natureza do ácido de Lewis empregado. A montmorillonita (K-10) é um silicato que possui sítios ácidos na sua superfície, e para promover a formação do íon *N*-acilimínio seu precursor **3d** deve se aproximar da superfície do silicato formando uma possível espécie estericamente impedida, com algumas moléculas de K-10 estabilizando o íon formado. Desta forma o nucleófilo **4b** reagiria na posição C-3 (apesar desta de possuir um coeficiente de HOMO de menor magnitude que o da posição 5), minimizando os efeitos estéricos no estado de transição.



A configuração relativa dos produtos obtidos **5/6** foi confirmada pela redução da furanona, retirada do grupo protetor R_1 [Boc, Cbz, (-)-8-FM, TFC], e ciclização fornecendo as quinolizidinonas correspondentes, que foram submetidas a experimentos de nOe diferencial, como será discutido a seguir.

1.6.3.1. Proposta de Modelo de Estado de Transição para estas Reações Bimoleculares

A influência do grupo protetor mostrou-se significativa na aproximação do nucleófilo ao íon *N*-acilimínio, figura 22.

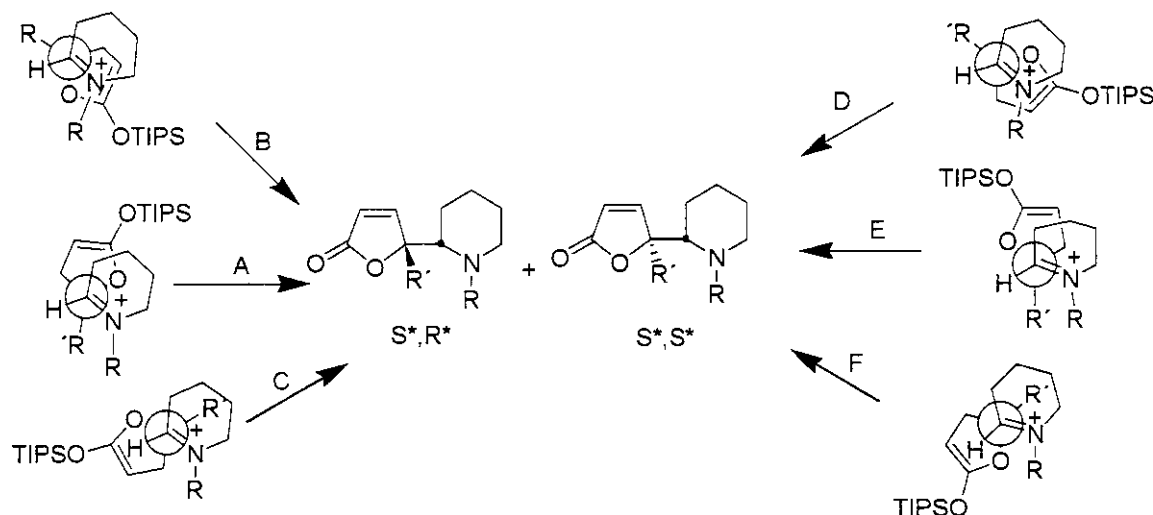


Figura 22: Estados de transições possíveis que levam aos diastereoisômeros observados.

Surpreendeu-nos os resultados obtidos para a configuração *eritro* dos isômeros majoritários, porque foi contrária a observada por Martin^{64,75} na adição de 5-metilsililoxifurano **4b** aos íons *N*-acilimínios derivados da pirrolidina. No caso dos estudos de Martin os íons *N*-acilimínios utilizados foram de 5-membros, que são praticamente planares, favorecendo o isômero *anti* (*treo*) que o autor especula vir dos modelos de aproximações sinclinais.

Por outro lado, nos resultados apresentados nas tabelas 2 e 3, e dos modelos de aproximação da figura 22, podemos propor que o modelo de aproximação **A** deve ser favorecido em relação ao **B** devido ao melhor alinhamento dos orbitais, além de minimização de dipolos entre o carbamato e os pares de elétrons do oxigênio presentes no nucleófilo sililoxifurano. O modelo de aproximação **C** deve ser desfavorecido já que haveria interações estéricas desfavoráveis entre $R' = \text{Me}$ e os hidrogênios do anel do íon *N*-acilimínio de 6-membros.

Da mesma forma, o modelo de aproximação favorecido para justificar os produtos *eritro* (*sin*) deve ser o modelo de aproximação **E** favorecido em relação a **D**, onde o nucleófilo encontraria interações estéricas com o protetor *R* (Boc, Cbz, etc) caso adotasse a trajetória de Burgi-Dunitz, onde o nucleófilo se aproxima do carbono eletrofílico através de

um ângulo de aproximadamente 107° .⁷⁹ Novamente, o modelo de aproximação **F** deve ser desfavorecido pelas interações estéricas entre $R' = \text{Me}$ e os hidrogênios do anel do íon *N*-acilimínio, além da repulsão dos dipolos causados pelos pares de elétrons do oxigênio do sililoxifurano com a carbonila do carbamato.

Notamos que houve uma variação de seletividade em função do grupo protetor do nitrogênio (Boc, Cbz, TFC, etc) onde nos resultados obtidos ficou claro que a formação do regioisômero **7** estava associada ao volume estérico do grupo protetor R_1 , fazendo com que o sililoxifurano **4b** reagisse na posição C-3, mesmo tendo valores de coeficientes menores que C-5 (dados obtidos utilizando-se o programa Gaussian98⁸⁰ e as bases AM1, PM3 e B3LYP/3-21G).

A proporção do regioisômero **5** em relação ao isômero **7** para os precursores dos íons *N*-acilimínios de 6-membros **3a-d,e** seguiu a seguinte ordem em relação ao grupo R_1 nas mesmas condições (TMSOTf, CH_2Cl_2): **3d** (2,9-TFC) > **3b** (1,7-Boc) > **3c** (0-FM) $\cong$ **3a** (0-Cbz) $\cong$ **3e** (0- CO_2Me). Esta ordem de formação de acordo com o grupo R_1 se repetiu para os precursores dos íons *N*-acilimínios de 7-membros **3f-h**: **3g** (3,8-Boc) > **3f** (1,2-Cbz) > **3h** (0- CO_2Me).

Não satisfeitos com as suposições empíricas descritas acima para os modelos de aproximação nos estados de transição decidimos usar cálculos computacionais para apoiar nossas propostas dos modelos apresentados acima.

1.6.3.2. Métodos de Química Computacional para Explicar a Origem da Diastereosseletividade na Adição de **4b** a **3a-d**

Uma estrutura correspondente ao estado de transição é a espécie molecular correspondente ao topo da curva de energia potencial em um diagrama de coordenada de reação unidimensional simples. A geometria da estrutura de transição também fornece dados importantes para a descrição do mecanismo reacional.

Contudo, para a determinação de uma coordenada de reação completa, existe um grande número de energias estruturais intermediárias, e estas energias é que são

⁷⁹ Para uma boa revisão sobre o assunto ver: *Chem.Rev.* **1999**, *99*, número 5.

⁸⁰ Gaussian 98, Revision A.6, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

importantes para definir um mecanismo de reação. Para uma reação em uma única etapa das mais simples, existem pelo menos cinco tipos destas energias estruturais:

1. os reagentes separados por uma grande distância
2. os complexos de van der Waals entre os reagentes
3. a estrutura de transição
4. os complexos de van der Waals entre os produtos
5. os produtos separados por uma grande distância

A figura 23 ilustra as energias acima relacionadas.

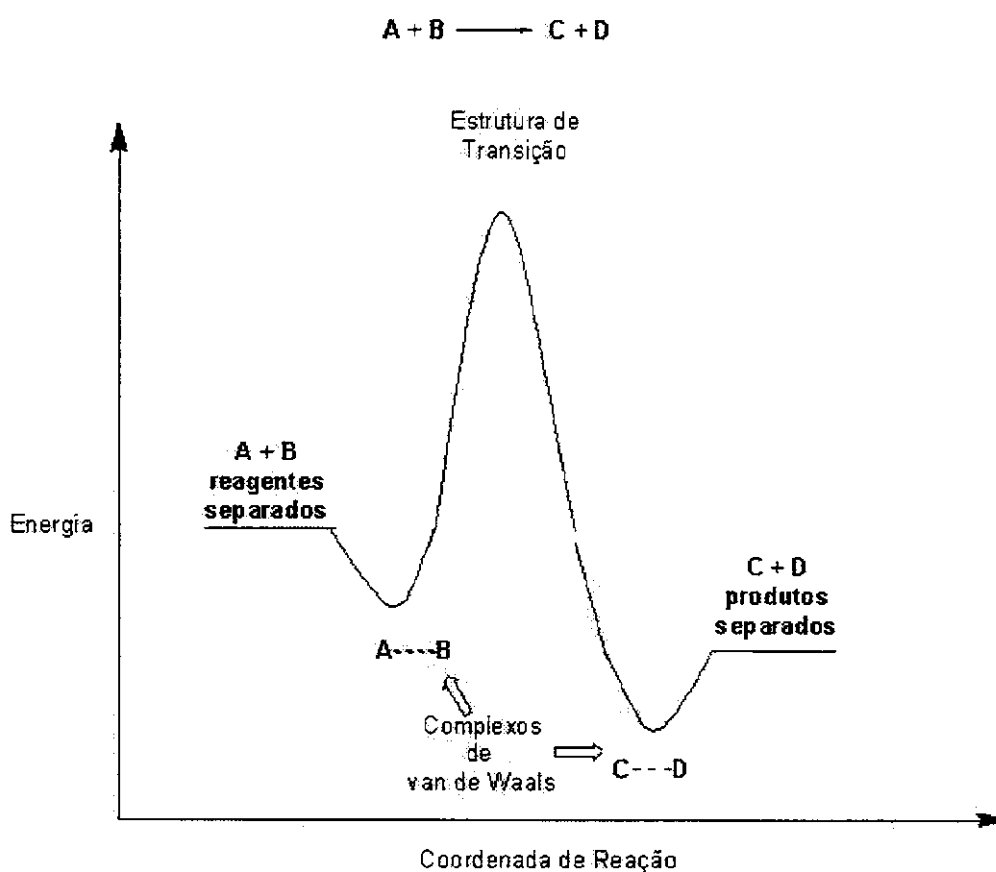


Figura 23: Pontos de uma simples coordenada de reação.

Muitos programas permitem ao usuário inserir um fator suplementar (que fornece uma estrutura que é 70% do caminho dos reagentes aos produtos). Isto permite a aplicação do postulado de Hammond: que a estrutura de transição parecerá mais com os reagentes para uma reação exotérmica, e mais com os produtos para uma reação endotérmica.

Estas técnicas computacionais têm sido úteis para reações simples, mas elas têm limitações. A grande limitação é que cada um dos programas é desenvolvido levando-se em conta que a reação possui uma única etapa com um movimento concertado de todos os átomos. Para reações que possuem várias etapas, estas técnicas devem ser usadas independentemente em cada uma delas. Para reações que possuem somente uma estrutura de transição, mas o movimento dos átomos não é concertado (isto é, quebra de uma ligação e então formação de outra), devem-se usar geometrias iniciais criadas em programas como o Molden ou GaussView.

Além das limitações descritas acima, as técnicas para se obter uma coordenada de reação completa seriam muito dispendiosas computacionalmente, então aproximações são feitas, levando-se em conta que a estrutura de transição é computada através de frequências vibracionais. Um único ponto deveria ter uma frequência negativa. O movimento vibracional associado a esta frequência negativa corresponde ao movimento indo de encontro aos reagentes em uma direção, e aos produtos na outra direção. Simplificando, seria calculada apenas a energia da estrutura de transição, sem se preocupar com todos os possíveis intermediários do diagrama de coordenada de reação.

Assim os métodos empregados na teoria de estado de transição consideram que as reações deveriam ocorrer indo por uma geometria muito similar aos das estruturas de transição.⁸¹

Baseando-se nesta teoria e utilizando os programas comerciais (Gaussian, Spartan, etc) não se poderia inferir através das energias das estruturas de transição dados relativos a seletividade, como proposta por Martin na adição de **4a** ao íon *N*-acilimínio derivado da *N*-carbometoxipirrolidina, figura 24.⁸²

⁸¹ Young, D. Em: *Computational Chemistry: A practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, John Wiley & Sons, Inc., 2001, New York.

⁸² Bur, S. K., Martin, S. F. *Org. Lett.* 2000, 2, 3445.

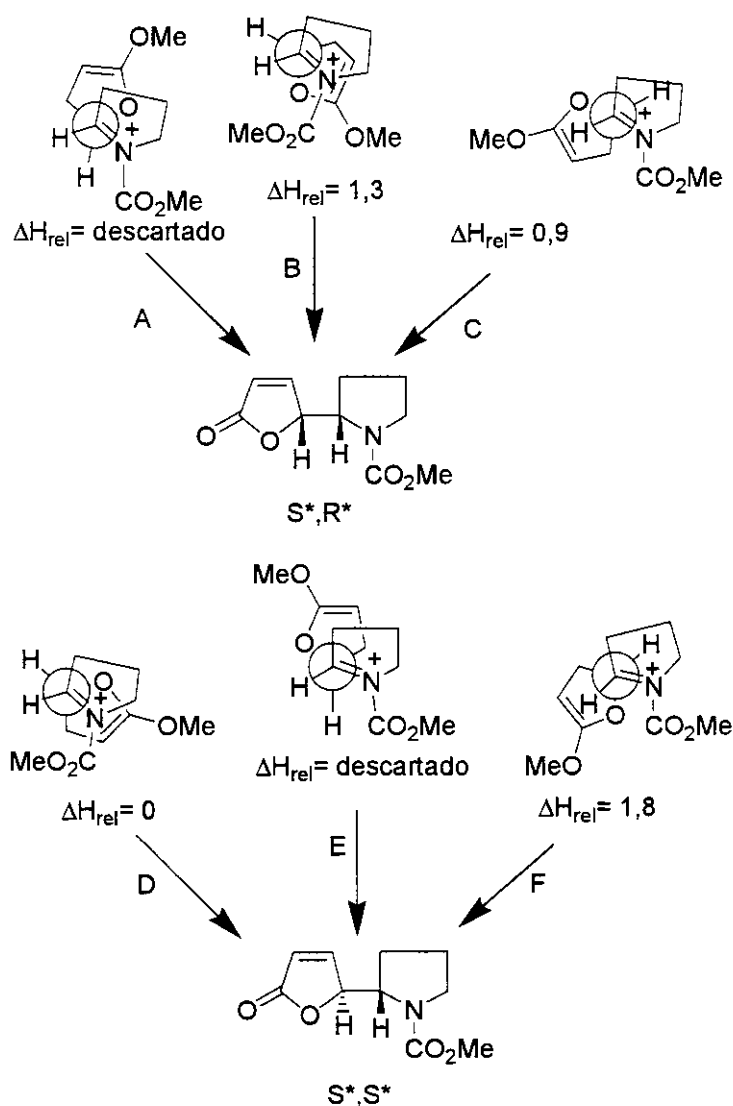


Figura 24: Estudo teórico de Martin para a origem da diastereosseletividade.

Neste trabalho, Martin infere que a energia de **B** era 1,3 kcal/mol maior que a de **D**, e de **F** era 1,8 kcal/mol maior que a de **D**. E conclui que as diferenças energéticas entre os dois estados de menor energia **D** e **C** correspondiam a uma razão de 8:1 dos produtos *treo*:*eritro*, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, um valor consistente com a observação experimental de 8,5:1 com reagentes muito semelhantes.

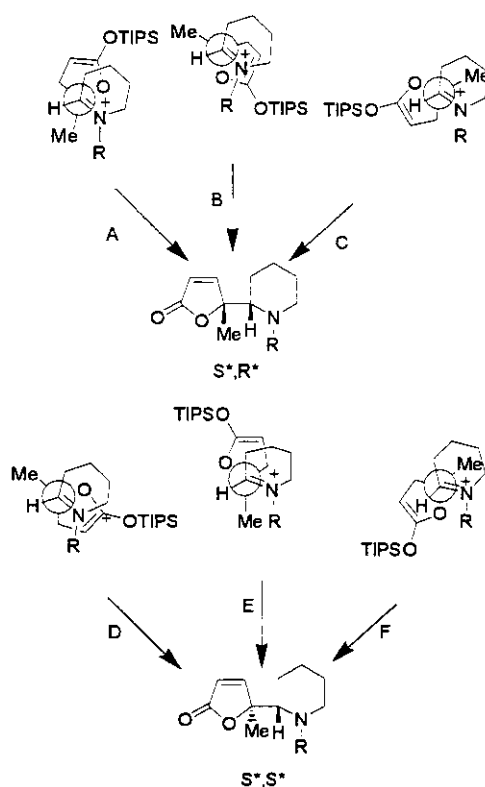
Da mesma forma descrita por Martin, desenvolvemos um estudo computacional amplo, avaliando quais seriam as estruturas de transição mais prováveis na adição de **4b** aos precursores dos íons *N*-aciliminíons **3a-d**. Para isto conduzimos uma série de cálculos,

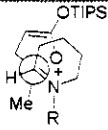
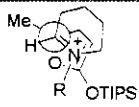
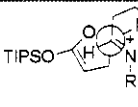
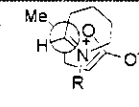
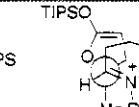
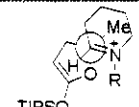
utilizando o programa Gaussian98W e os métodos semi-empíricos (ONION, STO-3G//AM1 e STO-3G//PM3)⁸³ e *ab initio* (B3LYP/3-21G).

A metodologia utilizada envolve cálculos para as três possíveis aproximações de **4b** aos íons *N*-acilimínios que levariam aos isômeros *eritro* e *treo*. Para cada conformação de aproximação foi calculada a energia para a estrutura de transição usando-se a base STO-3G para a estrutura de transição e otimização destas estruturas por AM1 e PM3. Assim, nestes métodos semi-empíricos utilizamos a técnica ONION, uma vez que o Gaussian98W não está parametrizado para cálculos semi-empíricos de estruturas de transição.⁸⁰ Já para os métodos *ab initio* empregou-se a Teoria de Densidade Funcional (DFT, B3LYP/3-21G).⁸⁴

⁸³ Hehre, W. J. Em: *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations*, Wavefunction, Inc., 1995, California.

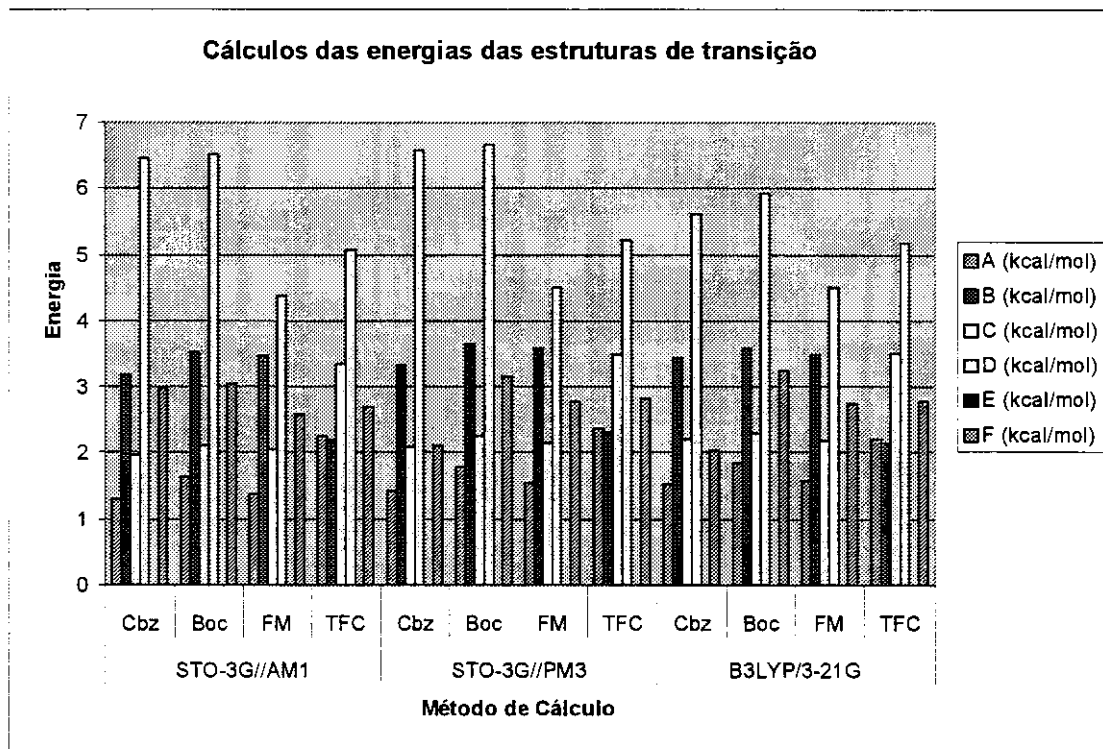
⁸⁴ a) Dannenberg, J. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1225; b) Ohwada, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1337.



Método de	R						
Cálculo		(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
STO-	Cbz	1,30	3,18	1,97	6,45	0	2,98
3G//AM1	Boc	1,65	3,53	2,11	6,52	0	3,05
	FM	1,38	3,46	2,04	4,38	0	2,58
	TFC	2,25	2,19	3,35	5,08	0	2,70
STO-	Cbz	1,42	3,33	2,09	6,58	0	2,12
3G//PM3	Boc	1,78	3,65	2,25	6,65	0	3,17
	FM	1,55	3,60	2,15	4,51	0	2,78
	TFC	2,38	2,32	3,48	5,22	0	2,82
B3LYP/	Cbz	1,52	3,45	2,21	5,62	0	2,02
3-21G	Boc	1,85	3,60	2,29	5,92	0	3,25
	FM	1,58	3,49	2,19	4,50	0	2,73
	TFC	2,22	2,15	3,52	5,18	0	2,78

Esquema 7: Resultados de cálculos para as estruturas de transição possíveis para a adição de **4b** a **3a-d**.

A análise destes dados vem de encontro com o proposto empiricamente para os estados de transição mais favoráveis para a adição de **4b** aos íons derivados de **3a-d**. O único resultado inesperado foi obtido para **3d**, onde as energias das estruturas de transição **B** e **A** são praticamente iguais.



Esquema 8

É importante salientar que as energias dos modelos de aproximações nos estados de transições mostrados acima não têm nenhuma relação com as seletividades obtidas, mas estão relacionados com os modelos mais prováveis de aproximação nestes estados de transição que levam aos diastereoisômeros *eritro* e *treo* observados. Até o momento não fizemos cálculos para tentar obter as energias de ativação destes estados de transição, o que poderiam justificar as seletividades obtidas para estes diastereoisômeros.

1.6.3.3. Propostas para a Determinação dos Diastereoisômeros 5/6 Através de RMN

Um aspecto importante nestas reações está centrado na atribuição das estereoquímicas relativas entre os sistemas piperidínicos e os anéis butenolídeos. Vários trabalhos na literatura propõem análises por constantes de acoplamento quando se deseja

determinar a estereoquímica relativa *cis/trans* de dois substituintes em um mesmo anel piperidínico ou pirrolidínico. Pedregal e col.⁸⁵ analisaram uma série de produtos e propuseram, como uma alternativa aos estudos de nOe que normalmente são utilizados para atribuições desta natureza, que a simples medição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do anel e suas constantes de acoplamento poderiam ser utilizadas para atribuição da estereoquímica do sistema.

Querendo lançar uma nova proposta na literatura para a determinação da diastereosseletividade nas reações de adição de sililoxifuranos, substituídos ou não, a íons *N*-acilimínios, através de uma alternativa muito mais rápida e prática em relação aos estudos de raios-X, que são geralmente utilizados para a determinação da estereoquímica relativa do novo centro formado, contudo há a necessidade nesta técnica de um cristal perfeito do composto a ser analisado, propomos a determinação destes adutos através da simples análise dos espectros de ¹H-RMN. Outra forma descrita para a determinação da diastereosseletividade, é decorrente da redução da dupla ligação do anel da lactona α,β insaturado, retirada do protetor do nitrogênio e subsequente ciclização para inferir através de estudos de nOe nos dois diastereoisômeros, separadamente, a estereoquímica relativa destes centros, figura 25.

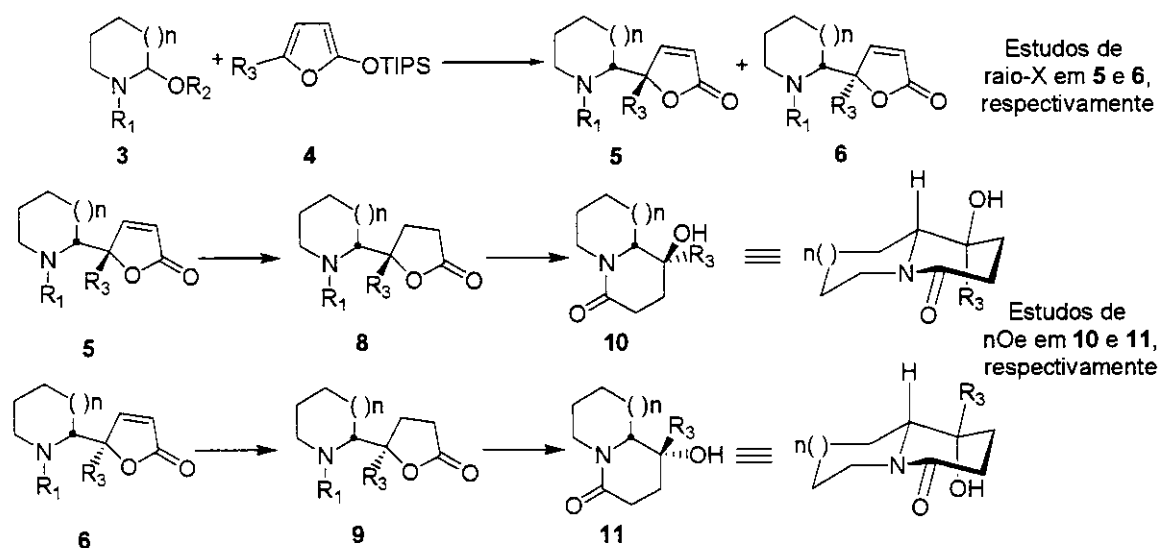


Figura 25: Método atual para a determinação da estereoquímica relativa dos diastereoisômeros 5 e 6.

⁸⁵ Ezquerria, J., Pedregal, C., Rubio, A., Yuretagoyena, B., Escribano, A., Sánchez-Ferrando, F., *Tetrahedron*

Analisando-se os espectros de ^1H -RMN dos compostos **5i-k** e **6i-k** nos trabalhos de Martin, figura 26, percebe-se que os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-3 e H-4 da dupla ligação nas lactonas α,β insaturadas sempre são mais desprotegidos nos diastereoisômeros **5i** (*eritro*) em relação aos mesmos hidrogênios em **6i** (*treo*). Notamos, também, que o deslocamento químico da metila do anel da lactona em **5i** está mais protegido que o deslocamento químico em **6i**. O mesmo padrão é notado nos espectros de ^1H -RMN dos compostos **5j,k** e **6j,k**, onde, novamente, o deslocamento químico do hidrogênios H-4 das lactonas em **5j,k** estão mais desprotegidos que os deslocamentos químicos de H-4 em **6j,k**.

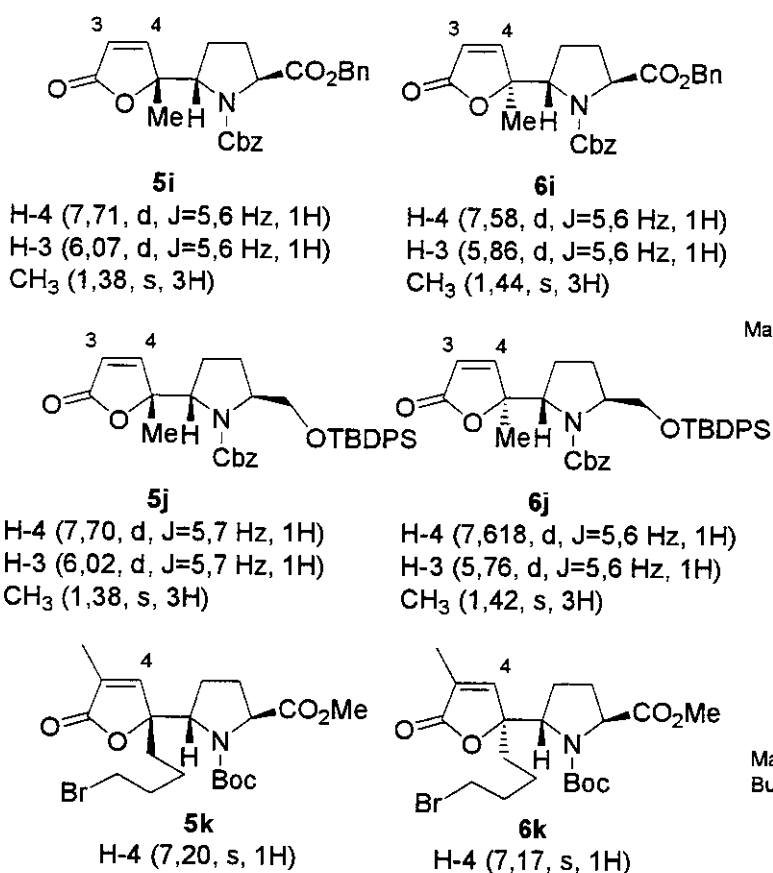


Figura 26: Resultados relatados por Martin.

Retornando aos compostos obtidos **5a-d** e **6a-d**, nota-se que nos espectros de ^1H -RMN dos produtos diastereoisoméricos resultantes da adição do sililoxifurano metilado **4b** ao precursor do imínio **3a**, figura 27, o hidrogênios H-3 da lactona α,β insaturado em **5a**

apresenta um deslocamento químico de 6,07 ppm e 6,10 ppm, para os respectivos rotâmeros, enquanto que o mesmo hidrogênio H-3 no diastereoisômero **6a** (*treo*) apresenta um deslocamento químico de 5,74 ppm.

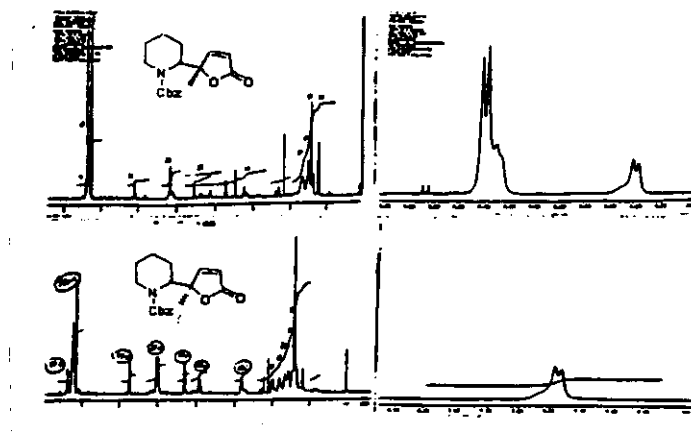


Figura 27: Espectros de ^1H -RMN de **5a** e **6a**.

Comparando-se os espectros dos diastereoisômeros **5b** e **6b**, resultantes da adição de **4b** ao precursor do imínio **3b**, nota-se que o mesmo padrão de deslocamento químico dos hidrogênios H-3 é novamente observado, figura 28. O isômero majoritário **5b** (*eritro*) apresenta um deslocamento químico de 6,07 ppm para H-3, enquanto que no diastereoisômero minoritário **6b** (*treo*) um deslocamento químico de 5,87 ppm bem mais protegido é observado.

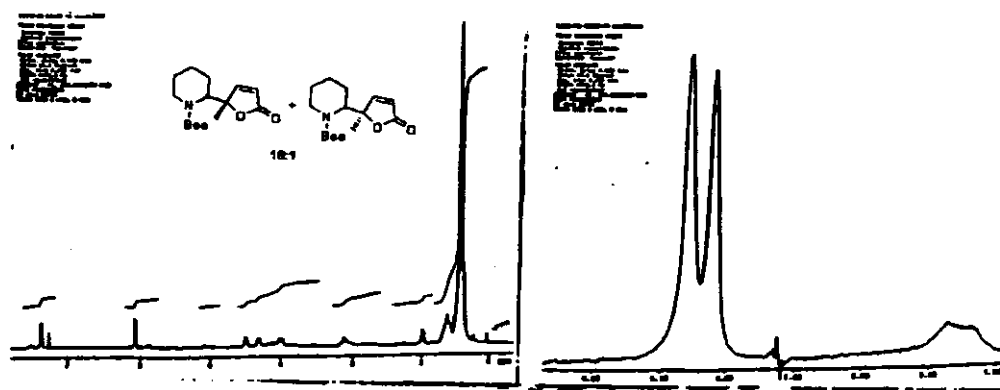


Figura 28: Espectros de ^1H -RMN para **5b** e **6b**.

O mesmo comportamento é encontrado nos espectros de ^1H -RMN para **5c/6c**, onde o deslocamento químico para H-3 no diastereoisômero majoritário **5c** (*eritro*) observado é

de 5,95 ppm e 6,01 ppm, respectivamente, para os rotâmeros deste isômero. Enquanto que para o isômero minoritário, não isolado, **6c** (*treo*) nota-se uma proteção no deslocamento químico de H-3, onde seus rotâmeros estão agora com um deslocamento químico mais protegido que **6c**, em 5,75 ppm e 5,88ppm respectivamente, figura 29.

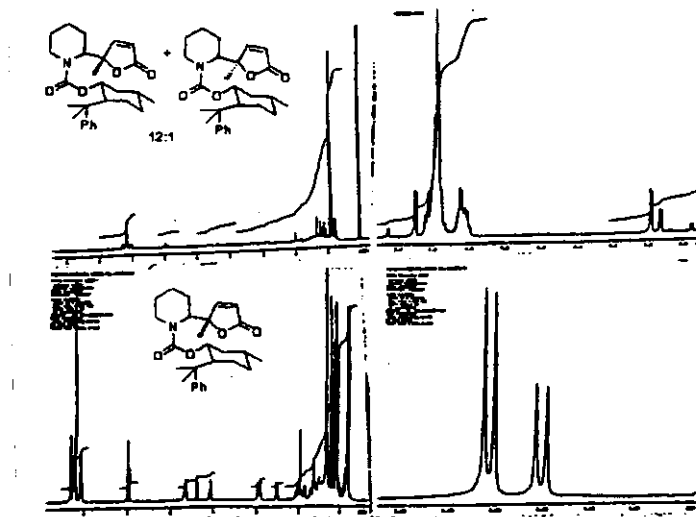


Figura 29: Espectros de ^1H -RMN para **5c** e **6c**.

Sabemos que os dubletos em 5,95 e 6,01 pertencem ao mesmo diastereoisômero majoritário **5c**, porque ao tirar o espectro de ^1H -RMN a alta temperatura estes sinais coalesciam para um mesmo sinal, integrando para 1 hidrogênio que atribuímos ao hidrogênio H-3 da lactona em questão.

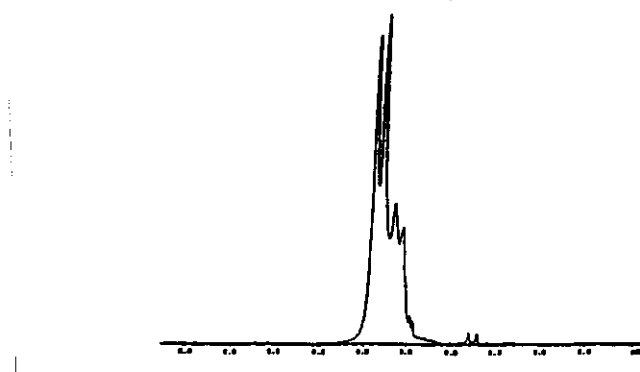


Figura 30: Espectros a alta temperatura de **5c**.

Novamente, a mistura de diastereoisômeros **5d/6d** nota-se o mesmo comportamento no deslocamento químico para os hidrogênios H-3, bem definidos, no espectro de ^1H -RMN, onde o isômero majoritário **5d** apresenta uma desproteção no deslocamento químico deste hidrogênio em relação ao diastereoisômero **6d**, figura 31.

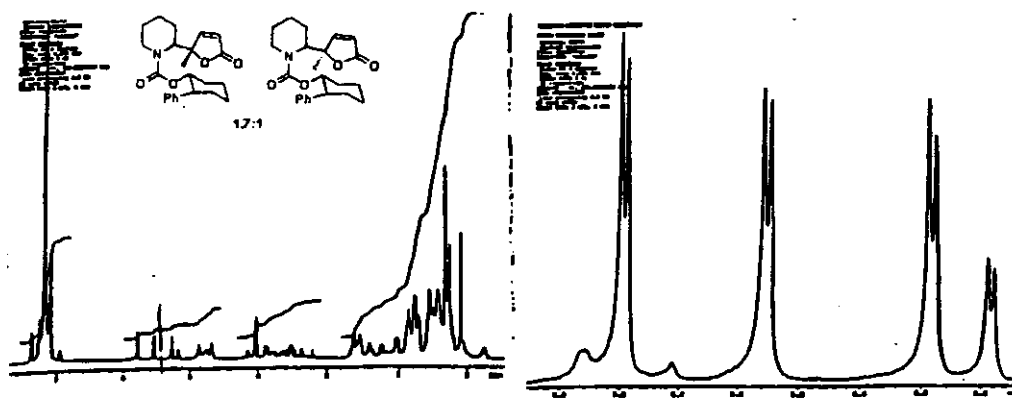


Figura 31: Espectro de ^1H -RMN para **5d** e **6d**.

A mesma análise foi feita para os adutos derivados da caprolactama **5f/6f** e **5g/6g**.

Notou-se que para **5f** o deslocamento químico de H-3 era mais desprotegido (5,97 ppm e 6,35 ppm para os respectivos rotâmeros) que em **6f** (5,90 ppm e 5,92 ppm para os respectivos rotâmeros), figura 32.



Figura 32: Espectro de ^1H -RMN para **5f** e **6f**.

Em **5g**, agora diastereoisômero minoritário, o deslocamento químico de H-3 também obedeceu ao mesmo padrão (6,02 ppm para os respectivos rotâmeros) de desproteção comparado com seu diastereoisômero **6g** (5,85 ppm e 5,96 ppm para os respectivos rotâmeros), figura 33.

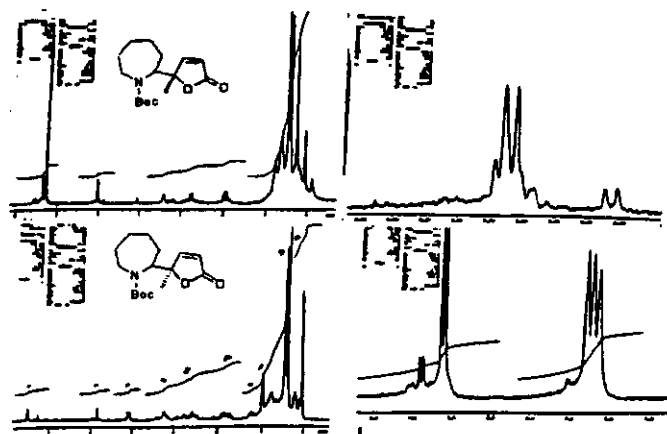
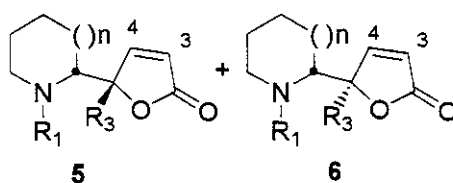


Figura 33: Espectro de ^1H -RMN para **5g** e **6g**.

Através da análise dos dados obtidos pelos espectros de ^1H -RMN poder-se-ia afirmar que para estes compostos que possuem um anel de lactona α,β insaturado os isômeros *eritro* e *treo* podem ser diferenciados e caracterizados pela simples análise dos espectros de ^1H -RMN através dos H-3 dos sistemas lactônicos α,β insaturados, como notamos em nossos exemplos e nos exemplos presentes na literatura, tabela 4.

Tabela 4: Deslocamentos químicos de H-, C-3 e H-, C-4 para os adutos 5 e 6.



$n = 0, 1, 2$

R_1	<i>eritro-5</i>	<i>eritro-5</i>	<i>eritro-5</i>	<i>treo-6</i>	<i>treo-6</i>	<i>treo-6</i>
	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{H-Me})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{H})$	$\delta(\text{H-Me})$
	J (Hz)	J (Hz)		J (Hz)	J (Hz)	
a	6,07 e 6,10	7,42	1,43	5,74	7,43	1,41
	5,6	5,6		5,1	5,1	
b	6,07	7,39	1,41	5,89	7,48	1,39
	5,5	5,5		-	-	
c	5,95 e 6,01	7,32	1,13	5,75 e 5,88	7,46	-
	5,6	5,6		4,3	4,3	
d	5,56 e 5,80	6,95	-	5,18 e 5,28	7,39	-
	5,6	5,6		5,6	5,6	
f	5,97 e 6,35	7,26	1,43	5,90 e 5,92	7,51	-
	5,5	5,5		5,5	5,5	
g	6,02	7,36	1,41	5,85 e 5,96	7,53	1,41
	5,6	5,6		5,8	5,8	
i	6,07	7,71	1,38	5,86	7,58	1,44
	5,6	5,6		5,6	5,6	
j	6,02	7,70	1,38	5,76	7,61	1,42
	5,7	5,7		5,6	5,6	
k	-	7,20	-	-	7,17	-

Ainda, através dos dados da adição de **4a** aos precursores dos íons *N*-acilimínios derivados da ϵ -caprolactama o mesmo padrão é encontrado,⁶⁶ figura 34.

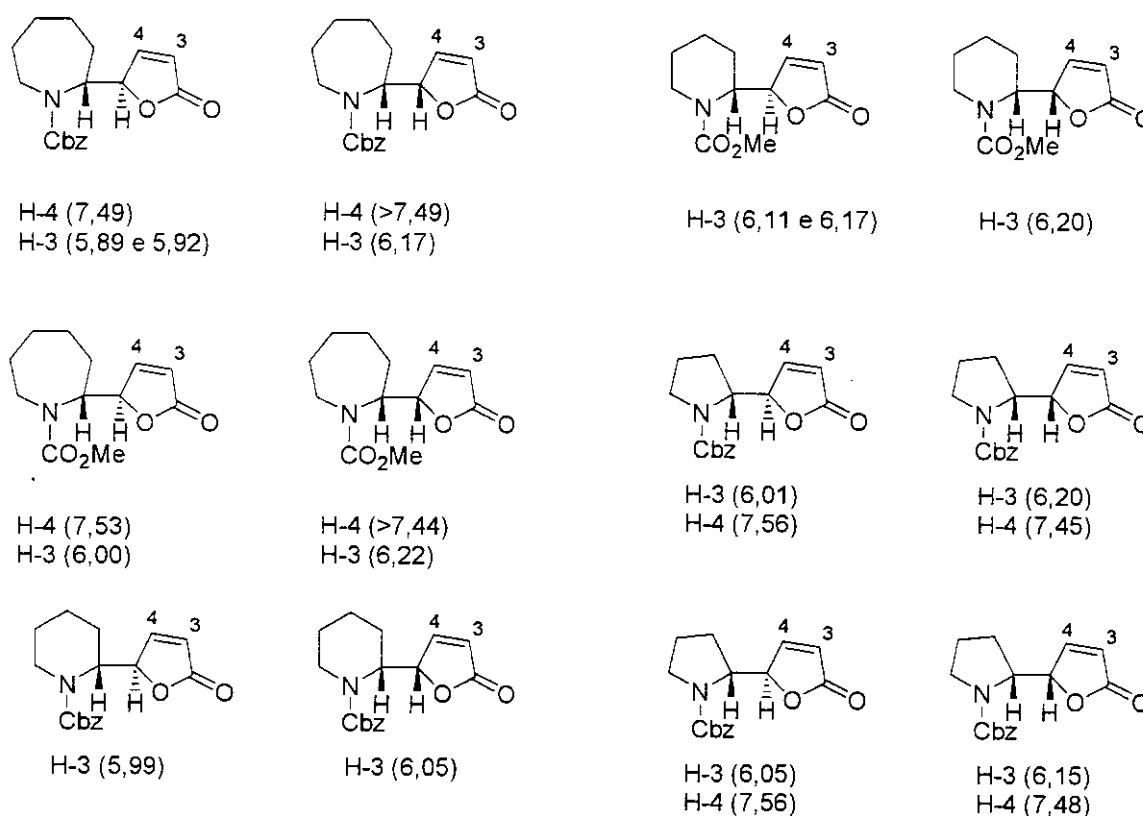
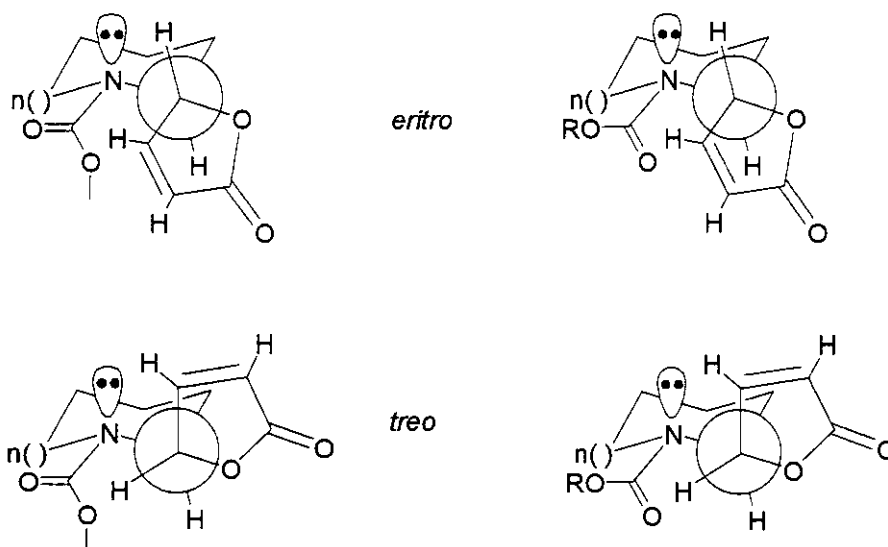


Figura 34: Dados de Oliveira e Pilli (CHCl₃).

Analisando os dados dos δ H-3 e H-4 para todos os adutos exemplificados nas figuras 26 e 34, verifica-se que o H-3 do butenolídeo do isômero *eritro*-5 encontra-se sempre desprotegido em relação ao mesmo H-3 do isômero *treo*-6. Através das projeções de Newman destes adutos e de alguns dados de raios-x notamos que os sistemas lactônico dos butenolídeos *eritro* e *treo* estão *anti* ao carbamato. Esta preferência conformacional foi racionalizada por nós como resultado da minimização dos dipolos entre os sistemas carbonílicos do carbamato e do butenolídeo. Nestas estruturas fica claro o porquê da desproteção dos hidrogênios H-4, que estariam no cone de desproteção da carbonila do carbamato nos isômeros *eritro*. Ou, ainda que os H-4 estariam no mesmo plano do par de elétrons desemparelhado das carbonilas dos carbamatos, possibilitando uma interação $\pi_{nC=O}/\sigma^*_{H4-C=}$, que explicaria o deslocamento químico destes hidrogênios em relação ao dos isômeros *treo*, onde estas interações não estariam presentes. A desproteção dos H-3 dos butenolídeos poderiam ser explicados por analogia a uma dupla isolada, onde a interação $\pi_{nC=O}/\sigma^*_{H4-C=}$ faz com que a o carbono C-4 dos butenolídeos no isômero *eritro* fiquem com uma densidade eletrônica maior (δ^-) em C-4 que em C-3, onde um dipolo δ^+ estaria sendo

formado em C-3, justificando os deslocamentos químicos de H-3 destes isômeros comparados aos mesmos hidrogênios nos isômeros *treo*.



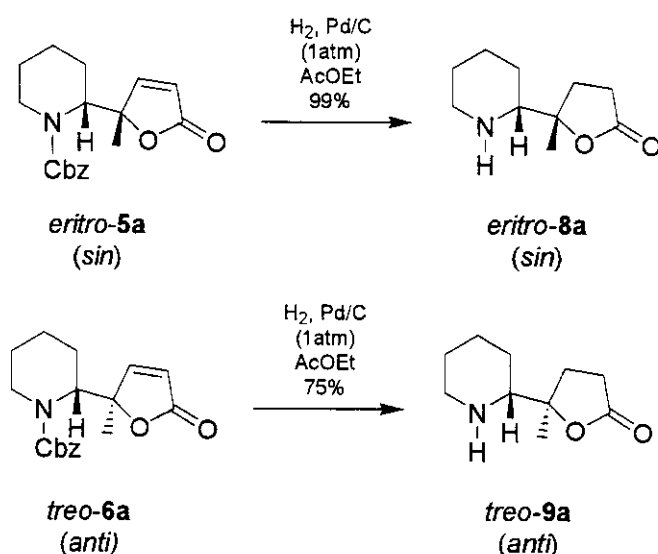
Desta forma, postulamos uma nova maneira para a caracterização dos adutos *eritro* e *treo* obtidos a partir da adição de sililoxifuranos a íons *N*-acilimínios cíclicos.

1.7. Redução dos Adutos 5/6

A partir da obtenção dos produtos piperidínicos de adição **5a-d** e **6a-d**, seguindo nossa proposta sintética inicial para a obtenção da Homopumiliotoxina-223G, nossos estudos foram focalizados na obtenção do sistema quinolizidínico, presente na homopumiliotoxina-223G, bem como determinar as estereoquímicas relativas propostas para nossos sistemas obtidos **5a-d** e **6a-d**. Nossa proposta está baseada na obtenção das quinolizidinonas a partir da redução das furanonas correspondentes, desproteção do grupo protetor do nitrogênio e subsequente ciclização entre a amina livre da piperidina e o éster da lactona.

A redução das lactonas **5a-d** e **6a-d** obtidas com H₂, Pd/C forneceu as piperidinas reduzidas correspondentes **8a-d/9a-d** em bons rendimentos.

Na redução da lactona **5a** e **6a**, separadamente, houve a concomitante retirada do grupo protetor Cbz, fornecendo os sistemas **8a** e **9a** em bons rendimentos, esquema 9.

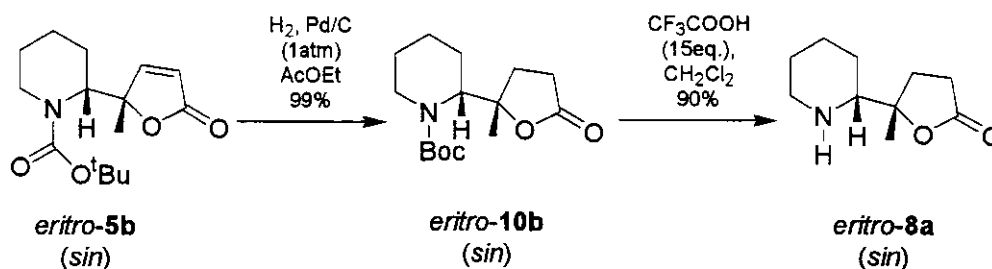


Esquema 9: Redução dos butenolídeos **5a** e **6a** com concomitante retirada do grupo protetor.

A redução do aduto majoritário **5a**, obtido através da adição de **4b** ao precursor do íon *N*-acilimínio **3a**, forneceu a piperidina **8a** em 99% de rendimento. O produto reduzido apresentou-se na forma de um líquido incolor.

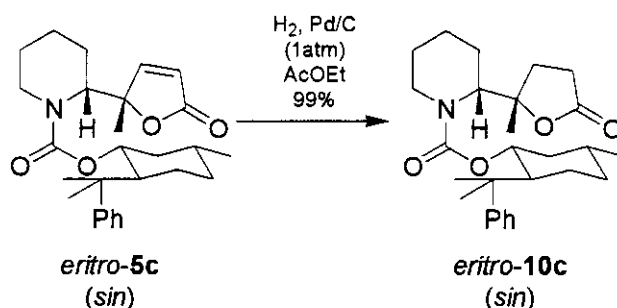
Da mesma maneira, a partir da redução do composto minoritário **6a** obteve-se a piperidina **9a** em 75% de rendimento, esquema 9.

A redução do composto **5b** levou ao produto **10b** esperado em rendimento quantitativo (>99%). O composto **10b** foi obtido após purificação por cromatografia em sílica gel. Através da análise dos espectros confirmamos a estrutura da molécula proposta para **10b**, esquema 10. A retirada do grupo protetor Boc com TFA, CH_2Cl_2 a 25 °C do composto **10b** levou ao mesmo produto obtido anteriormente **8a** em 90% de rendimento, determinando-se, desta forma, a estereoquímica relativa para **5b** como sendo a mesma de **5a**, esquema 10.



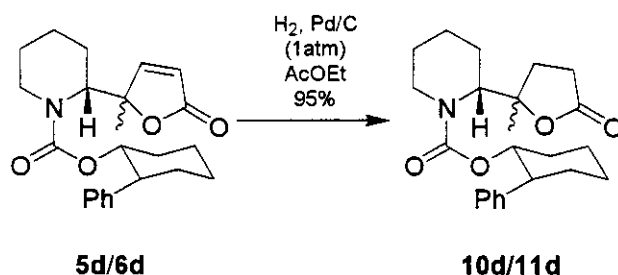
Esquema 10: Redução e retirada do grupo protetor de **5b**.

O composto **5c** foi reduzido seguindo-se o mesmo procedimento para a redução das lactonas insaturadas acima, obtendo-se **10c** em 99% de rendimento. Através dos dados obtidos caracterizamos o composto como **10c**, esquema 11



Esquema 11: Redução do butenolideo **5c**.

Já a mistura de diastereoisômeros **5d/6d** foi reduzida seguindo-se o mesmo procedimento para a redução dos butenolídeos acima, obtendo-se **10d/11d** em 95% de rendimento. Tentativas de cristalização e separação dos compostos **5d/6d** e **10d/11d** bem como a determinação da estereoquímica relativa e absoluta destes compostos e seus derivados estão em andamento.



Esquema 12: Redução da mistura dos butenolídeos **5d/6d**.

1.8. Obtenção das Quinolizidinonas Bicíclicas **12** e **13**

Vários sistemas nitrogenados podem ser obtidos a partir das quinolizidinonas **12** e **13**, contudo, nossos estudos foram focalizados na obtenção do sistema quinolizidínico presente na Homopumiliotoxina-223G.

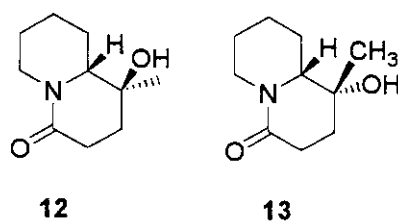
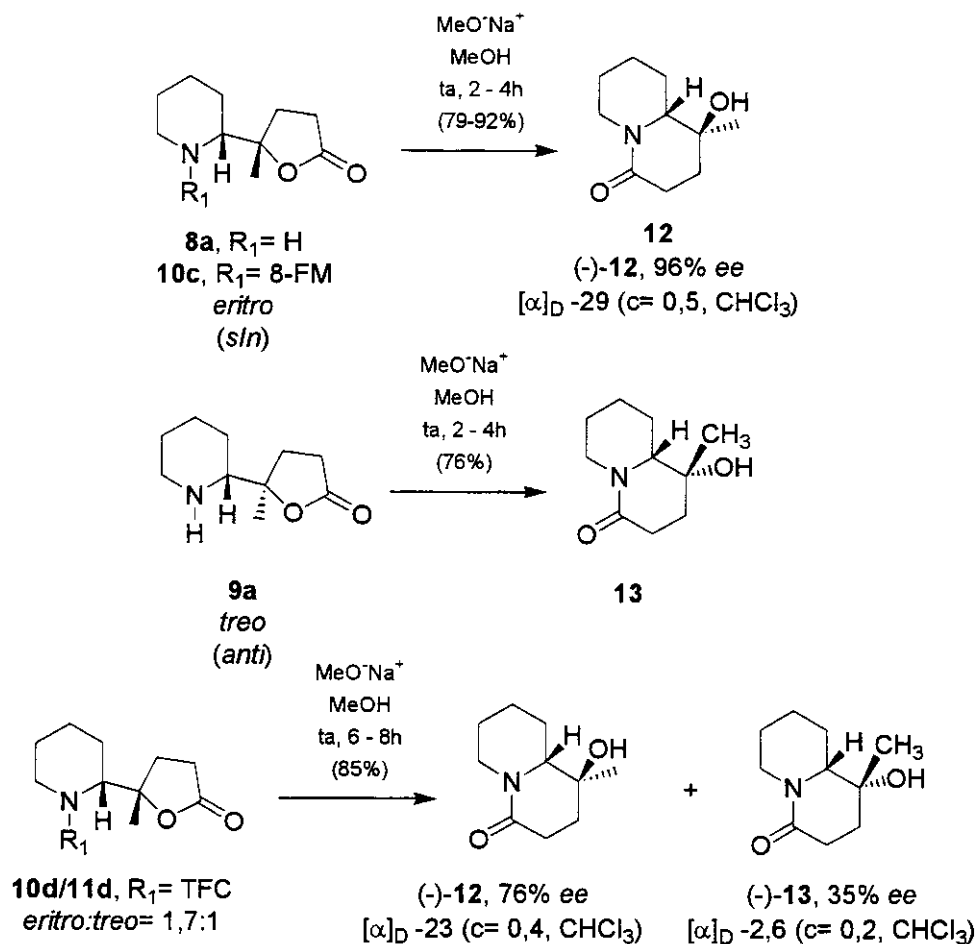


Figura 35: Quinolizidinonas **12** e **13**.

Estes sistemas bicíclicos rígidos encontrados em **12** e **13** são úteis para determinar as estereoquímicas relativas para os sistemas obtidos **5a-d** e **6a-d** através de estudos de nOe, como veremos a seguir. Nossa proposta está baseada na obtenção das quinolizidinonas a partir da ciclização entre a amina livre da piperidina e o éster da lactona, esquema 13.



Esquema 13: Obtenção das quinolizidinonas **12** e **13**.

A quinolizidinona obtida através da hidrólise básica de **8a** e **10c**, seguida da ciclização intramolecular forneceu a quinolizidinona **12** em ótimos rendimentos (79-92%). O composto **12** foi obtido na forma de um sólido creme apresentando um pf de 133,2-134,3

°C. A análise do espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um duplo duplo duplo dubleto (dddd) em δ 4,69 com integração relativa para um hidrogênio e constantes de acoplamento de 13,0 Hz e três constantes de acoplamento iguais a 2,0 Hz que atribuímos a um dos hidrogênios α ao nitrogênio, e o outro hidrogênio pertencente ao CH_2 α ao nitrogênio apresentou-se como um duplo tripleto (dt) em δ 2,35 também com integração relativa para um hidrogênio. Esta diferença nos deslocamentos químicos destes dois hidrogênios deve-se ao efeito anisotrópico da carbonila sobre um dos hidrogênios que fica no plano da carbonila da amida, desblindando (desprotegendo) para campo mais baixo do espectro este hidrogênio. Este efeito foi demonstrado em vários trabalhos na literatura, sobretudo por Bohlmann.⁸⁶

O composto quiral obtido através da hidrólise básica de **10c**, seguida da ciclização intramolecular foi analisado por cromatografia gasosa com coluna quiral (Heptakys) e mostrou um excesso enantiomérico muito elevado para quinolizidinona **12** (96% ee). A determinação do excesso enantiomérico foi feita comparando-se os cromatogramas do composto racêmico obtido a partir de **5a** com o cromatograma do composto **12** quiral. A rotação óptica do produto **12** obtido na raia de mercúrio foi $[\alpha]_{\text{Hg}} = -30,0$ ($c=0,5$, CHCl_3).

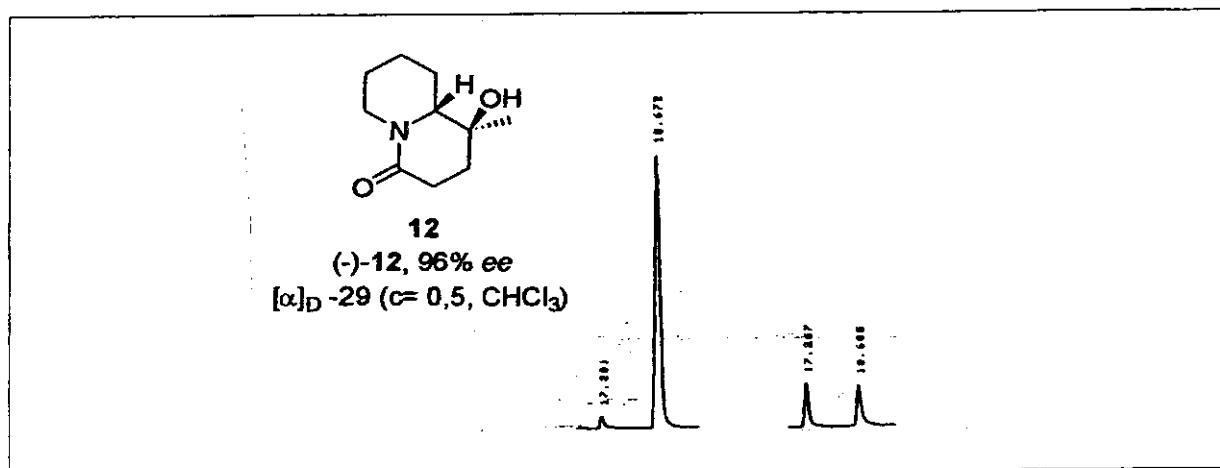
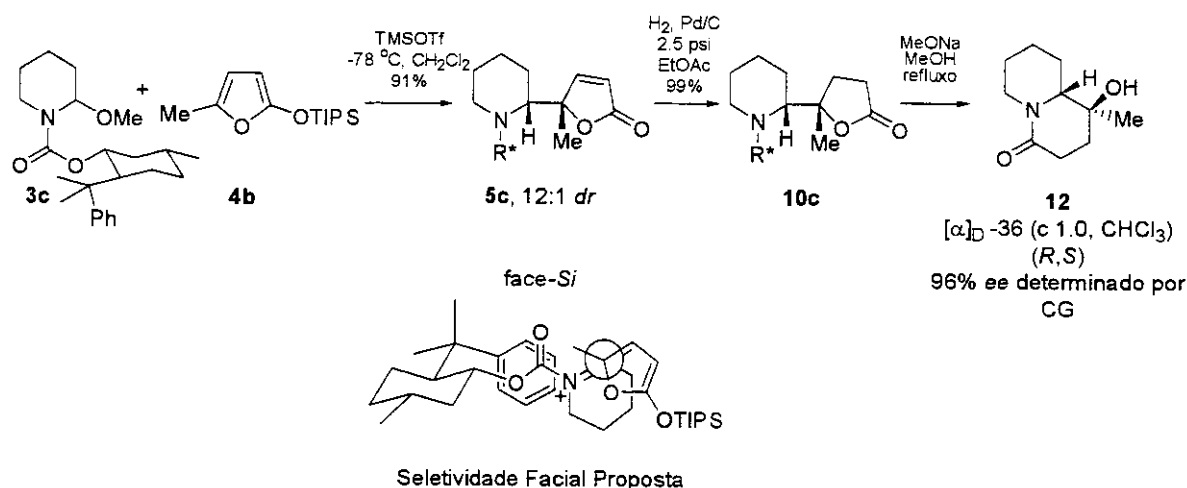


Figura 36: Determinação do excesso enantiomérico do composto quiral **13** por CG utilizando coluna quiral Heptakis™.

⁸⁶ a) Bohlmann, F., Schumann, D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 28, 2435; b) Horii, Z., Yamawaki, Y., Hanaoka, M., Tamura, Y., Saito, S., Yoshikawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 22; c) Horii, Z., Yamawaki, Y., Hanaoka, M., Tamura, Y., Saito, S., Shigematsu, N., Kotera, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 27; d) Saito, S., Hanaoka, M., Yamawaki, Y., Tamura, Y. *Tetrahedron* **1963**, 19, 2085; e) Crabb, T.A., Newton, R.F., Jackson, D. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 109.

O diastereoisômero obtido através da ciclização do único composto minoritário isolado **9a** forneceu a lactama **13** em 75% de rendimento. O espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um dddd em δ 4,79 com integração relativa para um hidrogênio e constantes de acoplamento de 17,1 Hz e três constantes de acoplamento iguais a 2,0 Hz que atribuímos a um dos hidrogênios α ao nitrogênio, e o outro hidrogênio α ao nitrogênio apresentou-se como um duplo tripleto (dt) em δ 2,41 também com integração relativa para um hidrogênio, como observado para o composto **12**.

Como já mencionado, a configuração absoluta do novo centro formado em **5c** não foi determinada, mas racionalização através de precedentes da literatura sugere que o ataque do nucleófilo seria preferível cineticamente via conformação *s-cis* do íon *N*-aciliminio⁸⁷ selecionando a face *Si*, facilitado por interações π -stacking⁸⁸ envolvendo o LUMO do grupo carbamoila e o HOMO do substituinte fenila.



Surpreendentemente, as tentativas de isolamento de **13** na sua forma enantiomericamente pura a partir da reação de hidrólise básica da mistura de isômeros **10d/11d** mostrou-se muito difícil, fornecendo o composto (-)-**13**, $[\alpha]_D -2,6$ ($c=0,2$, CHCl_3) em apenas 35,3% *ee* e o (-)-**12** em 76% *ee*, $[\alpha]_D -23$ ($c=0,4$, CHCl_3) em baixos rendimentos. A epimerização dos compostos (-)-**12** e (-)-**13** deve ter ocorrido na etapa de ciclização, podendo ser explicado pela ciclização de um isômero ser mais rápida que o

⁸⁷ Seebach, D., Lamatsch, B. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1095; b) Kupfer, R., Würthwein, E.-U., Nagel, M., Allmann, R. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 643.

⁸⁸ Jones, G. B., Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475.

outro. O mais interessante é que **9a** forneceu a quinolizidinona (-)-**13** na sua forma pura (96% *ee*), esquema 13.

1.9. Determinação da Estereoquímica Relativa da Quinolizidinonas **12** e **13**

A estereoquímica relativa do produto majoritário foi proposta ser *trans* (hidrogênio-metila), baseada em um incremento no sinal dos hidrogênios da metila (0,5%) quando o hidrogênio de fusão de anel foi irradiado, figura 37, enquanto que não houve incremento no hidrogênio de fusão de anel quando os hidrogênios da metila foram irradiados (nOe diferencial).

Por outro lado, ainda pelo experimento de nOe para o composto **13** um incremento nos hidrogênios da metila foi observado (1,2%) quando se irradiou o hidrogênio de fusão de anel, enquanto que se irradiando os hidrogênios da metila observou-se um incremento substancial no hidrogênio de fusão de anel (2,5%). Desta forma propomos que a estereoquímica relativa do produto minoritário **13** obtido da adição do sililoxifurano **3b** aos precursores dos íons *N*-acilimínios **3a-d** seja a mostrada na figura 37.

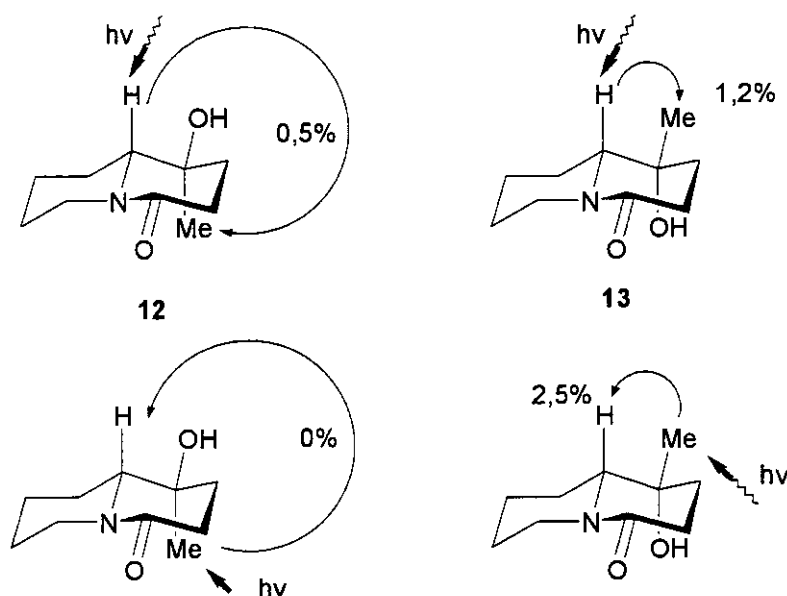


Figura 37: Experimentos de nOe para determinação da estereoquímica relativa de **12** e **13**.

A estereoquímica relativa do produto majoritário foi contrária a observada na adição do 2-(5H)-sililoxifurano a íons *N*-acilimínios descritas na literatura.

1.10. Adição Aldólica Utilizando Enolato de Lítio da Quinolizidinona 13

As reações aldólicas de compostos carbonílicos através de seus respectivos enolatos frente a aldeídos constituem uma das reações clássicas mais importantes da química orgânica, levando a formação de ligações σ C-C de uma forma régio- e estereoespecífica. A abordagem clássica para a formação de enolatos a partir de compostos possuindo grupos metilênicos, ou metínicos, ativados abriu caminho para a utilização de metodologias semelhantes empregando-se compostos carbonílicos mono funcionalizados (pK_a muito maiores) através do uso de bases mais fortes e solventes apróticos.⁸⁹

Os enolatos de lítio apresentam uma destacada utilidade sintética nas reações aldólicas, sendo intermediários versáteis em solventes apróticos (DME, THF, éter etílico, entre outros), frente a aldeídos. As amidas (ou lactamas) possuindo um hidrogênio α a carbonila podem ser desprotonadas formando enolatos na presença de bases fortes, sofrendo adição de eletrófilos gerando amidas substituídas. Os valores de pK_a para a desprotonação das amidas são geralmente em torno de 35 em THF (valor determinado a partir do DMSO),⁹⁰ variando este valor quando grupos retiradores de elétrons estão presentes na posição α da amida. Portanto, a desprotonação geralmente requer bases não-nucleofílicas, tais como diisopropilamideto de lítio (LDA, o valor de pK_a determinado para a amina em DMSO é aproximadamente 44)⁹¹ ou hexametildisilazida de sódio.

A utilização de lactamas bicíclicas para a formação de enolatos está restrita a reações de alquilações, inclusive com a formação de sistemas quaternários empregando-se β - e γ -lactamas.⁹² Um único exemplo isolado foi mostrado por Gallagher utilizando uma δ -lactama em um sistema indolizidínico com baixa seletividade, figura 7.

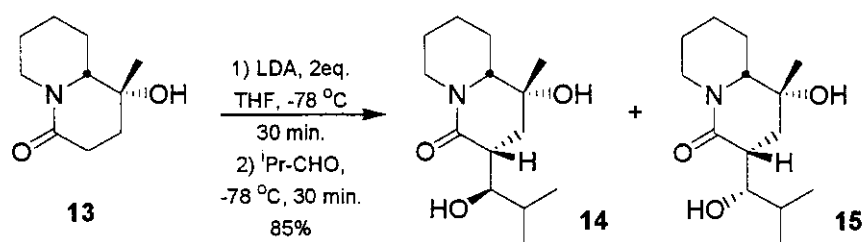
⁸⁹ Caine, D. Em *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed., Pergamon Press: New York, 1991, vol. 3, pg. 1-62.

⁹⁰ a) Evans, D. A. Em *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D., Ed., Academic Press: New York, 1984, vol. 3, pg 1-110; b) Bordwell, F. G., Fried, H. E. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4327; c) pK_a em H_2O : Richard, J. P., Williams, G., O'Donoghue, A. M. C., Amyes, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2957; d) pK_a em THF: Fraser, R. R., Mansour, T. S., Savard, S. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3232.

⁹¹ Bordwell, F. G., Drucker, G. E., Fried, H. E. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 632.

⁹² Hogberg, H.-E. Em *Stereoselective Synthesis, Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*, Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds., Thieme: Stuttgart, Germany, 1995, Vol. E21a, pg. 791-881.

Nosso estudo inicial baseou-se na utilização de enolato de lítio com subsequente interceptação do mesmo com isobutiraldeído. Primeiramente, as mesmas condições relatadas por Gallagher (figura 7) foram aplicadas ao substrato **13**, porém não houve reação recuperando-se apenas o material de partida. Surpreendentemente, quando THF foi usado como solvente houve a formação de um enolato intermediário de coloração rosa e, após adição do isobutiraldeído, verificou-se a formação dos produtos aldólicos na proporção de 20:1. A diastereosseletividade foi determinada por CG e confirmada por ^1H -RMN, esquema 14.



Esquema 14: Reação aldólica de **13** com isobutiraldeído.

O produto de aldol **14** foi obtido em 85% de rendimento. O composto **14** apresentou-se na forma de cristais incolores (p.f. 146-146,5 °C). A sua caracterização por espectroscopia de IV em pastilha de KBr mostrou o aparecimento da hidroxila na região de 3411 cm^{-1} . Pela análise do espectro de ^1H -RMN notamos o aparecimento de um dubleto δ 0,91 com integração relativa para três hidrogênios referente a uma das metilas da cadeia isobutílica lateral, e outro dubleto em δ 1,05 também com integração relativa para três hidrogênios. As constantes de acoplamento encontradas para ambos os dubletos foi de 6,6 Hz. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN o aparecimento de um sinal em δ 3,61 como um duplo dubleto e constantes de acoplamento de 8,8 e 2,9 Hz, que atribuímos ao hidrogênio carbinólico. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença de duas metilas da isobutila em δ 13,9 e δ 20,0, respectivamente, dois carbonos metínicos em δ 29,2 e δ 39,1, respectivamente. A atribuição foi confirmada por experimentos de DEPT (90 e 135), COSY e HETCOR. Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico observamos o íon molecular (M^{+*}) em m/z 255,1835 concordante com o calculado para **14** ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$): m/z 255,1834.

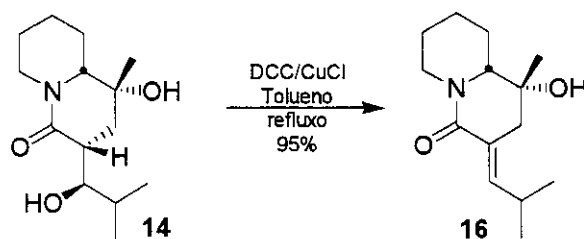
Até este momento a configuração relativa do diastereoisômero obtido **14** não estava determinada, o que seria feito após conversão ao produto natural e comparação dos dados espectroscópicos.

Com este resultado, vislumbrou-se que a rota sintética proposta poderia apresentar um alto rendimento total e poucas etapas para a obtenção da Homopumiliotoxina 223G. Uma vez que a quinolizidinona, já convenientemente funcionalizada com a cadeia lateral, poderia sofrer eliminação para gerar o sistema (Z)-alquilideno encontrado no alcalóide.

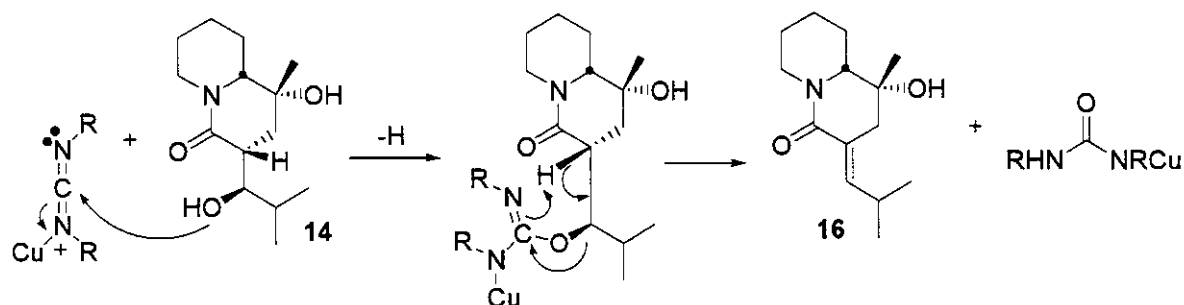
1.11. Eliminação Estereosseletiva Sin

O diastereoisômero majoritário **14** obtido após purificação por cromatografia em sílica flash foi submetido à eliminação estereosseletiva *sin* mediada por DCC/CuCl.⁹³ O produto **16** foi obtido como único regioisômero em 95% de rendimento. Até este ponto do estudo não se conhecia a regioquímica da dupla ligação (Z ou E), esquema 15. O composto foi caracterizado através da análise do espectro de IV em cela de KBr, o qual revelou o desaparecimento da hidroxila na região de 3411 cm^{-1} , e o aparecimento de uma nova banda na região de 1597 cm^{-1} , característica de olefina. O espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um dubleto em δ 6,81 com integração relativa para um hidrogênio e constante de acoplamento de 9,9 Hz, que atribuímos ao hidrogênio olefínico da olefina formada. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos o aparecimento de um carbono olefínico (CH) em δ 148,6, um carbono olefínico quaternário (C_0) em δ 123,6. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon molecular m/z 237,1727 concordante com o calculado para **16** ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$): m/z 237,1729.

⁹³ a) Schmidt, E., Moosmüller, F. *Ann.* **1955**, 597, 235; b) Corey, E. J., Andersen, N. H., Carlson, R. M., Paust, J., Vedejs, E., Vlattas, I., Winter, R. E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3245; c) Corey, E. J., Letavic, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9616; d) Alexandre, C., Rouessac, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 13, 1011.

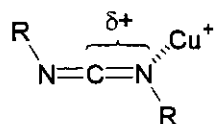


MECANISMO PROPOSTO



Esquema 15: Eliminação estereosseletiva *sin* de 14.

A reação de carbodiimidas com álcoois, sem catalisadores, ocorre somente em condições drásticas (sobre pressão e altas temperaturas). A formação de adutos entre álcoois e dicicloexilcarbodiimida (DCC) foi utilizada por Khorana na síntese de ésteres fosfóricos mistos, descrevendo que álcoois não reagem com o DCC.⁹⁴ A síntese de *O*-alquilisouréias a partir de carbodiimidas alifáticas foi conseguida através da utilização de sais de cobre (I ou II) e zinco como catalisadores.⁹⁵ A ação catalítica dos íons metálicos consiste provavelmente na formação de um complexo coordenativo com o par de elétrons do nitrogênio, que contribui para um aumento significativo da eletrofilicidade do carbono central nas carbodiimidas.⁹⁶

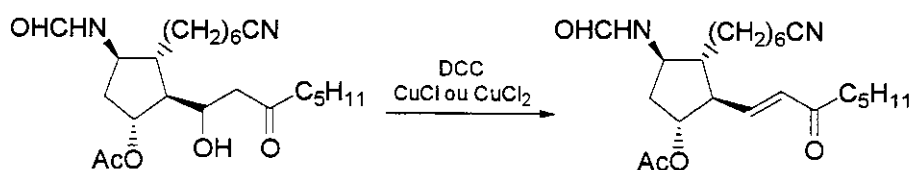


A desidratação *sin*-seletiva de β -hidroxicetonas mediada por DCC foi introduzida por Corey para a obtenção de cetonas α,β -insaturadas na sua metodologia de síntese de PGE₁ para introduzir de uma maneira branda a dupla ligação na posição C-13.^{93b}

⁹⁴ a) Khorana, H. G. *Can. J. Chem.* **1954**, 32, 227; b) Khorana, H. G. *Can. J. Chem.* **1954**, 32, 261.

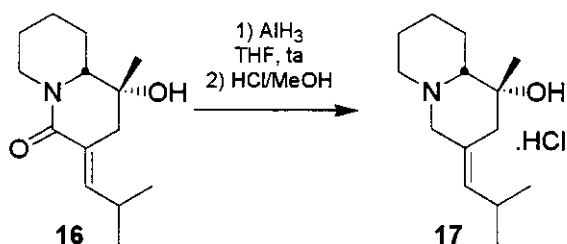
⁹⁵ a) Schmidt, E., Carl, W. *Liebigs Ann.* **1961**, 639, 24; b) Forman, S. E., Erickson, C. A., Adleman, H. J. *Org. Chem.* **1963**, 28, 2653; c) Däbritz, E. *Angew. Chem.* **1966**, 78, 483.

⁹⁶ Mikolajczyk, M., Kielbasinski, P. *Tetrahedron* **1981**, 37, 233.



A partir do momento em que apenas um dos adutos da aldol foi obtido, a determinação da configuração do sistema alquilideno formado após a eliminação estereosseletiva *sin* em **16** só poderia ser confirmada pela conversão no alcalóide em questão através da redução da carbonila da lactama no sistema quinolizidínico.

Submetendo-se **16** a redução com alana (AlH_3)⁹⁷ e subsequente acidificação com HCl/MeOH obteve-se o hidrocloreto **17** em 98% de rendimento, esquema 16. O composto **17** foi caracterizado através da análise do espectro de ^1H -RMN, o qual mostrou o aparecimento de um singlete largo em δ 5,29 com integração relativa para um hidrogênio que atribuímos ao hidrogênio olefínico. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notou-se que os deslocamentos químicos das metilas δ 0,94 (J 6,7 Hz) e δ 0,97 (J 6,7 Hz) com integração relativa para três hidrogênios cada, não estavam concordantes com os relatados para a molécula de interesse (δ 0,93, d, J 6,8 Hz, 3H; δ 1,19, d, J 6,8 Hz, 3H). Comparando-se os espectros de ^{13}C -RMN as diferenças são ainda mais marcantes, vide parte experimental. Os dados espectroscópicos estão coerentes para o composto reduzido possuindo a olefina de geometria *E*. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon molecular em m/z 223,1941, concordante com o calculado para **17** ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$): m/z 223,1936.



Esquema 16: Redução da lactama com alana de **16**.

⁹⁷ Yoon, N. M., Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927.

Desta forma, como os dados espectroscópicos do composto **17** não correspondiam aos dados relatados para a Homopumiliotoxina 223G,^{46b} concluiu-se que, na etapa de introdução da cadeia lateral em **13**, o produto de aldol obtido correspondia ao composto **14**.

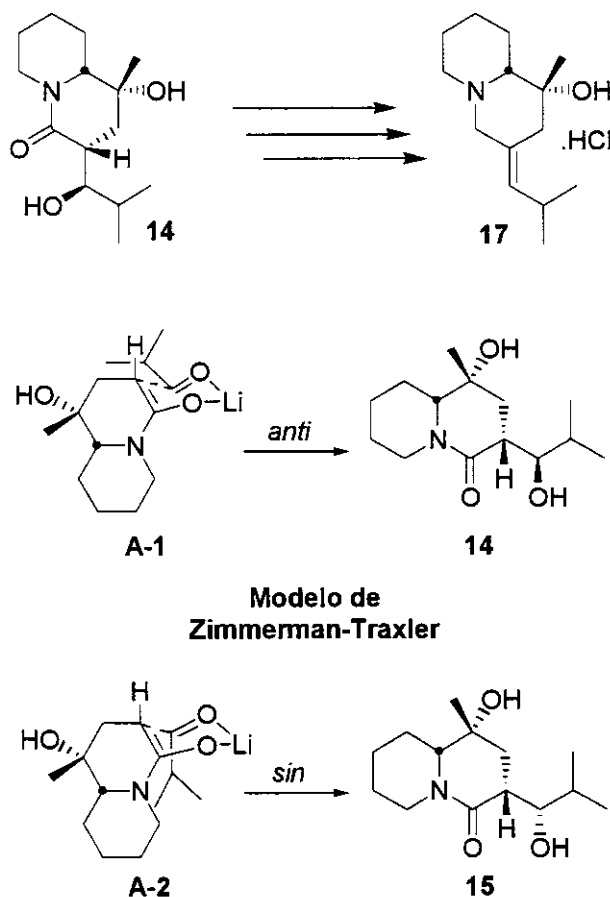
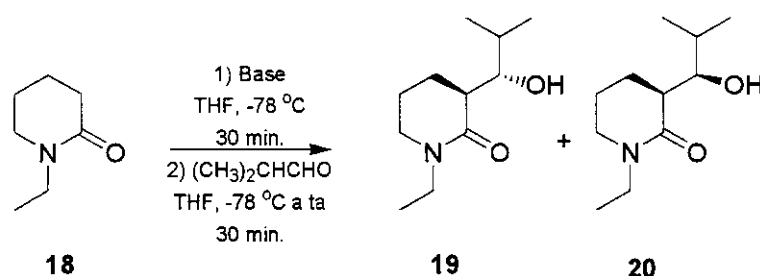


Figura 38: Determinação da estereoquímica relativa de **14**.

Este resultado está de acordo com o modelo de Zimmerman-Traxler quando se emprega enolatos de lítio, onde a formação praticamente exclusiva do estereoisômero **14** pode ser racionalizada, sendo *anti* a estereoquímica relativa entre os dois novos centros formados, coerente com o produto fornecido por enolatos de lítio *E* nas reações aldólicas.



LDA **19/20**, 3,9:1 (75%)
HMDLi **19/20**, 4,4:1 (60%)

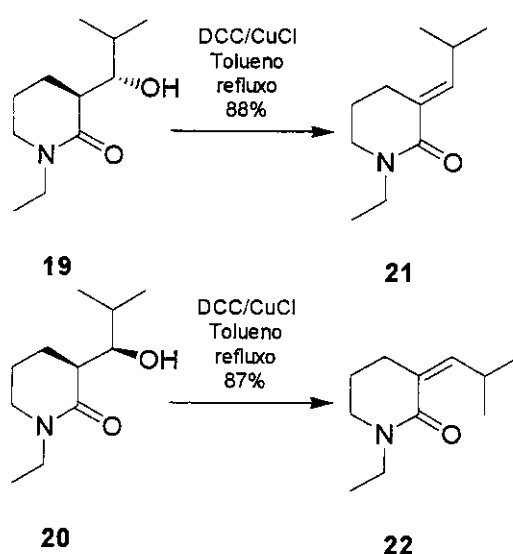
Esquema 17: Estudo modelo das reações aldólicas da lactama **18** com isobutiraldeído.

A determinação do excesso diastereomérico foi dada por cromatografia gasosa e confirmada por ^1H -RMN. Após purificação e separação dos diastereoisômeros correspondentes. O produto majoritário **19** apresentou no espectro de IV uma banda em 3338 cm^{-1} característica de hidroxila, e uma outra em 1610 cm^{-1} característica da carbonila da lactama. Pela espectroscopia de RMN, e experimentos de DEPT, caracterizamos o produto como **19**.

O outro diastereoisômero da reação aldólica **20** foi caracterizado através dos mesmos métodos descritos acima para o composto **19**.

1.12.3 Estudo Modelo da Eliminação Estereosseletiva *Sin* e Confirmação da Estereoquímica Relativa dos Adutos de Aldol **19** e **20**

A confirmação da estereoquímica relativa dos produtos de aldol foi dada pela eliminação estereosseletiva *sin* com DCC/CuCl de **19** e **20** separadamente.



Esquema 18: Eliminação estereosseletiva *sin* de 19 e 20.

Submetendo-se **19** à eliminação estereosseletiva *sin* obteve-se o sistema alquilideno **21** como único produto em 88% de rendimento. A caracterização do produto **21** por espectroscopia de IV em pastilha de KBr mostrou o aparecimento da carbonila da lactama na região de 1610 cm^{-1} , e uma banda em 1662 cm^{-1} concordante com a olefina formada. A análise do espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um duplo tripleto em δ 6,64 com integração relativa para um hidrogênio e constantes de acoplamento de 8,0 e 1,9 Hz. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN, as metilas da cadeia lateral apareceram como um dubleto em δ 0,99 com integração relativa para seis hidrogênios, e uma constante de acoplamento de 6,6 Hz. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença de duas metilas (CH_3) em δ 22,0, um carbono metínico (CH) em δ 27,1, um carbono metínico ($=\text{CH}$) em δ 144,5 e um carbono quaternário (C_0) em δ 126,7 referentes ao sistema (*E*)-alquilideno, confirmado por experimento de DEPT (90 e 135). Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico observamos o íon molecular em m/z 181,1461 concordante com o calculado para **21** ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$): m/z 181,1467.

Por sua vez, submetendo-se **20** as mesmas condições de eliminação empregadas anteriormente, o produto obtido foi **22** em 87% de rendimento. A caracterização do produto **22** por espectroscopia de IV em pastilha de KBr mostrou o aparecimento da carbonila da lactama na região de 1620 cm^{-1} , e o aparecimento de uma banda em 1660 cm^{-1} característica de olefina. A análise do espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um

dubleto em δ 5,49 com integração relativa para um hidrogênio e uma constante de acoplamento de 9,5 Hz, que atribuímos ao hidrogênio do sistema (*Z*)-alquilideno. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença de duas metilas (CH_3) em δ 22,9, um carbono metínico ($=\text{CH}$) em δ 148,0 e carbono quaternário em δ 126,5 referentes ao sistema (*Z*)-alquilideno formado. A atribuição foi confirmada por experimento de DEPT (90 e 135). Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico observamos o íon molecular em m/z 181,1466 concordante com o calculado para **22**: m/z 181,1467.

Comparando-se os espectros de ^{13}C -RMN e ^1H -RMN verificou-se que o hidrogênio olefínico em **21** era mais desprotegido que em **22** (δ 6,64 e δ 5,49, respectivamente) devido ao efeito anisotrópico da carbonila coplanar com este hidrogênio. Desta forma, comprovou-se a estereosseletividade da reação de eliminação, bem como a estereoquímica relativa dos adutos de aldol majoritário *anti*-**21** e minoritário *sin*-**22**.

1.12.4. Estudo Modelo da Eliminação Estereosseletiva *Anti*

Os métodos convencionais para a eliminação de compostos β -hidroxi carbonílicos consiste na conversão do álcool ao correspondente metanosulfonato, seguida pela eliminação mediada pela piridina em refluxo. Entretanto, estas eliminações não são altamente estereosseletivas. Propõe-se que os resultados observados para as eliminações *anti* decorram do fato destas reações seguirem ambos os mecanismos E1cb e E2 competitivos no meio reacional.

O mecanismo E2 envolve um estado de transição bimolecular no qual a abstração de um hidrogênio β ao grupo de saída é concertado em relação ao grupo de saída. Contrariamente, a etapa determinante no mecanismo E1 é a ionização unimolecular do substrato. Reconhece-se que este processo é o mesmo envolvido no mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. A eliminação é completada através da rápida remoção do hidrogênio β . O mecanismo E1cb , como o mecanismo E1 , envolve duas etapas, mas na ordem inversa. A abstração do hidrogênio precede a expulsão do grupo de saída. Muitas reações ocorrem via mecanismos que são intermediários entre os tipos mecanísticos extremos. Esta idéia é chamada de

*Teoria do Estado de Transição E2 Variável.*⁹⁹ Seguindo o mecanismo E1cb o metanosulfonato sofre predominantemente eliminação para formar o regioisômero *E* mais estável, figura 40.¹⁰⁰

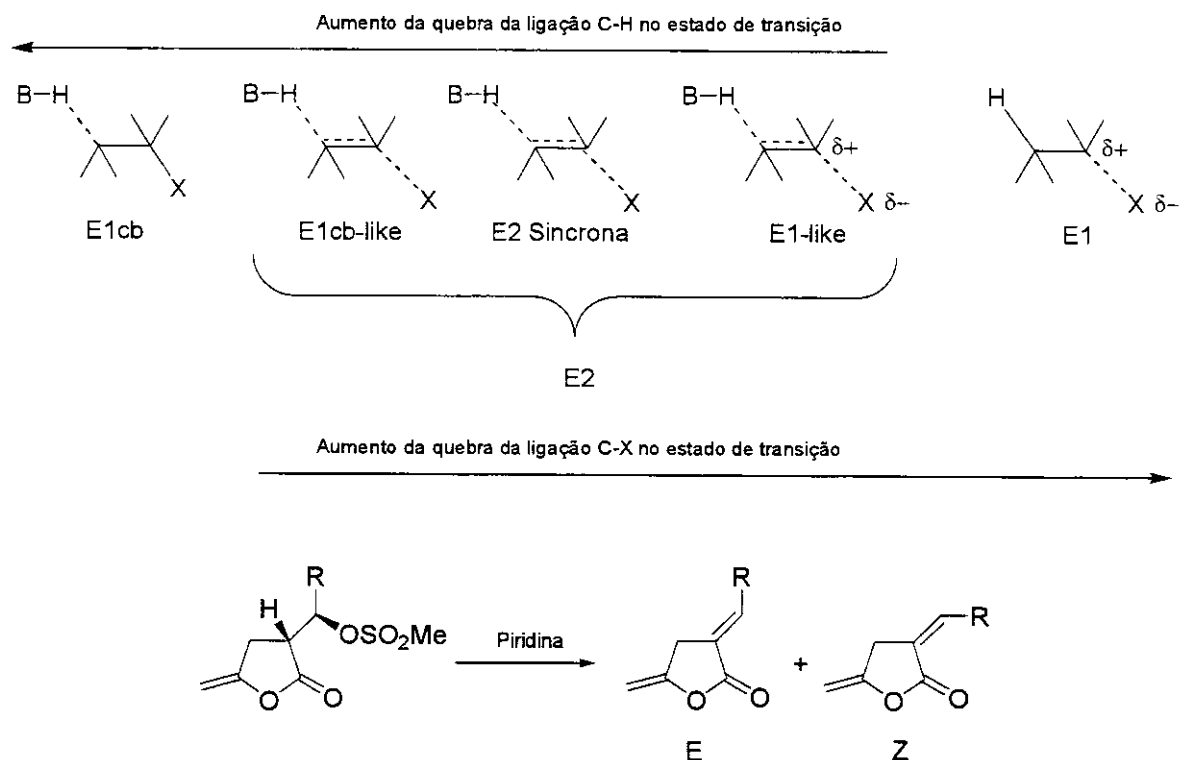


Figura 40: Reações de eliminações segundo a *Teoria do Estado de Transição Variável*.

