

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica

Tese de Doutorado.

Título: Síntese de Enecarbamatos Endocíclicos Enantiomericamente Puros. Utilização na Obtenção de Pirrolidina e Pirrolizidina Triidroxiladas com Potencial Atividade Farmacológica e em Estudos Visando à Síntese da (-)-Codonopsinina e de um Aza-análogo da Estavudina.

Autor: Denilson Ferreira de Oliveira.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Agosto de 1998.



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

Oliveira, Denilson Ferreira de
OL4s Síntese de enecarbamatos endocíclicos
enantiomericamente puros : utilização na obtenção de
pirrolidina e pirrolizidina triidroxiladas com potencial atividade
farmacológica e em estudos visando à síntese da (-)- codonopsi-
nina e de um aza-análogo da estavudina. / Denilson Ferreira de
Oliveira – Campinas, [SP : s.n.], 1998.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

1. Reação de Heck. 2. Ciclização. 3. Cicloadição. I. Cor-
reia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Cam-
pinas. Instituto de Química. III Título.

UNIDADE	IQ
N.º CHAMADA	T/UNICAMP
	OL4s
V	Es
1.º BC	35963
PRC	395/98
	☒
PRC	8811.00
DAT.	19/11/98
N.º CPD	Mod 99321-8

Oliveira, Denilson Ferreira de

Síntese de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros
os utilização na obtenção de p
T/UNICAMP/OL4s

(35963/98)

Agradecimentos:

Agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Foram inúmeros os momentos durante os quais trocas de idéias, palavras de apoio, empréstimos de reagentes e de equipamentos, realização de análises e de outras tarefas, foram de fundamental importância para mim.

Também aproveito a oportunidade para dedicar esta obra ao meu filho Vitor e a minha esposa Maria, com os quais dividi as alegrias e tristezas que colecionei durante o meu doutorado. Durante todo o tempo eles estiveram incondicionalmente ao meu lado, dando uma verdadeira prova de amor.

Sumário.

	Página
Índice de figuras.....	V
Índice de tabelas.....	X
Símbolos e abreviações.....	XI
Resumo.....	01
<i>Abstract</i>	02
1- Introdução.....	03
1.1- Métodos para a síntese de enecarbamatos endocíclicos.....	06
1.2- Reações de enecarbamatos.....	24
1.3- Pirrolidinas poliidroxiladas.....	28
1.4- Alcalóides pirrolizidínicos.....	34
1.5- Nucleosídeos naturais e análogos com atividades biológicas.....	35
2- Apresentação e discussão dos resultados.....	38
2.1- Síntese dos enecarbamatos e estudos iniciais visando a síntese de diidrofuranos.....	38
2.2- Síntese da pirrolidina 48 e estudos iniciais visando a síntese da (-)-codonopsinina (47).....	56
2.3- Síntese da pirrolizidina 67	74
2.4- Estudos iniciais visando a síntese da azaestavudina (84).....	90
3- Conclusões.....	96
4- Experimental.....	99
5- Referências.....	194
6- Apêndice: espectros de infravermelho, de massas e de ressonância magnética nuclear.....	205

Índice de figuras.

	Página
1- Substâncias sintetizadas no grupo de pesquisas a partir de enecarbamatos endocíclicos.....	03
2- Substâncias sintetizadas em outros grupos de pesquisas a partir de enecarbamatos endocíclicos.....	04
3- Resumo do trabalho realizado.....	05
4-Síntese de enecarbamatos tendo o trímero obtido a partir da pirrolidina como substrato.....	06
5- Síntese de enecarbamatos tendo o trímero obtido a partir da piperidina como substrato.....	07
6- Iminas cíclicas cujas sínteses estão descritas na literatura.....	07
7- Síntese dos enecarbamatos através da metoxilação anódica com subsequente eliminação de MeOH.....	08
8- Síntese de enecarbamatos a partir de α,ω -diamino-ácidos.....	09
9- Halometoxilação e haloidroxilação anódica como etapas iniciais para a síntese de enecarbamatos.....	09
10- Síntese de enecarbamatos a partir de α -azido-carbamatos.....	10
11- Síntese de tosilenaminas.....	12
12- Síntese de enecarbamatos através do acoplamento de triflatos de vinila catalisados por paládio.....	14
13- Síntese de enecarbamatos através da isomerização de 3-pirrolinas protegidas na forma de carbamatos.....	15
14- Reação de Heck assimétrica com um derivado da 3-pirrolina.....	17
15- Halometoxilação de enecarbamatos como etapa inicial para a síntese de enecarbamatos mais complexos.....	19
16- Halometoxilação de enecarbamatos como etapa inicial para a síntese de enecarbamatos contendo uma hidroxila ligada ao anel	20

17- Reação de Vilsmeier-Haack.....	21
18- Síntese de enecarbamato a partir de uma vinil-aziridina.....	22
19- Síntese de enecarbamato através de pirólise de um sulfóxido.....	22
20- Síntese de diidrofuranos e enamidas.....	23
21- Síntese de enecarbamato através de descarboxilação.....	23
22- Síntese de enecarbamatos através de uma etapa de mesilação dos hemiaminais.....	24
23- Hidrogenação assimétrica.....	24
24- Hidroboração de enecarbamatos.....	25
25- Redução da função carbamato dos enecarbamatos.....	26
26- Oxidação eletrolítica e epoxidação de enecarbamatos.....	26
27- Reação de Diels-Alder.....	27
28- Pirrolidinas poliidroxiladas biologicamente ativas.....	29
29- Alguns exemplos de pirrolizidinas biologicamente ativas que contêm um grupamento hidróxi-metil próximo ao nitrogênio.....	34
30- Nucleosídeos apresentando atividades biológicas.....	36
31- Análise retrossintética.....	38
32- Síntese dos hemiaminais 6a e 6b a partir do (S)-(-)-ácido piroglutâmico (1).....	39
33- Utilização de N-(benzilóxi-carbonilóxi)-succinimida em substituição ao cloroformato de benzila.....	40
34- Tentativa de síntese do enecarbamato 8a	41
35- Síntese da enamida a partir do refluxo do hemiaminal em tolueno.....	41
36- Utilização da 2-hidróxi-piridina para a síntese do enecarbamato 8a	42
37- Métodos empregados nas tentativas de síntese do enecarbamato 12	43
38- Métodos empregados nas tentativas de síntese do enecarbamato 18	44
39- Utilização de (CF ₃ CO) ₂ O na síntese do enecarbamato 12	45
40- Possibilidades na reação do hemiaminal 10 com (CF ₃ CO) ₂ O na presença de ⁱ Pr ₂ NEt.....	46

41- Síntese dos enecarbamatos 8a e 8b	48
42- Síntese do enecarbamato 26	49
43- Síntese do enecarbamato 31	51
44- Possibilidades para a síntese do produto de condensação 33	51
45- Síntese do enecarbamato 36	52
46- Síntese do enecarbamato 39	52
47- Estudos iniciais visando a síntese do enecarbamato 42	53
48- Estudos iniciais visando a síntese do diidrofurano 46	54
49- Estrutura da (-)-codonopsinina (47) e da pirrolidina 48	56
50- Planejamento visando à síntese da (-)-codonopsinina (47) e da pirrolidina 48 ..	57
51- Esboço do mecanismo aceito como o mais provável para a reação de Heck.....	57
52- Possibilidades para a redução de paládio 2+ a paládio zero.....	58
53- Reações de Heck dos enecarbamatos 8a , 8b , e 12	59
54- Reações de Heck com a utilização de sais de diazônio relatadas na literatura...	61
55- Utilização de $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{BF}_4^-$ na reação de Heck com o enecarbamato 8b	62
56- Síntese estereosseletiva do epóxi-álcool 56	66
57- NOE's observados para a estrutura 56	68
58- Síntese da pirrolidina 48	68
59- Comparação do espectro de RMN ^1H da pirrolidina 48 com os de estruturas análogas.....	69
60- NOE's observados para a estrutura 48	70
61- Síntese da estrutura 58	71
62- Tentativa de síntese do diol 63	72
63- Tentativa de síntese do epóxido 66	72
64- Propostas de intermediários na síntese de 64 e 65 a partir do mesilato 62	73
65- Síntese da lactona de Geissman-Waiss desenvolvida em nosso laboratório.....	74

66- Estruturas pirrolizidínicas cujas sínteses foram planejadas a partir do enecarbamato 8a	75
67- Representação da forma de aproximação do ceteno.....	75
68- Cicloadição [2+2] de dicloro-ceteno ao enecarbamato 8a	76
69- Síntese da estrutura 72 a partir do enecarbamato 8a	77
70- NOE's observados para a estrutura 72	80
71- Condensação de Dieckmann de estruturas análogas a 72	81
72- Ciclização de Dieckmann da estrutura 72	81
73- Proposta para a instabilidade do tríciclo 73	82
74- Síntese da estrutura 75	82
75- Tentativas de síntese da estrutura 76	83
76- Síntese da pirrolizidina (±)- 67a	84
77- Proposta para explicar a formação da pirrolizidina (±)- 67a	84
78- Ciclização de Dieckmann de (±)- 72 seguida de hidrogenação à pressão atmosférica.....	85
79- Atribuição das absorções observadas no espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da pirrolizidina (±)- 67b	86
80- NOE's observados para a estrutura (±)- 67b	86
81- Síntese da pirrolizidina (±)- 67b	88
82- Proposta para a síntese de (±)- 80a e de (±)- 81a	89
83- Síntese da estavudina (85) e proposta para a síntese da azaestavudina (84).....	90
84- Tentativa de síntese da estrutura 86	91
85- Síntese da estavudina.....	92
86- Síntese do tríciclo 87	92
87- Atribuição das absorções do espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da estrutura 87 (deslocamento químico em ppm e constante de acoplamento em Hz).....	93

88- NOE's observados para o triciclo 87	94
89- Fragmento correspondente ao pico com $m/z = 462$ no espectro de massas do triciclo 87	95
90- Conclusões.....	96

Índice de tabelas.

	Página
1- Síntese de enecarbamatos através da desidratação de hemiaminais.....	11
2- Síntese de enecarbamatos através do aquecimento de hemiaminais em HMPA.....	12
3- Síntese de enecarbamatos tendo triflatos de vinila como intermediários.....	13
4- Síntese de enamidas a partir de derivados da 3-pirrolidinona.....	14
5- Síntese de enecarbamatos através da reação de Heck de 3-pirrolinas protegidas na forma de carbamatos.....	16
6- Enecarbamatos como substratos em reações de Heck visando à obtenção de enecarbamatos mais complexos.....	17
7- Síntese de enecarbamatos a partir da reação de Heck assimétrica de enecarbamatos.....	18
8- Reações de Friedel-Crafts.....	20
9- Síntese de enecarbamatos através da termólise de N-(metóxi-carbonil)-N- (metóxi-carbonilóxi)-N-(ciclopropil-metil)-aminas.....	21
10- Reação de cicloadição [2+2] de cetenos com enecarbamatos.....	28
11- Comparação entre espectros de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura 49 a temperatura ambiente e a 65 °C.....	64
12- Comparação entre os espectros de RMN ^{13}C (CCl_4 , 75 MHz) da estrutura 49 a temperatura ambiente e a 65 °C.....	65
13- Comparação entre os espectros de RMN ^{13}C (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura 56 a temperatura ambiente e a 65 °C.....	67
14- Absorções observadas no espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 72.....	78
15- Resultados dos experimentos de dupla irradiação com a estrutura 72.....	79

Símbolos e abreviações.

Ac- acil ou acila

BINAP - 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil.

Boc₂O - dicarbonato de di-*terc*-butila.

Bu- butil ou butila.

^tBu- *terc*-butil ou *terc*-butila.

CCF - cromatografia em camada fina.

m-CPBA - ácido *m*-cloro-perbenzóico.

d - dubleto.

dba - dibenzilideno-acetona.

DBU - 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno.

dd - duplo dubleto

ddd - duplo duplo dubleto.

dddd - duplo duplo duplo dubleto.

DIBAL-H - hidreto de di-*iso*-butil-alumínio.

DMAP - 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina.

DME- 1,2-dimetóxi-etano.

DMF - dimetil-formamida.

DMPU- N,N-dimetil-propileno-uréia.

dt - duplo tripleto.

EM - espectro de massas.

Et- etil ou etila

eqv - equivalente.

h - hora.

HMDS - 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazana.

HMPA - hexametil-fosforamida.

IC₅₀ - concentração necessária para causar 50 % de inibição.

IV - infravermelho.

J - constante de acoplamento.
K_i - [enzima]/[inibidor]/[enzima.inibidor].
LDA - di-*iso*-propil-amideto de lítio.
m - multiplete.
min. - minuto.
m/z - relação massa/carga.
Me- metil ou metila.
Ms - metil-sulfonil ou metil-sulfonila
NIS - N-iodo-succinimida.
NOE - efeito nuclear Overhauser.
Ph- fenil ou fenila
ⁱ**Pr**- *iso*-propil ou *iso*-propila
QCS- canforsulfonato de quinolínio.
RMN - ressonância magnética nuclear.
s - singleto.
t - tripleto.
t.a. - temperatura ambiente.
THF - tetraidrofurano.
Timina(TMS)₂ - 2,4-bis-(trimetil-sililóxi)-5-metil-pirimidina.
Tol- tolil ou tolila
Ts - *p*-tolueno-sulfonil ou *p*-tolueno-sulfonila
***p*-TSA**- ácido *p*-tolueno-sulfônico.
Tf - trifluoro-metil-sulfonil ou trifluoro-metil-sulfonila
[α]_D - rotação específica.
δ - deslocamento químico.
ν - inverso do comprimento de onda.

Resumo

Título: Síntese de Enecarbamatos Endocíclicos Enantiomericamente Puros. Utilização na Obtenção de Pirrolidina e Pirrolizidina Triidroxiladas com Potencial Atividade Farmacológica e em Estudos Visando à Síntese da (-)-Codonopsinina e de um Aza-análogo da Estavudina.

Autor: Denilson Ferreira de Oliveira.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Palavras-chave: enecarbamato, pirrolidina, pirrolizidina, estavudina, cicloadição, reação de Heck

α -Hidróxi-carbamatos obtidos a partir de lactamas foram desidratados a enecarbamatos com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{BASE}$. Com tal metodologia sintetizou-se (RS)- e (S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2,3-diidropirrol (**8a**) e (RS)- e (S)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-2,3-diidropirrol (**8b**) a partir de (RS)- e (S)-ácido piroglutâmico, respectivamente. Submetendo-se (S)-**8b** à reação de Heck com *p*-MeO-C₆H₄-N₂⁺ BF₄⁻ cumpriu-se a etapa inicial da síntese de (R,R,R,R)-3,4-diidróxi-2-(hidróxi-metil)-5-(4-metóxi-fenil)-pirrolidina e dos estudos iniciais visando à síntese da (-)-codonopsinina. A cicloadição [2+2] de dicloroceteno a (RS)-**8a** e (S)-**8a** constituiu-se na primeira etapa da obtenção de (1RS, 5RS, 7SR) - e (1R, 5R, 7S)-6-aza-7-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-6-[(etóxi-carbonil)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano (**72**), sendo o material racêmico utilizado na síntese do (2RS, 4SR, 5SR, 7SR)-1-aza-4,7-diidróxi-2-(hidróxi-metil)-biciclo[3.3.0]octano. Como parte de um estudo objetivando a síntese de um aza-análogo da estavudina, (S)-**8b** também foi submetido à reação com 2,4-bis-(trimetil-sililóxi)-5-metil-pirimidina/N-iodo-succinimida, seguida de tratamento com 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno/CH₂Cl₂, para produzir o (2R,4S,6S)-4-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-11-metil-3-(metóxi-carbonil)-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triaza-triciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno.

Abstract

Title: Enantiomerically Pure Endocyclic Enecarbamates: Synthesis and Further Use on the Preparation of Trihydroxylated Pyrrolidine and Pyrrolizidine with Potential Pharmacological Activity, and on Initial Studies Aimed at the Synthesis of (-)-Codonopsinine and of an Aza-analogue of Stavudine.

Author: Denilson Ferreira de Oliveira

Supervisor: Carlos Roque Duarte Correia

Keywords: enecarbamate, pyrrolidine, pyrrolizidine, stavudine, cycloaddition, Heck reaction.

α -Hydroxycarbamates were prepared from lactams and converted to the corresponding enecarbamates through reaction with $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{BASE}$. With that methodology (RS)- and (S)-1-(benzyloxycarbonyl)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2,3-dihydropyrrole (**8a**) and (RS)- and (S)-2-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-1-(methoxycarbonyl)-2,3-dihydropyrrole (**8b**) were synthesized from (RS)- and (S)-pyroglutamic acid, respectively. Heck reaction of (S)-**8b** with *p*-MeO-C₆H₄-N₂⁺ BF₄⁻ afforded an intermediate that was used on the synthesis of (R, R, R, R)-3,4-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine and on studies aimed at the synthesis of (-)-codonopsinine. After five steps, being the [2+2] cycloaddition reaction of dichloroketene the first one, (RS)-**8a** and (S)-**8a** were converted to (1RS, 5RS, 7SR)- and (1R, 5R, 7S)-6-aza-7-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-6-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-oxa-3-oxobicyclo[3.3.0]octane (**72**). ($\pm$)-**72** was used on the synthesis of (2RS, 4SR, 5SR, 7SR)-1-aza-4,7-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)bicyclo[3.3.0]octane. In order to prepare an aza-analogue of stavudine, (S)-**8b** was also submitted to reaction with 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-methylpyrimidine/*N*-iodosuccinimide, followed by treatment with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene/CH₂Cl₂, to produce (2R,4S,6S)-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-11-methyl-3-(methoxycarbonyl)-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triazatricyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-diene.

1- INTRODUÇÃO.

Resultados obtidos em nosso laboratório¹, antes e durante o desenvolvimento do trabalho que aqui será apresentado, já deixavam evidente a importância da utilização de enecarbamatos na síntese de substâncias naturais e análogos (fig. 1).

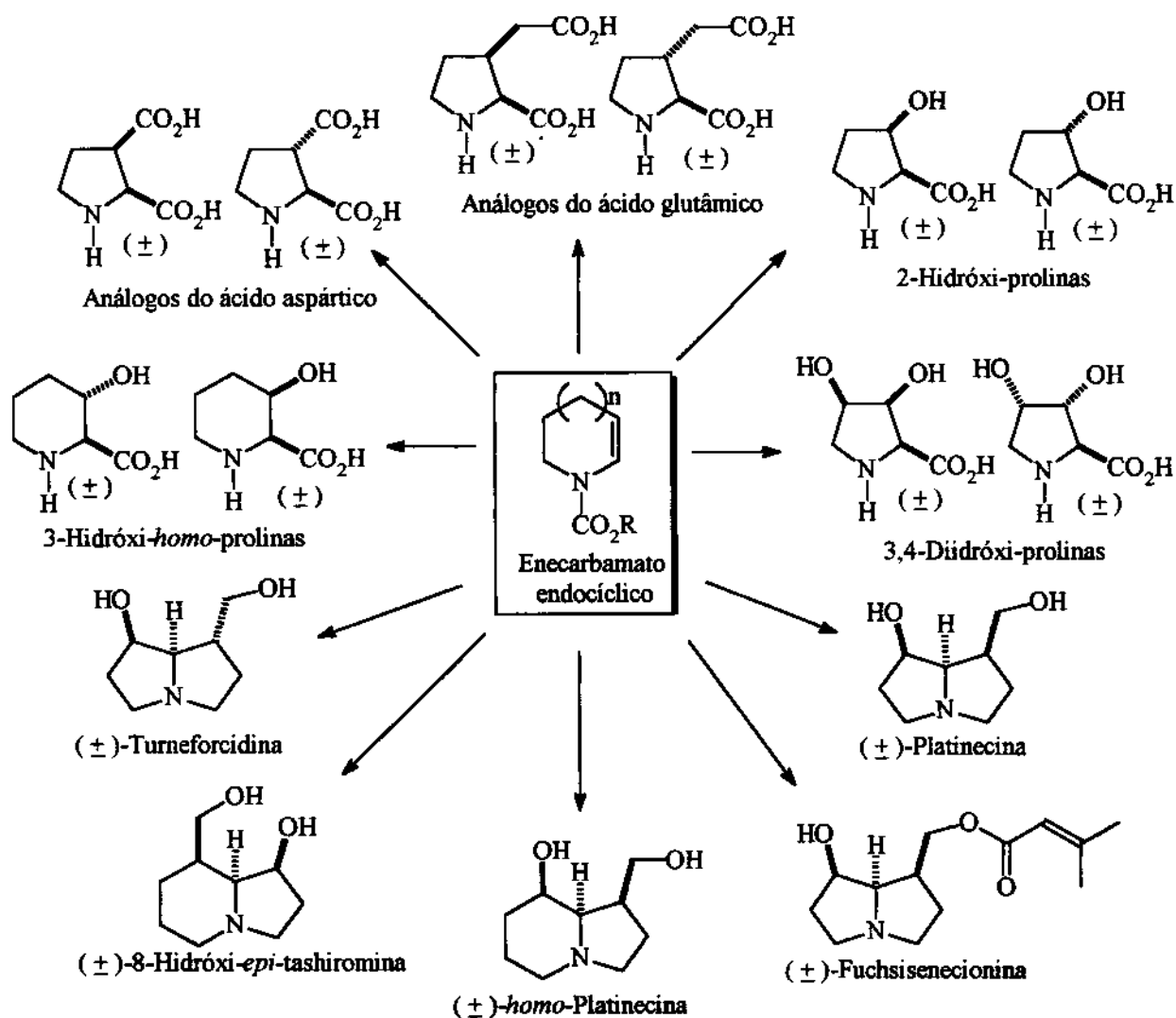


Figura 1. Substâncias sintetizadas no grupo de pesquisas a partir de enecarbamatos endocíclicos¹.

Da mesma forma, publicações de outros grupos de pesquisas também apontavam para a importância dos enecarbamatos, como pode ser observado através de alguns exemplos que

são apresentados na figura 2.

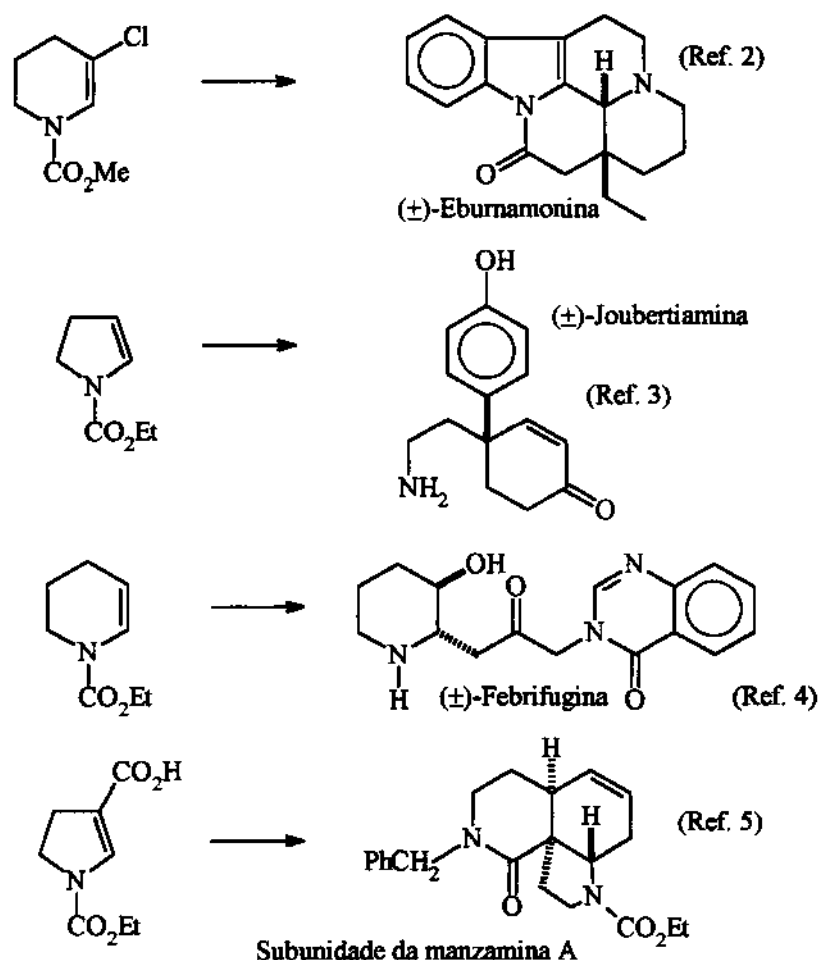


Figura 2. Substâncias sintetizadas em outros grupos de pesquisas a partir de enecarbamatos endocíclicos.

Assim, confiantes no grande potencial dos enecarbamatos como substratos em síntese orgânica, passamos a uma nova etapa: desenvolvimento de uma metodologia que nos permitisse sintetizar enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros. Como será visto na parte de apresentação e discussão desta monografia (cap. 2.1), alcançamos sucesso em nosso empreendimento ao obtermos vários enecarbamatos a partir das lactamas correspondentes.

Tendo os enecarbamatos em mãos, passamos ao aproveitamento sintético desses em três frentes: síntese de pirrolidinas poliidroxiladas, síntese de pirrolizidinas poliidroxiladas e

síntese de azanucleosídeos (fig.3). As duas primeiras frentes de trabalho já começaram a dar seus frutos ao sintetizarmos as estruturas **48** (cap. 2.2) e **67a** (cap. 2.3); e a terceira frente, ainda em andamento, apresenta resultados satisfatórios (cap. 2.4) e provavelmente, num futuro próximo, alcançaremos a preparação da substância **84**.

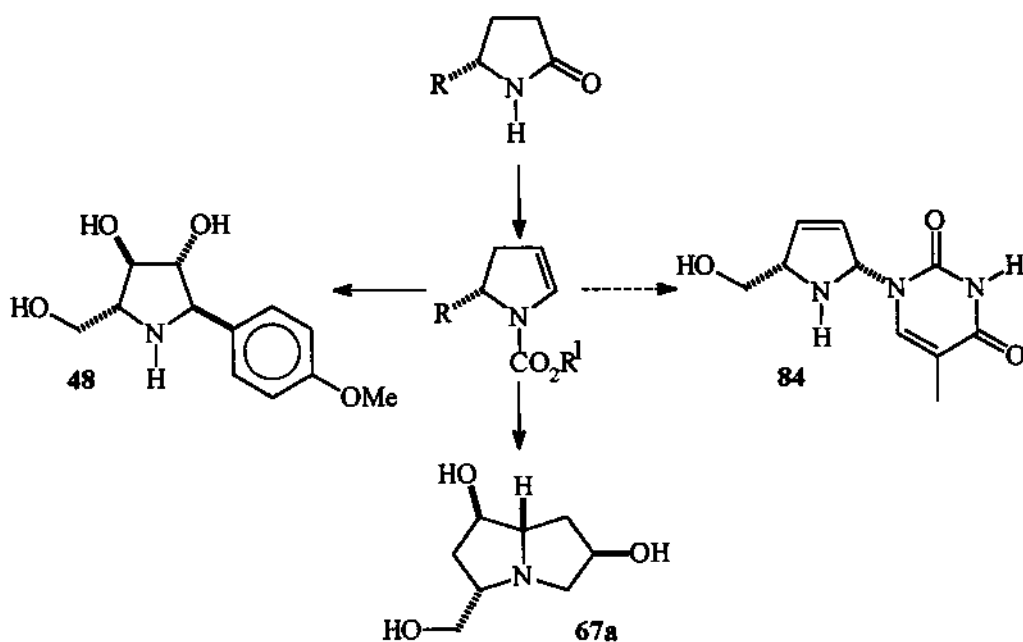


Figura 3. Resumo do trabalho realizado.

A obtenção da pirrolidina **48** (cap. 2.2) representa um excelente resultado pelo fato de sua estrutura ser análoga a uma série de outras substâncias com importantes atividades biológicas e, também, porque a metodologia empregada apresenta grandes possibilidades para a síntese de várias estruturas com potencial ou comprovada atividade biológica (cap. 1.3).

Quanto a pirrolizidina **67a** (cap. 2.3), é um análogo de alexinas, que são estruturas com comprovada atividade inibidora de glicosidases. Uma característica que tem chamado a atenção de vários grupos de pesquisa pela possibilidade de utilização no controle de doenças como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida-AIDS (cap. 1.4).

Em relação a parte do nosso trabalho sobre a síntese de azanucleosídeos, o objetivo inicial, que é a estrutura **84** (cap. 2.4), se deve ao fato dessa ser um azanálogo da estavudina.

Uma substância que teve, há três anos, sua aprovação para uso no controle da AIDS, por parte do governo dos Estados Unidos da America do Norte (cap 1.5).

Com a pretensão de apresentarmos todos esses resultados da melhor maneira possível, organizamos esta monografia de tal forma que nas páginas seguintes teremos uma parte introdutória versando sobre métodos de síntese de enecarbamatos (cap. 1.1), reações de enecarbamatos (cap. 1.2), pirrolidinas poliidroxiladas (cap. 1.3), alcalóides pirrolizidínicos (cap. 1.4) e nucleosídeos naturais e análogos com atividades biológicas (cap. 1.5). A seguir, passaremos à apresentação e discussão dos resultados por nós obtidos nas sínteses de enecarbamatos endocíclicos (cap. 2.1), da pirrolidina **48** (cap. 2.2), e da pirrolizidina **67a** (cap. 2.3). E para fechar essa parte também apresentaremos e discutiremos os resultados iniciais relativos ao projeto visando a síntese do azanucleosídeo **84** (cap. 2.4). Ao final, faremos uma conclusão do trabalho efetuado (cap. 3) e apresentaremos todos os detalhes dos experimentos realizados (cap. 4), o que será seguido pelas referências nesta monografia (cap. 5).

Quanto aos espectros de infravermelho (IV), de ressonância magnética nuclear (RMN) e de massas (EM), por perfazerem um número relativamente grande, serão apresentados na forma de apêndice, que estará organizado segundo a ordem crescente da numeração atribuída às substâncias.

1.1 - MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS.

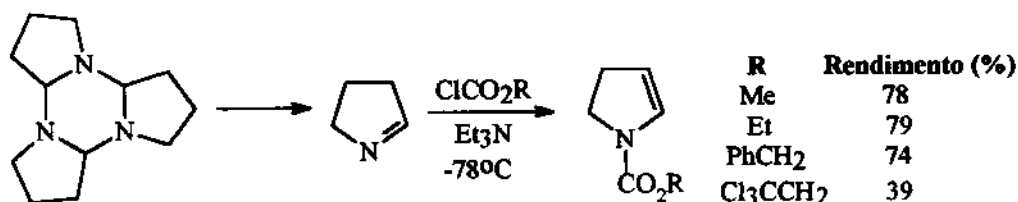


Figura 4. Síntese de enecarbamatos tendo o trímico obtido a partir da pirrolidina como substrato⁶.

Um método relativamente direto para a síntese de enecarbamatos endocíclicos de cinco membros consiste na oxidação da pirrolidina ao trímero correspondente, que pode ser dissociado para formar a 1-pirrolina. Esta, por sua vez, reage com diferentes cloroformatos para dar lugar aos mencionados enecarbamatos⁶ (fig. 4).

Por analogia, no grupo de pesquisas desenvolveu um método, que consiste em trabalhar nas condições necessárias para que o trímero obtido a partir da piperidina⁷ também possa ser decomposto ao monômero correspondente. Assim, na presença de ClCO_2R esse monômero também forma enecarbamatos endocíclicos⁸ (fig.5).

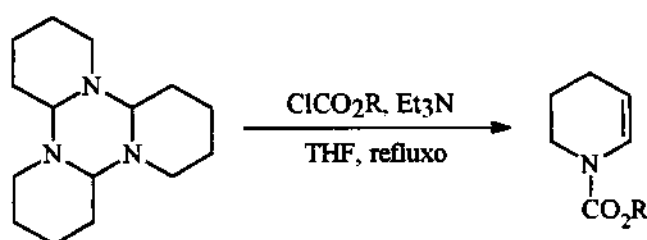


Figura 5. Síntese de enecarbamatos tendo o trímero obtido a partir da piperidina como substrato⁸.

Os resultados apresentados nas figuras 4 e 5 permitem sugerir que derivados da 1-pirrolina, da 3,4,5,6-tetraidropiridina e de outras iminas cíclicas também podem reagir com cloroformatos para formarem os enecarbamatos correspondentes. Se isso for verdade, há algumas possibilidades ainda não exploradas, já que há vários métodos de síntese de iminas cíclicas descritos na literatura⁹ (fig. 6).

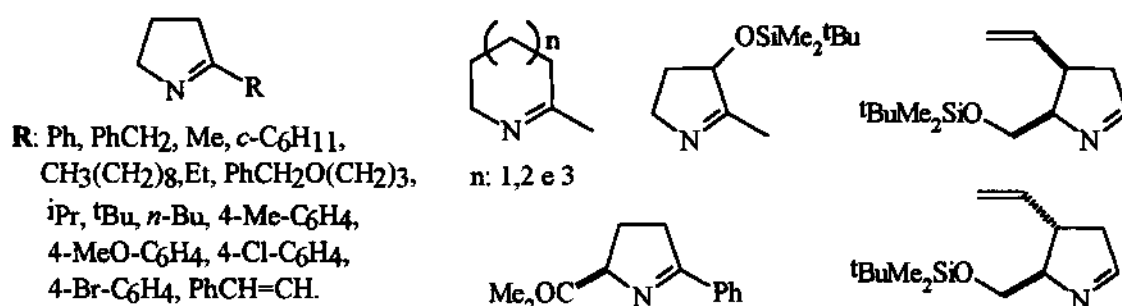


Figura 6. Iminas cíclicas cujas sínteses estão descritas na literatura⁹.

Outra metodologia consiste em proteger o nitrogênio de uma amina cíclica na forma de um carbamato, que é submetido à metoxilação anódica. O α -metóxi-carbamato obtido é então, aquecido sob vácuo, na presença de sais ácidos de amônio, para eliminar MeOH e, conseqüentemente, formar o enecarbamato correspondente¹⁰ (fig. 7).

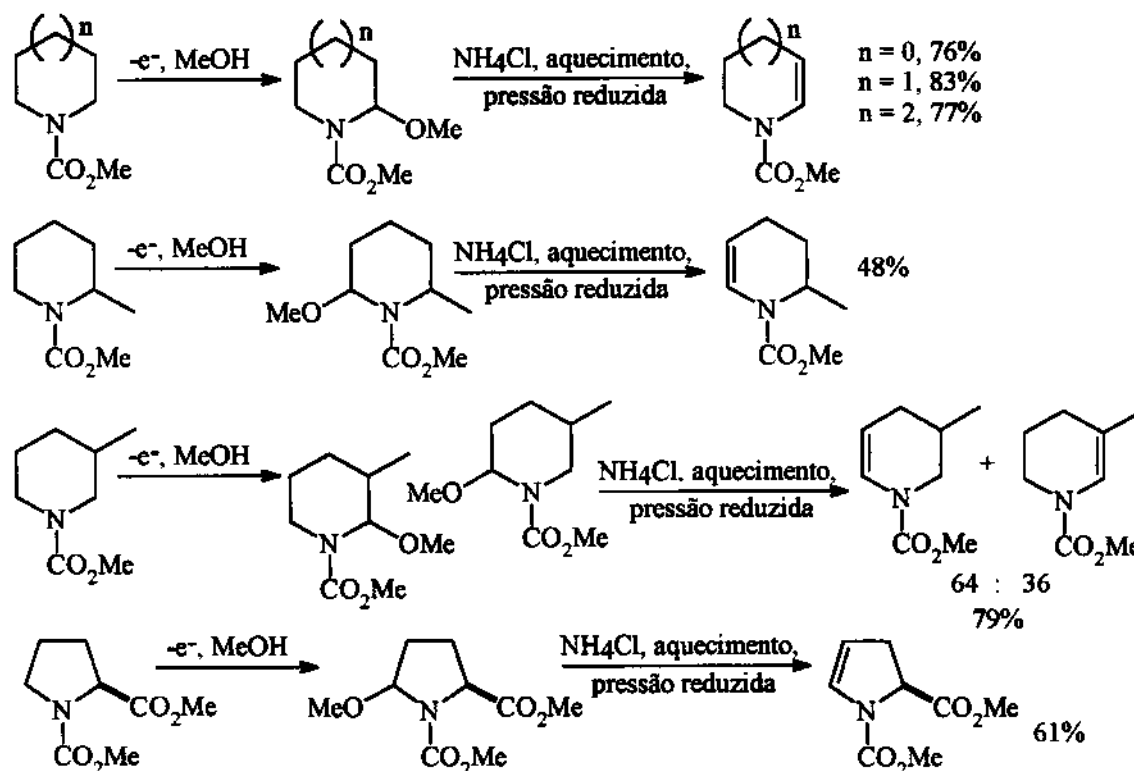


Figura 7. Síntese dos enecarbamatos através da metoxilação anódica com subsequente eliminação de MeOH¹⁰.

Uma variação do apresentado na figura 7 refere-se à utilização de α,ω -diamino-ácidos, como a L-ornitina e a L-lisina, para a síntese dos α -metóxi-carbamatos, que são posteriormente transformados nos respectivos enecarbamatos¹¹ (fig. 8).

Modificando-se as condições reacionais também é possível proceder-se à halometoxilação e haloidroxilação anódica. Nesses casos os autores propõem que o carbamato inicial é convertido *in situ* ao enecarbamato correspondente que, nas condições reacionais, sofre adição à dupla olefinica¹² (fig. 9).

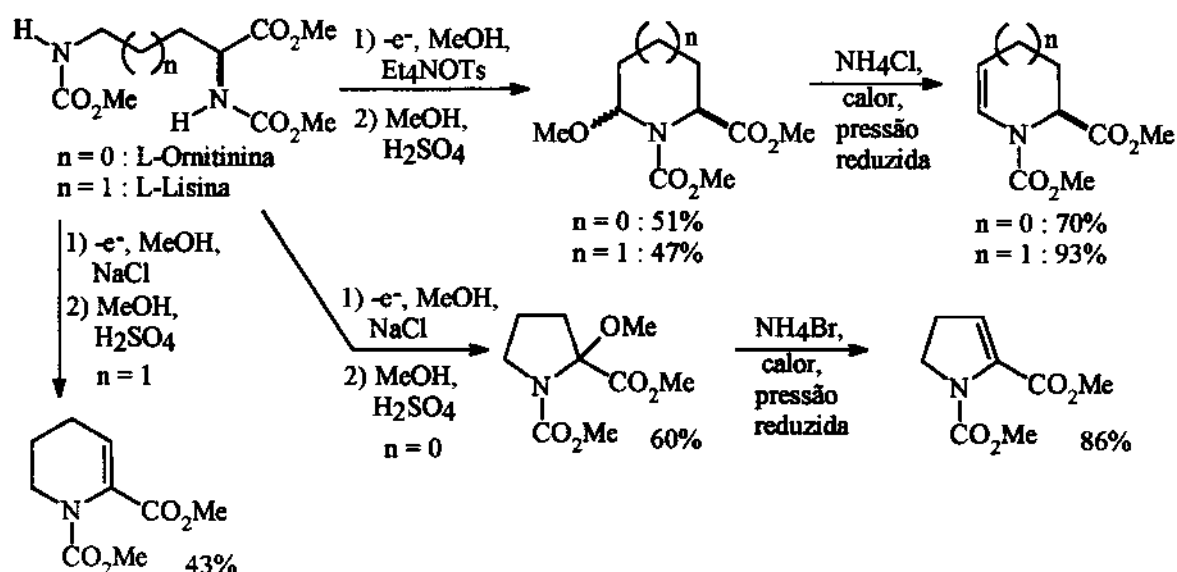


Figura 8. Síntese de enecarbamatos a partir de α,ω -diamino-ácidos¹¹.

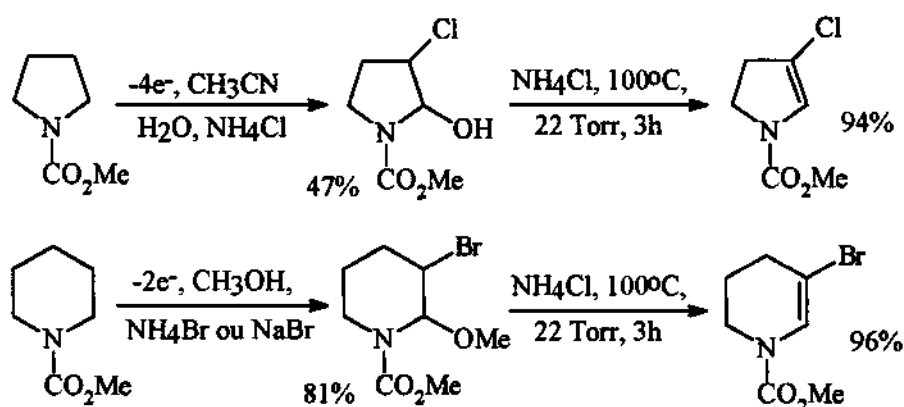


Figura 9. Halometoxilação e haloidroxilação anódica como etapas iniciais para a síntese dos enecarbamatos¹².

Aparentemente, a grande limitação de tal método (fig. 7 e 8) diz respeito à utilização de outros grupos de proteção para o nitrogênio. Especificamente em relação à etapa de eliminação, podemos afirmar que quando se tem CO₂CH₂Ph em substituição a CO₂Me, o resultado é bastante insatisfatório (cap. 2.1). Além disso, também vale mencionar que os autores relatam que os enecarbamatos apresentados na figura 8 são obtidos sem qualquer racemização, o que é contrário aos nossos resultados. Observamos que o enecarbamato com anel de cinco membros é obtido com apenas 80 % de excesso enantiomérico através da

eliminação de MeOH com aquecimento sob vácuo, na presença de NH_4Cl ¹³.

Além das oxidações eletrolíticas acima mencionadas, também há a possibilidade de síntese de enecarbamatos através de oxidações não eletrolíticas de enecarbamatos, seguidas de eliminação. A figura 10 mostra um exemplo que, aparentemente, apresenta baixos rendimentos dos enecarbamatos porque os autores tinham interesse em maximizar a produção dos α -azido-carbamatos¹⁴.

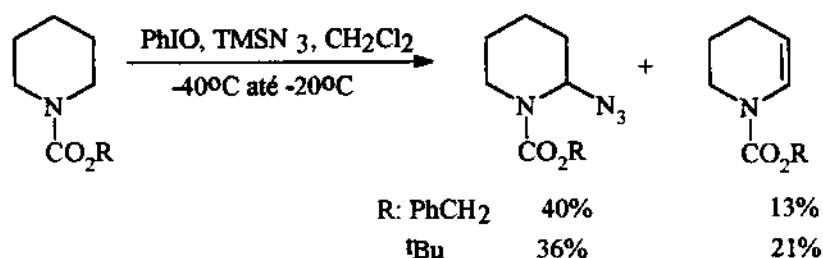
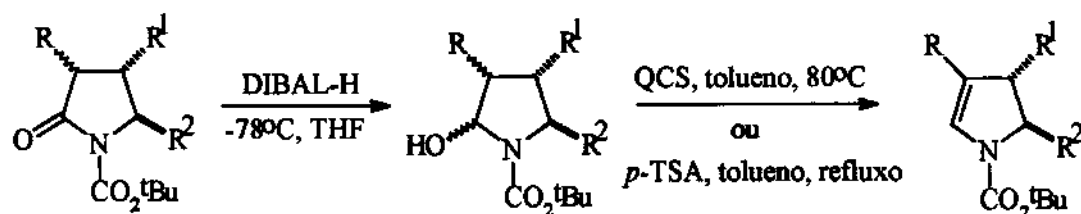


Figura 10. Síntese de enecarbamatos a partir de α -azido-carbamatos¹⁴.

Da mesma forma que os α -metóxi-carbamatos podem sofrer eliminação de MeOH para formarem os enecarbamatos, os α -hidróxi-carbamatos (ou hemiaminais) podem sofrer eliminação de H_2O , como apresentado na figura 9. Porém, a haloidroxilação não é o único método para se chegar aos hemiaminais. Outra possibilidade consiste na redução de lactamas, o que permite a obtenção de vários hemiaminais que, ao serem aquecidos em tolueno, na presença de canforsulfonato de quinolínio (QCS), são transformados nos enecarbamatos correspondentes com rendimento global entre 34-89%¹⁵ (tab. 1).

Uma alternativa à desidratação de hemiaminais na presença de substâncias ácidas consiste no aquecimento a 160-190 °C, por 2-4 h, em hexametil-fosforamida (HMPA)¹⁶ (tab. 2).

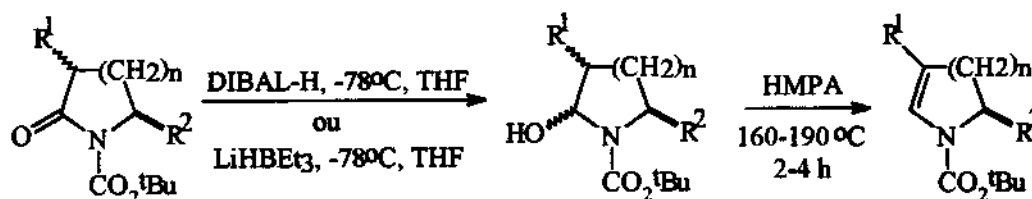
Tabela 1. Síntese de enecarbamatos através da desidratação de hemiaminais.



R	R ¹	R ²	Rendimento (%)
H	H	H	43 ^a
Me	H	H	82 ^a
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	H	H	84 ^a
H	H	CO_2Et	34 ^{a,b}
H	H	$^t\text{BuMe}_2\text{SiOCH}_2$	65 ^a
H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$^t\text{BuMe}_2\text{SiOCH}_2$	76 ^a
H		$^t\text{BuPh}_2\text{SiOCH}_2$	75 ^a
PhCH_2CO_2	H	H	89 ^a
			75 ^c
			75 ^c

(a) Ref. 15; eliminação realizada na presença de QCS. (b) Não é mencionado o excesso enantiomérico. (c) Ref. 16; eliminação feita na presença de $p\text{-TSA}$.

Tabela 2. Síntese de enecarbamatos através do aquecimento de hemiaminais em HMPA¹⁶.



R^1	R^2	n	Rendimento da primeira etapa (%)	Rendimento da segunda etapa (%)
H	H	1	95	70
H	H	2	83-90	95
H	H	3	87-89	77
H	CO_2Et	1	85-90	70 ^a
Me	H	1	88-90	85
Me	H	2	90	80
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	H	1	75-88	80
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	H	2	85	88

(a) Não é mencionado o excesso enantiomérico.

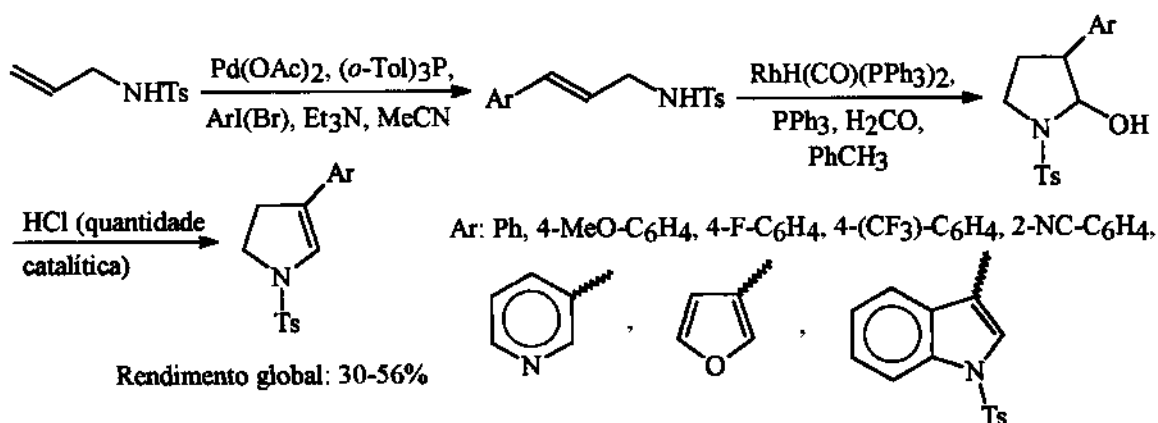


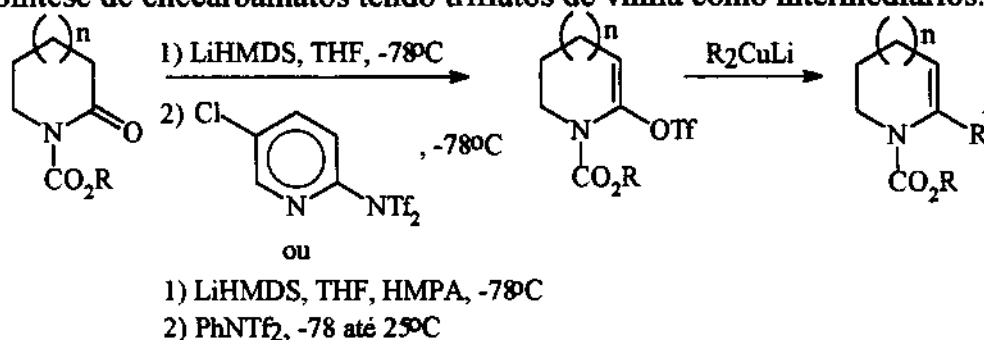
Figura 11. Síntese de tosilenaminas¹⁷.

Como podemos observar nas tabelas 1 e 2, em todos os compostos o nitrogênio está protegido pelo grupo CO_2^tBu , o que nos leva a questionar se tais métodos podem ser

aplicados a outros grupos de proteção. Além disso, especificamente no caso do método apresentado na tabela 2, HMPA é relativamente tóxico e caro, o que pode ser um inconveniente na síntese dos enecarbamatos.

Considerando-se que uma vez com um hemiaminal em mãos a síntese do enecarbamato correspondente pode ser relativamente simples, uma possibilidade ainda não explorada consiste no método descrito na literatura para a obtenção de tosilenaminas¹⁷ (fig. 11).

Tabela 3. Síntese de enecarbamatos tendo triflatos de vinila como intermediários.



R	n	Rendimento do triflato (%)	R ₂ CuLi	R ¹	Rendimento do enecarbamato (%)
^t Bu	1	89	Me ₂ CuLi	Me	76 ^b
^t Bu	1	89	Bu ₂ CuLi	Bu	73 ^b
^t Bu	1	89	Ph ₂ CuLi	Ph	38 ^b
^t Bu	1	89			71 ^b
Ph	1	90	—	Me	88 ^a
Ph	1	90	—	Bu	80 ^a
Ph	1	90	—	Ph	32 ^a
PhCH ₂	2	67			85 ^b
Ph	2	54 ^a	—	—	—

(a) Ref. 18a; os autores não mencionam o organocuprato utilizado. (b) Ref. 18b.

De forma aparentemente independente, dois grupos de pesquisa desenvolveram uma metodologia para a síntese de enecarbamatos que tem como etapa inicial a conversão da lactama protegida ao triflato de vinila correspondente. Este é então, submetido à reação com cupratos de lítio (R_2CuLi) para dar lugar a vários enecarbamatos¹⁸ (tab. 3).

Ao invés de reagir os triflatos de vinila com cupratos de lítio, também é possível proceder ao acoplamento catalisado por paládio, conforme apresentado na figura 12^{18a}.

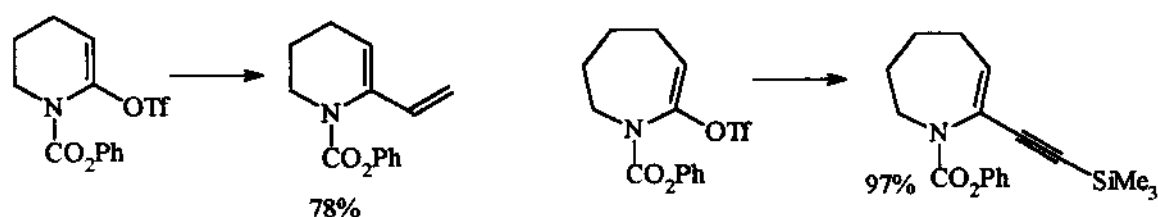
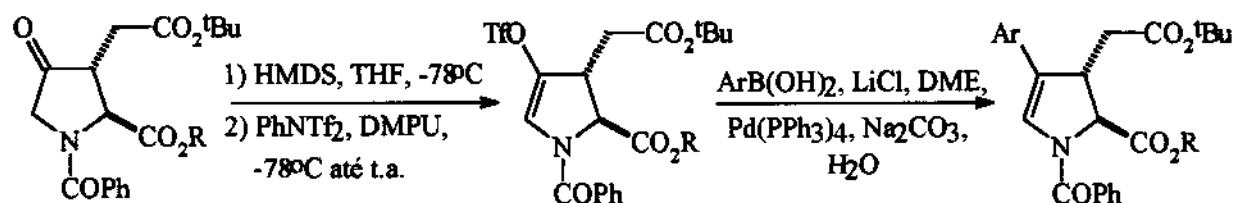


Figura 12. Síntese de enecarbamatos através dos acoplamentos de triflatos de vinila catalisados por paládio^{18a}.

Tabela 4. Síntese de enamidas a partir de derivados da 3-pirrolidinona¹⁹.



R	Rendimento do triflato (%)	Ar	Rendimento da enamida (%)
^t Bu	53	Ph	46
^t Bu	53	2-MeO-C ₆ H ₄	52
^t Bu	53	3-MeO-C ₆ H ₄	62
^t Bu	53	4-MeO-C ₆ H ₄	53
Me	59	Ph	73
Me	59	2-MeO-C ₆ H ₄	89
Me	59	3-MeO-C ₆ H ₄	68
Me	59	4-MeO-C ₆ H ₄	72

A grande limitação dessa metodologia (tab. 3 e fig. 12) diz respeito à impossibilidade de aplicação à síntese de enecarbamatos com anel de cinco membros, o que é uma decorrência da instabilidade dos triflatos de vinila obtidos a partir das lactamas com cinco membros nos anéis^{18a}.

Uma abordagem análoga à anterior, com potencial utilização na síntese de enecarbamatos, foi utilizada na síntese de enamidas. Baseia-se no emprego de derivados de aminas cíclicas com uma carbonila na posição 3 em relação ao nitrogênio, para gerar triflatos de vinila que, subseqüentemente, são submetidos às condições do acoplamento de Suzuki para formar enamidas substituídas na posição 3 em relação ao nitrogênio¹⁹ (tab. 4).

Outra possibilidade para a síntese de enecarbamatos refere-se à isomerização de uma 3-pirrolina protegida na forma de um carbamato²⁰ (fig. 13).

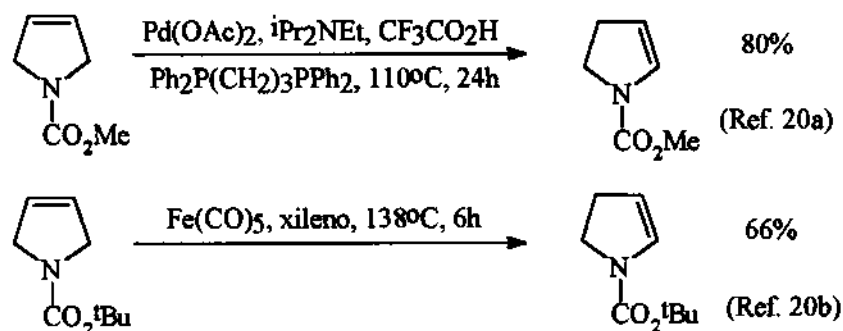
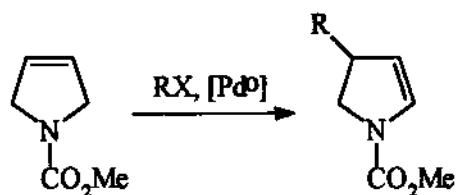


Figura 13. Síntese de enecarbamatos através da isomerização de 3-pirrolinas protegidas na forma de carbamatos²⁰.

Além de simplesmente submeter um derivado da 3-pirrolina às condições de isomerização apresentadas na figura 13, também é possível utilizar essa classe de substâncias em reações de Heck^{21a}, como é apresentado na tabela 5.

Tabela 5. Síntese de enecarbamatos através da reação de Heck de 3-pirrolinas protegidas na forma de carbamatos^{21a}.



R ^a	X ^b	Tempo de reação (h)	Rendimento (%) ^c
Ph	I	4	68
Ph	TfO	4	62
1-naftil	I	4	58
1-naftil	TfO	4	56
2-naftil	TfO	4	67
3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	I	8	63
3-(metil-sulfonil)-C ₆ H ₄	Br	9	70
4-(MeO)-C ₆ H ₄	I	22	56
2-(MeO)-C ₆ H ₄	I	20	47
3-piridinil	TfO	10	52
4-(MeCO)-C ₆ H ₄	TfO	18	41
1-cicloexenil	TfO	3	52

(a) A relação molar pirrolina protegida/RX é sempre igual a 10. (b) As condições variaram de acordo com X: ROTf, ⁱPr₂NEt, LiCl, Pd(OAc)₂, tri-(2-furil)-fosfina, DMF, 100°C ou RI (ou RBr), ⁱPr₂NEt, Ag₂CO₃, Pd(OAc)₂, P(*o*-Tol), DMF, 100°C. (c) Rendimento baseado em RX.

Há ainda dois exemplos da Reação de Heck assimétrica com 3-pirrolinas, que forneceram excessos enantioméricos apenas razoáveis²¹ (fig. 14).

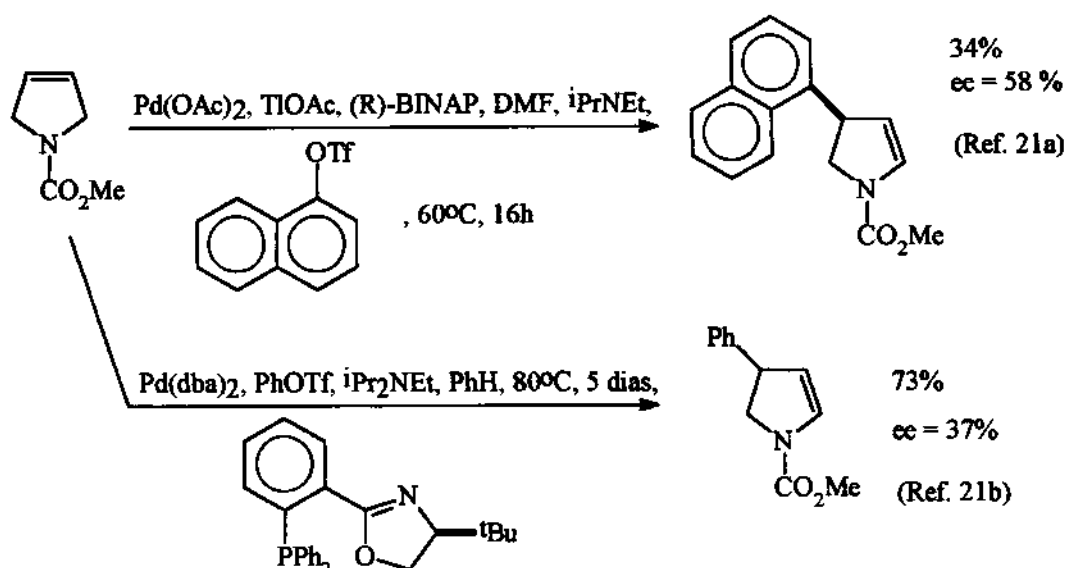
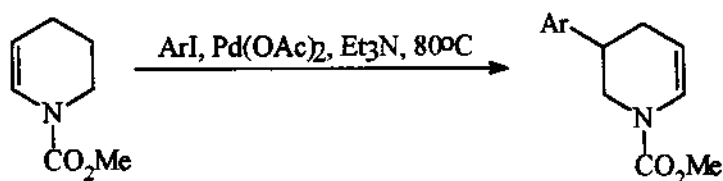


Figura 14. Reação de Heck assimétrica com um derivado da 3-pirrolina.

Tabela 6. Enecarbamatos como substratos em reações de Heck visando à obtenção de enecarbamatos mais complexos²².



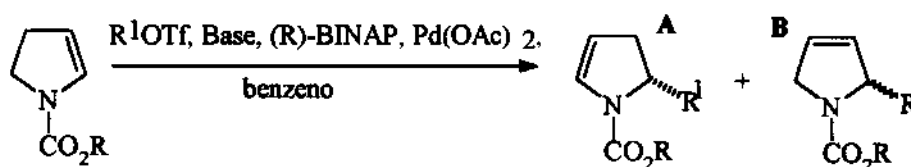
Ar ^a	Tempo de reação (dias)	Rendimento (%)
Ph	2	58
1-naftil	1	70
4-MeO-C ₆ H ₄	1	61
3-MeO-C ₆ H ₄	1	59
2-MeO-C ₆ H ₄	2	62
4-Me-C ₆ H ₄	2	60
2-MeO ₂ C-C ₆ H ₄	2	61
2-HO-C ₆ H ₄	2	26
4-Br-C ₆ H ₄	1	18
2-tienila	1	20
1-tienila	1	5

(a) Relação molar enecarbamato de partida/ArI = 4. (b) Rendimento baseado em ArI.

Da mesma forma que as 3-pirrolinas, os próprios enecarbamatos podem ser utilizados como substratos em reações de Heck, seguidas de isomerização da dupla *in situ*, para a síntese de enecarbamatos mais complexos²² (tab. 6).

No caso da utilização dos enecarbamatos como substratos nas reações de Heck assimétricas, os resultados apresentados são melhores que os obtidos com as 3-pirrolinas. Ou seja, os rendimentos sobem para um faixa de 45-95 %, com excessos enantioméricos entre 64-99 % para os enecarbamatos sintetizados²³ (tab. 7).

Tabela 7. Síntese de enecarbamatos a partir da reação de Heck assimétrica de enecarbamatos²³.



R	R ¹	Base ^a	Rendimento de A (%)	ee de A (%)	Rendimento de B (%)	ee de B (%)
Ph ^b	4-Cl-C ₆ H ₄	^t Pr ₂ NEt	68	74	27	10(R)
Me ^b	Ph	(C ₆ H ₅) ₂ NH	81	64	14	28(S)
Ph ^b	Ph	^t Pr ₂ NEt	45	73	44	29(R)
Me ^b	4-MeO-C ₆ H ₄	(C ₆ H ₅) ₂ NH	70	70	27	11(S)
Me ^b	4-NC-C ₆ H ₄	(C ₆ H ₅) ₂ NH	69	68	22	—
Me ^c	1-cicloexenil	Esponja de prótons ^d	45	96	—	—
Me ^c		Esponja de prótons ^d	95	>99	—	—

(a) A temperatura das reações ficou entre 30 e 60 °C. (b) Relação R¹OTf/enecarbamato = 1:5; Ref. 23a. (c) Relação R¹OTf/enecarbamato = 1:4; Ref. 23b. (d) 1,8-bis-(dimetil-amino)-naftaleno.

Ainda utilizando enecarbamatos como substratos, também é possível proceder-se à halometoxilação desses na presença de Br₂(ou I₂)/NaOMe/MeOH³ (fig. 15), ou através da oxidação eletrolítica em NH₄Br/MeOH². O produto obtido sofre substituição do grupo MeO por Ar, o que provavelmente ocorre através da passagem por um intermediário do tipo acil-imínio. Em sequência, aparentemente o α-Ar-carbamato é submetido a condições que quebram a ligação C-Br heteroliticamente, gerando um carbocátion que sofre rearranjo para formar um novo acil-imínio. Este perde um próton para, finalmente, produzir o enecarbamato com Ar na posição β.

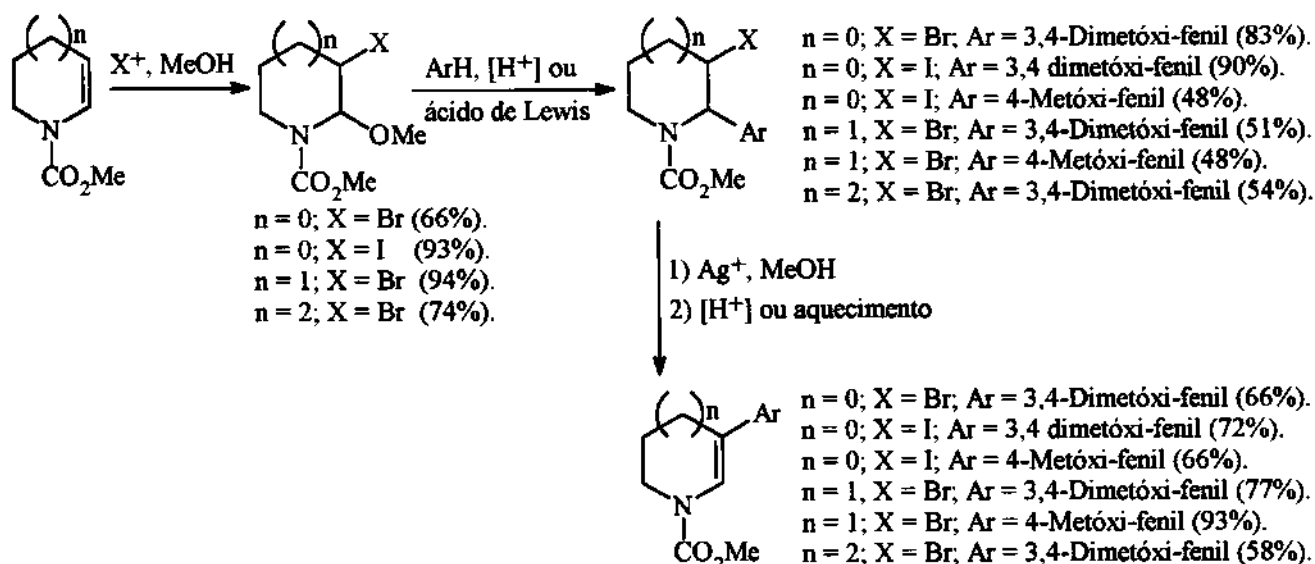
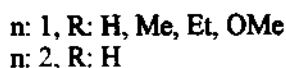


Figura 15. Halometoxilação de enecarbamatos como etapa inicial para a síntese de enecarbamatos mais complexos³.

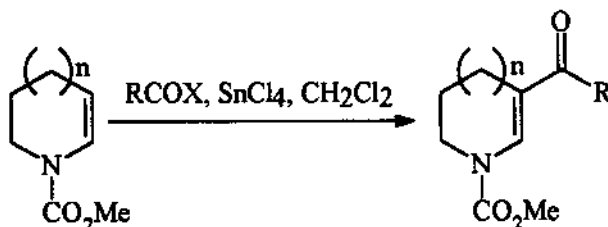
Ademais, o produto de halometoxilação (fig. 15), que em princípio pode ser diretamente obtido a partir do carbamato correspondente (fig. 9), também sofre eliminação do grupo X para formar o α-metóxi-carbamato com insaturação no anel. Este, por sua vez, ao ser tratado com meio ácido aquoso é transformado num enecarbamato com uma hidroxila ligada ao anel²⁴ (fig. 16).



enecarbamatos contendo uma hidroxila ligada ao anel²⁴.

mais distante do nitrogênio.

Tabela 8. Reações de Friedel-Crafts^{10a, 25}.



n	R	X	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Me	Cl	-70 °C até t.a.	20	58 ^a
1	Me	AcO	-70 °C até t.a.	16	45 ^b
1	Cicloexil	Cl	-60 °C até t.a.	14,5	85 ^a
1	n-octil	Cl	-70 °C até t.a.	9	69 ^a
0	Me	Cl	-70 °C	3	32 ^a

(a) Foram utilizados 10 equivalentes de RCOX e de SnCl_4 . (b) Foram utilizados 5 equivalentes de RCOX e 2 equivalentes de SnCl_4 .

Analogamente à acilação de Friedel-Crafts, também é possível submeter os enecarbamatos às condições da reação de Vilsmeier-Haack. Com isso são obtidos os formil-enecarbamatos que podem, por exemplo, ser transformados num vinil-enecarbamato ^{10a, 25} (fig. 17).

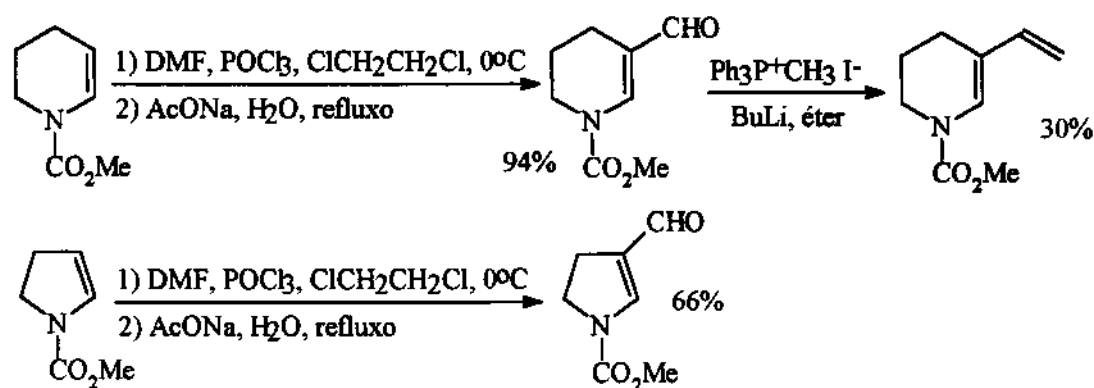
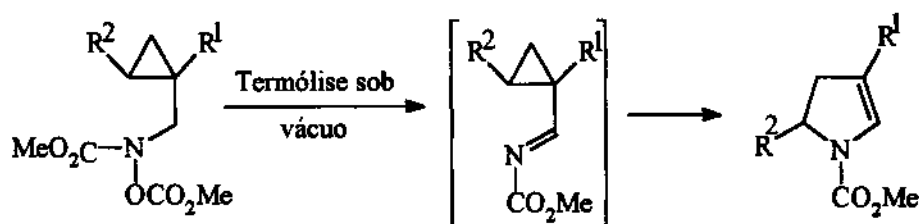


Figura 17. Reação de Vilsmeier-Haack ^{10a, 25}

Completamente diferente de tudo o que foi apresentado até o momento é o rearranjo de N-(metóxi-carbonil)-N-(metóxi-carbonilóxi)-N-(ciclopropil-metil)-aminas, através de termólise sob vácuo ²⁶ (tab. 9). Até o momento os resultados não são dos melhores, já que os rendimentos são baixos e as estruturas obtidas podem ser sintetizadas mais facilmente através de outros métodos.

Tabela 9. Síntese de enecarbamatos através da termólise de N-(metóxi-carbonil)-N-(metóxi-carbonilóxi)-N-(ciclopropil-metil)-aminas ²⁶.



R ¹	R ²	Rendimento (%)
Ph	H	38
H	Ph	37
H	PhCO	21
H	MeO ₂ C	35

Também conseguimos encontrar um caso relativamente análogo, de síntese de um enecarbamato a partir de refluxo em decalina, de uma vinil-aziridina com o nitrogênio protegido na forma de um carbamato²⁷ (fig. 18).

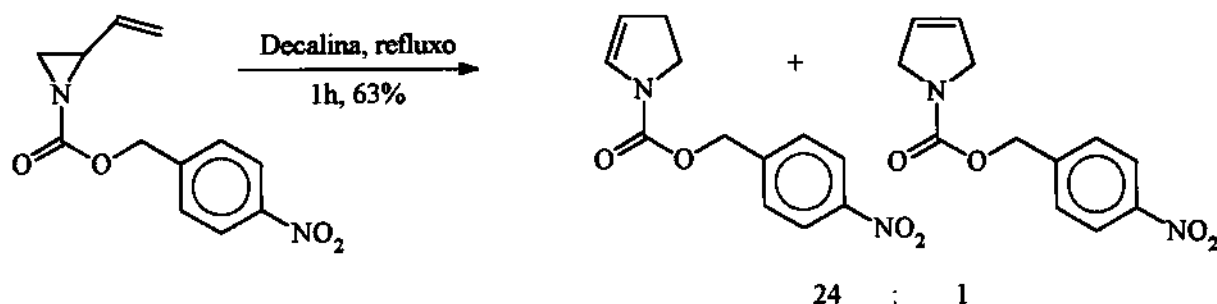


Figura 18. Síntese de enecarbamato a partir de uma vinil-aziridina²⁷.

Uma possibilidade praticamente inexplorada para a síntese de enecarbamatos, que não apresentou bons resultados no nosso caso (cap. 2.1), diz respeito à reação de eliminação a partir de sulfóxidos, selenóxidos e xantatos. Só encontramos um exemplo na literatura²⁸ (fig. 19), apesar de substâncias análogas, como diidrofuranos e enamidas, poderem ser sintetizadas com bons rendimentos através de tal abordagem²⁹ (fig. 20).

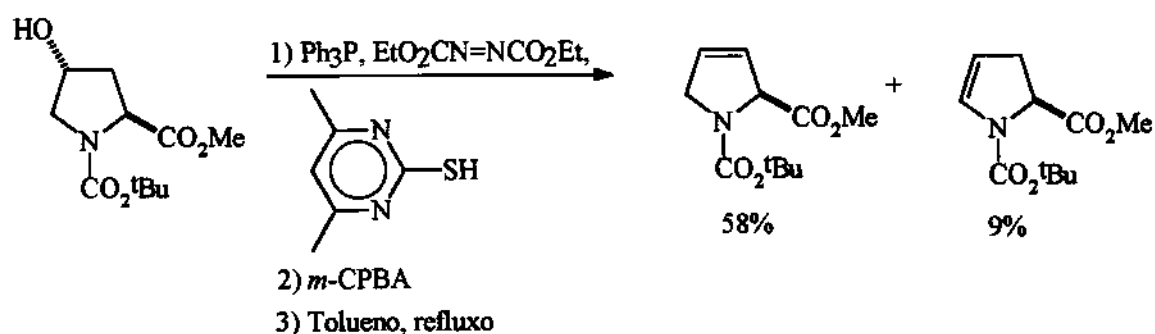


Figura 19. Síntese de enecarbamato através de pirólise de um sulfóxido²⁸.

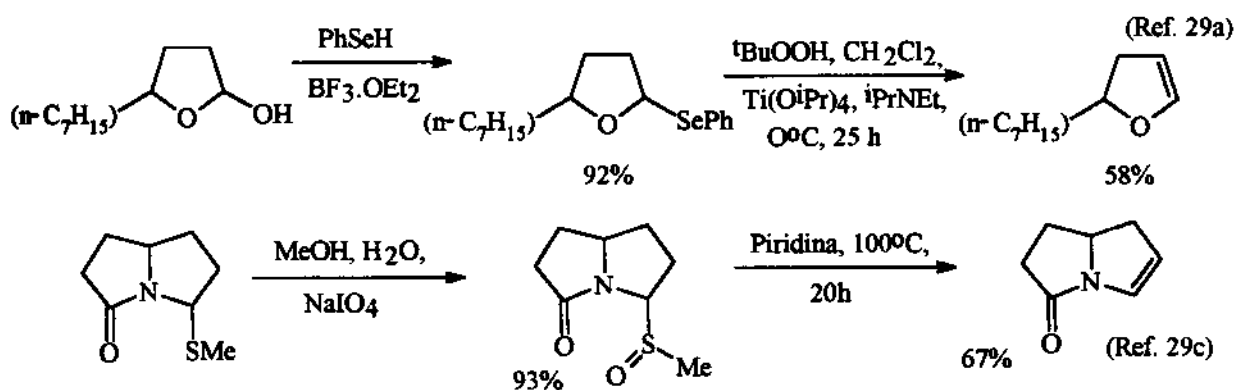


Figura 20. Síntese de diidrofuranos e enamidas.

Outro caso isolado consiste na descarboxilação de um α -carbóxi-carbamato, como é mostrado na figura 21³⁰.

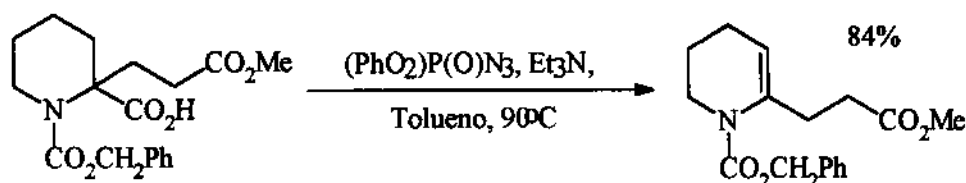


Figura 21. Síntese de enecarbamato através de descarboxilação³⁰.

Uma última abordagem a ser apresentada, que também tem oferecido bons resultados nas sínteses de enamidas³¹ e de diidrofuranos³², mas que ainda é pouco explorada na preparação de enecarbamatos, consiste na conversão da hidroxila do hemiaminal a um bom grupo de saída que, numa etapa subsequente, possa sofrer eliminação na presença de uma base¹⁶ (fig. 22). Como será visto no capítulo 2.1, essa foi a abordagem que apresentou os melhores resultados no nosso trabalho, sendo que dentre as várias diferenças em relação ao apresentado na figura 22, vale mencionar que utilizamos $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ em substituição ao MsCl .

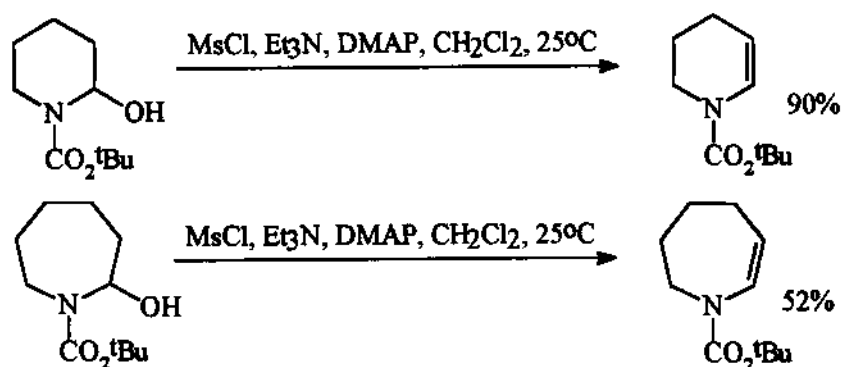


Figura 22. Síntese de enecarbamatos através de uma etapa de mesilação dos hemiaminais¹⁶.

Apesar de ter apresentado bons rendimentos para os anéis de 6 e 7 membros (fig. 22), para o anel de cinco membros não se observou a formação do enecarbamato, o que está de acordo com os resultados por nós obtidos quando utilizamos MsCl (cap. 2.1).

Assim, finalizamos esta parte da introdução na esperança de que tenhamos exposto com clareza que não há um método geral para a síntese de enecarbamatos, e de que ainda há várias possibilidades inexploradas. A opção por um determinado método será muito dependente de fatores como tamanho do anel, grupo de proteção do nitrogênio e substituição no anel.

1.2 - REAÇÕES DE ENECARBAMATOS.

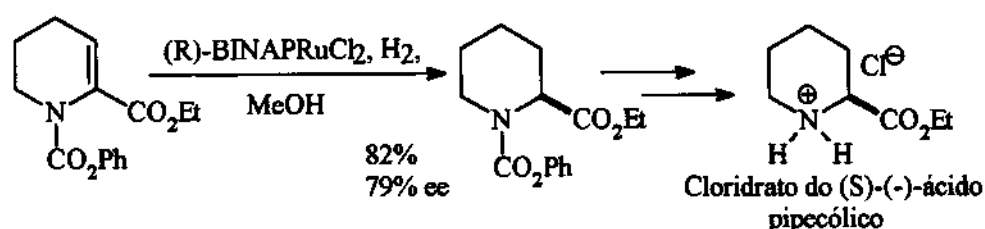


Figura 23. Hidrogenação assimétrica^{18a}.

Talvez a reação de hidrogenação seja uma das mais simples dentre as que se pode imaginar para um enecarbamato endocíclico. Uma versão assimétrica foi relatada há três

anos, num trabalho que utilizava (R)-BINAP como indutor de quiralidade para se chegar ao ácido pipecólico com atividade ótica ^{18a} (fig 23).

Além da reação de hidrogenação, também podemos encontrar trabalhos sobre a redução de enecarbamatos através da utilização de boranas (fig. 24). Com isso foi sintetizada a (-)-hidróxi-sedamina³³.

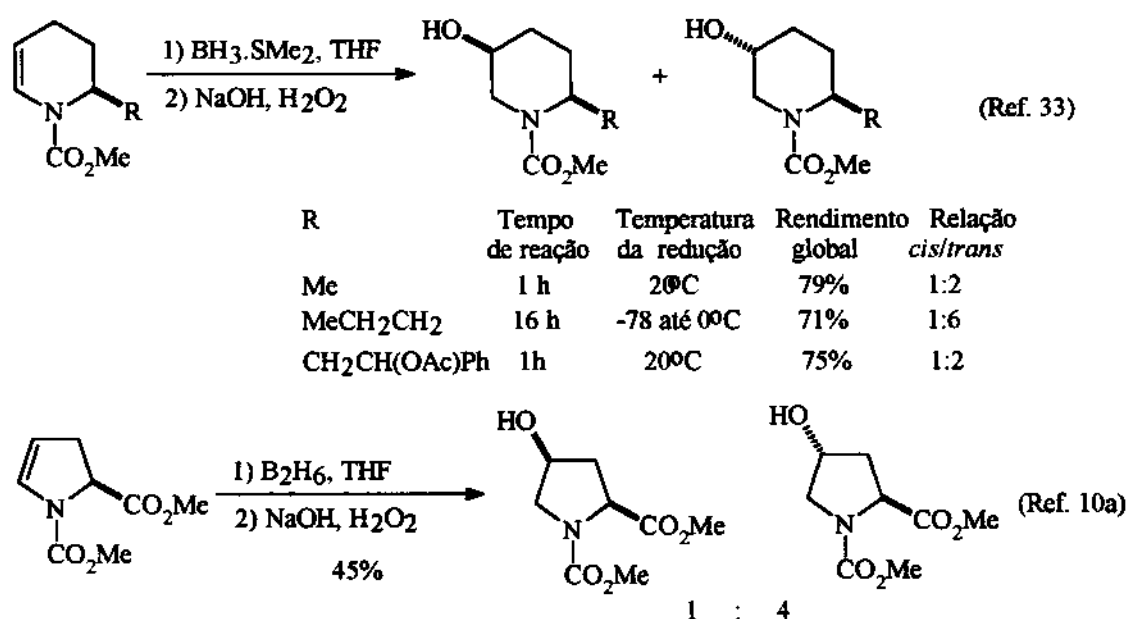


Figura 24. Hidroboração de enecarbamatos.

É provável que a posição de entrada do átomo de boro seja, principalmente, uma decorrência de fatores estéricos³⁴. Ou seja, o grupo CO₂Me ligado ao átomo de nitrogênio deve ocupar um volume espacial suficientemente grande para forçar o átomo de boro a ligar-se ao átomo de carbono da posição β.

Também é possível reduzir a função carbamato de um enecarbamato sem afetar sua dupla olefínica, o que foi utilizado na síntese da (±)-joubertiamina e da (±)-mesembrina³ (fig. 25).

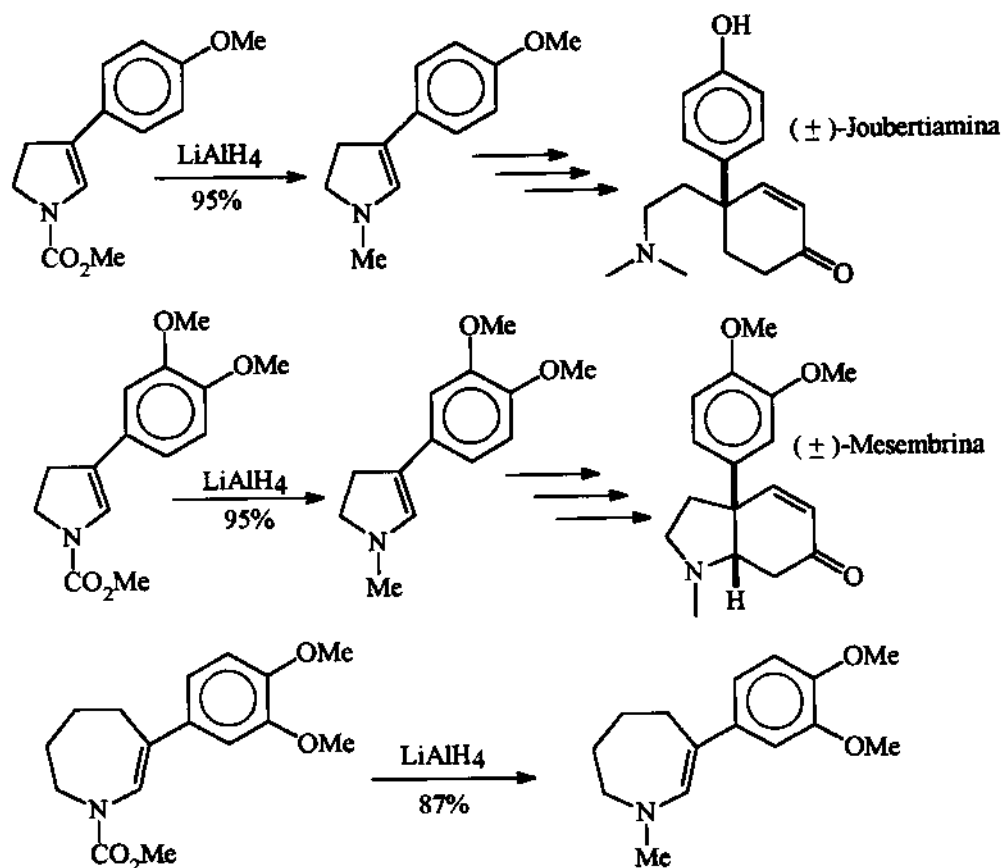


Figura 25. Redução da função carbamato dos enecarbamatos³.

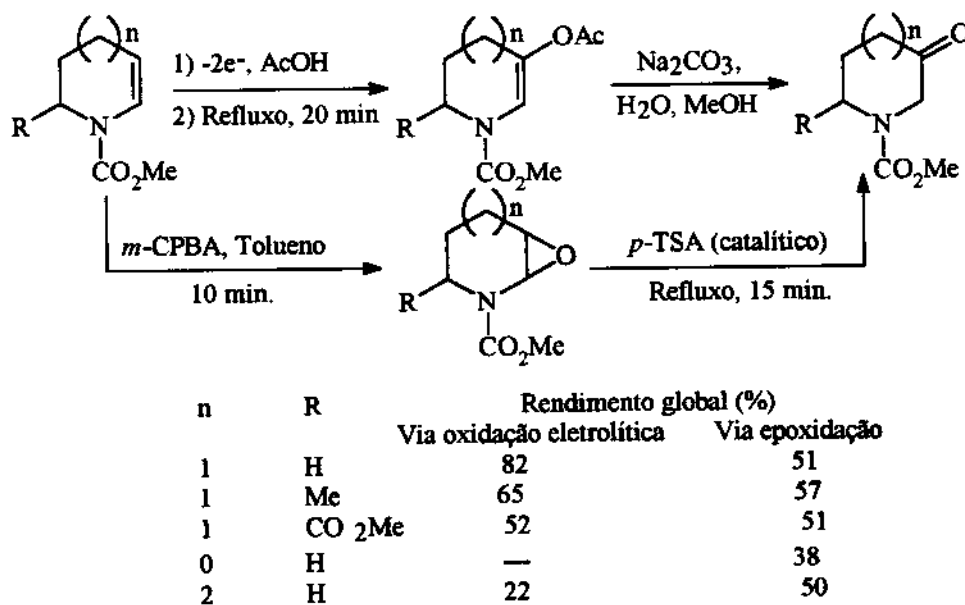


Figura 26. Oxidação eletrolítica e epoxidação de enecarbamatos³⁵.

Passando para um outro extremo, o das reações de oxidação, também encontramos alguns procedimentos que, resumidamente, podem ser categorizados como reações de oxidação eletrolíticas e reações de epoxidação (fig. 26), que foram utilizadas, por exemplo, na síntese do ácido δ -amino-levulínico³⁵.

Em relação à epoxidação, é possível ainda, utilizar dioxiranas em substituição ao ácido *m*-cloro-perbenzóico (*m*-CPBA)^{1c, 4}. Dessa forma pode-se obter os epóxidos, que são importantes intermediários na síntese de 2-hidróxi-prolinas^{1c} e da febrifugina⁴.

Outras possibilidades de reação para os enecarbamatos dizem respeito à halometoxilação (fig. 15, cap. 1.1), acilação de Friedel-Crafts (tab. 8, cap. 1.1) e formilação de Vilsmeier-Haack (fig. 17, cap. 1.1). Em todos os casos a regioselectividade observada é certamente uma consequência da participação do par de elétrons do nitrogênio, estabilizando a formação do carbocátion na posição α .

Um processo de particular importância para o nosso trabalho por ser chave na síntese da pirrolidina 48 (cap. 2.2), e que também já foi mencionado no cap. 1.1, (tab. 6 e 7), consiste na reação de Heck³⁶, cujo mecanismo e outros aspectos importantes serão abordados no capítulo 2.2. De antemão vale mencionar que uma das diferenças fundamentais do nosso trabalho refere-se à utilização de um sal de diazônio em substituição aos tradicionais triflatos e haletos de arila.

Ainda pouco exploradas são as reações de Diels-Alder com enecarbamatos. Encontramos apenas um exemplo, que está apresentado na figura 27³⁷.

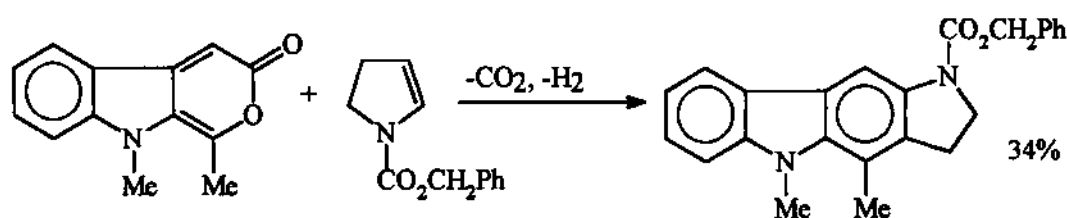
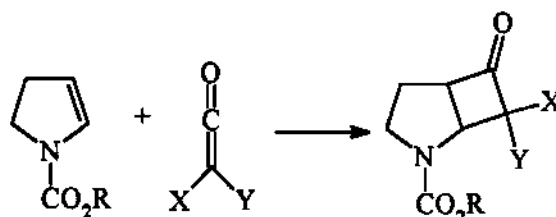


Figura 27. Reação de Diels-Alder³⁷.

Por último, mas nem por isso menos importantes, estão as cicloadições [2+2] de cetenos a enecarbamatos (tab. 10), que foram desenvolvidas no grupo de pesquisas^{1a}. Essas

cicloadições foram etapas iniciais importantíssimas na síntese de várias substâncias apresentadas na figura 1^{1b,1d,1e}, e da lactona de Geissman-Waiss^{1a}, que é um intermediário na síntese de alcalóides pirrolizidínicos. Além disso, como será visto no capítulo 2.3, também foi utilizada na síntese da pirrolizidina 67a.

Tabela 10. Reação de cicloadição [2+2] de cetenos com enecarbamatos^{1a}.



R	X	Y	Condições reacionais	Rendimento (%)
Me	Cl	Cl	hexano, t.a	50
Et	Cl	Cl	hexano, t.a.	92
Et	Br	Me	hexano, 15°C	85 ^a
Et	Et	H	hexano, refluxo	60 ^b
Me	CH ₂ CH ₂ Cl	H	hexano, refluxo	50 ^c
PhCH ₂	Cl	Cl	hexano, t.a.	90

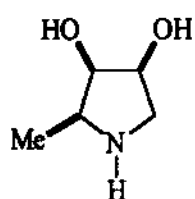
(a) metil endo/metil exo = 1:2. (b) endo/exo = 1:1. (c) endo/exo = 2:1.

1.3- PIRROLIDINAS POLIHIDROXILADAS.

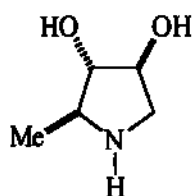
Ao contrário dos capítulos 1.1 e 1.2, nos quais procuramos abordar exaustivamente os métodos de síntese de enecarbamatos e suas reações, neste capítulo relacionamos apenas alguns exemplos de pirrolidinas polihidroxiladas, que apresentaram atividade biológica *in vitro* ou *in vivo*. Esses dados demonstram a importância de tais substâncias, que apresentam características estruturais bem próximas as da pirrolidina 48, por nós sintetizada (cap. 2.2).

Grande parte das substâncias apresentadas na figura 28 apresenta atividade inibidora

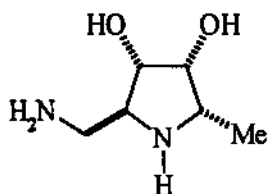
de glicosidases, o que pode acarretar benefícios no tratamento de tumores, desordens metabólicas e infecções virais³⁸. Além disso, tem-se observado que vários desses inibidores de glicosidases também são potentes inibidores de glicosiltransferases quando na presença de nucleotídeos como UDP e GDP³⁹, aumentando assim, a possibilidade de uso terapêutico das pirrolidinas poliidroxiladas. Por fim, são mostrados dois alcalóides que, segundo testes realizados em animais, apresentam atividade antibiótica e hipotensiva sem qualquer efeito sobre o sistema nervoso central⁴⁰.



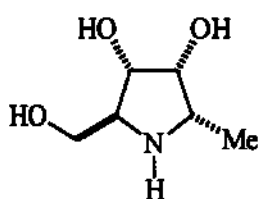
$K_i = 2,0 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -L-fucosidase⁴¹.



$K_i = 5,5 \times 10^{-8}$ M para a enzima α -ramnosidase⁴¹.



$K_i = 1,2 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -L-fucosidase⁴¹.

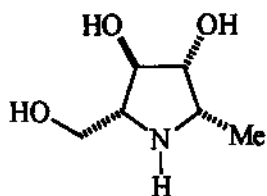


$K_i = 8 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -L-fucosidase⁴².

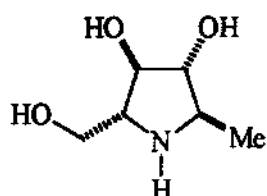
$K_i = 1,4 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -fucosidase^{39b}.

Potente inibidor da α -1,3-fucosiltransferase quando na presença do nucleotídeo GDP.

Figura 28. Pirrolidinas poliidroxiladas biologicamente ativas.

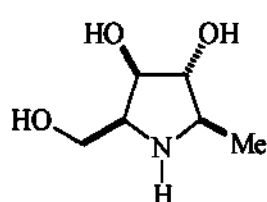


$K_i = 8,0 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -fucosidase^{39b}.



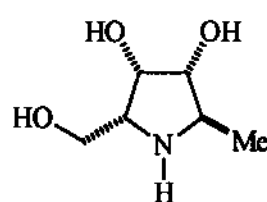
$K_i = 2,2 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -fucosidase^{39b}.

$IC_{50} = 3,8 \times 10^{-4}$ para a enzima β -manosidase⁴³.



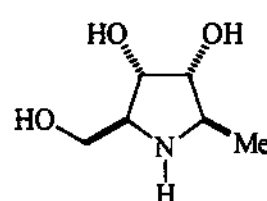
$K_i = 4,0 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -fucosidase^{39b}.

Potente inibidor da α -fucosiltransferase quando na presença do nucleotídeo GDP^{39b}.



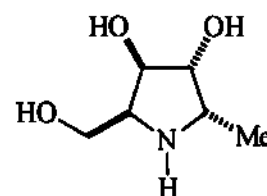
$K_i = 2,2 \times 10^{-5}$ M para a enzima α -L-fucosidase⁴².

$K_i = 5,3 \times 10^{-5}$ M para a enzima α -D-Manosidase. 83 % de inibição dessa enzima foi obtido com uma concentração de 1×10^{-3} M da pirrolidina⁴⁴.



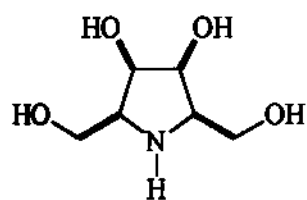
$K_i = 4 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -L-fucosidase⁴².

A partir de uma concentração de 1×10^{-3} M da pirrolidina obteve-se uma inibição de 40% da β -D-glicosidase e de 85% da α -L-fucosidase⁴⁴.

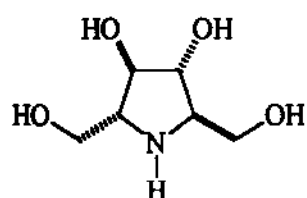


$K_i = 1,4 \times 10^{-6}$ M para a enzima α -L-fucosidase⁴².

Figura 28. Pirrolidinas poliidroxiladas biologicamente ativas (continuação).



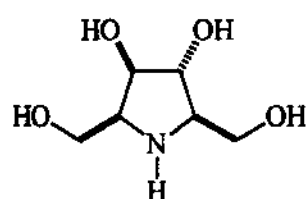
$K_i = 5 \times 10^{-8} \text{ M}$ para a enzima α -Galactosidase⁴¹.



$K_i = 3,3 \times 10^{-6} \text{ M}$ para a enzima α -glicosidase^{42,45,46}.

$K_i = 7,8 \times 10^{-6} \text{ M}$ para a enzima β -glicosidase^{42,45,46}.

$K_i = 2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$ para a enzima β -xilosidase^{42,45,46}.



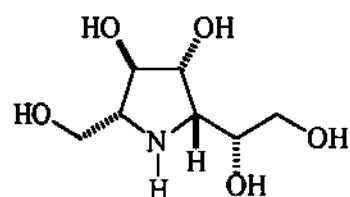
$K_i = 2,8 \times 10^{-6} \text{ M}$ para a enzima α -glicosidase^{42,45}.

$K_i = 1,9 \times 10^{-5} \text{ M}$ para a enzima β -glicosidase^{42,45}.

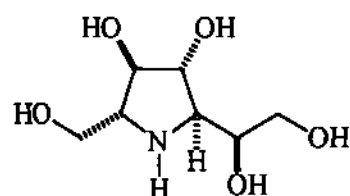
$K_i = 3,1 \times 10^{-3} \text{ M}$ para a enzima α -manosidase^{42,45}.

$K_i = 5,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ para a enzima α -galactosidase^{42,45}.

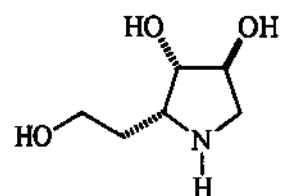
$K_i = 9,1 \times 10^{-4} \text{ M}$ para a enzima α -L-fucosidase⁴².



$K_i = 7 \times 10^{-6} \text{ M}$ para a enzima β -glicosidase^{39a}.

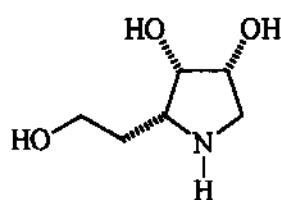


$K_i = 2,45 \times 10^{-6} \text{ M}$ para a enzima β -glicosidase^{39a}.

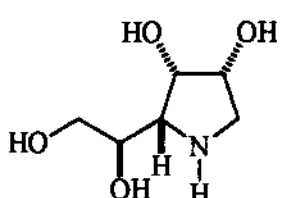


$IC_{50} = 1,9 \times 10^{-5} \text{ M}$ para a enzima α -glicosidase³⁸.

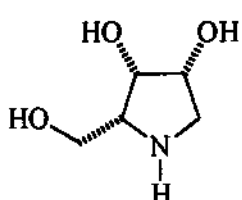
Figura 28. Pirrolidinas poliidroxiladas biologicamente ativas (continuação).



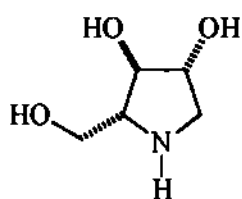
$IC_{50} = 3,2 \times 10^{-4} \text{ M}$ para a enzima α -galactosidase³⁸.



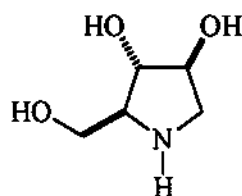
$IC_{50} = 5,0 \times 10^{-4} \text{ M}$, $4,5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $5,0 \times 10^{-7} \text{ M}$, $4,0 \times 10^{-4} \text{ M}$ e $1,6 \times 10^{-4} \text{ M}$ para as enzimas α -glicosidase, β -glicosidase, α -manosidase, α -galactosidase e β -galactosidase, respectivamente⁴⁶.



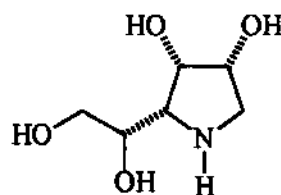
$IC_{50} = 3,5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $1,4 \times 10^{-5} \text{ M}$, $2,0 \times 10^{-7} \text{ M}$, $1,4 \times 10^{-4} \text{ M}$ para as enzimas β -glicosidase, α -manosidase, α -galactosidase e β -galactosidase, respectivamente⁴⁶.



$IC_{50} = 1,8 \times 10^{-7} \text{ M}$, $2,0 \times 10^{-4} \text{ M}$, $1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$ para as enzimas α -glicosidase, β -glicosidase e α -manosidase, respectivamente⁴⁶.

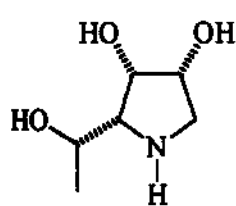


$IC_{50} = 1,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ para a α -glicosidase⁴⁶.



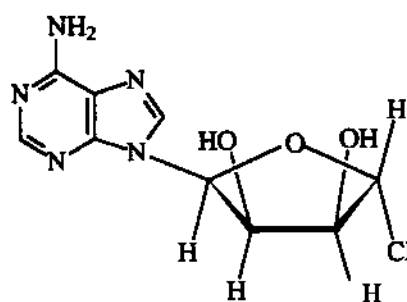
$K_i = 1,3 \times 10^{-5} \text{ M}$ para a enzima α -manosidase. Uma inibição de 89 % para essa enzima foi conseguida com uma concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ da pirrolidina⁴⁷.

Figura 28. Pirrolidinas poliidroxiadas biologicamente ativas (continuação).



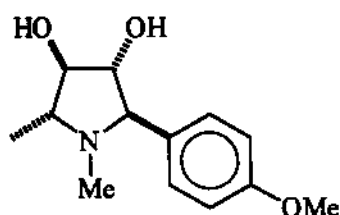
$K_i = 1,3 \times 10^{-6}$ para a enzima α -manosidase⁴⁷.

Uma solução 1×10^{-3} M da pirrolidina foi capaz de causar inibições de 100%, 21%, 65% e 91% para as enzimas α -manosidase, α -fucosidase, β -galactosidase e α -arabinosidase, respectivamente⁴⁷.

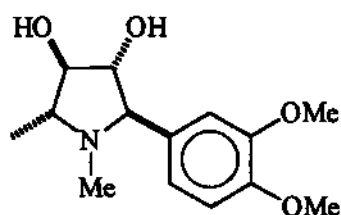


$IC_{50} = 1,2 \times 10^{-7}$ M para a enzima poli-(ADP-ribose)-glicosidase⁴⁸. $IC_{50} = 2,6 \times 10^{-4}$ M para a enzima NAD-glicosidase⁴⁸.

I



(-)-Codonopsinina. Alcalóide com atividade antibiótica e hipotensiva sem qualquer efeito sobre o sistema nervoso central, segundo testes realizados em animais⁴⁰.

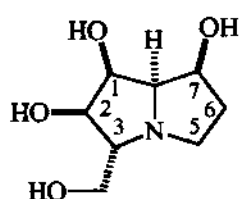


(-)-Codonopsina. Alcalóide com atividade antibiótica e hipotensiva sem qualquer efeito sobre o sistema nervoso central, segundo testes efetuados com animais⁴⁰.

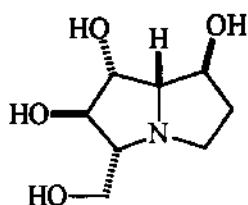
Figura 28. Pirrolidinas poliidroxiladas biologicamente ativas (continuação).

1.4- ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS.

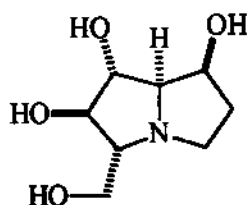
Desde 1988 vários alcalóides pirrolizidínicos com um grupamento hidróxi-metil vizinho ao nitrogênio têm sido isolados a partir de diversas fontes, por diferentes grupos de pesquisa. Além do posicionamento incomum da ramificação, o que mais vem atraindo a atenção da comunidade científica de um modo geral é a forte atividade inibidora de glicosidases dessas substâncias, o que as torna potenciais agentes de combate à várias doenças. Na figura 29 apresentamos alguns exemplos, dentre os quais podemos destacar a australina, 1-*epi*-australina e 7-*epi*-australina, que apresentam atividade anti-HIV.



1-*epi*-australina. Numa concentração de 1 mM é capaz de causar inibição das seguintes enzimas: β -hexosaminidase (66%), β -xilosidase (64%), α -galactosidase (53%) e β -glicosidase (48%)⁴⁹; $IC_{50} = 9,5 \times 10^{-5}$ M para α -D-glicopiranosidase⁵⁰; $IC_{50} = 1,5 \times 10^{-6}$ M para a 1,4- α -glicosidase⁵⁰; atividade anti-HIV⁵⁴.

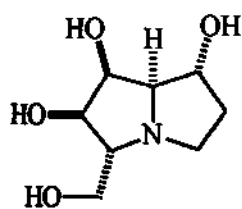


Alexina. $IC_{50} = 1,1 \times 10^{-5}$ M para a 1,4- α -glicosidase⁵⁰; $IC_{50} = 6,4 \times 10^{-5}$ M para a tioglicosidase⁵¹.

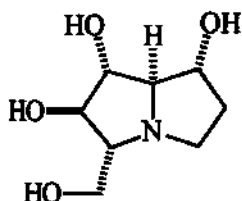


Australina. $IC_{50} = 1 \times 10^{-6}$ M para a 1,4- α -glicosidase⁵⁰; $K_i = 5,2 \times 10^{-6}$ M para a exo-1,4- α -glicosidase⁵²; $IC_{50} = 5,8 \times 10^{-6}$ M, 28×10^{-6} M, 35×10^{-6} M e 20×10^{-6} M para as enzimas amiloglicosidase, sucrase, maltase e glicosidase I, respectivamente⁵³; atividade anti-influenza virus⁵³; atividade anti-HIV⁵⁴.

Figura 29. Alguns exemplos de pirrolizidinas biologicamente ativas que contêm um grupamento hidróxi-metil próximo ao nitrogênio



1,7-di-*epi*-australina. Numa concentração de 1 mM é capaz de causar inibição das seguintes enzimas: β -galactosidase (91%), β -glicosidase (61%), β -D-xilosidase (46%) e α -L-fucosidase (41%)⁴⁹.



7-*epi*-australina. $IC_{50} = 1,6 \times 10^{-5}$ M para a α -D-glicopiranosidase⁵⁰; $IC_{50} = 1,3 \times 10^{-7}$ M para a 1,4- α -glicosidase⁵⁰; atividade anti-HIV⁵⁴.

Figura 29. Alguns exemplos de pirrolizidinas biologicamente ativas que contêm um grupamento hidróxi-metil próximo ao nitrogênio (continuação).

Tendo esses dados como ponto de partida, trabalhamos na construção de estruturas análogas, o que resultou na síntese da pirrolizidina **67a**, que é apresentada e discutida no capítulo 2.3.

1.5- NUCLEOSÍDEOS NATURAIS E ANÁLOGOS COM ATIVIDADES BIOLÓGICAS.

Há atualmente um grande interesse da comunidade internacional sobre a química de nucleosídeos naturais e análogos. A principal causa para isso é, sem sombra de dúvida, o grande potencial de tais substâncias no tratamento de várias enfermidades. Para exemplificar, apresentamos na figura 30 apenas algumas dentre as várias estruturas de nucleosídeos biologicamente ativos.