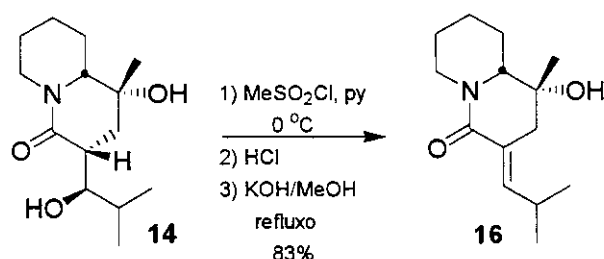
Como os mecanismos E2 e E1cb parecem estar operando de forma competitiva nestas reações, sabe-se que a polaridade dos solventes influencia nestas reações, portanto, um solvente menos polar, possuindo uma menor capacidade de estabilizar o carbocátion intermediário, poderia fazer com que prevalecesse o mecanismo E2 na reação, aumentando a estereosseletividade do processo. Outra maneira de aumentar a estereosseletividade está no emprego de DBU como base em solventes apolares.¹⁰¹

Esta análise foi feita porque quando se utilizou **14** nas condições de eliminação descritas por Gallagher (MeSO₂Cl/Piridina/refluxo),⁴³ somente a formação do composto (*E*)-alquilideno **16** foi observado em 83% de rendimento.

⁹⁹ a) Bunnett, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed* **1962**, *1*, 225; b) McLennan, D. J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2999.

¹⁰⁰ Oediger, H., Möller, F., Eiter, K. *Synthesis* **1972**, 591.

¹⁰¹ Amos, R. A., Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 560.

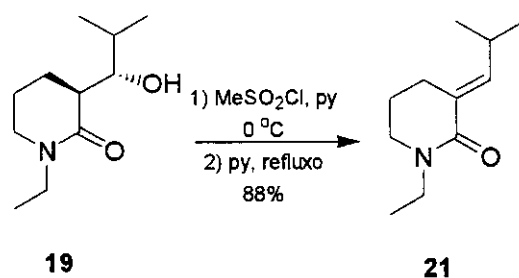


Esquema 19: Eliminação *anti* de **14**.

Através deste resultado inesperado, partimos para um estudo mais detalhado destas reações empregando-se lactamas, onde os exemplos descritos na literatura são praticamente inexistentes.

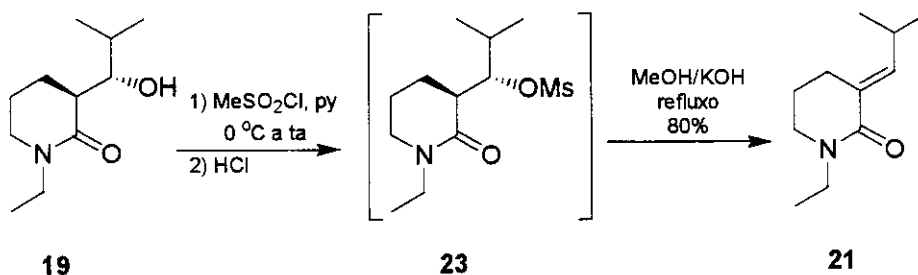
Em nosso estudo modelo da eliminação *anti*, iniciamos com o regioisômero majoritário *anti*-**19** onde notamos que:

- a) quando se utilizou a condição clássica para eliminação, somente o composto **21** foi obtido;



Esquema 20: Condição clássica para eliminação *anti*.

- b) quando se empregou a mesma condição descrita por Gallagher, novamente, somente o isômero *E* mais estável foi obtido como único produto;



Esquema 21: Eliminação *anti* seguindo o protocolo de Gallagher.⁴³

- c) quando foi empregado DBU como base ao invés de piridina na eliminação do mesilato, observou-se a formação de uma mistura dos regioisômeros **21:22** na proporção de 3:1, respectivamente;

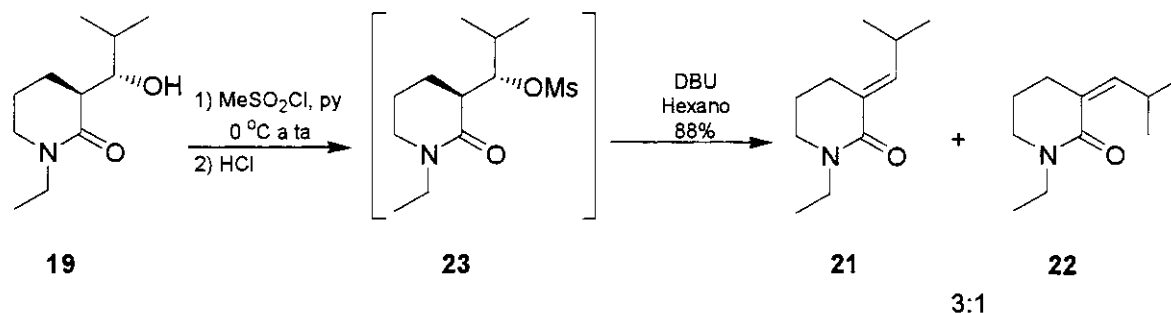
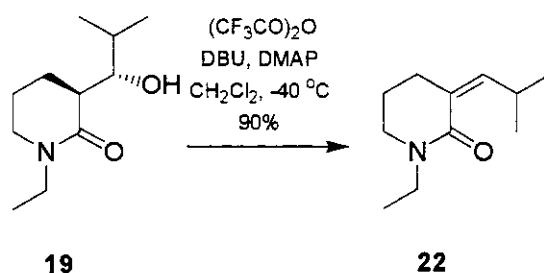


Figura 41: Eliminação *anti* empregando-se DBU.

- d) finalmente, quando se empregou o protocolo de Stork,¹⁰² a eliminação *anti* mostrou-se totalmente estereosseletiva fornecendo como único produto o regioisômero **22** em 90% de rendimento, sugerindo que apenas o mecanismo E2 estava operando na reação.



Esquema 22: Eliminação estereosseletiva *anti* empregando-se o protocolo de Stork.

1.12.5. Eliminação Estereosseletiva *Anti* de **14**

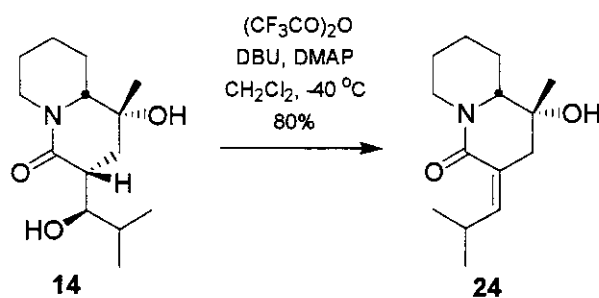
A partir dos resultados obtidos anteriormente, empregamos a metodologia desenvolvida por Stork em nosso substrato **14**.

A eliminação estereosseletiva *anti* do diastereoisômero majoritário **14** obtido anteriormente foi feita seguindo o protocolo de Stork fornecendo como único produto o composto **24** em 80% de rendimento. O produto apresentou-se na forma de um óleo incolor. A obtenção da de **24** foi verificada por espectroscopia de IV em cela de KBr, o qual revelou a presença da deformação da lactama na região de 1786 cm^{-1} , e a banda do sistema (*Z*)-alquilideno na região de 1649 cm^{-1} . Pelo espectro de ^1H -RMN notou-se o

¹⁰² Stork, G., Shiner, C. S., Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 310.

aparecimento de um duplo dubleto em δ 5,60 com integração relativa para um hidrogênio, e constantes de acoplamento de 9,8 e 1,5 Hz, respectivamente. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN observou-se que as metilas da cadeia lateral apareceram em δ 1,00 e δ 1,06, ambas como dubletos e integração relativa para três hidrogênios cada e constante de acoplamento de 6,5 Hz. O espectro de ^1H -RMN mostrou ainda que os hidrogênios do carbono CH_2 α ao nitrogênio eram diastereotópicos, devido ao efeito anisotrópico da carbonila com o hidrogênio coplanar aos pares de elétrons do oxigênio em δ 4,84 como um duplo duplo dubleto (ddd) com integração relativa a um hidrogênio e constantes de acoplamento de 11,3, 2,5 e 1,5 Hz. O outro hidrogênio do carbono CH_2 α ao nitrogênio apareceu em δ 3,08 como um duplo dubleto com integração relativa a um hidrogênio, e constantes de acoplamento de 11,3 e 2,5 Hz, respectivamente. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN verificou-se o sinal do carbono metínico ($=\text{CH}$) em δ 151,6, e do carbono quaternário (C_0) do sistema (*Z*)-alquilideno em δ 123,1. Através do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon molecular (M^+) em m/z 237,1727 concordante com o calculado para **24** ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$): m/z 237,1729.

Comparando-se os dados espectroscópicos entre **16** e **24**, principalmente os deslocamentos químicos dos hidrogênios olefinicos do sistema (*Z*)-alquilideno em **24** com o (*E*)-alquilideno **16**, comprovou-se a obtenção do composto desejado.

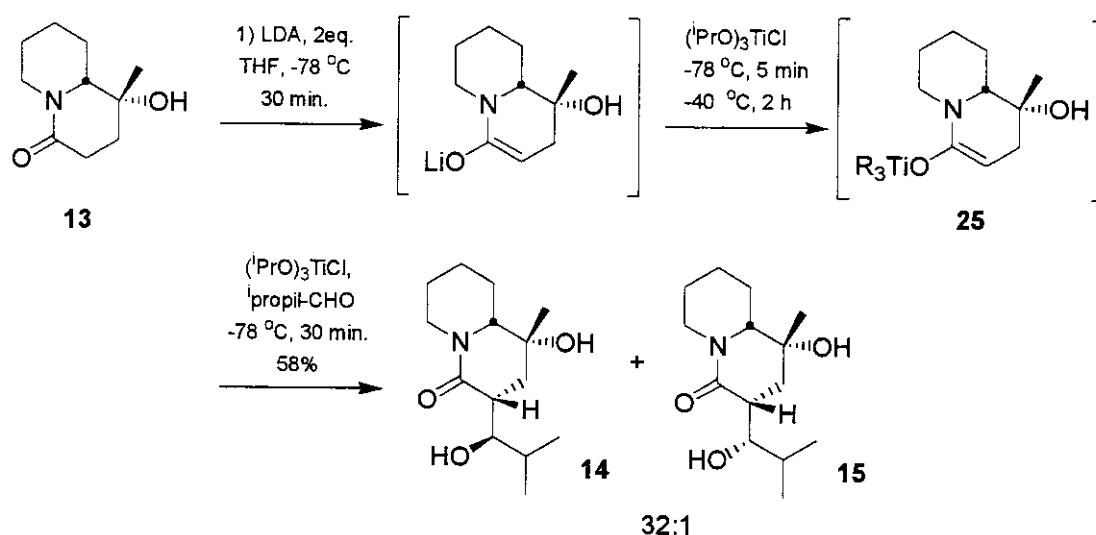


Esquema 23: Obtenção do sistema (*Z*)-alquilideno através da eliminação estereosseletiva *anti*.

1.13. Estudos de Adição Aldólica Utilizando Enolatos de Titânio Derivados de 14

Não satisfeitos ainda com os resultados obtidos com os enolatos de lítio derivados da quinolizidinona **13**, verificou-se a possibilidade da utilização de enolatos de titânio na reação aldólica com isobutiraldeído.

O enolato de titânio foi gerado *in situ* a partir do enolato de lítio, previamente formado, que foi trapeado com $(i\text{PrO})_3\text{TiCl}$ ¹⁰³ fornecendo o enolato de titânio intermediário **25**.¹⁰⁴ Em seguida, foi adicionado isobutiraldeído e $(i\text{PrO})_3\text{TiCl}$ como ácido de Lewis, resultando em uma mistura diastereoisomérica de 32:1 dos adutos **14**:**15**, respectivamente. A seletividade da reação aldólica foi surpreendente, porém o rendimento foi apenas moderado (58%).



Esquema 24: Adição do enolato de titânio derivado de **13** ao isobutiraldeído.

1.14. Estudos de Adição Aldólica Utilizando Enolatos de Silício Derivados de 13

Partindo-se do pressuposto de que o modelo aberto (de Mukaiyama) para estas reações levaria ao isômero majoritário *sin*, figura 42, decidimos promover a adição do enolato de silício **26** ao isobutiraldeído na presença de TMSOTf como ácido de Lewis. O

¹⁰³ Reitz, M.T. Em *Organometallics in Synthesis- A Manual*, ed. por Schlosser, M., 1994 John Wiley & Sons Ltda, 257.

enolato **26** foi obtido *in situ* a partir do enolato de lítio correspondente derivado da quinolizidinona **13**, que foi interceptado com TBSOTf. Como previsto teoricamente, o isômero majoritário foi o *sin*-**15** como uma mistura dos diastereoisômeros na proporção de 3:1 (**15**:**14**), respectivamente, com um rendimento total de 70%, esquema 25.

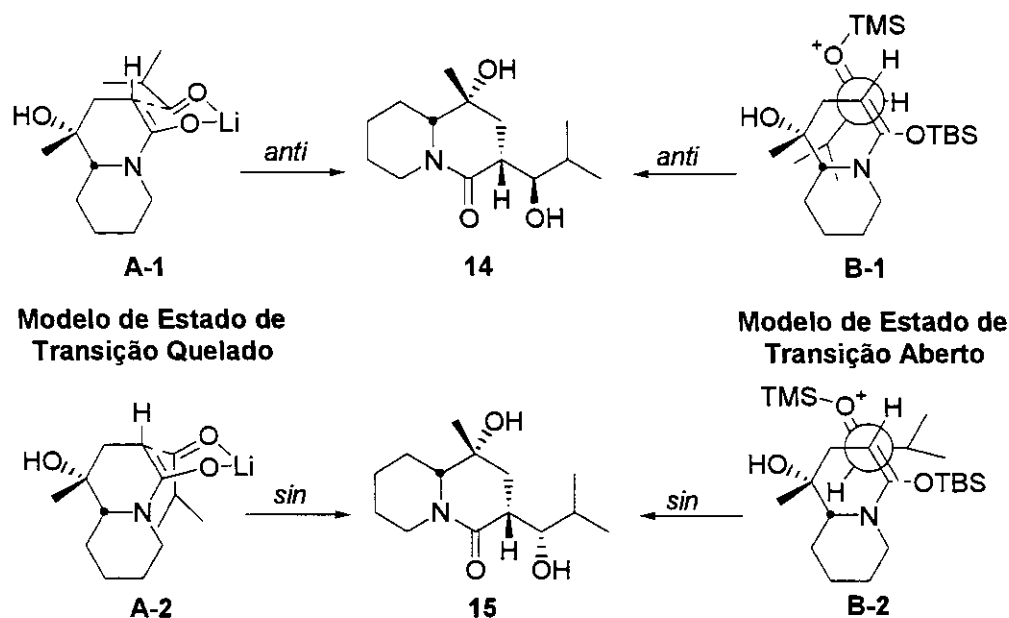
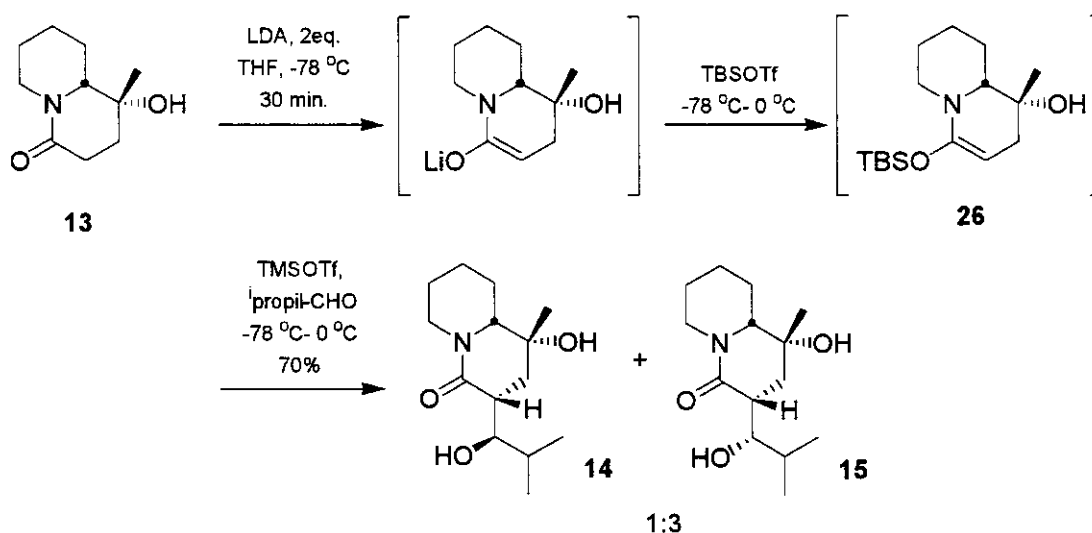


Figura 42: Análise dos modelos de Zimmerman-Traxler vs Mukaiyama para a reação dos enolatos derivados de **13** com o isobutiraldeído.

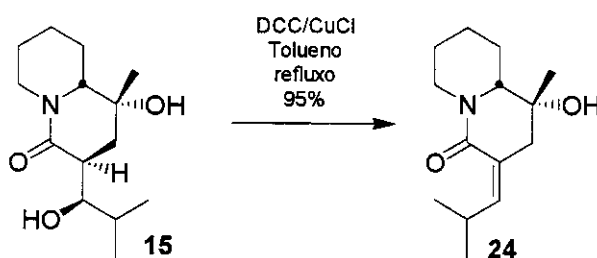


Esquema 25: Adição do enolato de silício derivado de **13** ao isobutiraldeído.

¹⁰⁴ a) Borner, M. P., Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1299; b) Störner, M. N., Thornton, E. R., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

Cabe ressaltar que até este ponto do trabalho não se havia isolado ainda o composto **15** que se apresentou na forma de um sólido branco (p.f. 148,7-149,5 °C). A espectroscopia de IV em cela de KBr revelou o aparecimento de duas bandas referentes às duas hidroxilas presentes na molécula (3400 e 3370 cm^{-1}), bem como o estiramento referente a carbonila em 1612 cm^{-1} . O aduto majoritário **15** foi caracterizado através da análise do espectro de ^1H -RMN, o qual mostrou o aparecimento de um duplo dubleto em δ 3,94 com integração relativa para um hidrogênio e constantes de acoplamento de 9,9 e 1,8 Hz, que atribuímos ao hidrogênio carbinólico. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notou-se as metilas como dubletos em δ 0,87 e em δ 1,02 com constante de acoplamento de 6,6 Hz. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notou-se a presença de duas metilas em δ 19,3 e δ 20,6, respectivamente. O espectro de ^{13}C -RMN revelou ainda a presença de três novos carbonos metínicos (CH) em δ 31,9, δ 41,3 e δ 77,4. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon molecular em m/z 255,1833, concordante com o calculado para **15** ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$): m/z 255,1834. Os dados espectroscópicos estão coerentes para o produto de aldol *sin*-**15**.

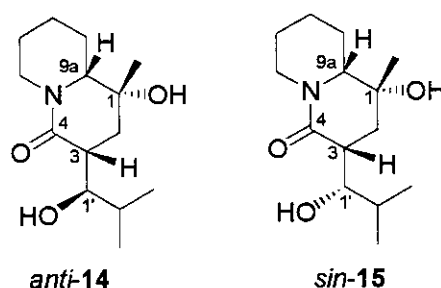
O composto **15** foi submetido à eliminação estereosseletiva *sin* fornecendo como único produto o sistema (Z)-alquilideno **24** em 97% de rendimento. Os dados espectroscópicos estavam de acordo com os relatados anteriormente para **24**.



Esquema 26: Eliminação estereosseletiva *sin* de **15**.

1.15. Determinação da Estereoquímica Relativa de C-3 em *anti*-**14** e *sin*-**15** por *nOe*

As configurações relativas dos adutos de aldol **14** e **15** não estavam totalmente determinadas. Sabíamos que **14** era o aduto *anti* e **15** o aduto *sin* pelos experimentos de eliminação estereosseletiva *sin*, sobretudo não sabíamos qual era a relação do aduto *anti*-**14** e *sin*-**15** nos novos centros C-3 e C-1'.

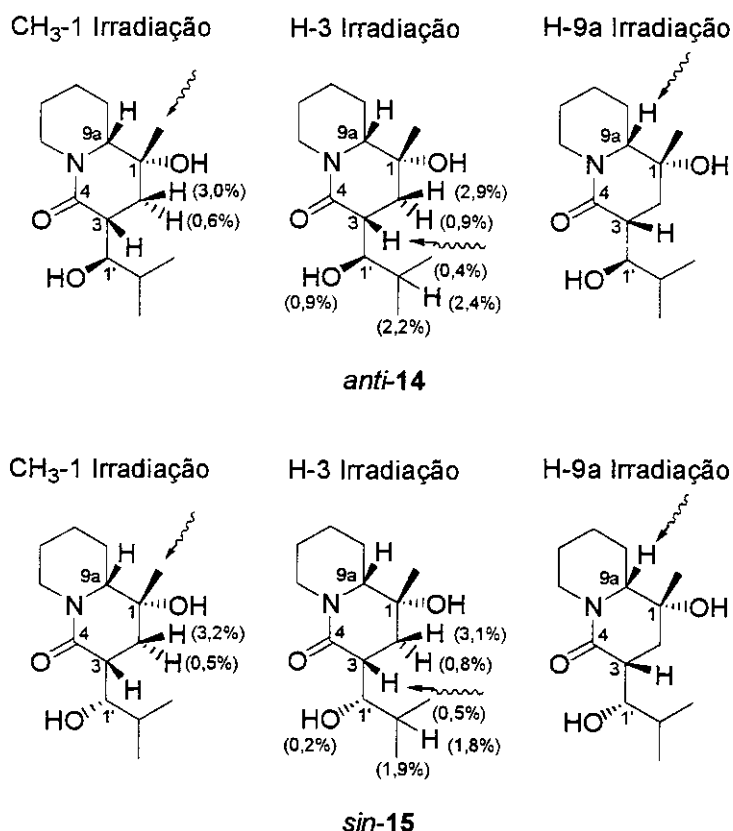


Para resolver este impasse foram realizados estudos espectroscópicos com *anti-14* e *sin-15* através de experimentos de nOe (NOESY-1D), irradiando-se o H-3 e CH₃-1 dos adutos **14** e **15**, esquema 27. As atribuições dos hidrogênios das moléculas foram inequivocamente assinaladas com base em experimentos de COSY, HETCOR, irradiações seletivas e medidas de constante de acoplamento.

Irradiação da metila CH₃-1 em *anti-14* mostrou um incremento de nOe no hidrogênio H-2 *cis* de 3,0%, enquanto no hidrogênio H-2 *trans* de 0,6%. Em seguida, irradiou-se H-3 em *anti-14* que mostrou um incremento de 2,9% no hidrogênio H-2 *cis* a metila, enquanto no hidrogênio *trans* a metila H-2 um incremento de 0,9%. Desta maneira, determinamos a stereoquímica relativa da molécula *anti-14* como 9aR*, 1R*, 3R*, 1'R*, como mostrado no esquema 27.

Da mesma maneira que para *anti-14*, fizemos a análise em *sin-15* onde a stereoquímica relativa da molécula foi determinada ser 9aR*, 1R*, 3R*, 1'S*, como mostrado no esquema 27.

É importante enfatizar aqui que o mesmo H-2 β sofreu um incremento de nOe significativo tanto na irradiação da metila em C-1 como de H-3, esquema 27, o que sugere a relação *cis* entre esses grupos tanto em *anti-14* como em *sin-15*. Desta forma, a aproximação do aldeído pela mesma face do grupo hidroxila em C-1 (face *Si*) corresponde a formação dos dois estereoisômeros observados.



Esquema 27: Determinação das estereoquímicas relativas de *anti*-(9a*R**,1*R**,3*R**,1'*R**)-14 e *sin*-(9a*R**,1*R**,3*R**,1'*S**)-15 por experimentos de nOe.

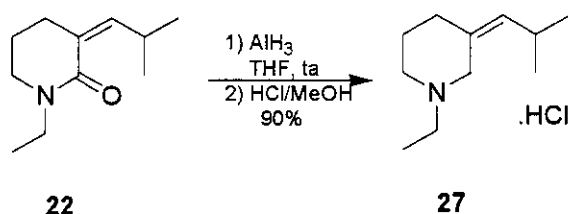
Cabe ressaltar que os adutos *anti*-14 obtidos a partir dos enolatos de lítio, titânio e silício forneceram o mesmo composto *anti*-(9a*R**,1*R**,3*R**,1'*R**)-14. E, o único aduto *sin*-15 obtido, a partir do enolato de silício, também mostrou que a aproximação do aldeído foi pela face *Si* do enolato, cuja estereoquímica relativa da molécula foi determinada ser *sin*-(9a*R**,1*R**,3*R**,1'*S**)-15.

1.16. Obtenção da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G (27)

1.16.1- Estudo Modelo para Redução da Carbonila do Sistema (Z)-Alquilideno 22 com Alana (AlH₃)

Primeiramente, submeteu-se 22 a redução com alana (AlH₃) e subsequente acidificação com HCl/MeOH obtendo-se o hidrocloreto 27 em 90% de rendimento, esquema 28. O composto 27 foi caracterizado através da análise do espectro de ¹H-RMN, o qual mostrou o aparecimento de um singlete largo em δ 12,19 com integração relativa a um

hidrogênio que atribuímos ao NH^+ . Notou-se ainda um dubleto em δ 5,43 com integração relativa para um hidrogênio e constante de acoplamento de 9,9 Hz, que atribuímos ao hidrogênio olefínico do sistema (Z)-alquilideno. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN mostrou duas metilas, uma em δ 0,96 como um dubleto e constante de acoplamento de 6,6 Hz, e a outra em δ 1,02 também como um dubleto apresentando constante de acoplamento de 6,6 Hz, e integração relativa para três hidrogênios. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN verificou-se o desaparecimento da carbonila.



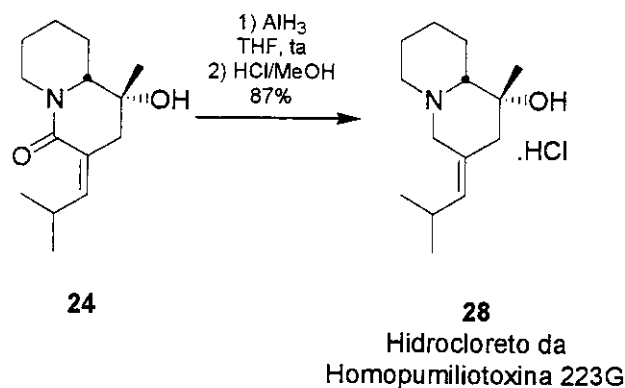
Esquema 28: Redução da carbonila da lactama **22** com alana (AlH_3).

1.16.2- Obtenção da (±)-Homopumiliotoxina **223G (28)**¹⁰⁵

A conclusão da síntese da (±)-homopumiliotoxina **223G (28)** foi então alcançada através da redução de **24** com alana, seguida de acidificação, forneceu o cloridrato **28** em 87% de rendimento. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os descritos na literatura para **28**.⁴⁶ Cabe ressaltar aqui, que os dados de ^{13}C -RMN descritos por Kibayashi estavam atribuídos erroneamente. Contatos com este pesquisador mostraram que o erro na atribuição baseava-se na calibração do espectro. Analisando-se o espectro de ^1H -RMN verificou-se a presença de um singlete largo em δ 12,02 com integração relativa a um hidrogênio, e duas metilas como dubletos e ambas constantes de acoplamento de 6,7 Hz e integração relativa a três hidrogênios cada em δ 0,86 e δ 0,96, respectivamente. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notou-se o desaparecimento da carbonila e a presença de um novo sinal que atribuímos para um carbono sp^3 (CH_2). Através do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon molecular ($\text{M}^{+\bullet}$) em m/z 223,1941 concordante com o calculado para **28** ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$): m/z 223,1936.

A combinação de reação aldólica estereosseletiva e eliminação estereoespecífica permitiu a construção da unidade olefínica trissubstituída presente no núcleo

quinolizidínico e a síntese estereosseletiva da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G (**28**) em 3 etapas e 59% de rendimento a partir da lactama **13**.



Esquema 29: Obtenção da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G.

1.17. Síntese Total dos Anestésicos Levobupivacaína e (S)-L-Mepivacaína

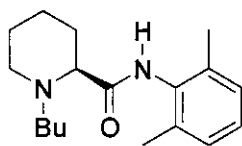
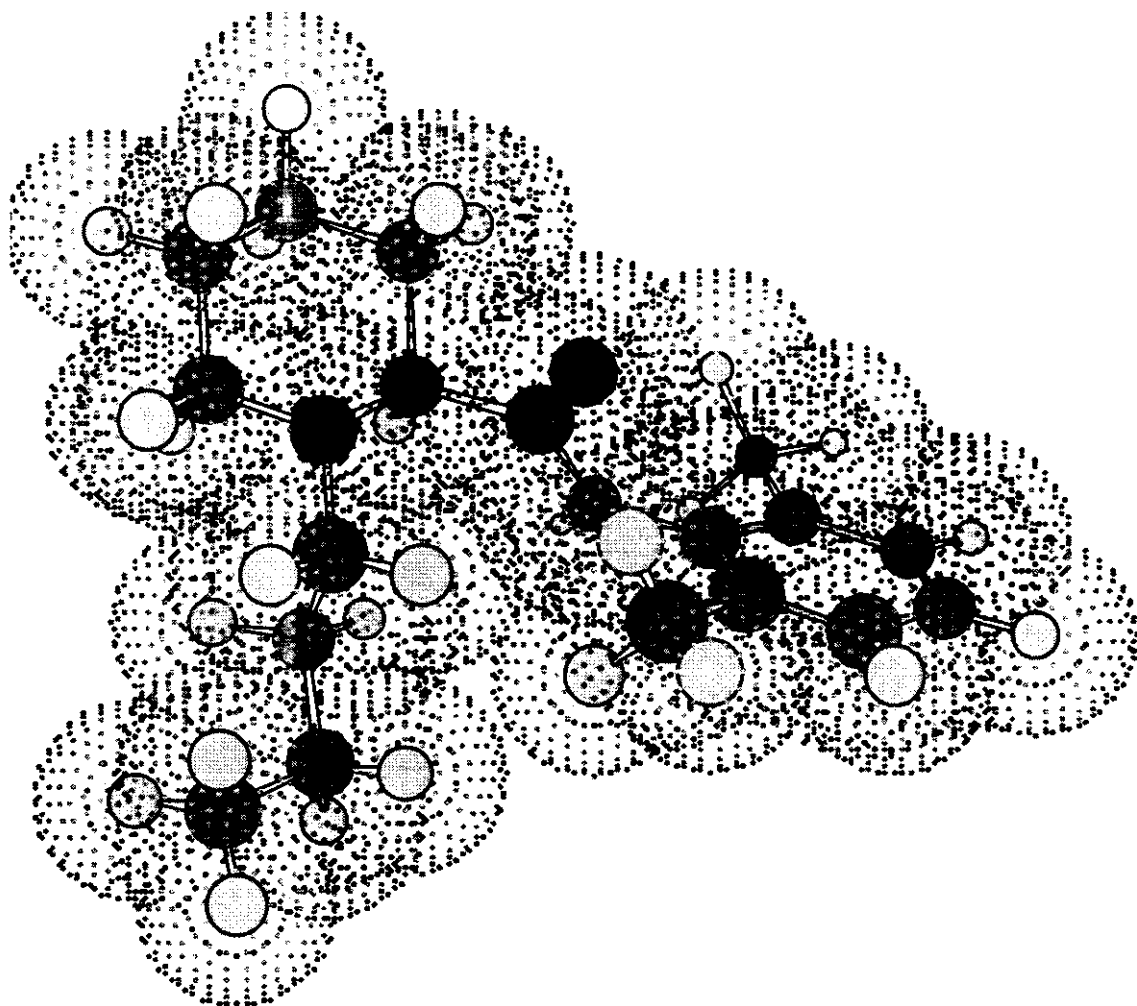
1.17.1 Introdução

Mais de um terço de todas as drogas sintéticas são quirais,¹⁰⁶ contudo, muitas delas são vendidas como racematos (mistura de 1:1 dos enantiômeros). Alguns exemplos de drogas quirais usadas em anestesia são Cetamina, Tiopentona, Isoflurano, Enflurano, Desflurano, Atracurium, Mepivacaína, Bupivacaína, Tramadol, Atropina, Isoproterenol e Dobutamina.

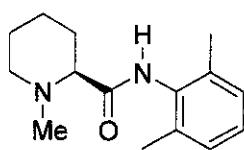
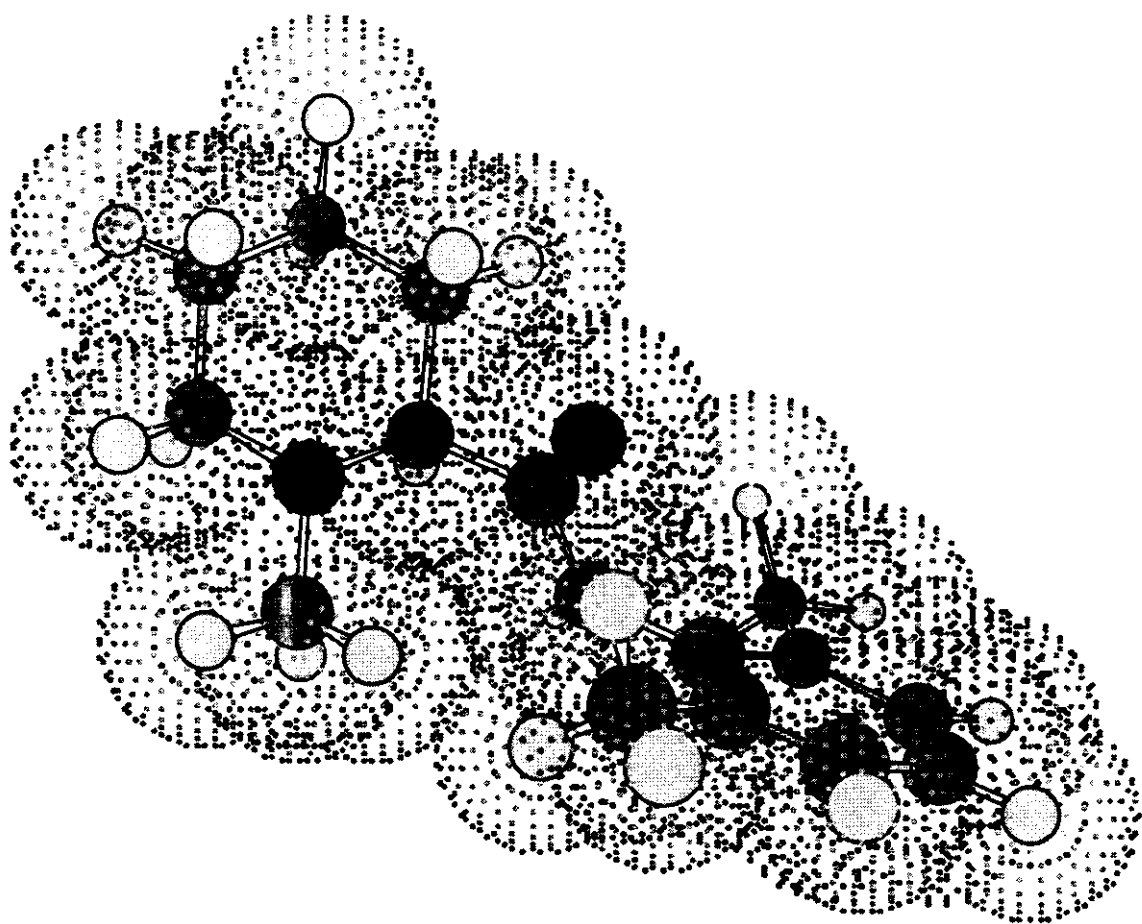
A Bupivacaína (Marcaína[®]) é muito usado clinicamente como um anestésico local potente de ação prolongada, incluindo as cirurgias obstétricas. Ela age no sistema nervoso central (SNC), mas possui toxicidade para o sistema cardiovascular. Por esta razão pesquisas visando agentes anestésicos novos e mais seguros resultou na introdução da Levobupivacaína (S-Bupivacaína, Chirocaína[®]).

O cloridrato de Bupivacaína é um anestésico local do tipo amida. É aproximadamente quatro vezes mais potente que a lidocaína. Em concentrações de 5 mg/ml ou 7,5 mg/ml tem uma longa duração de ação (2 - 5 horas) após uma única injeção

¹⁰⁵ a) Santos, L. S., Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6999; b) Santos, L. S., Pilli, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, submetido.



Levobupivacaína



(S)-L-Mepivacaine

peridural, e até 12 horas, após bloqueios nervosos periféricos. O início do bloqueio é mais lento do que com a lidocaína, especialmente quando na anestesia de nervos grandes. Quando usada em baixas concentrações (2,5 mg/ml ou menos) há um menor efeito nas fibras de nervos motores e a duração da ação é menor. Entretanto, baixas concentrações podem ser usadas com vantagens para o alívio prolongado da dor, por exemplo, no parto ou no pós-operatório.

A Bupivacaína, como outros anestésicos locais, causa um bloqueio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas através da inibição do movimento de íons Na^+ para dentro das membranas nervosas. Presume-se que os anestésicos locais do tipo amida atuem dentro dos canais de Na^+ das membranas nervosas.¹⁰⁷

Anestésicos locais podem ter efeitos similares em membranas excitáveis no cérebro e no miocárdio. Se quantidades excessivas do fármaco alcançarem rapidamente a circulação sistêmica, aparecerão sinais e sintomas de toxicidade, originados principalmente dos sistemas nervoso central e cardiovascular.

A toxicidade no sistema nervoso central geralmente precede os efeitos cardiovasculares, uma vez que ela ocorre em níveis plasmáticos mais baixos. Os efeitos diretos dos anestésicos locais no coração incluem condução lenta, inotropismo negativo e, conseqüentemente, parada cardíaca.

Os efeitos cardiovasculares indiretos (hipotensão, bradicardia) podem ocorrer após administração peridural ou espinal, dependendo da extensão do bloqueio simpático concomitante.

No plasma, a Bupivacaína liga-se principalmente à α -1-glicoproteína ácida com taxa de ligação plasmática de 96%. Um aumento na concentração de α -1-glicoproteína ácida, que ocorre no pós-operatório de cirurgias maiores, pode causar um aumento na concentração plasmática total de Bupivacaína.

A Bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio com respeito ao fármaco livre será alcançado. A taxa de ligação plasmática no feto é menor que a da mãe, o que resulta em concentração plasmática mais baixa no feto do que na mãe. Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto.

¹⁰⁶ a) Tucker, G. J. Em *Handbook of Chiral Chemicals* 1999, Ager, D. J., ed., chapter 2, 11-32, New York; b) Ariens, E. J., Wuis, E. W. *J. Royal Coll. Phys. Lond.* 1994, 28, 395.

Os anestésicos locais são contra-indicados em anestesia peridural em pacientes com hipotensão acentuada, tais como nos choques cardiogênico e hipovolêmico.

Têm sido relatados casos de parada cardíaca ou morte durante o uso de Bupivacaína para anestesia peridural ou bloqueio de nervo periférico. Em algumas situações, a ressuscitação tem sido difícil ou impossível, apesar de, aparentemente, a preparação e a administração terem sido adequadas.

Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados pelo fígado. Assim, devem ser utilizados com cuidado, especialmente em doses repetidas, em pacientes com hepatopatias.

Arritmias ventriculares, fibrilação ventricular, colapso cardiovascular súbito e morte foram relatados quando foi utilizada Marcaína (Bupivacaína) para procedimentos anestésicos locais que podem resultar em altas concentrações sistêmicas de Bupivacaína. Hipotensão e bradicardia podem ocorrer como fenômenos fisiológicos normais após bloqueio simpático com bloqueio neural central.

A menor ligação da *S*-Bupivacaína às proteínas plasmáticas comparada com a *R*-Bupivacaína balanceia sua dose diferenciada para o colapso cardiocascular, isto é, pode ser maior a sua utilização por longos períodos.¹⁰⁸ Estudos de toxicidade animal demonstraram uma toxicidade 50% maior da *R*- sobre a *S*-Bupivacaína (Levobupivacaína), atribuída a cardiotoxicidade (efeito direto ou indireto no miocárdio) e toxicidade no SNC.¹⁰⁹ As vantagens para o uso da Levobupivacaína são vistas nos canais cardíacos de Na⁺. Em particular a dose intravascular de Levobupivacaína necessária para levar um paciente a óbito é 78% maior que para a Bupivacaína.

1.17.2. Resultados e Discussão

Como descrito acima, a toxicidade da Levobupivacaína (*S*-Bupivacaína, Chirocaína®) é notadamente menor que da Bupivacaína.¹¹⁰ Desta forma, decidimos estudar

¹⁰⁷ Butterworth, J. F., Strichartz, G. R. *Anesthesiology* **1990**, 72, 711.

¹⁰⁸ Burm, A. G., van der Meer, A. D., van Kleef, J. W., Zeijlmans, P. W. M., Groen, K. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, 38, 125.

¹⁰⁹ Huang, Y. F., Pryor, M. E., Mather, L. E., Veering, B. T. *Anesth. Analg.* **1998**, 86, 797.

¹¹⁰ a) Nau, C., Strichartz, G. R. *Anesthesiology* **2002**, 97, 497; b) Bhatt, S. H. *J. Pharm. Soc. Wiscousin* **2001**, 28; c) Gristwood, R., Bardsley, H., Dickens, J. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1994**, 3, 1209.

uma rota sintética para a obtenção do anestésico local enantiomericamente enriquecido aplicando-se a química de íons *N*-acilimínios associada a auxiliares quirais.

As metodologias sintéticas que foram empregadas na preparação da Levobupivacaína estão baseadas na resolução da Bupivacaína,¹¹¹ e na preparação da Levobupivacaína a partir da (*S*)-lisina em rendimento total inferior a 12% relatada por Hutton em 1996, figura 43.¹¹²

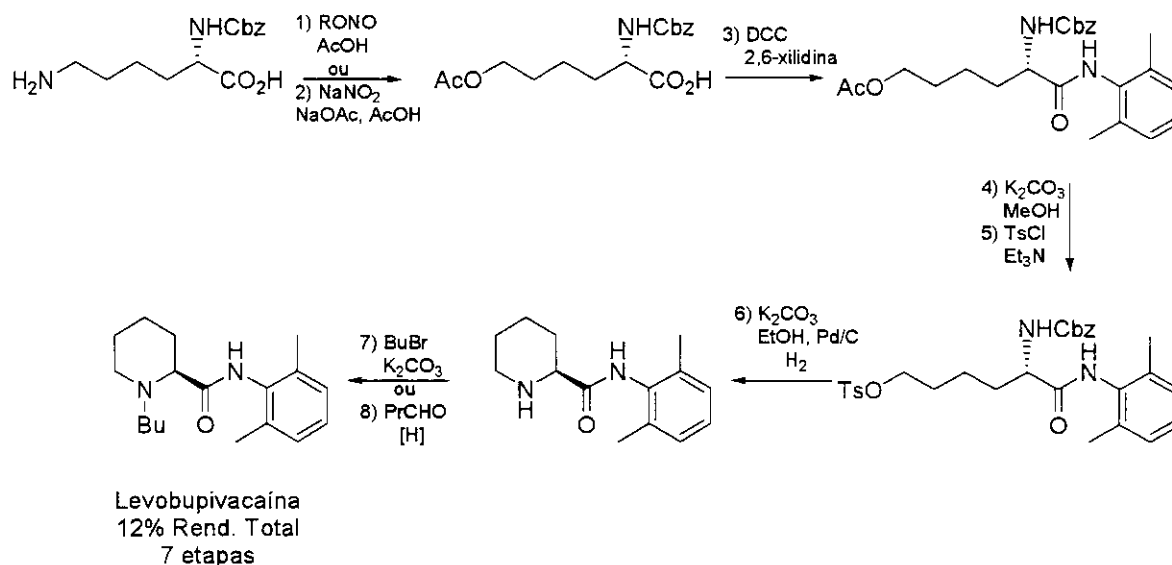


Figura 43

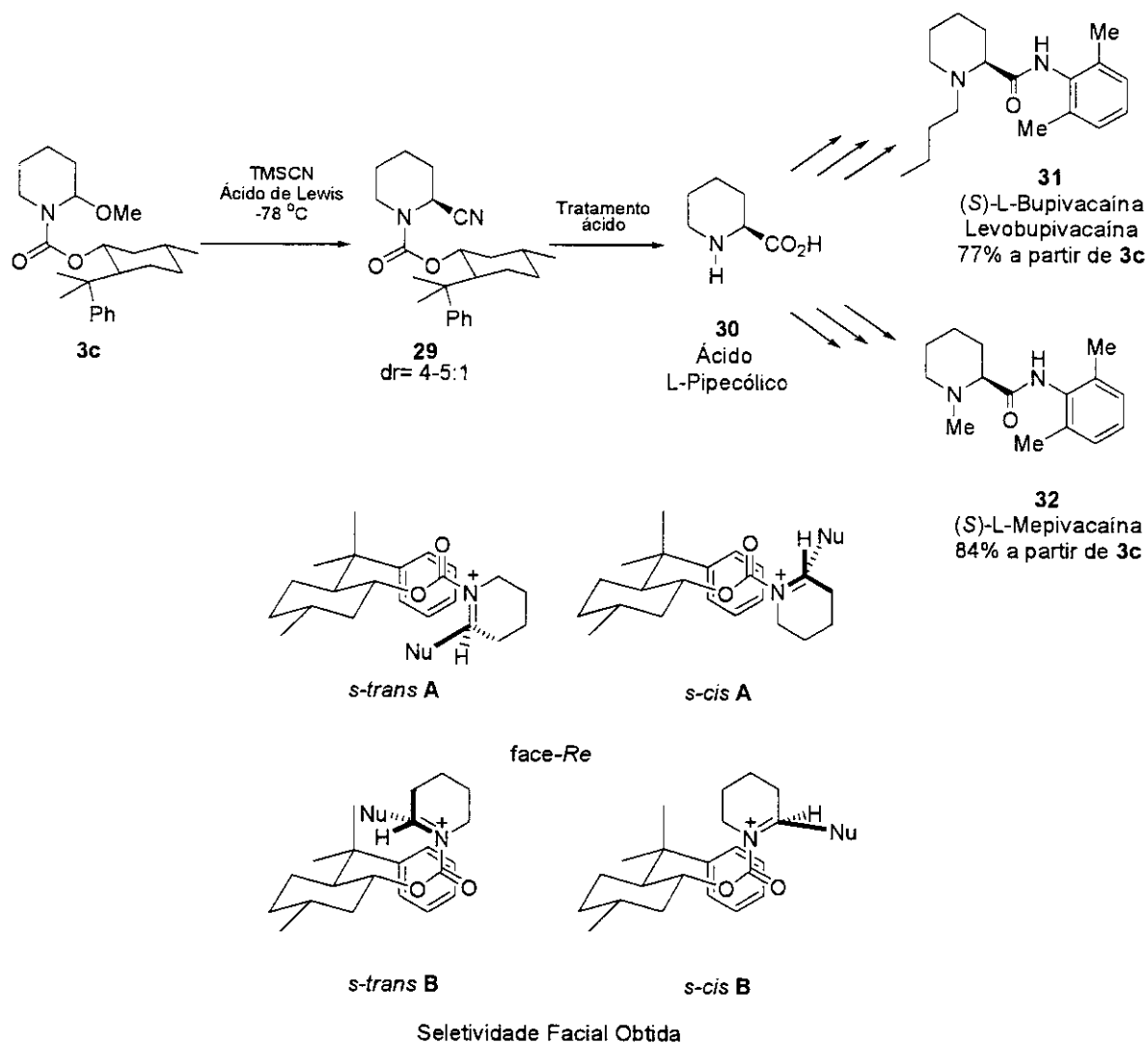
Nesta parte do trabalho estudou-se a adição de TMSCN ao íon *N*-acilimínio **3c**, que forneceu **29** sob a forma de uma mistura diastereoisomérica de 4-5:1. Em seguida, **29** foi submetido a condições ácidas de hidrólise fornecendo o ácido (*S*)-L-pipecólico **30** em sua forma enriquecida (60-66% *ee*),¹¹³ recuperando-se o auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol em 97% de rendimento. O ácido pipecólico foi transformado na Levobupivacaína **31** após alquilação e reação de amidação mediada por HOBt/EDC. O anestésico **31** foi obtido em

¹¹¹ a) Langston, M., Dyer, U. C., Frampton, G. A. C., Hutton, G., Lock, C. J., Skead, B. M., Woods, M., Zavareh, H. S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, *4*, 530. b) Liduena, F. P., Tullar, B. F. *Br. Patent* 1,180,712; c) Langston, M., Skead, B. *Patent WO* 96/12699; d) Zavareh, H. S., Frampton, G. A. *Patent WO* 96/12700; e) Tullar, B. F., Bolen, C. J. *Br. Patent* 1,166,802; f) Dyer, U. C., Lock, C. J., Woods, M. *Patent WO* 96/09290; g) Dyer, U. C., Langston, M., Woods, M. *Patent WO* 96/22281; h) Zavareh, H. S., Frampton, G. A. C. *US Patent* 5,777,124; i) Tullar, B. F. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 891.

¹¹² Adger, B., Dyer, U., Hutton, G., Woods, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6399.

¹¹³ O *ee*% foi confirmado por análises de HPLC de acordo com: a) Tahraoui, A., Watson, D. G., Skellern, G. G., Hudson, S. A., Petrie, P., Faccenda, K. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1996**, *15*, 251; b) Gu, X. Q., Fryers, B., Mather, L. E. *J. Chromatogr.* **1998**, *719*, 135; e referências citadas.

77% de rendimento total a partir de **29**. Ainda, trocando-se o grupo butil por metil na reação de alquilação do ácido pipecólico levou a obtenção da (*S*)-Mepivacaína **32** em rendimentos da ordem de 81-84%, esquema 30.



Esquema 30

A seletividade facial obtida na adição de TMSCN ao precursor do íon *N*-acilimínio **3c** foi contrária à prevista pelos precedentes da literatura. Isto pode ser racionalizado através de um controle cinético com adição do nucleófilo pela face *Re* do íon *N*-acilimínio na conformação cineticamente desfavorável *s-trans A*, ou através de um equilíbrio termodinâmico em razão do grupamento NC^- ser um bom grupo abandonador, que contribui para a reversibilidade do processo levando a formação predominante do composto

mais estável. Ainda, poder-se-ia pensar em uma possível minimização de dipolos entre a carbonila (C=O) com o nucleófilo ($\text{N}\equiv\text{C}^-$) na conformação cineticamente desfavorável *s-trans* **A**.

A nossa metodologia prepara o ácido 2,6-xilidida (*S*)-*L*-*N*-butilpipecólico (Levobupivacaína) em apenas 4 etapas e rendimento total entre 75-77% a partir do 2-metóxi-*N*-(1-carbonato de (-)-8-fenilmentil)-piperidina (**3c**), bem como o ácido 2,6-xilidida (*S*)-*L*-*N*-metilpipecólico [(*S*)-*L*-(Mepivacaína)] também em 4 etapas e rendimento total entre 81-84% de a partir do mesmo precursor, maiores detalhes experimentais foram omitidos.¹¹⁴

¹¹⁴ Santos, L. S., Pilli, R. A. *Patente INPI, depositada*.

CAPÍTULO 2

2. Síntese Enantiosseletiva dos Alcalóides (+)-Arborescidina A, (-)-Arborescidina B e (-)-Arborescidina C, e Estratégia de Síntese da (*R*)-Akagerina

2.1. Introdução

Para muitos de nós nestes poucos meses do século 21, as perspectivas para uma vida mais saudável nunca pareceram tão promissoras. Com a eliminação virtual das ameaças como pólio, varíola, entre outras, a ressonância magnética rotineira de fraturas e tumores, bem como a visualização e transplante de órgãos humanos, parece que, dispondo-se de tempo e dinheiro suficientes, qualquer problema pode ser resolvido com Ciência e Tecnologia. Talvez, em nenhum lugar esta idéia esteja tão difundida do que no mundo do descobrimento de novas drogas. Hoje, testemunhamos a decodificação do código genético humano (99,99%), um dos últimos numa série de organismos vivos a ter sua sequência de DNA decifrada pelos cientistas. Temos softwares que podem mostrar quais genes expressam, bem como quais genes interrompem uma sequência de DNA. Estamos engatinhando para tornarmo-nos aptos a dizer quais proteínas são expressas a partir de cada gene. Temos modelos computadorizados que nos dizem qual a estrutura terciária de uma proteína, a forma de uma parede celular, ou como um núcleo celular deveria parecer. A indústria farmacêutica está começando a falar sobre drogas personalizadas: compostos químicos que terão maior eficácia baseados no código genético individual. O século passado foi conhecido como “O Século Farmacêutico” rico em histórias sobre doenças que afligiram o homem, e a procura por drogas para tratá-las. Apesar de termos chegado tão longe nos últimos 100 anos, ainda, percorremos só uma fração de onde estaremos nos próximos 100 anos. Vivemos em um mundo onde James Watson e Francis Crick desvendaram a estrutura básica do DNA em 1953, e menos de meio século depois, estamos começando a manipular esta estrutura a fim de curar doenças. Muitas pessoas têm sido beneficiadas a partir desta revolução, porém há muito ainda por ser feito para estender os

frutos da pesquisa médica aliada a farmacêutica para todas as pessoas do mundo, não importando se são pobres ou ricas.

2.1.1. Uma Breve História da Química de Produtos Naturais

A Química do mundo natural tem sido usada na caça, eutanásia, execuções, euforia e medicamentos desde os primórdios da humanidade. Uma das primeiras aplicações de produtos naturais por humanos primitivos foi no uso de venenos de origem natural como armas, especialmente flechas venenosas.¹¹⁵ Já se sabe que todos os povos da América do Sul, Ásia e África usaram extensivamente princípios ativos extraídos de plantas para a caça e guerras tribais. O uso destas armas químicas foi a maneira encontrada pelos *Homo sapiens* de ganhar a hegemonia frente a um ambiente hostil, a qual fornecia proteção destes povos de animais e inimigos humanos, bem como fornecendo alimento através do uso de técnicas de caça mais sofisticadas. Apesar das flechas venenosas dos sul-americanos serem geralmente feitas de Curare, que é um extrato bruto de *Chondodendrum tomentosum* e outras espécies de *Strychnos*, uma secreção das peles de pererecas colombianas do gênero *Phylllobates* e *Dendrobates* foi também utilizada por índios locais como outra fonte de flechas envenenadas.¹¹⁶ Enquanto estas misturas tóxicas são ainda utilizadas hoje em algumas partes do mundo para caçar, estes compostos têm sido utilizados como fontes de drogas medicinais tradicionais e modernas. O mundo da medicina moderna tem isolado e purificado vários metabólitos bioativos originários das flechas envenenadas, visando empregar estes produtos naturais para a terapia efetiva de várias doenças, ou como modelos para pesquisa. Exemplos bem conhecidos incluem a Physostigmina empregada no tratamento do glaucoma, a (+)-Tubocurarina utilizada como um relaxante muscular na anestesia, a Reserpina⁵ usada como uma droga psicotrópica e anti-hipertensiva, o Taxol^{117,118} usado no tratamento de câncer de ovário, o potente antibiótico Vancomicina,¹¹⁹ a Eptilona A com ação anticâncer superior a do Taxol como inibidora de tubulina.¹²⁰

¹¹⁵ Terrett, N. K. Em *Combinatorial Chemistry* 1998, Oxford University Press, London.

¹¹⁶ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2149.

¹¹⁷ Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 2325.

¹¹⁸ a) Holton, R. A., Somoza, C., Kim, K. B., Liang, F., Biediger, R. J., Boatman, P. D., Shindo, M., Smith, C. C., Kim, S., Nadizadeh, H., Suzuki, Y., Tao, C., Vu, S., Tang, S., Zhang, P., Murthi, K. K., Gentile, L. N., Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1597; b) Nicolaou, K. C., Yang, Z., Liu, J.-J., Ueno, H., Nantermet, P. G., Guy, R. K., Renaud, J., Couladouros, E. A., Paulvannan, K., Sorensen, E. J. *Nature* 1994, 367, 630.

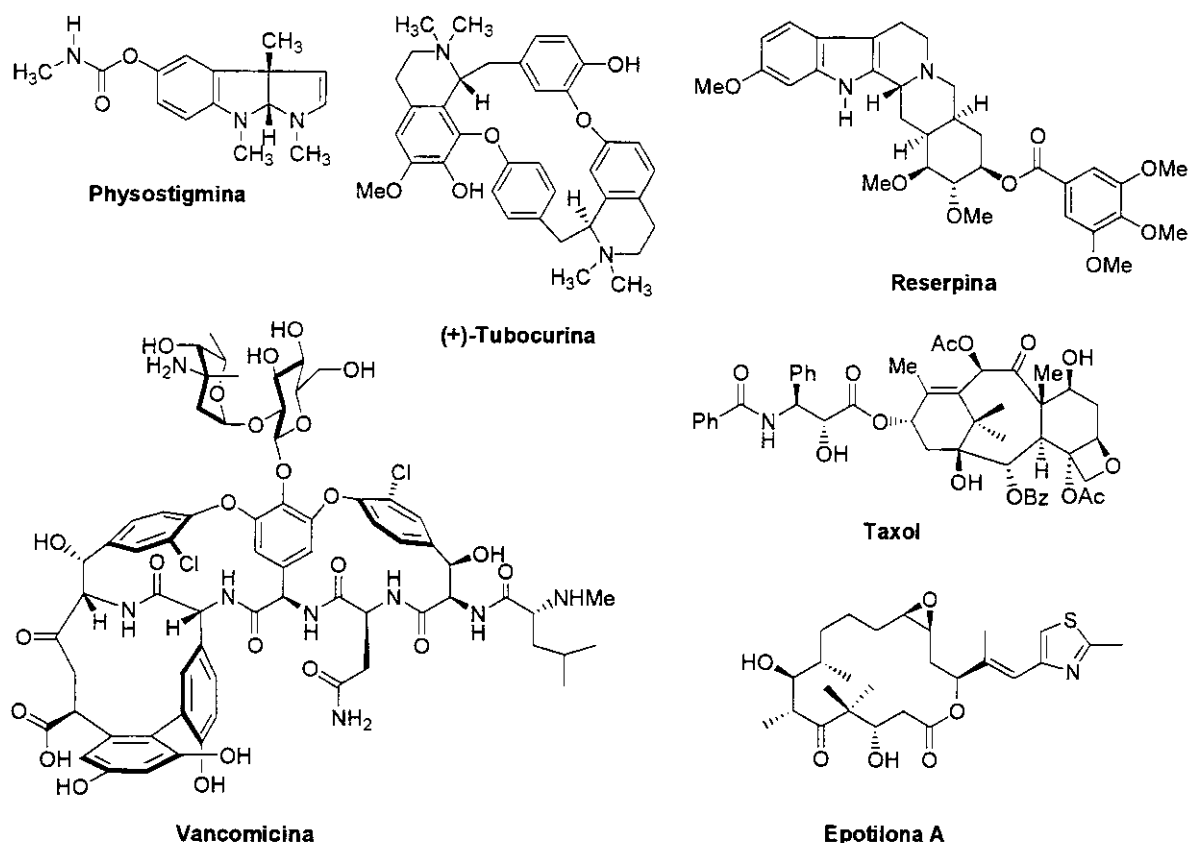


Figura 44

Estes exemplos ilustram o emprego dos produtos naturais como drogas na era moderna, o uso de plantas ou material animal para o tratamento de enfermos tem sido utilizado por muitas civilizações diferentes nestes milênios. A origem da Medicina Tradicional Chinesa pode ser traçada por volta de 2500 a.C., com o reconhecimento do “Yellow Emperor” como pai fundador. O texto clássico que cita seu nome, o *Huang Ti Nei Ching Su Wen* (*Yellow Emperor's Canon of Internal Medicine*), é datado de cerca de 1000 a.C., mas este texto poderia ser muito bem considerado como o trabalho escrito a partir de uma tradição verbal muito antiga.¹²¹ A mais antiga compilação das ervas chinesas é tida como o *Shen Nung Pen Ts'ao Ching* (*Shen Nung's Catalogue of Herbs*). Acredita-se que este texto foi revisado durante a dinastia Han (206 a.C. a 220 d.C.), e contém uma lista de

¹¹⁹ a) Evans, D. A., Wood, M. R., Trotter, B. W., Richardson, T. I., Barrow, J. C., Katz, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2700; b) Nicolaou, K. C., Natarajan, S., Li, H., Jain, N. F., Hughes, R., Solomon, M. E., Ramanjulu, J. M., Boddy, C. N. C., Takayanagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2708.

¹²⁰ Balog, A., Meng, D., Kamenecha, T., Bertinato, P., Su, D.-S., Sorensen, E. J., Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2801.

¹²¹ Houghten, R. A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 5131.

365 plantas medicinais usadas para o tratamento de enfermidades. Desde aquele tempo, o número de ervas medicinais documentadas empregadas na China cresceu para aproximadamente 5300.¹²²

Pesquisas arqueológicas identificaram outras civilizações que utilizaram produtos naturais para propósitos medicinais. Os assírios deixaram para trás 660 hierógrafos descrevendo 1000 plantas medicinais usadas entre 1900-400 a.C., enquanto a descoberta de dois papiros dos povos egípcios dá detalhes dos procedimentos envolvidos em cirurgias, prescrição e tratamento de enfermidades empregando-se plantas, animais e materiais minerais.¹²² Numerosos indivíduos ao longo da história contribuíram para o uso dos produtos naturais como agentes terapêuticos. O médico grego Galen (século II) escreveu extensivamente sobre as quatro indulgências (sangue, inflamação, bile negra e bile amarela) e classificou as ervas pelas suas qualidades essenciais, caracterizando-as como quente ou fria, seca ou úmida.¹²¹ Estas teorias foram mais tarde expandidas através do século VII por um doutor árabe, Avicenna, e foi usada muito bem até o século XVIII. A *Doutrina das Assinaturas* foi outro princípio medicinal originado durante o século XI e foi seguido pelo mundo ocidental até o século XVIII. Este princípio dizia que o aspecto externo da planta dava uma indicação das doenças crônicas que ela poderia curar. Com o nascimento da Química Orgânica no século XIX, os cientistas começaram a examinar as amostras de plantas bioativas a fim de identificar os ingredientes ativos individualmente. O isolamento e purificação dos compostos bioativos sinalizou o começo de uma nova disciplina científica, a Química dos Produtos Naturais.

2.1.2. A Evolução da Química dos Produtos Naturais Através dos Últimos Dois Séculos

Enquanto o isolamento de muitos compostos biologicamente ativos puros, como a morfina, estriquinina, atropina, quinina e colchicina foram obtidas entre 1816-1820, as estruturas destes metabólitos secundários só foram elucidadas um século mais tarde.¹²²

Inicialmente as etapas da elucidação da estrutura eram inacreditavelmente complexas e indiretas, necessitando uma combinação de evidências a partir de muitos tipos

¹²² Lam, K. S., Salmon, S. E., Hersh, E. M., Hruby, V. J., Kazmierski, W. M., Kanpp, R. J. *Nature* 1991, 354, 82.

diferentes de experimentos. Funções como grupos aminos, cetonas ou aldeídos eram reconhecidos baseados em derivatizações específicas e cristalizações seguida por re-determinação da fórmula molecular; pois a mudança na composição molecular levava a identificação da funcionalidade. Assim, uma publicação completa descrevendo o reconhecimento de um simples grupo hidroxila em um produto natural completo aparecia ocasionalmente na literatura. Antes de ser utilizada a cromatografia em alumina no começo dos anos de 1900, recristalizações repetidas eram a única maneira de um produto natural ser obtido. Desta forma, nos primeiros dias da Química de Produtos Naturais focava-se no isolamento dos constituintes de plantas e animais facilmente disponíveis, com a necessidade de uma grande quantidade dos compostos isolados para seguir com a tentativa de elucidação estrutural dos mesmos.

Os avanços tecnológicos dos últimos 50 anos possibilitaram a introdução da instrumentação como HPLC e RMN. Estes equipamentos habilitaram os químicos a utilizarem quantidades cada vez menores de amostras, que puderam ser subsequentemente usadas em trabalhos de elucidação estrutural não destrutivos.

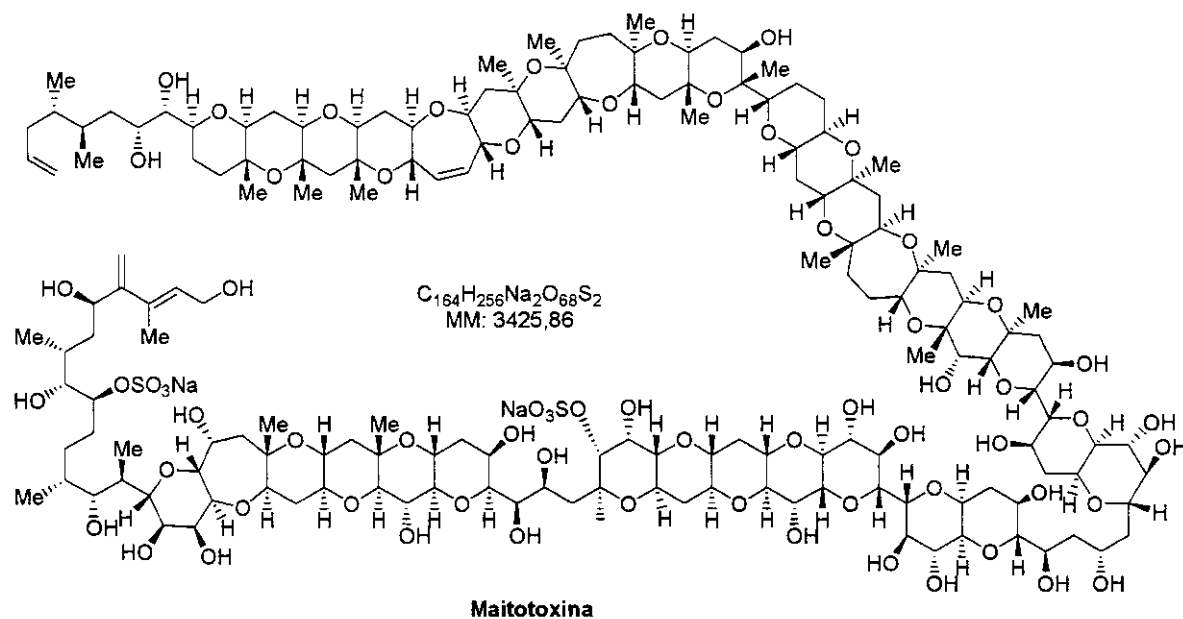
Um exemplo notável da aplicação destas metodologias envolveu o isolamento e elucidação estrutural da Maitotoxina no começo da década de 1990. Esta toxina polietérica com uma massa molecular de 3426 g/mol (3426 Da) e 99 estereocentros foi isolada de um dinoflagelado epifítico, *Gambierdiscus toxicus*, e até hoje representa a maior estrutura molecular (excluindo os bio-polímeros) conhecida dos químicos de produtos naturais.¹²³ Somente 8,1 mg da Maitotoxina foi inicialmente isolada, que submetida à degradação química e purificação por HPLC forneceu fragmentos deste metabólito os quais foram elucidados em seguida através de uma variedade de experimentos de RMN. Após análises extensivas dos dados de RMN, os vários fragmentos foram ligados um a um e a estrutura do poliéter foi assinalada como a Maitotoxina.

Outro exemplo, que deve sempre ser lembrado, é a Palitoxina isolada de corais *Palythoa genus*, que possui propriedades tão tóxicas como poucas outras substâncias conhecidas pelo homem.¹²⁴ Um desafio formidável foi encontrado pelos químicos na sua elucidação estrutural, bem como na sua síntese total. A elucidação estrutural foi descrita

¹²³ Houghten, R. A., Pinilla, C., Blondelle, S. E., Appel, J. R., Dooley, C. T., Cuervo, J. H. *Nature* **1991**, 354, 84.

¹²⁴ Moore, R. E. *Prog. Chem. Org. Nat. Proc.* **1985**, 48, 81.

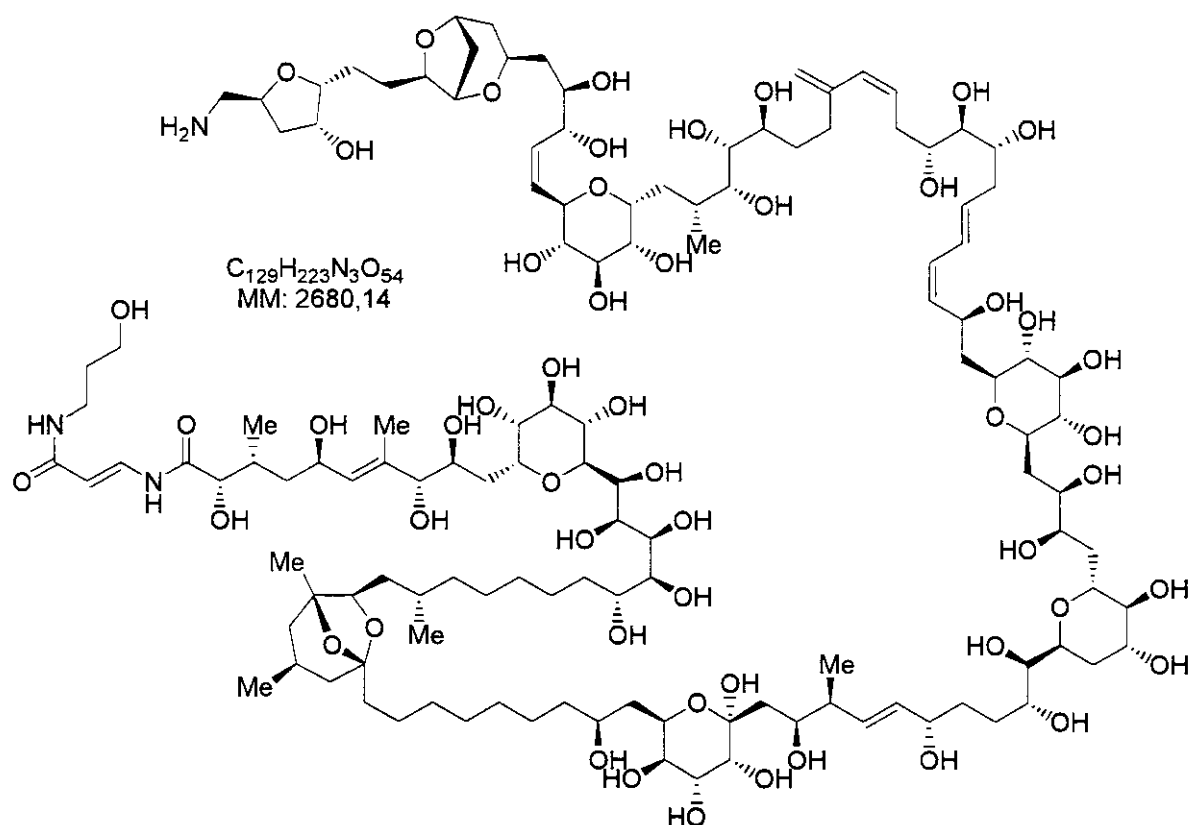
por dois grupos independentes em 1981 (Hirata¹²⁵ e Moore¹²⁶), e sua síntese total levou aproximadamente 13 anos para ser alcançada pelo fantástico Kishi.¹²⁷ A síntese da Palitoxina possui destaque na História das Sínteses Totais, uma vez que ela é o maior metabólito secundário sintetizado em laboratório, tanto em termos de massa molecular (2680 g/mol) quanto em número de estereocentros (71).



¹²⁵ Uemura, D., Ueda, K., Hirata, Y., Naoki, H., Iwashita, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2781.

¹²⁶ Moore, R. E., Bartolin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2491.

¹²⁷ a) Suh, E. M., Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205; b) Kishi, Y. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6239.



Palitoxina

Figura 45

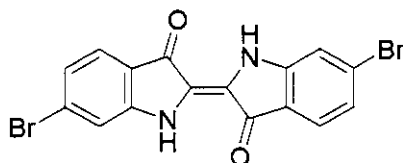
2.1.3. O Nascimento da Química de Produtos Naturais Marinhos

A púrpura de Tirian foi o primeiro metabólito marinho cuja estrutura foi corretamente deduzida e provada em 1909.¹²⁸ Para a produção de apenas 1,4 g do corante puro foi necessária a coleta de 12000 moluscos para a sua extração.¹²⁹ O interessante é que este composto foi o primeiro produto natural marinho a ser usado para aplicações comerciais.¹²⁸ Este corante renomado da antiguidade é conhecido de antes do século XIII a.C., quando era extraído pelos fenícios a partir das glândulas do molusco marinho *Murex brandaris*. Foi postulado que a púrpura de Tirian foi uma das mercadorias mais caras já comercializadas pela humanidade, sobretudo pela sua pequena abundância no animal

¹²⁸ Janda, K. D. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 10779.

¹²⁹ Frank, R., Doering, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6031.

marinho, e também porque este corante estava associado exclusivamente com a realeza e o alto clero.¹³⁰



púrpura de Tiriam

Figura 46

Fora este pequeno trabalho, pouca atenção foi dada a química da natureza marinha principalmente devido as dificuldades associadas a coleta e identificação dos organismos marinhos. Contudo, desde os anos de 1960, este novo campo científico cresceu consideravelmente. As últimas duas décadas viram a identificação e aplicação dos derivados marinhos em cosméticos, nutracêuticos e enzimas, com cada uma destas classes de bio-produtos possuindo um mercado potencial de milhões de dólares.¹³¹ Alguns exemplos incluem o creme para pele “Estée Lauder”, Resilience[®], o qual contem um extrato de gorgonia que possui agentes antiinflamatórios,¹³² o “Martek Bioscience”, Formulaid[®], que é um suprimento nutricional contendo ácidos graxos isolados de microalgas marinhas,¹³³ e a DNA polimerase Vent[™], que foi isolada de orifícios das bactérias hidrotérmicas do oceano profundo.¹³⁴ Enquanto nenhum derivado marinho tornou-se ainda uma droga comercializada, existe uma esperança que um ou mais destes produtos naturais marinhos atualmente sobre investigação sejam eventualmente utilizados.¹³⁵ Evidências do significativo crescimento industrial dos produtos naturais marinhos é o número crescente de patentes depositadas nos últimos anos. Aproximadamente 200 patentes de produtos naturais marinhos foram feitas entre 1969 e 1995, contra mais de 160 entre 1996 a janeiro de 2003.¹³⁶

A partir de uma perspectiva acadêmica, milhares de metabólitos marinhos foram isolados nos últimos 40 anos, muitos dos quais apresentando estruturas complexas e novas,

¹³⁰ Terrett, N. K., Gardner, M., Gordon, D. W., Kobyleckki, R. J., Steele, J. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1917.

¹³¹ Koester, H., Stumpe, A., Wolter, A. *Tetrahedron* **1983**, *24*, 747.

¹³² South, M. S., Dice, T. A., Parlow, J. J. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *71*, 51.

¹³³ Curran, D. P. *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, *9*, 75.

¹³⁴ Studer, A., Curran, D. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6681.

¹³⁵ Studer, A., Hadida, S., Ferrito, R., Kim, S.-Y., Jeger, P., Wipf, P., Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823.

sem precedentes na biosfera terrestre. Os esqueletos carbônicos como os encontrados na Cadiolida A¹³⁷ e Didemnimida A,¹³⁸ os novos grupos funcionais dicloreto carbonimidico¹³⁹ e o grupo sulfonato do Haplosamato A¹⁴⁰ somente foram encontrados na natureza em metabólitos de organismos marinhos.

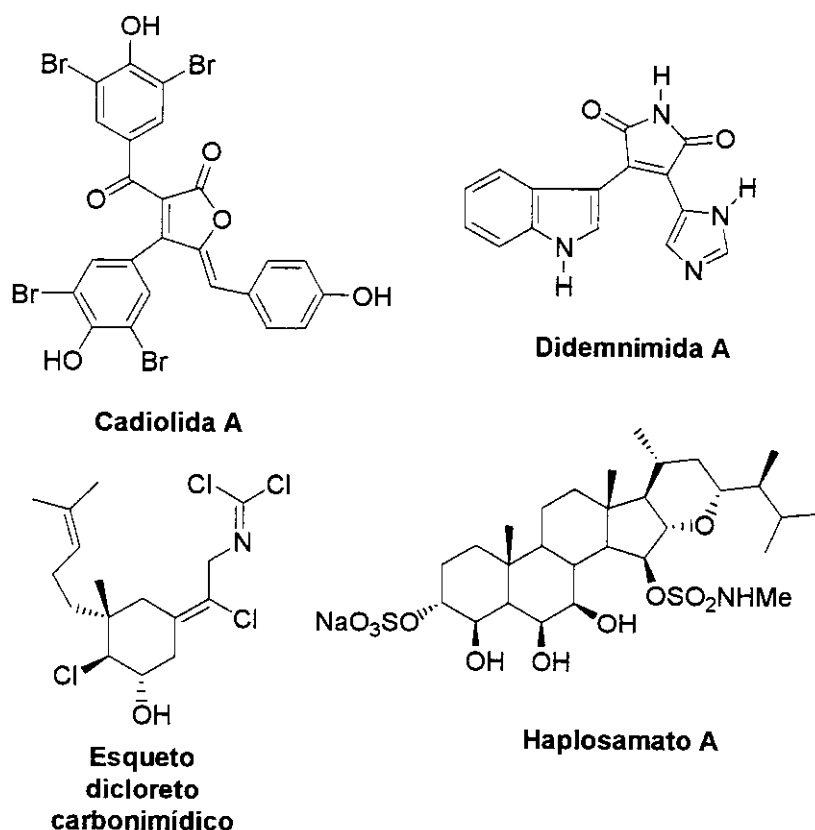


Figura 47

A química dos microorganismos, fitoplânctons, algas, esponjas, celenterados, briozoos, moluscos, tunicatos (ou ascídians) e equinodermas têm sido estudada durante estes últimos 40 anos. Enquanto novos metabólitos vêm sendo isolados de cada um destes grupos taxonomicamente distintos, a distribuição dos novos compostos dentro de cada grupo não é equivalente. As pesquisas até a metade dos anos de 1980 tiveram como alvo

¹³⁶ Brown, S. D., Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6331.

¹³⁷ Crowley, J. I., Rapoport, H. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 135.

¹³⁸ Leznoff, C. C., Sywanyk, W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3203.

¹³⁹ Bunin, B. A., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997.

¹⁴⁰ Bunin, B. A., Plunkett, M. J., Ellman, J. A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4708.

predominante as algas, esponjas e celenterados, e foram estes organismos que contribuíram com a maioria das publicações dos novos metabólitos marinhos.¹⁴¹

Enquanto a química de produtos naturais ainda empenha-se em isolar e elucidar novos compostos, a ênfase das pesquisas nas ultimas duas décadas tem sido na procura de novos medicamentos e agroquímicos do ambiente marinho. Assim, o fracionamento guiado pelos bioensaios tem se tornado uma ferramenta muito comum aos químicos que procuram isolar constituintes bioativos de extratos marinhos brutos. A identificação das atividades biológicas significativas de extratos de tunicatos visando verificar atividades farmacológicas ou agroquímicas vem sendo o enfoque principal da química de tunicatos nestes últimos 15 anos.¹⁴²

2.1.4. Classificação Taxonômica dos Tunicatos

Os urocordados adultos, conhecidos como tunicatos, lembram muito pouco os outros cordados. A maioria deles é sésil, sendo o corpo coberto por uma complexa túnica secretada. Esta túnica protetora é composta de um material tipo celulose (tunicina) e uma matrix protéica. Está presente uma faringe perfurada altamente desenvolvida, mas no adulto estão ausentes uma notocorda e um tubo nervoso. Apenas no estágio larval, que se assemelha a um girino microscópico, possui características cordadas distintas. Os tunicatos consistem de três classes: Ascidiacea, Thaliacea e Larvacea. As espécies encontradas dentro das Thaliacea e Larvacea são especializadas em viver nas camadas planctônicas e geralmente não ultrapassam o tamanho de 3 cm.¹⁴³ As ascídias contêm a maioria das espécies e os mais comuns e típicos tunicatos.

É por esta razão que os tunicatos estudados pelos químicos são invariavelmente chamados de ascídias. As ascídias são invertebrados marinhos comuns em todo o mundo. A maior parte delas são encontradas em águas rasas; elas se fixam a rochas, conchas, estacas e cascos de barcos ou, as vezes, fixam-se no lodo e areia por meio de filamentos ou de um pedúnculo. Em águas temperadas, as superfícies de estacas estão frequentemente cobertas

¹⁴¹ a) Weber, L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 295; b) Henkel, T., brunne, R. M., Muller, H., Reichel, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 643; c) Batey, R. A., Simoncic, P. D., Lin, D., Smyj, R. P., Lough, A. J. *Chem. Commun.* **1999**, 651; d) Wang, H., Ganesan, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1647; e) Adlington, R. M., Baldwin, J. E., Pritchard, G. J., Spencer, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 575.

¹⁴² Melvin, M. S., Ferguson, D. C., Lindquist, N., Manderville, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6861.

por espécies grandes. Há uma grande diversidade de espécies nos recifes tropicais com muitas formas coloniais diminutas vivendo em fendas e sob cabeças coralinas velhas. Outras formam grandes e conspícuos agregados sobre gorgônias. Mais de 119 espécies já foram coletadas de profundidades maiores que 2000 metros existindo mesmo algumas ascídias intersticiais.¹⁴⁴ Os corpos das espécies solitárias vão desde a forma esférica até a cilíndrica. Uma extremidade é fixada ao substrato enquanto que a extremidade oposta contém duas aberturas, os sifões bucal e atrial. Embora as cores cinza e verde sejam comuns, encontra-se nas ascídias todos os matizes de coloração, sendo algumas espécies coloniais muito bonitas. Em contrastes com as ascídias de águas rasas, 95% das quais vivem aderidas a superfícies rígidas, a maior parte das espécies de águas profundas habita substrato mole. O maior número é de espécies diminutas e esféricas ancoradas por meio de fibrilas, existindo também algumas formas grandes providas de um pedúnculo e ainda algumas estranhas espécies transparentes e irregulares lembrando trapos, que flutuam em torno de um pequeno ponto de fixação. As maiores ascídias encontradas na natureza apresentavam aproximadamente 15 cm.¹⁴⁵

2.1.5. Compostos Bioativos Isolados de Tunicatos

Enquanto milhares de compostos têm sido isolados de tunicatos, a maioria dos quais derivados de amino ácidos, é a atividade biológica associada com muitos destes produtos naturais que é responsável pelo grande número de pesquisas empregando estes invertebrados marinhos. Até hoje os mais notáveis exemplos de compostos de tunicatos bioativos isolados incluem a Didemnina B,¹⁴⁶ a Deidrodidemnina B¹⁴⁷ e a Ecteinascidina 743.¹⁴⁸ Estes compostos estão dentro de um grupo de apenas seis metabólitos de derivados marinhos que chegaram a testes clínicos antitumorais.¹⁴⁹ Na verdade a Didemnina B,

¹⁴³ Nakajima, S., Kojiri, K., Suda, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1894.

¹⁴⁴ Melvin, M. S., Tomlinson, J. T., Saluta, G. R., Kucera, G. L., Lindquist, N., Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6333.

¹⁴⁵ a) Barnes, R. D. Em *Zoologia dos Invertebrados*, 1ª ed. Livraria Roca Ltda, **1984**, São Paulo; b) Millar, R. H. Em *British Ascidiaceans*, Academic Press, Inc., **1970**, London.

¹⁴⁶ a) Tsuji, R. F., Yamamoto, M., Nakamura, A., Kataoka, T., Magae, J., Nagai, K., Yamasaki, M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1293; b) Han, S. B., Kim, H. M., Lee, C. W., Jang, E.-S., Son, K. H., Kim, S. U., Kim, Y. K. *Int. J. Immunopharmacol.* **1998**, *20*, 1.

¹⁴⁷ Wasserman, H. H., McKeon, J. E., Smith, L. A., Forgiione, P. *Tetrahedron, Suppl.* **1966**, 647.

¹⁴⁸ Wrede, F., Rothhass, A. *Z. Physiol. Chem.* **1934**, *226*, 95.

¹⁴⁹ Kazlauskas, R., Marwood, J. F., Murphy, P. T., Wells, R. J. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 215.

isolada em 1981 a partir de ascídias caribenhas, *Trididemnum solidum*, foi o primeiro composto marinho a entrar em testes clínicos. Em 1994 testes clínicos de Fase II financiados pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA) foram feitos com a Didemnina B, que foi em seguida abandonada devido a sua cardiotoxicidade. Por outro lado, o composto Deidrodidemnina B isolado em 1988 de colônias de ascídians, *Aplidium albicans*, mostrou-se mais ativo que a Didemnina B sem apresentar a sua cardiotoxicidade. Estes resultados mostrados para a Deidrodidemnina B fizeram com que este composto fosse introduzido em testes clínicos de Fase I em 1999 pela PharmaMar.

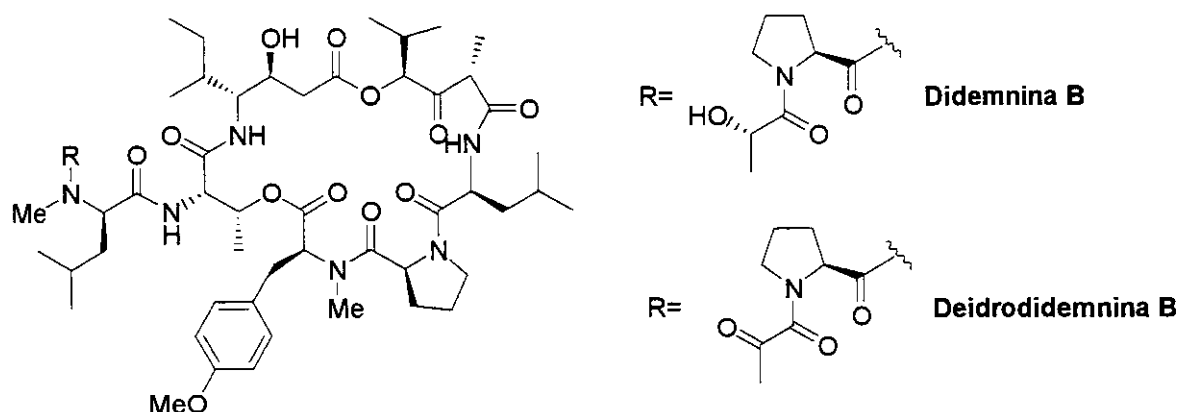
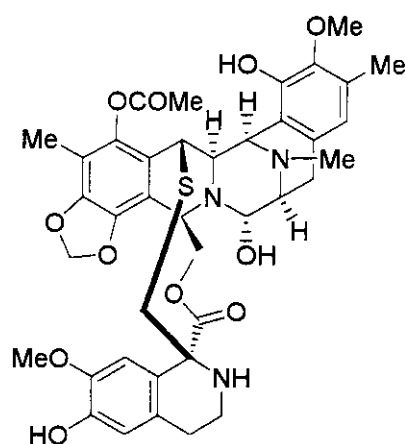


Figura 48

A Ecteinascidina 743 pertence à segunda família de compostos anticancer derivados de tunicatos, e foi isolada pela primeira vez do tunicato arbóreo *Ecteinascida turbinata* em 1990. A primeira síntese total deste composto foi descrita por Corey em 1996,¹⁵⁰ e recentemente outra síntese total foi relatada por Fukuyama.¹⁵¹ Os testes clínicos de Fase I foram completados com sucesso e testes de Fase II começaram em 1999.

¹⁵⁰ Corey, E. J., Gin, D. Y., Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202.

¹⁵¹ Endo, A., Yanagisawa, A., Abe, M., Tohma, S., Kan, T., Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.



Ecteinascidina 743

Figura 49

Estes três metabólitos demonstram a potencialidade destes importantes constituintes biologicamente ativos de fontes de ascidians e justificam a continuidade das pesquisas utilizando estes invertebrados marinhos.

2.2. As Arborescidades

Bromoindóis são metabólitos secundários comuns em organismos marinhos, possivelmente com funções específicas nos mecanismos de defesa química contra parasitas nestes animais.¹⁵² Muitos alcalóides possuindo a unidade básica do 6-bromotriptofano, ou da 6-bromotriptamina, foram isolados de vários invertebrados marinhos, dentre eles esponjas, celenterados e tunicatos.¹⁵³ O primeiro exemplo de um alcalóide contendo o esqueleto do 6-bromoindol foi isolado em 1909, a 6,6'-dibromoindigotina.¹⁵⁴ A própria bromotriptamina foi isolada de uma grande variedade de organismos marinhos, como por exemplo de tunicato *Didemnum candidum*, e de *Lissoclinum sp.*¹⁵⁵ Outra classe de compostos que possuem o esqueleto β -carbólico bromado, muitos contendo a estrutura da

¹⁵² Baker, J. T., Murphy, V. Em *Handbook of Marine Science: Compounds from Marine Organisms*, vol. 1, C. R. C., Cleveland, Ohio, 1976.

¹⁵³ a) Bifulco, G., Bruno, I., Minale, L., Riccio, R., Calignano, A., Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1294; b) Schmidt, U., Wild, J. *Angew. Chem.* **1984**, 98, 996; c) Raverty, W. D., Thomson, R. H., King, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1977**, 1204; d) Dellar, G., Djura, P., Sargent, M. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 1679.

¹⁵⁴ Friedländer, P. *Ber.* **1909**, 42, 765.

¹⁵⁵ Searle, P. A., Molinsky, T. F. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6600.