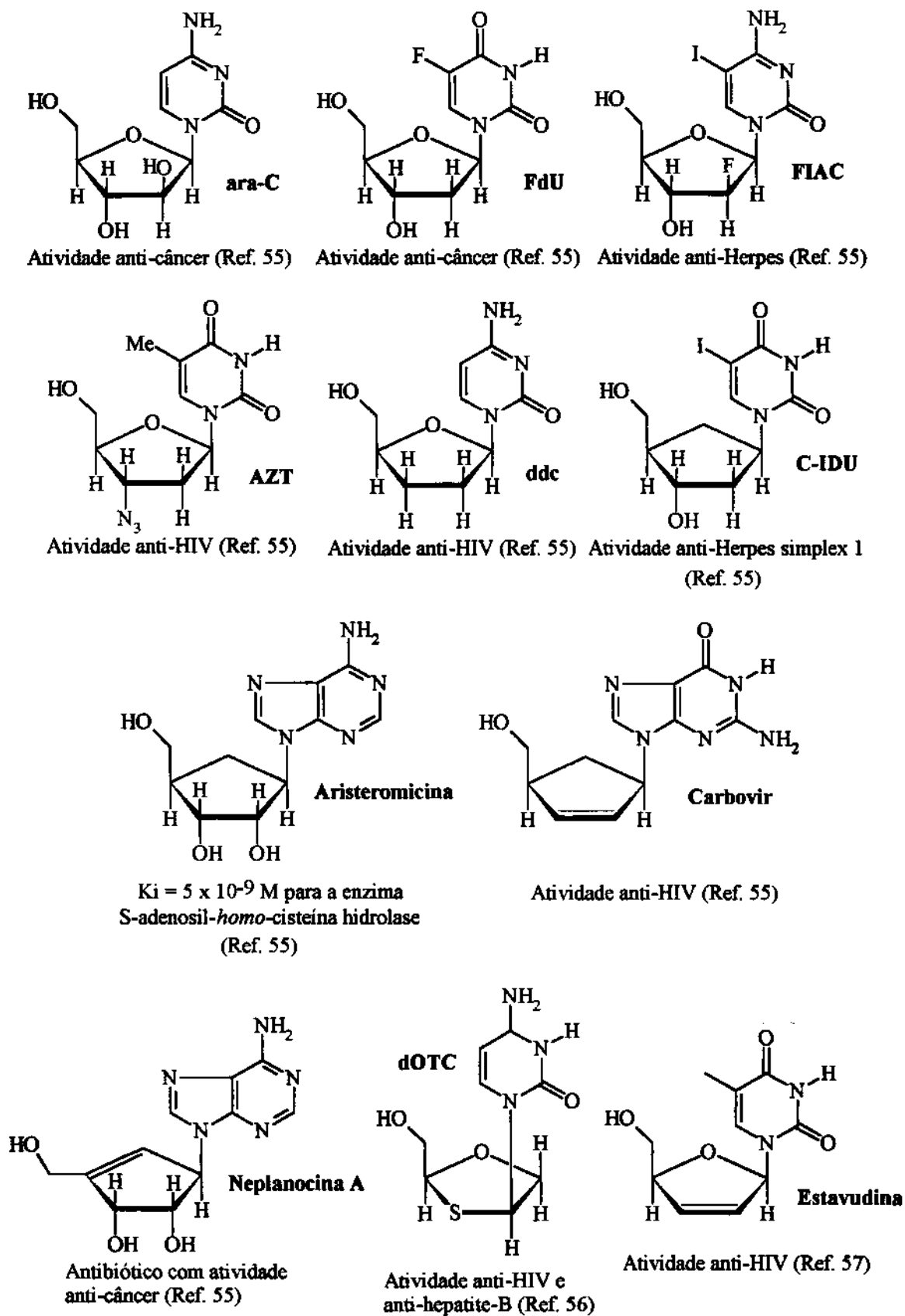


Figura 30. Nucleosídeos apresentando atividades biológicas.

De todas as estruturas apresentadas na figura 30, a que mais nos chamou a atenção foi a estavudina, o que certamente se deu em decorrência de dois importantes fatos: a liberação, por parte do governo dos Estados Unidos da América do Norte, da estavudina para uso em seres humanos enfermos com o vírus HIV⁵⁸, o que deixou bem claro a grande atividade *in vivo* dessa substância; e a possibilidade de adaptação de métodos descritos na literatura, para a conversão de um dos nossos enecarbamatos no aza-análogo da estavudina, por nós denominado azaestavudina (84), que tem uma estrutura ainda inédita e que, talvez, também possa apresentar uma grande atividade biológica. Isso deu origem a um projeto, ainda não finalizado, mas que apresentou resultados iniciais promissores que são apresentados no capítulo 2.4.

2- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.

Nesta parte faremos a apresentação e discussão dos resultados obtidos. Nós a dividimos de tal forma que em 2.1 tratamos dos diversos experimentos visando à síntese de enecarbamatos endocíclicos, e dos estudos iniciais visando extrapolar a metodologia desenvolvida, para a síntese de diidrofuranos. Em 2.2 abordamos os procedimentos utilizados para a síntese da pirrolidina **48** e alguns estudos iniciais objetivando a síntese da (-)-codonopsinina (**47**). No capítulo 2.3 descrevemos a síntese da pirrolizidina **67a**. E no capítulo 2.4 focalizamos nossa atenção nos resultados iniciais do projeto que visa à síntese da azaestavudina (**84**).

2.1- SÍNTESE DOS ENECARBAMATOS E ESTUDOS INICIAIS VISANDO À SÍNTESE DE DIIDROFURANOS.

Assim como mencionado na parte introdutória, nosso alvo inicial era a síntese de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros. Para tanto, planejamos utilizar o (S)-(-)-ácido piroglutâmico (**1**), que é comercialmente disponível, como material de partida. Inicialmente deveríamos reduzir a carboxila para evitarmos qualquer racemização. Logo em seguida, protegeríamos a hidroxila e o nitrogênio, e reduziríamos a carboxila do anel. Isso nos permitiria obter os α -hidróxi-carbamatos que, através de desidratação, seriam convertidos aos enecarbamatos correspondentes (fig. 31).

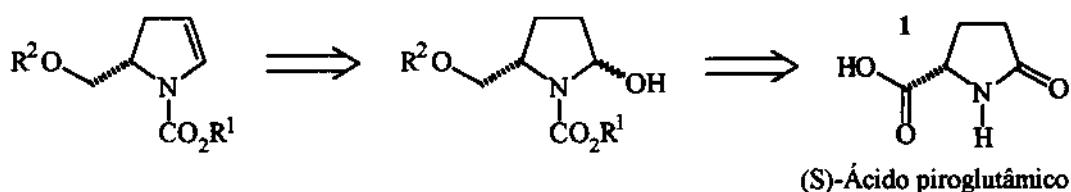
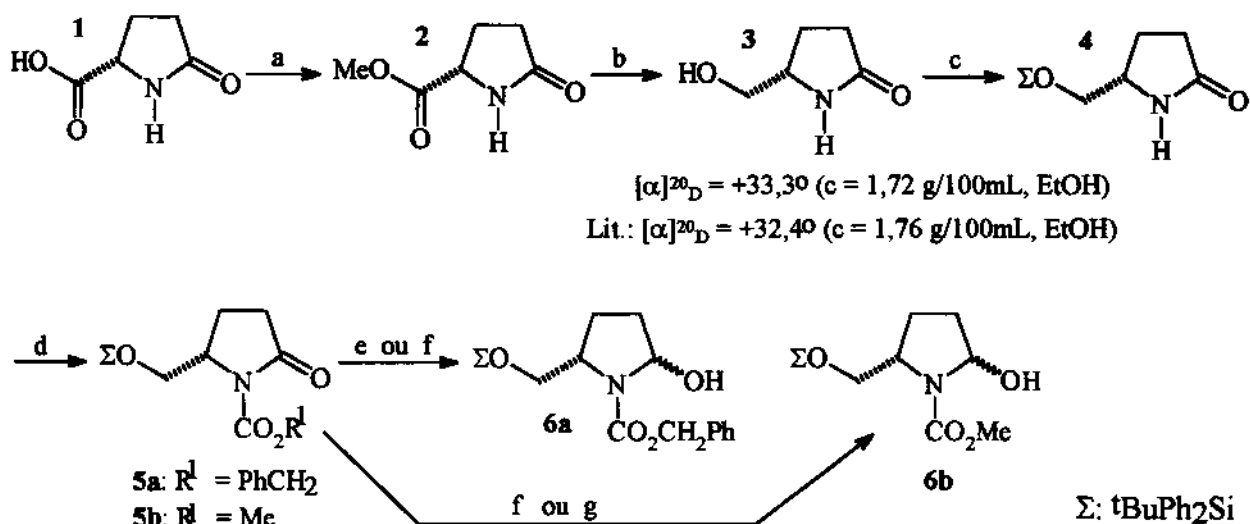


Figura 31. Análise retrossintética.

Para a primeira etapa do trabalho o ideal seria a conversão direta do ácido **1** ao álcool

3, mas como não encontramos nenhum precedente na literatura que nos permitisse fazer tal transformação, optamos por um caminho já descrito⁵⁹, que consistia em duas etapas. Assim sendo, convertimos 1 ao éster 2, que foi submetido à redução com NaBH₄/EtOH⁵⁹. Dessa forma, obtivemos a estrutura 3 com um rendimento global de 85%, e um valor de $[\alpha]_D$ bem próximo ao da literatura (fig. 32).



(a) SOCl_2 , MeOH, 0°C até t.a., 87%. (b) NaBH₄, EtOH, 0°C até t.a., 98% (c) $\text{tBuPh}_2\text{SiCl}$, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 95%. (d) (1) LDA, THF, -78°C, 30 min; (2) ClCO₂R, 2h; 30-85% para R = CH₂Ph e 85% para R = Me. (e) NaBH₄, MeOH, -24°C, 67%. (f) DIBAL-H, THF, -78°C, 84-97%. (g) NaBH₄, EtOH, HCl, -24°C, 59%.

Figura 32. Síntese dos hemiaminais **6a** e **6b** a partir do (S)-(-)-ácido piroglutâmico (**1**).

A seguir, a hidroxila do álcool **3** foi protegida na forma de um silano⁶⁰ e o nitrogênio da lactama **4** foi protegido na forma de um carbamato⁶¹ (fig. 32). Vale mencionar que nessa última etapa o rendimento variou bastante para a síntese de **5a** em decorrência da qualidade o cloroformato de benzila empregado. Ou seja, quando utilizávamos frascos novos e recém-abertos desse reagente, os rendimentos eram maiores. Já com frascos mais antigos os rendimentos caíam sensivelmente. Ainda tentamos contornar o problema relacionado à instabilidade do cloroformato de benzila através da sua substituição por N-(benzilóxi-carbonilóxi)-succinimida⁶², mas não fomos bem sucedidos. A conversão da lactama **4** ficava

sempre em torno de 60%, o que nos levou a propor que, além do desejado carbamato **5a**, também estaria sendo formado o carbonato **7** que, durante o *work up*, seria decomposto à lactama **4**⁶³ (fig. 33).

Para a etapa seguinte, síntese dos hemiaminais, iniciamos com a redução do carbamato **5a** em MeOH/NaBH₄/-24°C, o que nos permitiu obter o hemiaminal **6a** com rendimento de 67%⁶⁴. Já **5b**, devido a sua baixa solubilidade em MeOH, foi reduzido em EtOH⁶⁵. Posteriormente, observamos que a transformação de **5** em **6** poderia ser feita muito mais eficientemente através da utilização de DIBAL-H/THF/-78°C⁶⁶ (fig. 32).

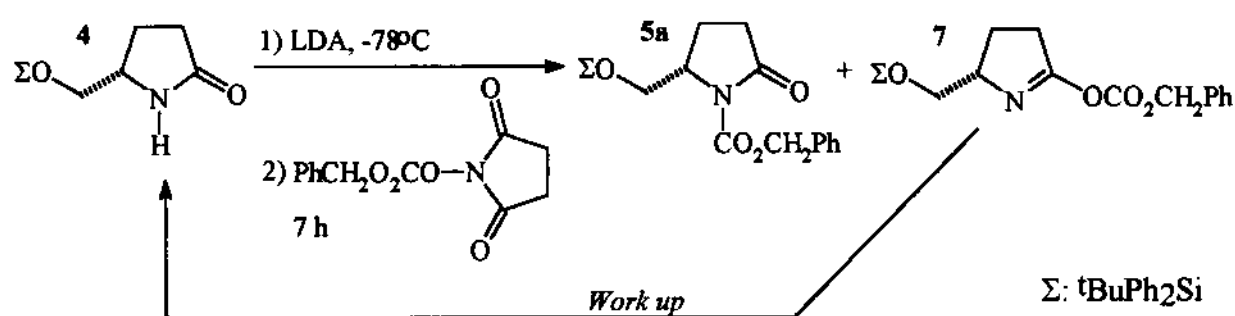


Figura 33. Utilização da N-(benzilóxi-carbonilóxi)-succinimida em substituição ao cloroformato de benzila.

Tendo o hemiaminal **6** em mãos veio a parte mais difícil de todo o processo, que era a sua conversão no enecarbamato **8**. Talvez tal afirmação pareça um pouco estranha, já que no capítulo 1.1 (tab. 1 e 2) são apresentadas as sínteses de vários hemiaminais e enecarbamatos com estruturas próximas a **6** e **8**, respectivamente. Entretanto, se for averiguado com mais cuidado, será observado que esses trabalhos só foram publicados a partir de 1996, quando já havíamos desenvolvido nossa própria metodologia, como será visto mais a frente.

Inicialmente, tentamos uma abordagem que consistia em converter o grupo OH de **6a** no grupo MsO que, na presença de base, seria eliminado na forma de MsOH para dar lugar ao enecarbamato **8a**⁶⁷ (fig. 34). No entanto, o observado foi o consumo do hemiaminal **6a** para a formação de misturas complexas. Um resultado que está plenamente de acordo com o que foi publicado mais tarde (fig. 22 do cap. 1.1).

Apesar do resultado inicial negativo, insistimos nessa abordagem. Porém, substituímos MsCl por TsCl ⁶⁸, Tf_2O ⁶⁹, e Ac_2O ⁷⁰, o que de nada adiantou, pois ainda observávamos sempre a formação de misturas complexas segundo análise por CCF.

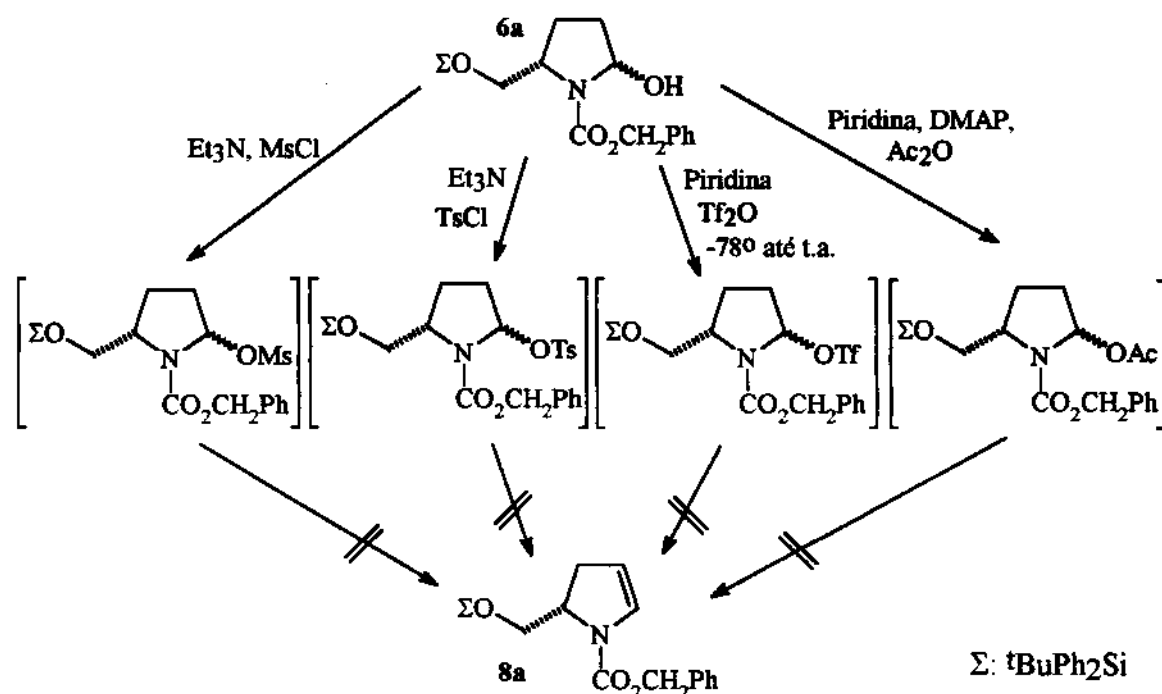


Figura 34. Tentativas de síntese do enecarbamato **8a**.

Face a tais resultados, procuramos adaptar um método da literatura que descrevia a síntese de enamidas através de refluxo dos hemiaminais correspondentes em tolueno⁷¹ (fig. 35).

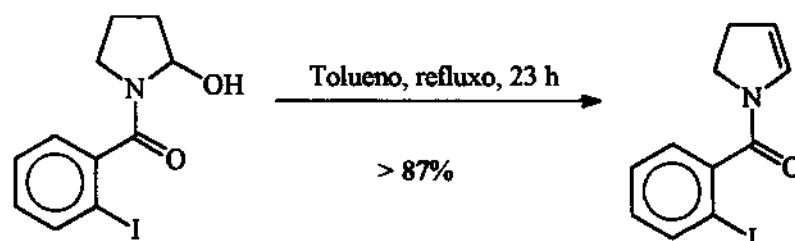


Figura 35. Síntese da enamida a partir de refluxo do hemiaminal em tolueno⁷¹.

Submetemos então, o hemiaminal **6a** a refluxo em tolueno seco (destilado a partir de

Na) e acompanhamos o evoluir da reação através de análise por CCF⁷². De um modo geral, observamos que o hemiaminal **6a** era sempre consumido para formar misturas complexas. Decidimos trabalhar em tolueno P.A. (sem qualquer tratamento) e, para nossa surpresa, observamos que a estabilidade de **6a** aumentou sensivelmente. No entanto, análise por CCF ainda revelava a formação de misturas complexas.

Naquele momento surgiu a idéia de utilizarmos aquilo que decidimos chamar de “agente transferidor de prótons”. Ou seja, tínhamos uma certa esperança de que a 2-hidróxi-piridina ou a 2-hidróxi-6-metil-piridina pudesse interagir com o hemiaminal **6a** de tal forma a favorecer a eliminação de H₂O (fig. 36). No entanto, os rendimentos não foram muito satisfatórios. Ficaram em torno de 7%.

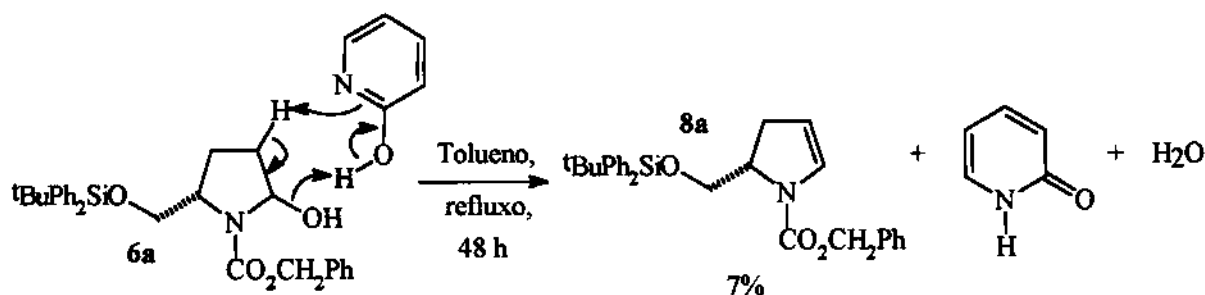


Figura 36. Utilização da 2-hidróxi-piridina para a síntese do enecarbamato **8a**.

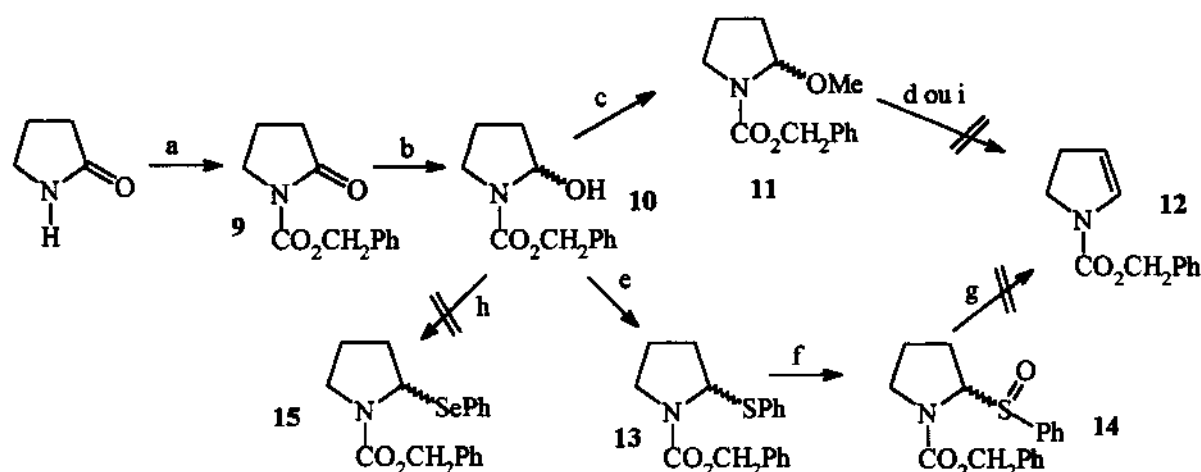
Ainda pensando no “agente transferidor de prótons”, chegamos a utilizar ácido acético nos testes iniciais, mais logo o descartamos, pois os resultados foram totalmente insatisfatórios.

A partir de então, começamos a considerar que a síntese de **8a** a partir **6a** talvez não fosse algo tão trivial quanto pensáramos e, prevendo uma grande quantidade de testes a serem realizados, decidimos utilizar um modelo que pudesse ser obtido mais facilmente do que **6a**. Assim, passamos a trabalhar com o hemiaminal **10**, que podia ser preparado a partir da 2-pirrolidinona através de metodologia semelhante à utilizada na síntese de **6a** (fig. 37).

Visando aproveitar parte do trabalho descrito na literatura (cap. 1.1, fig. 7,8 e 9), convertimos o hemiaminal **10** ao α -metóxi-carbamato **11** que, em seguida, foi submetido a aquecimento, sob vácuo, na presença de NH₄Cl (fig. 37). No entanto, apesar dos

rendimentos relatados (cap. 1.1, fig. 7, 8 e 9) terem sido bons quando o nitrogênio era protegido com o grupo CO_2Me , no nosso caso, com o grupo $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, análise por CCF revelou que a quantidade do enecarbamato 12 era muito pequena quando comparada aos diversos produtos laterais formados.

De forma relativamente análoga ao apresentado na literatura (cap. 1.1, fig. 19 e 20), transformamos o hemiaminal 10 no sulfóxido 14 e o submetemos a refluxo em tolueno, na presença de Et_3N (fig. 37). Novamente, os resultados foram bastante insatisfatórios segundo análise por CCF. Ainda tentamos transformar o hemiaminal 10 no seleneto 15, que também poderia ser oxidado e sofrer eliminação para formar o enecarbamato correspondente (cap. 1.1, fig. 20). Porém, 15 não foi obtido e, por questões circunstanciais, tivemos de buscar uma outra abordagem.



(a) (1) NaH , THF; (2) $\text{ClCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, 49%. (b) DIBAL-H , THF, -78°C , 91%. (c) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, peneira molecular 4 Ångströms, Et_2O , 82%. (d) NH_4Cl , 100°C , 25 Torr, 5 h, rendimento muito baixo segundo análise por CCF. (e) PhSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 25 min., 72%. (f) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 1,3h, 64%. (g) Tolueno, Et_3N , refluxo, rendimento muito baixo segundo análise por CCF. (h) PhSeSePh , Bu_3P , THF, 48h a t.a., 48h sob refluxo, o hemiaminal 10 não foi consumido segundo análise por CCF. (i) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, tolueno, refluxo, 72h, o α -metóxi-carbamato 11 continuou intacto segundo análise por CCF.

Figura 37. Métodos empregados nas tentativas de síntese do enecarbamato 12.

Observamos na literatura que álcoois podiam ser desidratados com bons rendimentos, através da utilização de sílica impregnada com sais inorgânicos. Assim sendo, procedemos à utilização de $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$ ⁷³ e $\text{CuSO}_4/\text{SiO}_2$ ⁷⁴ com o hemiaminal 17, mas em ambos os casos fomos infelizes. Segundo análise por CCF o enecarbamato 18 era sempre formado em quantidades muito pequenas quando comparado aos produtos laterais (fig. 38).

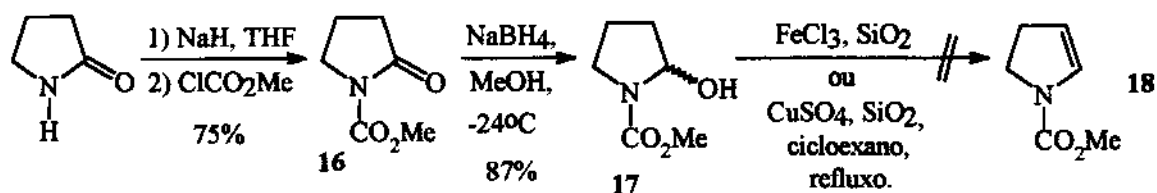


Figura 38. Métodos empregados nas tentativas de síntese do enecarbamato 18.

Naquele momento, encontramos um trabalho que deixava bem clara a estabilidade do enecarbamato 18 quando refluxado em tolueno, na presença de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ^{20a}. De certa forma isso nos surpreendeu, pois havia algumas evidências dentro do grupo de pesquisas, indicando uma grande sensibilidade dos enecarbamatos à substâncias ácidas. Aliás, acreditávamos que um dos motivos para o fracasso na síntese de 8a a partir de 6a, utilizando MsCl , TsCl , Tf_2O ou Ac_2O , poderia consistir na sensibilidade do enecarbamato ao sal de amônio formado.

Com esse novo dado, tentamos fazer a adaptação de um dos métodos descritos na literatura (cap. 1.1, fig 7, 8 e 9). Refluxamos o α -metóxi-carbamato 11 em tolueno na presença de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Porém, mesmo após 72 h, 11 parecia praticamente intacto segundo análise por CCF (fig. 37).

Voltamos então, a tentar transformar o OH do hemiaminal 10 num bom grupo de saída, sendo que dessa vez utilizamos $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, já que o enecarbamato eventualmente formado deveria ser estável na presença de $^i\text{Pr}_2\text{NEtH}^+ \text{CF}_3\text{CO}_2^-$. O anidrido foi adicionado lentamente ao meio reacional até total consumo de 10, o que nos forneceu o acil-enecarbamato 19 (primeira reação da fig. 39) ao invés do enecarbamato 12. Um resultado que está plenamente de acordo com o que foi publicado mais tarde¹⁶.

É óbvio que a obtenção do acil-enecarbamato **19** foi desanimadora mas, ao mesmo tempo, percebemos que aquele resultado era um forte indicador de que estávamos indo no caminho certo. Ou seja, acreditávamos que o enecarbamato **12** fora formado e que, posteriormente, sofrera acilação de Friedel-Crafts (ver alguns exemplos no cap. 1.1, tab. 8). Assim, procurando trabalhar em condições nas quais o enecarbamato **12** só fosse formado após total consumo de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, utilizamos o procedimento representado pela segunda reação da figura 38, o que nos permitiu obter o produto desejado com 67% de rendimento.

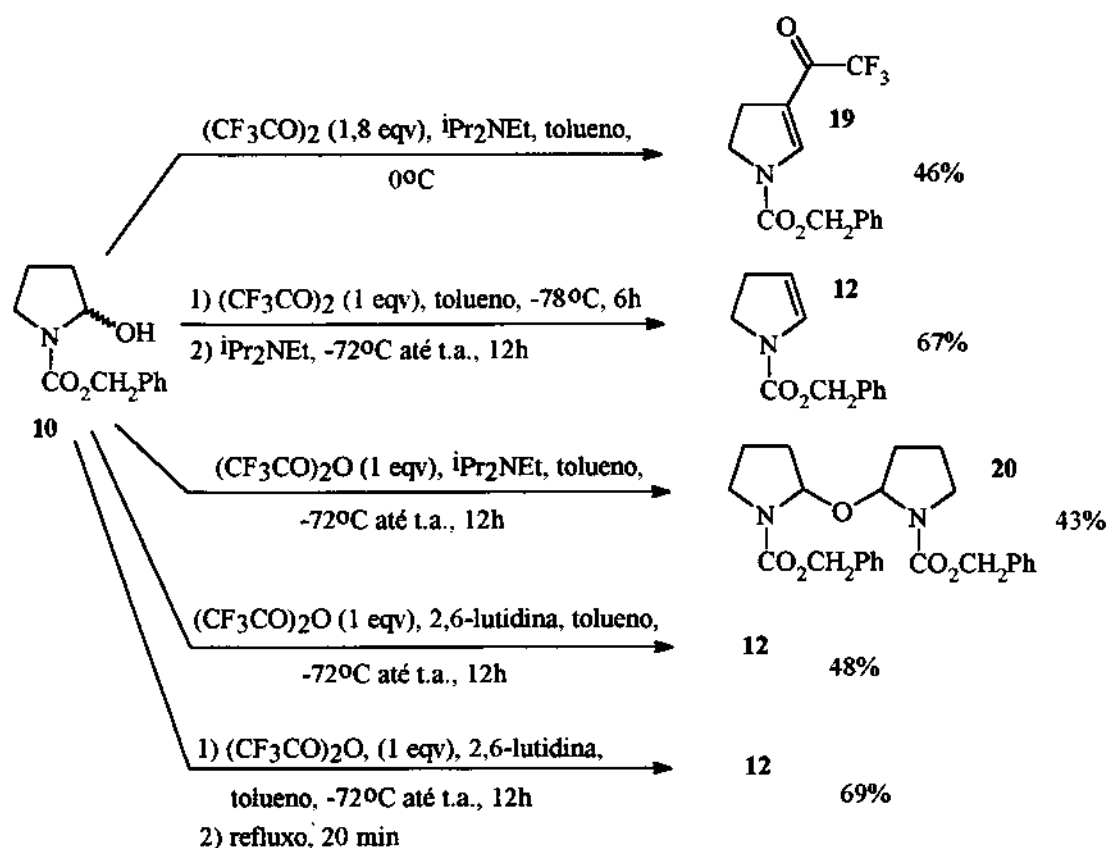


Figura 39. Utilização de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ na síntese do enecarbamato **12**.

Para nós a obtenção do acil-enecarbamato **19** indicava que, a 0°C , a velocidade da reação de Friedel-Crafts era da mesma ordem de grandeza, ou maior, que a velocidade de formação do enecarbamato **12**. Porém, como ainda não sabíamos o que aconteceria se adicionássemos a base desde o início, à temperaturas mais baixas, decidimos averiguar através da utilização das condições relatadas na terceira reação da figura 39. Para nossa surpresa obtivemos o produto de condensação **20** com rendimento de 43%.

De forma resumida, nossa proposta para explicar os resultados até então obtidos com a utilização de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ consiste no que está apresentado na figura 40. O ponto inicial é a reação do hemiaminal **10** com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ para formar o trifluoroacetato **21**. Este pode ser convertido ao enecarbamato **12** através de reação com base ou, então, reagir com outra molécula do hemiaminal para formar o produto de condensação **20**. O enecarbamato **12**, por sua vez, pode reagir com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ para dar origem ao acil-enecarbamato **19**, ou ser transformado no produto de condensação **20** através de catálise por $\text{BASEH}^+ \text{CF}_3\text{CO}_2^-$ (fig. 40).

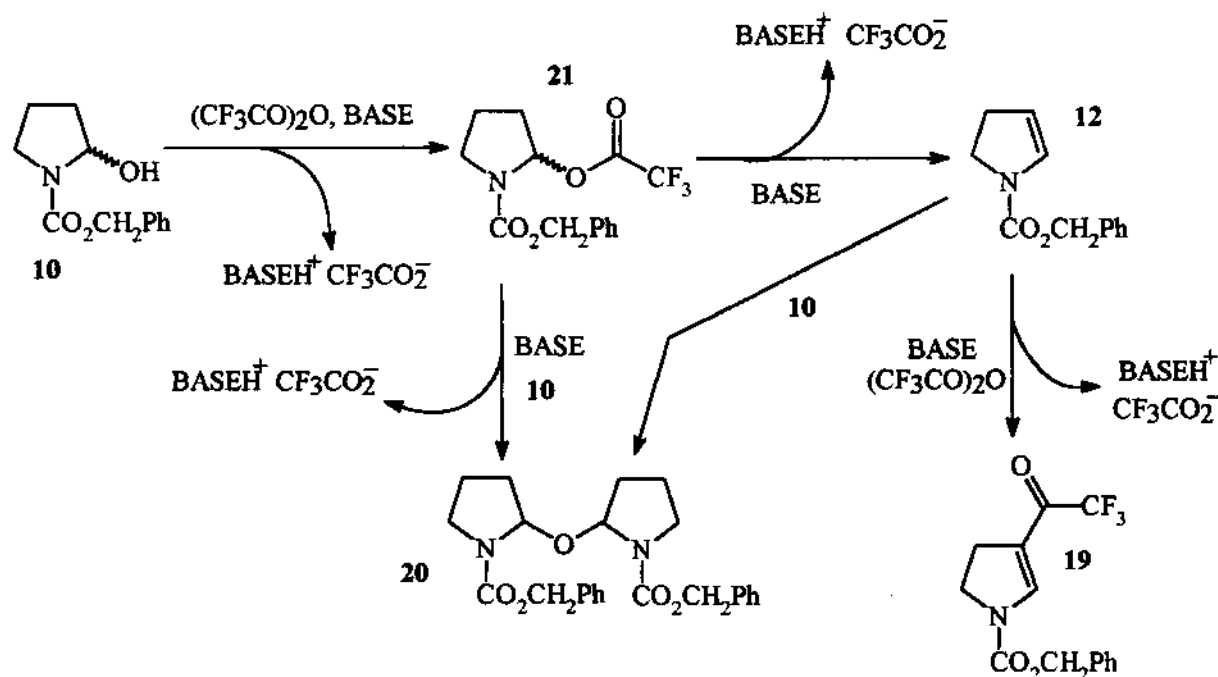


Figura 40. Possibilidades na reação do hemiaminal **10** com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ na presença de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$.

Com o objetivo de verificarmos o efeito que a utilização de uma base mais impedida teria sobre a reação, trocamos a $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ por 2,6-lutidina (2,6-dimetil-piridina), o que nos permitiu obter o enecarbamato **12** com 48% de rendimento (quarta reação da fig. 39). Com o aumento do impedimento estérico esperávamos a diminuição da velocidade de conversão do trifluoro-acetato **21** ao enecarbamato **12**, favorecendo assim, a formação do produto de condensação **20** através da reação do trifluoro-acetato **21** com o hemiaminal **10**. Como o

resultado experimental foi justamente o oposto, aparentemente a principal via de formação do produto de condensação **20** é aquela que consiste na reação do enecarbamato **12** com o hemiaminal **10**.

Para finalizar os testes com o enecarbamato **12**, repetimos as últimas condições experimentais, sendo que ao final refluxamos o meio reacional por 20 minutos (quinta reação da fig. 39). Com isso o rendimento subiu para 69%, indicando que para completar toda a conversão do trifluoro-acetato ao enecarbamato era necessária a elevação da temperatura quando 2,6-lutidina era utilizada como base.

Tendo em mãos os resultados acima mencionados, passamos a trabalhar com o hemiaminal **6a**. Inicialmente nós o submetemos às condições descritas na primeira reação da figura 41, o que teve como consequência a obtenção do trifluoro-acetato **22** com 35% de rendimento (considerando apenas 51% de conversão) e recuperação de 49% do hemiaminal **6a**. Posteriormente observamos que **22** podia ser convertido ao enecarbamato **8a** através de aquecimento em tolueno, na presença de 2,6-lutidina, e que em solução diluída de CH_2Cl_2 guardada sem qualquer proteção contra umidade, ele era lentamente decomposto ao hemiaminal **6a**. Isso indicava que, em decorrência do impedimento estérico gerado pelo grupo $^t\text{BuPh}_2\text{SiOCH}_2$, o trifluoro-acetato **22** era menos reativo do que o **21**.

Naquela altura do trabalho não nos parecia mais haver sentido em adicionarmos a 2,6-lutidina apenas após 5h de reação do hemiaminal **6a** com $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, já que, em princípio, a conversão do trifluoro-acetato **22** ao enecarbamato **8a** só se daria com um certo aquecimento. Em decorrência, realizamos mais dois experimentos com a adição de 2,6-lutidina desde o início da reação e, ao final, aquecemos a $70\text{-}80^\circ\text{C}/3\text{h}$ e refluxo/20 min (segunda e terceira reação da fig. 41). Com tais experimentos pudemos observar que a melhor opção era um aquecimento a uma temperatura maior, durante um período menor.

Baseados no mesmo argumento que nos levou a adicionar 2,6-lutidina desde o início da reação (parágrafo anterior), consideramos que poderíamos efetuar a reação a temperaturas mais altas, sem qualquer receio de termos a formação de **8a** antes do total consumo do hemiaminal **6a** e de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. No entanto, fomos surpreendidos ao obtermos o enecarbamato **8a** com 31% de rendimento e o acil-enecarbamato **23** com 40% de rendimento

(quarta reação da fig. 41), o que indicava que havíamos errado no tempo de reação. Para corrigirmos esse erro, aumentamos o valor de tal parâmetro, o que nos permitiu obter o enecarbamato **8a** com 98% de rendimento (quinta reação da fig. 41).

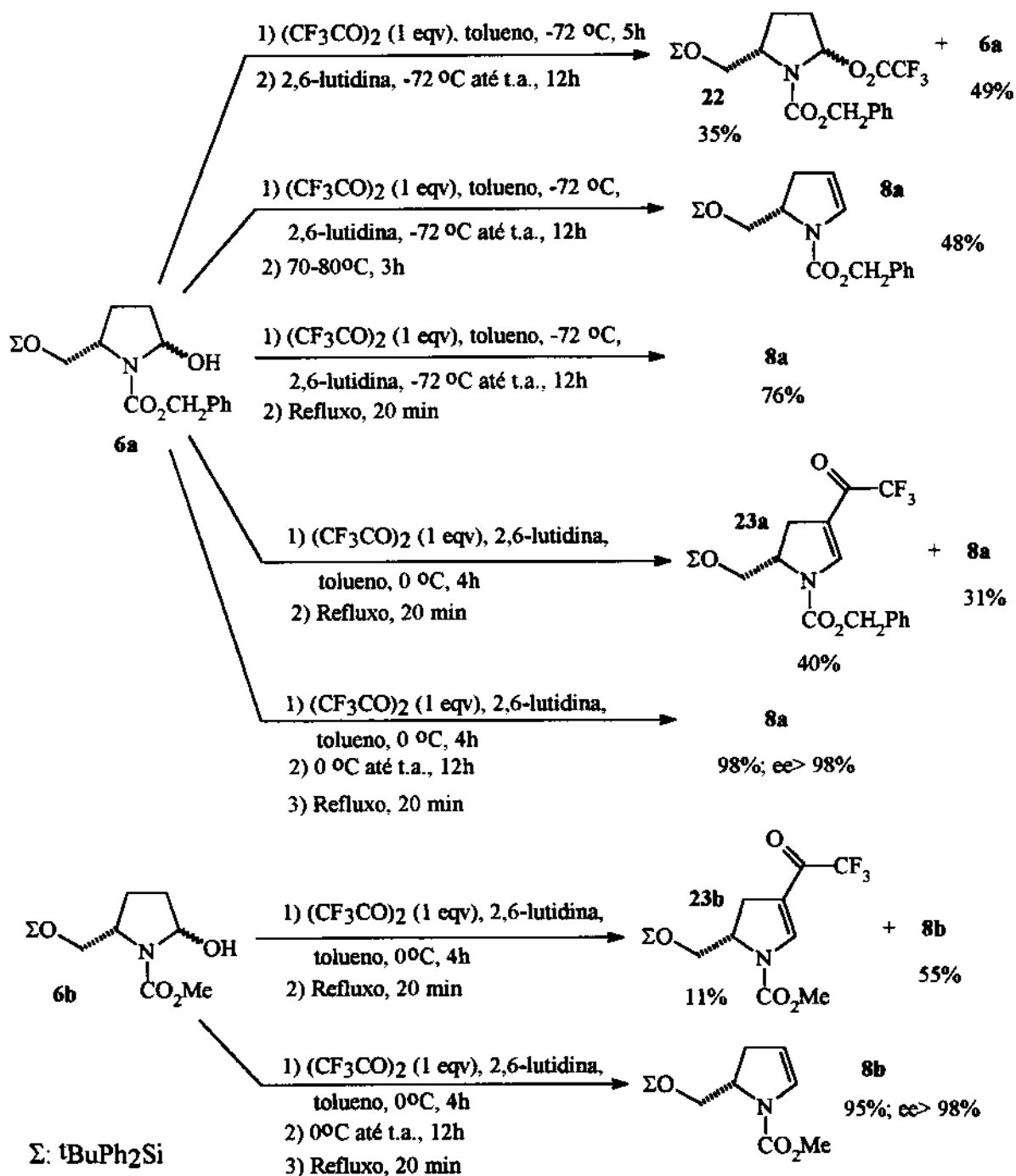


Figura 41. Síntese dos enecarbamatos **8a** e **8b**.

Assim como esperado, observamos um comportamento análogo por parte do hemiaminal **6b**, quando submetido às mesmas condições empregadas na síntese de **8a** (fig. 41).

No caso específico dos enecarbamatos **8a** e **8b**, além do rendimento também era importantíssimo para nós o excesso enantiomérico (ee). Conseqüentemente, submetemos o enecarbamato **8a** à análise por cromatografia líquida de alta eficiência, com uma coluna quiral e detetor de ultravioleta, utilizando ($\pm$)-**8a** como padrão. Com isso só pudemos observar a presença de um enantiômero no material opticamente ativo, o que traduzimos num excesso enantiomérico maior do que 98%. Como o processo para a obtenção do enecarbamato **8b** é idêntico ao utilizado na síntese de **8a**, por extrapolação assumimos que seu excesso enantiomérico também é maior do que 98%.

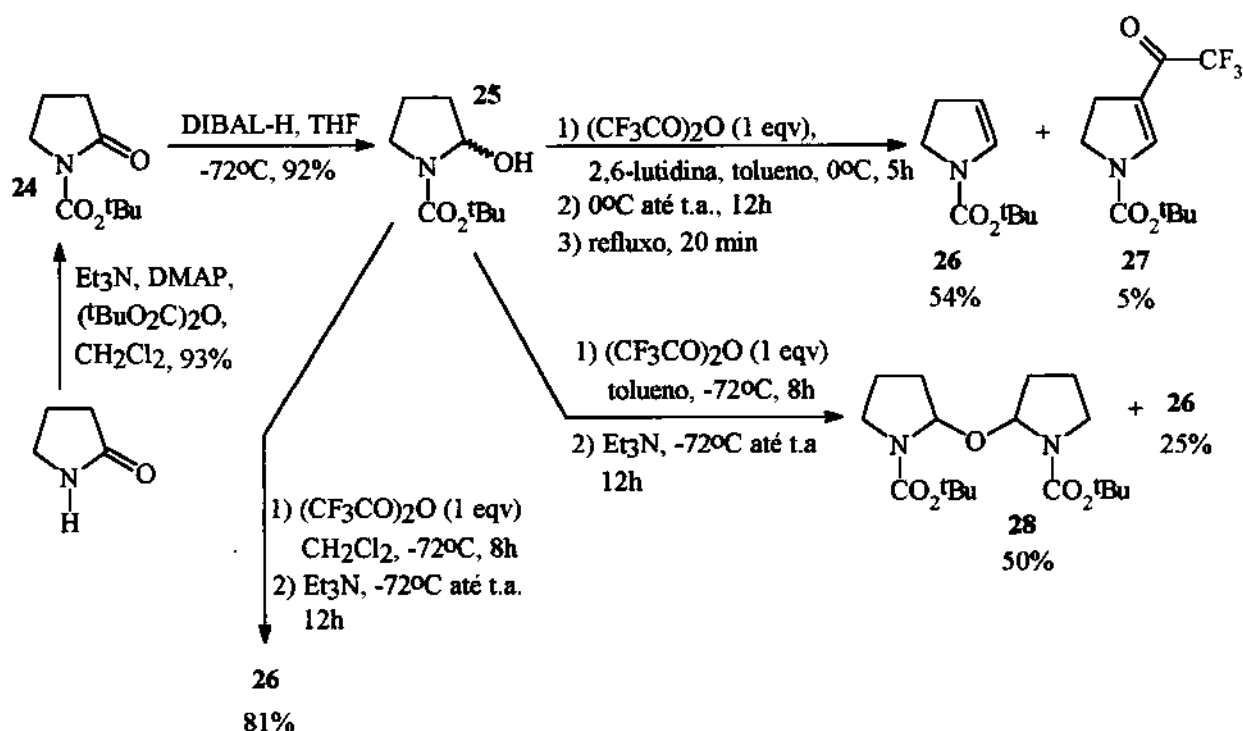


Figura 42. Síntese do enecarbamato **26**.

Após otimizarmos as condições para a síntese dos enecarbamatos **8a** e **8b** (fig. 41), decidimos averiguar a aplicabilidade desse novo método para a síntese de outros enecarbamatos. Convertemos então, a 2-pirrolidinona ao hemiaminal **25** em duas etapas

relativamente simples e, em seguida, submetemos esse material às condições que apresentaram os melhores resultados na síntese dos enecarbamatos **8a** e **8b**. Dessa forma obtivemos o enecarbamato **26** com 54% de rendimento e o acil-enecarbamato **27** com 5% de rendimento (fig. 42).

Observamos experimentalmente que a utilização da 2,6-lutidina trazia dificuldades para a síntese do enecarbamato **26** em decorrência do seu alto ponto de ebulição. Ou seja, acreditávamos que a dificuldade de remoção da 2,6-lutidina estava acarretando perdas de **26** durante a etapa de purificação. Assim, decidimos substituí-la por Et_3N , que poderia ser facilmente removida em rotaevaporador. No entanto, como essa base apresenta menor impedimento estérico, sua presença desde o início da reação poderia provocar a formação do enecarbamato **26** antes do total consumo do hemiaminal **25** e de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, o que seria indesejável pela possibilidade de formação do acil-enecarbamato **27** e do produto de condensação **28**. Assim, teríamos de começar a reação sem a base, o que significava que nos momentos iniciais teríamos nosso substrato (**25**) e o trifluoro-acetato intermediário na presença de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ livre, o que nos fez baixar a temperatura até -72°C para evitarmos, por exemplo, a remoção do grupo CO_2^tBu . Esperávamos que 8h de reação a -72°C fossem suficientes para a conversão todo o hemiaminal **25** ao trifluoro-acetato correspondente que, ao entrar em contato com a Et_3N , sofreria eliminação para formar o enecarbamato correspondente. Entretanto, obtivemos **26** com apenas 25% de rendimento, e o produto de condensação **28** com 50% de rendimento (fig. 42).

Observando essa última reação com um pouco mais de atenção, verificamos que $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ tinha uma baixa solubilidade em tolueno a -72°C , chegando a precipitar em alguns casos. Em decorrência, substituímos o tolueno por CH_2Cl_2 , no qual $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ era totalmente solúvel mesmo a -72°C . Assim, conseguimos obter o enecarbamato **26** com rendimento de 81% (fig. 42).

De forma análoga, convertimos a 2-piperidinona ao hemiaminal **30** e o submetemos às condições que proporcionaram os melhores resultados na síntese dos enecarbamatos **8a** e **8b**. Obtivemos ao final, o enecarbamato **31** com 63% de rendimento e o acil-enecarbamato **32** com 12% de rendimento (fig 43). Substituímos então, o tolueno por CH_2Cl_2 e a 2,6-

lutidina por Et_3N , conforme havíamos feito na síntese do enecarbamato 26. Para nossa surpresa obtivemos o enecarbamato 33 com 90% de rendimento (fig. 43).

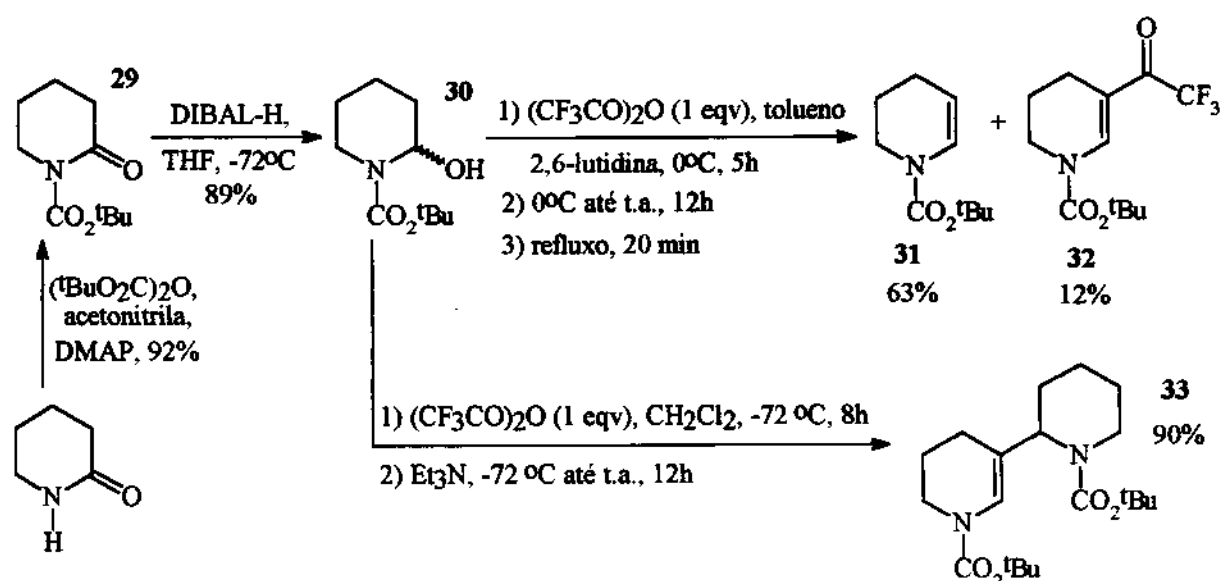


Figura 43. Síntese do enecarbamato 31.

Aparentemente, o enecarbamato 33 pode ter sido formado a partir do ataque nucleofílico do enecarbamato 31 ao trifluoro-acetato intermediário, ou através da condensação de duas moléculas de 31 catalisada por $\text{Et}_3\text{NH}^+ \text{CF}_3\text{CO}^-$ (fig. 44).

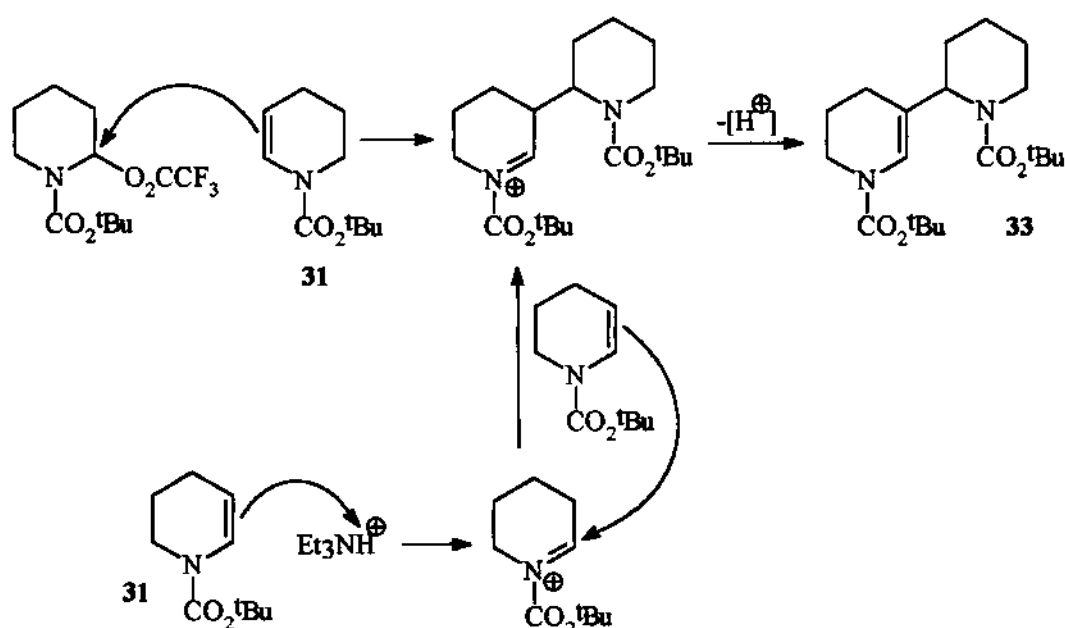


Figura 44. Possibilidades para a síntese do produto de condensação 33.

Também trabalhamos com o anel de sete membros, que apresentou um comportamento melhor que os de cinco e de seis membros quando submetido às condições que haviam fornecido os melhores rendimentos para os enecarbamatos **8a** e **8b** (fig 45).

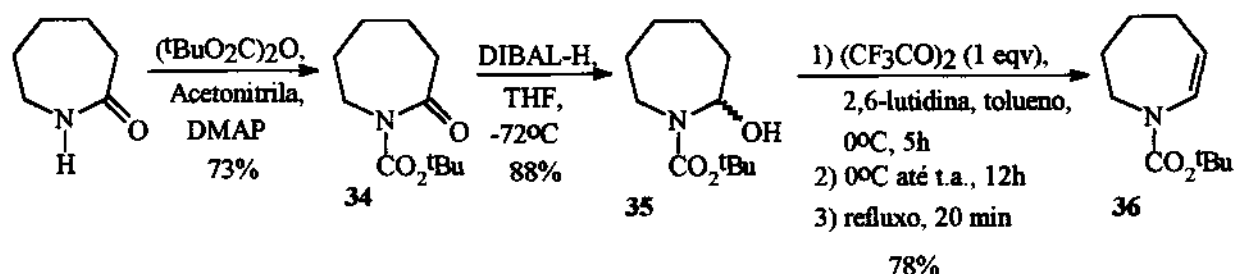


Figura 45. Síntese do enecarbamato **36**.

Uma estrutura de particular importância para nós era o enecarbamato **39** que, em princípio, também poderia ser utilizado como substrato em várias rotas sintéticas desde que pudessemos obtê-lo na sua forma enantiomericamente pura. Com isso em mente, protegemos o nitrogênio da lactama **2** com o grupo CO_2^tBu , o que surpreendentemente nos forneceu o carbamato **37** parcialmente racemizado (fig. 46). Ou seja, obtivemos $[\alpha]_D^{20} = -21,3^\circ$ ($c = 1,00 \text{ g}/100\text{mL}$, EtOH) enquanto a literatura relata $[\alpha]_D^{20} = -45,3^\circ$ ($c = 1,0 \text{ g}/100\text{mL}$, EtOH)⁷⁵. Um resultado que deixou bem claro a vulnerabilidade de um centro assimétrico α a uma carboxila, o que foi mencionado no início deste capítulo como sendo uma de nossas preocupações.

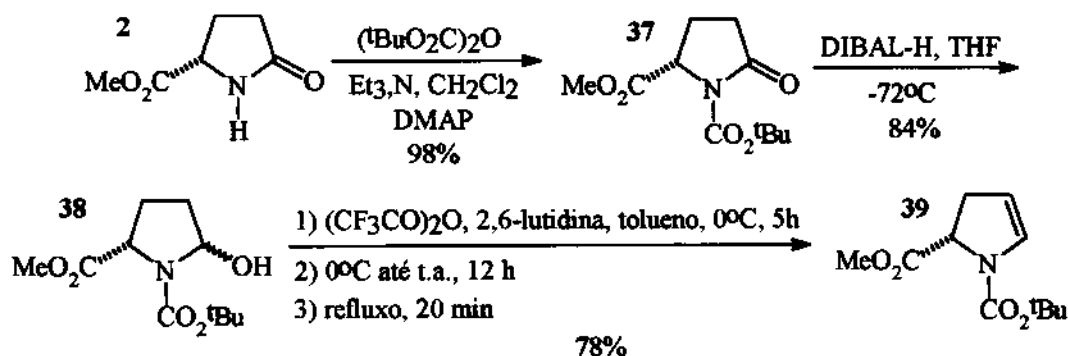


Figura 46. Síntese do enecarbamato **39**.

Mesmo com essa racemização parcial, continuamos o processo e sintetizamos o enecarbamato **39**, que tinha $[\alpha]_D^{20} = -64,7^\circ$ ($c = 0,79$ g/100mL, MeOH), que era quase metade do valor relatado na literatura: $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ ($c = 0,71$ g/100mL, MeOH)²⁸.

Como a relação $[\alpha]_D$ literatura/ $[\alpha]_D$ nosso ficava próximo de 2 tanto para o carbamato **37** quanto para o enecarbamato **39**, tínhamos a expectativa de que nas duas etapas para a conversão **37** em **39** não estivesse havendo qualquer racemização. Isso deu origem a outro trabalho realizado no grupo de pesquisas, que comprovou não haver qualquer epimerização tanto na etapa de redução com DIBAL-H quanto na de eliminação com $(CF_3CO)_2O$ /2,6-lutidina¹³.

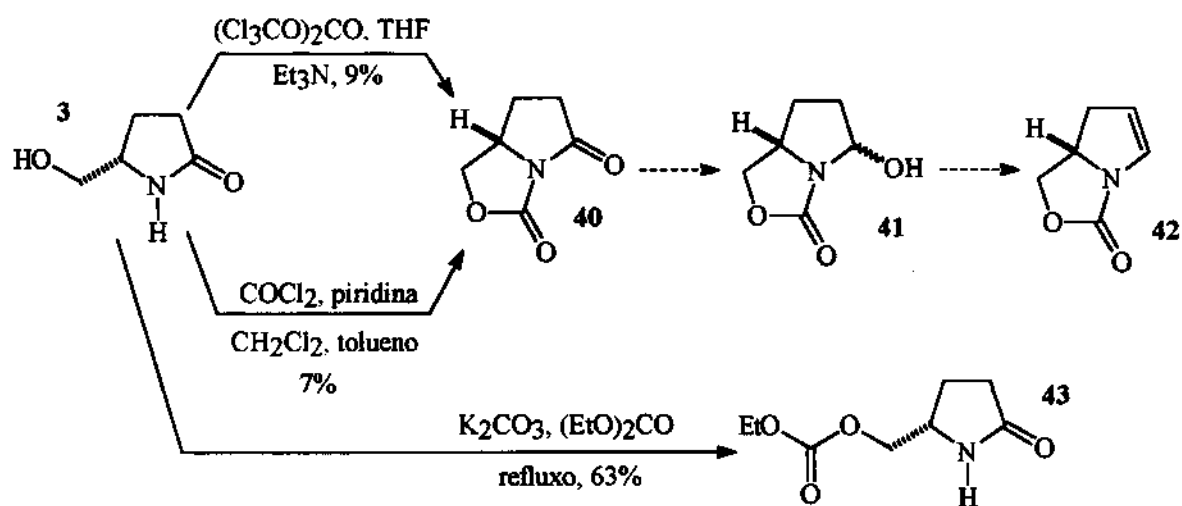


Figura 47. Estudos iniciais visando à síntese do enecarbamato **42**.

Também iniciamos um pequeno estudo visando à síntese do enecarbamato **42** que, em princípio, apresenta a grande vantagem de ter uma estrutura bicíclica que deve favorecer enormemente a seletividade facial no ataque à dupla olefinica, o que era do nosso interesse. Ademais, ao contrário do que ocorrera na síntese de **8a**, **8b** e **39**, poderíamos proteger a hidroxila e o nitrogênio numa única etapa.

Na literatura já havia a descrição da síntese do biciclo **40**, com 50% de rendimento a partir do álcool **3**, através da utilização de fosgênio ($COCl_2$)⁷⁶. Porém, com o objetivo de conseguirmos rendimentos mais elevados que o relatado e evitarmos a manipulação direta

desse reagente, que é extremamente tóxico, optamos pelo trifosgênio ($(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$). Este é um sólido relativamente estável que pode ser lentamente decomposto, quando na presença de uma base como Et_3N , para formar o fosgênio. Infelizmente, tal opção só nos permitiu obter o biciclo **40** com rendimento de 9%⁷⁷ (fig. 47).

Ainda buscando alternativas ao trabalho com fosgênio, tentamos sintetizar **40** através do refluxo de uma mistura do álcool **3** com K_2CO_3 e $(\text{EtO})_2\text{CO}$ ⁷⁸. No entanto, ao contrário do desejado, a reação parou no carbonato **43** (fig. 47). Diante desses insucessos, decidimos que o melhor seria trabalhar diretamente com o fosgênio, o que nos surpreendeu pelo baixo rendimento obtido (7%). Com esses resultados, provavelmente os próximos passos nesse empreendimento consistirão em encontrar as melhores condições para a síntese do enecarbamato **42** a partir da quantidade do biciclo **40** da qual dispomos hoje e, a seguir, buscar um procedimento melhor para a síntese de **40**, como o que foi relatado há pouco, que se baseia na carboxilação eletroquímica do tosilato derivado do álcool **3**⁷⁹.

Com o objetivo de verificar a possibilidade de aplicação do nosso método à síntese de estruturas diidrofurânicas, fizemos um estudo inicial tendo como alvo a obtenção do diidrofurano **46** a partir da lactona **44** (fig. 48).

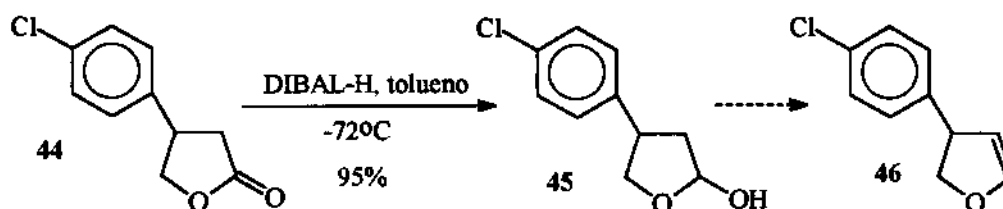


Figura 48. Estudos iniciais visando à síntese do diidrofurano **46**.

A etapa de redução com DIBAL-H⁸⁰ foi realizada sem qualquer problema, o que nos permitiu obter o hemiacetal **45** com excelente rendimento. Porém, ao aplicarmos a **45** as condições que forneceram os melhores resultados nas sínteses dos enecarbamatos **8a** e **8b** ((1) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1 eqv), tolueno, 2,6-lutidina, 0°C, 5h; (2) 0° até t.a., 12h; (3) refluxo, 20 min.), observamos através de análise por CCF que o produto bruto apresentava várias manchas, sendo a principal aquela relativa ao

próprio hemiacetal **45**.

Naquele momento pensávamos que esse último resultado fosse simplesmente uma decorrência da necessidade de alguns pequenos ajustes para podermos adaptar nosso método a essa classe de substâncias. Assim sendo, utilizamos 2,2 equivalentes de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, o que deveria dar-nos, por analogia aos enecarbamatos, o produto da acilação de Friedel-Crafts da dupla olefínica do diidrofurano **46**. Essa seria uma excelente prova de que o diidrofurano **46** estaria sendo formado, porém análise por CCF revelou um comportamento exatamente idêntico ao anterior, e ainda recuperamos 36% do hemiacetal **45**.

Essas duas tentativas infrutíferas nos fizeram propor que, pelo menos em parte, o problema estivesse numa baixa velocidade de eliminação do trifluoro-acetato intermediário, o que poderia explicar o fato de recuperarmos o substrato de partida mesmo quando utilizávamos 2,2 equivalentes de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. Trocamos então, a 2,6-lutidina por $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, que promovia a eliminação mais rapidamente no caso dos enecarbamatos. Porém, o padrão das análises por CCF continuava exatamente o mesmo, indicando que um esforço maior teria de ser empreendido na adaptação do nosso método à síntese de estruturas diidrofurânicas.

Com esses resultados até agora apresentados estamos certos de termos dado uma boa contribuição para o preenchimento das lacunas deixadas por outros procedimentos para a síntese de enecarbamatos. Desenvolvemos um método que pode ser aplicado na obtenção de estruturas com grupos CO_2Me , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ e CO_2^iBu ligados ao nitrogênio, o que é uma limitação no caso das abordagens que utilizam a α -metoxilação anódica, que só foi empregada quando o grupo era CO_2Me (fig. 7, 8 e 9). De forma análoga, os resultados apresentados nas tabelas 1 e 2, publicados apenas após a conclusão do nosso trabalho, só foram obtidos para o grupo CO_2^iBu , o que deixa margem para questionamentos sobre os resultados que seriam obtidos com outros grupos. Ademais, provamos que o nosso método pode ser aplicado na preparação de enecarbamatos de cinco, seis e sete membros, sendo que especificamente no caso do anel de cinco conseguimos condições extremamente suaves ao utilizarmos Et_3N como base e CH_2Cl_2 como solvente (fig. 42). Por tudo isso, fechamos este capítulo felizes com o trabalho realizado, para entrarmos no capítulo 2.2, que versará sobre a utilização do enecarbamato **8b** na busca por estruturas biologicamente ativas.

2.2- SÍNTESE DA PIRROLIDINA 48 E ESTUDOS INICIAIS VISANDO À SÍNTESE DA (-)-CODONOPSININA (47).

A codonopsinina (47) é uma alcalóide pirrolizidínico, isolado em 1969 a partir da *Codonopsis clematidea*, que exibiu atividade antibiótica e hipotensiva sem qualquer efeito sobre o sistema nervoso central, segundo testes efetuados com animais (cap. 1.3, fig. 28). Quanto à pirrolidina 48, é uma estrutura inédita que guarda muitas semelhanças com a própria (-)-codonopsinina (47) e com várias outras pirrolidinas que têm apresentado forte atividade inibidora de glicosidases e de glicosiltransferases (cap 1.3, fig. 28), que são características consideradas de grande relevância na busca de drogas para o tratamento de tumores, distúrbios metabólicos e infecções virais (cap. 1.3)

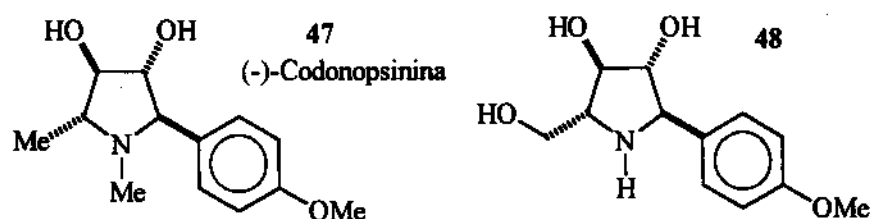


Figura 49. Estrutura da (-)-codonopsinina (47) e da pirrolidina 48.

Tanto a pirrolidina 48 quanto a (-)-codonopsinina (47) seriam obtidas a partir da estrutura 49. Na síntese da primeira, teríamos uma desproteção da hidroxila, seguida de epoxidação da dupla olefinica e de hidrólise das funções epóxido e carbamato. Já no caso da (-)-codonopsinina (47), após a desproteção da hidroxila de 49, o grupo hidróxi-metil seria reduzido a metil. Logo depois, a dupla olefinica seria dihidroxilada através de epoxidação seguida de hidrólise, e a função carbamato reduzida. Quanto à substância 49, seria preparada a partir de uma reação de Heck³⁶ diastereosseletiva do enecarbamato 8b (fig. 50).

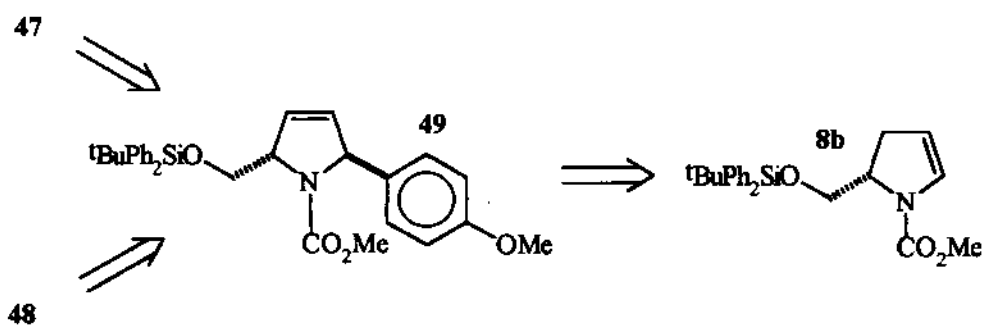


Figura 50. Planejamento visando à síntese da (-)-codonopsinina (47) e da pirrolidina 48.

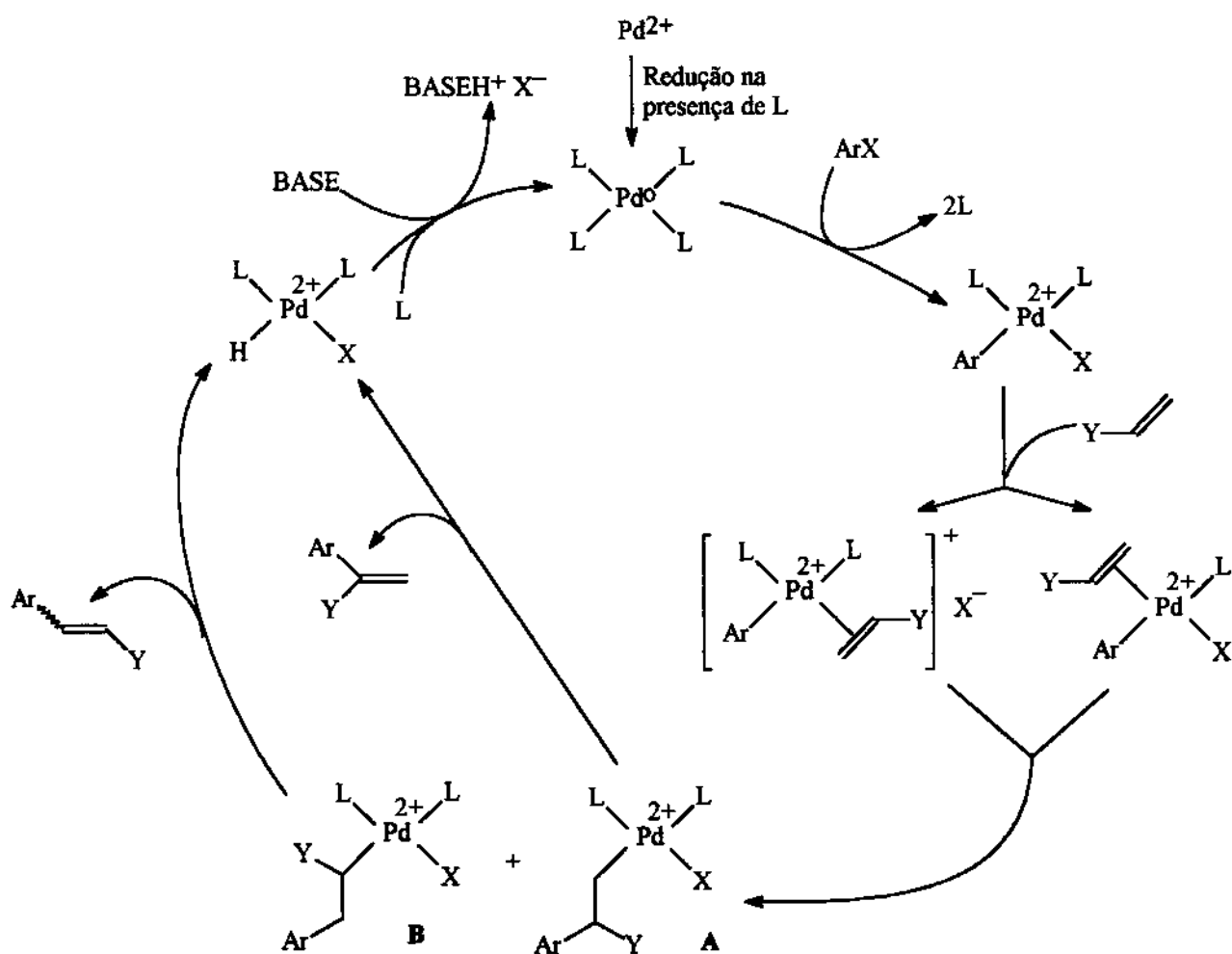


Figura 51. Esboço do mecanismo aceito como o mais provável para a reação de Heck³⁶.

O mecanismo amplamente aceito como o mais provável para a reação de Heck é apresentado na figura 51³⁶. O complexo de paládio zero (PdL_4), obtido *in situ* a partir de

paládio 2+ ou adicionado diretamente ao meio reacional, sofre adição oxidativa de ArX para formar L_2PdArX . Este se complexa à olefina através da liberação de um dos ligantes L ou de X da sua esfera de coordenação e, logo em seguida, rearranja para formar as ligações Pd-C e Ar-C. Segundo dados da literatura, o intermediário A, que era o desejado no nosso caso, é favorecido quando L se liga ao paládio mais fortemente do que X^{36a} . Essas estruturas A e B sofrem β -eliminação para dar origem aos produtos olefinicos e ao complexo L_2PdHX , que reage com base para entrar novamente no ciclo catalítico (fig. 51)

Observamos na literatura que os substratos com características mais próximas ao nosso poderiam sofrer uma reação de Heck quando sob as condições relatadas na tabela 7 (cap. 1.1). Nesse caso, em que foi utilizado paládio 2+, a formação do paládio zero pode dar-se através da reação com a olefina ou, como proposto pelos autores, através da oxidação de parte da fosfina adicionada⁸¹ (fig. 52)

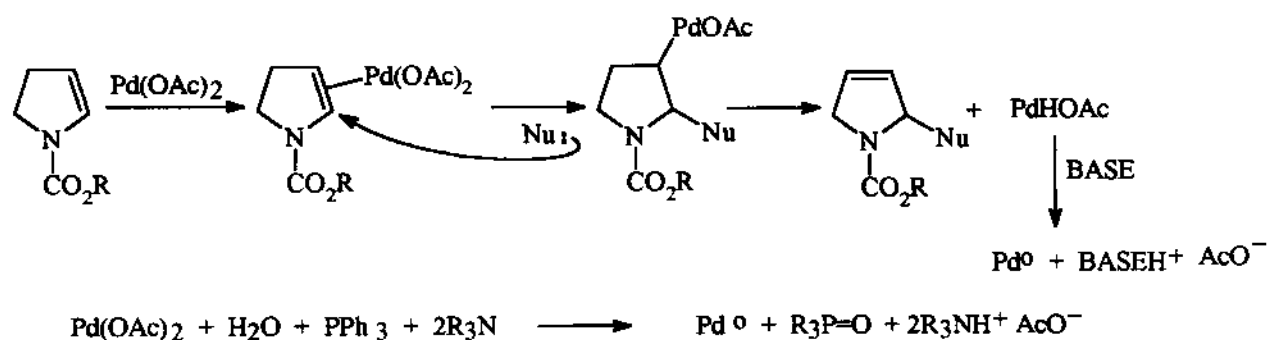


Figura 52. Possibilidades para a redução de paládio 2+ a paládio zero.

Em princípio, a utilização de (R)-BINAP como ligante para o paládio zero (tab. 7 do cap. 1.1) tem como objetivo principal influenciar a estereoquímica da reação, o que no nosso caso, aparentemente, não seria necessário por esperarmos que o grupamento $^t\text{BuPh}_2\text{SiOCH}_2$ dos enecarbamatos **8a** e **8b** pudesse arcar com tal papel, forçando a entrada do grupo arila do lado oposto ao seu. Com isso em mente, substituímos a referida fosfina por $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$, que também é bidentada e possui uso relativamente amplo na reação de Heck³⁶. Infelizmente, após várias horas de reação com o enecarbamato **8a** não conseguimos observar a formação de nenhum produto principal, e ainda recuperamos 35% da quantidade inicial de

8a (primeira reação da figura 53).

Os autores do trabalho apresentado na tabela 7 (cap. 1.1) relatam que a formação do complexo de paládio zero com (R)-BINAP confere uma coloração vermelha ao meio reacional, que perdura até o final da reação. Como no nosso caso tal coloração aparecia e logo sumia, questionamos a estabilidade do catalisador gerado *in situ* a partir de $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$ e passamos a utilizar DMF como solvente, o que poderia conferir maior estabilidade ao catalisador segundo dados da literatura⁸². No entanto, mesmo assim os resultados foram semelhantes.

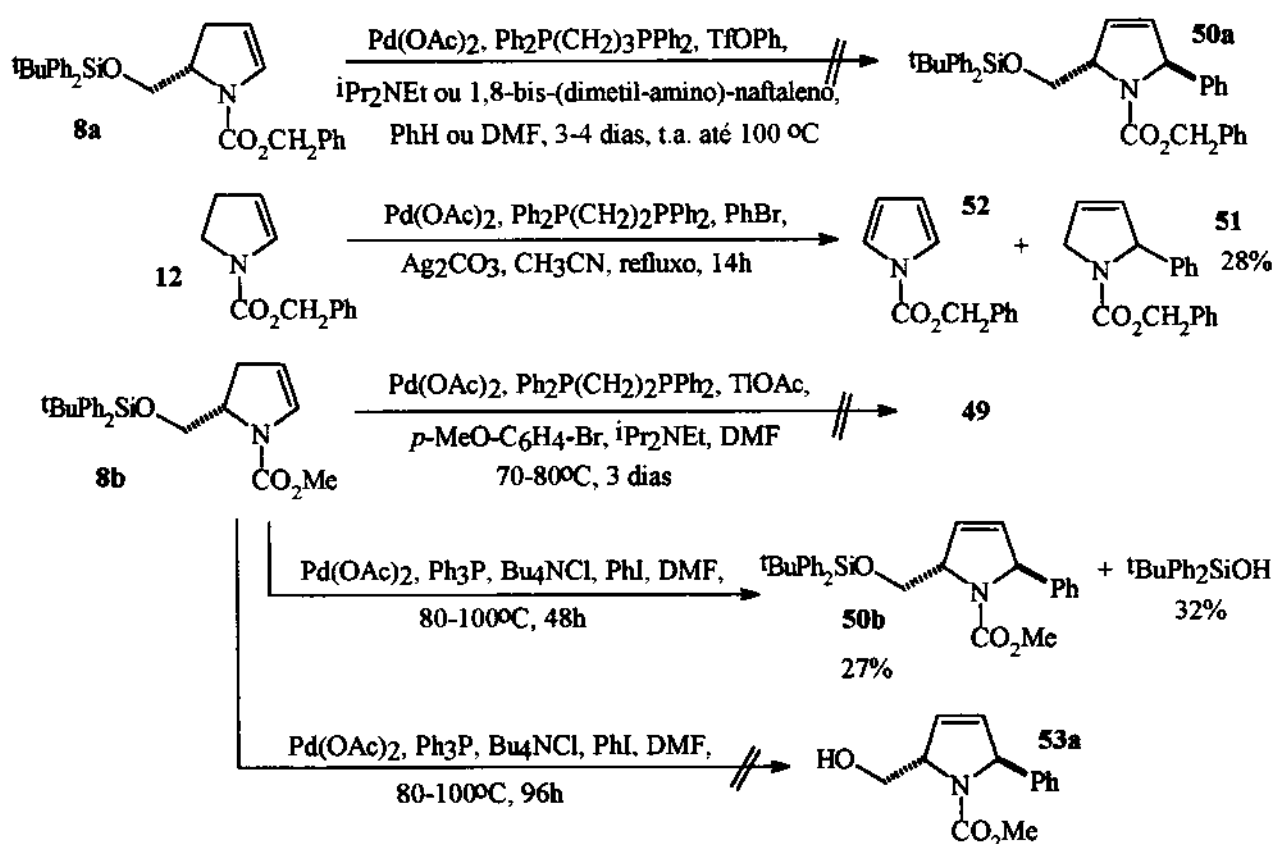


Figura 53. Reações de Heck dos enecarbamatos **8a**, **8b**, e **12**.

Baseados em trabalhos com cicloalquenos e com estruturas diidrofurânicas⁸³, submetemos o enecarbamato **12** às condições relacionadas na segunda reação da figura 53. A idéia básica consistia em reagir L_2PdArX (fig. 51) com Ag_2CO_3 , o que acarretaria a troca de X^- (no nosso caso Br^-) por CO_3^{2-} que, segundo os autores⁸³, proporciona uma maior

velocidade de reação, maior regioseletividade e evita a isomerização da dupla olefínica. Com isso, esperávamos obter a estrutura **51** com bons rendimentos, mas fomos surpreendidos pela presença do pirrol **52** como produto principal. Um resultado que nos parece decorrente da oxidação do enecarbamato **12** por Ag^+ ⁸⁴.

Segundo dados da literatura, os efeitos que desejávamos obter com a utilização de Ag_2CO_3 também poderiam ser conseguidos com TIOAc ⁸⁵, sendo que agora X^- (no nosso caso Br^-) seria trocado por AcO^- . Assim sendo, submetemos o enecarbamato **8b** às condições apresentadas na terceira reação da figura 53, o que de nada adiantou, pois o enecarbamato nem sequer foi consumido.

Em decorrência dos resultados negativos até então obtidos, voltamo-nos para alguns trabalhos que relatavam bons rendimentos nas reações de Heck com cicloalquenos, diidrofuranos e diidropiranos, quando na presença de cloretos de trialquil-amônios⁸⁶. Embora houvesse algumas publicações relatando a aceleração da adição oxidativa de ArX ao complexo de paládio zero quando na presença de íons Cl^- ⁸⁷, a atuação dos cloretos de trialquil-amônio não era totalmente compreendida pela comunidade científica. De qualquer forma, decidimos testar tal metodologia com o enecarbamato **8b** (quarta reação da fig. 53), o que nos permitiu obter a pirrolina **50b** (27% de rendimento) e $^t\text{BuPh}_2\text{SiOH}$ (32% de rendimento).

Era claro que uma das causas para o baixo rendimento de **50b** consistia na perda do grupo de proteção da hidroxila ($^t\text{BuPh}_2\text{Si}$), o que acreditávamos ser decorrente do longo tempo de aquecimento na presença de Cl^- . Entretanto, como na nossa rota sintética a próxima etapa seria a conversão de **50b** ao álcool **53a**, pareceu-nos interessante prolongar o tempo de reação para que pudéssemos sintetizar **53a** a partir de **8b** em uma única etapa. Dessa forma, repetimos as últimas condições, sendo que aumentamos o tempo de reação até total consumo de **50b** (última reação da figura 53). Infelizmente, ao final da reação observamos uma grande quantidade de produtos, sem que nenhum pudesse ser encarado como principal, segundo análise por CCF.

Em princípio, para contornarmos tal problema poderíamos trocar o grupo de proteção da hidroxila ou, então, substituir Bu_4NCl por sais como Bu_4NHSO_4 , Bu_4NBr e Bu_4NOTf ⁸⁸,

que também conferem bons resultados à várias reações de Heck e, aparentemente, devem ser menos eficientes na remoção do grupo de proteção $^t\text{BuPh}_2\text{Si}$. No entanto, naquele momento encontramos outra alternativa que nos pareceu mais interessante e viável: utilização de sais de diazônio em substituição aos tradicionais haletos e triflatos de arila⁸⁹ (fig. 54).

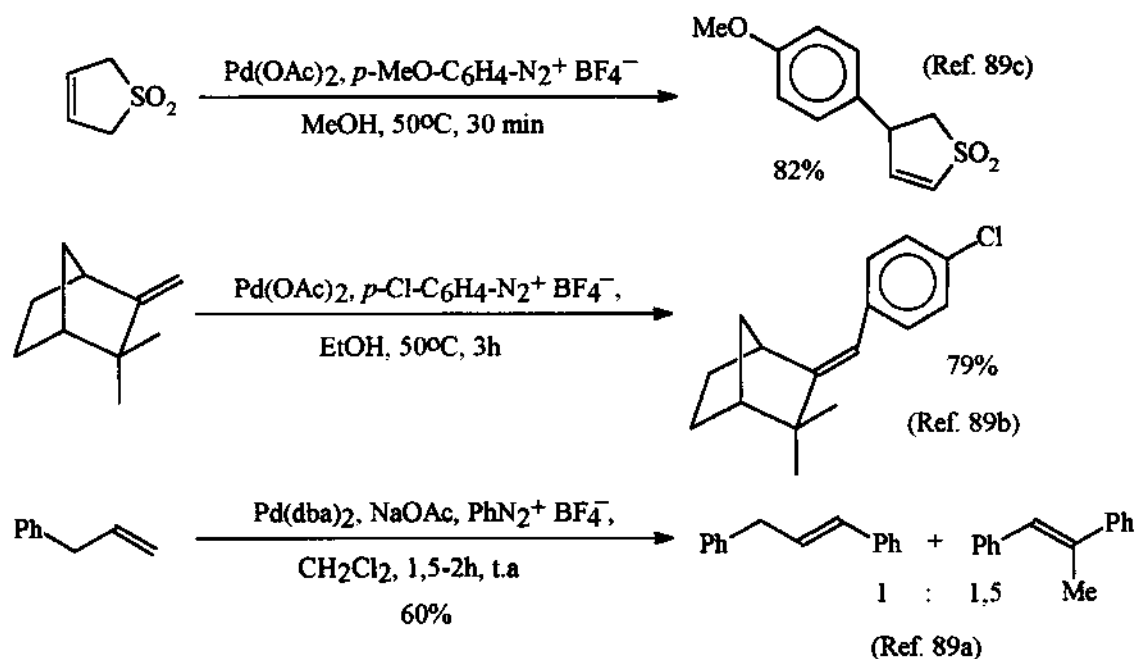


Figura 54. Reações de Heck com a utilização de sais de diazônio relatadas na literatura⁸⁹.

O procedimento nos parecia muito mais simples e, como podíamos obter o sal de diazônio facilmente a partir da amina correspondente⁹⁰, submetemos o enecarbamato **8b** às condições apresentadas na primeira reação da figura 55. Porém, ao invés da estrutura **49**, obtivemos o α -metóxi-carbamato **54**.

Propusemos que esse resultado fosse decorrente da geração de HBF_4 no meio reacional, que estaria promovendo a adição de MeOH à dupla olefínica do enecarbamato **8b**. Para contornarmos tal problema nos parecia óbvio que deveríamos neutralizar o ácido formado, mas não podíamos utilizar qualquer base, já que sais de diazônio são sensíveis a meios alcalinos⁹⁰. Assim, optamos pela 2,6-lutidina, que é uma base relativamente fraca e que, por possuir dois grupos metil próximos ao nitrogênio, deveria apresentar dificuldades

para efetuar ataques nucleofílicos ao sal de diazônio. Sem dúvida alguma conseguimos suprimir a formação de **54**, mas aparentemente também causamos a decomposição do sal de diazônio, o que levou à produção do pirrol **55** (segunda reação da fig. 55). O baixo rendimento desse material parece devido a sua instabilidade, o que provavelmente causou perdas durante o isolamento. Substituímos então, a 2,6-lutidina pela 2,6-di-*tert*-butil-piridina, que é uma base muito mais impedida. Isso finalmente nos permitiu obter a estrutura **49** com rendimentos razoáveis (terceira reação da fig. 55).

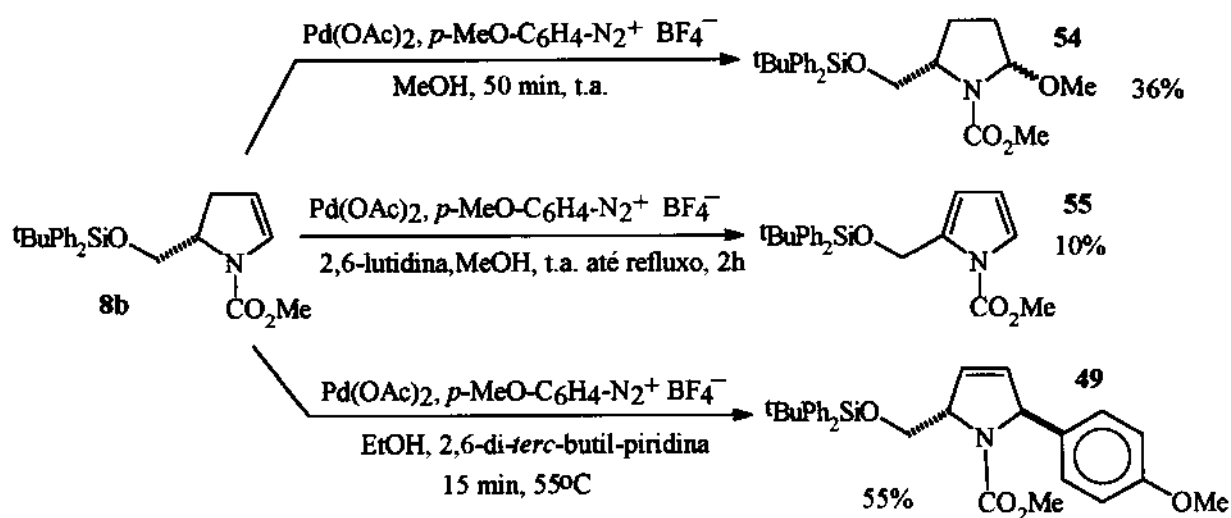


Figura 55. Utilização de $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{BF}_4^-$ na reação de Heck com o enecarbamato **8b**.

Tentamos elevar o rendimento de **49** através da variação de alguns parâmetros, mas não obtivemos sucesso. Inicialmente substituímos a 2,6-di-*tert*-butil-piridina por KOAc, que proporcionava bons resultados segundo dados da literatura^{89a}, mas aparentemente isso causou a total decomposição do sal de diazônio. Em seguida, mantivemos a 2,6-di-*tert*-butil-piridina e trocamos EtOH por MeCN, que apresentava melhores resultados em vários casos^{89a}, mas que no nosso acarretou o decréscimo de rendimento de **49** para 16%. Por último, utilizamos KOAc como base e MeCN como solvente, o que simplesmente fez com que grande parte do enecarbamato permanecesse intacto mesmo após 24h de reação.

Naquele momento havíamos decidido que o melhor seria dar continuidade ao nosso

projeto visando à síntese da pirrolidina **48**, deixando para mais tarde a otimização do processo de síntese da estrutura **49**. No entanto, como finalmente conseguimos gerar as condições necessárias para testarmos a utilização de (R)-BINAP na reação de Heck com o enecarbamato **8b**, detivemo-nos um pouco mais nessa etapa. Conforme descrito na literatura, aquecemos (R)-BINAP/Pd(OAc)₂/^tPr₂NEt/tolueno a 65°C, por 12h, para gerarmos o complexo de paládio zero com (R)-BINAP, o que é caracterizado por uma coloração vermelha^{23a}. De fato, observamos tal coloração após 1h de aquecimento, mas passadas mais 11h o que tínhamos era uma coloração muito escura, que se assemelhava ao obtido quando substituíramos (R)-BINAP por Ph₂P(CH₂)₃PPh₂, e que indicava a destruição do complexo catalisador da reação de Heck.

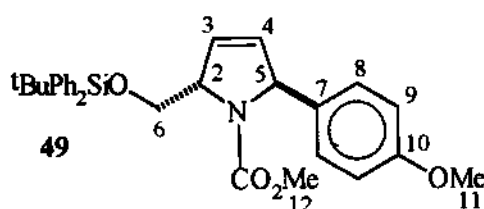
Para explicarmos esse resultado propusemos a oxidação de (R)-BINAP por oxigênio molecular. Em outras palavras, quer seja pela utilização de aparelhagem inadequada, por um tratamento ineficiente dos gases (N₂ ou argônio) para conseguirmos atmosfera inerte, ou pelo emprego de técnicas incorretas, aparentemente permitimos a entrada de oxigênio no meio reacional. Uma proposta que põe em cheque algumas tentativas por nós efetuadas com Ph₂P(CH₂)₃PPh₂ e Ph₃P, que também podem ter sido oxidadas por oxigênio molecular.

Voltando-nos então, para o melhor resultado por nós obtido na reação de Heck (terceira reação da fig. 55), passamos a investigar a configuração do novo centro assimétrico gerado ao sintetizarmos **49**. Como é relativamente bem conhecido, os espectros de RMN de carbamatos estão sujeitos à complicações em decorrência da existência de rotâmeros, o que é amplamente aceito como sendo uma consequência da dificuldade de rotação em torno da ligação N-CO₂. No nosso caso isso representava um sério problema, pois não nos permitia averiguar se o produto correspondia a uma mistura diastereoisomérica ou não. Assim, obtivemos espectros de RMN a 65°C, o que nos mostrou uma grande simplificação quando comparado aqueles obtidos à temperatura ambiente (tab. 11 e 12).

Como pode ser observado na tabela 11 (RMN ¹H) os picos relativos às metoxilas foram simplificados de tal forma que a 65°C observamos dois singletes. Quanto aos outros, aparentemente a temperatura utilizada não foi alta o suficiente para que pudéssemos obter picos finos, mas é possível observar a tendência de coalescimento, o que é um bom

indicativo de que a complexidade do espectro de RMN ^1H de **49** à temperatura ambiente seja devido apenas à presença de rotâmeros. Quanto aos espectros de RMN ^{13}C , a simplificação é bem maior quando a análise é feita a 65°C (tab. 12), o que também está de acordo com a presença de apenas um diastereoisômero. Para corroborar tais conclusões ainda analisamos **49** por cromatografia em fase gasosa de alta resolução, o que só nos permitiu observar a presença de uma única substância.

Tabela 11. Comparação entre os espectros de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **49** a temperatura ambiente e a 65°C .



Deslocamento químico à temperatura ambiente (ppm)	Deslocamento químico a 65°C (ppm)
7,64-7,56 (m, 4H, PhSi: <i>orto</i>) ^a	7,61 (m, 4H)
7,35-7,29 (m, 6H, PhSi: <i>meta e para</i>) ^a	7,33 (s largo, 6H)
7,08 (d, 0,8H, $J = 8,6\text{ Hz}$, H_8) ^b e 7,02 (d, 1,2H, $J = 8,6\text{ Hz}$, H_8) ^b	7,04 (m, 2H)
6,72 (d, 2H, $J = 8,6\text{ Hz}$, H_9) ^c	6,74 (d, 2H, $J = 8,0\text{ Hz}$)
5,92 (ddd, 0,4H, $J_1 \approx J_2 = 1,7\text{ Hz}$, $J_3 \approx 6,2\text{ Hz}$, H_3 ou H_4) e 5,87 (ddd, 0,6H, $J_1 \approx J_2 = 1,7\text{ Hz}$, $J_3 \approx 6,2\text{ Hz}$, H_3 ou H_4)	5,89 (morro, 1H)
5,76 (ddd, 0,4H, $J_1 \approx J_2 = 1,6\text{ Hz}$, $J_3 \approx 6,3\text{ Hz}$, H_3 ou H_4) e 5,68 (ddd, 0,6H, $J_1 \approx J_2 = 1,6\text{ Hz}$, $J_3 \approx 6,3\text{ Hz}$, H_3 ou H_4)	5,69 (m, 1H)
5,37 (dd, 0,4H, $J_1 = 2,5\text{ Hz}$, $J_2 = 5,4\text{ Hz}$, H_5) ^d e 5,31 (dd, 0,6H, $J_1 = 2,8\text{ Hz}$, $J_2 = 5,0\text{ Hz}$, H_5) ^d	5,33 (m, 1H)
4,79 (morro, 0,6H, H_2) ^e	4,78 (m, 0,6H)
4,65 (morro, 0,4H, H_2) ^e	4,66 (m, 0,4H)
4,03 (dd, 0,6H, $J_1 = 5,4\text{ Hz}$, $J_2 = 9,7\text{ Hz}$, H_6) ^f , 3,97 (dd, 0,6H, $J_1 = 3,0\text{ Hz}$, $J_2 = 9,7\text{ Hz}$, H_6) ^f , 3,90 (dd, 0,4H, $J_1 = 3,0\text{ Hz}$, $J_2 = 9,7\text{ Hz}$, H_6) ^f e 3,79 (dd, 0,4H, $J_1 = 5,8\text{ Hz}$, $J_2 = 9,7\text{ Hz}$, H_6) ^f	4,05-3,80 (morro, 2H)
3,75 e 3,74 (dois s, 3H, H_{11}) ^g	3,74 (s, 3H)
3,36 e 3,45 (dois s, 3H, H_{12})	3,35 (s, 3H)
1,05 (s, 9H, ^tBu)	1,06 (s, 3H)

(a) Atribuição a partir das tabelas encontradas na ref. 91. (b) Apresenta NOE com H_5 . (c) Apresenta NOE e acopla com H_{11} . (d) Apresenta NOE e acopla com H_5 . (e) Acopla com H_6 e apresenta NOE com H_5 . (f)

Acoplam entre si e com H_2 ; (g) apresenta NOE e acopla com H_5 .

Tabela 12. Comparação entre os espectros de RMN ^{13}C (CCl_4 , 75 MHz) da estrutura **49** à temperatura ambiente e a 65°C^a.

Deslocamento químico à temperatura ambiente (ppm)	Deslocamento químico a 65°C (ppm)
158,7 e 158,5 (NCO_2 ou C_{10}) ^b	159,6
153,5 e 152,6 (NCO_2 ou C_{10}) ^b	Não observado
135,3 (CH)	136,0
133,8, 133,3, 133,1 e 132,3 (C)	134,2
131,6 (CH)	132,2
129,4, 129,3 e 129,2 (CH)	129,9
128,3, 127,5, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1 e 127,0 (CH)	128,0 e 127,8
113,4 e 113,2 (C_9) ^b	114,1 e 114,0
68,6 e 68,3 (C_2 ou C_5)	68,8
66,4 e 65,5 (C_2 ou C_5)	66,8
64,2 e 62,8 (C_6)	63,6
54,5 e 54,4 (C_{11} ou C_{12})	54,8
51,3 e 51,2 (C_{11} ou C_{12})	51,4
26,9, 26,8 e 26,7 (CH_3 do ^tBu)	27,2 e 27,0
19,3 e 19,1	19,4

(a) Ver numeração na tabela 11. (b) Atribuição a partir das tabelas na ref. 91.

A partir de então, consideramos que o produto da Heck (**49**) correspondia apenas a um dos possíveis diastereoisômeros e passamos à determinação da sua configuração. O melhor resultado que conseguimos consiste num pequeno NOE entre os hidrogênios das posições 2 e 8 (ver numeração na tab. 11), o que não nos parecia conclusivo, mas era um bom indicativo de que tínhamos isolado o produto desejado, que corresponde à estrutura por

nós apresentada para **49**.

Nesse ponto tínhamos a opção de desproteger a hidroxila de **49** para depois epoxidar a dupla olefinica, ou submeter **49** diretamente às condições de epoxidação. Optamos pela primeira alternativa por julgarmos que assim teríamos o ataque à dupla ocorrendo preferencialmente pelo mesmo lado do grupamento HOCH₂. Ou seja, esperávamos que o ácido *meta*-cloro-perbenzóico (*m*-CPBA) pudesse formar uma ponte de hidrogênio⁹² com a hidroxila de **53b**, o que somado ao efeito estérico causado pelo grupamento *p*-MeO-C₆H₄ teria como consequência a síntese estereosseletiva do epóxi-álcool **56** (fig. 56).

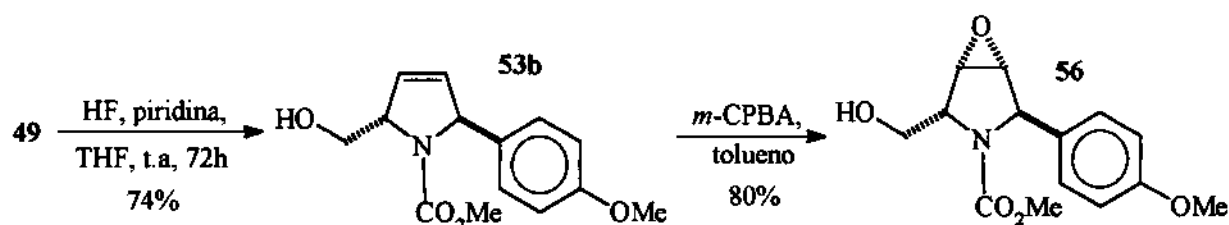
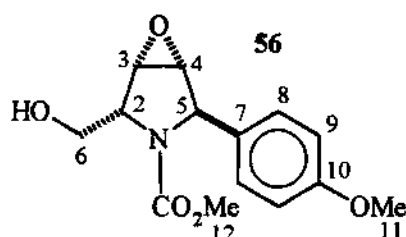


Figura 56. Síntese estereosseletiva do epóxi-álcool **56**.

Após isolarmos o produto de epoxidação da estrutura **53b**, nosso primeiro passo foi averiguar se tal material se tratava ou não de um único diastereoisômero. Para tanto, inicialmente obtivemos espectros de RMN ¹H à temperatura ambiente e a 65°C. Como se pode ver pela tabela 13, os espectros são bem mais simples, indicando a presença de apenas um dos possíveis diastereoisômeros, o que foi corroborado através de análise por cromatografia em fase gasosa de alta resolução.

Julgando que tínhamos apenas um dos possíveis diastereoisômeros em mãos, passamos à determinação da sua configuração através da observação do NOE entre diferentes hidrogênios (fig. 57).

Tabela 13. Comparação entre os espectros de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **56** à temperatura ambiente e a 65°C .



Deslocamento químico à temperatura ambiente (ppm)	Deslocamento químico a 65°C (ppm)
7,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_8) ^a	7,02 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz)
6,77 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_9) ^a	6,81 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)
4,87 (s, 1H, H_5)	4,90 (s, 1H)
4,23 (d largo, 1H, $J = 9,9$ Hz, OH) ^b , 3,88 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 11,5$ Hz, H_6) e 3,82 (dd, 1H, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 12,2$ Hz, H_6)	3,90 (s largo, 3H)
4,04 (ddd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 1,7$ Hz, $J_3 = 6,2$ Hz, H_2)	4,04 (s largo, 1H)
3,75 (s, 3H, H_{11}) ^a	3,77 (s, 3H)
3,68 (s deformado, 1H, H_3 ou H_4)	3,69 (s largo, 1H)
3,50 (s, 3H, H_{12}) ^a	3,50 (s, 3H)
3,29 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H_3 ou H_4)	3,31 (s largo, 1H)

(a) Atribuição por analogia ao observado para **49**. (b) Tem uma variação de 0,33 ppm com o aquecimento.

A interação entre H_8 e H_2 confirma a configuração atribuída a **49**, enquanto o NOE entre H_8 e H_4 indica fortemente que o produto da epoxidação realmente corresponde à estrutura **56** (fig. 57).

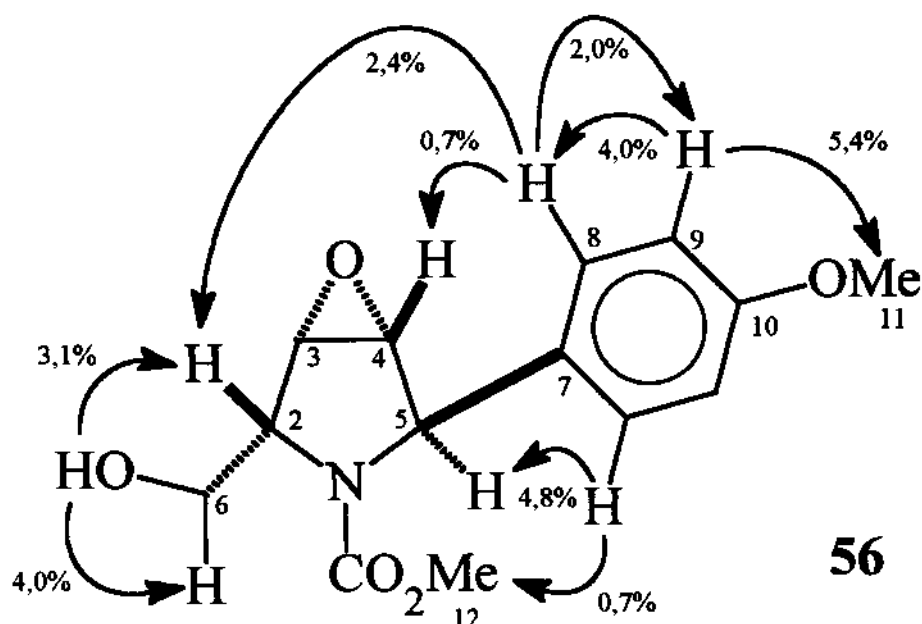


Figura 57. NOE's observados para a estrutura **56**.

Como última etapa na síntese da pirrolidina **48**, submetemos o epóxi-álcool **56** à hidrólise ácida, o que abriu o epóxido e desprotegeu o nitrogênio (fig. 58)⁹³.

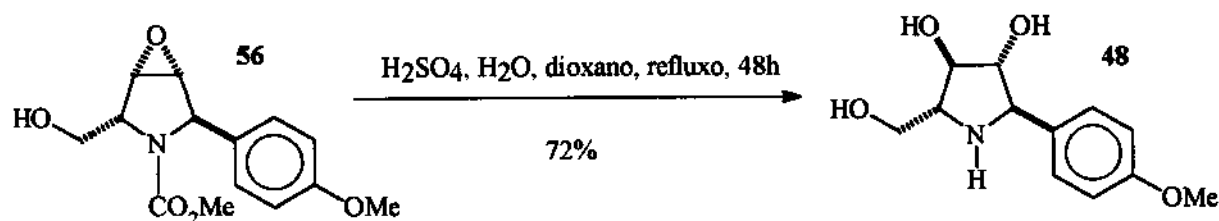


Figura 58. Síntese da pirrolidina **48**.

Desde o início acreditávamos que a abertura do anel do epóxido se daria de tal forma que o ataque nucleofílico ocorreria no carbono 3, o que seria decorrente do impedimento estérico causado pelo grupamento $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, que tornaria mais difícil a aproximação ao carbono 4 por parte do nucleófilo. Uma proposta que nos parecia correta quando comparávamos o espectro de RMN ^1H do nosso produto com os de substâncias análogas (fig. 59).

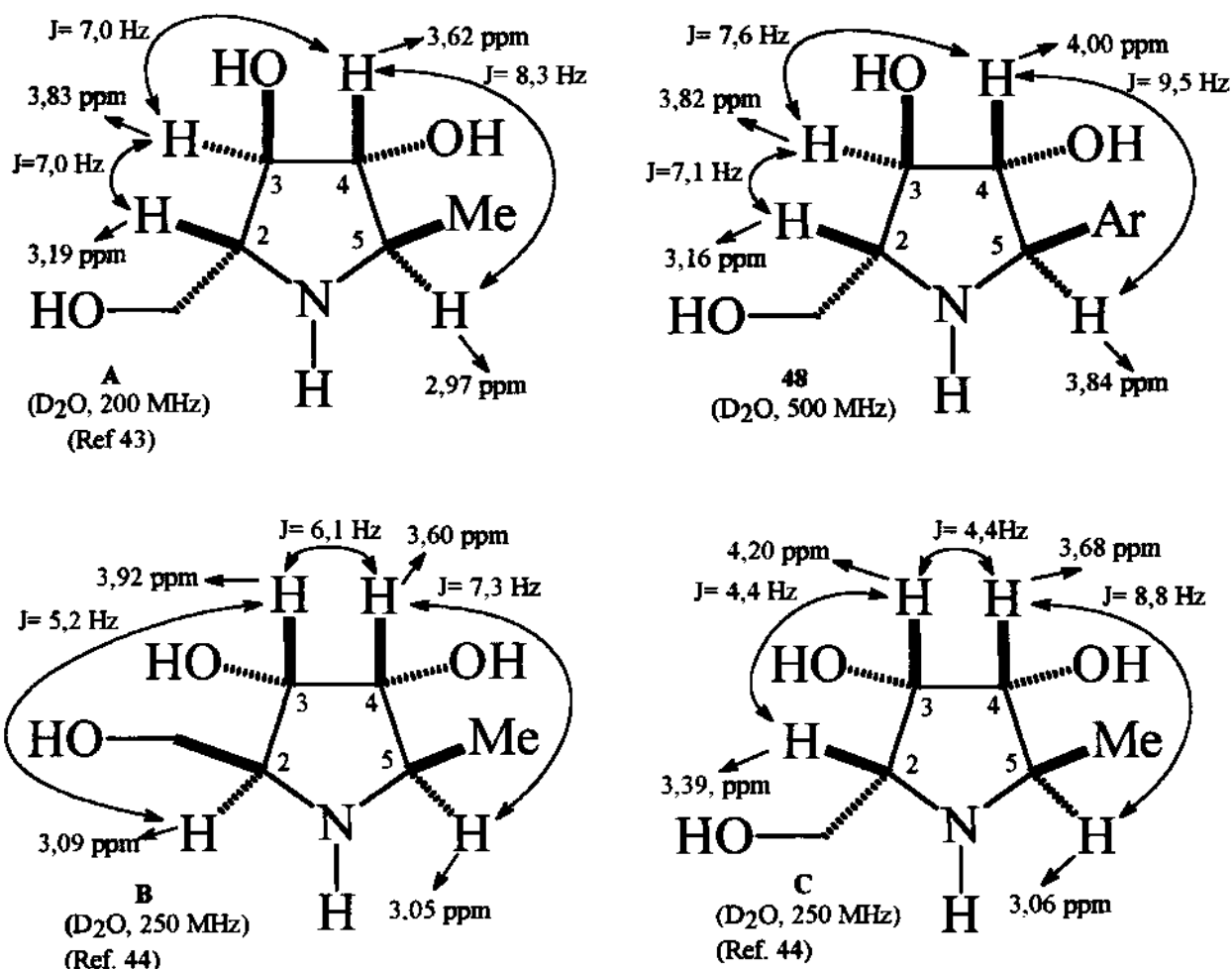


Figura 59. Comparação do espectro de RMN ^1H da pirrolidina 48 com os de estruturas análogas.

No que diz respeito aos deslocamentos químicos, H_2 e H_3 da pirrolidina 48 têm valores mais próximos aos da estrutura A. Quanto aos deslocamentos dos hidrogênios das posições 4 e 5, a pirrolidina 48 apresenta números bem maiores que as estruturas A, B, e C, o que provavelmente é decorrente da influência do anel aromático (fig. 59).

Em relação às constantes de acoplamento, $J_{2,3}$ e $J_{3,4}$ da pirrolidina 48 são bem mais próximos dos valores observados para a estrutura A. Quanto a $J_{4,5}$ de 48, assemelha-se mais aos $J_{4,5}$ das estruturas A e C, o que em princípio é razoável se considerarmos que H_4 e H_5 de A e C guardam uma relação *trans* da mesma forma que H_4 e H_5 de 48 (fig. 59).

Com o objetivo de confirmarmos tais evidências sobre a estrutura do produto da hidrólise de 56, procuramos observar o NOE obtido através da irradiação em 7,22, 4,00 e

3,16 ppm. Os resultados obtidos estão apresentados na figura 60.

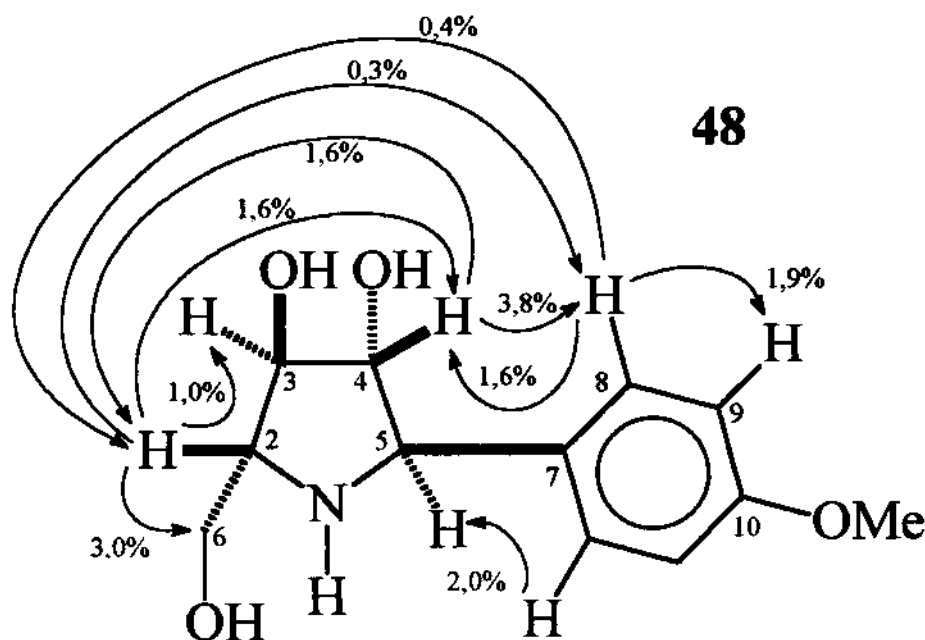


Figura 60. NOE's observados para a estrutura 48.

Assim como esperado, a irradiação de H₈ (7,22 ppm) fez com que aparecesse um NOE em H₄, o que está perfeitamente de acordo com uma relação *trans* entre o grupo OH da posição 4 e o anel aromático. Além disso, também foi observado um pequeno NOE sobre H₂, o que mais uma vez corrobora a relação *trans* entre o grupo CH₂OH e o anel aromático.

Quando H₂ (3,16 ppm) foi irradiado, além de confirmarmos a relação *trans* entre os grupos CH₂OH e aromático através do NOE sobre H₈, também conseguimos um NOE sobre H₄, o que é plenamente coerente com a relação *cis* entre a hidroxila da posição 4 e o grupo CH₂OH.

Para confirmarmos tais resultados ainda irradiamos H₄ (4,00 ppm), o que nos permitiu observar NOE sobre H₈ e H₂. Com isso confirmamos a estereoquímica por nós atribuída a 48.

Quanto aos estudos iniciais visando à síntese da (-)-codonopsinina (47), nós os começamos com a conversão do álcool 53b ao mesilato correspondente (57), que foi reduzido com NaBH₄⁹⁴(fig. 61). Assim, obtivemos a estrutura 58, que é um análogo da

estrutura 59, que foi um dos intermediários na síntese da (-)-codonopsina (61) descrita na literatura⁹³.

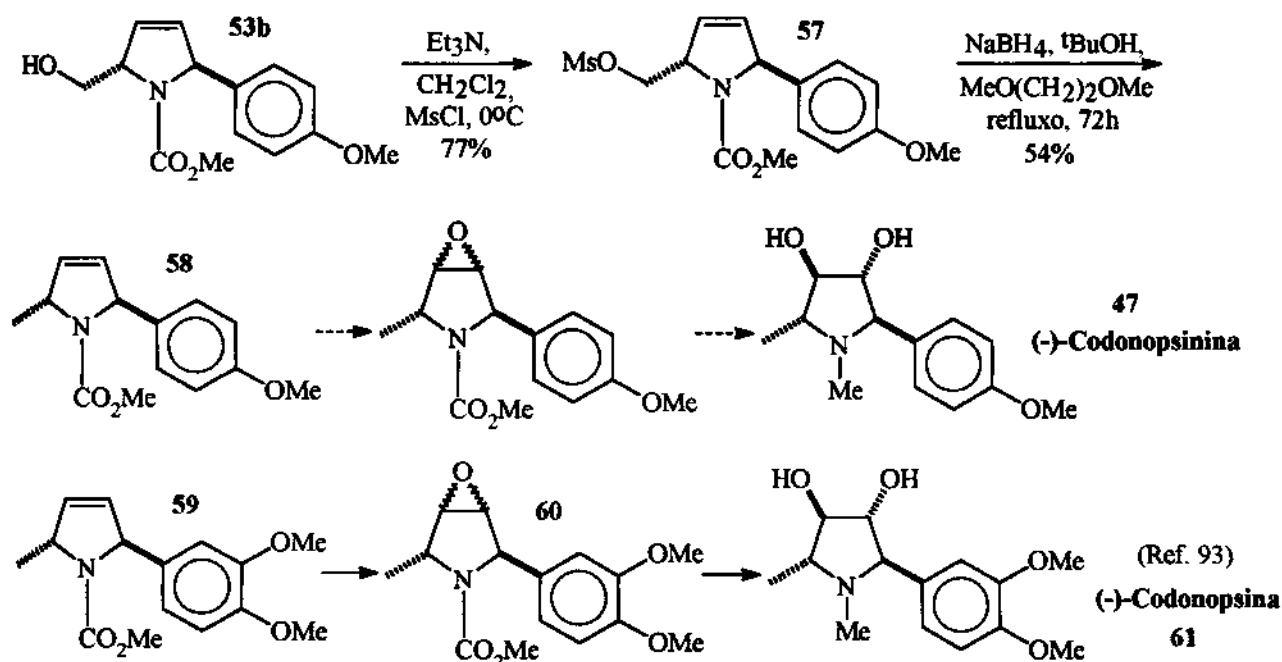


Figura 61. Síntese da estrutura 58.

Como alternativa ao apresentado na figura 61, convertemos o epóxi-álcool 56 ao mesilato 62, que logo em seguida foi submetido às condições de hidrólise. A idéia era sintetizar o diol 63 que, aparentemente, poderia ser diretamente reduzido a (-)-codonopsinina (47) com LiAlH_4 ^{95,96}. No entanto, ao invés de 63, obtivemos o carbamato 64 e o carbonato 65 como produtos principais da hidrólise do mesilato 62 (fig. 62).

Em decorrência desse resultado indesejado, decidimos mudar um pouco nossa abordagem. Tentamos reduzir o mesilato 62 ao epóxido 66 para que, em etapas subseqüentes, pudéssemos submete-lo à hidrólise e redução para formar a (-)-codonopsinina (47). Porém, novamente obtivemos o carbamato 64 e o carbonato 65 como produtos principais da redução⁹⁷ do mesilato 62 (fig 63).

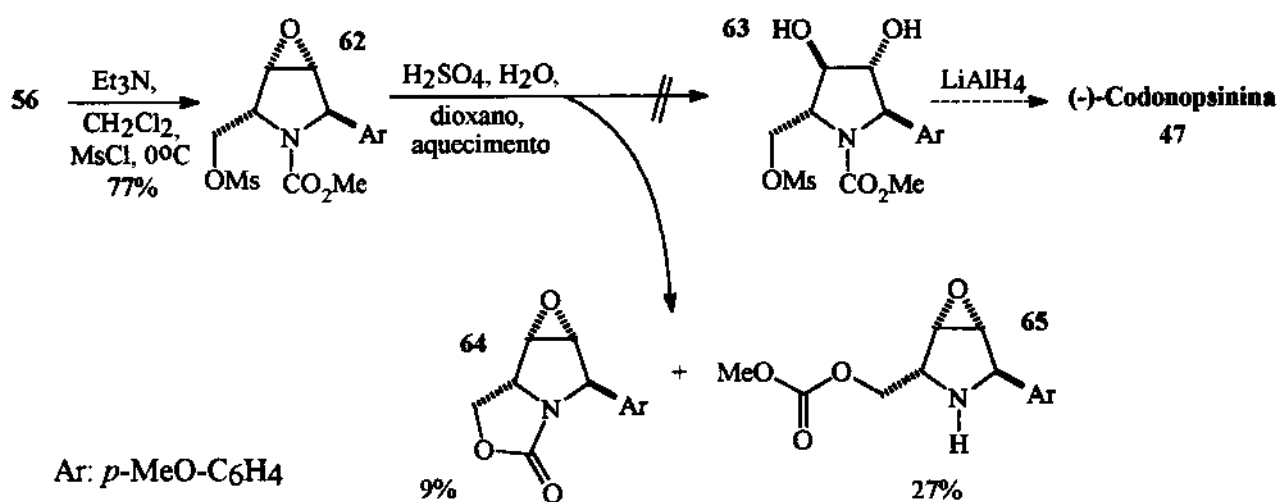


Figura 62. Tentativa de síntese do diol **63**.

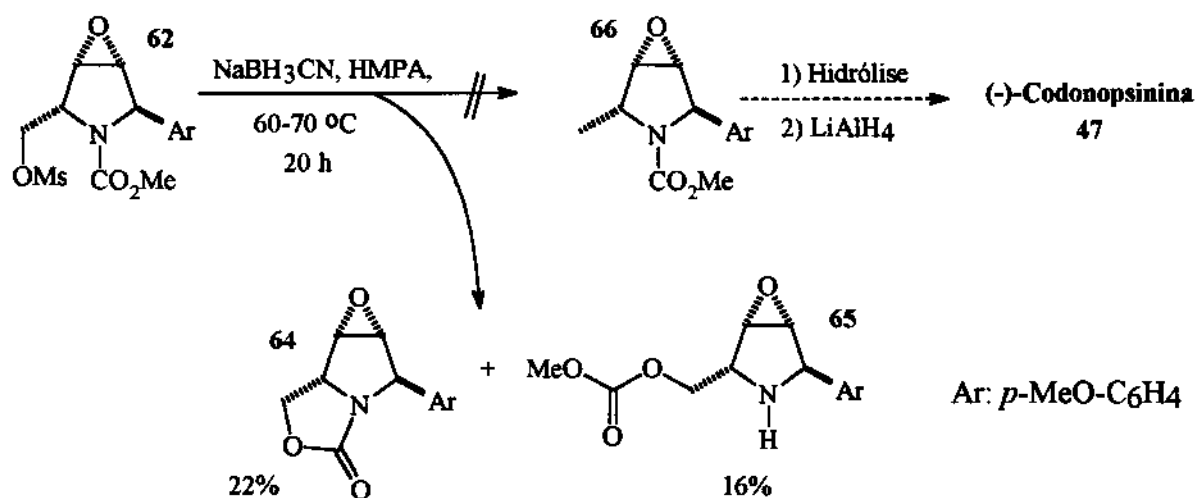


Figura 63. Tentativa de síntese do epóxido **66**.

Aparentemente, há duas possibilidades para explicarmos a formação de **64** e **65** durante a redução (fig. 63) e a hidrólise (fig. 62) do mesilato **62**. Uma dessas diz respeito à transformação de **62** no epóxi-álcool **56** que, com o aquecimento empregado, poderia sofrer uma ciclização⁹⁸ para dar lugar a um intermediário que, logo em seguida, seria transformado em **64** e **65** (fig 64). Outra possibilidade consiste na ciclização⁹⁹ diretamente a partir de **62**,

o que também poderia produzir **64** e **65** (fig 64).

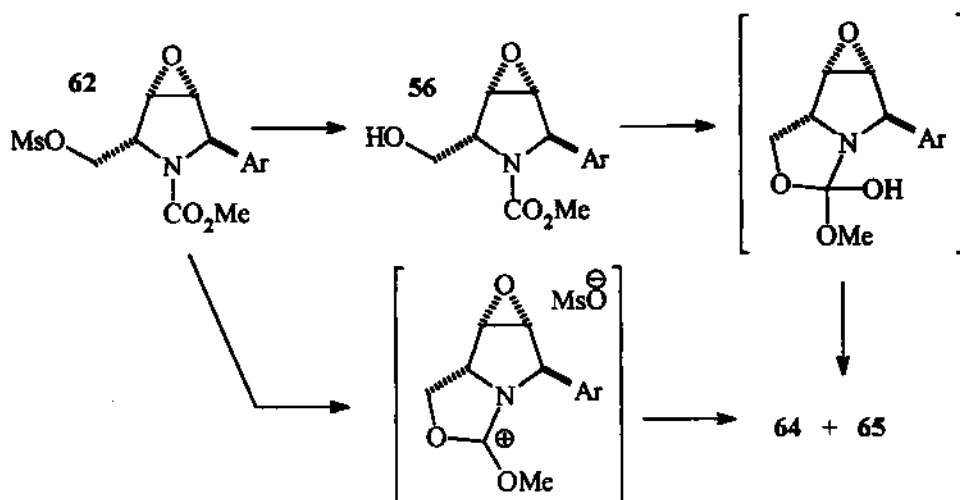


Figura 64. Propostas de intermediários na síntese de **64** e **65** a partir do mesilato **62**.

Diante de tais resultados, aparentemente a melhor alternativa para a síntese da (-)-codonopsinina consiste, no momento, na utilização de parte da metodologia empregada na síntese da (-)-codonopsina⁹³ (fig. 61). Assim, provavelmente os próximos esforços serão concentrados na conversão da substância **58** a **47**.

Para finalizarmos, acreditamos ser importante mencionar que o ponto crucial desse capítulo consistiu na reação de Heck com o enecarbamato **8b**. Uma etapa que, apesar de ainda carecer de mais estudos visando o esclarecimento de dúvidas levantadas neste trabalho e da otimização dos rendimentos obtidos, já forneceu um excelente resultado ao sintetizarmos a estrutura **49** estereosseletivamente. Com isso obtivemos a pirrolidina **48** e abrimos um enorme leque de possibilidades, já que além de submetermos **49** à transformações químicas diferentes daquelas aqui mencionadas, em princípio também podemos variar o enecarbamato de partida e o grupo a ser introduzido através da reação de Heck. Assim, num futuro próximo esperamos que a partir desse trabalho inicial venham a surgir vários outros frutos como a pirrolidina **48**, que é uma estrutura inédita e de potencial atividade biológica.

2.3- SÍNTESE DA PIRROLIZIDINA 67.

Pirrolizidinas com um grupamento hidróxi-metil na posição vizinha ao nitrogênio têm atraído a atenção da comunidade científica pelo fato de apresentarem forte atividade inibidora de glicosidases, o que as torna potenciais agentes de combate ao câncer e a vários vírus (cap. 1.4). Com isso em mente, passamos a vislumbrar o aproveitamento de parte da metodologia desenvolvida no grupo de pesquisas durante a síntese da lactona de Geissman-Waiss^{1a} (fig. 65), que é um intermediário importante para a obtenção de vários alcalóides farmacologicamente ativos. Ou seja, inicialmente planejamos preparar um análogo da lactona de Geissman-Waiss (71), que seria posteriormente transformado nas várias estruturas apresentadas na figura 66. Dentre essas destacamos a pirrolizidina 67a, que foi sintetizada neste trabalho.

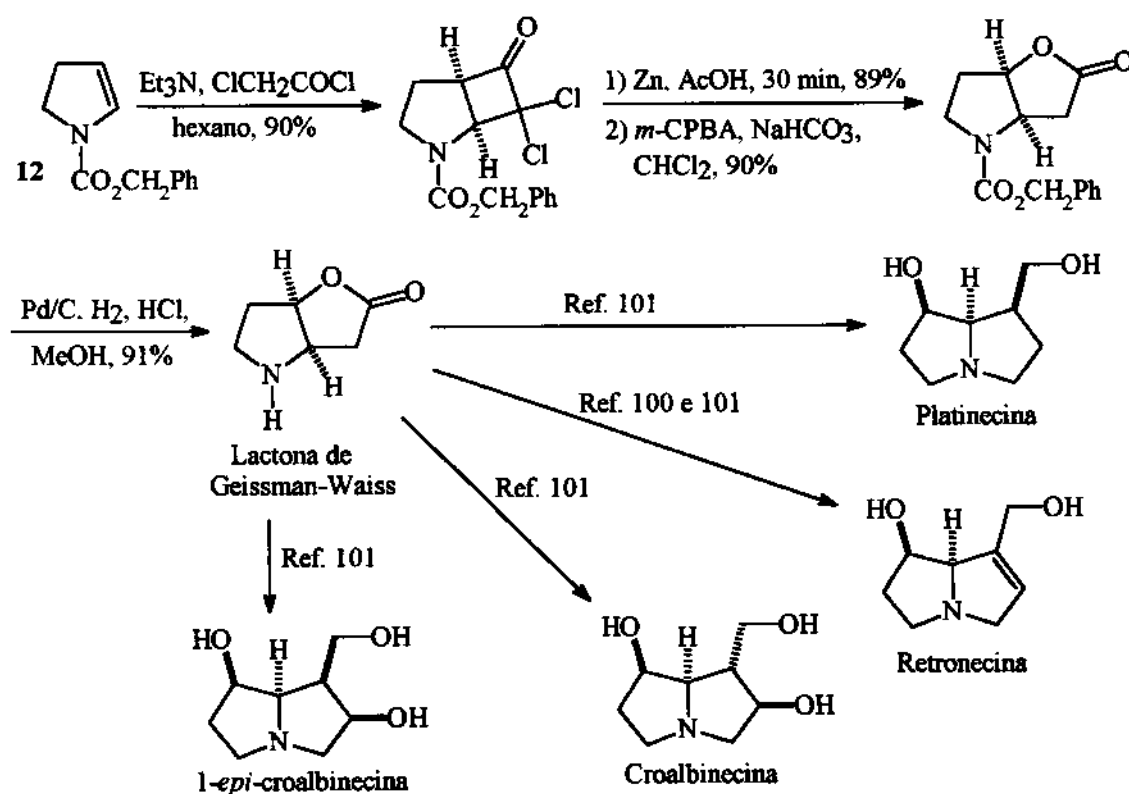


Figura 65. Síntese da lactona de Geissman-Waiss desenvolvida no grupo de pesquisas^{1a}.

Assim sendo, nossa primeira etapa consistiu na cicloadição [2+2] de dicloro-ceteno ao

enecarbamato **8a**. De um modo geral, para esse tipo de transformação é sugerido um mecanismo com alguma separação de cargas¹⁰²⁻¹⁰⁴, sendo que o carbono 1 do ceteno tende a ligar-se ao carbono mais distante do nitrogênio^{1a} (fig. 67).

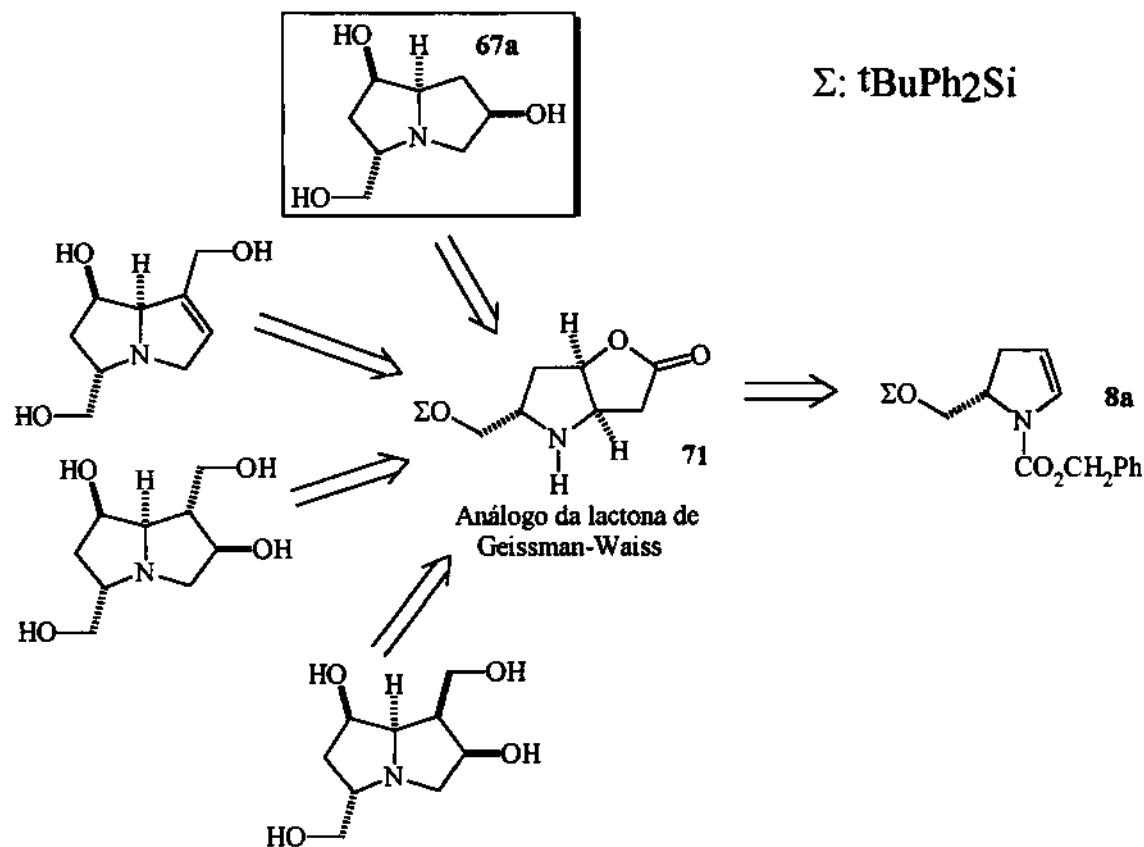


Figura 66. Estruturas pirrolizidínicas cujas sínteses foram planejadas a partir do enecarbamato **8a**.

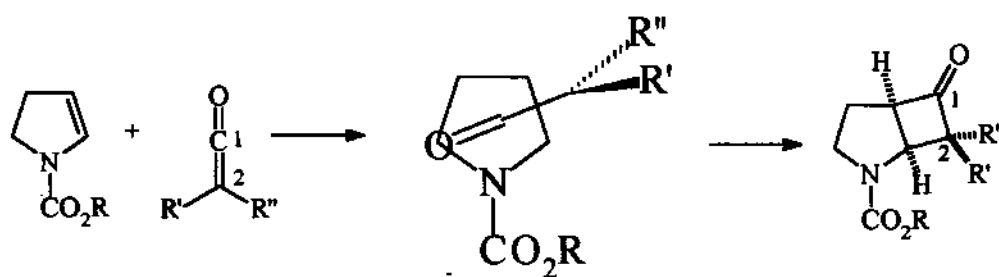


Figura 67. Representação da forma de aproximação do ceteno.

Em decorrência da forma de aproximação do ceteno (fig. 67), que deixa a carbonila

do ceteno suscetível a repulsões estéricas causadas por grupos que eventualmente estejam ligados ao carbono saturado vizinho ao nitrogênio, esperávamos que houvesse uma alta seletividade facial na reação de **8a** com dicloro-ceteno¹⁰⁵ (fig. 68). Assim, nossa primeira preocupação após termos realizado a reação de cicloadição¹⁰⁶ foi averiguar sua diastereosseletividade.

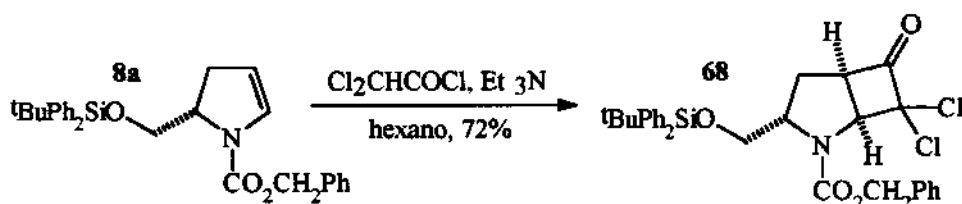


Figura 68. Cicloadição [2+2] de dicloro-ceteno ao enecarbamato **8a**.

O espectro de RMN ^1H de **68** era muito complexo, o que nos levou à obtenção de outro espectro a 55 °C. Todavia, como isso não foi suficiente para que as simplificações desejadas ocorressem, decidimos deixar tal questão relacionada à estereoquímica da reação para ser resolvida mais tarde, quando tivéssemos estruturas sem a função carbamato, que geralmente acarreta o aumento da complexidade de espectros de RMN em decorrência da presença de rotâmeros.

Ao contrário de todos os materiais com os quais trabalhamos, a dicloro-ciclobutanona **68** tinha a característica de espalhar-se por várias frações durante as purificações por cromatografia em coluna, o que acarretava perdas durante a purificação. Para contornar tal problema, passamos à etapa seguinte, que consistia na remoção dos átomos de cloro, com **68** na sua forma bruta¹⁰⁶. Assim, obtivemos a ciclobutanona **69** com rendimento global de 78% (fig. 69).

A ciclobutanona **69** foi então, submetida às condições da reação de Baeyer-Villiger¹⁰⁶, o que nos permitiu obter a lactona **70** regiosseletivamente, conforme fora observado anteriormente com ciclobutanona análoga (fig. 65). Após desproteção do nitrogênio¹⁰⁷, obtivemos a amino-lactona **71**, que é um análogo da lactona de Geissman-Waiss. Planejamos utilizá-la na determinação da configuração dos novos centros

assimétricos gerados durante a cicloadição de dicloro-ceteno ao enecarbamato **8a**, mas como parecia decompor-se com relativa facilidade, foi submetida na forma bruta às condições de alquilação com $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ¹⁰⁸ para dar lugar à estrutura **72**.

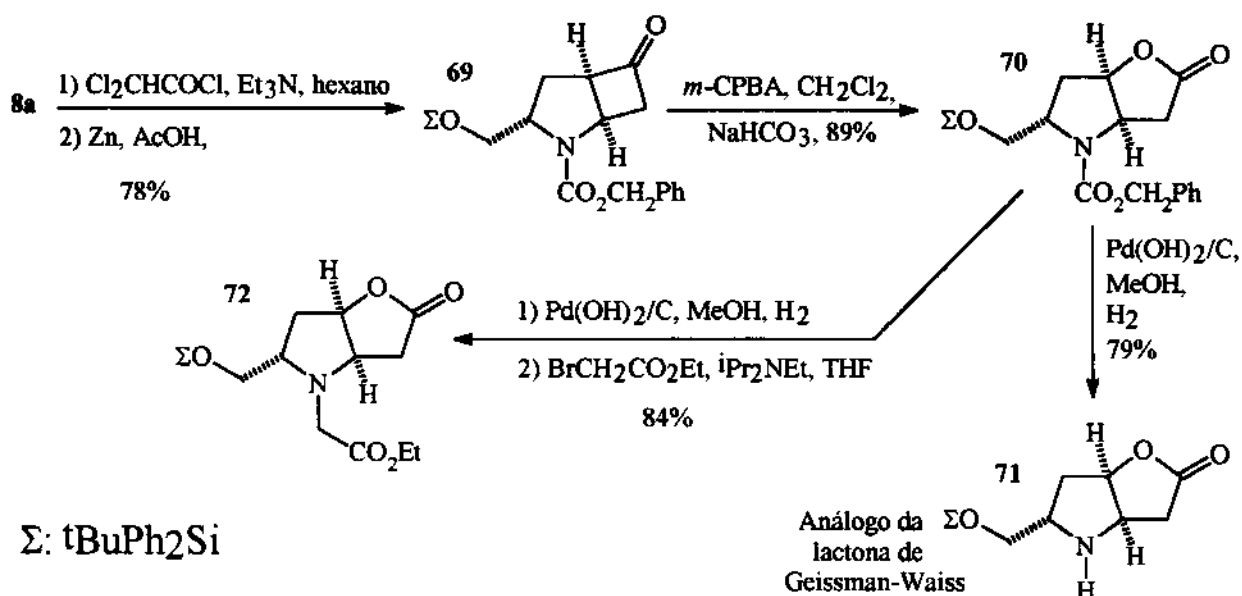


Figura 69. Síntese da estrutura **72** a partir do enecarbamato **8a**.

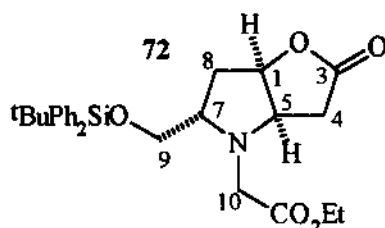
Ao contrário do que era observado quando ainda tínhamos a função carbamato presente, com a estrutura **72** os espectros de RMN eram muito mais fáceis de serem interpretados. Verificamos claramente a presença de apenas um dos possíveis diastereoisômeros e pudemos fazer a atribuição das absorções aos respectivos hidrogênios baseados nas constantes de acoplamentos apresentadas (tab. 14).

Por tratar-se de um biciclo com dois anéis de cinco membros, pareceu-nos bastante razoável considerar que H_1 (5,06 ppm) e H_5 (4,21 ppm) guardassem uma relação *cis* e que estivessem acoplando com J próximo de 6,4 Hz. Como isso significava que H_1 deveria estar acoplando com H_8 com $J = 2,1$ Hz e 6,4 Hz, propusemos que o maior valor deveria corresponder à interação com o hidrogênio *cis*, que pelo nosso desenho é $\text{H}_{8\alpha}$ (tab. 14).

Nossa atribuição estava totalmente de acordo com os resultados dos experimentos de dupla irradiação (tab. 15) com os hidrogênios H_1 (5,06 ppm), H_5 (4,21 ppm), $\text{H}_{8\beta}$ (2,21 ppm)

e $H_{8\alpha}$ (1,98 ppm). Todavia, isso ainda não era suficiente para confirmarmos a configuração dos carbonos 1 e 5. Assim sendo, procedemos à realização de vários experimentos que nos permitissem verificar a presença de possíveis NOE's (fig. 70).

Tabela 14. Absorções observadas no espectro de RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) da estrutura 72.



Deslocamento químico (ppm)	J (Hz)	Posição	Número de hidrogênios
7,67-7,61 (m) 7,49-7,36 (m)	----	Ph	10
5,06 (ddd)	$J_1 = 2,1, J_2 \approx J_3 = 6,4$	1	1
4,21 (ddd)	$J_1 \approx J_2 = 2,6, J_3 = 6,4$	5	1
4,12 (q)	7,1	Et	2
3,69 (dd)	$J_1 = 3,3, J_2 = 11,0$	9	1
3,67 (d)	17,0	10	1
3,57 (dd)	$J_1 = 4,8, J_2 = 11,0$	9	1
3,52 (d)	17,0	10	1
3,50 (m)	---	7	1
2,61 (dd)	$J_1 = 2,9, J_2 = 18,3$	4	1
2,52 (dd)	$J_1 = 7,0, J_2 = 18,3$	4	1
2,21 (ddd)	$J_1 = 2,2, J_2 = 6,8, J_3 = 14,1$	8β	1
1,98 (ddd)	$J_1 = J_2 = 6,4, J_3 = 14,1$	8α	1
1,23 (t)	7,0	Et	3
1,05 (s)	---	tBu	9

Tabela 15. Resultados dos experimentos de dupla irradiação com a estrutura 72.

Posição irradiada	Posição afetada
H ₁ (5,06 ppm)	H ₅ (4,21 ppm)- passou de ddd para dd com J ₁ = 2,4 e J ₂ = 6,6 Hz. H _{8β} (2,21 ppm)- passou de ddd para dd com J ₁ = 6,9 e J ₂ = 13,9 Hz. H _{8α} (1,98 ppm)- passou de ddd para dd com J ₁ = 6,3 e J ₂ = 13,7 Hz.
H ₅ (4,21 ppm)	H ₁ (5,06)- passou de ddd para dd com J ₂ = 6,1 e J ₁ = 1,4 Hz. H ₄ (2,61 ppm)- passou de dd para d com J = 18 Hz. H ₄ (2,52 ppm)- passou de dd para d com J = 18 Hz.
H _{8β} (2,21 ppm)	H ₁ (5,06 ppm)- passou de ddd para dd com J ₁ ≈ J ₂ = 6,1 Hz H ₇ (3,50 ppm)- tornou-se um multiplete mais fino.
H _{8α} (1,98 ppm)	H ₁ (5,06 ppm)- passou de ddd para um d deformado com J = 6,0 Hz. H ₇ (3,50 ppm)- tornou-se um multiplete mais fino.

Tínhamos esperança de que ao irradiarmos H₄ poderíamos observar um NOE sobre H₇, porém isso não ocorreu. Verificamos que apenas H₅ era afetado nesse caso. Passamos então, a irradiar H₅ com objetivo principal de obter um NOE sobre H₉, o que também não foi detectado. Com isso, irradiamos então, os hidrogênios H₁, H_{8α} e H_{8β}. O NOE de H₁ sobre H_{8α} era de 4,8% e zero sobre H_{8β}, enquanto o NOE de H_{8α} sobre H₁ era de 12,4% e zero sobre H₉. Esse resultado já indicava que, como planejado, tínhamos uma relação *cis* entre H₁ e H_{8α}, e uma relação *trans* entre H₇ e H_{8α}. Para confirmá-lo, observamos que o NOE de H_{8β} sobre H₇ era de 17,4%, o que corresponde a uma relação *cis* entre H₇ e H_{8β}.

Tendo confirmada a expectativa a respeito da estereoquímica da cicloadição [2+2] de dicloro-ceteno ao enecarbamato 8a, passamos à próxima etapa: ciclização de Dieckmann da estrutura 72. Para tanto, tomamos como base os precedentes descritos na literatura e apresentados na figura 71.

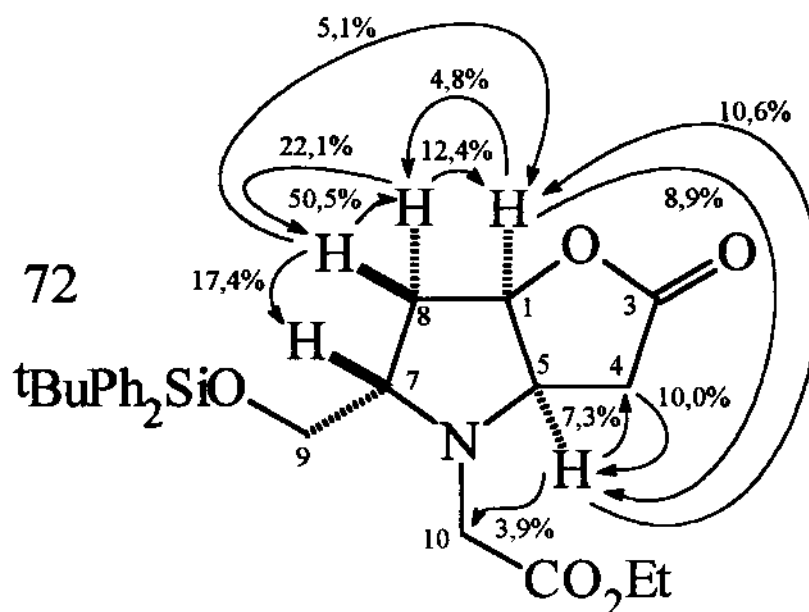


Figura 70. NOE's observados para a estrutura 72.

Iniciamos nosso trabalho em condições mais brandas (KOEt/tolueno/0 °C até t.a.), já que tínhamos receio de que, com aquecimento, o grupo de proteção da hidroxila de 72 ($t\text{BuPh}_2\text{Si}$) pudesse ser removido, o que além de poder afetar o andamento da reação, certamente diminuiria a solubilidade do produto final em solventes orgânicos usuais (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , AcOEt , etc). Assim, procedemos como descrito na figura 72.

O produto da Dieckmann por nós isolado, que aparentemente correspondia à estrutura 73, era relativamente instável, o que parecia ser a causa principal para o rendimento de apenas 19% do material isolado. Um resultado que, em princípio, estava de acordo com o relatado na literatura^{100,101,109-111}, já que o produto da Dieckmann era sempre utilizado na sua forma bruta para as etapas subseqüentes. A nossa proposta para a baixa estabilidade de 73 se baseia na quebra heterolítica de uma ligação $\sigma_{\text{C-C}}$, favorecida pela capacidade de estabilização do carbocátion pelo nitrogênio, e do carbânion pelas carbonilas (fig. 73).

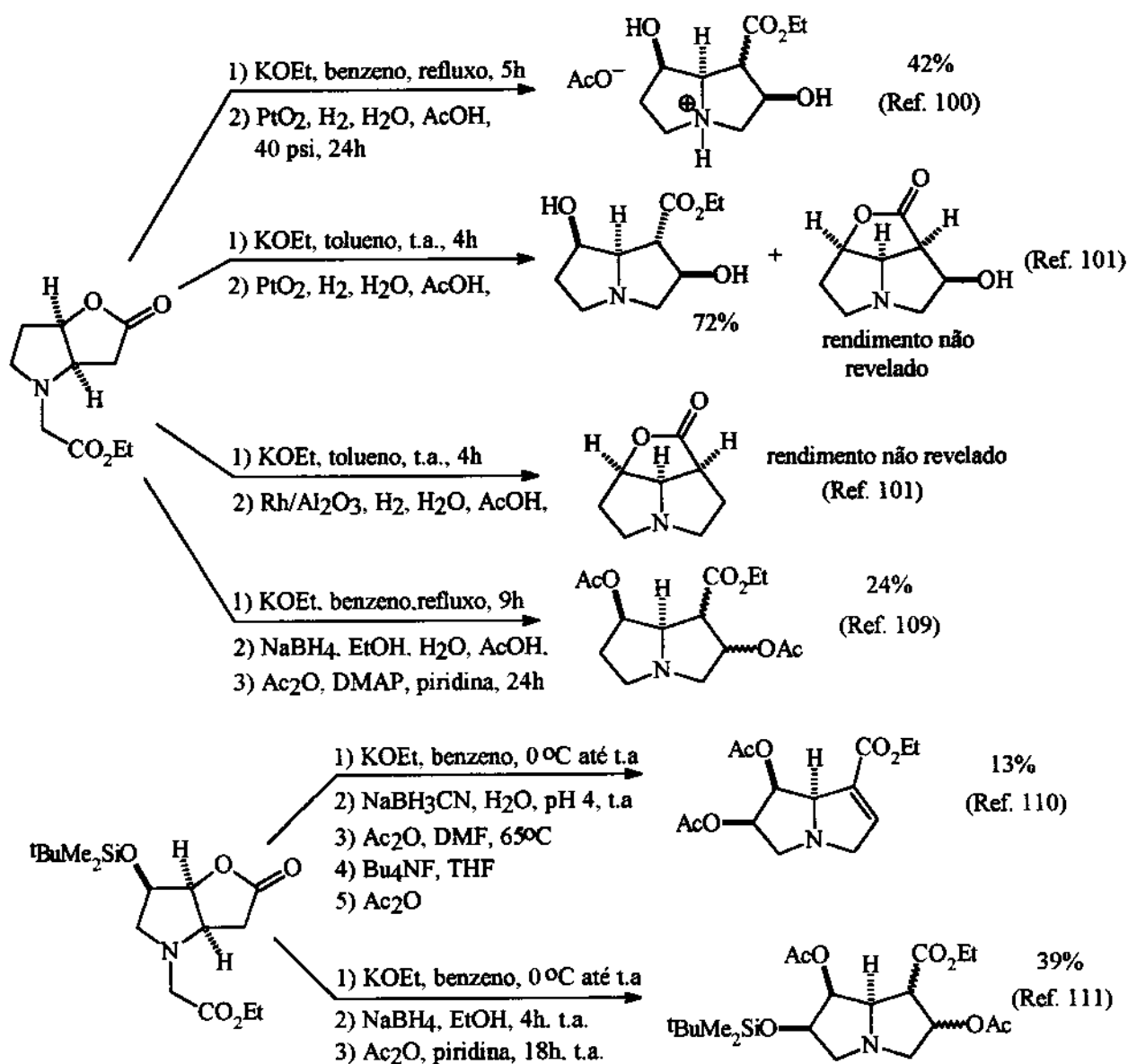


Figura 71. Condensação de Dieckmann de estruturas análogas a 72.

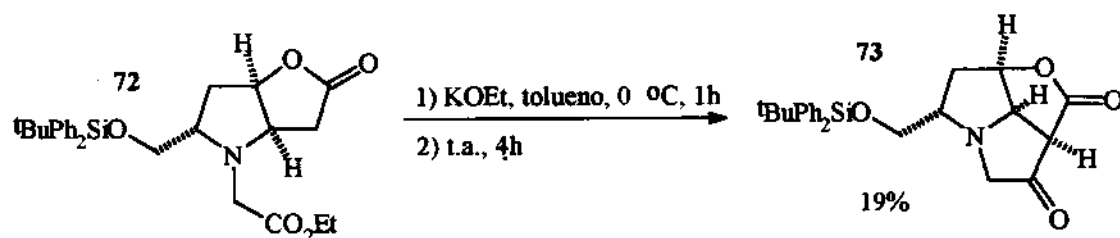


Figura 72. Ciclização de Dieckmann da estrutura 72.

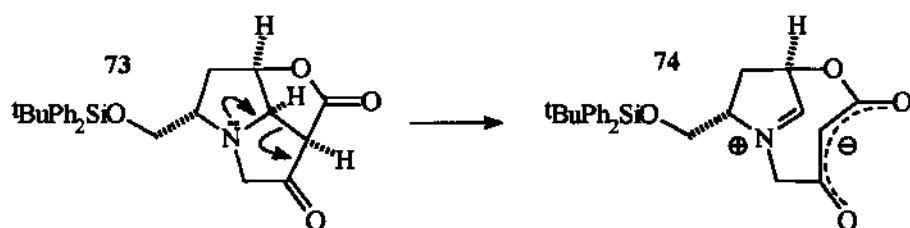


Figura 73. Proposta para a instabilidade do triciclo 73.

Decidimos então, que também deveríamos trabalhar com o produto da ciclização de Dieckmann na sua forma bruta. Inicialmente o submetemos à redução com NaBH_4 em EtOH^{111} , o que nos permitiu obter, após acilação, duas substâncias que eluíam praticamente juntas em análise por CCF, e que na análise por espectrometria no infravermelho apresentavam absorções a 1778 cm^{-1} e 1740 cm^{-1} . A essas substâncias atribuímos a estrutura 75 (fig. 74).

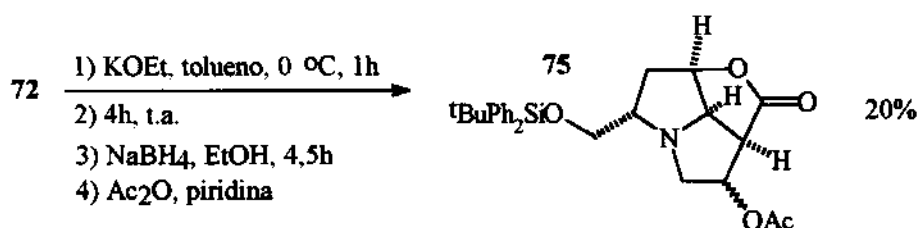


Figura 74. Síntese da estrutura 75.

Como todo o processo apresentado na figura 74 forneceu um rendimento relativamente baixo, decidimos buscar uma alternativa para a redução do produto da ciclização de Dieckmann. Tendo como alvo a estrutura 76 (fig 75), testamos $\text{DIBAL-H/tolueno}^{112}$, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2/\text{THF}^{113}$ e $\text{LiAlH}_4/\text{THF}^{114}$, mas em todos os casos o resultado foi sempre uma mistura complexa segundo análise por CCF.

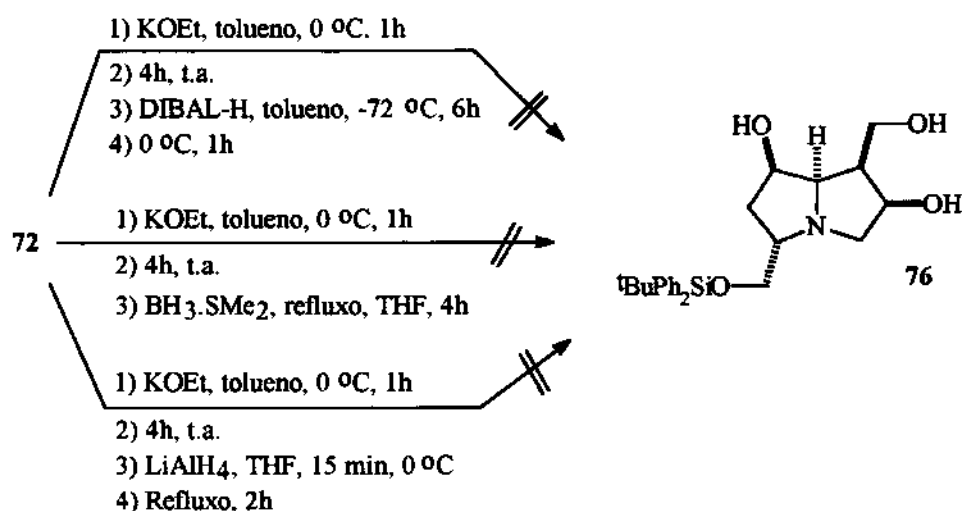


Figura 75. Tentativas de síntese da estrutura 76.

Através de análise por CCF observamos, durante as tentativas de síntese da estrutura 76, que o produto bruto da ciclização de Dieckmann apresentava uma mancha com R_f idêntico ao de ^tBuPh₂SiOH. Isso significava que o grupo de proteção de 72 (^tBuPh₂Si) estava sendo removido, o que além de aumentar a complexidade da reação, também acarretava grandes diferenças de solubilidade entre os produtos. Ou seja, aqueles com o grupo de proteção deveriam ter uma boa solubilidade em solventes como CH₂Cl₂ e CHCl₃, mas os produtos sem o grupo de proteção muito provavelmente apresentariam solubilidade em H₂O muito maior que nos referidos solventes. Para contornar esse aparente problema, decidimos tornar as condições da ciclização de Dieckmann mais energéticas, o que esperávamos ser suficiente para a total remoção do grupo de proteção de 72 (^tBuPh₂Si). Assim, ao final teríamos apenas produtos com solubilidade elevada em H₂O (fig. 76). Também cabe mencionar que, como será observado daqui para frente, passamos a trabalhar com a estrutura 72 na sua forma racêmica, já que naquele momento, por questões circunstanciais, não dispunhamos do material oticamente ativo.

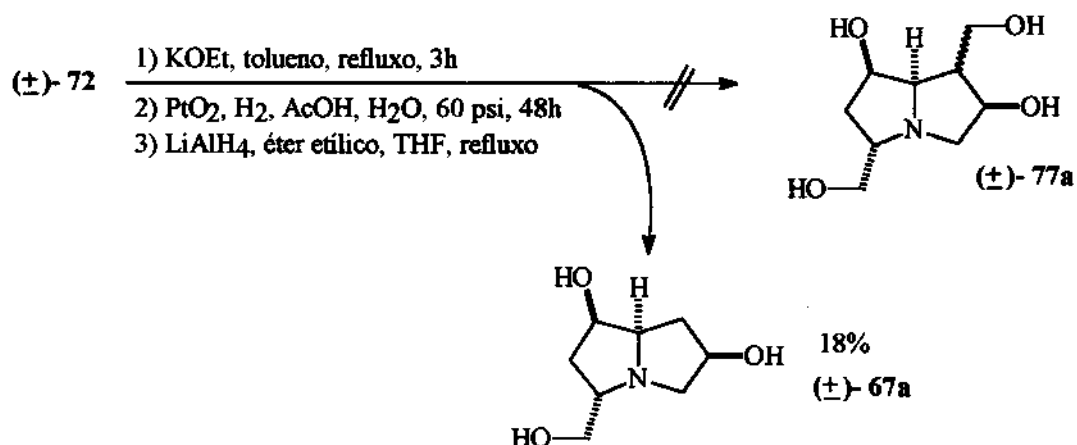


Figura 76. Síntese da pirrolizidina $(\pm)$ -67a.

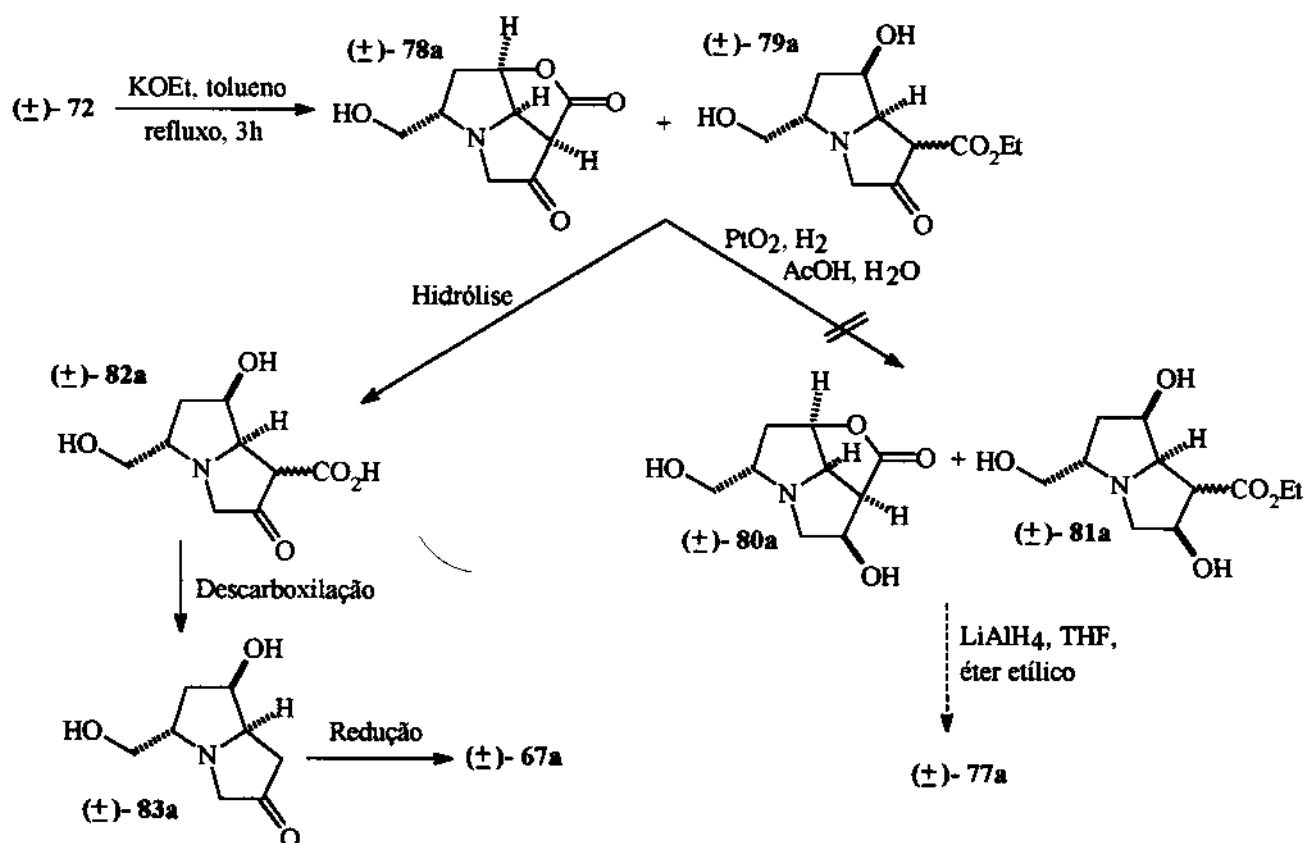


Figura 77. Proposta para explicar a formação da pirrolizidina $(\pm)$ -67a.

Nosso objetivo inicial era a síntese do tetrol $(\pm)$ -77a, já que durante a cicização de Dieckmann (KOEt/tolueno/refluxo/3h) propusemos a formação das estruturas $(\pm)$ -78 e $(\pm)$ -

79, que subseqüentemente seriam reduzidas (PtO_2 , H_2 , AcOH , H_2O , 60 psi, 48h) às estruturas ($\pm$)-80a e ($\pm$)-81a, respectivamente. Esses seriam, na última etapa (LiAlH_4 , éter etílico, THF, refluxo), convertidos a ($\pm$)-77a (fig. 77). Como observamos experimentalmente que o produto principal era a pirrolizidina ($\pm$)-67a (fig. 76), propusemos que antes da hidrogenação de ($\pm$)-78a e ($\pm$)-79a estaria ocorrendo uma hidrólise para formar o β -ceto-ácido ($\pm$)-82a, que em meio ácido poderia sofrer descarboxilação. Com isso teríamos ($\pm$)-83a que, através de redução catalisada por Pt ou redução por LiAlH_4 , seria convertido à pirrolizidina ($\pm$)-67a (fig. 77).

Para confirmarmos tal resultado repetimos a reação de Dieckmann a partir de ($\pm$)-72, seguida de hidrogenação catalisada por Pt (fig. 78). Após 72 h de redução sob pressão próxima da atmosférica, observamos a formação de três produtos principais segundo análise por CCF. Um deles era a pirrolizidina ($\pm$)-67b, e os outros aparentemente correspondiam às estruturas ($\pm$)-81b¹¹⁵ e ($\pm$)-83b¹¹⁵.

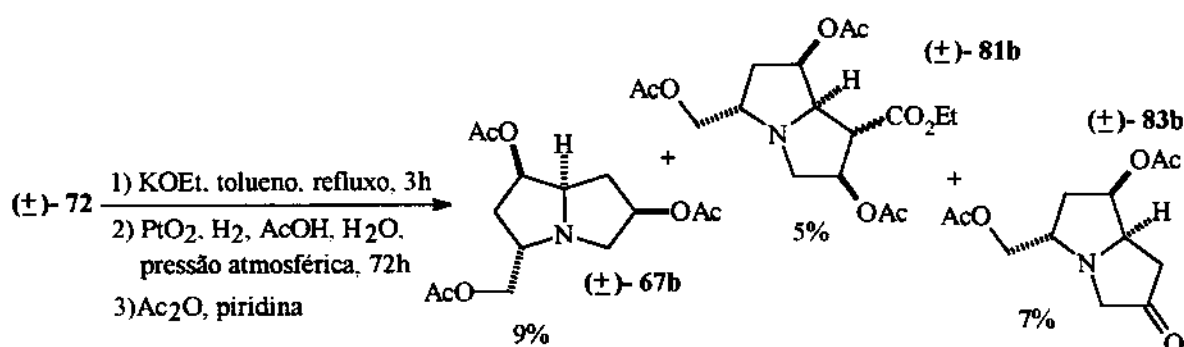


Figura 78. Ciclização de Dieckmann de ($\pm$)-72 seguida de hidrogenação à pressão atmosférica.

Por analogia aos resultados descritos na literatura (fig. 71), acreditávamos que as condições as quais ($\pm$)-72 fora submetido (ver fig. 76) não alterariam as configurações dos carbonos 1, 5 e 7 (ver numeração na fig. 70). Isso significava que durante a identificação da pirrolizidina ($\pm$)-67b precisávamos apenas determinar a configuração do carbono 7 (ver numeração na fig. 79), que propunhamos ser a apresentada por supormos que a aproximação

de Pt durante a hidrogenação se daria pelo lado *exo* da estrutura (±)-**83a**. Para verificarmos se tal expectativa estava correta começamos com a atribuição das absorções observadas no espectro de RMN ^1H da pirrolizidina (±)-**67b** (fig. 79).

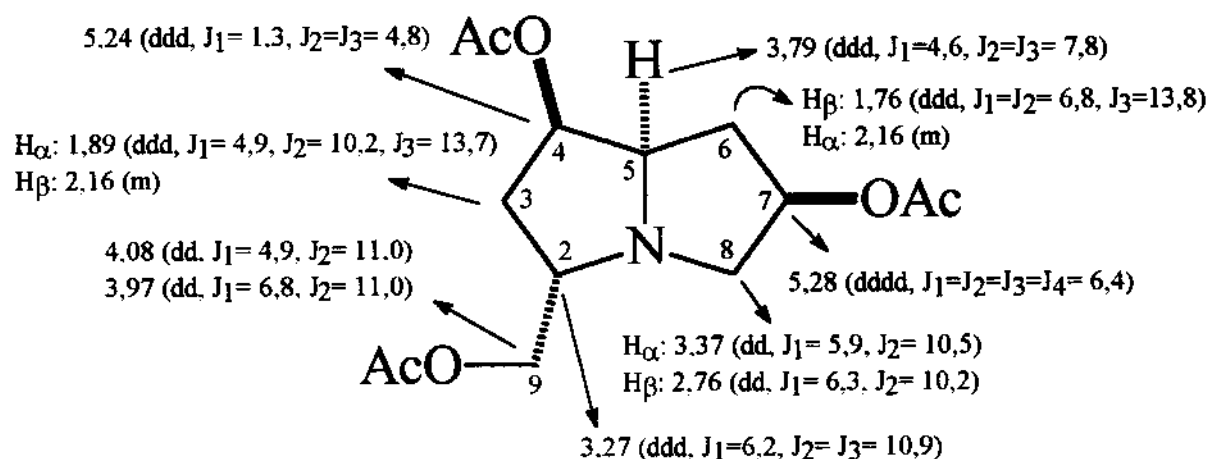


Figura 79. Atribuição das absorções observadas no espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirrolizidina (±)-**67b**.

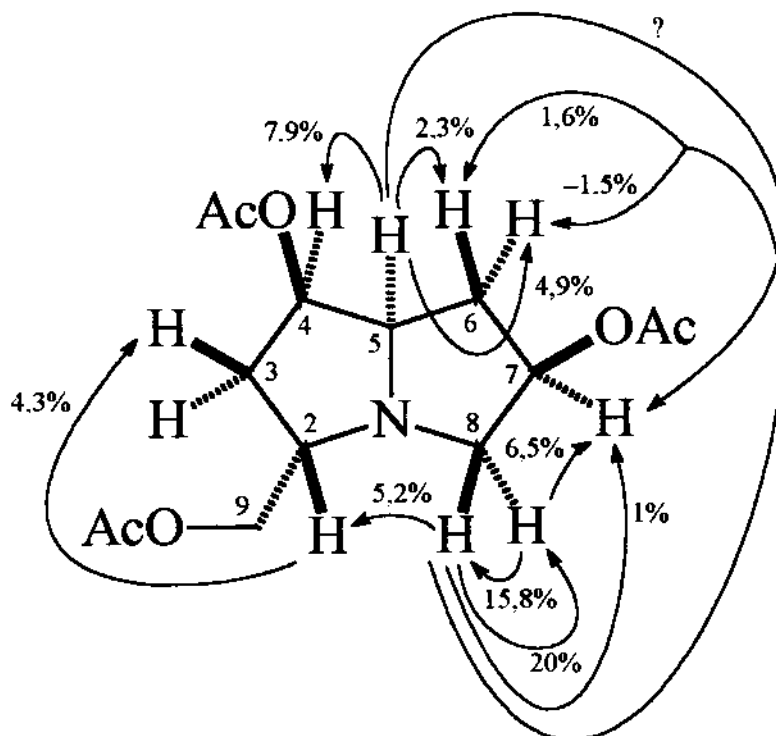


Figura 80. NOE's observados para a estrutura (±)-**67b**.

Excetuando-se pela distinção entre os hidrogênios α e β das posições 3, 6 e 8 (ver fig. 79), todo o resto pode ser atribuído com relativa facilidade a partir dos deslocamentos químicos, das constantes de acoplamento e da correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ observados para ($\pm$)-67b. Para fazermos a referida distinção tivemos de realizar experimentos de dupla irradiação para verificarmos os NOE's produzidos nos vários hidrogênios (fig. 80).

Iniciamos com a irradiação em 2,76 ppm, o que acarretou um NOE de 5,2% em H_2 e, conseqüentemente, nos fez concluir que $\text{H}_{8\beta}$ correspondia à absorção em 2,76 ppm, enquanto $\text{H}_{8\alpha}$ era relativo à absorção em 3,37 ppm. Esse experimento ainda nos permitiu observar um NOE de 1,6% sobre a absorção em 1,76 ppm, que atribuímos a $\text{H}_{6\beta}$, e de -1,5% sobre a absorção em 2,16 ppm, que atribuímos a $\text{H}_{6\alpha}$. Quanto aos outros experimentos realizados, tivemos sempre problemas pelo fato das irradiações terem atingido outros hidrogênios além dos alvejados, o que tornou questionável alguns resultados obtidos quando irradiamos H_2 (3,27 ppm), H_5 (3,79 ppm) e $\text{H}_{8\beta}$ (3,37 ppm).

No caso da irradiação de H_2 , $\text{H}_{8\alpha}$ foi atingido, o que invalidou o NOE observado sobre $\text{H}_{8\beta}$. Porém, aparentemente o NOE de 4,5% sobre a absorção em 2,16 ppm foi causado apenas por H_2 , já que $\text{H}_{8\alpha}$ está muito distante dos hidrogênios da posição 3. Assim sendo, $\text{H}_{3\beta}$ deve corresponder à absorção em 2,16 ppm, enquanto $\text{H}_{3\alpha}$ àquela em 1,89 ppm.

De forma análoga a anterior, quando da irradiação de $\text{H}_{8\alpha}$, H_2 foi atingido. O principal objetivo nesse caso era observar um NOE sobre H_7 , o que poderia confirmar a relação *cis* entre $\text{H}_{8\alpha}$ e H_7 . De fato, foi observado um NOE de 6,5%, que é bem maior do que o produzido por $\text{H}_{8\beta}$, que foi de 1%, e que confirmou nossas expectativas. Como H_2 nos parecia bem distante de H_7 , propusemos que o fato de ter sido atingido pela irradiação não influenciara no resultado final.

Quanto à irradiação de H_5 , os hidrogênios também atingidos foram aqueles da posição 9, o que em princípio não seria problema por pensarmos que não teriam qualquer influência sobre H_7 , já que estavam muito distantes. Assim como esperado, observamos um NOE de 7,9% sobre H_4 , mas não pudemos certificar-nos a respeito da existência de NOE sobre H_7 . Ou seja, como se pode observar no espectro de RMN ^1H da pirrolizidina ($\pm$)-67b, H_7 e H_4

absorvem em regiões muito próximas, o que nos fez ficar na dúvida sobre o fato de uma pequena ondulação no pico referente ao NOE sobre H₄ ser ou não decorrente de um pequeno NOE sobre H₇.

Muito provavelmente, para confirmarmos os resultados obtidos a partir dos espectros de NOEDIF, poderemos repetir alguns experimentos tentando reduzir a faixa de frequência de irradiação do desacoplador, o que esperamos ser suficiente para fazer com que apenas os hidrogênios desejados sejam irradiados. Outra possibilidade consiste em realizarmos os experimentos de RMN diretamente com a pirrolizidina (±)-67a ou com outros derivados. Ademais, também podemos sintetizar um derivado sólido que nos permita a utilização de técnicas de difração de raios-X, o que em princípio nos daria um resultado definitivo.

Assim como mencionado no início deste capítulo (fig. 66), a pirrolizidina (±)-67a era uma estrutura de interesse dentro de um conjunto de várias substâncias. Ou seja, julgávamos que sua síntese era possível, mas não esperávamos que a hidrólise do produto da ciclização de Dieckmann com subsequente descarboxilação ocorresse sem controle. Queríamos encontrar condições que também nos permitissem chegar as outras estruturas com dois grupamentos hidróxi-metil (fig 66). Em decorrência, mudamos o *work up* da ciclização de Dieckmann. Ao invés de adicionarmos H₂O ao meio reacional, acidificamos com AcOH glacial e removemos os voláteis sob vácuo (1 Torr). Depois submetemos o resíduo à hidrogenação em AcOH/EtOH. Com isso esperávamos diminuir a possibilidade de hidrólise do produto da ciclização de Dieckmann, já que seu contato com H₂O em meio alcalino seria eliminado, e em meio ácido seria reduzido. No entanto, ainda continuamos a obter a pirrolizidina (±)-67b como produto principal (fig. 81).

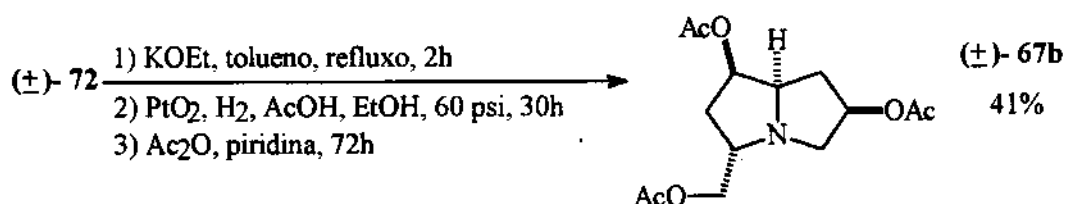


Figura 81. Síntese da pirrolizidina (±)-67b.

Aparentemente, a hidrólise dos produtos da ciclização de Dieckmann deve ter sido promovida pelo AcOH nessa última reação (fig. 81). Assim, uma experiência a ser realizada consiste em finalizar a ciclização de Dieckmann através de acidificação com AcOH, seguida de posterior remoção dos voláteis em vácuo e hidrogenação em EtOH. Dessa forma o contato com H₂O em meio ácido deverá ser muito menor, o que esperamos ser suficiente para nos permitir a obtenção das estruturas (±)-80 e (±)-81 (fig. 82).

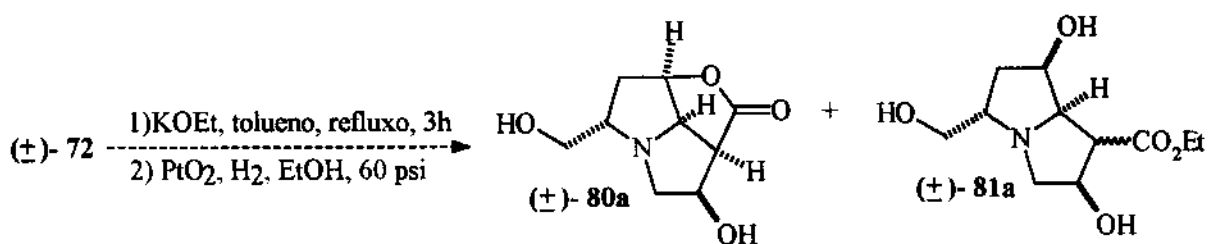


Figura 82. Proposta para a síntese de (±)-80a e de (±)-81a.

No futuro, além de procurarmos condições que nos permitam evitar a hidrólise e conseqüente descarboxilação dos produtos da ciclização de Dieckmann, buscaremos a otimização da síntese de (±)-67, o que talvez possa ser facilmente alcançado através do aumento do contato dos referidos produtos com H₂O em meio alcalino e ácido antes da hidrogenação. Ademais, deveremos substituir (±)-72 por (-)-72, o que nos permitirá a obtenção de pirrolizidinas enantiomericamente puras.

Concluindo este capítulo, conseguimos alcançar parte dos nossos objetivos, já que sintetizamos uma das pirrolizidinas planejadas e abrimos possibilidades para a obtenção de outras substâncias análogas e inéditas (fig 66), que também guardam vários elementos estruturais de grande interesse farmacológico.

2.4- ESTUDOS INICIAIS VISANDO À SÍNTESE DA AZAESTAVUDINA (84).

No capítulo 1.5 apresentamos alguns nucleosídeos biologicamente ativos, dentre os quais destacamos a estavudina (**85**). Essa estrutura chamou nossa atenção pelo fato de ter sido liberada pelo governo dos Estados Unidos da América do Norte para o tratamento de seres humanos enfermos com o vírus HIV⁵⁸, e pela simplicidade do procedimento experimental utilizado na sua preparação¹¹⁶ que, em princípio, poderia ser aplicado a **8b** para sintetizarmos a estrutura **84**, que denominamos azaestavudina (fig. 83).

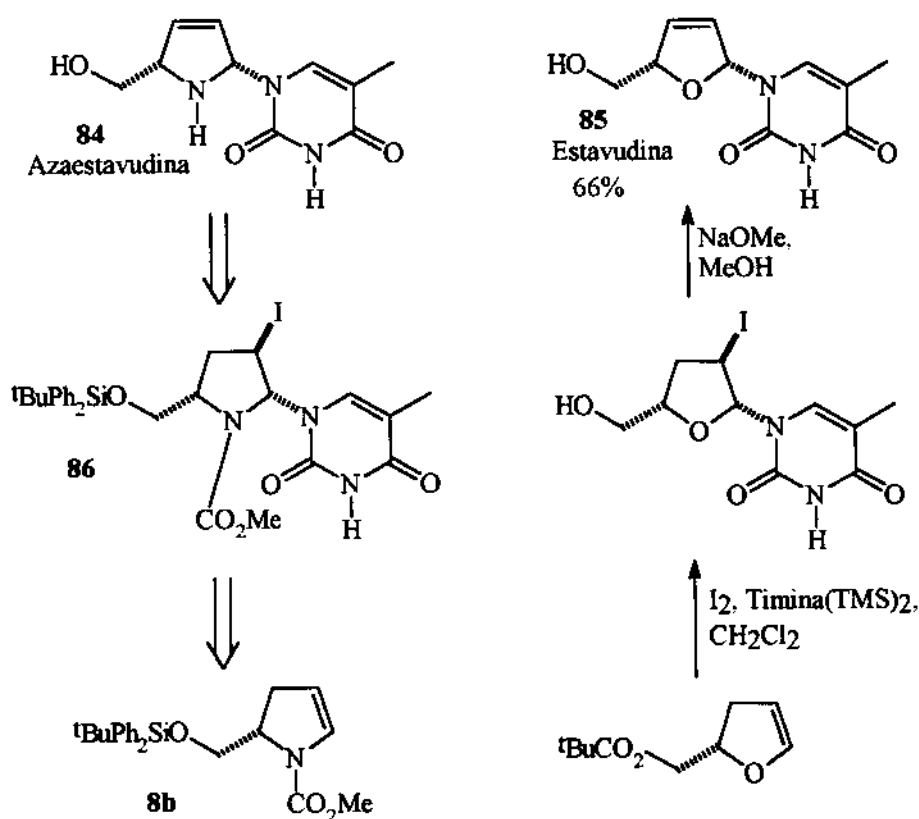


Figura 83. Síntese da estavudina (**85**)¹¹⁶ e proposta para a síntese da azaestavudina (**84**).

Com o objetivo inicial de sintetizarmos a estrutura **86**, submetemos o enecarbamato **8b** às condições relatadas na figura 84. Através de análise por CCF observamos que após 2,0 h todo o enecarbamato fora consumido e, em decorrência, alguns minutos após terminamos a reação. Entretanto, ao contrário do esperado, não pudemos detectar qualquer sinal de

incorporação da timina ao enecarbamato **8b** quando o produto foi analisado por espectrometria de RMN ^1H ou de IV.

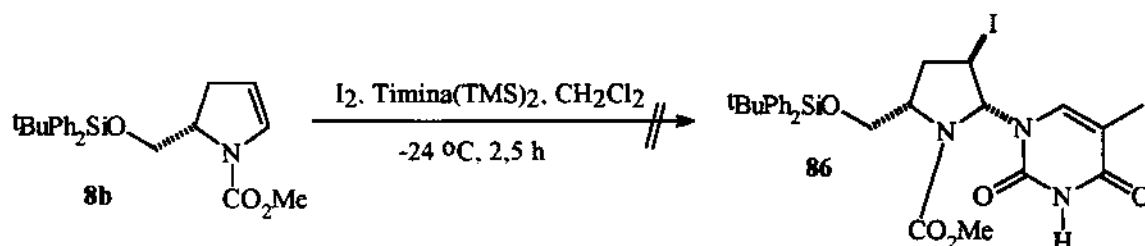


Figura 84. Tentativa de síntese da estrutura **86**.

Para explicarmos esse resultado negativo, propusemos que o enecarbamato **8b** reagira para formar o produto de adição de I_2 à dupla olefínica que, à $20\text{ }^\circ\text{C}$, deveria reagir muito lentamente com timina(TMS)_2 ¹¹⁷. Assim sendo, a alternativa óbvia seria a elevação da temperatura, o que nos levou a reear uma possível remoção do grupo de proteção do nitrogênio, já que na literatura era mencionado que carbamatos podem ser facilmente convertidos às aminas correspondentes quando tratados com Me_3SiI ¹¹⁸, que deveria ser gerado no nosso meio reacional. Em decorrência disso, substituímos I_2 por N-iodo-succinimida (NIS), que fora utilizado com sucesso em outro trabalho sobre a síntese da estavudina^{32a} (fig. 85).

Baseados no que mencionamos acima, submetemos o enecarbamato **8b** à reação com $\text{timina(TMS)}_2/\text{NIS}$ conforme apresentado na figura 86. Por analogia ao observado com a estrutura diidrofurânica (fig 85), deveríamos obter a substância **86** que, como seu análogo oxigenado, esperávamos que fosse instável quando submetido ao contato com sílica¹¹⁶. Consequentemente, nós o utilizamos na sua forma bruta para a realização da etapa seguinte.

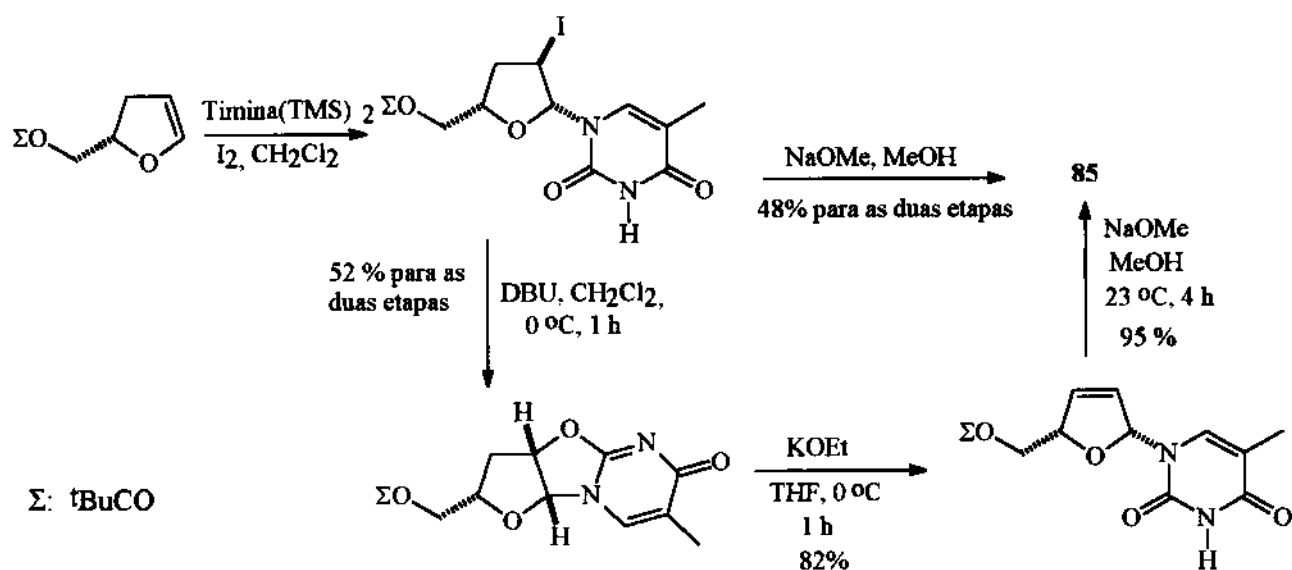


Figura 85. Síntese da stavudina (85)^{32a}.

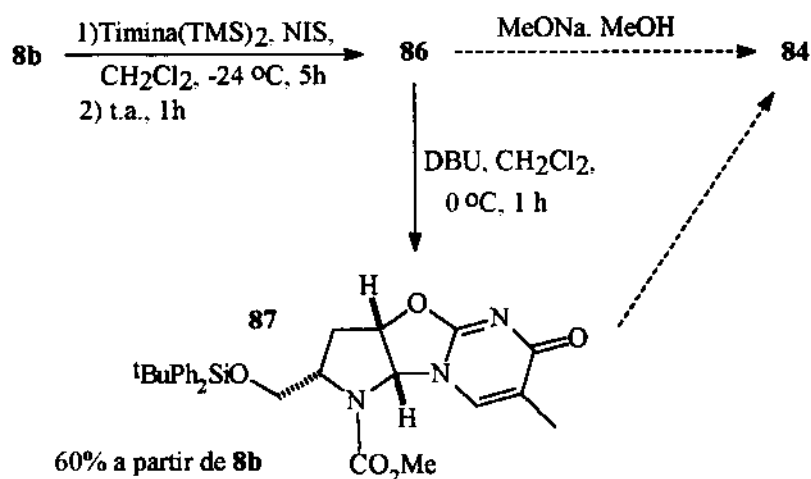


Figura 86. Síntese do triciclo 87.

Naquele momento tínhamos duas opções: reagir o produto bruto (86) diretamente com MeONa/MeOH ou com DBU/CH₂Cl₂. Por considerarmos que a segunda opção nos oferecia a vantagem inicial de facilitar as etapas de purificação e de identificação inequívoca do produto, nós a escolhemos, deixando a outra opção como uma possibilidade para a otimização do processo de síntese da azaestavudina (84).

Nossa atribuição das absorções observadas no espectro de RMN ^1H correspondem ao apresentado na figura 87. Da mesma forma que com outros carbamatos, acreditávamos que o triciclo **87** também deveria apresentar algumas complicações em decorrência da presença de rotâmeros interconvertendo-se com velocidades relativamente baixas. Daí o fato de termos atribuído mais de uma absorção a H_4 e a OMe.

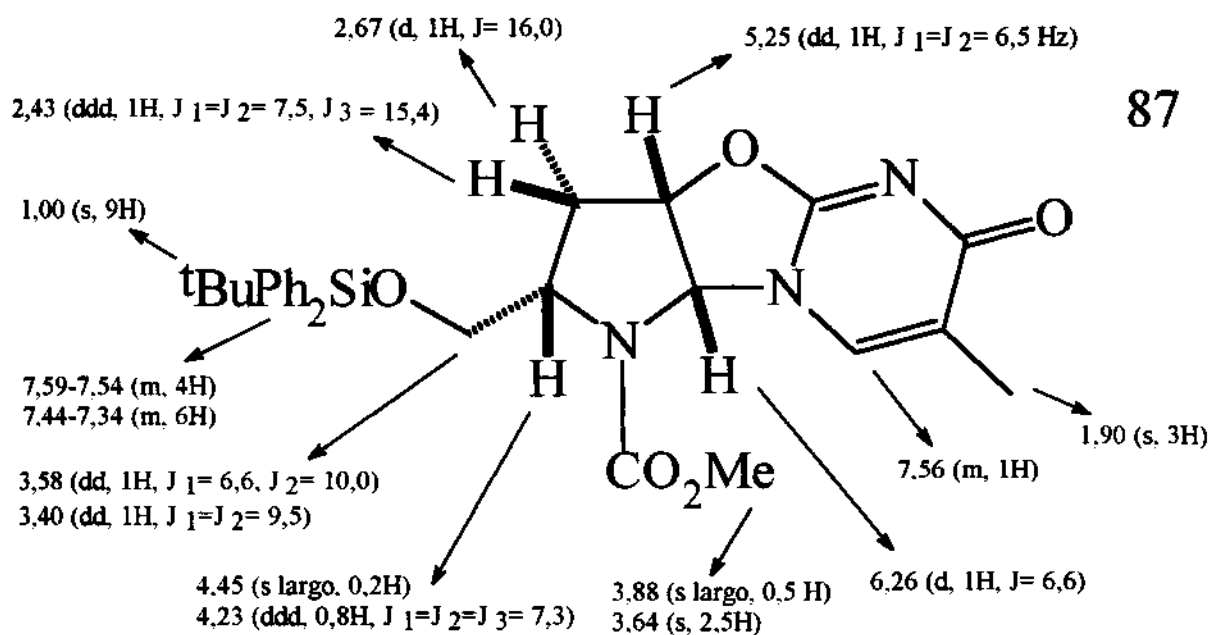
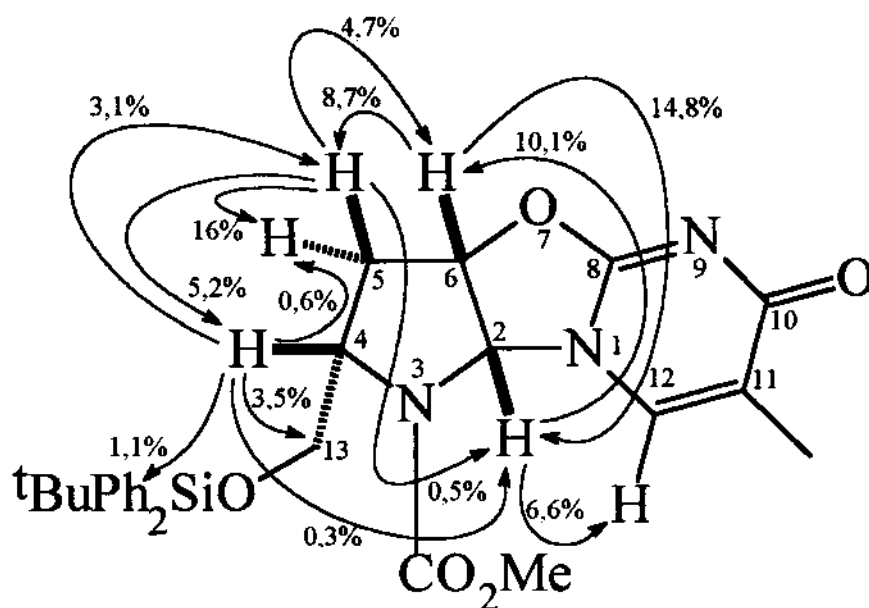


Figura 87. Atribuição das absorções do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura **87** (deslocamento químico em ppm e constante de acoplamento em Hz).

Essa atribuição estava plenamente de acordo com as correlações homonucleares $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ e heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ obtidas para a estrutura **87**. Porém, ainda restava um singlete largo a 1,97 ppm e um singlete a 2,74 ppm, que não conseguíamos explicar. O primeiro (1,97 ppm) provavelmente era decorrente da presença de H_2O , já que após a amostra ter sido concentrada e novamente solubilizada em CDCl_3 , tal pico simplesmente desapareceu sem que qualquer outra parte do espectro viesse a apresentar alterações. Quanto ao segundo (2,74 ppm), baseados na correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ e nos DEPT's 90° e 135° , só podemos afirmar que corresponde a um grupo CH_2 cujo carbono absorve em 29,6 ppm



87

Figura 88. NOE's observados para o triciclo 87.

Como se pode observar na figura 88, os experimentos de RMN ^1H com diferença de NOE também estão de acordo com a atribuição e com a estereoquímica por nós propostas para o produto isolado.

Excetuando-se a já mencionada absorção em 2,74 ppm no espectro de RMN ^1H , todos os outros dados até aqui apresentados são perfeitamente compatíveis com a estrutura 87, o que nos levou a propor que essa absorção fosse decorrente de alguma impureza, o que foi corroborado pelo espectro de massas do produto isolado. Ou seja, no trabalho com várias substâncias contendo o mesmo grupo de proteção da hidroxila ($^t\text{BuPh}_2\text{Si}$), observamos que os picos de maiores massas sempre correspondiam a $\text{M}^{*+} - ^t\text{Bu}$, o que também ocorreu neste caso (fig. 89). Procedemos então, à análise do material por espectrometria de massas de alta resolução, o que nos permitiu observar que o valor calculado para a massa do fragmento $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ concordava com o valor experimental.

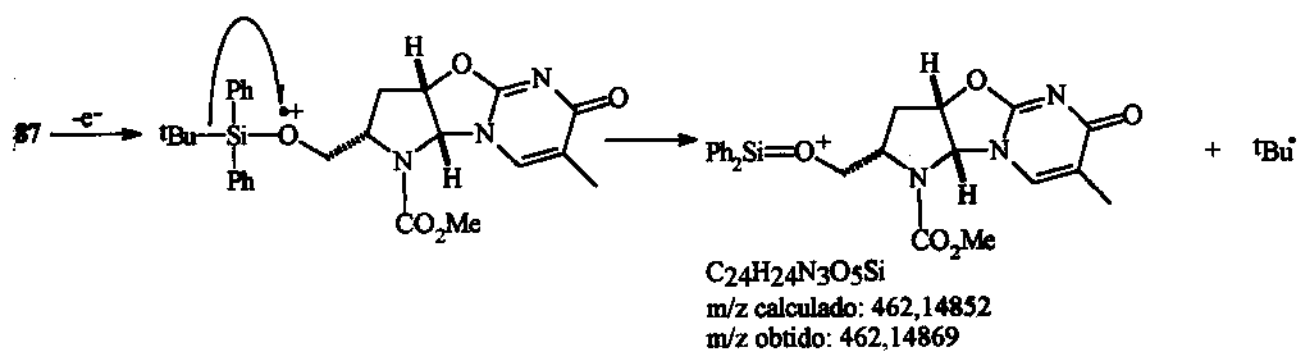


Figura 89. Fragmento correspondente ao pico com $m/z = 462$ no espectro de massas do triciclo **87**.

Em decorrência do que foi apresentado acima, nosso próximo passo certamente consistirá em purificar a substância **87** para confirmarmos sua estrutura de forma inequívoca. Com isso, poderemos dar continuidade ao trabalho que visa a síntese da azaestavudina (**84**).

3- CONCLUSÕES.

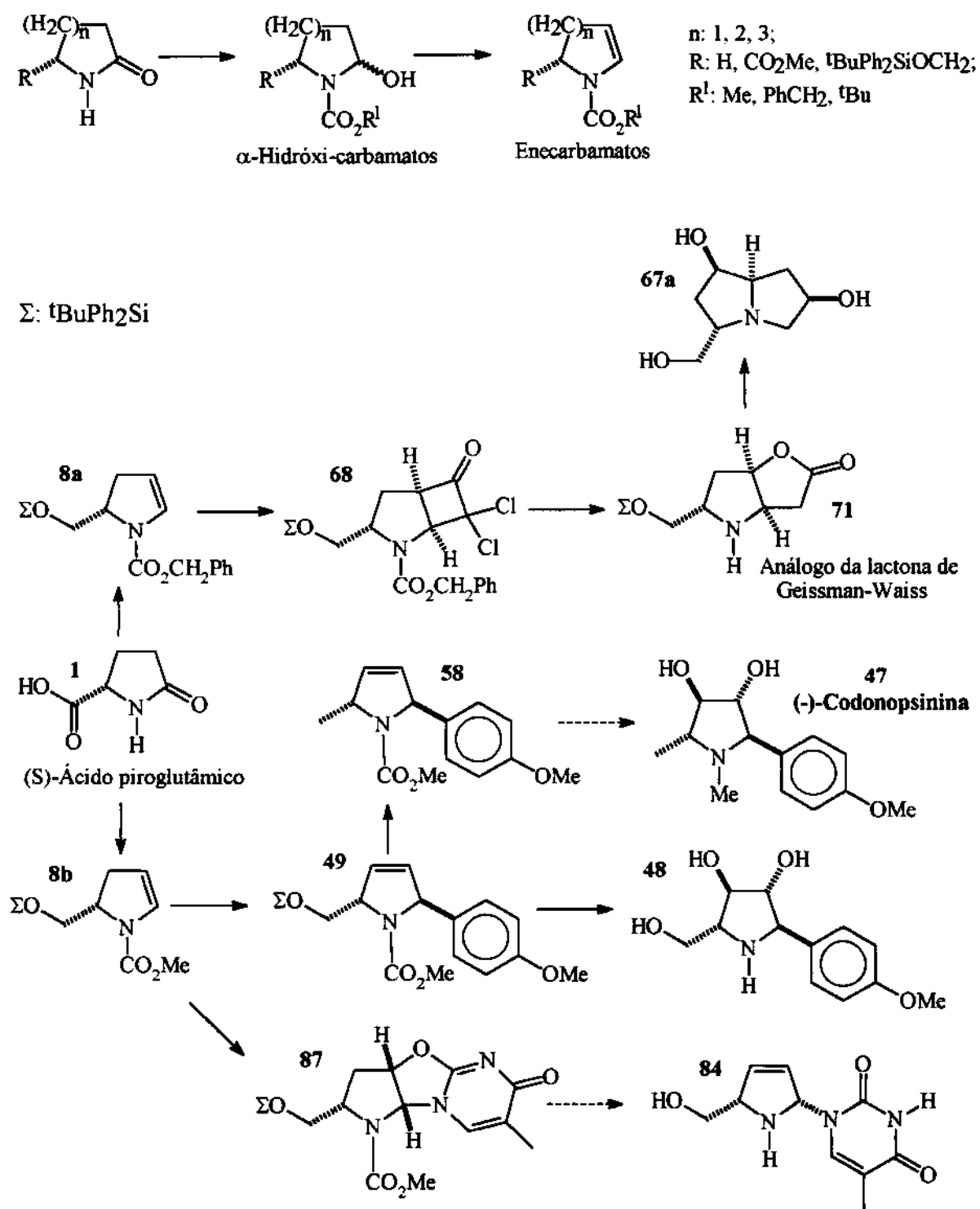


Figura 90. Conclusões.

1- Enercarbamatos cíclicos de 5, 6 e 7 membros são facilmente sintetizados através da conversão de lactamas a α -hidróxi-carbamatos, com subsequente desidratação desses na presença de (CF_3CO) /base (fig. 90).

2- Através da utilização desse método é possível sintetizar o (RS)- e (S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2,3-diidropirrol (**8a**) e o (RS)- e (S)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-2,3-diidropirrol (**8b**) a partir dos comercialmente disponíveis (RS)- e (S)-ácido piroglutâmico (**1**), respectivamente (fig. 90).

3- (S)-**8b** sofre reação de Heck estereosseletiva com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /2,6-di-*terc*-butil-piridina/ $\text{ArN}_2^+ \text{BF}_4^-$ /EtOH/50 °C/15 min para formar o (S,S)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-5-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (**49**; fig. 90).

4- Desproteção da hidroxila de **49** (HF, piridina, THF), seguida de epoxidação da dupla olefinica (*m*-CPBA, tolueno) e hidrólise da função carbamato e do epóxido (H_2SO_4 , H_2O , dioxano), fornece a (R,R,R,R)-3,4-diidroxi-2-(hidróxi-metil)-5-(4-metóxi-fenil)-pirrolidina (**48**), que é um análogo de substâncias com importantes atividades bilógicas (fig. 90).

5- Desproteção da hidroxila de **49** (HF, piridina, THF), seguida de mesilação (MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C) e redução (NaBH_4 , $^i\text{BuOH}$, DME), produz o (2R,5S)-5-metil-1-(metóxi-carbonil)-2-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (**58**), que é um possível intermediário na síntese da (-)-codonopsinina (**47**; fig. 90).

6- (RS)- e (S)-**8a** sofrem cicloadição estereosseletiva de dicloro-ceteno para formar o (1RS,3SR,5SR)- e (1S, 3R, 5R)-2-aza-2-(benzilóxi-carbonil)-3-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-7,7-dicloro-6-oxo-biciclo[3.2.1]heptano (**68**), respectivamente (fig. 90).

7- Quando submetidos à redução (Zn , AcOH), oxidação de Baeyer-Villiger (*m*-CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2) e hidrogenólise ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , MeOH), (1RS, 3SR, 5SR) - e (1S, 3R, 5R)-**68** são respectivamente convertidos ao (1RS, 5RS, 7SR)- e (1R, 5R, 7S)-6-aza-7-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano (**71**), que são análogos da lactona de Geissman-Waiss (fig. 90).

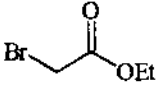
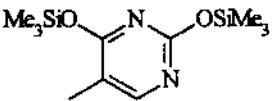
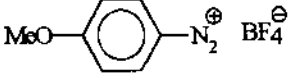
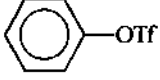
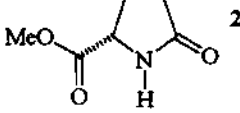
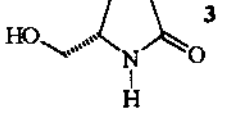
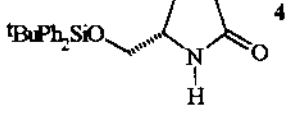
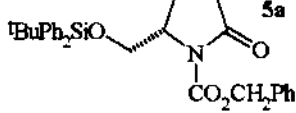
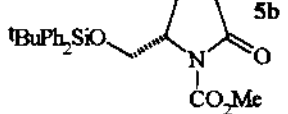
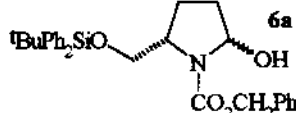
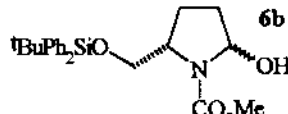
8- ($\pm$)-**71** é convertido ao (2RS, 4SR, 5SR, 7SR)-1-aza-4,7-diidroxi-2-(hidróxi-metil)-biciclo[3.3.0]octano (**67a**), que é um análogo de substâncias com importantes atividades

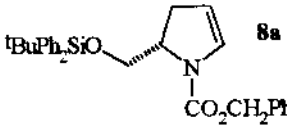
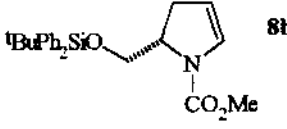
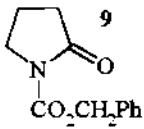
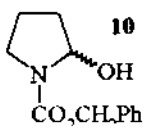
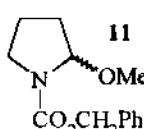
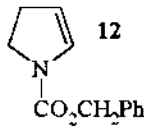
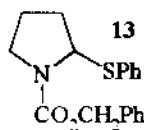
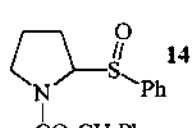
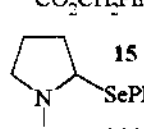
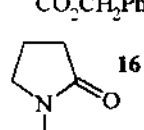
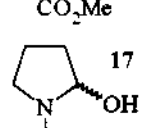
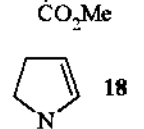
biológicas (fig. 90), através de alquilação ($\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF) seguida de ciclização de Dieckmann (KOEt , Tolueno) e hidrogenação (PtO_2 , AcOH , EtOH).

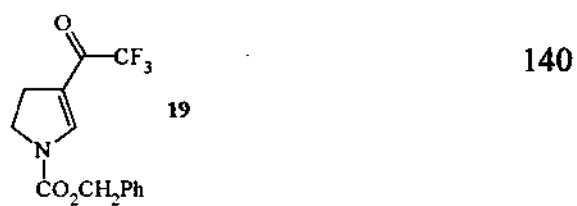
9- Reação do enecarbamato (S)-**8b** com $\text{NIS}/\text{timina}(\text{TMS})_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, seguida de tratamento com $\text{DBU}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, fornece o (2R, 4S, 6S)-4-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-11-metil-3-(metóxi-carbonil)-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triaza-triciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (**87**), que é um potencial intermediário na síntese da azaestavudina (**84**; fig. 90).

4- EXPERIMENTAL.

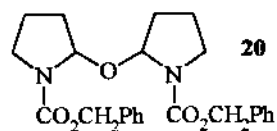
Índice de Substâncias.

Substância	Página
	113
	114
	114
	115
Pd[(R)-(+)-BINAP]	170
<i>t</i> BuPh ₂ SiOH	167
	116
	117
	118
	119
	121
	123
	125

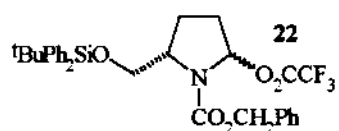
 8a	126,129,130
 8b	134
 9	136
 10	137
 11	138
 12	139,140
 13	143
 14	143
 15	144
 16	145
 17	145
 18	146



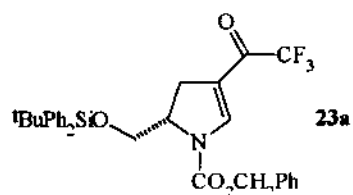
140



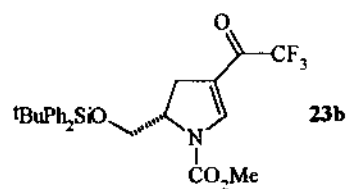
140



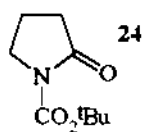
130



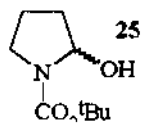
130



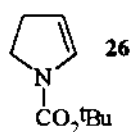
134



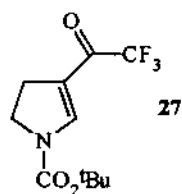
147



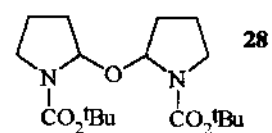
147



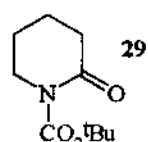
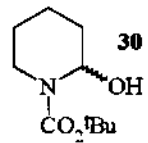
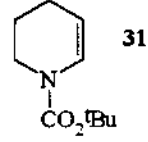
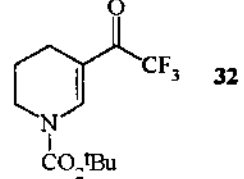
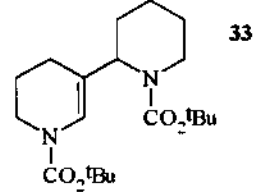
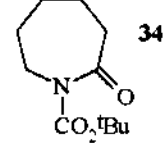
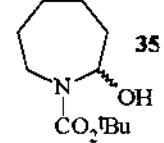
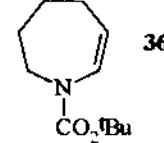
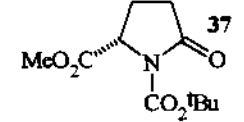
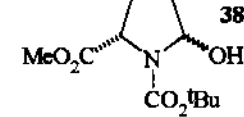
148

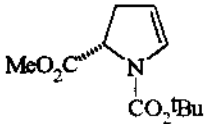
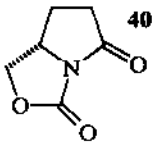
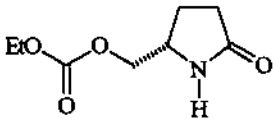
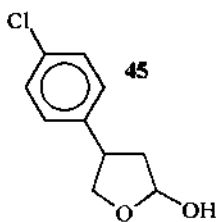
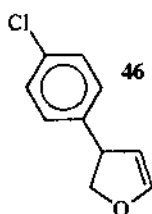
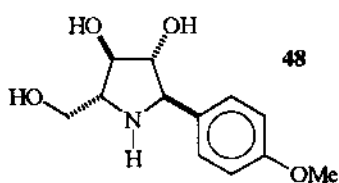
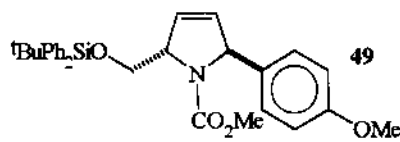
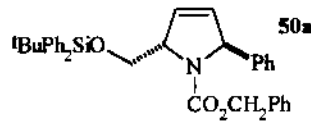
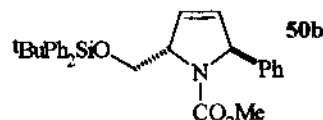
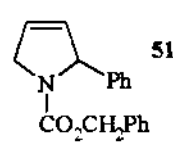


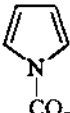
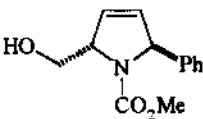
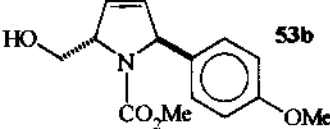
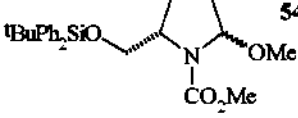
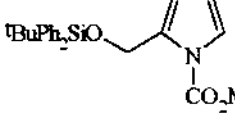
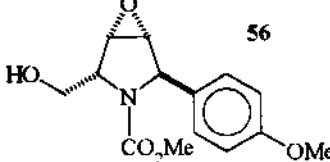
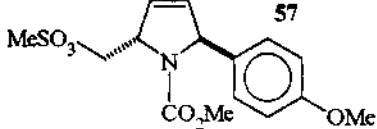
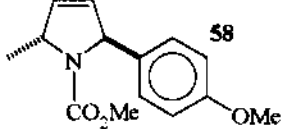
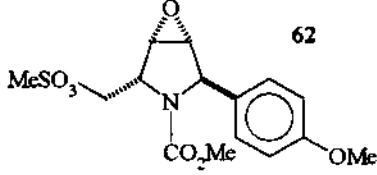
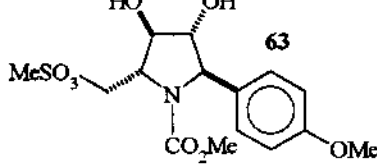
148

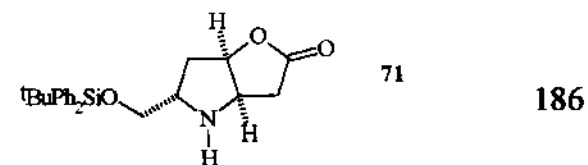
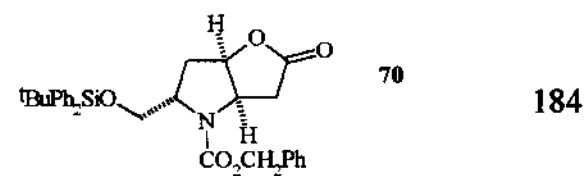
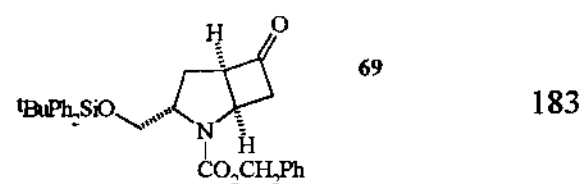
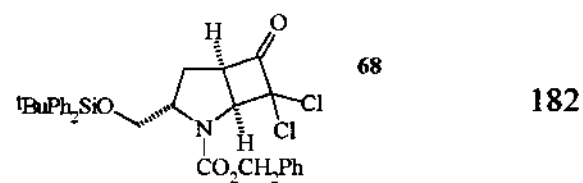
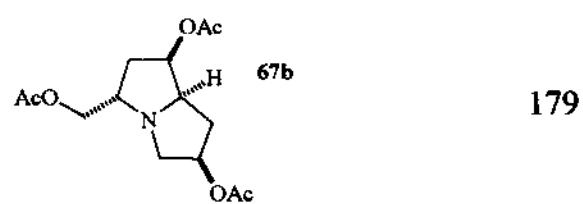
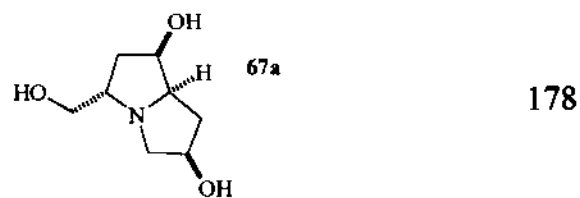
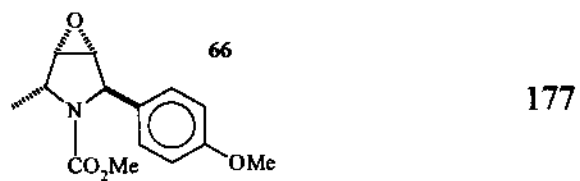
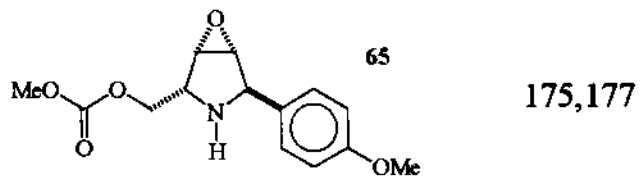
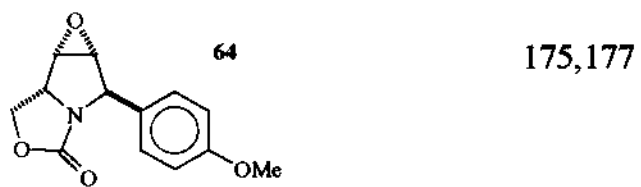


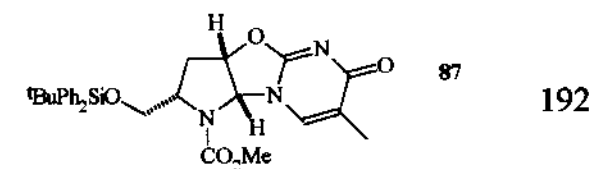
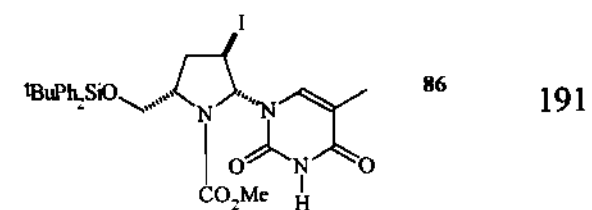
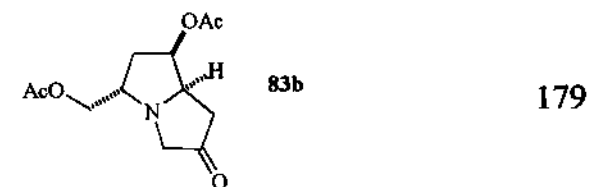
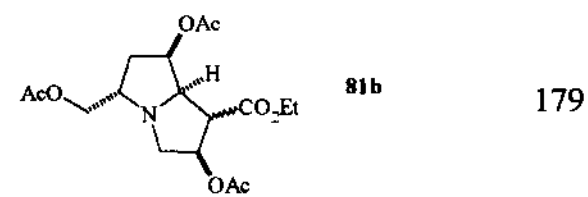
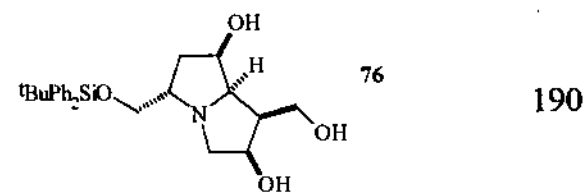
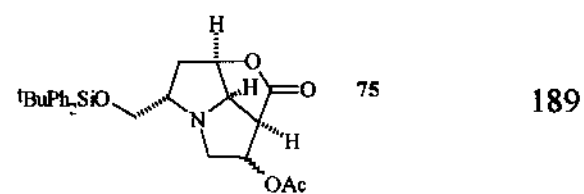
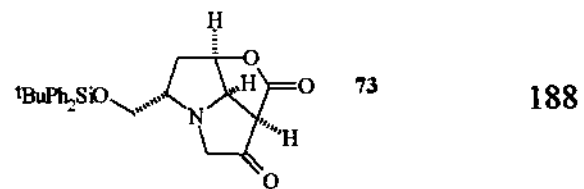
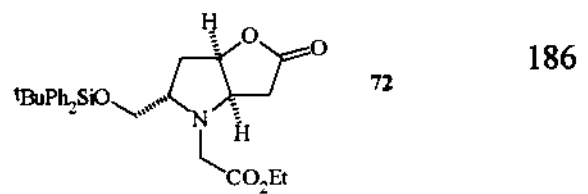
148

	29	150
	30	151
	31	151
	32	151
	33	151
	34	153
	35	153
	36	154
	37	154
	38	155

	39	156
	40	156, 158
	43	158
	45	158
	46	159
	48	160
	49	161, 162
	50a	166
	50b	167
	51	168

 52	168
 53a	169
 53b	170
 54	162
 55	162
 56	171
 57	172
 58	173
 62	174
 63	175





A não ser quando explicitamente mencionado de outra forma no texto, os reagentes utilizados apresentavam as seguintes características:

Ac₂O. Material para análise.