6-bromotriptamina, são as eudistaminas que foram isoladas de um tunicato caribenho, *Eudistoma olivaceum*.¹⁵⁶

Em 1993, País isolou do tunicato marinho *Pseudodistoma arborescens* quatro novos alcalóides indólicos bromados pertencentes à família das tetraidro- β -carbolinas, os quais foram caracterizados como Arborescicina A (**33**), Arborescicina B (**34**), Arborescicina C (**35**) e Arborescicina D (**36**), figura 50.¹⁵⁷ Estes compostos mostraram atividade citotóxica em ensaios para carcinoma bucal (KB, 100% de atividade a 10 $\mu\text{g/mL}$). O composto que se mostrou mais ativo foi a Arborescicina D apresentando um IC_{50} de 3 $\mu\text{g/mL}$ nos testes de citotoxicidade para KB.

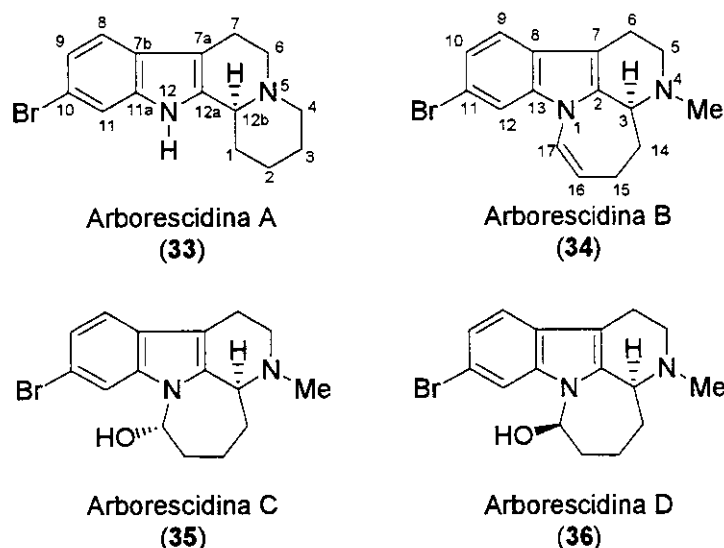


Figura 50: Alcalóides arborescídnicos.

A estereoquímica absoluta destas Arborescicinas não foi determinada, e baseando-se no efeito Cotton positivo¹⁵⁸ de dicroísmo circular a configuração de C-12b na Arborescicina A (**33**) foi sugerida ser *S* por País.¹⁵⁷ A mesma configuração em C-3 foi assinalada para os alcalóides **34-36** (Arborescicinas B-D), baseando-se em argumentos biosintéticos desta família de compostos.¹⁵⁹

¹⁵⁶ Fahy, E., Potts, B. M. C., Faulkner, D. J., Smith, K. J. *Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564.

¹⁵⁷ Chbani, M., País, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 99.

¹⁵⁸ Bartlett, L., Dastoor, N. J., Hrbek Jr., J., Klyne, W., Schmid, H., Snatzke, G. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1238.

¹⁵⁹ Le Men, J., Taylor, W. I. *Experimentia* **1965**, *21*, 508.

Em 1998, um grupo da Universidade de Oklahoma, nos Estados Unidos, relatou, baseando-se em experimentos de dispersão anômala, que a configuração absoluta destes alcalóides era *R* e não mais *S*.¹⁶⁰

2.3. Objetivo

Nesta etapa do projeto estamos interessados em confirmar a estereoquímica absoluta da Arborescidina A (**33**), proposta com base no espectro de dicroísmo circular que mostrou um efeito Cotton positivo a 280 nm, sugerindo uma configuração *S* em C12-b.

Ainda, inspirados em parte pela controvérsia em relação à proposta da configuração das outras Arborescidades B-D (**34-36**, C-3 *R*) com relação a Arborescidina A (C-12b *S*), a sínteses estereosseletivas das Arborescidades A, B e C foram propostas em um projeto de doutorado sanduíche em colaboração com o professor Viresh H. Rawal da Universidade de Chicago, EUA.

2.4. Síntese Racêmica de Koomen das (±)-Arborescidades A-D

Koomen relatou uma rota racêmica desta família de alcalóides em 1998.¹⁶¹ Neste trabalho Koomen descreve a síntese da (±)-Arborescidina A (**33**) empregando a condensação de Pictet-Spengler.¹⁶² A reação da 6-bromotriptamina com o aldeído glutárico, seguida de redução *in situ* do imínio resultante com NaBH₄, levou à imediata formação da (±)-Arborescidina A (**33**) em um rendimento de 21%, figura 51. A metodologia utilizada para a síntese das outras Arborescidades B, C e D foi baseada na estratégia previamente descrita pelo grupo para sistemas azepínicos.¹⁶³ A condensação de Pictet-Spengler utilizando a 6-bromo-*N*-metiltriptamina com 5,5-dimetoxipentanal¹⁶⁴ em tolueno/refluxo forneceu o acetal intermediário. Desproteção do acetal com TFA levou a formação simultânea do anel azepínico como uma mistura de isômeros *trans*-**35** e *cis*-**36** numa

¹⁶⁰ Schubot, F. D., Hossain, M. B., van der Helm, D., Pàis, M., Debitus, C. *J. Chem. Crystallography* **1998**, 28, 23.

¹⁶¹ Burn, B. E. A., Meijer, M. M., Korver, J., Wanner, M. J., Koomen, G. -J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6135.

¹⁶² (a) Pictet, A., Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030. Para uma revisão recente: (b) Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797.

¹⁶³ Cheng, E., Botzem, J., Wanner, M. J., Burn, B. E. A., Koomen, G. -J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6725.

proporção inicial de **35:36** igual a 4:1, e 68% de rendimento para as duas etapas. Equilibração desta mistura de isômeros **35** e **36** em meio ácido levou a uma mistura de **35:36** em uma proporção de 10:1, figura 51. A enamina ($\pm$)-Arborescidina B (**34**) foi facilmente sintetizada a partir da desidratação de **35** usando ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TsOH) e DMSO como solvente em um rendimento de 83%.

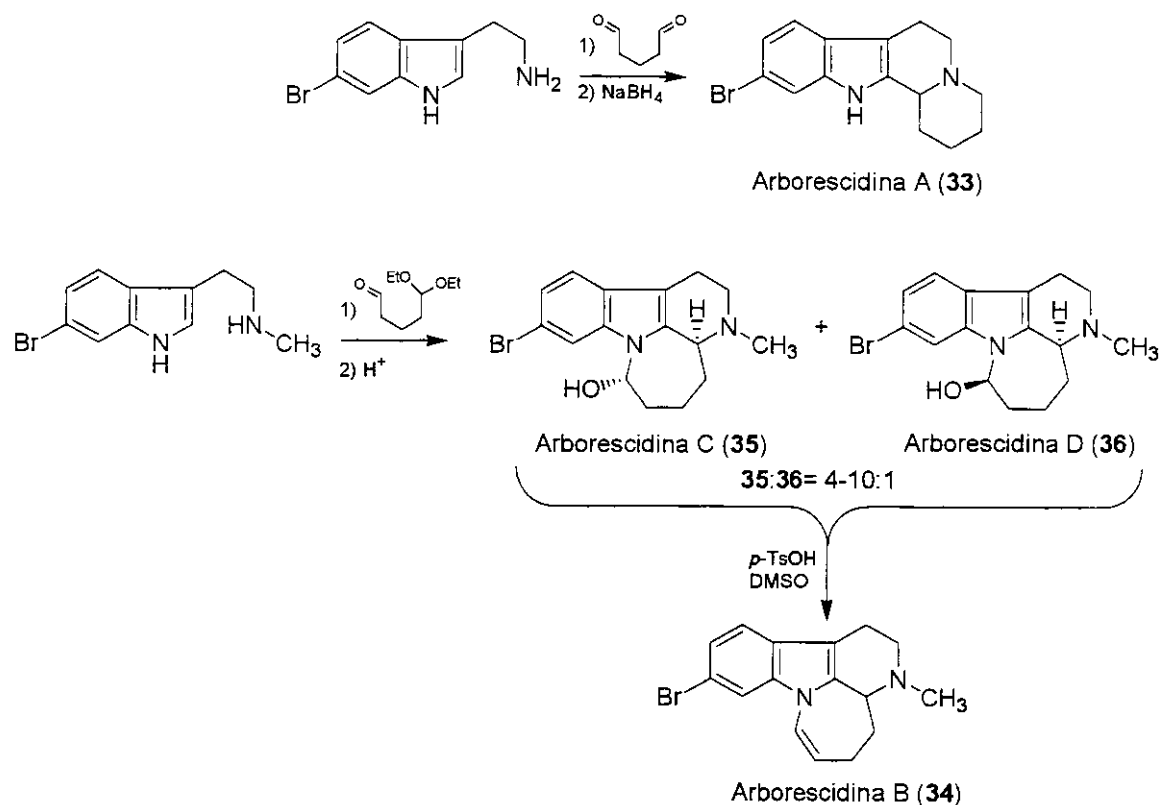


Figura 51: Síntese dos alcalóides marinhos ($\pm$)-Arborescidina A-D por Koomen.

2.5. Resultados e Discussão

As estruturas das Arborescidades são formadas de sistemas tetracíclicos possuindo uma coleção de grupos funcionais dos mais variados, como por exemplo: amino, hidróxi, alceno e brometo arílico. As análises retrossintéticas dos esqueletos básicos das Arborescidades estão mostradas na figura 52.

¹⁶⁴ Wanner, M. J., Koomen, G. -J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5634.

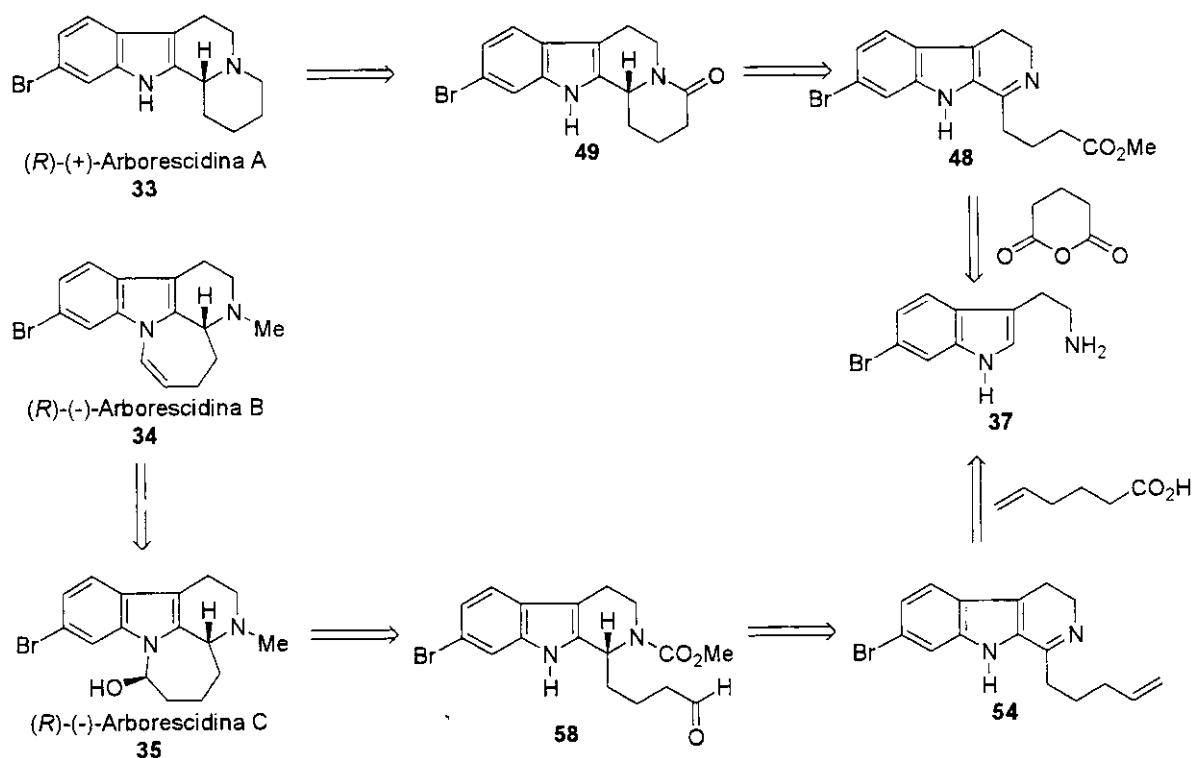


Figura 52: Análise retrossintética das Arborescicidinas A, B e C.

2.5.1. Obtenção da 6-Bromotriptamina

Um dos principais desafios para o sucesso da síntese foi a obtenção da bromotriptamina **37**, necessária para a preparação da amida precursora, e que foi sintetizada como mostrada no esquema 31. Vários métodos para a síntese de indóis substituídos foram descritos a partir de precursores benzênicos. As sínteses de Fischer,¹⁶⁵ Reissert¹⁶⁶ e Batcho-Leimgruber¹⁶⁷ são as melhores metodologias descritas na literatura para a síntese de indóis 4-, 5-, 6- e 7-substituídos. A obtenção do 6-bromoindol foi alcançada pelo método de Batcho-Leimgruber modificado por Rapoport,¹⁶⁸ esquema 31. A preparação do 6-bromoindol foi obtida a partir da 4-metil-3-nitroanilina comercialmente disponível, que forneceu o *p*-bromo-2-nitrotolueno **38** através de uma reação de Sandmeyer em 88% de

¹⁶⁵ a) Uhle, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 761; (b) Uhle, F. C., McEwen, C. M., Schroter, H., Yuan, C., Baker, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1200.

¹⁶⁶ Nagasaka, T., Yuge, T., Ohki, S. *Heterocycles* **1977**, *8*, 371.

¹⁶⁷ Clark, R. D., Repke, D. B. *Heterocycles* **1984**, *22*, 195.

¹⁶⁸ Moyer, M. P., Shiurba, J. F., Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106.

rendimento.¹⁶⁹ O *p*-bromo-2-nitrotolueno foi então tratado com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil a 110 °C na presença de pirrolidina. A enamida **39** resultante foi submetida, sem prévia purificação, a redução mediada por zinco metálico fornecendo o 6-bromoindol **40** desejado.¹⁶⁸ Estas duas últimas etapas consistem no método descrito por Batcho-Leimgruber que fornece anéis indólicos substituídos apenas no anel benzênico. Este método foi inicialmente revelado em uma patente¹⁷⁰ e um procedimento representativo está disponível no *Organic Synthesis*.¹⁷¹ Uma revisão sobre a reação também foi publicada em 1984 na revista *Heterocycles*.¹⁶⁷ A reação envolve a condensação de um *o*-nitrotolueno com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil. No método original, a reação era completada pela destilação de metanol do meio reacional. Um aperfeiçoamento que vem sendo largamente adotado é a inclusão de pirrolidina na mistura reacional. Sobre estas condições a reação é acelerada com pirrolidina substituindo a dimetilamina no produto desejado (enamina).¹⁷² A reação é dependente do grupo nitro para garantir a acidez do grupo metila, e ainda, o grupo nitro tem um papel fundamental na estabilização da enamina resultante. A segunda etapa da síntese envolve a ciclização redutiva. Um grande número de agentes redutores têm sido empregados. O mecanismo deste processo encontra-se na figura 53.

O 6-bromoindol e 1-dimetilamino-2-nitroetileno (DMANE, preparado como mostrado no esquema 31)¹⁷³ na presença de TFA forneceu o 3-[(*E*)-2-nitroetenil]-6-bromoindol¹⁷⁴ **41** em 96% de rendimento. Tentativas de redução de **41** a 6-bromotriptamina com uma solução de LiAlH₄ em THF gerou uma mistura de produtos debromados. Esta redução com solução de LiAlH₄ foi testada a partir de um exemplo descrito por Nicolaou,¹⁷⁵ que descreve a redução do 3-[(*E*)-2-nitroetenil]-4-bromoindol com sucesso. Porém, em nosso caso, o brometo na posição 6 do anel indólico tornou o composto mais

¹⁶⁹ Rinehart Jr., K. L., Kobayashi, J., Harbour, G. C., Gilmore, J., Mascal, M., Holt, T. G., Shield, L. S., Lafargue, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378.

¹⁷⁰ Batcho, A. D., Leimgruber, W. *U. S. Patent* **1976**, 3,976,639.

¹⁷¹ Batcho, A. D., Leimgruber, W. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214.

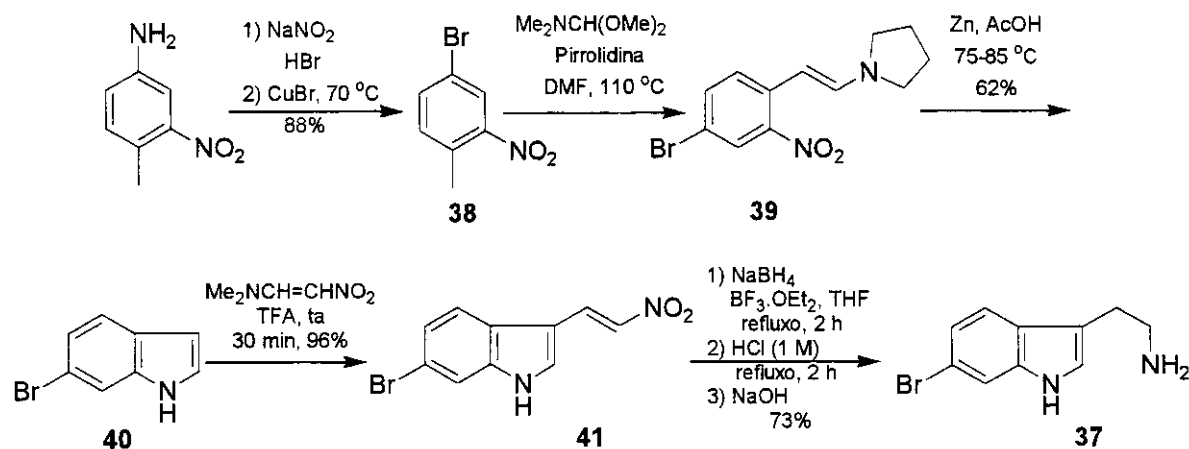
¹⁷² Repke, D. B., Ferguson, W. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 845.

¹⁷³ Severin, T., Bruck, B. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3847.

¹⁷⁴ a) Harrington, P. J., Hegedus, L. S., McDaniel, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4335; b) Schumaker, R. W., Davidson, B. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 935.

¹⁷⁵ a) Nicolaou, K. C., Huang, X., Giuseppone, N., Rao, P. B., Bella, M., Reddy, M. V., Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4705; b) Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Simonsen, K. B., Koumbis, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3473.

reativo a litição e concomitante debromação no “work-up”. Desta forma, a redução de **41** mediada por borana forneceu a 6-bromotriptamina desejada **37** em 73% de rendimento.^{174b}



Esquema 31

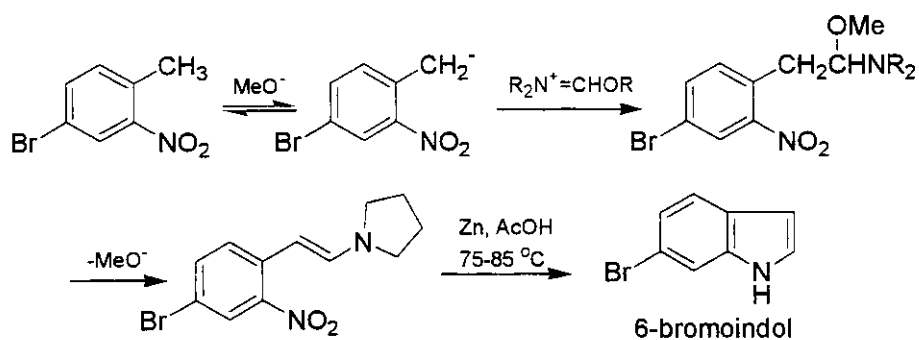
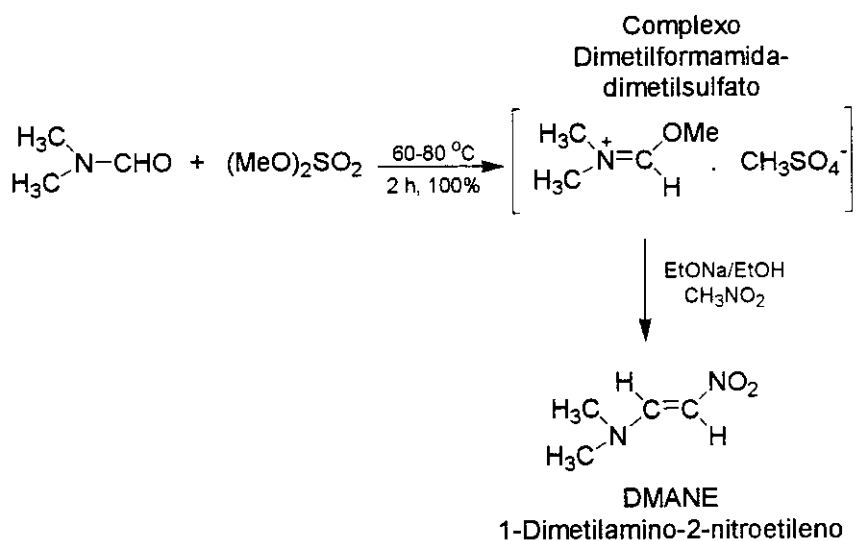


Figura 53: Reação de Batcho-Leimgruber para a síntese de indóis substituídos.

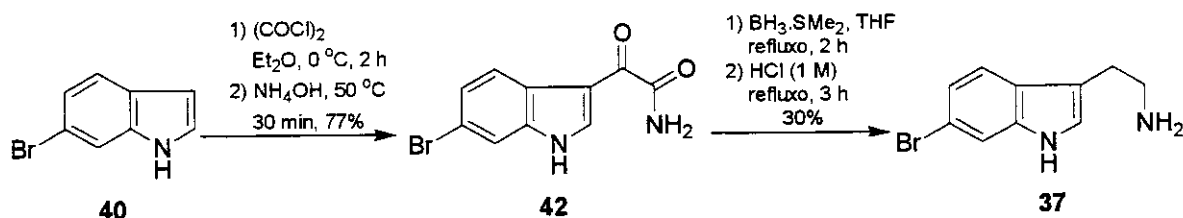
A obtenção da DMANE (1-dimetilamino-2-nitroetileno) seguiu um antigo procedimento descrito por Severin,¹⁷³ e sua preparação mostrou-se muito simples e de fácil manuseio sem grandes preocupações com a umidade e oxigênio do ar, esquema 32.



Esquema 32: Obtenção do DMANE¹⁷³ a partir do complexo dimetilformamida-dimetilsulfato.¹⁷⁶

Ainda foram investigadas outras duas rotas para a obtenção da 6-bromotriptamina, a fim de comprovar a eficiência dentre estas metodologias propostas na literatura para a obtenção de **37** na síntese das Arborescoidinas.

Primeiramente, o 6-(2-glioxamida)-bromoindol **42** foi obtido a partir da reação de **40** com (COCl)₂/NH₄OH, seguida pela redução com borana dimetilsulfeto fornecendo a 6-bromotriptamina desejada **37** em baixo rendimento (30%), esquema 33.



Esquema 33

Posteriormente, a obtenção da 6-bromotriptamina foi alcançada seguindo-se o procedimento descrito por Alemany¹⁷⁷ para a obtenção do cloreto de ácido do 3-glioxil-indol em 98% de rendimento. Em seguida, a indol-3-glioxamida foi obtida através da adição de NH₄OH concentrado em 90% de rendimento.¹⁷⁸ A glioxamida **43** foi submetida a quatro etapas reacionais consecutivas.

¹⁷⁶ Bredereck, H., Effenberger, F., Simchen, G. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 493.

¹⁷⁷ Alemany, A., Alvarez, E. F., Lopez, O. N., Herraiz, M. E. R. *Bull. Soc. Chim. France* **1974**, 12, 2883.

¹⁷⁸ Rinehart Jr., K. L., Kobayashi, J., Harbour, G. C., Gilmore, J., Mascal, M., Holt, T. G., Shield, L. S., Lafargue, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3378.

Para a bromação do esqueleto indólico na posição 6 havia a necessidade da redução da densidade eletrônica no anel de 5 membros do indol, e o melhor resultado foi obtido com a introdução de um grupo α -cetoamida na posição 3 do indol.¹⁷⁹

A bromação do indol-3-glioxamida forneceu uma mistura de 1:1 dos derivados bromados na posição 5 e 6 em bom rendimento.¹⁸⁰ Na próxima etapa utilizou-se a mistura dos regioisômeros obtidos anteriormente sem prévia purificação, a qual sofreu redução das glioxamidas com borana dimetilsulfeto.

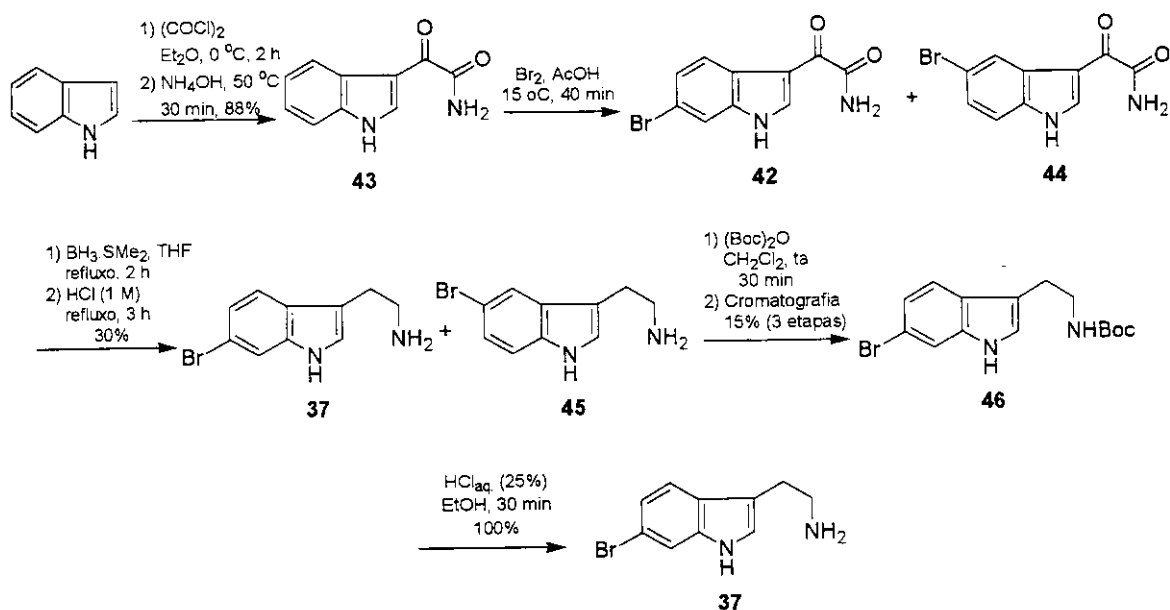
Já havia sido relatado que a redução da 6-bromo-3-glioxamida com LiAlH_4 resultou em debrominação.¹⁷⁸ No entanto, uma grande gama de compostos, incluindo glioxamidas, podem ser reduzidos empregando-se complexo borana-dimetilsulfeto.¹⁸¹ Porém, comparando-se as reduções empregando-se borana com LiAlH_4 , notou-se que com boranas eram relativamente mais lentas. Um aumento na velocidade da reação poderia ser alcançado através da destilação do dimetilsulfeto da mistura reacional.¹⁸¹ Assim, a redução do 6-(5)-bromo glioxamidas usando borana dimetilsulfeto forneceu uma mistura das etilaminas correspondentes em apenas 30% de rendimento.

A separação da mistura resultante dos regioisômeros foi alcançada após conversão nos respectivos carbamatos que agora sim foram separados por cromatografia, fornecendo o isômero 6-bromocarbamato em 15% de rendimento para as 3 etapas. O regioisômero 6-bromado protegido com Boc apresentou-se na forma de agulhas incolores. Os dados espectroscópicos do composto estão de acordo com os relatados na literatura. A simples acidificação com uma solução aquosa de HCl (6 M) e subsequente extração com acetato de etila, forneceu a 6-bromotriptamina em rendimento quantitativo. A 6-bromotriptamina foi obtida em 4% de rendimento a partir do indol, esquema 34.

¹⁷⁹ Gron, C., Christophersen, C. *Acta Chem. Scand. B* **1984**, 8, 709.

¹⁸⁰ Hirano, S., Akai, R., Shinoda, Y., Nakatsuka, S. *Heterocycles* **1995**, 41, 255.

¹⁸¹ Brown, H. C., Choi, Y. M., Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153.



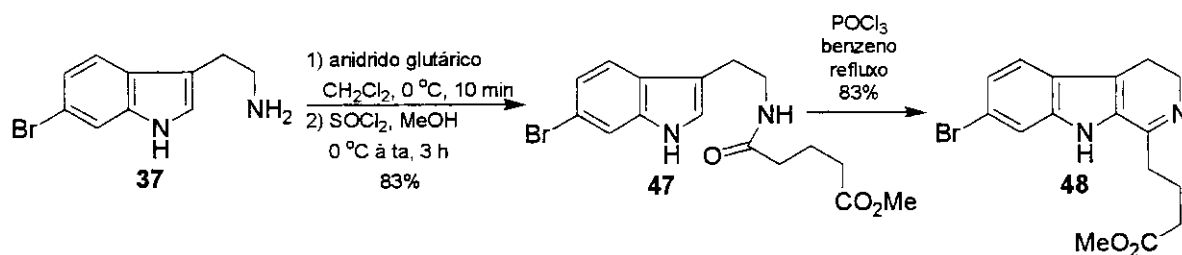
Esquema 34

Apesar destas duas últimas metodologias estarem descritas na literatura, os rendimentos relatados não foram reprodutíveis em nosso laboratório, mostrando que o melhor resultado foi quando empregamos a versão de Rapoport para o método de Batcho-Leimgruber-Nitroetilenação¹⁶⁸ para a síntese de triptaminas substituídas.¹⁸²

2.5.2. Primeira Síntese Enantiosseletiva da (R)-(+)-Arborescidina A

Com a eficiente preparação da 6-bromotriptamina **37**, os esforços foram fixados na síntese da Arborescidina A, esquema 35 e 36. Assim, exposição de **37** ao anidrido glutárico em CH_2Cl_2 possibilitou a formação do amido ácido, que foi submetido a esterificação mediada por $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$, levando ao composto **47** em 83% de rendimento (duas etapas). A amida resultante foi convertida a imina **48** utilizando-se a reação de Bischler-Napieralski na presença de POCl_3 (86% de rendimento).

¹⁸² Veja também: Sundberg, R. J. Em *Indoles*, Academic Press, San Diego, CA, USA 1996



Esquema 35

A reação de Bischler-Napieralski consiste na ciclodesidratação de β -feniltilamidas fornecendo 3,4-diidroisoquinolinas através do aquecimento a altas temperaturas com P_2O_5 , ou cloreto de zinco.¹⁸³ Nenhum rendimento foi relatado inicialmente no artigo dos descobridores da reação, mas trabalhos subsequentes mostraram que os mesmos eram muito baixos usando-se as condições originalmente descritas para a reação.¹⁸⁴ Modificações usando baixas temperaturas e agentes mais suaves para a condensação melhoraram a reação, e ela tornou-se o método mais utilizado para a preparação de isoquinolinas e β -carbolinas.¹⁸⁵

O mecanismo proposto por Phillips¹⁸⁶ e Fodor¹⁸⁷ para a reação de Bischler-Napieralski é o mais aceito na literatura, passando por um intermediário haleto de imidoila, que é o mesmo intermediário proposto em duas outras reações: reação de Ritter¹⁸⁸ e reação de von Braun.¹⁸⁹ Na reação original de Bischler-Napieralski foi usado pentóxido de fósforo (P_2O_5) como ácido de Lewis e, neste caso, é aceita a formação de um fosfato de imidoila ao invés do cloreto de imidoila. O íon nitrílio pode ser formado pela eliminação do grupo fosfato, assim fornecendo altos rendimentos dos produtos ciclizados ao invés dos vários intermediários da mistura reacional, figura 54.

¹⁸³ Bischler, A., Napieralski, B. *Ber.* **1893**, 26, 1903.

¹⁸⁴ a) Pictet, A., Kay, F. W. *Ber.* **1909**, 42, 1973; b) Pictet, A., Finfelstein, *Compt. Rend.* **1909**, 148, 925; c) Pictet, A., Gams, A. *Ber.* **1909**, 42, 2943.

¹⁸⁵ Whaley, W. M., Govindachari, T. R. *Org. Reactions* **1951**, 6, 74.

¹⁸⁶ a) Fodor, G., Gal, J., Phillips, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, 11, 919; b) Gal, J., Wienkam, R. J., Castagnoli Jr., N. J. *Org. Chem.* **1974**, 39, 418; c) Larsen, R. D., Reamer, R. A., Corley, E. G., Davis, P., Grabowski, E. J. J., Reider, P. J., Shinkai, I. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 6034; d) Nicoletti, M., O'Hagan, D., Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 116; e) Heaney, H., Shuhaibar, K. F., Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4275; f) Ishida, A., Nakamura, T., Irie, K., Oh-Ishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3237.

¹⁸⁷ Nagubandi, S., Fodor, G. J. *Heterocyclic Chem.* **1980**, 17, 1457.

¹⁸⁸ a) Ritter, J. J., Minicri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4045; b) Ritter, J. J., Kalish, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4048.

¹⁸⁹ Phillips, B. A., Fodor, G., Gal, J., Letourneau, F., Ryan, J. J. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3309.

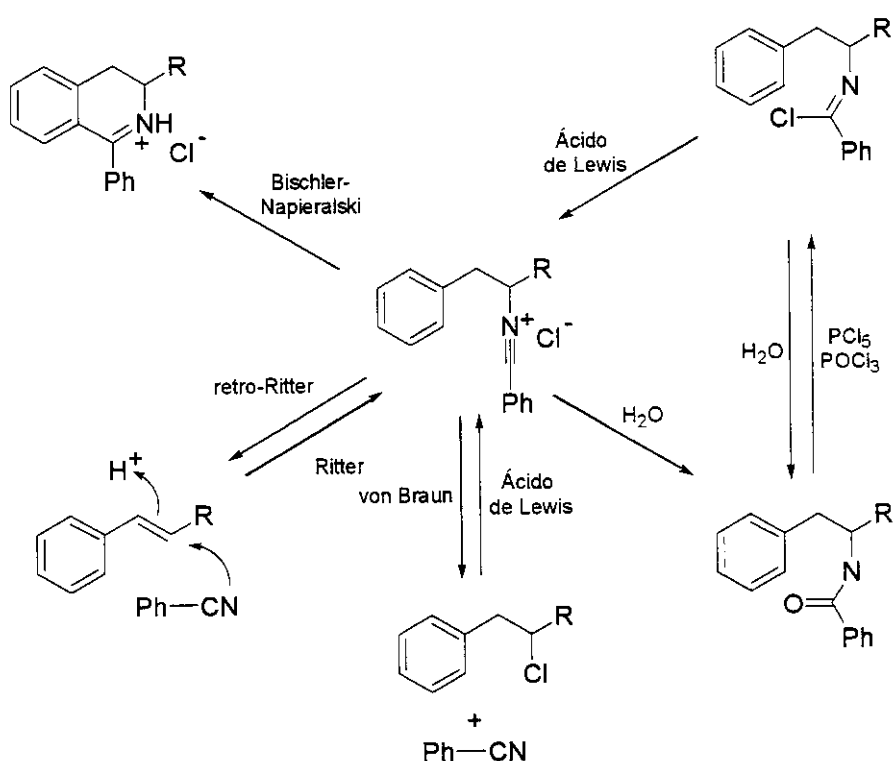


Figura 54

Alguns autores especulam que o mecanismo da reação de Bischler-Napieralski, bem como o mecanismo da reação de Pictet-Spengler, passaria por um intermediário espiroindolenina **C**,¹⁹⁰ como mostrado na figura 55. Mas estas propostas foram contestadas através de cálculos MNDO, onde para formação de tal intermediário espiro haveria altas barreiras de energias para o rearranjo da espiroindolenina **C** ao intermediário **B** nestas reações. Uma outra observação que contesta esta proposta para a formação da espiroindolenina **C** seria que dois produtos poderiam ser formados a partir deste intermediário espiro. No entanto, a formação de produtos como **F** nunca foram observados nestes tipos de reações,¹⁹¹ figura 55.

¹⁹⁰ a) Doi, S., Shirai, N., Sato, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 2217; b) Liu, J., Nakagawa, M., Ogata, K., Hino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1672.

¹⁹¹ a) Kowalski, P., Mokrosz, J. L. *Bull. Soc. Chim. Bel.* **1997**, 106, 147; b) Kowalski, P., Bojarski, A. J., Mokrosz, J. L. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2737

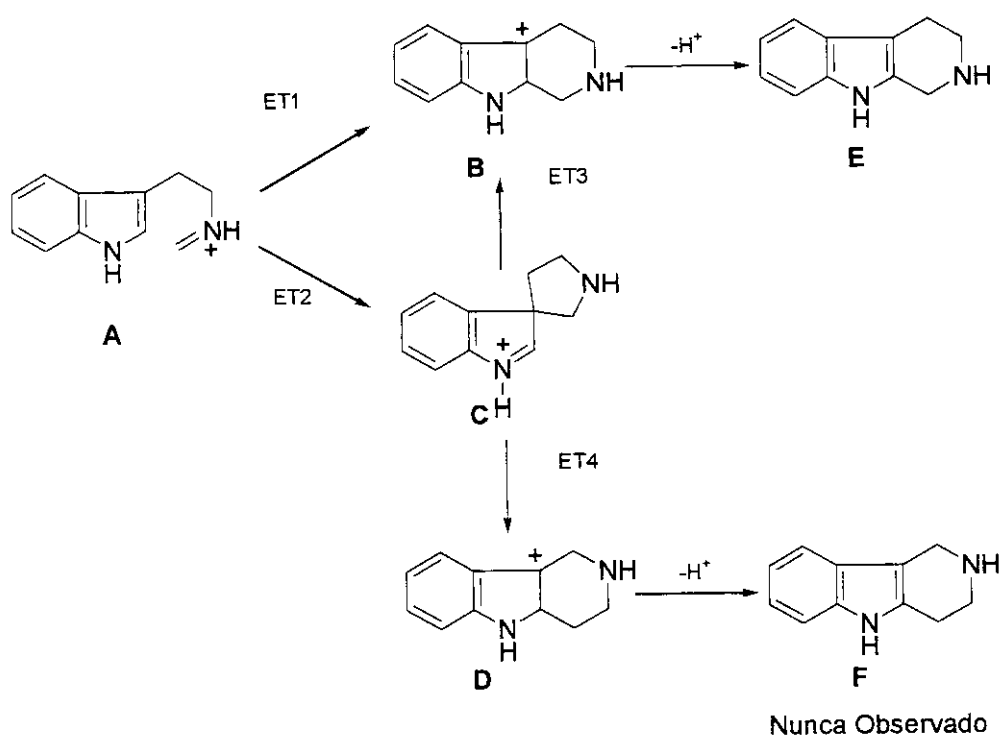


Figura 55

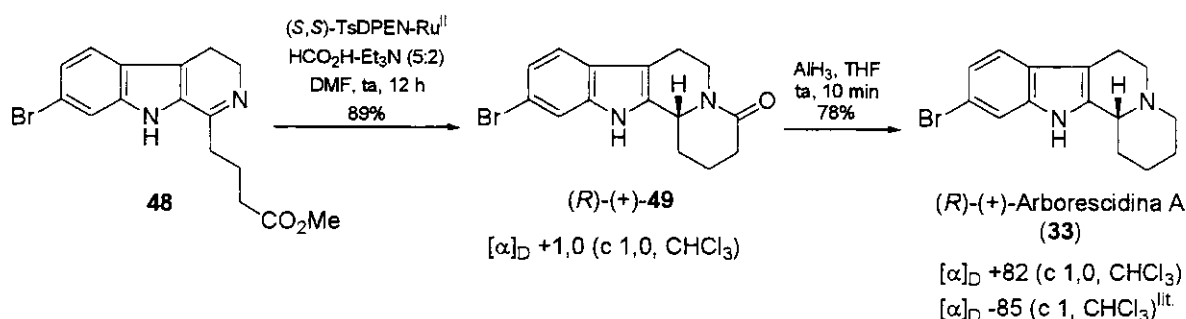
Tendo preparado a imina **48**, procedeu-se aos testes de viabilidade da hidrogenação assimétrica de Noyori. Não há nenhum exemplo na literatura empregando a transferência de hidrogênio assimétrica à iminas em sínteses totais, mostrando que a metodologia de Noyori continua em desenvolvimento.¹⁹² Na natureza, as oxiredutases catalisam a transferência de hidrogênio a compostos carbonílicos levando aos respectivos álcoois, usando co-fatores como NADH ou NADPH,¹⁹³ os quais são geralmente muito seletivos. Noyori e colaboradores mostraram que complexos de *p*-cimeno-Ru (II), possuindo uma 1,2-diamina quiral adequada, catalisa de forma eficiente as reduções assimétricas de iminas com uma mistura azeotrópica de ácido fórmico-trietilamina como fonte de hidrogênio.^{192a,b} Este método é particularmente útil e conveniente como uma rota geral para os alcalóides β -carbolínicos naturais e não-naturais.

¹⁹² a) Uematsu, N., Fujii, A., Hashiguchi, S., Ikariya, T., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916; b) Yamakawa, M., Ito, H., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466; c) Mao, J., Baker, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841; d) James, B. R. *Catalysis Today* **1997**, *37*, 209; e) Kobayashi, S., Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

¹⁹³ a) Jones, J. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351; b) Schoffers, E., Golebiowski, A., Johnson, C. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769; c) Leninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M. Em *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, New York, NY, USA, **1997**.

Assim, a imina **48** foi tratada com o catalisador pré-formado do complexo de (*S,S*)-TsDPEN Ru(II) em DMF e uma mistura azeotrópica de HCO₂H-Et₃N, gerando o esqueleto da lactama desejada **49** em 89% de rendimento e 96% *ee*, determinado por HPLC usando uma coluna ChiralCell OD. Cabe ressaltar que através do ligante quiral utilizado na hidrogenação assimétrica o centro formado em **49** é proposto ser *R*, como discutido em vários exemplos relatados na literatura para estes tipos de sistemas e ligante quiral utilizado.

A ciclização *in situ* de aminas livres em meio ácido é bem conhecido na literatura, como, por exemplo, na síntese total da ($\pm$)-licopodina feita por Stork¹⁹⁴ e no exemplo de Angelastro,¹⁹⁵ figura 56. Redução da lactama (*R*)-(+)-**49** com borana dimetilsulfeto em THF forneceu o produto desejado inesperadamente em apenas 10% de rendimento. A síntese total da (*R*)-(+)-Arborescidina A foi finalizada através de uma redução suave com AlH₃ a temperatura ambiente,⁹⁷ que forneceu o composto **33** em 78% de rendimento {[α]_D +82 (c 1,0, CHCl₃)}. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados por Païs, tabela 5.¹⁵⁷

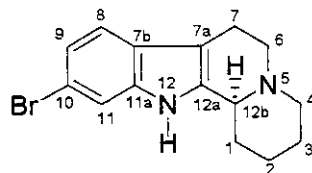


Esquema 36

¹⁹⁴ (a) Stork, G., Kretchmer, R. A., Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647; (b) Stork, G. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 383.

¹⁹⁵ Marquart, A. L., Podlogar, B. L., Huber, E. W., Demeter, D. A., Peet, N. P., Weintraub, H. J. R., Angelastro M. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2092.

Tabela 5: Dados espectroscópicos comparativos da (-)-Arborescidina A isolada [^{13}C -RMN (62.5 MHz) e ^1H -RMN (400 MHz), CDCl_3] e da (+)-Arborescidina A sintetizada **33** [^{13}C -RMN (125 MHz) e ^1H -RMN (500 MHz), CDCl_3].



(-)-Arborescidina A
(**33**)

Posição	(-)-Arborescidina A (natural)		(+) -Arborescidina A (sintética, 33)	
	δ C	δ H (J, Hz)	δ C	δ H (J, Hz)
1	29,8	2,03 m 1,73 m	29,9	2,03-2,09 m 1,70-1,79 m
2	24,3	1,86 m 1,46 m	24,3	1,86-1,97 m 1,44-1,48 m
3	25,7	1,73 m 1,53 m	25,7	1,70-1,79 m 1,49-1,65 m
4	55,7	3,00 m 2,36 m	55,7	2,92-3,09 m 2,34-2,42 m
6	53,3	3,03 m 2,63 m	53,4	2,92-3,09 m 2,57-2,69 m
7	21,5	3,00 m 2,60 m	21,4	2,92-3,09 m 2,57-2,69 m
7a	108,3		108,3	
7b	126,5		126,4	
8	119,3	7,30 d (8,5)	119,3	7,30 d (8,4)
9	122,6	7,16 dd (8,5, 1,5)	122,7	7,16 dd (8,4, 1,5)
10	114,6		114,5	
11	113,6	7,42 d (1,5)	114,7	7,42 d (1,5)
11a	136,9		136,7	
12a	136,0		135,8	
12b	60,1	3,18 dl (11)	60,0	3,19 d (8,8)
12, NH		7,76 sl		7,75 s

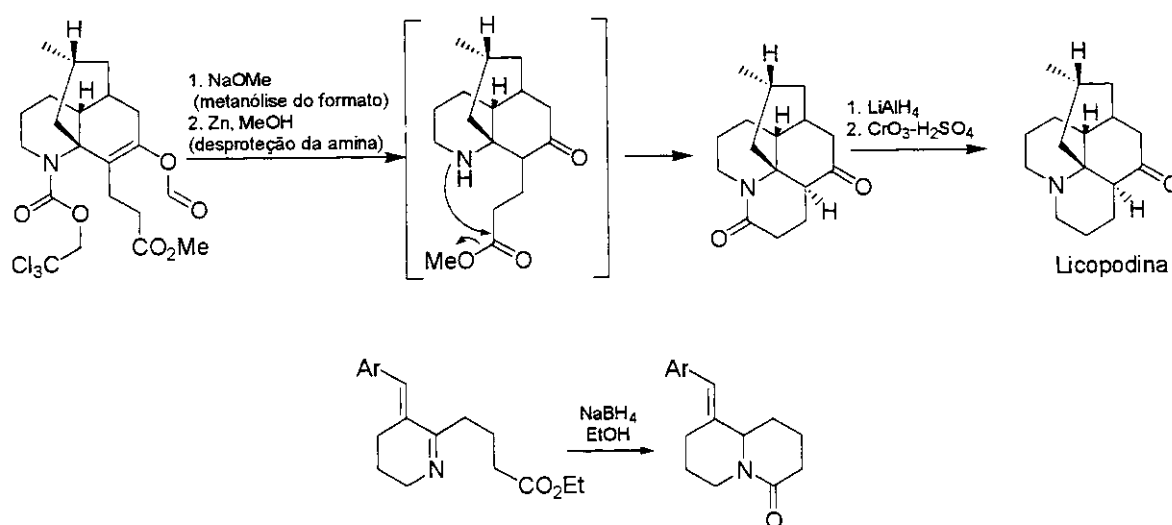


Figura 56: Síntese total da (±)-Licopodina feita por Stork¹⁹⁴ e exemplo descrito por Angelastro.¹⁹⁵

Noyori racionalizou o senso geral da indução assimétrica decorrente do emprego deste sistema catalítico através do estado de transição para a redução mostrado na figura 57. A espécie de Ru (II) quiral, na etapa estereodeterminante de transferência de hidrogênio, formalmente discrimina as faces enantiotópicas a partir do átomo de nitrogênio sp^2 da imina cíclica, gerando um carbono sp^3 estereogênico (controle α de acordo com a lei do centro trigonal latente).¹⁹⁶ Dentre as mais notáveis características desta redução são a razão Substrato/Catalisador (podendo variar de 100 até 1000), e a elevada quimiosseletividade. A transferência de hidreto das espécies de rutênio para a imina requer uma interação fora do plano entre Ru-H e a ligação C=N. Possivelmente a transferência de hidrogênio ocorre de acordo com uma catálise bifuncional entre metal-ligante,¹⁹⁷ e ainda que a interação N-H estabilize o estado de transição através da presença de uma ponte de hidrogênio com o nitrogênio da imina, como mostrado em I, figura 57.^{197b}

¹⁹⁶ Duhamel, P., Duhamel, L. *C. R. Acad. Sci., Ser. Iib* **1995**, 320, 689.

¹⁹⁷ a) Haack, K.-J., Hashiguchi, S., Fujii, A., Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 285; b) Noyori, R., Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97; c) Hashiguchi, S., Fujii, A., Haack, K.-J., Matsumura, K., Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 288.

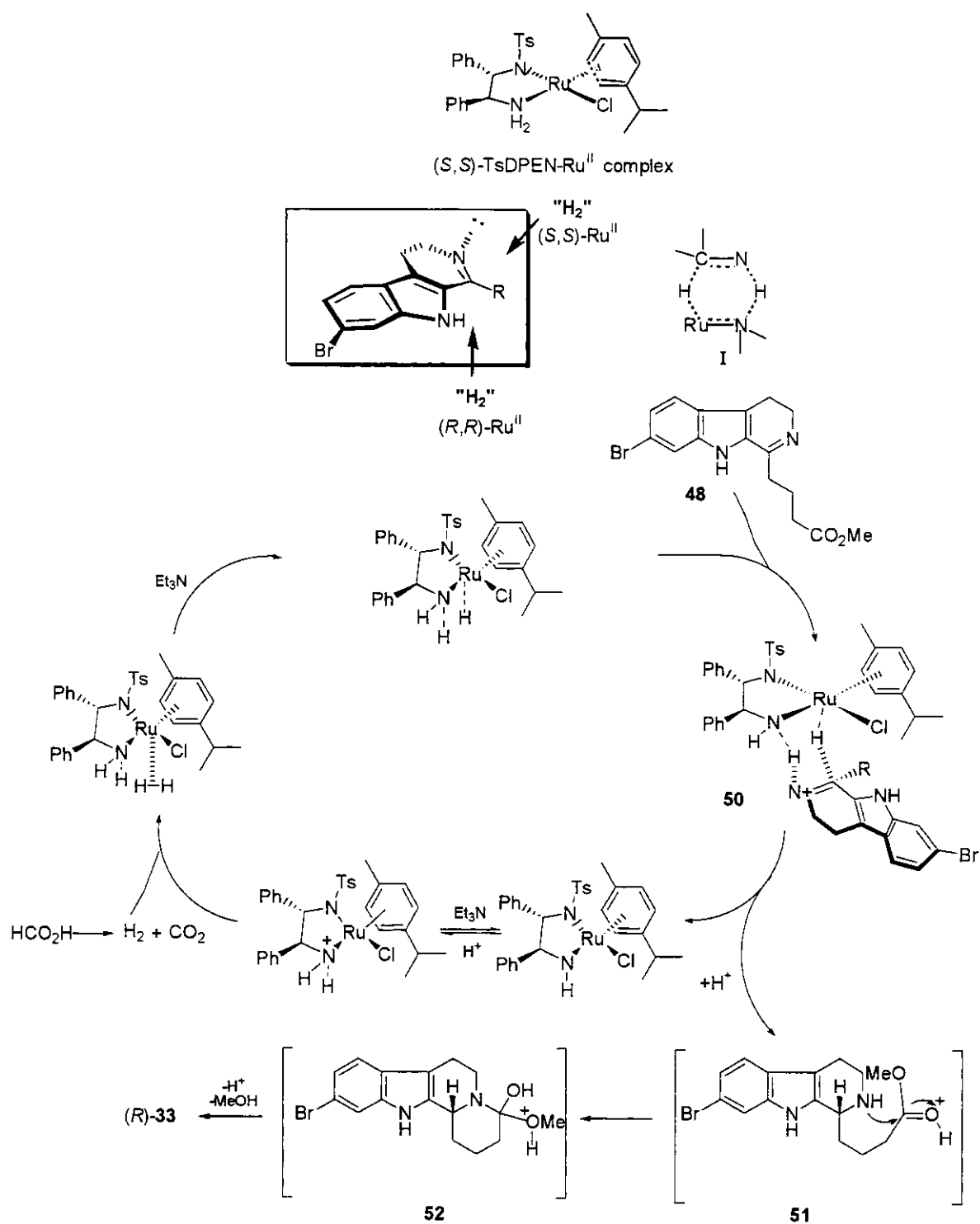


Figura 57: Senso geral da transferência assimétrica de hidrogênio catalisada por complexo de Ru (II) proposta por Noyori.

A rotação específica obtida para a lactama quiral (+)-**49** ($[\alpha]_D +1,0$) foi inexpressiva, isto é, apresentou um valor muito baixo. Com o objetivo de confirmar o excesso enantiomérico da hidrogenação assimétrica de Noyori, este composto foi examinado mais detalhadamente, através de análise por HPLC, utilizando-se fase estacionária quiral (Bakerbond, Chiralcel® OD). De acordo com esta técnica analítica, obteve-se uma proporção de 98:2 dos enantiômeros (96% *ee*). Para confirmar que os enantiômeros estavam tendo uma separação na coluna quiral, preparou-se a lactama (±)-**49** empregando-se a redução da imina **48** com NaBH₄ em metanol como solvente, obtendo-se o composto desejado em 99% de rendimento, após acidificação com solução aquosa de HCl (10%). Com base nos cromatogramas obtidos, figura 58, comprovou-se que a hidrogenação assimétrica forneceu (+)-**49** em 96% *ee*.

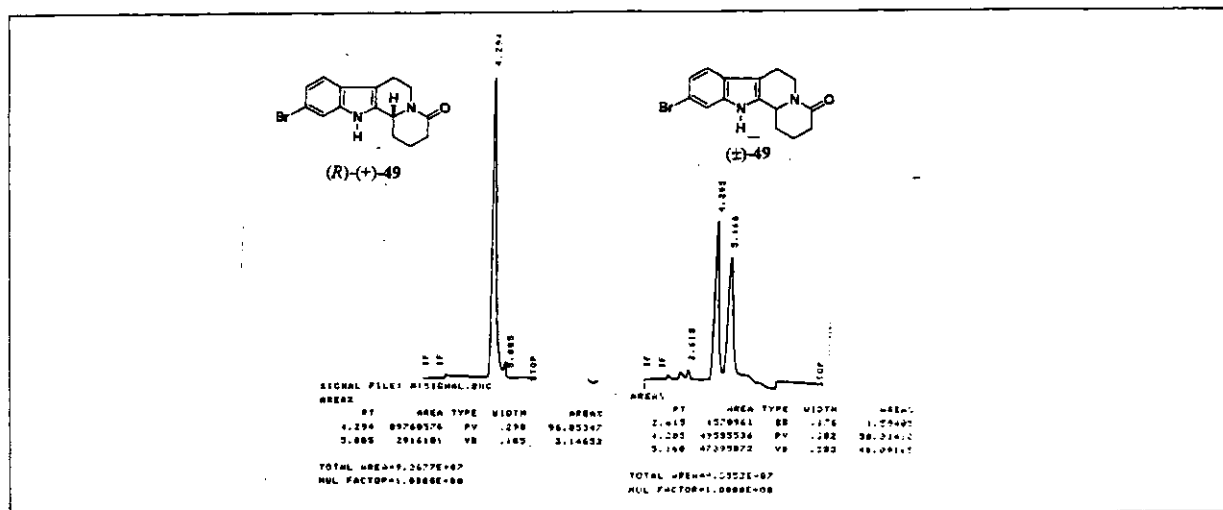


Figura 58: Determinação do excesso enantiomérico para a hidrogenação assimétrica através de análise por HPLC em fase estacionária quiral (Bakerbond, Chiralcel® OD 4,6 mm x 50 mm) da lactama **23**. Condições: fluxo= 0,5 mL/min, %= Hexano:Isopropanol (15%), λ = 234 nm.

Ainda, tentamos utilizar uma metodologia que vem sendo muito pouco explorada para a obtenção das Arborescidas B-D a partir da lactama **49**, a qual consiste na conversão de amidas e lactamas em grupos amino e nos respectivos ésteres. Esta metodologia consiste da reação de lactamas com tetrafluorborato de trietiloxônio ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$), que produziria *in situ* um íon 2-etoxiiminio o qual seria hidrolizado pela água. O $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ é conhecido como o reagente de Meerwein¹⁹⁸ e foi utilizado por Winterfeldt

¹⁹⁸ a) Meerwein, H. *Org. Synth.* 1966, 49, 113; b) Meerwein, H. *Org. Synth.* 1973, 6, 1080.

na síntese da Akagerina.¹⁹⁹ A idéia era obter uma metilamina e o correspondente éster metílico após a abertura da lactama **49**, que seria empregada para a formação do anel de 7 membros encontrado nas Arborescicinas B-D. Existem vários exemplos na literatura que suportavam esta idéia, figura 59.²⁰⁰

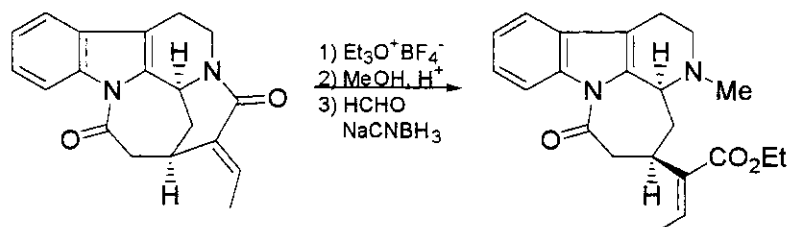
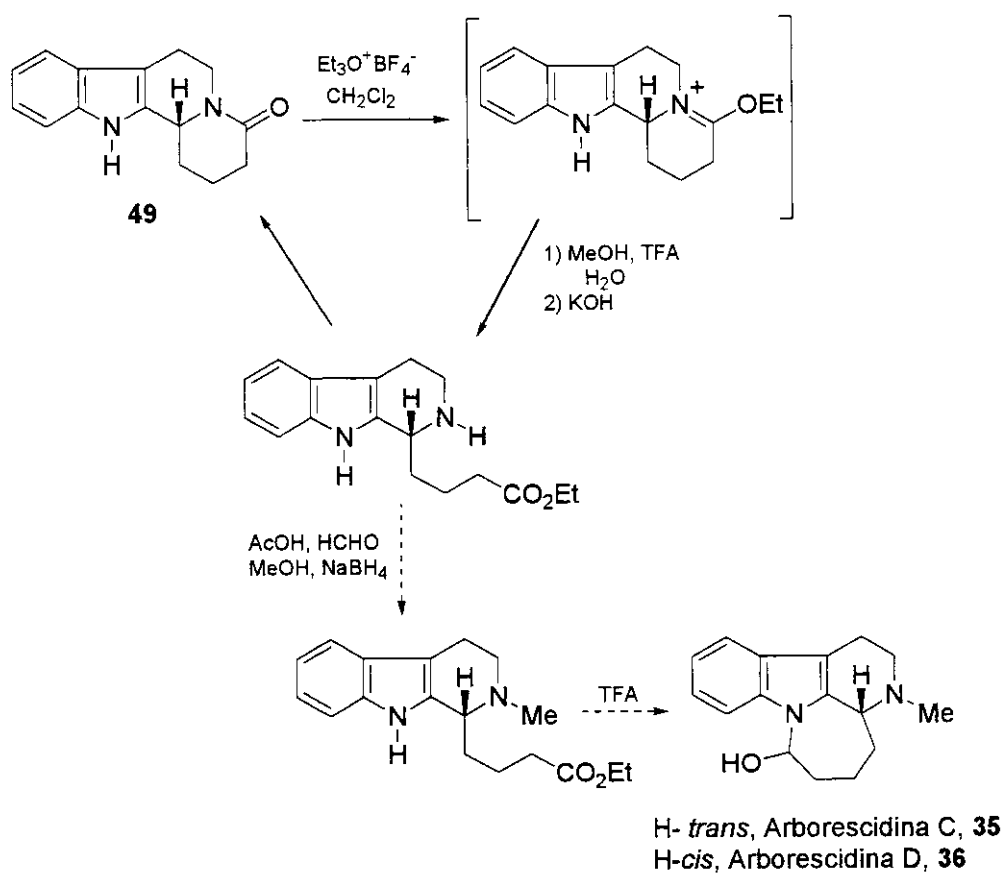


Figura 59

Contudo, os testes feitos empregando-se a lactama **49** não forneceram as correspondentes metilaminas, recuperando-se apenas o material de partida, como mostrado no esquema abaixo. Este resultado pode ser racionalizado pelo próprio mecanismo da reação de Meerwein, onde todas as etapas de hidrólise são consideradas estarem em equilíbrio, assim dificultando a formação do amino éster.

¹⁹⁹ Benson, W., Winterfeldt, E. *Heterocycles* **1981**, 15, 935.

²⁰⁰ a) Kiessling, A. J., McClure, C. K. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 923; b) Zezza, C. A., Kwon, T. W., Sheu, J., Smith, M. B. *Heterocycles* **1992**, 34, 1325.



Esquema 37: Tentativa de conversão da lactama **49** nas Arborescicidinas C e D.

2.5.3. Primeira Síntese Enantiosseletiva das Arborescicidinas B e C

Com a eficiente síntese da Arborescicidina A realizada, o próximo estágio era a síntese das outras Arborescicidinas (B, C e D) para as quais a configuração absoluta havia sido proposta.¹⁵⁷ Prosseguimos com o tratamento da 6-bromotriptamina **37** com ácido 5-hexenóico²⁰¹ na presença de EDC/HOBt, fornecendo a amida **53** em 99% de rendimento, esquema 38, figura 60. A mesma reação foi explorada utilizando-se o cloreto de ácido, obtido do tratamento do ácido 5-hexenóico com SOCl₂ (0 °C a ta, 98%), seguido de sua reação com 6-bromotriptamina e K₂CO₃ em CH₂Cl₂ (95%), ou ainda MeCN como solvente (90%), mas o produto desejado foi obtido em rendimentos inferiores.

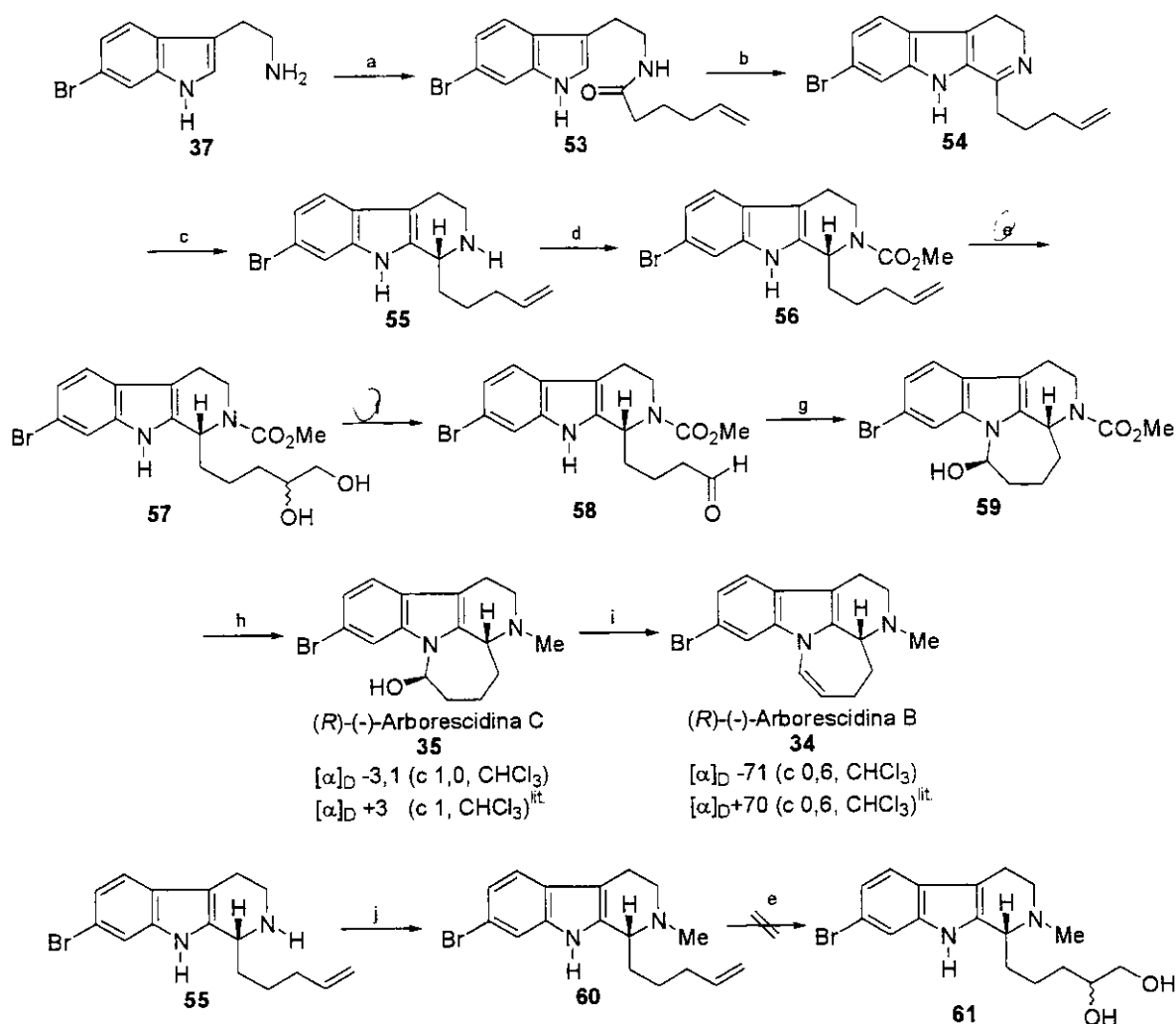
²⁰¹ O ácido foi sintetizado a partir do álcool 5-hexen-1-ol de acordo com o procedimento previamente descrito, apesar do ácido ser comercialmente disponível o mesmo tem um valor abusivo: Juaristi, E., Jimenez-Vasquez, H. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1623.

A reação de Bischler-Napieralski usando a amida **53** levou a imina **54** em 90% de rendimento quando MeCN foi usada como solvente, e 75% de rendimento quando benzeno foi empregado. Ainda, a reação em MeCN mostrou-se mais limpa quando comparada com o benzeno como solvente da reação.

No entanto, quando a hidrogenação assimétrica de Noyori em **54** foi realizada empregando-se MeCN como solvente, de acordo com um procedimento previamente descrito na literatura,²⁰² apenas material de partida foi observado. A imina **54** foi então alvo para a hidrogenação assimétrica de Noyori empregando-se o catalisador (*S,S*)-TsDPEN-Ru (II) em DMF como solvente, fornecendo a amina **55** em 96% de rendimento. Neste estágio a determinação do *ee*% através de análises de HPLC não foi satisfatória. Proteção da amina livre com MeCOCl/Et₃N em CH₂Cl₂, ou HCHO/NaBH₃CN²⁰³ em MeCN, forneceu **56** em 99% de rendimento e **60** em 88% de rendimento, respectivamente, como mostrado no esquema 38. O excesso enantiomérico da redução assimétrica da imina foi determinada como 93% *ee* a partir da análise por HPLC do composto **56**. Novamente, como observado anteriormente para a amina **55**, o composto **60** não forneceu uma separação satisfatória na coluna quiral utilizada para a resolução dos enantiômeros.

²⁰² Tietze, L. F., Zhou, Y., Topken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247.

²⁰³ Pellegrini, C., Strassler, C., Weber, M., Borschberg, H. –*J. Tetrahedron: Asymm.* **1994**, 5, 1979.



Esquema 38: a) ácido 5-hexenóico, HOBT, EDC, CH₂Cl₂, ta, 10 h, 99%. b) POCl₃, MeCN, refluxo, 3 h, 90%, ou POCl₃, benzeno, refluxo, 2,5 h, 75%. c) complexo (*S,S*)-TsDPEN-Ru^{II}, HCO₂-Et₃N (5:2), DMF, ta, 12 h, 96%. d) MeOCOC₂H₅, Et₃N, CH₂Cl₂, 99%. e) OsO₄^t/BuOH, NMO, THF:H₂O, 0 °C to ta, 10 h, 88%. f) NaIO₄, THF:H₂O (1:2), 90%. g) TFA_{aq}, THF, 1 h, 95% (>20:1, *trans:cis*). h) AlH₃, THF, ta, 15 min, 96%. i) MeO₂CNSO₂NEt₃, benzeno, refluxo, 8 h, 84%. j) i. HCHO, NaBH₃CN, AcOH, MeCN, ta, 1 h. ii. Et₃N, THF, refluxo, 2 h, 88%.

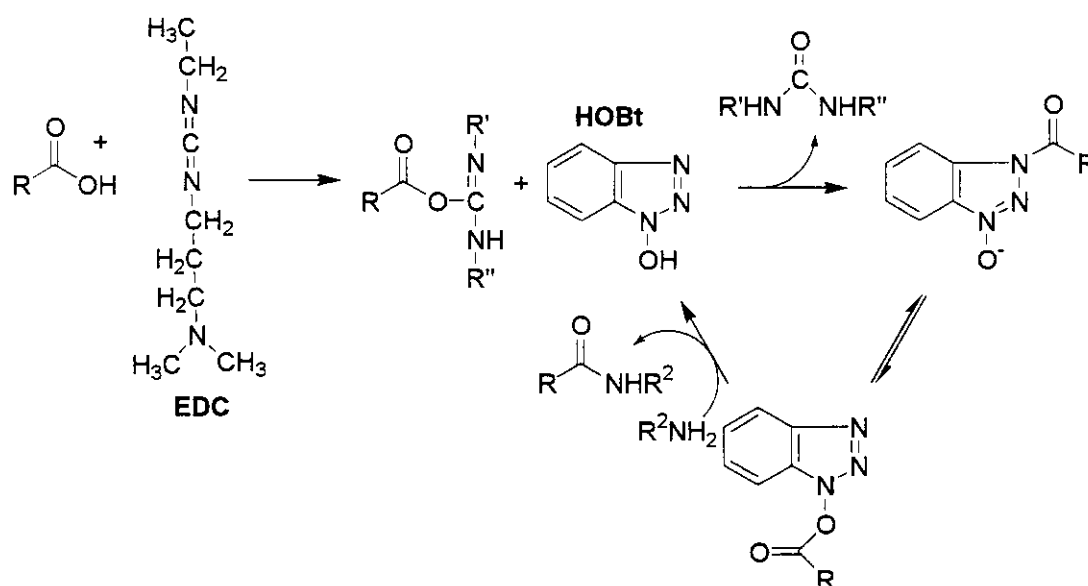


Figura 60: Mecanismo proposto para a amidação usando-se EDC/HOBT.

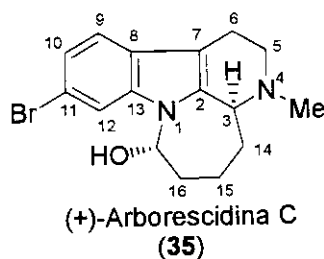
Com a assimetria incorporada desviamos a atenção para explorar a clivagem oxidativa do alqueno. Tentativas de usar o composto *N*-metilado **60** na di-hidroxilação falharam em várias condições reacionais testadas (AD-mix β ; NMO/OsO₄; K₂OsO_{4cat}/NaIO₄/EtOAc-H₂O). Assim, o carbamato **56** foi usado na diidroxilação, obtendo-se os melhores resultados utilizando-se OsO₄/t-BuOH, *N*-metilmorfolina-*N*-óxido em THF-H₂O a 0-25 °C, que forneceu o composto **57** em 88% de rendimento. Notou-se que se o frasco reacional não fosse protegido da luz os rendimentos diminuía abruptamente. A clivagem oxidativa do diol **57** com NaIO₄ em uma mistura THF:H₂O (2:1) forneceu o aldeído **58** em rendimento excelente (90%). Este aldeído instável foi utilizado sem prévia purificação na ciclização *7-exo-trig*,^{98,204} favorecida pelas regras de Baldwin, esquema 38.

Como esperado, o tratamento do aldeído **58** com TFA aquoso empregando-se THF como solvente forneceu uma mistura >20:1 de *trans:cis* **59** em 95% de rendimento (proporção determinada por ¹H-RMN e confirmada por HPLC). Finalmente, o versátil redutor AlH₃ foi usado novamente para a redução de um carbamato na presença de um halogênio, bem como de um amina que poderia sofrer a abertura do anel previamente formado. A redução levou a Arborescidina C (**35**) em 96% de rendimento {[α]_D -3.1 (c 1,0,

²⁰⁴ a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.

CHCl₃), pf 171-172 °C, lit. [α]_D +3 (c 1, CHCl₃), pf 172-173 °C}, e estão de acordo com os dados espectroscópicos relatados por Païs,¹⁵⁷ esquema 38 e tabela 6.

Tabela 6: Dados espectroscópicos comparativos da (+)-Arborescidina C isolada [¹³C-RMN (62.5 MHz) e ¹H-RMN (400 MHz), CDCl₃] e da (-)-Arborescidina C sintetizada **35** [¹³C-RMN (125 MHz) e ¹H-RMN (500 MHz), CDCl₃].



Posição	(+)-Arborescidina C (natural)		(-)-Arborescidina C (sintética, 35)		(-)-Arborescidina D (natural)	
	δ C	δ H (J, Hz)	δ C	δ H (J, Hz)	δ C	δ H (J, Hz)
2	137,5		138,5		137,6	
3	61,2	3,71 dl (11)	61,1	3,55 d (13,5)	61,7	3,13 dl (11)
5	50,2	2,96 m 2,68 m	50,2	2,89 dd (13,3, 5,9) 2,60-2,70 m	50,6	2,90 m 2,30 m
6	19,5	2,68 m	20,3	2,60-2,70 m	19,5	2,60 m 2,58 m
7	108,0		108,9		109,4	
8	125,2		125,8		125,4	
9	119,1	7,27 d (8,5)	119,7	7,22 d (10,2)	120,0	7,17 d (8,5)
10	122,1	7,10 dd (8,5, 1,5)	122,6	7,14 d (10,2)	123,2	7,30 dd (8,5, 1,5)
11	114,5		114,9		115,2	
12	111,6	7,40 d (1,5)	111,9	7,41 sl	111,3	6,63 d (1,5)
13	136,9		137,1		137,0	
14	32,1	2,23 m 1,43 m	31,5	2,13 d (14,5) 1,33 q (15,8)	32,9	2,30 m 1,43 m
15	20,0	2,12 m 1,80 m	20,5	2,07 q (15,8) 1,73 dl (16,7)	21,1	2,10 m 1,90 m
16	34,2	2,23 m 1,58m	34,5	2,23 dl (16,7) 1,52 t (16,7)	34,2	1,90 m 1,60 m
17	77,2	6,00 dd (4,1)	76,8	6,00 dl (2,9)	80,0	5,65 dl (4)
4, NMe	42,1	2,45 s	42,8	2,37 s	42,3	2,30 s
OH		6,40 d (4) ^a				

^aDMSO-d₆

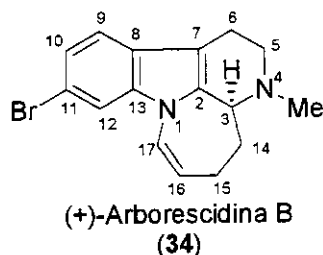
O alvo final **34** {[α]_D -71 (c 0.6, CHCl₃), lit. [α]_D +70 (c 0.6, CHCl₃)} foi obtido usando-se o reagente de Burgess,²⁰⁵ como agente desidratante, testando-se diferentes solventes, tabela 7 e esquema 38. Os dados espectroscópicos para a (-)-Arborescidina B estão de acordo os descritos por Païs,¹⁵⁷ tabela 8.

Tabela 7: Desidratação de **35** usando o Reagente de Burgess em vários solventes.

Entrada	Solvente	°C	t (h)	Rend. (%)
1	Benzeno	80	8	84
2	DMF	110	10	80
3	MeCN	82	12	64
4	Hexano	69	16	82
5	THF	66	14	50

²⁰⁵ a) Burgess, E. M., Penton Jr., H. R., Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26; b) Pegg, N. A., Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2461; c) Duncan, J. A., Hendricks, R. T., Kwong, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8433; d) Campbell, E., Martin, J. J., Bordner, J., Klunman, E. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4806; e) Horiguchi, Y., Nakamura, E., Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6257; f) Papagni, A., Mariorana, S., Licandro, E., Manzotti, R., Baldoni, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1149.

Tabela 8: Dados espectroscópicos comparativos da (+)-Arborescidina B isolada [^{13}C -RMN (62.5 MHz) e ^1H -RMN (400 MHz), CDCl_3] e da (-)-Arborescidina B sintetizada **34** [^{13}C -RMN (125 MHz) e ^1H -RMN (500 MHz), CDCl_3].

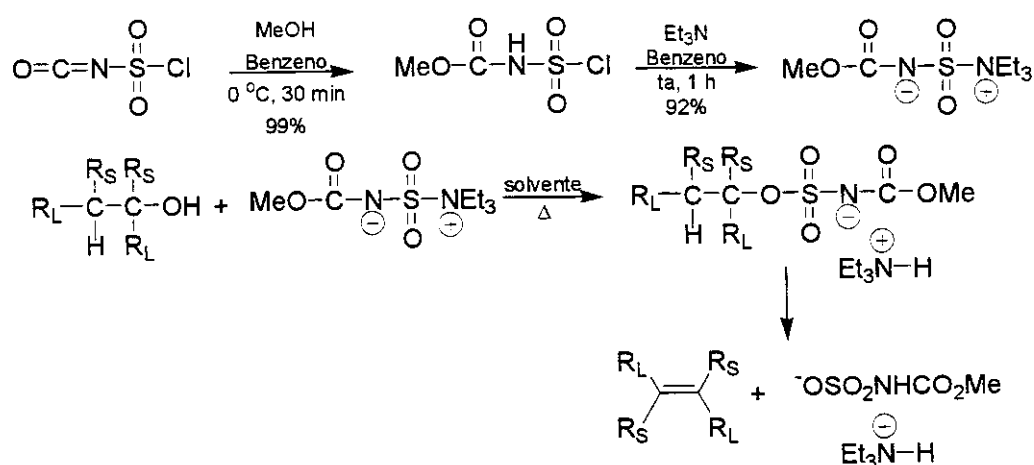


Posição	(+)-Arborescidina B (natural)		(-)-Arborescidina B (sintética, 34)	
	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H (J, Hz)}$	$\delta\text{ C}$	$\delta\text{ H (J, Hz)}$
2	138,1		138,0	
3	62,2	3,43 dl (10)	62,3	3,36 d (10,0)
5	52,4	3,16 m 2,75 m	52,6	3,12 ddd (15,0, 11,2, 2,4) 2,70 dd (11,2, 4,1)
6	20,2	2,93	20,6	2,89 ddd (15,0, 11,2, 2,4) 2,68 dd (11,2, 4,1)
7	109,1		109,3	
8	125,7		125,8	
9	119,2	7,33 d (8,5)	119,3	7,31 dl (9,8)
10	123,2	7,25 dd (8,5, 1,5)	123,2	7,21 dd (9,8, 1,5)
11	115,3		115,2	
12	112,3	7,50 d (1,5)	112,3	7,47 d (1,5)
13	137,0		136,9	
14	29,7	2,40 m 1,75 m	29,8	2,35-2,36 m 1,86 dq (10,0, 4,3)
15	27,7	2,58 m 2,48 m	27,9	2,40-2,44 m 2,49-2,57 m
16	111,1	5,13 m	111,2	5,09 dt (9,8, 4,1)
17	121,6	6,86 dt (10,2)	121,6	6,81 dt (9,8, 1,8)
4, NMe	42,0	2,58 s	42,4	2,54 s

O reagente de Burgess utilizado neste estudo foi sintetizado empregando-se o isocianato de clorosulfonila e metanol em benzeno fornecendo o cloreto de *N*-carbomtoxysulfamoila, e em seguida reação com Et_3N forneceu o éster metílico do sal interno de hidróxido de (carboxisulfamoil) trietilamônio, esquema 39. A reação usando-se o reagente de Burgess segue o mecanismo da eliminação E1, de acordo com a lei de Saytzeff (também traduzido do russo como Zaytzev, Saytzeff, Saytseff ou Saytzev), a qual diz que a eliminação leva ao alqueno mais estável, e mais substituído. Geralmente, se o carbocátion

previamente formado não for o mais estável, sofrerá o rearranjo de Wagner-Meerwein.^{205a} Há autores, incluindo o próprio Burgess, que sugerem uma eliminação *sin*, contudo estudos recentes vão de encontro com esta proposta, onde compostos que não apresentavam hidrogênios *sin* foram desidratados em altos rendimentos.²⁰⁵

A compatibilidade do reagente de Burgess com funções como cetonas α,β -insaturadas e saturadas, anéis aromáticos, acetatos, triplas ligações, acetais associada às condições brandas de reação tornam este reagente muito atrativo para a introdução de duplas ligações em moléculas polifuncionalizadas.^{205b,206}



Esquema 39: Preparação do Reagente de Burgess e mecanismo proposto para a desidratação.

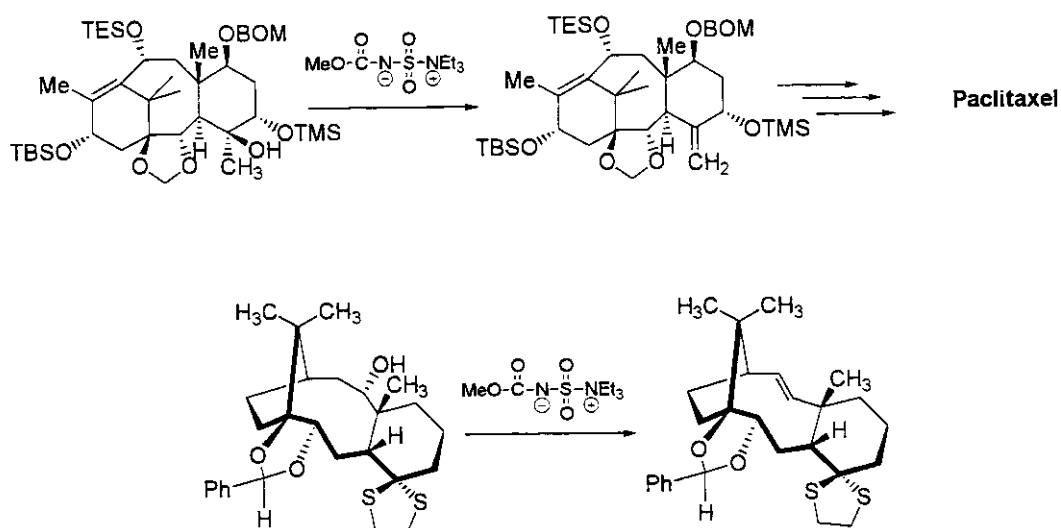


Figura 61: Exemplos do emprego do reagente de Burgess.

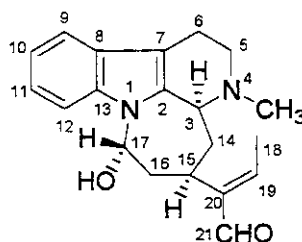
Em conclusão, as primeiras sínteses totais das (+)-Arborescidina A, (-)-Arborescidina B e (-)-Arborescidina C foram alcançadas em 5 etapas e 50% de rendimento total, 8 etapas e 61% de rendimento total, e 9 etapas e 51% de rendimento total, respectivamente, a partir da 6-bromotriptamina. Estes resultados demonstram a utilidade da redução utilizando-se a alana, e ainda prova o potencial da hidrogenação assimétrica de Noyori demonstrando uma grande oportunidade para a construção de esqueletos de alcalóides β -carbolínicos. A combinação de reações clássicas (redução de carbonilas de lactamas com alana na presença de brometos e reação de Bischler-Napieralski) e reações de hidrogenação assimétrica de Noyori permitiu a primeira síntese assimétrica de (*R*)-(+)-Arborescidina A, (*R*)-(-)-Arborescidina B e (*R*)-(-)-Arborescidina C comprovando-se a estereoquímica atribuída por País para o composto natural como *S*.²⁰⁷

²⁰⁶ a) Masters, J. J., Link, J. T., Snyder, L. B., Young, W. B., Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723; b) Pegg, N. A., Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2461.
²⁰⁷ Santos, L. S., Pilli, R. A., Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2003**, submetido.

2.6. Estratégia de Síntese Enantiosseletiva da (R)-(+)-Akagerina

2.6.1. Introdução

A (-)-Akagerina, um alcalóide indólico tetracíclico que foi isolado pela primeira vez de uma Loganiaceae da espécie *Strychnos usambarensis* Gilg,²⁰⁸ e mais tarde de vários gêneros de *Strychnos*,²⁰⁹ mostrou ter propriedades convulsivas^{209e} e antiprototozoárias²¹⁰ em ratos. Este alcalóide também foi isolado de espécies brasileiras de *Strychnos gardneri* colhidas no Grajaú, Estado do Rio de Janeiro.²¹¹ No estado da Bahia e em Pernambuco, a Akagerina foi isolada como o alcalóide majoritário a partir de extratos de *Strychnos parvifolia*. Ainda, a partir de extratos de *Strychnos jobertiana*, também coletadas na Bahia, isolou-se a Akagerina.^{209f} A partir destes estudos afastou-se a idéia de que a Akagerina era um alcalóide presente apenas em espécies de *Strychnos* de origem africana. A numeração dada ao esqueleto da Akagerina segue a classificação biogenética proposta por Le Men e Taylor.¹⁵⁹



(S)-(-)-Akagerina
62

Cabe ressaltar aqui que em nenhum destes artigos, que descreveram o isolamento deste alcalóide a partir de plantas nativas de nosso território, há a presença de pesquisadores brasileiros. Isto vem confirmar que a pirataria ecológica é de muito tempo

²⁰⁸ Angenot, L., Diedeberg, O., Dupont, L. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1357.

²⁰⁹ a) Verpoorte, R., Svendsen, A. R., Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1975**, 12, 455; b) Oquakwa, J. U., Galeffi, C., Nicoletti, M., Messana, I., Patamia, M., Marini-Bettolo, G. B. *Gazz. Chim. Ital.* **1980**, 110, 97; c) Rofsen, W., Bohlin, L., Yeboah, S. K., Geevaratne, M., Verpoorte, R. *Planta Med.* **1978**, 34, 264; d) Oquakwa, J. U., Nicoletti, M., Messana, I., Galeffi, C., Marini-Bettolo, G. B. *Atti Accad. Naz. Licei, Cl. Sci. Fis., Mat. Nat., Rend.* **1978**, 65, 299; e) Rofsen, W., Olaniyi, A. A., Hylands, P. J. *J. Nat. Prod.* **1980**, 43, 97; f) Marini-Bettolo, G. B., Messana, I., Nicoletti, M., Patamia, M., Galeffi, C. *J. Nat. Prod.* **1980**, 43, 717; g) Verpoorte, R., Joosse, F. T., Groenink, H., Svendsen, A. B. *Planta Med.* **1981**, 42, 32; h) Massiot, G., Thepenier, P., Jacquier, M.-J., LeMen-Oliver, L., Verpoorte, R., Delaude, C. *Phytochemistry* **1987**, 26, 2839.

²¹⁰ Wright, C. W., Bray, D. H., O'Neil, M. J., Warhurst, D. C., Phillipson, J. D., Quentin-Leclercq, J., Angenot, L. *Planta Med.* **1991**, 57, 337.

²¹¹ Marini-Bettolo, G. B., Galeffi, C., Nicoletti, M., Messana, I. *Phytochemistry* **1980**, 19, 992.

uma prática corriqueira de alguns centros de pesquisas internacionais, que vêem o Brasil apenas como uma fonte inesgotável de novos fármacos para serem explorados pelos países de primeiro mundo. Contudo, estas drogas acabam retornando ao Brasil, porém possuindo um alto valor agregado e já patenteadas, ficando assim fora do alcance das indústrias nacionais- que por sua vez não financiam a pesquisa- acarretando na inacessibilidade aos mais carentes de novas drogas modernas, que são os que sofrem realmente com as doenças tropicais, fechando-se um ciclo vicioso, prejudicial aos interesses nacionais.

2.6.2. Sínteses da Akagerina

Apenas três sínteses da Akagerina foram publicadas até o momento: duas racêmicas (uma total e outra formal) e somente uma enantiosseletiva.

A primeira síntese racêmica da Akagerina foi feita por Benson e Winterfeldt²¹² através de um estudo mimético a partir de um derivado importante usado na síntese da Geissoschizina, que forneceu, após tratamento com anidrido trifluoracético, o composto pentacíclico já com a configuração relativa dos centros C-3 e C-15 conhecidos. Em seguida, o grupo lançou mão do reagente de Meerwein²¹³ para a abertura do anel D, que ocorreu de uma maneira completamente estereoespecífica. Redução da lactama, com concomitante redução do éster etílico ao álcool primário, seguida da posterior oxidação deste álcool primário ao aldeído levando a ($\pm$)-Akagerina, figura 62. Como informado anteriormente, tentei sem sucesso a utilização deste reagente para a abertura da lactama 49 (esquema 37), que seria uma possibilidade para se obter as outras Arborescidinas.

²¹² a) Benson, W., Winterfeldt, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *11*, 862; b) Benson, W., Winterfeldt, E. *Heterocycles* **1981**, *15*, 935.

²¹³ a) Kiessling, A., McClure, C. K. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 923; b) Menezes, R., Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1625; c) Zezza, C. A., Kwon, T. W., Sheu, J., Smith, M. B. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1325.

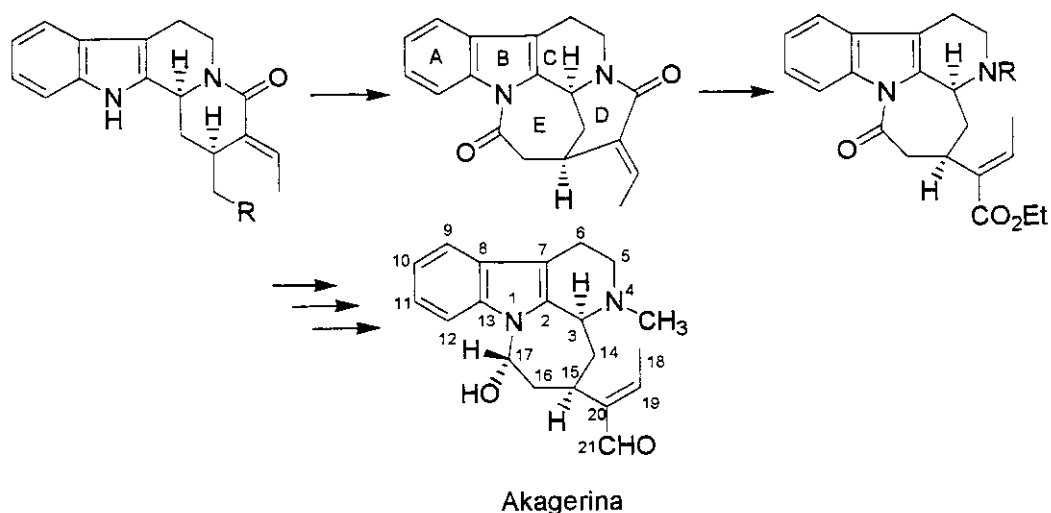


Figura 62: Síntese da (±)-Akagerina de Winterfeldt.²¹²

A primeira síntese enantiosseletiva da (-)-Akagerina foi feita por Danieli, Lesma e colaboradores²¹⁴ através de uma metodologia quimioenzimática na etapa de preparação do monoacetato de (1*S*,2*R*)-ciclohexenodimetanol. As etapas chaves foram a clivagem oxidativa da ligação C-17/C-18, e a ciclização estereosseletiva do dialdeído resultante que levou ao esqueleto tetracíclico da (-)-Akagerina, figura 63.