AcOEt. Solvente para análise

AcOH. Material para análise.

(S)-(+)-ácido piroglutâmico. Aldrich 97 %

Ag₂CO₃. Aldrich 99 %.

Argônio. White Martins 99,999 %.

Benzeno. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de Na, e guardado sobre peneira molecular 4 Ângstrons, em dessecador.

N-(benzilóxi-carbonil)-succinimida. Aldrich 98 %.

BF₃.OEt₂. Aldrich redestilado e engarrafado em garrafas com *Sure Seal*TM.

BH₃.SMe₂. Fluka 95 %.

(R)-(+)-BINAP. Aldrich 99 %.

1,8-bis-(dimetil-amino)-naftaleno. Aldrich, Pf= 49-51 °C.

1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano. Aldrich 97 %.

Br₂. Origem desconhecida.

p-bromo-anisol. Destilado a 60 °C/1 Torr e guardado sobre peneira molecular 4 Ângstrons, em dessecador.

BuLi. Aldrich 1,6 a 2,5 N em hexano. Material titulado antes da sua utilização, segundo o método descrito na literatura¹¹⁹.

Bu₄NCl. Mantido a 70 °C/1 Torr por 3 h e, sob atmosfera de N₂, solubilizado em acetona seca. À solução obtida foi adicionado éter seco de tal forma que o sal precipitasse. A mistura foi filtrada sob atmosfera de N₂ e o sólido submetido a vácuo (1 Torr) por 1 h e guardado em dessecador.

(BuO)₂CO. Aldrich 97 %.

¹BuOH. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de Na.

Bu₃P. Aldrich 90 %.

t -Bu₂PhSiCl. Aldrich 98 %.

ϵ -caprolactama. Aldrich 99 %.

CCl₄. Solvente para análise.

Celite. Grau analítico.

CF₃CO₂H. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de P₂O₅.

(CF₃CO)₂O. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de P₂O₅, e guardado em dessecador.

CH₂Cl₂. Nas purificações por cromatografia em coluna *flash* e nas extrações foi utilizado o solvente para análise. Para as reações o solvente foi destilado, sob atmosfera de N₂, a partir de CaH₂.

CHCl₃. solvente para análise.

CH₃CN. Destilada a partir de CaH₂, sob atmosfera de N₂.

Cicloexano. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de Na.

Cl₂CHCOCl. Destilado a 107-109 °C, sob atmosfera de N₂, e guardado em dessecador.

(RS)-4-(4-cloro-fenil)-2-oxo-tetraidofurano. Fornecido pelo Prof. Fernando Coelho, Departamento de Química Orgânica - Unicamp.

Cloroformato de benzila. Aldrich 95 %.

Cloroformato de etila. Aldrich 97 %.

Cloroformato de metila. Aldrich 97 %.

COCl₂. White Martins 97 %.

***m*-CPBA.** Fluka 50-60 %.

CuSO₄·5H₂O. material para análise.

DBU. Destilado a 90 °C/1 Torr e guardado em dessecador.

DIBAL-H. Aldrich, solução 1 N em tolueno.

1,2-dimetóxi-etano. Aldrich 99 + %, embalado em garrafas com *Sure Seal*TM. H₂O < 0,005 %.

1,4-Dioxano. Solvente para análise.

DMF. Tratada com MgSO₄, com CuSO₄ e filtrada. Em seguida destilada sob pressão reduzida e guardada sobre peneira molecular 4 Ângstrons, em dessecador

DOWEX. 50W X8-400, 200-400 mesh, ácida. Antes do uso foi lavada com H₂O, HCl 2,5 N

e H₂O.

Éter etílico. Nas purificações por cromatografia em coluna *flash* e nas extrações foi utilizado o solvente para análise. Para as reações o solvente foi destilado, sob atmosfera de N₂, a partir de Na e benzofenona.

Et₃N. Destilado a partir de CaH₂, sob atmosfera de N₂.

(EtO)₂CO. Aldrich 99 %.

EtOH. Nas purificações por cromatografia em coluna *flash* e nas extrações foi utilizado o solvente para análise. Para as reações o solvente foi destilado, sob atmosfera de N₂, a partir de Mg/I₂, e guardado sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

FeCl₃.6H₂O. Material para análise.

Fenol. Material para análise.

H₂. White Martins comercial.

HCl. Solução concentrada para análise.

HC(OMe)₃. Aldrich 99,8 %. Embalado em garrafas com *Sure Seal*TM.

Hexano. Nas purificações por cromatografia em coluna *flash* e nas extrações foi utilizado o solvente para análise. Para as reações o solvente foi destilado, sob atmosfera de N₂, a partir de CaH₂ e guardado sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

HMDS. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de CaH₂, e guardado sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

HMPA. Destilado sob pressão reduzida, a partir de CaH₂, e guardado em dessecador.

H₂O. Destilada.

I₂. Material para análise.

K. Aldrich, barras em óleo mineral.

K₂CO₃. Material para análise mantido a 170 °C por 12 h antes do seu uso.

KOAc. Aquecido a 100-110 °C/1 Torr por 20 h.

KOEt. A um balão de 25 mL foram adicionados, sob atmosfera de argônio, tolueno (4 mL), um pedaço recém cortado de K e, por último, EtOH (0,1 mL). O meio foi

gentilmente aquecido até 85 °C e, após 3 h, foi resfriado até a temperatura ambiente. A suspensão branca obtida foi coletada através da utilização de seringa e adicionada ao meio reacional.

LiAlH₄. Vetec 95 % ou Aldrich 1 M em éter etílico.

2,6-lutidina. Destilada sob atmosfera de N₂, a partir de CaH₂, e guardada sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

MeOH. Nas purificações por cromatografia em coluna *flash* e nas extrações foi utilizado o solvente para análise. Para as reações o solvente foi destilado, sob atmosfera de N₂, a partir de Mg/I₂ e guardado em dessecador.

MgSO₄. Material para análise.

MsCl. Destilado a 70 °C/1 Torr e guardado em dessecador.

N₂. Gás grau comercial que era passado por NaOH, sílica com indicador e *Drierit*TM.

NaBF₄. Origem desconhecida.

NaBH₄. Aldrich 98 %.

NaBH₃CN. Aldrich 95 %.

NaCl. Material para análise.

NaH. Aldrich 95 %.

NaHCO₃. Material para análise.

NaNO₂. Matrial para análise.

NaOH. Material para análise.

NaOAc. Material para análise.

Na₂S₂O₅. Material para análise.

Na₂SO₄. Material para análise.

NH₄Cl. Vetec para análise.

NIS. Aldrich 95 %.

Pd(OAc)₂. Aldrich 98 %.

Pd(OH)₂/C. Aldrich, com 50 % de H₂O. 20 % do material seco corresponde a Pd.

Peneira molecular. 4 Ångstrons. Ativada a 300 °C por 5 horas.

PhBr. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de Na, e guardado sobre peneira molecular,

em dessecador.

PhI. Destilado em torno de 188 °C, sob atmosfera de N₂.

Ph₃P. Recristalizado, sob atmosfera de N₂, a partir de hexano.

PhSeSePh. Merck 96 %.

PhSH. Merck 97 %.

Piridina. Destilada sob atmosfera de N₂, a partir de CaH₂, e guardada sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

Piridina/HF. Aldrich. 70 % de HF e 30 % de piridina.

2-pirrolidinona. Destilada a 133 °C/12 Torr e guardada sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

ⁱPr₂NEt. Destilada sob atmosfera de N₂, a partir de CaH₂, e guardada sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

PtO₂. Aldrich, 83 % de Pt.

Sílica. Foi utilizada sílica gel da Merck, grau 9385, 230-400 mesh, 60 Ångstrons.

SOCl₂. Fluka >99 %.

THF. Destilado sob atmosfera de N₂, a partir de Na e benzofenona.

Timina. Aldrich 99 %.

TIOAc. Aldrich 99,99 %.

Tolueno. Nas extrações foi utilizado o solvente para análise. Para as reações o solvente foi destilado, sob atmosfera de N₂, a partir de Na e guardado sobre peneira molecular 4 Ångstrons, em dessecador.

N-(*o*-toluil)-pivalamida. Material sintetizado e recristalizado dentro do nosso grupo de pesquisas.

Trifosgênio. Aldrich 98 %.

TsCl. Material comercial recristalizado a partir de hexano.

δ-valerolactma. Aldrich 99 %.

Zn. Material em pó para análise.

A não ser quando mencionado de outra forma no texto: todas as reações foram

conduzidas sob agitação, através da utilização de agitadores magnéticos; todos os balões utilizados nas reações eram de fundo redondo; todas as reações que exigiam condições de atmosfera inerte foram conduzidas sob N₂ ou argônio.

As análises por cromatografia em camada fina (CCF) foram efetuadas através da utilização de placas fabricadas pela Merck, com sílica gel 60, espessura de 0,25 mm, depositadas sobre folhas de alumínio, contendo ou não indicador de fluorescência; ou placas de vidro recobertas com sílica gel da Merck, em nosso laboratório. Para revelar as manchas foram utilizados os seguintes métodos: luz ultravioleta; I₂; solução de ácido fosfomolibdico a 7 % em EtOH; solução de *p*-anisaldeído/AcOH/EtOH/H₂SO₄ (2,4:1:90:3,3, v/v/v/v); e solução de KMnO₄ a 0,05 % em água.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos num aparelho Shimadzu QP-500 ou num espectrômetro de massas HP-5970 acoplado a um cromatógrafo gasoso HP5890. As injeções das substâncias foram feitas de forma direta ou por cromatografia gasosa, através da utilização de uma coluna HP1 (0,20 mm x 20 m). Para a ionização das moléculas foi utilizado um feixe eletrônico com energia de 70 elétron-volts.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos num aparelho VG-autospec da Fisons, através de injeção direta.

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência foram realizadas num aparelho Varian 9010, equipado com uma coluna Chiracel OD (4,6 mm x 5 cm, da Daicel Chemical Industries) e com um detetor Varian 9050, que monitorava absorções a 254 nm.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Bruker AW-80 (80 MHz), Bruker AC300/P (300 MHz), Varian Gemini 2000 (300 MHz) e Varian Inova 500 (500 MHz). Nas análises de ¹H em campos de 300 e 500 MHz, com CCl₄ como solvente, foi adicionado ao tubo um capilar contendo D₂O. Nas análises com CCl₄ e CDCl₃ como solvente foi utilizado TMS como referência. Nas análises de ¹H com D₂O como solvente o pico de DHO foi utilizado como referência. Nas análises de ¹³C com D₂O como solvente foi adicionado ao tubo um capilar contendo CCl₄, que foi utilizado como referência.

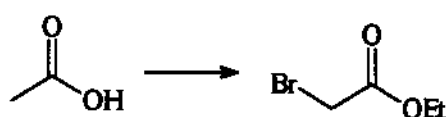
Os espectros de infravermelho foram obtidos num aparelho Nicolet Impact 410.

As análises elementares foram realizadas num aparelho Perkin-Elmer 2400 CHN.

Os pontos de fusão foram observados num aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover e não foram corrigidos.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (α) foram observados num aparelho Polamat A da Carl-Zeiss, equipado com lâmpada de mercúrio (546 nm). As conversões para a raia D do sódio foram feitas através da utilização da seguinte fórmula: $\alpha_{\text{Hg}} = 1,17543\alpha_{\text{Na}}$. Quanto às rotações específicas ($[\alpha]_D$), foram obtidas a partir da seguinte fórmula: $[\alpha]_D = 100 \alpha / cl$ (c: concentração em g / 100 mL; l: comprimento do caminho ótico em dm).

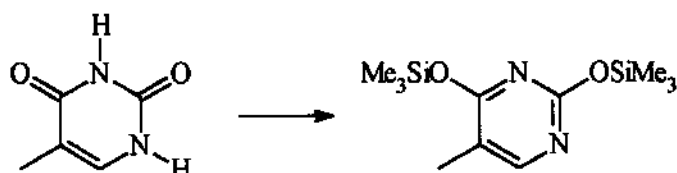
Bromo-acetato de etila¹²⁰.



Em um balão de 100 mL com duas bocas foram colocados AcOH (58,0 mL, 1,01 mol), Ac₂O (12,0 mL, 0,13 mol) e piridina (0,12 mL, 0,0015 mol). A uma saída foi acoplado um condensador de refluxo contendo um tubo de CaCl₂ anidro na ponta; e a outra saída foi acoplado um funil de adição com equalizador de pressão. O balão foi aquecido até temperatura próxima da ebulição do meio reacional e Br₂ (22,0 mL, 0,43 mol) foi lentamente adicionado (1,8 h) através do funil. Passados mais 40 minutos, o balão foi resfriado e o meio reacional transferido para um balão de 250 mL contendo H₂O (4 mL). A solução resultante foi destilada em banho de óleo a 110 °C, sob pressão reduzida obtida através da utilização de uma trompa de água. O resíduo foi então, submetido a vácuo (1 Torr) por 2h, dando lugar a um sólido amarelado com massa de 64,0 g (107 % de rendimento bruto do ácido bromoacético em relação ao Br₂). Esse material foi colocado a um balão de 250 mL contendo EtOH (45 mL), benzeno (69 mL) e H₂SO₄ (0,3 mL). Ao balão foram acoplados um Dean Stark com um condensador de refluxo contendo um tubo de cloreto de cálcio na ponta. Após 3 h de refluxo tinham sido removidos 70 mL entre benzeno, EtOH e H₂O. O balão foi refrigerado e o resíduo lavado com H₂O (116 mL), NaHCO₃ 1 % (116 mL) e H₂O (116 mL). MgSO₄ anidro foi adicionado e, após 24 h, a mistura foi filtrada em algodão. Destilação através de uma coluna Vigreux forneceu 45,9 g (64 % de rendimento a partir de Br₂) do

bromo-acetato de etila, na forma de um líquido incolor que destilou a 154-159 °C (literatura¹²⁰: 159 °C).

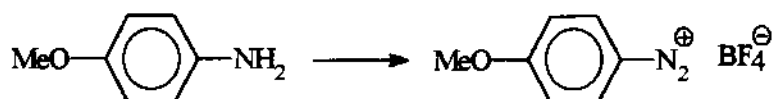
2,4-bis-(trimetil-sililóxi)-5-metil-pirimidina¹²¹.



Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, timina (3,0 g, 23,8 mmol), DMF (1,2 mL) e HMDS (15,0 mL). A mistura obtida foi refluxada até que o meio se tornasse homogêneo (36 h). Os voláteis foram removidos sob vácuo (1 Torr) e o resíduo obtido destilado a 80-95 °C/1 Torr, fornecendo um líquido incolor que foi novamente destilado a 90-92 °C/1 Torr. Ao final foram obtidos 1,8 g (28 % de rendimento) de um líquido incolor que cristalizou lentamente. O material foi guardado em dessecador.

IV (nujol): $\nu = 1746$ (média), 1692 (média), 1598 (forte), 1561 (forte), 1252 (forte), 1044 (forte), 851 (forte) cm⁻¹.

Tetrafluoro-borato de 4-metóxi-benzeno-diazônio⁹⁰.



Em um erlenmeyer de 100 mL foram colocados *p*-anisidina (6,2 g, 50 mmol), H₂O (12,6 mL) e HCl concentrado (12,6 mL). Após uns 20 minutos de forte agitação o erlenmeyer foi mergulhado num banho de sal grosso/gelo (-10 °C) e uma solução de NaNO₂ (4,5 g, 65 mmol) em H₂O (9,0 mL) foi adicionada de tal forma que a temperatura do meio reacional ficasse abaixo de 5 °C. 15 minutos após, solução de NaBF₄ (7,6 g, 69 mmol) em H₂O (15,0 mL) foi adicionada, fazendo precipitar um sólido branco acinzentado. Passados mais 15 minutos, a mistura foi filtrada em funil de Buchner e o sólido lavado com H₂O (3 mL), MeOH (2,0 mL) e éter etílico (4 mL). Após secagem a vácuo (1 Torr) sobre P₂O₅, o

sólido apresentou massa de 7,8 g (71 % de rendimento bruto). 3 g desse material foram recristalizados a partir de uma solução de H₂O (9 mL) e MeOH (9 mL). Assim, foram obtidos 1,5 g (34 % de rendimento) do tetrafluoro-borato de 4-metóxi-benzeno-diazônio, na forma de um sólido branco.

Ponto de fusão = 142-143 °C (literatura¹²²: 142-144 °C).

• **Triflato de fenila**¹²³.



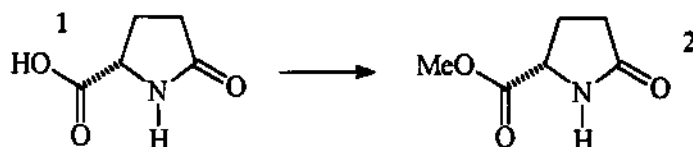
Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, fenol (760 mg, 8,1 mmol), piridina (4,1 mL, 50,9 mmol) e peneira molecular 4 Ângstrons. Após 24 h em repouso, a fase líquida foi transferida, através de uma cânula, para outro balão de 10 mL, também sob atmosfera de N₂. A solução foi refrigerada em banho de gelo e Tf₂O (1,4 mL, 8,1 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Após 24 h, durante as quais a temperatura se elevou lentamente até o valor ambiente, o meio reacional foi vertido sobre 50 mL de H₂O e extraído com éter etílico (3 x 25 mL). As fases etéreas foram combinadas e a solução resultante foi lavada com H₂O (20 mL), HCl 10 % (2 x 20 mL), H₂O (20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). Por último, foi tratada com MgSO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,7 x 24,0 cm de sílica, com hexano (400 mL) e AcOEt/hexano (1:19, 300 mL) como eluentes. Após remoção dos eluentes em rotaevaporador foram obtidos 956 mg (52 % de rendimento) do triflato de fenila, que se apresentava como um líquido incolor.

CCF: R_f = 0,44 (AcOEt/hexano = 1:19, U.V.).

IV(filme líquido)¹²⁴: ν = 3060 (fraca), 1488 (forte), 1425 (forte), 1213 (forte), 1138 (forte), 887 (forte), 766 (forte) cm⁻¹.

EM: m/z (%) = 65 (100), 69 (45), 93 (45), 162 (20), 226 (M⁺, 40).

(S)-5-(metóxi-carbonil)-2-pirrolidinona (2)⁵⁹.



Em um balão de 250 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, (S)-(-)-ácido piroglutâmico (1, 10,6 g, 82 mmol) e MeOH (100 mL). O meio reacional foi refrigerado em banho de CCl₄/gelo-seco (-24 °C) e SOCl₂ (5,6 mL, 77 mmol) foi lentamente adicionado (30 minutos). Após uma noite, já à temperatura ambiente, o solvente foi removido em rotaevaporador e o resíduo obtido destilado em Kugelrohr, sob pressão reduzida (140-160 °C/0,5 Torr). Foram obtidos 9,9 g (87 % de rendimento) do éster 2, que tinha o aspecto de um líquido viscoso ligeiramente amarelado.

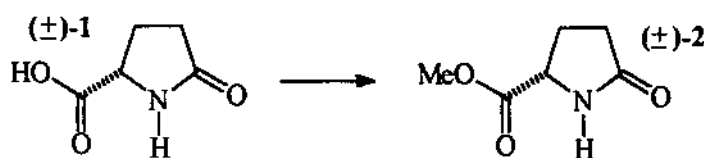
Ponto de ebulição = 140-160 °C/0,5 Torr (literatura⁵⁹: 136-138 °C/2 Torr).

IV (filme líquido)¹²⁵: ν = 3500-3050 (média), 1956 (média), 1743 (forte), 1698 (forte), 1216 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz)¹²⁵: δ = 7,5 (s largo, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,4 (m, 4H).

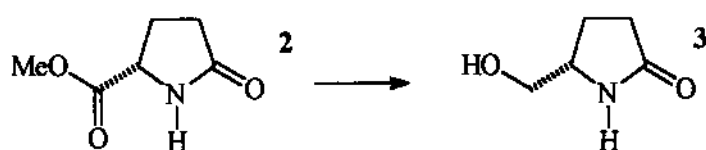
EM: m/z (%) = 41 (10), 84 (100), 143 (M⁺, 10).

(RS)-5-(metóxi-carbonil)-2-pirrolidinona [(±)-2].



Sintetizado a partir de (±)-1 através do mesmo procedimento relatado para a obtenção de 2.

(S)-5-(hidróxi-metil)-2-pirrolidinona (3)⁵⁹.



Em um balão de 100 mL foram colocados o éster **2** (7,79 g, 54,4 mmol) e EtOH (50 mL). O meio reacional foi refrigerado em banho de gelo e NaBH₄ (2,46 g, 64,4 mmol) foi adicionado. Após uma noite de reação, durante a qual a temperatura se elevou gradativamente até o valor ambiente, o meio reacional foi novamente refrigerado em banho de gelo e HCl concentrado foi adicionado até pH = 2. Após 20 minutos, NaHCO₃ sólido foi adicionado até pH > 7, e o banho de gelo foi removido. A mistura obtida foi filtrada em vidro sinterizado e o líquido concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,7 x 20,0 cm de sílica, com MeOH/CHCl₃ (1:8, 125 mL; 1:7, 85 mL; 1:6, 210 mL; 1:5, 120 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (0,7 Torr) foram obtidos 6,16 g (98 % de rendimento) do álcool **3**, na forma de um sólido ligeiramente amarelado. Amostra analítica foi obtida através de nova purificação por cromatografia em coluna *flash*, com MeOH/CHCl₃ (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (0,7 Torr) foi obtido um sólido branco.

Ponto de fusão = 82-84 °C (literatura = 73-74°C, recristalizado a partir de AcOEt/CHCl₃⁵⁹; 85,5- 87,5, recristalizado a partir de acetona^{125b}).

$[\alpha]_D^{20} = +33,3^\circ$ (c = 1,72 g/100 mL, EtOH). Literatura: $+32,4^\circ$ (c = 1,76 g/100 mL, EtOH)⁵⁹; $-30,9^\circ$ (c = 1,10 g/100 mL, EtOH)^{125b} para (**R**)-**3**.

CCF: R_f = 0,21 (MeOH/CHCl₃ = 6:1, ácido fosfomolibdico).

IV (KBr)¹²⁵: $\nu = 3600\text{-}3100$ (forte), 2960-2850 (fraca), 1675 (muito forte) cm⁻¹.

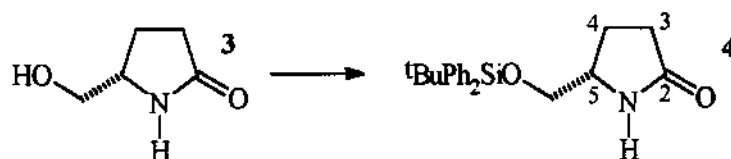
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)¹²⁵: $\delta = 7,28$ (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,14 (dd, 1H, J₁ $\approx$ J₂ = 5,7 Hz), 3,81 (m, 1H), 3,68 (ddd, 1H, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 5,7 Hz, J₃ = 11,4 Hz), 3,46 (ddd, 1H, J₁ $\approx$ J₂ = 5,7 Hz, J₃ = 11,8 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,20 (dddd, 1H, J₁ $\approx$ J₂ $\approx$ J₃ = 8,0 Hz, J₄ = 12,4 Hz), 1,80 (dddd, 1H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 7,4 Hz, J₃ = 9,4 Hz, J₄ = 12,9 Hz).

(RS)-5-(hidróxi-metil)-2-pirrolidinona [(±)-3].



Sintetizado a partir de (±)-2, através do mesmo procedimento relatado para a síntese de 3.

(S)-5-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-pirrolidinona (4)⁶⁰.



Em um balão de 100 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o álcool 3 (1,141 g, 9,91 mmol), DMAP (30 mg, 0,24 mmol), Et₃N (1,80 mL, 12,90 mmol) e CH₂Cl₂ (60 mL). À solução obtida foi adicionado ^tBuPh₂SiCl (3,35 mL, 12,90 mmol). Após 72 h os voláteis foram removidos em rotaevaporador e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 3,0 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (3:2, 250 mL; 2:1, 300 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 3,33 g (95 % de rendimento) da lactama 4, que tinha o aspecto de um sólido ligeiramente amarelado. Amostra analítica foi obtida por recristalização a partir de hexano.

CCF: R_f = 0,24 (AcOEt/hexano= 3:2, ácido fosfomolibdico).

Ponto de fusão: 75,0-77,0 °C (após cromatografia em coluna *flash*); 76,5-77,5 °C (após cromatografia em coluna *flash* e recristalização a partir de hexano).

[α]_D²⁰ = +10,1° (c= 1,26 g/100 mL, EtOH).

IV (KBr): ν = 3198 (fraca), 3070 (muito fraca), 2960-2850 (fraca), 1694 (muito forte), 1111 (média), 704 (média), 507 (média) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,65 (m, 4H, Ph), 7,41 (m, 6H, Ph), 6,30 (s largo, 1H, NH), 3,81 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 10,2 Hz), 3,53 (dd, 1H, J₁ = 7,2 Hz,

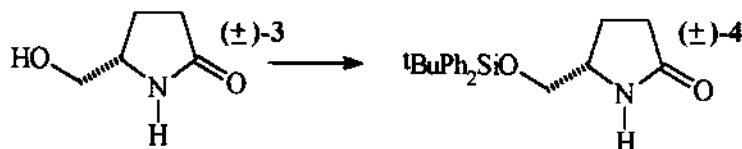
$J_2 = 10,2$ Hz), 2,32 (m, 2H), 2,14 (dddd, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 \approx J_3 = 7,9$ Hz, $J_4 = 12,7$ Hz, H_4), 1,75 (dddd, 1H, $J_1 = 5,4$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, $J_3 = 9,5$ Hz, $J_4 = 12,7$ Hz, H_4), 1,06 (s, 9H, t Bu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 178,0$ (C), 135,4 (CH), 135,3 (CH), 132,9 (C), 132,8 (C), 129,8 (CH), 127,7 (CH), 67,2 (CH_2), 55,6 (CH), 29,7 (CH_2), 26,7 (CH_3), 22,7 (CH_2), 19,1 (C).

EM: m/z (%) = 84 ($\text{M}^{++} - t\text{BuPh}_2\text{SiOCH}_2^+$, 40), 105 (30), 135 (18), 162 (20), 181 (30), 218 ($\text{M}^{++} - t\text{Bu} - \text{Ph} - \text{H}$, 95), 251 (8), 296 ($\text{M}^{++} - t\text{Bu}$, 100).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 71,35 %; H, 7,70 %; N, 3,96 %. Valores obtidos: C, 71,41 %; H, 7,28 %; N, 3,94 %.

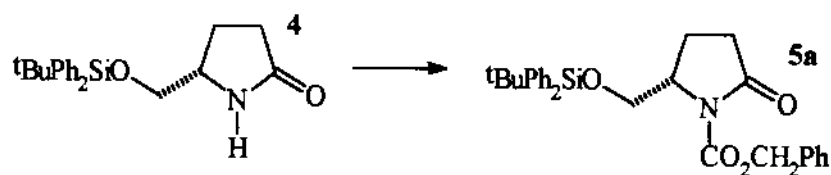
(RS)-5-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-pirrolidinona [(±)-4].



Sintetizado a partir de (±)-3, através do mesmo procedimento utilizado na síntese de 4.

Ponto de fusão: 107,0-108,0 °C.

(S)-1-(benzilóxi-carbonil)-5-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-pirrolidinona (5a).



Método 1⁶¹. Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,52 mL, 3,74 mmol) e THF (4mL). A solução foi refrigerada em banho de gelo e BuLi 1,3 N (2,9 mL) foi adicionado gota-a-gota. Após 5 minutos a solução foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e outra solução da lactama 4 (1,2 g, 3,4 mmol) em THF (6,8 mL) foi lentamente adicionada. Passados mais 30 minutos, cloroformato de benzila (0,66 mL, $\leq 3,74$ mmol) também foi lentamente adicionado. Após 2 h a -72 °C, solução saturada

de NH_4Cl (7mL) foi adicionada e o banho removido. Depois de atingir a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). Os extratos foram combinados e a solução obtida foi tratada com NaCl anidro e concentrada em rotaevaporador até a obtenção de 1,87 g de um resíduo líquido viscoso (113 % de rendimento bruto do carbamato **5a**). 307 mg desse resíduo foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,5 x 18,0 cm de sílica, com AcOEt /hexano (1:3) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 232 mg (85 % de rendimento) do carbamato **5a**, que se apresentava como um líquido incolor altamente viscoso.

Método 2⁶². Em um balão de 100 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, Pr_2NH (1,1 mL, 7,8 mmol) e THF (3 mL). O balão foi refrigerado em banho de EtOH /gelo-seco (-72°C) e BuLi 1,5 N (5,2 mL, 7,8 mmol) foi adicionado lentamente. Após 30 minutos foi adicionada, gota-a-gota, solução da lactama **4** (2,51 g, 7,1 mmol) em THF (7 mL). Passados mais 30 minutos, foi feita a adição de uma solução de *N*-(benzilóxi-carbonilóxi)-succinimida (1,90 g, 7,5 mmol) em THF (12 mL). Após 7 h de reação, solução saturada de NH_4Cl (25 mL) foi adicionada, o banho foi removido e, ao atingir a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL). Os extratos foram combinados e a solução obtida foi tratada com NaCl anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,7 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt /hexano (1:2, 400 mL) e AcOEt (400 mL) como eluentes. Após remoção dos eluentes em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 215 mg (37 % da quantidade inicial) da lactama **4** e 1,98 g (91 % de rendimento, tomando por base uma conversão de apenas 63 % do material de partida) do carbamato **5a**, sob a forma de um líquido incolor altamente viscoso.

CCF: $R_f = 0,26$ (AcOEt /hexano = 1:3, ácido fosfomolibdico).

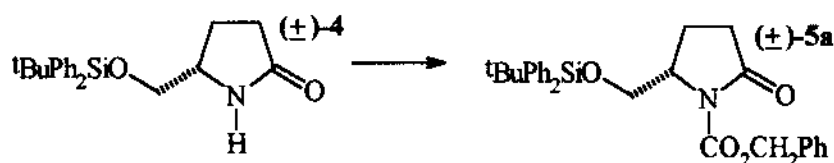
$[\alpha]_D^{20} = -18,4^\circ$ ($c = 2,076$ g/100 mL, AcOEt).

IV (filme líquido): $\nu = 3068\text{-}3050$ (média), 2956-2856 (forte), 1789 (muito forte), 1751 (muito forte), 1716 (muito forte), 1294 (muito forte), 1110 (muito forte), 702 (muito forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,57$ (m, 4H, Ph), 7,36 (m, 11H, Ph), 5,16 (d, 1H, J

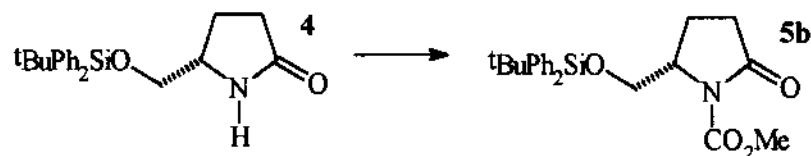
= 12,3 Hz, CO₂CH₂), 5,09 (d, 1H, J = 12,3 Hz, CO₂CH₂), 4,22 (m, 1H, N-CH), 3,86 (dd, 1H, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 10,6 Hz, SiOCH₂), 3,67 (dd, 1H, J₁ = 2,5 Hz, J₂ = 10,6 Hz, SiOCH₂), 2,79 (ddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 10,4 Hz, J₃ = 17,8 Hz), 2,42 (ddd, 1H, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 8,3 Hz, J₃ = 17,8 Hz), 2,20-2,02 (m, 2H, CH₂C=O), 1,00 (s, 9H, ^tBu).

(RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)metil]-2-pirrolidinona [(±)5a].



Sintetizado a partir de (±)-4, através do mesmo procedimento utilizado na síntese de 5a.

(S)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-2-pirrolidinona (5b)⁶¹.



Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, ⁱPr₂NH (0,45 mL, 3,2 mmol) e THF (2 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e BuLi 1,6 N em hexano (1,9 mL, 3,0 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A solução resultante foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e solução da lactama 4 (1,028 g, 2,91 mmol) em THF (6 mmol) foi lentamente adicionada. O recipiente que continha a solução da lactama foi rinsado com mais THF (2 mL), que também foi adicionado ao meio reacional. Após 50 minutos, cloroformato de metila (0,28 mL, 3,6 mmol) foi adicionado lentamente e, passadas 4 h, solução saturada de NH₄Cl (5 mL) foi adicionada e o banho removido. Após alcançar a temperatura ambiente, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com AcOEt (2 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na₂SO₄.

anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 30,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:2) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 1,017 g (85 % de rendimento) do carbamato **5b**, que se apresentava como um sólido branco.

CCF: R_f = 0,25 (AcOEt/hexano = 1:2, ácido fosfomolibdico).

Ponto de fusão = 125,0-127,0 °C.

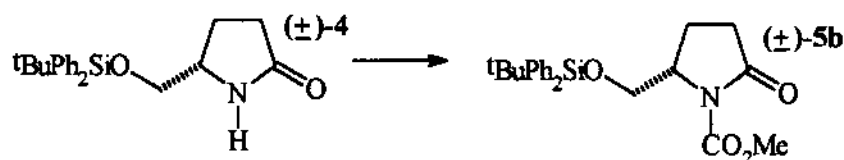
[α]_D²⁰ = -25,0° (c = 1,28 g/100 mL, AcOEt).

IV (KBr): ν = 3060-3010 (muito fraca), 2950-2850 (média), 1753 (forte), 1715 (forte), 1305 (forte), 1103 (forte), 700 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,62 (m, 4H, Ph), 7,41 (m, 6H, Ph), 4,27 (m, 1H, N-CH), 3,98 (dd, 1H, J₁ = 3,8 Hz, J₂ = 10,8 Hz, SiOCH₂), 3,76 (s, 3H, CO₂Me), 3,73 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 10,8 Hz, SiOCH₂), 2,83 (ddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 10,4 Hz, J₃ = 17,8 Hz), 2,47 (ddd, 1H, J₁ = 3,5 Hz, J₂ = 8,6 Hz, J₃ = 17,8 Hz), 2,14 (m, 2H, CH₂C=O), 1,05 (s, 9H, ^tBu).

EM: m/z (%) = 77 (5), 91 (7), 105 (14), 135 (12), 183 (24), 213 (Ph₂Si=O⁺CH₃, 100), 354 (M⁺ - ^tBu, 96).

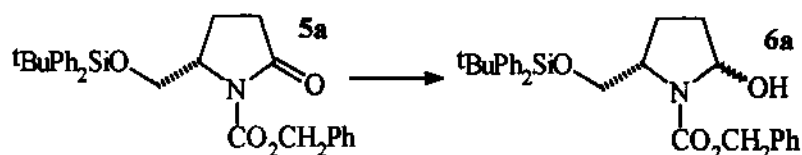
(RS)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-2-pirrolidinona [(±)-5b**].**



Sintetizado a partir de (±)-**4**, através do mesmo procedimento utilizado na síntese de **5b**.

Ponto de fusão = 104-105 °C.

(2RS,5S)-1-(benzilóxi-carbonil)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-hidróxi-pirrolidina (6a).



Método 1⁶⁴. Em um balão de 50 mL foram colocados o carbamato **5a** na sua forma bruta (800 mg, 1,6 mmol, material não purificado por cromatografia em coluna *flash*, que foi obtido através do método 1) e MeOH P.A. (16,8 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo/sal grosso (-10 °C) e NaBH₄ (621 mg, 16,4 mmol) foi adicionado em partes. Após 1 h, o meio reacional foi vertido sobre solução de NaHCO₃ (8 mL de solução saturada de NaHCO₃ em 8mL de H₂O), e a mistura obtida foi extraída com AcOEt (3 x 13 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante foi tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). Com isso foram obtidos 722 mg de um líquido viscoso ligeiramente amarelado. Após purificação de 226 mg desse líquido, por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,5 x 19,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3) como eluente, foram obtidos 115 mg (52 % de rendimento em relação à lactama **4**) do hemiaminal **6a**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso. Através do mesmo método foi obtido um rendimento de 67 % para a síntese do hemiaminal **6a** a partir do carbamato **5a** purificado por cromatografia em coluna *flash*.

Método 2⁶⁶. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o carbamato **5a** purificado (171 mg, 0,35 mmol) e THF (1 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e DIBAL-H 1N em tolueno (0,47 mL) foi adicionado lentamente. Após 50 minutos, análise por CCF revelou total consumo do carbamato **5a** e, então, solução saturada de NH₄Cl (1,2 mL) foi adicionada. Logo em seguida o banho foi removido e solução de Na₂CO₃ 10 % (0,85 mL) adicionada. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (4 x 2 mL) e os extratos foram combinados. A solução obtida foi tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi eluído numa coluna de 1,2 x 7,0 cm de sílica, com éter etílico como eluente e, após remoção dos voláteis em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), foram obtidos 166 mg (97 % de rendimento) do

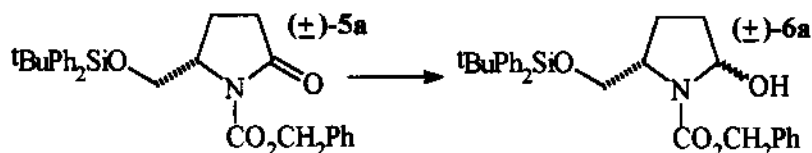
hemiaminal **6a**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso. Análise desse material por CCF revelou comportamento homogêneo e, por isso, foi utilizado nas etapas subsequentes sem qualquer purificação posterior.

Método 3¹²⁶. Em um balão de 50 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o carboxilato **5a** (865 mg, 1,77 mmol, purificado por cromatografia em coluna *flash*) e THF (5,5 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e DIBAL-H 1N em tolueno (2,5 mL) foi lentamente adicionado. Após 2 h, solução saturada de NaOAc (3,9 mL) foi adicionada e o banho removido. Logo em seguida, a mistura obtida foi vertida sobre outra de solução saturada de NH₄Cl (8,2 mL) e éter etílico (13 mL). Após 1 h de agitação, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais éter (2 x 4 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na₂CO₃ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,9 x 19,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 720 mg (83 % de rendimento) do hemiaminal **6a**, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso.

CCF: R_f = 0,27 (AcOEt/hexano = 1:3, ácido fosfomolibdico).

RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz): δ = 7,56 (m, 4H, Ph), 7,4-7,0 (m, 11H, Ph), 5,5-5,3 (m, 1H), 5,09 (s largo, 0,5 H), 4,98-4,81 (m, 1,5H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,8-3,5 (m, 1,6H), 3,50-3,40 (m, 0,2 H), 3,12 (s largo, 0,2H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,06-1,72 (m, 3H), 1,03 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros + diastereoisômeros.

(2RS,5RS)- e (2RS,5SR)-1-(benzilóxi-carbonil)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-hidróxi-pirrolidina [(±)-**6a**].

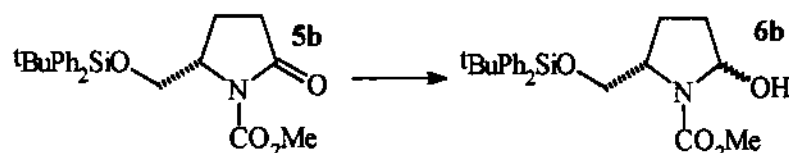


Obtido a partir de (±)-**5a** através do mesmo procedimento utilizado na síntese de **6a**. Após 4 meses em refrigerador (±)-**6a** cristalizou na forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 104-113 °C.

IV (KBr): $\nu = 3494$ (média), 3060-3010 (fraca), 2960-2850 (média), 1686 (muito forte), 1423 (forte), 1347 (forte), 1113 (muito forte), 703 (forte) cm^{-1} .

(2RS,5S)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-hidróxi-1-(metóxi-carbonil)-pirrolidina (6b).



Método 1⁶⁵. Em um balão de 125 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o carbamato **5b** (847 mg, 2,0 mmol) e EtOH (66 mL). O balão foi mergulhado num banho de CCl_4 /gelo-seco ($-24\text{ }^\circ\text{C}$) e NaBH_4 (500 mg, 12,9 mmol) foi adicionado. A partir de então, foram adicionadas 2-4 gotas de uma solução de HCl 4N em EtOH, em intervalos de 6 minutos, durante um período de 5 h que, segundo análise por CCF, foi o tempo necessário para o total consumo do carbamato **5b**. O meio reacional foi vertido sobre uma mistura de CHCl_3 (60 mL) e H_2O (50 mL) refrigerada em banho de CCl_4 /gelo-seco ($-24\text{ }^\circ\text{C}$) e, após 5 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais CHCl_3 (50 mL). As fases de CHCl_3 foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,8 x 21,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3, 80 mL; 1:2, 90 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 500 mg (59 % de rendimento) do hemiaminal **6b**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso.

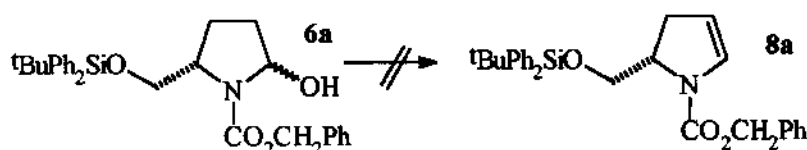
Método 2. A lactama **5b** (1,146 g) foi utilizada como substrato através do mesmo procedimento citado no método 3 do experimental referente ao hemiaminal **6a**. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* foram obtidos 0,968 g (84 % de rendimento) do hemiaminal **6b**.

CCF: $R_f = 0,26$ (AcOEt/hexano = 1:2, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 3450$ (média), 3070-3010 (média), 2980-2850 (forte), 1705

(muito forte), 1454 (muito forte), 1374 (muito forte), 1113 (muito forte), 787 (forte), 707 (muito forte) cm^{-1} .

Tentativas de Síntese do (S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2,3-diidropirrol (8a**) através da utilização de MsCl, TsCl, Ac_2O , Tf_2O ou de refluxo em tolueno.**



Método 1⁶⁷. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **6a** (210 mg, 0,215 mmol), CH_2Cl_2 (1,4 mL) e 0,6 mL (0,40 mmol de Et_3N) de uma solução de Et_3N (0,52 mL) em CH_2Cl_2 (5 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de CCl_4 /gelo-seco (-24°C) e 0,6 mL (0,42 mmol de MsCl) de uma solução de MsCl (0,52 mL) em CH_2Cl_2 (9 mL) foi lentamente adicionada. Após 1 h de reação, hexano (8 mL) foi adicionado e o banho removido. Após atingir a temperatura ambiente a mistura obtida foi filtrada em vidro sinterizado e o líquido concentrado em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). Ao resíduo contido num balão de 10 mL foram adicionados, sob atmosfera de N_2 , hexano (5 mL), Et_3N (0,6 mL) e um pouco de NaHCO_3 anidro. Após 38 h, o meio reacional foi filtrado em vidro sinterizado e o líquido obtido concentrado em rotaevaporador. Análise por CCF revelou que **6a** havia sido totalmente consumido e que o resíduo se tratava de uma mistura complexa.

Método 2⁶⁷. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **6a** (450 mg, 0,92 mmol), CH_2Cl_2 (2,3 mL) e Et_3N (0,64 mL, 4,6 mmol). O balão foi mergulhado num banho de CCl_4 /gelo-seco (-24°C) e MsCl (0,36 mL, 4,6 mmol) foi adicionado. Após 48 h de reação, análise por CCF revelou que o substrato fora consumido para dar origem a uma mistura complexa. Várias alíquotas foram então, removidas e

manipuladas de diferentes formas:

1ª alíquota - 0,1 mL do meio reacional foram concentrados em vácuo (1Torr) e, ao resíduo obtido, foram adicionados, sob atmosfera de N_2 , Et_3N (0,8 mL, 5,7 mmol) e MeCN (3 mL). Mesmo após 24 h à temperatura ambiente ainda havia uma série de produtos segundo análise por CCF. Assim sendo, o meio reacional foi refluxado por até 50 minutos, quando outra análise por CCF revelou que o meio reacional ainda consistia numa mistura complexa.

2ª alíquota - 0,6 mL do meio reacional foram diretamente colocados, sob atmosfera de N_2 , num balão de 25 mL contendo MeCN (4 mL), Et_3N (2 mL, 14,4 mmol) e um pouco de $NaHCO_3$ anidro. Após 28 h à temperatura ambiente análise por CCF revelou que o meio reacional era composto por uma mistura complexa. Mesmo após refluxo por 20 minutos, o padrão era o mesmo, segundo análise por CCF.

3ª alíquota - 0,3 mL do meio reacional foram colocados, sob atmosfera de N_2 , num balão de 5 mL contendo piridina (3 mL). O meio reacional foi refluxado por 24 h, sendo que durante todo o tempo várias alíquotas foram coletadas, concentradas em vácuo e analisadas por CCF. O que se observou foi sempre uma grande quantidade de manchas, sem qualquer produto principal.

4ª alíquota - O restante do meio reacional foi concentrado em vácuo (1 Torr) e solubilizado em piridina (2 mL), sob atmosfera de N_2 . A solução obtida foi colocada, também sob atmosfera de N_2 , num balão de 10 mL contendo piridina (3 mL) e $tBuOK$ (149 mg, 1,3 mmol). O meio reacional foi mantido à temperatura ambiente por 24 h e sob refluxo por mais 24 h, sendo que durante todo esse tempo várias alíquotas foram coletadas e adicionadas a uma mistura de hexano e água. As fases de hexano foram separadas, tratadas com Na_2SO_4 , concentradas em rotaevaporador e analisadas por CCF. Em todas as análises foram sempre observadas uma série de manchas sem nenhum produto principal.

Método 3⁶⁷. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **6a** (386 mg, 0,79 mmol), hexano (2 mL) e Et_3N (0,25 mL, 1,80 mmol). A solução obtida foram adicionados 7,5 mL (0,9 mmol de $MsCl$) de uma solução de $MsCl$ (0,13 mL) em hexano (14 mL). Após 24 h, análise por CCF revelou que o substrato havia

sido totalmente consumido para dar lugar a uma mistura complexa.

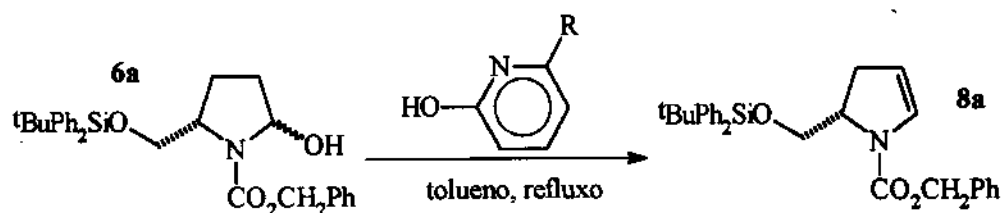
Método 4⁷¹. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **6a** (93 mg, 0,20 mmol) e tolueno (6 mL). O meio reacional foi refluxado durante 20 h, sendo que durante esse tempo foram coletadas várias alíquotas para análise por CCF. De um modo geral foi observado que o hemiaminal **6a** era consumido para formar uma mistura complexa de produtos.

Método 5⁶⁹. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, CH₂Cl₂ (2 mL), piridina (0,03 mL, 0,4 mmol) e 0,38 mL (0,2 mmol de Tf₂O) de uma solução de Tf₂O (0,1 mL) em CH₂Cl₂ (2,2 mL). O balão foi mergulhado em banho de CCl₄/gelo-seco (-24 °C) e solução do hemiaminal **6a** (78,6 mg, 0,16 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi lentamente adicionada. O meio foi mantido a -24 °C por 2 h, a 0 °C por 5 h e à temperatura ambiente por mais 24 h. Através de análise por CCF o que se observou foi o consumo do hemiaminal **6a** para formar uma mistura complexa.

Método 6⁶⁸. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **6a** (78,2 mg, 0,16 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL) e Et₃N (1,2 mL, 0,88 mmol). A solução foi refrigerada em banho de gelo e uma solução de TsCl (84,1 mg, 0,44 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi lentamente adicionada. Durante 4 h de reação a 0 °C e 72 h à temperatura ambiente, a reação foi monitorada por CCF, o que permitiu observar que o hemiaminal **6a** foi lentamente consumido para formar um grande número de produtos..

Método 7¹²⁷. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **6a** (65,3 mg, 0,13 mmol), DMAP (3,4 mg, 0,03 mmol) e 0,4 mL (0,17 mmol de piridina) de solução de piridina (0,2 mL) em CH₂Cl₂ (5,5 mL). Após resfriar a solução resultante em banho de gelo, 0,4 mL (0,17 mmol de Ac₂O) de solução de Ac₂O (0,2 mL) em CH₂Cl₂ (4,7 mL) foram adicionados. O banho foi removido e a solução acompanhada através de análise por CCF, durante 48 h. Neste período foi observado que o hemiaminal **6a** era lentamente consumido para formar uma mistura complexa.

Síntese de (S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2,3-diidropirrol (8a**) através de refluxo na presença de hidróxi-piridinas:**

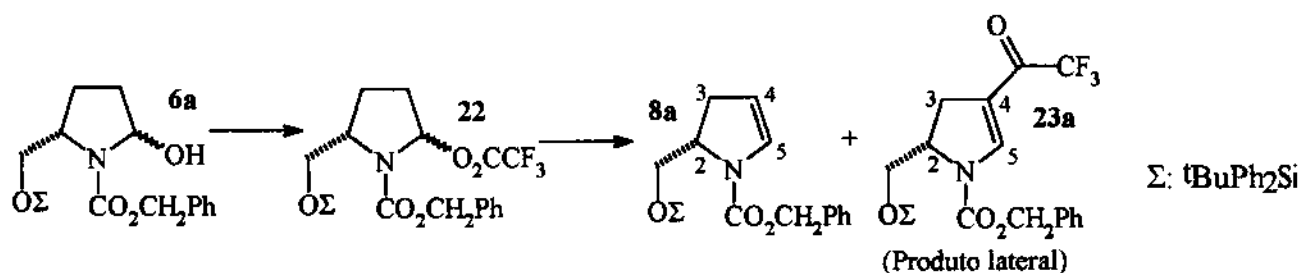


Método 1. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **6a** (60,1 mg, 0,12 mmol), 2-hidróxi-piridina (53,5 mg, 0,57 mmol) e tolueno (5 mL). Foram necessárias 48 h de refluxo para o total consumo de **6a**, segundo análise por CCF. Ao final grande parte do solvente foi removido por destilação e o resíduo foi submetido a vácuo (0,5 Torr) por 2h. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, com AcOEt/hexano (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 4 mg (7 % de rendimento) do enecarbamato **8a**, que tinha o aspecto de um líquido incolor.

Método 2. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **6a** (58,3 mg, 0,12 mmol), 2-hidróxi-6-metil-piridina (70,1 mg, 0,64 mmol) e tolueno (5 mL). O meio reacional foi refluxado por 48 h, sendo o desenvolvimento da reação sempre acompanhado através de análises por CCF. Ao final grande parte do solvente foi removido por destilação e o resíduo líquido foi submetido a vácuo (1 Torr) por 3 h. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, com AcOEt/hexano (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 4 mg (6 % de rendimento) do enecarbamato **8a**.

8a: ver abaixo, na síntese de **8a** através da utilização de (CF₃CO)₂O/BASE.

Síntese de (S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2,3-diidropirrol (8a), (2RS, 5S)-1-(benzilóxi-carbonil)-5-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-(trifluoro-acetóxi)-pirrolidina (22) e (S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-4-(trifluoro-acetil)-2,3-diidropirrol (23a) através da utilização de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /BASE:



Método 1. Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **6a** (81,9 mg, 0,17 mmol) e tolueno (1 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72°C) e 0,19 mL (0,17 mmol de $(\text{CF}_3\text{CO})_2$) de uma solução de $(\text{CF}_3\text{CO})_2$ (0,4 mL) em tolueno (2,8 mL) foram adicionados. 5 h após, 2,6-lutidina (0,06 mL, 0,50 mmol) foi adicionada e a reação continuou seu curso por uma noite, durante a qual a temperatura subiu de -72°C até o valor do ambiente. No dia seguinte foi adicionada solução saturada de NaHCO_3 (2 mL) e a mistura obtida foi fortemente agitada por 20 minutos. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais tolueno (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução obtida foi concentrada em vácuo (1 Torr). O resíduo, que não continha o enecarbamato **8a** segundo análise por CCF, foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 15,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:6, 200 mL; 1:3, 200 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 39,9 mg (49 % do material de partida) do hemiaminal **6a** e 18,0 mg (35 % de rendimento considerando apenas 51 % de conversão do hemiaminal) do trifluoroacetato **22**, na forma de um líquido incolor e viscoso. Através de análise por CCF foi observado que **22** era convertido ao enecarbamato **8a**, quando sob refluxo em tolueno/lutidina; e que quando em solução de CH_2Cl_2 sem qualquer proteção contra umidade, ocorria uma lenta conversão de **22** ao hemiaminal **6a**.

Método 2. Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o

hemiaminal **6a** (62,3 mg, 0,13 mmol) e tolueno (1 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e 2,6-lutidina (0,1 mL, 0,86 mmol) foi adicionada. Passados alguns minutos foram adicionados 0,15 mL (0,13 mmol de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$) de uma solução de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,4 mL) em tolueno (2,8 mL). Após uma noite de reação, durante a qual a temperatura se elevou até o valor do ambiente, análise por CCF revelou que o produto principal era o trifluoroacetato **22**. O balão foi mergulhado num banho entre 70-80 °C e, após 3 h, quando já não era mais observada a presença do trifluoroacetato **22**, o meio reacional foi refrigerado e solução saturada de NaHCO_3 (2 mL) adicionada. Após forte agitação durante 15 minutos, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com tolueno (2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi concentrada em vácuo (0,8 Torr). O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 16,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), foram obtidos 28,7 mg (48 % de rendimento) do enecarbamato **8a** na forma de um líquido viscoso e incolor.

Método 3. O hemiaminal **6a** (66,1 mg, 0,13 mmol), tolueno (3 mL), 2,6-lutidina (0,16 mL, 1,3 mmol) e $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,13 mmol) foram utilizados da mesma forma que no método 2, exceto pelo fato de que o aquecimento, neste caso, foi feito através de refluxo por 20 minutos. Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, foram obtidos 48,5 mg (76 % de rendimento) do enecarbamato **8a**.

Método 4. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **6a** (101,9 mg, 0,21 mmol), 2,6-lutidina (0,25 mL, 2,1 mmol) e tolueno (4,7 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e 0,24 mL (0,21 mmol de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$) de uma solução de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,2 mL) em tolueno (1,4 mL) foram adicionados. Após 4 h o balão foi removido do banho de gelo e mergulhado num banho de óleo a 150 °C. Depois de refluxar por 20 minutos, o meio reacional foi novamente refrigerado em banho de gelo e solução saturada de NaHCO_3 (3 mL) foi adicionada. Após 1,5 h de intensa agitação, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com tolueno (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi concentrada em vácuo (1 Torr). O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,7 x 19,0 cm de

silica, com AcOEt/hexano (1:10, 100 mL; 1:9, 100 mL; 1:8, 90 mL; 1:7, 80 mL; 1:6, 70 mL; 1:5, 60 mL; 1:3, 80 mL; 1:2, 100 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), foram obtidos 30,0 mg (31 % de rendimento) do enecarbamato **8a** e 47,5 mg (40 % de rendimento) do acetil-enecarbamato **23a**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso.

Método 5. O procedimento é análogo ao apresentado no método 4. A única diferença diz respeito ao tempo de reação que, neste caso, teve um acréscimo de 1 noite entre o período de 4 h a 0 °C e o de 20 minutos sob refluxo. Durante esse período adicional a temperatura se elevou lentamente de 0 °C até o valor ambiente. Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, o enecarbamato **8a** foi obtido com um rendimento de 98 % em relação ao hemiaminal **6a**.

8a:

CCF: R_f = 0,36 (AcOEt/hexano = 1:7, ácido fosfomolibdico).

[α]_D²⁰ = -26,8° (c = 0,71 g/100 mL, hexano).

ee > 98 %, segundo análise por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando (RS)-**8a** como padrão.

IV (filme líquido): ν = 3070-3010 (muito fraca), 2980-2850 (fraca), 1707 (muito forte), 1417 (forte), 1325 (média), 1113 (muito forte), 700 (muito forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,68 (d, 4H, J = 7,0 Hz, Ph), 7,50-7,15 (m, 11H, Ph), 6,65 (s largo, 0,5H, H₅), 6,57 (s largo, 0,5H, H₅), 5,23-4,95 (m, 3H, CO₂CH₂ + H₄), 4,39 (s largo, 0,5H, H₂), 4,30 (s largo, 0,5H, H₂), 4,00-3,70 (m, 2H, SiOCH₂), 2,86 (s largo, 1,3H, H₃), 2,81 (s largo, 0,7H, H₃), 1,09 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): δ = 152,8 (C), 152,2 (C), 136,6 (C), 136,4 (C), 135,7 (CH), 135,6 (CH), 133,7 (C), 133,5 (C), 129,7 (CH), 129,1 (CH), 128,5 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 127,7 (CH), 108,0 (CH), 66,8 (CH₂), 64,0 (CH₂), 63,5 (CH₂), 58,3 (CH), 57,8 (CH), 33,2 (CH₂), 32,1 (CH₂), 26,7 (CH₃), 19,2 (C)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 91 (PhCH₂⁺, 100), 135 (10), 202 (25), 270 (10), 370 (M⁺⁺ - ^tBu - CO₂, 40), 414 (M⁺⁺ - ^tBu, 20).

Valor calculado para análise elementar de $C_{29}H_{33}NO_3Si$: C, 73,85 %; H, 7,06 %; N, 2,97 %. Valor experimental: C, 74,09 %; H, 7,05 %; N, 2,98 %.

22:

CCF: $R_f = 0,23$ (AcOEt/hexano = 1:6, ácido fosfomolibdico).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 7,65-7,53$ (m, 4H, Ph), 7,49-7,20 (m, 11H, Ph), 5,20 (d, 0,5H, $J = 2,0$ Hz), 5,08 (s, 1,7H), 4,9 (d, 0,8H, $J = 8,9$ Hz), 4,06 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 6,7$ Hz), 3,82-3,56 (m, 1,7H), 3,02 (m largo, 0,3H), 2,35 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 7,6$ Hz), 1,9 (m, 1H), 1,59 (dddd, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx J_3 \approx J_4 = 7,2$ Hz), 1,35 (dddd, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx J_3 \approx J_4 = 7,4$ Hz), 1,05 (s, 6H, tBu), 0,99 (s, 3H, tBu)-rotâmeros + diastereoisômeros.

23a

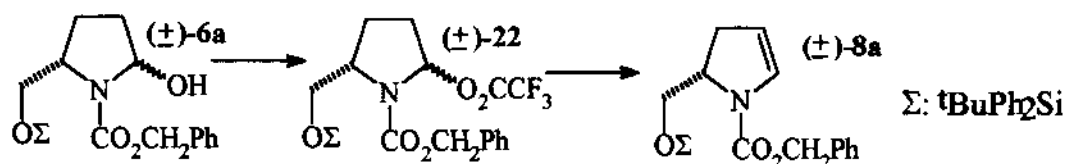
CCF: $R_f = 0,33$ (AcOEt/hexano = 1:6, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 3080-3000$ (fraca), 2960-2850 (média), 1732 (forte), 1670 (forte), 1596 (muito forte), 1427 (muito forte), 1193 (muito forte), 1174 (muito forte), 1144 (forte), 1112 (forte), 702 (forte) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 7,90$ (s muito largo, 1H, H_5), 7,56 (m, 4H, Ph), 7,50-7,10 (m, 11H, Ph), 5,15 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,00 (s muito largo, 1H), 4,39 (s largo, 1H), 4,20-3,80 (m largo, 1H), 3,67 (dd, 1H, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 10,7$ Hz), 3,08 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 0,98 (s, 9H, tBu)-rotâmeros.

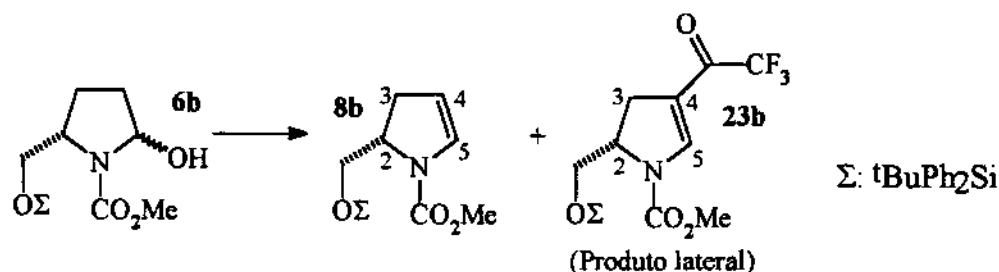
(RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2,3-diidropirrol

[($\pm$)-8a].



Sintetizado a partir de ($\pm$)-6a, através de procedimento idêntico ao relatado no método 5 do experimental relativo ao enecarbamato 8a.

Síntese de (S)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-2,3-diidropirrol (8b) e (S)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-4-(trifluoro-acetil)-1-(metóxi-carbonil)-2,3-diidropirrol (23b).



Metodo 1. Em um balão de 100 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **6b** (500 mg, 1,2 mmol), tolueno (23 mL) e 2,6-lutidina (2,9 mL, 24 mmol). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e (CF₃CO)₂O (0,18 mL, 1,3 mmol) foi adicionado. Após 5,7 h de reação o balão foi mergulhado num banho de óleo a 150 °C. Depois de 20 minutos sob refluxo, o balão foi novamente refrigerado em banho de gelo e solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) foi adicionada. Após 1h de forte agitação a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais tolueno (2 x 18 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi concentrada em vácuo (1 Torr). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de sílica de 2,7 x 19,0 cm, com AcOEt/hexano (1:7, 220 mL; 1:5, 240 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 263 mg (55 % de rendimento) do enecarbamato **8b**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso. Também foram obtidos 66 mg (11 % de rendimento) do acetil-enecarbamato **23b**, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso.

Método 2. Exceto pelo fato de ter sido acrescentado um período de 1 noite entre o tempo de reação a 0 °C e o refluxo, o procedimento é idêntico ao relatado no método 1. Durante tal período adicional, a temperatura se elevou lentamente de 0° C até o valor ambiente. Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, o enecarbamato **8b** foi obtido com rendimento de 95 % em relação ao hemiaminal **6b**.

8b:

CCF: Rf = 0,30 (AcOEt/hexano= 1:6, ácido fosfomolibdico).

$[\alpha]_D^{20} = -74,6^\circ$ (c= 0.798 g/100 mL, hexano).

IV (filme líquido): $\nu = 3075-3050$ (média), 2960-2850 (forte), 1708 (muito forte), 1450 (muito forte), 1394 (muito forte), 1113 (muito forte), 701 (muito forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz): $\delta = 7,63-7,52$ (m, 4H, Ph), 7,34 (d, 6H, 5,5 Hz, Ph), 6,51 (s largo, 0,4H, H_5), 6,38 (s largo, 0,6H, H_5), 4,93 (s largo, 0,3H, H_4), 4,90 (s largo, 0,7 H, H_4), 4,24 (s largo, 0,6H, H_2), 4,15 (s largo, 0,4H, H_2), 3,80 (s, 1,2H), 3,63 (s, 2,5H), 3,46 (s, 1,3H), 2,79 (s largo, 1,1H), 2,74 (s largo, 0,9H), 1,03 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

RMN ^{13}C (CCl_4 , 75 MHz): $\delta = 152$ (C), 135,8 (CH), 135,7 (CH), 133,7 (C), 130,7 (CH), 129,8 (CH), 127,8 (CH), 106,8 (CH), 106,4 (CH), 64,1 (CH_2), 63,6 (CH_2), 58,1 (CH), 57,7 (CH), 51,9 (CH_3), 33,3 (CH_2), 32,2 (CH_2), 26,8 (CH_3), 19,2 (C)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 67 (41), 105 (5), 135 (5), 183 (25), 213 ($\text{Ph}_2\text{Si}=\text{O}^+\text{CH}_3$ 60), 338 ($\text{M}^{++} - ^t\text{Bu}$, 100).

Valores calculados para análise elementar de $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 69,84 %; H, 7,39 %; N, 3,54 %. Valores obtidos experimentalmente: C, 69,64 %; H, 7,22 %; N, 3,48 %.

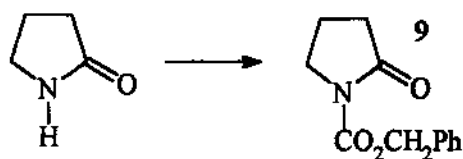
23b:

CCF: Rf = 0,19 (AcOEt/hexano= 1:6, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 3080-3000$ (fraca), 2990-2850 (média), 1737 (forte), 1674 (forte), 1594 (muito forte), 1446 (muito forte), 1201 (muito forte), 1180 (muito forte), 1144 (forte), 1112 (forte), 719 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,84$ (s largo, 1H, H_4), 7,60 (m, 1H, Ph), 7,42 (m, 6H, Ph), 4,40 (s largo, 1H), 4,03 (s muito largo, 1H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,13 (s largo, 1H), 3,11 (s largo, 1H), 1,03 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

1-(benzilóxi-carbonil)-2-pirrolidinona (9).



Método 1¹²⁸. Em um balão de 250 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, 2-pirrolidinona (2,5 mL, 32,9 mmol) e THF (80 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e BuLi 1,1 N em hexano (32 mL) foi lentamente adicionado. Após 15 minutos foi adicionado Cloroformato de benzila (5,4 mL, ≤ 36,2 mmol) e, passadas 2,5 h, solução saturada de NH₄Cl (80 mL) foi adicionada e o banho removido. Após atingir a temperatura ambiente, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com AcOEt (4 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), sendo obtidos 3,9 g (54 % de rendimento bruto) do carbamato **9** na forma de um líquido viscoso amarelo.

Método 2¹²⁹. Em um balão de 250 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, NaH (1,238 g, 49,0 mmol) e THF (125 mL). A mistura obtida foi refrigerada em banho de gelo e 2-pirrolidinona (3,6 mL, 47,0 mmol) foi adicionada gota-a-gota. O banho foi removido e, após 24 h, o meio reacional foi novamente refrigerado em banho de gelo. Cloroformato de benzila (10 mL, ≤ 66 mmol) foi lentamente adicionado e a reação prosseguiu por 1 noite, durante a qual a temperatura se elevou lentamente até o valor ambiente. O solvente foi removido em rotaevaporador e AcOEt adicionado ao resíduo obtido. A mistura foi filtrada em funil de vidro sinterizado e a fase líquida obtida concentrada em rotaevaporador, resultando num resíduo com massa de 10,3 g (99,5 % de rendimento bruto). 1,84 g desse resíduo foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,5 x 22,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:4, 250 mL; 1:1, 400 mL; 1,5:1, 250 mL). Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo foram obtidos 910 mg (49 % de rendimento) do carbamato **9**, que tinha o aspecto de um líquido ligeiramente amarelado¹³⁰.

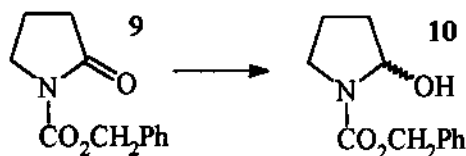
CCF: R_f = 0,33 (AcOEt/hexano= 1,5:1, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido, material purificado por cromatografia em coluna *flash*): ν = 2990-2880 (fraca), 1790 (forte), 1751 (forte), 1716 (forte), 1382 (forte), 1299 (forte) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz, material purificado por cromatografia em coluna *flash*): δ = 7,3 (m, 5H), 5,3 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H),

EM: m/z (%) = 65 (20), 86 (60), 91 (100), 107 (40), 219 (M^{++} , 10).

(RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-hidróxi-pirrolidina (10).



Método 1⁶⁴. Em um balão de 500 mL foram colocados o carbamato **9** na sua forma bruta (3,88 g obtidos pelo método 1) e MeOH (190 mL). A solução foi refrigerada em banho de gelo/sal grosso (-15 °C) e NaBH_4 (6,84 g, 177 mmol) foi adicionado em partes. 1 h após, o meio reacional foi vertido sobre uma mistura de CH_2Cl_2 (170 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (170 mL). Depois de 25 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais CH_2Cl_2 (70 mL). A solução resultante da combinação das fases orgânicas foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (2 Torr) para dar lugar a 3,34 g (46 % de rendimento bruto em relação à 2-pirrolidinona) do hemiaminal **10**, que se apresentava como um líquido viscoso e amarelado. 2,75g desse material foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,5 x 28,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:4) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 1,22 g (17 % de rendimento em relação à 2-pirrolidinona) do hemiaminal **10** na forma de um líquido viscoso e incolor, que cristalizou ao ser guardado em refrigerador.

Método 2⁶⁶. O procedimento descrito no método 2 do experimental relativo ao hemiaminal **6a** foi aplicado a 95,3 mg do carbamato **9** purificado por cromatografia em coluna *flash*. Foram obtidos 87 mg (91 % de rendimento) do hemiaminal **10** que, por apresentar-se homogêneo segundo análise por CCF, foi utilizado sem qualquer purificação posterior¹³¹.

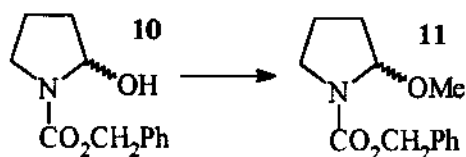
R_f = 0,34 (AcOEt/hexano = 2:5, I_2).

Ponto de fusão = 47-49 °C (material purificado por cromatografia em coluna *flash*).

IV (filme líquido, material purificado por cromatografia em coluna *flash*): $\nu = 3550$ -3100 (fraca), 3100-3000 (muito fraca), 2980-2870 (média), 1707 (forte), 1409 (forte), 1358 (média), 1094 (média), 698 (média) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz, material purificado por cromatografia em coluna *flash*): $\delta = 7,3$ (s, 5H), 5,4 (s largo, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,3 (s largo, 1H), 3,7-3,0 (m, 2H), 2,3-1,7 (m, 4H)-rotâmeros.

(RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-metóxi-pirrolidina (11).



Método 1¹³². Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **10** (567 mg, 2,57 mmol), $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (0,35 mL, 3,19 mmol), éter etílico (26 mL) e peneira molecular 4 Ångstrons. A mistura obtida foi refrigerada em banho de gelo e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3 gotas) adicionado. Após 40 minutos foi adicionada solução saturada de NaHCO_3 (10 mL) e o banho removido. A fase etérea foi separada, lavada com H_2O (10 mL), tratada com NaCl anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). Foram obtidos 493 mg (82 % de rendimento) do metóxi-carbamato **11** sob a forma de um óleo incolor, que se apresentava homogêneo segundo análise por CCF.

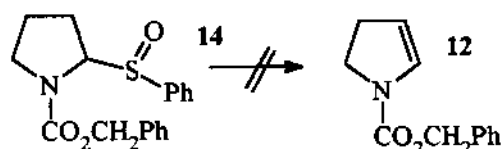
Método 2¹³³. Em um balão de 100 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **10** (1,358 g, 6,1 mmol) e MeOH (25 mL). O balão foi refrigerado em banho de gelo e solução de *p*-toluenosulfonato de piridínio (204 mg, 0,81 mmol) em MeOH (6 mL) foi lentamente adicionada. Após 4 h de reação foi adicionado NaHCO_3 sólido e, após alguns minutos, a mistura foi filtrada e a fase líquida obtida concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 3,0 x 17,0 cm de sílica, com AcOEt /hexano (1:2) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 950 mg (66 % de rendimento) do metóxi-carbamato **11**, que tinha o aspecto de um líquido incolor.

CCF: $R_f = 0,46$ (AcOEt /hexano = 1:6, I_2).

IV (filme líquido, após purificação por cromatografia em coluna *flash*): $\nu = 2970$ - 2850 (fraca), 1707 (forte), 1407 (média), 1083 (média) cm^{-1} .

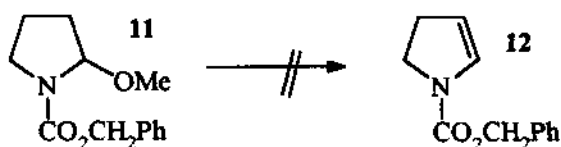
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, após purificação por cromatografia em coluna *flash*): $\delta = 7,36$ (m, 5H), $5,24$ (s, 0,3H), $5,23$ (s, 0,3H), $5,16$ (s, 2,4H), $3,52$ (ddd, 1H, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 \approx J_3 = 9,3$ Hz), $3,39$ (s, 2,7 H), $3,26$ (s, 1,3H), $2,80$ (m, 0,8H), $1,92$ (m, 2H), $1,78$ (m, 1,2H)-rotâmeros.

Tentativa de síntese do 1-(benzilóxi-carbonil)-4,5-diidropirrol (12) a partir do sulfóxido 14¹³⁴.



Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o sulfóxido 14 (41,6 mg, 0,12 mmol), Et_3N (0,08 mL, 0,57 mmol) e tolueno (3 mL), e a solução obtida foi refluxada por 3 h. Através de análise de várias aliquotas da reação (CCF) foi observado que o sulfóxido era consumido, mas que a quantidade do enecarbamato 12 formado era muito pequena em relação aos vários produtos que surgiam.

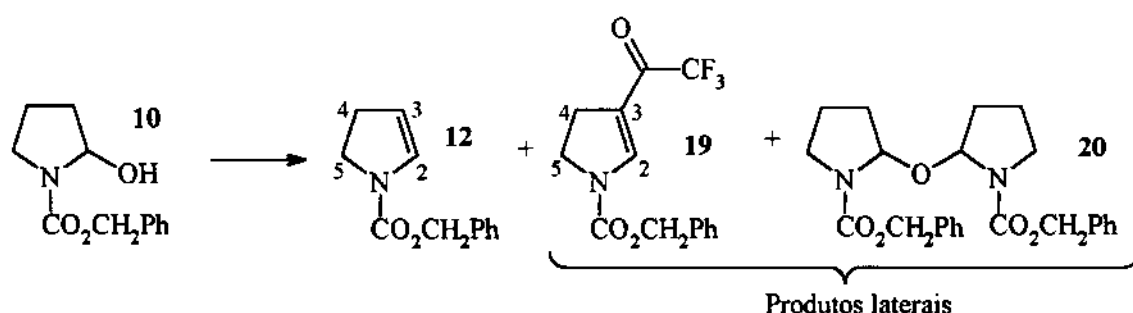
Tentativa de síntese do 1-(benzilóxi-carbonil)-4,5-diidropirrol (12) a partir do metóxi-carbamato 11.



Método 1¹³⁵. Em um tubo de 1 cm de diâmetro interno foram colocados o metóxi-carbamato 11 (177,8 mg, 0,75 mmol) e NH_4Cl (10 mg, 0,19 mmol). Um dedo frio foi adaptado ao tubo e o meio reacional aquecido sob vácuo ($100^\circ\text{C}/25$ Torr) por 5 h. Análise por CCF de várias aliquotas coletadas revelou que o enecarbamato 12 era produzido, mas em quantidade sempre pequena em relação ao material de partida ou aos vários produtos laterais formados.

Método 2. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o metóxi-carbamato **11** (66,6 mg, 0,28 mmol), ⁱPr₂NEt (0,2 mL, 1,1 mmol), CF₃CO₂H (0,17 mL, 2,2 mmol) e tolueno (0,4 mL). A solução foi refluxada por 72 h, sendo que várias alíquotas foram coletadas durante esse período para serem analisadas por CCF. Foi observado que grande parte do metóxi-carbamato **11** permanecia intacto, e que o enecarbamato **12** não era formado.

Síntese de 1-(benzilóxi-carbonil)-4,5-diidropirrol (12**). Obtenção dos seguintes produtos laterais: 1-(benzilóxi-carbonil)-3-(trifluoro-acetil)-4,5-diidropirrol (**19**) e 1-(benzilóxi-carbonil)-2-[1'-(benzilóxi-carbonil)-2'-pirrolidinóxi]-pirrolidina (**20**).**



Método 1. Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o hemiaminal **10** (71,3 mg, 0,32 mmol), ⁱPr₂NEt (0,22 mL, 0,13 mmol) e tolueno (2,2 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e (CF₃CO)₂O (0,08 mL, 0,57 mmol) foi lentamente adicionado até que, através de análise por CCF, não se observasse mais o hemiaminal **10**. Solução saturada de NaHCO₃ (1,5 mL) foi adicionada e o banho removido. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com tolueno (2 x 1 mL). As fases de tolueno foram combinadas e a solução resultante foi concentrada em vácuo (0,6 Torr). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 16,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:5) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 44,5 mg (46 % de rendimento) do acetil-enecarbamato **19**, que tinha o aspecto de um líquido viscoso ligeiramente amarelado.

Método 2. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **10** (68,2 mg, 0,31 mmol) e tolueno (2 mL). A solução obtida foi refrigerada em

banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e 0,4 mL (0,35 mmol de (CF₃CO)₂O) de uma solução de (CF₃CO)₂O (0,4 mL) em tolueno (2 mL) foram adicionados. Passadas 6 h, foi adicionada Pr₂NEt (0,3 mL, 1,7 mmol). Após uma noite, durante a qual a temperatura se elevou lentamente até o valor ambiente, solução saturada de NaHCO₃ (2 mL) foi adicionada e, após agitação por 30 minutos, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com tolueno (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução obtida foi concentrada em vácuo (1 Torr). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 15,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:5) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), foram obtidos 33,3 mg (67 % de rendimento) do enecarbamato **12** na forma de um líquido incolor.

Método 3. Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **10** (71,5 mg, 0,32 mmol) e tolueno (2 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72 °C) e Pr₂NEt (0,17 mL, 0,97 mmol) foi adicionada. Após alguns minutos foram adicionados 0,36 mL (0,32 mmol de (CF₃CO)₂O) de uma solução de (CF₃CO)₂O (0,2 mL) em tolueno (1,4 mL). Após uma noite de reação, durante a qual a temperatura se elevou lentamente até valor ambiente, solução saturada de NaHCO₃ (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante fortemente agitada por 30 minutos. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com tolueno (2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução obtida foi concentrada em vácuo (0,7 Torr). Através de análise por CCF foi observado que a quantidade do enecarbamato **12** no resíduo obtido era mínima. Tal resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 15,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:2) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo foram obtidos 30,6 mg (23 % de rendimento) de um líquido viscoso e incolor, ao qual foi atribuída a estrutura de um dos diastereoisômeros **20**; e mais 27,1 mg (20 % de rendimento) de outro líquido incolor e viscoso, ao qual também foi atribuída a estrutura de um dos diastereoisômeros **20**.

Método 4. Foi utilizado o mesmo procedimento do método 3, com 2,6-lutidina em substituição à Pr₂NEt. Agora o produto principal observado no resíduo, após remoção dos voláteis em vácuo, era o enecarbamato **12**, que foi isolado por cromatografia em coluna *flash*

de forma análoga ao relatado no método 2. A partir de 53,9 mg do hemiaminal **10** foram obtidos 24 mg (48 % de rendimento) do enecarbamato **12**.

Método 5. Exceto pelo fato de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ter sido substituída por 2,6-lutidina, e de após uma noite de reação o meio reacional ter sido refluxado por 20 minutos antes da adição de solução saturada de NaHCO_3 , o procedimento é semelhante ao relatado no método 3. A partir de 70,8 mg do hemiaminal **10** foram obtidos 46,2 mg (69 % de rendimento) do enecarbamato **12**.

12¹³⁶:

CCF: $R_f = 0,34$ (AcOEt/hexano = 1:4, ácido fosfomolibdico).

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): $\delta = 7,3$ (s, 5H, Ph), 6,6 (s largo, 1H, H_2), 5,2 (s, 2H, CO_2CH_2), 5,1 (s largo, 1H, H_3), 3,8 (dd, 2H, $J_1 \approx J_2 = 9$ Hz), 2,6 (dd, 2H, $J_1 \approx J_2 = 9$ Hz)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 39 (19), 41 (18), 65 (18), 68 (8), 91 (PhCH_2^+ , 100), 92 (9), 159 (7), 203 (M^{++} , 4).

19:

CCF: $R_f = 0,27$ (AcOEt/hexano = 1:4, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 3150\text{-}3020$ (fraca), 2980-2950 (fraca), 1733 (forte), 1669 (forte), 1591 (forte), 1429 (forte), 1329 (forte), 1194 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz): $\delta = 7,8$ (s largo, 1H, H_2), 7,3 (s, 5H, Ph), 5,3 (s, 2H, CO_2CH_2), 4,0 (dd, 2H, $J_1 \approx J_2 = 10$ Hz), 2,9 (dd deformado, 2H, $J_1 \approx J_2 = 10$ Hz)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 65 (10), 91 (PhCH_2^+ , 100), 186 (2), 255 (2), 299 (M^{++} , 2),

20:

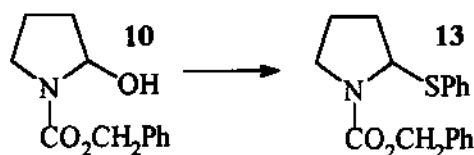
CCF: $R_f = 0,21$ e $0,30$ (AcOEt/hexano = 3:2, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 2980\text{-}2870$ (fraca), 1705 (forte), 1409 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,36$ (s, 10H, Ph), 5,54-5,45 (m, 1H), 5,40-5,00 (m,

5H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,42-3,15 (m, 2H), 2,20-1,40 (m, 8H)-rotâmeros.

(RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-(fenil-tio)-pirrolidina (13)¹³⁷.



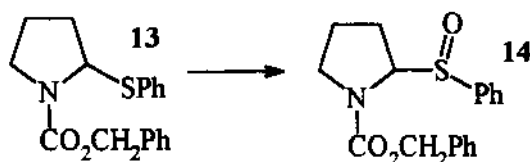
Em um balão de 50 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o hemiaminal **10** (360,5 mg, 1,63 mmol) e solução de tiofenol (0,18 mL, 1,71 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL) que ficara em contato com peneira molecular 4 Ångstrons durante 24 h. A solução obtida foi refrigerada em banho de CCl₄/gelo-seco (-24 °C) e BF₃.OEt₂ (0,30 mL, 2,45 mmol) foi lentamente adicionado. Após 25 minutos, solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) foi adicionada e o banho removido. Passados mais 20 minutos, AcOEt (15 mL) foi adicionado e, após 20 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada, tratada com NaCl anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,9 x 29,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 274 mg (72 % de rendimento) do tio-composto **13**, que tinha o aspecto de um líquido incolor.

CCF: R_f = 0,40 (AcOEt/hexano = 1:6, I₂, placa de vidro).

IV (filme líquido): ν = 3058 (fraca), 2980-2880 (fraca), 1705 (forte), 1407 (forte), 739 (média), 695 (média) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 7,6-7,1 (m, 10H, Ph), 5,3 (s largo e deformado, 1H), 5,0 (s largo e deformado, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,1 (m, 4H)-rotâmeros.

(RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-(fenil-sulfonil)-pirrolidina (14)¹³⁴.



Em um balão de 50 mL foram colocados o tio-composto **13** (274 mg, 0,83 mmol) e

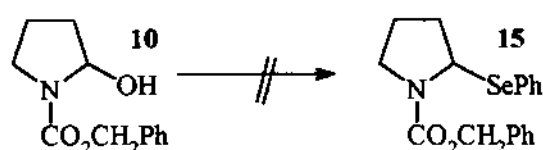
CH₂Cl₂ (10 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e outra solução de *m*-CPBA (266 mg, ≤ 0,93 mmol) em CH₂Cl₂ (16 mL), mantida a 0 °C, foi adicionada gota-a-gota. Após 1,3 h o meio reacional foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e H₂O (10 mL), tratado com NaCl anidro e concentrado em rotaevaporador. Análise por CCF deixou bem claro que parte do tio-composto **13** não fora consumido. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,9 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3) como eluente, permitiu obter 184 mg (64 % de rendimento, considerando conversão de 100% do material de partida, já que não recuperamos o tio-composto **13**) do sulfóxido **14**, que tinha o aspecto de um líquido incolor.

CCF: R_f = 0,30 (AcOEt/hexano= 1:3, I₂).

IV (filme líquido): ν = 3060 (fraca), 2980-2880 (fraca), 1709 (forte), 1404 (forte), 1145 (forte), 734 (forte), 699 (média) cm⁻¹.

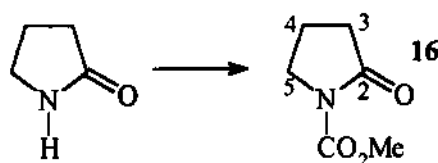
RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz): δ = 7,8 (dd, 2H, J₁ = 2 Hz, J₂ = 7 Hz, Ph), 7,6-6,9 (m, 8H, Ph), 5,0 (s largo, 1H), 4,9 (s largo, 1H), 4,7 (s, 1H), 3,5 (dd, 2H, J₁ ≈ J₂ = 7 Hz), 2,9-1,6 (m, 4H)-rotâmeros + diastereoisômeros.

Tentativa de síntese da (RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-(fenil-seleno)-pirrolidina (15**)¹³⁸.**



Em um balão de 2 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, PhSeSePh (72,6 mg, 0,22 mmol), o hemiaminal **10** (19,9 mg, 0,09 mmol) e THF (0,8 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e Bu₃P (0,7 mL, 2,39 mmol) adicionada gota-a-gota. Mesmo após 48 h à temperatura ambiente e mais 48 h sob refluxo, grande parte do hemiaminal **10** continuava intacto e não era observada a formação de qualquer produto principal.

1-(metóxi-carbonil)-2-pirrolidinona (16)¹²⁹.



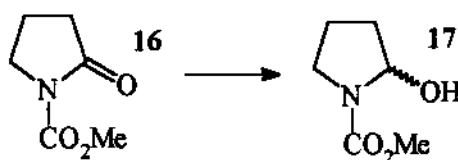
Em um balão de 250 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, NaH (674 mg, 26,7 mmol) e THF (73 mL). O balão foi refrigerado em banho de gelo e 2-pirrolidinona (1,82 mL, 24,0 mmol) foi adicionada gota-a-gota. Após 50 minutos a 0 °C e 2 h à temperatura ambiente, o balão foi novamente refrigerado em banho de gelo e cloroformato de metila (2,06 mL, 26,7 mmol) foi lentamente adicionado. Após 1 noite, já à temperatura ambiente, foi adicionada solução saturada de NH₄Cl (50 mL). A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com AcOEt (50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. Obteve-se um resíduo líquido amarelado com massa de 3,26 g (95 % de rendimento bruto). 892 mg desse resíduo foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,7 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (2:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 708 mg (75 % de rendimento) do carbamato 16, na forma de um óleo incolor.

CCF: R_f = 0,32 (AcOEt/hexano = 2:1, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 1980-1850 (fraca), 1786 (forte), 1748 (forte), 1719 (forte), 1310 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3,87 (s, 3H, CH₃), 3,82 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 7,2 Hz, H₅), 2,56 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 8,1 Hz, H₃), 2,06 (dddd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ $\approx$ J₃ $\approx$ J₄ = 7,6 Hz, H₄).

(RS)-2-hidróxi-1-(metóxi-carbonil)-pirrolidina (17)⁶⁴.



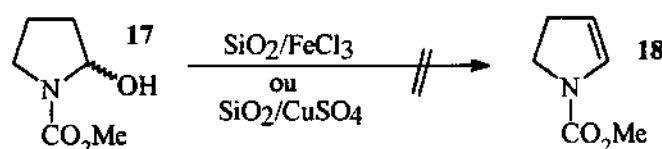
631 mg do carbamato 16 foram submetidos as mesmas condições relatadas no método

1 do experimental relativo ao hemiaminal **6a**. Com isso foram obtidos 558 mg (87 % de rendimento) do hemiaminal **17**, que se apresentava como um líquido incolor. Por apresentar-se homogêneo segundo análise por CCF, foi utilizado nas etapas subsequentes sem qualquer purificação.

CCF: $R_f = 0,27$ (AcOEt/hexano = 2:1, ácido fosfomolibdico).

RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz): $\delta = 5,5$ (m, 1H), 3,9-3,0 (m, 6H), 2,3-1,4 (m, 4H)-rotâmeros.

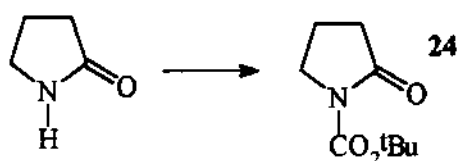
Tentativa de síntese do 1-(metóxi-carbonil)-4,5-diidropirrol (18**) através da desidratação de **17** em sílica impregnada com sais inorgânicos.**



Método 1⁷³. Em um balão de 100 mL foram colocados sílica (5 g) e solução saturada de FeCl_3 em éter etílico (30 mL). O solvente foi removido em rotaevaporador e vácuo (50-60 °C/1 Torr) e, ao pó verde-amarelado obtido, foi adicionada solução do hemiaminal **17** (80,6 mg, 0,55 mmol) em éter etílico (15 mL). O solvente foi removido em rotaevaporador e vácuo (1 Torr/ várias horas), sendo que periodicamente alíquotas foram retiradas e adicionadas a misturas de AcOEt e solução saturada de Na_2CO_3 . As fases de AcOEt eram separadas e analisadas por CCF, o que permitiu observar que o enecarbamato **18**¹³⁹ estava sempre em quantidade muito menor que a de vários outros produtos formados.

Método 2⁷⁴. Em um balão de 50 mL foram colocados $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1,997 g) e H_2O (20 mL). À solução obtida foi adicionada sílica (5,968 g) e a H_2O foi removida em rotaevaporador a 70 °C. O resíduo foi então, submetido à temperatura de 240 °C, por 1 h, numa mufla. Após resfriar em dessecador, 200 mg do pó azul pálido obtido foram adicionados, sob atmosfera de N_2 , a um balão de 10 mL contendo o hemiaminal **17** (15 mg, 0,10 mmol). Cicloexano (4 mL) foi adicionado e o meio reacional refluxado durante 1 h. Através de análise por CCF foi possível observar que o enecarbamato **18**¹³⁹ era formado, mas que havia sempre uma grande quantidade de produtos laterais.

1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2-pirrolidinona (24)¹⁴⁰.



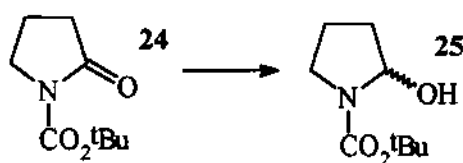
Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, 2-pirrolidinona (0,67 mL, 8,8 mmol), Et₃N (1,2 mL, 8,6 mmol), DMAP (1,00 g, 8,2 mmol) e CH₂Cl₂ (5 mL). À solução obtida foi adicionado Boc₂O (4,1 mL, 17,7 mmol), o que causou a formação de bolhas e a aparição de uma coloração avermelhada. Após 1 h de reação, o meio reacional foi concentrado em rotaevaporador e o resíduo obtido purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 25,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 1,52 g (93 % de rendimento) do carbamato 24, que tinha o aspecto de um óleo amarelado¹⁴¹.

CCF: R_f = 0,27 (AcOEt/hexano= 1:1, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 2990-2850 (média), 1784 (forte), 1751 (forte), 1712 (forte), 1373 (forte), 1313 (forte), 1153 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 3,7 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 7 Hz), 4,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,5 (s, 9H, ¹Bu).

(RS)-1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2-hidróxi-pirrolidina (25)¹²⁶.



Foi utilizado o mesmo procedimento descrito no método 3 do experimental relativo ao hemiaminal 6a. A partir de 482 mg do carbamato 24 foram obtidos, após purificação por comatografia em coluna *flash*, 444 mg (92 % de rendimento) do hemiaminal 25, que se apresentava como um líquido ligeiramente amarelado¹³⁶.

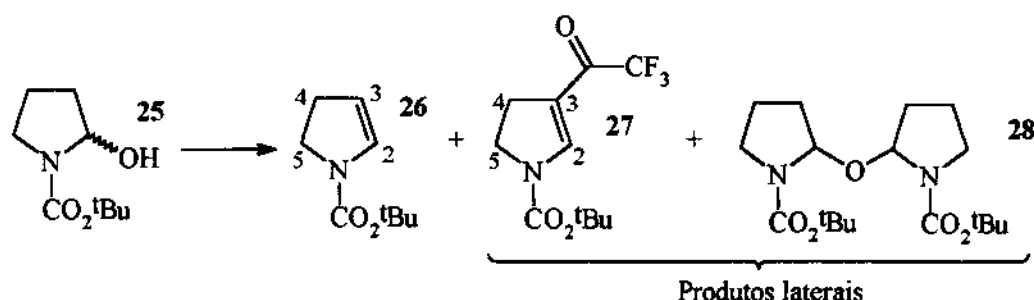
CCF: R_f = 0,35 (AcOEt/hexano= 1:2, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 3600-3200 (média), 2980-2850 (média), 1699 (muito forte),

1683 (muito forte), 1392 (muito forte), 1164 (muito forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): δ = 5,4 (s largo, 1H), 4,0 (s largo, 1H), 3,5-3,0 (m, 2H), 2,2-1,7 (m, 4H), 1,4 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

Síntese de 1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-4,5-diidropirrol (26), 1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-3-(trifluoro-acetil)-4,5-diidropirrol (27) e 1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-[1'-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2'-pirrolidinóxi]-pirrolidina (28).



Método 1. Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **25** (150 mg, 0,80 mmol), 2,6-lutidina (1,87 mL, 16,0 mmol) e tolueno (6,3 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,11 mL, 0,80 mmol) foi adicionado. Após 5 h a 0°C e 1 noite, durante a qual a temperatura se elevou lentamente até a ambiente, o meio reacional foi refluxado por 20 minutos. Após resfriar, solução saturada de NaHCO_3 (6 mL) foi adicionada e a mistura obtida agitada por 40 minutos. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com hexano (2 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução obtida foi lavada com H_2O (4 x 8 mL), tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo rico em tolueno e 2,6-lutidina foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 23,0 cm de sílica, com hexano (100 mL) e AcOEt /hexano (1:20) como eluentes. Após remoção dos eluentes em rotaevaporador foram obtidos 73,5 mg (54 % de rendimento) do enecarbamato **26**, que se apresentava como um líquido incolor. Também foram obtidos 12 mg (5% de rendimento) do acetil-enecarbamato **27**, que tinha o aspecto de um líquido incolor.

Método 2. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o hemiaminal **25** (144 mg, 0,77 mmol) e tolueno (6,6 mL). O balão foi refrigerado em banho de EtOH /gelo-seco (-72°C) e $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,10 mL, 0,77 mmol) foi adicionado. Após 8 h,

Et₃N (2,1 mL, 0,77 mmol) foi adicionada e a reação seguiu seu curso por uma noite, durante a qual a temperatura se elevou lentamente até o valor ambiente. Solução saturada de NaHCO₃ (3 mL) foi adicionada e, após 15 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com hexano (2 x 3 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução obtida foi tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 22,0 cm de sílica, com hexano (100 mL) e AcOEt/hexano (1:15, 140 mL; 1:7, 180 mL) como eluentes. Após remoção dos voláteis em rotaevaporador foram obtidos 33 mg (25 % de rendimento) do enecarbamato **26**. Também foram obtidos 69 mg (50 % de rendimento) de um líquido viscoso e incolor, ao qual foi atribuída a estrutura **28**.

Método 3. Exceto pelo fato de tolueno ter sido substituído por CH₂Cl₂, o procedimento é idêntico ao do método anterior. A partir de 152 mg do hemiaminal **25** foram obtidos 112 mg (81 % de rendimento) do enecarbamato **26**.

26¹⁴²:

CCF: R_f = 0,22 (AcOEt/hexano= 1:20, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 3114 (fraca), 2980-2860 (média), 1705 (forte), 1617 (média), 1410 (forte), 1365 (forte), 1134 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 6,4 (s largo, 1H, H₂), 4,9 (s largo, 1H, H₃), 3,7 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,6 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,6 (m, 2H), 1,4 (s, 9H, ¹Bu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (88), 57 (¹Bu⁺, 100), 68 (60), 69 (38), 78 (4), 96 (16), 113 (26), 169 (M⁺, 8).

27:

CCF: R_f = 0,27 (AcOEt/hexano= 1:10, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 2990-2860 (média), 1728 (forte), 1668 (forte), 1589 (forte), 1423 (forte), 1211 (forte), 1145 (muito forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 7,6 (s largo, 1H, H₂), 3,9 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 10 Hz), 2,9 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 10 Hz), 1,5 (s, 9H, ¹Bu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (45), 57 ($^t\text{Bu}^+$, 100), 96 (14), 112 (4), 140 (4), 192 (4), 265 (M^{++} , 2).

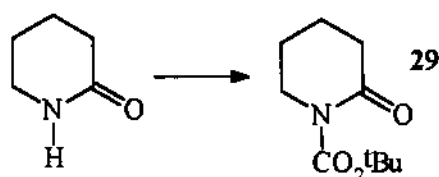
28:

CCF: R_f = 0,18 (AcOEt/hexano = 1:7, ácido fosfomolibdico).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,50-5,26 (m, 2H, CH-O-CH), 3,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,20 (s largo e deformado, 2H), 2,08-1,66 (m, 8H), 1,47 e 1,44 (s, 18H, ^tBu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (60), 57 ($^t\text{Bu}^+$, 95), 70 (100), 114 (60), 130 (34), 170 (6), 186 (13), 207 (1).

1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-piperidinona (29)¹⁴³.



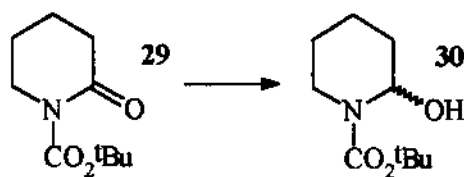
Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , 2-piperidinona (1,770 g, 17,8 mmol), DMAP (140 mg, 1,1 mmol) e acetonitrila (14 mL), e à solução obtida foi adicionado Boc_2O (2,8 mL, 12,2 mmol). Após 48 h de reação os voláteis foram removidos em rotaevaporador e o resíduo foi filtrado numa coluna de 1,6 x 17,0 cm de sílica, com hexano (90 mL) e AcOEt/hexano (1:8, 90 mL; 1:5, 60 mL) como eluentes. Após remoção dos eluentes em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 3,27 g (92 % de rendimento) do carbamato **29** na forma de um líquido ligeiramente amarelado¹⁴⁴.

CCF: R_f = 0,30 (AcOEt/hexano = 1:2, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 2980-2860 (fraca), 1770 (média), 1716 (forte), 1298 (forte), 1250 (média), 1159 (forte), 1140 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): δ = 3,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,5 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

(RS)-1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2-hidróxi-piperidina (30).



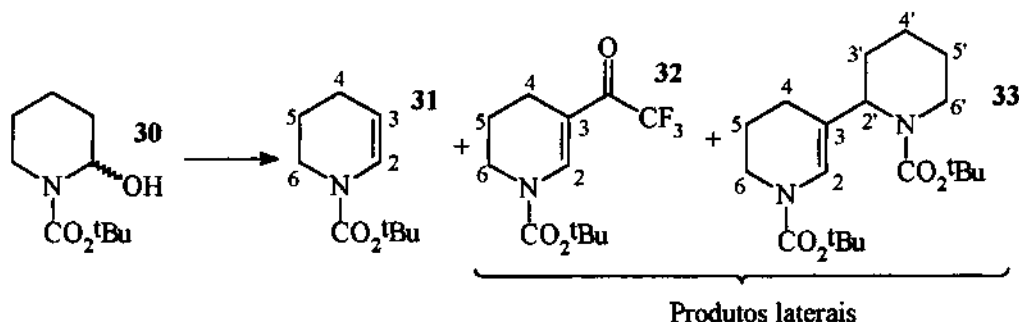
O procedimento descrito no método 3 do experimental relativo ao hemiaminal **6a** foi aplicado a 672 mg do carbamato **29**. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* foram obtidos 607 mg (89 % de rendimento) do hemiaminal **30**, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso¹⁴².

CCF: R_f = 0,35 (AcOEt/hexano = 1:2, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 3600-3300 (média), 2980-2860 (forte), 1699 (muito forte), 1676 (muito forte), 1417 (forte), 1365 (forte), 1163 (muito forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 5,4 (s largo, 1H), 3,8 (s largo, 1,3H), 3,6 (s largo, 0,7H), 3,1 (m, 1H), 2,0-1,4 (m, 6H), 1,4 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

Síntese da 1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-4,5,6,1-tetraidropiridina (31). Obtenção dos seguintes produtos laterais: 1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-3-(trifluoro-acetil)-4,5,6,1-tetraidropiridina (32) e (RS)-1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-3-[1'-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2'-piperidinil]-4,5,6,1-tetraidropiridina (33).



Método 1. 197,2 mg do hemiaminal **30** foram submetidos ao procedimento descrito no método 1 do experimental relativo ao enecarbamato **26**. Após cromatografia em coluna *flash* foram obtidos 114 mg (63 % de rendimento) do enecarbamato **31**, que tinha o aspecto de um líquido incolor. Também foram obtidos 32 mg (12 % de rendimento) do acetil-enecarbamato **32**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso.

Método 2. Foi utilizado o mesmo procedimento descrito no método 3 do experimental relativo ao enecarbamato **26**. A partir de 207 mg do hemiaminal **30** foram obtidos 171 mg (90 % de rendimento) do produto de condensação **33**, que se apresentava como um líquido viscoso ligeiramente amarelado após purificação por cromatografia em coluna *flash*.

31¹⁴²:

CCF: R_f = 0,42 (AcOEt/hexano= 1:10, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 2980-2860 (média), 1693 (forte), 1390 (forte), 1159 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 6,7 (s largo, 1H, H₂), 4,8 (s largo, 1H, H₃), 3,5 (m, 2H), 2,2-1,7 (m, 4H), 1,4 (s, 9H, ¹Bu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (62), 57 (¹Bu⁺, 100), 68 (40), 82 (46), 83 (32), 110 (16), 127 (60), 183 (M⁺, 10).

32:

CCF: R_f = 0,24 (AcOEt/hexano= 1:10, ácido fosfomolibdico).

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 8,2 (s largo, 1H, H₂), 3,6 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 6 Hz), 2,3 (dd, 2H, J₁ $\approx$ J₂ = 6 Hz), 1,9 (m, 2H), 1,5 (s, 9H, ¹Bu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (36), 57 (¹Bu⁺, 100), 110 (10), 154 (4), 179 (4), 206 (4), 223 (4), 279 (M⁺, 1).

33:

CCF: R_f = 0,32 (AcOEt/hexano= 1:5, ácido fosfomolibdico).

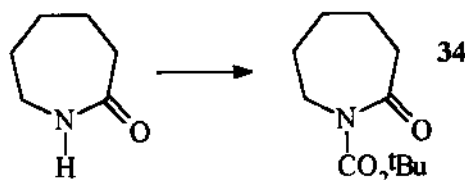
IV (filme líquido): ν = 2980-2850 (média), 1705 (muito forte), 1653 (forte), 1373 (muito forte), 1170 (muito forte), 1115 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6,80 (s largo, 0,5H, H₂), 6,60 (s largo, 0,5H, H₂), 4,74 (s largo, 0,5H), 4,70 (s largo, 0,5H), 3,96 (s largo, 0,5H), 3,92 (s largo, 0,5H), 3,51 (m largo, 0,6H), 3,47 (s largo, 1,4H), 2,76 (d largo, 0,5H, J = 13,2 Hz), 2,67 (d largo, 0,5H, J =

13,7 Hz), 2,08-1,72 (m, 4H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,48 (s, 9,4H), 1,45 (s, 9,6H), 1,27 (s largo, 1H), 0,86 (m, 2H)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (88), 57 ($^t\text{Bu}^+$, 100), 84 (20), 165 (20), 209 (61), 237 (6), 254 (8), 281 (4), 310 (4), 366 (M^{++} , 5).

1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-azepanona (34)¹⁴³.



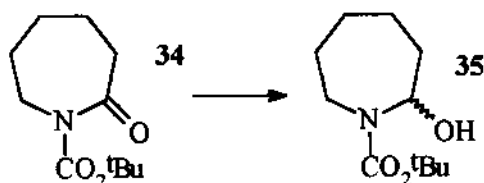
1,26 g da 2-azepanona foram submetidos ao mesmo procedimento utilizado na síntese do carbamato 29. Após filtração em coluna de sílica e remoção dos eluentes em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 1,74 g (73 % de rendimento) do carbamato 34, que tinha o aspecto de um líquido ligeiramente amarelado¹⁴⁴.

CCF: R_f = 0,28 (AcOEt/hexano= 1:3, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 2980-2850 (média), 1768 (média), 1716 (forte), 1151 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): δ = 3,7 (s largo, 2H), 2,5 (s largo, 2H), 1,7 (s largo, 6H), 1,4 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

(RS)-1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-hidróxi-azepana (35).



O procedimento descrito no método 3 do experimental referente ao hemiaminal 6a foi aplicado a 604 mg do carbamato 34. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* foram obtidos 540 mg (88 % de rendimento) do hemiaminal 35, que se apresentava como um sólido branco¹⁴².

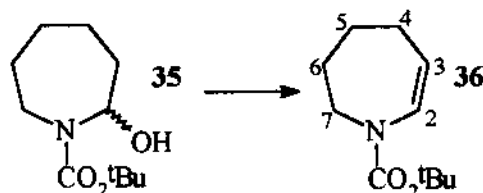
CCF: R_f = 0,27 (AcOEt/hexano= 1:1, ácido fosfomolibdico).

Ponto de fusão = 75,5-78,5 °C.

IV (KBr): ν = 3445 (forte), 2980-2850 (forte), 1693 (muito forte), 1160 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): δ = 5,4 (s largo, 1H), 3,9 (s largo, 1H), 3,5-2,8 (m, 2H), 2,4-1,1 (m, 8H), 1,4 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-4,5,6,7-tetraidroazepina (36).



150 mg do hemiaminal **35** foram submetidos ao mesmo procedimento descrito no método 1 do experimental relativo ao enecarbamato **26**. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* foram obtidos 108 mg (78 % de rendimento) do enecarbamato **36** na forma de um líquido incolor¹⁴².

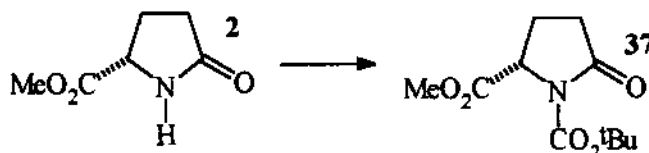
CCF: R_f = 0,50 (AcOEt/hexano= 1:14, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 2980-2850 (média), 1705 (forte), 1653 (média), 1367 (forte), 1163 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): δ = 6,4 (s largo, 0,5H, H_2), 6,3 (s largo, 0,5H, H_2), 4,8 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,2 (s largo, 2H), 1,7 (d largo, 4H, J = 4 Hz) 1,4 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (66), 57 ($^t\text{Bu}^+$, 100), 68 (18), 82 (68), 96 (14), 97 (12), 124 (12), 126 (30), 141 (64), 197 (M^{++} , 4).

(S)-1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-5-(metóxi-carbonil)-2-pirrolidinona (37)¹⁴⁵.



Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , a lactama **2** (413 mg, 2,9 mmol), DMAP (451 mg, 3,7 mmol), Et_3N (0,40 mL, 2,9 mmol) e CH_2Cl_2 (1,6 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e Boc_2O (1,3 mL, 5,7 mmol) foi lentamente

adicionado. O banho foi removido e, após 1 h, o meio reacional foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 22,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 685 mg (98 % de rendimento) do carbamato **37**, que se apresentava como um sólido ligeiramente amarelado. Amostra analítica foi obtida através de recristalização a partir de hexano.

Ponto de fusão = 66,0-69,0 °C (após cromatografia em coluna *flash*); 69,5-70,5 °C (após recristalização a partir de hexano). Literatura: 69,0-70,5 (recristalizado a partir de hexano/Et₂O)^{125b}; 72,0-72,5 (recristalizado a partir de hexano)⁷⁵.

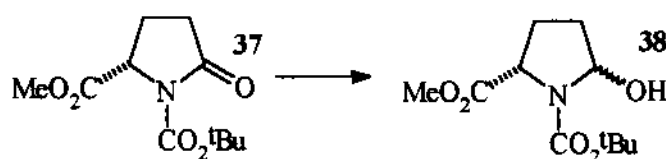
CCF: R_f = 0,29 (AcOEt/hexano = 1:1, ácido fosfomolibdico).

[α]_D²⁰ = -21,3° (c = 1,00 g/100 mL, EtOH). Literatura: [α]_D²⁰ = +40,7° (c = 1,36 g/100 mL, EtOH)^{125b} para (**R**)-**9**; [α]_D²⁵ = -44,3° (c = 1,0 g/100 mL, EtOH)⁷⁵.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 4,5 (m, 1H, H₅), 3,7 (s, 3H, H₃), 2,6-1,8 (m, 4H), 1,4 (s, 9H, ¹Bu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (58), 56 (14), 84 (M⁺ - CO₂ - CH₂C(CH₃)₂ - ¹CO₂Me, 100), 143 (M⁺ - CO₂ - CH₂C(CH₃)₂, 8).

(2RS,5S)-1-(*tert*-butilóxi-carbonil)-2-hidróxi-5-(metóxi-carbonil)-pirrolidina
(**38**)¹²⁶.



O procedimento descrito no método 3 do experimental relativo ao hemiaminal **6a** foi aplicado a 416 mg do carbamato **37**. Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, foram obtidos 354 mg (84 % de rendimento) do hemiaminal **38**, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso¹⁴².

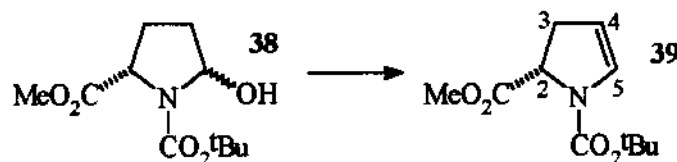
CCF: R_f = 0,32 (AcOEt/hexano = 1:2, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 3454 (média), 2977 (média), 1744 (forte), 1700 (forte), 1385

(forte), 1194 (forte), 1164 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): δ = 5,5 (s, largo), 4,3-3,9 (m, 2H), 3,8-3,6 (m, 3H), 2,4-1,8 (m, 4H), 1,4 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros + diastereoisômeros.

(S)-1-(*terc*-butilóxi-carbonil)-2-(metóxi-carbonil)-2,3-diidropirrol (39).



Foi utilizado o método 5 do experimental relativo ao enecarbamato 8a. A partir de 158,5 mg do hemiaminal 38 foram obtidos 114,7 mg (78 % de rendimento) do enecarbamato 39, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso¹⁴⁶.

CCF: R_f = 0,34 (AcOEt/hexano = 1:5, ácido fosfomolibdico).

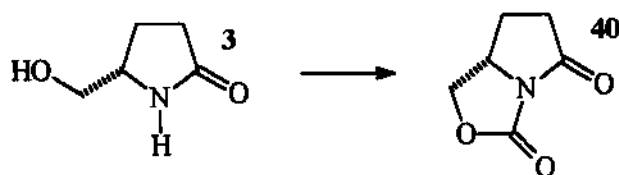
$[\alpha]_D^{20}$ = -64,7° (c = 0,79 g/100 mL, MeOH). Literatura: $[\alpha]_D^{20}$ = -108° (c = 0,71 g/100 mL, MeOH)²⁸.

IV (filme líquido): ν = 2980-2850 (fraca), 1760 (forte), 1700 (forte), 1402 (forte), 1129 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6,65 (s largo, 0,5H, H_5), 6,51 (s largo, 0,5H, H_5), 4,95 (s largo, 0,5H, H_4), 4,91 (s largo, 0,5H, H_4), 4,66 (dd, 0,5H, J_1 = 5,3 Hz, J_2 = 11,9 Hz), 4,58 (dd, 0,5H, J_1 = 5,5 Hz, J_2 = 12,1 Hz), 3,10 (d largo, 0,5 H, J = 14,6 Hz), 3,01 (d largo, 0,5H, J = 14,3 Hz), 2,68 (d largo, 0,5H, J = 14,3 Hz), 2,62 (d largo, 0,5H, J = 14,6 Hz), 1,48 (s, 4H, ^tBu), 1,43 (s, 5H, ^tBu)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 41 (50), 57 ($^t\text{Bu}^+$, 84), 68 (M^{++} - CO_2 - $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ - $^+\text{CO}_2\text{Me}$ 100), 127 (12), 154 (2), 171 (2), 227 (M^{++} , 4).

(S)-1-aza-3-oxa-2,8-dioxo-biciclo[3.3.0]octano (40).



Método 1⁷⁷. Em um balão de 100 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, trifosgênio (404,6 mg, 1,34 mmol) e THF (10 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de CCl₄/gelo-seco (-24 °C) e uma solução do álcool 3 (380,6 mg, 3,30 mmol) e Et₃N (1,6 mL, 11,5 mmol) em THF (30 mL) foi lentamente adicionada. A reação foi mantida a 0 °C por 1h, à temperatura ambiente por 24 h e sob refluxo por 4 h. Análise por CCF não revelou alteração na proporção dos produtos. Após resfriar, o meio reacional foi filtrado em algodão e concentrado em rotevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 17,0 cm de sílica, com CHCl₃ (230 mL), AcOEt/CHCl₃ (1:1, 120 mL) e AcOEt (90 mL) como eluentes. Após remoção dos eluentes foram obtidos 42,5 mg (9 % de rendimento) do biciclo 40, que se apresentava como um sólido branco.

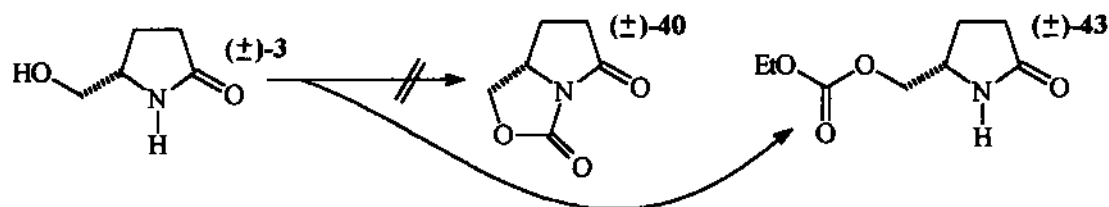
Método 2⁷⁶. Em um balão de 250 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o álcool 3 (3,95 g, 34,2 mmol), piridina (5,6 mL, 69 mmol) e CH₂Cl₂ (105 mL). O balão foi refrigerado em banho de gelo e uma solução de COCl₂ (5,2 g, 52 mmol) em tolueno (24 mL) foi lentamente adicionada. O banho foi removido e, após 24 h, o meio reacional foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,7 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 335 mg (7 % de rendimento) do biciclo 40.

CCF: R_f = 0,26 (AcOEt, ácido fosfomolibdico).

Ponto de fusão = 134-135 °C (literatura⁷⁶ = 140-142 °C)

RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz)¹⁴⁷: δ = 4,72 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 8,2 Hz), 4,18 (dd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 8,8 Hz), 2,84 (ddd, 1H, J₁ = 8,0 Hz, J₂ 12,8 Hz, J₃ = 17,6 Hz), 2,70 (ddd, 1H, J₁ = 1,1 Hz, J₂ = 8,5 Hz, J₃ = 17,4 Hz), 2,44 (dddd, 1H, J₁ = 1,3 Hz, J₂ = 6,3 Hz, J₃ = 7,7 Hz, J₄ = 12,4 Hz), 2,08 (dddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 9,0 Hz, J₃ ≈ J₄ = 12,4 Hz).

Tentativa de síntese de (RS)-1-aza-3-oxa-2,8-dioxo-biciclo[3.3.0]octano [(±)40].
Obtenção do seguinte produto lateral: (RS)-5-[(etóxi-carbonilóxi)-metil]-2-pirrolidinona [(±)-43]⁷⁸.



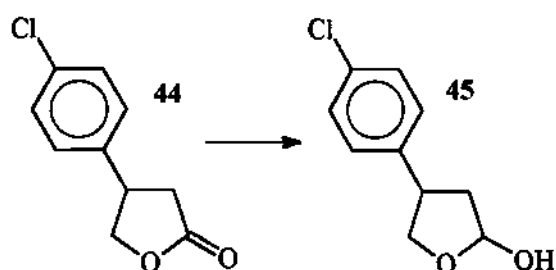
Em um balão de 10 mL foram colocados o álcool (±)-3 (203,2 mg, 1,76 mmol), K_2CO_3 (26,9 mg, 0,19 mmol) e $(EtO)_2CO$ (0,6 mL, 4,9 mmol). O Balão foi mantido num banho a 120 °C por 4 h e, após resfriar, a ele foi adicionado AcOEt (15 mL). A mistura obtida foi filtrada em algodão e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de sílica de 2,5 x 14,5 cm, com $CHCl_3/MeOH$ (10:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 209 mg (63 % de rendimento) do carbonato (±)-43, que tinha o aspecto de um líquido incolor.

CCF: $R_f = 0,44$ ($MeOH/CHCl_3 = 1:10$, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 3600-3200$ (média), 2990-2850 (média), 1751 (forte), 1694 (média), 1259 (forte) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 80 MHz): $\delta = 7,0$ (s largo, 1H), 4,6-3,7 (m, 5H), 2,4 (dd, 2H, $J_1 \approx J_2 = 7$ Hz), 1,9 (m, 2H), 1,2 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

4-(4-cloro-fenil)-2-hidróxi-tetraidrofurano (45)¹⁴⁸.



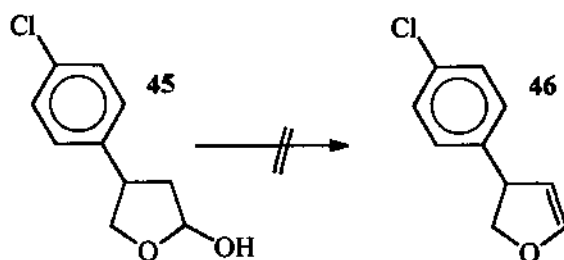
Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, a lactona (±)-44 (80,1 mg, 0,407 mmol) e tolueno (2,1 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de

gelo-seco/EtOH (-72 °C) e DIBAL-H 1N em tolueno (0,53 mL) foi adicionado gota-a-gota. Após 2,5 h de reação uma solução saturada de NaOAc (0,88 mL) foi adicionada e o banho de refrigeração removido. A mistura resultante foi então, vertida sobre outra de éter etílico (3 mL) e solução saturada de NH₄Cl (1,8 mL). Após 1,5 h de agitação a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais éter (2 x 2 mL). As fases de éter foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,4 x 25,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 76,7 mg (95 % de rendimento) do lactol **45**, que tinha o aspecto de um sólido branco.

CCF: R_f = 0,28 (AcOEt/hexano= 1:1, ácido fosfomolibdico).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,69 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,42 (dd, 0,6H, J₁ ≈ J₂ = 7,9 Hz), 4,20 (dd, 0,4H, J₁ ≈ J₂ = 8,2 Hz), 3,91 (dd, 0,4H, J₁ ≈ J₂ = 9,1 Hz), 3,79 (dd, 0,6H, J₁ ≈ J₂ = 7,7 Hz), 3,69 (ddd, 0,6H, J₁ ≈ J₂ = 7,7 Hz, J₃ = 17,2 Hz), 3,39 (ddd, 0,4H, J₁ = 7,9 Hz, J₂ = 9,7 Hz, J₃ = 17,8 Hz), 2,95 (d, 0,4H, J = 2,9 Hz), 2,87 (s, 0,6H), 2,62 (ddd, 0,4H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 9,9 Hz, J₃ = 13,5 Hz), 2,34 (dd, 0,6H, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 13,2 Hz), 2,06 (ddd, 0,6H, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 9,2 Hz, J₃ = 13,3 Hz), 1,94 (ddd, 0,4H, J₁ = 2,9 Hz, J₂ = 7,9 Hz, J₃ = 13,6 Hz)-diastereoisômeros.

Tentativa de síntese de (RS)-4-(4-cloro-fenil)-4,5-diidrofurano [(±)-**46**].



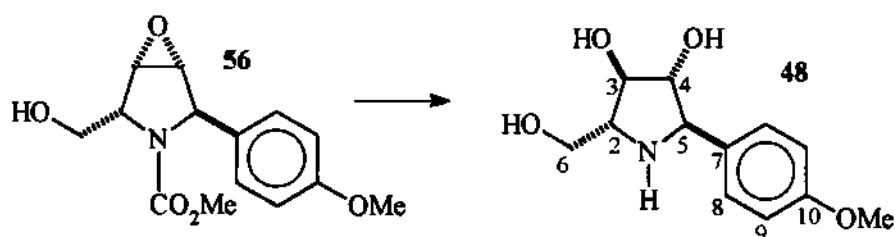
Método 1. 6,4 mg do lactol **45** foram submetidos ao procedimento descrito no método 5 do experimental relativo ao enecarbamato **8a**. Análise do produto bruto por CCF revelou a presença de várias substâncias, sendo a principal o próprio material de partida.

Método 2. 23,7 mg do lactol **45** também foram submetidos ao procedimento descrito

no método 5 do experimental relativo ao enecarbamato **8a**, sendo que neste caso foram utilizados 2,2 equivalentes (0,26 mmol) de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. Apesar da grande quantidade do anidrido, análise por CCF revelou um comportamento análogo ao relatado no método anterior. Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, com AcOEt/hexano (1:2) como eluente, foram recuperados 8,6 mg (36 % do material de partida) do lactol **45**.

Método 3. 19,8 mg do lactol **45** foram submetidos ao procedimento descrito no método 5 do experimental relativo ao enecarbamato **8a**, sendo que neste caso foi adicionada $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,3 mL) após 1 noite de reação. Aliquotas foram coletadas antes da adição de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$, depois da adição e depois do refluxo. Análise por CCF revelou, em todos os casos, um comportamento idêntico ao relatado nos métodos 1 e 2.

(R,R,R,R)-2-(hidróxi-metil)-3,4-diidroxi-5-(4-metóxi-fenil)-pirrolidina (48**)⁹³.**



Em um balão de 3 mL foram colocados o epóxi-álcool **56** (4,7 mg, 0,017 mmol) e 1,2 mL de uma solução de H_2SO_4 (0,2 mL), H_2O (2 mL) e dioxano (3 mL). Após 48 h de refluxo, o balão foi refrigerado em banho de gelo e o meio reacional alcalinizado com NaHCO_3 sólido. A mistura obtida foi lavada com MeOH (3 x 1 mL) e a solução obtida concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 0,9 x 31,0 cm de sílica, com MeOH/ CHCl_3 / NH_4OH (16:102:1, 70 mL; 16:51:1, 40 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 2,9 mg (72 % de rendimento) do triol **48**, que tinha uma coloração ligeiramente amarelada e uma consistência semisólida.

CCF: $R_f = 0,30$ ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1:16:48$, *p*-anisaldeído, marron escuro).

RMN ^1H (D_2O , 500 MHz): $\delta = 7,22$ (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_8), 6,85 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_9), 4,00 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, H_4), 3,84 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, H_5), 3,82 (dd, 1H,

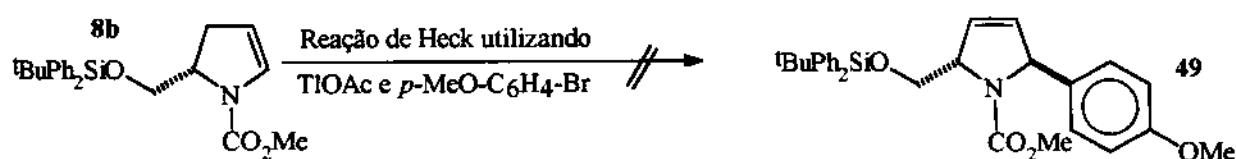
$J_1 \approx J_2 = 7,6$ Hz, H_3), 3,65 (s, 3H, CH_3), 3,61 (dd, 1H, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, CH_2), 3,56 (dd, 1H, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, CH_2), 3,16 (ddd, 1H, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 \approx J_3 = 6,7$ Hz, H_2).

RMN ^{13}C (D_2O , 126 MHz): $\delta = 158,7$ (C), 129,8 (C), 128,7 (CH), 114,1 (CH), 80,6 (CH), 76,2 (CH), 62,9 (CH), 61,3 (CH), 61,2 (CH_2), 55,1 (CH_3).

EM: m/z (%) = 58 ($HOCH=CHNH^+$, 73), 77 (58), 91 (37), 121 (89), 134 (80), 148 (27), 162 ($M^{++} - HOCH=CHOH - \cdot OH$, 76), 179 ($M^{++} - HOCH_2CH_2NH^+$, 100), 208 ($M^{++} - CH_2OH$, 20), 222 ($M^{++} - \cdot OH$ 5), 239 (M^{++} , 3).

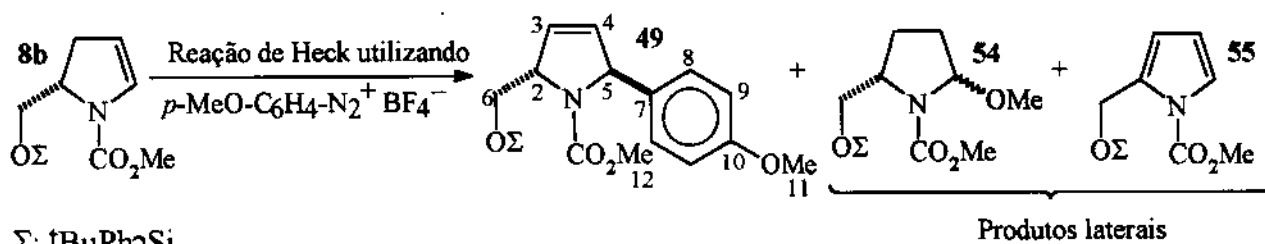
EM alta resolução: m/z calculado para $C_{12}H_{17}NO_4 = 239,11576$. Experimental = 239,11577.

Tentativa de síntese de (S,S)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-5-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (49) através da exposição de 8b às condições da reação de Heck utilizando $ArBr/TIOAc$ ¹⁴⁹.



Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o enecarbamato **8b** (92,0 mg, 0,23 mmol), iPr_2NEt (0,08 mL, 0,46 mmol), TIOAc (144 mg, 0,55 mmol), 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (10,1 mg, 0,02 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,6 mg, 0,01 mmol), *p*-MeO-C₆H₄-Br (0,04 mL, 0,3 mmol) e DMF (4 mL). A mistura resultante foi aquecida em banho de óleo entre 70-80 °C durante três dias, sem que fosse observada a aparição de qualquer produto principal através de análise por CCF. Após resfriar, H_2O (5 mL) foi adicionada e a mistura obtida extraída com hexano (3 x 4 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante foi concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,7 x 23,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo foram recuperados 64,0 mg (70 % do material de partida) do enecarbamato **8b**.

Síntese de (S,S)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-5-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (49) através da reação de Heck de 8b utilizando $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{BF}_4^-$. Obtenção dos seguintes produtos laterais: (2RS, 5S)-5-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-metóxi-1-(metóxi-carbonil)-pirrolidina (54) e 2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-pirrol (55).



Método 1¹⁵⁰. Em um balão cônico de 3 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o enecarbamato **8b** (29,2 mg, 0,07 mmol), $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{BF}_4^-$ (16,9 mg, 0,08 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,0 mg, 0,004 mmol) e MeOH (0,3 mL). Após 50 minutos de reação foi observado através de CCF que o enecarbamato **8b** havia sido totalmente consumido e, então, solução saturada de NaHCO_3 (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante extraída com CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 25,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:10, 100 mL; 1:5, 50 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 11,3 mg (36 % de rendimento) do metóxi-carbamato **54**, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso.

Método 2¹⁵⁰. Em um balão cônico de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o enecarbamato **8b** (30,0 mg, 0,07 mmol), $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{BF}_4^-$ (16,8 mg, 0,07 mmol), MeOH (0,2 mL), 2,6-lutidina (0,04 mL, 0,34 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,0 mg, 0,004 mmol). Após 1,8 h de reação, foi observado através de análise por CCF que o enecarbamato **8b** parecia intacto e, então, mais $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,0 mg, 0,004 mmol) foi adicionado e o balão mergulhado num banho de óleo a 65 °C. Passada 1 h, o enecarbamato havia sido totalmente consumido, segundo análise por CCF. Assim, o balão foi resfriado e o meio reacional concentrado em

rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 23,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:10) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 3,0 mg (10 % de rendimento) do pirrol **55**, que tinha o aspecto de um líquido incolor e viscoso.

Método 3¹⁵⁰. Sob atmosfera de argônio foram colocados num balão de 5 mL, o enecarbamato **8b** (150,3 mg, 0,38 mmol), *p*-MeO-C₆H₄-N₂⁺ BF₄⁻ (83,4 mg, 0,38 mmol), 2,6-di-*terc*-butil-piridina (0,32 mL, 1,5 mmol), EtOH (1 mL) e Pd(OAc)₂ (8,24 mg, 0,037 mmol). Imediatamente após a adição de Pd(OAc)₂, o balão foi mergulhado num banho de óleo a 55 °C. O meio reacional, de coloração amarelo-castanho, começou a liberar bolhas imediatamente e só parou uns 15 minutos depois, quando a coloração já era bem escura. Análise por CCF revelou então, que todo o enecarbamato **8b** já havia sido consumido. O banho foi removido e foram adicionados hexano (1,5 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (2 mL). A fase orgânica foi separada e a aquosa lavada com hexano (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com NaSO₄ anidro, filtrada em algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo líquido obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,4 x 21,5 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:8, 80 mL; 1:6, 70 mL; 1:4, 50 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 105,8 mg (55 % de rendimento) do diidropirrol **49**, que se apresentava como um líquido viscoso e incolor que, lentamente, ganhava uma coloração amarelada.

Método 4¹⁵⁰. Em um balão cônico de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o enecarbamato **8b** (33,3 mg, 0,08 mmol), KOAc (32,4 mg, 0,33 mmol), *p*-MeO-C₆H₄-N₂⁺ BF₄⁻ (19,4 mg, 0,09 mmol), Pd(OAc)₂ (0,50 mg, 0,002 mmol) e EtOH (0,5 mL). Tão logo EtOH foi adicionado, começou uma forte liberação de bolhas, que durou uns 3 minutos. Nesse momento, análise por CCF revelou que quase todo o enecarbamato **8b** ainda parecia intacto. Mesmo após 2 h em banho de óleo a 50 °C, o aspecto continuava o mesmo, segundo análise por CCF.

Método 5¹⁵⁰. Em um balão cônico de 6 mL foram adicionados, sob atmosfera de

argônio, o enecarbamato **8b** (36,8 mg, 0,09 mmol), $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}_2^+ \text{BF}_4^-$ (21,8 mg, 0,10 mmol), 2,6-di-*tert*-butil-piridina (0,06 mL, 0,27 mmol) e MeCN (0,4 mL). Logo após a adição de MeCN foi adicionado $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,22 mg, 0,054 mmol). Análise por CCF revelou que apenas após 24 h o enecarbamato **8b** havia sido totalmente consumido e, então, H_2O (1 mL) foi adicionada e a mistura extraída com hexano (3 x 1 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:10, 50 mL; 1:5, 60 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 7,3 mg (16 % de rendimento) do diidropirrol **49**.

Método 6¹⁵⁰. Em um balão de 7 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o enecarbamato **8b** (38,7 mg, 0,10 mmol), KOAc (31,7 mg, 0,32 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,43 mg, 0,006 mmol) e MeCN (0,4 mL). Logo em seguida foi adicionado $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-N}^+ \text{BF}_4^-$ (23,0 mg, 0,10 mmol). Após 30 minutos de reação foi observado, através de CCF, que havia alguns produtos formados, mas que grande parte do enecarbamato **8b** ainda estava intacta. Esse quadro permaneceu por até 24 h sem qualquer alteração aparente.

49:

CCF: $R_f = 0,31$ (AcOEt/hexano = 1:5, *p*-anisaldeído, vermelho sangue).

IV (filme líquido): $\nu = 3080\text{-}3000$ (fraca), 2980-2850 (média), 1705 (forte), 1511 (forte), 1460 (forte), 1377 (forte), 1248 (forte), 1112 (forte), 824 (média), 702 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz): $\delta = 7,64\text{-}7,56$ (m, 4H, PhSi), 7,35-7,29 (m, 6H, PhSi), 7,08 (d, 0,8H, $J = 8,6$ Hz, H_8), 7,02 (d, 1,2H, $J = 8,6$ Hz, H_8), 6,72 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_9), 5,92 (ddd, 0,4H, $J_1 \approx J_2 = 1,7$ Hz, $J_3 = 6,2$ Hz), 5,87 (ddd, 0,6 H, $J_1 \approx J_2 = 1,7$ Hz, $J_3 = 6,2$ Hz), 5,76 (ddd, 0,4H, $J_1 \approx J_2 = 1,6$ Hz, $J_3 = 6,3$ Hz), 5,68 (ddd, 0,6H, $J_1 \approx J_2 = 1,6$ Hz, $J_3 = 6,3$ Hz), 5,37 (dd, 0,4H, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 5,4$ Hz, H_5), 5,31 (dd, 0,6H, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, H_5), 4,79 (m, 0,6H, H_2), 4,65 (m largo, 0,4H, H_2), 4,03 (dd, 0,6H, $J_1 = 5,4$ Hz, $J_2 = 9,7$ Hz, CH_2), 3,97 (dd, 0,6H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 9,7$ Hz, CH_2), 3,90 (dd, 0,4H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 =$

9,7 Hz, CH₂), 3,79 (dd, 0,4H, J₁ = 5,8 Hz, J₂ = 9,7 Hz, CH₂), 3,75 e 3,74 (dois s, 3H, H₁₁), 3,36 e 3,35 (dois s, 3H, H₁₂), 1,05 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz, 65 °C): δ = 7,61 (m, 4H), 7,33 (s, 6H), 7,04 (m largo, 2H), 6,74 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,89 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,78 (s largo, 0,6H), 4,66 (s largo, 0,4H), 4,05-3,90 (m largo, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

RMN ¹³C (CCl₄, 75 MHz): δ = 158,7 (C), 158,5 (C), 153,5 (C), 152,6 (C), 135,3 (CH), 133,8 (C), 133,3 (C), 133,2 (C), 133,1 (C), 132,3 (C), 131,6 (CH), 129,4 (CH), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 128,3 (CH), 127,5 (CH), 127,4 (CH), 127,3 (CH), 127,2 (CH), 127,1 (CH), 127,0 (CH), 113,4 (CH), 113,2 (CH), 68,6 (CH), 68,3 (CH), 66,4 (CH), 65,5 (CH), 64,2 (CH₂), 62,8 (CH₂), 54,5 (CH₃), 54,4 (CH₃), 51,3 (CH₃), 51,2 (CH₃), 26,9 (CH₃), 26,8 (CH₃), 26,7 (CH₃), 19,3 (C), 19,1 (C)-rotâmeros.

RMN ¹³C (CCl₄, 75 MHz, 65 °C): δ = 159,6, 136,0, 134,2, 132,2, 129,9, 128,0, 127,8, 114,1, 114,0, 68,8, 66,8, 63,6, 54,8, 51,4, 27,2, 27,0, 19,4.

EM: m/z (%) = 44 (100), 57 (54), 69 (38), 147 (35), 213 (19), 232 (M⁺⁺ - ^tBuPh₂SiOCH₂[•], 100), 336 (3), 444 (M⁺⁺ - ^tBu, 33).

54:

CCF: R_f = 0,18 (AcOEt/hexano = 1:10, ácido fosfomolibdico).

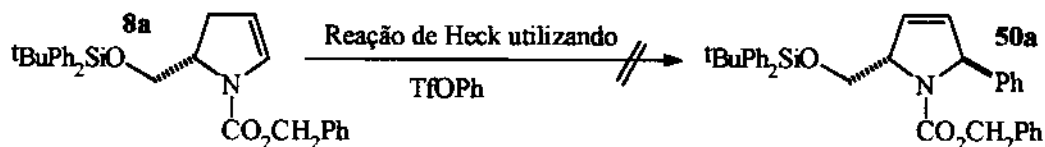
RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 7,6 (m, 4H, Ph), 7,3 (m, 6H, Ph), 5,1 (d, 1H, J = 4 Hz, N-CH-O), 4,1-3,6 (m, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 2,2-1,7 (m, 4H), 1,0 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros + diastereoisômeros.

55:

CCF: R_f = 0,41 (AcOEt/hexano = 1:10, ácido fosfomolibdico).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,71 (dd, 4H, J₁ = 1,7 Hz, J₂ = 7,9 Hz, Ph), 7,41 (m, 6H, Ph), 7,22 (dd, 1H, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 3,3 Hz), 6,39 (dd, 1H, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 3,3 Hz), 6,20 (dd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 3,3 Hz), 4,96 (s, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 1,09 (s, 9H, ^tBu).

Tentativa de síntese de (S,S)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-5-fenil-2,5-diidropirrol (50a) através da exposição 8a às condições da reação de Heck de 8a utilizando TfOPh.

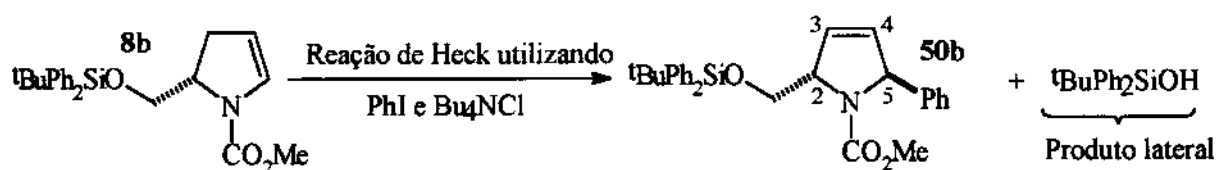


Método 1¹⁵¹. Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, Pd(OAc)₂ (7,0 mg, 0,03 mmol), 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (49 mg, 0,11 mmol), ⁱPr₂NEt (0,75 mL, 4,3 mmol) e benzeno (1 mL). O balão foi mergulhado num banho de óleo a 60-70 °C. Inicialmente a coloração que era amarelo-marron passou a vermelho e, após 1,5 h de aquecimento, tornou-se marron bem escuro. O enecarbamato **8a** (97,0 mg, 0,21 mmol) e TfOPh (52,0 mg, 0,23 mmol) foram adicionados e o meio reacional permaneceu sob aquecimento por 80 h. Durante todo esse período várias análises por CCf indicavam que o enecarbamato **8a** não estava sendo consumido. Após resfriar, o meio reacional foi filtrado em sílica com CH₂Cl₂ como eluente, e o líquido obtido foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 15,0 cm de sílica, com ACOEt/hexano (1:6) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram recuperados 34,0 mg (35 % do material de partida) do enecarbamato **8a**.

Método 2¹⁵¹. Foi utilizado o mesmo procedimento relatado no método 1, com exceção do fato da ⁱPr₂NEt ter sido substituída pelo 1,8-bis-(dimetil-amino)-naftaleno. O resultado foi semelhante ao obtido no método 1.

Método 3¹⁵². Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o enecarbamato **8a** (66,9 mg, 0,14 mmol), DMF (1,2 mL), Et₃N (0,04 mL, 0,27 mmol), 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (3,23 mg, 0,008 mmol), Pd(OAc)₂ (1,56 mg, 0,007 mmol) e TfOPh (34,0 mg, 0,15 mmol). Após 24 h à temperatura ambiente não foi observada qualquer alteração no meio reacional através de análise por CCF. O meio foi aquecido em banho de óleo a 50-60 °C por 24 h e a 90-100 °C por mais 60 h, mas segundo análise por CCF o enecarbamato **8a** parecia estar praticamente intacto.

Síntese de (S,S)-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-5-fenil-1-(metóxi-carbonil)-2,5-diidropirrol (50b) através da exposição de 8b às condições da reação de Heck utilizando PhI/Bu₄NCl^{153,154}.



Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o enecarbamato **8b** (46,6 mg, 0,12 mmol), Ph₃P (6,1 mg, 0,02 mmol), KOAc (42,5 mg, 0,43 mmol), Pd(OAc)₂ (11,2 mg, 0,05 mmol), Bu₄NCl (42,4 mg, 0,15 mmol) DMF (1,6 mL) e PhI (0,04 mL, 0,3 mmol). A mistura obtida foi mantida num banho de óleo entre 80 e 100 °C e, apenas após 48 h, o enecarbamato **8b** foi totalmente consumido, segundo análise por CCF. O meio reacional foi refrigerado, H₂O (2 mL) foi adicionado e a mistura obtida extraída com hexano (3 x 2 mL) e AcOEt/hexano (1:1, 4 x 2 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante foi concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:7) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 9,6 mg (32 % de rendimento) de tBuPh₂SiOH e 15 mg (27 % de rendimento) do diidropirrol **50b**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso.

50b:

CCF: R_f = 0,28 (AcOEt/hexano= 1:6, *p*-anisaldeído, vermelho).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,74-7,62 (m, 5H, PhSi), 7,47-7,18 (m, 11H, PhSi + Ph), 5,97 (ddd, 0,5H, J₁ ≈ J₂ = 2,0 Hz, J₃ = 5,9 Hz, H₃ ou H₄), 5,90 (ddd, 0,5H, J₁ ≈ J₂ = 2,0 Hz, J₃ = 5,9 Hz, H₃ ou H₄), 5,82 (ddd, 0,5H, J₁ ≈ J₂ = 2,0 Hz, J₃ = 5,9 Hz, H₃ ou H₄), 5,77 (ddd, 0,5H, J₁ ≈ J₂ = 2,0 Hz, J₃ = 5,9 Hz, H₃ ou H₄), 5,53 (ddd, 0,5H, J₁ ≈ J₂ = 2,0 Hz, J₃ = 5,2 Hz), 5,46 (ddd, 0,5H, J₁ ≈ J₂ = 2,0 Hz, J₃ = 5,2 Hz), 4,92 (m, 0,5H), 4,83 (m, 0,5H), 4,13 (dd, 0,5H, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 9,8 Hz), 4,01 (dd, 0,5H, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 9,8 Hz), 3,95 (dd, 0,5H, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 9,8 Hz), 3,86 (dd, 0,5H, J₁ = 5,2 Hz, J₂ = 9,8 Hz), 3,44 (s, 1,5 H,

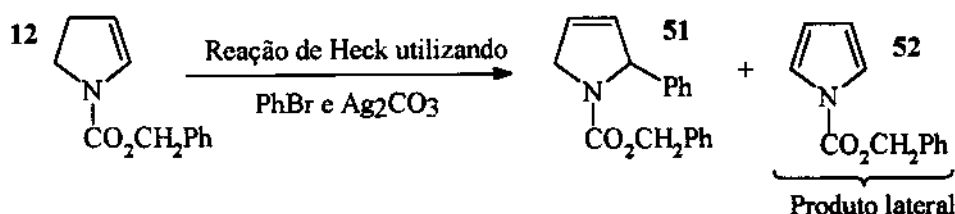
OCH₃), 3,39 (s, 1,5 H, OCH₃), 1,06 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros ou/e diastereoisômeros.

EM: m/z (%) = 91 (10), 117 (18), 183 (18), 202 (M⁺⁺ - ^tBuPh₂SiOCH₂[•], 60), 414 (M⁺⁺ - ^tBu, 100).

^tBuPh₂SiOH:

RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz): δ = 7,7 (m, 4H), 7,3 (m, 6H), 2,5 (s largo, 1H), 1,0 (s, 9H).

Síntese de (RS)-1-(benzilóxi-carbonil)-2-fenil-2,5-diidropirrol (51) através da exposição de 12 às condições da reação de Heck utilizando PhBr/Ag₂CO₃¹⁵⁵. Obtenção de 1-(benzilóxi-carbonil)-pirrol (52) como produto lateral.



Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o enecarbamato **12** (96,5 mg, 0,47 mmol) e CH₃CN (6 mL). À solução obtida foram adicionados Ag₂CO₃ (248,6 mg, 0,89 mmol), PhBr (0,52 mL, 4,94 mmol), 1,2-bis-(difeníl-fosfino)-propano (57mg, 0,13 mmol) e Pd(OAc)₂ (20,4 mg, 0,09 mmol). O meio reacional foi submetido a refluxo, sendo o desenvolver da reação acompanhado através de análise por CCF. Após 14 h o enecarbamato **12** havia sido totalmente consumido e então, ao meio reacional foram adicionados AcOEt (4 mL) e HCl 5 % (8 mL). Após forte agitação durante uns 10 minutos a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais AcOEt (3 x 4 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante lavada com H₂O (2 x 8 mL), tratada com NaHCO₃ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 2,0 x 16,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:9, 50 mL; 1:7, 45 mL; 1:5, 48 mL; 1:4, 75 mL; 1:3, 80 mL; 1:1, 80 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 37,1 mg (28 % de rendimento) do diidropirrol **51**, na forma de um líquido ligeiramente amarelado. Também

foram obtidos 9,4 mg (10 % de rendimento) do pirrol **52**, sob a forma de um líquido incolor. Como **52** parecia ser o produto principal no material bruto, quando analisado por CCF, aparentemente houve perda durante a purificação.

51:

CCF: $R_f = 0,26$ (AcOEt/hexano= 1:4, ácido fosfomolibdico).

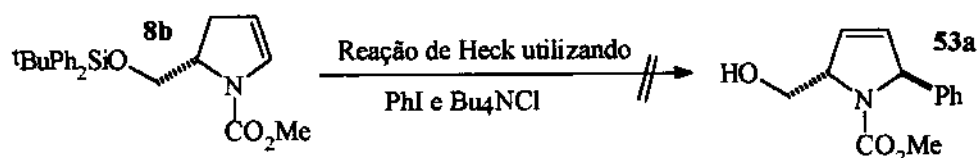
RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): $\delta = 7,1$ (s, 9H), 6,9 (m, 1H), 5,8 (m, 2H), 5,4 (m 1H), 4,9 (s largo, 2H), 4,3 (s largo, 2H)-rotâmeros.

52:

CCF: $R_f = 0,30$ (AcOEt/hexano= 1:18, ácido fosfomolibdico)

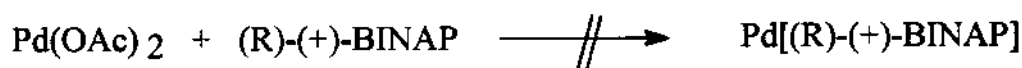
RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz): $\delta = 7,3$ (s, 5H, Ph), 7,2 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 6,1 (d, 2H, $J = 2$ Hz), 5,2 (s, 2H, CH_2).

Tentativa de síntese de (S,S)-5-fenil-2-(hidróxi-metil)-1-(metóxi-carbonil)-2,5-diidropirrol (53**) através da exposição de **8b** às condições da reação de Heck utilizando $\text{PhI}/\text{Bu}_4\text{NCl}$ ¹⁵³.**



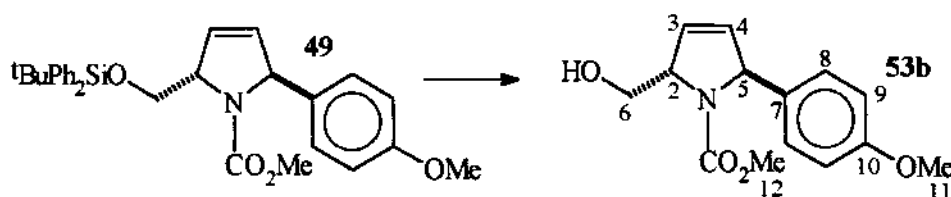
Foi utilizado o mesmo procedimento descrito para a síntese do diidropirrol **50b**. Porém, neste caso a reação foi prolongada por mais 48 h, até total consumo do diidropirrol **50b**. Análise por CCF de várias alíquotas do meio reacional demonstraram a formação de uma mistura complexa, sem que nenhum dos produtos pudesse ser encarado como o principal.

Tentativa de obtenção do complexo de paládio zero com (R)-(+)-BINAP^{23a}.



Em um balão de 8 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), (R)-(+)-BINAP (25,0 mg, 0,04 mmol), tolueno (2 mL) e ⁱPr₂NEt (0,14 mL, 0,80 mmol). Vale mencionar que, neste caso, tanto tolueno como ⁱPr₂NEt foram submetidos ao fluxo de argônio durante 40 minutos para a remoção de oxigênio. O balão reacional foi então, mergulhado num banho de óleo a 65 °C. Após 1 h o meio reacional se apresentava com uma coloração vermelho sangue, que passou para marron escuro após um total de 12 h no banho de óleo. Como esta última coloração indicava a destruição do catalisador^{23a}, a reação foi abandonada.

(S,S)-2-(hidróxi-metil)-1-(metóxi-carbonil)-5-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (53b)¹⁵⁶.



Sob atmosfera de argônio foram colocados num recipiente de polietileno de alta densidade, o diidropirrol **49** (105,8 mg, 0,211 mmol) e THF (3 mL). À solução homogênea resultante foram adicionados 4,5 mL de uma suspensão obtida a partir da combinação de piridina (0,96 mL, 11,9 mmol), piridina/HF (0,36 mL, 12,6 mmol de HF e 1,4 mmol de piridina) e THF (4 mL). Após 72 h à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre outra de CH₂Cl₂ (5 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (10 mL). Após 10 minutos de agitação a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com NaHCO₃ anidro, filtrada em algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo líquido obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (2:1, 80 mL; 3:1, 40 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 41 mg (74 % de rendimento) do álcool

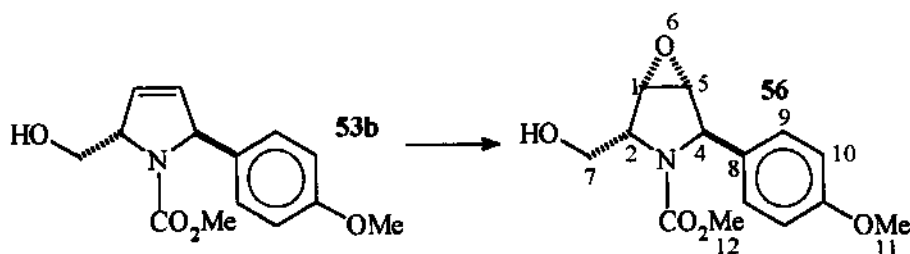
53b, que tinha o aspecto de um líquido viscoso, ligeiramente amarelado.

CCF: R_f = 0,28 (AcOEt/hexano= 3:1, *p*-anisaldeído, vermelho).

RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz): δ = 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H₈), 6,74 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H₉), 5,69 (m, 2H), 5,34 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,85 (m, 1H), 4,09 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 3,76 (s, 3H, H₁₁), 3,70 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J₁ = 6,5 Hz, J₂ = 11,3 Hz), 3,48 (s, 3H, H₁₂).

RMN ¹³C (CCl₄, 75 MHz): δ = 159,3 (C), 156,3 (C), 133,3 (C), 132,1 (CH), 127,6 (CH), 126,2 (CH), 113,9 (CH), 69,3 (CH), 68,6 (CH), 66,4 (CH₂), 54,6 (CH₃), 52,2 (CH₃).

(1S,2R,4R,5R)-3-aza-2-(hidróxi-metil)-3-(metóxi-carbonil)-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (56)¹⁵⁷.



Em um balão de 5 mL foram colocados o álcool **53b** (38,8 mg, 0,15 mmol), tolueno (2,5 mL) e *m*-CPBA (385 mg, ≤ 1,1 mmol). Após 24 h de reação foi adicionado éter etílico (1,5 mL) e a solução resultante lavada com solução saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 1,5 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (3 x 1,5 mL). A solução etérea foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada em algodão e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1, 40 mL; 2:1, 180 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1Torr) foram obtidos 33,0 mg (80% de rendimento) do epóxi-álcool **56**, que tinha o aspecto de um líquido viscoso ligeiramente amarelado.

CCF: R_f = 0,39 (AcOEt/hexano= 3:1, *p*-anisaldeído, azul escuro).

[α]_D²⁰ = -157,1° (1,19 g/100 mL, AcOEt).

RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz): δ = 7,00 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H₉), 6,77 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H₁₀), 4,87 (s, 1H, H₄), 4,23 (d largo, 1H, J = 9,9 Hz, OH), 4,04 (ddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 1,7 Hz, J₃ = 6,2 Hz, H₂), 3,88 (dd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 11,5 Hz, CH₂), 3,82 (dd, 1H, J₁ = 6,2 Hz, J₂ = 12,2 Hz,

CH₂), 3,75 (s, 3H, H₁₁), 3,68 (s deformado, 1H, H₁ ou H₅), 3,50 (s, 3H, H₁₂), 3,29 (d, 1H, J = 2,9 Hz, H₁ ou H₅).

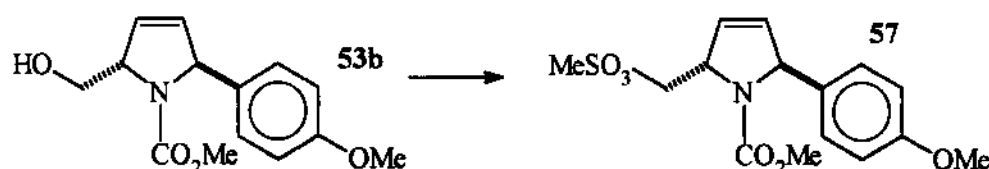
RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz, 65°C): δ = 7,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,90 (s, 1H), 3,90 (s largo, 3H), 4,04 (s largo, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s largo, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,31 (s largo, 1H).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H₉), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H₁₀), 5,02 (s, 1H, H₄), 4,80 (s muito largo, 1H, OH), 4,20 (ddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 1,9 Hz, J₃ = 6,3 Hz, H₂), 4,11 (dd, 1H, J₁ = 1,9 Hz, J₂ = 12,4 Hz, CH₂), 4,00 (dd, 1H, J₁ = 6,4 Hz, J₂ = 12,4 Hz, CH₂), 3,84 (dd, 1H, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 3,1 Hz, H₁), 3,81 (s, 3H, H₁₁), 3,54 (s, 3H, H₁₂), 3,48 (d, 1H, J = 3,0 Hz, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 126 MHz): δ = 159,4 (C), 157,4 (C), 130,1 (C), 127,5 (CH), 114,3 (CH), 63,8 (CH₂), 63,3 (CH), 63,0 (CH), 58,0 (CH), 57,6 (CH), 55,3 (CH₃), 52,9 (CH₃).

EM: m/z (%) = 59 (CO₂Me⁺, 78), 57 (63), 91 (38), 121 (MeOC₆H₄CH₂⁺, 100), 134 (31), 160 (30), 172 (M⁺ - MeOC₆H₄⁺, 78), 220 (M⁺ - [•]CO₂Me, 17), 232 (15), 248 (M⁺ - HOCH₂[•], 22), 262 (M⁺ - [•]OH, 11), 279 (M⁺, 10).

(S,S)-2-[(metil-sulfonilóxi)-metil]-1-(metóxi-carbonil)-5-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (57)⁹⁴.



Em um balão cônico de 2 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o álcool **53b** (6,7 mg, 0,025 mmol) e 0,17 mL (0,04 mmol de Et₃N) de uma solução de Et₃N (0,1 mL) em CH₂Cl₂ (1,7 mL). Após a solução obtida ter sido refrigerada em banho de gelo, foram adicionados 0,1 mL (0,03 mmol de MsCl) de uma solução de MsCl (0,1 mL) em CH₂Cl₂ (3,8 mL). Passada 1 h, foram adicionados mais 0,1 mL (0,03 mmol de MsCl) da solução de MsCl em CH₂Cl₂. Após mais 1 h, HCl 1N (1 mL) foi adicionado, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 0,5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução

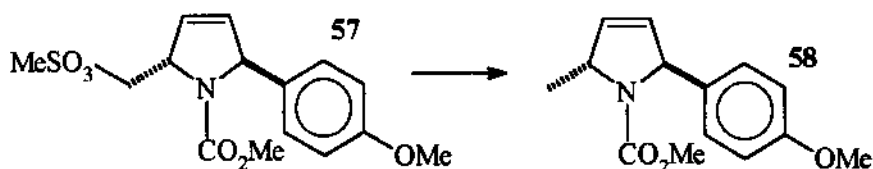
resultante tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 17,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1, 30 mL; 1,5:1, 50 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 6,7 mg (77 % de rendimento) do mesilato **57**, que tinha o aspecto de um óleo viscoso e incolor. Com o tempo apresentou a consistência de um material semisólido.

CCF: R_f = 0,32 (AcOEt/hexano= 2:1, ácido fosfomolibdico).

RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz): δ = 7,06 (d, 0,6H, J = 8,4 Hz, Ph), 7,00 (d, 1,4H, J = 8,5 Hz, Ph), 6,74 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ph), 5,85 (d, 0,8 H, J = 5,4 Hz), 5,79 (d, 1,2H, J = 6,3 Hz), 5,39 (d, 0,2H, J = 5,0 Hz), 5,35 (d, 0,8H, J = 4,8 Hz), 4,92 (s largo, 0,8H), 4,84 (m, 0,2H), 4,59 (dd, 0,8H, J₁ = 5,1 Hz, J₂ = 10,2 Hz), 4,42 (d, 1,2H, J = 4,4 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 0,7H), 3,41 (s, 2,3H), 2,92 (s, 3H)-rotâmeros.

RMN ¹³C (CCl₄, 75 MHz): δ = 158,9, 158,7, 153,7, 133,3, 133,1, 132,8, 128,2, 127,2, 125,0, 124,5, 113,5, 113,4, 68,5, 68,0, 67,7, 67,3, 63,9, 62,8, 54,5, 51,9, 51,7, 37,4, 36,8-rotâmeros.

(2S, 5R)-5-metil-1-(metóxi-carbonil)-2-(4-metóxi-fenil)-2,5-diidropirrol (58**)⁹⁴.**



Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o mesilato **57** (6,7 mg, 0,020 mmol), NaBH₄ (12,6 mg, 0,33 mmol), 1,2-dimetóxi-etano (0,45 mL) e *tert*-butanol (0,05 mL). Após refluxo durante três dias, éter etílico (2 mL) foi adicionado e a mistura resultante filtrada em Celite. A fase orgânica foi lavada com HCl 1N (1 mL), tratada com Na₂CO₃ sólido e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 18,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:5) como eluente. Após remoção dos eluentes em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 2,6 mg (54 % de rendimento) do diidropirrol **58** na forma de um

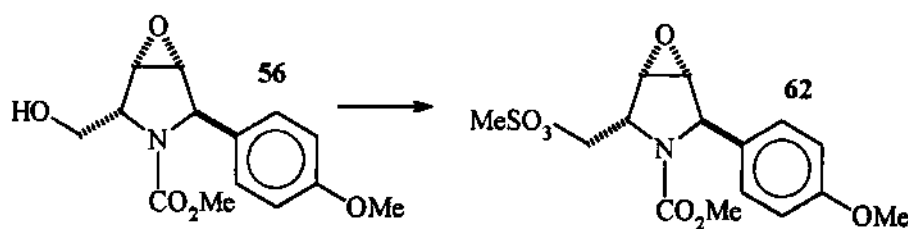
líquido incolor e viscoso.

CCF: $R_f = 0,22$ (AcOEt/hexano = 1:3, *p*-anisaldeído, azul escuro).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,19$ (d, 0,9H, $J = 8,4$ Hz, Ph), 6,79 (d, 1,1H, $J = 8,8$ Hz, Ph), 6,85 (d, 1,1H, $J = 8,8$ Hz, Ph), 6,83 (d, 0,9H, $J = 8,4$ Hz, Ph), 5,78 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 5,49 (m, 0,5H), 5,40 (m, 0,5H), 4,85 (m, 0,5H), 4,72 (m, 0,5H), 3,80 e 3,78 (s, 3H), 3,64 (s, 1,4H), 3,43 (s, 1,6H), 1,58 (s, 3H), 1,44 (d, 1,6H, $J = 6,2$ Hz), 1,36 (d, 1,4 H, $J = 6,2$ Hz)-rotâmeros.

EM: m/z (%) = 59 (MeCO_2^+ , 100), 77 (70), 81 (40), 103 (36), 115 (33), 130 (30), 140 ($\text{M}^{++} - \text{MeOC}_6\text{H}_4^+$, 35), 158 (55), 172 (65), 188 ($\text{M}^{++} - \text{MeCO}_2^+$, 88), 200 (43), 232 ($\text{M}^{++} - \text{Me}$, 76), 247 (M^{++} , 27).

(1S,2R,4R,5R)-3-aza-2-[(metil-sulfonilóxi)-metil]-3-(metóxi-carbonil)-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (62)¹⁵⁸.

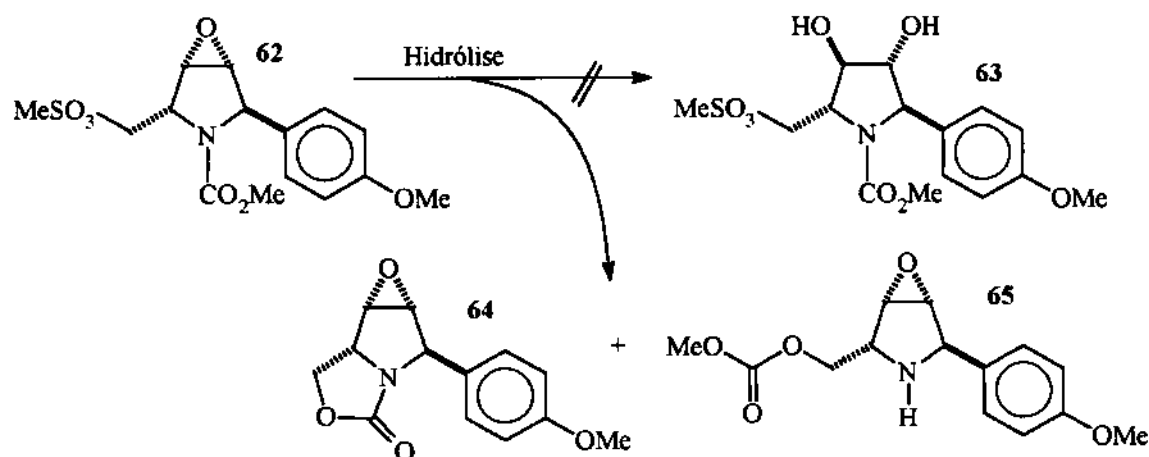


Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o epóxi-álcool **56** (25,4 mg, 0,096 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL) e Et_3N (0,35 mL, 2,5 mmol). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e 0,58 mL (0,37 mmol de MsCl) de uma solução de MsCl (0,2 mL) em CH_2Cl_2 (3,8 mL) foram adicionados gota-a-gota. 30 minutos após, foi adicionada uma solução saturada de NaHCO_3 (1 mL) e éter etílico (1 mL). Decorridos 15 minutos, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais éter (3 x 1 mL). As fases de éter foram combinadas e a solução obtida foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 21,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 25,3 mg (77 % de rendimento) do mesilato **62** na forma de um sólido branco.

CCF: $R_f = 0,23$ (AcOEt/hexano = 1:1, *p*-anisaldeído, azul escuro).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,14$ (d, 0,6H, $J = 8,4$ Hz), 7,07 (d, 1,4H, $J = 8,8$ Hz), 6,90 (m, 2H), 5,20 (dd, 0,7H, $J_1 = 4,2$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz), 5,04-4,92 (m, 1,3H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 2,6H), 3,74 (s, 0,4H), 3,65 (s, 0,9H), 3,62 (d, 0,4H, $J = 2,9$ Hz), 3,60 (d, 0,6H, $J = 2,9$ Hz), 3,47 (s, 2,1H), 3,11 (s, 1H), 3,10 (s, 2H)-rotâmeros.

Tentativa de síntese de (R,R,R,R)-3,4-diidroxi-2-(metil-sulfonilóxi)-1-(metóxi-carbonil)-5-(4-metóxi-fenil)-pirrolidina (63). Obtenção dos seguintes produtos laterais: (1S,2S,4R,5R)-6-aza-2,8-dioxa-5-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-triciclo[4.3.0.0^{2,4}]nonano (64) e (1S,2R,4R,5R)-3-aza-2-[(metóxi-carbonilóxi)-metil]-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (65).



Em um balão de 5 mL foram colocados o epóxido **62** (25,3 mg, 0,07 mmol) e 1 mL de uma solução de dioxano (3 mL), H_2O (2 mL) e H_2SO_4 (0,2 mL). Após 24 h a 60 °C (condições necessárias para o total consumo do epóxido **62**, segundo análise por CCF), o balão foi refrigerado e foram adicionados CH_2Cl_2 (2 mL) e Na_2SO_4 anidro. A fase de CH_2Cl_2 foi separada e a aquosa extraída com mais CH_2Cl_2 (2 x 1 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,4 x 25,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1, 160 mL; 2:1, 90 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 5,3 mg

(27 % de rendimento) do carbonato **65**, que se apresentava como um resíduo líquido. Também foram obtidos 1,5 mg (9 % de rendimento) do carbamato cíclico **64**, que se apresentava como um resíduo líquido. A fase aquosa foi saturada com Na_2CO_3 sólido e extraída novamente com CH_2Cl_2 (4 x 2 mL). As fases de CH_2Cl_2 foram combinadas e a solução resultante foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). Foram obtidos 2,1 mg de um resíduo líquido que, segundo análise por CCF, correspondia principalmente aos mesmos produtos que foram isolados por cromatografia em coluna *flash*. A fase aquosa resultante foi concentrada em vácuo (1 Torr) e o resíduo sólido obtido (majoritariamente NaHCO_3) lavado com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (6:1, 3 x 6 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), dando lugar a 1,4 mg (8% de rendimento bruto) de um resíduo líquido que, segundo análise por CCF, correspondia principalmente a **64**.

64:

CCF: $R_f = 0,30$ (AcOEt/hexano = 2:1, *p*-anisaldeído, azul).

IV (filme líquido): $\nu = 2980\text{-}2850$ (fraca), 1753 (forte), 1254 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,25$ (m, 2H, Ph), 6,92 (m, 2H, Ph), 5,16 (s, 1H), 4,62 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 8,8$ Hz), 4,55 (dd, 1H, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz), 4,16 (ddd, 1H, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz), 2,83 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,73 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz).

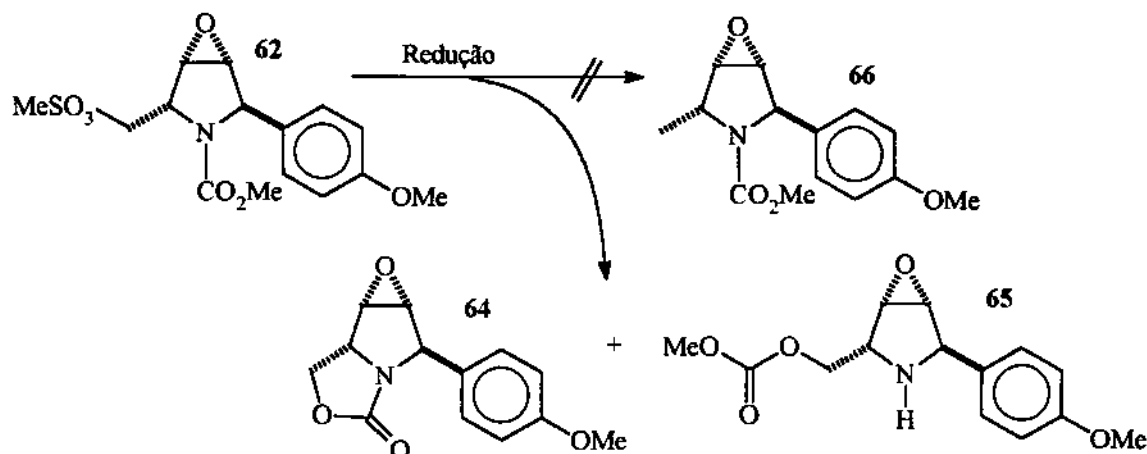
65:

CCF: $R_f = 0,36$ (AcOEt/hexano = 2:1, *p*-anisaldeído, marron).

IV (filme líquido): $\nu = 3352$ (fraca), 2980-2850 (fraca), 1747 (forte), 1271 (forte), 1248 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,25$ (m, 2H, Ph), 6,90 (m, 2H, Ph), 4,48 (dd, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 4,40 (s, 1H), 4,32 (dd, 1H, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 3,67 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 3,52 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 5,8$ Hz).

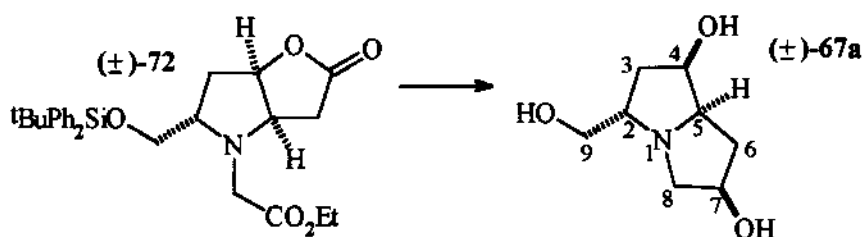
Tentativa de síntese do (1R,2R,4R,5S)-3-aza-4-metil-3-(metóxi-carbonil)-2-(4-metóxi-fenil)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (66)⁹⁷. Obtenção dos seguintes produtos laterais: (1S,2S,4R,5R)-6-aza-2,8-dioxa-5-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-triciclo[4.3.0.0^{2,4}]nonano (64) e (1S,2R,4R,5R)-3-aza-2-[(metóxi-carbonilóxi)-metil]-4-(4-metóxi-fenil)-6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (65).



Em um balão cônico de 2 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o mesilato **62** (3,1 mg, 0,009 mmol), NaBH₃CN (25,5 mg, 0,40 mmol) e HMPA (0,4 mL). Logo em seguida, o balão foi mergulhado num banho de óleo entre 60-70 °C. Após 20 h, quando o mesilato **62** havia sido totalmente consumido, segundo análise por CCF, o banho foi removido e foram adicionados H₂O (1 mL) e éter etílico (1 mL). Depois de forte agitação por 20 minutos, a fase etérea foi separada e a aquosa extraída com éter etílico (3 x 0,7 mL). As fases etéreas foram combinadas e a solução resultante tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 21,5 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1, 60 mL; 2:1, 60 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 0,4 mg (16 % de rendimento) do carbonato **65**, que se apresentava como um resíduo líquido; e 0,5 mg (22 % de rendimento) do carbamato cíclico **64**, que também se apresentava como um resíduo líquido.

64 e 65: ver acima, na tentativa de síntese de **63**.

(2RS,4SR,5SR,7SR)-1-aza-4,7-diidróxi-2-(hidróxi-metil)-biciclo[3.3.0]octano [(±)-67a]¹⁵⁹.

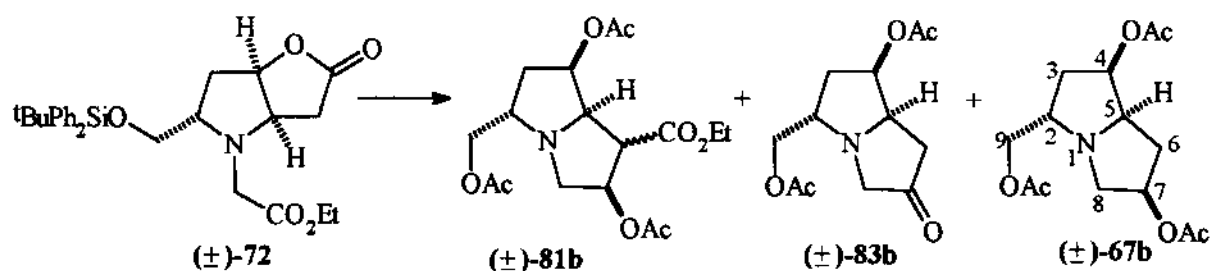


Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, a lactona (±)-72 (86,0 mg, 0,18 mmol), tolueno (4 mL) e suspensão recém-preparada de KOEt (72 mg, 0,8 mmol) em tolueno (2 mL). O meio reacional foi refluxado por 3 h e, então, resfriado em banho de gelo e extraído com H₂O (3 x 0,8 mL). As fases aquosas foram diretamente adicionadas a um recipiente contendo AcOH (2,5 mL) e, logo em seguida, PtO₂ (8,4 mg, 0,03 mmol) foi adicionado. A atmosfera foi trocada por H₂ e o meio reacional submetido a pressão de 60 psi de H₂ por 48 h. A mistura resultante foi filtrada em Celite, com AcOH/H₂O (1:1, 8 mL) como eluente, e o líquido obtido concentrado em vácuo (1 Torr). Ao concentrado foram adicionados, sob atmosfera de N₂, THF (3 mL) e LiAlH₄ 1 M em éter etílico (3 mL). Após 4 dias de refluxo o meio foi refrigerado em banho de gelo e HCl 2,5 N (3 mL) foi lentamente adicionado. O material obtido foi concentrado em rotaevaporador e o resíduo eluído através de uma coluna de 0,7 x 7,5 cm de Dowex 50W X8-400 (200-400 mesh, ácida), com H₂O (80 mL) e NH₄OH 1,3 N (50 mL). Como a fração alcalina contendo o material orgânico se apresentava com alguns flocos brancos, foi concentrada em vácuo (1 Torr) e eluída novamente através de uma nova coluna Dowex 50W. As novas frações foram concentradas em vácuo (1 Torr) e, ao resíduo, foi adicionada H₂O (2 mL). A mistura obtida foi filtrada num SEP-PAK CARTRIDGE (sílica recoberta com C₈) da Waters e concentrada em vácuo (1 Torr). O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 20,0 cm de sílica, com NH₄OH/MeOH/CHCl₃ (1:9:9) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 5,5 mg (18 % de rendimento) do triol (±)-67a, que tinha o aspecto de um líquido viscoso e amarelado.

CCF: R_f = 0,32 (NH₄OH/MeOH/CHCl₃ = 1:9:9, KMnO₄).

RMN ^1H (D_2O , 300 MHz): δ = 4,26 (dddd, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx J_3 \approx J_4 = 5,3$ Hz, H_7), 4,13 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 4,0$ Hz, H_4), 3,65 (ddd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 8,5$ Hz), 3,46 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 3,19 (dddd, 1H, $J_1 \approx J_2 \approx J_3 = 5,8$ Hz, $J_4 = 11,6$ Hz, H_2), 3,07 (dd, 1H, $J_1 = 4,6$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz), 2,64 (dd, 1H, $J_1 = 5,1$ Hz, $J_2 = 11,2$ Hz), 1,96 (dd, 1H, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 13,0$ Hz), 1,93 (ddd, 1H, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, $J_3 = 13,0$ Hz), 1,80 (ddd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 6,5$ Hz, $J_3 = 13,0$ Hz), 1,63 (ddd, 1H, $J_1 = 3,8$ Hz, $J_2 \approx J_3 = 12,7$ Hz).

Síntese de (2RS,4SR,5SR,7SR)-4,7-diacetóxi-2-(acetóxi-metil)-1-azabicyclo[3.3.0]octano [(±)-67b], (2RS,4SR,5SR,6RS,7SR)- e (2RS,4SR,5SR,6SR,7SR)-1-aza-4,7-diacetóxi-2-(acetóxi-metil)-6-(etóxi-carbonil)-bicyclo[3.3.1]octano [(±)-81b] e (2RS,4SR,5SR)-4-acetóxi-2-(acetóxi-metil)-1-aza-2-oxo-bicyclo[3.3.0]octano [(±)-83b].



Método 1¹⁵⁹. Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , a lactona (±)-72 (102,7 mg, 0,21 mmol), tolueno (4 mL) e suspensão recém-preparada de KOEt (140 mg, 1,7 mmol) em tolueno (2 mL). O meio reacional foi refluxado por 3 h e, após resfriar, foi extraído com H_2O (3 x 0,8 mL). Os extratos foram diretamente adicionados a um balão de 10 mL contendo AcOH (2,5 mL). À solução obtida foi adicionado PtO_2 (9,3 mg, 0,04 mmol) e a atmosfera foi trocada por H_2 . Após 72 h sob pressão de um balão de látex cheio de H_2 , o meio reacional foi filtrado numa coluna de 1,4 x 1,5 cm de Celite, com AcOH/ H_2O (1:1, 3 mL) como eluente, diretamente num balão de 25 mL. O líquido foi concentrado em vácuo (1 Torr) e, sob atmosfera de N_2 , foram adicionados piridina (3,0 mL, 37 mmol) e Ac_2O (3,0 mL) ao balão. Após 72 h os voláteis foram removidos em vácuo (1 Torr) e ao resíduo foi adicionado CH_2Cl_2 (4 mL). A mistura resultante foi filtrada em algodão, lavada com solução saturada de NaHCO_3 (2 mL), tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir

de uma coluna de 1,2 x 21,0 cm de sílica, com CH₂Cl₂/MeOH (40:1, 60 mL; 30:1, 60 mL; 20:1, 60 mL; 10:1, 50 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 6,0 mg (9 % de rendimento) da pirrolizidina (±)-**67b**, que se apresentava como um líquido viscoso ligeiramente amarelado. Também foram obtidos 4,0 mg (5 % de rendimento) da amino-cetona (±)-**83b**, que tinha o aspecto de um líquido viscoso e amarelado; e 4,0 mg (5 % de rendimento) de um líquido viscoso ligeiramente amarelado, que pode corresponder à estrutura (±)-**82b**.

Método 2¹⁵⁹. Em um balão de 25 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, a lactona (±)-**72** (118,1 mg, 0,245 mmol), tolueno (4 mL) e uma suspensão recém preparada de KOEt (143 mg, 1,7 mmol) em tolueno (3 mL). A mistura obtida foi refluxada por 2 h e, após refrigeração em banho de gelo, AcOH (1,5 mL) foi adicionado. Os voláteis foram removidos em vácuo (1 Torr) e ao resíduo obtido foram adicionados EtOH (2,5 mL), AcOH (2,5 mL) e PtO₂ (9 mg, 0,04 mmol). A mistura obtida foi submetida a pressão de 60 psi, sob atmosfera de H₂, por 30 h e, então, filtrada em Celite. O líquido obtido foi concentrado em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) e, ao resíduo obtido, foram adicionados, sob atmosfera de N₂, Ac₂O (3,0 mL, 32 mmol) e piridina (3,0 mL, 37 mmol). Após 72 h de reação os voláteis foram removidos em vácuo (1 Torr) e CH₂Cl₂ (9 mL) foi adicionado. A mistura obtida foi filtrada em algodão e a fase líquida lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 mL), tratada com NaHCO₃ anidro e concentrada em rotevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de sílica de 1,5 x 28,0 cm, com MeOH/CH₂Cl₂ (1:40, 100 mL; 1:20, 150 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1Torr) foram obtidos 30,0 mg (41 % de rendimento) da pirrolilzidina (±)-**67b** na forma de um líquido viscoso ligeiramente amarelado.

(±)-**67b**:

CCF: R_f = 0,23 (MeOH/CH₂Cl₂ = 1:20, ácido fosfomolibdico).

IV (filme liquido): ν = 2990-2860 (fraca), 1738 (forte), 1240 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ = 5,28 (dddd, 1H, J₁ $\approx$ J₂ $\approx$ J₃ $\approx$ J₄ = 6,4 Hz, H₇), 5,24 (ddd, 1H, J₁ = 1,3 Hz, J₂ $\approx$ J₃ = 4,8 Hz, H₄), 4,08 (dd, 1H, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 11,0 Hz, H₉),

3,97 (dd, 1H, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz, H_9), 3,79 (ddd, 1H, $J_1 = 4,6$ Hz, $J_2 \approx J_3 = 7,8$ Hz, H_5), 3,37 (dd, 1H, $J_1 = 5,9$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, $H_{8\alpha}$), 3,27 (ddd, 1H, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 \approx J_3 = 10,9$ Hz, H_2), 2,76 (dd, 1H, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, $H_{8\beta}$), 2,16 (m, 2H, $H_{6\alpha} + H_{3\beta}$), 2,11 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3), 2,06 (s, 3H, CH_3), 1,89 (ddd, 1H, $J_1 = 4,9$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, $J_3 = 13,7$ Hz, $H_{3\alpha}$), 1,76 (ddd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 6,8$ Hz, $J_3 = 13,8$ Hz, $H_{6\beta}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 126 MHz): $\delta = 170,9$ (C), 170,6 (C), 170,2 (C), 75,9 (CH), 74,3 (CH), 67,9 (CH_2), 66,5 (CH), 62,9 (CH), 58,6 (CH_2), 37,2 (CH_2), 30,6 (CH_2), 21,2 (CH_3), 21,1 (CH_3), 20,9 (CH_3).

EM: m/z (%) = 68 (12), 94 (27), 106 (100), 166 ($M^{*+} - AcOCH_2^*$, 15), 226 (5), 239 ($M^{*+} - AcOH$, 2), 299 (M^{*+} , <1).

EM alta resolução: m/z calculado para $C_{14}H_{21}NO_6 = 299,13689$. Experimental = 299,13688.

(±)-81b:

CCF: $R_f = 0,34$ (MeOH/ $CH_2Cl_2 = 1:20$, ácido fosfomolibdico).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 5,62$ (dd, 0,4H, $J_1 \approx J_2 = 8,8$ Hz), 5,55 (dd, 0,6H, $J_1 \approx J_2 = 6,6$ Hz), 5,31 (m, 0,6H), 5,23 (m, 0,4H), 4,66-4,20 (m, 4H), 4,20-3,90 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 0,4H), 3,58-3,45 (m, 1,6H), 3,28-3,11 (m, 1,2H), 3,05 (dd, 0,4H, $J_1 \approx J_2 = 7,5$ Hz), 2,80 (dd, 0,4H, $J_1 = 6,7$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz), 2,19-2,04 (m, 9H), 1,25 (t, 2,7H, $J = 7,1$ Hz, Et), 1,09 (t, 0,3H, 7,1 Hz, Et)-diastereoisômeros.

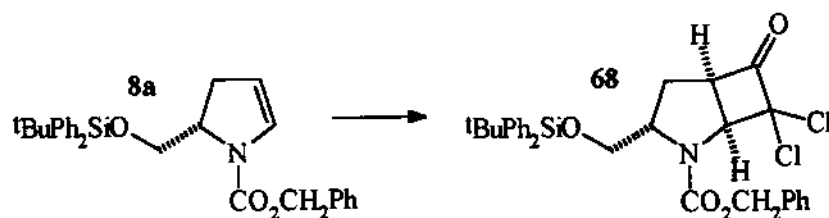
(±)-83b:

CCF: $R_f = 0,39$ (MeOH/ $CH_2Cl_2 = 1:10$, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 2970-2850$ (fraca), 1738 (forte), 1238 (forte) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 5,21$ (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 4,2$ Hz), 4,10 (dd, 1H, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 4,02 (dd, 1H, $J_1 = 5,1$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz), 3,79 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,64 (ddd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 6,6$ Hz, $J_3 = 10,2$ Hz), 2,08 (s, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

(1S,3S,5R)-2-aza-2-(benzilóxi-carbonil)-3-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)metil]-7,7-dicloro-6-oxo-biciclo[3.2.1]heptano (68)¹⁰⁶.



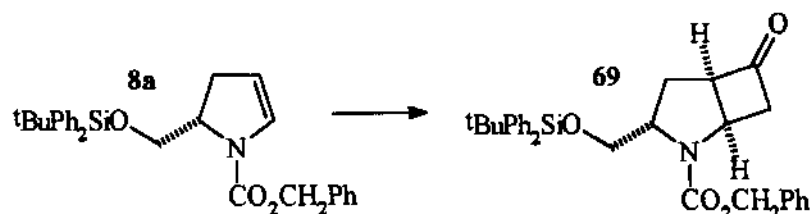
Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o enecarbamato **8a** (84,9 mg, 0,18 mmol), hexano (2 mL) e 0,30 mL (0,54 mmol de Et₃N) de uma solução de Et₃N (0,4 mL) em hexano (1,2 mL). A solução obtida foi mantida a 35 °C e, então, foram adicionados 1,5 mL (0,2 mmol de Cl₂HCCOCl) de uma solução de Cl₂HCCOCl (0,10 mL) em hexano (7,0 mL), durante um período de 3,5 h. Passados mais 30 minutos, o meio reacional foi filtrado em vidro sinterizado e o líquido concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi purificado a partir de uma coluna de 2,0 x 15,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:6, 110 mL; 1:5, 110 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 75,7 mg (72 % de rendimento) da dicloro-ciclobutanona **68** na forma de um líquido viscoso amarelado.

CCF: não se observa uma mancha definida, mas sim, um rastro comprido cujo centro tem R_f = 0,34 (AcOEt/hexano = 1:5, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 3080-3000 (fraca), 2980-2850 (média), 1811 (forte), 1714 (forte), 1403 (forte), 1113 (forte), 725 (forte), 702 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,62-7,60 (m, 4H), 7,60-7,12 (m, 11H), 5,17 (s, 1,4H), 5,12 (s, 0,2H), 5,08 (s, 0,1H), 5,00 (s, 0,2H), 4,96 (s, 0,1H), 4,87 (d, 0,3H, J = 8,2 Hz), 4,74 (d, 0,7H, 8,2 Hz), 4,33 (m, 0,7H), 4,24 (m, 0,3H), 4,17-4,02 (m, 1,5H), 3,81-3,55 (m, 1,5H), 2,54-2,32 (m, 2H), 1,03 (s, 9H)-rotâmeros.

(1R,3S,5R)-2-aza-2-(benzilóxi-carbonil)-3-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]]-6-oxo-biciclo[3.2.0]heptano (69)¹⁰⁶.



Em um balão de 100 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o enecarbamato **8a** (656 mg, 1,39 mmol), Et₃N (1,2 mL, 8,4 mmol) e hexano (10 mL). A solução obtida foi mantida em banho de óleo a 45 °C e 23 mL (4,1 mmol de Cl₂HCCOCl) de uma solução de Cl₂HCCOCl (0,7 mL) em hexano (40 mL) foram adicionados bem lentamente (50 minutos). Passada mais 1 hora, o meio reacional foi filtrado numa coluna de 2,0 x 10,0 cm de sílica, com éter etílico (75 mL) como eluente, e o líquido obtido foi concentrado em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). O resíduo resultante foi solubilizado em AcOH (1,2 mL) e Zn em pó (5 g) foi adicionado em partes. 40 minutos após o término da adição o meio reacional foi filtrado numa coluna de 1,2 x 8,0 cm de sílica, com éter etílico como eluente. O líquido foi concentrado em rotaevaporador e vácuo e o resíduo obtido purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,7 x 21,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 566 mg (78 % de rendimento) da ciclobutanona **69**, que tinha o aspecto de líquido altamente viscoso.

CCF: R_f = 0,26 (AcOEt/hexano= 1:3, ácido fosfomolibdico).

[α]_D²⁰ = -63,0° (c= 1,62 g/100 mL, AcOEt).

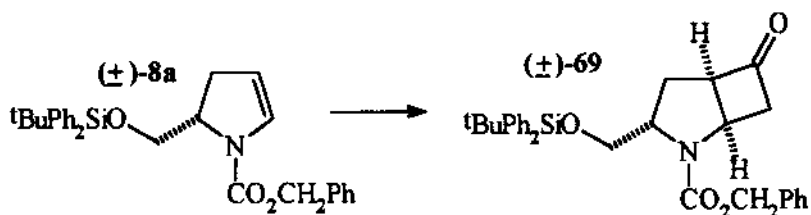
IV (filme líquido): ν = 3080-3000 (fraca), 2970-2850 (média), 1788 (forte), 1705 (forte), 1410 (forte), 1113 (forte), 707 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,65-7,56 (m, 4H, Ph), 7,45-7,22 (m, 10H, Ph), 7,15 (s largo, 1H, Ph), 5,19 (d, 0,5H, J = 12,0 Hz), 5,08 (d, 0,5H, J = 12,0 Hz), 5,04 (d, 0,5H, J = 12,0 Hz), 4,97 (d, 0,5H, J = 12,0 Hz), 4,49 (dd largo, 1H, J = 6,8 Hz), 4,32 (s largo, 0,5H), 4,23 (s largo, 0,5H), 4,40-3,82 (m, 1,5H), 3,76-3,67 (m, 0,5H), 3,60 (dd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 12,6 Hz), 3,32 (m, 1H), 3,07 (d, 0,5H, J = 18,0 Hz), 2,94 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 2,42-

2,14 (m, 2H), 1,04 (s, 9H, ^tBu)-rotâmeros.

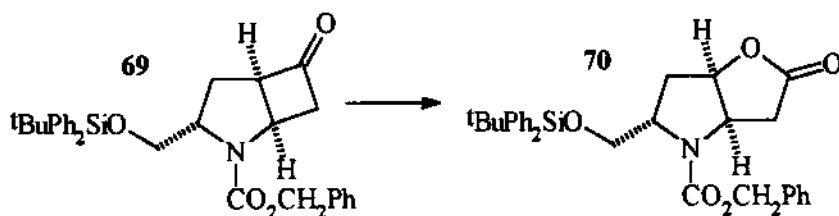
Valores calculados para análise elementar de C₃₁H₃₅NO₄Si: C, 72,48 %; H, 6,87 %; N, 2,73 %. Valores obtidos: C, 72,54 %; H, 6,78 %; N, 2,67 %.

(1R,3SR,5RS)-2-aza-2-(benzilóxi-carbonil)-3-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-6-oxo-biciclo[3.2.0]heptano [(±)-69].



Sintetizado a partir do enecarbamato (±)-8a, através do mesmo procedimento utilizado na síntese de 69.

(1R,5R,7S)-6-aza-6-(benzilóxi-carbonil)-7-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano (70)¹⁰⁶.



Em um balão de 50 mL foram colocados a ciclobutanona **69** (566 mg, 1,10 mmol), NaHCO₃ anidro (788 mg, 9,4 mmol) e CH₂Cl₂ (14 mL). A mistura obtida foi refrigerada em banho de gelo e *m*-CPBA (456 mg, ≤ 1,3 mmol) foi adicionado em partes. 20 minutos após, foi adicionada solução saturada de Na₂S₂O₃ (15 mL) e a mistura final foi mantida sob agitação por mais 5 minutos. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com CH₂Cl₂ (2 x 8 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia

em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,6 x 22,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3, 100 mL; 1:2, 120 mL) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 521 mg (89 % de rendimento) da lactona **70** na forma de um líquido incolor e viscoso.

CCF: $R_f = 0,37$ (AcOEt/hexano = 1:2, ácido fosfomolibdico).

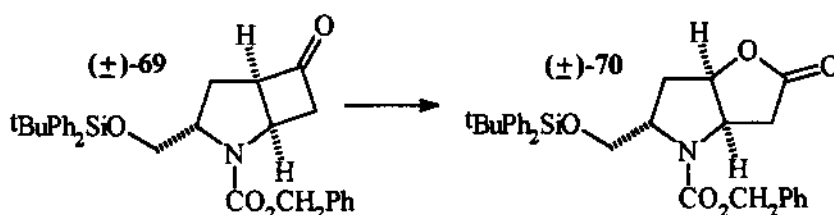
$[\alpha]_D^{20} = -31,4^\circ$ ($c = 1,08$ g/100 mL, AcOEt).

IV (filme líquido): $\nu = 3080-3000$ (fraca), 2980-2850 (média), 1784 (forte), 1705 (forte), 1412 (forte), 1113 (forte), 740 (forte), 702 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,58$ (m, 4H, Ph), 7,38 (m, 8H, Ph), 7,25 (m, 2H, Ph), 7,10 (m, 1H, Ph), 5,25 (m, 1H), 5,20 (d, 0,5H, $J = 12,0$ Hz), 5,07 (d, 0,5H, $J = 12,0$ Hz), 5,03 (d, 0,5H, $J = 12,0$ Hz), 4,89 (d, 0,5H, $J = 12,0$ Hz), 4,65 (dd, 0,5H, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz), 4,59 (dd, 0,5H, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz), 4,26-4,08 (m, 1,5H), 3,85 (dd, 0,5H, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz), 3,52 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 9,8$ Hz), 3,05-2,84 (m, 1,5H), 2,67 (dd, 0,5H, $J_1 = 4,1$ Hz, $J_2 = 19,0$ Hz), 2,50 (m, 1H), 2,26 (m, 1H)-rotâmeros.

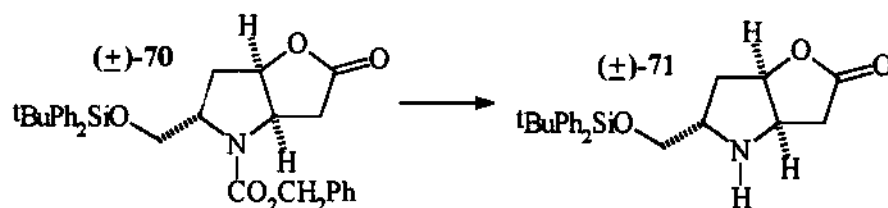
EM: m/z (%) = 91 (PhCH_2^+ , 100), 260 ($\text{M}^{++} - ^t\text{BuPh}_2\text{SiOCH}_2^+$, 20), 336 (4), 472 ($\text{M}^{++} - ^t\text{Bu}$, 15).

(1RS,5RS,7SR)-6-aza-6-(benzilóxi-carbonil)-7-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano [(±)-70].



Sintetizado a partir de (±)-**69**, através do mesmo procedimento utilizado na síntese de **70**.

(1R,5R,7SR)-6-aza-7-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano [(±)-71]¹⁰⁷.



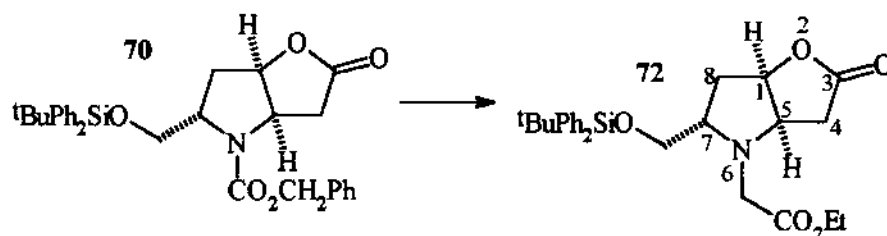
Em um balão de 5 mL foram colocados o carbamato (±)-70 (89,0 mg, 0,168 mmol), Pd(OH)₂/C (41 mg, 0,038 mmol) e MeOH (2,0 mL). A atmosfera foi trocada por H₂ e o sistema foi mantido por 9 h sob a pressão de um balão de látex cheio de H₂. O meio reacional foi filtrado em Celite e o líquido obtido foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,8 x 13,0 cm de sílica, com éter etílico como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo foram obtidos 52,3 mg (79 % de rendimento) da amina (±)-71, que se apresentava como um líquido viscoso e incolor.

CCF: R_f = 0,12 (éter etílico, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): ν = 3400-3300 (muito fraca), 3080-3000 (fraca), 2980-2850 (média), 1774 (forte), 1113 (forte), 702 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz): δ = 7,6 (m, 4H, Ph), 7,4 (m, 6H, Ph), 4,9 (dd, 1H, J₁ $\approx$ J₂ = 5 Hz), 4,0 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,9-1,6 (m, 4H), 1,0 (s, 9H, ^tBu).

(1R,5R,7S)-6-aza-7-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-6-[(etóxi-carbonil)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano (72)¹⁰⁸.



Em um balão de 50 mL foram colocados o carbamato **70** (521,5 mg, 0,984 mmol), Pd(OH)₂/C (242,8 mg, 0,23 mmol de Pd) e MeOH (12 mL). A atmosfera foi trocada por H₂ e, após 15 minutos de reação sob a pressão de um balão de látex cheio de H₂, o meio reacional foi filtrado em coluna de 1,1 x 10,0 cm de sílica. AcOH (0,5 mL) foi adicionado e os voláteis foram removidos em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). Sob atmosfera de argônio, o resíduo foi solubilizado em THF (10 mL) e à solução obtida foram adicionados ⁱPr₂NEt (3,4 mL, 36 mmol) e BrCH₂CO₂Et (1,6 mL, 14 mmol). Após 4 dias de reação, solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) foi adicionada ao meio, que continuou sob agitação por mais 1 h. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com éter etílico (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,8 x 26,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:2) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 400 mg (84 % de rendimento) da aminolactona **72**, que se apresentava como um líquido incolor e viscoso.

CCF: R_f = 0,34 (AcOEt/hexano = 2:3, ácido fosfomolibdico).

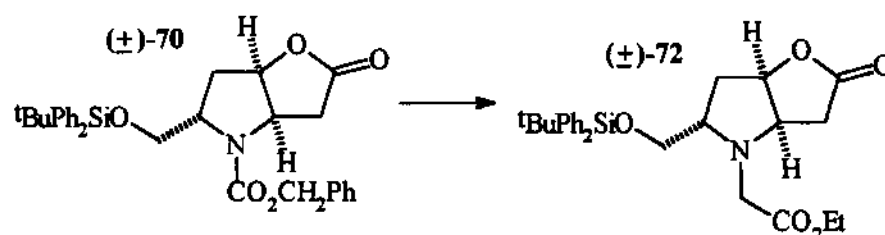
[α]_D²⁰ = -30,3° (c = 0,14 g/100 mL, AcOEt).

IV (filme líquido): ν = 3080-3000 (fraca), 2980-2850 (média), 1780 (forte), 1745 (forte), 1182 (forte), 1113 (forte), 704 (forte) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,67-7,61 (m, 4H, Ph), 7,49-7,36 (m, 6H, Ph), 5,06 (ddd, 1H, J₁ = 2,1 Hz, J₂ ≈ J₃ = 6,4 Hz, H₁), 4,21 (ddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 2,6 Hz, J₃ = 6,4 Hz, H₅), 4,12 (q, 2H, J = 7,1 Hz, Et), 3,69 (dd, 1H, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 11,0 Hz, SiOCH₂), 3,67 (d, 1H, J = 17,0 Hz, NCH₂), 3,57 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, SiOCH₂), 3,52 (d, 1H, J = 17,0 Hz, NCH₂), 3,50 (m, 1H, H₇), 2,61 (dd, 1H, J₁ = 2,9 Hz, J₂ = 18,3 Hz, H₄), 2,52 (dd, 1H, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = 18,3 Hz, H₄), 2,21 (ddd, 1H, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 6,8 Hz, J₃ = 14,1 Hz, H_{8β}), 1,98 (ddd, 1H, J₁ ≈ J₂ = 6,4 Hz, J₃ = 14,1 Hz, H_{8α}), 1,23 (t, 3H, J = 7,0 Hz, Et), 1,05 (s, 9H, ^tBu).

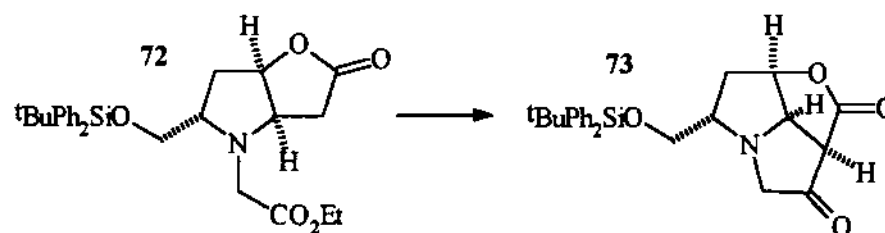
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 176,7 (C), 171,4 (C), 135,8 (CH), 135,7 (CH), 133,0 (C), 132,9 (C), 130,1 (CH), 130,0 (CH), 128,0 (CH), 82,9 (CH), 65,2 (CH₂), 62,2 (CH), 60,7 (CH), 60,6 (CH₂), 49,2 (CH₂), 35,0 (CH₂), 33,1 (CH₂), 26,6 (CH₃), 18,8 (CH₃).

(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-6-aza-7-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-6-[(etóxi-carbonil)-metil]-2-oxa-3-oxo-biciclo[3.3.0]octano [(±)-72].



Sintetizado a partir do carbamato (±)-70, através do mesmo procedimento relatado para a síntese de 72.

(2*S*,4*R*,7*R*,10*R*)-1-aza-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-5-oxa-6,8-dioxo-triciclo[5.2.1.0^{4,10}]decano (73)¹⁶⁰.



Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, a lactona 72 (24,8 mg, 0,05 mmol) e tolueno (1 mL). A solução foi refrigerada em banho de gelo e uma suspensão recém-preparada de KOEt (36 mg, 0,4 mmol) em tolueno (1 mL) foi adicionada. 1 h após, o banho de gelo foi removido e, passadas mais 4 h, AcOH (7 gotas) foi adicionado, o que tornou o pH ácido. Os voláteis foram removidos em vácuo (1 Torr) e ao resíduo foi adicionado CCl₄. A mistura resultante foi filtrada em algodão e o líquido obtido concentrado em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) para dar lugar a um resíduo com massa de 25,5 mg (100% de rendimento bruto do acetato de amônio do triciclo 73). O material foi novamente solubilizado em CCl₄ e a solução obtida foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 24,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 3,8 mg (19 % de rendimento) de um líquido ligeiramente amarelado ao

qual foi atribuída a estrutura do triciclo **73**.

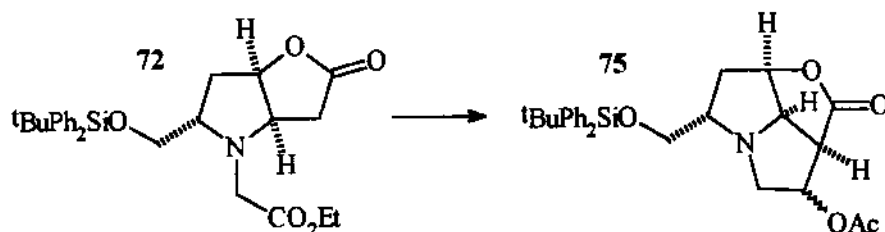
CCF: $R_f = 0,20$ (AcOEt/hexano = 1:1, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido, material purificado por cromatografia em coluna *flash*): $\nu = 2980\text{--}2850$ (média), 1790 (média), 1751 (média), 1113 (forte), 702 (forte) cm^{-1} .

IV (filme líquido, acetato de amônio do material bruto): $\nu = 3700\text{--}3100$ (média), 3080-3000 (média), 2980-2850 (forte), 1784 (forte), 1700-1550 (forte), 1113 (forte), 702 (forte) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, acetato de amônio do material purificado por cromatografia em coluna *flash*): $\delta = 7,66$ (m, 4H, Ph), 7,43 (m, 6H, Ph), 5,11 (dd, 1H, $J_1 \approx J_2 = 4,6$ Hz), 4,63 (dd, 1H, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz), 3,69 (dd, 1H, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz), 3,63 (dd, 1H, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz), 3,47 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 13,9$ Hz), 1,83 (ddd, 1H, $J_1 = 4,1$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz, $J_3 = 14,0$ Hz), 1,05 (s, 9H, ^tBu).

(2S,4R,7R,8RS,10R)-1-aza-8-acetóxi-2-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-5-oxa-6-oxo-triciclo[5.2.1.0^{4,10}]decano (75**)¹⁰⁸.**



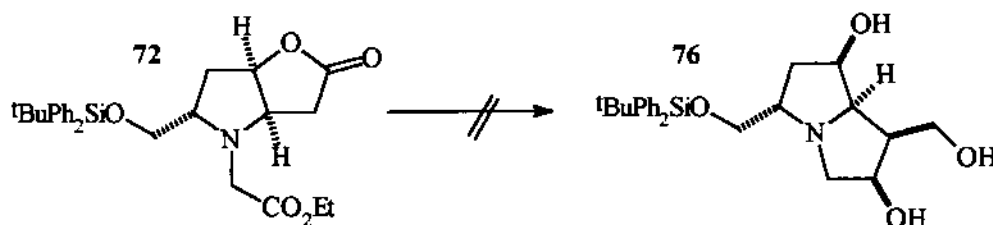
Em um balão de 5 mL foram colocados o acetato de amônio do triciclo **73** na sua forma bruta (25,0 mg, $\leq 0,05$ mmol), NaBH_4 (88 mg, 4,7 mmol) e EtOH (0,2 mL). Após 4,5 h os voláteis foram removidos em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) e ao resíduo foram adicionados, sob atmosfera de N_2 , piridina (0,45 mL, 5,6 mmol) e Ac_2O (0,18 mL, 1,9 mmol). Após 2 dias os voláteis foram removidos sob vácuo (1 Torr) e, ao resíduo obtido, foram adicionados AcOEt (2 mL) e H_2O (0,5 mL). Depois de forte agitação por 20 minutos, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com mais AcOEt (2 mL). As fases de AcOEt foram combinadas e a solução resultante tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*,

a partir de uma coluna de 1,2 x 20,0 cm de sílica, com AcOEt/hexano (1:3, 17 mL; 1:2, 30 mL; 1:1, 30 mL) e AcOEt (60 mL) como eluentes. Após remoção dos eluentes em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 4,9 mg (20 % de rendimento em relação a **72**) de um líquido viscoso. A este material que, segundo análise por CCF correspondia a duas substâncias, foi atribuída a estrutura do triciclo **75**.

CCF: $R_f = 0,44$ e $0,40$ (AcOEt/hexano = 1:1, ácido fosfomolibdico).

IV (filme líquido): $\nu = 3075-3000$ (fraca), 2980-2850 (média), 1778 (média), 1740 (forte), 1240 (média), 1182 (média), 1113 (forte), 704 (forte) cm^{-1} .

Tentativa de síntese de (2S,4R,5R,6S,7R)-1-aza-2-[(*tert*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-4,7-diidroxi-6-(hidróxi-metil)-biciclo[3.3.0]octano (76**).**



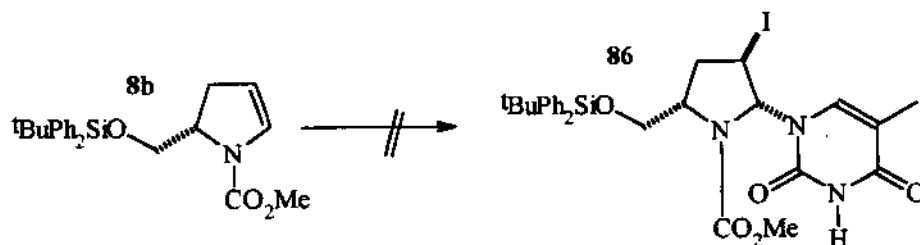
Método 1¹¹². Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o acetato de amônio do triciclo **73** na sua forma bruta (33,2 mg, $\leq 0,07$ mmol) e tolueno (1,5 mL). A solução foi refrigerada em banho de EtOH/gelo-seco (-72°C) e DIBAL-H 1N em tolueno (0,54 mL) foi lentamente adicionado. Após 6 h, o banho foi trocado por outro de gelo e, passada mais 1 h, MeOH (0,1 mL) foi adicionado. Logo em seguida, HCl 4 % (0,5 mL) foi adicionado e, após 3 minutos, o meio foi saturado com Na_2CO_3 sólido e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). As fases de CH_2Cl_2 foram combinadas e a solução resultante tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1Torr). obteve-se um resíduo amarelado com massa de 27,8 mg que, segundo análise por CCF, correspondia a uma mistura complexa de produtos.

Método 2¹¹³. Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N_2 , o acetato de amônio do triciclo **73** na sua forma bruta (28,4 mg, $\leq 0,06$ mmol) e THF (1 mL). $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0,1 mL, 1,0 mmol) foi lentamente adicionado e o meio reacional suavemente

aquecido até refluxo. Após 4 h, o balão foi refrigerado e foram adicionados éter etílico (1 mL), H₂O (1 mL) e K₂CO₃ (apenas o suficiente para saturar a fase aquosa). Após 30 minutos de forte agitação a fase etérea foi separada e a aquosa extraída com mais éter (2 x 2 mL). As fases etéreas foram combinadas e a solução resultante tratada com Na₂SO₄ anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr), resultando num resíduo líquido viscoso com massa de 22,3 mg. Análise por CCF revelou a presença de um grande número de produtos, sem que nenhum deles pudesse ser considerado o principal.

Método 3¹¹⁴. Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o acetato de amônio do triciclo **73** na sua forma bruta (33,0 mg, $\leq 0,07$ mmol) e THF (1 mL). A solução foi refrigerada em banho de gelo e 0,7 mL (0,8 mmol de LiAlH₄) de uma suspensão recém-preparada de LiAlH₄ (57 mg) em THF (1,4 mL) foram adicionados. Após uns 15 minutos o banho de gelo foi removido e o meio reacional refluxado por 2 h. O balão foi refrigerado em banho de gelo e NaOH 4 % (0,1 mL) foi adicionado. Passados mais 15 minutos, Na₂SO₄ anidro foi adicionado e a mistura resultante filtrada em algodão, sendo que o resíduo sólido foi lavado com éter etílico (3 x 5 mL). As fases líquidas foram combinadas e a solução resultante foi concentrada em rotaevaporador e vácuo (1Torr), dando lugar a um resíduo semi-sólido, com massa de 22,6 mg, que correspondia a uma mistura complexa de produtos segundo análise por CCF.

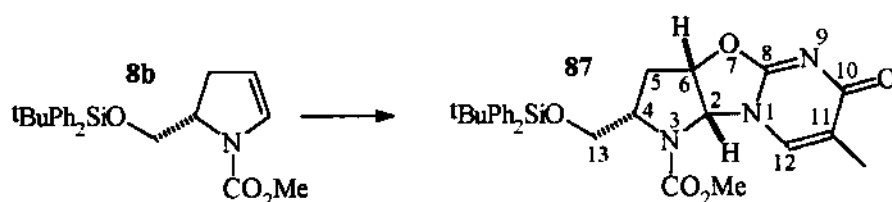
Tentativa de síntese de (2R,3R,5S)-5-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-2-[1-(4-hidróxi-5-metil-2-oxo-1,2-diidropirimidinil)]-3-iodo-1-(metóxi-carbonil)-pirrolidina (86**)**¹⁶¹.



Em um balão de 5 mL foram colocados, sob atmosfera de N₂, o enecarbamato **8b** (33,8 mg, 0,08 mmol), timina(TMS)₂ (5 gotas $\approx$ 60 mg, 0,3 mmol) e CH₂Cl₂ (1,0 mL). O

balão foi refrigerado em banho de CCl_4 /gelo-seco ($-24\text{ }^\circ\text{C}$) e I_2 (42 mg, 0,16 mmol) foi adicionado. 2,5 h após, o banho foi removido, CH_2Cl_2 P.A. (1 mL) adicionado e a mistura resultante lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ a 10 % (2 x 2,5 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 2 mL), tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotevaporador e vácuo (1 Torr). Foram obtidos 35,0 mg de um líquido incolor que, segundo análise por RMN ^1H e infravermelho, não apresentava incorporação de timina.

(2R,4S,6S)-4-[(*terc*-butil-difenil-sililóxi)-metil]-11-metil-3-(metóxi-carbonil)-7-oxa-10-oxo-1,3,9-triaza-triciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-8,11-dieno (87)¹⁶².



Em um balão de 10 mL foram colocados, sob atmosfera de argônio, o enecarbamato **8b** (70,0 mg, 0,177 mmol), CH_2Cl_2 (1,5 mL) e timina(TMS)₂ (70mg, 0,35 mmol). O meio reacional foi refrigerado em banho de CCl_4 /gelo-seco ($-24\text{ }^\circ\text{C}$) e solução de NIS (123 mg, 0,21 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionada lentamente. Após 5 h, o banho foi removido e, passada mais 1 h, solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL) foi adicionada. A mistura obtida foi filtrada em algodão e extraída com AcOEt (3 mL) e $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 3 mL). Os extratos foram combinados e a solução resultante foi tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador e vácuo (1 Torr). Ao resíduo obtido adicionou-se, sob atmosfera de argônio, CH_2Cl_2 (3 mL). A solução obtida foi refrigerada em banho de gelo e DBU (0,1 mL, 0,67 mmol) foi adicionado ao meio. Após 1 h de reação, solução saturada de NH_4Cl (5 mL) foi adicionada e o banho removido. AcOEt (5 mL) foi adicionado e, após 5 minutos de forte agitação, a fase orgânica foi separada, tratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, a partir de uma coluna de 1,2 x 18,0 cm de sílica, com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (204:16:1) como eluente. Após remoção do eluente em rotaevaporador e vácuo (1 Torr) foram obtidos 54,7 mg (60 % de rendimento) do triciclo **87**, que se apresentava como um sólido branco.

Ponto de fusão: inferior a 30 °C.

CCF: Rf = 0,23 (NH₄OH/MeOH/CHCl₃ = 1:16:204, ácido fosfomolibdico).

$[\alpha]_D^{20} = +87,7^\circ$ (1,43 g/100 mL, AcOEt).

IV (KBr): $\nu = 3080\text{-}3005$ (fraca), 2970-2850 (fraca), 1696 (forte), 1661 (média), 1646 (forte), 1560 (forte), 1474 (forte), 1114 (forte), 703 (média) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 7,59\text{-}7,54$ (m, 5H, Ph e H₁₂), 7,44-7,34 (m, 6H, Ph), 6,26 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H₂), 5,45 (dd, 1H, J₁ = J₂ = 6,5 Hz, H₆), 4,45 (s largo, 0,2H, H₄), 4,23 (ddd, 0,8H, J₁ = J₂ = J₃ = 7,3 Hz, H₄), 3,88 (s largo, 0,5H, OMe), 3,64 (s, 2,5H, OMe), 3,58 (dd, 1H, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 10,0 Hz, H₁₃), 3,40 (dd, 1H, J₁ = J₂ = 9,5 Hz, H₁₃), 2,67 (d, 1H, J = 16,0 Hz, H_{5 α}), 2,43 (ddd, 1H, J₁ = J₂ = 7,5 Hz, J₃ = 15,4 Hz, H_{5 β}), 1,90 (s, 3H, CMe), 1,00 (s, 9H, ^tBu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 126 MHz): $\delta = 177,5$ (C), 172,4 (C), 159,4 (C), 155,8 (C), 135,4 (CH), 132,9 (C), 132,7 (C), 131,9 (CH), 129,9 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 118,8 (C), 82,0 (CH), 75,1 (CH), 64,8 (CH₂), 59,1 (CH), 53,5 (CH₃), 32,5 (CH₂), 26,6 (CH₃), 19,1 (C), 14,0 (CH₃).

EM: m/z (%) = 55 (100), 67 (65), 91 (43), 105 (49), 135 (38), 163 (31), 183 (74), 199 (30), 213 (PhSi=OCH₃⁺, 89), 224 (18), 247 (4), 278 (4), 307 (7), 326 (5), 384 (4), 462 (M⁺⁺ - ^tBu, 62).

EM alta resolução: m/z calculado para C₂₄H₂₄N₃O₅Si (M⁺⁺ - ^tBu) = 462,14852. Valor obtido = 462,14869.

5- REFERÊNCIAS.

- (1) (a) Faria, A.R.; Matos, C.R.R.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*(31), 27-30. (b) Faria, A.R.; Carvalho, E.S.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(29), 5109- 5112. (c) Sugisaki, C.H. "Oxidação Diferenciada da Dupla Ligação Enamínica de Enecarbamatos Endocíclicos. Síntese de α -Aminoácidos Conformacionalmente Restritos", Tese de Mestrado, Unicamp-IQ, fevereiro de 1996. (d) Carpes, M.J.S. "Síntese de Análogos Conformacionalmente Restringidos do Ácido Aspártico e Glutâmico", Tese de Mestrado, Unicamp-IQ, setembro de 1996. (e) d'El-Rey, R.H.; Correia, C.R.D.; Trigo, J.R. "Synthesis of ($\pm$)-Fuchsisenecionina and Other Related Alkaloids for Studies of Chemical Ecology", 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Rio de Janeiro, 1996. (f) Pohlit, A.M.; Correia, C.D.R. "Synthesis of ($\pm$)-*cis*-2,3- and ($\pm$)-*trans*-2,3-*cis*-3,4-Dihydroxyprolines from 1-Carbobenzyloxy- Δ^2 -Pyrroline ", 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis", Rio de Janeiro, 1996.
- (2) Shono, T.; Matsumura, Y.; Ogaki, M.; Onomura, O. *Chemistry Lett.* **1987**, 1447-1450.
- (3) Matsumura, Y.; Terauchi, J.; Yamamoto, T.; Konno, T.; Shono, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*(38), 8503-8512.
- (4) Burgess, L.E.; Gross, E.K.M.; Jurka, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(19), 3255-3258.
- (5) Martin, S.F.; Rein, T.; Liao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*(45), 6481-6484.
- (6) Kraus, G.A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791-4792.
- (7) A transformação da piperidina no trímico apresentado na figura 4 poderá ser encontrada em: (a) Schöpf, C.; Komzak, A.; Braun, F.; Jacobi, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *559*, 1. (b) Schöpf, C.; Arm, H. Krimm, H. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 690.
- (8) Correia, C.R.D. e colaboradores. Comunicação pessoal.
- (9) (a) Ackermann, J.; Mathes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122-132. (b) Hua, D.H.; Miao, S.W.; Bharathi, S.N.; Katsuhira, T.; Bravo, A.A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(11), 3682-3684. (c) Haslego, M.L.; Maryanoff, C.A.; Scott, L.; Sorgi, K.L. *Heterocycles* **1993**, *35*(2), 643-647. (d) Mulzer, J.; Meier, A.; Buschmann, J.; Luger, P. *Synthesis* **1996**, 123-132. (e) Molina, P.; Alcántara, J.; López-Leonardo, C.; *Synlett* **1995**, 363-364.
- (10) (a) Shono, T.; Matsuhara, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(24), 6697-6703. (b) Referência 3. (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(5), 1172-1176.