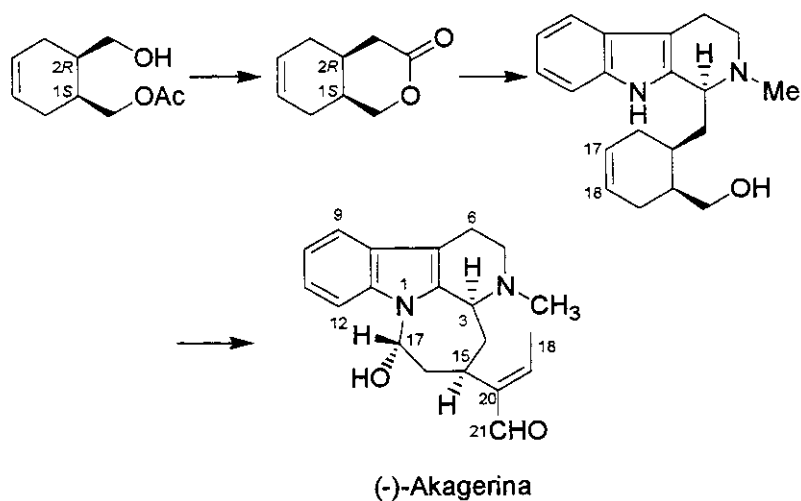


Figura 63: Primeira síntese enantiosseletiva e determinação da configuração absoluta da (-)-Akagerina por Lesma.²¹⁴

²¹⁴ Danieli, B., Lesma, G., Mauro, M., Palmisano, G., Passarella, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2506.

Em 1998, Bosch²¹⁵ descreveu uma síntese estereosseletiva para a dilactama pentacíclica sintetizada previamente por Winterfeldt,²¹² envolvendo a adição do enolato do 1-acetilindol ao sal do 3-acetil-2-fluorpiridínio, ciclização da 1,4-diidropiridina resultante, seguida da elaboração do substituinte (*E*)-etilideno e, finalmente, fechamento do anel C através da reação de Pummerer, figura 64.

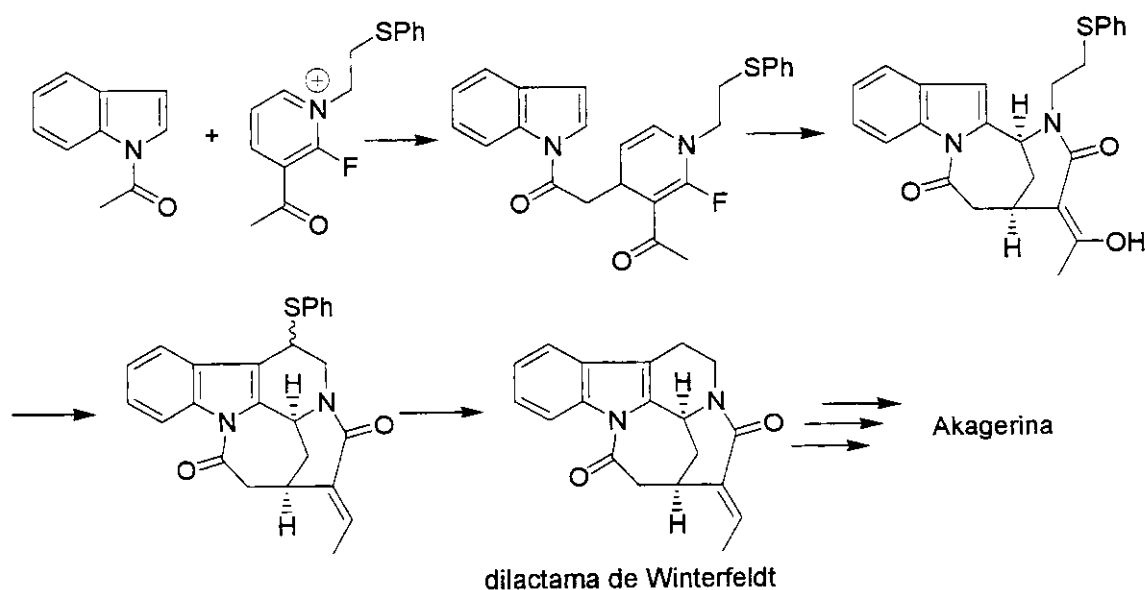


Figura 64: Síntese formal da ($\pm$)-Akagerina descrita por Bosch.²¹⁵

2.6.3 Biossíntese da Akagerina

Uma hipótese formulada por Massiot e Delaude²¹⁶ sugere que no gênero *Strychnos* há a conversão da Palicosida levando a formação de bases tipo-akagerina, que são alcalóides monoterpênoides apresentando um anel de 7 membros entre N₄-C17, já que tem sido verificado a presença da Akagerina em várias espécies deste gênero de plantas. O grupo de Brandt comprovou esta hipótese através da clivagem enzimática da Palicosida, comprovando que este caminho biossintético leva realmente a Akagerina.²¹⁷

²¹⁵ a) Bennasar, M.-L., Vidal, B., Sufi, B. A., Bosch, J. *Chem. Commun.* **1998**, 2639; b) a) Bennasar, M.-L., Jiménez, J.-M., Vidal, B., Sufi, B. A., Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9605; c) Bosch, J., Bennasar, M.-L., Amat, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 557.

²¹⁶ Massiot, G., Delaude, C. Em *African Strychnos Alkaloids*, Brossi, A. Ed, The Alkaloids **1988**, Academic Press, San Diego, pag. 211-239.

²¹⁷ Brandt, V., Tits, M., Penelle, J., Frédérich, M., Angenot, L. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 653.

O interessante na biossíntese deste alcalóide é que apenas um diastereoisômero foi formado na etapa de construção do anel de 7 membros, como também notamos na síntese da Arborescidina C. A inspeção de modelos moleculares destes compostos, revela que no produto com estereoquímica *trans* a hidroxila fica fora da concavidade formada pelo tetraciclo, enquanto que no produto *cis* a hidroxila estaria dentro desta concavidade, sendo talvez este o motivo do produto *trans* ser o produto termodinâmico nestas famílias de compostos. Não percebi nenhum outro fator que explicasse o favorecimento do produto *trans* nos fechamentos destes anéis.

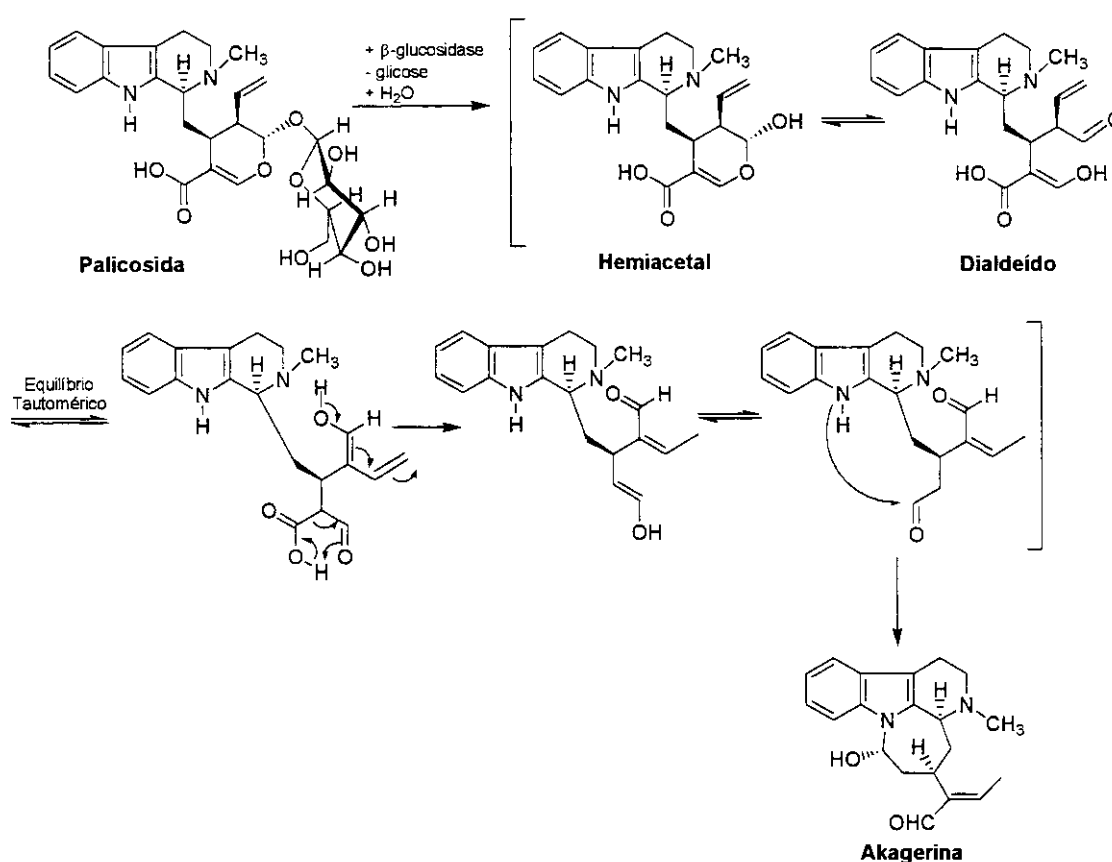


Figura 65: Hipótese de Massiot e Delaude, confirmada por Brandt, para a conversão da Palicosida na Akagerina.

2.6.4 Resultados e Discussão

A partir das sínteses publicadas da Akagerina, vislumbrou-se uma rota muito elegante para a preparação deste alcalóide empregando-se a mesma metodologia utilizada na nossa síntese total das Arborescicinas. As idéias gerais estão mostradas na figura 66.

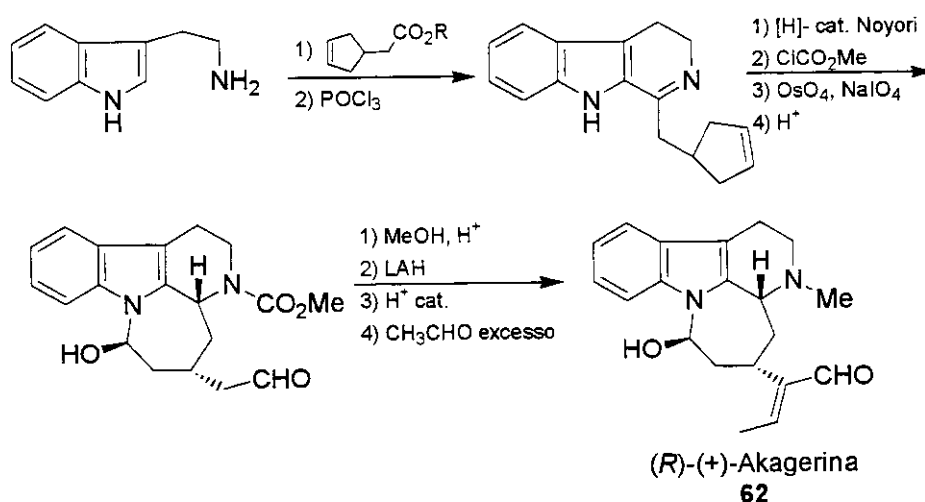


Figura 66: Proposta inicial para a obtenção da (R)-(+)-Akagerina.

Iniciou-se este projeto pela preparação do ácido Δ^3 -ciclopentenilacético (**66**), seguindo um procedimento descrito por Bartlett para a obtenção deste composto a partir do Δ^3 -ciclopentenol.²¹⁸ Esta metodologia consiste na preparação do Δ^3 -ciclopentenol através da elegante hidroboração de olefinas descrita por H. C. Brown para a formação de álcoois homoalílicos e homobenzílicos.²¹⁹ Assim, a hidroboração do ciclopentadieno seguida pela oxidação da *tris*-(Δ^3 -ciclopentenil) borana resultante forneceu o álcool homoalílico Δ^3 -ciclopentenol **63** em 93% de rendimento, esquema 40. O álcool Δ^3 -ciclopentenol é então tosilado levando ao composto **64**,²²⁰ ou convertido ao composto bromado **65**,²²¹ em 99% e 48% de rendimento, respectivamente. Em seguida, o tosilato **64** ou o brometo **65**, reagem com o enolato de potássio do cianoacetato de etila, segundo um procedimento descrito por

²¹⁸ a) Bartlett, P. D., Bank, S., Crawford, R. J., Schmid, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1288; b) Winstein, S., Friedrich, E. C., Baker, R., Lin, Y.-I. *Tetrahedron* **1966**, *Suppl. 8, part II*, 621.

²¹⁹ a) Brown, H. C., Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247; b) Brown, H. C., Subba Rao, B. C. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1136.

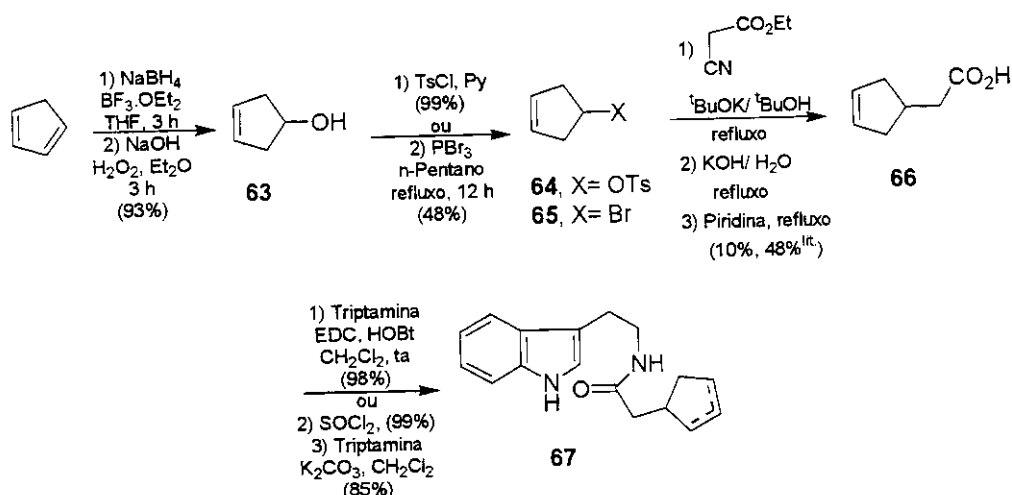
²²⁰ Tipson, R. S. *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 235.

²²¹ Maercker, A., Geuß, R. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 773.

Lawton a partir do tosilato **64**,²²² e um procedimento descrito por Bartlett usando-se o brometo **65**^{218a} como material de partida. Nesta reação observou-se a formação de um enolato branco e, após adição do eletrófilo, a obtenção de uma solução amarelada resultante que, em seguida, mudou de coloração indo para uma solução salmão muito bonita. Quando a temperatura chegou a 90 °C, uma coloração vermelha tendendo para o rosa foi observada na solução. O óleo resultante obtido após extração e evaporação do solvente foi utilizado sem prévia purificação, adicionando-se uma solução aquosa de KOH, seguida de refluxo da mistura reacional por 6 h. O ácido Δ^3 -ciclopentenilmalônico foi isolado na forma de um sólido branco após extração com éter. Então, o ácido malônico foi dissolvido em piridina seca, e a solução resultante refluxada por 30 minutos. O ácido Δ^3 -ciclopentenilacético foi isolado após neutralização, extração com éter etílico, e purificação por destilação. O rendimento total descrito na literatura para a obtenção deste ácido é de 48% a partir dos eletrófilos (tosilato ou brometo). No entanto, o rendimento total obtido para esta rota foi de apenas 10%. Talvez o rendimento tenha sido inferior comparado ao descrito na literatura devido ao fato de termos utilizado uma escala menor da relatada para a obtenção do ácido Δ^3 -ciclopentenilacético, esquema 40.

Infelizmente, após a reação de amidação para a formação da amida **67**, notou-se que havia uma mistura de compostos decorrentes da migração da dupla ligação do anel ciclopentênico, na proporção de 1,2:1 dos isômeros Δ^3 -**67**: Δ^2 -**67** determinada através da análise do espectro de ^1H -RMN, esquema 40.

²²² Lawton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2399.



Esquema 40: Obtenção do ácido Δ^3 -ciclopentenilacético 66 e da amida 67.

Com este resultado inesperado, partimos para a preparação de um equivalente sintético do anel ciclopentênico. Os estudos na literatura são praticamente inexistentes para a preparação de derivados de anéis Δ^3 -ciclopentênicos, onde os mesmos são geralmente obtidos a partir do ciclopentenol ou da deidronorcânfora.²²³

Após uma procura detalhada na literatura decidimos utilizar uma rota descrita por Beckwith para a obtenção de compostos dialilados.²²⁴ Apesar da rota ser muito longa, o ácido dialilacético foi obtido em bom rendimento a partir do éster dietildialilmalônico. Partimos do éster dietildialilmalônico que sofreu uma reação de decarboxilação mediada por NaCN em DMSO fornecendo 68 em 81% de rendimento, esquema 41.²²⁴ Esta é uma maneira clássica de se obter ácidos a partir de ésteres, onde a reação tem a particularidade do nucleófilo (CN^-) não atacar a carbonila do éster, mas sim o CH_2 menos impedido através de uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, tendo o CO_2 como grupo de saída, figura 67. O éster 68 foi submetido à redução com hidreto de lítio e alumínio²²⁵ levando ao álcool correspondente em 84% de rendimento. O álcool resultante foi tosilado sem prévia purificação em 99% de

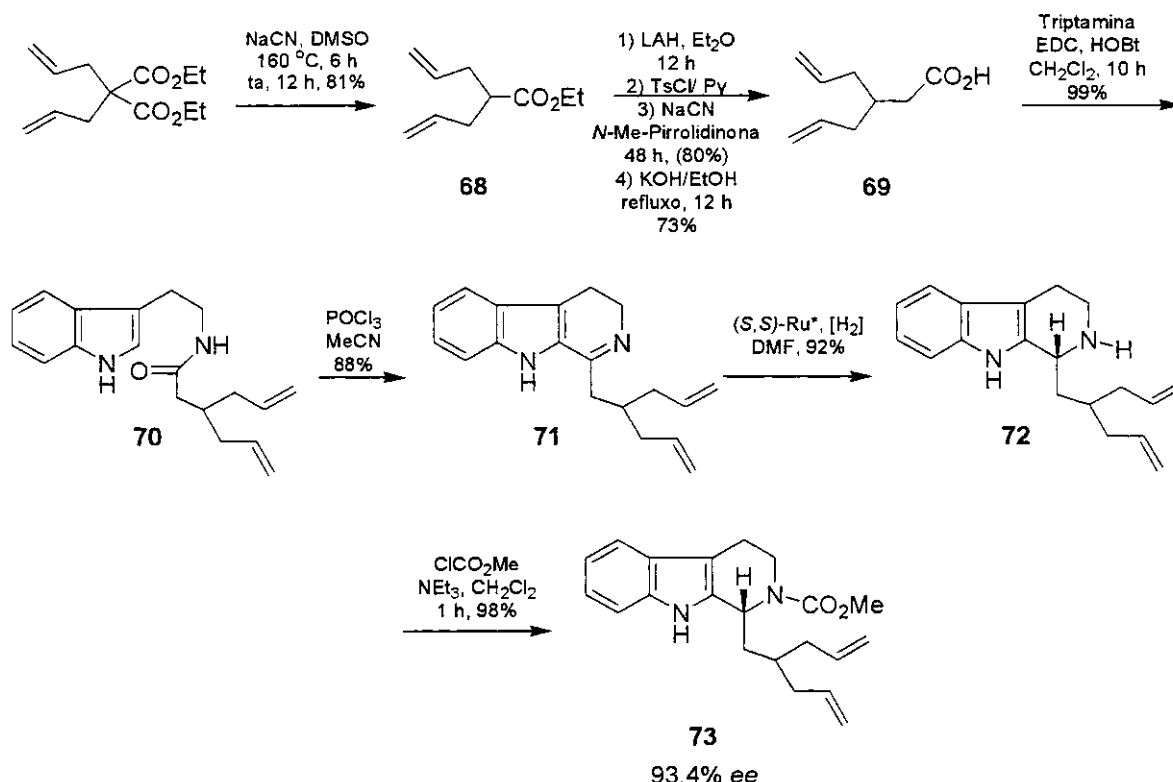
²²³ a) Allred, E. L., Sonnenberg, J., Winstein, S. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 26; b) Freeman, P. K., Balls, D. M., Brown, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2211; c) Wilt, J. W., Massie, S. N., Dabek, R. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2803; d) Branner-Jørgensen, S., Berg, A. *Acta Chem. Scan.* **1966**, *20*, 2192; e) Meinwald, J., Gassman, P. G., Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3366; f) Nowak, R. M. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1182; g) Bartlett, P. D., Tate, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2473; h) Lajunen, M., Lahti, M., Heimo, S. *Acta Chem. Scan.* **1989**, *43*, 771; i) Bartlett, P. D., Rice, M. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3351; j) Bessalova, N. B., Bovina, M. A., Sergeeva, M. B., Oppengeim, V. D., Zaikin, V. G. *J. Mol. Cat.* **1994**, *90*, 21; l) Cristol, S. J., Freeman, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4427; m) Murdock, K. C., Angier, R. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2395.

²²⁴ Beckwith, A. L. J., Moad, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1975**, 1726.

²²⁵ Meinwald, J., Gassman, P. G., Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3366.

rendimento.²²⁰ O composto tosilado foi submetido à substituição nucleofílica com NaCN em *N*-metilpirrolidinona fornecendo o a nitrila em 64% de rendimento após destilação.²²⁴ A nitrila foi hidrolizada ao ácido **69** em 73% de rendimento, esquema 41.²¹⁸

Uma vez alcançada a síntese do ácido carboxílico de interesse, o ácido dialilacético **69** na presença de EDC/HOBt e triptamina em CH₂Cl₂ forneceu a amida **70** em 99% de rendimento. Em seguida **70** foi submetida à reação de Bischler-Napieralski levando à imina **71** em 88% de rendimento. Novamente, empregando-se a hidrogenação assimétrica de Noyori, obteve-se a amina em 92% de rendimento. Como notado anteriormente, a amina **72** não forneceu bons resultados na tentativa de resolver seus enantiômeros por HPLC, Desta forma, a amina **72** foi transformada no carbamato **73** em 98% de rendimento, o qual mostrou um excesso de 93.4% *ee*, esquema 41.



Esquema 41: Obtenção do intermediário **73** para a síntese da (+)-Akagerina.

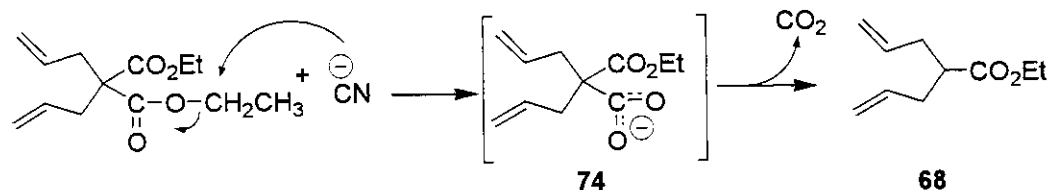


Figura 67 : Mecanismo para a decarboxilação do éster dietildialilmalônico mediada por NaCN.

Estudos visando a obtenção da (*R*)-(+)-Akagerina estão em andamento.

2.7. Uma Nova Redução Assimétrica de Derivados de Diidro- β -Carbolinas Usando Ciclodextrinas e Calix[6]areno/Amina Quiral como Encapsuladores Químicos

2.7.1. Objetivos

Durante a nossa recente síntese dos alcalóides Arborescidínicos, em conversas com a professora Dra. Anita Jocelyne Marsaioli do IQ/UNICAMP, surgiu a idéia de investigarmos uma nova metodologia para a redução assimétrica de iminas através de um processo mediado por uma interação hóspede-hospedeiro.

Apesar de numerosas metodologias para a obtenção de aminas óticamente ativas serem conhecidas, poucas destas metodologias estão baseadas em síntese assimétrica e catalisadores quirais. Dentre os métodos mais populares para a obtenção de aminas quirais estão a hidrogenação assimétrica de cetiminas ou enamidas usando complexos quirais de bífosfina-ródio (I),²²⁶ complexos de irídio (I)²²⁷ ou rutênio (II),²²⁸ complexos quirais de titânio,²²⁹ complexos de amino álcool-borana²³⁰ e β -hidroxissulfoxima-borana.²³¹

²²⁶ a) Bakos, J., Tóth, I., Heil, B., Markó, L. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, 23; b) Kang, G.-J., Cullen, W. R., Fryzuk, M. D., James, B. R., Kutney, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1466; c) Bakos, J., Orosz, Á., Heil, B., Laghmari, M., Lhoste, P., Sinou, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1684; d) Lensink, C., Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 235; e) Burk, M. J., Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266; f) Vastag, S., Bakos, J., Törös, S., Takach, N. E., King, R. B., Heil, B., Markó, L. *J. Mol. Catal.* **1984**, 22, 283.

²²⁷ a) Spindler, F., Pugin, B., Blaser, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 558; b) Ng Cheong Chan, Y., Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400; c) Morimoto, T., Nakajima, N., Achiwa, K. *Synlett* **1995**, 748.

Particularmente, um método eficiente para a redução de diidro- β -carbolinas é a transferência assimétrica de hidrogênio, mas os químicos estão certamente necessitando de sistemas catalíticos mais gerais.¹⁹²

Assim, a procura de um método novo de redução assimétrica de iminas foi inspirado pela redução assimétrica de compostos carbonílicos mediada por ciclodextrinas (CD) e boroidreto de sódio.²³²

2.7.2. Reduções mediadas pelas Ciclodextrinas

As α -, β e γ -CD são moléculas cíclicas (hospedeiro) composta de 6, 7 e 8 resíduos de glicose, respectivamente, ligadas através de ligações *O*- α -D-glicopirranose-(1,4), possuindo cavidades hidrofóbicas que são capazes de encapsular moléculas hospedeiras apolares.²³³ A quiralidade intrínseca das ciclodextrinas é responsável pela enantiosseletividade das reações que utilizam a afinidade de derivados carbonílicos nos sítios hidrofóbicos das ciclodextrinas (CDs), e estas reações têm sido classificadas geralmente como enzima-mimética comparando-se a redução de carbonilas na Natureza com oxiredutase/NADH ou NADPH.¹⁹³

Ainda nesta parte do trabalho obtivemos novos resultados na redução enantiosseletiva de derivados β -carbolínicos empregando-se dois sistemas enzimo-miméticos: um composto de α -, β e γ -CD e NaBH₄ e outro nunca antes estudado na literatura no que se diz respeito a reduções enantiosseletivas, onde empregamos um complexo quiral calix[6]areno/(*R*)-feniletilamina e NaBH₄.

A catálise mediada por encapsuladores já foi descrita por Kang e Rebek²³⁴ para reações de Diels-Alder, onde descreveram que a reação é acelerada utilizando-se

²²⁸ a) Noyori, R., Ohta, M., Hsiao, Y., Kitamura, M., Ohta, T., Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117; b) Kitamura, M., Hsiao, Y., Ohta, M., Tsukamoto, M., Ohta, T., Takaya, H., Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297.

²²⁹ a) Willoughby, C. A., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562; b) Willoughby, C. A., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.

²³⁰ Cho, B. T., Chun, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1583.

²³¹ Bolm, C., Felder, M. *Synlett* **1994**, 655.

²³² a) Fornasier, R., Reniero, F., Scrimin, P., Tonellato, U. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3209; b) Kawajiri, Y., Motohashi, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1336; c) Sakuraba, H., Inomata, N., Tanaka, Y. *J. Org. Chem.* **1984**, *54*, 3482.

²³³ a) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146; b) Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 803.

²³⁴ Kang, J., Rebek, J., Jr. *Nature* **1997**, *385*, 50.

benzoquinona como dienófilo e a cicloexadienona como dieno, e um complexo do dímero “hydroxysoftball”, figura 73.

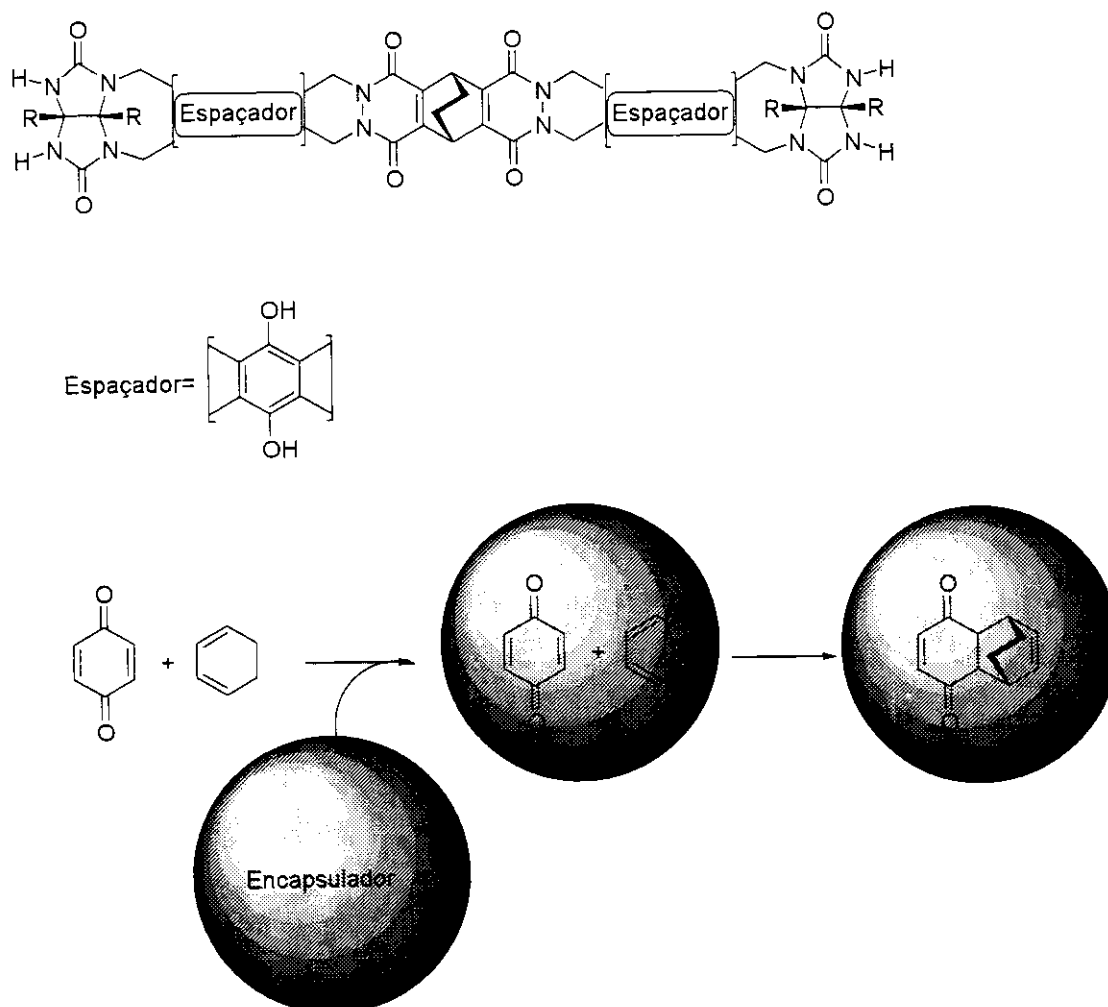
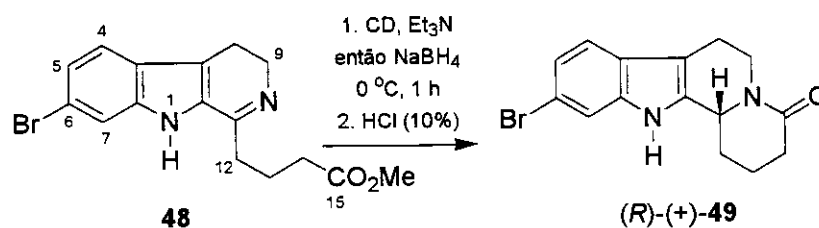


Figura 68: Catálise da reação de Diels-Alder da benzoquinona com cicloexadieno dentro do encapsulador “hydroxysoftball”.

Começamos investigando a redução da imina **48** em solução aquosa na presença de (α -, β -, e γ -) ciclodextrinas (CD) e NaBH_4 como agente redutor a 0°C , os resultados estão mostrado na tabela 9.

Tabela 9: Redução assimétrica de **48** mediada por ciclodextrinas (CDs).



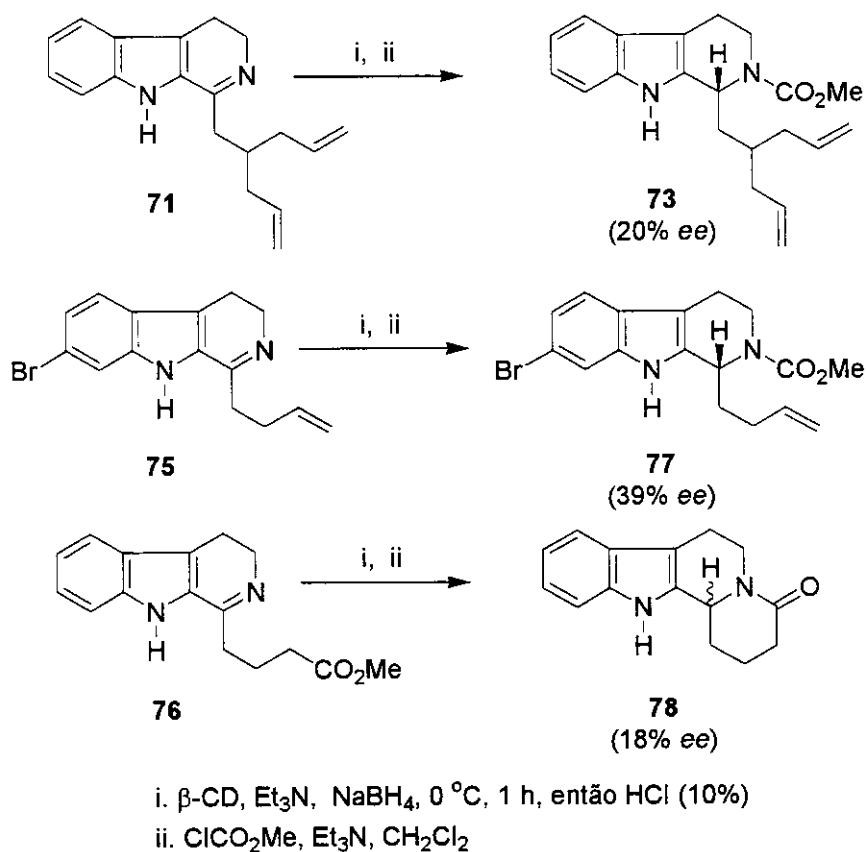
Entrada	Condição	Hospedeiro	Isômero majoritário	Rendimento (%) ^a	ee % ^b
1	A	β -CD	R	88	10
2	B	β -CD	R	90	14
3	C	β -CD	R	85	30
4	D	β -CD	R	70	22
5	E	α -CD	R	86	14
6	F	γ -CD	R	70	20

^aDeterminado pelo produto isolado. ^bDeterminado por HPLC (empregando-se as colunas ChiralCell OD ou Welk-01: hexano/*iso*-propanol, 85:15). Condições: **A.** β -CD/H₂O: **48**: NaBH₄, 1:1:7; **B.** β -CD/Na₂CO₃ (0,2 M): **48**: NaBH₄, 1:1:7; **C.** β -CD/Na₂CO₃ (0,2 M): Et₃N: **48**: NaBH₄, 1:1:1:7 ou 2:2:1:7; **D.** β -CD/DMSO: Et₃N: **48**: NaBH₄, 1:1:1:7; **E.** α -CD/Na₂CO₃ (0,2 M): Et₃N: **48**: NaBH₄, 1:1:1:7 ou 2:2:1:7; **F.** γ -CD/Na₂CO₃ (0,2 M): Et₃N: **48**: NaBH₄, 1:1:1:7 ou 2:2:1:7.

Pode-se notar através da tabela 10, que todas as reações mediadas pelas CDs forneceram um alto rendimento variando de 70-90% para a obtenção de **49**, após tratamento com solução de HCl, seguido de simples filtração em sílica. Os níveis de enantiosseletividades foram consideravelmente baixos (10-30% *ee* para **49**). O emprego de tampão de bicarbonato de sódio aumentou a solubilidade do complexo hóspede-hospedeiro (**48**-CDs), e ainda a Et₃N (TEA) provou beneficiar a seletividade facial na indução quiral. O melhor excesso enantiomérico observado durante estes experimentos foi a redução de **48** encapsulado com β -CD na presença de Et₃N (tabela 9, entrada 3). A influência da TEA na readução CD/NaBH₄ também foi observada por Deratani *et al* nas reduções enantiosseletivas da acetofenona empregando-se o sistema NaBH₄-CD-TEA.²³⁵ Estes pesquisadores racionalizaram este fato através da formação de um complexo de três-componentes (acetofenona, trietilamina e CD).

A condição reacional mostrada na entrada 4 da tabela 10 foi aplicada as iminas **71**, **75** e **76** que forneceram os carbamatos correspondentes **73** e **77** e a lactama **78** em altos rendimentos, mas em baixos excessos enantioméricos. Tentamos reduzir a quantidade de NaBH₄ empregada, mas infelizmente a redução das iminas correspondentes **48**, **71**, **75** e **76** somente se processou com 7 ou mais equivalentes do agente redutor, esquema 42. A baixa seletividade observada pode ser racionalizada da seguinte maneira:

- baixa constante de ligação CD/imina/TEA;
- baixa reatividade do complexo CD/imina/TEA em relação a imina livre;
- a topologia do complexo não favorece a seletividade facial.²³⁶



Esquema 42: Redução das iminas 71, 75 e 76 mediada pelas Ciclodextrinas (CDs).

A racionalização dos resultados serão descritos mais detalhadamente em trabalho posterior.²³⁷

Nesta etapa do trabalho concluímos que precisávamos mudar a estrutura do hospedeiro (encapsulador), modificando as CDs naturais ou selecionando uma classe diferente de moléculas hospedeiras.

²³⁵ Deratani, A., Renard, E., Djedaini-Pilard, F., Perly, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1997**, 1517.

²³⁶ Takahashi, K., Hatori, K. *J. Incl. Phenom.* **1994**, 17, 1.

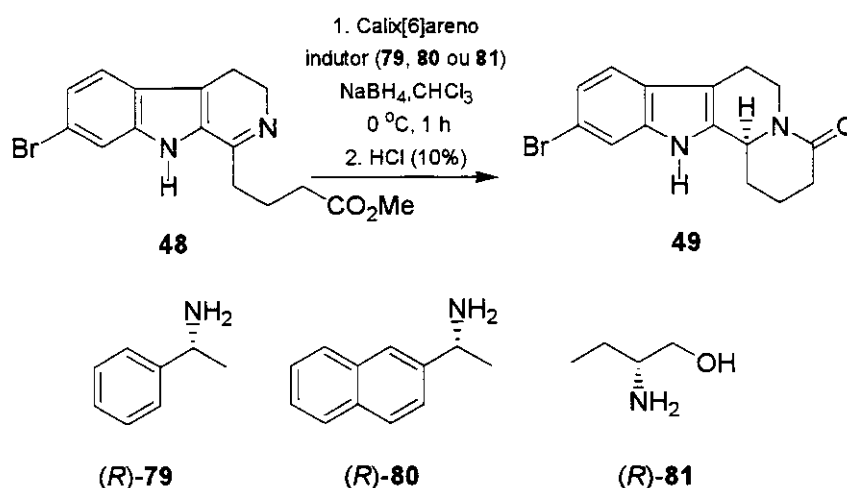
²³⁷ Fernandes, S. A., Santos, L. S., Pilli, R. A., Marsaioli, A. J., estudos em andamento.

2.7.3. Reduções mediadas por Calix[6]areno/Indutor Quiral

Inspirados nos resultados com calix[6]arenos (calix) e (*R*)-fenilmetilamina [(*R*)-PEA, **79**],²³⁸ estudamos a redução da imina **48** com NaBH₄ em clorofórmio e na presença do complexo calix/(*R*)-PEA. Este sistema nunca havia sido empregado anteriormente para reduções enantiosseletivas, mas observações no laboratório da professora Marsaioli mostraram que este complexo discriminava sulfóxidos racêmicos. Através deste resultado interessante forneceu indícios que estávamos frente a um complexo promissor.²³⁹

Os primeiros experimentos foram feitos em CHCl₃ como solvente empregando-se a imina **48**, calix[6]areno/(*R*)-feniletilamina como agente encapsulador, e NaBH₄ como agente redutor. Um controle experimental onde (±)-feniletilamina foi empregado forneceu como esperado a lactama (±)-**49** em 82% de rendimento, estimulando-nos a avaliar a forma enantiomericamente pura da amina. Para nossa satisfação, o uso da (*R*)-feniletilamina forneceu a lactama **49** em bom rendimento e 50% *ee* quando excesso de NaBH₄ (7 equivalentes) foi empregado. Sem muita surpresa, uma diminuição na quantidade do agente redutor forneceu um aumento significativo no excesso enantiomérico de **49** (77% *ee*, entrada 2, tabela 10). Na ausência de calix[6]areno foi formado apenas **49** racêmico, provando que havia a necessidade da formação do complexo de ternário.

Tabela 10: Redução Assimétrica de **48** mediada por Calix[6]areno/Indutor-Quiral.



²³⁸ Fernandes, S. A. *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, UNICAMP, orientadora Anita J. Marsaioli, *em andamento*.

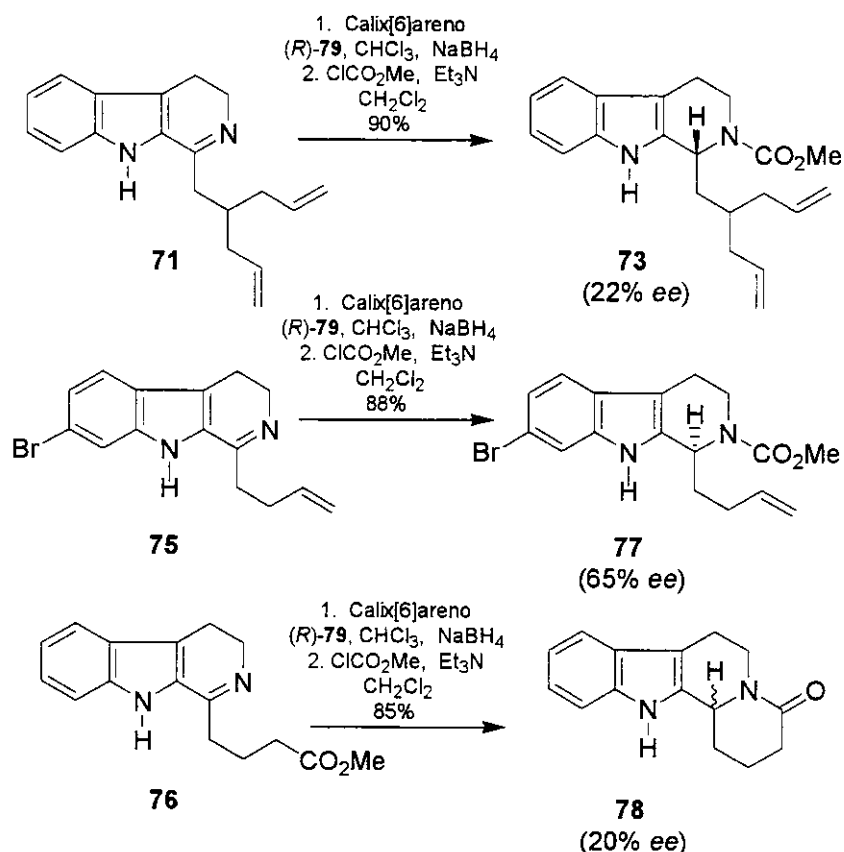
²³⁹ Fernandes, S. A., Porto, A. L. M., Nachtigall, F. F., Lazzarotto, M., Marsaioli, A. J., publicação em preparação.

Entrada	Condição	Encapsulador	Indutor	Isômero Majoritário	Rendimento (%) ^a	ee% ^b
1	A	Calix[6]areno	(<i>R</i>)- 79	<i>S</i>	90	50
2	B	Calix[6]areno	(<i>R</i>)- 79	<i>S</i>	85	77
3	B	Calix[6]areno	(±)- 79	-	95	-
4	C	-	(<i>R</i>)- 79	-	82	-
5	B	Calix[6]areno	(<i>R</i>)- 80	<i>S</i>	75	61
6	B	Calix[6]areno	(<i>R</i>)- 81	<i>R</i>	75	6

^aDeterminado pelo produto isolado. ^bDeterminado por HPLC (empregando-se as colunas ChiralCell OD ou Welk-01: hexano/*iso*-propanol, 85:15). Condições: A: Calixareno: amina: **48**: NaBH₄, 1:1:1:7; B: Calixareno: amina: **48**: NaBH₄, 1:1:1:1; C: Amina: **48**: NaBH₄, 1:1:1.

Em seguida estendemos o método as iminas **71**, **75** e **76** sintetizadas. Estruturalmente similar a **48**, a diidro- β -carbolina **75** forneceu o carbamato correspondente em 88% de rendimento e 65% *ee*, após proteção do nitrogênio com cloroformato de metila. Contudo, o substituinte brometo no anel aromático provou ser essencial para a boa discriminação facial na redução destes sistemas, uma vez que a β -carbolina debromada **76** forneceu a lactama correspondente **78** em bom rendimento mas em excessos enantioméricos decepcionantemente baixos (20% *ee*). O mesmo comportamento foi observado para a β -carbolina **71** (90% de rendimento, 22% *ee*). A diminuição na seletividade encontrada nos compostos debromados (**71** e **76**) podem ser explicados através de uma interação π - π mais fraca entre o calix[6]areno e **71/76** quando comparado com **48**,²⁴⁰ esquema 43.

²⁴⁰ Santos, L. S., Fernandes, S. A., Pilli, R. A., Marsaioli, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, in press.



Esquema 43: Redução das iminas 71, 75 e 76 mediada por Calix[6]areno/(*R*)-PEA.

A racionalização dos resultados obtidos será discutida em estudo posterior.²³⁸

A lactama 78 merece uma certa atenção, uma vez que ela é uma precursora para vários alcalóides. Esta lactama já foi utilizada na síntese da (±)-*epi*-Alloyohimbona por d'Angelo,²⁴¹ e na preparação da (±)-*epi*-Diidrocorinanteol também descrita por d'Angelo.²⁴² Ela ainda seria o intermediário final da síntese formal da Deplancheina feita por Ohsawa após interconversão no fosfonato.²⁴³ Este último alcalóide foi isolado da *Alstonia deplechei*,²⁴⁴ e apenas uma síntese assimétrica foi descrita em 1986 por Meyers comprovando a estereoquímica absoluta do produto natural como *R*.²⁴⁵

²⁴¹ Gomez-Pardo, D., d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6637.

²⁴² Gomez-Pardo, D., d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6633.

²⁴³ Itoh, T., Matsuya, Y., Enomoto, Y., Ohsawa, A. *Heterocycles* **2001**, 55, 1165.

²⁴⁴ Taniyama, D., Hasegawa, M., Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, 10, 221.

²⁴⁵ Meyers, A. I., Dickman, D. A., Boes, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5095.

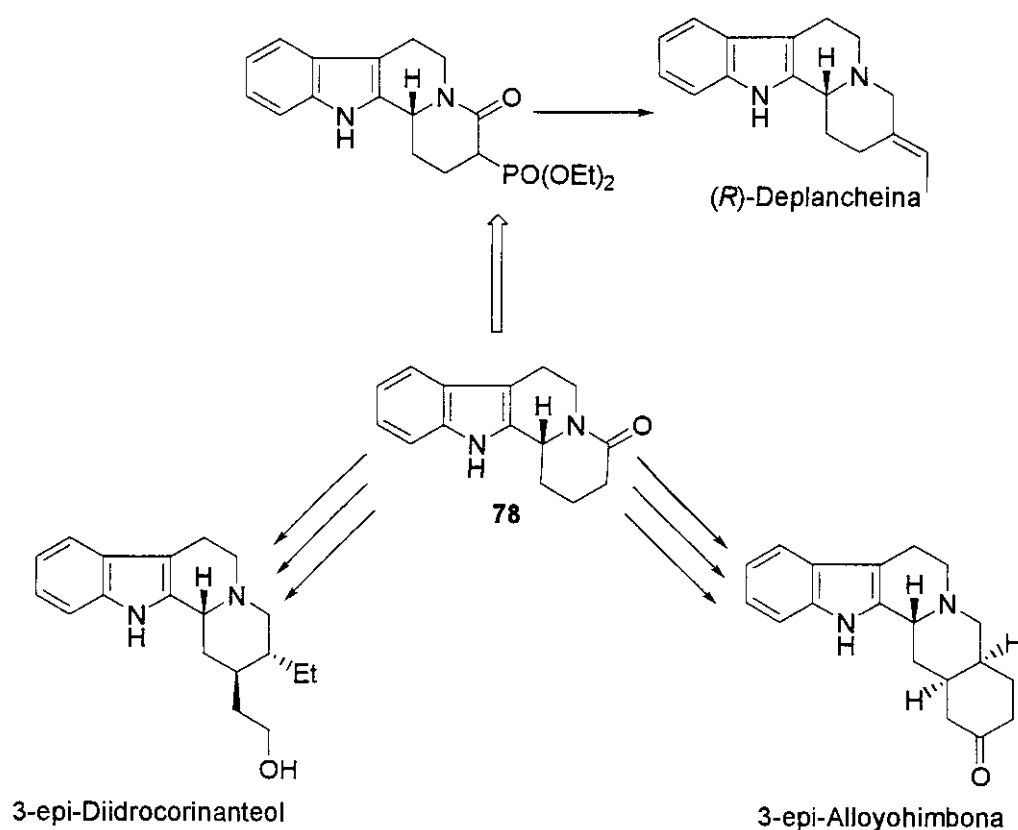


Figura 69: Possível aplicação da lactama **78** para a síntese de vários alcalóides.

Concluindo esta aventura na química supramolecular, vimos o potencial uso de complexos supramoleculares calix[6]areno/(*R*)-PEA na redução enantiosseletiva com NaBH_4 de derivados de β -carbolinas, que foi estabelecido pela primeira vez em nosso grupo de pesquisa em cooperação com o grupo da professora Anita Joceline Marsaioli. Continuamos a explorar esta metodologia conceitualmente nova para reduções de iminas cíclicas, bem como desvendar a origem da indução assimétrica observada. Nossa proposta para a enantiosseletividade observada nestes sistemas seria através da formação de agregados quirais.

CAPÍTULO 3

3. Estratégia de Síntese da Pleiocarpamina e Estudo Mecanístico de Reações Utilizando ESI-MS/MS

3.1 O que é a malária?

A malária é uma infecção protozoária aguda e algumas vezes crônica que é caracterizada por febre, anemia e esplenomegalia. Os esporozoários parasitas do gênero *Plasmodium* são disseminados pela fêmea do mosquito anófeles. Existem muitas espécies de plasmódios, contudo apenas quatro espécies são capazes de causar malária humana: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*. A infecção por *P. falciparum* ocorre principalmente em áreas tropicais, enquanto que as infecções pelo *P. vivax* ocorrem em áreas mais amplas, incluindo zonas temperadas. O *P. ovale* é a menos frequente das malárias, com a maioria dos casos sendo adquiridos na costa oeste da África.²⁴⁶

Devido ao aumento das viagens pelo mundo, a malária deve ser considerada como uma causa de febre mesmo nos países isentos e deve ser procurado um histórico de viagem em áreas geográficas endêmicas. O *P. falciparum* está tendo um aumento da resistência à profilaxia e terapia rotineiras. O diagnóstico é geralmente estabelecido pela demonstração da existência dos parasitas em esfregaços sanguíneos. Os anticorpos monoclonais e as provas de genes são promissores para a melhoria do diagnóstico, especialmente nas áreas endêmicas,²⁴⁷ mas não estão comercialmente disponíveis.

Os parasitas da malária têm uma fase sexuada denominada esporogônia no mosquito anófeles e um estágio assexuado denominado esquizogônia no homem. A fêmea do mosquito anofelino, ao alimentar-se de um indivíduo infectado, ingere os microgametócitos (machos) e macrogametócitos (fêmeas), células sexuais dos parasitas da malária. No mosquito, esses gametócitos amadurecem e ocorre a fertilização. Forma-se então um

²⁴⁶ a) Gilles, H. M. "The malaria parasites" *Essential Malariology*, 1993; eds. Gilles, H. M., Warrell, D. A., London, Hodder & Stoughton: 12; b) Gautret, P., Legros, F., Koulmann, P., Rodier, M. H., Jacquemin, J. L. *Acta Tropica* 2001, 78, 177.

²⁴⁷ a) Lannar, D. E., MacLaughlin, G. L., Wirth, D. F., Barker, R. J., Zolg, J. W., Chulay, J. D. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989, 40, 3; b) Wirth, D. F., Rogers, W. O., Barker, R., Jr., Dourado, H., Suesebang, L., Albuquerque, B. *Science* 1986, 234, 975.

oocisto no estômago do mosquito e dentro do oocisto são formados numerosos esporozoítas em forma de fuso. O oocisto maduro se rompe na cavidade corporal, liberando os esporozoítas, que então migram através dos tecidos até as glândulas salivares de onde são injetados, quando o mosquito se alimenta, no hospedeiro vertebrado. O tempo necessário para o desenvolvimento do mosquito varia de 8 a 21 dias.

Os esporozoítas injetados no hospedeiro vertebrado alcançam as células do parênquima hepático, onde realizam extensa proliferação. Esta parte do ciclo vital é conhecida como a fase pré-eritrocítica. Quando essa proliferação é realizada pelo *P. falciparum* e pelo *P. malariae* os estágios seguintes deixam o fígado e infectam as células vermelhas. Após a invasão das células vermelhas, a hemoglobina é digerida pelo parasita e o ferro é abandonado dentro da célula.²⁴⁸ Nas infecções com *P. vivax* e *P. ovale* alguns estágios conhecidos como hipnozoítas continuam no fígado. O *P. vivax* e o *P. ovale* podem ter reincidência originadas da ativação desses hipnozoítas no fígado, enquanto que o *P. falciparum* e o *P. malariae* não o fazem. Quaisquer recorrências dos últimos são denominadas recrudescências e se originam de formas sanguíneas persistentes. As células hepáticas são infectadas apenas pelos esporozoítas do mosquito; assim, a infecção pelo *P. vivax* ou pelo *P. ovale* adquiridas por transfusão não causarão reincidência. As células hepáticas infectadas rompem-se liberando numerosos merozoítas, que então infectam os eritrócitos. O *P. vivax* infecta principalmente eritrócitos jovens, o *P. malariae* infecta eritrócitos de todas as idades.

Os estágios vistos nos eritrócitos são trofozoítas (forma em desenvolvimento), esquizontes (formas em divisão) e os gametócitos (formas sexuadas). Os esquizontes maduros rompem o eritrócito e os merozoítas infectam células vermelhas adicionais. Este ciclo eritrocitário leva 48 horas nas infecções por *P. falciparum*, *P. ovale* e *P. vivax*, e 72 horas nas infecções pelo *P. malariae*. Os gametócitos (células sexuais) se desenvolvem diretamente de alguns merozoítas. Os do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* são redondos, enquanto o do *P. falciparum* são alongados (forma de salsicha).

Após invadir as células sanguíneas, o parasita cresce e eventualmente causa a lise

²⁴⁸ Greene, L. S. Em "Modification of Antimalarial Action of Oxidants in Traditional Cuisines and Medicines by Nutrients which Influence Erythrocyte Redox Status" 1997, *Adaptation to malaria: the interaction of biology and culture*, eds. Greene, L. S., Danubio, M. E.; Amsterdam, Gordon and Breach Publishers, 210-234.

das células vermelhas. A partir daí o homem infectado começa a desenvolver os sintomas clínicos.²⁴⁹

O *Plasmodium falciparum* geralmente é fatal causando anemia severa e malária cerebral, a qual leva à convulsão, coma e, em seguida, a morte.²⁴⁶ Este parasita é mais perigoso em crianças onde é o responsável pela morte de 1 milhão de crianças abaixo dos 5 anos de idade no mundo. Especialmente na região do sub-Saariana na África onde 90% dos casos de malária no mundo são registrados.²⁵⁰ Estes dados assustadores estão intimamente ligados ao fato do continente africano ser a casa do mosquito vetor mais eficiente, o *Anopheles gambiae*.²⁴⁶

Uma pergunta que sempre aparece quando se fala da malária é:

“Se a malária é tão fatal como existem populações vivendo em áreas de risco?”

Foi observado que moradores de áreas endêmicas tornam-se resistentes aos parasitas encontrados nestas áreas.²⁵¹ Nestas populações as crianças com até 5 anos de vida possuem grande probabilidade de morrerem de infecção de malária. Este é um período crítico quando as crianças estão suscetíveis a malária cerebral, e anemia crônica com alto risco de vida. Nas crianças infectadas, por volta dos 4 anos de idade os sintomas clínicos começam a diminuir, apesar da infecção ainda estar presente.

Existem três pontos importantes que estão relacionados à resistência a malária:

1. Primeiro, a imunidade pode ser transferida de mãe para filho no nascimento que pode ser imunizado até os 6 meses. Durante este tempo, o bebê pode atravessar um período com alta parasitemia (infecção nas células vermelhas), mas com poucos sintomas.
2. Segundo, quando a imunidade adquirida através da mãe começa a baixar, a malária fatal desenvolve-se rapidamente.
3. Finalmente, em relação à aquisição da sua auto-imunidade, o indivíduo precisa ser exposto ao parasita continuamente por longos períodos de tempo, e precisa continuar a ser exposto ao parasita para manter a resistência. Isto se deve ao fato que o corpo precisa tornar-se resistente aos vários parasitas

²⁴⁹ Warrell, D. A. Em “*Clinical features of malaria*” *Essential Malariology* 1993, eds. Gilles, H. M., Warrell, D. A., London, Hodder & Stoughton: 35-49.

²⁵⁰ Wilcox, M. L., Bodeker, G. *Parasitology Today*, 2000, 16, 220.

diferentes presentes na região, e a medida que isto acontece as infecções são cada vez menores.

Os fatores relacionados com a dieta parecem ter um papel muito importante na progressão da infecção da malária. Alguns fatores da dieta que têm mostrado afetar a progressão da doença incluem feijão de fava, ferro, cobre, zinco, ascorbato, vitaminas E e C, e selênio.²⁴⁸ Muitos fatores relacionados à dieta que oferecem proteção contra a malária estão associados com a presença de agentes oxidantes. Uma vez que estes indivíduos infectados apresentam deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), são sensíveis ao estresse oxidativo, e os oxidantes presentes na dieta são mais efetivos nestes indivíduos. Contudo, precisa-se lembrar que o estresse oxidativo pode causar a hemólise das células vermelhas. Assim, para indivíduos com deficiência de G6PD deve-se balancear o consumo destes compostos oxidantes.

Durante milhares de anos, certos povos aprenderam que existem plantas nos seus ambientes que de alguma forma ajudam na prevenção da malária. Muitas destas plantas agem como oxidantes e usam mecanismos similares àqueles com deficiência de G6PD.

O composto antimalarial original quinina foi descoberto a partir de cascas da árvore Cinchona por Caventou e Pelletier.²⁵² A Cinchona foi usada como um tratamento antimalarial tradicional no Peru e no Equador antes de ser comercializada mundialmente como uma droga.

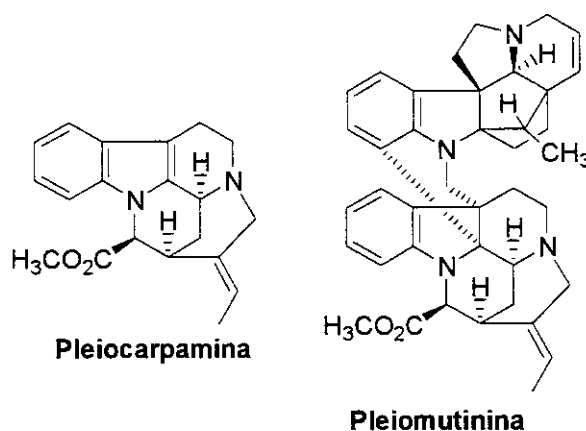
Outra droga, a Artemisinina, conhecida como qinghaousu, é um composto isolado da planta chinesa *Artemisia annua* (conhecida como pau-de-verme) tradicionalmente empregada para combater a malária. Esta planta tem sido usada por mais de 2000 anos na medicina tradicional chinesa para tratar resfriado e a febre. As partes usadas que possuem atividade são as folhas e flores.²⁵³

Três plantas usadas na medicina popular em Gana para o tratamento da malária mostraram atividade antiplasmodial. Extratos das plantas *Pleiocarpa mutica*, *Cleistopholis patens* e *Uvaria chamae* mostraram atividade contra o parasita *Plasmodium falciparum*. Dentre estas plantas a *Pleiocarpa mutica* mostrou possuir os compostos mais ativos contra

²⁵¹ Marsh, K. Em *Immunology of human malaria* "Essential Malariology 1993, eds. Gilles, H. M., Warrell, D. A., London, Hodder & Staughton: 60-77.

²⁵² Phillipson, J. D. *Phytochemistry* 2001, 56, 237.

este parasita, sendo que a Pleiocarpamina e a Pleiomutinina foram os alcalóides mais ativos contra o *P. falciparum* possuindo um IC₅₀ de 2,5 e 1,1 µM, respectivamente.²⁵⁴



A malária tem se tornado uma das principais causadoras de óbitos dentre as doenças tropicais, sobretudo por causa da rápida propagação de parasitas resistentes a Cloroquinina (uma droga antimalarial barata e eficaz). Esta resistência do parasita a Cloroquinina mostra que há uma necessidade urgente de encontrar novos agentes antiplasmodiais.²⁵⁵

Este trabalho visa a preparação do alcalóide Pleiocarpamina através de uma rota eficaz a fim de contribuir para possíveis estudos mais detalhados dos efeitos desta droga contra a malária.

3.2 Pleiocarpamina

Doenças causadas por protozoários são responsáveis pela mortalidade considerável nas regiões tropicais e subtropicais, havendo consequentemente a necessidade de novos agentes terapêuticos.²⁵⁶ A Pleiocarpamina foi isolada pela primeira vez de extratos de *Pleiocarpa tubicina* e *Hunteria eburnea* (Apocynaceae) por Kump e Schmid em 1961.²⁵⁷ Os alcalóides tipo-mavacurínicos,²⁵⁸ sub-grupo onde a Pleiocarpamina está classificada, (C-mavacurina) constituem um sub-grupo pequeno dos alcalóides indólicos Corinanteanos

²⁵³ Balint, G. A. *Pharmacology & Therapeutics* **2001**, 90, 261.

²⁵⁴ Addae-Kyereme, J., Croft, S. L., Kendrick, H., Wright, C. W. *J. Ethnopharmacology* **2001**, 76, 99.

²⁵⁵ Winstanley, P. A. *Parasitology Today* **2000**, 16, 146.

²⁵⁶ a) Wright, C. W., Allen, D., Cai, Y., Phillipson, J. D., Said, I. M., Kirby, G. C., Warhurst, D. C. *Phytother. Res.* **1992**, 6, 121; b) Wright, C. W., Phillipson, J. D. *Phytother. Res.* **1990**, 4, 127.

²⁵⁷ Kump, W. G., Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1961**, 44, 1503.

²⁵⁸ Hesse, M., Phillipson, W. v., Schumann, D., Spiteller, G., Spiteller-Friedmann, M., Taylor, W. I., Schmid, H., Karrer, P. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 878.

(variação estrutural C_{4f}, de acordo com a classificação de Hesse),²⁵⁹ e são caracterizados estruturalmente pela presença da ligação entre N-1 e C-16¹⁵⁹ que produz um novo anel E. Apesar dos detalhes para a formação da ligação N-1/C-16 (fechamento do anel E) ainda permanecerem desconhecido,²⁶⁰ biogeneticamente os alcalóides mavacurínicos (sub-grupo da Pleiocarpamina) são formalmente derivados da Geissoschizina (figura 13), um intermediário chave durante a rota biossintética de alcalóides monoterpénóides.⁴⁷ A Pleiocarpamina também está presente na estrutura de muitos alcalóides bisindólicos, figura 70.²⁶¹

Outra característica presente na molécula da Pleiocarpamina é decorrente da ligação N-1/C-16, fazendo com que a molécula adote uma forma de meio hemisfério. Consequentemente, os grupos que ficam para dentro da esfera (face- β) exibem interações transanulares fortes, enquanto que a face- α é mais suscetível aos reagentes químicos,²⁵⁸ figura 71. Os bisindóis Villalstonina (isolada a partir de *Alstonia spectabilis*,²⁶² *A. macrophylla*,²⁶² *A. muelleriana*,²⁶³ *A. scholaris*)^{256a} e a Macrocarpamina (isolada a partir de *A. macrophylla*),²⁶⁴ bem como a Pleiocarpamina (isolada a partir de *Pleiocarpa mutica*)²⁵⁸ possuem atividade antimalarial contra o *Plasmodium falciparum*.

²⁵⁹ a) Kisakürek, M. V., Hesse, M. Em *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Phillipson, J. D., Zenk, M. H., Eds; Academic Press: London, 1980; Cap. 2; b) Kisakürek, M. V., Leeuwenberg, A. J. M., Hesse, M. Em *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, 1983, Cap. 5.

²⁶⁰ a) Bisset, N. G. Em *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Phillipson, J. D., Zenk, M. H., Eds; Academic Press: London, 1980; Cap. 3; b) Atta-ur-Rahman, Basha, A. Em *Biosynthesis of Indole Alkaloids*; Clarendon Press: Oxford, 1983.

²⁶¹ a) Cordell, G. A., Saxton, J. E. Em *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Rodrigo, R. G. A., Eds.; Academic Press: New York, 1981, vol XX, Cap. 1; b) Cordell, G. A. Em *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E., Ed.; Wiley: New York, 1983, Cap. 11.

²⁶² a) Kishi, T., Hesse, M., Vetter, W., Gemenden, C. W., Taylor, W. I., Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* 1966, 49, 946; b) Hesse, M., Hürzeler, H., Gemenden, C. W., Joshi, B. S., Taylor, W. I., Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* 1965, 48, 689; c) Hesse, M., Bodmer, F., Gemenden, C. W., Joshi, B. S., Taylor, W. I., Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* 1966, 49, 1173.

²⁶³ Cook, J. M., LeQuesne, P. W., Elderfield, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1969, 1306.

²⁶⁴ Mayerl, F., Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 337.

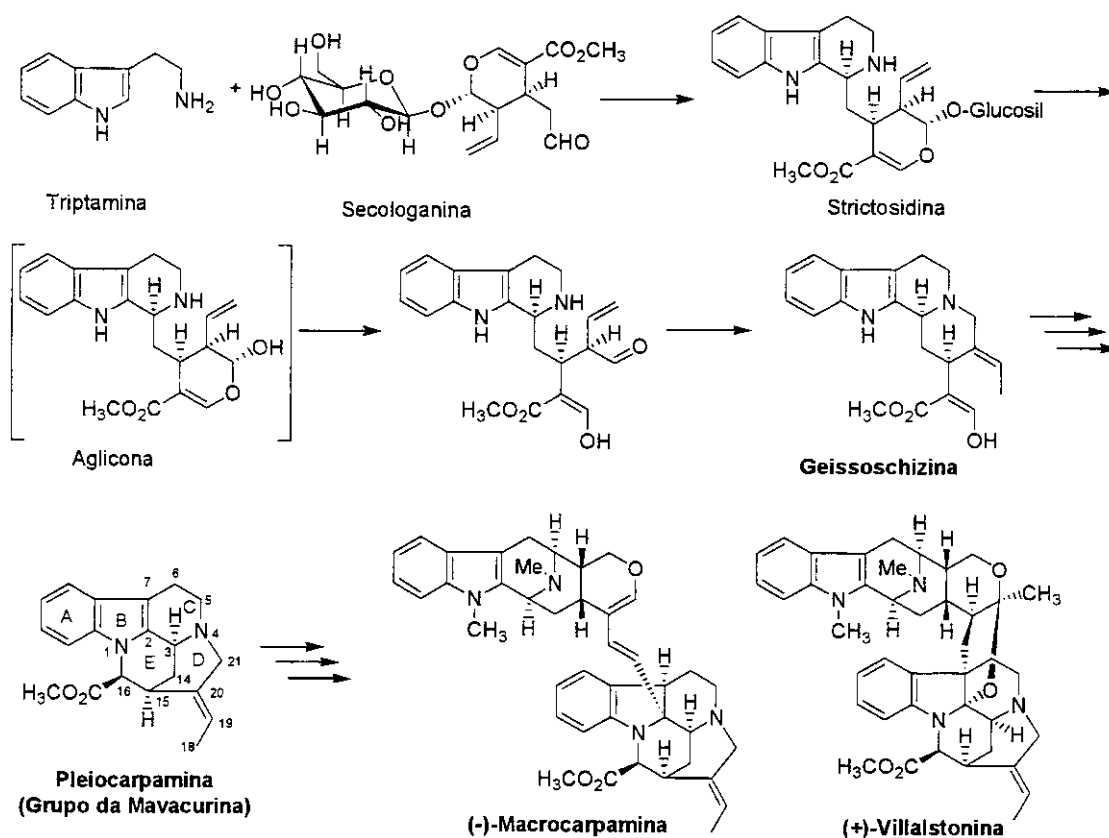


Figura 70: Biossíntese e numeração biogénica da Pleiocarpamina, e alcalóides bisindóis.

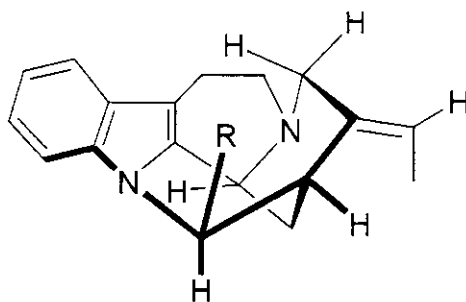


Figura 71: Estrutura baseada em espectros de RMN da Pleiocarpamina.²⁵⁸

3.3 Resultados e Discussão

3.3.1 Proposta Inicial para a Síntese da Pleiocarpamina

Rawal aplicou a ciclização de Heck de uma maneira elegante na construção de alcalóides indólicos. Sua rota para a Geissoschizina apresentou uma nova metodologia para a formação do anel D, figura 72.²⁶⁵ Em seguida, aplicou a reação de Heck para uma síntese concisa do alcalóide Strychnos Desidrotubifolina²⁶⁶ e, em estudos modelos,²⁶⁷ Rawal empregou uma estratégia similar para chegar a uma síntese notavelmente eficiente da Estriquinina.²⁶⁸

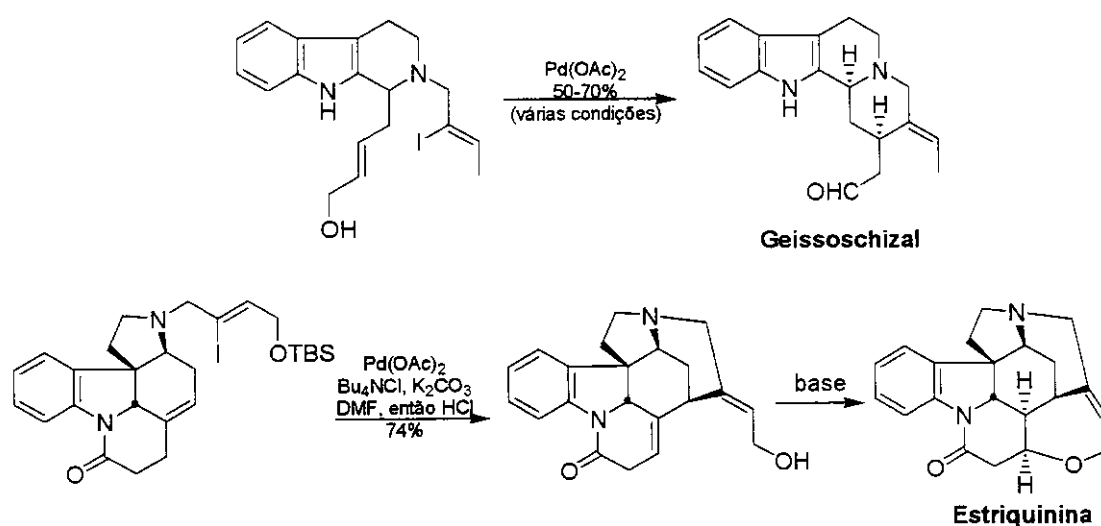


Figura 72: Exemplos de Rawal usando a reação de Heck na síntese da Geissoschizal e Estriquinina.

A Pleiocarpamina é um alcalóide que possui atividade antimalarial, como discutido anteriormente, mas apesar de sua estrutura ser conhecida desde 1961 não há na literatura nenhuma síntese total deste alcalóide até os dias de hoje. Foram relatadas apenas as sínteses racêmicas da 16-epi-Pleioicarpamina (parcial)²⁶⁹ e da 2,7-Diidropleioicarpamina.²⁷⁰

Uma aplicação interessante de reações sequenciais (processo tandem) no qual a espécie de paládio intermediária gerada na reação de Heck poderia reagir com o ânion

²⁶⁵ Birman, V. B., Rawal, V. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7219-7222.

²⁶⁶ a) Rawal, V. H., Michoud, C., Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3030; b) Rawal, V. H., Michoud, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5583.

²⁶⁷ Rawal, V. H., Michoud, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1695.

²⁶⁸ Rawal, V. H., Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2685.

²⁶⁹ Sakai, S. I., Shinma, N. *Heterocycles* **1978**, 4, 985.

indólico pode, teoricamente, levar aos alcalóides da família da Pleiocarpamina (doze alcalóides ou mais) via um ataque no nitrogênio indólico. Uma rota sintética para a Pleiocarpamina e produtos naturais relacionados está descrita abaixo, figura 73. Inicialmente, pensou-se na preparação do iodeto vinílico **84** preparado através da química de inversão de polaridade (“umpolung”). O agente alquilante necessário seria preparado facilmente a partir do mono éter THP do butinodiol, através da metodologia empregada para a obtenção da cadeia lateral na síntese da Estriquinina.²⁶⁸ Após a alquilação usando-se o método de Peter Beak, o grupo protetor SEM poderia ser removido seletivamente usando-se fluoreto na etapa de tratamento da reação. Em seguida, tratamento do composto **85** usando condições básicas de acoplamento mediada por paládio, esperava-se obter a formação da ligação C-N desejada como resultado. Apesar desta exata construção parecer não ter precedentes na literatura, foram considerados trabalhos empregando-se catálise mediada por paládio para a formação de ligações C-N entre haletos arílicos e aminas.²⁷¹ A eliminação de HI poderia ser uma reação de competição, então uma solução seria a conversão do N-H indólico na correspondente *N*-estanana, seguido do tratamento com o catalisador de paládio.^{271a,c-f} Tratamento da reação em meio levemente ácido, o qual esperava-se levar a dupla ligação intacta, forneceria o amino álcool desprotegido, que poderia ser alquilado com o iodeto vinílico **89** fornecendo **90**. Tratamento do iodeto **90** nas condições de acoplamento de Heck deveria gerar o aldeído **91**, o qual seria facilmente convertido a Pleiocarpamina **82**, figura 73.

²⁷⁰ a) Bennasar, M.-L., Zulaica, E., Jiménez, J.-M., Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7756; b) Jiménez, J.-M., Zulaica, E., Bennasar, M.-L., Bosch, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 732.

²⁷¹ a) Driver, M. S., Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708; b) Guram, A. S., Rennels, R. A., Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348; c) Louie, J., Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598; d) Louie, J., Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609; e) Wolfe, J. P., Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1133; f) Hartwig, J. F., Richards, S., Baranano, D., Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626.

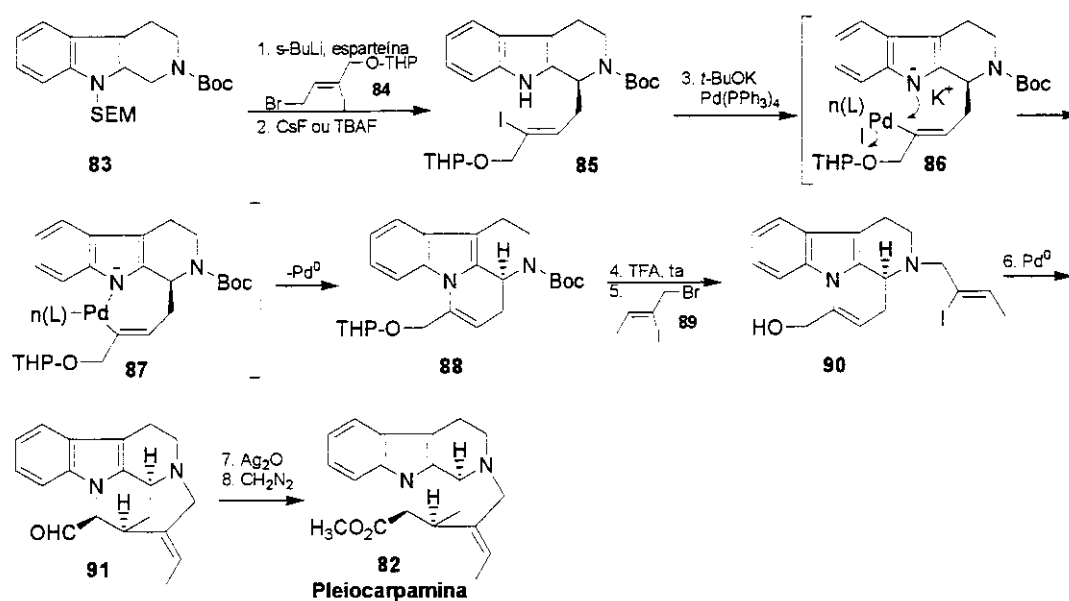


Figura 73: Proposta inicial de Rawal.

Contudo, esta primeira versão para a Pleiocarpamina foi descartada assim que cheguei em Chicago. Em conversas com Peter Beak, o mesmo informou que excessos enantioméricos inferiores a 70% seriam esperados na etapa de alquilação assimétrica. Então, uma nova versão para a síntese da Pleiocarpamina foi sugerida ao Prof. Rawal, que após algumas alterações, começou a ser examinada no laboratório. Os resultados obtidos a partir desta nova versão estão mostrados abaixo.

3.3.2. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Primeira Geração

A primeira análise retrossintética para a síntese da Pleiocarpamina racêmica (1^a Geração) utilizou-se da estratégia sintética inicialmente empregada por Kupresanin,²⁷² aluna de mestrado do grupo do Prof. Rawal, para a obtenção de **93**, figura 74.

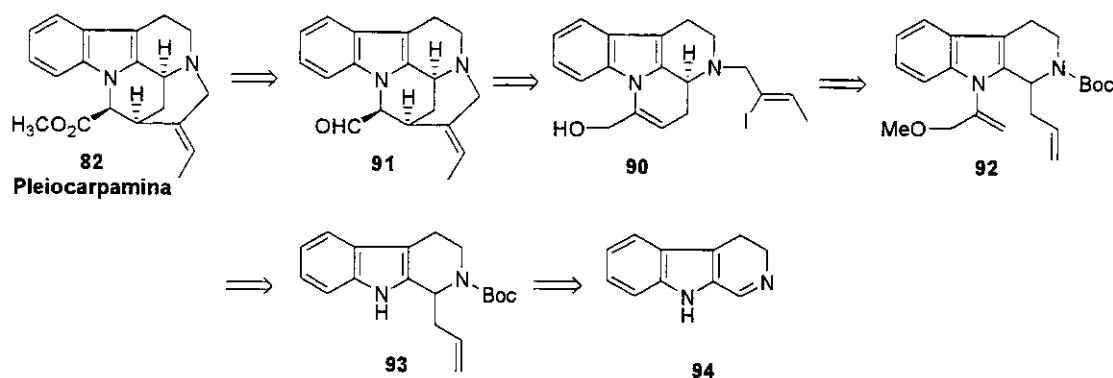
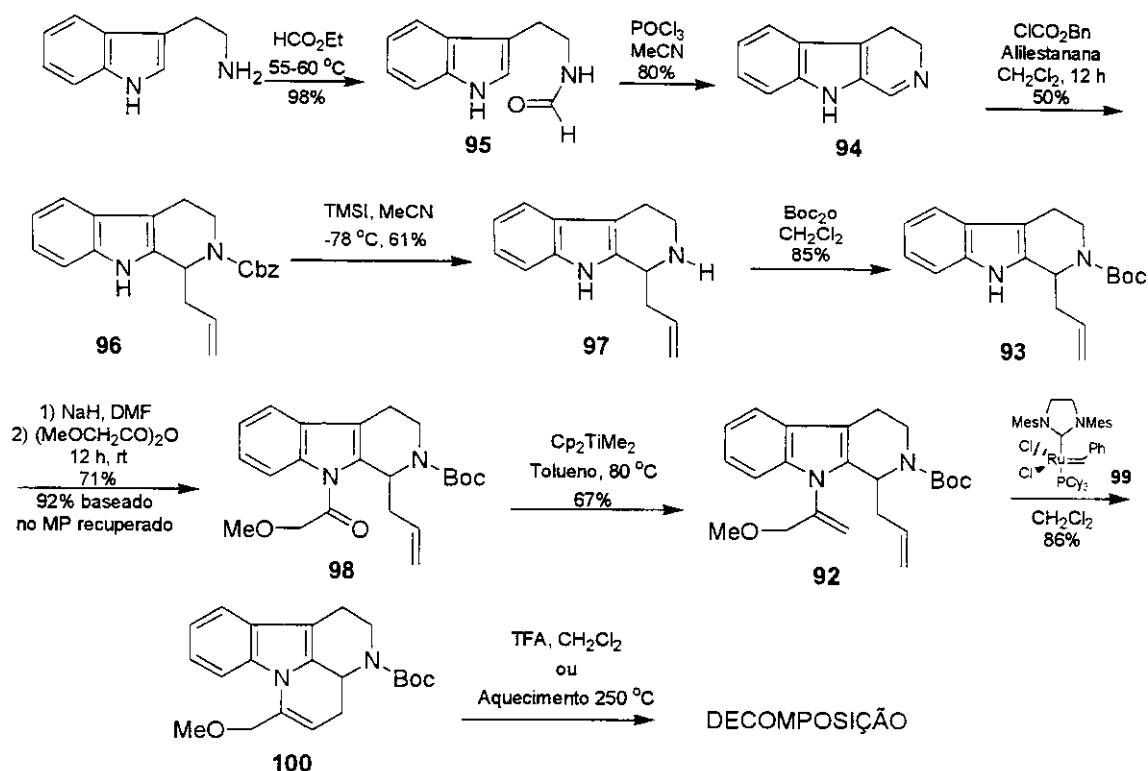


Figura 74: Análise retrossintética para a Pleiocarpamina (1^a Geração).

Assim, a triptamina na presença de HCO_2Et e refluxo forneceu a *N*-formiltriptamina **95** em 98% de rendimento, esquema 44. A *N*-formiltriptamina **95** foi empregada na próxima etapa sem prévia purificação, uma vez que os espectros de ^1H -RMN revelaram pureza elevada. Em seguida, através da reação de Bischler-Napieralski utilizando a *N*-formiltriptamina bruta **95** levou a imina desejada **94** em 79% de rendimento. A imina **94** na presença de cloroformato de benzila e alilestanana forneceu o carbamato **96** em rendimento moderado após cromatografia (50% de rendimento). Pensamos inicialmente que o grupo Cbz em **96** não suportaria as próximas etapas reacionais para obtenção do precursor da reação de Heck, então o mesmo foi trocado pelo grupo protetor Boc, fornecendo **93** em 52% de rendimento em duas etapas. Assim, **93** foi tratado com hidreto de sódio em DMF seguido pela adição do anidrido metoxiacético **102** (esquema 45) levando a formação de **98** em 71% de rendimento (92% de rendimento baseado no material de partida recuperado).

²⁷² Kupresanin, P. *Tese de Mestrado* 2001, The University of Chicago, USA.

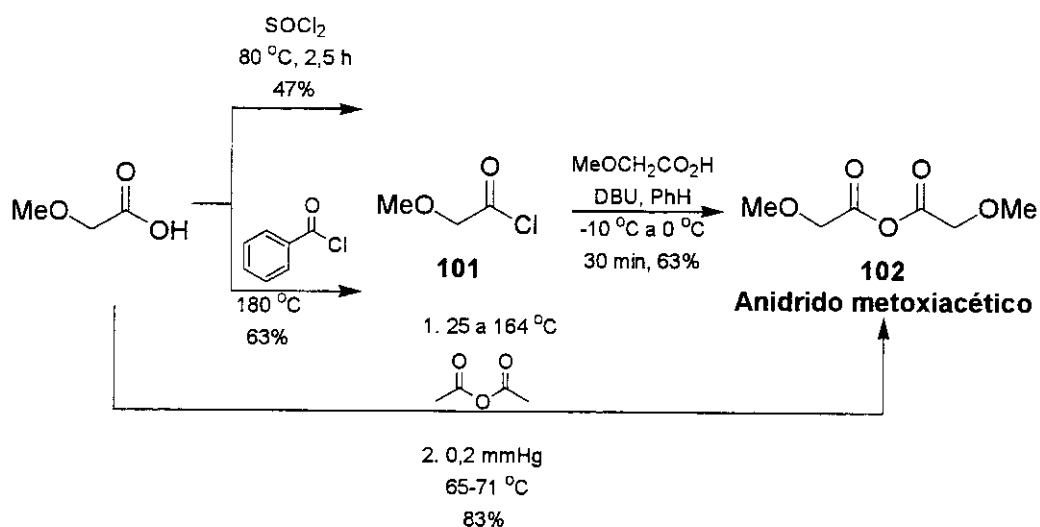


Esquema 44: Síntese total da Pleiocarpamina (1^a Geração).

A preparação do anidrido metoxiacético **102** seguiu diferentes metodologias, e foi sintetizado em 40% de rendimento total, a partir do ácido metoxiacético passando pelo cloreto de ácido seguindo uma metodologia descrita por Brown para a síntese de cloretos voláteis.²⁷³ Contudo, o melhor resultado para a preparação do anidrido desejado **102** foi através da reação do ácido metoxiacético com o anidrido acético, destilando-se o anidrido desejado **102** em 83% de rendimento, esquema 45.²⁷⁴

²⁷³ a) Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 1325; b) *ibid J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 500.

²⁷⁴ Blumbergs, P. *US Patent* **1994**, 5,296,589.



Esquema 45: Preparação do anidrido metoxiacético **102**.

O composto **92** foi preparado a partir de **98** usando-se o reagente de Petasis para a olefinação em 67% de rendimento, esquema 44. Petasis mostrou que o dimetiltitanoceno era um reagente útil e conveniente sinteticamente para metilações de aldeídos, cetonas, ésteres, amidas e lactonas.²⁷⁵ As vantagens do reagente de Petasis, comparado aos seus equivalentes sintéticos reagentes de Tebbe²⁷⁶ e os titanociclobutanos de Grubbs,²⁷⁷ são a estabilidade do reagente ao ar atmosférico e água, além da fácil preparação a partir de metillítio e diclorotitanoceno (Cp₂TiCl₂). A espécie titânio alquilideno transiente (Cp₂Ti=CH₂, formada através de termólise)²⁷⁸ é postulada ser a espécie ativa responsável pela metilação a partir destes três reagentes, figura 75.

²⁷⁵ a) Petasis, N. A., Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392; b) Petasis, N. A., Bzowej, E. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1327; c) Petasis, N. A., Lu, S.-P., Bzowej, E. I., Fu, D.-K., Staszewski, J. P., Akritopoulou-Zanze, I., Patane, M. A., Hu, Y.-H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 667.

²⁷⁶ Tebbe, F. N., Parshall, G. W., Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

²⁷⁷ Brown-Wensley, K. A., Buchwald, S. L., Cannizzo, L., Clawson, L., Ho, S., Meinhard, D., Stille, J. R., Straus, D., Grubbs, R. H. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733.

²⁷⁸ Reetz, M. T. Em *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer-Verlag: Berlin, **1986**.

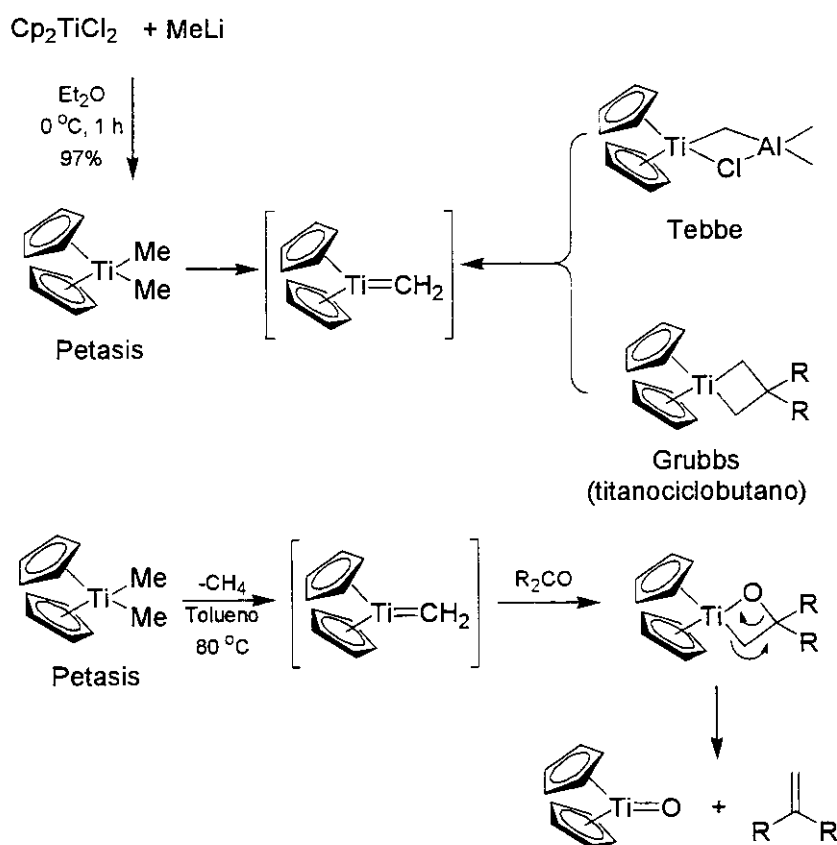


Figura 75: Reagentes usados para olefinações e mecanismo da metilenação.

Desta maneira, a reação de metátese empregando-se o catalisador de Grubbs de 3^a geração **99**²⁷⁹ e o dialqueno **92** forneceu o tríciclo **100** em 86% de rendimento, esquema 44. Foi mostrado que o catalisador **99** era mais reativo para olefinas mais impedidas quando comparado ao catalisador de Grubbs de 1^a geração.²⁸⁰ O mecanismo da reação de metátese, bem como os catalisadores de Grubbs e Schrock estão mostrados na figura 76.

²⁷⁹ a) Smith III, A. B., Kosmin, S. A., Adams, C. M., Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984; b) Itoh, T., Mitsukura, K., Ishida, N., Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1431.

²⁸⁰ Grubbs, R. H., Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.

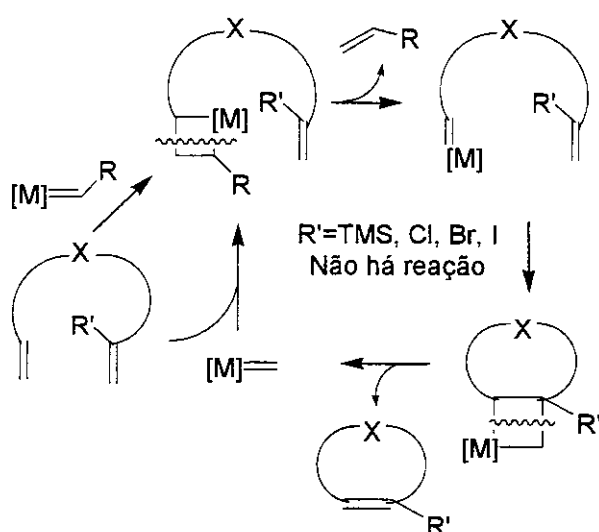
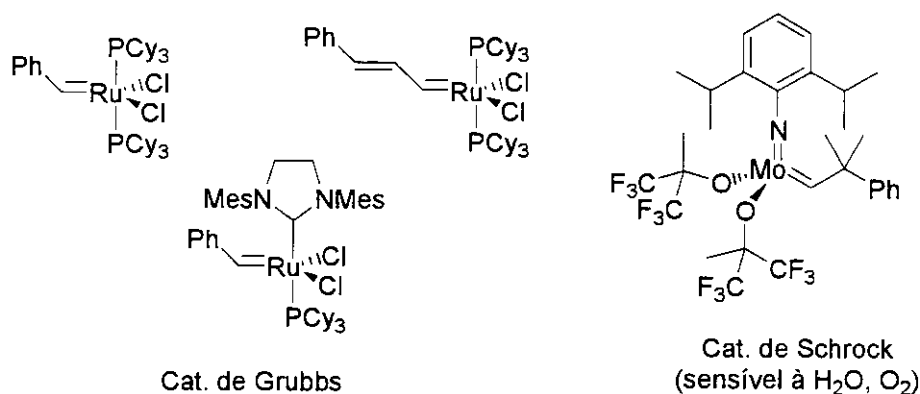


Figura 76: Catalisadores de Grubbs, Schrock e mecanismo da reação de metátese.