- (11) Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1169-1171.
- (12) Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Ogaki, M.; Kanazawa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52(4), 536-541.
- (13) Correia, C.R.D.; Miranda, P.C.L.; Oliveira, D.F. Trabalho a ser publicado.
- (14) Magnus, P.; Hulme, C.; Weber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116(10), 4501-4502.
- (15) Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D.G. *Synthetic Commun.* **1997**, 27(16), 2769-2776.
- (16) Dieter, R.K.; Sharma, R.R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61(12), 4180-4184.
- (17) Busacca, C.A.; Dong, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(23), 3947-3950.
- (18) (a) Foti, C.J.; Comins, D.L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60(9), 2656-2657. (b) Tsushima, K.; Hirade, T.; Hasegawa, H.; Murai, A. *Chemistry Lett.* **1995**, 801-802.
- (19) Baldwin, J.E.; Bamford, S.J.; Fryer, A.M.; Wood, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(27), 4869-4872.
- (20) (a) Sonesson, C.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(25), 4505-4506. (b) Stille, J.K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, 45(11), 2139-2145.
- (21) (a) Sonesson, C.; Larhed, M.; Nyqvist, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61(14), 4756-4763. (b) Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Schmees, N.; Pfaltz, A. *Synthesis* **1997**, 1338-1345.
- (22) Nilsson, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55(8), 2464-2470.
- (23) (a) Ozawa, F.; Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 428, 267-277. (b) Ozawa, F.; Kobatake, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34(15), 2505-2508.
- (24) Torii, S.; Inokuchi, T.; Akaoshi, F.; Kubota, M. *Synthesis* **1987**, 242-245.
- (25) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23(11), 1201-1204.
- (26) Wu, P.-L.; Wang, W.-S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59(3), 622-627.
- (27) Mente, P.G.; Heine, H.W. *J. Org. Chem.* **1971**, 36(21), 3076-3078.
- (28) Dormoy, J.-R. *Synthesis* **1982**, 753-756.
- (29) (a) Brunetière, A.P.; Lallemand, J.Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(18), 2179-2182. (b) Anderson, J.C.; Ley, S.V.; Santafianos, D.; Sheppard, R.N. *Tetrahedron* **1991**, 47(33), 6813-6850. (c) Thomas, E.W.; Rynbrandt, R.H.; Zimmermann, D.C.; Bell, L.T.; Muchmore, C.R.; Yankee, E.W. *J. Org. Chem.* **1989**, 54(19), 4535-4543.
- (30) -López, M.J.M.; -González, F.B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 4235-4239.

- (31) Brown, D.S.; Charreau, P.; Hansson, T.; Ley, S.V. *Tetrahedron* **1991**, *47*(7), 1311-1328.
- (32) (a) Kim, C.U.; Misco, P.F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*(39), 5733-5736. (b) Walker, J.A.; Chen, J.J.; Wise, D.S.; Townsend, L.B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(6), 2219-2221.
- (33) Plehiers, M.; Hootelé, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*(47), 7569-7570.
- (34) Um trabalho teórico sobre a reação de hidroboração pode ser encontrado em: Houk, K.N.; Rondan, N.G.; Wu, Y.-D.; Metz, J.T.; -Row, M.N.P. *Tetrahedron* **1984**, *40*(12), 2257-2274.
- (35) Matsumura, Y.; Takeshima, Y.; Okita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*(1), 304-306.
- (36) Revisões sobre a reação de Heck poderão ser encontradas em: (a) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*(1), 2-7. (b) Meijere, A.; Meyer, F.E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411. (c) Daves Jr., G.D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*(7), 1433-1445.
- (37) Broeck, P.I.V.; Doren, P.E.V.; Toppet, S.M.; Hoornaert, G.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 415-419.
- (38) Ryu, Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*(1), 103-108 e referências lá citadas.
- (39) (a) Hiranuma, S.; Shimizu, T.; Nagata, T.; Kajimoto, T.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(45), 8247-8250. (b) Wang, Y.-F.; Dumas, D.P.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*(3), 403-406.
- (40) Yoda, H.; Nakajima, T.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(1), 5531-5534.
- (41) Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J.A.; Jung, S.-H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensma, D.H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*(6), 1492-1501.
- (42) Look, G.C.; Fotsch, C.H.; Wong, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*(4), 182-190.
- (43) Molineux, R.J.; Pan, Y.T.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D.; Lawyer, C.H.; Hughes, D.J.; Fleet, G.W.J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*(8), 1356-1364.
- (44) Defoin, A.; Sifferlen, T.; Streith, J.; Dosbaâ, I.; Foglietti, M.-J. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*(3), 363-366.
- (45) Liu, K.K.-C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*(22), 6280-6289.
- (46) Fleet, G.W.J.; Nicholas, S.J.; Smith, P.W.; Evans, S.V.; Fellows, L.E.; Nash, R.J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*(26), 3127-3130.

- (47) Fairbanks, A.J.; Carpenter, N.C.; Fleet, G.W.J.; Ramsden, N.G.; Bello, I.C.; Winchester, B.G.; Al-Daher, S.S.; Nagahashi, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*(16), 3365-3376.
- (48) Slama, J.T.; Aboul-Ela, N.; Goli, D.M.; Cheesman, B.V.; Simmons, A.M.; Jacobson, M.K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*(2), 389-393.
- (49) Winchester, B.; Daher, S.A.; Carpenter, N.C.; Bello, I.C.; Choi, S.S.; Fairbanks, A.J.; Fleet, G.W.J. *Biochem. J.* **1993**, *290*, 743-749.
- (50) Nash, R.J.; Fellows, L.E.; Dring, J.V.; Fleet, G.W.J.; Girdhar, A.; Ramsden, N.G.; Peach, J.M.; Hegarty, M.P.; Scofield, A.M. *Phytochemistry* **1990**, *29*(1), 111-114.
- (51) Scofield, A.M.; Rossiter, J.T.; Witham, P.; Kite, G.C.; Nash, R.J.; Fellows, L.E. *Phytochemistry* **1990**, *29*(1), 107-109.
- (52) Molyneux, R.J.; Benson, M.; Wong, R.Y.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*(6), 1198-1206.
- (53) Tropea, J.E.; Molyneux, R.J.; Kaushal, G.P.; Pan, Y.T.; Mitchell, M.; Elbein, A.D. *Biochemistry* **1989**, *28*(5), 2027-2034.
- (54) Fellows, L.; Nash, R. *Chem. Abstr.* **1990**, *114*, 143777f, segundo Pearson, W.H.; Hines, J.V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*(40), 5513-5516.
- (55) Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S.R.; Earl, R.A.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*(36), 10611-10670.
- (56) Mansour, T.S.; Jin, H.; Wang, W.; Hooker, E.U.; Ashman, C.; Cammack, N.; Salomon, H.; Belmonte, A.R.; Wainberg, M.A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*(1), 1-4.
- (57) (a) McGuigan, C.; Cahard, D.; Sheeka, H.M.; Clercq, E.D.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*(8), 1748-1753. (b) Sergheraert, C.; Pierlot, C.; Tartar, A.; Henin, Y.; Lemaitre, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*(7), 826-830.
- (58) Chen, B.-C.; Quinlan, S.L.; Stark, D.R.; Reid, J.G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(44), 7957-5960.
- (59) Adaptado a partir de: Saijo, S.; Wada, M.; Ishida, A.; Himizu, J.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*(5), 1449-1458.
- (60) Adaptado a partir de: Colvin, G.W. "Silicon Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, San Diego, 1988.
- (61) Adaptado a partir de: (a) Fisher, M.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(5), 1447-1459. (b) Louwrier, S.; Tuynman, A.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1996**, 2629-2646.

- (62) Adaptado a partir de: Anderson, G.W.; Zimmerman, J.E.; Callahan, F.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1839.
- (63) Não temos nenhuma evidência experimental para suportar tal proposta.
- (64) Adaptado a partir de: (a) Altman, K.W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*(48), 7721. (b) Chamberlin, A.R.; Nguyen, H.D.; Chung, J.Y.L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*(10), 1682-1688. (c) Chamberlin, A.R.; Chung, J.Y.L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*(26), 2619-2622.
- (65) Adaptado a partir de: Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437-1441.
- (66) Adaptado a partir de: Langlois, N.; Rojas, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*(1), 77-82.
- (67) Adaptado a partir das referências 64b e 64c.
- (68) Adaptado a partir de: Tipson, R.S. *J. Chem. Soc.* **1944**, 235-241.
- (69) Adaptado a partir de: (a) Beard, C.D.; Baum, K.; Grakauskas, V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*(21), 3673-3677. (b) Vedejs, E.; Engler, D.A.; Mullins, M.J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*(19), 3109-3113.
- (70) (a) Wnuk, S.F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*(44), 9877-9936. (b) Ref. 29b.
- (71) Adaptado a partir de: Grotjahn, D.B.; Vollhardt, K.P. *Synthesis* **1993**, 579-605.
- (72) Adaptado a partir de 71.
- (73) Adaptado a partir de: Keinan, E.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(5), 1020-1022.
- (74) Adaptado a partir de: Nishiguchi, T.; Machida, N.; Yamamoto, E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(39), 4565-4568.
- (75) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.-I.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*(9), 3873-3878.
- (76) Adaptado a partir de: Nagasaka, T.; Hakamada, R.; Kunii, S.-I.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1992**, *33*(2), 619-630.
- (77) Adaptado a partir de: (a) Cortez, R.; Rivero, I.A.; Somanathan, R.; Aguirre, G.; Ramirez, F. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*(2), 285-292. (b) Sicker, D. *Synthesis* **1989**, 875-876. (c) Ref. 41.
- (78) Adaptado a partir de: Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R.J.K.; Watson, R.J. *Synthetic Commun.* **1995**, *25*(4), 561-568.
- (79) Casadei, M.A.; Moracci, F.M.; Zappia, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(20), 6754-6759.
- (80) Adaptado a partir de: (a) Suginome, H.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*(14),

- 2489-2494. (b) Hijfte, L.V.; Little, R.D.; Petersen, J.L.; Moeller, K.D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*(21), 4647-4661. (c) Bloch, R.; Gilbert, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*(20), 4603-4605. (d) Paquette, L.A.; Lanter, J.C.; Johnston, J.N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(6), 1702-1712.
- (81) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180.
- (82) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(13), 3558-3563.
- (83) (a) Larock, R.C.; Gong, W.H.; Baker, B.E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*(20), 2603-2606. (b) Abelman, M.M.; Oh, T.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*(18), 4130-4133. (c) Larock, R.C.; Song, H.; Baker, B.E.; Gong, W.H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *24*(4), 2919-2922.
- (84) Na ref. 6 há um exemplo de oxidação de pirrolidina por Ag^{1+} .
- (85) (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(5), 1481-1486. (b) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*(14), 1753-1756. (c) Ripa, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*(3), 595-602.
- (86) (a) Farr, R.N.; Outten, R.A.; Cheng, J.C.-Y.; Daves Jr, G.D. *Organometallics* **1990**, *9*(12), 3151-3156. (b) Larock, R.C.; Gong, W.H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 407-408. (c) Larock, R.C.; Baker, B.E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*(8), 905-908. (d) Andersson, C.-M.; Larsson, J.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(22), 5757-5761. (e) Ref. 83a. (f) Ref. 83c.
- (87) (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(21), 9531-9541. (b) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C41-C45. (c) Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*(4), 1810-1817. (d) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*(22), 8375-8384. (e) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(21), 9531-9541.
- (88) (a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(19), 3051-3054. (b) Crisp, G.T.; Gebauer, M.G. *Tetrahedron* **1996**, *52*(38), 12465-12474. (c) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*(30), 10113-10130.
- (89) (a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31-36. (b) Yong, W.; Yi, P.; Zhuangyu, Z.; Hongwen, H. *Synthesis*, **1991**, 967-969. (c) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Synthetic Commun.* **1996**, *26*(2), 231-236.
- (90) Vogel, A.I.; Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tachell, A.R. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", Longman Scientific and Technical, 5th edition, pg 920-953.
- (91) Para auxiliar na interpretação dos espectros utilizamos: Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon,

W.; Clerc, T. "Tables os Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds", traduzido do alemão para o inglês por K. Biemann, Springer Verlag, 2ª edição, 1989.

(92) Alguns estudos sobre a influência da hidroxila vizinha a dupla olefinica em reações de epoxidação com perácidos podem ser encontrados em: (a) McKittrick, B.A.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(40), 4895-4898. (b) Ye, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(11), 3748-3750.

(93) Adaptado a partir de: Wang, C.-L.J.; Calabrese, J.C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56(14), 4341-4343.

(94) Adaptado a partir de: Theodore, L.J.; Nelson, W.L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52(7), 1309-1315.

(95) Exemplos da redução de carbamatos com LiAlH_4 podem ser encontrados em: (a) Dannley, R.L.; Lukin, M.; Shapiro, J. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 92-94. (b) Maryanoff, B.E.; Almond Jr., H.R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51(17), 3295-3302. (c) Horner, J.K.; Skinner, W.A. *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 315-319.

(96) Exemplos da redução de sulfonatos com LiAlH_4 podem ser encontrados em: (a) Wang, Y.S.; Chickos, J.S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52(21), 4776-4781. (b) Dimitriadis, E.; Massy-Westropp, R.A. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 1895-1902. (c) Thies, R.W.; Yue, S.T. *J. Org. Chem.* **1982**, 47(14), 2685-2690.

(97) Adaptado a partir de: Hutchins, R.O.; Kandasamy, D.; Maryanoff, C.A.; Masilamani, D.; Maryanoff, B.E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42(1), 82-91.

(98) Ciclizações de substâncias relativamente análogas podem ser encontradas em: (a) Delaunay, D.; Corre, M.L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3041-3042. (b) Anderson, G.T.; Alexander, M.D.; Taylor, S.D.; Smithrud, D.B.; Benkovic, S.J.; Weinreb, S.M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61(1), 125-132. (c) Kotsuki, H.; Kusumi, T.; Inoue, M.; Ushio, Y.; Ochi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(33), 4159-4162.

(99) Ciclizações de substâncias análogas podem ser encontradas em: Dhimane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(8), 1415-1418.

(100) Geissman, T.A.; Waiss Jr., A.C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 139-142.

(101) Rüeger, H.; Benn, M.; *Heterocycles* **1983**, 20(7), 1331-1334.

(102) Valenti, E.; Pericàs, J.M.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55(11), 3582-2593.

(103) Cossio, F.P.; Ugaldi, J.M.; Lopez, X.; Lecen, B.; Palomo, C.; *J. Am. Chem. Soc.*

1993, 115(3), 995-1004.

(104) (a) Salzner, U.; Bachrach, S.M. *J. Org. Chem.* 1996, 61(1), 237-242. (b) Wang, X.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112(5), 1754-1756.

(105) Trabalho realizado no grupo de pesquisas (Miranda, P.C.M.L. Tese de doutorado a ser defendida junto ao Instituto de Química da Unicamp), com 1,2-bis-(metóxi-carbonil)-2,3-diidropirrol, apresentou seletividade facial em total acordo com o esperado.

(106) Adaptado a partir da referência 1a.

(107) Adaptado a partir de: Takahata, H.; Banba, Y.; Momose, T. *Tetrahedron Asym.* 1991, 2(6), 445-448.

(108) Adaptado a partir da referência 111.

(109) Narasaka, K.; Sakakura, T.; Uchimar, T.; Guédin-Vuong, D. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106(10), 2954-2961.

(110) Yadav, V.K.; Rüeger, H.; Benn, M. *Heterocycles* 1984, 22(12), 2735-2738.

(111) Buchanan, J.G.; Jigajinni, V.B.; Singh, G.; Wightman, R.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 2377-2384.

(112) Revisões sobre a utilização de DIBAL-H podem ser encontradas em: (a) Winterfeldt, E. *Synthesis* 1975, 617-630. (b) Yoon, N.M.; Gyoung, Y.S. *J. Org. Chem.* 1985, 50(14), 2443-2450.

(113) Adaptado a partir de: Brown, H.C.; Choi, Y.M.; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* 1982, 47(16), 3153-3163.

(114) Revisões sobre a utilização de LiAlH₄ podem ser encontradas em: (a) Brown, H.C.; Weissman, P.M.; Yoon, N.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 88, 1458-1463. (b) Brown, H.C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* 1979, 35, 567-607.

(115) Não temos dados suficientes para afirmar que sejam essas realmente as estruturas dos produtos isolados.

(116) (a) McDonald, F.E.; Gleason, M.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34(3), 350-352. (b) McDonald, F.E.; Gleason, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118(28), 6648-6659.

(117) Não temos nenhuma evidência experimental para suportar tal proposta.

(118) (a) Jung, M.E.; Lyster, M.A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 315-316. (b) Raucher, S.; Bray, B.L.; Lawrence, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109(2), 442-446.

(119) Suffert, J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 509-510.

- (120) Vogel, A.I. "A Textbook of Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis", Longman Ltda., 3rd edition, 1970, 429-430.
- (121) Adaptado a partir de: Wittenburg, E. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2380-2390.
- (122) Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals, 1996-1997.
- (123) Adaptado a partir de: Echavarren, A.M.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*(18), 5478-5486.
- (124) Os dados espectroscópicos conferem com o relatado por: Stang, P.J.; Anderson, A.G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*(5), 781-785.
- (125) Os dados espectroscópicos conferem com os apresentados em: (a) Referência 59. (b) Ackermann, J.; Mathes, M.; Tamen, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122-132.
- (126) Adaptado a partir da referência 16.
- (127) Adaptado a partir das referências 29b e 70a.
- (128) Giovannini, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*(1), 228-234.
- (129) Adaptado a partir de: Duong, T.; Prager, R.H.; Ward, A.D.; Kerr, D.I.B. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2651-2665.
- (130) Os dados espectroscópicos estão de acordo com o relatado nas referências 61b e 128.
- (131) Os dados espectroscópicos estão de acordo com o relatado na referência 61b.
- (132) Adaptado a partir de: Rassu, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Ulgheri, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(23), 4019-4022.
- (133) Adaptado a partir da referência 29b.
- (134) Adaptado a partir de: (a) Ley, S.V.; Santafianos, D.; Blaney, W.M.; Simonds, M.S.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(2), 221-224. (b) referência 29b.
- (135) Adaptado a partir da referência 10a.
- (136) Idêntico a amostra por nós preparada segundo o procedimento descrito na referência 6.
- (137) Adaptado a partir de: (a) referência 134a. (b) Cohen, T.; Lin, M.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*(4), 1130-1131. (c) Wang, Y.; Babirad, S.A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(2), 468-481. (d) referência 29b.

- (138) Adaptado a partir de: (a) Keck, G.E.; Enholm, E.J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(28), 3311-3314. (b) Kano, S.; Yuasa, Y.; Asami, K.; Shibuya, S. *Heterocycles* **1988**, 27(6), 1437-1443. (c) Takaku, H.; Nomoto, T.; Kimura, K. *Chemistry Lett.* **1981**, 1221-1224.
- (139) Como padrão para a análise foi utilizado o enecarbamato **18** sintetizado em nosso grupo de pesquisas, conforme descrito na referência 6.
- (140) Flynn, D.L.; Zelle, R.E.; Grieco, P.A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48(14), 2424-2426.
- (141) Os dados espectroscópicos estão de acordo com o relatado em: (a) referência 140. (b) Padwa, A.; Dean, D.C.; Fairfax, D.F.; Xu, S.L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58(17), 4646-4655.
- (142) Os dados espectroscópicos estão de acordo com o relatado na referência 16
- (143) Moody, C.J.; Taylor, R.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 721.
- (144) Os dados espectroscópicos estão de acordo com o apresentado na referência 143.
- (145) Adaptado a partir da referência 125b.
- (146) Os dados espectroscópicos estão de acordo com a referências 16 e 28.
- (147) O espectro de RMN ^1H confere com o relatado na referência 76.
- (148) Adaptado a partir das referências 16 e 80.
- (149) Adaptado a partir da referência 85.
- (150) Adaptado a partir da referência 89.
- (151) Adaptado a partir de: (a) referência 23a. (b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T. *Organometallics* **1993**, 12(10), 4188-4196.
- (152) Adaptado a partir das referências 85a e 85b.
- (153) Adaptado a partir da ref. 86d.
- (154) A estereoquímica do carbono 5 não está confirmada.
- (155) Adaptado a partir das ref. 21a, 22 e 83.
- (156) Adaptado a partir de: (a) Congreve, M.S.; Holmes, A.B.; Hughes, A.B.; Looney, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(13), 5815-5816. (b) Evans, D.A.; Gage, J.R.; Leighton, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114(24), 9434-9453.
- (157) Adaptado a partir de: Chamberlain, P.; Roberts, M.L.; Whitham, G.H. *J. Chem. Soc. (B)* **1970**, 1374-1381.
- (158) Adaptado a partir de: Behrens, C.H.; Ko, S.Y.; Sharpless, K.B.; Walker, F.J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50(26), 5687-5696.
- (159) Adaptado a partir das referências 100 e 101.

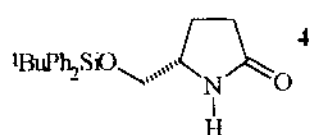
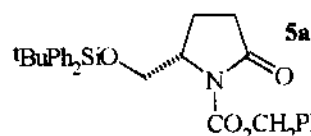
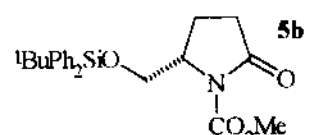
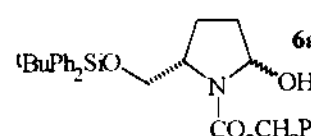
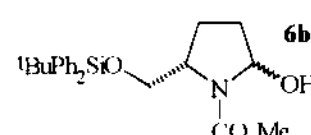
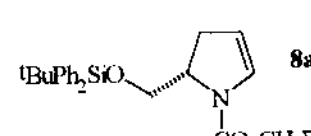
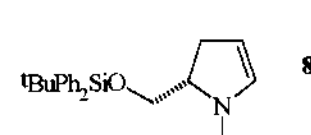
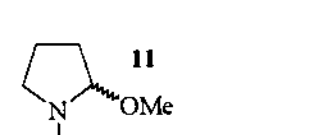
(160) Adaptado a partir das referências 110 e 111.

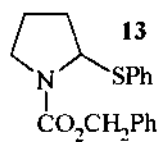
(161) Adaptado a partir da referência 116b.

(162) Adaptado a partir da referência 32a.

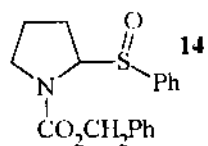
6- APÊNDICE: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO, DE MASSAS E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

Índice de Espectros.

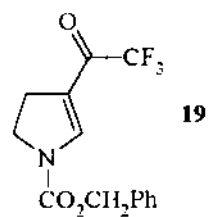
Substância	Página
 4	211 – 217
 5a	218 – 220
 5b	221 – 224
 6a	225 – 226
 6b	227
 8a	228 – 233
 8b	234 – 238
 11	239 – 240



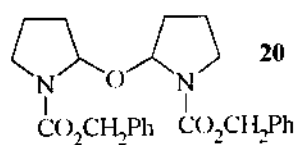
241 – 242



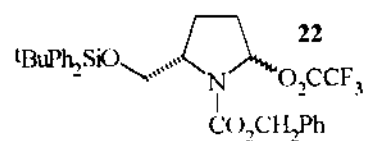
243 – 244



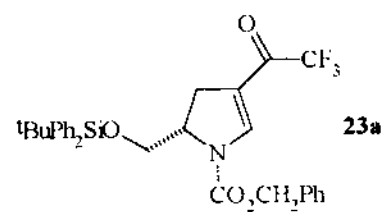
245 – 247



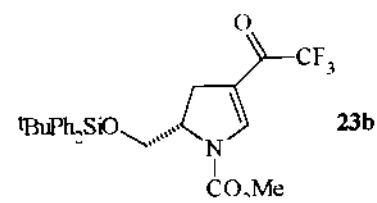
248 – 249



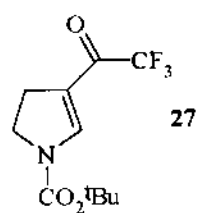
250 – 251



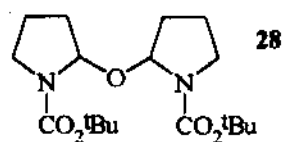
252 - 253



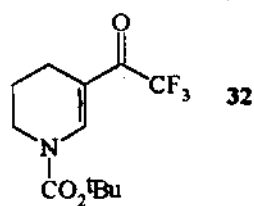
254 - 255



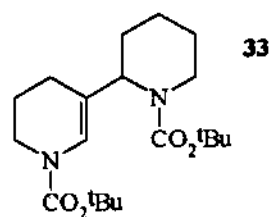
256 – 258



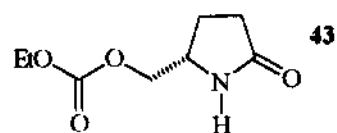
259 – 260



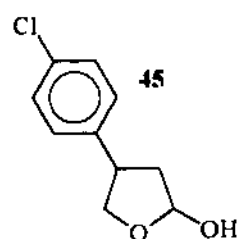
261 – 262



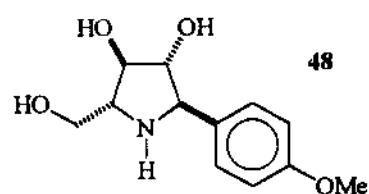
263 – 265



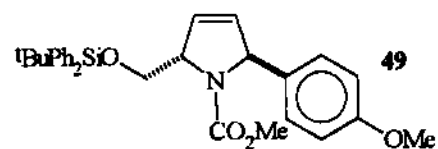
266 – 267



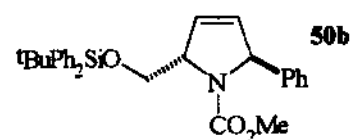
268 – 269



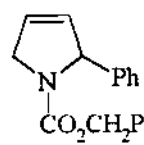
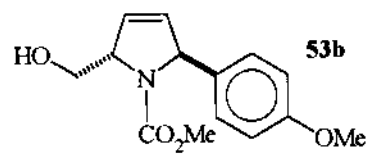
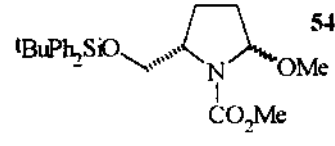
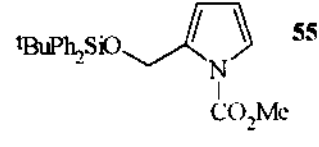
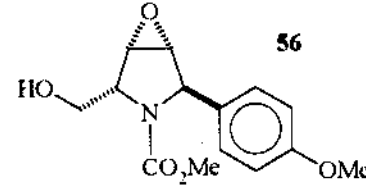
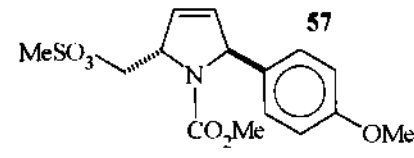
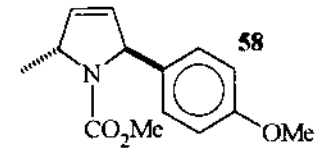
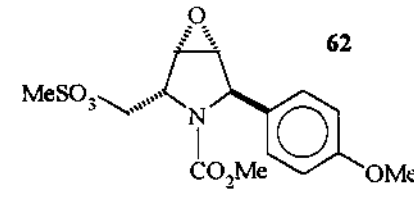
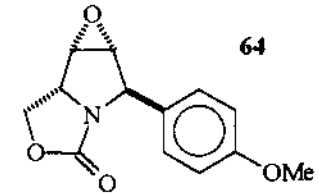
270 – 278

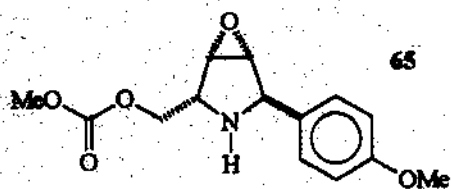


279 – 296

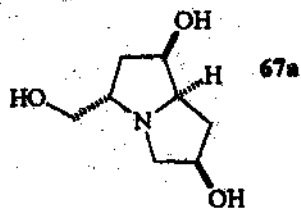


297 – 299

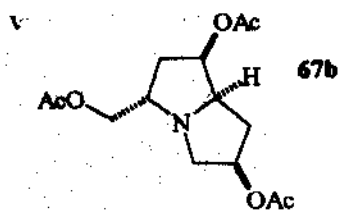
 51	300
 53b	303 – 306
 54	301
 55	302
 56	307 – 318
 57	319 – 321
 58	322 – 324
 62	325 – 326
 64	327 – 328



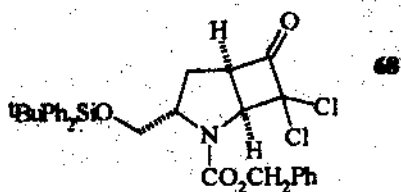
329 – 330



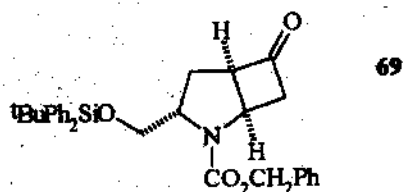
331 – 332



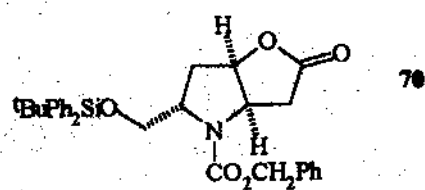
333 – 343



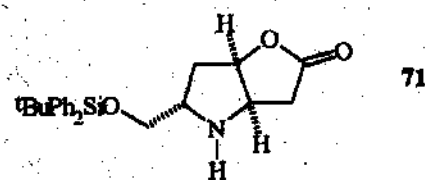
344 – 348



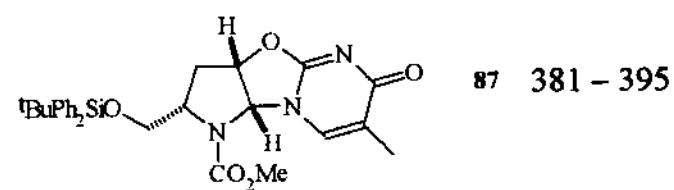
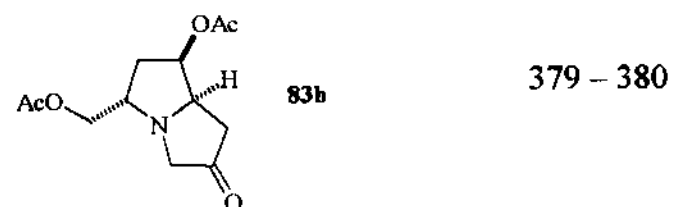
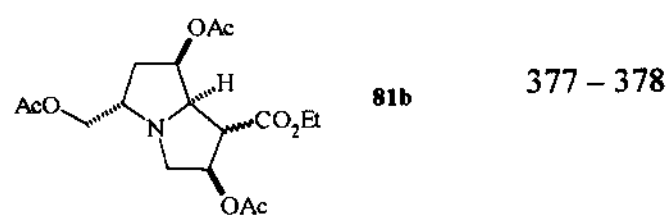
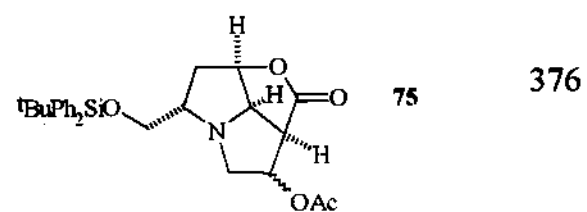
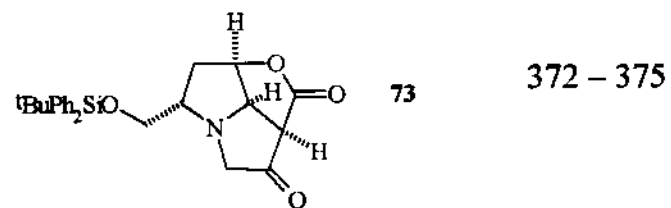
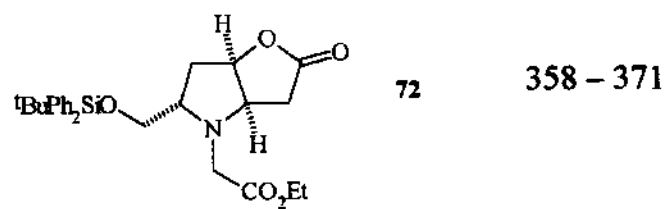
349 – 351

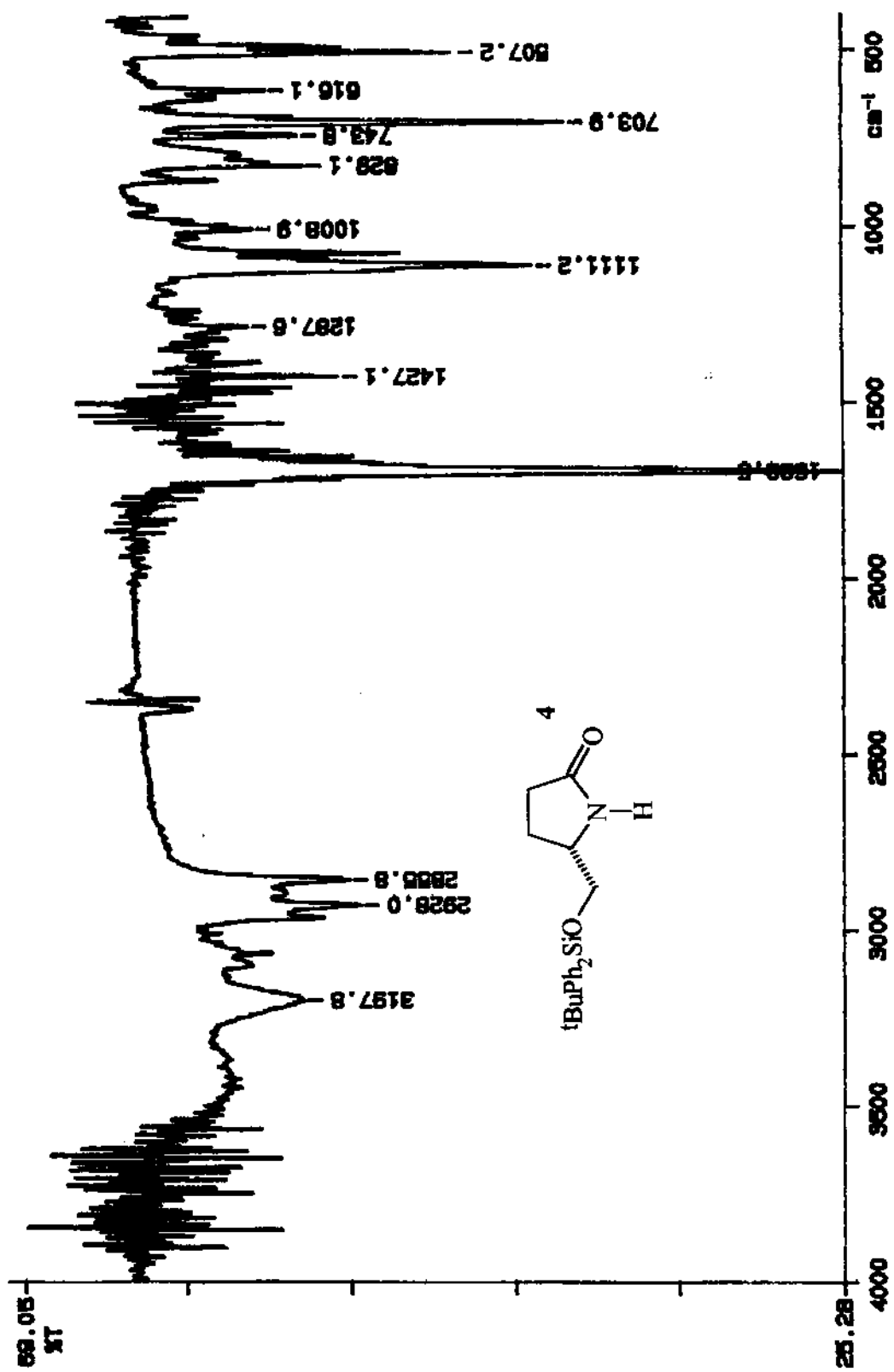


352 – 355

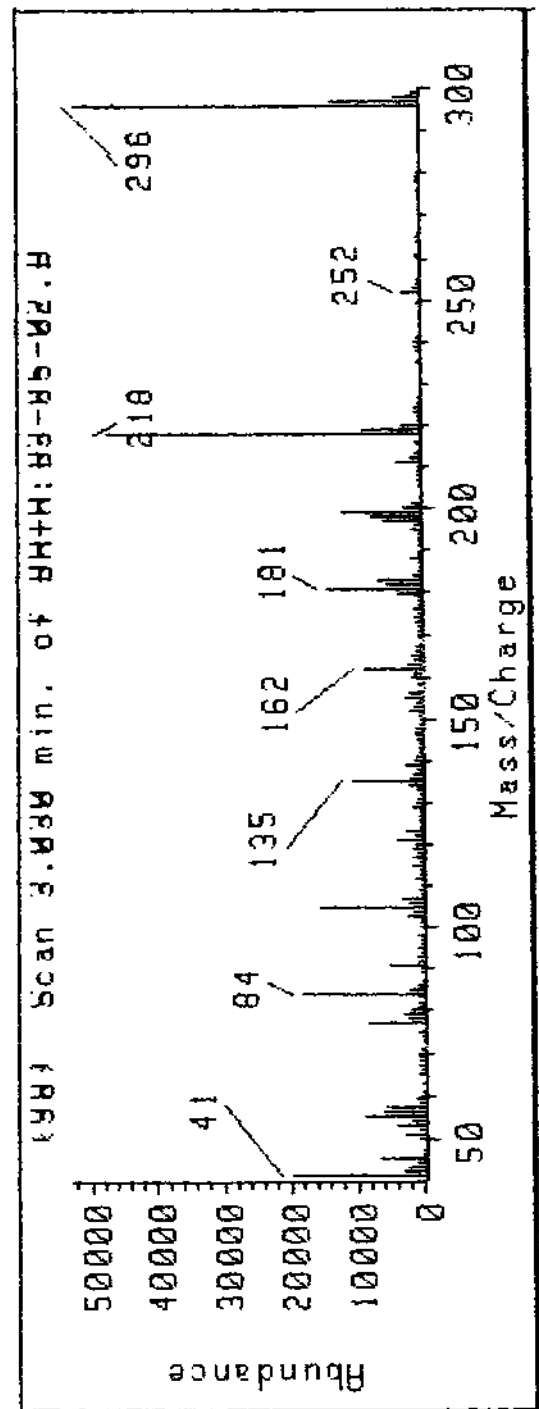
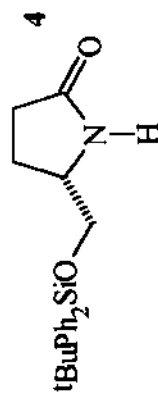


356 – 357

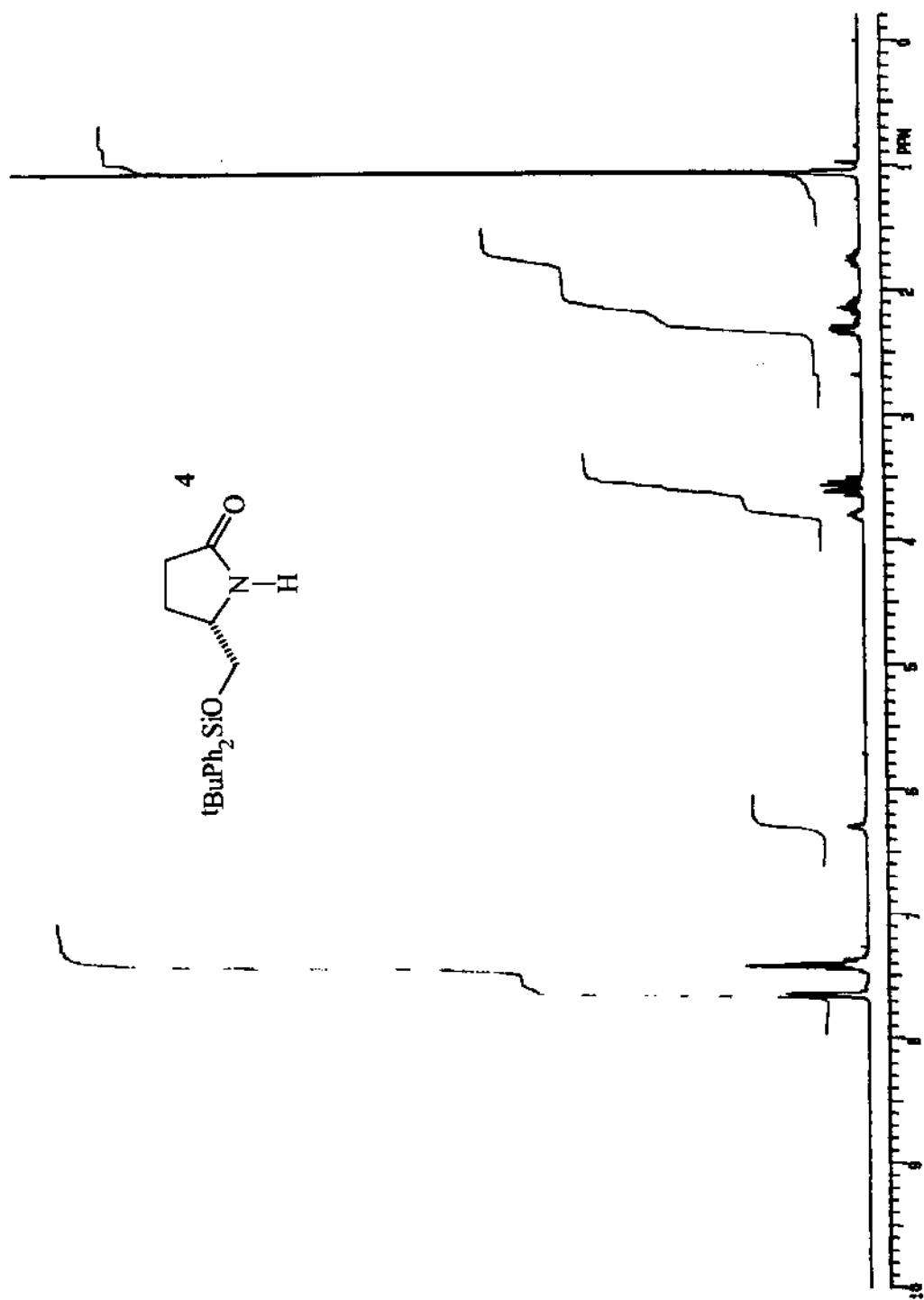




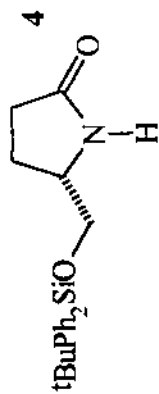
Espectro de Infravermelho (pastilha de KBr) da estrutura 4.



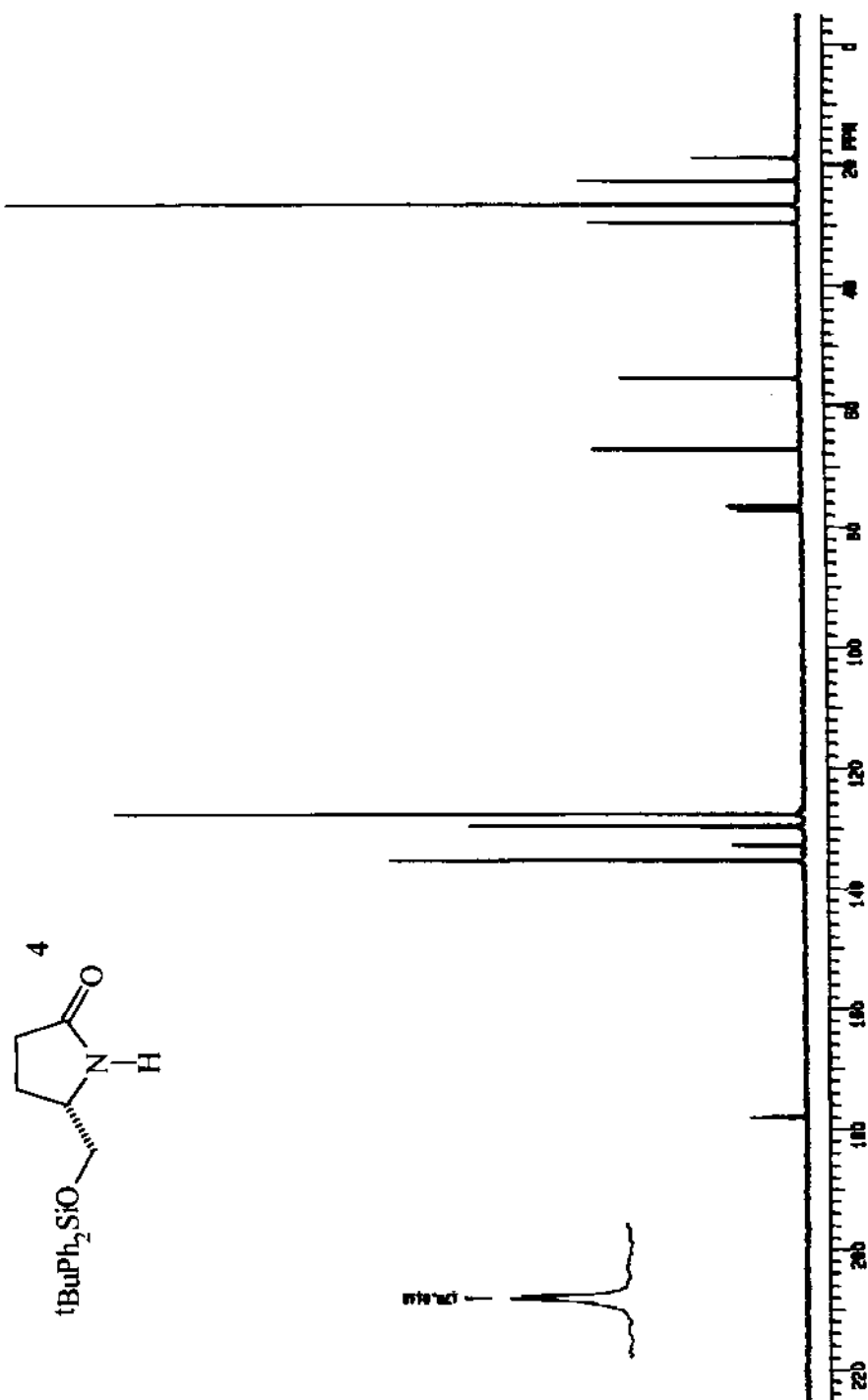
Espectro de massas da estrutura 4.



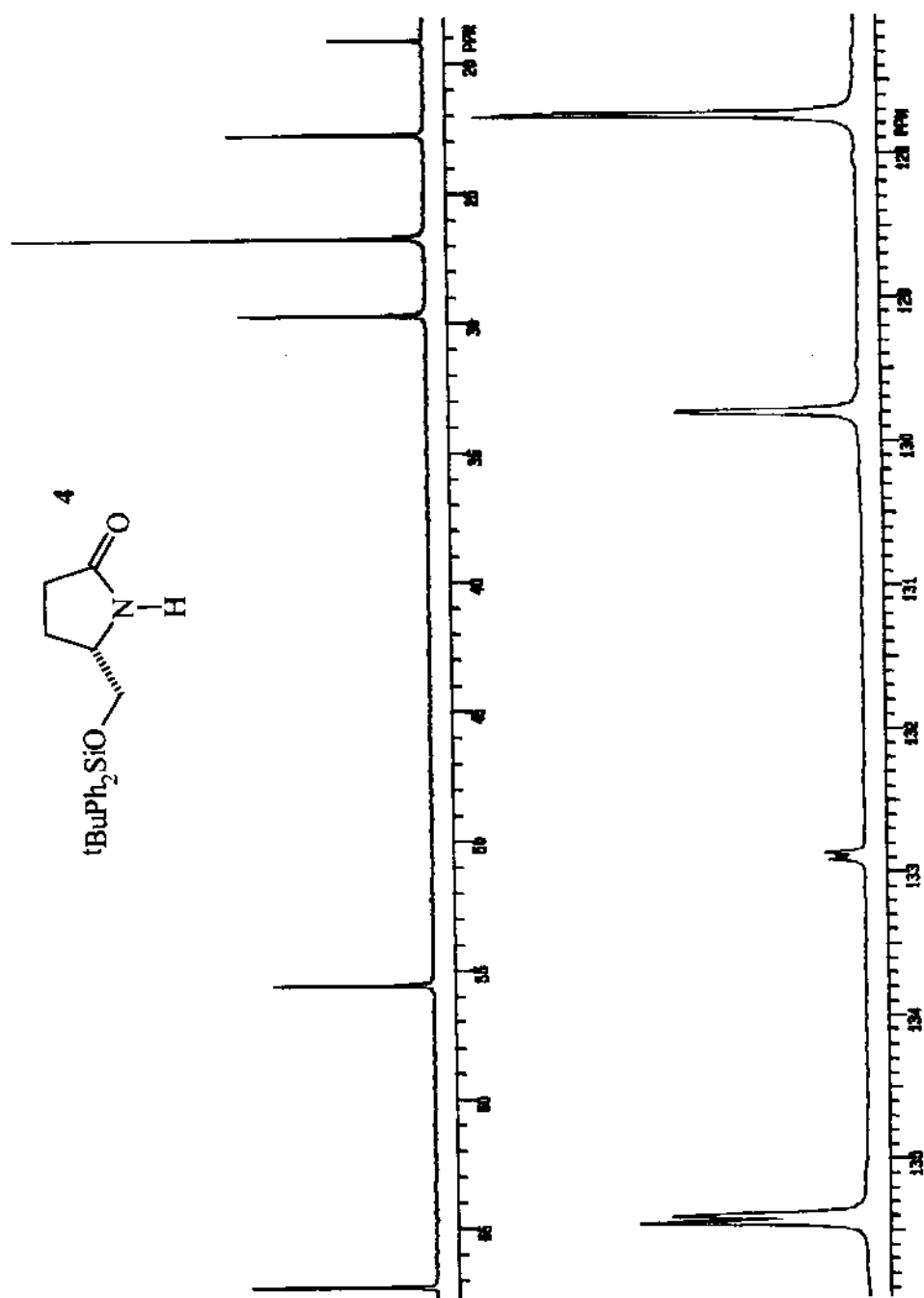
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 4.



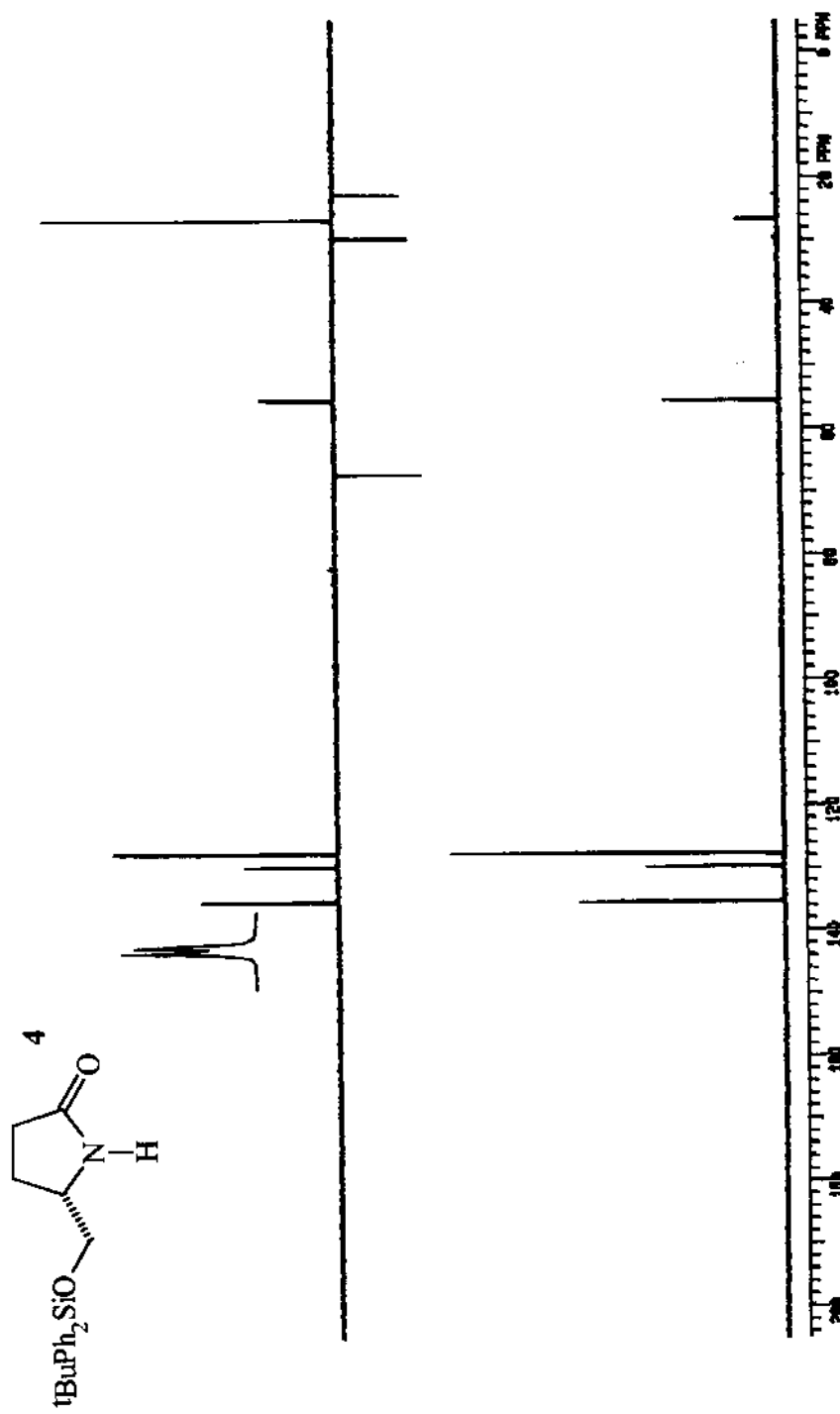
214



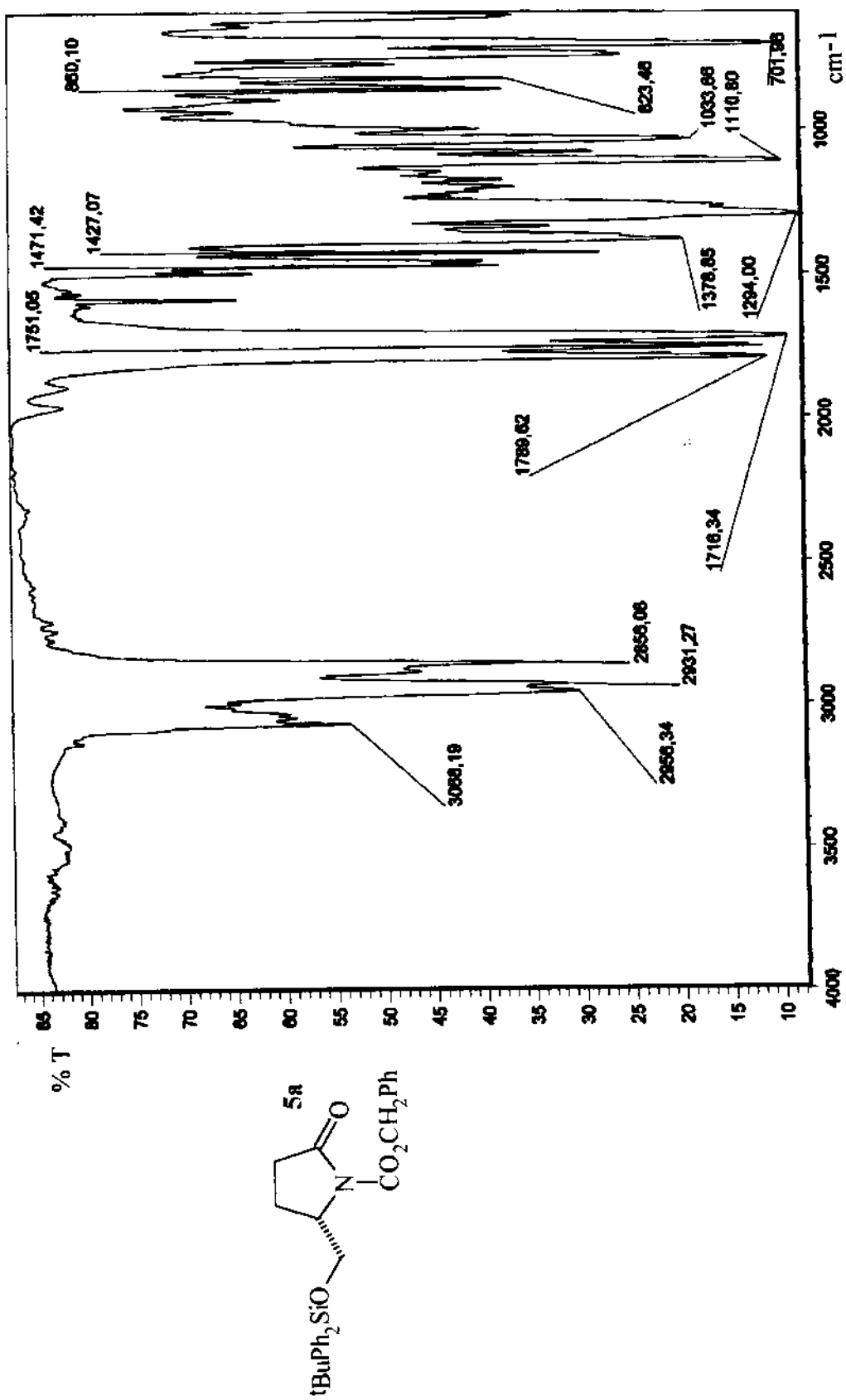
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) da estrutura **4**.



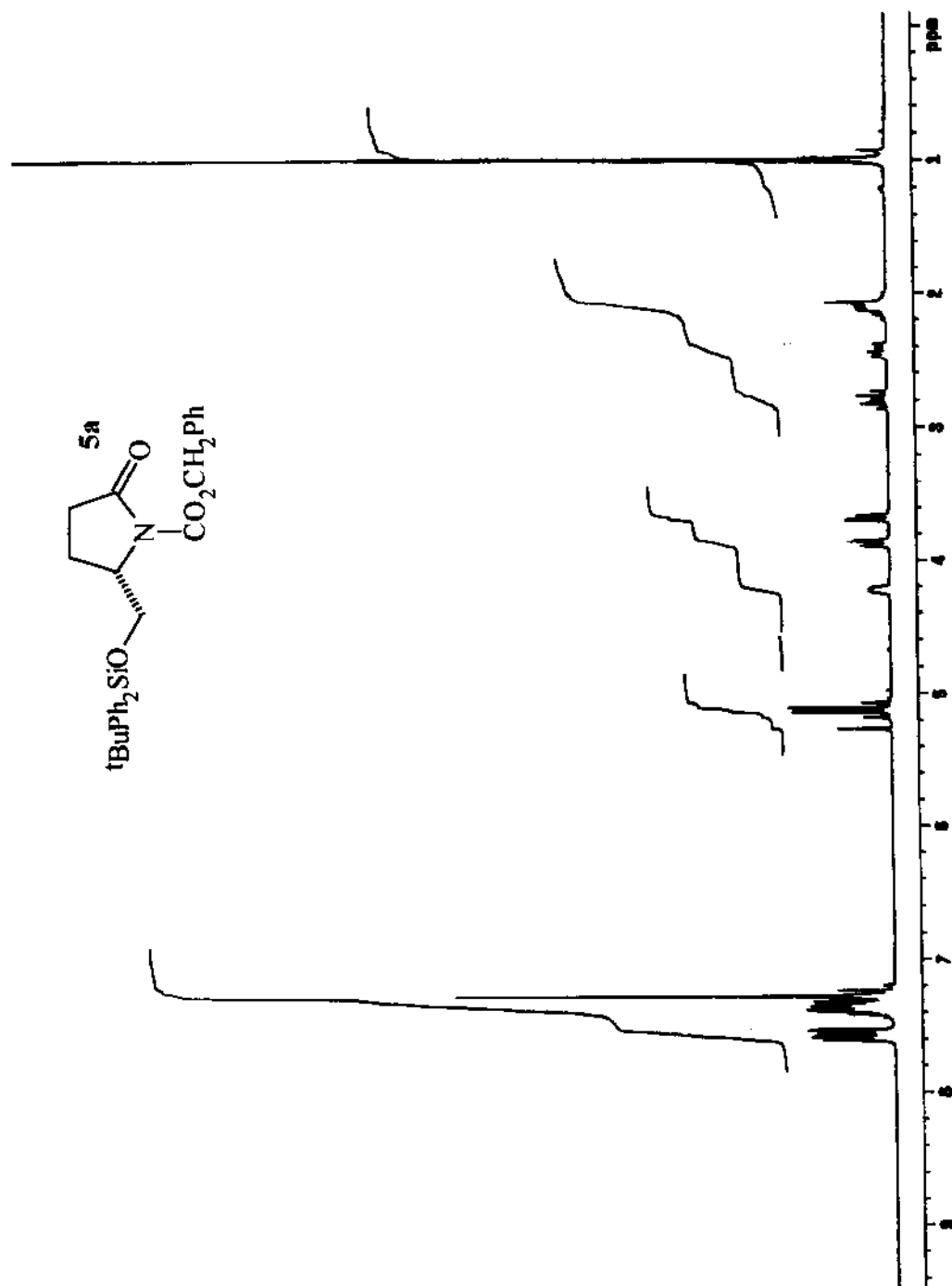
Expansão do espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) da estrutura 4.



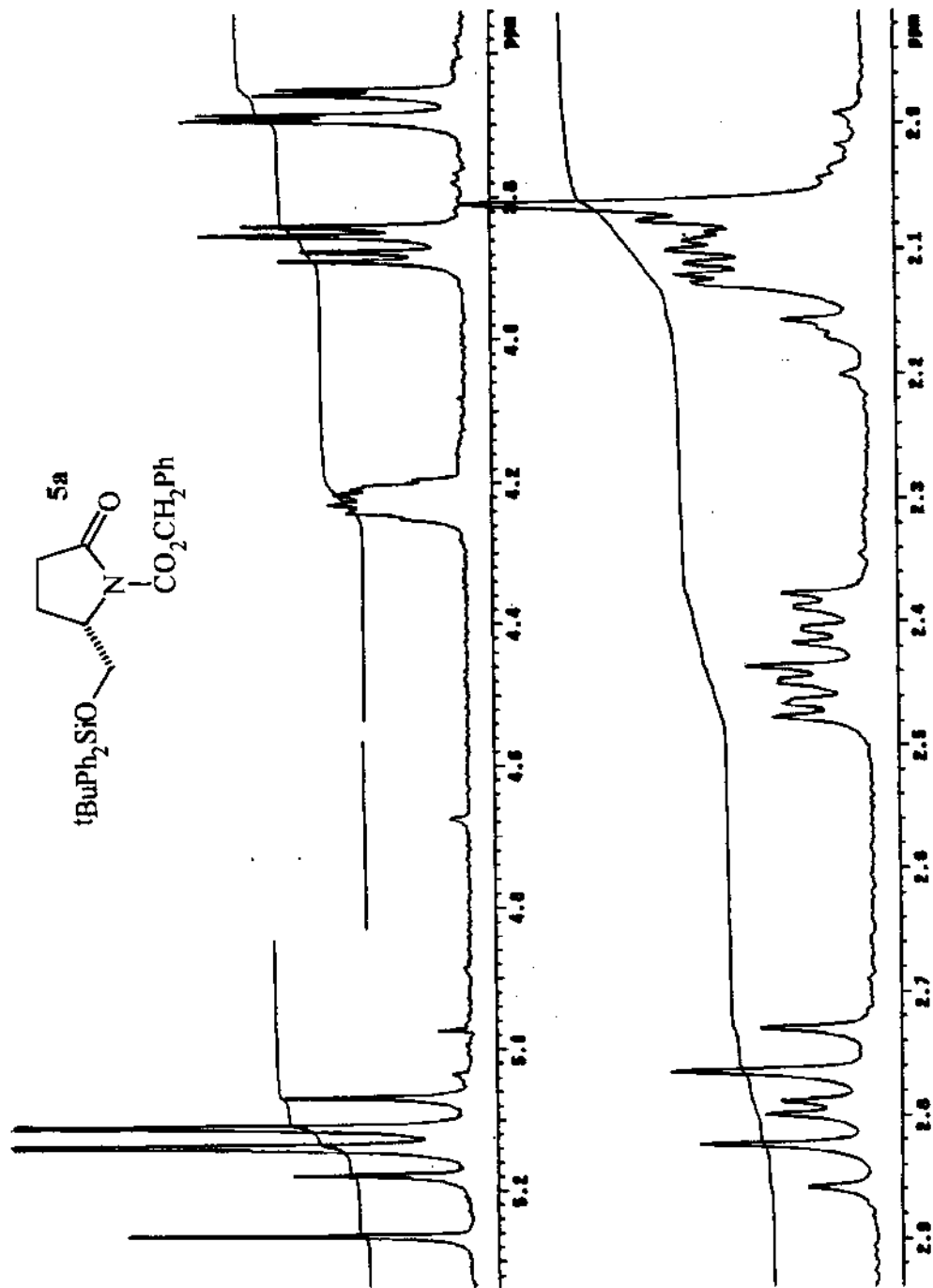
DEPT 135° e 90° (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura 4.



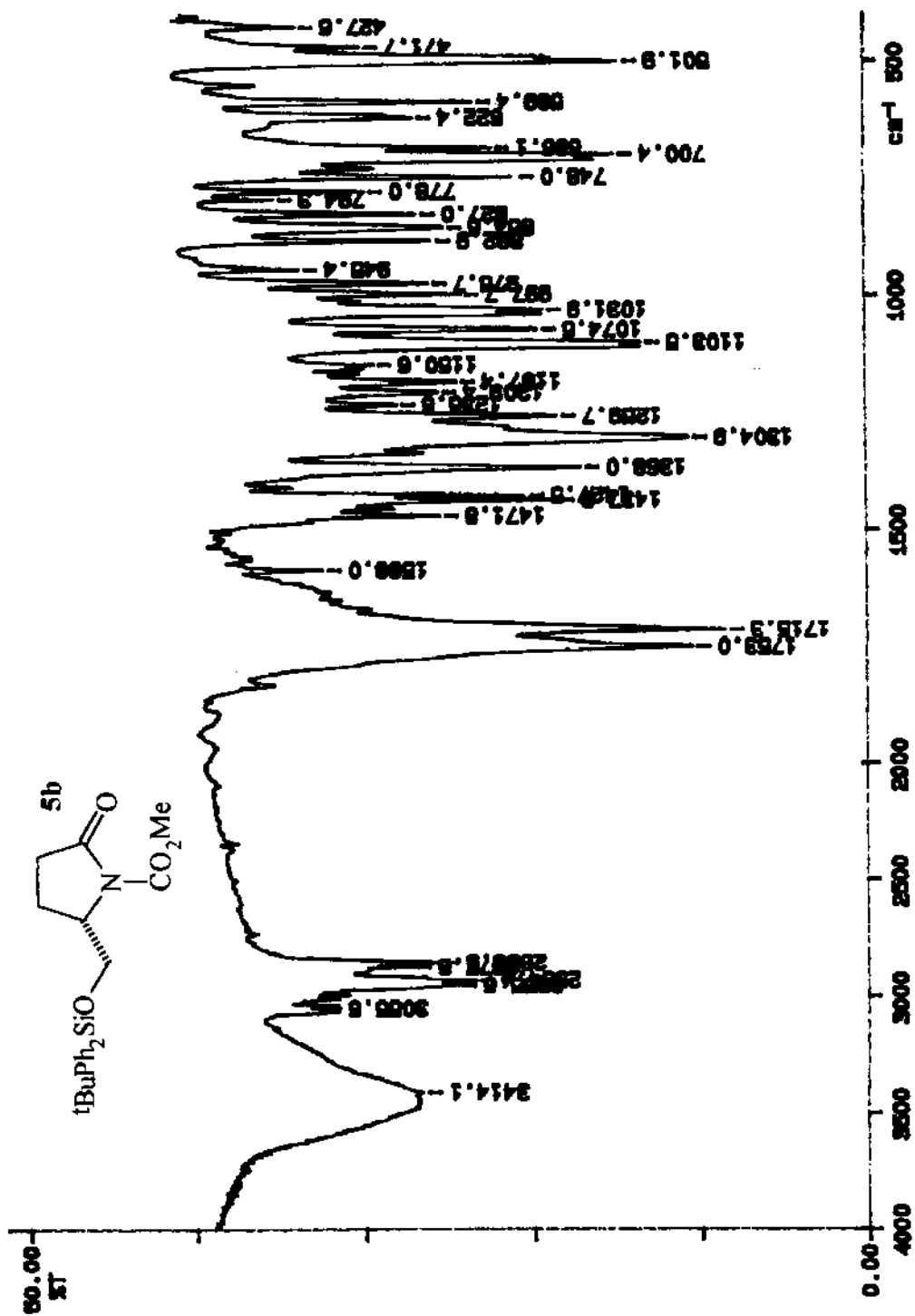
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 4.



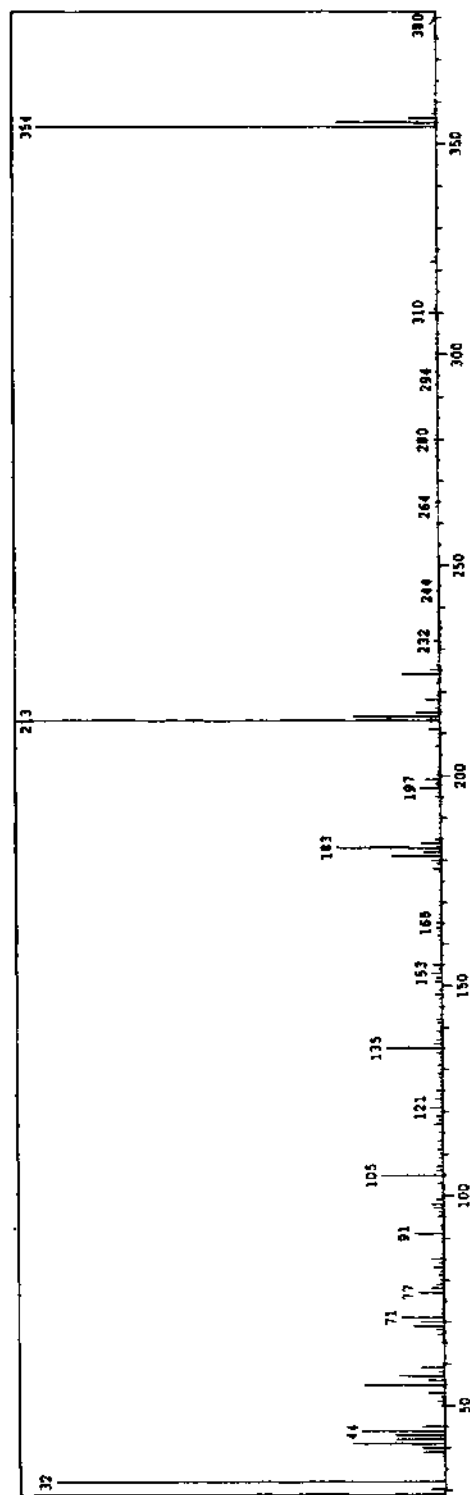
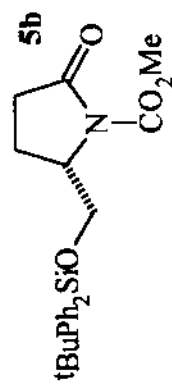
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **5a**.



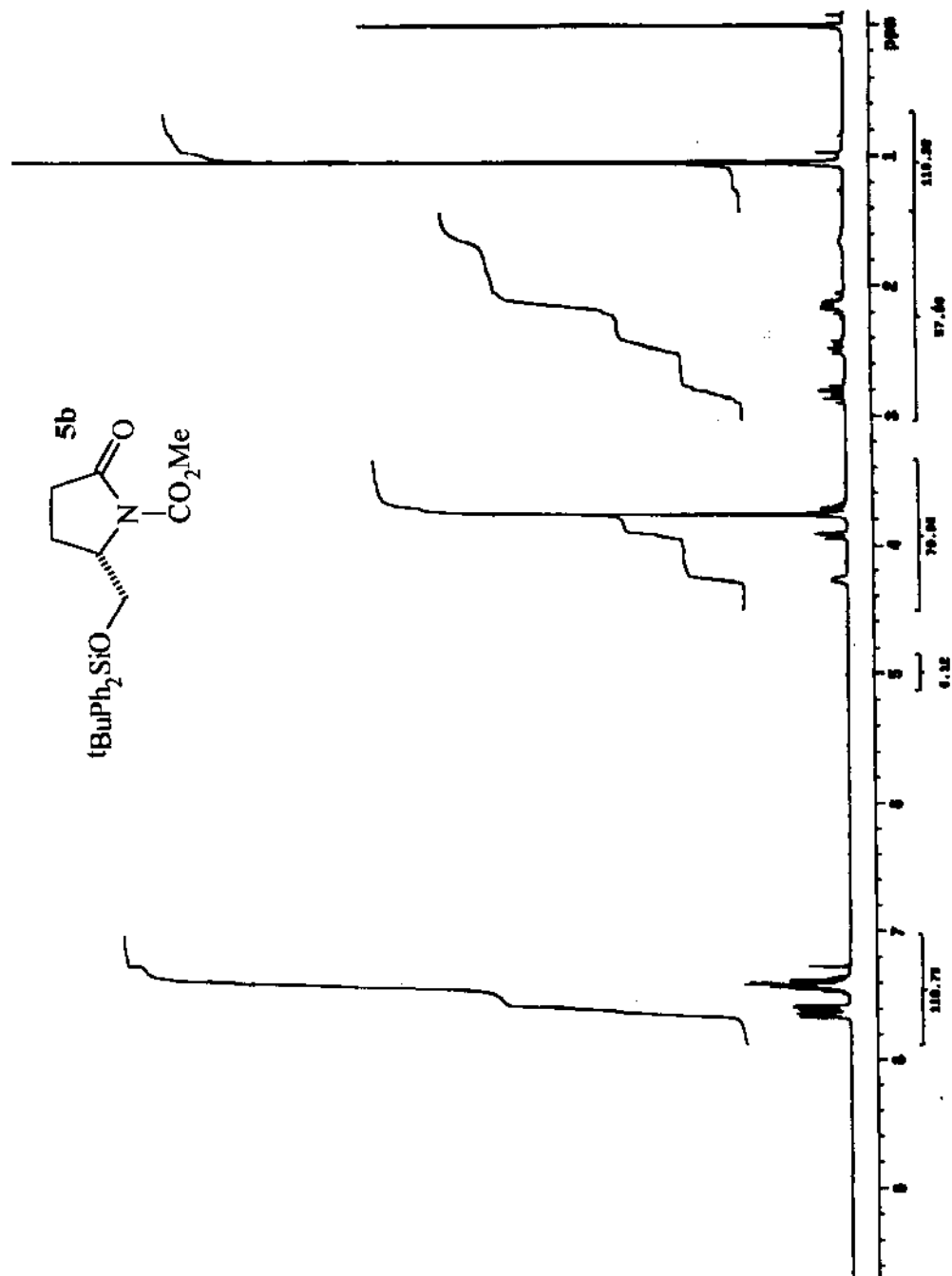
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **5a**.



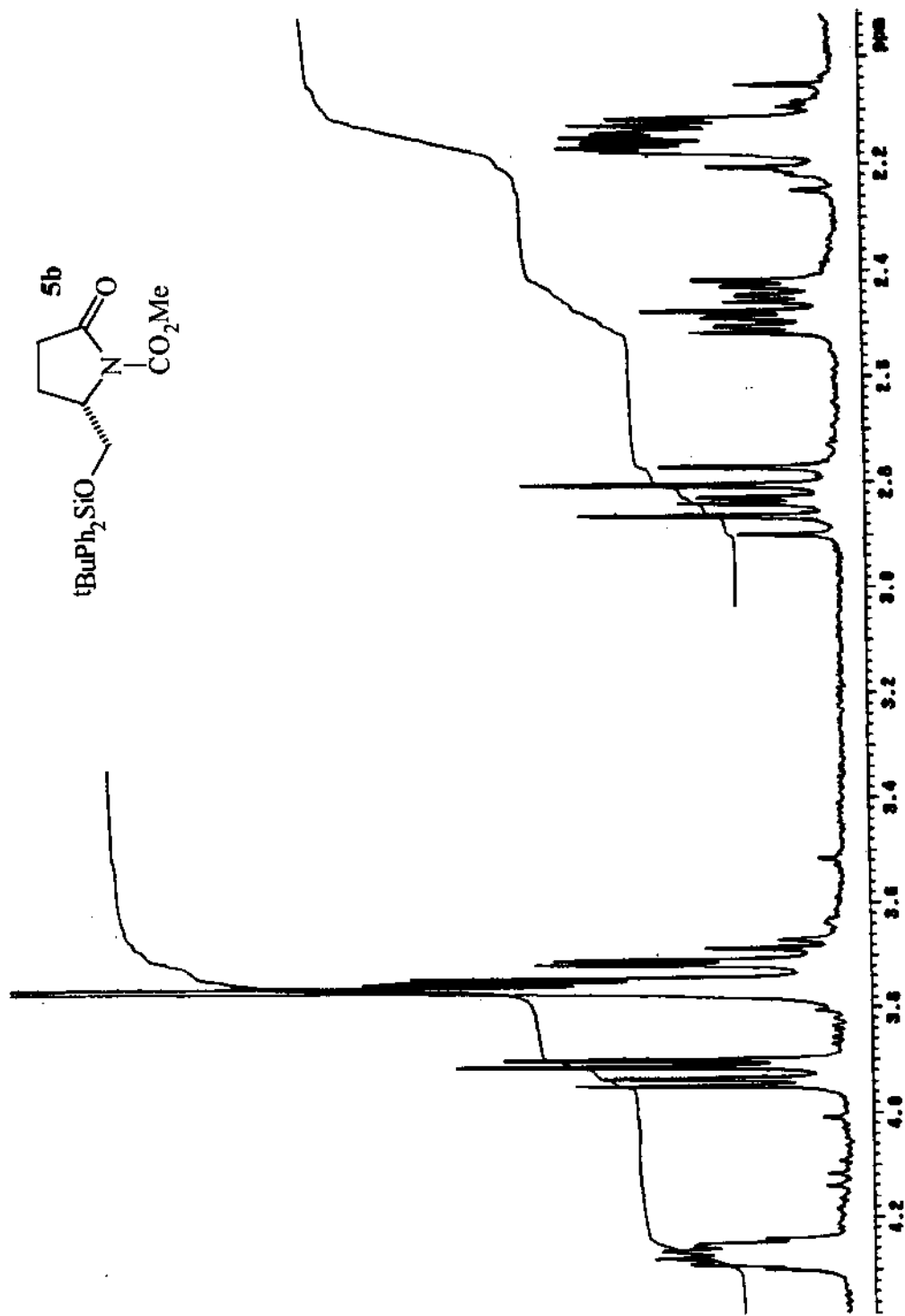
Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da estrutura 5b.



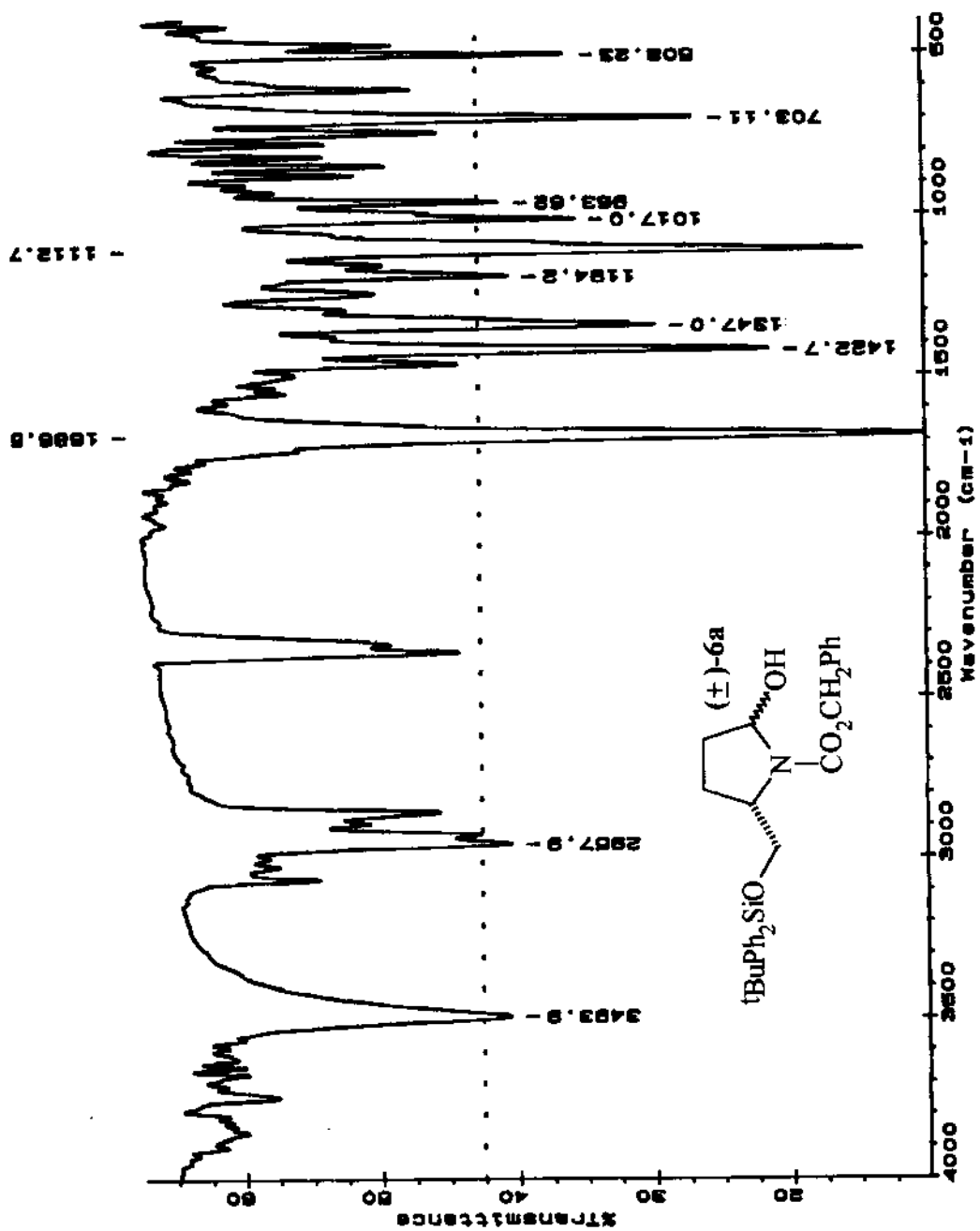
Espectro de massas da estrutura **5b**.



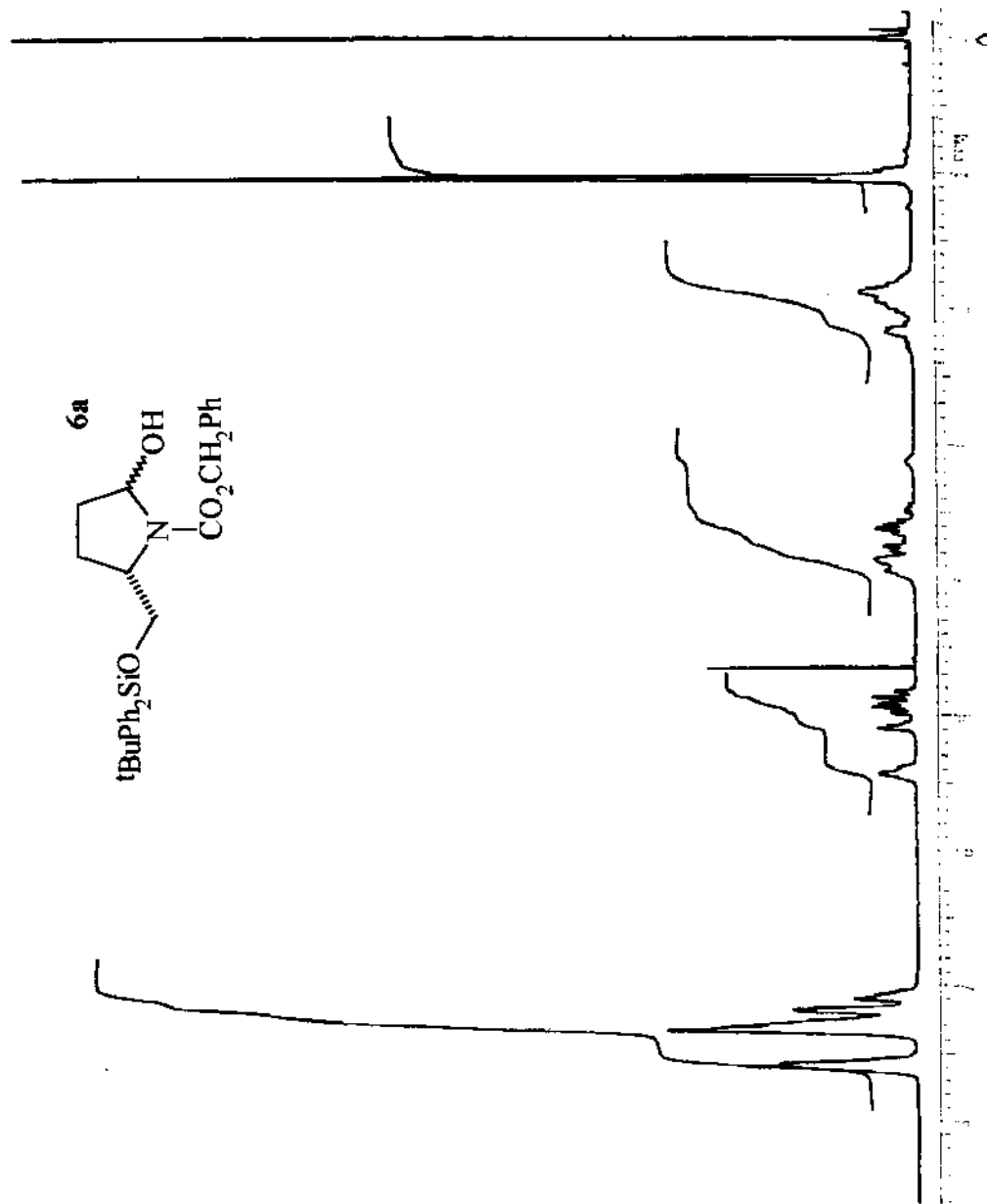
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **5b**.



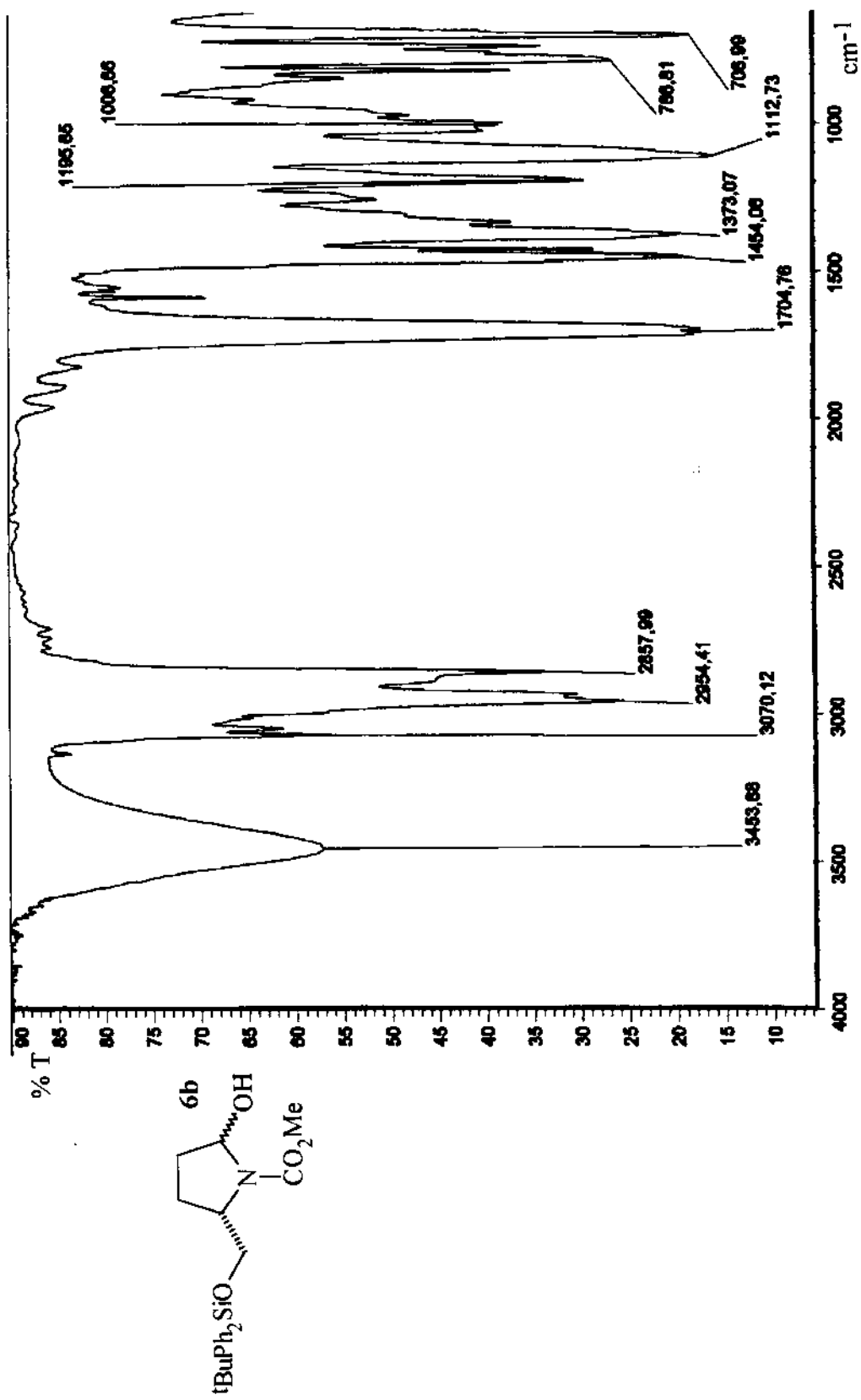
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **5b**.



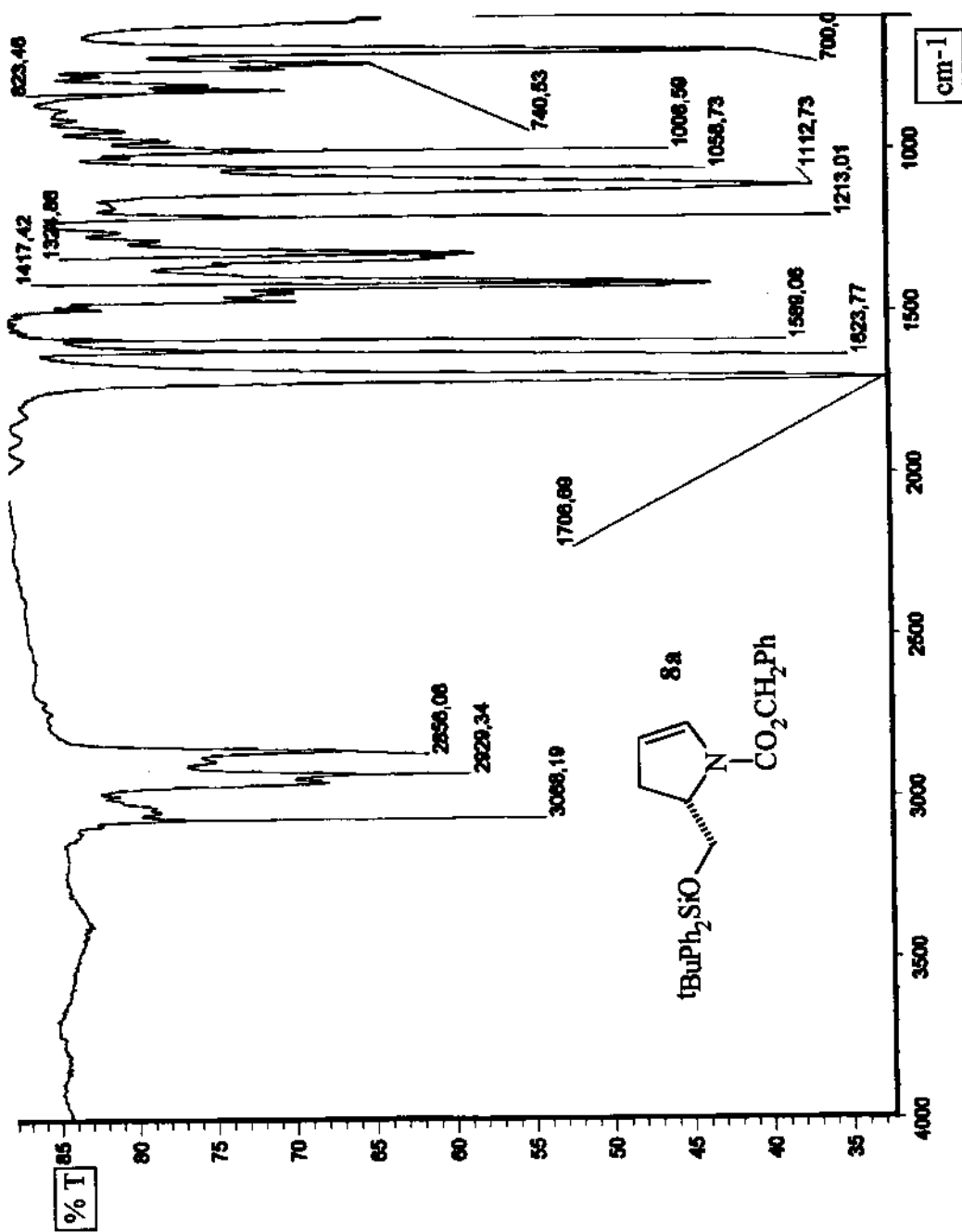
Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) da estrutura (±)-6a.



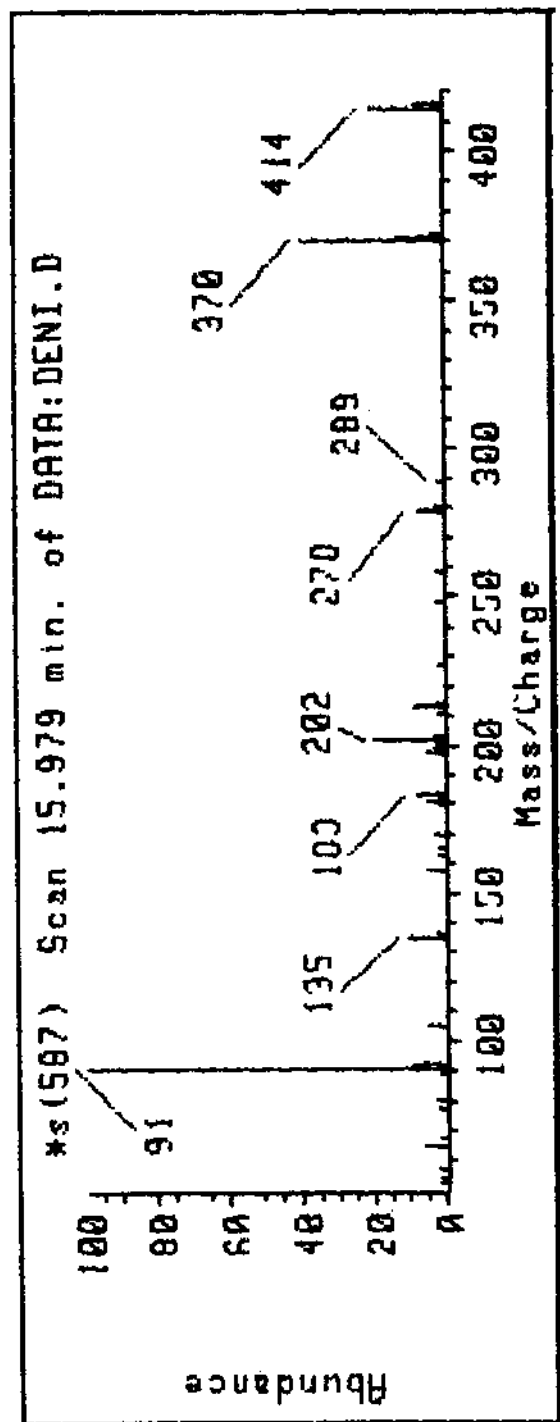
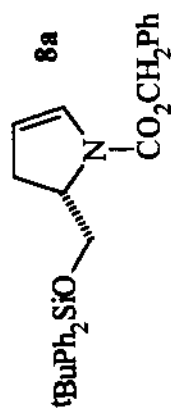
226



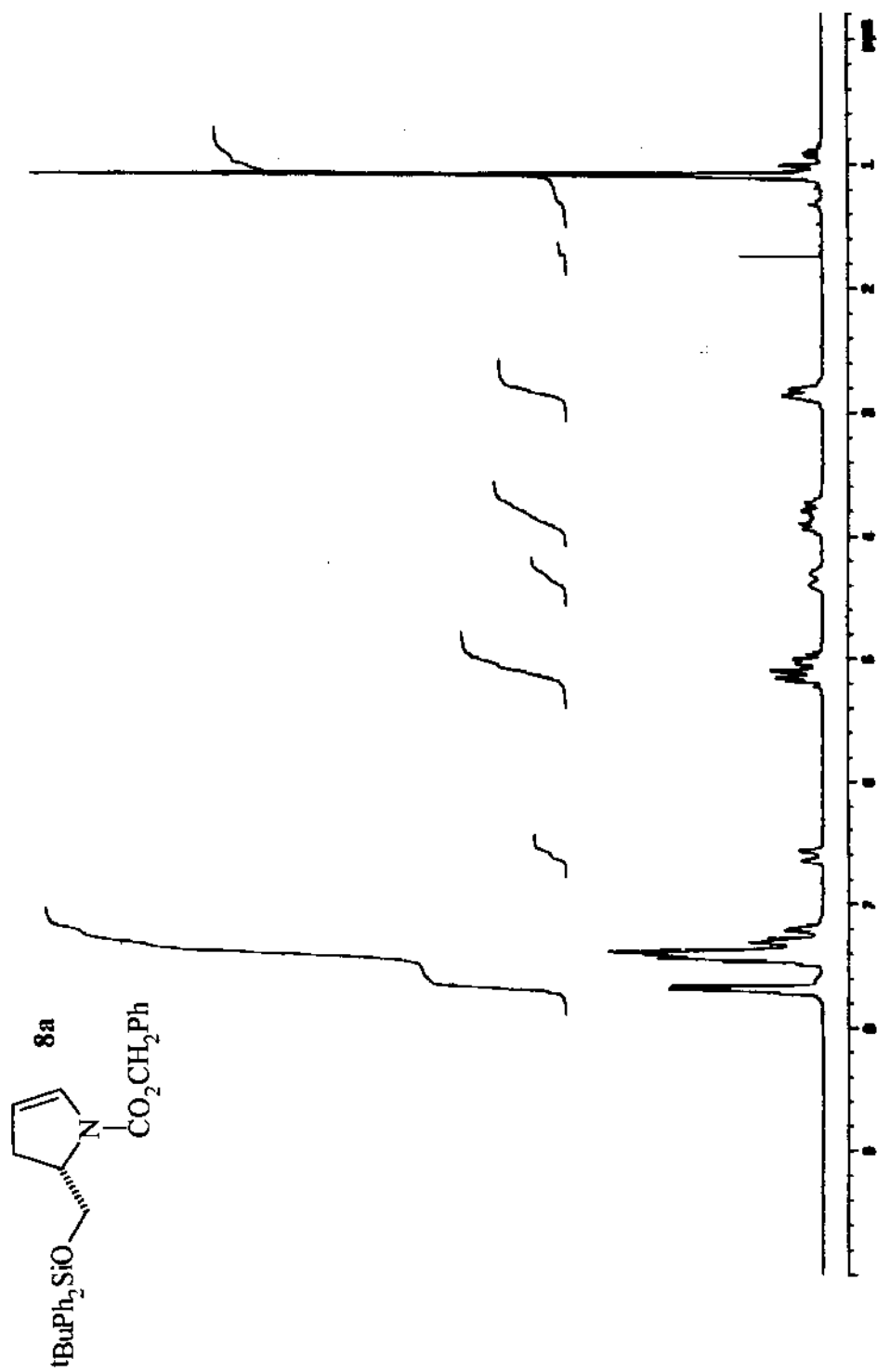
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura **6b**.



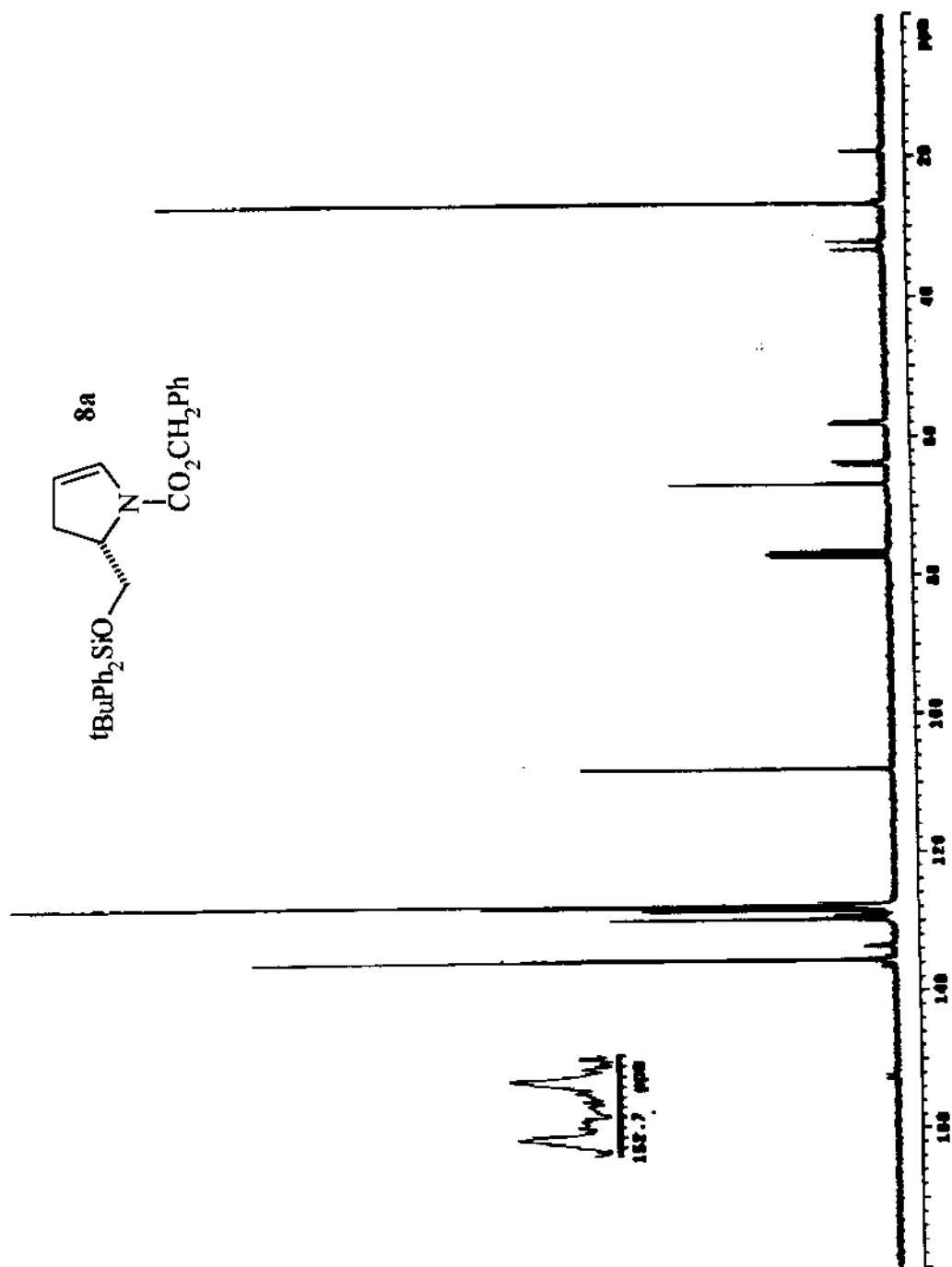
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura **8a**.



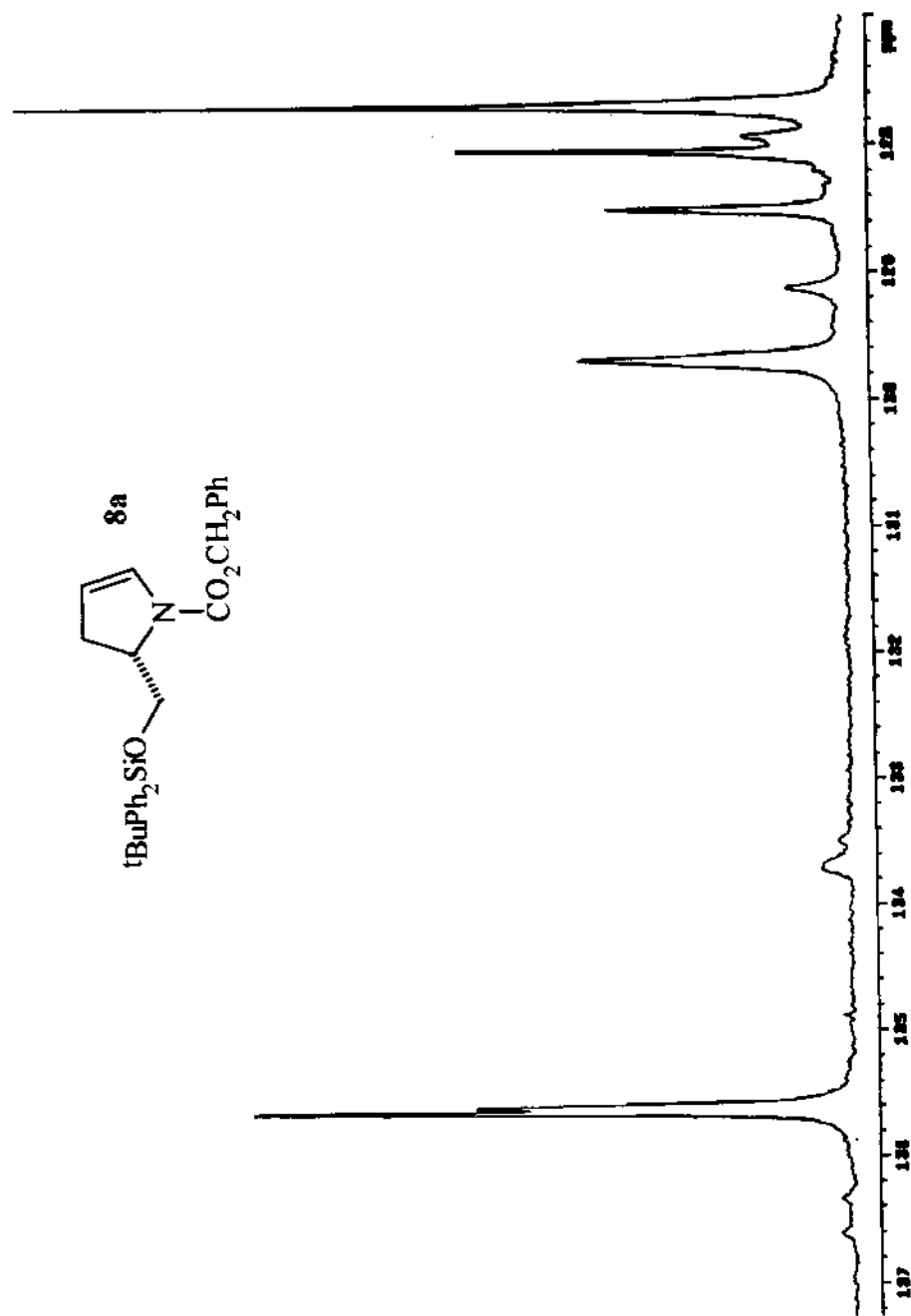
Espectro de massas da estrutura 8a.