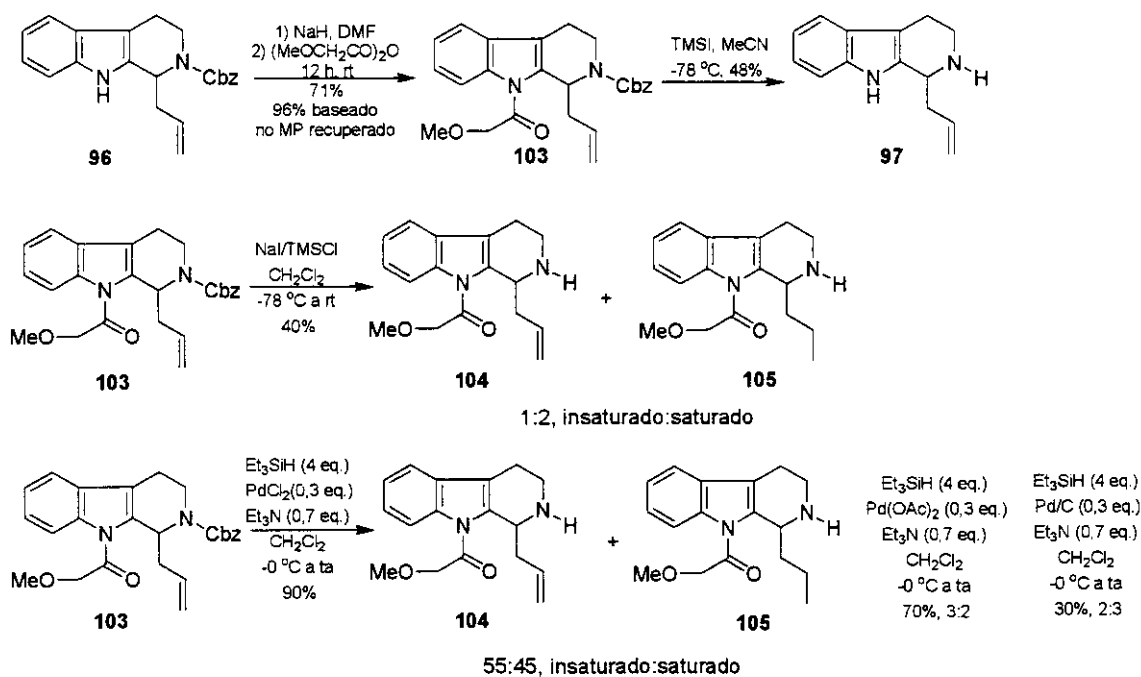
Inesperadamente, tentativas de desproteção do grupo Boc de **100** empregando-se condições ácidas falharam usando TFA, ou TBSOTf e TMSI onde observou-se o desaparecimento da insaturação por espectroscopia de ¹H-RMN. Ainda, tentativas de desproteção térmica de **100** (pf 107-108 °C) mostraram que o produto era estável ao aquecimento durante períodos de 2-3 h a temperaturas próximas de 250 °C, e que se elevando a temperatura acima deste patamar apenas produtos de decomposição foram observados.

Desta forma, uma nova proposta para a obtenção da Pleiocarpamina foi investigada.

3.3.3. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Segunda Geração

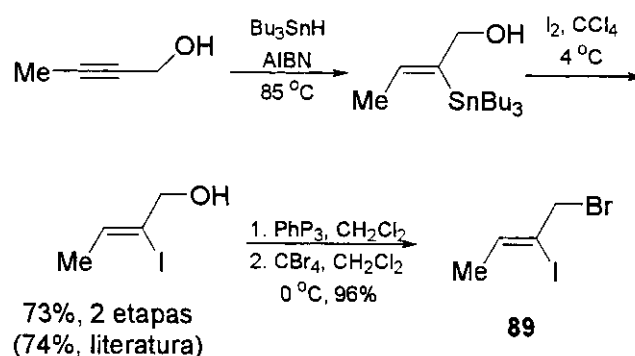
A partir do momento que a desproteção do grupo protetor em **100** não forneceu o resultado esperado, mudamos a rota sintética para tentar contornar o problema da desproteção. A primeira tentativa foi continuar com o grupo Cbz ao invés de trocá-lo pelo grupo protetor Boc.

Desta forma, a *N*-acilação de **96** forneceu **103** em 96% de rendimento, baseado no material de partida recuperado, esquema 46. A partir de **103** pensou-se em colocar o iodeto vinílico em N₆ antes da olefinação de Petasis. Infelizmente, como notado anteriormente, tivemos problemas na desproteção do grupo protetor do nitrogênio. Tentativa de desproteção de **103** usando-se TMSI em acetonitrila forneceu como único produto a amina **97** em 48% de rendimento, esquema 46. Em seguida, tentamos condições mais brandas para a desproteção do Cbz, como, por exemplo, a produção *in situ* de TMSI usando-se NaI/TMSCl, mas notou-se que a desproteção só se processava a temperatura ambiente, não reagindo a baixas temperaturas. Neste caso obteve-se uma mistura de produtos desprotegidos **104** e **105** na proporção de 1:2 em apenas 40% de rendimento, esquema 46.



Esquema 46: Síntese total da Pleiocarpamina (2^a Geração).

Os reagentes organoestanhos assumem um importante papel na preparação de intermediários para a síntese de produtos naturais complexos. A preparação de alquenos substituídos de geometria *Z* através da química de estanho²⁸¹ e outros organometálicos²⁸² já foram estudados por vários grupos, mostrando que a síntese estereoespecífica de alquenos substituídos é um desafio. No entanto, a preparação do (*Z*)-2-iodo-2-buten-1-ol já está bem fundamentada na literatura.²⁸³ Seguimos o procedimento experimental de Corey modificado por Ensley²⁸⁴ para a preparação do (*Z*)-2-(tri-*n*-butilestanil)-2-buten-1-ol, e o procedimento de Kibayashi para a obtenção do (*Z*)-1-bromo-2-iodo-2-buten-1-ol (**89**).²⁸⁵



Esquema 47

Ohfune²⁸⁶ e Coleman²⁸⁷ descreveram a desproteção de grupos Cbz em precursores que apresentavam grupos lábeis na molécula, sensíveis a condições ácidas, muito semelhantes aos encontrados no composto **103** empregando-se Et₃SiH/PdCl₂, figura 77.

²⁸¹ a) Barbero, A., Cuadrado, P., Fleming, I., González, A. M., Pulido, F. J., Rubio, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 1657; b) Cabezas, J. A., Oehlschlager, A. C. *Synthesis* **1994**, 432; c) Betzer, J.-F., Pancrazi, A. *Synlett* **1998**, 1129; d) Betzer, J.-F., Ardisson, J., Lallemand, J.-Y., Pancrazi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2279; e) Betzer, J.-F., Pancrazi, A. *Synthesis* **1999**, 629; f) Smith III, A. B., Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13095; g) Thibonnet, J., Abarbi, M., Duchêne, A., Parrain, J.-L. *Synlett* **1999**, 141; h) Betzer, J.-F., Delalogue, F., Muller, B., Pacrazi, A., Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768; i) Ménez, P. L., Fargeas, V., Berque, I., Poisson, J., Ardisson, J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3592; j) Lipshutz, B. H., Lindsley, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4555.

²⁸² a) Normant, J. F., Alexakis, A. *Synthesis* **1981**, 841; b) Normant, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 709; c) Alexakis, A., Commerçon, A., Villiéras, J., Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 27, 2313; d) Keen, S. P., Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6739; e) Kedar, T. E., Miller, M. W., Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6121.

²⁸³ a) Corey, E. J., Kirst, H. A., Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6314; b) Corey, E. J., Katzenellenbogen, J. A., Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4245; c) Rawal, V. H., Michoud, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1695.

²⁸⁴ Ensley, H. E., Buescher, R. R., Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 404.

²⁸⁵ Aoyagi, S., Wang, T.-C., Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11393.

²⁸⁶ Sakaitani, M., Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870.

²⁸⁷ Coleman, R. S., Carpenter, A. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5813.

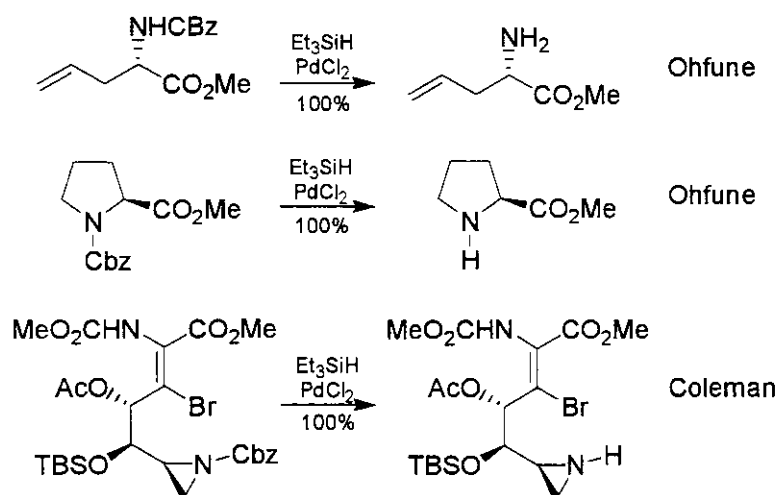
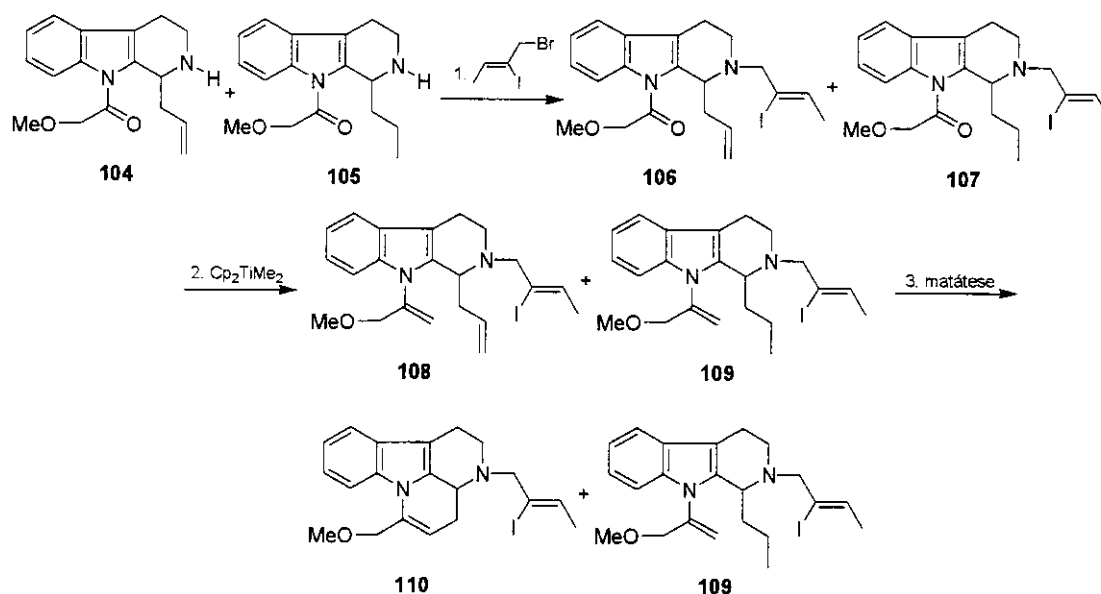


Figura 77: Exemplos de Ohfuné²⁸⁶ e Coleman²⁸⁷ para a desproteção seletiva de Cbz.

A partir dos exemplos relatados acima (figura 77), utilizamos hidreto de trietilsilano e PdCl₂ em nossa próxima tentativa de desproteção de **103**. Porém, uma mistura de compostos saturado **104** e insaturado **105** (55:45) foi obtida novamente em 90% de rendimento. Estudou-se ainda a variação da espécie de paládio precursora de Pd(0), mas os resultados obtidos também não foram satisfatórios. Empregando-se Pd(OAc)₂, como fonte de Pd(0) obteve-se uma mistura de **104:105** na proporção de 3:2 em 70% de rendimento. E, ainda, utilizando Pd/C obteve-se em apenas 30% de rendimento uma mistura de **104:105** na proporção de 2:3.

O composto saturado **105** apresentava R_f idêntico ao composto insaturado **104**, que assim foi isolado apenas após a olefinação de Petasis, seguida da reação de metátese de olefinas sendo então separado do composto saturado **108**, esquema 48. Estas transformações serão discutidas detalhadamente a seguir.



Esquema 48: Caracterização do composto saturado 105.

Com os problemas na desproteção do grupo protetor do N_b não solucionados até aquele momento, outra proposta para a obtenção da Pleiocarpamina foi investigada.

3.3.4. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Terceira Geração

Nesta versão para a síntese da Pleiocarpamina decidimos sintetizar 108, uma vez que a reação de metátese de olefinas não ocorre para alquenos halogenados, como notado anteriormente por Grubbs²⁸⁸ e mais recentemente em nosso grupo de pesquisa,²⁸⁹ figura 76.

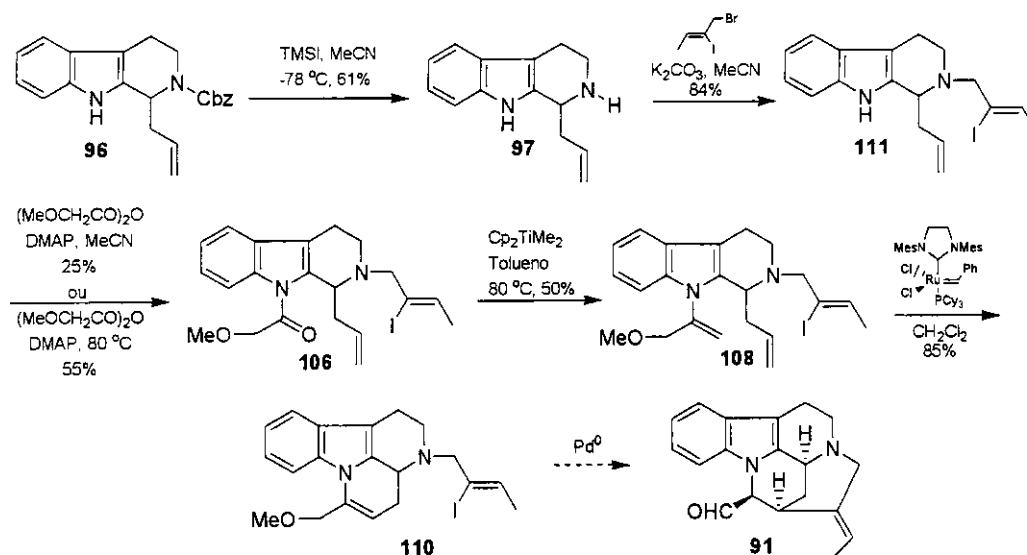
Desta forma, o composto 97 foi colocado na presença do (Z)-1-bromo-2-iodo-2-buteno (89)²⁹⁰ e K_2CO_3 fornecendo 111 em 84% de rendimento, esquema 49. Em seguida, a N-acilação do indol foi estudada. Tentativas utilizando 111 e NaH como base em DMF forneceu como esperado apenas produtos de eliminação 97. Assim, testamos um método

²⁸⁸ Kim, S.-H., Zuercher, W. J., Bowden, N. B., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073.

²⁸⁹ Klitzke, C. F. *Dissertação de Doutorado*, Instituto de Química, UNICAMP, Pilli, R. A. orientador, em andamento.

²⁹⁰ O Bu_3SnH foi sintetizado segundo procedimento descrito na literatura: Terstiege, I., Maleczka, Jr, R. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 342.

descrito na literatura onde foi empregado um derivado do indol, o agente acilante e DMAP em acetonitrila, figura 78.²⁹¹



Esquema 49: Síntese total da Pleiocarpamina (3^a Geração).

Submetendo-se **111** as condições previamente descritas por Takayama em MeCN obteve-se **106** em baixo rendimento (25%). Em seguida, empregou-se as mesmas condições acima utilizando o próprio anidrido metoxiacético como solvente, obtendo-se **106** em 55% de rendimento. A olefinação de Petasis empregando-se **106** forneceu **108** em 50% de rendimento, esquema 49. Em seguida, testou-se a reação de metátese empregando **108** e foi obtido, como esperado, **110** em 85% de rendimento.

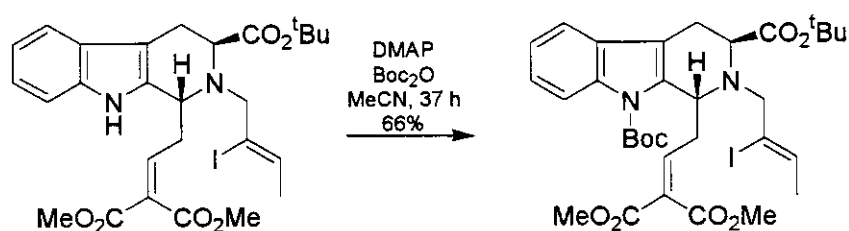


Figura 78: N-acilação anel indólico descrito por Takayama.

²⁹¹ Takayama, H., Watanabe, F., Kuroda, Kitajima, M., Aimi, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6457.

Até este ponto do estudo, esta era a melhor metodologia para a obtenção do precursor da reação de Heck **110**. A partir dos resultados obtidos acima, vislumbrou-se que **106** poderia ser sintetizado em uma escala maior, mas infelizmente, quando se partiu de 500 mg de **111** obteve-se apenas degradação do material de partida. Notou-se que esta metodologia para a síntese de **106** funcionava muito bem apenas em pequena escala (~50 mg de material de partida).

Agora com problemas na *N*-acilação do anel indólico, resolvemos analisar novamente a rota descrita anteriormente com o grupo protetor *N*_b-Boc. Os resultados serão discutidos a seguir.

3.3.5. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Quarta Geração

Dentre os protetores do grupo funcional amino disponíveis, o grupo *tert*-butoxicarbonil (Boc) continua sendo o mais popular, possuindo a vantagem de ser facilmente introduzido e removido. Existem muitas condições de desproteção usadas dependendo da natureza do ambiente químico, mas geralmente são recomendados meio prótico ou ácidos de Lewis fortes.²⁹² Como mostramos anteriormente na seção 3.3.2, o alqueno era suscetível a meio ácido (TFA, TBSOTf).

Desta forma, escolhemos um método simples e eficiente para a clivagem seletiva do grupo protetor *N*_b-Boc de carbamatos secundários empregando o ZnBr₂ como ácido de Lewis. Este reagente de desproteção é compatível com funções sensíveis a ácidos como mostrado por Mann e colaboradores, figura 79.²⁹³

²⁹² Kocienski, P. J. Em *Protecting Groups*; George Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1994.

²⁹³ Nigam, S. C., Mann, A., Taddei, M., Wermuth, C.-G. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3139.

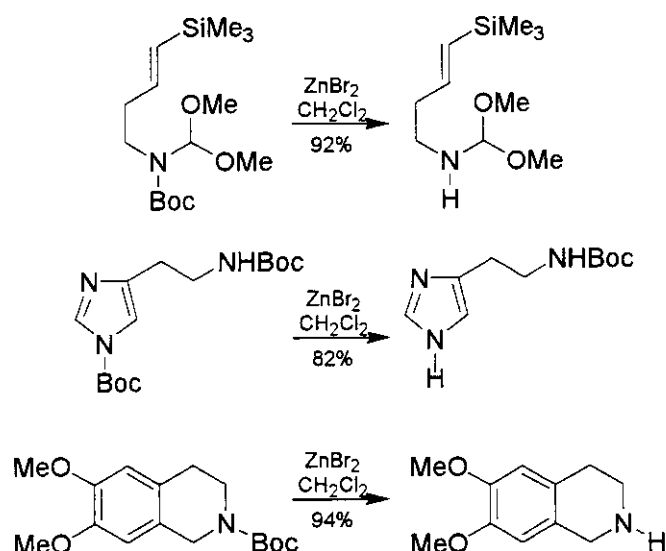
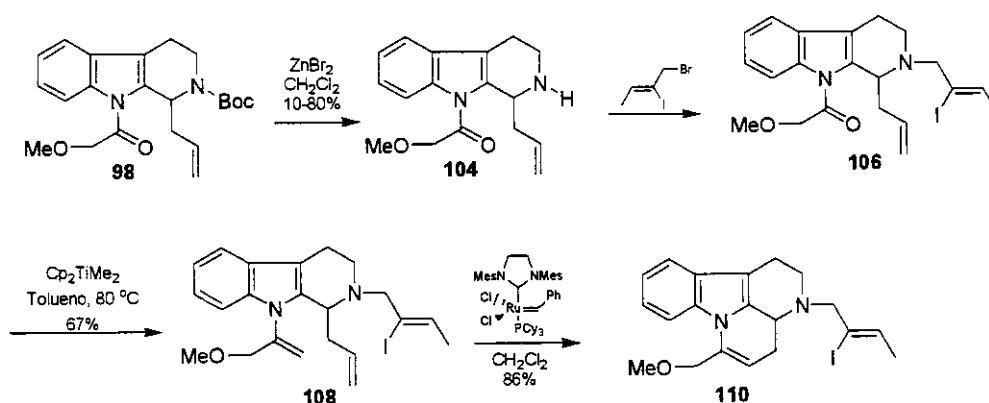


Figura 79: Desproteção seletiva do grupo Boc de aminas secundárias usando ZnBr_2 .

Assim, partindo-se do composto **98** previamente sintetizado, submeteu-se o carbamato secundário a desproteção mediada por ZnBr_2 em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 24 h, fornecendo após evaporação e coluna filtrante em sílica gel a amina secundária **104** entre 10-80% de rendimento, esquema 50. Tentamos ainda a desproteção empregando AlCl_3 como ácido de Lewis,²⁹⁴ porém os rendimentos foram menores (10-65%) comparados com ZnBr_2 . A reação de desproteção não se mostrou reprodutiva, fornecendo rendimentos inexpressivos quando se empregou grande quantidade de material de partida (10-30% de rendimento).



Esquema 50: Pleiocarpamina: 4ª geração.

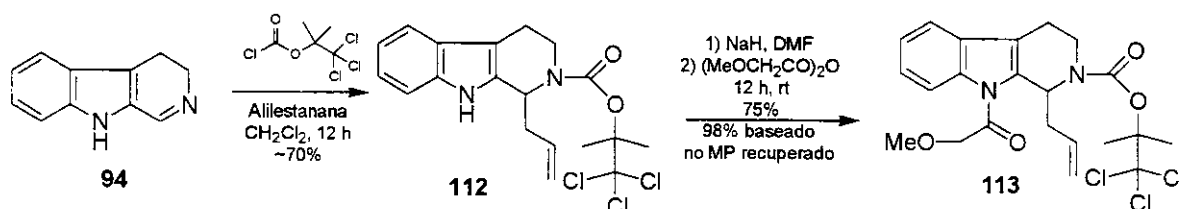
²⁹⁴ Bose, D. S., Lakshminarayana, V. *Synthesis* **1999**, 66.

Não satisfeitos com os resultados alcançados para a obtenção de **110**, verificou-se a possibilidade de se utilizar um derivado do protetor *N*-Boc para a preparação de **110**. A maneira deselegante pelo qual **104** foi obtido, isto é, necessidade de troca de grupos funcionais na desproteção do grupo Cbz de **96**, posterior proteção da amina secundária resultante **97** com o grupo Boc, e finalmente retirada do grupo protetor Boc de **98**, faria com que a beleza da síntese ficasse ofuscada.

A partir deste ponto de vista, uma nova rota foi vislumbrada para a obtenção da Pleiocarpamina.

3.3.6. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Quinta Geração

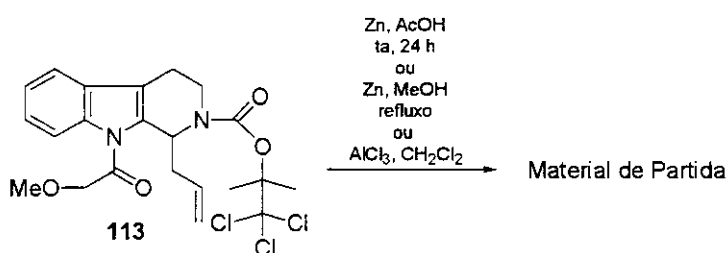
Após vários contratempos para a obtenção de **110** de uma maneira elegante, utilizou-se o TCBOC (cloroformato) para a formação do *N*-acilimínio derivado de **94** *in situ* seguida da adição de alilestanana fornecendo o composto **112** em aproximadamente 70% de rendimento, esquema 51. Em seguida, verificou-se a possibilidade da *N*-acilação do anel indólico empregando-se o ânion de sódio de **112** e anidrido metoxiacético, obtendo-se o composto **113** em 98% de rendimento.



Esquema 51: Pleiocarpamina: 5ª Geração.

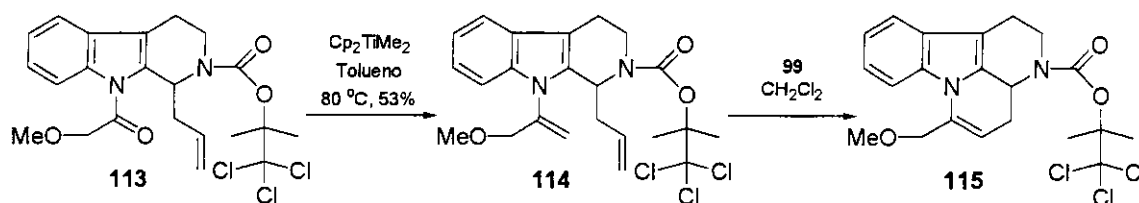
Infelizmente, não se conseguiu desproteger o *N*_b-TCBOC com zinco em pó,²⁹⁵ ou utilizando AlCl₃.²⁹⁴

²⁹⁵ a) Pak, J. K., Hesse, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8200; b) Pak, J.K., Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2300.



Esquema 52

Então se tentou a olefinação de **113** empregando-se o reagente de Petasis, que forneceu o composto **114** em 53% de rendimento. Este composto foi submetido a reação de metátese de olefinas utilizando-se o catalisador **99**, obtendo-se **115** em rendimento moderado (65%). Tentativas de desproteção de **114**, bem como de **115** falharam empregando-se as condições descritas para as tentativas de desproteção de **113**, esquema 53.



Esquema 53

3.3.7. Estratégia para Obtenção do Precursor da Reação de Heck: Sexta Geração

Como relatado anteriormente várias tentativas de desproteção do grupo *N*-Boc de **100** empregando-se condições ácidas falharam usando TFA, TBSOTf e TMSI onde observou-se o desaparecimento da insaturação por espectroscopia de ^1H -RMN. Ainda, tentativas de desproteção térmica de **100** (pf 107-108 $^\circ\text{C}$) mostraram que o produto era estável ao aquecimento durante períodos de 2-3 h a temperaturas próximas de 250 $^\circ\text{C}$, e que se elevando a temperatura acima deste patamar apenas produtos de decomposição foram observados.

A partir destes resultados previamente descritos, decidimos otimizar a desproteção do grupo protetor *N*-Boc de **100**.

Inicialmente tentamos a desproteção de **100** com um método desenvolvido por Chen e colaboradores, onde descrevem uma metodologia muito simples para a transformação de *N*-Boc α -amino ácidos aos respectivos ésteres metílicos de α -amino em uma única etapa, figura 80.²⁹⁶ Este sistema para a desproteção do protetor *N*-Boc foi também empregado por Bielawska.²⁹⁷

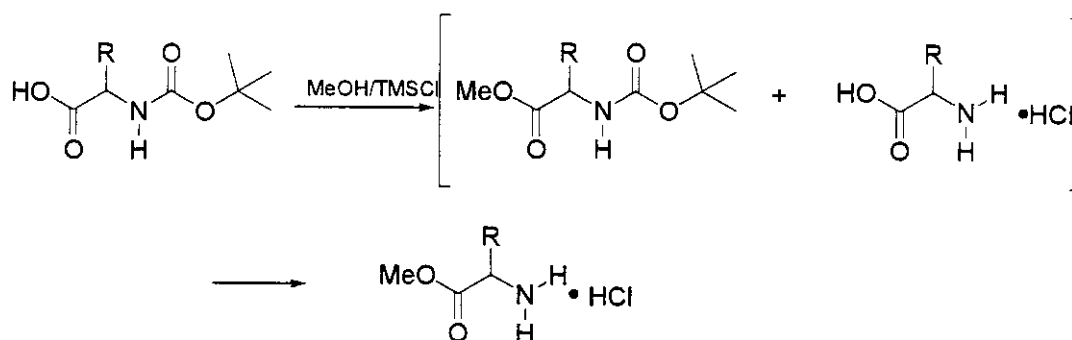
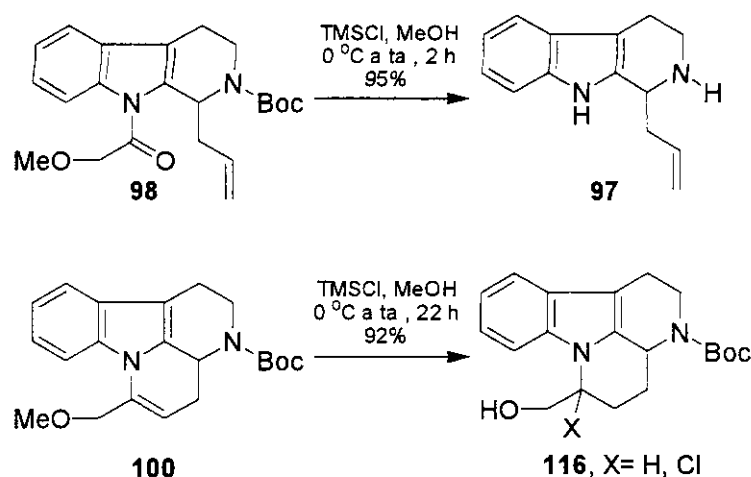


Figura 80

Assim, nossa primeira tentativa a partir dos resultados obtidos anteriormente foi o emprego de MeOH/TMSCl para a desproteção do grupo protetor Boc de nosso intermediário **100**. Surpreendentemente, empregando-se TMSCl/MeOH a partir do intermediário **98** forneceu como único produto a diamina livre **97** em 95% de rendimento, em apenas 2 horas de reação. Mantendo a temperatura reacional em 0 °C, a reação demorou de 6-8 horas para se completar, fornecendo também **97** como único produto em 96% de rendimento, esquema 54. Tentamos ainda a desproteção de **100** nas mesmas condições reacionais, supondo que se a partir de **98** houve a desproteção do *N*-Boc com concomitante desproteção do grupo metoxiacetila, deveríamos obter a desproteção de **100** sem nenhuma reação lateral. Infelizmente, não houve a desproteção de **100** obtendo-se apenas produtos de adição à dupla ligação, e concomitante desproteção do éter metílico como mostrado no esquema 54.

²⁹⁶ Chen, B.-C., Skounbourdis, P. A., Guo, P., Bednarz, M. S., Kocy, O. R., Sundeen, J. E., Vite, G. D. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 9294.

²⁹⁷ Szulc, Z. M., Hannun, Y. A., Bielawska, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7821.



Esquema 54

A partir destes testes concluímos que a dupla ligação de **100** possuía uma alta densidade eletrônica, sobretudo através da possibilidade de conjugação com o par de elétrons do nitrogênio indólico, ficando suscetível a eletrófilos, figura 81.

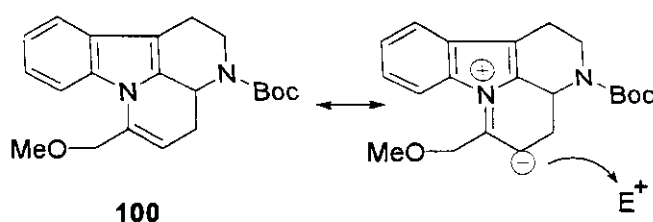
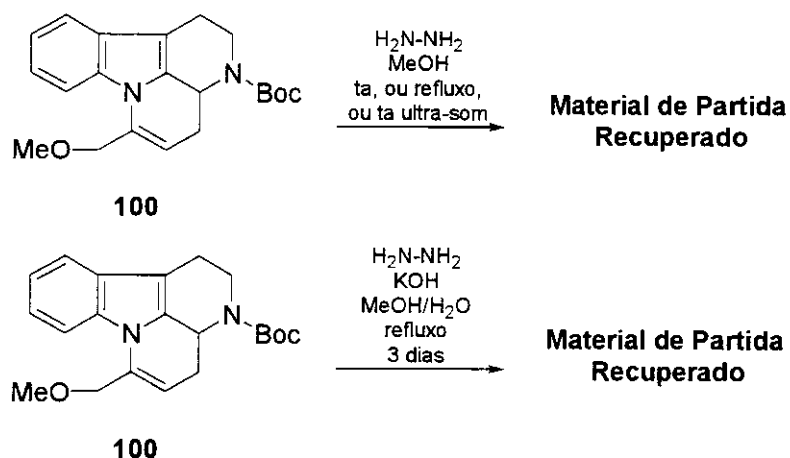


Figura 81

Então, partimos para o estudo de condições básicas para a desproteção do *N*-Boc. O primeiro teste em condições básicas foi utilizando hidrazina, uma vez que ftalimidas e *N*-carbometoxilas podem ser desprotegidas nestas condições. Tentamos inicialmente hidrazina a temperatura ambiente, empregando-se metanol como solvente.²⁹⁸ Esperando que ocorresse a clivagem do grupo protetor *N*-Boc e formação da amina livre, contudo apenas material de partida foi recuperado. Em seguida, decidimos adicionar as condições reacionais ultra-som, e novamente o material de partida **100** foi recuperado de forma quantitativa. Seguindo um procedimento descrito por Rawal e Birman, que usaram N_2H_4 , KOH, MeOH/ H_2O , refluxo para a desproteção de um grupo benzoila, também notamos

²⁹⁸ Greene, T. W., Wuts, P. G. M. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley, New York, 1999.

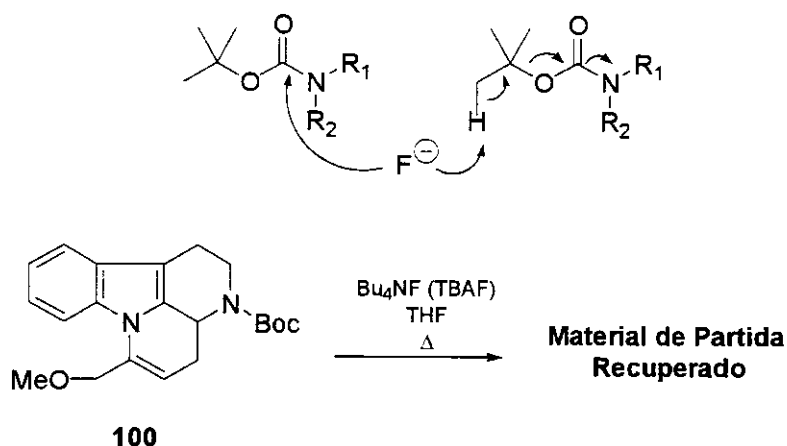
apenas a presença do material de partida mesmo após 3 dias de reação, como mostrado no esquema 55.



Esquema 55

Tentamos também para a desproteção de **100** uma nova metodologia descrita por Mérour e colaboradores,²⁹⁹ que utiliza TBAF para a desproteção de *N*-Boc secundários: um sistema semelhante ao encontrado em nosso substrato. Testamos esta condição no intermediário **100**, uma vez que o íon fluoreto do TBAF agiria no grupo protetor *N*-Boc como nucleófilo, ou como base, a partir do mecanismo proposto para a desproteção do *N*-Boc nestas condições. Porém, novamente apenas material de partida foi recuperado (aproximadamente 100%), esquema 56.

*Mecanismo Postulado para a Desproteção de N-Boc
Empregando-se TBAF*



Esquema 56

²⁹⁹ Routier, S., Saugé, L., Ayerbe, N., Coudert, G., Mérour, Y.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589.

Outra tentativa foi obter um derivado do intermediário **100**, transformando o éter metílico no éster correspondente. Lounasmaa e colaboradores descreveram na síntese da Apotacamina um intermediário muito semelhante ao encontrado em **100**, onde o grupo utiliza interconversões funcionais mediadas por meios ácidos para epimerizar a 20-epi-Apotacamina na Apotacamina, figura 82.³⁰⁰

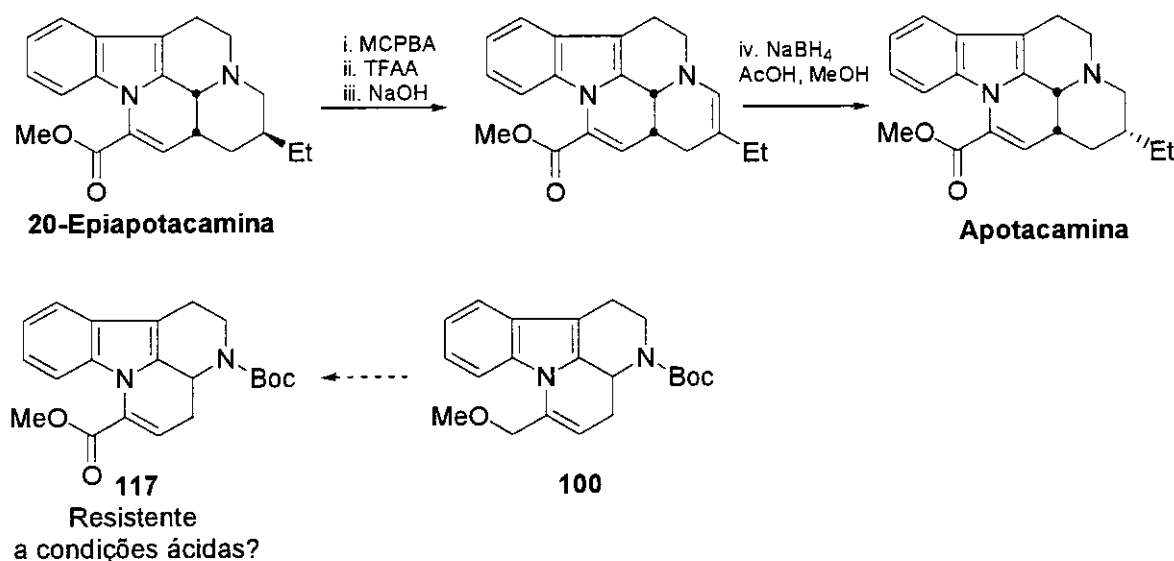


Figura 82: Dupla resistente a condições ácidas descrita por Lounasmaa, equivalente a encontrada em **100**.

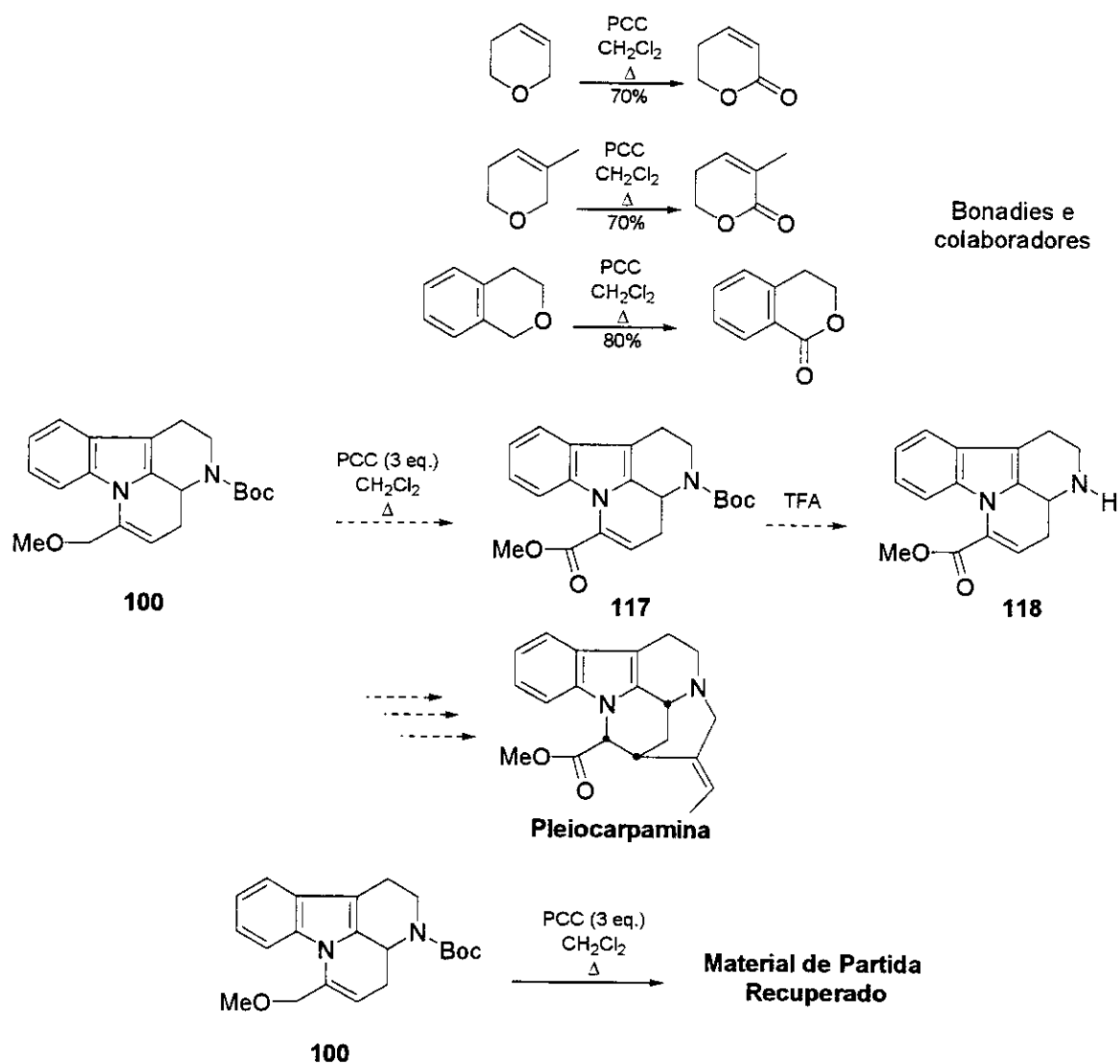
Através das condições ácidas empregadas acima por Lounasmaa na 20-epiapotacamina, decidimos interconverter nosso éter **100** ao seu éster correspondente **117**. Esperávamos obter um intermediário que não fosse suscetível a condições ácidas de desproteção com TFA, semelhante ao encontrado na figura 82, e ainda, que sua estrutura estivesse presente em nosso produto de interesse. O método de oxidação escolhido foi o de Bonadies,³⁰¹ onde utiliza o PCC (clorocromato de piridínio) para a oxidação de grupos metilênicos ativados em substratos sensíveis a condições ácidas, como por exemplo 5,6-diidropiranos. As condições reacionais descritas são brandas, e os rendimentos relatados apreciáveis. Os resultados em éteres alílicos de 6-membros eram muito animadores. Mas infelizmente, empregando-se as condições descritas para a oxidação de éteres alílicos não

³⁰⁰ a) Lounasmaa, M., Belle, D. D., Tolvanen, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1385; b) Belle, D. D., Tolvanen, A., Lounasmaa, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9559.

³⁰¹ a) Bonadies, F., Di Fabio, R., Bonini, C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1647; b) Bonadies, F., Bonini, C. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1573.

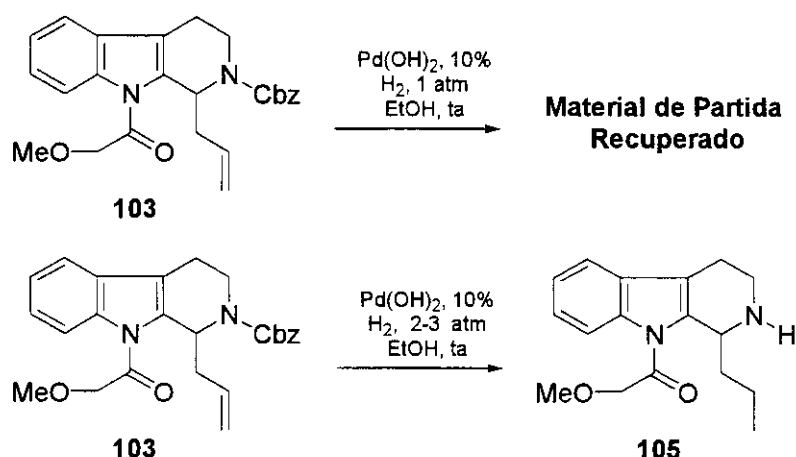
observamos nenhuma mudança no substrato **100**, recuperando-se apenas o material de partida, esquema 57.

*Tentativa de Oxidação de **100** para Obtenção de **117***



Esquema 57

Ainda tentamos a desproteção do intermediário **103** com o catalisador de Pearlman (Pd(OH)₂), 1 atm de H₂ apenas material de partida foi observado. Empregando-se de 2-3 atm H₂ houve a desproteção do protetor *N*-Cbz com concomitante hidrogenação da olefina terminal, fornecendo como único produto observado o composto hidrogenado **105**, já obtido anteriormente.



Esquema 58

A partir destes resultados eu estava quase desistindo da desproteção do grupo protetor *N*-Boc, bem como do *N*-Cbz. Minha última tentativa para a desproteção seria o emprego de TMSI/2,6-lutidina, como descrito inicialmente por Stammer em 1979 para a desproteção de peptídeos sensíveis a condições ácidas.³⁰² Stammaer foi o primeiro a relatar a desproteção do grupo protetor *N*-Boc com TMSI. Em 1981, Corey utilizou TBSOTf/2,6-lutidina para a obtenção de intermediários *N*-^tbutildimetilsililoxycarbonílicos.³⁰³ Em 1985, Ohfuné descreveu a transformação seletiva de grupos *N*-Boc em grupos *N*-alcoxycarbonílicos via um intermediário equivalente ao íon *N*-carboxilato,³⁰⁴ e em um trabalho posterior estudou outras espécies de silil carbamatos, e suas conversões aos respectivos derivados de ésteres e amins livres,³⁰⁵ figura 83.

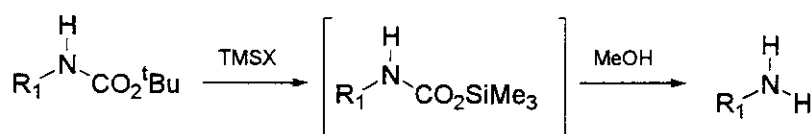


Figura 83

Esta metodologia foi empregada por Overman em 1999, que encontrava problemas de desproteção do intermediário homoquiral **119** com TFA, que o surpreendeu fornecendo o dieno racêmico ($\pm$)-**121**. Overman racionalizou seus resultados a partir da abertura de anel

³⁰² Lott, R. S., Chauhan, V. S., Stammer, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 495.

³⁰³ Corey, E. J., Cho, H., Rücker, C., Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455.

³⁰⁴ Sakaitani, M., Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5543.

³⁰⁵ Sakaitani, M., Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870.

mediada por ácido do íon *N*-tosilimínio conjugado de **119**, formando **120**, que no meio reacional levava ao composto **121** racêmico, figura 84. Contudo, a desproteção foi alcançada sem racemização quando **119** foi tratado com TMSI/2,6-lutidina seguido pelo tratamento com hidróxido de sódio metanólico, figura 84.³⁰⁶

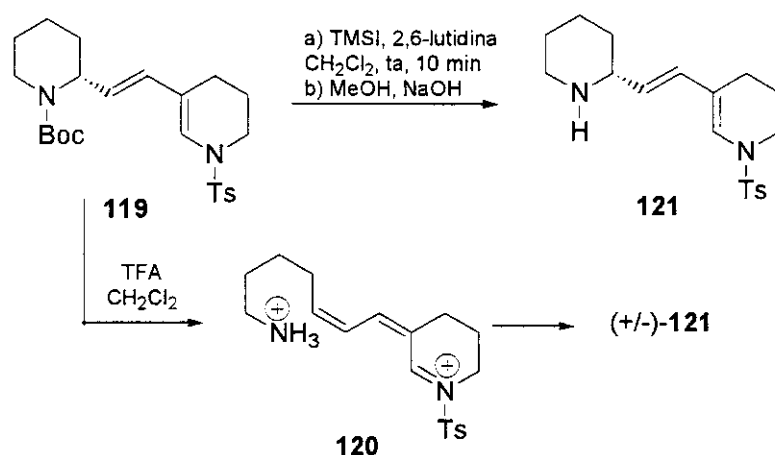
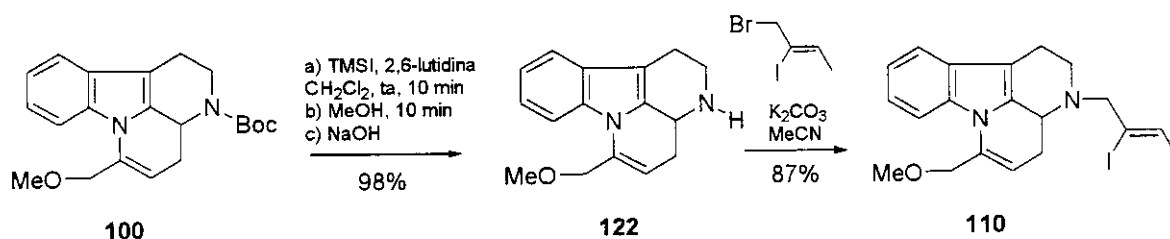


Figura 84

Seguindo o procedimento descrito por Stammer³⁰² modificado por Corey,³⁰³ a desproteção do intermediário *N*-Boc **100** foi finalmente obtida, após tratamento de uma mistura contendo **100**/2,6-lutidina em CH₂Cl₂ com adição de TMSI gota-a-gota. A mistura foi mantida sob agitação magnética por apenas 10 minutos a temperatura ambiente. Ao final deste curto período, MeOH foi adicionado gota-a-gota deixando-se a mistura a temperatura ambiente sob agitação magnética por mais 15 minutos, onde notou-se o desprendimento de CO₂. Ao final deste período uma solução aquosa de NaOH 1 M foi adicionada. A separação da fase orgânica forneceu o composto **122** desejado em 98% de rendimento como único produto observado, esquema 59. Finalmente, após alguns meses persistindo na desproteção de **100**, obtivemos com sucesso a amina livre **122**, que foi convertida no intermediário **110** em 85% de rendimento nas duas etapas, esquema 59.

³⁰⁶ Brosius, A. D., Overman, L. E., Schwink, L. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *37*, 1471.



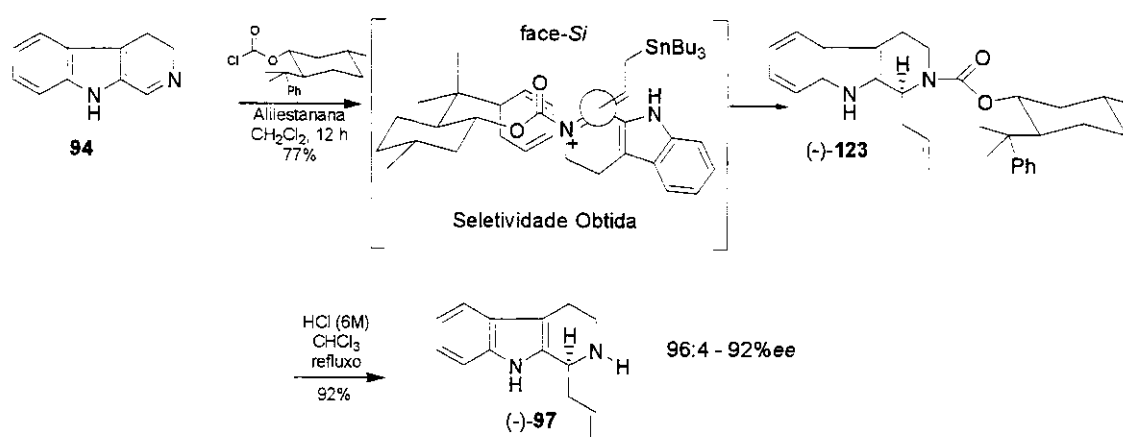
Esquema 59

Após um estudo muito desgastante para a obtenção de **110** em quantidade suficiente para os testes da reação de Heck, uma nova etapa de desafios começou: a otimização da reação de Heck.

3.4. Estratégia de Síntese Enantiosseletiva da Pleiocarpamina

A versão assimétrica da Pleiocarpamina será alcançada a partir de nossa metodologia baseada em auxiliares quirais. Em nossos testes preliminares utilizou-se o cloroformiato de 8-fenilmentila e a imina **94** na presença de alilestanana fornecendo **123** em 77% de rendimento, $\{[\alpha]_D -54$ (c 1,0, $\text{CHCl}_3\)$ }, esquema 60. A análise por espectro de ^1H -RMN mostrou uma proporção relativa entre os diastereoisômeros de 95:5. Com o objetivo de confirmar o excesso enantiomérico da adição de alilestanana ao íon *N*-aciliminio derivado de **94**, este composto foi examinado mais detalhadamente. A amina ($\pm$)-**97** obtida anteriormente teve uma ótima resolução dos respectivos enantiômeros através da análise por HPLC, utilizando-se fase estacionária quiral. Desta forma, **123** foi submetido a condições ácidas e a amina quiral **97** foi obtida em 92% de rendimento, $\{[\alpha]_D -34.3$ (c 1,0, $\text{CHCl}_3\)$ }. De acordo com a análise de HPLC, obteve-se uma proporção de 96:4 dos enantiômeros, apresentando 92% *ee* do isômero majoritário. A estereoquímica absoluta proposta para **123** e **97** está de acordo com o modelo de aproximação proposto quando este auxiliar quiral foi empregado em estudos anteriores em nosso grupo. A estereoquímica absoluta para **123** foi obtida comparando-se os valores de $[\alpha]_D$ com o descrito na literatura para **97**³⁰⁷ indicam uma configuração *S*.

³⁰⁷ Itoh, T., Matsuya, Y., Enomoto, Y., Ohsawa, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7277.



Esquema 60: Versão assimétrica para a Pleiocarpamina.

3.5. Estudos para Obtenção do Esqueleto Pentacíclico da Pleiocarpamina

Até aproximadamente 1970 o elemento paládio vinha sendo usado principalmente em processos de reduções e oxidações de compostos orgânicos, como a hidrogenação catalítica e oxidação de Wacker.³⁰⁸ No entanto nas décadas seguintes, o paládio emergiu como um dos metais mais versáteis e úteis em síntese orgânica, especialmente para a formação da ligação carbono-carbono. Em 1968, Heck descreveu a reação de compostos organomercúricos e outros organometálicos com alquenos na presença de quantidades estequiométricas de complexos de paládio (II) levando à substituição de um hidrogênio vinílico ou arílico por um grupo carbônico.³⁰⁹ O uso de haletos de alquila e arila no lugar de organomercúricos levou ao desenvolvimento do processo catalítico.³¹⁰ Recentemente vários compostos naturais foram sintetizados utilizando-se as reações catalisadas por paládio para a formação de ligações carbono-carbono, onde esqueletos carbônicos dos mais variados puderam ser construídos com impressionante facilidade e seletividade, figura 85.³¹¹

³⁰⁸ a) Tsuji, J., *Synthesis* **1984**, 369. b) Kishi, Y., Pearlman, B. A., McNamara, J. M., Hasen, I., Hatakeyama, S., Sekisaki, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1981. c) Hegedus, L. S., Korte, D. E., Wirth, R. K., *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1329. d) Hegedus, L. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 27, 1113.

³⁰⁹ Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.

³¹⁰ Heck, R. F., Nolley, J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

³¹¹ *Palladium Reagents and Catalysts*, Tsuji, J., Ed.; Wiley: New York, 1996.

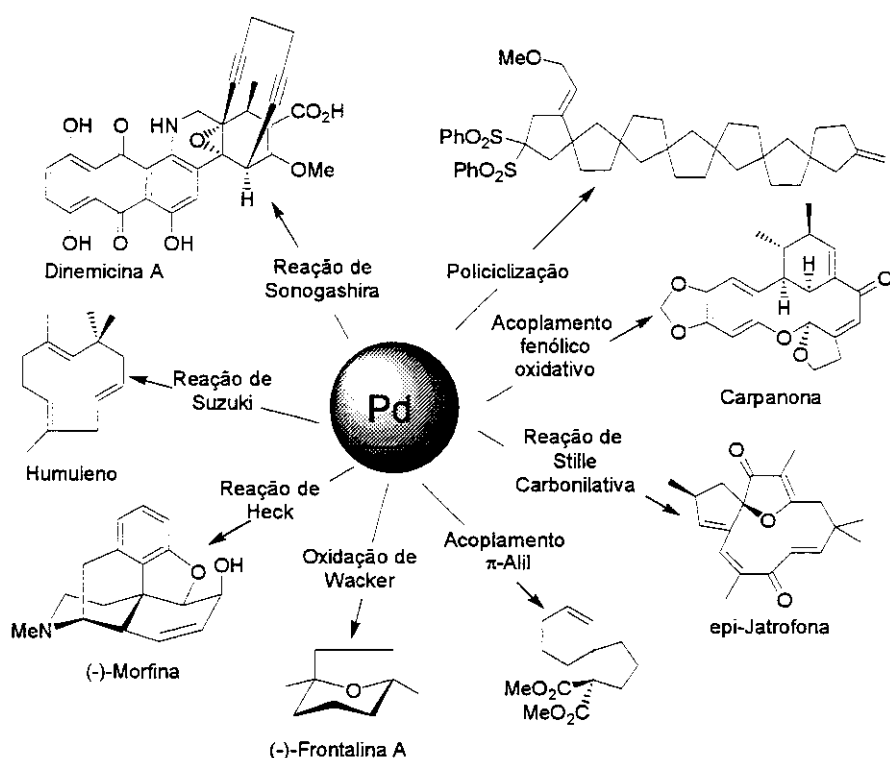


Figura 85: Sínteses de algumas moléculas complexas catalisadas por paládio.

A reação de Heck é uma das mais elegantes reações catalisadas por paládio.

O mecanismo proposto para esta reação seguindo condições neutras consiste de uma espécie de paládio (0) coordenativamente insaturada com 14 elétrons π (geralmente coordenada com ligantes fracamente doadores, como por exemplo fosfinas terciárias) é tida como o complexo cataliticamente ativo. Este complexo é normalmente gerado *in situ*. No primeiro passo do ciclo catalítico, considerado a etapa chave do processo, há a inserção oxidativa de Pd(0) gerando um complexo σ -aril- ou σ -alquenilpaládio(II), (A), figura 86. Na sequência do processo, uma molécula de um alqueno coordena-se à espécie de Pd(II) formada anteriormente com concomitante saída de um dos ligantes, (B). Em seguida, há a inserção *cis* do alqueno juntamente com a reinserção do L (C), para propiciar a β -eliminação *sin* do hidreto de paládio (II) liberando o produto de acoplamento (D). O catalisador é regenerado pela eliminação reductiva de HX na presença de base (E),³¹² como ilustrado no figura 86.

³¹² a) Cabri, W., Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2. b) deMeijere, A., Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379; c) Amatore, C., Carré, E., Jutand, A., M'Barki, M. A., Meyer, G. *Organometallics*

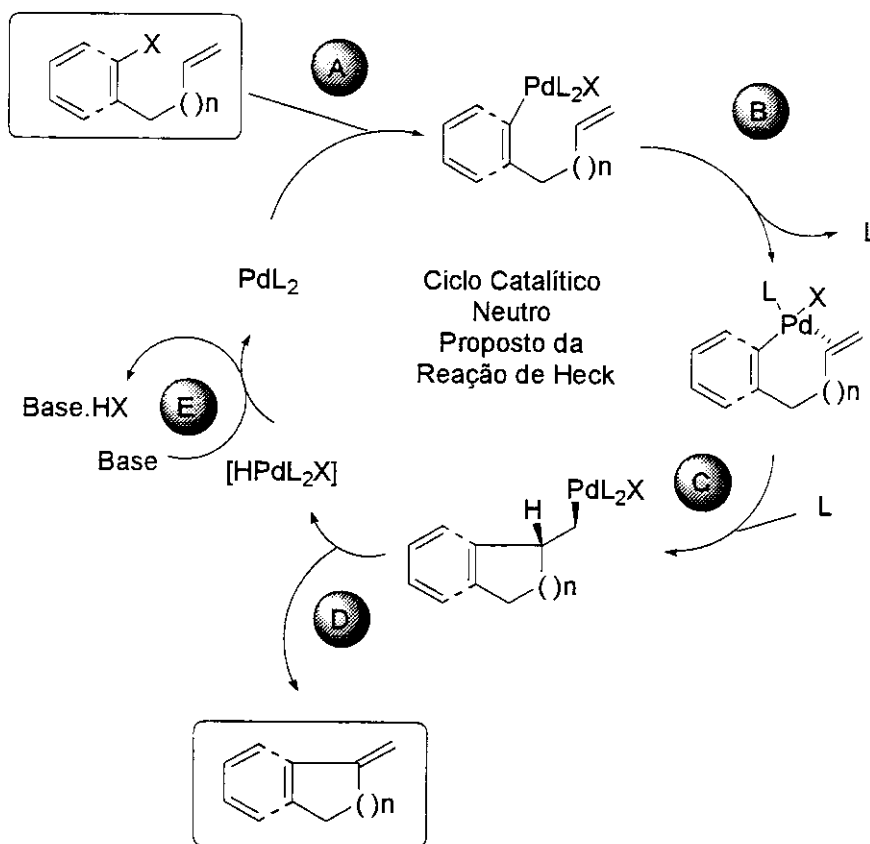


Figura 86

O processo catiônico da reação de Heck utiliza carbonato de prata (Ag_2CO_3) para a formação de um complexo catiônico obtido após a adição oxidativa de paládio, através da precipitação de sais de prata insolúveis no meio. Neste mecanismo todos os ligantes do complexo de paládio permanecem na esfera de coordenação do metal durante todo o processo. Por esta razão, muitas das reações de Heck assimétricas utilizam o processo catiônico.³¹³

1995, 14, 5605; d) Amatore, C., Jutand, A., Khalil, F., M'Barki, M. A., Mottier, L. *Organometallics* 1995, 14, 5605; e) Brown, J. M., Hii, K. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 657.

³¹³ a) Karabelas, K., Westerlund, C., Halberg, A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3596; b) Abelman, M. M., Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2328; c) Link, J. T. *Org. React.* 2002, 60, 157.

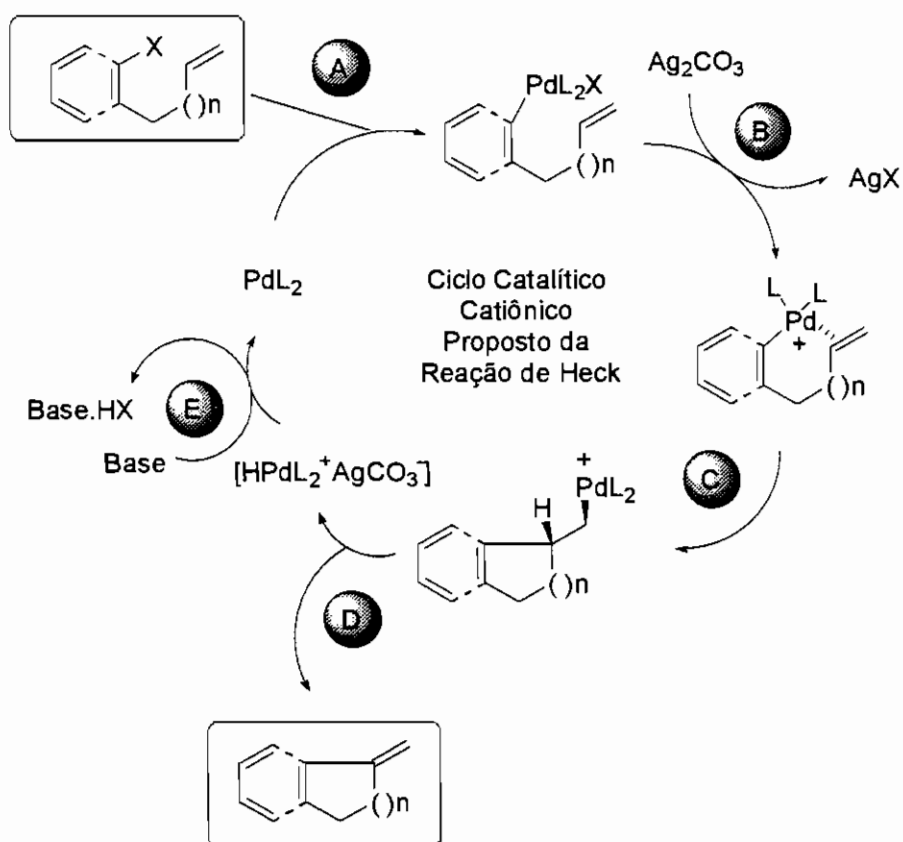


Figura 87

O alqueno sofre inserção suprafacial na ligação σ -C-Pd.³¹⁴ Dependendo da geometria forçada pela estrutura do substrato, o alqueno pode aproximar-se da ligação σ -C-Pd por duas orientações limitantes, figura 88. Na orientação eclipsada, a ligação σ -C-Pd aproxima-se do alqueno no plano da ligação π na rota de produto de inserção. Se a aproximação é fora do plano, uma orientação torcida é obtida como produto de inserção.

³¹⁴ a) Thorn, D. L., Hoffman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2079; b) Samsel, E. G., Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5505.

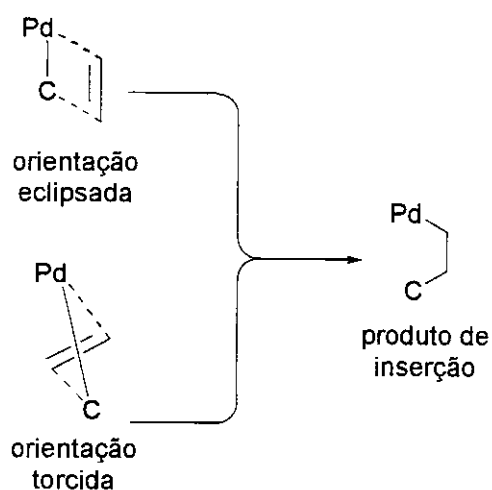
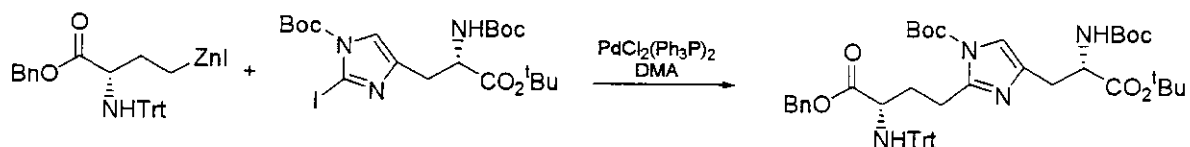


Figura 88

Outras reações similares à reação de Heck catalisadas por espécies de paládio³¹⁵ são:

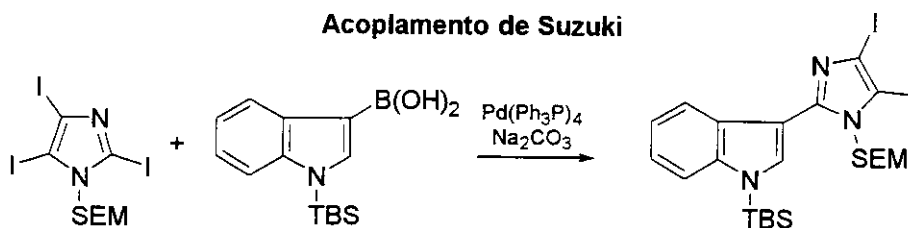
1.

Acoplamento de Negishi



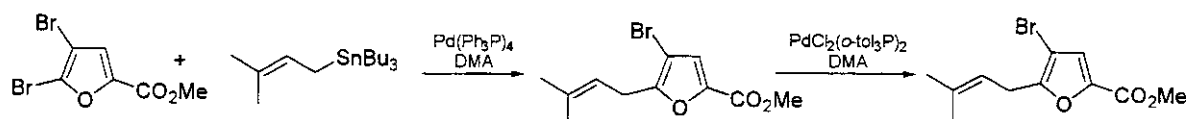
2.

Acoplamento de Suzuki



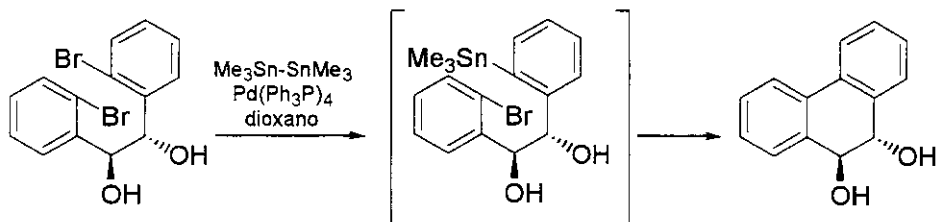
3.

Acoplamento de Stille

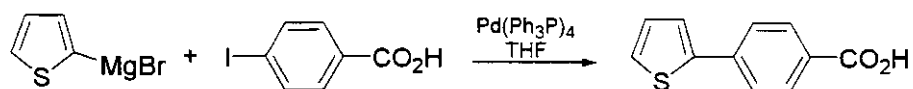


³¹⁵ Jack, L., Gribble, G. W. *Em Palladium in Heterocyclic Chemistry, A Guide for the Synthetic Chemistry* 2000, Pergamon, Oxford.

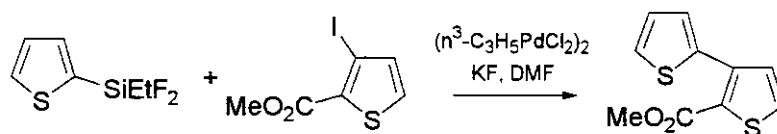
4.

Acoplamento de Stille-Kelly

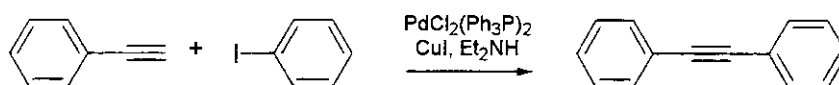
5.

Acoplamento de Kumada

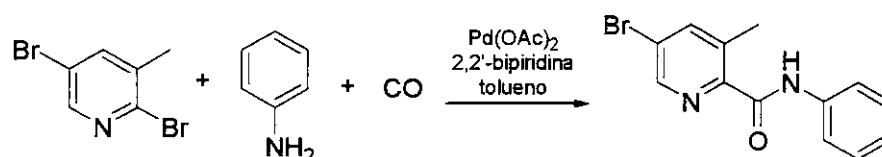
6.

Acoplamento de Hiyama

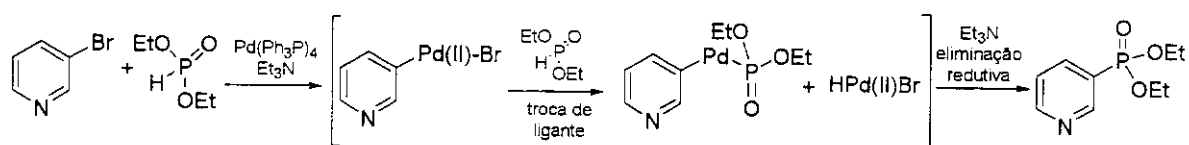
7.

Acoplamento de Sonogashira

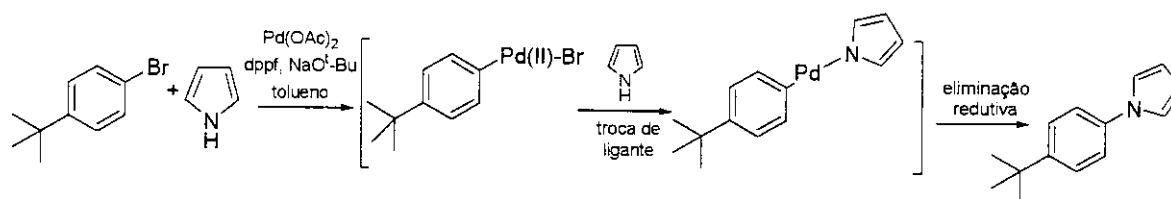
8.

Reação de Carbonilação

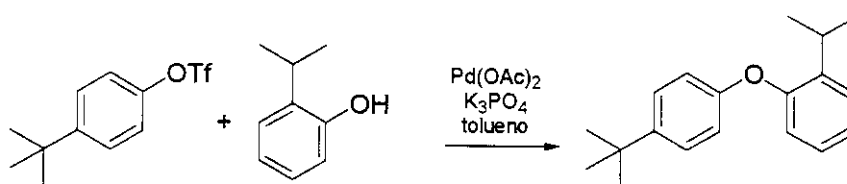
9.

Acoplamento de Hirao

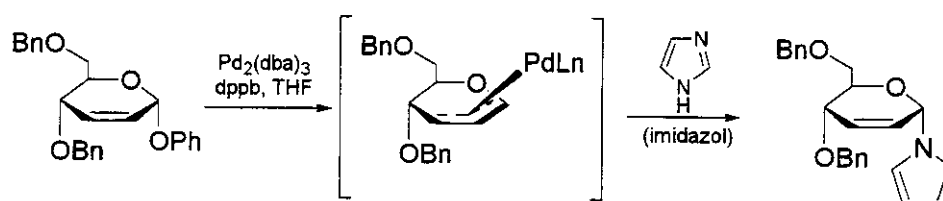
10.

Acoplamento de Buchwald-Hartwig

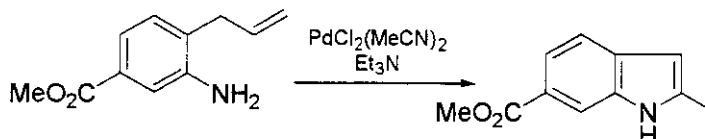
11.

Acoplamento de Palucki-Wolfe-Buchwald

12.

Reação de Tsuji-Trost

13.

Reação de Mori-Ban

3.5.1. Tentativas para a Obtenção do Esqueleto Pentacíclico da Pleiocarpamina Através da Reação de Heck Intramolecular

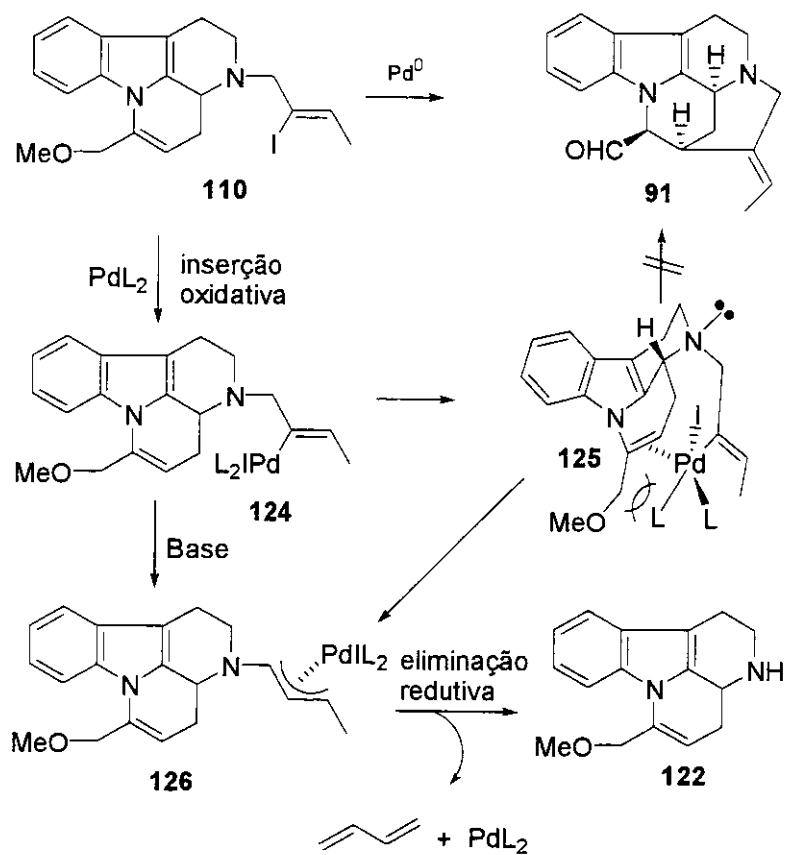
Muitas das reações de Heck intramoleculares que formam anéis de 6-membros são ciclizações 6-*exo*.³¹⁶ Encontramos na ciclização de Heck a partir do intermediário **110** o mesmo modelo de ciclização 6-*exo-trig*. Várias tentativas empregando-se espécies de paládio (0) e (II) foram estudadas até aqui para a obtenção do pentaciclo **111**, os resultados serão discutidos a seguir.

Tendo preparado o precursor da ciclização de Heck, iniciaram-se os testes preliminares da etapa chave do projeto. Os resultados dos primeiros experimentos de ciclização foram desapontadores: na presença de acetato de paládio, trifenilfosfina, e base (K_2CO_3) em DMF,^{98,204,317} o único produto isolado mostrou-se inicialmente de difícil caracterização. Um estudo mais minucioso mostrou que o produto obtido era **122**. Como já relatamos anteriormente, os primeiros testes empregando-se ligantes tinham a finalidade de auxiliar na formação da espécie ativa de Pd(0), bem como na estabilização da espécie de Pd(II) **124** após a inserção oxidativa. Mas, estas condições levaram a produção do composto **122** como um dos produtos obtidos, e nada foi observado do aldeído **91**. Racionalizamos este resultado inesperado como envolvendo a formação de uma espécie π -alil-Pd(II) **126**, que a partir da reação com nucleófilo ou base encontrados no meio reacional, levaria a formação de **122**, esquema 61. A reação processou-se de maneira muito rápida em DMF a 80 °C quando usamos trifenilfosfina como ligante, com o desaparecimento total do material de partida e formação de material mais apolar em rendimento insignificante (análise por TLC), bem como de um composto muito polar que

³¹⁶ Rigby, J. H., Hughes, R. C., Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7834.

³¹⁷ Benhaddou, R., Czerniecki, S., Ville, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 247-248.

caracterizamos como **122**. Outras condições foram empregadas sem sucesso para a obtenção do aduto **91**, tabela 11.



Esquema 61

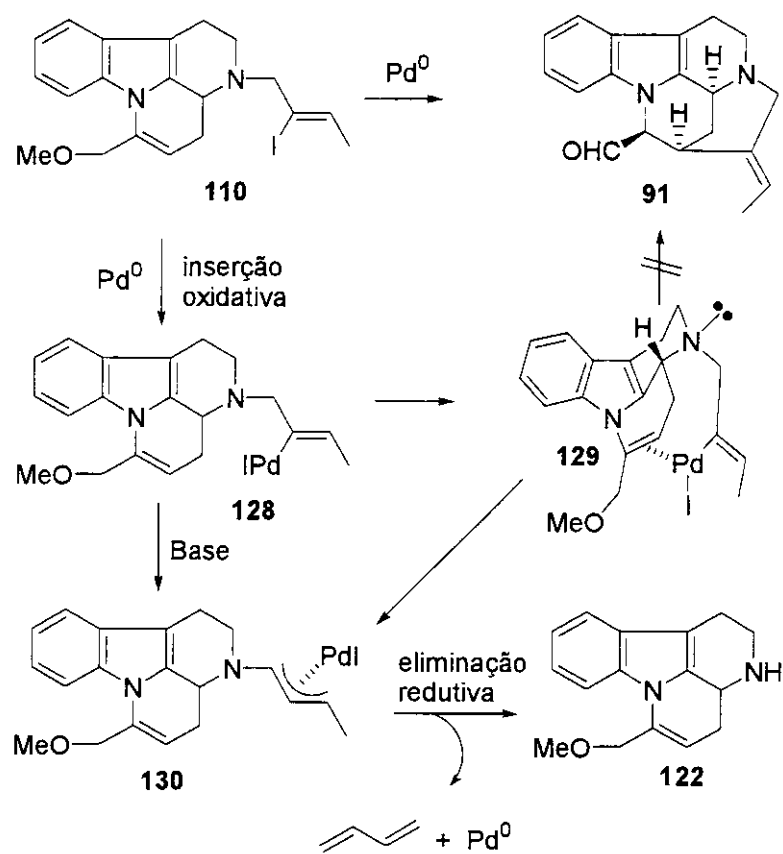
Tabela 11: Primeiros testes para a ciclização de Heck.

entrada	Catalisador	Base	Solvente	91 ou 122
1	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	DMF	122
2	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	Benzeno	122
3	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	MeCN	122
4	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	THF	122
5	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	DMF	122
6	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	Benzeno	122
7	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	MeCN	122
8	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	THF	122
9	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	122
10	Pd(OAc) ₂	KOAc	Benzeno	122
11	Pd(OAc) ₂	KOAc	MeCN	122
12	Pd(OAc) ₂	KOAc	THF	122

Mudamos a espécie de paládio acima para Pd₂(dba)₃, Pd(MeCN)₂Cl₂ e Pd(dppf) e empregamos ainda o ligante dppb [1,4-bis(difenilfosfino)butano] com a espécie de paládio Pd₂(dba)₃, e todos os testes mostraram a eliminação do grupamento alílico e formação de 122.

A partir destes resultados, estudamos as condições de Jeffery que não utiliza ligantes.³¹⁸ O primeiro teste foi utilizando a condição padrão de Jeffery, muito estudada por Rawal entre outros. Empregando-se Pd(OAc)₂, Bu₄NCl, K₂CO₃ como base em DMF à 58 °C forneceu o composto decorrente da eliminação reductiva 122 em rendimento quantitativo, em apenas 2 horas, esquema 62.

³¹⁸ a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667; b) *ibid*, **1991**, 32, 2122; c) *ibid*, **1993**, 34, 1133.



Esquema 62

Tabela 12: Primeiros testes para a ciclização de Heck.

entrada	Catalisador	Base	Solvente	Aditivo	91 ou 122
1	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	DMF	Bu ₄ NCl	122
2	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	Benzeno	Bu ₄ NCl	122
3	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	MeCN	Bu ₄ NCl	122
4	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	THF	Bu ₄ NCl	122
5	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	DMF	Bu ₄ NCl	122
6	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	Benzeno	Bu ₄ NCl	122
7	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	MeCN	Bu ₄ NCl	122
8	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	THF	Bu ₄ NCl	122
9	Pd(OAc) ₂	KOAc	DMF	Bu ₄ NCl	122
10	Pd(OAc) ₂	KOAc	Benzeno	Bu ₄ NCl	122
11	Pd(OAc) ₂	KOAc	MeCN	Bu ₄ NCl	122
12	Pd(OAc) ₂	KOAc	THF	Bu ₄ NCl	122

Como anteriormente, mudamos a espécie de paládio acima por Pd₂(dba)₃, Pd(MeCN)₂Cl₂ e Pd(dppf) e, novamente, todos os testes mostraram a eliminação do grupamento alílico e formação de **122**.

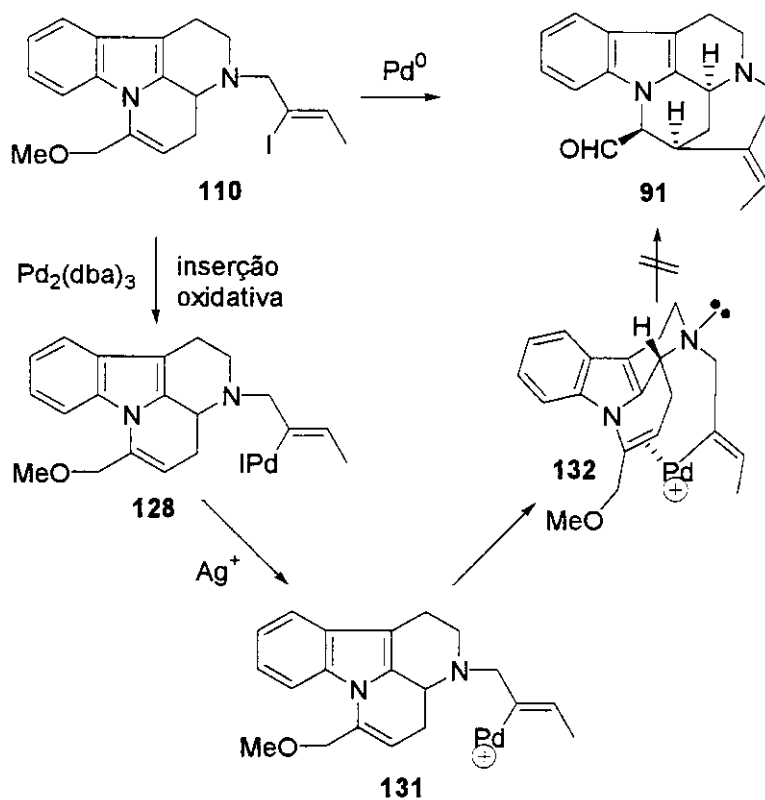
Através destes resultados pode-se concluir que está ocorrendo a inserção oxidativa, porém a coordenação do alqueno à espécie σ -alquênipaládio (II) não está ocorrendo impossibilitando a inserção *cis* do alqueno. A não inserção *cis* do alqueno possibilita a formação da espécie π -alil-Pd(II) **126/130** que gera o produto de eliminação redutiva observado.

Nossa próxima tentativa foi o emprego de carbonato de prata como base (Ag₂CO₃). No emprego de sais de prata propõe-se a participação de um complexo catiônico após a inserção oxidativa de Pd(0), decorrente da precipitação dos haletos de prata.³¹⁹ Esta opção catiônica favoreceria o ataque nucleofílico do alqueno no centro alílico mais deficiente de elétrons, prevenindo qualquer rearranjo subsequente. Reações empregando K₂CO₃ como base seguem o complexo neutro, espécie menos reativa para as reações de inserção do

³¹⁹ Ang, K. H., Bräse, S., Steinig, A. G., Meyer, F. E., Llebaria, A., Voigt, K., de Meijere, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11503.

alqueno e β -eliminação. Sabe-se que efeitos estéricos podem perturbar os modelos de reatividade nas reações de Heck, como foi notado empregando-se trifenilfosfina como ligante.³²⁰

As tentativas com carbonato de prata seguiram o procedimento descrito por Overman na síntese da Gelsemina,³²¹ onde utiliza $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, e sais de prata como base, sem a presença de ligantes. O primeiro teste empregando-se Ag_2CO_3 foi desestimulante, pois apenas material de partida foi obtido empregando-se benzeno como solvente, e deixando-se reagir por mais de 24 horas, esquema 63. Outras condições foram testadas, como mostrado na tabela 13, e quando se empregou Bu_4NCl houve eliminação do grupamento alílico e formação de **122**.



Esquema 63

³²⁰ Drögemüller, M., de Meijere, A., Pilli, R. A. *18ª RASBQ* 1995, QO-044.

³²¹ a) Earley, W. G., Oh, T., Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3785; b) Madin, A., Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4859.

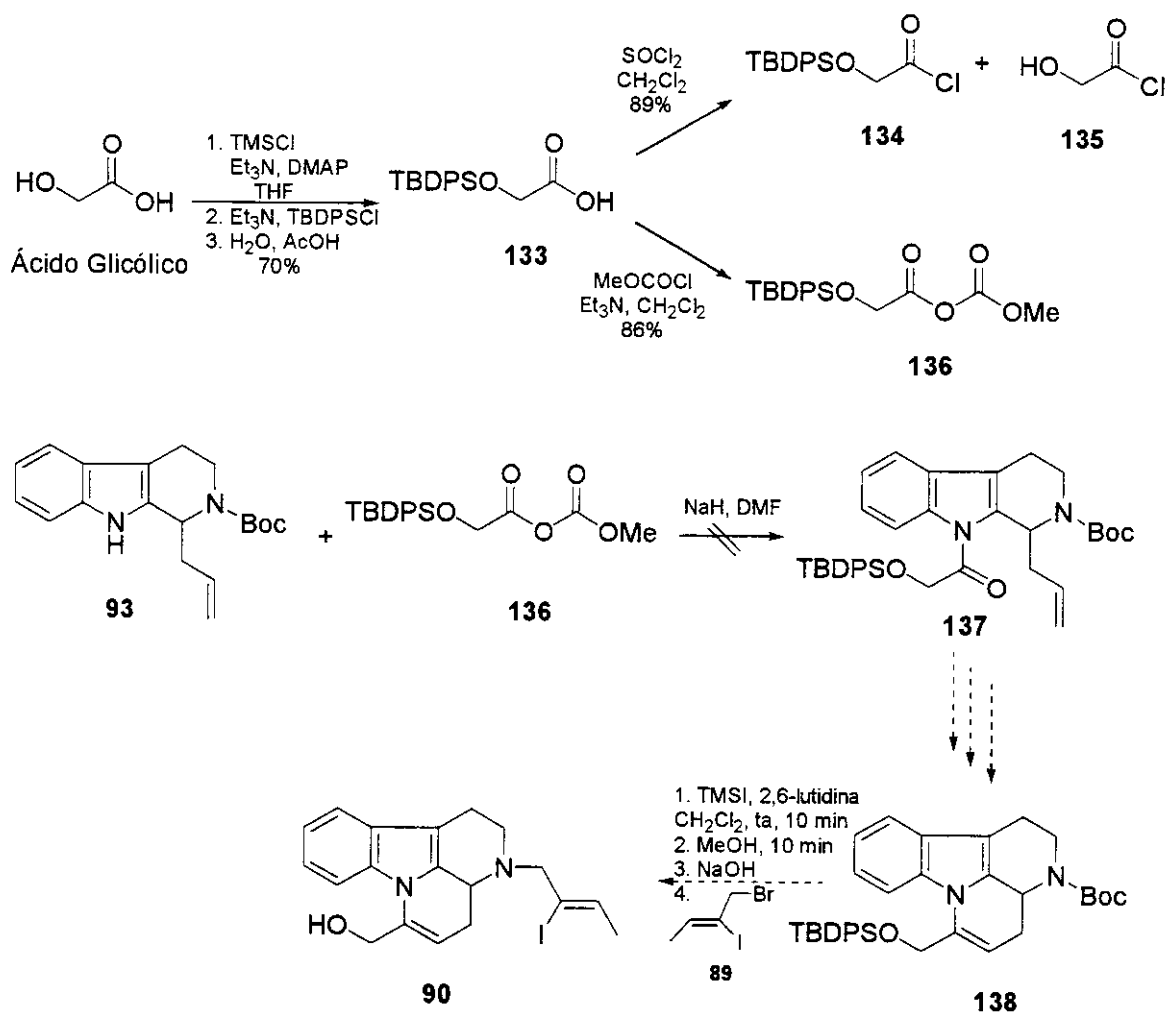
Tabela 13: Primeiros testes para a ciclização de Heck.

entrada	Catalisador	Base	Solvente	Aditivo	91 ou 122
1	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	DMF	-	-
2	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	Benzeno	-	-
3	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	MeCN	-	-
4	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	THF	-	-
5	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	DMF	Bu ₄ NCl	122
6	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	Benzeno	Bu ₄ NCl	122
7	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	MeCN	Bu ₄ NCl	122
8	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	THF	Bu ₄ NCl	122

Nesta etapa, também mudamos a espécie de paládio acima por Pd₂(dba)₃, Pd(MeCN)₂Cl₂ e Pd(dppf), sem que fosse observada qualquer alteração significativa dos resultados.

3.5.2. Tentativas de Obtenção do Intermediário 90 Precursor da Reação de Heck

Ainda tentamos o acoplamento do anidrido do ácido *t*-butildifenilsililoxiacético **136** com o intermediário **93**, mas infelizmente a reação não se processou utilizando NaH em DMF. Outras condições para o acoplamento foram testadas sem sucesso (DMAP/Et₃N/MeCN, MeLi/THF ou Et₂O).



A idéia nesta etapa era obter o composto **90**, que seria um intermediário que possivelmente facilitaria a formação do pentaciclo através da reação de Heck através de um intermediário quelado **141**.

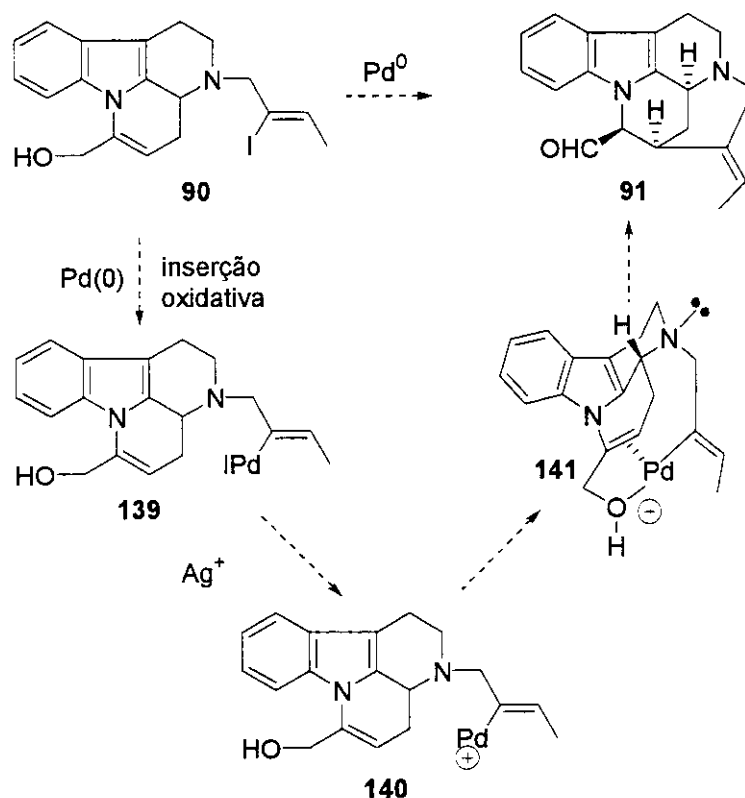


Figura 89

3.5.3. Tentativas de Demetilação de 110 e Obtenção de 90

Como nossas opções para a obtenção do esqueleto pentacíclico 91 estavam esgotando-se, decidimos testar a viabilidade da reação de demetilação de 110 e obtenção de 90.

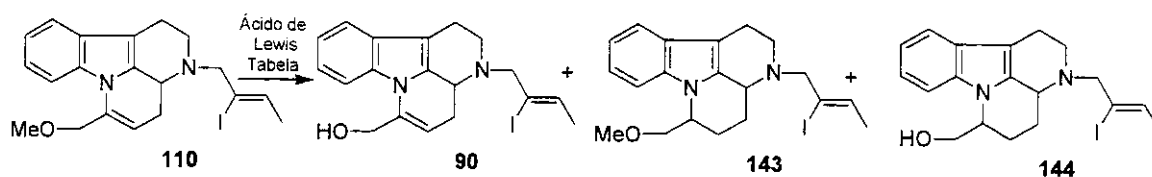
Os éteres metílicos primários e secundários são estáveis em muitas condições ácidas e básicas, desta forma é escolhido como um dos mais eficientes grupos protetores de álcoois. No entanto, a de-*O*-metilação é difícil, mostrando uma das razões da *O*-metilação não ser um método comum empregado na proteção destes álcoois.

Testamos inicialmente o emprego das condições de Fujita, modificada³²² como descrito por Grieco na síntese do Quassin,³²³ que emprega 1,2-etanoditíol e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para *O*-demetilação de 110. Mas nestas condições recuperamos apenas material de partida. Outras condições testadas estão exemplificadas na tabela 14, mas infelizmente o produto

³²² Node, M., Hori, H., Fujita, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1980, 2237.

desejado não foi obtido. Os materiais isolados quando se empregou $\text{AlCl}_3/\text{EtSH}$ indicaram a demetilação com concomitante perda da insaturação da enamida. O mesmo foi notado com o emprego de AlBr_3 ,³²⁴ $\text{AlCl}_3/\text{PhSH}$,³²⁵ TMSI ,³²⁶ TMSCl/NaI ,³²⁷ e quando se empregou TMSCl/MeOH , obteve-se uma mistura de compostos que indicaram ser **143** e **144** por RMN, tabela 14.

Tabela 14



Entrada	Ácido de Lewis	Solvente	Produto
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	110
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	EtSH	144
3	AlCl_3	EtSH	144
4	AlBr_3	EtSH	144
5	AlCl_3	PhSH	144
6	TMSI	MeCN	144
7	TMSI	CH_2Cl_2	144
8	TMSI	C_6H_6	144
9	TMSCl/NaI	MeCN	144
10	TMSCl/NaI	CH_2Cl_2	144
11	TMSCl	MeOH	143 + 144

Nosso último teste seria utilizando Me_2BBr como ácido de Lewis que tem se mostrado regioseletivo para a clivagem de éteres metílicos.³²⁸ Os haletos de boro tais como BBr_3 , Ph_2BBr e 9-BBN-Br tendem a clivar éteres através de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$, e

³²³ Grieco, P. A., Ferriño, S., Vidari, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7586

³²⁴ Node, M., Nishide, K., Fuji, K., Fujita, E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4275.

³²⁵ Node, M., Nishide, K., Sai, M., Ichikawa, K., Fuji, K., Fujita, E. *Chem. Lett.* **1979**, 97.

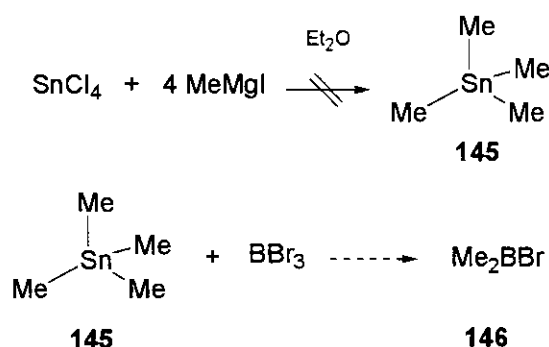
³²⁶ a) Bhatt, M. V., Kulkarni, S. U. *Synthesis* **1983**, 249; b) Olah, G. A., Narang, S. C. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2225.

³²⁷ Groutas, W. C., Felker, D. *Synthesis* **1980**, 861.

³²⁸ Guidon, Y., Anderson, P. C., Yoakim, C., Girard, Y., Berthiaume, S., Morton, H. E. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1705.

por isso são pouco empregados. No entanto, Me_2BBr reage com éteres primários, secundários, arilmetílicos e benzílicos levando aos correspondentes álcoois em excelentes rendimentos através de um processo $\text{S}_{\text{N}}2$. Esta reação de demetilação com Me_2BBr mostra-se regioselectiva.

Contudo não possuíamos este reagente no laboratório, e tentativas de obtenção do Me_2BBr a partir de Me_4Sn e BBr_3 ³²⁹ falharam na etapa de preparação do MeSn_4 . A preparação do Me_4Sn foi feita a partir de SnCl_4 e MeMgI , mas no procedimento de isolamento do Me_4Sn o produto mostrou-se muito volátil e de difícil obtenção.³³⁰



Esquema 64

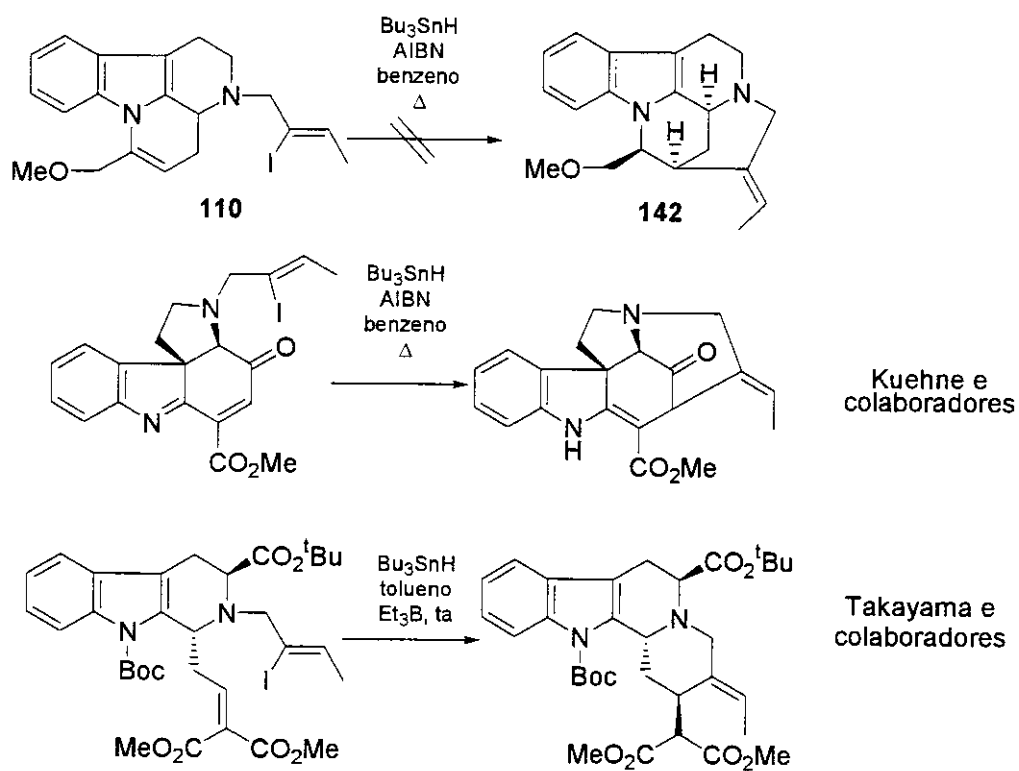
Desta forma, abandonamos, por enquanto, esta rota para a obtenção da Pleiocarpamina. Estudos futuros através dos dados obtidos aqui devem ser facilitados visando o emprego da reação de Heck para a construção do esqueleto pentacíclico encontrado nesta classe de compostos.

3.5.4. Tentativas de Obtenção do Composto Pentacíclico 91 por Reações Radicais

Tentamos também a ciclização radicalar do intermediário **100** com Bu_3SnH , AIBN em benzeno como descrito para a formação de anéis neste tipo de sistema.³³¹ E, novamente não se obteve o produto esperado **142**, isolando-se uma mistura de compostos que não puderam ser caracterizados por RMN.

³²⁹ a) Guidon, Y., Yoakim, C., Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2969; b) Nöth, H., Vahrenkamp, H. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 11, 399.

³³⁰ Lippincott, E. R., Tobin, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4141.



Esquema 65

³³¹ a) Kuene, M. E., Wang, T., Seraphin, D. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 7873; b) Takayama, H., Watanabe, F., Kitajima, M., Aimi, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6457.

3.6. Estudos para Elucidação e Caracterização dos Intermediários Envolvidos na Olefinação de Petasis

3.6.1. Introdução- Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (ESI-MS/MS) de Complexos Organometálicos e Catalisadores Homogêneos

O processo de ionização ESI (electrospray ionization) é inovador pois íons são formados em solução, e não mais na fase gasosa, eliminando-se então os problemas de volatilização de substâncias termolábeis e macromoléculas. A figura 90 mostra uma representação do processo de ionização por ESI, enquanto a figura 91 descreve o mecanismo de ionização com a transferência dos íons positivos das gotas do spray para a fase gasosa. A solução pode conter íons resultantes simplesmente da dissolução, por exemplo de sais, ou íons formados por protonação ou desprotonação (ou complexação com cátions) de substâncias ácidas ou básicas com ampla faixa de pesos moleculares. Esta solução é então submetida a um spray eletrolítico que oxida os íons negativos, deixando as gotas produzidas no spray com excesso de íons positivos, ou alternativamente através da redução dos íons positivos, com excesso de íons negativos. Através de vácuo e contra-corrente de nitrogênio, evapora-se o solvente e reduz-se o volume da gota. Ocorre então repulsão crescente entre íons de mesma carga, com possível subdivisão das gotas, e estes íons são eventualmente transferidos para a fase gasosa em um processo brando e eficaz. A partir desta etapa, operam os processos normais de análise, seleção e detecção de íons na fase gasosa por MS.³³²

³³² a) Fenn J. B. *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4451; b) Kebarle P. *J. Mass Spectrom.* **2000**, 35, 804; c) Cole R.B. *J. Mass Spectrom.* **2000**, 35, 763.

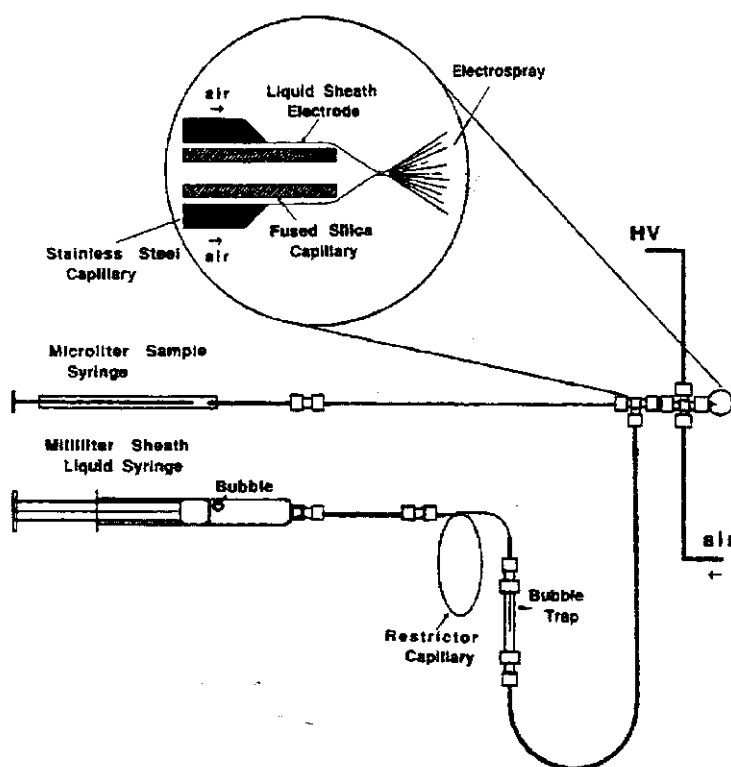


Figura 90: Ionização por ESI.

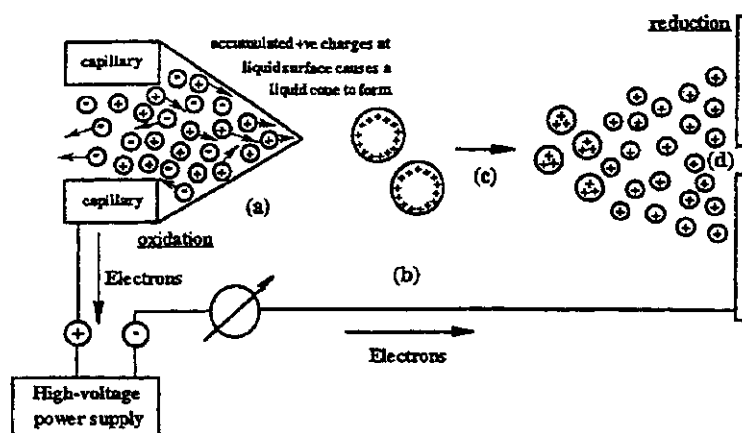


Figura 91: Mecanismo de Ionização por ESI.

A ESI é também revolucionária ao permitir a MS o acesso e o estudo da química e estrutura de uma ampla variedade de íons antes inacessíveis por MS clássica com ionização EI/CI. Como exemplos podemos citar cátions metálicos dos mais variados obtidos por simples ionização de soluções aquosas de seus sais; íons organometálicos, aminoácidos, peptídeos, proteínas e carboidrato em geral, e diversas substâncias termolábeis, ionizados

em solução nas suas formas protonada, desprotonada ou complexada com cátions metálicos. A ausência de dissociação devido à formação de íons "frios" em solução é vantajosa para a análise de massas moleculares, mas dificulta a análise estrutural detalhada. A combinação de ESI com técnicas de MS/MS (figura 92) se mostra então ideal e completa, pois por exemplo, moléculas mono- ou multi-protonadas podem ser selecionadas pelo primeiro analisador de massas Q1 de um equipamento triploquadrupolar, dissociadas por CID em Q2, e os fragmentos analisados então por Q3 (figura 92).

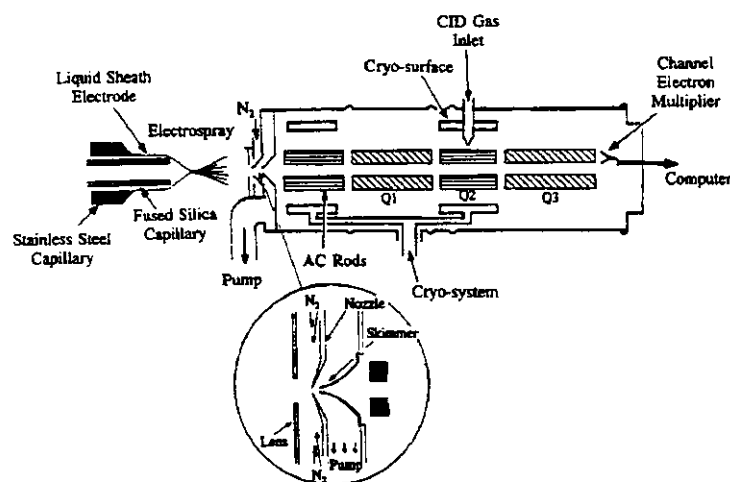


Figura 92

Já foi demonstrado que a ESI leva complexos orgânicos metálicos de alto peso molecular para a fase gasosa de forma intacta, não se correndo o risco de estar analisando artefatos de reações. Usando-se a espectrometria de massa sequencial, as reações de complexos podem ser estudadas de forma detalhada e comparada às mesmas reações feitas em fase condensada (em solução). A principal vantagem desta metodologia é que agora a química de fase gasosa pode ser feita exatamente com os mesmos catalisadores encontrados em solução, com os benefícios que a observação, manipulação e caracterização dos intermediários reativos é enormemente facilitada pela metodologia da fase gasosa. Combinando a nova metodologia com a síntese orgânica convencional aos estudos de estrutura-atividade e cinética, cria-se uma poderosa ferramenta para desvendar mecanismos no estudo de catálise.

Alguns estudos já foram feitos nesta área. Um exemplo é a ativação da ligação C-H por complexos de Ir(III) (complexo de Bergman), atualmente a espécie mais reativa

empregada na ativação da ligação C-H já descrita na literatura.³³³ A questão principal que os pesquisadores queriam desvendar estava relacionada ao mecanismo da reação de ativação do benzeno, isto é, se a reação descrita na figura 93, seguia um mecanismo concertado (metátese de ligação σ) ou por um mecanismo associativo (passo-a-passo). Surpreendentemente, os resultados mostraram um novo mecanismo dissociativo através de um intermediário nunca antes detectado, **3**, o qual foi posteriormente identificado em solução, figura 93. Ainda, foram relatados dados quantitativos do novo intermediário transiente **3**, obtidos pela medida da energia de ativação para sua formação a partir de **2**, empregando-se CID (“collision-induced dissociation”), uma técnica na qual a energia de ligação dos ligantes podem ser determinadas quantitativamente.³³⁴ O aspecto quantitativo mostrado por Chen em seu estudo de ativação da ligação C-H foi importante, uma vez que dados termoquímicos para complexos organometálicos são escassos, mesmo para os complexos mais simples.

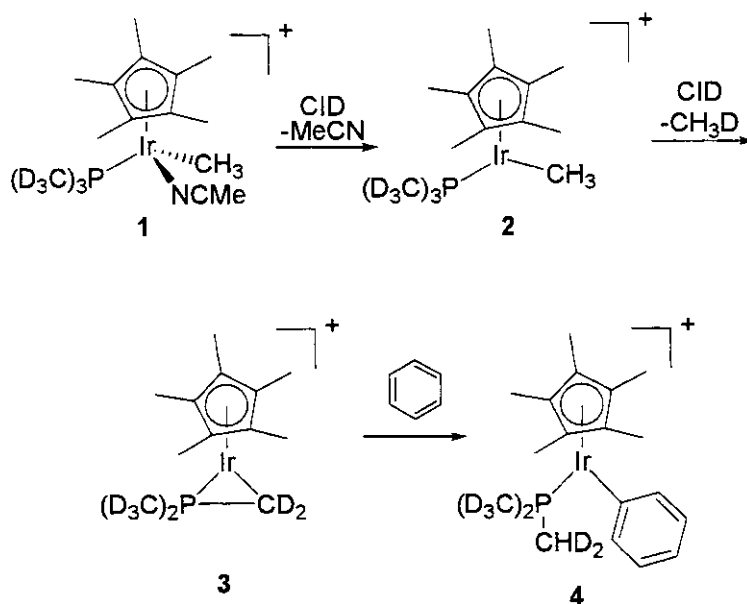


Figura 93: Estudo do mecanismo da reação usando o complexo de Bergman descrito por Chen.

³³³ a) Hinderling, C., Plattner, D. A., Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 243; b) Hinderling, C., Feichtinger, D., Plattner, D. A., Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10793.

³³⁴ Kim, Y. M., Chen, P. *Int. J. Mass Spec. Ion Proc.* **2000**, 202, 1.

A metátese de olefinas³³⁵ também foi estudada por Chen empregando-se ESI/MS a fim de se isolar as espécies reativas presentes nesta reação, separando as influências dos ligantes iniciais e a reação de troca de ligantes. Conseqüentemente, a própria reação de metátese pôde ser acessada quantitativamente, figura 94.

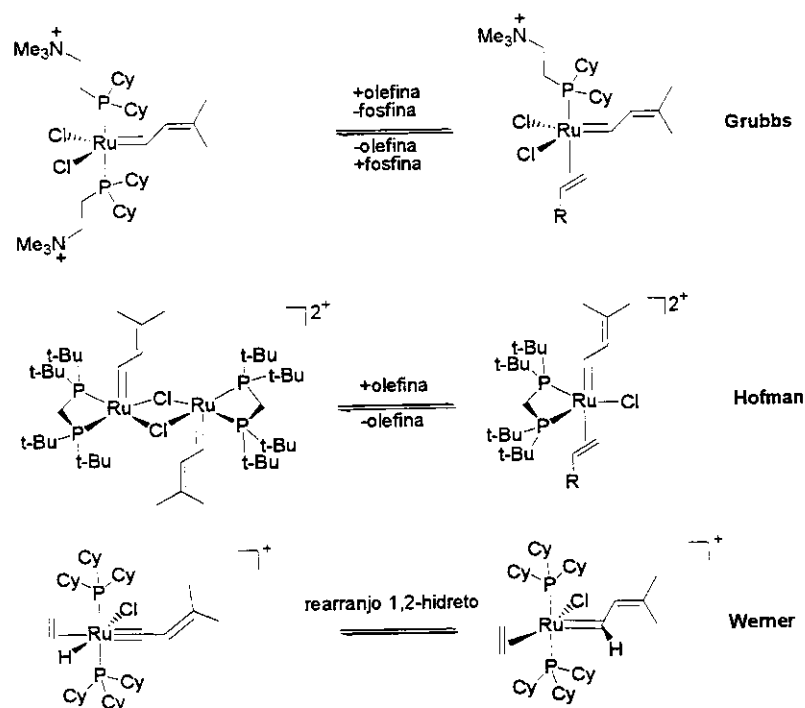


Figura 94: Comparação entre catalisadores na fase gasosa e em solução revelou o papel importante que o pré-equilíbrio desempenha.

Outra reação estudada por ESI-MS/MS foi a reação de polimerização de Ziegler-Natta responsável pela produção de 160000 toneladas/ano de polímeros. A identidade das espécies reativas era até então inferida por estudos indiretos de RMN. Para esta importante reação, a caracterização por ESI-MS/MS da espécie ativa de alquilzirconoceno, seguida do emprego desta espécie na reação em solução mostrou que esta espécie determinada por MS era realmente a espécie ativa nesta reação, figura 95.³³⁶

³³⁵ a) Hinderling, C., Adlhart, C., Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2685; b) Adlhart, C., Hinderling, C., Baumann, H., Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8204; c) Adlhart, C., Volland, M. A. O., Hofmann, P., Chen, P. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 3306.

³³⁶ Feichtinger, D., Plattner, D. A., Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7125.

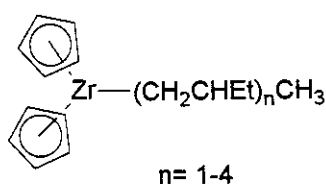


Figura 95: Estrutura do catalisador da reação de polimerização de Ziegler-Natta.

3.6.2. Resultados e Discussão

Durante conversas com Eduardo Meurer, aluno de doutorado do professor Marcos Eberlin, decidimos testar a viabilidade de se identificar e elucidar os intermediários envolvidos na olefinação de Petasis através do acompanhamento da reação de olefinação por APCI-MS (Ionização Química à Pressão Atmosférica acoplada a experimentos de massas).

No final da década de 1970, ésteres, cetonas, amidas e outros grupos carbonílicos eram metilenados usando três diferentes reagentes derivados do titânio:

1. o reagente de Tebbe derivado do diclorotitanoceno e Me_3Al ,³³⁷
2. o titanociclobutano, a modificação de Grubbs derivado do reagente de Tebbe e olefinas,³³⁸
3. o reagente de Petasis.³³⁹

Diferentes mecanismos têm sido postulados para as olefinações com os reagentes de Tebbe e Grubbs.³⁴⁰ A espécie titânio alquilideno transiente ($\text{CP}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$, formada através de termólise)²⁷⁸ é postulada ser a espécie ativa responsável pela metilenação a partir destes três reagentes. Contudo, Petasis propôs que as reações envolvendo **147** seguiriam um mecanismo via adição de metila formando a espécie transiente **148**, figura 96.

³³⁷ Tebbe, F. N., Parshall, G. W., Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

³³⁸ a) Howard, T. R., Lee, J. B., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876; b) Ott, K. C., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5922; c) Brown-Wensley, K. A., Buchwald, S. L., Cannizzo, L., Clawson, L., Ho, S., Meinhard, D., Stille, J. R., Strauss, D., Grubbs, R. H. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733.

³³⁹ a) Petasis, N. A., Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392; b) Petasis, N. A., Patane, M. A., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6799; c) Petasis, N. A., Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 141.

³⁴⁰ Grubbs, R. H., Pine, S. H. in *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; vol. 5, pp 1115-1127.

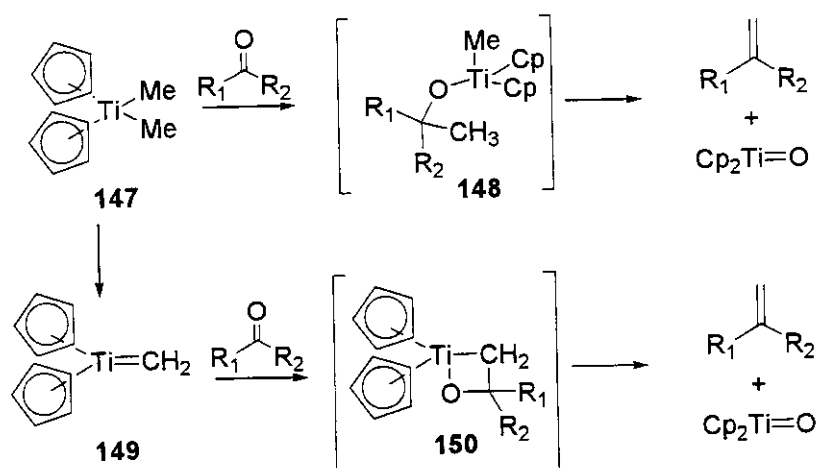


Figura 96

Este mecanismo proposto inicialmente por Petasis foi contestado por Hughes,³⁴¹ o qual propôs que a olefinação de ésteres usando 147 seguia um mecanismo via um titanocarbênio (Cp₂Ti=CH₂, 149), que em seguida forneceria o intermediário titanociclo 150, baseando-se em estudos detalhados de cinética e RMN de intermediários deuterados, que mostraram inconsistência com o mecanismo previamente proposto por Petasis de adição de metila.

Dados quantitativos foram obtidos através da decomposição térmica de derivados de metiltitânio (IV),³⁴² a fim de evidenciar que radicais livres não são formados nestas reações de decomposição, pelo menos não em solventes não-coordenantes. A relativa baixa estabilidade de compostos organotitânio³⁴³ não tem definitivamente nenhuma relação com uma possível ligação σ-carbono-titânio ser fraca (as energias de ligação σ-C-Ti geralmente excedem 60 kcal mol⁻¹),³⁴⁴ mas com o fato do titânio ter seu orbital *d* vazio de mais baixa energia comprometido com as chamadas interações agósticas³⁴⁵ com grupos ligados a ele por ligações σ.^{278,346}

³⁴¹ Hughes, D. L., Payack, J. F., Cai, D., Verhoeven, T. R., Reider, P. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 663.

³⁴² a) McDade, C., Gree, J. C., Bercaw, J. E. *Organometallics* **1982**, *1*, 1629; b) Alt, H. G., Di Sanzo, F. P., Raush, M. D., Uden, P. C. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *107*, 257; c) Cooper, M. L., Rose, J. B. *J. Chem. Soc.* **1959**, 795; d) McCowan, J. D. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1083; e) Erskine, G. J., Hartgering, J., Weinbergh, E. L., McCowan, J. D. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *170*, 51; f) Erskine, G. J., Wilson, D. A., McCowan, J. D. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 119.

³⁴³ Mar'in, V. P., Vyshinskaya, L. I., Razuvaev, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 494.

³⁴⁴ Kulinkovich, O. G., de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789.

³⁴⁵ Brookhart, M., Gren, M. L. H. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395.

³⁴⁶ Grubbs, R. H., Coates, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 85.

É conhecido que a decomposição de compostos organotitânio, este não contendo nenhum átomo de hidrogênio na posição β do grupo organil, é iniciada por uma abstração intramolecular α de hidrogênio de um grupo alquila, formando a espécie de titânio alquilidena.^{342f, 347} As interações agósticas entre o titânio e a ligação C α -H podem assistir a reação de α -eliminação, a qual possivelmente segue um rearranjo 1,2 de hidrogênio para o átomo metálico, formando uma espécie hidridotitânio, ou de uma maneira concertada um estado de transição de 4-centros que elimina diretamente uma molécula de alceno.³⁴⁶ Já foi chamada a atenção para uma certa analogia entre as interações α -agósticas e a estabilização por hiperconjugação de íons carbênios por hidrogênios β , e usada para explicar a cinética dos efeitos isotópicos que foram observados nas reações de inserções de olefinas envolvendo complexos de metallocenos d^0 .^{346, 348}

O intermediário Cp₂Ti=CH₂ (**149**) nunca foi observado como um composto puro,³⁴⁹ porém, os seus complexos com fosfinas são conhecidos e caracterizados espectroscopicamente.³⁵⁰ De acordo com considerações teóricas, o metiltitanoceno **149** é uma espécie de 16-elétrons com um orbital vazio sobre o titânio localizado na bisseção do plano entre o ângulo da ligação Cp-Ti-Cp. Qualquer ligante com elétrons desemparelhados, como grupos carbonilas, podem se coordenar para formar **150**,³⁵¹ figura 96.

A fim de estabelecer o mecanismo da reação de Petasis, e de determinar se a reação com ésteres segue um mecanismo diferente daquele do titanocarbênio, nós nos propusemos a investigar através de uma análise detalhada das possíveis espécies intermediárias, usando "Ionização Química à Pressão Atmosférica" (APCI), acoplada a experimentos simples de espectrometria de massas (MS) seguida por experimentos de MS/MS das espécies isoladas.

³⁴⁷ a) Cooper, N. J., Green, M. L. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 761; b) Arndtsen, B. A., Bergman, R. G., Mobley, T. A., Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154; c) Hinderling, C., Feichtinger, D., Plattner, D. A., Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10793.

³⁴⁸ a) Bennet, J. L., Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10696; b) Ivin, K. J., Rooney, J. J., Stewart, C. D., Green, M. L. H., Mahtab, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 604.

³⁴⁹ Para o primeiro complexo estável de zirconioalquilideno, veja: Fryzuk, M. D., Mao, S. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5336.

³⁵⁰ a) Hartner, F. W., Jr., Schwartz, J. Clift, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 640; b) Anslyn, E. V., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4880; c) Gilliom, L. R., Grubbs, R. H. *Organometallics* **1986**, 5, 721; d) Van de Heisteeg, B. J. J., Schat, G., Akkerman, O. S., Bickelhaupt, F. J. *Organomet. Chem.* **1986**, 310, C25; e) Krusic, P. J., Tebbe, F. N. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 2900.

³⁵¹ a) Gregory, A. R., Mintz, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2179; b) Franci, M. M., Pietro, W. J., Hout, R. F., Jr., Hehre, W. J. *Organometallics* **1983**, 2, 815; c) Rappé, A. K., Goddard, W. A., III *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 297.

Antes das análises de espectrometria de massa, as reações foram iniciadas somente através da adição do titanoceno metilado Cp_2TiMe_2 diretamente dentro do solvente (que foi utilizado como reagente, compostos contendo $\text{C}=\text{O}$). Este procedimento foi empregado para eliminar espécies que poderiam diluir os intermediários, que seguramente estavam em concentrações muito baixas. O método de ionização por APCI consiste em levar moléculas neutras presentes em solução para a fase gasosa, seguida pela ionização desta fase (protonação ou desprotonação) através de um arco voltaico produzido por uma ddp (ΔE) de ~ 6000 V entre a cavilha e o cone, à pressão atmosférica. Nesta técnica, o experimento de espectrometria de massa não interfere nas espécies observadas em solução, e as esferas de coordenação são totalmente observadas.

Os intermediários e reagentes foram levados à fase gasosa através da vaporização do solvente, em seguida ionizados em fase gasosa pela APCI e as massas analisadas. As espécies intermediárias possuíam sítios básicos (oxigênio), então usamos o modo positivo, o qual esperávamos observar as moléculas protonadas $[\text{MH}]^+$.

A reação de Petasis ocorreu entre compostos contendo ligações $\text{C}=\text{O}$ e Cp_2TiMe_2 , como mostrado na figura 96, e os reagentes empregados foram a acetona, metiletilcetona e o acetato de etila. A figura 96 mostra dois caminhos possíveis da reação anteriormente discutida. Estas reações poderiam gerar os intermediários protonados **149** de m/z 193 a partir do reagente **147** de m/z 209, e em seguida produzir o cicloaduto intermediário **150** com acetona de m/z 251, com metiletilcetona de m/z 265, e com acetato de etila de m/z 281.

Outra possibilidade seria a geração do íon **148** de m/z 267, m/z 281 e m/z 297 para a acetona, metiletilcetona e acetato de etila, respectivamente. Esta última possibilidade corresponde a adição do composto carbonílico à esfera de coordenação do reagente organometálico, figura 96.

Desta forma, três amostras (separadamente) com acetona, metiletilcetona e acetato de etila foram bombeadas com o reagente de titânio **147** para a fonte da APCI, e os intermediários observados correspondem ao mecanismo proposto por Hughes.

A figura 97 mostra os espectros observados, identificando os intermediários de m/z 251 para a acetona, de m/z 265 para o acetato de etila, e de m/z 281 para a metiletilcetona. Os intermediários observados sugerem que a reação ocorra via o cicloaduto **150**, mostrado

na figura 104. Em seguida, o padrão isotópico dos espectros obtidos dos intermediários **150** foram comparados com dados teóricos e os padrões isotópicos coincidiam, figura 98.

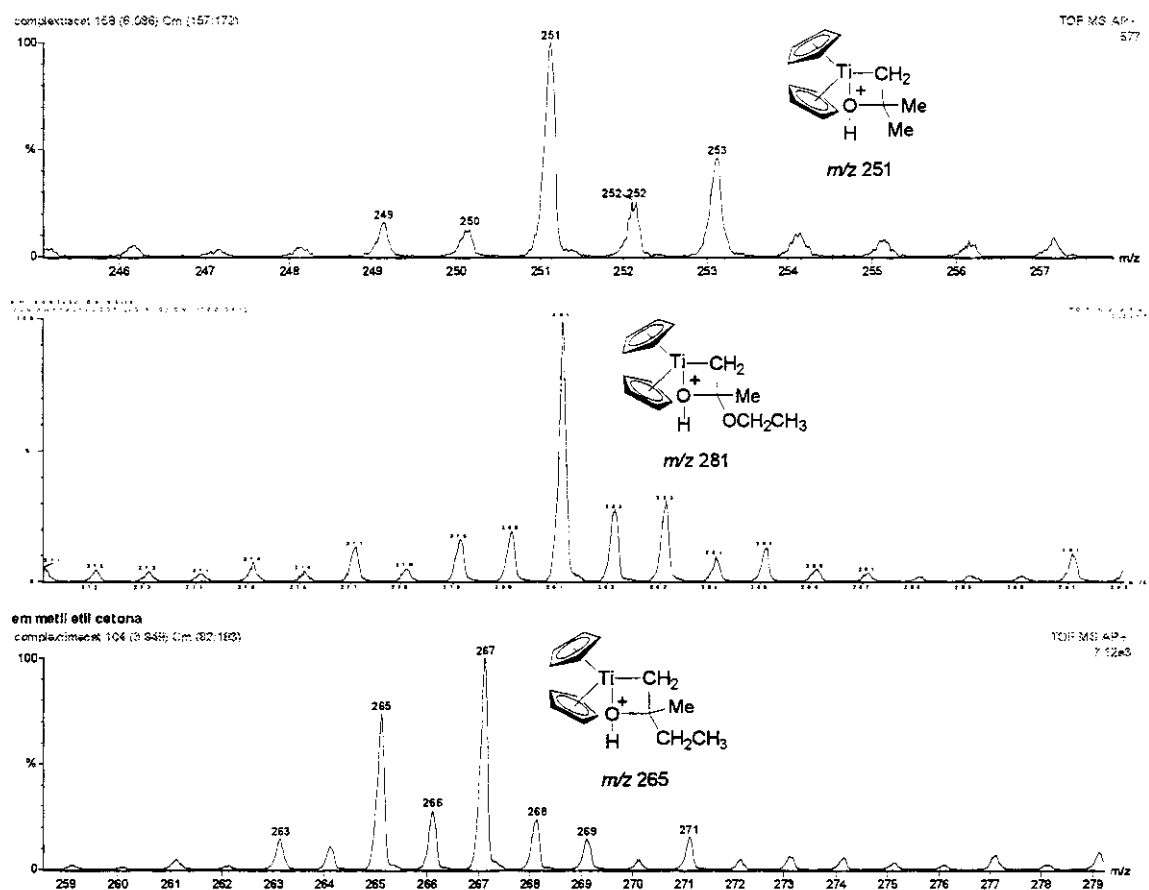


Figura 97: Espectro parcial de APCI do complexo do reagente de Petasis com acetona, acetato de etila e metiletilcetona.

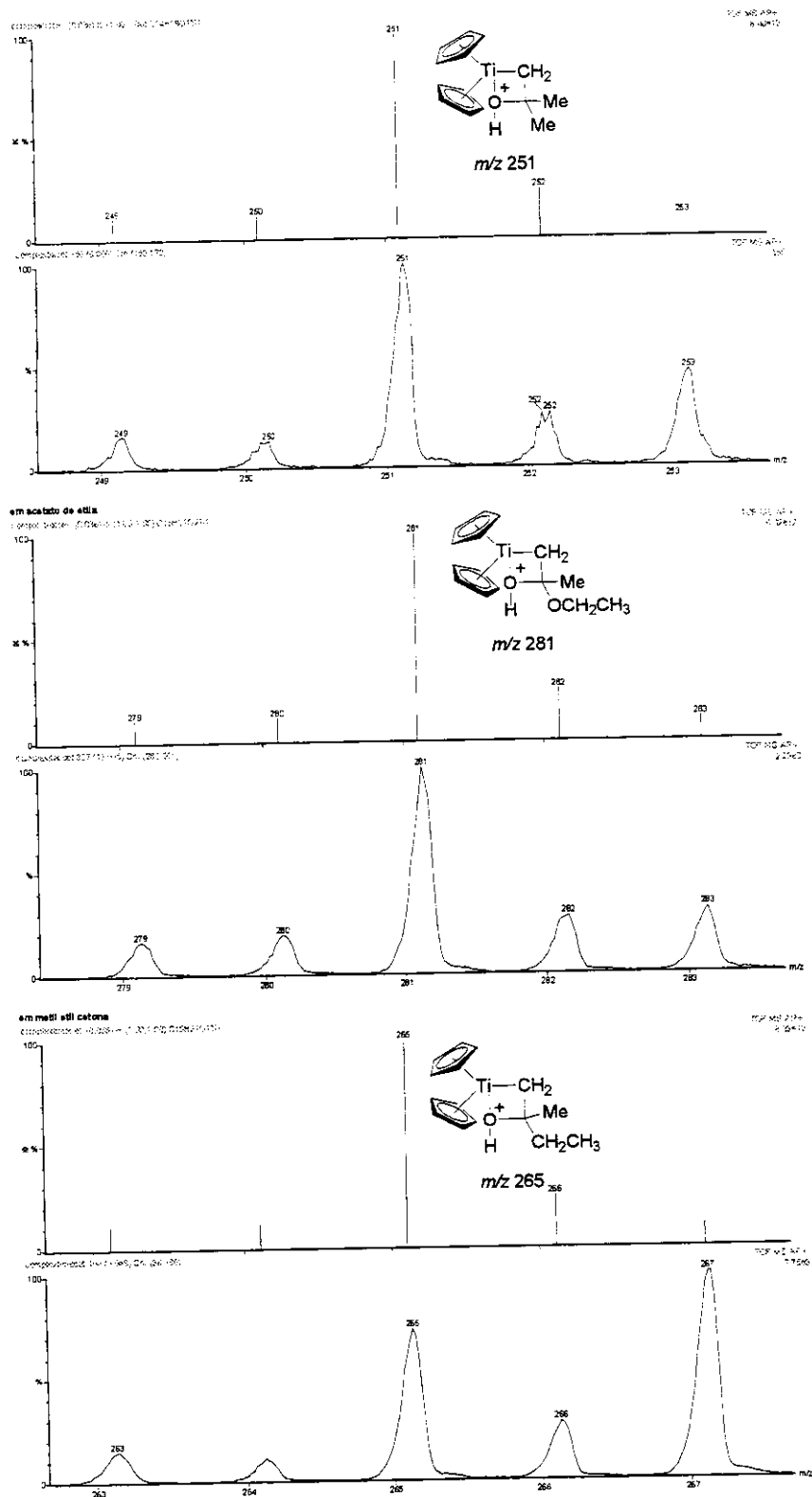


Figura 98: Comparação entre o padrão isotópico obtido e o teórico para os intermediários 6 derivados da acetona, acetato de etila e metiletilcetona.

A fim de confirmar se os intermediários possuíam a estrutura sugerida acima, fizemos experimentos de MS/MS empregando-se CID (“Dissociação Induzida por Colisão”) com argônio para os intermediários acima. A figura 99 mostra os espectros de CID dos íons de m/z 251, m/z 265 e m/z 281.

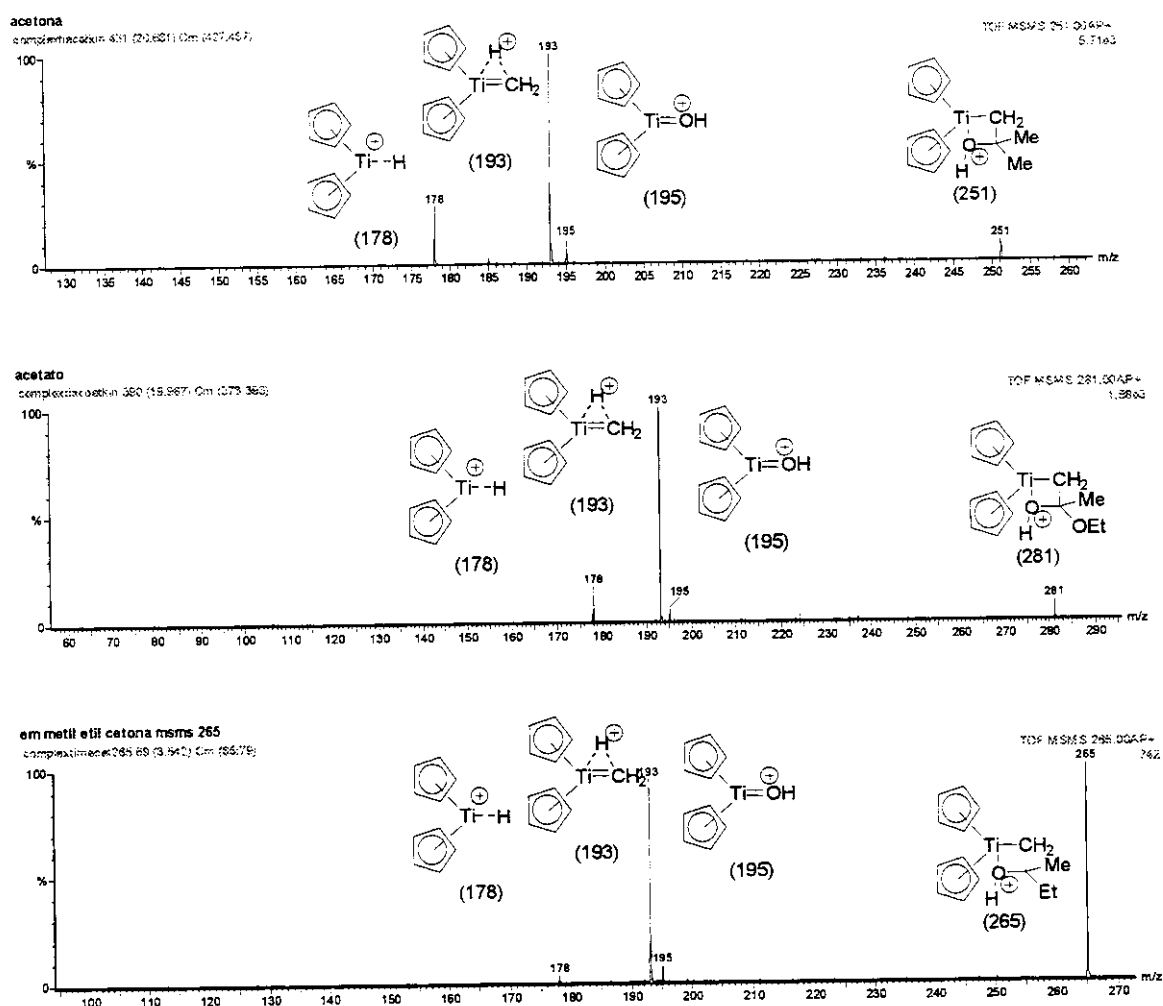
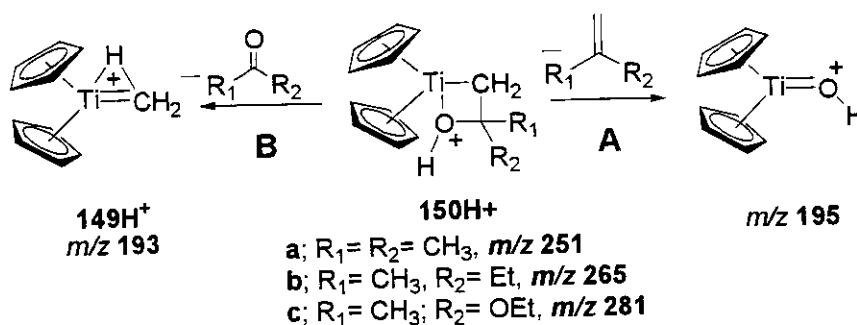


Figura 99: Espectro APCI-MS/MS dos CIDs a partir dos cicloadutos intermediários formados da reação de Petasis com acetona, acetato de etila e metiletilcetona.

Os espectros acima (figura 99) mostram dois caminhos principais para a dissociação: a perda da acetona e de 2-metil-1-propeno representado no esquema 66, corresponde aos íons m/z 193 e m/z 195. O íon de m/z 178 corresponde a espécie Cp_2Ti protonada. Então, o experimento de CID induziu a clivagem do intermediário de duas

maneiras, uma formando o produto e a outra regenerando o reagente. Este comportamento deveria ser similar ao equilíbrio em solução.



Esquema 66

Todos os compostos carbonílicos mostraram o mesmo comportamento sobre as condições empregadas de CID na formação dos produtos e retro-adição (regeneração do reagente e carbonilas). A fim de estudar como os complexos se dissociavam sob energias internas diferentes, um experimento foi feito aumentando a energia de colisão entre a fonte de íon e o quadrupolo de colisão.

Neste experimento, a abundância dos íons de $m/z\ 195$ e $m/z\ 193$, bem como da abundância dos produtos e retro-adição, respectivamente, mudaram aumentando a energia de colisão. A energia de colisão pode ser vista como a energia interna. O caminho de dissociação de mais baixa energia foi a retro-adição, e o caminho para a formação de produto mostrou barreiras de energias maiores, mas o aumento da energia eliminou a seletividade alcançando o ponto dos dois caminhos de dissociação que se tornaram energeticamente os mesmos. Assim, aumentando a energia interna o equilíbrio tendeu ao produto de olefinação, o mesmo comportamento é observado em solução com aquecimento.

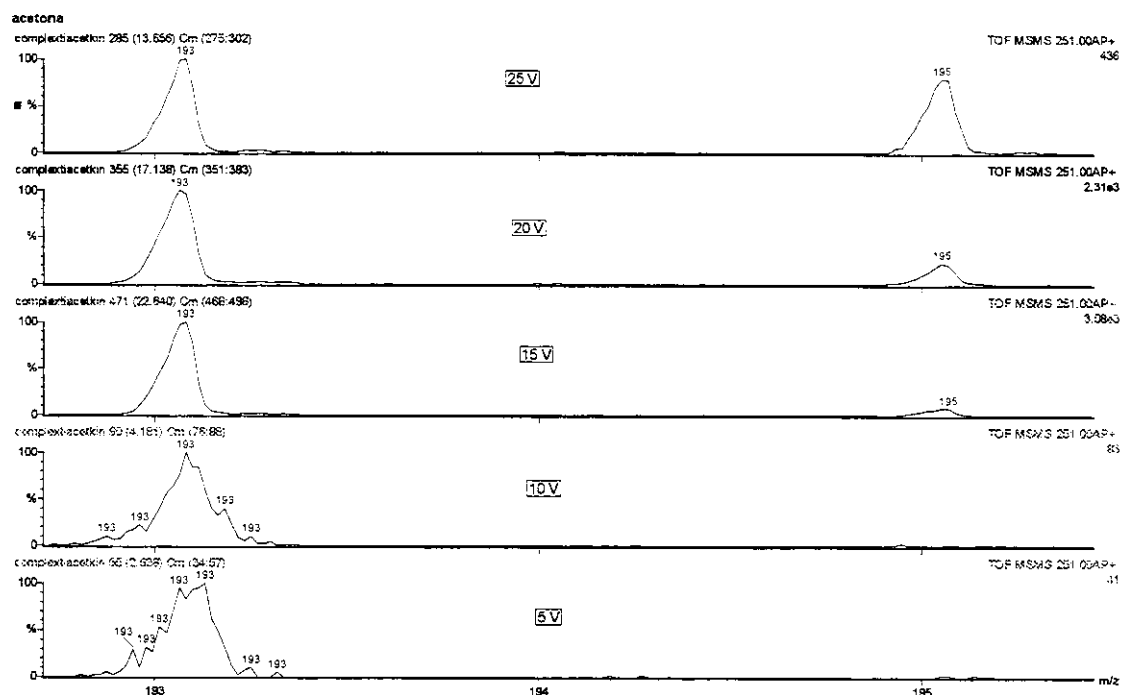
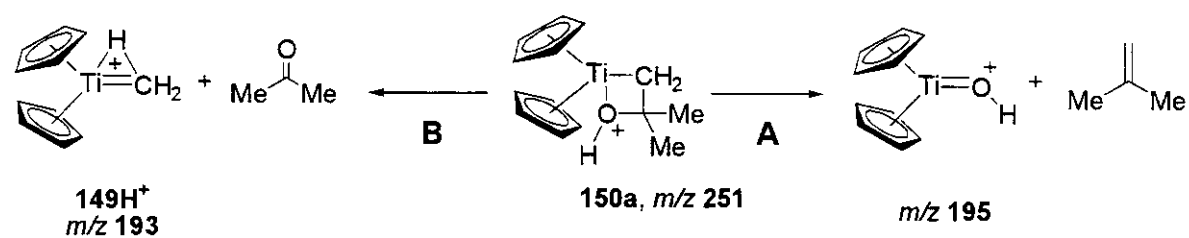


Figura 100: Espectro APCI-MS/MS do CID a partir dos cicloaduto intermediário m/z 251 variando-se a energia de colisão (5-25V).

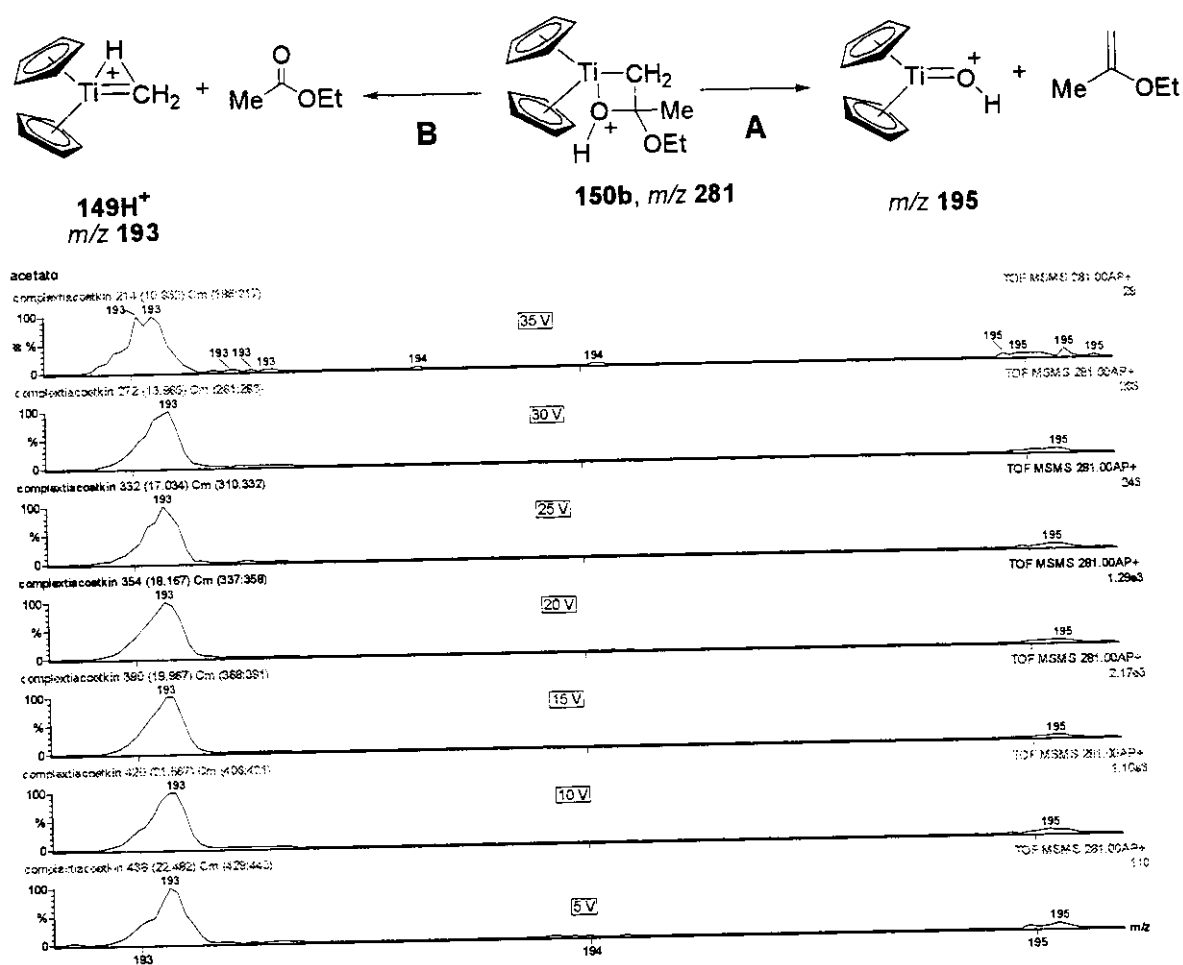


Figura 101: Espectro APCI-MS/MS do CID a partir dos cicloaduto intermediário m/z 281 variando-se a energia de colisão (5-35V).

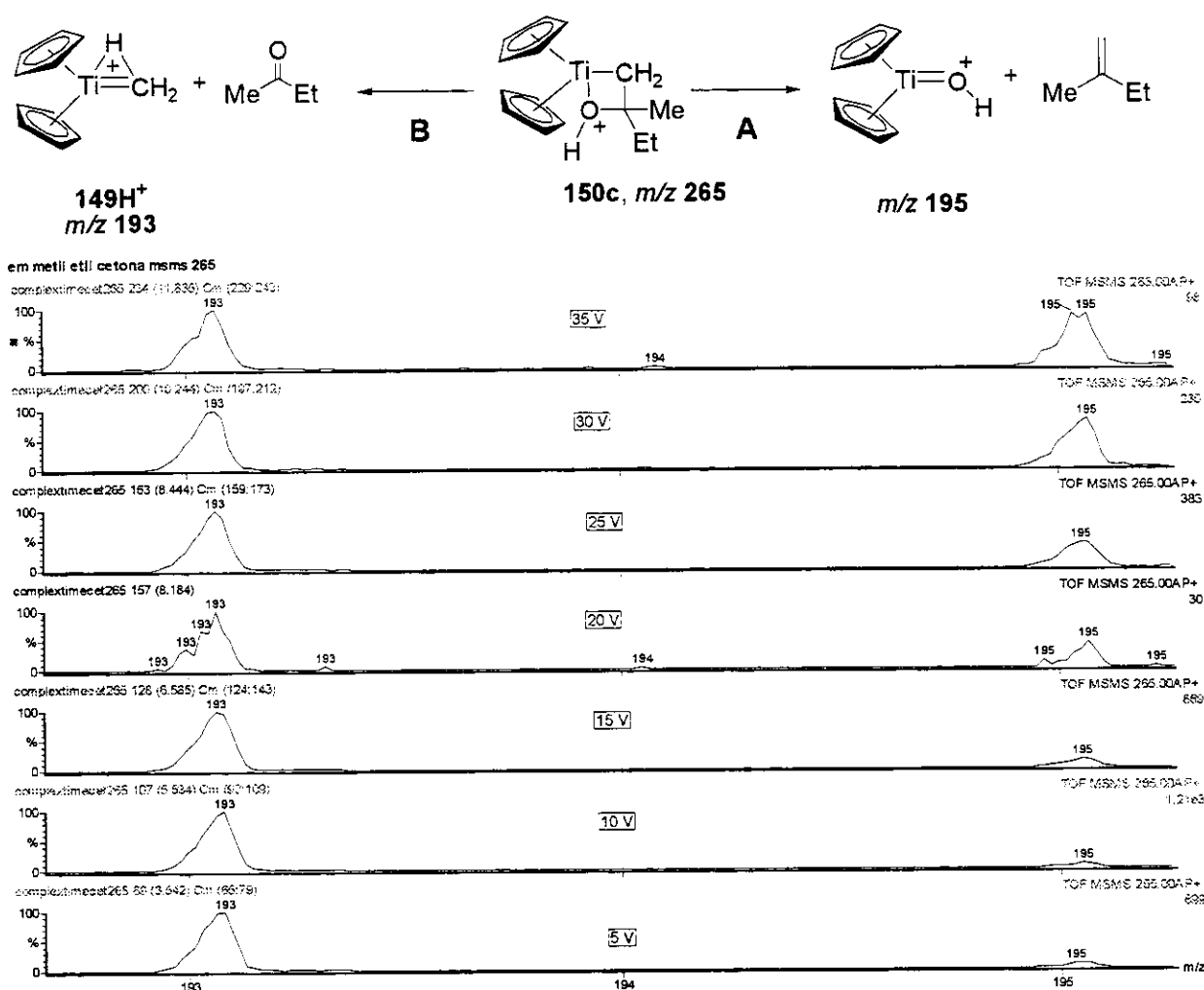


Figura 102: Espectro APCI-MS/MS do CID a partir dos cicloaduto intermediário m/z 265 variando-se a energia de colisão (5-35V).

Através destes resultados identificamos os intermediários da reação de Petasis em solução, que corroboram o mecanismo proposto anteriormente por Hughes. A reação inicia-se pela perda de metano (CH_4) formando uma espécie de titanoceno muito reativa que reage com compostos carbonílicos através de uma cicloadição [2+2], a partir da qual o produto é gerado. Os experimentos de cinética mostraram que aumentando a energia de colisão, aumentava a temperatura interna dos intermediários produzindo um aumento no rendimento da reação.

O emprego do método de APCI-MS para a elucidação do mecanismo da reação de Petasis mostrou-se de muita utilidade, e ajudará ao acesso a muitos intermediários que

nunca foram observados e caracterizados por outras técnicas, sendo uma nova ferramenta para o estudo de muitas reações sem mecanismos conclusivos.

Estamos ainda verificando a possibilidade de elucidação e/ou comprovação de outros mecanismos propostos na literatura (Tebbe, metátese de olefinas, etc). Este trabalho foi publicado em 2003.³⁵²

³⁵² Meurer, E., Santos, L. S., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1391.

Conclusão

A combinação de reação aldólica estereosseletiva e eliminação estereoespecífica permitiu a construção da unidade olefinica trissubstituída presente no núcleo quinolizidínico e a síntese estereosseletiva da ($\pm$)-Homopumiliotoxina 223G (**28**) em 3 etapas e 59% de rendimento a partir da lactama **13**.

Através de nossa metodologia de íons *N*-acilimínios quirais preparou-se o ácido 2,6-xilidida (*S*)-*L-N*-butilpipecólico (Levobupivacaína) em apenas 4 etapas e rendimento total de 77%, a partir do 2-hidróxi-*N*-(1-carbonato de (-)-8-fenilmentil)-piperidina (**3c**), bem como o ácido 2,6-xilidida (*S*)-*L-N*-metilpipecólico [(*S*)-*L*-(Mepivacaína)] também em 4 etapas e rendimento total de 84% a partir do mesmo precursor.

As primeiras sínteses totais das (+)-Arborescidina A, (-)-Arborescidina B e (-)-Arborescidina C foram alcançadas em 5 etapas e 50% de rendimento total, 8 etapas e 61% de rendimento total, e 9 etapas e 51% de rendimento total, respectivamente, a partir da 6-bromotriptamina. Estes resultados demonstram a utilidade da redução utilizando-se alana e, ainda, prova o potencial da hidrogenação assimétrica de Noyori demonstrando uma grande oportunidade para a construção de esqueletos de alcalóides β -carbolínicos. A combinação de reações clássicas (redução de carbonilas de lactamas com alana na presença de brometos e reação de Bischler-Napieralski) e reações de hidrogenação assimétrica de Noyori permitiu a primeira síntese assimétrica de (*R*)-(+)-Arborescidina A, (*R*)-(-)-Arborescidina B e (*R*)-(-)-Arborescidina C comprovando-se a configuração absoluta *S* atribuída por País para os compostos naturais.

Durante nossa breve aventura através da química supramolecular, vimos o potencial uso de complexos supramoleculares calix[6]areno/(*R*)-PEA na redução enantiosseletiva com NaBH₄ de derivados de β -carbolinas, estabelecido pela primeira vez em nosso grupo de pesquisa em cooperação com o grupo da professora Anita Joceline Marsaioli. Continuamos a explorar esta metodologia conceitualmente nova para reduções de iminas cíclicas, bem como desvendar a origem da indução assimétrica observada. Nossa proposta para a enantiosseletividade observada nestes sistemas envolve a formação de agregados quirais.

Tentativa de síntese da (*R*)-Akagerina foi iniciada introduzindo-se a assimetria na molécula através da hidrogenação assimétrica de Noyori da imina **71**, fornecendo **72** em 93% *ee*.

A estratégia de síntese da Pleiocarpamina abordou a construção do esqueleto tetracíclico, precursor do substrato **110** para a reação de Heck, a partir de várias abordagens empregando-se a triptamina como material de partida. Estudos posteriores para a formação do esqueleto pentacíclico utilizando a reação de Heck e um processo radicalar falharam. Na etapa chave de formação do sistema pentacíclico há a necessidade de estudos mais aprofundados. Através dos dados obtidos aqui os estudos futuros deverão ser facilitados visando o emprego da reação de Heck para a construção do esqueleto pentacíclico encontrado nesta classe de compostos.

Em um estudo em colaboração com Eduardo Meurer (aluno de doutorado do professor Marcos Nogueira Eberlin) identificamos os intermediários da reação de Petasis em solução empregando-se a técnica APCI-MS/MS, que corroboram o mecanismo proposto anteriormente por Hughes. O emprego do método de APCI-MS para a elucidação do mecanismo da reação de Petasis mostrou-se de muita utilidade, e tem grande potencial para o estudo de muitos intermediários de reação que ainda não foram observados e caracterizados por outras técnicas, sendo uma nova ferramenta para o estudo de muitas reações ainda sem mecanismos conclusivos.

CAPÍTULO 4

4. Parte Experimental

4.1. GENERALIDADES- Preparação de Reagentes e Aparelhos Utilizados

Diclorometano, diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina (Et_3N) e acetonitrila (MeCN) foram destilados com hidreto de cálcio em atmosfera de argônio imediatamente antes do uso. Éter etílico e tetraidrofurano (THF) foram previamente refluxados sobre hidreto de sódio, tratados com sódio metálico e benzofenona, e destilados imediatamente antes do uso. Cloreto de triisopropilsilano (TIPSCl) e ácido trifluoracético (TFA) foram destilados imediatamente antes do uso.

Triflato de trimetilsilano (TMSOTf), triflato de *terc*-butildimetilsilano (TBDMSOTf) e triflato de triisopropilsilano (TIPSOTf) foram preparados no laboratório e destilados imediatamente antes do uso. Tetracloreto de titânio (TiCl_4) foi destilado sobre hidreto de cálcio antes do uso.

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich ou Acros (70-230 mesh e 230-400 mesh) e alumina neutra Aldrich (150 mesh, 58A), e o acompanhamento por cromatografia em camada delgada, placas de 40x80 mm e 0,25 mm de sílica-gel com indicador fluorescente, ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ fabricada pela MACHEREY-NAGEL (MN).

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890A, utilizando-se colunas HP-5 (5% PhMe silicone) com comprimento de 30 m, diâmetro interno de 1,3 μm e diâmetro externo de 0,53 mm, tendo nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama.

As análises por cromatografia gasosa em coluna quiral foram realizadas em aparelho HP 5890A, utilizando-se coluna heptakis-(2,6-dimetil-3-pentil)- β -ciclodextrina com comprimento de 25 m, diâmetro interno de 0,33 μm e diâmetro externo de 0,25 mm, e 20% em ov 1701 (cv/cv), tendo hidrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama.

As análises por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa foram feitos nos aparelhos HP 5890-serie II acoplada ao HP-5988 com coluna HP-1 (metil silicone) com comprimento de 25 m, diâmetro interno de 0,33 μm e diâmetro externo de 0,20 mm, e HP 5890 acoplada ao MSD 5970 com coluna HP-5 (Carbowax) com comprimento de 20 m, diâmetro interno de 0,33 μm e diâmetro externo de 0,20 mm.

Análises em HPLC foram realizadas no aparelho HP 1050 acoplado ao detetor UV/Visível, fase estacionária quiral usando coluna Bakerbond, Chiralcel® OD 4,6 mm x 50 mm.

As análises de Massa de Alta Resolução (RHMS) foram realizadas em um aparelho VG Autospec-Micromass (EBE) da Fisions Instruments.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini-2000 (7,9 Tesla), Bruker AC-300/P (7,9 Tesla), Varian Inova-500 (11,7 Tesla), Bruker DMX 500 (11,7 Tesla), Bruker DRX 500 (11,7 Tesla) e Bruker DRX 400 (9,3 Tesla). Os valores de deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) para os espectros de ^1H -RMN, e para os espectros de ^{13}C -RMN clorofórmio deuterado, sendo que para a água deuterada utilizou-se como padrão interno tetracloreto de carbono.

Os espectros de hidrogênio são descritos na ordem: número de hidrogênios, multiplicidade (s: singlete, sl: singlete largo, d: dubleto, dd: duplo dubleto, ddd: duplo duplo dubleto, dddd: duplo duplo duplo dubleto, t: tripleto, dt: duplo tripleto, m: multiplete, q: quarteto, dq: duplo quarteto, quint:quinteto), e constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho (IV) com transformada de Fourier (FT-IR) foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, utilizando-se celas de NaCl ou KBr e pastilhas de KBr, sendo os números onda expressos em cm^{-1} .

Os valores de rotação ótica específica foram medidos à temperatura ambiente em um polarímetro Polmat A (Carl Zeiss) a 546 nm (lâmpada de mercúrio).

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Eletrothermal-AZ9003 MK3 utilizando-se um termômetro sem prévia calibração e expressos em $^{\circ}\text{C}$.

A nomenclatura dos compostos sintetizados foi dada pelo programa ACD/NAME versão 1.0 (1994-1996) da Advanced Chemistry Development Inc.

4.2. Procedimentos Experimentais

4.2.1. Capítulo 1

4.2.1.1. 1-piperidinocarboxilato de benzila (2a)

A um balão previamente flambado sobre argônio contendo 12,50 mmol (1,064 g, 1,240 ml) da piperidina e 25,00 mmol (25,00 g) de carbonato de sódio (Na_2CO_3) em 5,000 ml de CH_2Cl_2 seco sobre agitação magnética vigorosa, abaixou-se a temperatura a 0 °C. Adicionou-se gota-a-gota 13,75 mmol (2,346 g, 1,960 ml) de cloroformato de benzila **1a**. Após 12 h de reação filtrou-se a mistura, removeu-se o solvente sobre pressão reduzida e o material bruto foi submetido a uma purificação em coluna cromatográfica em sílica-gel modificada com Et_3N , empregando como eluente hexano/acetato de etila (20%). O composto **2a** foi obtido na forma de um óleo incolor em um rendimento de 95%.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3087, 3070, 3037, 2937, 2853, 1695, 1429, 1367, 1263, 1234, 1147, 1088, 1026, 963, 856, 764, 701, 701. ^1H -RMN (300 MHz, CHCl_3) δ : 1,53 (6H, m), 3,38 (4H, t, J 5,5), 5,02 (2H, s), 7,21-7,28 (5H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CHCl_3) δ : 24,1 (3 $\times$ CH_2), 44,6 (2 $\times$ CH_2), 66,3 (CH_2), 127,3 (4 $\times$ CH), 128,0 (CH), 137,1 (C) e 154,0(C). CG-MS (Impacto Eletrônico) m/z : 219 (M^+ , 9%), 174 (7%), 128 (14%), 112 (6%), 98 (6%), 91 (100%), 84 (7%) e 65 (11%).

4.2.1.2. 1-piperidinocarboxilato de tert-butila (2b)

A uma solução de DMAP (0,1 mmol) em MeCN seca (2,0 ml), foram adicionados uma solução da δ -valerolactama, previamente dissolvida em MeCN seca (0,5 ml). Abaixou-se a temperatura a 0 °C, seguindo-se da adição de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,0 mmol). A mistura reacional permaneceu a 0 °C por 3 horas, sendo posteriormente interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl . Ao atingir a temperatura ambiente, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3 $\times$ 20 ml). As fases orgânicas combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl e secada sob MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi submetido a uma purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel. O composto **2b** foi obtido em 99% de rendimento após coluna cromatográfica em sílica “flash”, empregando-se como eluente hexano/acetato de etila 10%.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,80 (6H, m), 2,45 (2H, m), 3,55 (2H, m).

4.2.1.3. Preparação do *cloroformato de (-)-8-fenilmentila (1c)*

Em um balão de 10 ml, com um banho de gelo e sob atmosfera de argônio seco, foram adicionados 0,358 g (0,900 mmol) de trifosgênio e 10,0 ml de CH_2Cl_2 seco. Após homogeneização do meio foi adicionada uma solução contendo 0,500 g (2,10 mmol) de (-)-8-fenilmentol, 0,070 ml (0,900 mmol, 0,071 g) de piridina (seca) e 10,0 ml de CH_2Cl_2 (seco). Após 30 min de agitação, o banho refrigerante foi retirado, permitindo-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Ao final de 12 h de agitação, adicionou-se 20,0 ml de HCl 10%, deixando-se sob agitação por 10 min. As fases orgânica e aquosa foram separadas, seguida da extração da fase aquosa com 20,0 ml de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi utilizado sem prévia purificação.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3087, 3057, 3026, 2958, 2925, 2871, 1772, 1601, 1493, 1450, 1371, 1174, 1041, 943, 843, 768, 696. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (1H, d, J 6,6), 1,11-0,78 (3H, m), 1,19 (1H, sl), 1,29 (3H, s), 1,44-1,31 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,76-1,59 (3H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 4,90 (1H, ddd, J 4,4, 9,9, 10,8), 7,24-7,16 (1H, m), 7,39-7,30 (2H, m), 7,42-7,40 (2H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,8 (CH_3), 24,0 (CH_3), 26,3 (CH_2), 28,5 (CH_3), 31,3 (CH_2), 34,7 (CH_2), 39,6 (C), 54,1 (CH), 72,9 (CH), 125,9 (C), 126,0 (2xCH), 128,6 (2xCH), 150,1 (C), 151,6 (C).

4.2.1.4. *1-piperidinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletíl)cicloexila (2c)*

A um balão previamente flambado sobre argônio contendo 4,000 mmol (1,180 g) de cloroformato do (-)-8-fenilmentila **1c** em 10,00 ml de CH_2Cl_2 (seco) sobre agitação magnética vigorosa, abaixou-se a temperatura à 0 °C. Adicionou-se gota-a-gota 12,00 mmol (1,020 g) da piperidina. Após 12 h de reação filtrou-se a mistura, removeu-se o solvente sobre pressão reduzida e o material bruto foi submetido a purificação em coluna cromatográfica em sílica-gel modificada com Et_3N , empregando como eluente

hexano/acetato de etila (20%). O composto **2c** foi obtido na forma de um sólido branco em um rendimento de 99%.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f.: 55,3-56,6 °C. CCF $R_f \approx 0,55$, eluente hexano/acetato de etila (1:1). $[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} = -40$, (c 1,07, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2927, 2854, 1691, 1599, 1429, 1261, 1232, 1149, 1092, 1026, 764, 700. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,82-0,76 (3H, m), 0,85 (3H, d, J 6,6), 0,93 (1H, m), 1,17 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,64-1,36 (9H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 3,07 (4H, ml), 4,75 (1H, dt, J 4,4, 10,9), 7,15 (1H, m), 7,31-7,22 (4H, m). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 21,4, 24,0, 25,3, 26,0, 26,4, 26,5, 31,0, 34,3, 39,5, 42,2, 44,0, 50,6, 74,8, 124,8, 125,4, 127,8, 152,0, 154,7. HRMS (Impacto Eletrônico) para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: Obtido: m/z (M^+) 343,2509, Calculado: 343,2511.

4.2.1.5. Preparação do auxiliar quiral cloroformato de (1R,2S)-(-)-trans-2-fenilcicloexila (**1d**)

Em um balão de 50 ml, com um banho de gelo e sob atmosfera de argônio seco, foram adicionados 0,362 g (1,22 mmol) de trifosgênio e 14,0 ml de CH_2Cl_2 (seco). Após homogeneização do meio, foi adicionada uma solução contendo 0,500 g (2,80 mmol) de (1R,2S)-(-)-trans-2-fenilcicloexanol, 0,099 ml (1,22 mmol, 0,097 g) de piridina (seca) e 14,0 ml de CH_2Cl_2 (seco). Após 30 min de agitação, o banho refrigerante foi retirado, permitindo-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Ao final de 12 h de agitação, lavou-se o meio reacional com 14,0 ml de cloreto de amônio saturado. As fases orgânica e aquosa foram separadas, seguida da extração da fase aquosa com 20,0 ml de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório, e o óleo resultante foi destilado em *kugelrohr*, fornecendo um óleo incolor em 97% de rendimento que caracterizamos como o composto **1d**.

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 125-130 °C/ 3 mmHg. IV (filme, NaCl) cm^{-1} : 3030, 2937, 1774, 1603, 1495, 1461, 1167, 1120, 995, 904, 827, 698. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,67-1,26 (1H, m), 1,82-1,77 (1H, m), 2,02-1,88 (2H, m), 2,30-2,23 (1H, m), 2,73 (1H, ddd, J 3,8, 11,0, 12,5), 4,98 (1H, dt, J 4,5, 10,6), 7,27-7,12 (3H, m), 7,35-7,28

(2H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 24,4 (CH_2), 25,2 (CH_2), 31,6 (CH_2), 33,2 (CH_2), 49,2 (CH), 85,5 (CH), 127,2 (2xCH), 127,6 (CH), 128,7 (2xCH), 141,8 (C), 150,1 (C).

4.2.1.6. 1-piperidinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (2d)

A um balão previamente flambado sobre argônio contendo 2,71 mmol (0,647 g) de cloroformato de (1R,2S)-(-)-*trans*-2-fenilciclohexil **1d** em 3,50 ml de CH_2Cl_2 (seco) sobre agitação magnética vigorosa, abaixou-se a temperatura à 0 °C. Adicionou-se gota-a-gota 8,13 mmol (0,692 g, 0,800 ml) da piperidina. Após 12 h de reação filtrou-se a mistura, removeu-se o solvente sobre pressão reduzida e o material bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica em sílica-gel modificada com Et_3N , empregando como eluente hexano/acetato de etila (50%). O composto **2d** foi obtido na forma de um óleo incolor em um rendimento de 99%.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_{\text{Hg}}^{26} = -240$, (c 2,04, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3060, 3026, 2931, 2856, 1695, 1493, 1427, 1350, 1259, 1232, 1153, 1078, 1026, 949, 852, 756, 700. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,60-1,20 (10H, m), 1,76 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,62 (1H, m), 3,11 (3H, ml), 3,30 (1H, sl), 4,80 (1H, dt, J 4,4, 10,7), 7,26-7,13 (5H, m). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 24,2, 24,7, 25,2, 25,8, 32,9, 33,8, 44,6, 50,2, 76,9, 126,0, 127,5, 128,0, 143,5, 154,9. CG-MS (70 eV) m/z : 288($\text{M}^{+}+1$), 287(M^{+}), 158, 143, 130, 112, 91, 69.

4.2.1.7. 1-piperidinocarboxilate de metila (2e)

A um balão de 15,0 mL foram adicionados 22,0 mmol piridina (seca) em 4,7 mL de CH_2Cl_2 . O sistema foi resfriado a 0 °C, adicionando-se (gota-a-gota) 13,0 mmol de cloroformato de metila (recém destilado). O sistema permaneceu sob agitação por 12 h a temperatura ambiente. Ao final deste período, o material foi filtrado em funil de Büchner, lavado com CH_2Cl_2 e filtrado em sílica gel, empregando-se CH_2Cl_2 como eluente forneceu o enecarbamato **2e** em 98% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2293, 2937, 2859, 1700, 1473, 1450, 1410, 1266, 1238, 1190, 1151, 1093, 1028, 766. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,30-1,60 (6H, m), 3,41 (4H, sl), 3,68 (3H, s). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 24,2, 25,5, 44,6, 52,2, 156,0. CG-MS (70 eV) m/z : 143 $^{+*}$, 128 (100%), 84, 56, 42.

4.2.1.8. 1-azepanocarboxilato de benzila (2f)

Em um balão flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 20,0 mL de THF (seco) e 22,0 mmol de DIPA. O sistema foi resfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido da adição de 22,0 mmol de uma solução 2,6 M de n-BuLi em THF. Após 15 minutos sob agitação foram adicionados, via cânula, 20,0 mmol da ϵ -caprolactama previamente dissolvida em 20,0 mL de THF. Após 40 minutos de reação foram adicionados 20,0 mmol de cloroformato de benzila **1a**, deixando-se sob agitação por 3 horas. Ao final foram adicionados 120,0 mL de solução saturada de NH_4Cl , deixando-se o sistema atingir a temperatura ambiente. Extração com acetato de etila (EtOAc), secagem da fase orgânica com MgSO_4 , filtração e evaporação dos voláteis a pressão reduzida forneceu o bruto reacional, que foi purificado por cromatografia em sílica gel (hexano/AcOEt, 40%), fornecendo **2f** em 79% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3064, 3033, 2931, 2858, 1770, 1712, 1379, 1294, 1267, 1213, 1165, 773, 137, 698. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,74 (6H, sl), 2,66-2,70 (2H, m), 3,85 (2H, sl), 5,28 (2H, s), 7,31-7,45 (5H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,2 (CH_2), 28,3 (CH_2), 28,8 (CH_2), 39,2 (CH_2), 46,2 (CH_2), 68,4 (CH_2), 128,0 (CH), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 135,7 (C), 154,5 (C), 175,9 (C). CG/MS (70 eV) m/z : 247 [M^+], 146, 141, 114, 91 (100%).

4.2.1.9. 1-azepanocarboxilato de tert-butila (2g)

A um balão contendo 14,0 mmol da ϵ -caprolactama previamente dissolvida em 6,00 mL de acetonitrila, e sob atmosfera de argônio foram adicionados 16,0 mmol de $(\text{Boc})_2\text{O}$, seguido de 1,0 mmol de DMAP. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 18 horas. Ao final deste período, a acetonitrila foi removida a pressão reduzida e o material resultante purificado em coluna filtrante de sílica gel, usando-se como eluente éter de petróleo, fornecendo um óleo amarelado em 84% de rendimento, que foi caracterizado como **2g**.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2978, 2936, 2865, 1767, 1712, 1159. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,66 (6H, sl), 2,57 (2H, m), 3,68 (2H, ml). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,3 (CH_2), 27,8 (CH_3), 28,4 (CH_2), 28,9 (CH_2), 39,2 (CH_2), 45,9 (CH_2), 82,4 (C), 152,6 (C), 175,5 (C).

4.2.1.10. 1-azepanocarboxilato de metila (2h)

Em um balão flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 20,0 mL de THF (seco) e 22,0 mmol de DIPA. O sistema foi resfriado a -78°C , seguido da adição de 22,0 mmol de uma solução 2,6 M de n-BuLi em THF. Após 15 minutos sob agitação foram adicionados, via cânula, 20,0 mmol da ϵ -caprolactama previamente dissolvida em 20,0 mL de THF. Após 40 minutos de reação foram adicionados 20,0 mmol de cloroformato de metila **1e**, deixando-se sob agitação por 3 horas. Ao final foram adicionados 120,0 mL de solução saturada de NH_4Cl , deixando-se o sistema atingir a temperatura ambiente. Extração com acetato de etila (EtOAc), secagem da fase orgânica com MgSO_4 , filtração e evaporação dos voláteis a pressão reduzida forneceu o bruto reacional, que foi purificado por cromatografia em sílica gel (hexano/ AcOEt , 40%), fornecendo **2h** em 91% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2931, 2858, 1772, 1718, 1435, 1335, 1296, 1269, 1215, 1182, 1020, 962. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,70 (6H, sl), 2,62-2,65 (2H, m), 3,81 (5H, sl). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,1 (CH_2), 28,1 (CH_2), 28,7 (CH_2), 39,0 (CH_2), 46,0 (CH_2), 53,6 (CH_3), 155,1 (C), 175,8 (C). CG/MS (70 eV) m/z : 171 [M^+], 143, 127, 114, 88 (100%), 84, 59, 55.

4.2.1.11. 2-metoxi-1-piperidinocarboxilato de benzila (3a)

Uma solução do enecarbamato **2a** (2,38 mmol) e do eletrólito suporte Et_4NOTs (1,20 mmol) em metanol seco (12,0 mL) foi adicionada em uma cela eletroquímica não dividida, equipada com ânodo de platina (placa de 4 cm^2), cátodo de tungstênio (fio), agitador magnético e refrigerada externamente com banho de água. A solução foi submetida a uma corrente (i) constante de 100 mA (densidade de corrente 25 mA/cm^2) e a temperatura da reação foi mantida entre $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ até um total 8 Faradays/mol de carga. Após, a adição de corrente foi cessada e o metanol foi removido em evaporador rotatório com banho de água à temperatura ambiente. O resíduo resultante foi dissolvido em água (15,0 mL) e a fase orgânica foi extraída com diclorometano ($3 \times 20,0\text{ mL}$). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel. O composto **3a** foi obtido em 89% de rendimento após

purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N-eluyente hexano/acetato de etila 10 %.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3070, 3037, 3008, 2941, 2868, 1705, 1444, 1417, 1338, 1265, 1169, 1086, 1040, 953, 908, 879. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O) δ: (mistura de rotâmeros) 1,30-2,00 (6H, m), [2,80-3,04 (m), 3,08/3,18 (2x s), 4H], 3,80-4,00 (1H, ml), 4,90-5,40 (3H, ml), 7,10-7,40 (5H, m). ¹³C-RMN (CCl₄, 75 MHz) δ: (mistura de rotâmeros) 18,2, 24,8/25,0, 29,9/30,12, 38,2/38,5, 53,7/54,1, 66,3/66,4, 81,4, 127,7/127,8, 128,0/128,1/128,2, 136,8/137,1, 154,6. CG-MS (70 eV) *m/z*: 249⁺, 216, 174, 91 (100%), 65.

4.2.1.12. 2-etoxi-1-piperidinocarboxilato de *tert*-butila (3b)

A um balão contendo 1,00 mmol do enecarbamato **2b** dissolvidos em 6,90 ml de etanol seco e mantidos a -23 °C, foram adicionados lentamente 4,00 mmol de NaBH₄. Após 4 horas de reação a mistura reacional foi acidificada pela adição de uma solução etanólica de HCl 2N até pH 3. Depois de 2 horas sob agitação, a mistura reacional foi neutralizada pela adição de uma solução etanólica de KOH 10%. Após adição de água a mistura reacional, as fases orgânica e aquosa foram separadas, seguida da extração da fase aquosa com CHCl₃. As fases orgânicas foram combinadas e lavada com água destilada e solução saturada de NaCl. Após secagem com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto **3b** após purificação em coluna cromatográfica em sílica-gel tipo flash modificada com Et₃N, tendo como eluyente hexano/acetato de etila 5%, foi obtido em 80% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,10 (3H, t, *J* 7,0), 1,43 (9H, s), 1,90 (6H, m), 3,30 (2H, m), 3,50 (2H, m), 5,15 (1H, sl).

4.2.1.13. 2-metoxi-1-piperidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (3c)

Uma solução do enecarbamato **2c** (2,38 mmol) e do eletrólito suporte Et₄NOTs (1,20 mmol) em metanol seco (12,0 ml) foi adicionada em uma cela eletroquímica não dividida, equipada com ânodo de platina (placa de 4 cm²), cátodo de tungstênio (fio), agitador magnético e refrigerada externamente com banho de água. A solução foi

submetida a uma corrente (i) constante de 100 mA (densidade de corrente 25 mA/cm²) e a temperatura da reação foi mantida entre 20-25 °C até um total 8 Faradays/mol de carga. Após, a adição de corrente foi cessada e o metanol foi removido em evaporador rotatório com banho de água à temperatura ambiente. O resíduo resultante foi dissolvido em água (15,0 mL) e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel. O composto **3c** foi obtido em 90% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N-eluyente hexano/acetato de etila 35 %.

Dados espectroscópicos: IV (filme, NaCl) cm⁻¹: 3023, 2917, 2952, 2829, 1702, 1602, 1402, 1180, 1083, 755, 700. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,85 (4H, m), 1,19-0,90 (2H, m), 1,20, 1,21 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,80-1,40 (9H, m), 1,94 (1H, m), 2,09-2,00 (2H, m), 2,95, 2,82, 2,72, 2,44, 2,38 (1H, m), 3,49, 3,25, 3,19, 3,09 (3H, s), 4,90-4,70 (1H, m), 5,39, 5,35, 4,46 e 3,95 (1H, s e m), 7,16-7,11 (1H, m) e 7,31-7,22 (4H, m). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 19,0, 21,9, 24,5, 25,9, 27,9, 30,5, 32,0, 35,0, 38,5, 40,0, 41,0, 42,7, 50,8, 54,9, 76,0, 75,0, 87,2, 81,0, 82,0, 95,0, 96,0, 125,3, 125,6, 128,2, 152,3, 152,2, 155,0. HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₉H₂₇NO₃ m/z (M⁺): Calculado: 373,26169, Obtido: 373,26011.

4.2.1.14. 2-metoxi-1-piperidinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (**3d**)

Uma solução do enecarbamato **2d** (2,38 mmol) e do eletrólito suporte Et₄NOTs (1,20 mmol) em metanol seco (12,0 ml) foi adicionada em uma cela eletroquímica não dividida, equipada com ânodo de platina (placa de 4 cm²), cátodo de tungstênio (fio), agitador magnético e refrigerada externamente com banho de água. A solução foi submetida a uma corrente (i) constante de 100 mA (densidade de corrente 25 mA/cm²) e a temperatura da reação foi mantida entre 20-25 °C até um total 8 Faradays/mol de carga. Após, a adição de corrente foi cessada e o metanol foi removido em evaporador rotatório com banho de água à temperatura ambiente. O resíduo resultante foi dissolvido em água (15,0 mL) e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel. O composto **3d** foi obtido em 90% de rendimento após

purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N-eluyente hexano/acetato de etila 30 %.

Dados espectroscópicos: IV (filme, NaCl) cm^{-1} : 3025, 2933, 2854, 1700, 1417, 1356, 1263, 1081, 1033, 755, 700. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,70-1,20 (10H, m), 1,95-1,70 (4H, m), 2,15 (1H, sl), 2,20 (1H, sl), 2,80-2,60 (2H, m), 3,90-3,20 (2H, m), 4,83-4,74 (1H, m), 5,10, 4,98, 4,62 (1H, sl), 7,30-7,11 (5H, m). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 23,5, 24,0, 24,5, 25,9, 26,1, 32,5, 33,0, 33,8, 35,8, 44,8, 46,2, 47,0, 47,8, 50,1, 57,1, 57,8, 77,5, 84,2, 86,0, 126,0, 127,9, 128,3, 142,5, 143,0, 155,0, 155,9. CG/MS (70 eV) m/z : 272 [$M^+ - 31$ (OMe)], 228, 207, 158, 128, 91, 55.