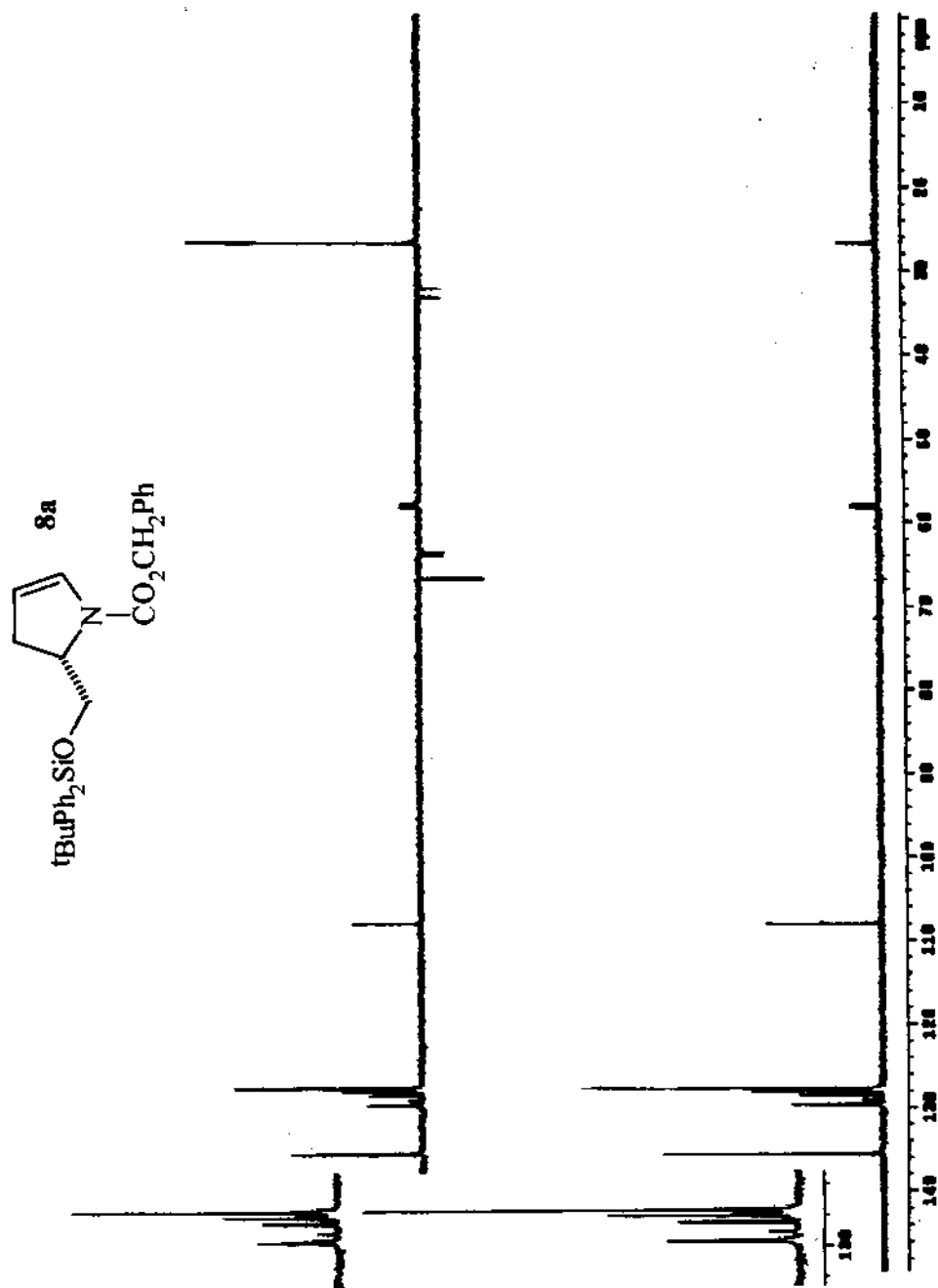
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **8a**.



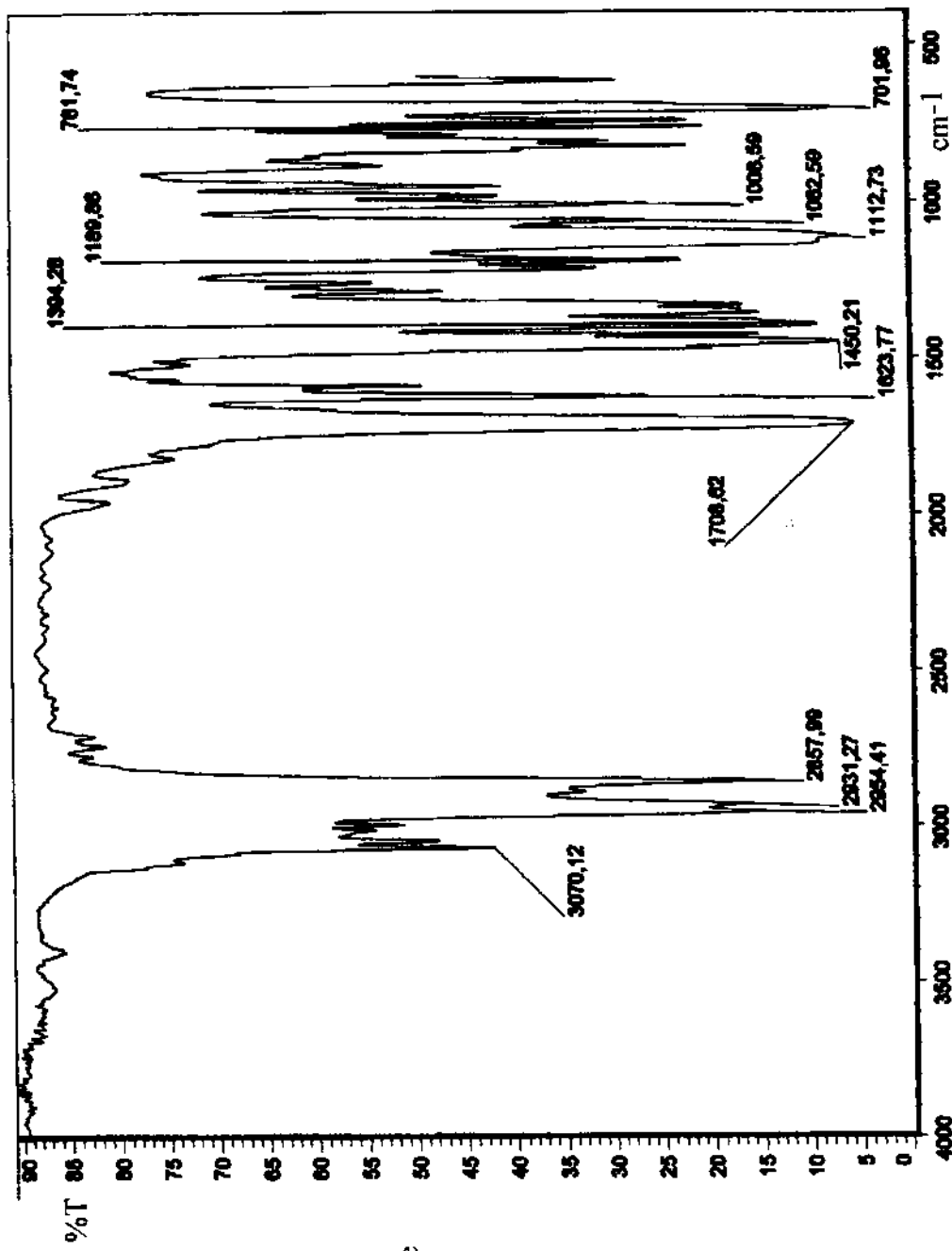
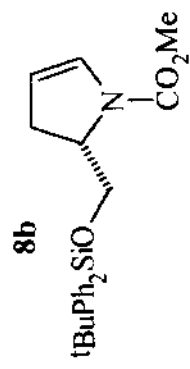
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **8a**.



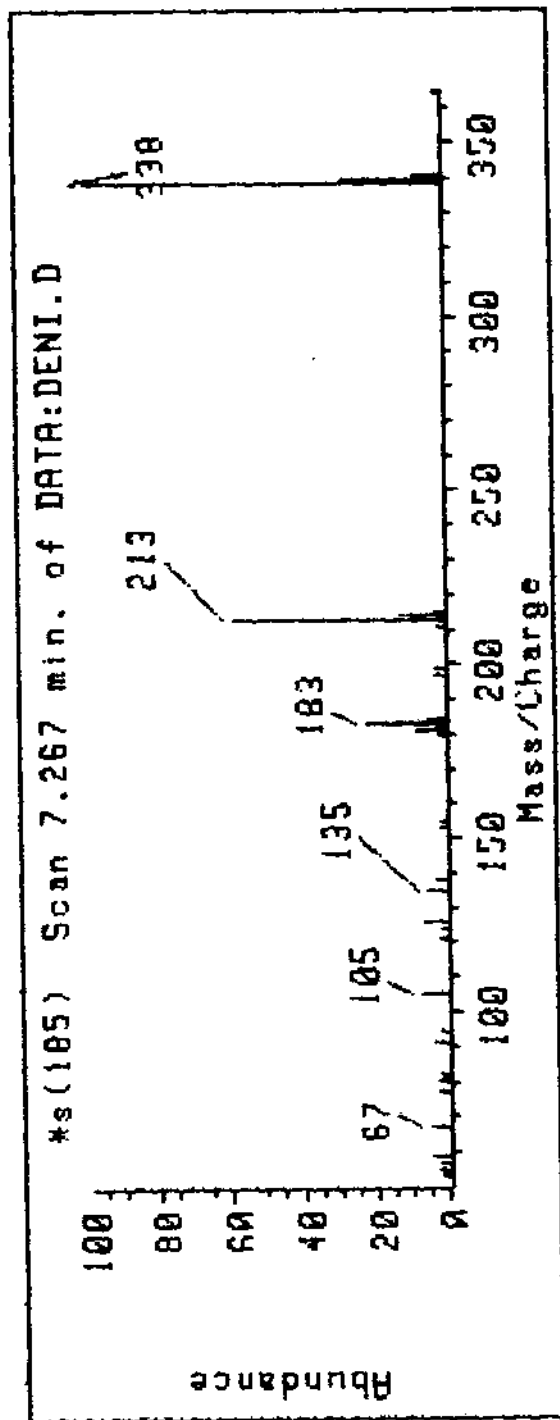
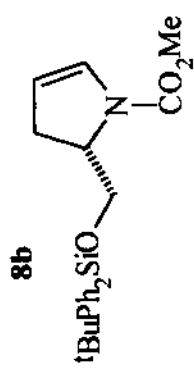
Expansão do espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **8a**.



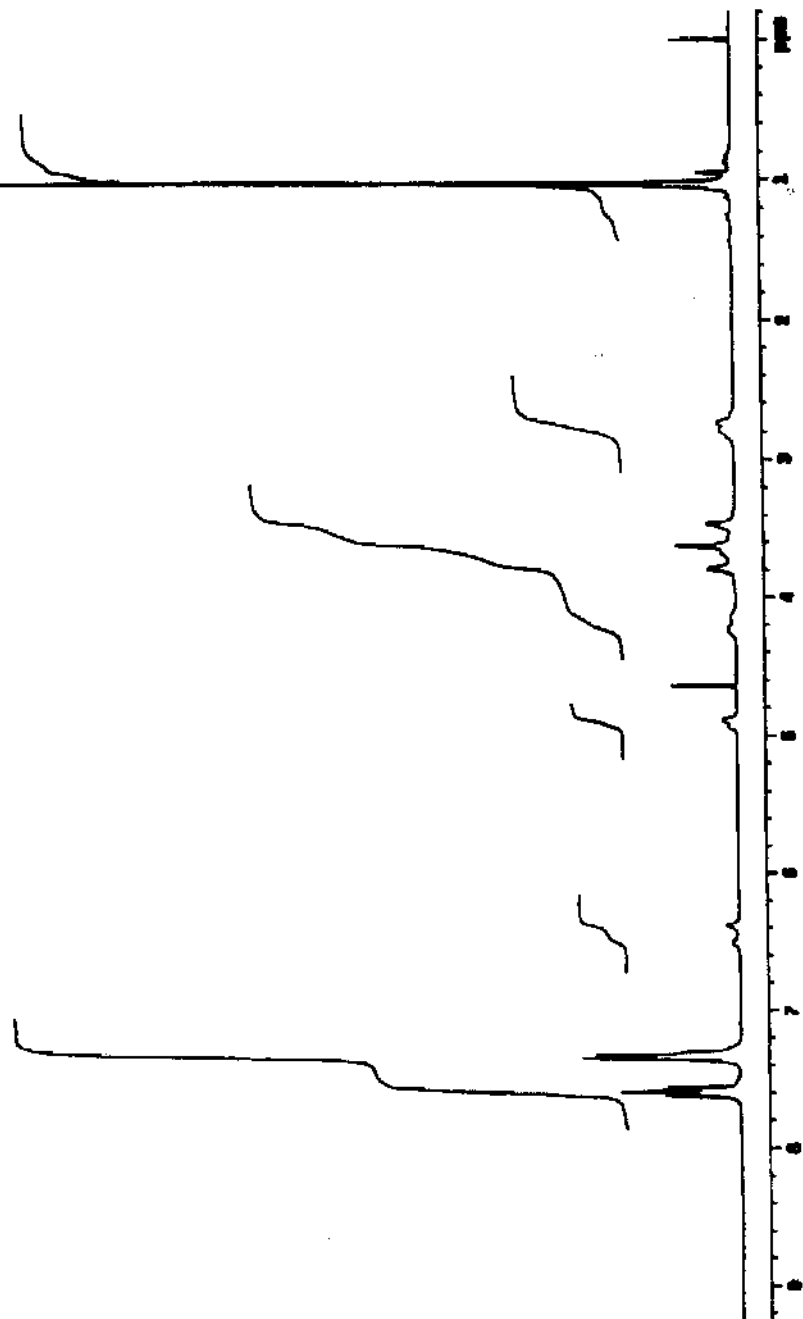
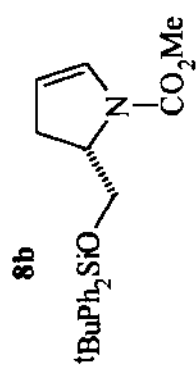
DEPT 90° e 135° (CDCl₃, 75 MHz) da estrutura **8a**.



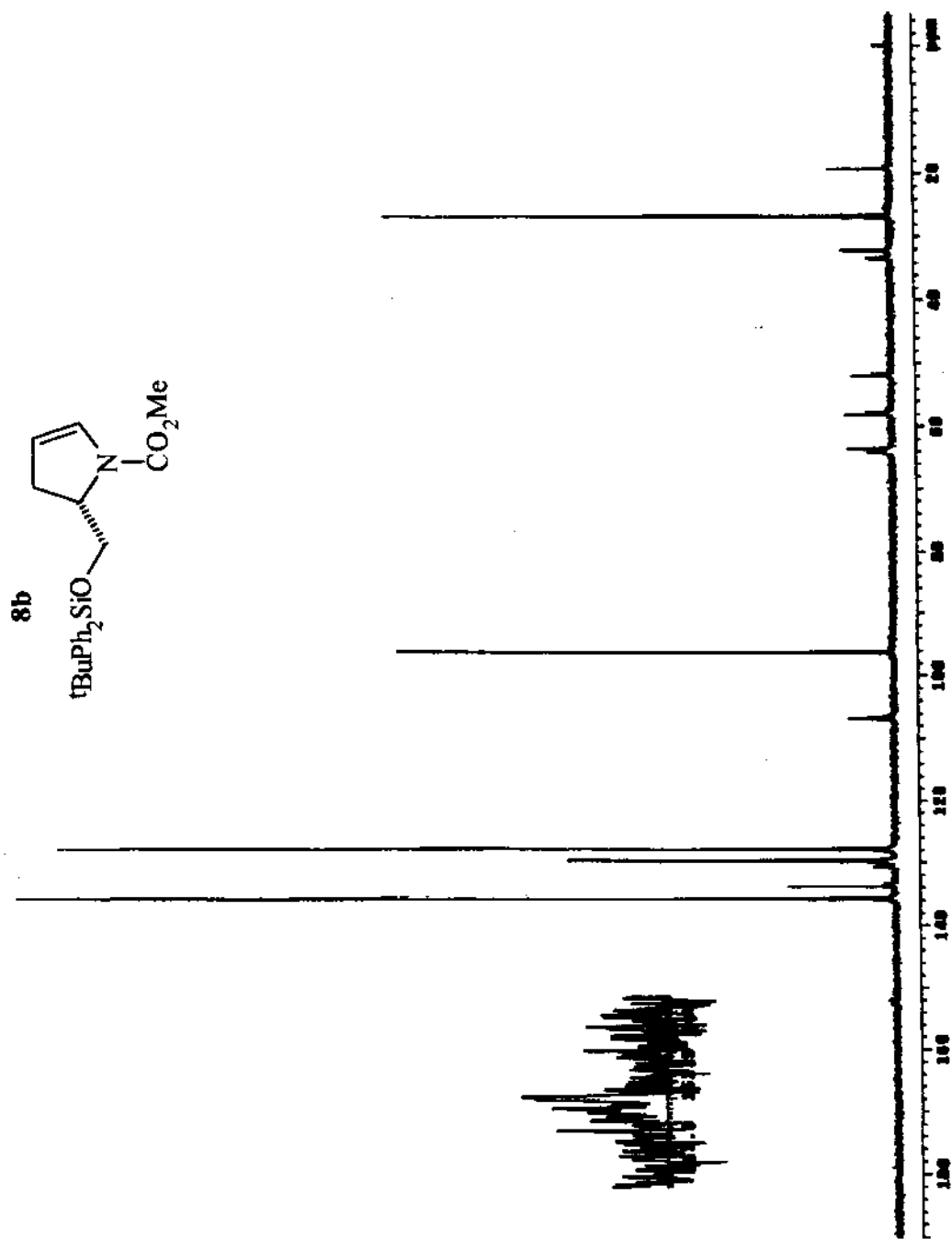
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 8b.



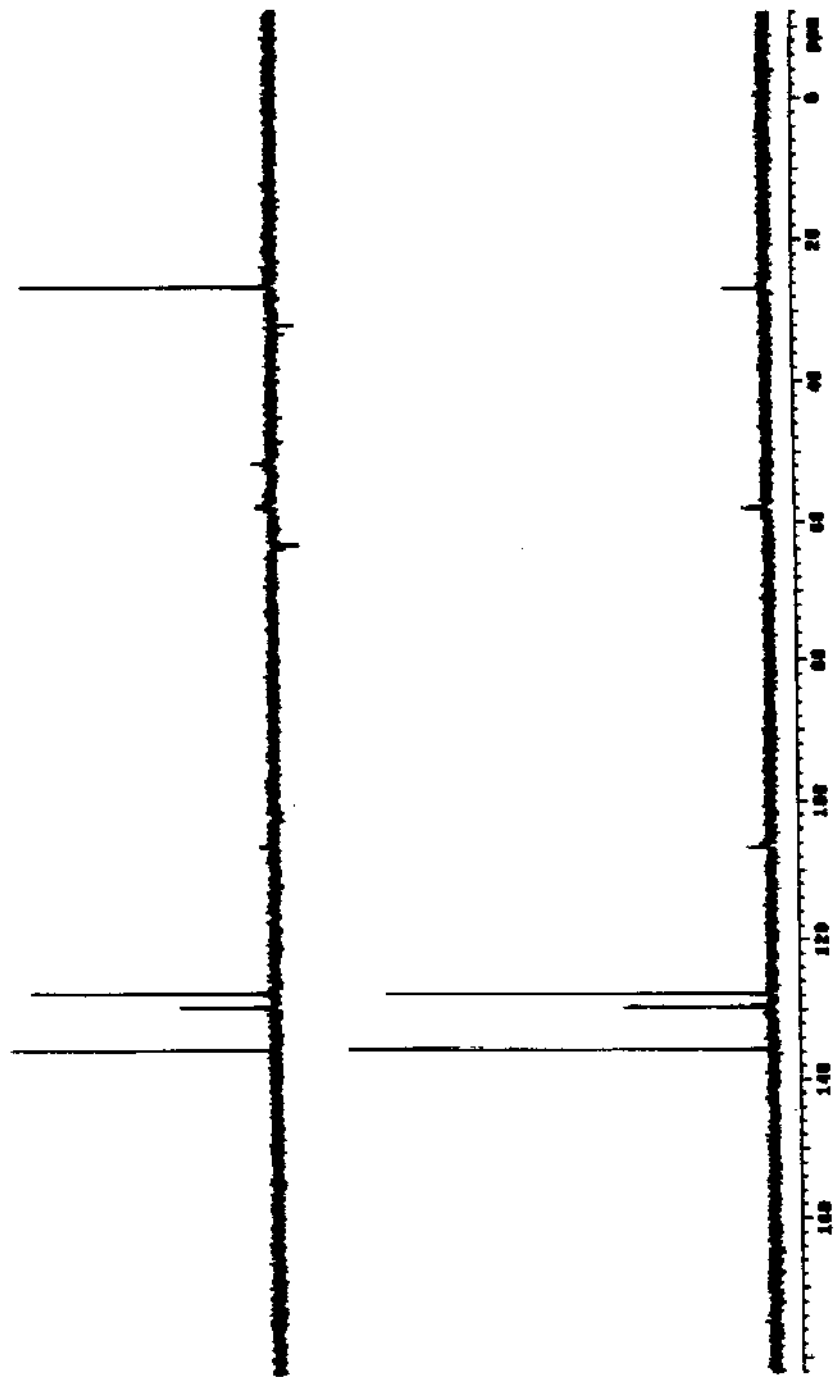
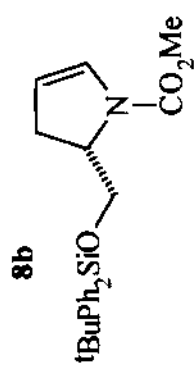
Espectro de massas da estrutura 8b.



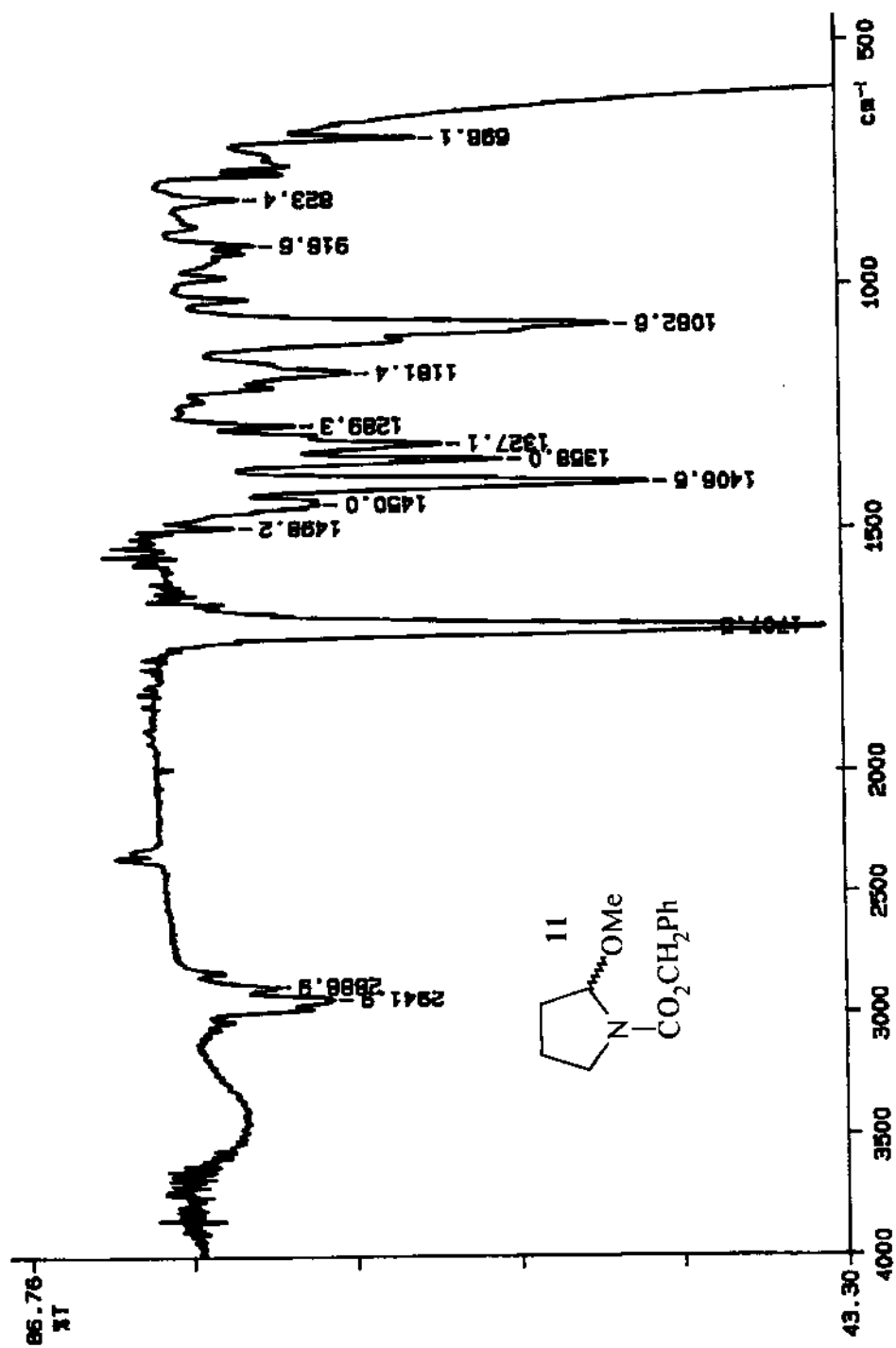
Espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **8b**.



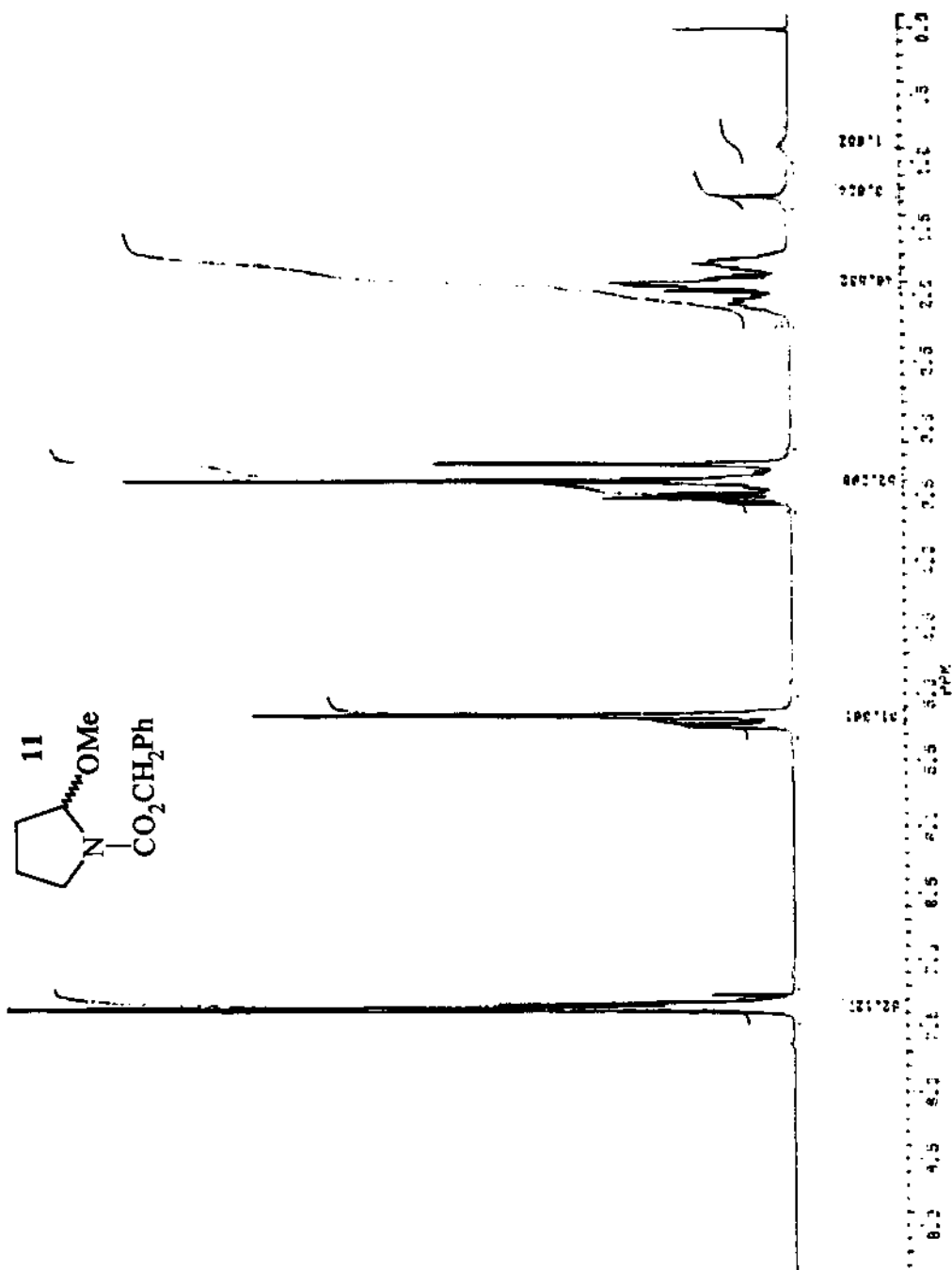
Espectro de RMN ^{13}C (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **8b**.

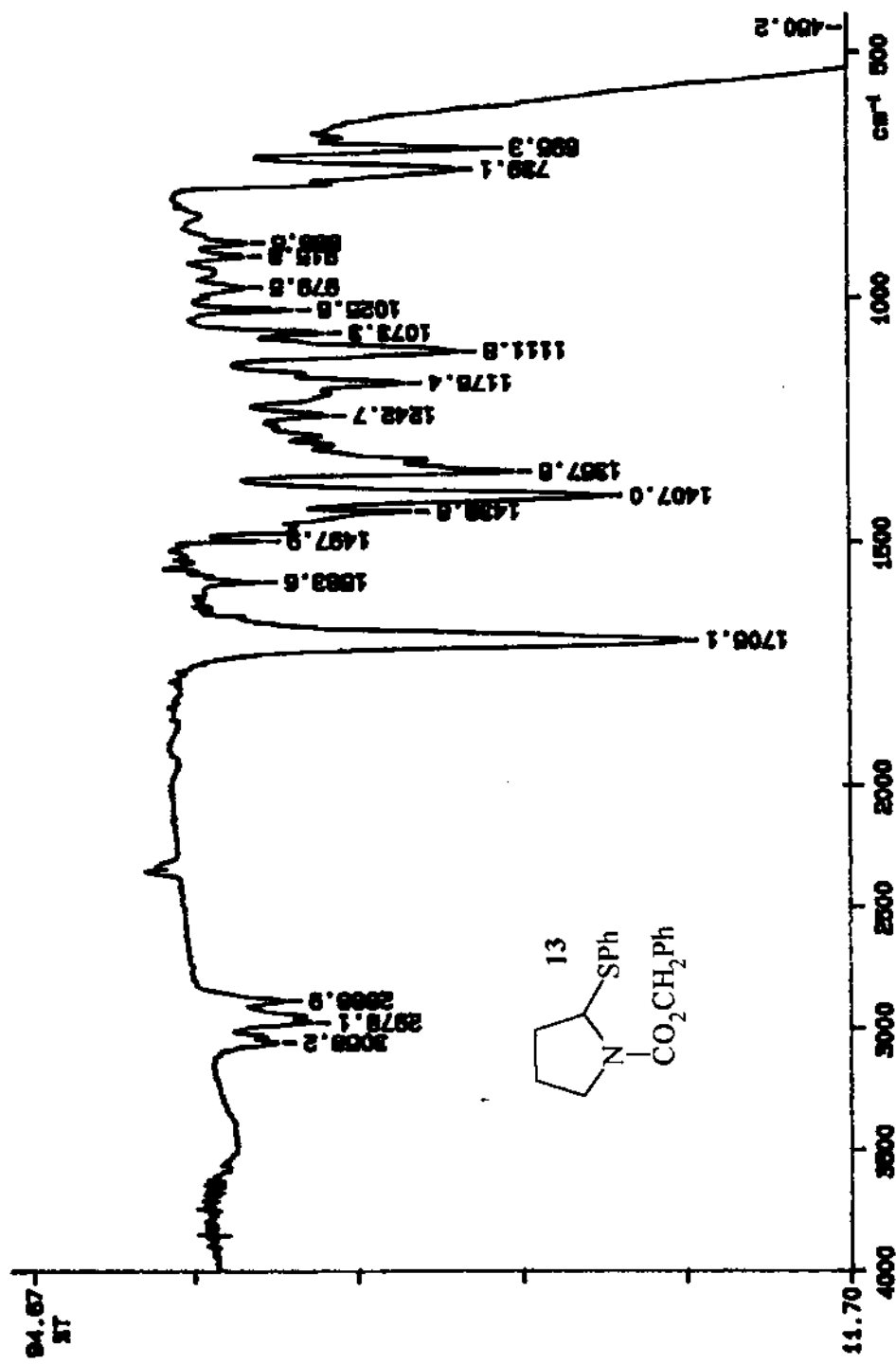


DEPT 90° e 135° (CCl₄, 75 MHz) da estrutura **8b**.

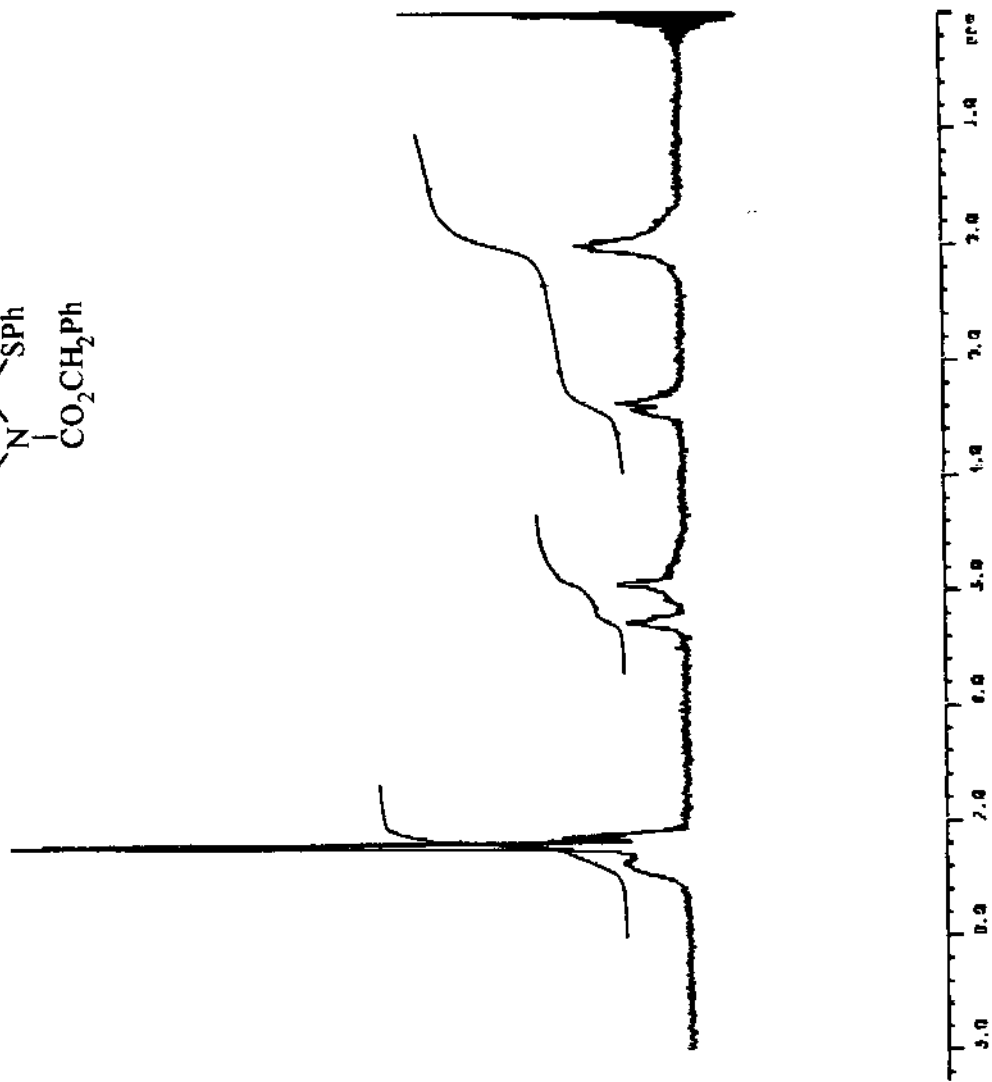
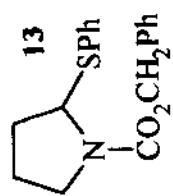


Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 11.

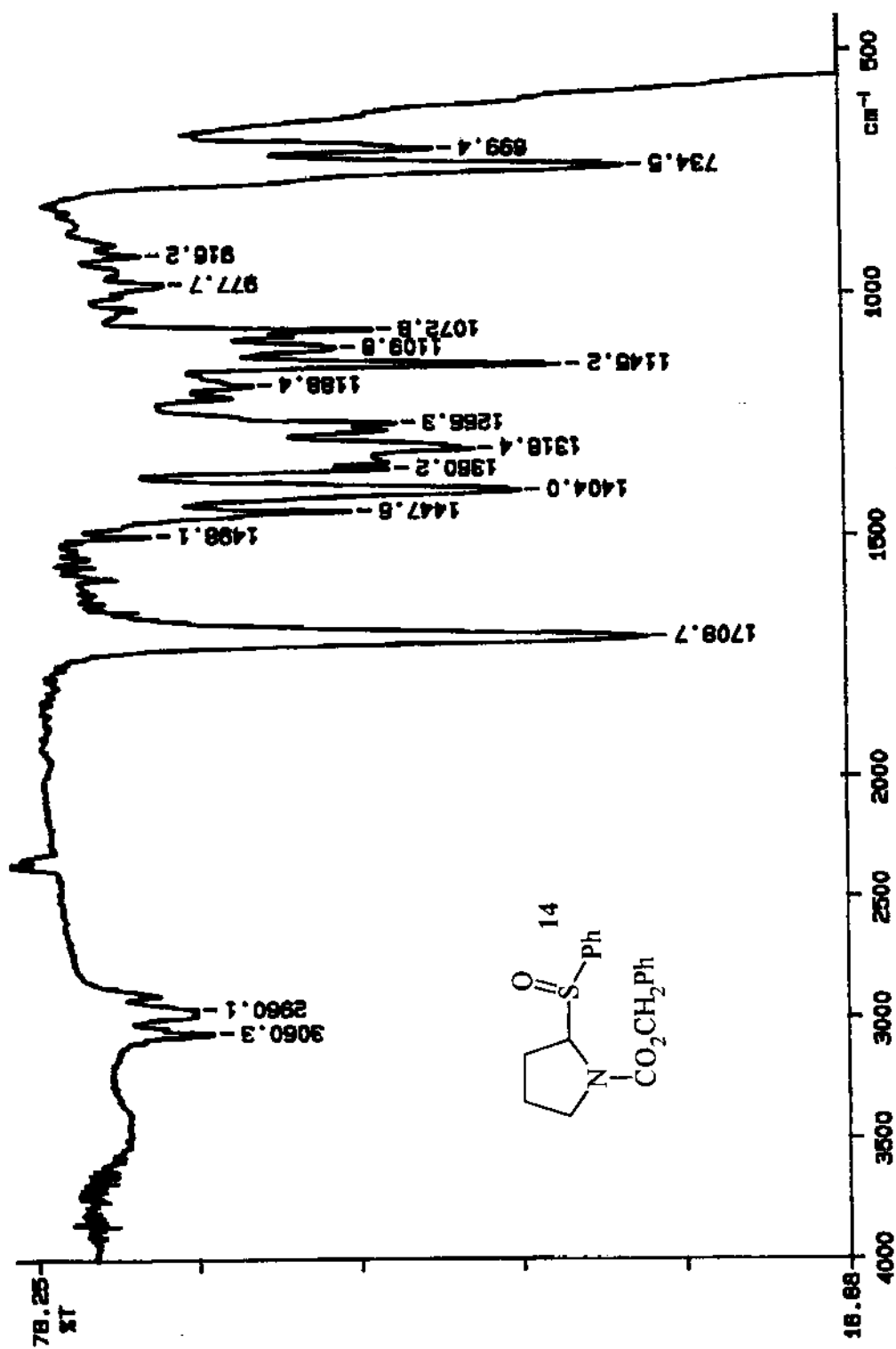




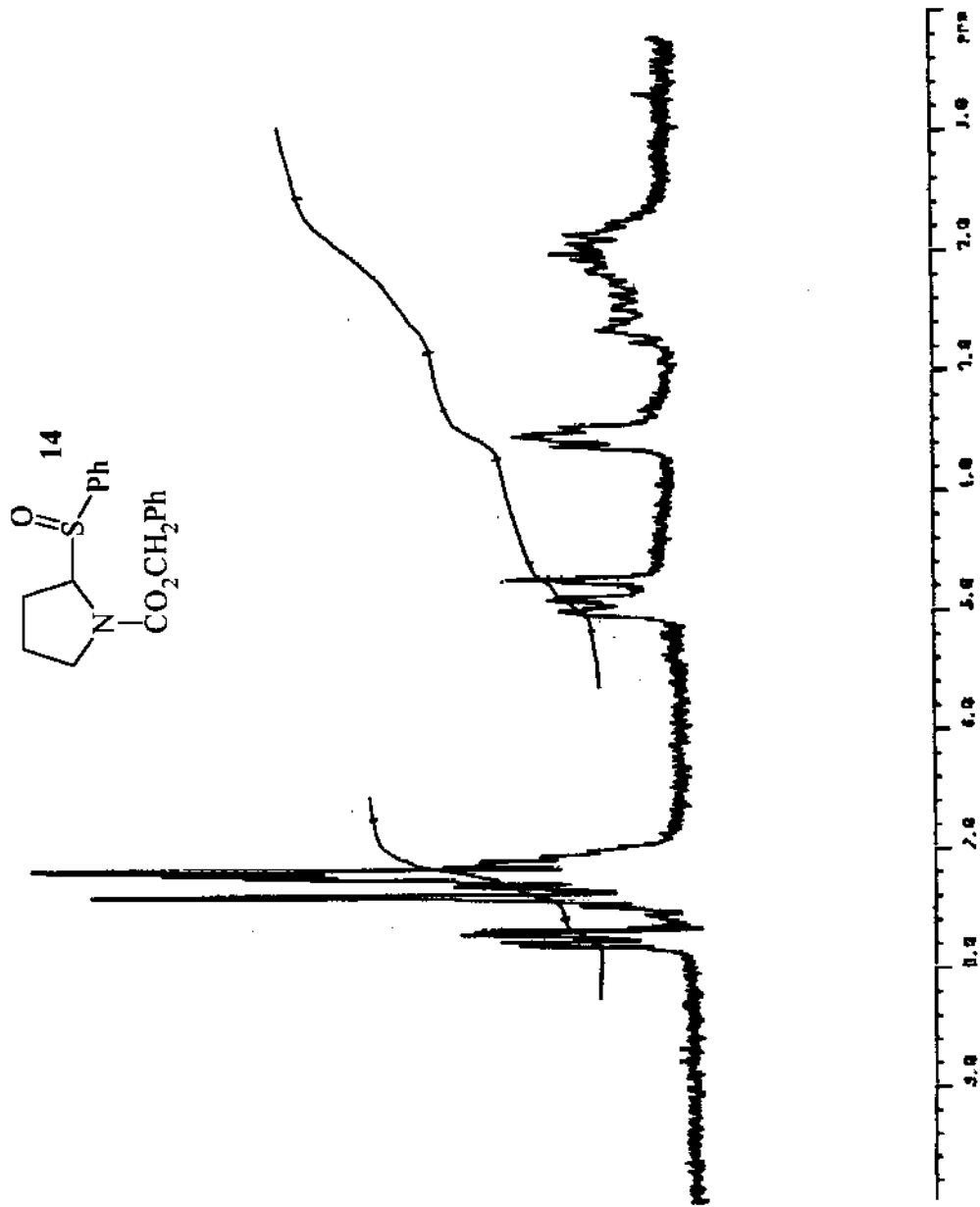
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 13.



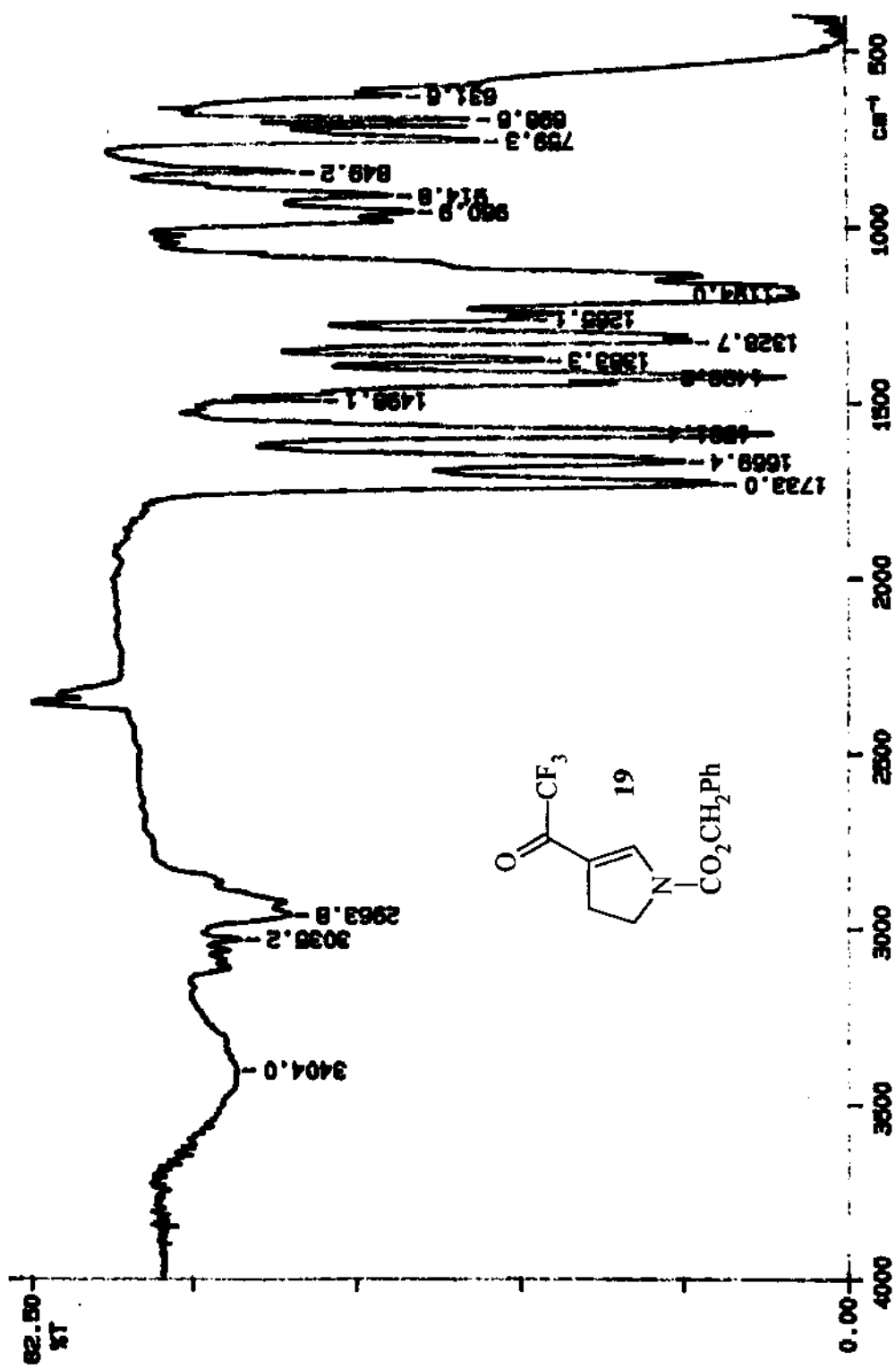
Espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz) da estrutura 13.



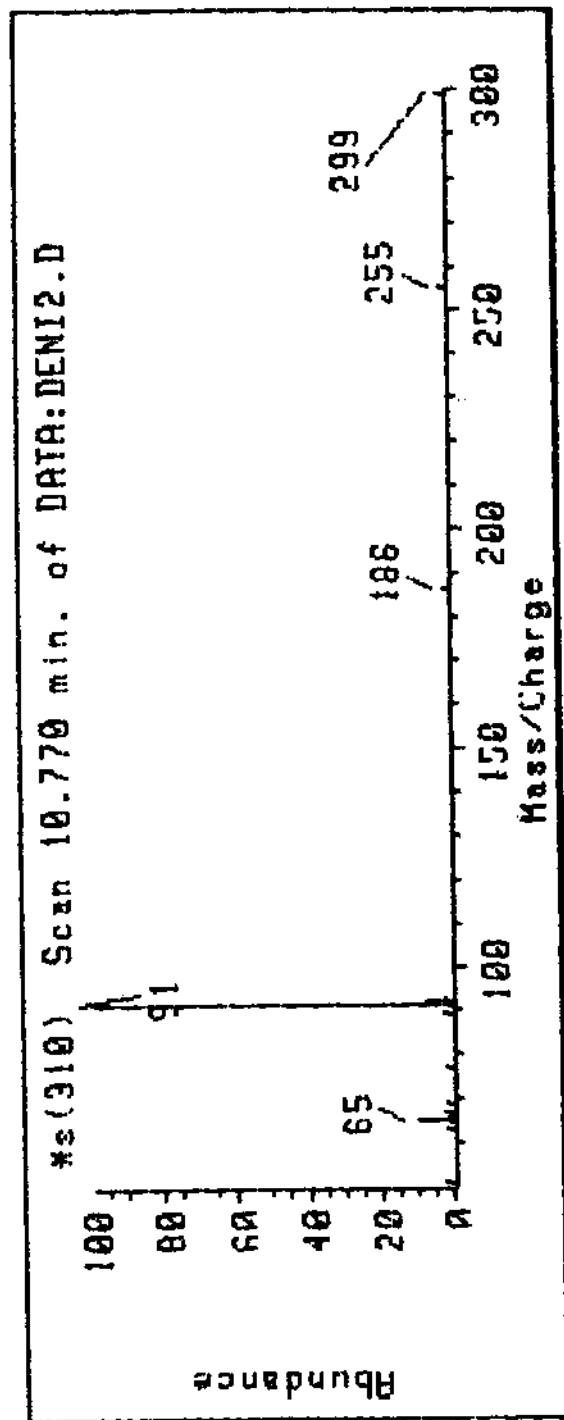
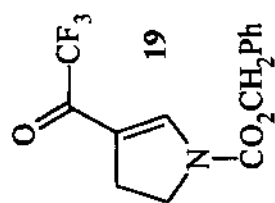
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 14.



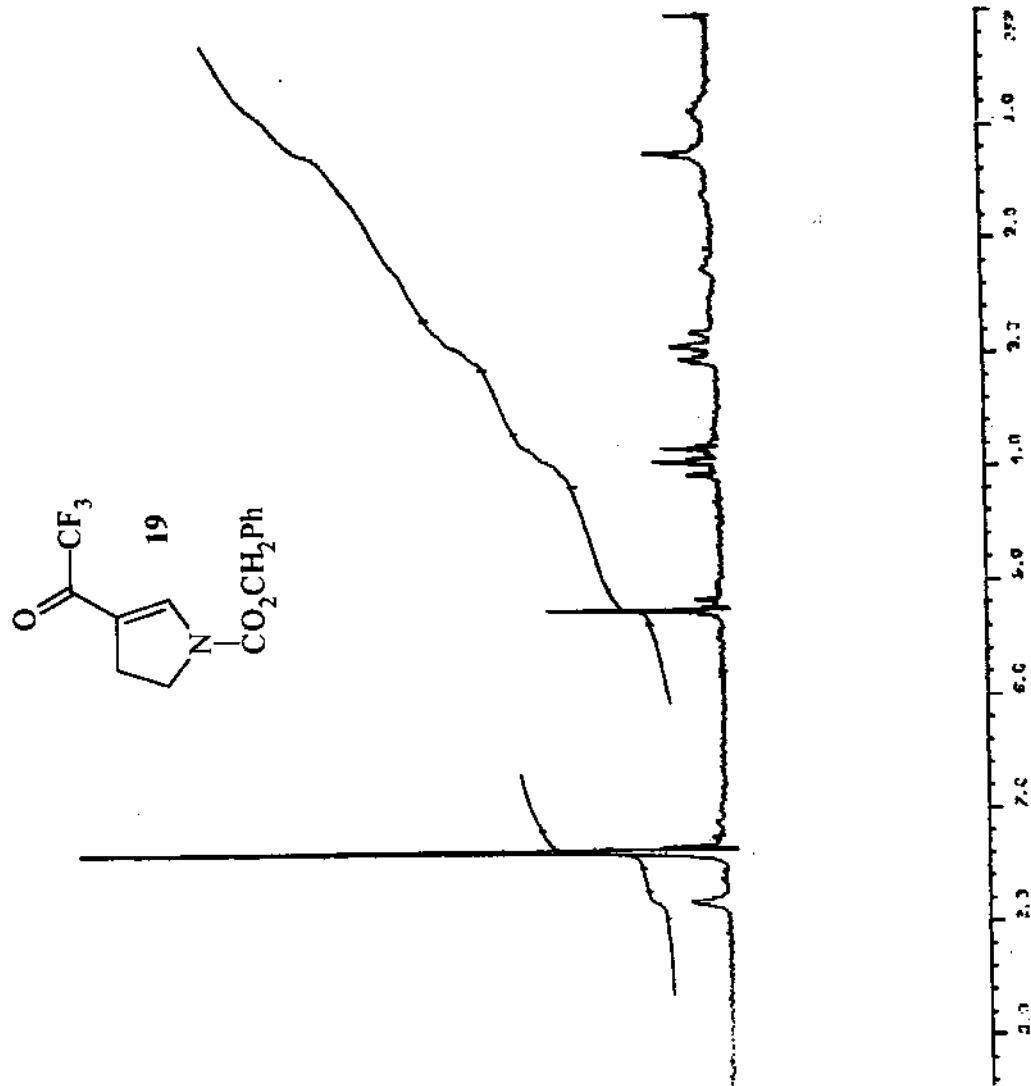
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) da estrutura **14**.



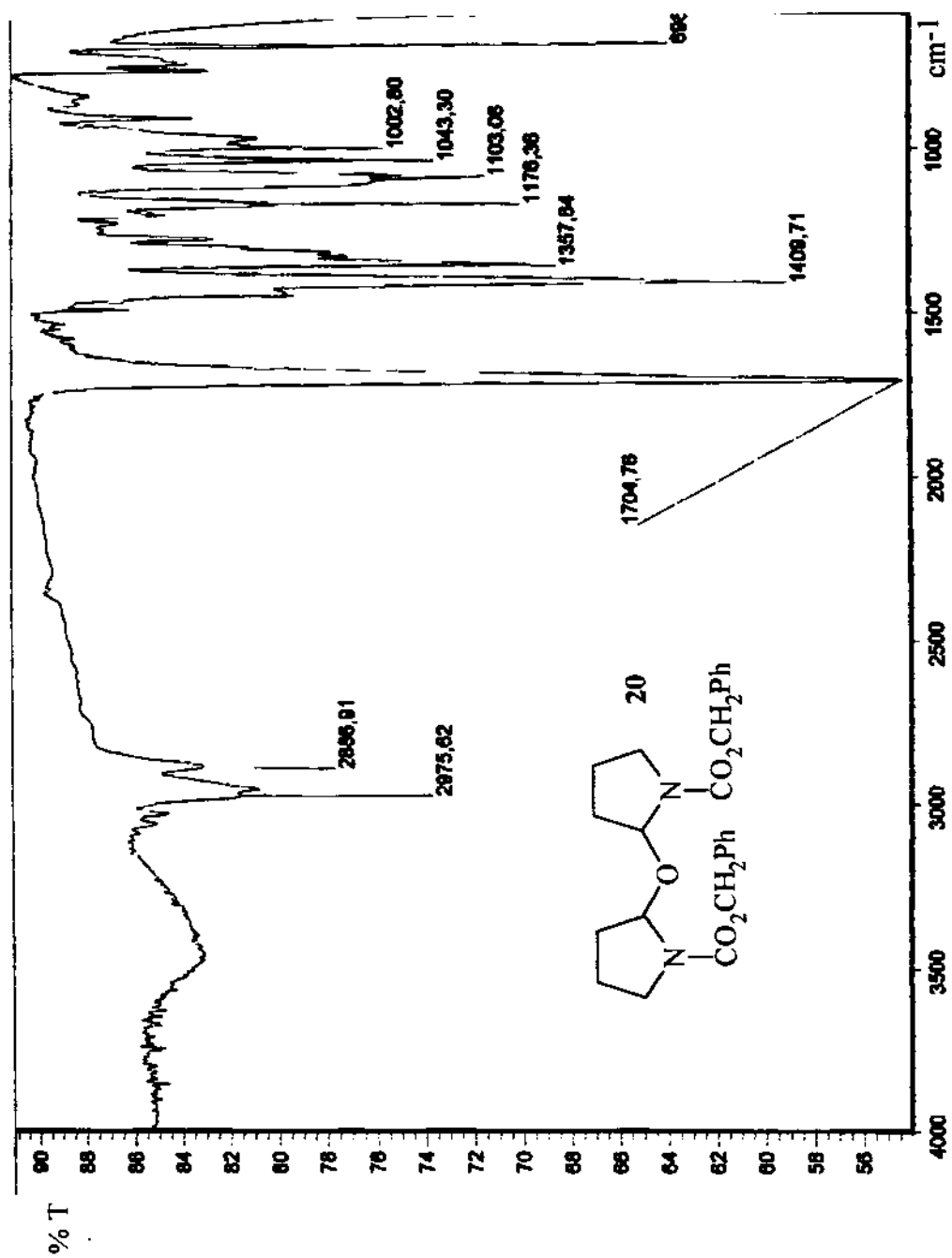
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 19.



Espectro de massas da estrutura 19.



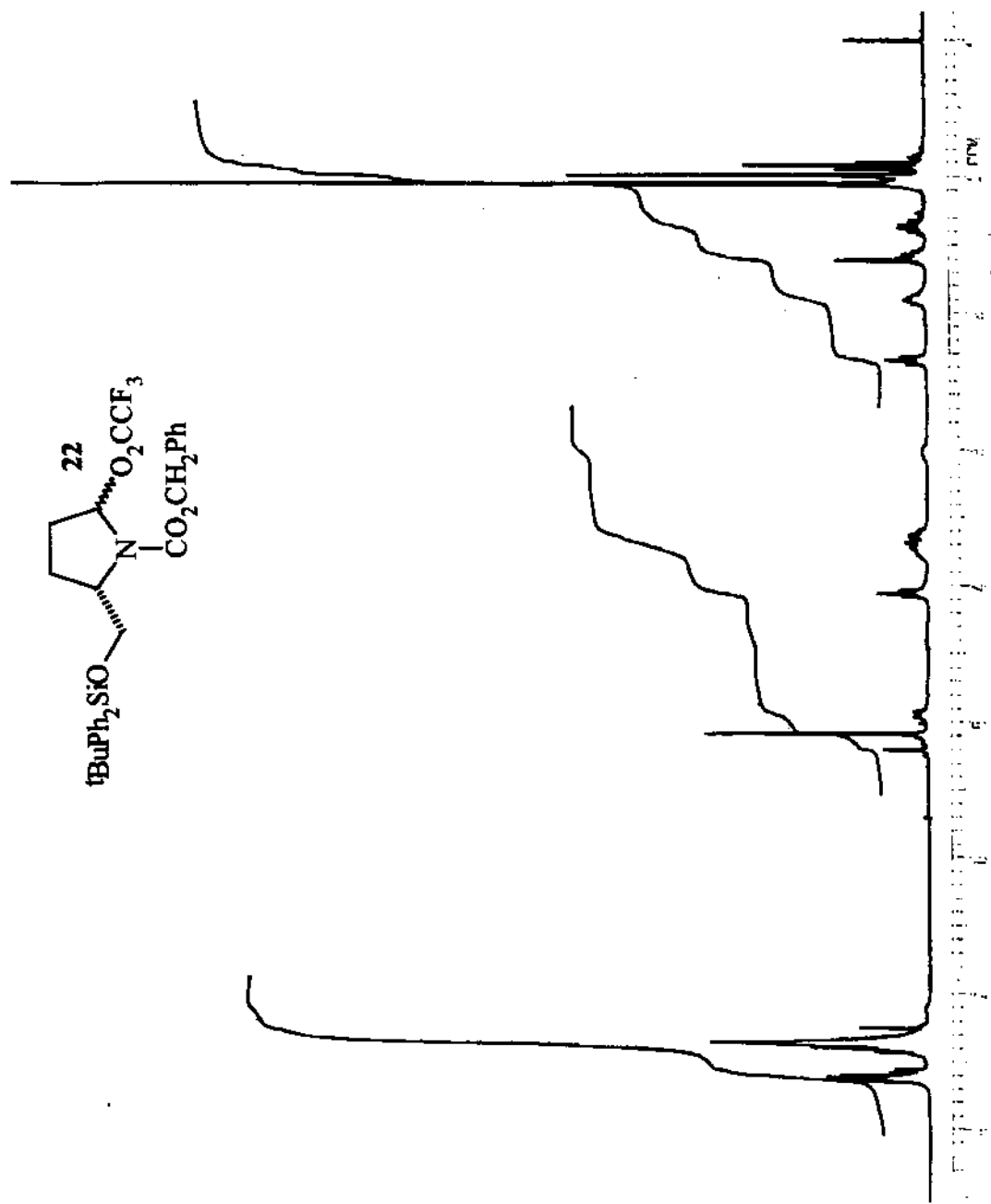
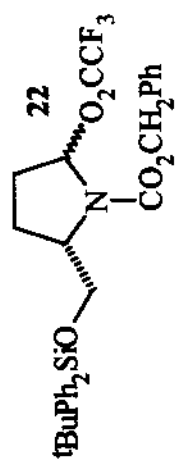
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz) da estrutura **19**.



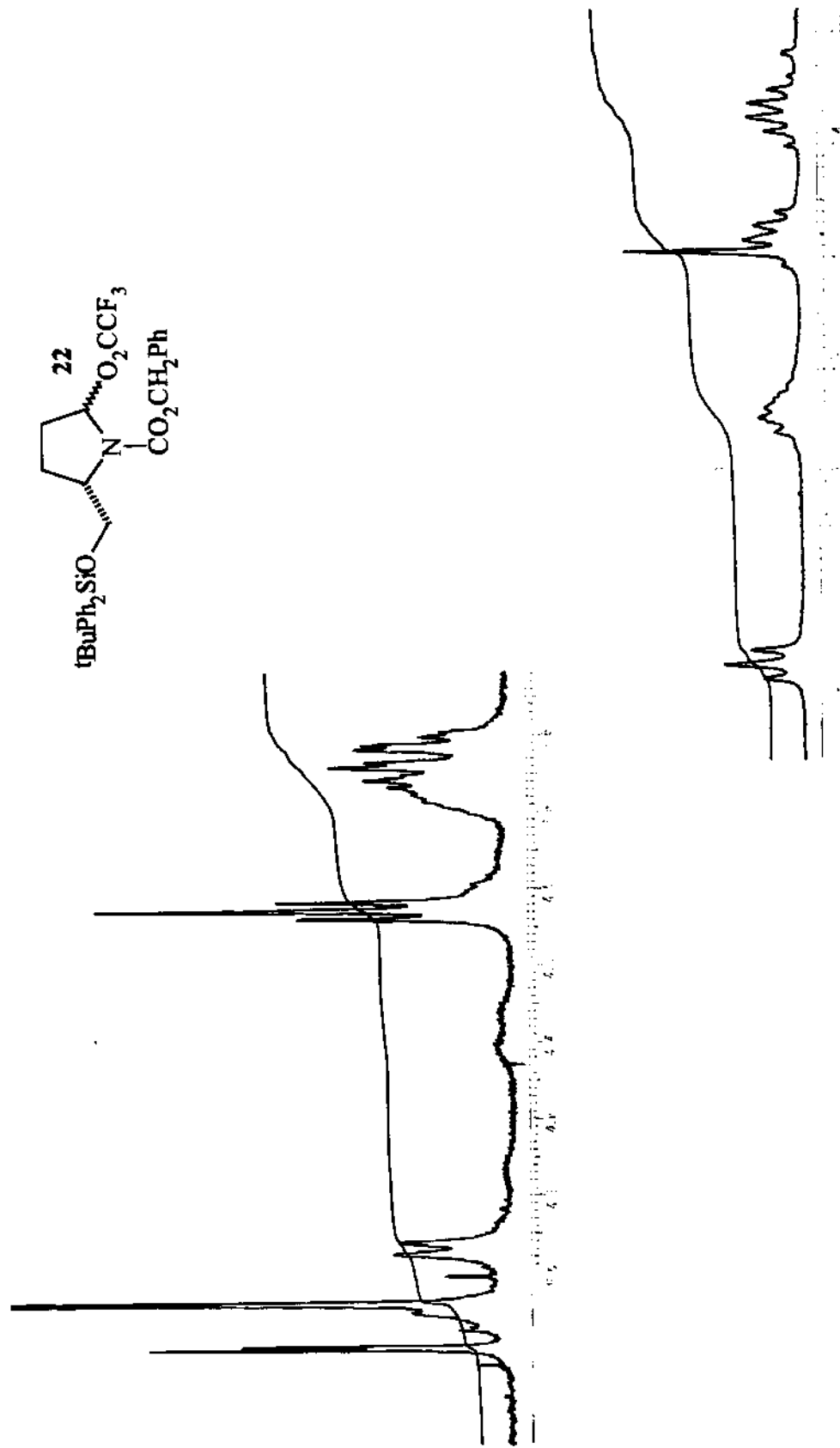
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 20.



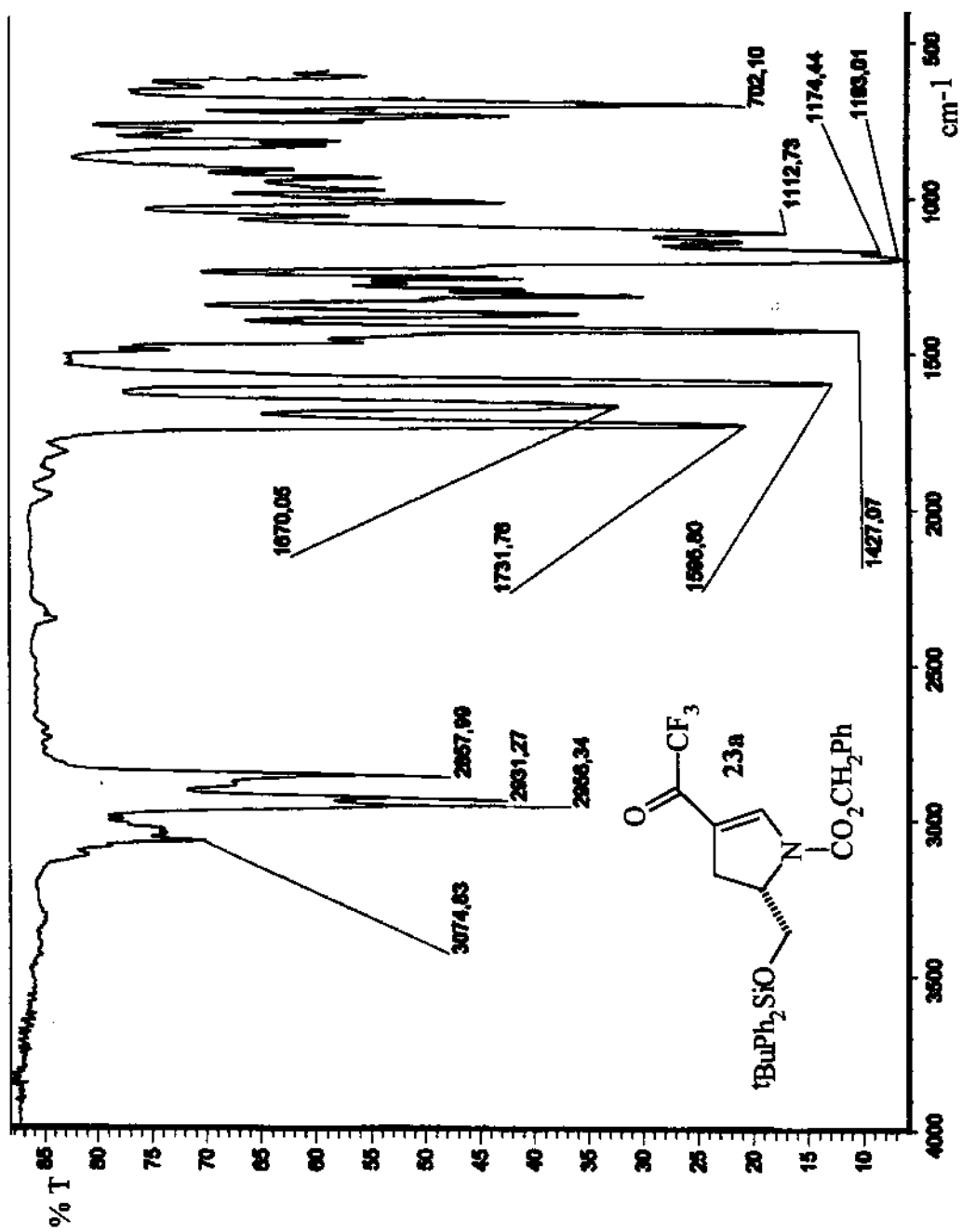
249



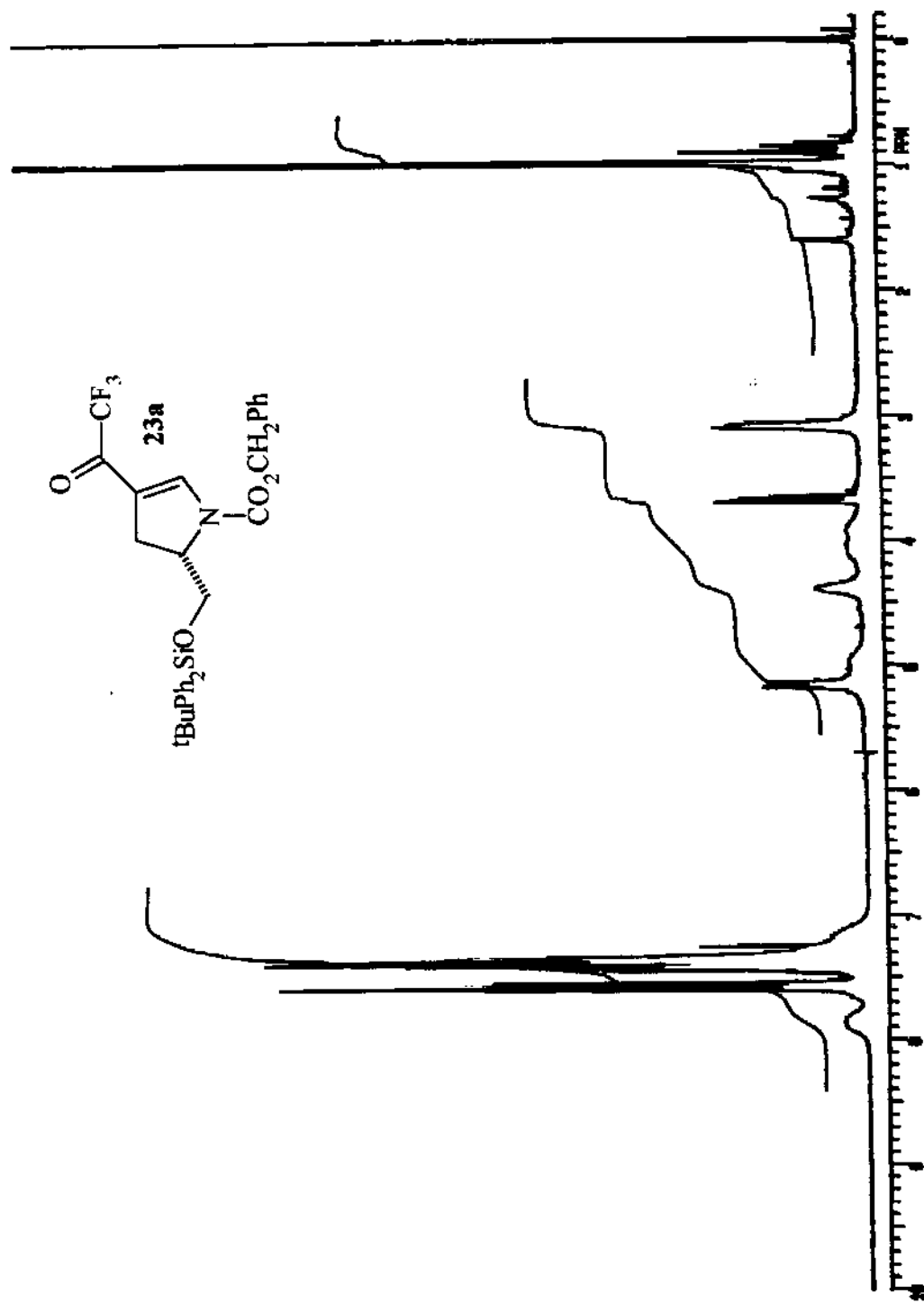
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **22**.



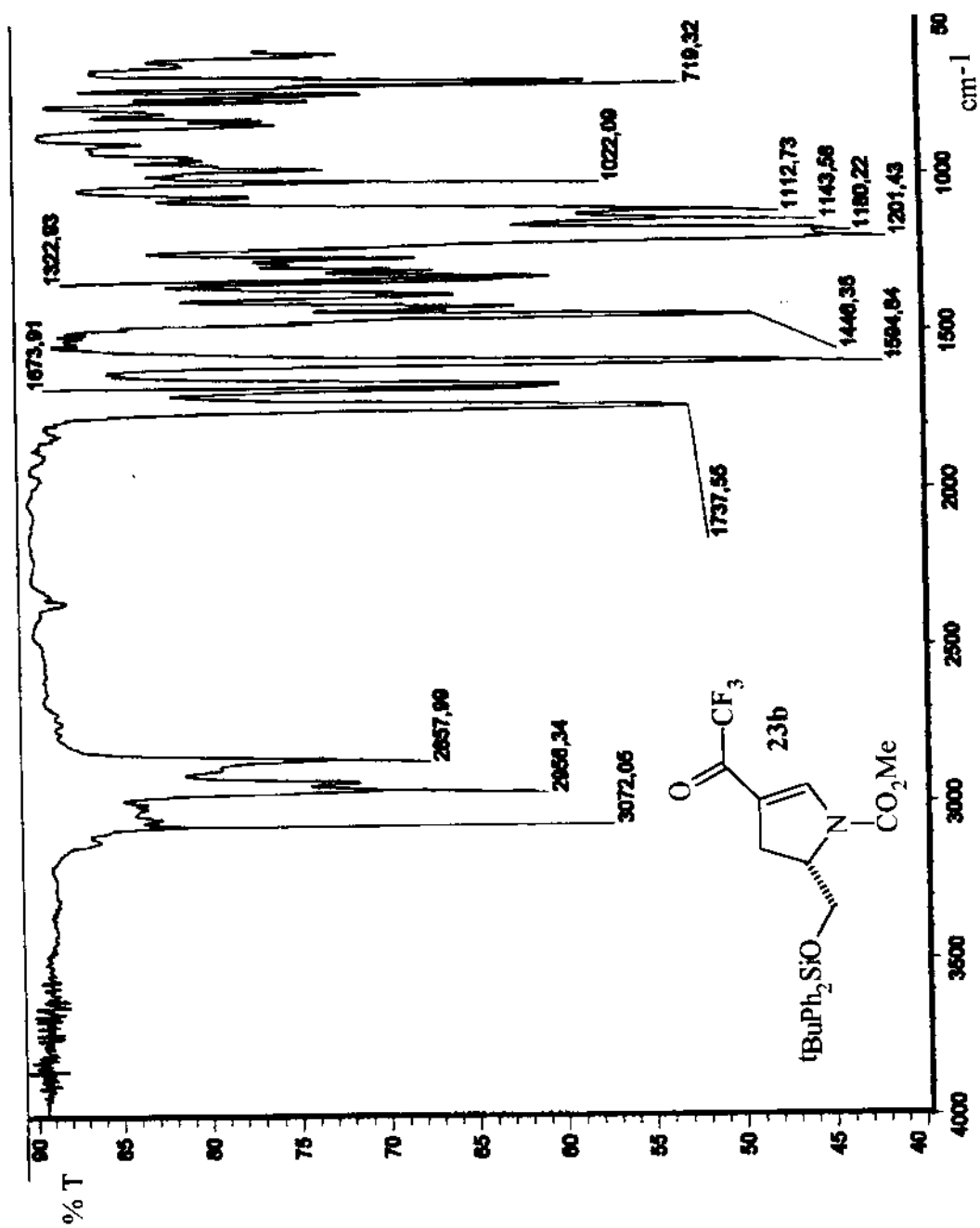
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **22**.



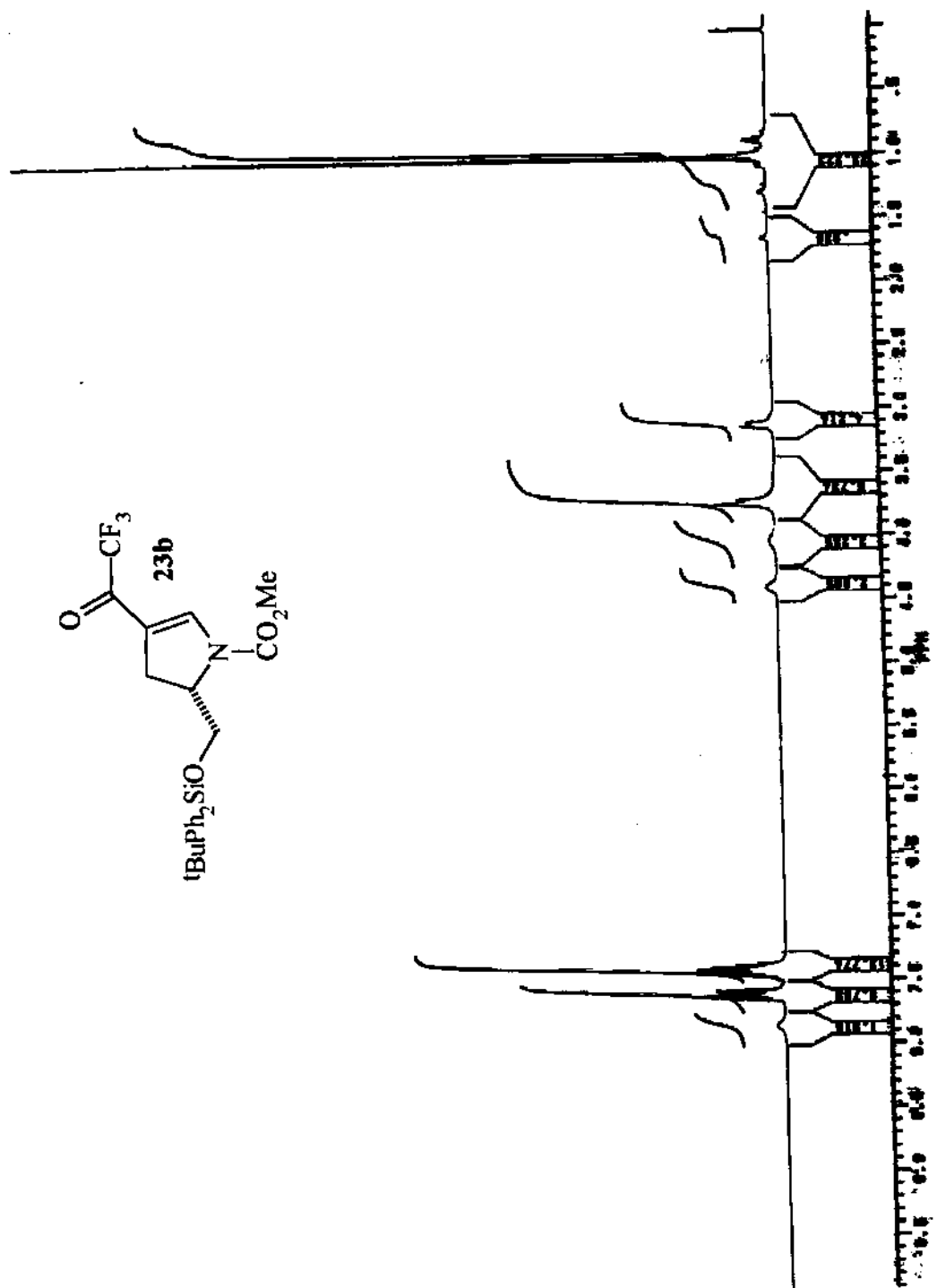
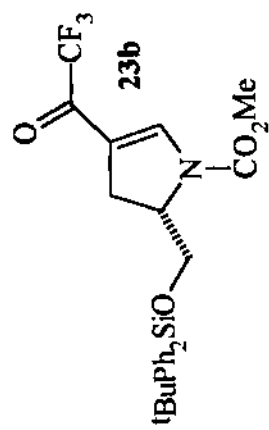
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 23a.



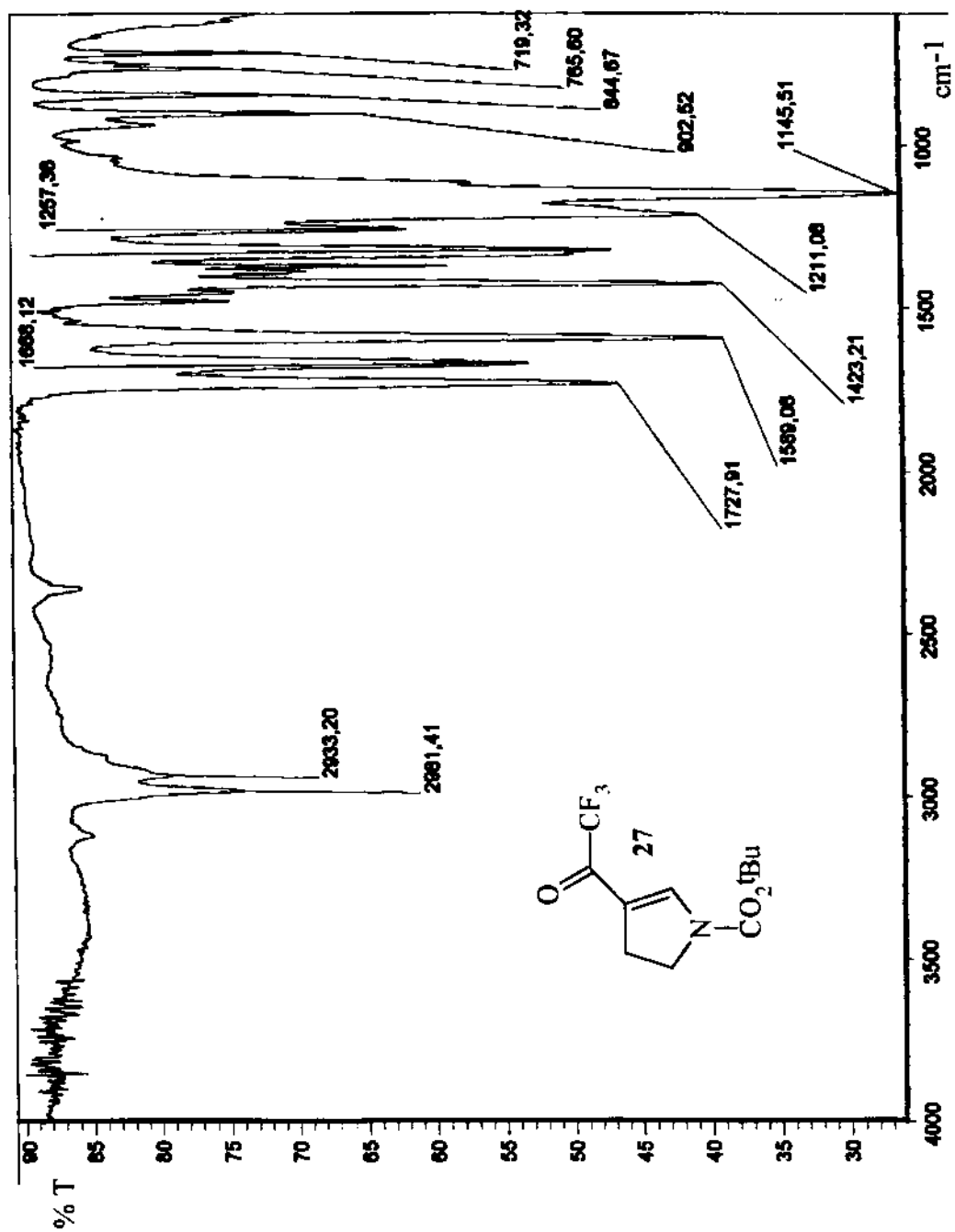
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **23a**.



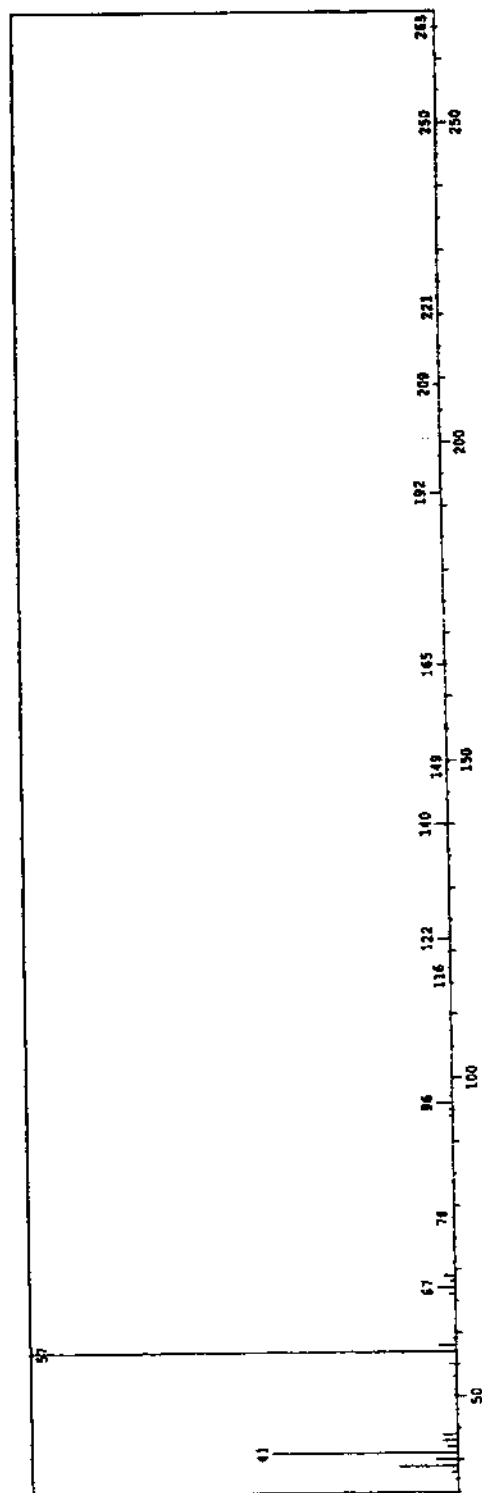
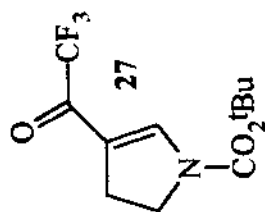
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 23b.



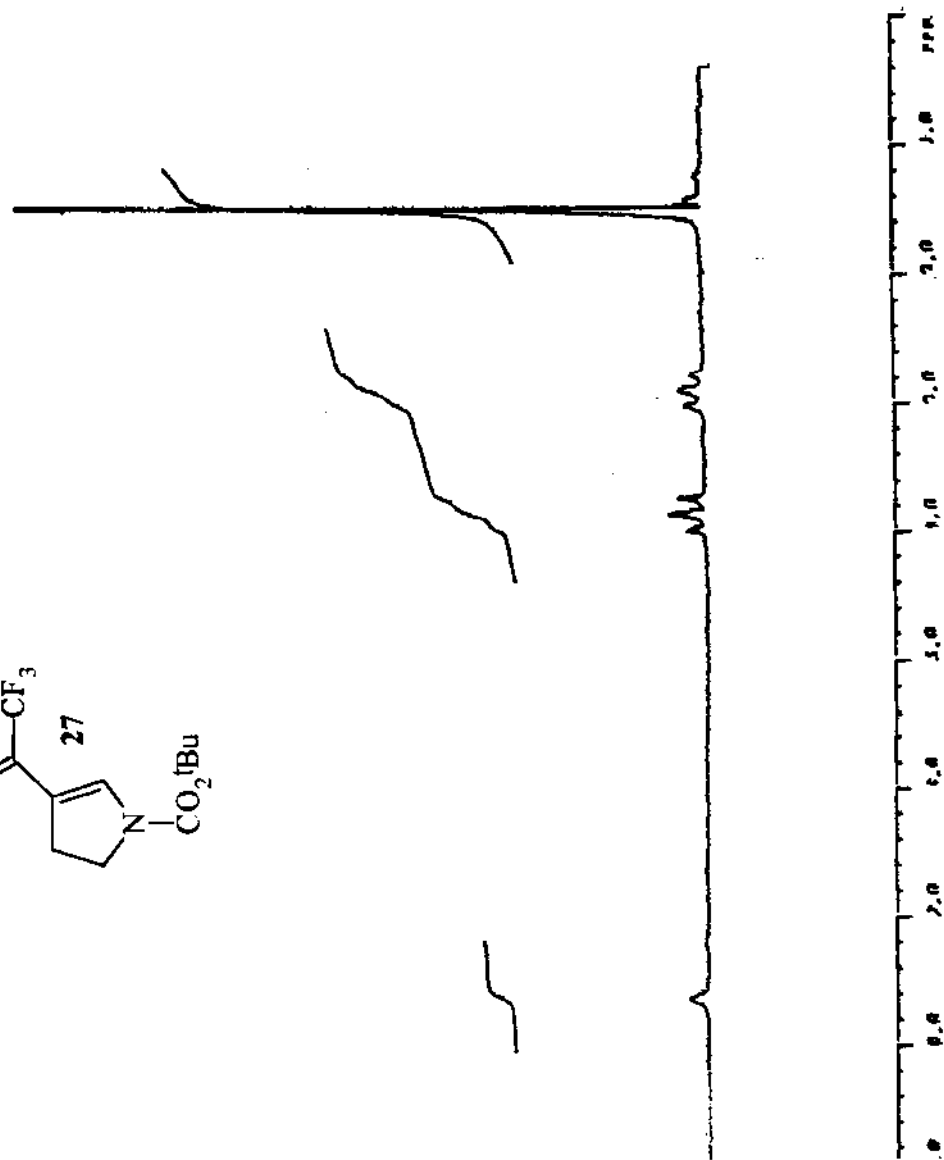
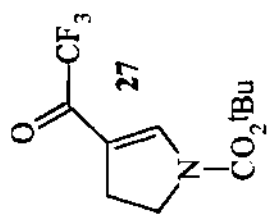
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **23b**.



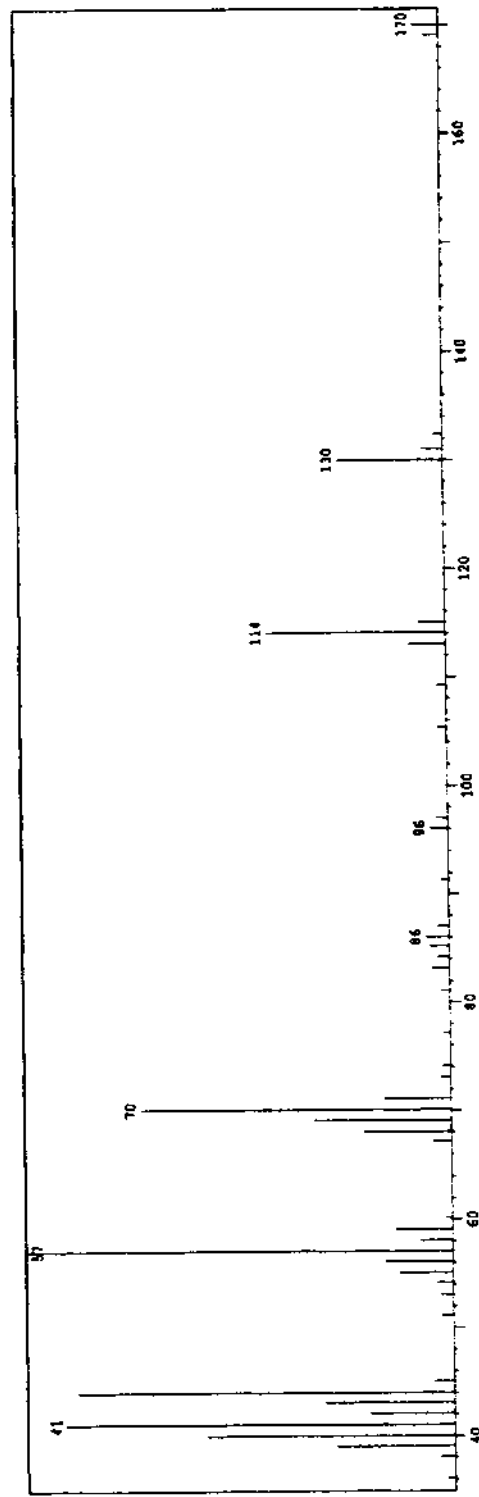
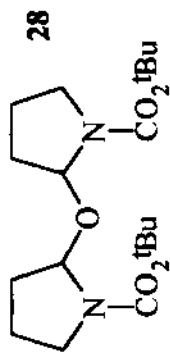
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 27.



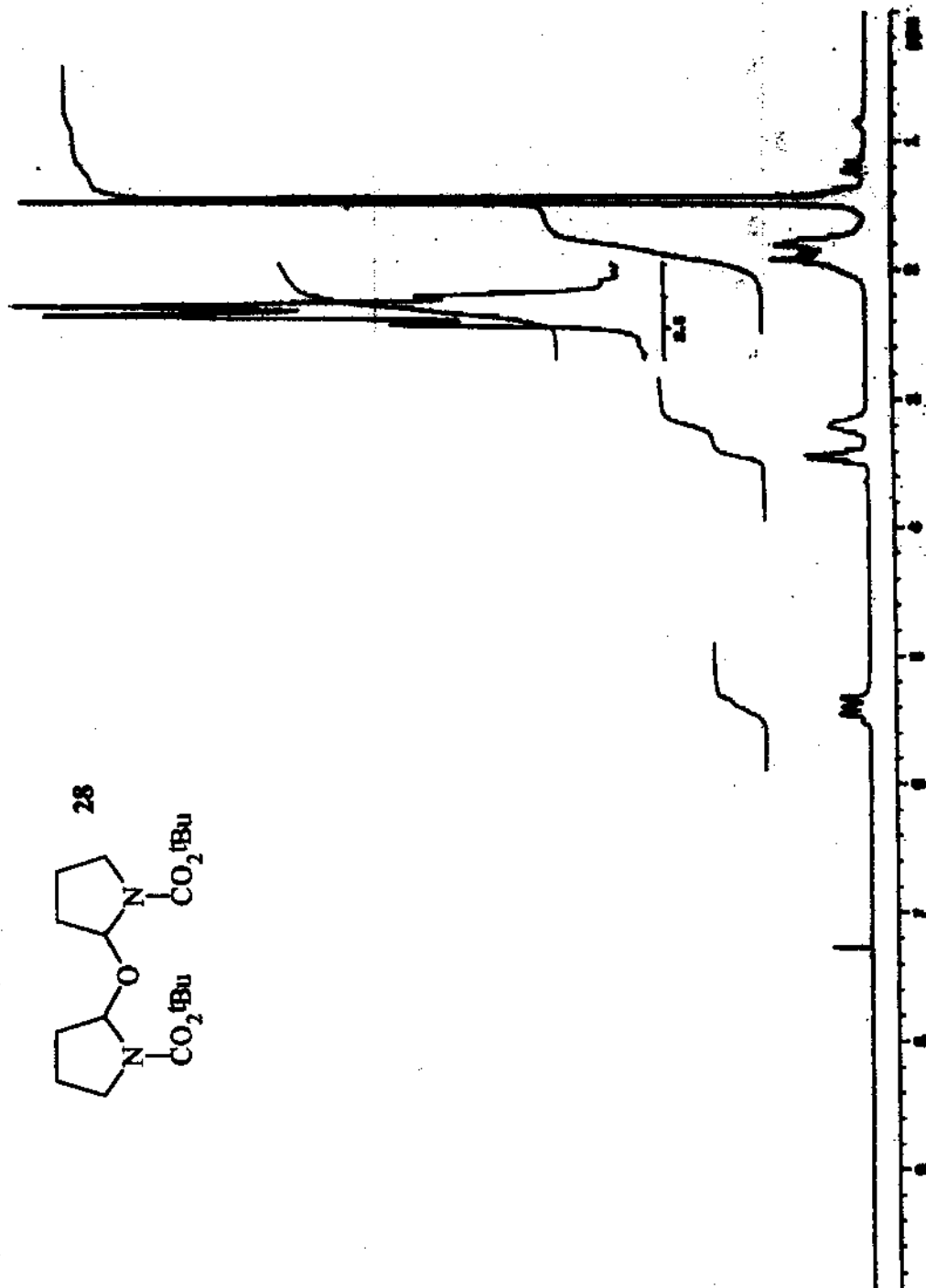
Espectro de massas da estrutura **27**.



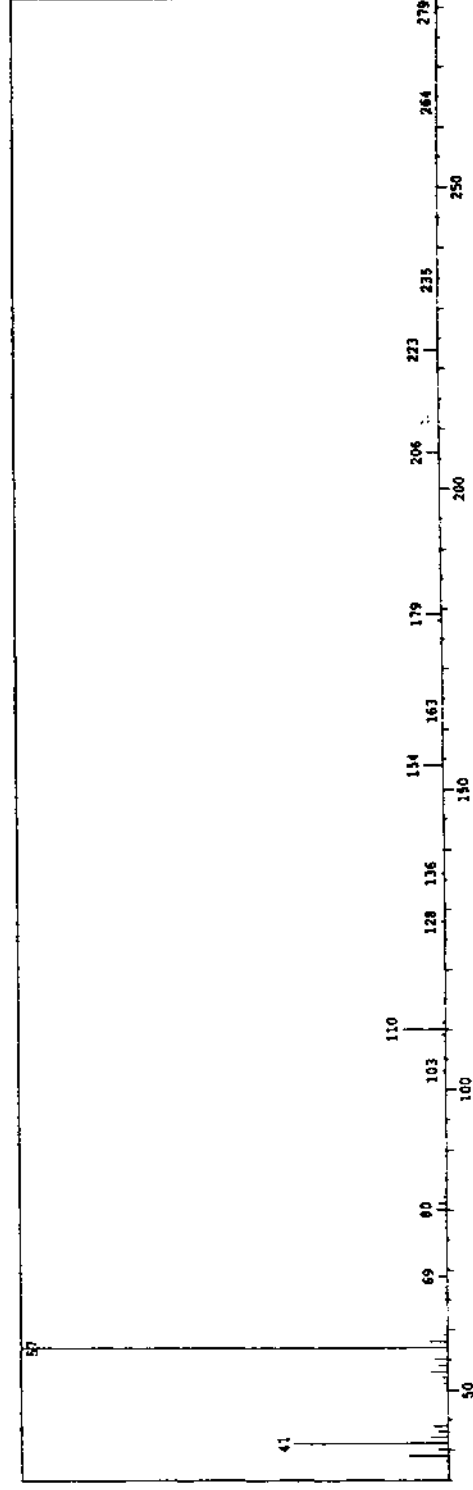
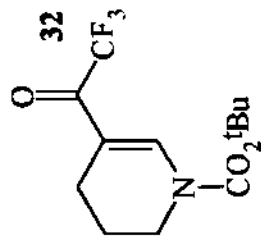
Espectro de RMN ¹H (CCl₄, 80 MHz) da estrutura 27.



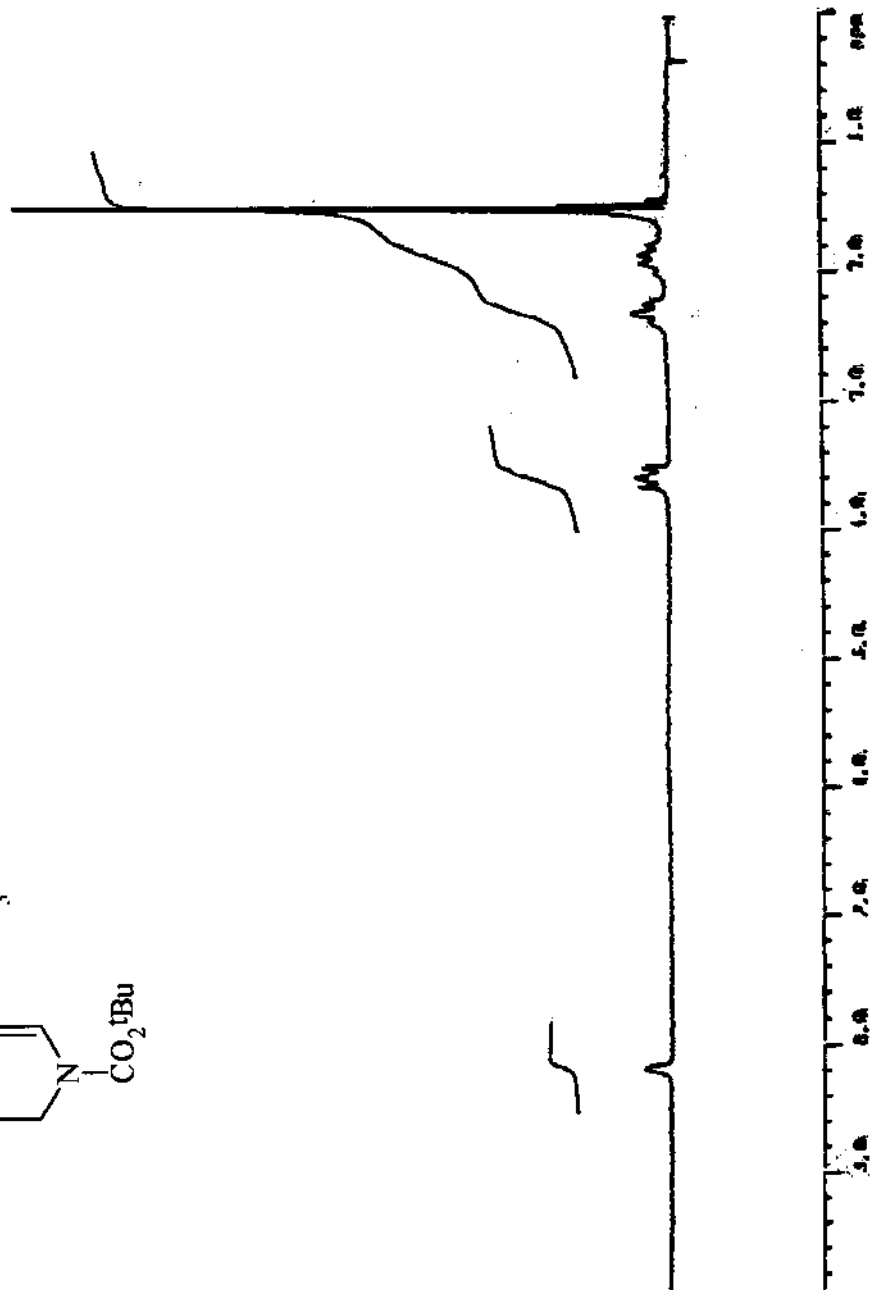
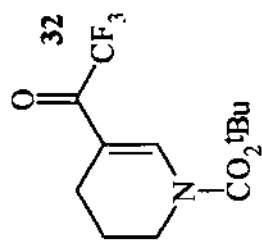
Espectro de massas da estrutura **28**.



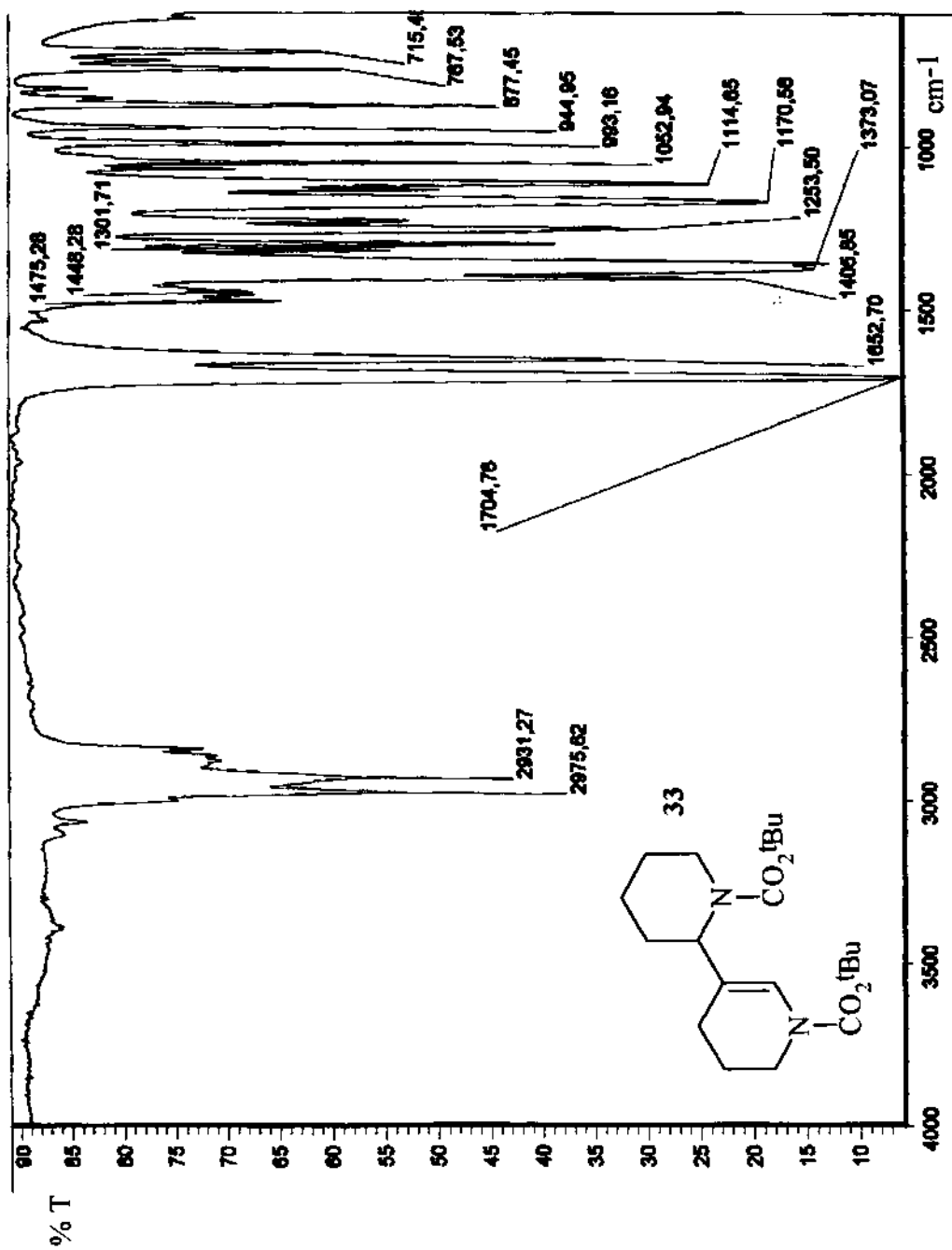
260



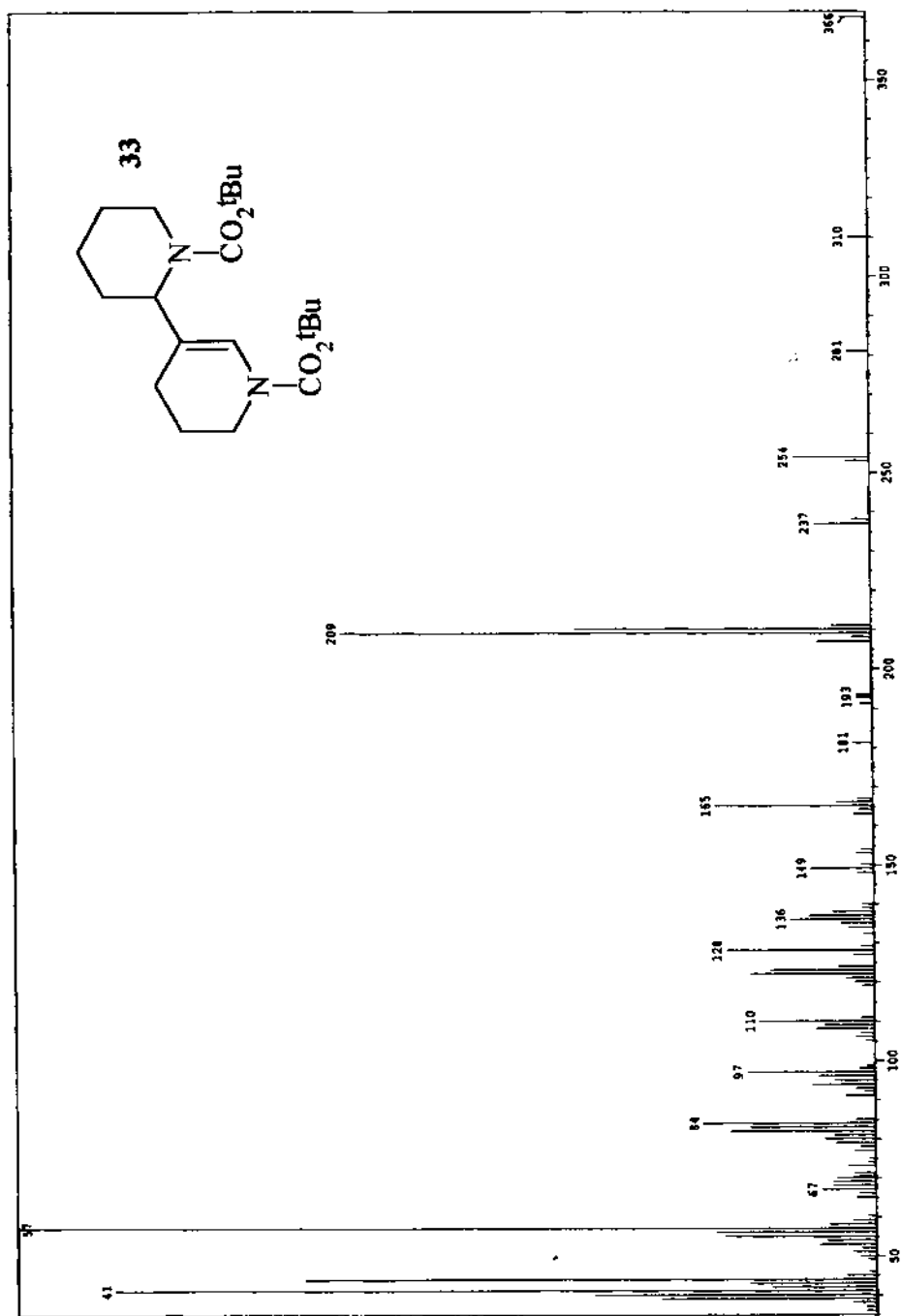
Espectro de massas da estrutura **32**.