4.2.1.15. 2-metoxi-1-piperidinocarboxilato de metila (3e)

Uma solução do enecarbamato **2e** (2,38 mmol) e do eletrólito suporte Et₄NOTs (1,20 mmol) em metanol seco (12,0 ml) foi adicionada em uma cela eletroquímica não dividida, equipada com ânodo de platina (placa de 4 cm²), cátodo de tungstênio (fio), agitador magnético e refrigerada externamente com banho de água. A solução foi submetida a uma corrente (i) constante de 100 mA (densidade de corrente 25 mA/cm²) e a temperatura da reação foi mantida entre 20-25 °C até um total 8 Faradays/mol de carga. Após, a adição de corrente foi cessada e o metanol foi removido em evaporador rotatório com banho de água à temperatura ambiente. O resíduo resultante foi dissolvido em água (15,0 mL) e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel. O composto **3e** foi obtido em 85% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N-eluyente hexano/acetato de etila 10 %.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr), cm^{-1} : 2942, 2871, 2829, 1705, 1444, 1408, 1373, 1340, 1269, 1171, 1087, 955. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : (mistura de rotâmeros) 1,34-1,94 (6H, m), 2,86-3,08 (1H, ml), 3,24 (3H, sl), 3,72 (3H, s), 3,80-4,08 (1H, ml), 5,24-5,50 (1H, 2x ml). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : (mistura de rotâmeros) 18,2, 24,8, 29,9, 38,7/44,6, 52,3, 54,3, 81,8, 156,3. CG/MS (70 eV) m/z : 173 (M^+), 158, 142 (100%), 126, 114, 82, 70, 58, 42.

4.2.1.16. 2-etoxi-1-azepanocarboxilato de benzila (3f)

A um balão contendo 5,00 mmol de **2f** em 13,6 mL de THF seco, mantido sob atmosfera de argônio e a -78°C , foi adicionado 7,00 mmol de uma solução de superidreto (LiEt_3BH) em THF. Após 30 minutos de reação foi adicionada uma solução etanólica de HCl 1 M até pH 3,0. A formação do produto foi acompanhada por CCD. A reação foi interrompida pela adição de solução etanólica de KOH até pH 7,0. O material foi extraído com éter de petróleo, a fase orgânica seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada. Purificação em coluna cromatográfica de sílica gel dopada com Et_3N , usando-se como eluente hexano/ AcOEt (40%), forneceu **3f** como um líquido amarelado em 66% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr), cm^{-1} : 3089, 3064, 3033, 2972, 2929, 2856, 1699, 1471, 1419, 1336, 1205, 1080, 997, 972. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : (mistura de rotâmeros) [1,09/1,16/1,23 (3xt, J 7,0), 1,20-1,90 (m), 10H], 2,14-2,34 (1H, 2x m), 2,90-3,90 (4H, 5x m), 5,05-5,26 (2H, m), 5,51/5,38 (1H, 2x t, J 7,3), 7,20-7,60 (5H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : (mistura de rotâmeros) 14,8/14,9 (CH_3), 22,2/22,3 (CH_2), 27,1/28,0 (CH_2), 29,6/29,7 (CH_2), 34,4/34,7 (CH_2), 40,5/40,7 (CH_2), 62,2/62,6 (CH_2), 66,9/67,0 (CH_2), 84,2/84,5 (CH), 127,7 (CH), 128,0/128,1/128,2 (CH), 128,6 (CH), 136,8/136,9 (C), 153,3/156,1 (C). CG/MS (70 eV) m/z : 232 (M^+), 188, 142, 91 (100%), 65.

4.2.1.17. 2-etoxi-1-azepanocarboxilato de tert-butila (3g)

A um balão contendo 9,0 mmol de **2g** dissolvidos em 37,6 mL de etanol, e mantidos a 0°C , foi adicionado lentamente 38,0 mmol de NaBH_4 . Após 4,5 horas de reação a mistura foi acidificada com solução etanólica de HCl 2 M até pH 3,0, permanecendo sob agitação por mais 3 horas. Em seguida a mistura reacional foi neutralizada com solução etanólica de KOH 10%. Após adição de H_2O a mistura, o material foi extraído com CHCl_3 , a fase orgânica seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel dopada com Et_3N , utilizando-se como eluente hexano/ EtOAc (10%), fornecendo **3g** como um óleo amarelado em 65% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr), cm^{-1} : 2972, 2930, 2853, 1699, 1415, 1366, 1163, 1085, 1072, 982. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 50°C) δ : (mistura de rotâmeros) 1,06 (3H, t, J 7,0), 1,39 (9H, s), 1,20-1,45 (2H, m), 1,45-1,75 (5H, m), 2,11 (1H, m), 2,86 (1H, m),

3,20-3,70 (3H, m), 5,26/5,36 (1H, 2x m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : (mistura de rotâmeros) 15,15/15,22 (CH_3), 22,5/22,7 (CH_2), 27,4/28,1 (CH_2), 28,38/28,43 (CH_3), 29,9/30,0 (CH_2), 34,8/35,0 (CH_2), 40,3/40,8 (CH_2), 62,1/62,6 (CH_2), 79,4/79,8/80,0 (C), 83,6/84,3 (CH), 155,2 (C), 156,2 (C).

4.2.1.18. 2-etoxi-1-azepanocarboxilato de metila (3h)

A um balão contendo 9,0 mmol de **2h** dissolvidos em 37,6 mL de etanol, e mantidos a 0 °C, foi adicionado lentamente 38,0 mmol de NaBH_4 . Após 4,5 horas de reação a mistura foi acidificada com solução etanólica de HCl 1 M até pH 3,0, permanecendo sob agitação por mais 3 horas. Em seguida a mistura reacional foi neutralizada com solução etanólica de KOH 10%. Após adição de H_2O a mistura, o material foi extraído com CHCl_3 , a fase orgânica seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel dopada com Et_3N , utilizando-se como eluente hexano/EtOAc (10%), fornecendo **3h** como um óleo amarelado em 93% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr), cm^{-1} : 2929, 2856, 1705, 1439, 1414, 1377, 1338, 1209, 1074, 1007, 972. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : (mistura de rotâmeros) [1,16 (t, J 7,0), 1,20-1,90 (m), 10H], 2,10-2,69 (1H, 2x m), 2,90-3,30 (1H, 2x m), 3,30-3,80 (3H, m), 3,73/3,74 (3H, 2x s), 5,32/5,48 (1H, 2x t, J 7,3). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : (mistura de rotâmeros) 14,7/14,8 (CH_3), 22,1/22,3 (CH_2), 27,1/27,9 (CH_2), 29,55/29,61 (CH_2), 34,4/34,7 (CH_2), 40,3/40,6 (CH_2), 52,2/52,3 (CH_3), 62,1/62,5 (CH_2), 84,2/84,3 (CH), 156,7/158,0 (C). CG/MS (70 eV) m/z : 172, 156(100%), 128, 102, 88, 57.

4.2.1.19. 2,5-diidro-2-furanona

Em um balão de duas bocas de 1,0 L contendo uma solução de furfural (1,2 mol, 96,0 g) em CH_2Cl_2 (500 mL) adiciona-se ácido fórmico (2,0 mol, 92,1 g), Na_2SO_4 (0,704 mol, 100g) e em seguida o K_2CO_3 (253,2 mol, 35,0 g), e equipado com condensador de refluxo efetivo e na outra boca um funil de adição. A mistura foi agitada vigorosamente e 75,0 mL de H_2O_2 (30%) foi adicionado em uma porção. Deixou-se sob vigorosa por 30-40 minutos, neste intervalo de tempo a mistura refluxa de forma espontânea e de maneira branda. Em seguida, H_2O_2 (30%) (125 mL) foi adicionada gota-a-gota com agitação

continua por um período de 3 horas. A mistura foi levada ao resfriamento até a temperatura ambiente por 10 horas com agitação vigorosa. As fases separadas, e a inorgânica extraída com 100 mL CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 . Adicionou-se tolueno (200 mL), destilando-se a pressão reduzida (60 mmHg) a fim de se retirar o HCO_2H de forma azeotrópica. Ao resíduo adicionou-se mais 200 mL de tolueno e Et_3N (2,0 g) deixando-se por 1 hora sob agitação. O tolueno foi evaporado e o líquido residual cromatografado em coluna de sílica, utilizando-se hexano/ AcOEt (9:1), fornecendo 35,0 g da furanona em 42% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 95-96 °C/19 mmHg. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,91 (2H, dd, J 2,2, 1,7), 6,18 (1H, dt, J 2,2, 5,8), 7,58 (1H, dt, J 5,8, 1,7).

4.2.1.20. 2-(5H)-triisopropilsililoxifurano (4a)

A uma solução de 70,0 mmol de Et_3N seca (9,76 mL, 7,08 g) e 50,0 mmol de 2-(5H)-furanona (4,20 g, 3,55 mL) em 50,0 mL de CH_2Cl_2 seco a 0 °C foi adicionado 60,0 mmol de TIPSOTf (18,4 g, 16,1 mL) durante 15 min, sob atmosfera de argônio. Após 1 h a temperatura ambiente e agitação magnética vigorosa, a mistura reacional foi diluída com 250 mL de éter/éter de petróleo (1:1). Em seguida, lavou-se com 150 mL de solução saturada de NaHCO_3 . Após secagem com MgSO_4 anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto 4a foi destilado a pressão reduzida (65 °C, 0,35 mmHg) fornecendo um óleo incolor em 95% de rendimento (11,5 g).

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 65 °C/0,35 mmHg. CCF, R_f = 0,5; eluente hexano. IV (filme, NaCl) cm^{-1} : 2947, 2870, 1614, 1523, 1464, 1383, 1261, 1213, 1068, 1030, 958, 883, 834. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (18H, d, J 6,7), 1,33-1,15 (3H, m), 5,09 (1H, dd, J 1,1, 3,1), 6,17 (1H, dd, J 2,2, 3,1), 6,77 (1H, dd, J 2,2, 1,1). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 12,2 (3XCH), 17,5 (6CH₃), 83,5 (CH), 111,8 (CH), 131,8 (CH) e 157,0 (C).

4.2.1.21. 2-(5-metil)-triisopropilsililoxifurano (4b)

A uma solução de 104 mmol (25,0 g) de 4a e 187 mmol (21,6 g, 28,2 mL) de TMEDA em THF seco (520 mL) a 0 °C, sob atmosfera de argônio, foi adicionado 187 mmol (243 mL, 1,3 M em hexano) de *sec*-BuLi lentamente por 30 min. Agitou-se a mistura

reacional por um período adicional de 2 a 0 °C. Em seguida, adicionou-se 416 mmol (59,0 g, 26,0 mL) de iodometano, previamente destilado, e a mistura resultante permaneceu sob agitação por 1 hora a temperatura ambiente. Ao final deste período, a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2x 250 mL), seca com MgSO₄, e concentrada a pressão reduzida. O óleo amarelado resultante foi filtrado sobre sílica-gel (100 g, pentano como eluente) fornecendo 24,4 g (85%) de **4b** na forma de um óleo incolor.

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 84-86 °C/ 0,1-0,05 mmHg. CCF, R_f = 0,45; eluente hexano. IV (filme, NaCl) cm⁻¹: 3784, 3718, 2945, 2868, 1626, 1593, 1462, 1381, 1350, 1263, 1219, 1020, 953, 883, 843, 754, 690. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,11 (18H, d, *J* 6,9), 1,17-1,35 (3H, m), 2,17 (3H, d, *J* 1,0), 4,98 (1H, d, *J* 3,1), 5,75 (1H, dd, *J* 1,0, 3,1). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 12,2 (3xCH), 13,5 (6XCH₃), 17,8 (CH₃), 83,5 (CH), 106,0 (CH), 140,9 (C), 155,3 (C). CG-MS (Impacto eletrônico) *m/z*: 254 (M⁺, 38%), 183, 157, 115, 87, 73, 59 (100%), 43.

4.2.1.22. (2*R)-2-[(2*S**)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de benzila (5a) e**

(2*R)-2-[(2*R**)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de benzila (6a)**

A um balão contendo 1,00 mmol do precursor do íon *N*-acilimínio cíclicos (**3a**) dissolvido em 10,0 mL CH₂Cl₂ seco (ou THF seco, éter etílico seco, THF/CH₂Cl₂ (1:1), sob atmosfera de argônio e a -78 °C, foram adicionados 1,01 mmol de TMSOTf (ou BF₃.OEt₂ 3 (eq.), TiCl₄). Em seguida adicionou-se 1,01 mmol de **4b** gota-a-gota. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e CCF, e após 30 min a reação foi interrompida pela adição de 12,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio. O banho refrigerante foi retirado, e as fases orgânica e aquosa foram separadas, seguida da extração da fase aquosa com CH₂Cl₂ (3x 20,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N, utilizando-se como eluente hexano/AcOEt (2:1), fornecendo **5a** e **5b**, rendimentos e seletividades vide tabela Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de benzila (5a, majoritário). Dados espectroscópicos: IV (filme, NaCl) cm^{-1} : 3518, 3498, 3371, 3087, 3032, 2947, 2873, 1765, 1689, 1606, 1535, 1425, 1342, 1265, 1161, 1128, 1076, 1034. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,26 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,45-1,60 (2H, m), 1,68-1,88 (3H, m), 3,14-3,26 (1H, m), 4,14 (0,75H, dl, J 11,7), 4,25 (0,25H, dl, J 11,7), 4,38 (0,44H, m), 4,55 (0,56H, d, J 6,1), 5,04-5,22 (2H, d e m, J 3,7), 6,10 (1H, dl, J 5,6), 7,29-7,40 (5H, m), 7,42 (1H, dl, J 5,6). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 20,4 (CH_2), 21,6 (CH_3), 23,6 (CH_2), 24,9 (CH_2), 40,0 (CH_2), 53,7 (CH), 67,5 (CH_2), 93,2 (C), 121,0 (CH), 127,7 (2xCH), 128,1 (CH), 128,5 (2xCH), 136,8 (C), 159,8 (C), 160,2 (CH), 172,5 (C). CG-MS (Impacto eletrônico) m/z : 218, 174, 91(100%).

(2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de benzila (6a, minoritário). Dados espectroscópicos: IV (filme, NaCl) cm^{-1} : 3516, 3369, 3091, 3064, 2949, 2871, 1765, 1697, 1610, 1537, 1458, 1417, 1338, 1309, 1271, 1173, 955, 920, 820, 746, 701. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,19-2,11 (6H, m), 1,41 (3H, s), 2,82 (1H, m), 3,91 (1H, dd, J 3,9, 12,9), 4,98 (1H, d, J 2,0), 5,02 (2H, dd, J 15,1, 12,0), 5,74 (1H, d, J 5,1), 7,20-7,30 (5H, m) e 7,43 (1H, d, J 5,1). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 19,4 (CH_2), 22,2 (CH_3), 23,6 (CH_2), 24,3 (CH_2), 41,1 (CH_2), 54,9 (CH), 67,5 (CH_2), 93,4 (C), 119,4 (CH), 127,9 (2xCH), 128,3 (CH), 128,7 (2xCH), 136,8 (C), 156,3 (C), 160,8 (CH), 173,1 (C). CG-MS (Impacto eletrônico) m/z : 218, 174, 91(100%).

4.2.1.23. **(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de tert-butila (5b),**

(2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de tert-butila (6b) e

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de tert-butila (7b)

Seguindo-se o procedimento descrito para **3a**, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et_3N , utilizando-se como eluente hexano/AcOEt (1:1), fornecendo uma mistura **5b/6b/7b**. Rendimento e seletividade vide tabela Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de tert-butila (5b, majoritário). Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3365, 3086,

3064, 2976, 2937, 2871, 1768, 1689, 1452, 1414, 1369, 1275, 1250, 1152, 1034, 957, 822, 768. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (3H, d, J 2,5), 1,46 (9H, s), 1,24-1,53 (4H, m), 1,52-1,67 (1,8H, m), 1,98 (0,2H, dt, J 7,0, 1,5), 2,70-3,12 (1H, m), 3,48-3,88 (0,2H, m), 3,99 (0,6H, dl, J 13,6), 4,09-4,13 (0,2H, m), 4,31 (0,4H, m), 4,50 (0,6H, m), 6,07 (1H, d, J 5,5), 7,39 (1H, d, J 5,5). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,5 (CH_2), 24,0 (CH_3), 24,9 (CH_2), 28,3 (CH_2), 28,3 ($3\times\text{CH}_3$), 40,9 (CH_2), 52,7 (CH), 79,9 (C), 93,4 (C), 120,9 (CH), 160,4 (C), 160,8 (CH) e 172,2 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$) m/z : Calculado: 224,0923, Obtido: 224,0924.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de tert-butila (7b, regioisômero). Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3105, 2974, 2937, 2864, 1795, 1697, 1452, 1412, 1367, 1162. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,34-1,38 (9H, m), 1,48-1,59 (5H, m), 1,70 (0,5H, m), 1,89 (0,9H, d, J 1,5), 1,90 (0,9H, d, J 1,5), 1,91 (0,6H, d, J 1,5), 1,92 (0,6H, d, J 1,5), 2,19 (0,5H, dl, J 9,2), 2,66 (1H, m), [3,46 (0,3H, dt, J 7,7, 1,5), 3,58 (0,7H, dt, J 7,7, 2,2), 4,00 (1H, m), 4,25 (1H, m), [4,88 (0,32H, s), 5,01 (0,68H, t, J 1,5). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,7 (CH_3), 18,9 (CH_2), 24,9 (CH_2), 27,1 (CH_2), 28,3 ($3\times\text{CH}_3$), 39,6 (CH_2), 44,8 (CH), 52,5 (CH), 80,4 (C), 102,1 (CH), 153,1 (C), 154,6 (C), 177,5 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$) m/z : Calculado: 224,0923, Obtido: 224,0921.

4.2.1.24. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletíl)cicloexila (5c), (2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletíl)cicloexila (6c) e 2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletíl)cicloexila (7c)

Seguindo-se o procedimento descrito para a adição de **4b** a **3a**, utilizando-se **3c** como precursor do íon *N*-acilimínio, obteve-se um bruto reacional que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et_3N , empregando-se como eluente hexano/AcOEt (1:1), fornecendo **5c**, **6c** e **7c**. Para os rendimentos e seletividades consulte tabela no Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (5c, majoritário). Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 136,4-137,3 °C. CCF, $R_f = 0,39$; eluente hexano/acetato de etila (2:1). $[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} = -20$, (c 1,01, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3086, 3057, 3016, 2959, 2870, 1768, 1689, 1670, 1601, 1423, 1379, 1338, 1263, 1161, 1034, 957, 926, 822, 760, 700. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,81 (6H, d, J 6,6), 0,84-0,91 (1H, m), 1,13 (3H, t, J 22,0), 1,37 (1H, s), 1,32-1,54 (3H, m), 1,57-1,72 (3H, m), 1,81-1,89 (1H, m), 1,93-2,11 (3H, m), 2,52 (1H, dt, J 13,7, 2,4), 2,91-2,98 (2H, m), 4,04-4,07 (1H, m), 4,37 (1H, d, J 5,4), 4,69 (1H, dddd, J 20,0, 9,0, 3,9, 3,9), 5,98 (1H, dd, J 28,1, 5,6), 7,03-7,10 (1H, m), 7,20 (3H, dl, J 5,6), 7,18-7,27 (1H, m), 7,32 (1H, d, J 5,6). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : (todos os sinais dobrados pela presença de rotâmeros) 20,4 (CH_2), 21,6 (CH_3), 21,8 (CH_3), 23,4 (CH_2), 24,5 (CH_2), 24,7 (CH_3), 26,6 (CH_2), 28,1 (CH_3), 31,3 (CH), 34,6 (CH_2), 39,5 (CH_2), 39,8 (C), 42,1 (CH_2), 50,5 (CH), 53,5 (CH), 75,9 (CH), 93,1 (CH), 120,8 (CH), 125,0 (CH), 125,0 (CH), 125,1 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 152,1 (C), 155,3 (C), 160,3 (CH) e 172,6 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ ($\text{M}^{+/-} - \text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2$) m/z : Calculado: 342,2433, Obtido: 342,2431.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (7c): Obtido quando se variou a ordem de adição do ácido de Lewis e **4b**. Isto é, quando se adicionou o precursor do imínio **3c**, o sililoxifurano **4b** no solvente abaixando-se a temperatura para em seguida adicionar o ácido de Lewis.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 136,4-137,3 °C. CCF, $R_f = 0,70$; eluente hexano/acetato de etila (2:1). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3087, 3057, 2943, 2864, 2723, 1795, 1689, 1670, 1460, 1425, 1263, 1171, 1113, 1093, 1030, 939, 881, 850, 764. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,77 (6H, d, J 6,6), 0,82-0,93 (1H, m), 0,96 (4H, s), 1,12 (1H, s), 1,23 (1H, d, J 3,4), 1,31-1,39 (8H, m), 1,79 (0,83H, s), 1,87 (2,17H, s), 1,82-1,93 (1H, m), 2,17 (0,73H, dl, J 13,4), 2,24 (0,27H, dl, J 13,4), 2,47 (0,66H, tl, J 12,7), 2,64 (0,34H, tl, J 12,7), 3,14 (0,87H, dl, J 11,7), 3,34 (0,13H, m), 3,52 (0,73H, dl, J 10,0), 3,65 (0,27H, dl, J 10,0), 3,98 (0,04H, dl, J 9,8), 4,12 (0,08H, dl, J 9,8), 4,15 (0,08H, ddl, J 9,8, 4,0), 4,33 (0,80H, d, J 9,8), 4,63-4,68 (1H, m), 4,74 (0,65H, s), 4,95-4,97 (0,35H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,17 (2H, d, J 2,9), 7,19 (2H, d, J 2,2). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : (descrição do isômero majoritário de **7c**) 14,1 (CH_3), 17,7 (CH_3), 18,7 (CH_3), 21,8 (CH_2), 25,1 (CH_3), 25,4 (CH_2),

26,3 (CH₂), 26,8 (CH₂), 31,2 (CH), 34,6 (CH₂), 39,2 (CH), 39,3 (CH₂), 39,8 (C), 42,4 (CH₂), 50,5 (CH), 51,9 (CH), 75,6 (CH), 101,8 (CH), 125,0 (CH), 125,3 (CH), 125,4 (CH), 125,7 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (C), 151,8 (C), 154,7 (C), e 177,5 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₂₇H₃₇NO₄ (M⁺ - C₅H₅O₂⁺) *m/z*: Calculado: 342,2433, Obtido: 342,2431.

4.2.1.25. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (5d), (2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (6d) e 2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (7d)

Seguindo-se o mesmo procedimento descrito para **3a**, empregando-se **3d** como precursor do íon *N*-aciliminio. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N, empregando-se como eluente hexano/acetato de etila (1:1) fornecendo uma mistura de isômeros **5d/6d** inseparáveis por cromatografia, e **7d**.
Rendimento e seletividade Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (5d/6d, mistura 1,7:1 dos diastereoisômeros). Dados físicos e espectroscópicos: CCF, R_f = 0,31; eluente hexano/acetato de etila (2:1). IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3084, 3060, 3008, 2935, 2858, 1759, 1687, 1603, 1448, 1426, 1261, 1120, 1076, 1036, 949, 756. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (isômero majoritário **5d**): 1,06-1,10 (2H, m), 1,18-1,32 (4H, m), 1,36-1,56 (5H, m), 1,70-1,95 (4H, m), 1,98-2,25 (1H, m), 2,34-2,44 (0,6H, m), 2,51-2,66 (1,4H, m), 3,53 (0,6H, dd, *J* 13,4, 5,9), 3,59-3,85 (1H, m), 3,88 (0,4H, dd, *J* 16,1, 4,4), 4,03 (0,9H, m), 4,14 (0,1H, dl, *J* 3,9), 4,67 (0,37H, dt, *J* 10,5, 4,1), 4,73-4,82 (0,3H, m), 4,86 (0,33H, dt, *J* 10,7, 3,7), 5,18 (0,11H, d, *J* 5,6), 5,28 (0,26H, d, *J* 5,6), 5,55 (0,29H, d, *J* 5,6), 5,80 (0,34H, d, *J* 5,6), 6,95 (0,2H, d, *J* 5,6), 7,09-7,28 (5,2H, m), 7,39 (0,6H, d, *J* 5,6). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 13,9 (CH₃), 18,6 (CH₂), 24,8 (CH₂), 25,8 (CH₂), 25,9 (CH₂), 32,8 (CH₂), 33,4 (CH₂), 39,3 (CH₂), 39,5 (CH₂), 44,2 (CH), 50,4 (CH), 51,8 (CH), 52,4 (C), 101,9 (CH), 126,3 (CH), 127,6 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 143,5 (C), 154,7 (C), e 177,4 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₂₃H₂₉NO₄ (M⁺) *m/z*: Calculado: 383,2097, Obtido: 383,2098.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (7d). Dados físicos e espectroscópicos: CCF, $R_f = 0,51$; eluente hexano/acetato de etila (2:1). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3063, 3028, 2933, 2858, 1793, 1689, 1493, 1421, 1259, 1117, 1034, 939, 764, 700. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,06-59 (7H, m), 1,70-1,78 (3H, m), 1,87 (2H, sl), 1,95-1,96 (1H, m), 2,06-2,08 (2H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,80-3,92 (1H, m), 3,94-4,09 (1H, m), 4,77 (1H, dt, J 10,6, 4,4), 4,75-4,83 (1H, m), 7,08-7,15 (3H, m), 7,17-7,35 (2H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 16,4 (CH_3), 20,1 (CH_2), 22,3 (CH_2), 23,5 (CH_2), 36,7 (CH_2), 37,1 (CH_2), 37,8 (CH_2), 38,9 (C), 41,4 (CH_2), 42,3 (CH), 50,4 (CH), 62,7 (CH_2), 78,3 (CH), 99,5 (CH), 127,2 (2xCH), 128,1 (2xCH), 129,3 (CH), 128,9 (C), 153,8 (CH), 154,7 (C), 177,5 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (M^{+}) m/z : Calculado: 383,2097, Obtido: ($\text{M}^{+}+1$) 384,2062.

4.2.1.26. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de metila (5e),

(2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de metila (6e) e

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de metila (7e)

Seguindo-se o mesmo procedimento descrito para **3a**, empregando-se **3e** como precursor do íon *N*-acilimínio. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et_3N , empregando-se como eluente hexano/acetato de etila (1:1) fornecendo uma mistura de isômeros **5e/6e** (9:1) por cromatografia, e **7e**. Rendimento e seletividade Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de metila (5e). Dados espectroscópicos (presença de rotâmeros): IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2945, 2871, 1765, 1699, 1446, 1410, 1375, 955, 823, 769. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, s), 1,34-1,77 (1H, m), 3,18-3,43 (1H, m), 3,63-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), [4,08 (dl, J 12,0), 4,22 (dl, J 12,0), 1H], [4,53-5,54 (m), 3,35-4,37 (m), 1H], 6,11 (1H, d, J 5,5), 7,42 (1H, d, J 5,5). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,4 (CH_2), 21,6 (CH_3), 23,6 (CH_2), 24,8 (CH_2), 40,7 (CH_2), 52,9 (CH), 53,6 (CH_3), 93,1 (C), 121,0 (CH), 156,8 (C), 160,2

24,8 (CH₂), 40,7 (CH₂), 52,9 (CH), 53,6 (CH₃), 93,1 (C), 121,0 (CH), 156,8 (C), 160,2 (CH), 172,4 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₂H₁₇NO₄ (M⁺) *m/z*: Calculado: 239,1158, Obtido: 239,1152.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-piperidinocarboxilato de metila (7e).

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 2949, 2864, 1793, 1707, 1446, 1408, 939, 766. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,40-1,74 (4H, m), [1,99 (t, *J* 1,8), 2,02 (t, *J* 1,8), 1,1:1, 1H), 2,32 (1H, dl, *J* 10,6), 2,72-2,88 (1H, m), 2,97 (1H, tl, *J* 2,4), 3,57-3,61 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,04-4,20 (1H, m), 4,30-4,49 (1H, m), [4,99 (quint, *J* 1,8), 5,10 (quint, *J* 1,8), 1H]. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,1 (CH₃), 18,8 (CH₂), 24,8 (CH₂), 27,0 (CH₂), 39,8 (CH₂), 43,8 (CH), 52,2 (CH), 52,5 (CH₃), 101,7 (CH), 153,4 (C), 156,4 (C), 176,3(C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₂H₁₇NO₄ (M⁺) *m/z*: Calculado: 239,1158, Obtido: 239,1158.

4.2.1.27. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de benzila (5f),

(2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de benzila (6f)
e

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-azepanocarboxilato de benzila (7f)

Seguindo-se o procedimento descrito para a adição de **4b** a **3a**, utilizando-se **3f** como precursor do íon *N*-aciliminio, obteve-se um bruto reacional que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N, empregando-se como eluente hexano/AcOEt (1:1), fornecendo **5f**, **6f** e **7f**. Para os rendimentos e seletividades consulte tabela no Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de benzila (5f). Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3089, 3064, 3032, 2829, 2854, 1755, 1695, 1454, 1415, 1336, 1275, 1205, 1115, 953. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17-1,59 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,60-1,98 (2H, m), 2,24-2,47 (1H, m), 2,90-3,26 (2H, m), 3,74 (0,3H, dl, *J* 5,9), 3,90 (1H, tl, *J* 15,4), 4,08 (0,7H, dl, *J* 5,9), 4,26 (0,3H, dd, *J* 21,7, 5,9), 4,44 (0,7H, dd, *J* 21,7, 5,9), 5,19 (2H, s), 4,77-5,24 (1H, m), 5,96 (0,25H, d, *J* 5,5), 6,03 (0,75H, d, *J* 5,5), 7,26-7,32 (1H, m), 7,25-7,33 (5H, m). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 21,6 (CH₂), 24,3 (CH₃), 27,9 (CH₂), 28,6 (CH₂), 29,5 (CH₂), 43,5 (CH₂), 58,8 (CH), 67,4

(CH₂), 91,6 (C), 120,4 (CH), 127,6 (2x CH), 128,0 (CH), 128,4 (2x CH), 136,6 (C), 159,0 (C), 159,4 (CH), 172,7 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₉H₂₃NO₄ (M⁺) *m/z*: Calculado: 329,1627, Obtido: 329,1628.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-azepanocarboxilato de benzila (7f).

Dados espectroscópicos (mistura de isômeros): IV (filme, KBr) cm⁻¹: 2925, 2854, 1795, 1695, 1415. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,53 (5H, m), 1,61-2,20 (4H, m), 1,97 (3H, d, *J* 2,2), [2,86 (0,43H, q, *J* 11,0), 2,29-3,03 (0,04H, m), 3,07-3,24 (0,53H, m)], [3,37 (0,1H, quint, *J* 2,6), 3,52 (0,6H, quint dist., *J* 2,6), 3,61 (0,3H, quint, *J* 2,6)], 3,92 (1H, ql, *J* 18,0), 4,30-4,52/4,20-4,30 (1H, m), 4,97-5,22 (2H, m), 7,28-7,37 (5H, m).

4.2.1.28. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de tert-butila (5g),

(2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de tert-butila (6g) e

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-azepanocarboxilato de tert-butila (7g)

Seguindo-se o procedimento descrito para a adição de **4b** a **3a**, utilizando-se **3g** como precursor do íon *N*-acilimínio, obteve-se um bruto reacional que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et₃N, empregando-se como eluente hexano/AcOEt (1:1), fornecendo **5g**, **6g** e **7g**. Para os rendimentos e seletividades consulte tabela no Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de tert-butila (5g). Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 2929, 2858, 1763, 1687, 1473, 1410, 1167, 820. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,09-2,10 (4H, m), 2,17-2,31 (1H, m), 2,68-3,10 (1H, m), 3,32-3,95 (2H, m), 4,25 (1H, dd, *J* 12,5, 6,3), [4,15 (0,6H, dt, *J* 12,5, 6,3), 4,37 (0,4H, dt, *J* 12,5, 6,3)], 5,09 (1H, m), 5,86 (1H, d, *J* 5,9), 7,53 (1H, d, *J* 5,9). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 (CH₂), 20,9 (CH₃), 25,0 (CH₂), 27,7 (CH₂), 28,3/28,4/28,5 (3x CH₃), 29,4 (CH₂), 43,7 (CH₂), 58,7 (CH), 79,6 (C), 101,8 (C), 118,4 (CH), 156,0 (C), 160,4 (CH), 176,8 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₆H₂₅NO₄ (M⁺-^tBu) *m/z*: Calculado: 238,1079, Obtido: 238,1080.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-azepanocarboxilato de tert-butila (7g).

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2950, 2864, 1797, 1676, 1466, 1412, 1159, 1111, 883, 843, 675. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (9H, s), 1,66 (3H, s), 1,05-2,04 (5H, m), 2,73-3,16 (1H, m), 3,32-3,58 (1H, m), 3,70-3,98 (1H, m), [4,18 (dt, J 12,5, 7,0), 4,26 (dt, J 12,5, 7,0), 4,39 (dt, J 12,5, 7,0), 1H], 5,07-5,13 (1H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,4 (CH_3), 25,2 (CH_2), 25,4 (CH_2), 28,4 (3x CH_3), 29,4 (CH_2), 29,8 (CH_2), 43,1 (CH_2), 50,0 (CH), 57,2 (CH), 79,5 (C), 101,8 (CH), 153,3 (C), 155,9 (C), 176,8 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (M^{+*}) m/z : Calculado: 295,1784, Obtido: 295,1727.

4.2.1.29. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de metila (5h), (2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de metila (6h) e 2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-azepanocarboxilato de metila (7h)

Seguindo-se o procedimento descrito para a adição de **4b** a **3a**, utilizando-se **3h** como precursor do íon *N*-aciliminio, obteve-se um bruto reacional que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel modificada com Et_3N , empregando-se como eluente hexano/ AcOEt (1:1), fornecendo **5h/6h** inseparáveis por cromatografia, e **7h**. Para os rendimentos e seletividades consulte tabela no Capítulo 1.

(2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil]azepano-1-carboxilato de metila (5h). Dados espectroscópicos para o isômero majoritário: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2931, 2854, 1758, 1699, 1477, 1439, 1404, 1275, 1207, 1095, 943, 822, 773. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,15-1,46 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,52-1,96 (3H, m), 2,15-2,55 (1H, m), 2,85-3,25 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,60-4,10 (1H, m), [4,26 (dd, J 11,4, 6,2), 4,42 (dd, J 11,4, 6,2), 1H], [4,75 (dd, J 12,0, 6,0), 4,85 (dd, J 12,0, 6,0), 4,96-5,10 (m), 1H], 6,04 (1H, d, J 5,9), 7,39 (1H, d, J 5,9). Não se obteve espectros de ^{13}C razoáveis. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M^{+*}) m/z : Calculado: 253,1314, Obtido: 253,1330.

2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-3-furanil)-1-azepanocarboxilato de metila (7h). Dados espectroscópicos (presença de rotâmeros e isômeros): IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2927, 2858, 1795, 1699, 1441, 1404, 1277, 1205, 1111, 935, 775. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,11-1,96 (7H, m), [1,98 (t, J 1,8), 2,01 (t, J 1,8), 2,03 (t, J 1,8), 3H], 2,75-3,17 (2H, m), [3,54-3,62/3,35-3,38 (1H, m)], [3,71/3,72/3,73 (3H, s)], 3,75-3,98 (1H, m), [4,21 (dt, J 12,1, 5,9),

4,30 (dt, J 12,1, 5,9), 4,42 (dt, J 12,1, 5,9), 1H], 5,29 (1H, dl, J 5,5). Não se obteve espectros de ^{13}C razoáveis. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M^+) m/z : Calculado: 253,1314, Obtido: 253,1303.

4.2.1.30. (5*S**)-5-[(2*R**)hexaidro-2-piridinil]-5-metiltetraidro-2-furanona (8a)

A 1,00 mmol da lactona α,β -insaturada **5a** em 20,0 mL de acetato de etila (seco), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir de 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (1 atmosfera) a temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 . Após filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se as lactonas reduzidas. O produto bruto foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel, empregando-se como eluente acetato de etila/metanol (10%), fornecendo *eritro*-**8a** em 99% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3336, 2933, 2854, 2796, 2736, 2704, 1777, 1450, 1381, 1286, 1209, 1157, 1119, 1084, 937, 789. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,41 (2H, m), 1,30 (3H, s), 1,49-1,57 (2H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 1,72-1,84 (1H, m), 2,43-2,60 (5H, m), 2,68 (1H, dd, J 11,4, 2,0), 3,04 (1H, dl, J 1,4). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,7 (CH_3), 24,3 (CH_2), 25,5 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,6 (CH_2), 29,0 (CH_2), 46,6 (CH_2), 63,0 (CH), 89,0 (C) e 176,8 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^+) m/z : Calculado: 183,1259, Obtido: 183,1656.

4.2.1.31. (5*R**)-5-[(2*R**)hexaidro-2-piridinil]-5-metiltetraidro-2-furanona (9a)

A 1,00 mmol da lactona α,β -insaturada **6a** em 20,0 mL de acetato de etila (seco), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir de 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (1 atmosfera) a temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 . Após filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se as lactonas reduzidas. O produto bruto foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel, empregando-se como eluente acetato de etila/metanol (10%), fornecendo *treo*-**9a** em 75% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3338, 2935, 2796, 2733, 2704, 1770, 1630, 1452, 1385, 1203, 1151, 1078, 943, 796. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,11-1,29 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,53-1,57 (2H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,45-2,66 (6H, m), 3,08 (1H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3), 24,6 (CH_2), 25,7 (CH_2), 26,5 (CH_2), 28,8 (CH_2), 31,1 (CH_2), 46,9 (CH_2), 64,8 (CH), 88,8 (C), 176,5 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^{+}) m/z : Calculado: 183,1259, Obtido: 183,1112.

4.2.1.32. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxotetraidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de tert-butila (10b)

A 1,00 mmol da lactona α,β -insaturada **5b** em 20,0 mL de acetato de etila (seco), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir de 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (1 atmosfera) a temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 . Após filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se as lactonas reduzidas. O produto bruto foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel, empregando-se como eluente acetato de etila/metanol (10%), fornecendo *eritro*-**10b** em 99% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, s), 1,39 (9H, s), 1,32-1,60 (2H, m), 1,63-1,77 (3H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,43-2,61 (2H, m), 2,82-3,04 (1H, m), 3,96-4,18 (2H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,5 (CH_3), 20,9 (CH_2), 24,0 (CH_2), 24,9 (CH_2), 28,3 (CH_2), 28,3 (3 $\times\text{CH}_3$), 29,3 (CH_2), 40,9 (CH_2), 52,7 (CH), 79,9 (C), 93,4 (C), 160,4 (C), 172,2 (C).

4.2.1.33. (5S*)-5-[(2R*)hexaidro-2-piridinil]-5-metiltetraidro-2-furanona (8a) a partir de 10b

Uma solução contendo 1,00 mmol de **10b** em 6,00 mL de CH_2Cl_2 seco, resfriado a 0 °C e tratado com 15,0 mmol (1,15 mL) de TFA. Depois de completada a adição à mistura reacional foi aquecida a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 12 h. Posteriormente a reação foi tratada com uma solução saturada de NaHCO_3 até pH neutro. As fases resultantes foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram combinadas, seca com MgSO_4 e filtrada. O solvente foi removido sob

pressão reduzida e o resíduo foi submetido à filtração em coluna cromatográfica de sílica-gel tendo $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10%) como eluente. O composto foi obtido em 90% de rendimento, e submetido a análises espectroscópicas. Pelos dados obtidos confirmou-se que o produto obtido possuía as mesmas características do composto obtido anteriormente **8a**.

4.2.1.34. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxotetraidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (10c)

A 1,00 mmol da lactona α,β -insaturada **5c** em 20,0 mL de acetato de etila (seco), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir de 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (2,5 atmosferas) a temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 . Após filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se as lactonas reduzidas. O produto bruto foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel, empregando-se como eluente acetato de etila/metanol (10%), fornecendo *eritro*-**10c** em 99% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -70,0$ (c 1,5, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2954, 2927, 2870, 1774, 1682, 1425, 1385, 1340, 1261, 1180, 1132, 1034, 978, 945, 762, 702. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 0,81 (6H, d, J 5,5), 1,04-0,79 (1H, m), 1,13 (3H, t, J 5,0), 1,28 (3H, d, J 26,0), 1,11-1,47 (9H, m), 1,49-1,69 (4H, m), 1,71-1,80 (1H, m), 1,82-2,06 (H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 2,41 (1H, dt, J 13,7, 2,4), 2,43-2,61 (2H, m), 2,91 (1H, dl, J 20,1), 4,04-4,12 (1H, m), 4,66 (1H, dddd, J 21,0, 10,7, 4,15, 3,7), 7,05-7,08 (1H, m), 7,17-7,25 (4H, m). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 20,2 (CH_2), 21,8 ($2\times\text{CH}_3$), 22,9 (CH_2), 24,0 (CH_3), 24,6 (CH_2), 24,9 (CH_3), 26,7 (CH_2), 28,1 (CH_2), 31,3 (CH), 31,7 (CH_2), 34,7 (CH_2), 39,4 (CH_2), 39,5 (C), 42,1 (CH_2), 50,5 (CH), 55,9 (CH), 75,8 (CH), 90,0 (C), 124,5 (CH), 124,8 (CH), 125,1 (CH), 128,0 (CH), 128,1 (CH), 152,1 (C), 155,5 (C), 176,8 (C).

4.2.1.35. (2R*)-2-[(2S*)-2-metil-5-oxotetraidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (10d) e (2R*)-2-[(2R*)-2-metil-5-oxotetraidro-2-furanil]hexaidro-1-piridinocarboxilato de (1R,2S)-2-fenilcicloexila (11d)

A 1,00 mmol da mistura das lactona α,β -insaturada **5d/6d** em 20,0 mL de acetato de etila (seco), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir de 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (2,5 atmosferas) a temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 . Após filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se as lactonas reduzidas. O produto bruto foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel, empregando-se como eluente acetato de etila/metanol (10%), fornecendo uma mistura de compostos reduzidos **10d/11d** em 95% de rendimento.

Dados espectroscópicos para o isômero majoritário **10d:IV** (filme, KBr) cm^{-1} : 3028, 2940, 2858, 1770, 1689, 1423, 1267, 1176, 949, 756, 700. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,03-1,55 (13H, m), 1,28 (0,9H, d, J 6,3 Hz), 1,37 (2,1H, d, J 6,3), 1,68-1,87 (3H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,53-2,67 (2H, m), 3,80-3,88 (1H, m), 4,04-4,05 (0,4H, m), 4,20-4,29 (0,2H, m), 4,33-4,40 (0,4H, m), 4,73-4,82 (1H, dddd, J 21,2, 10,6, 4,4, 4,4), 7,06-7,22 (5H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,6 (CH_2), 21,0 (CH_3), 24,8 (CH_2), 25,7 (CH_2), 30,8 (CH_2), 32,8 (CH_2), 32,9 (CH_2), 33,5 (CH), 39,4 (CH_2), 39,9 (CH_2), 40,3 (CH_2), 48,8 (CH_2), 50,5 (CH), 60,3 (C), 90,1(CH), 126,2 (CH), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 128,1 (2xCH), 143,3 (C), 151,2 (C), 176,8 (C).

4.2.1.36. (1*S**,9*aR**)-1-hidroxi-1-metilperidro-4-quinolizina (12)

Em uma ampola de 30 mL contendo uma solução de MeONa 2M em metanol (4,0 mL), sob atmosfera de argônio seco, foi adicionada uma solução dos carbamatos **10c** ou **10d** (mistura **10d/11d**, 1,7:1), ou a piperidina **8a** (0,40 mmol) em metanol seco (1,00 mL). A ampola foi fechada e em seguida deixou-se a temperatura de 70 °C durante 12 h. Em seguida, a solução foi filtrada em sílica gel utilizando como solvente metanol. A mistura resultante foi fracionada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se inicialmente como eluente clorofórmio, fornecendo os auxiliares quirais. Posteriormente, a coluna foi eluída com uma mistura de CHCl_3 :MeOH: NH_4OH (95:4,5:0,5) fornecendo a quinolizidinona bicíclica correspondente **12** em 92% (a partir de **10c**), 79% (a partir de **8a**) e 54% (a partir da mistura **10d/11d**), respectivamente.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} = -30,0$ (c 0,5, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}} = -29$ (c=0,5, CHCl_3); 96% *ee* (a partir de **10c**). $[\alpha]_{\text{D}} = -23$ (c 0,4, CHCl_3) 76% *ee* (a partir de **10d**). IV

(filme, KBr) cm^{-1} : 2931, 2860, 1614, 1479, 1446, 1367, 1308, 1269, 1103, 1065, 1024, 941, 920, 852. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 1,14 (1H, dq, J 12,5, 3,9), 1,20 (3H, s), 1,36 (1H, dt, J 12,7, 3,9), 1,47 (1H, tq, J 12,9, 3,9), 1,57 (1H, dl, J 9,0), 1,67 (1H, ddd, J 11,7, 3,4, 1,5), 1,76 (1H, dd, J 12,7, 2,7), 1,82 (1H, ddd, J 11,5, 6,1), 1,88 (1H, dl, J 10,5), 2,29 (1H, ddd, J 18,0, 6,1, 4,0), 2,35 (1H, dt, J 13,0, 2,9), 2,54 (1H, ddd, J 18,0, 11,5, 7,09), 3,08 (1H, dl, J 2,2), 3,42 (1H, sl) e 4,69 (1H, dddd, J 13,0, 2,0, 2,0, 2,0). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 25,1 (CH_2), 25,3 (CH_2), 26,0 (CH_3), 28,4 (CH_2), 29,6 (CH_2), 31,4 (CH_2), 44,4 (CH_2), 68,1 (CH), 69,5 (C), 168,1 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^{+*}) m/z : Calculado: 183,1259, Obtido: 183,1259.

4.2.1.37. (1*R**,9*aR**)-1-hidroxi-1-metilperidro-4-quinolizinona (13)

Em uma ampola de 30 mL contendo uma solução de MeONa 2M em metanol (4,0 mL), sob atmosfera de argônio seco, foi adicionada uma solução dos carbamato **11d** (mistura **10d/11d**, 1,7:1), ou a piperidina **9a** (0,40 mmol) em metanol seco (1,00 mL). A ampola foi fechada e em seguida deixou-se a temperatura de 70 °C durante 12 h. Em seguida, a solução foi filtrada em sílica gel utilizando como solvente metanol. A mistura resultante foi fracionada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se inicialmente como eluente clorofórmio, fornecendo os auxiliares quirais. Posteriormente, a coluna foi eluída com uma mistura de CHCl_3 :MeOH: NH_4OH (95:4,5:0,5) fornecendo a quinolizidinona bicíclica correspondente **13** em 76% (a partir de **9a**) e 32% (a partir da mistura **10d/11d**), respectivamente.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_D^{25} = -2,6$ (c 0,2, CHCl_3) (a partir de **11d**); 35% ee. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3780, 3722, 3691, 3375, 2935, 2860, 1614, 1477, 1439, 1415, 1317, 1267, 1213, 1141, 1066, 1032, 933. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 1,33 (3H, s), 1,36 (2H, tl, J 14,4), 1,44 (1H, dq, J 13,2, 3,2), 1,64 (1H, dd, J 11,9, 2,5), 1,76 (1H, ddd, J 16,6, 10,7, 5,6), 1,89 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,34 (1H, t, J 5,4), 2,41 (1H, dt, J 11,5, 4,2), 2,62 (1H, ddd, J 16,1, 10,7, 5,6), 3,07 (1H, ddl, J 11,3, 2,5), 3,45 (1H, sl) e 4,79 (1H, dddd, J 17,1, 2,0, 2,0, 2,0). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 24,3 (CH_2), 25,0 (CH_2), 26,2 (CH_2), 27,4 (CH_3), 28,5 (CH_2), 33,3 (CH_2), 43,2 (CH_2), 65,5 (CH), 67,9 (C), 169,1 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M^{+*}) m/z : Calculado: 183,1259, Obtido: 183,1255.

4.2.1.38. (1*S*,10*aR*)-1-hidroxi-1-metilperidropirido[1,2-*a*]azepin-4-ona (13*b*)

A 1,00 mmol da lactona α,β -insaturada **5f** em 20,0 mL de acetato de etila (seco), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir de 12 horas sob atmosfera de hidrogênio (1 atmosfera) a temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 . Após filtração e evaporação do solvente a pressão reduzida obteve-se as lactonas reduzidas. O produto bruto foi filtrado em coluna cromatográfica de sílica gel, empregando-se como eluente acetato de etila/metanol (10%). O bruto reacional foi usado para a ciclização com NaOMe sem que se isolasse a amina livre.

Em uma ampola de 30 mL contendo uma solução de MeONa 2M em metanol (4,0 mL), sob atmosfera de argônio seco, foi adicionada a amina livre (0,40 mmol) em metanol seco (1,00 mL). A ampola foi fechada e em seguida deixou-se a temperatura de 70 °C durante 12 h. Em seguida, a solução foi filtrada em sílica gel utilizando como solvente metanol. A mistura resultante foi fracionada em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se inicialmente como eluente clorofórmio, fornecendo os auxiliares quirais. Posteriormente, a coluna foi eluída com uma mistura de CHCl_3 :MeOH: NH_4OH (95:4,5:0,5) fornecendo a quinolizidinona bicíclica correspondente **13b** em 92% a partir de **5f**.

Estudos de nOe sugerem que a configuração relativa da lactama é a apresentada.

(1*S*,10*aR*)-1-hidroxi-1-metilperidropirido[1,2-*a*]azepin-4-ona (13*b*): Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3379, 2927, 2858, 1612, 1483, 1454, 1417, 1373, 1315, 1090, 1043, 885. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 1,25-1,28 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,45-1,78 (6H, m), 1,83-2,12 (2H, m), 2,29-2,42 (1H, m), 2,51-2,55 (1H, m), 2,85 (1H, ddd, J 17,8, 9,3, 4,2), 3,20 (1H, ddd, J 7,3, 4,8), 3,69 (1H, s, OH), 4,14-4,18 (2H, m). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^{+}) m/z : Calculado: 197,1416, Obtido: 197,1413.

4.2.1.38. (1*R**,3*R**,9*aR**)-1-hidroxi-3-[(1*R**)-1-hidroxi-2-metilpropil]-1-metilperidro-4-quinolizidinona (14)

Procedimento A: A uma solução de DIPA (0,388 mmol, 0,054 mL) em THF seco (4,1 mL), foi adicionado uma solução de $n\text{BuLi}$ (0,388 mmol, 0,194 mL, 2,2 M em hexano), à - 78 °C sob atmosfera de argônio. Após 20 min. Adicionou-se **13** (0,194 mmol,

0,035 g) previamente dissolvida em 1,00 mL de THF seco. Elevou-se a temperatura a 0 °C permanecendo a esta temperatura por 30 minutos, fornecendo um enolato de coloração rosada. Abaixou-se a temperatura a -78 °C, seguindo-se da adição do isobutiraldeído (0,213 mmol, 0,0195 g, 0,025 mL). Elevou-se a temperatura lentamente a 0 °C, permanecendo a esta temperatura 20 minutos, sendo posteriormente interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (2,00 mL), e o produto foi extraído usando acetato de etila (3x 10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄. O solvente foi removido a pressão reduzida e o material bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (Éter de petróleo/AcOEt, 3:1). O composto **14** foi obtido em 85% de rendimento (mistura diastereoisomérica de 20:1 dos adutos **14:15**), apresentando-se na forma de cristais incolores.

Procedimento B: A uma solução de DIPA (0,388 mmol, 0,054 mL) em THF seco (4,1 mL), foi adicionado uma solução de nBuLi (0,388 mmol, 0,194 mL, 2,2 M em hexano), a -78 °C sob atmosfera de argônio. Após 20 minutos, adicionou-se **13** (0,194 mmol, 0,035 g) previamente dissolvida em 1,00 mL de THF seco. Elevou-se a temperatura a 0 °C permanecendo a esta temperatura por 30 minutos, fornecendo um enolato de coloração rosada. Abaixou-se a temperatura a -78 °C e adicionou-se lentamente por um período de 3 minutos (iPrO)₃TiCl (0,679 mmol) deixando reagir por 5 minutos., após este período elevou-se a temperatura a -40 °C, deixando a esta temperatura por 2 horas, formando-se um enolato de coloração laranja. Abaixou-se novamente a temperatura a -78 °C, seguindo-se da adição do isobutiraldeído (0,213 mmol, 0,0195 g, 0,025 mL), permanecendo a esta temperatura por 20 minutos, sendo posteriormente interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH₄F (2,00 mL), e o produto foi extraído usando acetato de etila (3x 10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄. O solvente foi removido a pressão reduzida e o material bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (Éter de petróleo/AcOEt, 3:1). O composto **14** foi obtido em 58% de rendimento (mistura diastereoisomérica de 32:1 dos adutos **14:15**).

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 146-146,5 °C. IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3784, 3764, 3752, 3411, 2960, 2931, 1718, 1668, 1604, 1468, 1373, 1259, 1101, 1024, 997, 953. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (3H, d, *J* 6,6 Hz), 1,05 (3H, d, *J* 6,6 Hz), 1,26 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,38-1,45 (3H, m), 1,54 (1H, dd, *J* 20,1 e 13,6 Hz), 1,68-1,76 (1H, m), 1,77-

1,86 (2H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,41 (1H, tl, J 12,5 Hz), 2,62-2,71 (3H, m), 3,08 (1H, ddl, J 11,4 e 2,6 Hz), 3,61 (1H, dd, J 8,8 e 2,9 Hz), 4,81 (1H, dl, J 11,7 Hz). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 (CH_3), 20,0 (CH_3), 23,8 (CH_2), 24,6 (CH_2), 25,6 (CH_2), 27,9 (CH_3), 29,2 (CH), 37,1 (CH_2), 39,1 (CH), 42,6 (CH_2), 64,7 (CH), 68,1 (C), 76,4 (CH), 173,8 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ m/z M^+ : Obtido 255,1835, Calculado 255,1834.

4.2.1.39. (1*R,3*R**,9*aR**)-1-hidroxi-3-[(1*S**)-1-hidroxi-2-metilpropil]-1-metilperidro-4-quinolizinona (15)**

A uma solução de DIPA (0,277 mmol, 0,039 mL) em THF seco (10,0 mL), foi adicionado uma solução de $n\text{BuLi}$ (0,277 mmol, 0,185 mL, 1,5 M em hexano), à -78°C sob atmosfera de argônio. Após 20 min. Adicionou-se **13** (0,126 mmol, 0,023 g) previamente dissolvida em 2,52 mL de THF seco. Elevou-se a temperatura a 0°C permanecendo a esta temperatura por 30 min., fornecendo um enolato de coloração rosada. Abaixou-se a temperatura a -78°C e adicionou-se lentamente TBSOTf (0,126 mmol, 0,0289 mL), elevando-se a temperatura a 25°C deixando reagir por 2 h, formando-se um enolato sem coloração. Abaixou-se novamente a temperatura a -78°C , adicionou-se isobutiraldeído (0,139 mmol, 0,098 g, 0,0126 mL), e TMSOTf (cat.) como ácido de Lewis permanecendo a esta temperatura por 20 min.. da extração da fase aquosa com CH_2Cl_2 (3x 20,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro. Os voláteis foram evaporados em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (Éter de petróleo/ AcOEt , 3:1). O composto **15** foi obtido em 53% de rendimento (mistura diastereoisomérica de 3:1 dos adutos **15/14**), 70% de rendimento total dos diastereoisômeros.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3400, 3370, 2929, 2860, 1691, 1612, 1452, 1367, 1259, 1167, 1028, 922, 746, 694. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 0,87 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,02 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,30 (3H, s), 1,35-1,51 (3H, m), 1,55-1,74 (4H, m), 1,79-1,89 (3H, m), 2,48 (1H, dt, J 13,2, 2,6 Hz), 2,74 (1H, ddd, J 12,5, 5,9, 1,8 Hz), 3,14 (1H, dd, J 11,4 e 2,6 Hz), 3,30 (1H, quint., J 1,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J 9,9, 1,8 Hz), 4,71 (1H, dl, J 13,2 Hz). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD) δ : 19,3 (CH_3), 20,6 (CH_3), 24,8 (CH_2), 26,0 (CH_2), 26,9 (CH_2), 27,7 (CH_3), 31,9 (CH), 33,9 (CH_2), 41,3 (CH), 44,0 (CH_2), 65,8 (CH), 68,8 (C),

77,4 (CH), 173,4 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $C_{14}H_{25}NO_3$ m/z M^{+} : Obtido 255,1833, Calculado 255,1834.

4.2.1.40. (1*R,9*aR**)-1-hidroxi-1-metil-3-[(*E*)-2-metilpropilideno]peridro-4-quinolizinona (16)**

A uma solução do aduto **14** (0,18 mmol, 0,047 g) em 4,5 mL de tolueno seco foram adicionados diciloexilcarbodiimida (DDC, 0,22 mmol, 0,046 g), previamente dissolvida em tolueno (0,60 mL), e CuCl (0,342 mmol, 0,034 g), elevando-se a temperatura da mistura a refluxo por 12 horas. Ao atingir a temperatura ambiente, foi adicionado solução aquosa diluída (10%) de NH_4OH , extraída com acetato de etila (3x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas secas com $MgSO_4$. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se como solvente AcOEt/Éter de Petróleo (3:1). O composto **16** foi obtido como único regioisômero em 95% de rendimento.

Dados espectroscópicos: 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,02 (3H, d, J 6,2), 1,04 (3H, d, J 6,2), 1,28 (3H, s), 1,21-1,36 (1H, m), 1,43-1,71 (3H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,47 (1H, d, J 15,0), 2,44-2,52 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,63 (1H, d, J 15,0), 3,23 (1H, d, J 12,1), 3,54 (1H, m), 4,82 (1H, dq, J 12,8, 3,0), 6,81 (1H, dl, J 9,9). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 22,0 (CH_3), 22,4 (CH_3), 25,0 (CH_3), 25,0 (CH_2), 25,4 (CH_2), 27,1 (CH), 29,4 (CH_2), 35,5 (CH_2), 45,1 (CH_2), 68,0 (CH), 69,2 (C), 123,6 (C), 148,6 (CH), 163,4 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $C_{14}H_{23}NO_2$ m/z M^{+} : Obtido 237,1727, Calculado 237,1729.

4.2.1.41. Procedimento para preparação da solução de $LiAlH_4$ em THF e padronização

A solução de $LiAlH_4$ em THF foi preparada pela adição de 5,00 g de $LiAlH_4$ em 80 mL de THF seco, agitando a mistura por 2 h sobre atmosfera de argônio. A solução resultante foi filtrada em um Schlenck com uma fina camada de Celite. A solução resultante mostrou-se homogênea ligeiramente turva acinzentada. Após seguir o procedimento acima, a concentração de hidreto foi determinada pela injeção de alíquotas em uma mistura hidrolizante (mistura 1:1 H_2SO_{4aq} (4 M)/THF), medindo a quantidade de hidrogênio envolvido.

A solução de LiAlH_4 foi adicionado AlCl_3 na proporção molar de 3:1, produzindo a alana correspondente (AlH_3) que foi usada nas reações de redução das lactamas.

4.2.1.42. hidrocloreto de (1*R,9*aR**)-1-metil-3-[(*E*)-2-metilpropilideno]peridro-1-quinolizinol (17)**

A uma solução de *E*-16 (0,133 mmol, 0,0315 g) em THF seco (0,170 mL) foi adicionada uma solução de AlH_3 em THF (0,665 mmol, 0,429 mL) a temperatura ambiente. Após 15 min. a reação foi interrompida através da adição de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 e filtrada, lavando os sólidos com CH_2Cl_2 . Adicionou-se MgSO_4 , filtrou-se e HCl/MeOH (1,0 mL, 2 M) foi adicionado. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em sílica-gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 200:90:1). O hidrocloreto de 17 foi obtido na forma de um sólido branco em 98% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 203-204 °C. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, d, *J* 6,2), 0,95 (3H, d, *J* 6,2), 1,26 (3H, s), 1,11-2,00 (5H, m), 2,25-2,62 (2H, m), 2,58-2,70 (1H, d, *J* 13,0), 2,99-3,05 (2H, m), 3,18-3,24 (1H, m), 3,43 (1H, dl, *J* 13,1), 3,63 (1H, dd, *J* 13,1, 9,8), 5,54 (1H, d, *J* 9,8). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1 (CH_2), 22,9 (CH_3), 23,0 (CH_3), 23,4 (CH_2), 24,6 (CH_2), 24,7 (CH_3), 27,9 (CH), 43,1 (CH_2), 57,1 (CH_2), 62,4 (CH_2), 70,7 (C), 71,8 (CH), 124,8 (C), 141,6 (CH). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ *m/z* (M^+): Obtido 223,1940, Calculado 223,1936.

4.2.1.44. (3*S)-1-etil-3-[(1*S**)-1-hidroxi-2-metilpropil]hexaidro-2-piridinona (19) e (3*S**)-1-etil-3-[(1*R**)-1-hidroxi-2-metilpropil]hexaidro-2-piridinona (20)**

Procedimento A: A uma solução de DIPA (1,653 mmol, 0,231 mL) em THF seco (30,0 mL), foi adicionado uma solução de *n*-BuLi (1,653 mmol, 0,751 mL, 2,2 M em hexano), a -78 °C sob atmosfera de argônio. Após 20 minutos adicionou-se **18** (0,787 mmol, 0,100 g) previamente dissolvida em 1,00 mL de THF seco. Elevou-se a temperatura a 0 °C permanecendo a esta temperatura por 30 minutos. Abaixou-se a temperatura a -78 °C, seguindo-se da adição do isobutiraldeído (0,866 mmol, 0,0624 g, 0,0790 mL). Elevou-se a temperatura lentamente a 0 °C, permanecendo a esta temperatura 20 minutos, sendo posteriormente interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (20,0 mL), e o produto foi extraído usando acetato de etila (3x 100 mL). As fases orgânicas foram

combinadas e secas com MgSO_4 . O solvente foi removido a pressão reduzida e o material bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (Éter de petróleo/AcOEt, 3:1). Obteve-se uma mistura diastereoisomérica de 3,9:1 dos adutos **19/20** obtido em 75% de rendimento.

Procedimento B: A uma solução de HMDS (2,90 mmol, 0,611 mL) em THF seco (10,0 mL), foi adicionado uma solução de *n*-BuLi (2,90mmol, 0,611 mL, 2,2 M em hexano), a -78°C sob atmosfera de argônio. Após 20 minutos adicionou-se **18** (1,38 mmol, 0,175 g) previamente dissolvida em 5,00 mL de THF seco, deixando-se reagir por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se isobutiraldeído (1,52 mmol, 0,109 g, 0,138 mL). Elevou-se a temperatura lentamente a 0°C , permanecendo a esta temperatura 30 mininutos, sendo a reação posteriormente interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (20,0 mL), e o produto foi extraído usando acetato de etila (3x 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO_4 . O solvente foi removido a pressão reduzida e o material bruto foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (Éter de petróleo/AcOEt, 3:1). Obteve-se uma mistura diastereoisomérica de 4,4:1 dos adutos **19/20** obtido em 60% de rendimento.

Dados espectroscópicos de **19**: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3338, 2956, 2933, 2871, 1610, 1495, 1429, 1361, 1292, 1198, 1003. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,05 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,13 (3H, t, J 7,3 Hz), 1,34-1,47 (1H, m), 1,72-1,83 (4H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,26 (1H, ddd, J 11,4, 9,5, 5,9), 3,28-3,33 (2H, m), 3,39 (2H, dq, J 7,3, 3,6), 3,58 (1H, dd, J 9,2, 2,6), 5,90 (1H, s). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 12,0 (CH_3), 13,6 (CH_3), 20,1 (CH_3), 22,1 (CH_2), 23,7 (CH_2), 29,0 (CH), 42,1 (CH_2), 44,0 (CH), 47,1 (CH_2), 76,3 (CH), 173,5 (C).

Dados físicos e espectroscópicos de **20**: p.f. 63,8-64,4 $^\circ\text{C}$. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3423, 2950, 2871, 1622, 1496, 1464, 1358, 1292, 1136, 1079, 995. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,87 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,02 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,11 (3H, dt, J 7,3 e 1,5 Hz), 1,65-1,83 (4H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 2,47 (1H, dt, J 7,3, 4,4), 2,91 (1H, sl), 3,22-3,34 (2H, m), 3,41 (2H, q, J 7,3 Hz), 3,93 (1H, ddl, J 8,8, 4,4). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12,3 (CH_3), 19,1 (CH_3), 19,4 (CH_3), 20,1 (CH_2), 22,4 (CH_2), 30,0 (CH), 42,1 (CH_2), 44,8 (CH), 46,9 (CH_2), 76,6 (CH), 171,7 (C).

4.2.1.45. 1-etil-3-[(E)-2-metilpropilideno]-2-piperidinona (21)

A uma solução do aduto **19** (0,226 mmol, 0,0450 g) em 5,00 mL de tolueno seco foram adicionados diciloexilcarbodiimida (DDC, 0,271 mmol, 0,0558 g), previamente dissolvida em tolueno (0,750 mL), e CuCl (0,430 mmol, 0,0425 g), elevando-se a temperatura da mistura a refluxo por 12 horas. Ao atingir a temperatura ambiente, foi adicionado solução aquosa diluída (10%) de NH₄OH, extraída com acetato de etila (3x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se como solvente hexano/AcOEt (1:1). O composto **21** foi obtido como único regioisômero em 88% de rendimento na forma de um óleo incolor.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 2958, 2931, 2868, 1662, 1610, 1489, 1442, 1350, 1309, 1279, 1200, 1086, 918, 741. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,99 (6H, d, *J* 6,6), 1,13 (3H, t, *J* 7,0), 1,79-1,87 (2H, m), 2,46 (2H, ddd, *J* 5,9, 5,9, 1,8), 2,48-2,60 (2H, m), 3,32 (2H, dd, *J* 5,9, 5,9), 3,46 (1H, q, *J* 7,0), 6,65 (1H, dt, *J* 9,9, 1,8). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 12,2 (CH₃), 22,9 (2xCH₃), 24,6 (CH₂), 24,9 (CH₂), 27,1 (CH), 42,6 (CH₂), 47,1 (CH₂), 126,7 (C), 144,5 (CH), 164,7 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₁H₁₉NO *m/z* (M⁺): Obtido 181,1461, Calculado 181,1467.

4.2.1.46. 1-etil-3-[(Z)-2-metilpropilideno]-2-piperidinona (22)

Procedimento A: A uma solução do aduto **20** (0,131 mmol, 0,0260 g) em 3,28 mL de tolueno seco foram adicionados diciloexilcarbodiimida (DDC, 0,157 mmol, 0,0323 g), previamente dissolvida em tolueno (0,30 mL) e CuCl (0,249 mmol, 0,025 g), elevando-se a temperatura da mistura a refluxo por 12 horas. Ao atingir a temperatura ambiente, foi adicionado solução aquosa diluída (10%) de NH₄OH, extraída com acetato de etila (3x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se como solvente hexano/AcOEt (1:1). O composto **22** foi obtido como único regioisômero em 87% de rendimento.

Procedimento B: A um balão flambado sob argônio foi adicionado um cristal de DMAP (4-dimetilaminopiridina), em seguida a lactama **19** (0,143 mmol, 0,0284 g) dissolvida em CH₂Cl₂ seco (1,59 mL), resfriando-se a mistura a -40 °C, e adicionando-se anidrido trifluoracético (0,428 mmol, 0,0899 g, 0,0600 mL) e DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) (0,715 mmol, 0,109 g, 0,107 mL). A reação foi mantida a -40 °C por 1 hora sob atmosfera de argônio. Ao final deste período, a mistura foi tratada com uma segunda porção de DBU (0,715 mmol, 0,109 g, 0,107 mL), e deixou-se reagir por mais 30 minutos. Evaporação dos voláteis seguida de purificação por cromatografia em sílica-gel forneceu o composto **22** como único produto em 90% de rendimento. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados anteriormente.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 2933, 2866, 1660, 1620, 1489, 1458, 1433, 1288, 1196, 1084, 980. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,98 (6H, d, *J* 6,6 Hz), 1,14 (3H, t, *J* 7,3 Hz), 1,82-1,90 (2H, m), 2,38 (2H, ddd, *J* 6,2, 6,2 e 1,5 Hz), 3,29 (2H, t, *J* 6,2 Hz), 3,43 (2H, q, *J* 7,3 Hz), 3,66 (1H, dq, *J* 6,5 e 2,9 Hz), 5,49 (1H, dl, *J* 9,5 Hz). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 12,2 (CH₃), 22,9 (2xCH₃), 23,8 (CH₂), 27,6 (CH), 32,5 (CH₂), 41,7 (CH₂), 47,2 (CH₂), 126,5(C), 148,0 (CH), 164,8 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₁H₁₉NO *m/z* M⁺: Obtido 181,1466, Calculado 181,1467.

4.2.1.47. (1*R**,9*aR**)-1-hidroxi-1-metil-3-[(*Z*)-2-metilpropilideno]peridro-4-quinolizina (24)

Procedimento A: A uma solução do aduto **15** (0,18 mmol, 0,047 g) em 4,5 mL de tolueno seco foram adicionados diciloexilcarbodiimida (DDC, 0,22 mmol, 0,046 g), previamente dissolvida em tolueno (0,60 mL), e CuCl (0,342 mmol, 0,034 g), elevando-se a temperatura da mistura a refluxo por 12 horas. Ao atingir a temperatura ambiente, foi adicionado solução aquosa diluída (10%) de NH₄OH, extraída com acetato de etila (3x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se como solvente AcOEt/Éter de Petróleo (3:1). O composto **24** foi obtido como único regioisômero em 97% de rendimento.

Procedimento B: A um balão flambado sob argônio foi adicionado um cristal de DMAP (4-dimetilaminopiridina), em seguida a lactama **14** (0,133 mmol, 0,034 g)

dissolvida em CH_2Cl_2 seco (1,59 mL), resfriando-se a mistura a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, e adicionando-se anidrido trifluoracético (0,400 mmol, 0,0840 g, 0,0565 mL) e DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) (0,666 mmol, 0,102 g, 0,0997 mL). A reação foi mantida a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora sob atmosfera de argônio. Ao final deste período, a mistura foi tratada com uma segunda porção de DBU (0,666 mmol, 0,102 g, 0,0997 mL), e deixou-se reagir por mais 30 minutos. Evaporação dos voláteis seguida de purificação por cromatografia em sílica-gel forneceu o composto **24** como único produto em 80% de rendimento. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados anteriormente.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,00 (3H, d, J 6,6), 1,06 (3H, d, J 6,6), 1,31 (3H, s), 1,36-1,52 (2H, m), 1,65 (2H, d, J 29,4), 1,86-2,22 (2H, m), 2,33 (1H, d, J 13,2), 2,42 (1H, dt, J 13,2, 2,9), 2,54 (1H, dd, J 13,2, 1,5), 3,08 (1H, dd, J 11,8, 2,9), 3,54-3,63 (1H, m), 4,84, (1H, ddd, J 13,2, 2,9, 1,5), 5,60 (1H, dd, J 9,9, 1,5). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,6 (CH_3), 23,2 (CH_3), 24,4 (CH_2), 25,1 (CH_2), 26,2 (CH_3), 26,3 (CH_2), 27,9 (CH), 42,7 (CH_2), 45,8 (CH_2), 66,1 (CH), 68,7 (C), 123,1 (C), 151,6 (CH), 163,7 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ m/z (M^{+}): Obtido 237,1727, Calculado 237,1729.

4.2.1.48. 1-etil-2-[(Z)-2-metilpropilideno]piperidina (**27**)

A uma solução de **Z-22** (0,0276 mmol, 0,005 g) em THF seco (0,050 mL) foi adicionada uma solução de AlH_3 em THF (0,0464 mmol) a temperatura ambiente. Após 15 minutos a reação foi interrompida através da adição de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 e filtrada, lavando os sólidos com CH_2Cl_2 . Adicionou-se MgSO_4 , filtrou-se e HCl/MeOH (1,0 mL, 2 M) foi adicionado. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em sílica-gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10%). O hidrocloreto da **27** foi obtido na forma de um sólido branco em 90% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. $135\text{--}136\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (3H, d, J 6,6), 1,02 (3H, d, J 6,6), 1,46 (3H, t, J 7,0), 1,83 (1H, sl), 2,03 (2H, sl), 2,21-2,30 (1H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 3,06 (3H, sl), 3,40-3,47 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J 13,2, 4,8), 3,87 (1H, d, J 12,8), 5,43 (1H, d, J 9,9), 12,18 (1H, sl). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 9,5 (CH_3), 21,3 (CH_3), 22,9 (CH_3), 26,8 (CH_2), 32,3 (CH_2), 48,1 (CH_2), 50,7 (CH_2), 50,9 (CH_2), 77,2 (CH), 122,4 (C), 140,5 (CH).

4.2.1.49. *hidrocloreto da Homopuniliotoxina 223G (28)*

A uma solução de **Z-24** (0,133 mmol, 0,0315 g) em THF seco (0,170 mL) foi adicionada uma solução de AlH_3 em THF (0,665 mmol, 0,429 mL) a temperatura ambiente. Após 15 min. a reação foi interrompida através da adição de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 e filtrada, lavando os sólidos com CH_2Cl_2 . Adicionou-se MgSO_4 , filtrou-se e HCl/MeOH (1,0 mL, 2 M) foi adicionado. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em sílica-gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 200:90:1). O hidrocloreto da homopuniliotoxina 223G (**28**) foi obtido na forma de um sólido branco em 87% de rendimento. Os dados espectroscópicos de RMN em CDCl_3 são idênticos aos relatados na literatura, relatarei os dados obtidos com CD_3OD .

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 183-184 °C. ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0,86 (3H, d, J 6,7), 0,96 (3H, d, J 6,7), 1,15 (3H, s), 1,18-1,25 (1H, m), 1,48 (1H, tt, J 13,1, 3,7), 1,57-1,67 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,98 (1H, dl, J 14,3), 2,19 (1H, dd, J 14,3, 1,8), 2,34 (1H, dl, J 14,0), 2,53-2,58 (1H, m), 2,93 (1H, dt, J 13,1, 3,4), 3,05 (1H, dd, J 11,9, 3,1), 3,21 (1H, q, J 1,8), 3,33 (1H, tt, J 13,1, 1,8), 4,02 (1H, dd, J 13,4, 1,5), 5,24 (1H, dl, J 9,8). ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD) δ : 23,1 (CH_2), 23,2 (CH_3), 23,6 (CH_3), 24,3 (CH_2), 24,3 (CH_2), 26,0 (CH_3), 27,9 (CH), 47,8 (CH_2), 55,8 (CH_2), 56,5 (CH_2), 70,0 (C), 71,0 (CH), 124,1 (C), 140,7 (CH). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ m/z (M^+): Obtido 223,1941, Calculado 223,1936.

4.2.1.50. *ácido (S)-L-pipecólico (30)*

Os procedimentos experimentais para a obtenção de **30** foram omitidos (*Patente INPI*).

Dados físicos e espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, D_2O) δ : 1,40-1,58 (3H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 2,06 (1H, d, J 12,8), 2,85 (1H, t, J 12,5), 3,26 (1H, d, J 12,5), 3,43 (1H, d, J 7,7). ^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O) δ : 21,4 (CH_2), 21,7 (CH_2), 26,3 (CH_2), 43,4 (CH_2), 58,8 (CH), 174,1 (C).

4.2.1.51. *(S)-L-(-)-Levobupivacaína (31)*

Os procedimentos experimentais para a obtenção de **31** foram omitidos (*Patente INPI*).

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 135-137 °C. $[\alpha]_D -57$ (c 1,0, MeOH), 76% *ee*. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J 7,3), 1,29-1,41 (3H, m), 1,42-1,81 (7H, m), 2,04-2,19 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,80-2,96 (2H, m), 3,24 (1H, dl, J 9,5), 7,08 (3H, s), 8,19 (1H, sl, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (CH_3), 18,8 (2x CH_3), 20,7 (CH_2), 23,5 (CH_2), 24,9 (CH_2), 29,7 (CH_2), 30,6 (CH_2), 51,6 (CH_2), 57,4 (CH_2), 68,5 (CH), 126,8 (CH), 129,1 (2x CH), 133,5 (C), 135,1 (2x C), 172,6 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ m/z ($\text{M}^{+*}-1$): Calculado 287,2036, Obtido 287,2123.

4.2.1.52. (S)-L(-)-Mepivacaína (32)

Os procedimentos experimentais para a obtenção de **31** foram omitidos (*Brazilian Patent*).

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 149-151 °C. $[\alpha]_D -43$ (c 1,0, MeOH), 76% *ee*. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (1H, ddt, J 12,8, 8,8, 3,7), 1,43-1,67 (3H, m), 1,72 (1H, dt, J 12,8, 2,9), 2,03 (1H, ddd, J 11,7, 9,2, 2,9), 1,96-2,10 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,57 (1H, dd, J 11,7, 3,7), 7,00 (3H, s), 7,96 (1H, sl, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,9 (2x CH_3), 23,4 (CH_2), 25,5 (CH_2), 31,5 (CH_2), 45,2 (CH_3), 55,6 (CH_2), 70,1 (CH), 126,9 (CH), 128,2 (2x CH), 133,4 (C), 135,1 (2x C), 172,4 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ m/z (M^{+*}): Calculado 246,1732, Obtido 246,1702.

4.2.2. Capítulo 2

4.2.2.1. 4-bromo-2-nitrotolueno (38)

Uma solução de nitrito de sódio (NaNO_2 , 4,39 g, 63,6 mol) em H_2O (7,50 mL) foi adicionada lentamente a uma suspensão de 4-amino-2-nitrotolueno (9,33 g, 61,3 mmol) em HBr (16%, 200 mL) a -4 °C. A solução de diazo resultante foi filtrada por sucção para um Erlenmeyer contendo uma solução prontamente preparada de CuBr em H_2O (10,0 g, 69,7 mL), e a mistura resultante foi mantida a 70 °C por 1 hora sob agitação magnética. Em seguida, extrair com éter, lavar a fase etérea com solução diluída de KOH (10%), HBr concentrado e finalmente com H_2O . Evaporação e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel empregando-se hexano/AcOEt (5%), forneceu **38** em 88% de rendimento na

forma de cristais amarelados. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados na literatura, e a pureza foi determinada por cromatografia gasosa (99%).

Dados físicos: p.f. 41-42 °C.

4.2.2.2. *(E)-1-(1-azolanyl)-2-(4-bromo-2-nitrophenyl)-1-ethene (39)*

A uma solução do 4-bromo-2-nitrotolueno **38** (5,06 g, 23,4 mmol) em 47 mL de DMF (seco) foi adicionado dimetilformamida dimetilacetil (DMF- dimetilacetil, 8,36 g, 9,32 mL, 70,2 mmol) e pirrolidina (previamente destilada, p.e. 87-88 °C, 1,66 g, 1,95 mL, 23,4 mmol), e a mistura foi aquecida a 110 °C por 1,2 hora. A solução vermelho sangue foi resfriada, diluída com éter, lavada com H₂O, e as fases aquosas combinadas foram extraídas com éter. Após secagem das fases orgânicas combinadas, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, e o resíduo resultante (**39**) usado na redução mediada por zinco sem prévia purificação.

4.2.2.3. *6-bromoindol (40)*

A enamida bruta **39** foi dissolvida em AcOH (80%, 100mL) e aquecida a 75 °C. Zinco em pó (13,3 g, 204 mmol) foi adicionado em porções durante 1 hora. Após completada a adição, a temperatura foi elevada para 85 °C, e a reação continuada por mais 2 horas. Ao final deste período, resfriamento e filtração forneceu um filtrado que foi diluído com Et₂O, lavado com H₂O e solução saturada de NaHCO₃, e seco com Na₂SO₄. Evaporação do solvente forneceu um resíduo, que foi purificado em cromatografia de sílica gel empregando-se CH₂Cl₂ para fornecer o 6-bromoindol **40** puro em 62% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 92,4-92,8 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,51 (1H, ddd, *J* 2,9, 1,8, 0,7), 7,15 (1H, dd, *J* 2,9, 2,5), 7,20 (1H, dt, *J* 8,4, 2,2), 7,47 (1H, s), 7,51 (1H, dl, *J* 8,4), 8,09 (1H, sl, NH). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 102,8 (CH), 113,8 (CH), 115,3 (C), 121,8 (CH), 123,0 (CH), 124,6 (CH), 126,6 (C), 136,4 (C).

4.2.2.4. *Complexo de dimetilformamida-dimetilsulfato*

Misturar o DMF (5,84 g, 6,18 mL, 80 mmol) e o dimetilsulfato [(MeO)₂SO₂, 10,8 g, 7,56 mL, 80 mmol) e aquecer entre 60-80 °C por 2 horas.

4.2.2.5. 1-dimetilamino-2-nitroetilen (DMANE)

A solução de Na (1,83 g, 80 mmol) em 80,0 mL de EtOH (seco) foi adicionado 15,9 g do complexo de dimetiformamida-dimetilsulfato (sem prévia purificação, 80 mmol) e 4,86 g de nitrometano (4,31 mL, 80 mmol). Após 1-2 minutos a mistura entra em ebulição espontânea, e após resfriamento a temperatura ambiente o solvente foi evaporado a pressão reduzida. Extração do produto de reação com CH₂Cl₂, evaporação, lavagem com isopropanol (gelado), e recristalização em isopropanol forneceu um sólido amarelo em 92% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,89 (3H, s), 3,21 (3H, s), 6,62 (1H, d, *J* 8,5), 8,13 (1H, d, *J* 8,5).

4.2.2.6. 3-[(*E*)-2-nitro-1-etenil]-6-bromoindole (41)

A uma mistura de 6-bromoindol (3,10 g, 15,8 mmol) e 1-dimetilaamino-2-nitroetilen (DMANE, 1,56 g, 13,4 mmol) foi adicionado 15,0 mL de TFA (previamente destilado), e a reação foi agitada sobre atmosfera de nitrogênio por 30 minutos. A mistura reacional foi então despejada sobre uma solução aquosa de NaHCO₃, e extraída com EtOAc (2x). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, concentrada, e cromatografada em sílica gel, empregando-se CH₂Cl₂ como eluente, fornecendo 41 em 96% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,33 (1H, dd, *J* 8,4, 0,1), 7,70 (1H, d, *J* 0,1), 7,96 (1H, d, *J* 8,4), 8,02 (1H, d, *J* 13,5), 8,25 (1H, d, *J* 2,9), 8,38 (1H, d, *J* 13,5), 12,29 (1H, s, NH). HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₀H₇N₂O₂Br *m/z* (M⁺): Calculado 265,9691, Obtido 265,9617.

4.2.2.7. 6-bromotriptamina (37)

A um balão de 500 mL contendo 145 mL de THF (seco) foi adicionado NaBH₄ (2,15 g, 58,3 mmol) e em seguida BF₃.OEt₂ (9,11 g, 8,14 mL, 64,2 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido, e a mistura agitada por 15 minutos a temperatura ambiente. Uma solução de 3-[(*E*)-2-nitroetenil]-6-bromoindol (2,92 g, 10,9 mmol) em 36,0 mL de THF foi adicionada, e a mistura reacional aquecida sobre atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a reação foi interrompida pela adição cuidadosa de gelo. A mistura foi

acidificada (1 M, HCl), e aquecida a 80-85 °C por mais 2 horas. Após deixar chegar a temperatura ambiente, a solução ácida foi lavada com solução aquosa de NaOH para liberar a amina livre. Foi adicionado NaCl, e o produto extraído com éter (3x 300 mL), seco e concentrado a pressão reduzida, fornecendo a 6-bromotriptamina **37** em 73% de rendimento. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados na literatura.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, D_2O) δ : 2,98 (2H, t, J 7,0), 3,17 (2H, t, J 7,0), 7,10-7,14 (2H, m), 7,39 (1H, d, J 8,4), 7,54 (1H, sl). ^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O) δ : 23,1 (CH_2), 40,3 (CH_2), 110,0 (C), 115,2 (CH), 115,5 (C), 120,3 (CH), 122,9 (CH), 125,5 (CH), 126,0 (C), 137,8(C).

4.2.2.8. cloreto de 6-bromoindol-3-glioxila

Cloreto de oxalila $[(\text{COCl})_2]$, 2,10 g, 1,44 mL, 16,5 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-bromoindol **40** (1,62 g, 8,26 mmol) em éter (35,0 mL) a -2 °C em uma velocidade que não permitisse que a temperatura excedesse 0 °C. Após completada a adição, a mistura foi agitada por 30 minutos a 0 °C, e o precipitado cloreto de 6-bromoindol-3-glioxila foi coletado em um filtro, lavado com éter (seco) e seca sob vácuo. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados na literatura.

Dados físicos: p.f. 158-160 °C

4.2.2.9. 6-bromoindol-3-glioxilamida (**42**)

O cloreto de 6-bromoindol-3-glioxila amarelado foi introduzido em pequenas quantidades em 18,0 mL de NH_4OH concentrado e mantido sob agitação magnética por 30 minutos. A amida bruta foi obtida como um sólido e cromatografada em sílica gel, empregando-se CHCl_3 /acetona (20%), fornecendo **41** em 77% de rendimento na forma de um sólido amarelado. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados na literatura.

Dados físicos: p.f. 265,7-266,2 °C

A amida **42** (1,71 g, 6,37 mmol) foi dissolvida em 18,2 mL de THF (seco). A temperatura foi mantida a 60 °C, então $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1,45 g, 1,91 mL, 19,1 mmol) em THF foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi refluxada por 2-6 horas, e após resfriamento um excesso de solução aquosa de HCl (2 M) foi adicionado. A solução foi agitada por mais 2-6

horas, e o solvente evaporado. Solução saturada de K_2CO_3 foi adicionada e o produto extraído com CH_2Cl_2 (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (brine), seca com Na_2SO_4 , e concentrada a pressão reduzida. Filtração em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com AcOEt forneceu a 6-bromotriptamina **37** em 30% de rendimento. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados anteriormente.

4.2.2.10. cloreto de indol-3-glioxila

Cloreto de oxalila $[(COCl)_2]$, 4,78 g, 3,28 mL, 37,6 mmol) foi adicionado a uma solução de indol (2,57 g, 21,9 mmol) em éter 73,0 mL) a $-2\text{ }^\circ\text{C}$ em uma velocidade que não permitisse que a temperatura excedesse $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após completada a adição, a mistura foi agitada por 30 minutos a $0\text{ }^\circ\text{C}$, e o precipitado cloreto de indol-3-glioxila foi coletado em um filtro, lavado com éter (seco) e seca sob vácuo. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados na literatura.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. $125,7\text{--}125,9\text{ }^\circ\text{C}$. IV (filme, KBr), cm^{-1} : 3219, 1784, 1620, 1585, 1510, 1487, 1431, 1232, 135, 984, 775, 752, 725, 661.

4.2.2.11. indol-3-glioxilamida (**43**)

O cloreto de indol-3-glioxila amarelado foi introduzido em pequenas quantidades em 15,4 mL de NH_4OH concentrado e mantido sob agitação magnética por 30 minutos. A amida bruta foi obtida como um sólido e cromatografada em sílica gel, empregando-se $CHCl_3$ /acetona (20%), fornecendo **43** em 88% de rendimento na forma de um sólido amarelado.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. $249\text{--}251\text{ }^\circ\text{C}$. IV (filme, KBr), cm^{-1} : 3392, 3255, 1666, 1608, 1581, 1510, 1441, 1406, 1358, 1232, 1159, 926, 748, 652.

4.2.2.12. 6-bromoindol-3-glioxilamida (**42**) e 5-bromoindol-3-glioxilamida (**44**)

A uma solução de **43** (3,67 g, 19,7 mmol) em AcOH (100 mL), foi adicionado bromo (3,24 g, 1,04 mL, 20,3 mol) gota-a-gota a $15\text{ }^\circ\text{C}$. Após 40 minutos de agitação a mistura reacional foi transferida para um Becker de 500 mL. H_2O (250 mL) foi adicionado, e a mistura agitada enquanto os produtos bromados precipitavam. Após filtração dos

sólidos, lavando-os com H₂O, foram dissolvidos em EtOAc e secos com Na₂SO₄, evaporação a pressão reduzida forneceu um sólido branco. De acordo com ¹H-RMN consistindo de uma mistura de isômeros 5-bromo e 6-bromo (1:1).

4.2.2.13. 2-[6-bromo-1H-indol-3-il]-N-tert-butilcarbonil-etanamina (46)

A mistura de amidas **42** e **44** (2,97 g, 11,1 mmol) foi dissolvida em 32,0 mL de THF (seco). A temperatura foi mantida a 60 °C, então BH₃.SMe₂ (2 M, 2,54 g, 16,7 mL, 33,4 mmol) em THF foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi refluxada por 2-6 horas, e após resfriamento um excesso de solução aquosa de HCl (2 M) foi adicionado. A solução foi agitada por mais 2-6 horas, e o solvente evaporado. Solução saturada de K₂CO₃ foi adicionada e o produto extraído com CH₂Cl₂ (3 x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (brine), seca com Na₂SO₄, e concentrada a pressão reduzida. Filtração em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com AcOEt forneceu a 5-bromo e 6-bromotriptamina **37** e **45** em 30% de rendimento. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os relatados anteriormente.

A mistura de aminas **37** e **45** (2,12 g, 8,87 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (74,0 mL). Uma solução de (Boc)₂O (2,82 g, 2,97 mL, 12,9 mmol) em 5,00 mL de CH₂Cl₂ foi adicionada, e a mistura agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Evaporação a pressão reduzida, e cromatografia em sílica gel, empregando-se pentano/AcOEt (20%), fornecendo **46** puro em 30% de rendimento.

Dados espectroscópicos de **46**: IV (filme, KBr), cm⁻¹: 3421, 3321, 2976, 2929, 1691, 1616, 1510, 1456, 1365, 1250, 1167, 1047, 958, 854, 800, 744. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,88 (2H, m), 3,41 (2H, m), 4,72 (1H, sl), 6,92 (3H, s), 7,18 (1H, d, *J* 8,6), 7,43 (1H, *J* 8,6), 7,50 (1H, s), 8,64 (1H, sl, NH). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 25,6, 28,3, 40,9, 79,3, 113,0, 114,1, 115,3, 119,9, 122,4, 122,6, 126,2, 137,1, 156,1.

Dados espectroscópicos de 5-bromo: IV (filme, KBr), cm⁻¹: 3724, 3323, 3012, 2932, 1703, 1510. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,88 (2H, m), 3,48 (2H, m), 4,67 (1H, sl), 6,98 (1H, sl), 7,22 (2H, m), 7,70 (1H, d, *J* 1,7), 8,48 (1H, sl). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 25,5, 28,3, 40,9, 79,3, 112,5, 15,5, 112,6, 121,2, 123,2, 124,7, 129,1, 134,9, 155,9.

4.2.2.14. 4-[2-(6-bromo-1H-3-indolil)etilcarbamoil]butanoato de metila (47)

A uma solução de anidrido glutárico (0,556 mmol, 0,0635 g) dissolvido em 0,417 mL de CH_2Cl_2 seco, adicionou-se 6-bromotriptamina **37** (0,556 mmol, 0,133 g), previamente dissolvida em 0,417 mL de CH_2Cl_2 , deixando-se a mistura sob agitação magnética por 5 minutos, a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionando-se 0,250 mL de MeOH seco, e SOCl_2 (0,556 mmol, 0,0662 g, 0,0404 mL) a 0 °C. Elevou-se a temperatura da mistura a 25 °C deixando reagir por 3 h. Após este período, evaporou-se os voláteis e submeteu-se o bruto reacional a purificação por cromatografia em sílica gel. O produto **47** foi obtido em 83% de rendimento na forma de sólido avermelhado.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 159,7-160,1 °C. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3317, 3186, 3101, 3059, 2951, 2906, 2879, 2854, 1711, 1631, 1545, 1442, 1315, 1201, 791, 678. ^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,73 (2H, quint, J 7,3), 2,08 (2H, t, J 7,3), 2,26 (2H, t, J 7,3), 2,78 (2H, t, J 7,3), 3,30 (2H, q, J 7,3), 3,57 (3H, s), 7,09 (1H, dd, J 8,4, 0,7), 7,16 (1H, sl), 7,47 (1H, d, J 8,4), 7,50 (1H, d, J 1,5), 7,89 (1H, t, J 5,5), 10,94 (1H, s). ^{13}C -RMN (75 MHz, d_6 -DMSO) δ : 20,5 (CH_2), 25,0 (CH_2), 32,7 (CH_2), 34,4 (CH_2), 40,1 (CH_2), 51,2 (CH_3), 112,2 (C), 113,6 (CH), 113,8 (C), 119,9 (CH), 120,9 (CH), 123,6 (CH), 126,2 (C), 136,9 (C), 171,1 (C), 172,8 (C).

4.2.2.15. 4-(7-bromo-4,9-diidro-3H- β -carbolin-1-il)butanoato de metila (48)

A amida **47** (0,23 mmol, 0,10 g) em benzeno seco (1,1 mL) e 1,0 mL de POCl_3 foram aquecidos a refluxo por 40 minutos. Ao final deste tempo reacional, a mistura foi esfriada a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se $\text{AcOEt/EtOH/NH}_4\text{OH}$ (85:10:5). O produto **48** foi obtido em 86% de rendimento na forma de um sólido amarelo.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 151,3-152,0 °C. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3348, 3016, 2924, 2846, 1736, 1620, 1543, 1435, 1365, 1311, 1242, 1041, 802, 756. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,94-2,06 (3H, m), 2,50 (2H, t, J 6,2 Hz), 2,65 (2H, t, J 7,7), 2,84 (2H, t, J 9,1), 3,77 (3H, s), 3,87 (2H, t, J 8,4), 7,21 (1H, dd, J 8,4, 1,5), 7,42 (1H, d, J 8,4), 7,60 (1H, d, J 1,5), 10,14 (1H, s). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19,2 (CH_2), 22,0 (CH_2), 32,7 (CH_2), 35,1 (CH_2), 48,2 (CH_2), 52,1 (CH_3), 115,0 (CH), 116,2 (C), 117,5 (C), 120,9

(CH), 123,2 (CH), 124,2 (C), 128,8 (C), 137,3 (C), 160,3 (C), 175,1 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $C_{16}H_{17}N_2O_2Br$ m/z (M^{+}): Calculado 348,0473, Obtido 348,0474.

4.2.2.16. (12bR)-10-bromo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octaidropirido[2,1-a] β -carbolin-4-ona (49)

O catalisador de rutênio foi preparado previamente através da metodologia desenvolvida por Noyori. A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, adicionou-se $RuCl_2(n^6\text{-}p\text{-cimeno})$ (0,0157 mmol, 0,0096 g), o ligante quirais (*S,S*)-TsDPEN (0,0157 mmol, 0,0058 g), DMF seco (0,785 mL), e a base Et_3N (0,0314 mmol, 0,0032 g, 0,0044 mL). Aqueceu-se a mistura a 90 °C por 1 hora. Após a mistura chegar a temperatura ambiente foi adicionada a imina **48** (0,308 mmol, 0,108 g), e uma mistura azeotrópica de HCO_2H/Et_3N (5:2 v/v, 0,158 mL), deixando-se reagir a temperatura ambiente por 10 horas. Ao final deste período, destilou-se o DMF a pressão reduzida, filtrou-se o bruto reacional em sílica gel. O composto **49** foi obtido em 89% de rendimento, apresentando-se na forma de um sólido de coloração branca.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. de 242-243 °C. $[\alpha]_D +1,0$ (c 1,0, $CHCl_3$). UV λ_{max} = 234 e 284 nm. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3265, 3101, 2924, 2854, 1616, 1462, 1442, 1311, 1269, 1232, 1038, 754. 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,71-1,94 (3H, m), 2,34-2,66 (2H, m), 2,73 (1H, m), 2,84 (2H, d, J 9,5), 2,94 (1H, d, J 22,7), 4,74 (1H, ddl, J 9,1, 3,3), 5,16 (1H, d, J 8,8), 7,19 (1H, dd, J 8,4, 0,7), 7,33 (1H, d, J 8,4), 7,46 (1H, s), 8,62 (1H, s). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 19,4 (CH_2), 21,0 (CH_2), 29,0 (CH_2), 32,5 (CH_2), 40,1 (CH_2), 54,4 (CH), 109,4 (C), 113,9 (CH), 115,2 (C), 119,5 (CH), 122,9 (CH), 125,7 (C), 134,0 (C), 137,0 (C), 169,1 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $C_{15}H_{15}N_2OBr$ m/z (M^{+}): Calculado 318,0368, Obtido 318,0366.

4.2.2.17. (R)-(+)-Arborescidina A (33)

A uma solução de **49** (0,016 g, 0,050 mmol) em THF seco (0,60 mL) foi adicionada uma solução de AlH_3 em THF (0,16 mmol, 0,20 mL) a temperatura ambiente. Após 15 minutos a reação foi interrompida através da adição de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 e filtrada, lavando os sólidos com CH_2Cl_2 , adicionou-se $MgSO_4$. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em sílica gel,

empregando-se $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10%) como eluente. A Arborescidina A **33** foi obtida em 78% de rendimento como um sólido branco.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 202-203 °C. $[\alpha]_D +82$ (c 1,0, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,48 (1H, m), 1,49-1,65 (1H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,57-2,69 (2H, m), 2,92-3,09 (3H, m), 3,19 (1H, d, J 8,8), 7,16 (1H, dd, J 8,4, 1,5), 7,30 (1H, d, J 8,4), 7,42 (1H, d, J 1,5), 7,75 (1H, s). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,4 (CH_2), 24,3 (CH_2), 25,7 (CH_2), 29,9 (CH_2), 53,4 (CH_2), 55,7 (CH_2), 60,0 (CH), 108,3 (C), 113,7 (CH), 114,5 (C), 119,3 (CH), 122,7 (CH), 126,4 (C), 135,8 (C), 136,7 (C). HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Br}$ m/z (M^+): Calculado 304,0575, Obtido 304,0574.

4.2.2.18. *N1-[2-(6-bromo-1H-3-indolil)etil]-5-hexenamida (53)*

A uma solução de 6-bromotriptamina **37** (0,284 g, 1,19 mmol) e ácido 5-hexenóico (0,136 g, 1,19 mol) em CH_2Cl_2 (12,0 mL) a 0 °C foi adicionado HOBt (0,177 g, 1,31 mmol), e EDC (0,251 g, 1,31 mmol). A mistura reacional foi agitada por 10 horas a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução aquosa de HCl (5%, 3x 15,0 mL), solução aquosa de NaHCO_3 (5%, 20,0 mL), H_2O (20,0 mL), brine (20,0 mL), e seca (Na_2SO_4). Purificação em cromatografia de sílica gel, empregando-se $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$ (10%, $R_f = 0.43$) forneceu **53** em 99% de rendimento na forma de um óleo amarronzado.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3288, 3076, 2931, 2861, 1647, 1542, 1456, 1417, 912, 802. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70 (2H, quint, J 7,6), 2,03 (2H, q, J 7,1), 2,14 (2H, t, J 7,7), 2,93 (2H, t, J 6,8), 3,56 (2H, q, J 6,5), 4,96 (1H, d, J 10,3), 4,97 (1H, d, J 17,6), 5,64 (1H, br s), 5,73 (1H, ddt, J 17,6, 10,3, 6,5), 6,97 (1H, d, J 1,3), 7,19 (1H, dd, J 8,4, 0,9), 7,43 (1H, d, J 8,4), 7,51 (1H, s), 8,67 (1H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 24,6, 25,2, 33,0, 35,9, 39,7, 112,9, 114,2, 115,3, 115,6, 119,8, 122,6, 122,6, 126,2, 137,1, 137,8, 173,0. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OBr}$ m/z (M^+): Calculado 334.0681, Obtido 334.0675.

4.2.2.19. 7-bromo-1-(4-pentenil)-4,9-diidro-3H- β -carbolina (54)

Procedimento A: Uma solução contendo **53** (1,65 g, 4,94 mmol) e 3,21 mL de POCl₃ em 123 mL de MeCN (seca) foi aquecida a refluxo por 3 horas, resfriada a temperatura ambiente, e então concentrada. O óleo alaranjado viscoso foi cromatografado em sílica gel, empregando-se CH₃Cl/MeOH (10%, R_f=0.71), fornecendo **54** em 90% de rendimento.

Procedimento B: O mesmo procedimento foi empregado utilizando-se como solvente benzeno, e após 2,5 horas o bruto reacional foi submetido ao mesmo procedimento descrito acima para fornecer a imina **54** em 75% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,82 (2H, quint, *J* 7,7), 2,11 (2H, q, *J* 7,1), 2,70 (2H, t, *J* 7,7), 2,87 (2H, t, *J* 8,5), 3,89 (2H, t, *J* 8,5), 4,91 (1H, dd, *J* 10,3, 1,5), 4,94 (1H, dd, *J* 17,9, 1,5), 5,73 (1H, ddt, *J* 17,6, 10,3, 6,7), 7,12 (1H, dd, *J* 8,5, 1,5), 7,45 (1H, d, *J* 8,5), 7,52 (1H, d, *J* 1,5), 9,99 (1H, sl). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 19,2, 26,0, 33,3, 34,7, 47,7, 114,8, 114,9, 115,3, 116,9, 117,7, 121,2, 123,5, 124,3, 129,2, 137,6, 161,6. HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₆H₁₇N₂Br *m/z* (M⁺): Calculado 316.0575, Obtido 316,0554.

4.2.2.20. (1R)-7-bromo-1-(4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (55)

O catalisador de rutênio foi preparado previamente através da metodologia desenvolvida por Noyori. A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, adicionou-se RuCl₂(n⁶-*p*-cimeno) (4,74 μ mol, 2,90 μ g), o ligante quiral (*S,S*)-TsDPEN (4,74 μ mol, 1,74 μ g), DMF seco (0,785 mL), e a base Et₃N (9,48 μ mol, 0,280 μ g, 0,660 μ L). Aqueceu-se a mistura a 90 °C por 1 hora. Após a mistura chegar a temperatura ambiente foi adicionada a imina **54** (0,237 mmol, 0,075 g), e uma mistura azeotrópica de HCO₂H/Et₃N (5:2 v/v, 0,122 mL), deixando-se reagir a temperatura ambiente por 10 horas. Ao final deste período, destilou-se o DMF a pressão reduzida, filtrou-se o bruto reacional em sílica gel. O composto **55** foi obtido em 96% de rendimento, apresentando-se na forma de um sólido de coloração branca.

Dados físicos e espectroscópicos: [α]_D -21 (c 1,0, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,51-1,69 (4H, m), 1,70-1,74 (1H, m), 2,11 (2H, quint, *J* 6,5), 2,64-2,74 (2H, m), 3,00 (1H, ddd, *J* 12,8, 8,5, 5,5), 3,33 (1H, dt, *J* 13,0, 4,5), 4,01 (1H, ddd, *J* 8,5, 3,5, 2,0),

4,98 (1H, br dd, J 10,0, 1,5), 5,03 (1H, dd, J 17,0, 1,5), 5,80 (1H, ddt, J 17,0, 13,0, 10,0), 7,16 (1H, dd, J 8,5, 1,5), 7,31 (1H, d, J 8,5), 7,38 (1H, d, J 1,5). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 22,5, 24,9, 33,6, 34,1, 42,3, 52,4, 109,0, 113,6, 114,5, 115,0, 119,12, 122,4, 126,4, 136,4, 136,9, 138,3. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}$ ($\text{M}^{+\bullet}$) m/z : Calculado 318.0732, Obtido 318,0722.

4.2.2.21. (1R)-7-bromo-1-(4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila (56)

A uma solução da amina **55** (2,07 g, 5,67 mmol), e trietilamina (0,861 g, 8,50 mmol) em CH_2Cl_2 (94,0 mL) a 0 °C foi adicionado gota-a-gota uma solução de cloroformato de metila (1,07 g, 11,3 mmol) em CH_2Cl_2 (10,0 mL). Após 1 hora, a mistura foi diluída com água (60,0 mL) e solução saturada de NH_4Cl (100 mL), extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (100 mL), água (100 mL), e seca. O solvente foi removido, e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2.5%, R_f = 0.51), fornecendo 2,12 g (99%) de **56** na forma de sólidos marrons.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 62-63 °C. $[\alpha]_D -3.9$ (c 1,0, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3306, 3074, 3001, 2922, 2852, 1680, 1469, 1442, 1410, 802, 760. ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 343K) δ : 1,45-1,55 (2H, m), 1,73-1,82 (1H, m), 1,89-1,91 (1H, m), 2,09 (2H, quint, J 5,9), 2,64 (1H, dd, J 5,9, 2,2), 2,63-2,67 (1H, m), 3,16 (1H, ddd, J 12,8, 10,2, 6,6), 3,66 (3H, s), 4,25 (1H, dd, J 15,2, 3,2), 4,96 (1H, dd, J 10,3, 1,5), 5,02 (1H, dd, J 17,1, 1,5), 5,16 (1H, dd, J 9,2, 4,1), 5,82 (1H, ddt, J 17,1, 10,3, 6,7), 7,07 (1H, dd, J 8,4, 1,5), 7,31 (1H, d, J 8,4), 7,48 (1H, d, J 1,5), 10,83 (1H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO, 343K) δ : 20,3, 24,6, 32,5, 33,4, 37,5, 50,7, 51,9, 106,6, 113,1, 113,3, 114,3, 118,8, 121,0, 125,2, 135,6, 136,6, 138,1, 155,4. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ ($\text{M}^{+\bullet}$) m/z : Calculado 376.0786, Obtido 376,0782.

4.2.2.22. (1R)-7-bromo-1-(4,5-diidroxipentil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila (57)

Tetróxido de ósmio (67,0 mL, como uma solução 0,039 M em *tert*-BuOH previamente preparada) foi adicionada a uma solução de **56** (0,283 g, 0,775 mmol) e *N*-metilmorfolina *N*-óxido (0,256 mL, 50% v/v em água) em uma solução 9:1 de THF/H₂O (9,70 mL) a 0 °C. Após 12 horas, a temperatura ambiente, a mistura foi tratada com Florisil (0,350 g) e NaHSO₃ (0,111 g), agitada por 1 hora, filtrada, e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e a fase orgânica lavada com H₃PO₄ (5%), brine, seca e concentrada. Após cromatografia em sílica gel, empregando-se CH₃Cl/MeOH (10%, R_f=0.45) foi obtido 0,280 g (88%) de uma mistura de dióis **57**.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3400, 3074, 3001, 2922, 2852, 1679, 1469, 802, 760. ¹H-NMR (400 MHz, δ): 1,37-1,55 (4H, m), 1,77-1,98 (2H, m), 2,65 (2H, dd, *J* 8,9, 3,3), 3,17 (1H, dt, *J* 13,0, 7,9), 3,29 (2H, dd, *J* 5,5, 1,1), 3,41-3,48 (1H, m), 3,65 (3H, s), 4,26 (1H, br d, *J* 13,0), 5,15 (1H, dd, *J* 8,9, 4,2), 7,07 (1H, dd, *J* 8,4, 1,5), 7,32 (1H, d, *J* 8,4), 7,47 (1H, d, *J* 1,5), 10,83 (1H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO, 343K) δ : 20,3, 21,4, 32,9, 33,9, 37,5, 50,9, 51,9, 65,6, 70,7, 106,5, 113,0, 113,3, 118,8, 120,9, 125,2, 135,8, 136,5, 155,4. HRMS (Impacto eletrônico) para C₁₈H₂₃N₂O₄Br (M⁺+2) *m/z*: Calculado 412,0841, Obtido 412,0866.

4.2.2.23. (1R)-7-bromo-1-(3-formilpropil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila (58)

A uma solução de **57** (0,240 g, 0,584 mmol) em 58,4 mL de THF/H₂O (1:2) a 0 °C foi adicionada uma solução a 0 °C de 0,131 g (0,613 mmol) de metaperiodato de sódio (NaIO₄) em 6,00 mL de água. Após agitação por 1 hora a 0 °C, a mistura reacional foi diluída em água, extraída com CHCl₃. A fase orgânica lavada com brine, seca, e concentrada a pressão reduzida, fornecendo o aldeído **58** na forma de um sólido creme em 90% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: R_f=0.83 (CHCl₃/MeOH, 10%). [α]_D -47 (c 1,0, CHCl₃). IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3309, 3010, 2951, 2928, 2848, 2723, 1699, 1681, 1470, 1408, 802, 755. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,77-1,92 (4H, m), 2,47-2,52 (2H, m), 2,65 (1H, dd, *J* 15,4, 3,6), 2,72-2,84 (1H, m), 3,11-3,22 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,32-4,49 (1H,

m), 5,16-5,30 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J 8,5, 1,3), 7,29 (1H, d, J 8,3), 7,42 (1H, d, J 1,3), 8,43/8,75 (1H, sl, sl), 9,69/9,76 (1H, sl, sl). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 18,4, 21,0, 33,9, 38,4, 43,3, 51,0, 52,6, 108,2, 113,9, 115,0, 119,2, 122,6, 125,6, 134,7, 136,9, 156,5, 202,4. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ ($\text{M}^+\bullet$) m/z : Calculado 378,0579, Obtido 378,0570.

4.2.2.24. (3aR,7R)-10-bromo-7-hidroxi-1,2,3,3a,4,5,6,7-octaidroazepino[1,2,3-lm] β -carbolina-3-carboxylato de metila (59)

A uma solução do aldeído **58** (0,185 g, 0,488 mmol), em 0,80 mL de THF, foi adicionado uma solução aquosa de TFA (3,75 mL, 10% v/v em água). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a temperatura ambiente, alcalinizada com solução saturada de Na_2CO_3 (pH= 9), e agitada por mais 1 hora. O produto foi extraído com EtOAc (3x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, brine, e seca sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido, e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10%, R_f = 0,76), fornecendo 0,176 g (95%) de **59** na forma de um óleo incolor.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_D -25$ (c 1,0, CHCl_3). IV (filme, KBr cm^{-1} : 3380, 3060, 2950, 2851, 1678, 1470, 1444, 1410, 1115, 804, 738. ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 343K) δ : 1,69-1,82 (3H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,06 (1H, ddd, J 12,8, 11,2, 4,79), 3,69 (3H, s), 4,30 (1H, dd, J 12,6, 30), 5,30 (1H, d, J 10,9), 6,17 (1H, d, J 4,2), 6,29 (1H, sl, OH), 7,12 (1H, dd, J 8,4, 1,4), 7,34 (1H, d, J 8,4), 7,70 (1H, sl). ^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO, 343K) δ : 18,9, 20,7, 32,8, 33,8, 38,1, 51,8, 75,1, 78,7, 107,6, 112,1, 113,5, 118,9, 121,2, 124,4, 136,2, 136,4, 154,6. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ ($\text{M}^+\bullet$) m/z : Calculado 378,0579, Obtido 378,0519.

4.2.2.25. (R)-(-)-Arborescidina C (35)

A uma solução de **59** (0,097 g, 0,256 mmol) em THF seco (4,3 mL) foi adicionado uma solução de AlH_3 em THF (1,55 M, 0,330 mL, 0,512 mmol) a temperatura ambiente. Após 10 minutos, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de Na_2SO_4 , e filtrada. Os sólidos foram lavados com CH_2Cl_2 (50 mL), secos com Na_2SO_4 , e concentrado a pressão reduzida. Purificação por cromatografia, empregando-se como eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10%, $R_f=0.4$), forneceu um sólido branco em 96% de rendimento, o qual foi caracterizado como a Arborescidina C **35** de acordo com os dados reportados.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 171-172 °C. $[\alpha]_D -3.1$ (c 1,0, CHCl_3). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (1H, q dist., J 15,6), 1,52 (1H, t, J 16,6), 1,73 (1H, dl, J 16,6), 2,07 (1H, q, J 15,8), 2,13 (1H, d, J 14,5), 2,23 (1H, dl, J 16,7), 2,37 (3H, s), 2,60-2,70 (3H, m), 2,89 (1H, dd, J 13,3, 5,9), 3,55 (1H, d, J 13,9), 6,00 (1H, d, J 2,9), 7,14 (1H, d, J 10,2), 7,22 (1H, d, J 10,2), 7,41 (1H, s). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20,3, 20,5, 31,5, 34,5, 42,8, 50,2, 61,1, 76,8, 108,9, 111,9, 114,9, 119,7, 122,6, 125,8, 137,1, 138,5. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OBr}$ (M^{+*}) m/z : Calculado 334,0681, Obtido 334,0733.

4.2.2.26. Reagente de Burgess- sal interno de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil) trietilamônio

Isocianato de clorosulfonila (5,00 g, 3,08 mL, 35,3 mmol) foi transferido via cânula a um balão contendo 11,8 mL de benzeno seco. Uma solução de 1,18 g (36,7 mmol, 1,49 mL) de MeOH em 1,5 mL de benzeno seco foi adicionada durante 30 minutos, a 0 °C, e agitação magnética constante. O benzeno e o excesso de metanol foram removidos a pressão reduzida, fornecendo 6,01 g (98%) do cloreto de *N*-carbometoxisulfamoila na forma de um sólido branco cristalino.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 68-71 °C (70-71 °C^{lit}). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 8,64 (1H, sl, NH).

Uma solução de Et_3N (7,14 g, 9,84 mL, 70,6 mmol) em 12,7 mL de benzeno seco foi resfriada a 17 °C sob agitação, foi adicionado 6,01 g (34,6 mmol) de cloreto de *N*-carbometoxisulfamoila dissolvido em 25,5 mL de benzeno e 5,00 mL de Et_2O secos por um período de 2 horas. Não se permitindo que a temperatura interna não excedesse 30 °C. A

mistura resultante foi filtrada, e o resíduo foi extraído com acetona seca. Evaporação da acetona a pressão reduzida forneceu o $\text{Et}_3\text{N}^+\text{SO}_2\text{N}^-\text{CO}_2\text{Me}$ (Reagente de Burgess) na forma de cristais brancos em 92% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (9H, t, J 7,3), 3,48 (6H, q, J 7,3), 3,70 (3H, s).

4.2.2.27. (R)-(-)-Arborescidina B (34)

A (R)-(-)-Arborescidine C **35** (0,030 g, 0,0896 mmol) em benzeno seco (9,0 mL) foi refluxada por 8 horas sob atmosfera de nitrogênio na presença do reagente de Burgess- $\text{MeO}_2\text{NSO}_2\text{NEt}_3$ - (0,043g, 0,179 mmol). A mistura reacional foi diluída, após resfriamento a temperatura ambiente, com EtOAc (9,0 mL), lavada com brine (4x 9,0 mL), seca e evaporada a pressão reduzida. Cromatografia do resíduo em sílica gel, empregando-se como eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10%, $R_f=0.64$), forneceu a Arborescidina B (**34**) na forma de um óleo incolor em 84% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_D -71$ (c 0.6, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3047, 2939, 2904, 2842, 2787, 1674, 1471, 1431, 1385, 1308, 804, 733. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,86 (1H, dq, J 10,0, 4,3), 2,35-2,36 (1H, m), 2,40-2,44 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J 12,4, 4,1), 2,70 (1H, dd, J 11,2, 3,9), 2,89 (1H, dddd, J 15,0, 11,2, 2,6, 2,4), 3,12 (1H, ddd, J 15,0, 11,2, 2,4), 3,36 (1H, d, J 10,0), 5,09 (1H, dt, J 9,8, 4,1), 6,81 (1H, dt, J 9,8, 1,8), 7,21 (1H, dd, J 9,8, 1,5), 7,31 (1H, dl, J 9,8), 7,47 (1H, d, J 1,5). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20,6, 27,9, 29,8, 42,4, 52,6, 62,3, 76,8, 109,3, 111,2, 112,3, 115,2, 119,3, 121,6, 123,2, 125,8, 136,9. HRMS (Impacto eletrônico) para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Br}$ (M^+) m/z : Calculado 316,0575, Obtido 316,0539.

4.2.2.28. (1R)-7-bromo-2-metil-1-(4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (60)

A uma solução da amina **55** (0,400 g, 0,128 mmol) em 0,85 mL de MeCN foi adicionado 0,053 mL (0,638 mmol) de solução aquosa (36%) de CH_2O , e após agitação a 25 °C por 15 minutos, 16,1 mg de NaBH_3CN e 39,0 mg de AcOH foram adicionados. A agitação foi continuada por mais 1 hora, então a mistura foi evaporada a pressão reduzida, adicionado-se ao resíduo solução aquosa saturada de NaCO_3 , extraída com CH_2Cl_2 , e concentrada. O complexo BH_2CN de **60** foi refluxado por 2 horas em 1,1 mL de THF/ Et_3N

(20%). O bruto reacional foi cromatografado, empregando-se como eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10%, $R_f=0.56$), fornecendo a metilamina **60** na forma de um óleo incolor em 88% de rendimento.

Anexo 1: As ($\pm$)-debromo-Arborescidinas C e D foram sintetizadas visando o estudo modelo das reações envolvidas na obtenção das Arborescidinas correspondentes. Os procedimentos experimentais são idênticos aos relatados anteriormente para cada análogo debromado.

4.2.2.29. *N1-[2-(1H-3-indolil)etil]-5-hexenamida*

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3045, 3284, 3077, 2973, 2929, 2859, 1648, 1537, 1546, 1434, 1340, 1253, 1228, 1099, 914, 742. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68 (2H, quint, J 7,8), 2,03 (2H, q, J 7,2), 2,10 (2H, t, J 7,8), 2,96 (2H, t, J 6,7), 3,58 (2H, q, J 6,1), 4,94 (1H, dd, J 10,2, 3,0), 4,96 (1H, dd, J 17,6, 3,0), 5,68 (1H, sl), 5,73 (1H, ddt, J 17,6, 10,2, 6,1), 6,99 (1H, d, J 1,5), 7,10 (1H, dt, J 7,8, 0,7), 7,19 (1H, dt, J 7,8, 0,7), 7,35 (1H, d, J 8,7), 7,58 (1H, d, J 8,7), 8,48 (1H, sl, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 24,7, 25,3, 33,0, 35,9, 39,7, 11,3, 112,7, 115,2, 118,6, 119,3, 122,0, 122,1, 127,3, 136,4, 137,8, 173,0.

4.2.2.30. *1-(4-pentenil)-4,9-diidro-3H- β -carbolina*

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3070, 2935, 2877, 2836, 2768, 2730, 1639, 1602, 1546, 1444, 1373, 1319, 1250, 1218, 998, 914, 746. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,83 (2H, quint, J 7,7), 2,09 (2H, q, J 7,7), 2,76 (2H, t, J 8,9), 2,88 (2H, t, J 8,5), 3,88 (2H, t, J 8,2), 4,89 (1H, dd, J 12,0, 1,6), 4,94 (1H, dd, J 15,7, 3,1), 5,73 (1H, ddt, J 15,7, 12,0, 8,5), 7,12 (1H, dt, J 7,1, 0,7), 7,24 (1H, dt, J 7,1, 0,7), 7,40 (1H, d, J 8,3), 7,59 (1H, d, J 8,3), 10,20 (1H, sl, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 19,3, 26,1, 33,2, 34,6, 47,4, 112,2, 115,0, 117,1, 119,9, 124,5, 125,0, 125,3, 128,6, 137,2, 137,8, 162,2,

4.2.2.31. *1-(4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina*

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3409, 3218, 3062, 2929, 2844, 2744, 1641, 1562, 1452, 1343, 1317, 1288, 1155, 1108, 1002, 909, 744. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,70 (3H, m), 1,84-1,91 (1H, m), 2,09-2,19 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,75

(1H, dq, J 8,0, 1,9), 3,03 (1H, ddd, J 15,5, 8,0, 5,5), 3,34 (1H, dt, J 14,5, 4,5), 4,07 (1H, sl), 4,98 (1H, dl, J 10,2), 5,03 (1H, dd, J 17,1, 1,6), 5,80 (1H, ddt, J 17,1, 10,2, 6,7), 7,09 (1H, dt, J 7,6, 0,7), 7,14 (1H, dt, J 7,6, 0,7), 7,30 (1H, d, J 7,8), 7,47 (1H, d, J 7,8), 7,84 (1H, sl, NH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22,6, 25,0, 33,7, 34,3, 42,5, 52,5, 109,0, 110,7, 115,0, 118,0, 119,3, 121,5, 127,5, 135,6, 136,1, 138,3.

4.2.2.32. *1-(4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila*

Dados espectroscópicos: ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,44-1,55 (2H, m), 1,73-1,81 (1H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,10 (2H, quint, J 7,6), 2,61-2,67 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,15-3,20 (1H, m), 3,65 (3H, s), 4,35 (1H, dl, J 12,6), 4,95 (1H, d, J 8,2), 5,17 (1H, dl, J 4,4), 5,20 (1H, dt, J 17,2, 15,0), 5,83 (1H, ddt, J 17,2, 8,2, 5,5), 6,95 (1H, dt, J 7,6, 0,7), 7,04 (1H, dt, J 7,8, 0,7), 7,29 (1H, d, J 8,1), 7,36 (1H, d, J 8,1), 10,69 (1H, sl, NH). ^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ : 20,6, 24,8, 32,7, 33,3, 37,7, 50,9, 52,1, 106,2, 110,7, 114,5, 117,3, 118,2, 120,5, 126,2, 134,6, 135,7, 138,2, 155,3.

4.2.2.33. *2-metil-1-(4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina*

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3411, 3301, 3059, 2938, 2839, 2779, 1690, 1646, 1464, 1376, 1321, 1299, 1178, 903, 749. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28-1,34 (1H, m), 1,41-1,49 (1H, m), 1,57-1,66 (1H, m), 1,70-1,79 (1H, m), 1,95 (2H, q, J 7,0), 2,35 (3H, s), 2,55-2,71 (3H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,37 (1H, t, J 5,2), 4,84 (1H, dt, J 10,2, 0,8), 4,89 (1H, dd, J 17,1, 1,7), 5,66 (1H, ddt, J 17,1, 10,2, 6,6), 6,97 (1H, dt, J 6,8, 0,9), 7,01 (1H, dt, J 6,8, 0,9), 7,15 (1H, d, J 7,5), 7,36 (1H, d, J 7,5), 7,96 (1H, sl, NH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 18,9, 24,3, 32,0, 33,8, 41,7, 49,5, 59,7, 107,8, 110,6, 114,6, 117,8, 119,0, 121,0, 127,1, 134,8, 135,8, 138,5.

4.2.2.34. *1-(4,5-diidroxi-pentil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila*

Dados espectroscópicos: ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 353 K) δ : 1,18-1,54 (4H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,28 (1H, d, J 5,5), 3,43-3,46 (1H, m), 3,66 (3H, s), 4,26 (1H, dd, J 12,3, 4,4), 5,16 (1H, dd, J 8,9, 4,4), 6,95 (1H, t, J 7,3), 7,03 (1H, t, J 7,3), 7,30 (1H, d, J 8,0), 7,36 (1H, d, J 8,0), 10,57 (1H, sl). ^{13}C -NMR

(100 MHz, d_6 -DMSO, 353 K) δ : 20,5, 21,4, 32,9, 34,0, 37,7, 51,0, 51,8, 65,6, 70,8, 106,1, 110,6, 117,1, 118,0, 120,3, 126,1, 134,7, 135,7, 155,4.

4.2.2.35. 1-(3-formilpropil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3371, 3054, 3010, 2949, 2848, 2723, 1701, 1675, 1471, 1448, 1409, 1228, 1112, 1018, 744. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,55-1,93 (4H, m), 2,39-2,52 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J 15,3, 3,5), 2,84 (1H, dl, J 5,0), 3,19 (1H, ql, J 9,7), 3,76-3,79 (3H, sl), 4,35/4,52 (1H, dl, J 9,4), 5,20/5,35 (1H, sl), 7,10 (1H, dt, J 7,2, 1,2), 7,15 (1H, dt, J 7,2, 1,2), 7,29 (1H, d, J 7,9), 7,47 (1H, d, J 7,9), 9,66/9,74 (1H, sl). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 18,4, 25,5, 38,4, 43,2, 51,1, 52,8, 67,8, 107,8, 110,9, 117,9, 119,2, 121,6, 126,6, 134,0, 136,0, 156,7, 202,4.

4.2.2.36. debromo-Arborescidina C e D

Dados espectroscópicos: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,58-1,75 (4H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,27 (1H, q, J 13,2), 2,41 (1H, dd, J 11,5, 2,1), 2,81 (3H, s), 2,93-2,98 (1H, m), 3,05-3,07 (1H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,38-3,42 (1H, m), 6,28 (1H, d, J 3,4), 7,16 (1H, t, J 6,0), 7,27 (1H, t, J 6,0), 7,40 (1H, d, J 6,6), 7,48 (1H, d, J 6,6).

4.2.2.37. debromo-Arborescidina B

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3047, 2933, 2902, 2840, 2784, 1673, 1569, 1558, 1470, 1437, 1382, 1316, 1222, 1052, 997, 898, 744. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,89 (H, dq, J 10,2, 3,6), 2,37 (1H, dl, J 13,0), 2,43 (1H, dl, J 13,0), 2,51-2,60 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,71-2,76 (2H, m), 2,94 (1H, dt, J 7,1, 1,8), 3,15 (1H, dd, J 5,1, 1,7), 3,43 (1H, d, J 10,1), 5,06 (1H, q, J 4,2), 6,93 (1H, dt, J 10,0), 7,14 (1H, t, J 7,3), 7,20 (1H, t, J 7,3), 7,33 (1H, d, J 8,2), 7,47 (1H, d, J 8,2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 20,6, 28,0, 30,0, 42,4, 52,8, 62,5, 108,1, 109,1, 109,2, 110,0, 118,2, 120,2, 121,8, 122,0, 127,2, 136,1.

4.2.2.38. 2-alilpent-4-enoato de etila (68)

Uma solução de dialilmalonato de dietila (30,00 g, 124,8 mmol) e NaCN (12,00 g, 244,9 mmol) em DMSO (100,0 mL) foi aquecida sob atmosfera de nitrogênio por 6 horas e, então, deixada agitando a temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, diluiu-se com

água, e a mistura foi extraída com éter de petróleo. A fase orgânica seca e evaporada a pressão reduzida. Destilação do resíduo forneceu o 2-alilpent-4-enoato de dietila **68** em 81% de rendimento (16,9 g).

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 62-63 °C/6 mmHg. (69-71 °C/9 mmHg^{lit.}). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3079, 1981, 1939, 2912, 1735, 1643, 1442, 1375, 1234, 1180, 1137, 1035, 995, 917, 865. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, J 7,1), 2,22-2,28 (2H, m), 2,33-2,41 (2H, m), 2,47-2,53 (1H, m), 4,13 (2H, q, J 7,1), 5,02 (2H, dd, J 12,0, 1,6), 5,05 (2H, dd, J 18,0, 1,6), 5,76 (2H, ddt, J 18,0, 12,0, 7,1). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3), 35,8 (2x CH_2), 44,9 (CH_2), 60,2 (CH), 116,8 (2x CH_2), 135,25 (2x CH), 174,8 (C).

4.2.2.38. ácido 2-alilpent-4-enoico (**69**)

Uma solução de **68** (16,9 g, 100,6 mmol) em éter seco (100,0 mL) foi adicionada gota-a-gota em um balão contendo LiAlH_4 (8,03 g, 211,3 mmol) em éter seco (100,0 mL) a 0 °C e agitação magnética constante. A mistura foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente, hidrolisada pela adição de água a 0 °C sob agitação, deixando-se reagir por mais 1 hora. Os sais foram removidos por filtração, e evaporação do filtrado forneceu o 2-alilpent-4-en-1-ol, o qual foi convertido no tosilato.

O álcool (12,10 g, 95,87 mmol) foi dissolvido em 80,00 mL de piridina seca e a solução resfriada a -5 °C, cloreto de *p*-toluenosulfonila (20,11 g, 105,5 mmol) foi adicionado em uma única porção, e a mistura agitada por 2 horas a baixa temperatura e atmosfera inerte. Em seguida, água foi adicionada em porções (1,0 + 1,0 + 1,0 + 2,0 + 5,0 mL) em intervalos de 5 minutos. A solução foi extraída 20,0 mL de água, e clorofórmio. A fase orgânica lavada com H_2SO_4 (10%) gelado, água, e solução de NaHCO_3 (20%). A fase orgânica seca, filtrada e evaporada a pressão reduzida, fornecendo o tosilato em 99% de rendimento.

Uma solução do tosilato (26,58 g, 94,91 mmol) e NaCN (9,300 g, 189,8 mmol) em *N*-metilpirrolidona (106,0 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 2 dias, então diluída com água (300,0 mL) e extraída com éter de petróleo (4x 300,0 mL). Destilação de extrato seco forneceu a nitrila correspondente, p.e. 75-76 °C/7 mmHg.

Hidrólise da 3-alilhex-5-enenitrila (6,50 g, 48,2 mmol) foi feita usando-se KOH aquoso (24,5 g, 437 mmol, em 30,0 mL de água) e EtOH (49,0 mL) através de refluxo por

12 horas. O solvente foi removido a pressão reduzida, e a solução residual extraída com éter (a fase etérea foi descartada, continha 2,22 g de nitrila), e a fase aquosa separada, resfriada em banho de gelo e acidificada a pH= 1,0 pela adição de HCl (12 M) gota-a-gota. A mistura foi extraída com éter (2x), e as fases orgânicas combinadas foram secas e evaporadas para fornecer 3,54 g do ácido **69** em 73% de rendimento (baseado na recuperação da nitrila).

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3077, 2977, 2919, 2674, 1704, 1642, 1444, 1426, 1297, 1249, 1189, 994, 922. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,04-2,18 (5H, m), 2,30 (2H, d, J 6,0), 5,03 (2H, dd, J 9,5, 2,3), 5,07 (2H, 18,0, 2,3), 5,77 (2H, 18,0, 9,5, 6,0), 10,80 (1H, sl, COOH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 34,1 (2x CH_2), 37,77 (CH_2), 37,81 (CH), 117,2 (2x CH), 135,8 (2x CH_2), 179,9 (C).

4.2.2.39. *N1-[2-(1H-3-indolil)etil]-3-alil-5-hexenamida (70)*

A uma solução de triptamina (3,50 g, 21,8 mmol) e o ácido **69** (3,36 g, 21,8 mmol) em 218 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C foi adicionado EDC {hidroclorato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 4,60 g, 24,0 mmol} e HOBT [hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 3,24 g, 24,0 mmol]. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa de HCl 5% (3x 15,0 mL), solução aquosa de NaHCO_3 5% (20,0 mL), água (20,0 mL), brine (20,0 mL) e seca. Purificação por cromatografia em sílica gel, empregando-se $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5%), forneceu **70** em 99% de rendimento na forma de um sólido alaranjado.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 56-57 °C. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3417, 3290, 3087, 2966, 2922, 2850, 1646, 1530, 1459, 1431, 1343, 1250, 1233, 1090, 1002, 909, 738. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,98-2,09 (7H, m), 2,94 (2H, t, J 7,0), 3,58 (2H, q, J 7,0), 4,96 (2H, dd, J 16,0, 1,0), 4,99 (2H, dl, J 8,5), 5,66-5,74 (1H, m), 5,69 (2H, dt, J 16,0, 8,5, 7,0), 6,96 (1H, sl), 7,10 (1H, tl, J 8,0), 7,18 (1H, dt, J 8,0, 1,0), 7,34 (1H, d, J 8,0), 7,57 (1H, d, J 8,0), 8,61 (1H, sl, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 25,3, 34,5, 37,6 (2x CH_2), 39,6, 40,5, 111,3, 112,5, 116,7 (2x CH), 118,5, 119,2, 122,0, 122,1, 127,2, 136,2 (2x CH_2), 136,4, 172,4.

4.2.2.40. 1-(2-alil-4-pentenil)-4,9-diidro-3H- β -carbolina (71)

Uma solução contendo **70** (4,41 g, 14,9 mmol) e 9,72 mL de POCl₃ em 373 mL de MeCN (seca) foi aquecida a refluxo por 3 horas, resfriada a temperatura ambiente, e então concentrada. O óleo alaranjado viscoso foi cromatografado em sílica gel, empregando-se CH₃Cl/MeOH (10%), fornecendo **71** em 88% de rendimento na forma de um sólido alaranjado.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 102-103 °C. IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3421, 3072, 3025, 2975, 2925, 2836, 2761, 2724, 2647, 1639, 1619, 1598, 1544, 1502, 1442, 1371, 1319, 1268, 1189, 995, 912, 744. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2,14-2,25 (4H, m), 2,45 (1H, quint, *J* 6,5), 3,04 (2H, t, *J* 8,0), 3,19 (2H, d, *J* 7,0), 3,83 (2H, t, *J* 8,0), 4,91 (2H, d, *J* 10,0), 4,94 (2H, d, *J* 20,5), 5,74 (2H, ddt, *J* 20,5, 10,0, 7,0), 7,13 (1H, t, *J* 8,0), 7,30 (1H, t, *J* 8,0), 7,56 (1H, d, *J* 8,5), 7,71 (1H, d, *J* 8,5), 12,40 (1H, sl, NH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 19,3, 37,2, 37,8, 38,0 (2x CH₂), 43,0, 113,9, 117,1 (2x CH), 120,8, 121,3, 122,0, 124,2, 126,8, 127,8, 135,9 (2x CH₂), 141,0, 168,4 (C).

4.2.2.41 (1R)-1-(2-alil-4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (72)

O catalisador de rutênio foi preparado previamente através da metodologia desenvolvida por Noyori. A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, adicionou-se RuCl₂(n⁶-*p*-cimeno) (7,19 μ mol, 4,40 μ g), o ligante quiral (*S,S*)-TsDPEN (8,63 μ mol, 3,16 μ g), DMF seco (1,00 mL), e a base Et₃N (14,4 μ mol, 1,46 μ g, 2,00 μ L). Aqueceu-se a mistura a 90 °C por 1 hora. Após a mistura chegar a temperatura ambiente foi adicionada a imina **71** (0,360 mmol, 0,100 g), e uma mistura azeotrópica de HCO₂H/Et₃N (5:2 v/v, 0,750 mL), deixando-se reagir a temperatura ambiente por 10 horas. Ao final deste período, adicionou-se solução de NaHCO₃ (saturada), extraiu-se CH₂Cl₂, lavou-se a fase orgânica com água. A fase orgânica foi seca, filtrada e o bruto reacional purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo-se com CHCl₃/MeOH (10%). O composto **72** foi obtido em 92% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3415, 3182, 3072, 2971, 2917, 2842, 1639, 1450, 1360, 1301, 1244, 1155, 1108, 997, 912, 744. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,65-1,68 (2H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,11-2,23 (2H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 3,00 (1H, ddd, *J* 12,7, 9,1, 7,2), 3,30 (1H, dt, *J* 16,2, 6,0), 4,12 (1H, t, *J* 8,0), 5,02

(1H, dd, J 19,4), 5,03 (1H, d, J 17,6), 5,10 (1H, dl, J 17,6), 5,11 (1H, d, J 19,4), 5,80 (1H, ddt, J 19,4, 17,6, 8,0), 5,81 (1H, ddt, J 19,4, 17,6, 8,0), 7,08 (1H, dt, J 9,2, 1,1), 7,13 (1H, dt, J 9,2, 1,1), 7,27 (1H, d, J 9,2), 7,46 (1H, d, J 9,2), 7,80 (1H, s, NH). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 22,5, 33,4, 37,1, 38,5, 38,7, 40,0, 50,0, 108,7, 110,6, 116,6, 116,9, 118,0, 119,3 (2x CH), 121,5, 127,5, 135,5, 136,3 (2x CH_2), 136,4, 136,8.

4.2.2.42. (1R)-1-(2-alil-4-pentenil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de metila (73)

A uma solução da amina **72** (0,0490 g, 0,175 mmol), e trietilamina (0,0265 g, 0,263 mmol) em CH_2Cl_2 (2,90 mL) a 0 °C foi adicionado gota-a-gota uma solução de cloroformato de metila (0,0331 g, 350 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 mL). Após 1 hora, a mistura foi diluída com água (6,0 mL) e solução saturada de NH_4Cl (10 mL), extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (10 mL), água (10 mL), e seca. O solvente foi removido, e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3,3%), fornecendo **73** em 98% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: $\lambda = 266$ nm. $[\alpha]_D -1,33$ (c 0,6, CHCl_3). IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3396, 3318, 3072, 3952, 2917, 2848, 1677, 1639, 1469, 1448, 1409, 1228, 1110, 995, 912, 742. ^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO, 333 K) δ : 1,68-1,72 (1H, m), 1,72 (1H, dt, J 9,0, 3,6), 1,81 (1H, dt, J 10,6, 2,9), 1,96 (1H, quint, J 7,1), 2,13 (2H, m), 2,34-2,39 (1H, m), 2,65 (1H, d, J 3,8), 2,68 (1H, dq, J 11,5, 5,1), 3,14 (1H, dt, J 11,1, 4,7), 3,66 (3H, s), 4,23 (1H, sl), 4,99 (2H, dd, J 17,1, 9,9), 5,09 (2H, dd, J 17,1, 7,4), 5,32 (1H, sl), 5,77 (1H, ddt, J 17,1, 9,4, 7,4), 5,88 (1H, ddt, J 17,1, 9,9, 7,4), 6,97 (1H, dt, J 7,9, 0,7), 7,04 (1H, dt, J 7,9, 0,7), 7,31 (1H, d, J 7,7), 7,36 (1H, d, J 7,7), 10,69 (1H, sl, NH). ^{13}C -NMR (125 MHz, d_6 -DMSO, 333 K) δ : 20,5, 33,6, 36,6, 37,3, 49,2, 52,1, 78,8, 106,1, 110,7, 116,0 (2x CH), 117,2, 118,2, 120,5, 126,2, 134,9, 135,7, 136,5 (2x CH_2), 155,6.

4.2.3. Capítulo 3

4.2.3.1. *N*-formiltriptamina (95)

Triptamina (4,80 g, 30,0 mmol) e HCO_2Et (50,0 mL) foram refluxados. Após 17 horas de refluxo tudo estava dissolvido, e o solvente foi evaporado a pressão reduzida, e o óleo resultante diluído com 50,0 mL de CH_2Cl_2 , lavado com 50,0 mL de HCl (1 M), solução saturada de K_2CO_3 e brine. A fase orgânica seca, evaporada a pressão reduzida, e o óleo seco a alto vácuo por 3-4 horas, fornecendo 5,53 g de *N*-formiltriptamina (98%).

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,01 (2H, t, J 8,8), 3,67 (2H, t, J 8,8), 7,16 (1H, t, J 7,8), 7,22 (1H, t, J 8,1), 7,38 (1H, d, J 8,1), 7,61 (1H, d, J 7,8), 8,36 (1H, s).

4.2.3.2. 4,9-diidro-3H- β -carbolina (94)

A *N*-formiltriptamina (5,53 g, 29,4 mmol) foi dissolvida em 35,0 mL de MeCN, abaixando-se a temperatura a 0 °C. Uma solução de POCl_3 (4,3 mL, 46,0 mmol) previamente destilado em 7,0 mL de MeCN foi adicionado por um período de 35-40 minutos. A mistura foi mantida a 0 °C por mais 3 horas sobre agitação magnética constante. Após este período, 200 mL de HCl (5%) foi adicionado, extraído com Et_2O (3x 60,0 mL). A solução aquosa foi resfriada a 0 °C, agitada e solução de KOH (31,5 g em 60,0 mL de água) foi adicionada gota-a-gota. Houve a formação de precipitados brancos, que não puderam ser filtrados. Extração com CH_2Cl_2 (4x 150 mL), secagem, e evaporação a pressão reduzida forneceu o produto desejado **94** em 80% de rendimento na forma de um sólido alaranjado.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,91 (2H, t, J 8,8), 3,95 (2H, t, J 8,8), 7,16 (1H, t, J 8,0), 7,29 (1H, t, J 8,0), 7,38 (1H, d, J 8,0), 7,60 (1H, d, J 8,0), 8,54 (1H, s).

4.2.3.3. *Procedimento para preparação da aliltributilestanana*

Em 250 mL de Et₂O seco foi adicionado Mg (18,2 g) em um balão de 3 bocas equipado com um condensador (água gelada), termômetro e um funil de adição com equalizador de pressão. No funil de adição coloca-se o brometo de alila (39,5 mL, 0,45 mol) em 38,0 mL de Et₂O. Sob agitação 2,5-3 mL de brometo de alila é adicionado em uma porção. A mistura resultante é tratada com alguns cristais de iodo, aumentando a temperatura indicando que a reação se iniciou. O brometo de alila restante é adicionado gota-a-gota a uma velocidade que mantenha um refluxo brando, por aproximadamente 1,5 hora. A mistura é então refluxada por mais 1,5 hora. Enquanto o grignard está sendo refluxado, adiciona-se ao funil de adição óxido de bis(tributilestanana) (92,3 mL, 0,155 mmol) em 38,0 mL de Et₂O. Após o tempo de refluxo, a mistura é levada a temperatura ambiente, e a solução de óxido de bis(tributilestanana) é adicionada a uma velocidade que mantenha a temperatura entre 36-38 °C (aproximadamente 1 hora de adição). Após a adição a mistura é refluxada por mais 1,5 hora, e em seguida agitada a temperatura ambiente por 12 horas. A mistura resultante é resfriada em banho de gelo, e uma solução saturada de NH₄Cl é adicionada em uma velocidade que mantenha a temperatura abaixo dos 35 °C. A solução sobrenadante é decantada através de lã de vidro dentro de um funil de separação contendo 100 g de gelo. Os sólidos residuais são lavados com 3 porções de hexano (3x 100 mL), e decantado no funil. Após separação das fases, a fase aquosa é lavada com 125 mL de hexano. As fases orgânicas combinadas lavadas com NH₄Cl saturada, e 125 mL de brine. A fase orgânica seca, filtrada e evaporada a pressão reduzida. O resíduo é destilado a pressão reduzida (116 °C/1,6 mmHg) usando-se água gelada no condensador, fornecendo a alilestanana em 94% de rendimento.

4.2.3.4. *1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H-β-carbolina-2-carboxilato de benzila (96)*

A uma solução de **94** (2,36 g, 13,9 mmol), peneira molecular de 4A (bolas) em 20,0 mL de CH₂Cl₂ seco, a 0 °C, foi adicionado alilestanana (4,77 g, 14,1 mmol). À suspensão foi adicionada BnCO₂Cl (2,49 g, 14,6 mmol), o banho de gelo removido, e a mistura agitada por 12 horas a temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto colunado em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/EtOAc (3:1), fornecendo **96** em 50% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,54-2,84 (3H, m), 3,26-3,39 (1H, m), 4,42 (1H, dt, J 9,9,2,9), 5,10 (1H, dd, J 9,9, 1,5), 5,16-5,25 (1H, m), 5,20 (1H, d, J 3,3), 5,37 (1H, dd, J 16,8, 4,8), 5,87 (1H, ddt, J 16,8, 10,3, 6,9), 7,03 (1H, dt, J 7,7, 0,7), 7,12 (1H, dt, J 8,1, 1,1), 7,38 (1H, d, J 7,7), 7,46 (1H, d, J 8,1), 10,70 (1H, sl, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,6, 38,0, 38,1, 50,6, 66,0, 106,5, 110,5, 116,6, 117,1, 118,0, 120,4, 125,9, 126,9, 127,1, 127,7, 127,8, 133,4, 134,0, 135,6, 136,4, 154,3.

4.2.3.5. hexametildisilano $[(\text{TMS})_2]$

Uma suspensão de 30% de dispersão de lítio em óleo mineral (14,5 g, 0,628 mol) em THF (25 mL) foi degaseificada. Um condensador de Schlenck com banho a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ é colocado ao balão, e TMSCl (40,3 mL, 0,318 mmol) foi adicionado em uma única porção via seringa. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, e então foi aquecida a refluxo por 8 horas. Terra diatomácea (Celite) foi adicionada a mistura resfriada, filtrada em Celite, lavada com Et_2O . Os filtrados combinados foram lavados com água, secos e destilados a pressão atmosférica (p.e. $113\text{-}115\text{ }^\circ\text{C}$), fornecendo hexametildisilano em 97% de rendimento.

4.2.3.6. iodotrimetilsilano (TMSI)

Uma mistura de $(\text{TMS})_2$ (8,86 g, 8,19 mL, 40,0 mmol) e iodo (10,2 g, 40,0 mmol) é aquecida a $65\text{ }^\circ\text{C}$ em um balão equipado com uma coluna vigreux e dois condensadores (um em cima do outro), onde uma reação muito exotérmica se inicia. Uma solução homogênea é formada. Então a mistura é aquecida sobre refluxo por 1,5 hora. Neste estágio o $(\text{TMS})_2$ foi convertido quantitativamente no TMSI.

4.2.3.7. 1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (97)

O composto **96** (0,500 g, 1,44 mmol) foi dissolvido em 40,0 mL de MeCN seca abaixando-se a temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$. À solução foi adicionada TMSI (0,823 mL, 5,78 mol) gota-a-gota. Agitou-se a mistura por mais 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Ainda a baixa temperatura, adicionou-se 30,0 mL de HCl (10%) em uma única porção, e se extraiu com Et_2O (3x 20 mL) para retirar o iodeto de benzila. Uma solução de KOH (6,0 g, 54 mL água) foi adicionada gota-a-gota a solução ácida. Precipitados brancos formam-se entre pH 11-12.

Extração com CH_2Cl_2 (3-4x), secagem e evaporação, forneceu o sólido branco **97** em 61% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: $R_f = 0,57$ (AcOEt/EtOH/ NH_4OH , 85:10:5. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3408, 3317, 3057, 2924, 2850, 1672, 1585, 1446, 1427, 1163, 1113, 918, 741. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,55-2,58 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 3,02-3,05 (2H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 4,16-4,17 (1H, m), 5,23 (1H, dd, J 16,0, 10,2), 5,25 (1H, dd, J 16,0, 14,6), 5,92-5,94 (1H, m), 7,09 (1H, t, J 7,7), 7,11 (1H, t, J 7,7), 7,26 (1H, d, J 7,7), 7,46 (1H, d, J 7,7), 7,84 (1H, sl, NH). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22,6, 39,6, 42,8, 52,0, 110,7, 118,1, 118,6, 119,4, 121,6, 128,0, 135,1.

4.2.3.8. 1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de tert-butila (**93**)

O composto **97** (0,402 g, 1,90 mmol) foi dissolvido em 4,00 mL de CH_2Cl_2 , e uma solução de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,480 g, 2,20 mmol) em 1,00 mL de CH_2Cl_2 foi adicionada com uma seringa, agitando-se por 2,5 horas. O solvente foi evaporado e a mistura colunada em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/éter (2:1), fornecendo **93** em 85% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 118-119 °C. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO, 343 K) δ : 1,45 (9H, s), 2,59 (1H, d quint, J 5,9, 1,0), 2,65 (1H, dd, J 7,8, 3,3), 2,672,71 (2H, m), 3,15 (1H, ddd, J 14,5, 13,8, 7,6), 4,28 (1H, dl, J 12,9), 5,04 (1H, dd, J 10,1, 2,0), 5,12 (1H, dd, J 17,1, 2,0), 5,25 (1H, dd, J 8,1, 4,0), 5,88 (1H, ddt, J 17,1, 10,1, 7,0), 6,97 (1H, dt, J 6,9, 1,3), 7,05 (1H, dt, J 7,8, 1,3), 7,32 (1H, d, J 7,8), 7,38 (1H, d, J 7,8), 10,62 (1H, s, NH). ^{13}C -RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, 343 K) δ : 20,6, 27,7 (3x CH_3), 37,2, 38,2, 50,3, 78,6, 106,8, 110,6, 116,5, 117,2, 118,1, 120,5, 126,1, 134,0, 134,5, 135,8, 153,8.

4.2.3.9. anidrido metoxiacético (**102**)

Uma mistura de ácido metoxiacético (36,0 g, 400 mmol) e anidrido acético (40,1 g, 400 mmol) foi aquecida até 164 °C, destilando-se uma mistura de ácido acético e do anidrido do ácido acético a pressão normal. A pressão foi reduzida, e o produto coletado a 65-71 °C a 0,2 mmHg, fornecendo **102** em 83% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 65-71 °C/0,2 mmHg. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,49 (3H, s), 4,19 (2H, s).

4.2.3.10. 1-alil-9-(2-metoxiacetil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de tert-butila (98)

Uma suspensão de NaH (0,073 g, 1,82 mmol) em 10,0 mL de DMF, a 0 °C, foi adicionada uma solução de **93** (0,495 g, 1,59 mmol) em 10,0 mL de DMF. Após 10 minutos, o anidrido **102** (5,00 mL, 3,70 mmol) foi adicionado. A reação foi interrompida após 30 minutos adicionando-se solução de NH₄Cl a baixa temperatura. Extração com CH₂Cl₂, lavagem da fase orgânica com água (2x), secagem e evaporação forneceram um óleo. O óleo resultante foi cromatografado em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (3:1), fornecendo **98** em 71% de rendimento (92% baseando-se no material de partida recuperado).

Dados espectroscópicos: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,47 (9H, s), 2,34-2,37 (1H, m), 2,66-2,81 (4H, m), 3,12-3,33 (1H, m), 3,61 (3H, s), [4,30/4,51 (0,3H/0,7H, dd/dd, *J* 12,0, 5,0)], [4,51 (0,3H, d, *J* 15,0), 4,70 (0,7H, d, *J* 15,0)], 4,80 (1H, d, *J* 15,0), 5,04 (1H, d, *J* 10,0), 5,09 (1H, d, *J* 17,2), 5,94-6,03 (2H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,48-7,68 (2H, m).

4.2.3.11. Reagente de Petasis (Cp₂TiMe₂)

A uma suspensão de Cp₂TiCl₂ (1,87 g, 7,50 mmol) em éter (30,0 mL) foi adicionado MeLi (24,0 mL, 18,0 mmol, em éter 0,75 M) por 40 minutos a 0 °C. A mistura tornou-se alaranjada, e após 1 hora a 0 °C 150 mL de água foi adicionada. A fase etérea foi separada, seca e evaporada, fornecendo o Cp₂TiMe₂ na forma de um sólido laranja em 97% de rendimento. Preparou-se uma solução 0,5 M em tolueno do reagente de Petasis.

Dados espectroscópicos: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,07 (6H, s), 5,68 (10H, sl).

4.2.3.12. 1-alil-9-(1-metoximetilvinil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de tert-butila (92)

A uma solução de **98** (0,238 g, 0,621 mmol) em 3,0 mL de tolueno seco foi adicionado o Cp₂TiCl₂ (0,284 g, 1,37 mmol) como uma solução 0,5 M em tolueno. Protegeu-se a mistura da luz, aquecendo-se a 80 °C por 4 horas. Em seguida, evaporou-se a mistura, e o bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/éter (3:1), fornecendo **92** em 67% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2974, 2925, 2844, 1699, 1684, 1558, 1456, 1419, 1169, 1109, 914, 742. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,44-2,52 (1H, m), 2,63-2,68 (1H, m), 2,71-2,73 (1H, m), 2,75-2,92 (1H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 3,43 (3H, s), 4,05-4,24 (2H, m), [4,35 (0,4H, dd, J 12,0, 8,0), 4,49 (0,6H, dd, J 12,0, 8,0)], 5,04 (1H, d, J 8,0), 5,01-5,09 (1H, m), [5,37 (0,55H, d, J 8,0), 5,48 (0,45H, d, J 8,0)], 5,45 (1H, d, J 8,0), 5,79 (1H, d, J 8,0), 5,78-5,85 (1H, m), 7,12 (1H, t, J 8,0), 7,18 (1H, t, J 8,0), 7,29-7,31 (1H, m), 7,47 (1H, t, J 8,0).

4.2.3.13. 6-metoximetil-2,3,3a,4-tetraidro-1H-pirido[1,2,3-lm] β -carbolina-3-carboxilato de tert-butila (100)

A uma solução de **92** (0,230 g, 0,601 mmol) em 6,0 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado o catalisador **99** (0,048 g, 0,0563 mmol). Em 30 minutos a reação completa-se a temperatura ambiente. Evaporação a pressão reduzida e purificação por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/éter (3:1), forneceu **100** em 86% de rendimento na forma de um sólido branco.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 107-108 °C. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 2,16 (1H, d, J 13,5), 2,70-2,81 (3H, m), 2,87 (1H, dt, J 12,6, 3,4), 3,47 (3H, s), 4,31 (1H, d, J 12,6), 4,44 (1H, dd, J 13,5, 3,4), 4,76 (1H, d, J 12,6), 5,00 (1H, dd, J 8,0, 3,4), 5,30 (1H, dd, J 8,0, 1,6), 7,14 (1H, dt, J 7,3, 1,6), 7,20 (1H, dt, J 7,3, 1,6), 7,48 (1H, d, J 7,3), 7,57 (1H, d, J 7,3).

4.2.3.14. 1-alil-9-(2-metxiacetil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de benzila (103)

Uma suspensão de NaH (0,0918 g, 2,30 mmol) em 10,0 mL de DMF, a 0 °C, foi adicionada uma solução de **96** (0,530 g, 1,53 mmol) em 10,0 mL de DMF. Após 10 minutos, o anidrido **102** (4,13 mL, 33,1 mmol) foi adicionado. A reação foi interrompida após 30 minutos adicionando-se solução de NH_4Cl a baixa temperatura. Extração com CH_2Cl_2 , lavagem da fase orgânica com água (2x), secagem e evaporação forneceram um óleo. O óleo resultante foi cromatografado em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (3:1), fornecendo **103** em 71% de rendimento (96% baseando-se no material de partida recuperado) na forma de um sólido amarelado.

Dados físicos e espectroscópicos: p.f. 110-111 °C. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3068, 3031, 2933, 2844, 1789, 1699, 1456, 1425, 1319, 1282, 1230, 1207, 1103, 1018, 917, 744. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (1H, quint, J 7,6), 2,70 (1H, dd, J 12,8, 3,6), 2,77-2,89 (2H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,57 (3H, s), 4,40 (0,41H, dd, J 11,2, 4,8), 4,54 (0,49H, dd, J 11,2, 4,8), 4,65 (1H, dd, J 14,8, 12,0), 4,80 (1H, dd, J 12,0, 12,0), 4,94 (0,6H, d, J 8,0), 5,03-5,11 (2,4H, m), 5,23 (1H, d, J 20,0), 5,34 (1H, d, J 20), 5,81-5,90 (0,65H, m), 5,93-6,01 (0,35H, m), 6,07 (0,65H, d, J 7,6), 6,11 (0,35H, d, J 7,6), 7,25-7,53 (9H, m). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,8, 35,9, 38,3, 52,5, 59,6, 67,2, 73,8, 111,2, 114,4, 116,9, 118,9, 123,5, 124,6, 127,8, 128,4, 134,8, 139,8, 155,6, 169,8.

4.2.3.15. *Tentativa de desproteção de 103 com TMSI*

O composto **103** (0,045 g, 0,108 mmol) foi dissolvido em 2,70 mL de MeCN seca abaixando-se a temperatura a 0 °C. À solução foi adicionada TMSI (0,061 mL, 0,432 mmol) gota-a-gota. Agitou-se a mistura por mais 1 hora a 0 °C. Ainda a baixa temperatura, adicionou-se 10,0 mL de HCl (10%) em uma única porção, e se extraiu com Et_2O (3x 5,0 mL) para retirar o iodeto de benzila. Uma solução de KOH (0,60 g, 5,4 mL água) foi adicionada gota-a-gota a solução ácida. Precipitados brancos formam-se entre pH 11-12. Extração com CH_2Cl_2 (3-4x), secagem e evaporação, forneceu o sólido branco **97** em 48% de rendimento.

4.2.3.16. *1-(1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-9-il)-2-metoxi-1-etanona (104) e 2-metoxi-1-(1-propil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-9-il)-1-etanona (105)*

Uma mistura de **103** (1,82 g, 4,35 mmol), Et_3SiH (2,02 g, 2,78 mL, 17,4 mmol), Et_3N (0,301 g, 3,04 mmol), e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,231 g, 1,30 mmol) em CH_2Cl_2 (21,0 mL) foi agitada a 0 °C por 12 horas. A reação foi interrompida pela adição de NH_4Cl , extraída muitas vezes com Et_2O . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, brine, secas e concentradas a pressão reduzida. Purificação por cromatografia em sílica gel, empregando-se $\text{AcOEt}/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (85:10:5), forneceu uma mistura de **104** e **105** (1,2:1) em 90% de rendimento.

4.2.3.17. 1-alil-9-(1-metoximetilvinil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de benzila

A uma solução de **103** (0,621 mmol) em 3,0 mL de tolueno seco foi adicionado o Cp_2TiCl_2 (0,284 g, 1,37 mmol) como uma solução 0,5 M em tolueno. Protegeu-se a mistura da luz, aquecendo-se a 80 °C por 4 horas. Em seguida, evaporou-se a mistura, e o bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/éter (3:1), fornecendo o produto desejado em 65% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3064, 3033, 2927, 1697, 1589, 1450, 1431, 1234, 1105, 1025, 918, 747. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,69-2,80 (2H, m), 2,93 (1H, dd, J 9,2, 3,7), 3,31 (3H, s), 3,33-3,53 (4H, m), 4,32 (1H, sl), 4,51 (1H, dl, J 11,7), 5,21 (1H, dd, J 17,9, 10,3), 5,32 (1H, sl), 5,32-5,57 (1H, m), 5,59 (1H, sl), 5,64 (1H, dd, J 13,2, 3,7), 5,96 (1H, ddt, J 17,9, 13,2, 9,2), 5,99 (1H, sl), 7,25 (1H, t, J 7,7), 7,33 (1H, t, J 8,1), 7,48 (1H, d, J 8,1), 7,49-7,56 (5H, m), 7,63 (1H, d, J 7,7). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,4, 37,4, 38,7, 49,9, 57,8, 66,2, 71,9, 108,6, 109,9, 116,1, 116,8, 117,7, 119,4, 121,7, 126,2, 127,1, 127,4, 128,0, 131,7, 134,2, 134,5, 136,6, 136,8, 140,7, 154,6.

4.2.3.18. hidreto de tributilestanho (Bu_3SnH)

Uma solução de Bu_3SnCl (32,6 g, 28,3 mL, 100 mmol), KF aquoso (11,6 g, 200 mmol, em 30 mL de água) e PMHS (polimetilidrosilano, 7,80 mL, 130 mmol) em THF (100 mL) foi agitada a temperatura ambiente até que o precipitado inicialmente formado de Bu_3SnF desaparecesse (3,5 horas). Uma solução aquosa de NaOH (3 M, 70 mL) foi adicionada e a mistura reacional agitada por 12 horas. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NH_4Cl , água, brine e seca sobre MgSO_4 . Evaporação do solvente forneceu 28,8 g (99%) de Bu_3SnH contendo 2-3 mol% de PMHS por RMN. Destilação deste material forneceu o Bu_3SnH puro em 82% de rendimento na forma de um líquido incolor.

Dados físicos: p.e. 67-70 °C/0,3 mmHg.

4.2.3.19. (Z)-2-iodo-3-buten-1-ol

Uma mistura de Bu_3SnH (1,7 g, 5,8 mmol), 2-buten-1-ol (1,1 g, 16 mmol), azobis(isobutironitrila) (AIBN, 27 mg) foi aquecida a 85 °C sob atmosfera de argônio por 2 horas. A mistura reacional foi destilada fornecendo 1,6 g (4,3 mmol, 74%) do (Z)-2-tributilestanil-3-buten-1-ol.

Dados físicos e espectroscópicos: p.e. 107-109 °C/0,2 mmHg. IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3320, 1630. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86 (9H, m), 1,08-1,60 (18H, m), 1,71 (1H, q, J 7,0), 6,28 (1H, q, J 7,0).

A solução da (Z)-2-tributilestanil-3-buten-1-ol (4,3 mmol) em 71,0 mL de CCl_4 foi adicionado iodo (I_2 , 2,72 g, 10,75 mmol). A solução foi agitada por 10 minutos a 4 °C, descolorada pela adição de excesso de bisulfito de sódio aquoso (10%), extraída com éter (2x 25,0 mL). A fase orgânica foi seca, concentrada, e o resíduo purificado por filtração em sílica gel, empregando-se hexano/AcOEt (20% como eluente), fornecendo o (Z)-2-iodo-2-buten-1-ol em 98% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3330, 1650. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,70 (3H, d, J 7,0), 2,92 (1H, sl, OH), 4,21 (2H, s), 5,98 (1H, q, J 7,0). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,4 (CH_3), 71,4 (CH_2), 109,6 (C), 131,0 (CH).

4.2.3.20. (Z)-1-bromo-2-iodo-2-buten-1-ol (89)

A uma solução resfriada a 0 °C do (Z)-2-iodo-2-buten-1-ol (0,301 g, 1,52 mmol) e Ph_3P (0,798 g, 3,04 mmol) em CH_2Cl_2 (8,5 mL) foi adicionado CBr_4 (1,21 g, 3,65 mmol) sob atmosfera de argônio, e a mistura resultante agitada a baixa temperatura por 10 minutos. Após evaporação do solvente, Et_2O /hexano (1:1, 50 mL) foi adicionado ao resíduo, e o sólido que se separou removido por filtração. O filtrado foi condensado, e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se hexano/AcOEt (20%), fornecendo **89** em 96% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 1619. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (6H, d, J 6,6), 2,65 (1H, m), 4,30 (2H, s), 6,16 (1H, d, J 10,0). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22,0 (2x), 31,1, 37,3, 93,7, 153,7. HRMS para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{BrI}$ (M^+) m/z : Calculado 287,9011, Obtido 287,9020.

4.2.3.21. 1-{1-alil-2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-9-il}-2-metoxi-1-etanona (106) e

1-{2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-1-propil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-9-il}-2-metoxi-1-etanona (107)

A uma solução da mistura **104/105** (0,180 g) em 9,0 mL de MeCN seca foi adicionado **89** (0,165 g, 0,633 mmol) e K_2CO_3 (0,157 g, 1,14 mmol) deixando-se a mistura reagir por 12 horas a temperatura ambiente. Ao final deste período, água foi adicionada e se extraiu a fase orgânica com CH_2Cl_2 . Evaporação do solvente forneceu um bruto, que foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (5%), fornecendo uma mistura de **106/107** inseparáveis por cromatografia.

4.2.3.22. 1-alil-2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-9-(1-metoximetilvinil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (108) e

2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-9-(1-metoximetilvinil)-1-propil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (109)

A uma solução da mistura **106/107** (0,160 g) em 1,0 mL de tolueno seco foi adicionado o Cp_2TiCl_2 (0,217 g, 1,04 mmol) como uma solução 0,5 M em tolueno. Protegeu-se a mistura da luz, aquecendo-se a 80 °C por 4 horas. Em seguida, evaporou-se a mistura, e o bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (5%), fornecendo uma mistura **108/109** inseparáveis por cromatografia.

4.2.3.23. 3-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-6-metoximetil-2,3,3a,4-tetraidro-1H-pirido[1,2,3-lm] β -carbolina (110) e

2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-9-(1-metoximetilvinil)-1-propil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (109)

A uma solução da mistura **108/109** (0,077 g) em 2,24 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado o catalisador **99** (0,0182 g, 0,0214 mmol). Em 12 horas a reação completa-se a temperatura ambiente. Evaporação a pressão reduzida e purificação por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (5%), forneceu 18 mg de **110** e se recuperou 33 mg de **109**.

Dados espectroscópicos para **109**: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3048, 2954, 2931, 2869, 1652, 1610, 1453, 1353, 1307, 1211, 1195, 1101, 1012, 910, 815, 742. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, J 7,1), 1,48-1,59 (2H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,80 (3H, d, J 6,3), 2,54 (1H, dd, J 16,0, 5,0), 2,84 (1H, ddd, J 15,5, 11,5, 5,8), 2,97 (1H, dd, J 14,1, 5,8), 3,27 (1H, ddd, J 14,1, 11,5, 5,0), 3,30-3,47 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J 10,7, 2,6), 4,07 (2H, dt, J 14,1, 11,5), 5,33 (1H, s), 5,72 (1H, s), 5,77 (1H, dt, J 6,3, 6,3), 7,10 (1H, dt, J 7,3, 0,9), 7,16 (1H, dt, J 7,3, 0,9), 7,29 (1H, d, J 7,3), 7,47 (1H, d, J 7,3). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 14,0, 17,2, 20,0, 21,7, 36,6, 42,3, 54,7, 58,8, 65,1, 72,5, 108,1, 109,9, 110,6, 114,8, 117,9 (2x), 121,6, 127,3, 132,0, 137,0, 141,1.

Dados espectroscópicos para **110**: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3047, 2921, 2848, 2811, 1654, 1560, 1454, 1430, 1398, 1297, 1156, 1085, 799, 744. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,84 (3H, dd, J 6,0, 1,0), 2,26 (1H, t, J 10,8), 2,54 (1H, dt, J 9,2, 2,8), 2,62 (1H, dt, J 12,4, 5,6), 2,69 (1H, d, J 12,0), 2,90-2,91 (1H, m), 3,11 (1H, d, J 11,2), 3,25 (1H, dd, J 9,2, 4,4), 3,44 (3H, s), 3,73 (1H, dd, J 10,0, 3,3), 3,79 (1H, d, J 11,2), 4,32 (1H, d, J 10,0), 4,72 (1H, dd, J 10,0, 1,2), 5,27 (1H, dd, J 5,6, 1,2), 5,99 (1H, q, J 6,0), 7,09 (1H, t, J 7,0), 7,16 (1H, t, J 7,0), 7,44 (1H, d, J 7,0), 7,55 (1H, d, J 7,0). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 21,4, 26,5, 29,7, 49,9, 55,0, 57,3, 65,0, 71,6, 108,0, 108,6, 109,1, 112,4, 118,3, 119,9, 122,2, 128,4, 132,1, 133,5, 134,8, 134,9.

4.2.3.24. 1-alil-2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (**111**)

A uma solução da de **97** (1,00 g, 4,72 mmol) em 67,0 mL de MeCN seca foi adicionado **89** (1,23 g, 4,72 mmol) e K_2CO_3 (2,61 g, 18,9 mmol) deixando-se a mistura reagir por 12 horas a temperatura ambiente. Ao final deste período, água foi adicionada e se extraiu a fase orgânica com CH_2Cl_2 . Evaporação do solvente forneceu um bruto, que foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (5%), fornecendo **111** em 84% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3407, 3054, 2912, 2842, 2805, 1722, 1639, 1462, 1446, 1305, 1096, 1006, 914, 742. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,80 (3H, d, J 6,4), 2,48 (1H, quint dist, J 7,7), 2,57-2,66 (2H, m), 2,79 (1H, ddd, J 14,7, 9,2, 5,5), 2,92 (1H, ddd, J 13,4, 5,1, 3,1), 3,21 (1H, ddd, J 13,5, 9,8, 5,0), 3,40 (2H, s), 3,69 (1H, t, J 6,7), 5,14 (1H, d, J 15,3), 5,14 (1H, d, J 12,7), 5,85 (1H, q, J 6,3), 6,05 (1H, dddd, J 15,3, 12,7,

8,1, 6,0), 7,08 (1H, dt, J 7,7, 1,2), 7,13 (1H, dt, J 7,7, 1,2), 7,26 (1H, d, J 7,7), 7,48 (1H, d, J 7,7), 7,67 (1H, s). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 18,2, 21,7, 39,3, 44,3, 56,3, 64,9, 108,0, 110,0, 110,7, 117,2, 118,0, 119,2, 121,4, 127,0, 131,8, 134,9, 135,6, 136,3.

4.2.3.25. 1-{1-alil-2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolin-9-il}-2-metoxi-1-etanona (106)

A uma solução de **111** (0,239 g, 0,610 mmol) em 14,0 mL de MeCN seca foi adicionado **102** (0,395 g, 0,329 mL, 2,44 mmol) e DMAP (0,0373 g, 0,305 mmol) deixando-se a mistura reagir por 24 horas a temperatura ambiente. Ao final deste período, evaporou-se o solvente, e o bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (5%), fornecendo **106** em 25% de rendimento, ou 55% quando não se empregou solvente aquecendo-se a mistura a 80 °C.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3070, 3050, 2954, 2931, 2869, 2823, 1712, 1646, 1456, 1378, 1286, 1201, 1122, 1089, 1012, 941, 914, 802, 744. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,80 (3H, d, J 6,3), 2,42 (1H, dt, J 12,0, 8,8), 2,52 (1H, dd, J 15,0, 5,0), 2,58 (1H, dd, J 12,9, 6,3), 2,80 (1H, ddd, J 12,0, 11,0, 6,2), 3,00 (1H, dd, J 14,1, 6,2), 3,28 (1H, dt, J 12,9, 5,0), 3,44 (2H, q, J 15,0), 3,58 (3H, s), 4,42 (1H, d, J 8,8), 4,70 (2H, q, J 15,0), 5,06 (1H, d, J 10,1), 5,12 (1H, d, J 17,3), 5,86 (1H, q, J 6,3), 6,15 (1H, ddt, 17,3, 10,1, 7,7), 7,29 (1H, t, J 7,3), 7,32 (1H, t, J 7,3), 7,46 (1H, d, J 7,3), 7,56 (1H, d, J 7,3). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 17,1, 21,7, 38,6, 40,7, 58,2, 59,6, 65,2, 73,8, 109,5, 114,5, 115,6, 116,3, 118,7, 123,3, 124,4, 130,4, 131,9, 134,4, 137,1, 138,4, 169,0.

4.2.3.26. 1-alil-2-[(Z)-2-iodo-2-butenil]-9-(1-metoximetilvinil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (108)

A uma solução de **106** (0,160 g, 0,473) em 1,0 mL de tolueno seco foi adicionado o Cp_2TiCl_2 (0,217 g, 1,04 mmol) como uma solução 0,5 M em tolueno. Protegeu-se a mistura da luz, aquecendo-se a 80 °C por 4 horas. Em seguida, evaporou-se a mistura, e o bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (5%), fornecendo **108** em 67% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 2923, 2852, 1660, 1456, 1359, 1307, 1195, 1106, 1013, 910, 742. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,80 (3H, d, J 6,3), 2,42

(1H, dt, J 12,0, 8,8), 2,52 (1H, dd, J 15,0, 5,0), 2,58 (1H, dd, J 12,9, 6,3), 2,80 (1H, ddd, J 12,0, 11,0, 6,2), 3,00 (1H, dd, J 14,1, 6,2), 3,28 (1H, dt, J 12,9, 5,0), 3,44 (2H, q, J 15,0), 3,58 (3H, s), 4,42 (1H, d, J 8,8), 4,70 (2H, q, J 15,0), 5,06 (1H, d, J 10,1), 5,12 (1H, d, J 17,3), 5,33 (1H, s), 5,72 (1H, s), 5,86 (1H, q, J 6,3), 6,15 (1H, ddt, 17,3, 10,1, 7,7), 7,29 (1H, t, J 7,3), 7,32 (1H, t, J 7,3), 7,46 (1H, d, J 7,3), 7,56 (1H, d, J 7,3). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 17,1, 21,7, 38,6, 40,7, 58,2, 59,6, 65,2, 73,8, 108,4, 109,5, 114,5, 115,6, 116,3, 118,7, 123,3, 124,4, 128,2, 130,4, 131,9, 134,4, 137,1, 138,4.

4.2.3.27. 1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletila (112)

A uma solução de **94** (1,27g, 7,47 mmol), peneira molecular de 4A (bolas) em 13,0 mL de CH_2Cl_2 seco, a 0 °C, foi adicionado alilestanana (2,72 g, 8,22 mmol). À suspensão foi adicionado TcBocCl (2,15 g, 8,96 mmol), o banho de gelo removido, e a mistura agitada por 12 horas a temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto colunado em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/EtOAc (2:1), fornecendo **112** em 70% de rendimento.

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,92 (3H, d, J 2,2), 1,98 (3H, d, J 2,2), 2,56-2,90 (4H, m), 3,20 (1H, ddd, J 17,7, 13,2, 4,4), 4,46 (1H, ddd, J 17,7, 13,2, 4,4), 5,08-5,34 (3H, m), 5,91 (1H, ddt, J 17,6, 16,8, 9,9), 7,07 (1H, d, J 7,7), 7,14 (1H, t, J 7,0), 7,25 (1H, d, J 7,7), 7,47 (1H, t, J 7,0), 8,00/8,20 (1H, sl, NH). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,2 (CH_2), 21,6 (2x CH_3), 38,9 (CH_2), 39,4 (CH_2), 51,0 (C), 88,8 (C), 106,8 (C), 108,8 (C), 110,8 (CH), 118,1 (CH), 119,0 (CH), 121,9 (CH), 126,5 (C), 134,2 (CH), 135,8 (C), 152,6 (C).

4.2.3.28. 1-alil-9-(2-metoxiacetil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletila (113)

Uma suspensão de NaH (0,25 g, 6,26 mmol) em 40,0 mL de DMF, a 0 °C, foi adicionada uma solução de **112** (1,30 g, 3,13 mmol) em 10,0 mL de DMF. Após 10 minutos, o anidrido **102** (2,50 mL, 18,5 mmol) foi adicionado. A reação foi interrompida após 30 minutos adicionando-se solução de NH_4Cl a baixa temperatura. Extração com CH_2Cl_2 , lavagem da fase orgânica com água (2x), secagem e evaporação forneceram um

óleo. O óleo resultante foi cromatografado em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/AcOEt (3:1), fornecendo **113** em 75% de rendimento (98% baseando-se no material de partida recuperado).

Dados espectroscópicos: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,05 (3H, s), 2,66 (1H, dt, J 14,3, 9,9), 2,90-2,96 (3H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,45 (1H, dt, J 13,9, 3,7), 4,90 (1H, d, J 15,4), 5,06 (1H, d, J 15,4), 5,24 (1H, d, J 10,2), 5,30 (1H, d, J 17,2), 6,09-6,20 (2H, m), 7,46 (1H, t, J 7,4), 7,52 (1H, t, J 8,1), 7,68 (1H, d, J 7,4), 7,86 (1H, t, J 8,1). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21,1, 21,2 (2x CH_3), 37,1, 38,8, 51,7, 58,4, 72,9, 87,7, 106,4, 114,8, 115,8, 118,3, 122,7, 124,2, 128,9, 134,1, 134,5, 135,7, 152,2, 169,4.

4.2.3.29. 1-alil-9-(1-metoximetilvinil)-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletila (114)

A uma solução de **113** (0,300 g, 0,615) em 1,23 mL de tolueno seco foi adicionado o Cp_2TiCl_2 (0,256 g, 1,23 mmol) como uma solução 0,5 M em tolueno. Protegeu-se a mistura da luz, aquecendo-se a 80 °C por 4 horas. Em seguida, evaporou-se a mistura, e o bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando-se hexano/éter (2:1), fornecendo **114** em 53% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3057, 2989, 2929, 2848, 1703, 1657, 1456, 1410, 1163, 1109, 920, 810, 789, 742. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,66 (6H, s), 1,92 (2H, t, J 5,5), 2,43-2,54 (1H, m), 2,65-2,95 (2H, m), 3,16-3,31 (1H, m), 3,42 (2H, t, J 2,2), 4,04-4,43 (2H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 5,03-5,09 (2H, m), 5,35-5,45 (2H, m), 5,78-5,87 (2H, m), 7,10-7,23 (2H, m), 7,30 (1H, d, J 8,0), 7,46 (1H, t, J 7,0). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 22,4 (2x CH_3), 21,7 (CH_2), 29,8 (CH_2), 38,2 (CH_2), 50,9 (CH), 58,9 (CH_3), 72,5 (CH_2), 83,1 (C), 88,8 (C), 109,6 (C), 110,1 (CH), 119,9 (CH), 122,1 (CH), 122,5 (CH), 126,6 (C), 128,2 (C), 134,2 (CH), 137,1 (C), 140,9 (C), 153,6 (C).

4.2.3.30. 6-metoximetil-2,3,3a,4-tetraidro-1H-pirido[1,2,3-lm]β-carbolina-3-carboxilato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletila (115)

A uma solução de **114** (0,066 g, 0,136 mmol) em 1,36 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado o catalisador **99** (0,015 g, 0,0136 mmol). Em 12 horas a reação completa-se a temperatura ambiente. Evaporação a pressão reduzida e purificação por cromatografia em sílica gel, empregando-se hexano/éter (2:1), forneceu **115** em 65% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3051, 2991, 2925, 2846, 2823, 1699, 1653, 1458, 1440, 1403, 1274, 1103, 972, 933, 800, 741. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: [1,70/1,72/1,96/1,97 (6H, 4x s)], 2,18-2,22 (1H, m), 2,68-2,98 (2H, m), [3,45/3,46 (3H, s)], [3,72-3,74/4,06-4,12 (1H, m)], 4,32 (1H, d, *J* 12,0), 4,40-4,52 (1H, m), 4,74 (1H, d, *J* 5,9), 4,82-5,24 (1H, m), 5,32 (1H, d, *J* 5,9), 7,10-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, d, *J* 7,3), 7,58 (1H, t, *J* 7,7). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 21,9 (CH₂), 22,6 (2x CH₃), 30,1 (CH₂), 38,6 (CH₂), 48,1 (CH), 60,4 (CH₃), 60,5 (C), 72,4 (CH₂), 83,4 (C), 109,3 (C), 110,9 (C), 112,6 (CH), 118,3 (CH), 119,9 (C), 121,0 (CH), 122,5 (CH), 127,9 (C), 134,2 (C), 136,8 (CH), 154,4 (C).

4.2.3.31. 6-metoximetil-2,3,3a,4-tetraidro-1H-pirido[1,2,3-lm]β-carbolina (122)

Iodotrimetilsilano (82,5 μL, 0,058 mmol) foi adicionado a uma solução de 100 (0,089 g, 0,232 mmol), 2,6-lutidina (6,67 μg, 0,928 mol) e CH₂Cl₂ (0,58 mL) a temperatura ambiente. Após 10 minutos, MeOH (0,200 mL) foi adicionado gota-a-gota, e a mistura agitada por mais 15 minutos e, então, concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e NaOH (5,0 mL, 1M), e a fase orgânica separada. A fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas secas e evaporadas, fornecendo a amina **122** pura em 98% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3047, 2974, 2925, 1693, 1651, 1454, 1439, 1400, 1365, 1279, 1169, 1105, 935, 739. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,02 (1H, dt, *J* 13,9, 2,2), 2,49 (1H, ddd, *J* 15,7, 15,4, 7,0), 2,64 (1H, dd, *J* 15,7, 4,8), 2,72-2,84 (1H, m), 3,07 (1H, ddd, *J* 12,8, 11,0, 5,1), 3,38 (3H, s), 3,44 (1H, dd, *J* 13,1, 5,5), 4,04-4,10 (1H, m), 4,26 (1H, d, *J* 12,4), 4,62 (1H, d, *J* 12,4), 5,21 (1H, d, *J* 5,5), 7,03 (1H, t, *J* 7,4), 7,11 (1H, t, *J* 7,0), 7,38 (1H, d, *J* 7,4), 7,49 (1H, d, 7,0). ¹H-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 22,1, 28,2, 44,4, 49,5, 57,3, 108,3, 108,5, 112,4, 118,3, 120,0, 122,3, 128,8, 134,6, 134,8, 135,0.

4.2.3.32. (1S)-(-)-1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina-2-carboxilato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila (123)

A uma solução de **94** (0,207 g, 1,22 mmol), peneira molecular de 4A (bolas) em 12,0 mL de CH₂Cl₂ seco, a -78 °C, foi adicionado alilestanana (0,488 g, 1,27 mmol). À suspensão foi adicionado o cloroformato de (-)-8-fenilmentila (0,377 g, 1,28 mmol). Após 3 horas, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto colunado em sílica gel, empregando-se éter de petróleo/EtOAc (3:1), fornecendo **123** em 77% de rendimento.

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_D$ -54 (c 1,0, CHCl₃). IV (filme, KBr) cm⁻¹: 3403, 3309, 3048, 2956, 2921, 2869, 2850, 1666, 1457, 1427, 1228, 1097, 987, 916, 759, 702, 682. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO, 360 K) δ : 0,84-0,89 (1H, m), 0,91 (3H, t, *J* 7,4), 1,13-1,40 (9H, m), 1,49-1,67 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,98-2,06 (1H, m), 2,48-2,50 (1H, m), 2,48-2,72 (4H, m), 3,00 (2H, s), [3,99-4,11/4,69-4,75 (1H, m, m)], [4,98-5,08/5,27 (1H, m, t, *J* 7,1)], 4,99 (1H, dd, *J* 10,1, 0,9), 5,06 (1H, dd, *J* 17,0, 1,7), 5,84 (1H, ddt, *J* 17,0, 10,1, 7,1), 6,95 (1H, t, *J* 7,5), 6,04 (1H, t, *J* 7,4), 7,23-7,38 (7H, m). ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 13,6, 17,5 (2x), 21,8, 27,2, 28,7, 31,4, 34,7, 39,2, 42,5, 49,7, 50,9, 60,4, 75,3, 110,8, 118,0, 118,2, 119,4, 121,7, 124,3, 124,8, 125,3 (2x), 125,5, 126,6, 128,0, 128,4 (2x), 134,8, 135,8, 153,4.

4.2.3.33. (1S)-(-)-1-alil-2,3,4,9-tetraidro-1H- β -carbolina (97)

Os dados experimentais foram suprimidos (*Patente INPI*).

Dados físicos e espectroscópicos: $[\alpha]_D$ -34 (c 1,0, CHCl₃). ¹H- e ¹³C-RMN estão de acordo com os obtidos anteriormente.

4.2.3.34. ácido tert-butildifenilsililoxiacético

Ácido glicólico (2,54 g, 33,3 mmol) foi dissolvido em 133 mL de THF seco e tratado com 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,100 g) e Et₃N (4,88 mL, 35,0 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C e adicionou-se com TMSCl (4,44 mL, 35,0 mmol) gota-a-gota por 30 minutos. A mistura foi agitada por mais 1 hora a 0 °C, e por 1 hora a temperatura ambiente. Adicionou-se Et₃N (4,88 mL, 35,0 mmol) seguida de TBDPS-Cl (8,75 mL, 33,7 mmol), e a mistura agitada por 16 horas, e tratada com água (83,0 mL) e HOAc (30,0 mL).

Após agitar por mais 1,5 hora a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com hexano (100 mL), então éter (2x 40,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas, e o solvente evaporado. O óleo residual foi cromatografado em sílica gel, empregando-se como eluente hexano/éter (2:1), fornecendo o ácido *tert*-butildifenilsililoxiacético em 70% na forma de um óleo incolor viscoso.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 1619. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (9H, s), 4,30 (2H, s), 7,39-7,47 (6H, m), 7,67-7,70 (4H, m), 9,26 (1H, sl, COOH). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 19,3, 26,7 (3x CH_3), 61,9, 127,8 (4x CH), 130,0 (2x C), 135,3(6x CH), 175,1.

4.2.3.35. *anidrido de ácido do tert-butildifenilsililoxiacetil caboxilato de metila*

A uma solução de ácido *tert*-butildifenilsililoxiacético (0,100g, 0,318 mmol) e MeOCOCCl (0,0492 mL, 0,636 mmol) em CH_2Cl_2 (3,2 mL) foi adicionada Et_3N (0,0886 mL, 0,636 mmol) a 0 °C. Aqueceu-se a mistura a temperatura ambiente e deixou-se reagir por 1 hora. Ao final deste período os voláteis foram evaporados a pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 , filtrando-se em sílica gel modificada com Et_3N , fornecendo o anidrido misto em 86% de rendimento.

Dados espectroscópicos: IV (filme, KBr) cm^{-1} : 3070, 3049, 2954, 2931, 2895, 2858, 1763, 1739, 1589, 1470, 1435, 1225, 1144, 1113, 823, 741, 702. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,13 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,28 (2H, s), 7,38-7,46 (6H, m), 7,72 (4H, dd, J 2,9, 1,1). 19,3, 26,6 (3x CH_3), 51,6 (C), 62,1 (CH_3), 127,6 (4x CH), 129,8 (2x CH), 132,6 (2x C), 134,6 (2x C), 135,4 (4x CH), 171,4 (C).