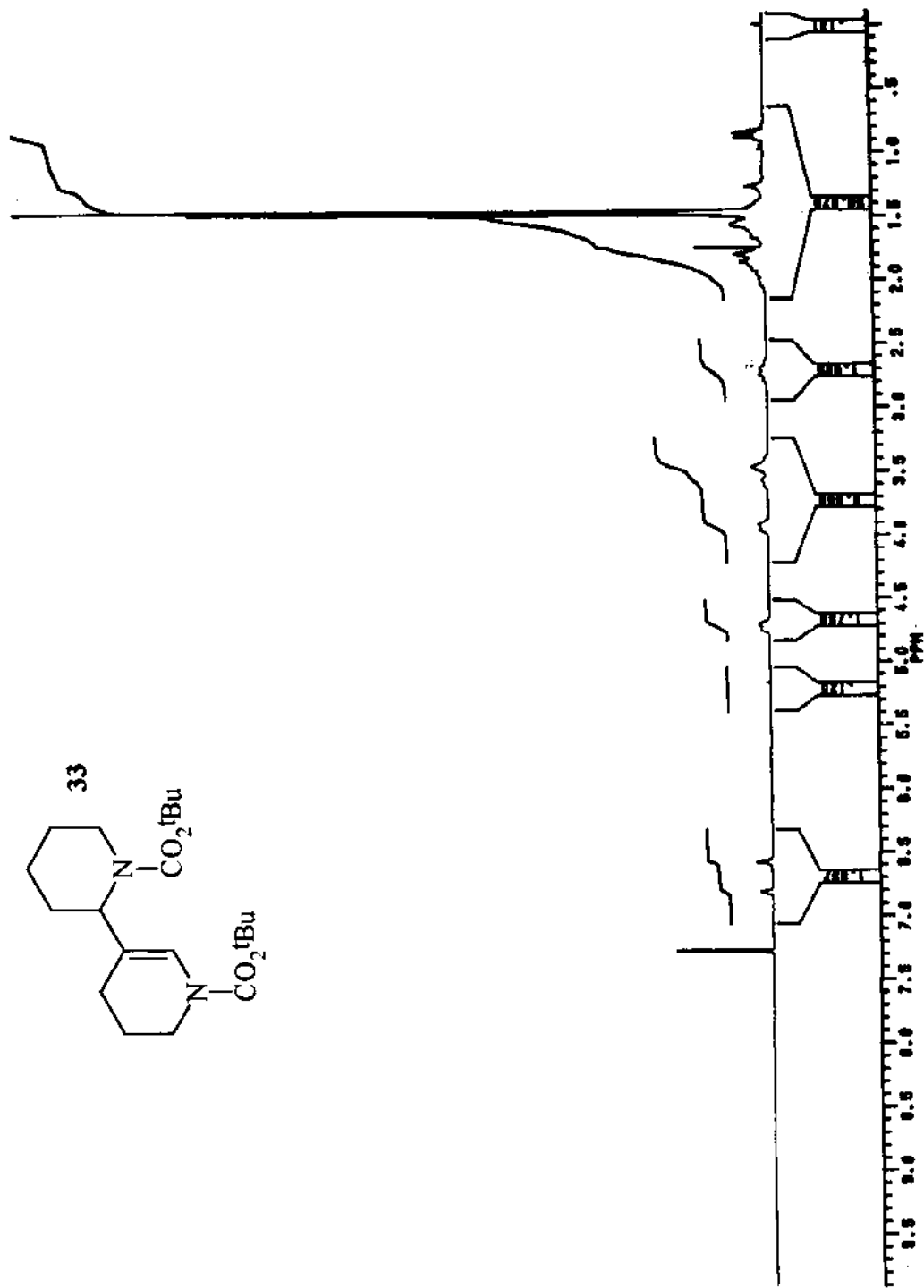
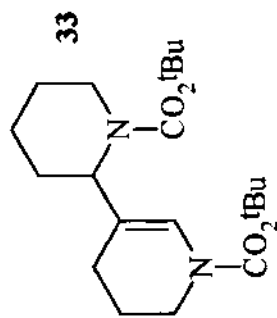
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) da estrutura 32.



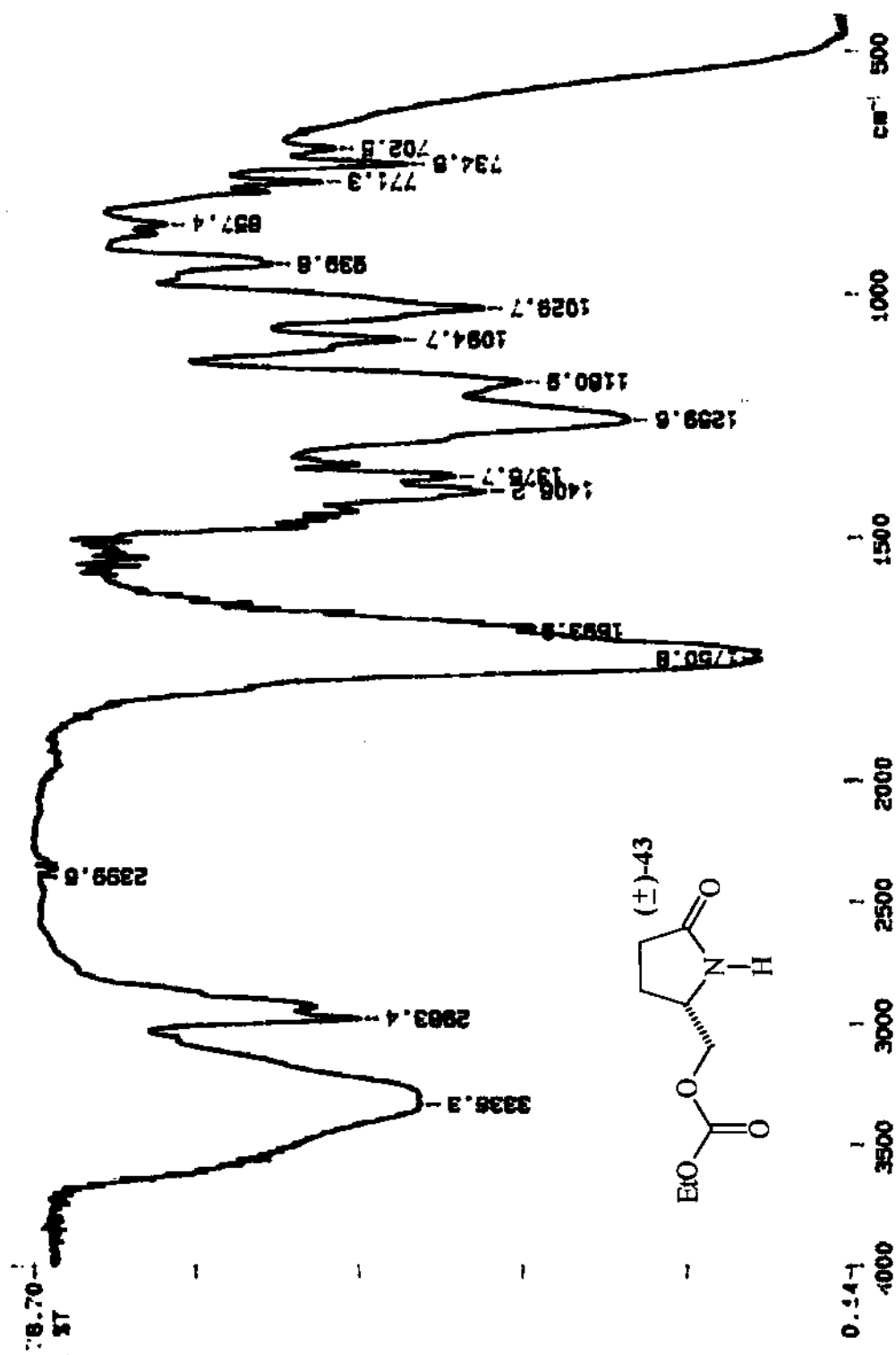
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 33.



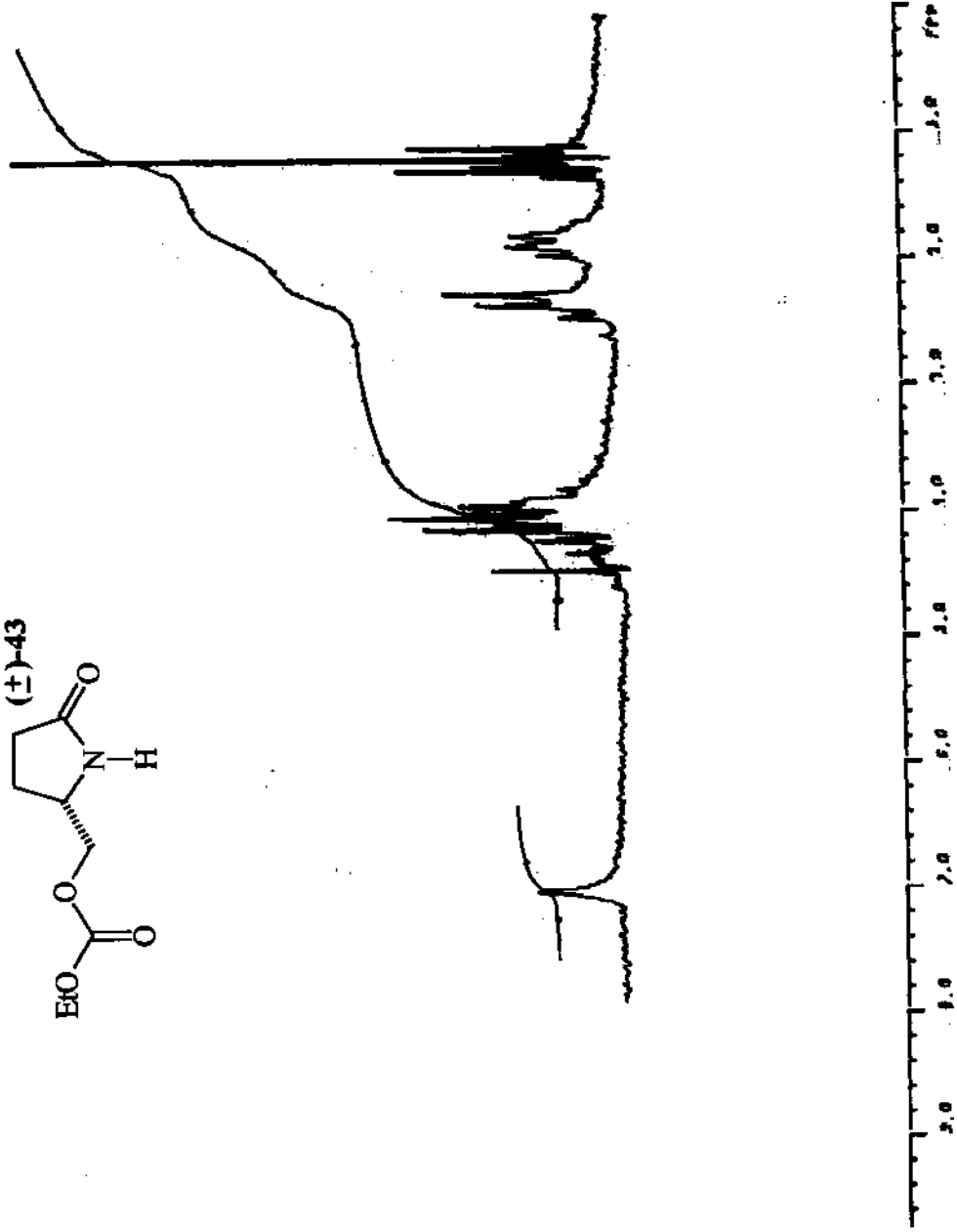
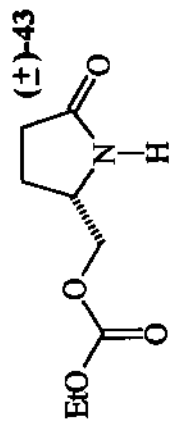
Espectro de massas da estrutura **33**.



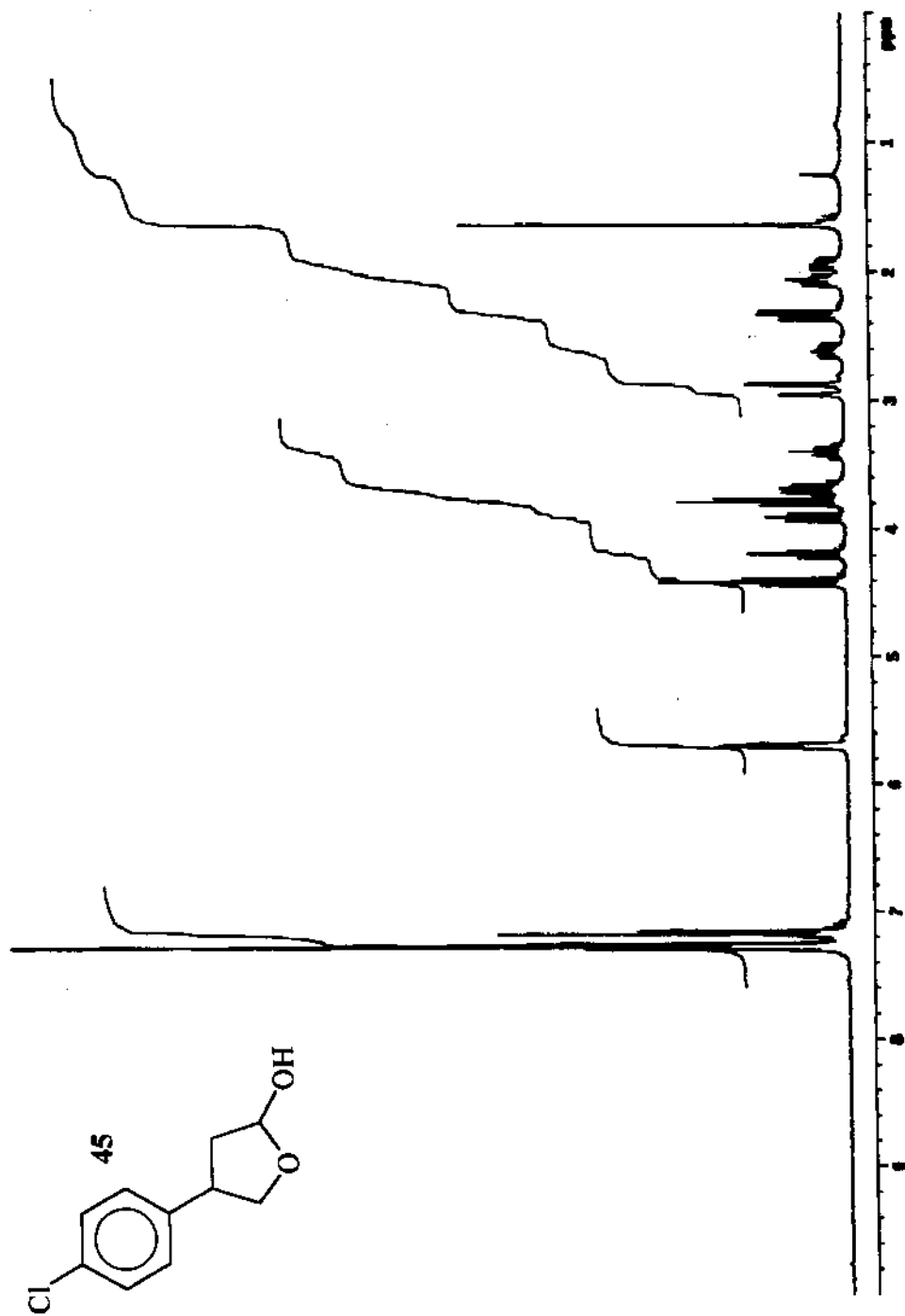
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 33.



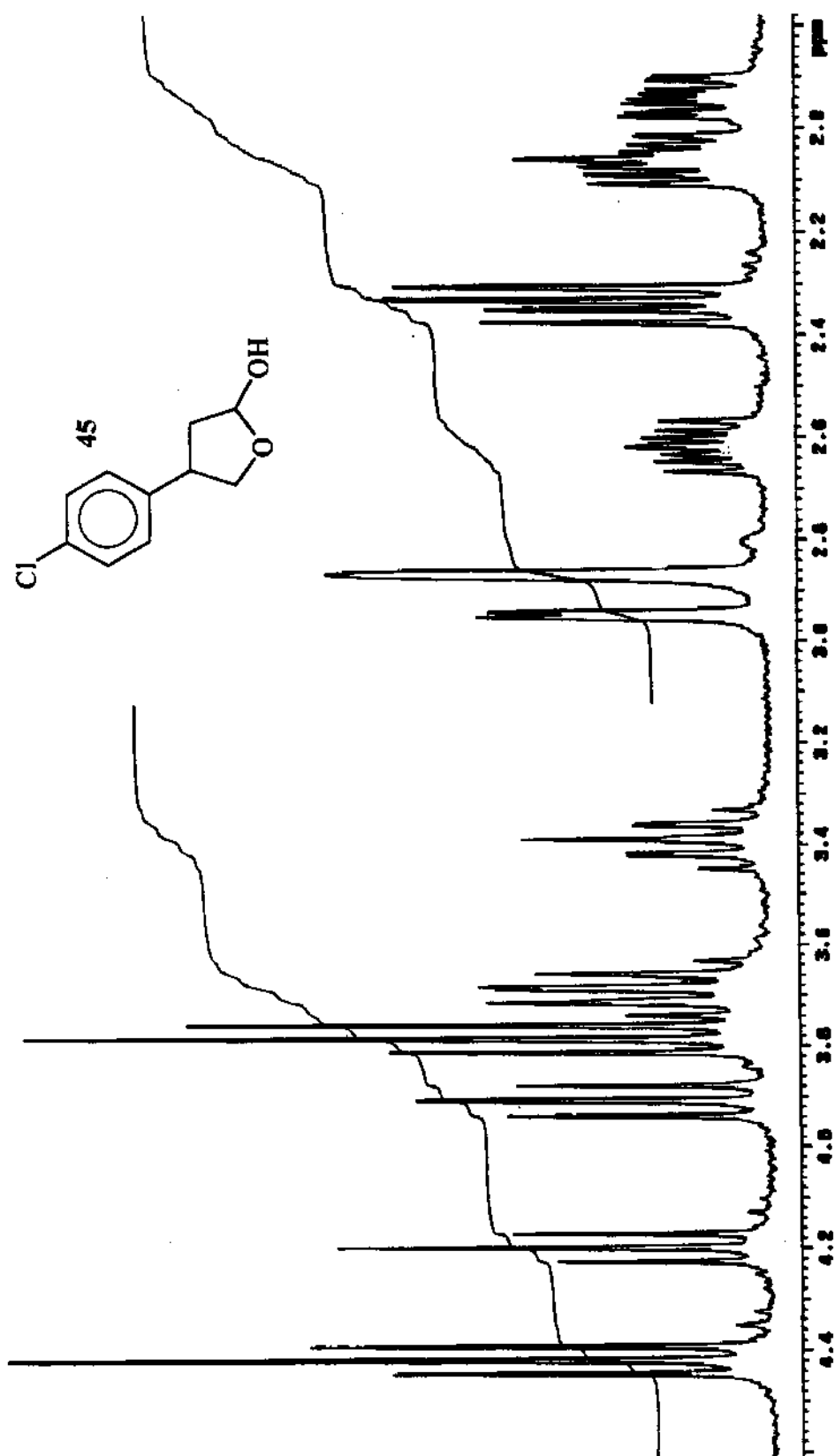
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura (±)-43.



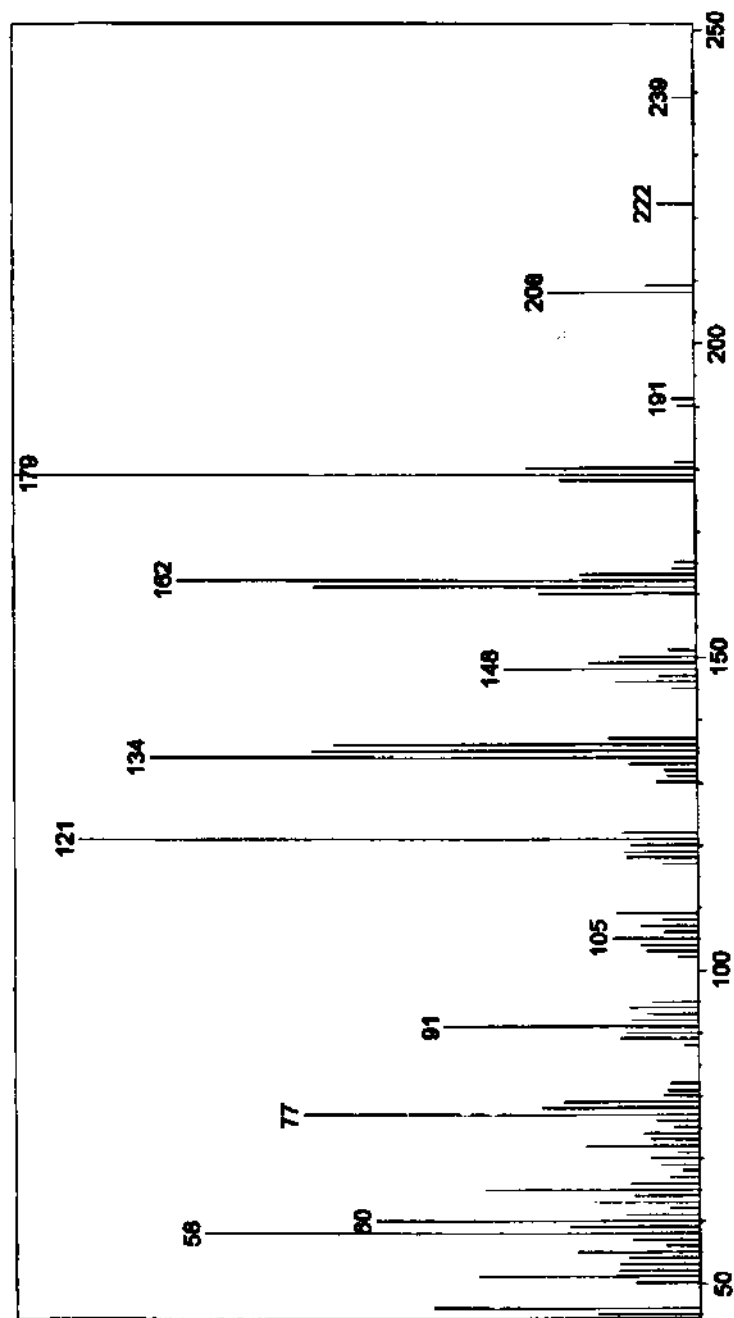
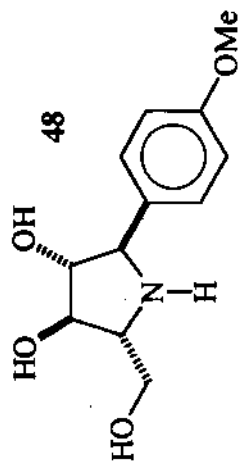
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) da estrutura ($\pm$)-43.



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **45**.

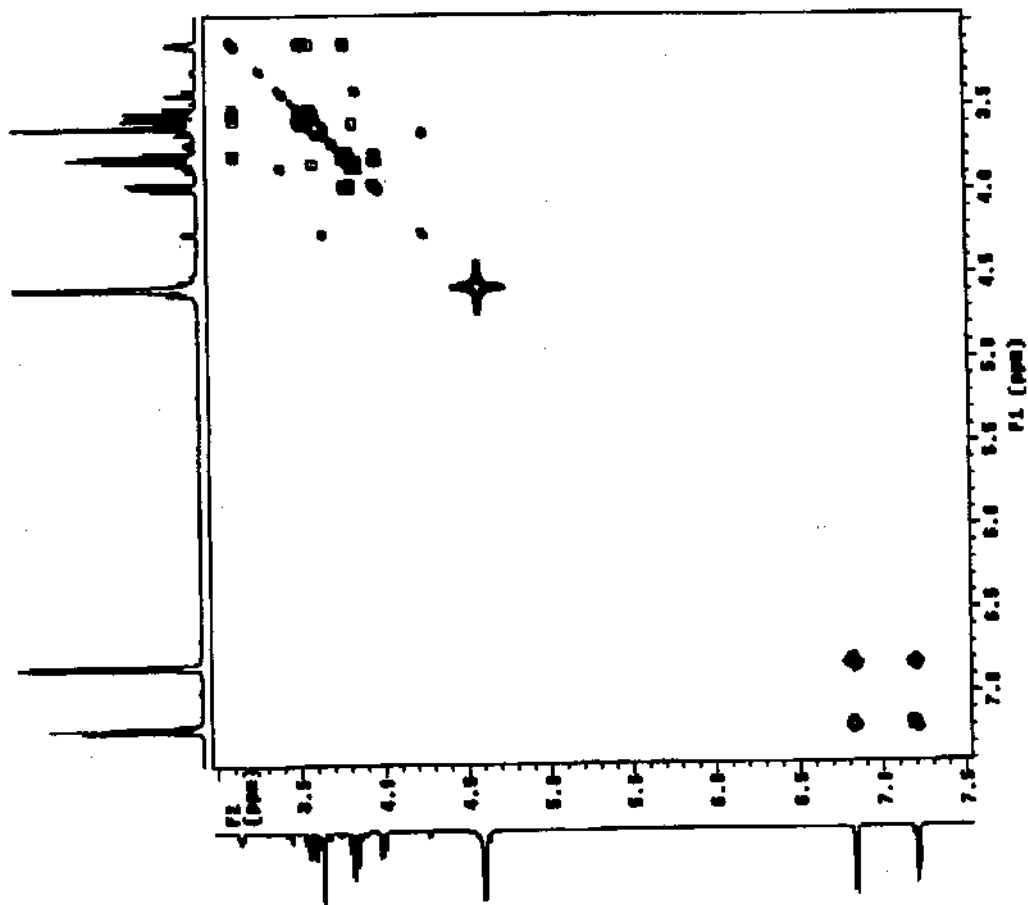
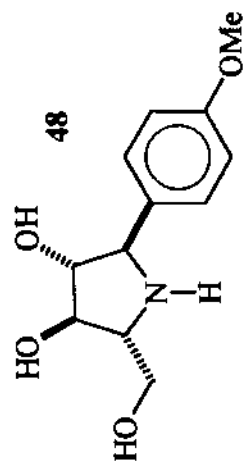


Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **45**.

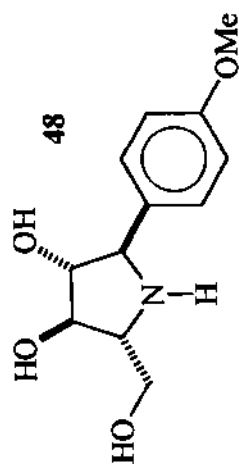


Espectro de massas da estrutura **48**.

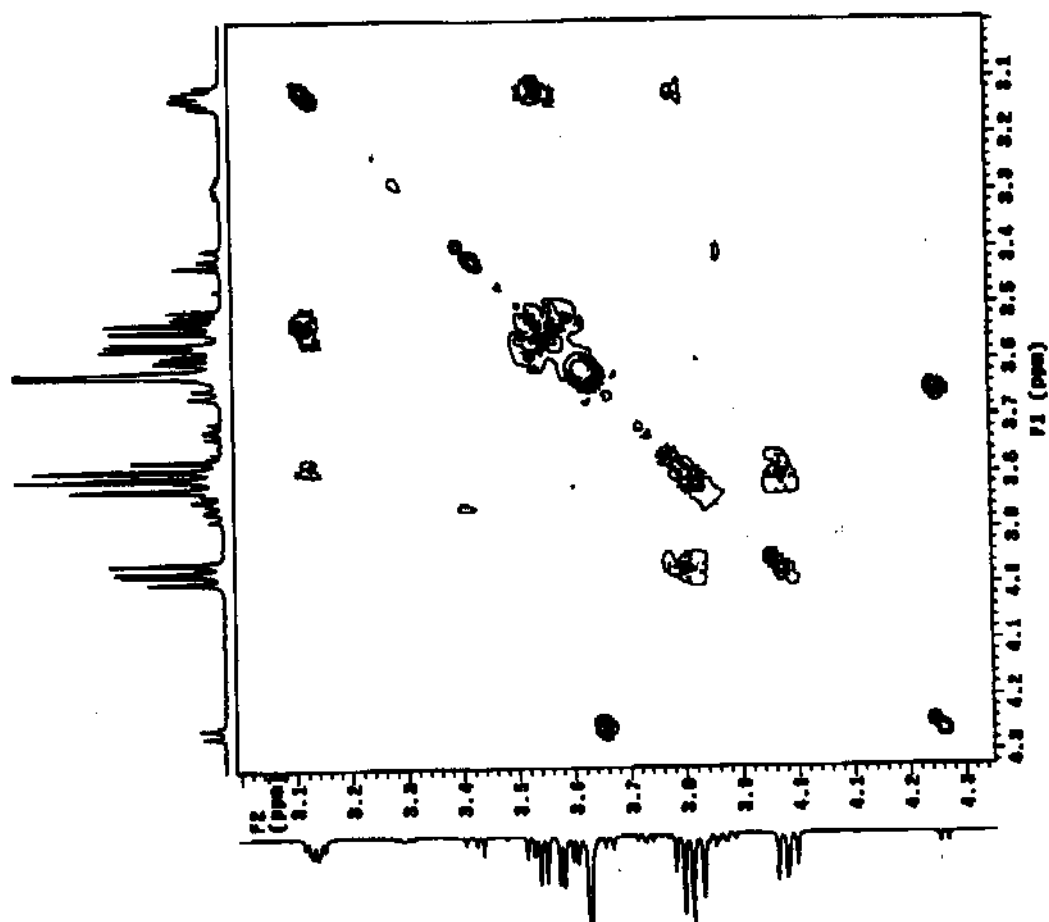


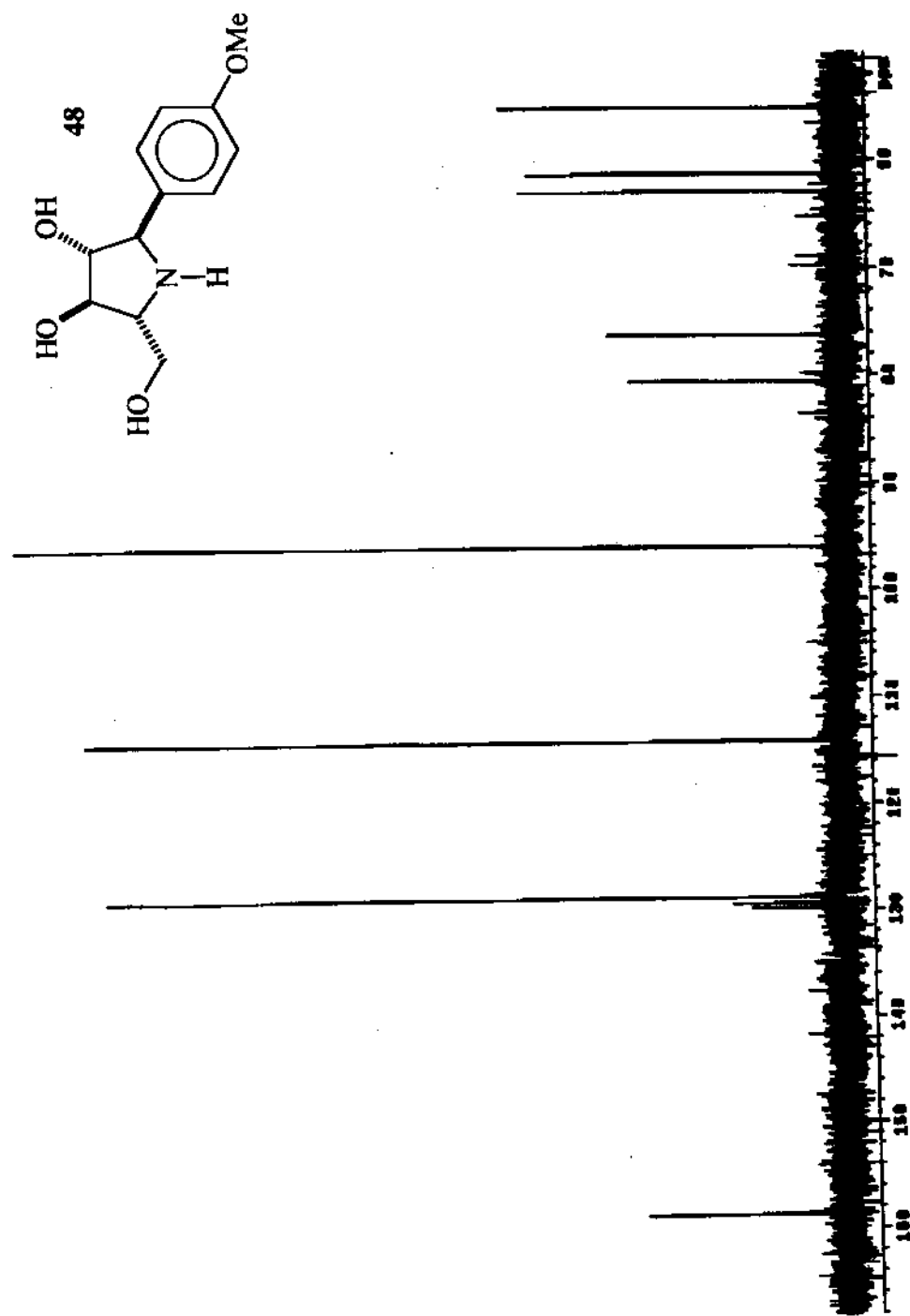


Correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (D_2O , 500 MHz) da estrutura 48.

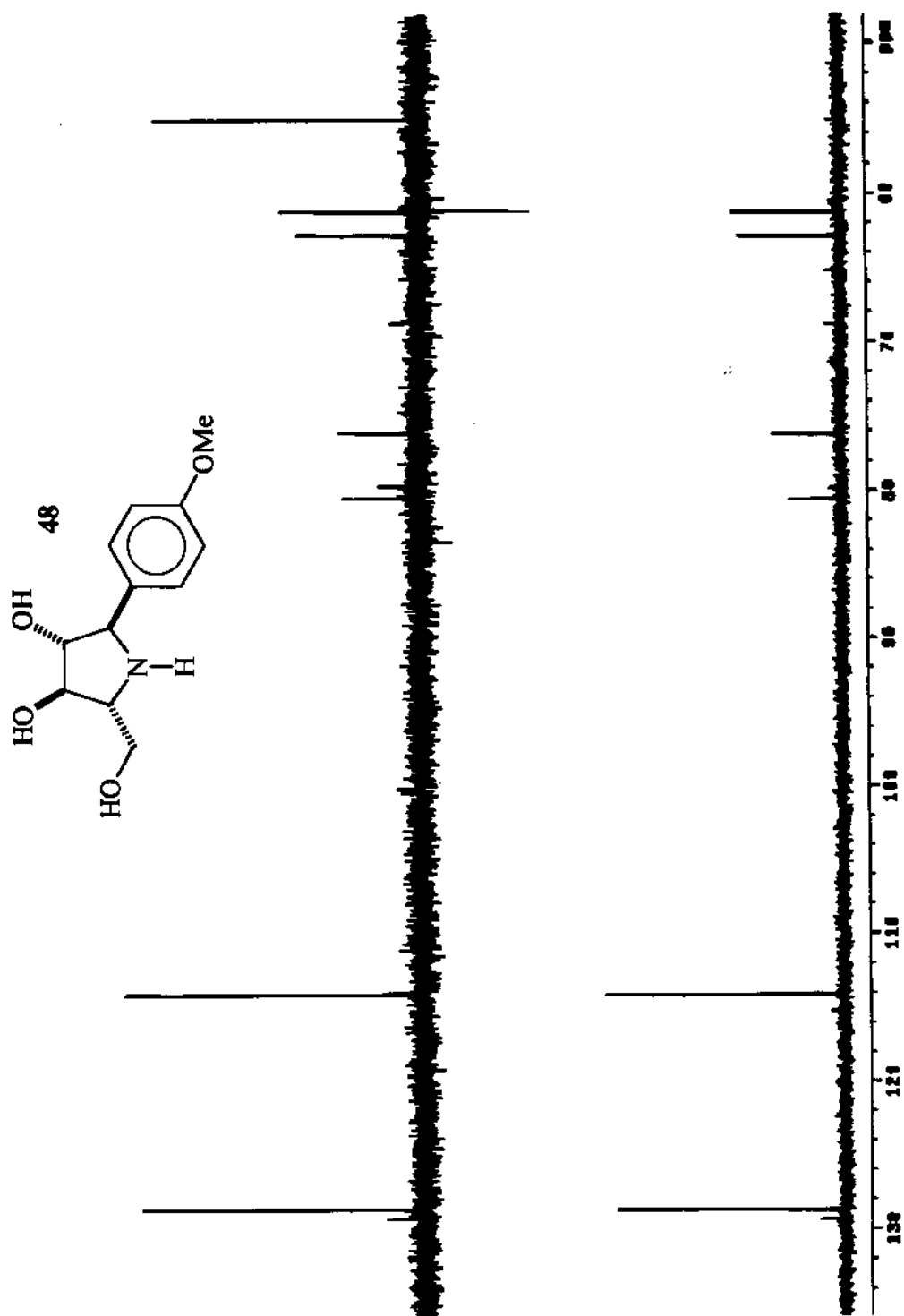


Expansão da correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (D_2O , 500 MHz) da estrutura 48.

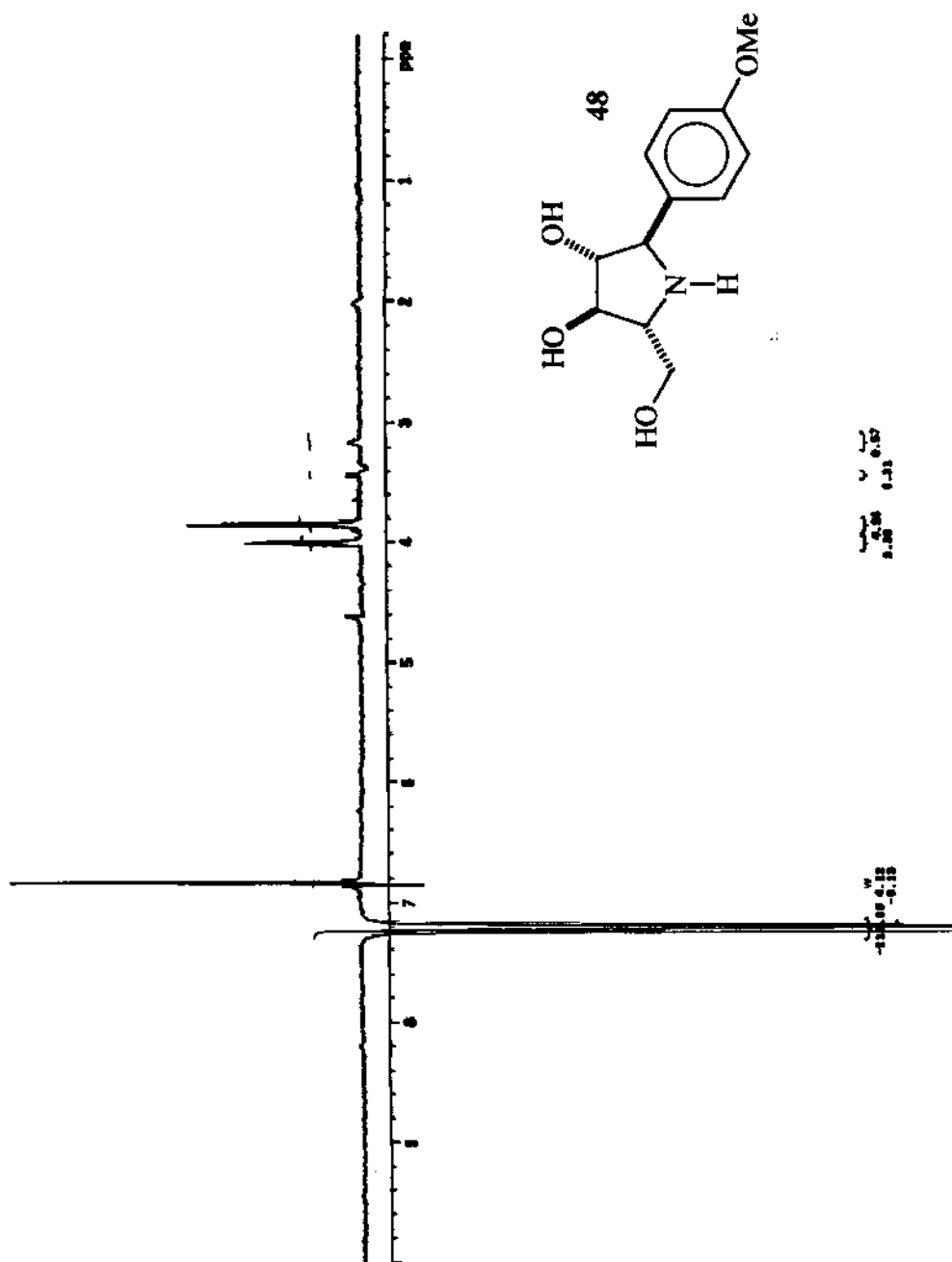




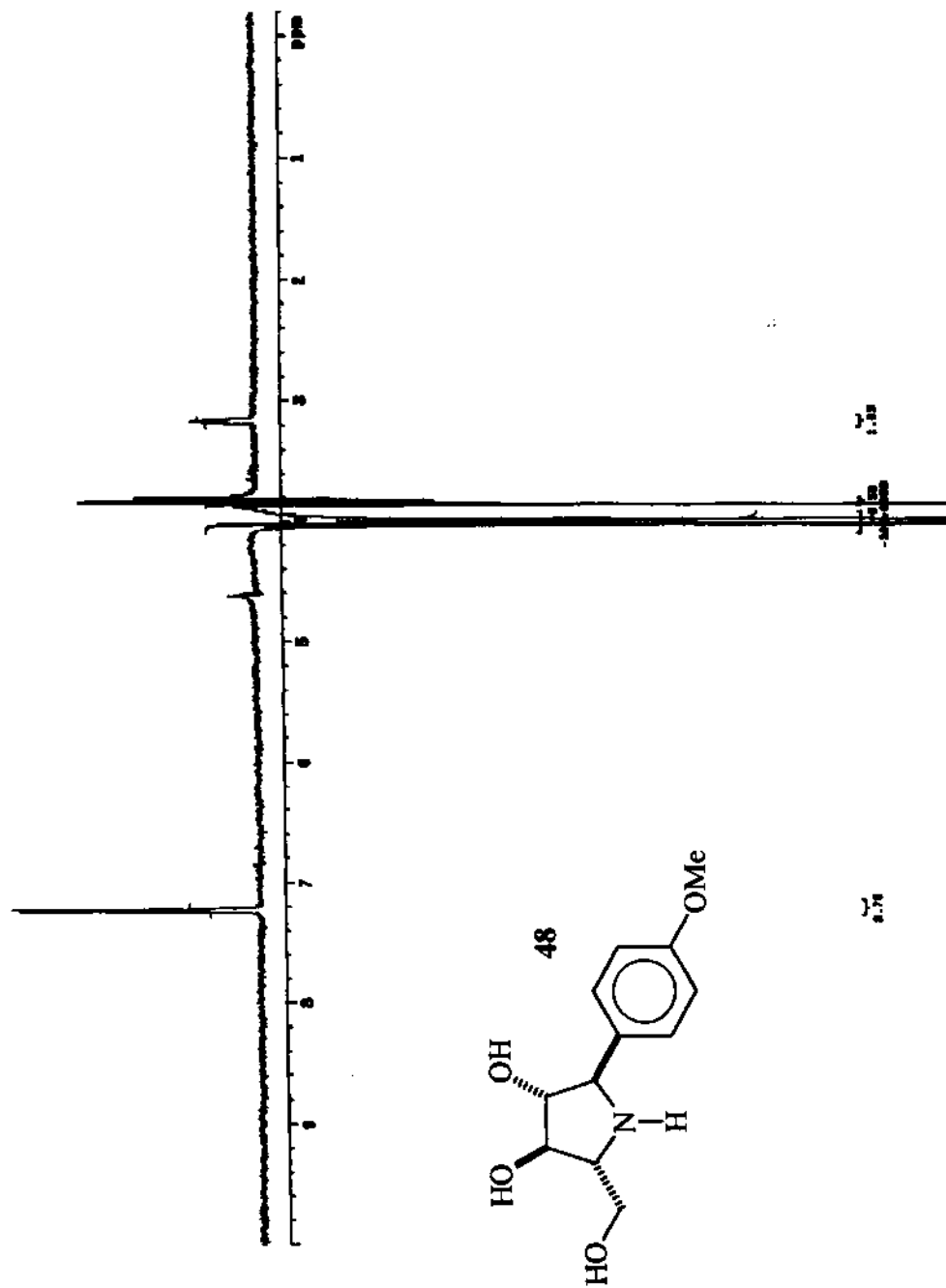
Espectro de RMN ¹³C (D₂O, 500 MHz) da estrutura 48.



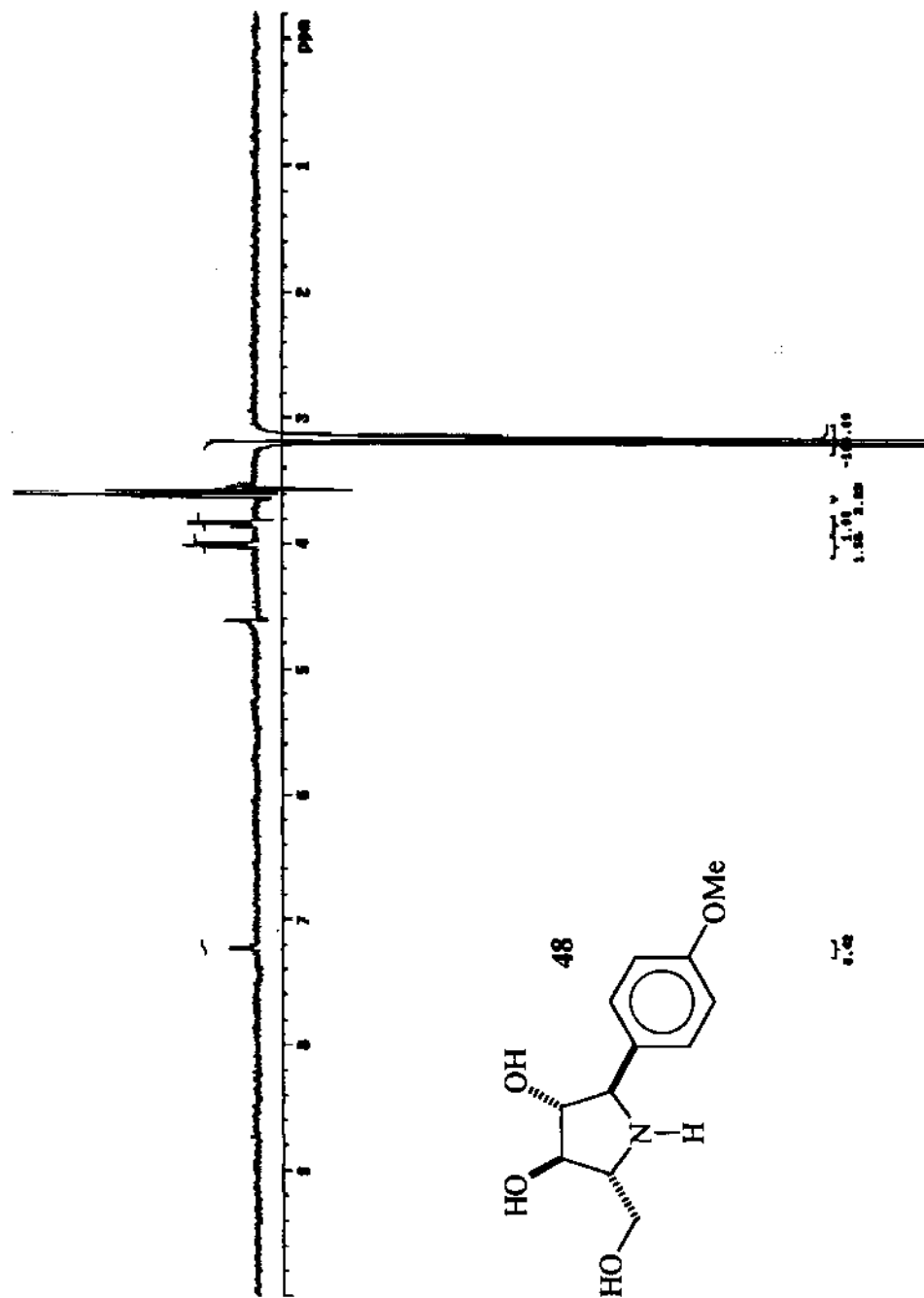
DEPT 90° e 135° (D₂O, 126 MHz) da estrutura 48.



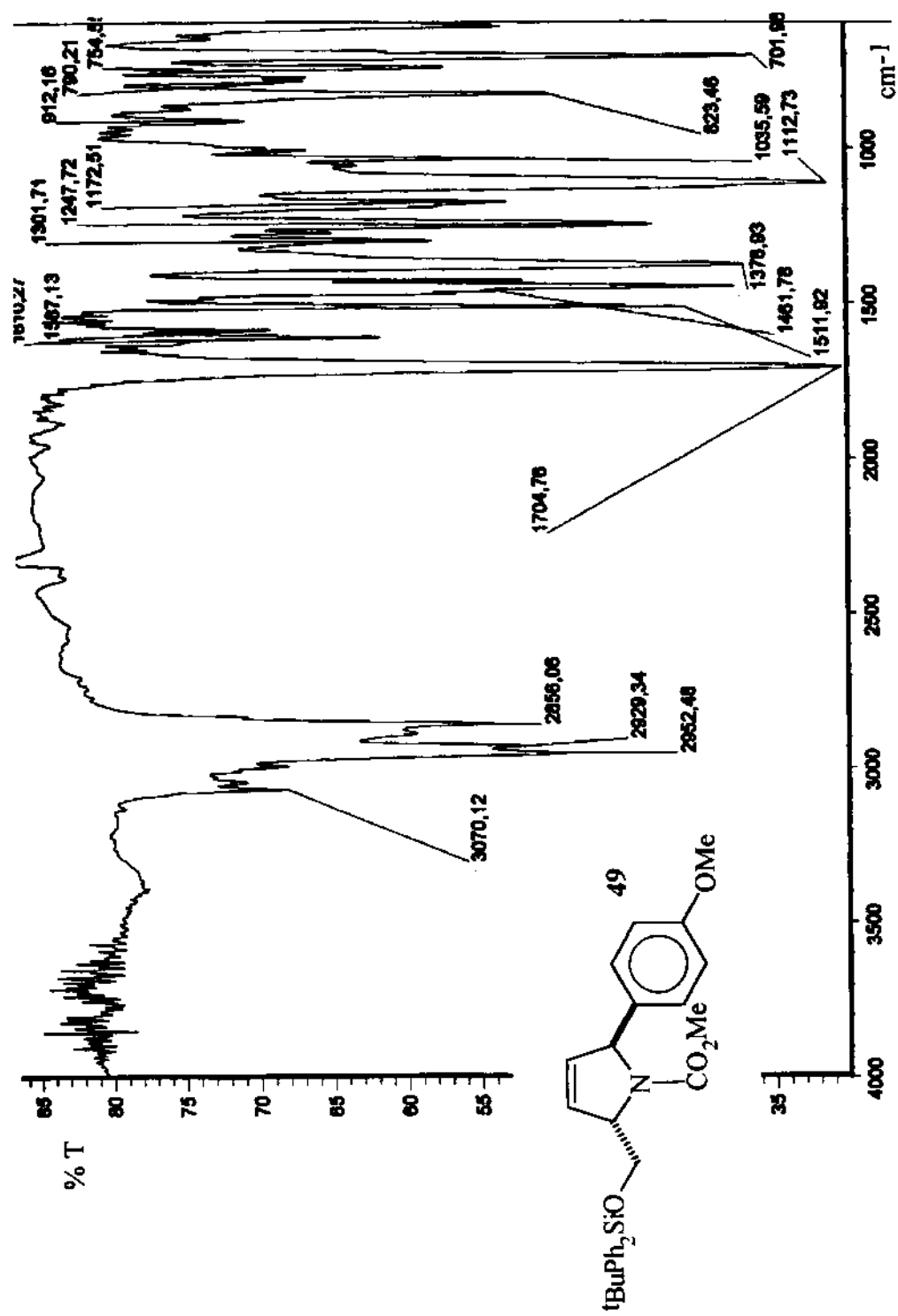
Espectro de RMN ¹H (D₂O, 500 MHz) da estrutura 48, com diferença de NOE obtido através de irradiação a 7,22 ppm.



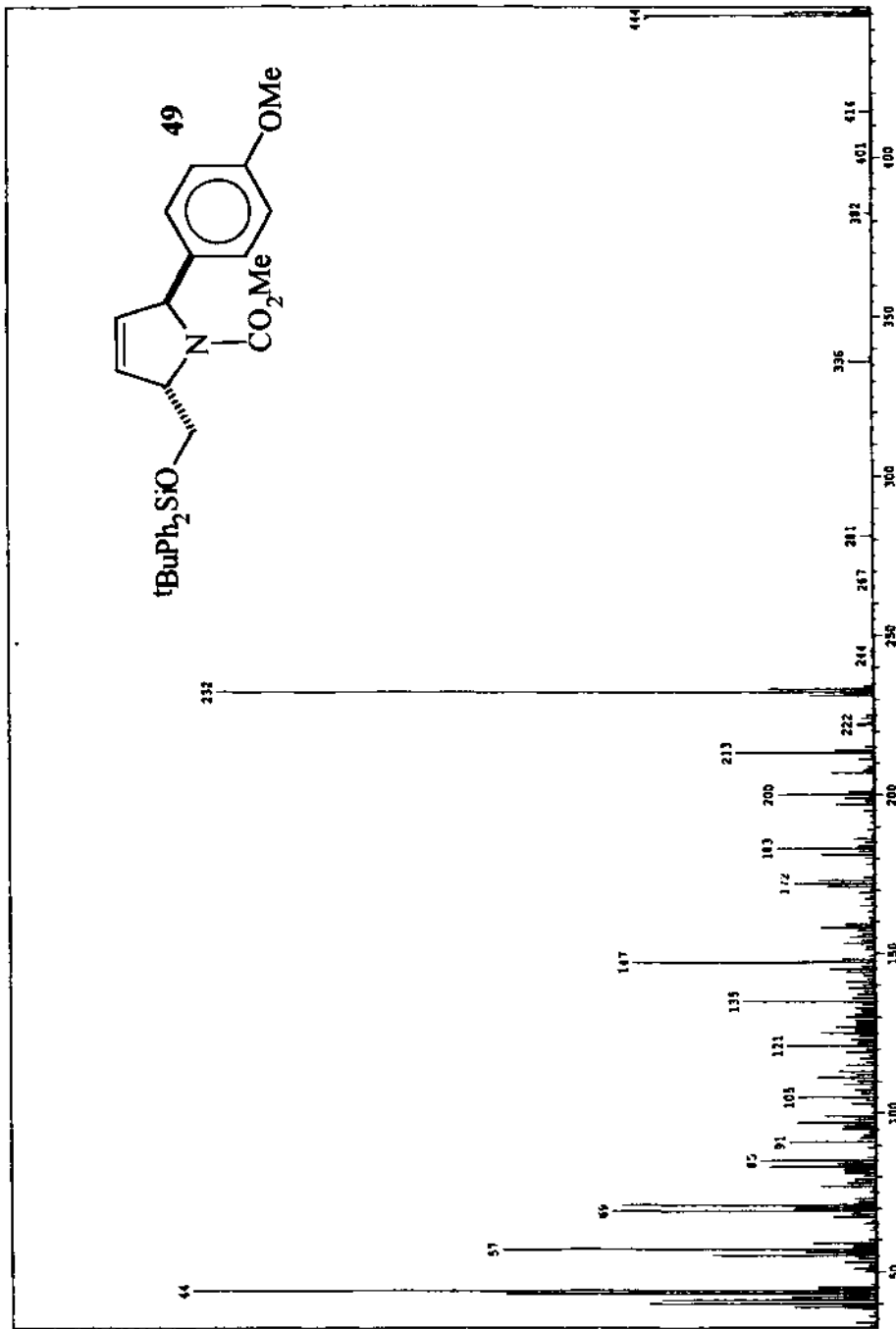
Espectro de RMN ¹H (D₂O, 500 MHz) da estrutura 48, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 4,00 ppm.



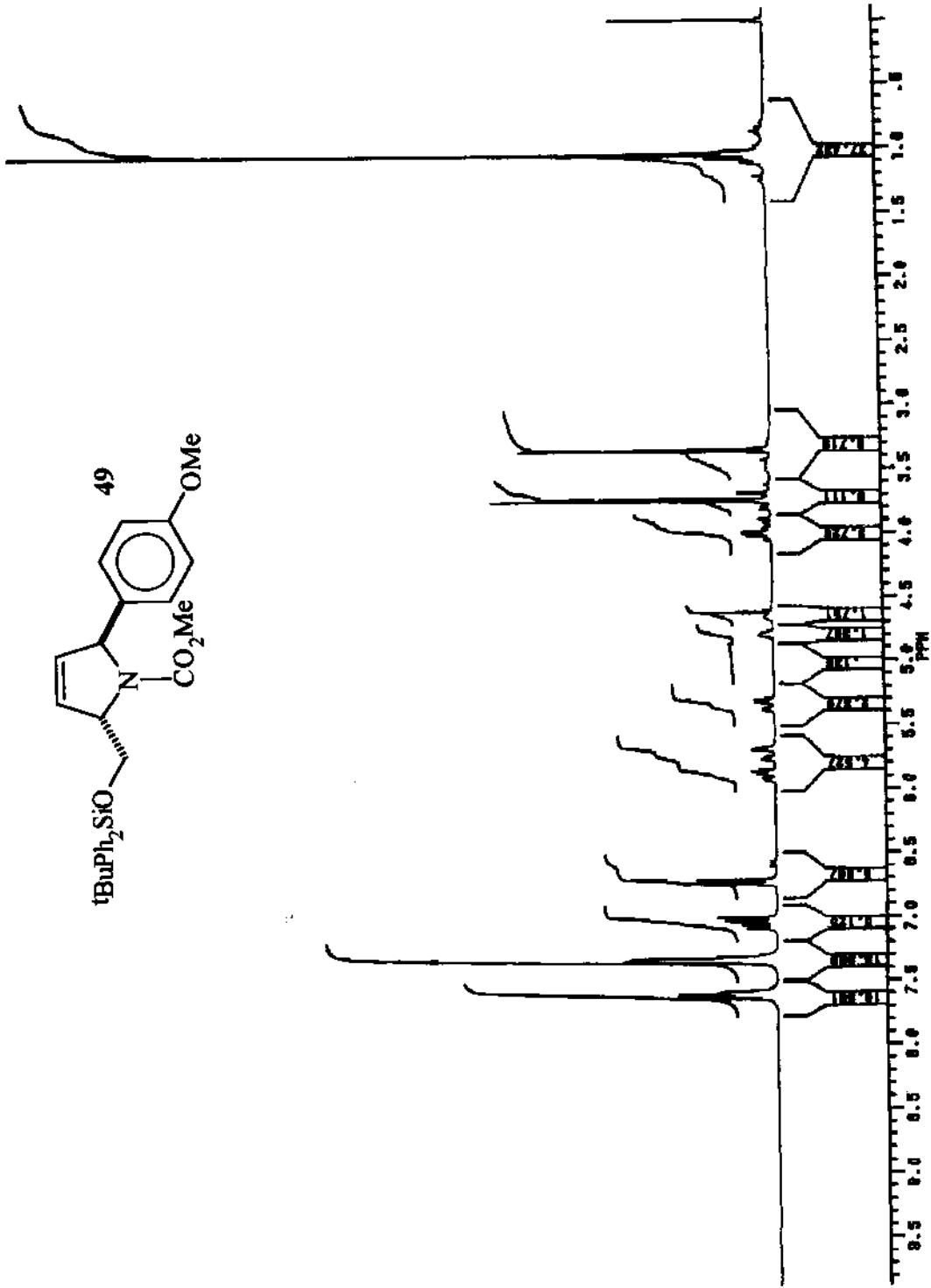
Espectro de RMN ^1H (D_2O , 500 MHz) da estrutura **48**, com diferença de NOE obtido através de irradiação a 3,16 ppm.



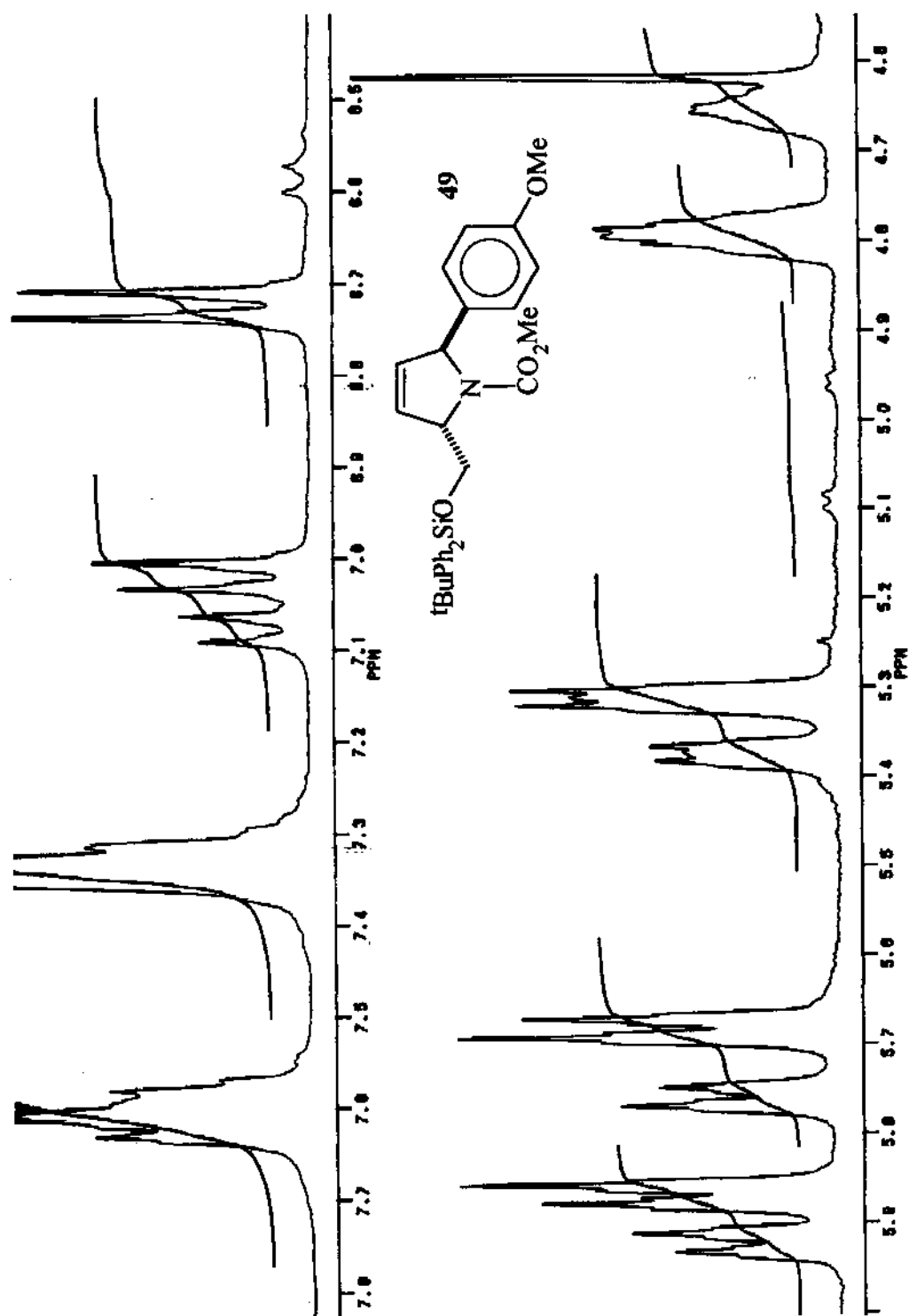
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 49.



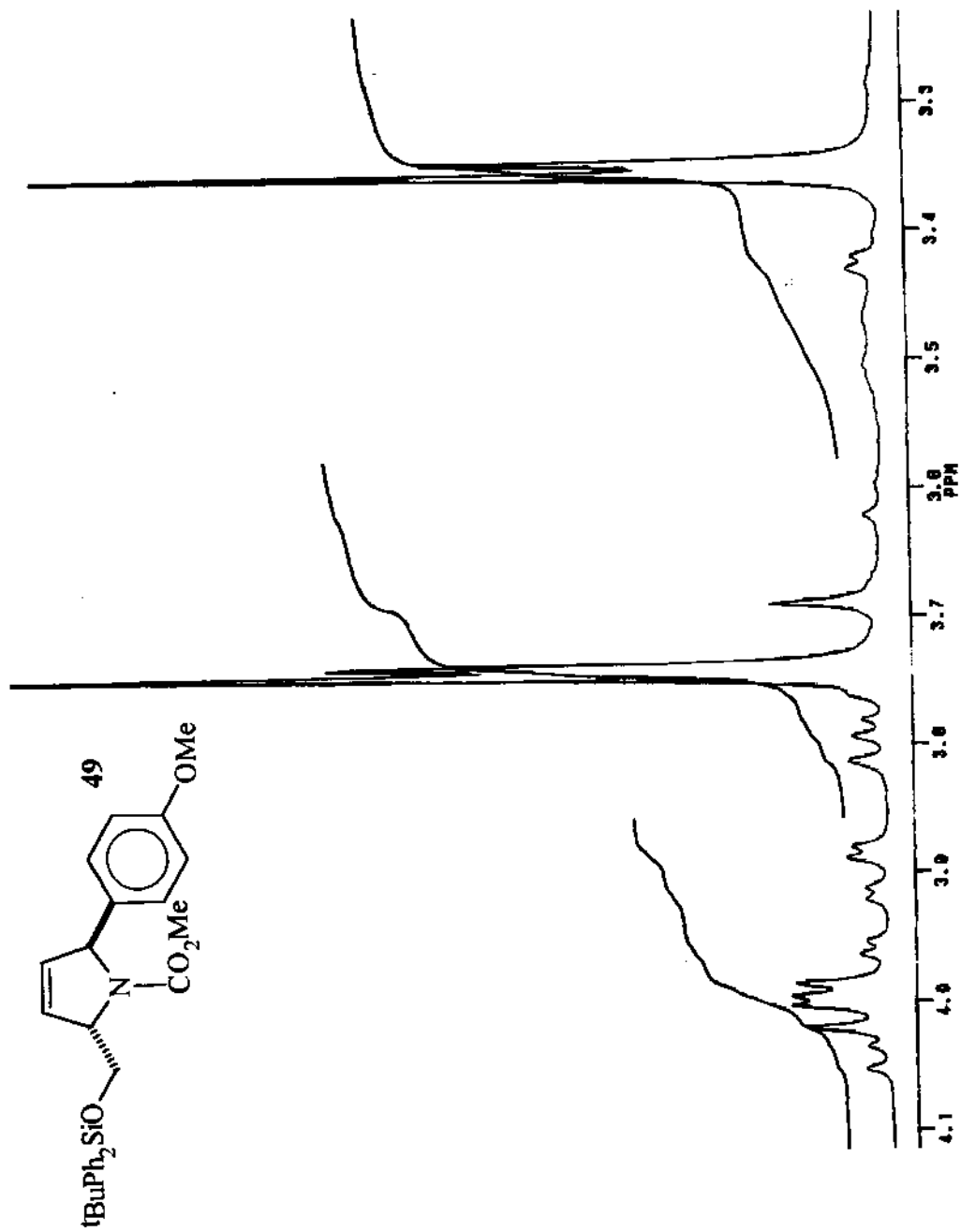
Espectro de massas da estrutura **49**.



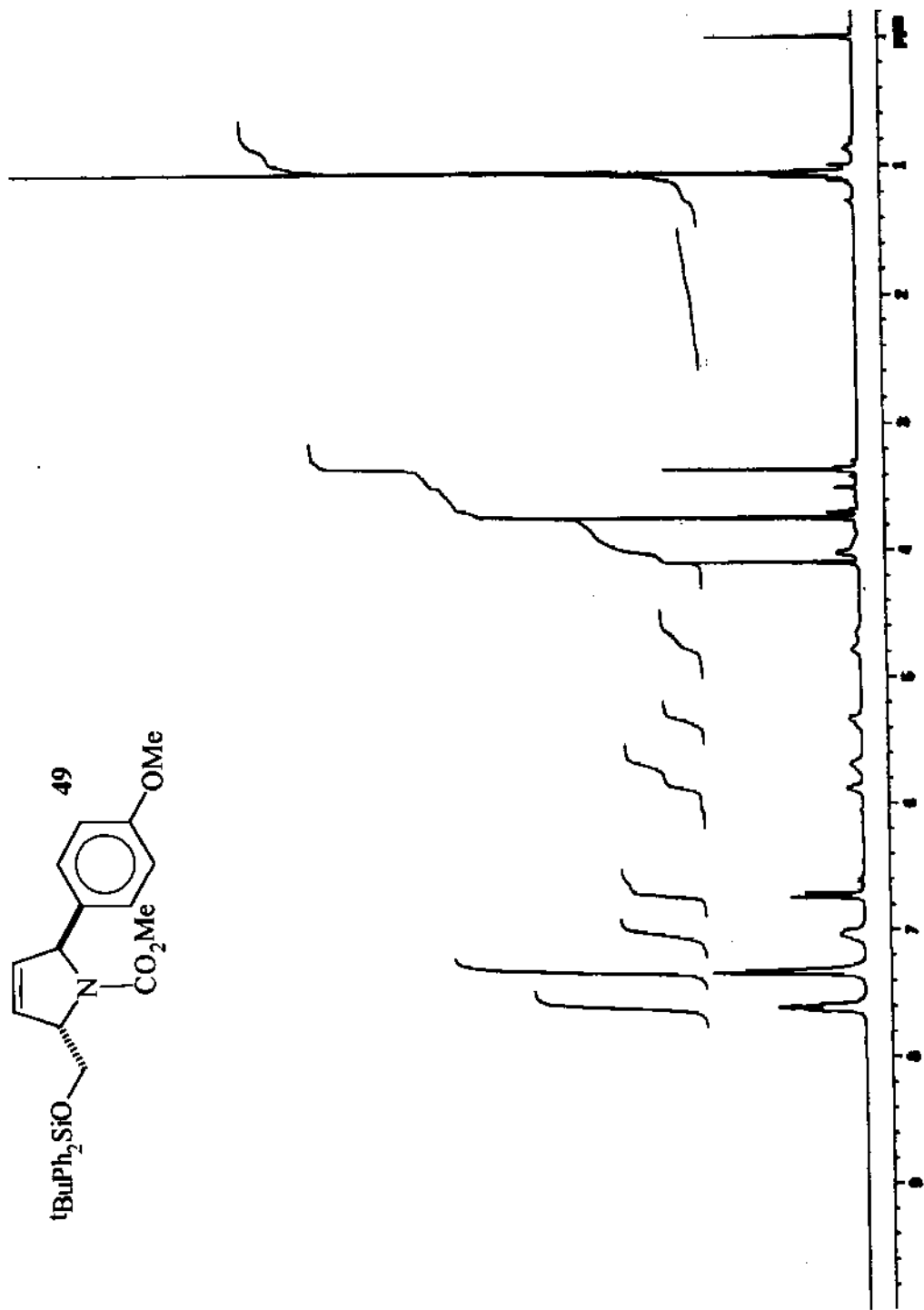
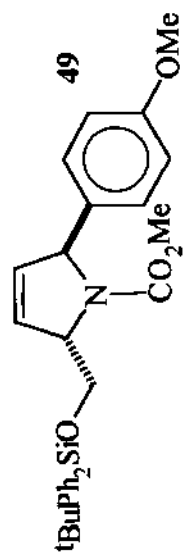
281



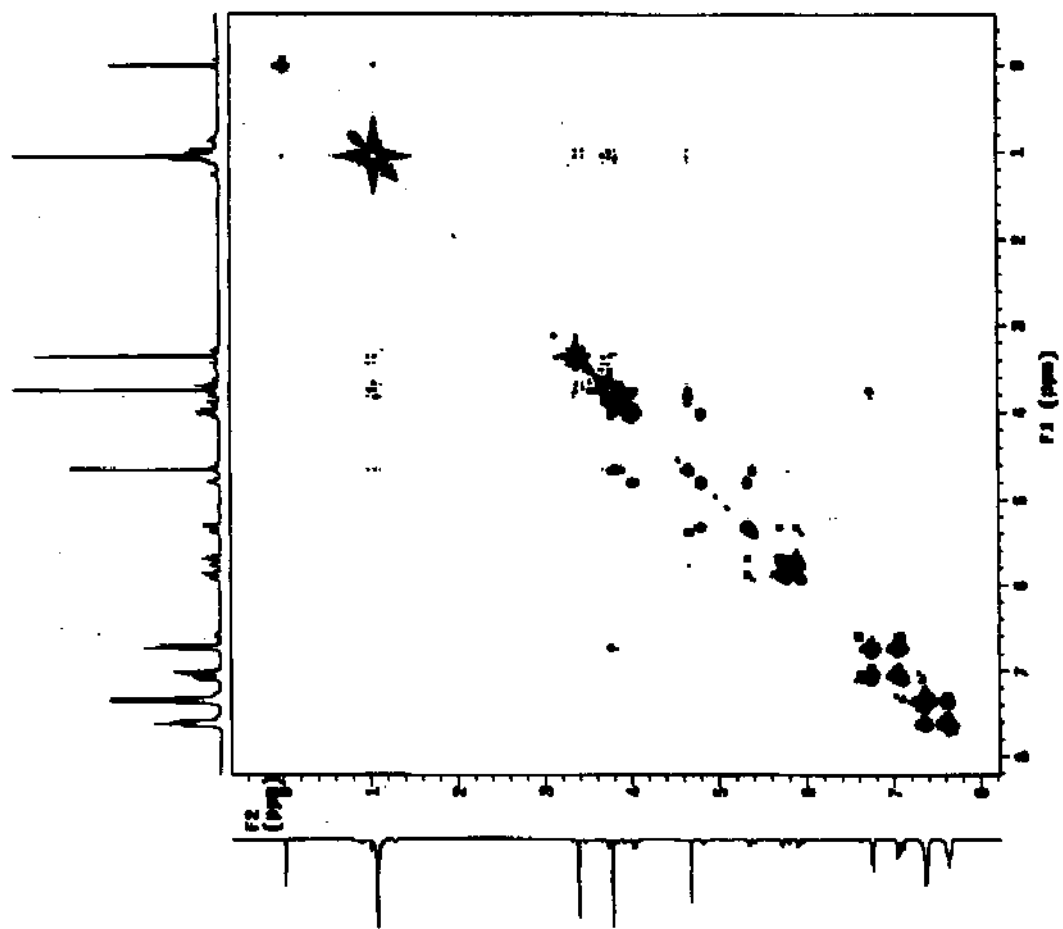
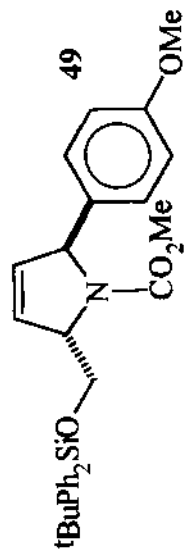
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **49**.



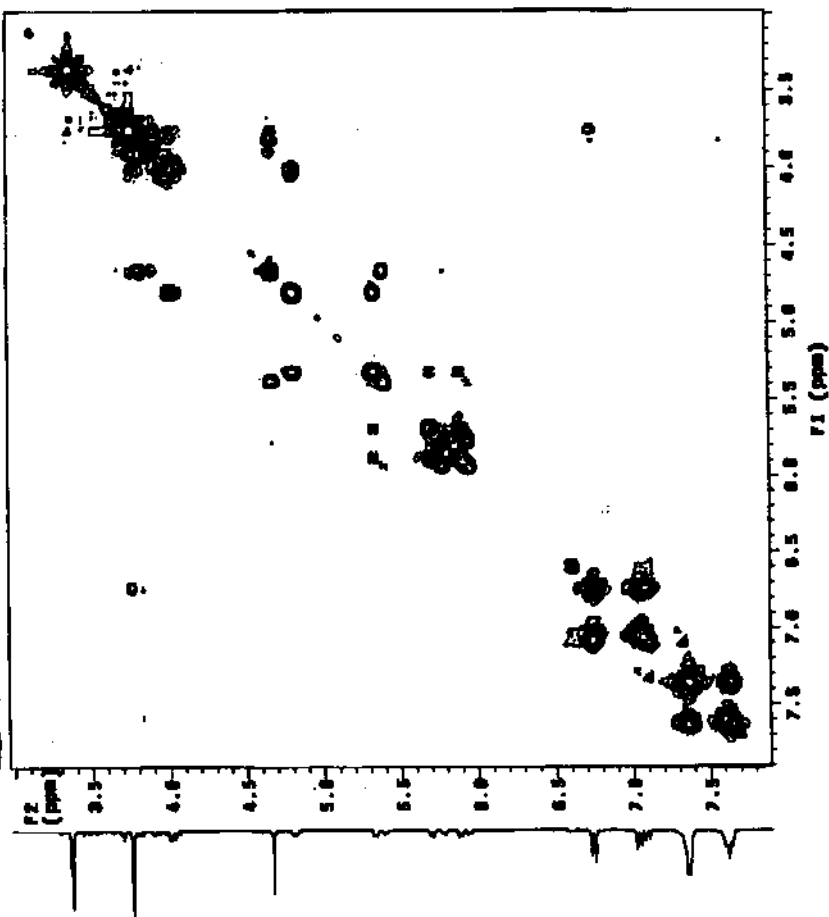
Expansão do espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **49**.



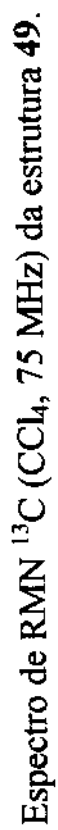
Espectro de RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz, 65° C) da estrutura 49.

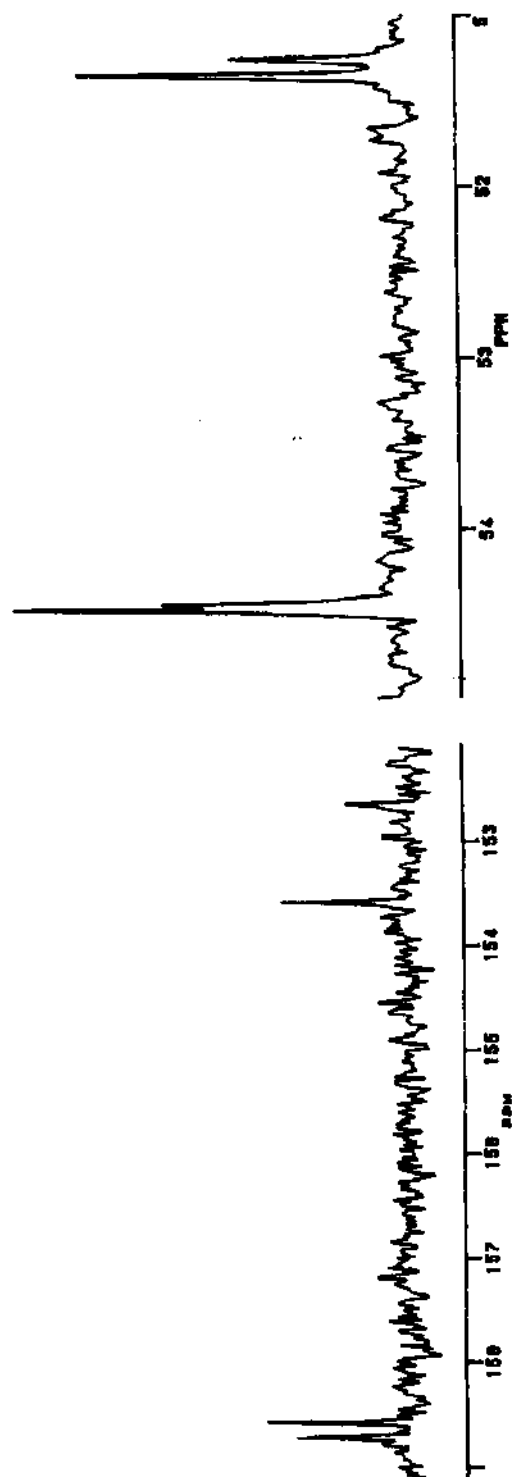
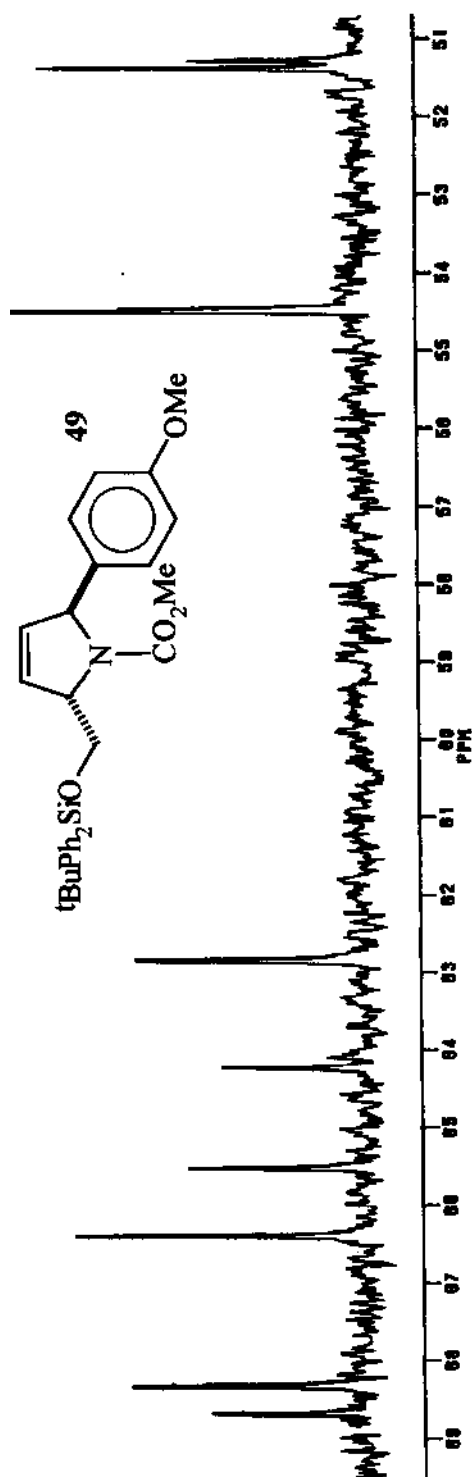


Correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura 49.

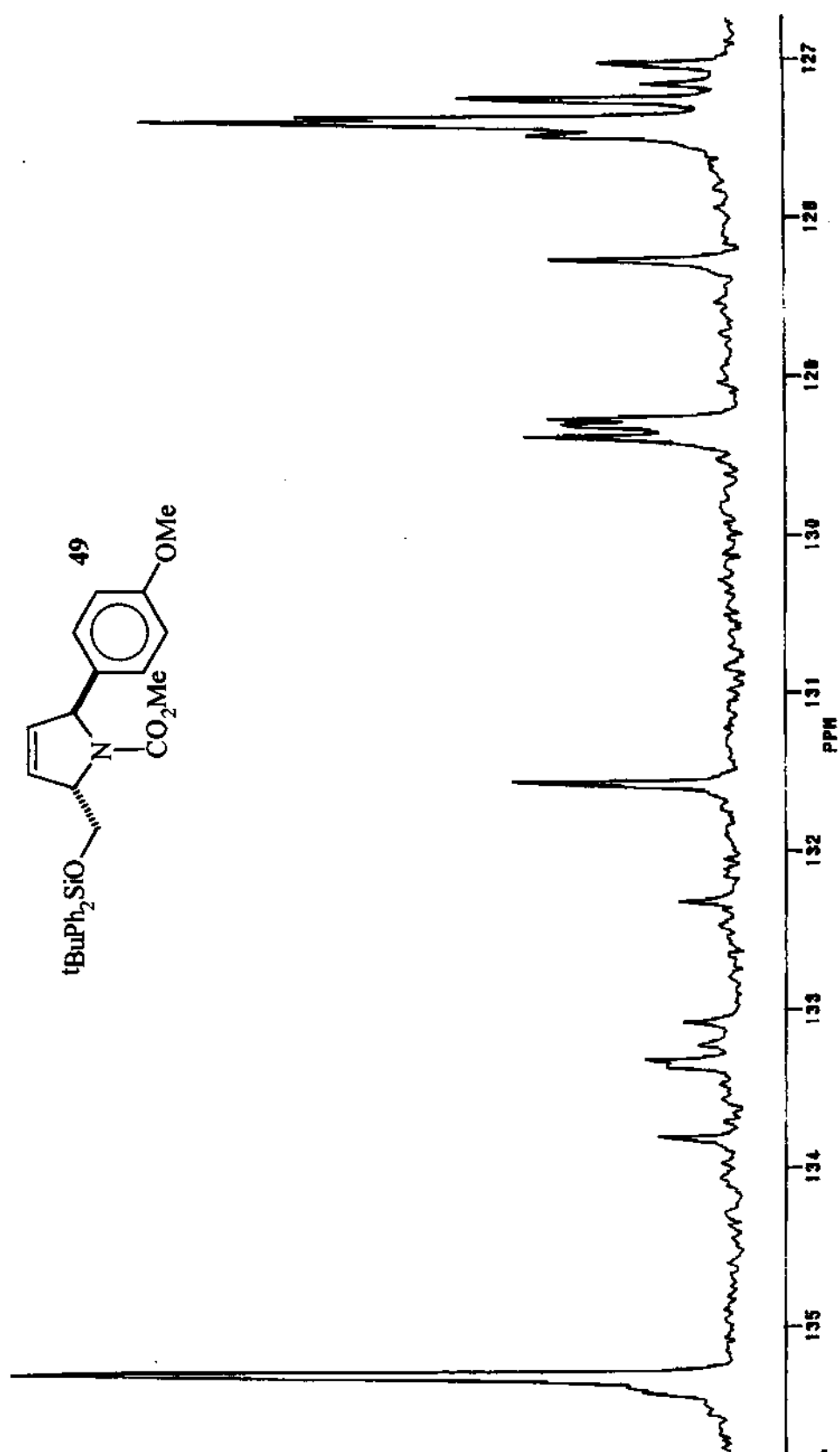


286

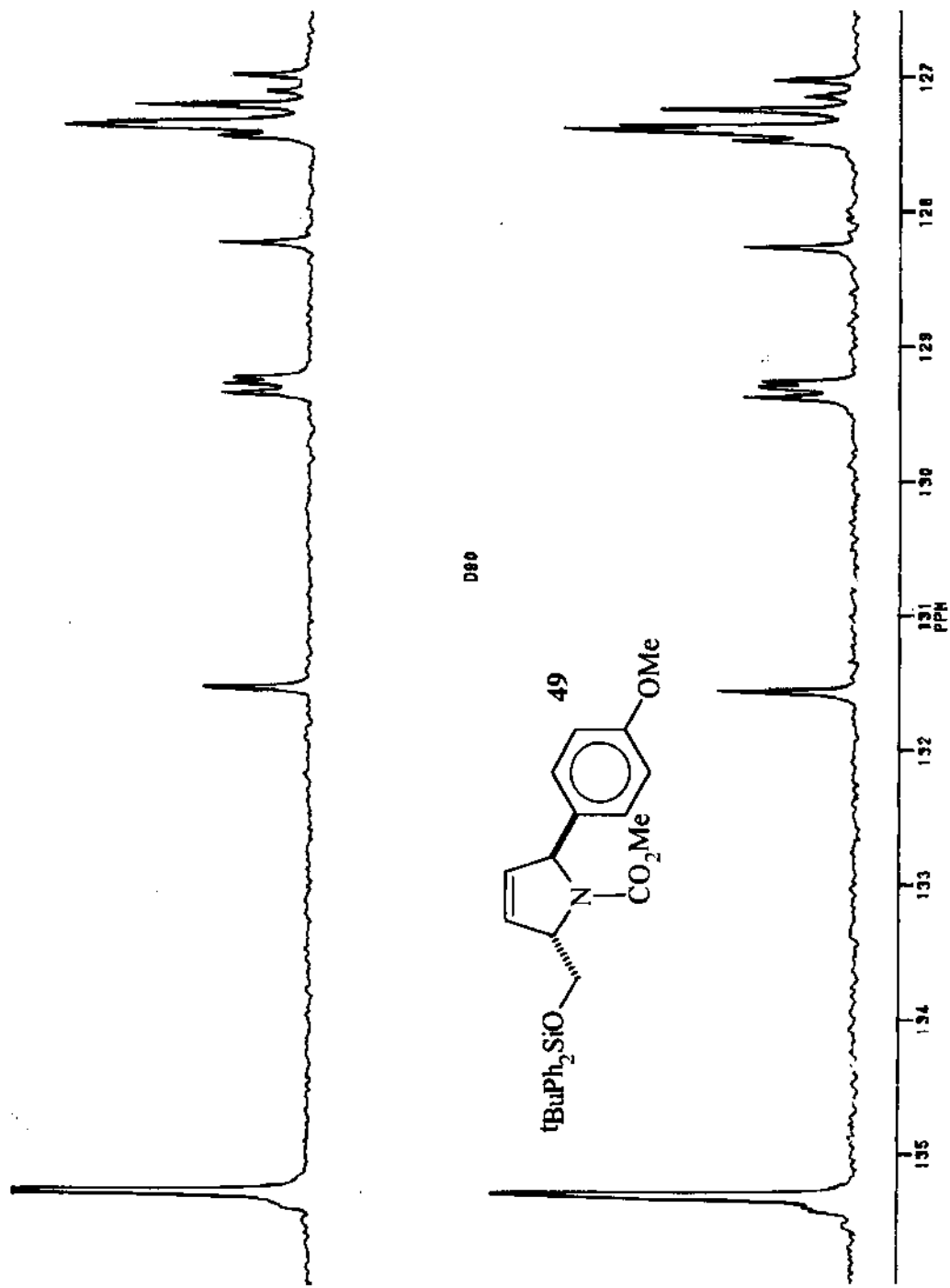




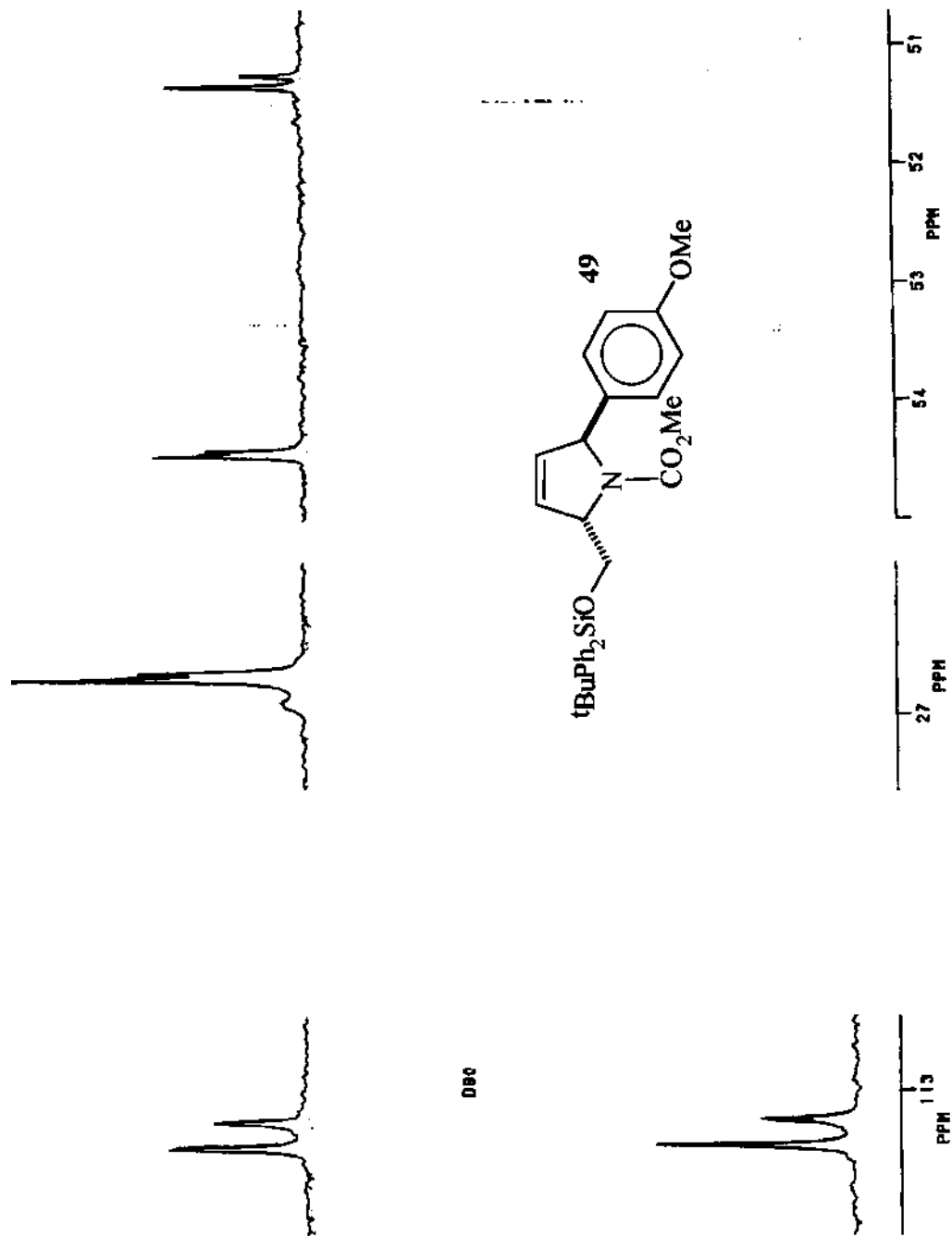
Expansão do espectro de RMN ^{13}C (CCl_4 , 75 MHz) da estrutura 49.



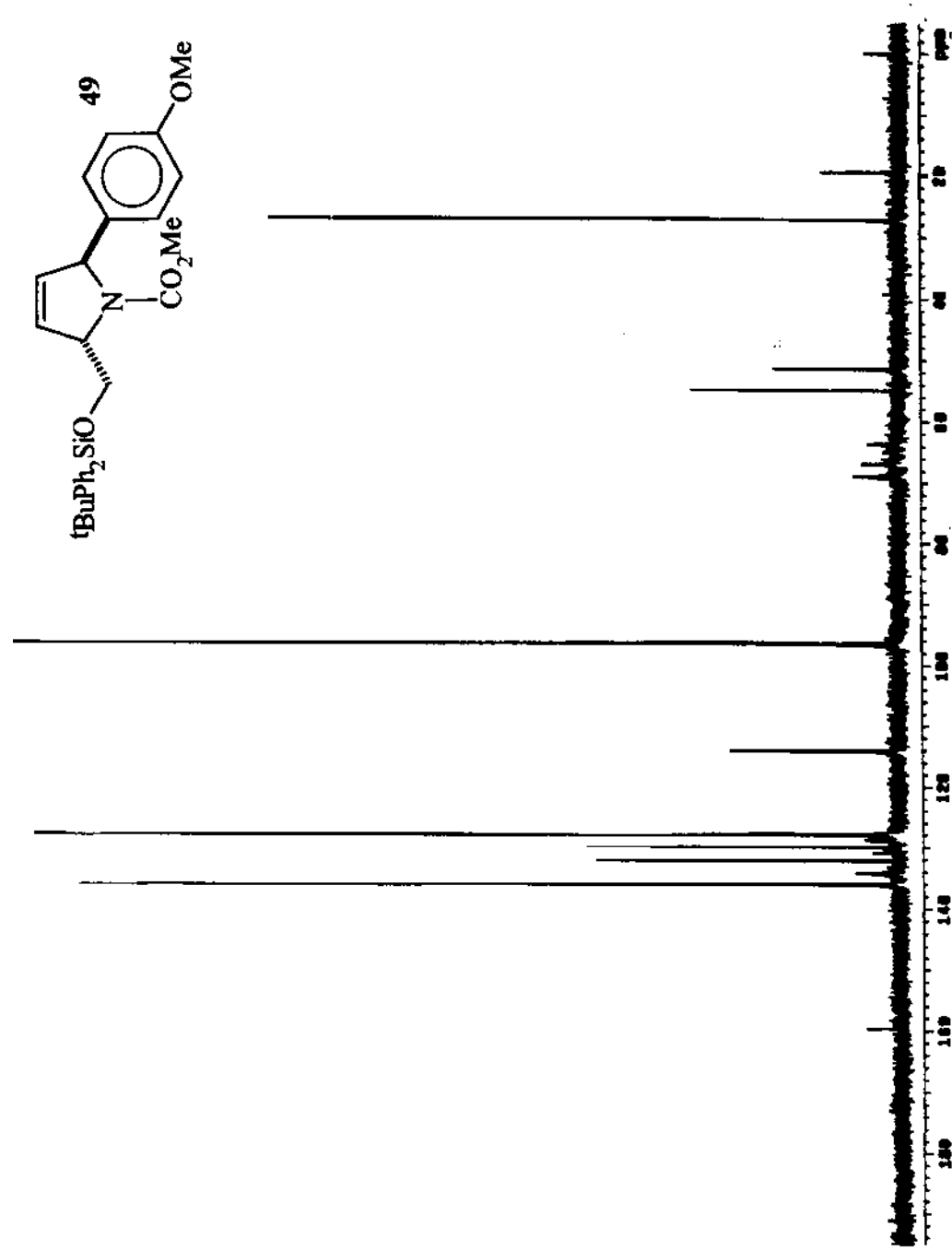
Expansão do espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) da estrutura **49**.



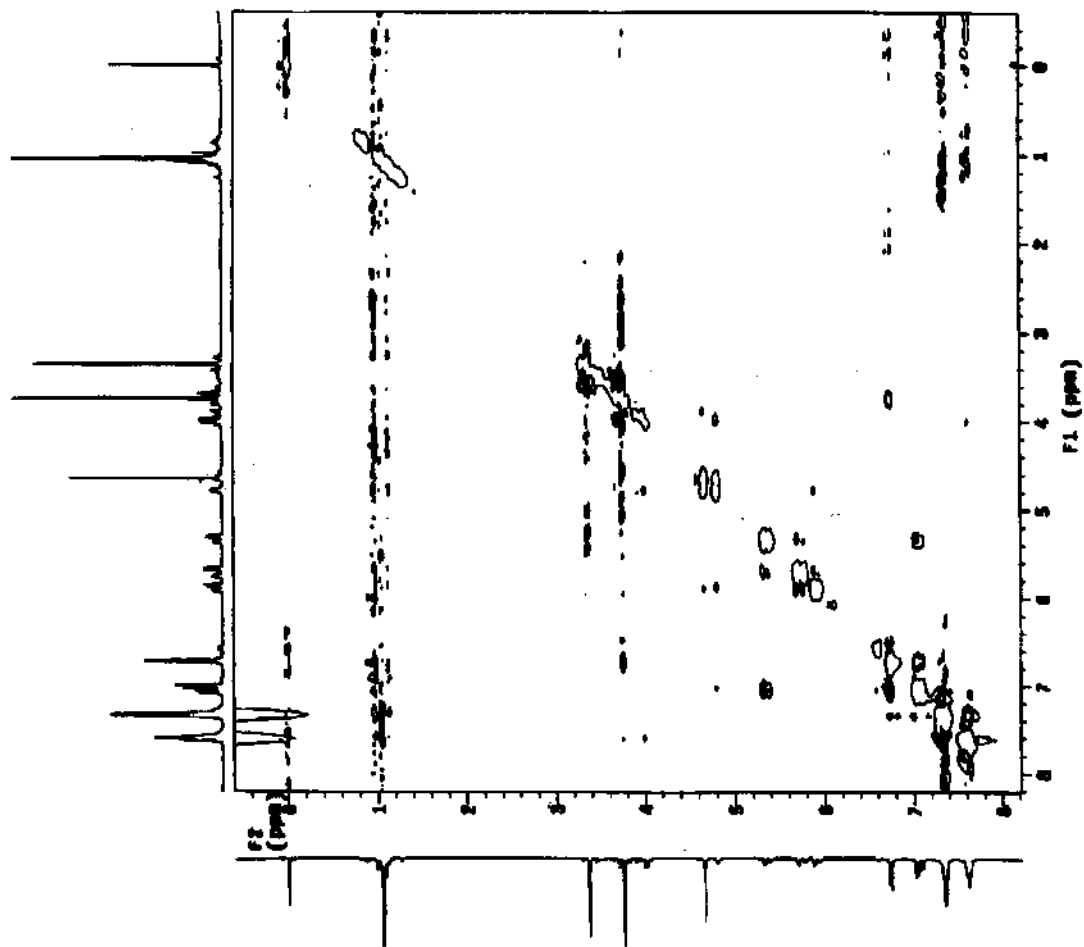
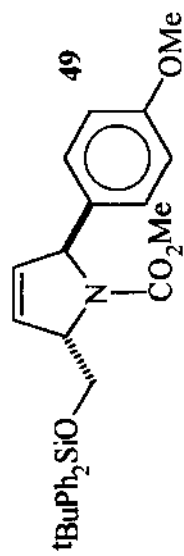
Expansão do DEPT 90° e 135° (CCl₄, 75 MHz) da estrutura 49.



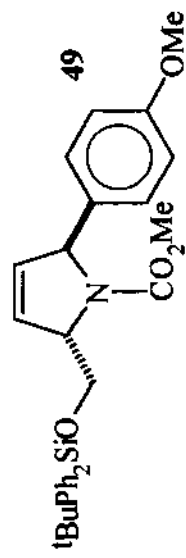
Expansão do DEPT 90° e 135° (CCl_4 , 75 MHz) da estrutura 49.



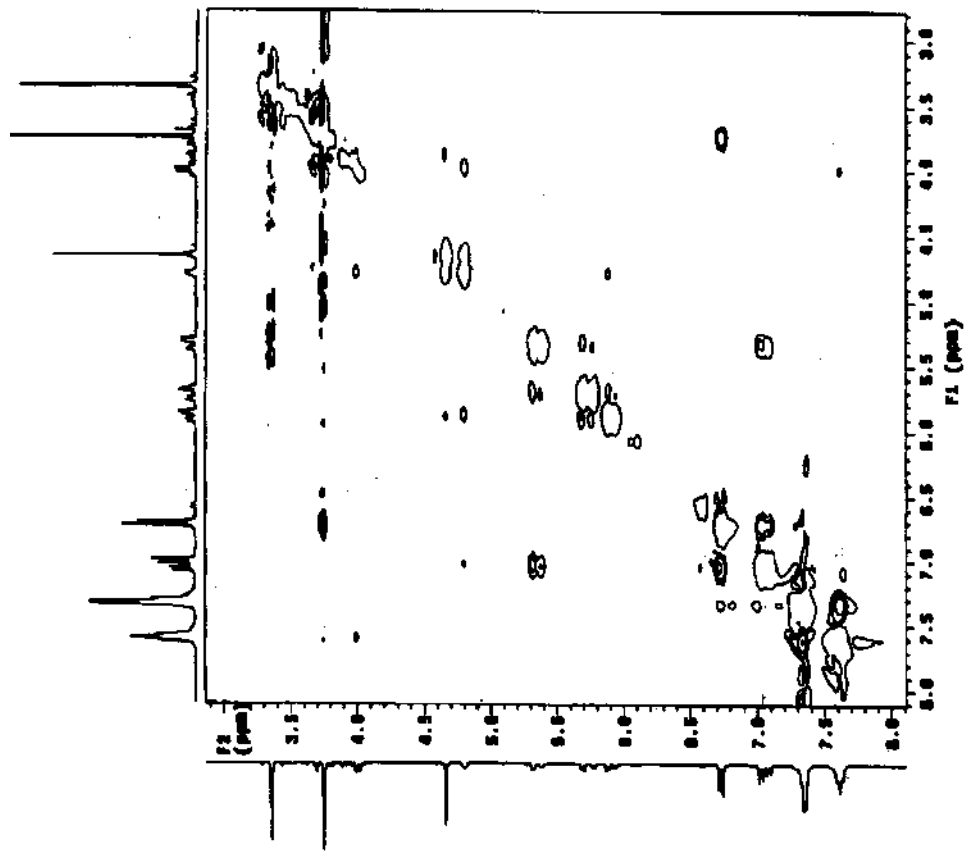
Espectro de RMN ¹³C (CCl₄, 75 MHz, 65° C) da estrutura 49.

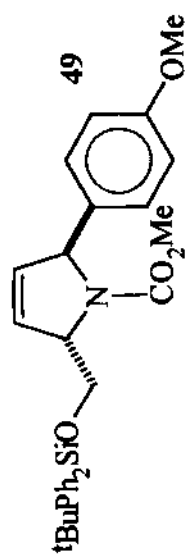


NOESY (CCl₄, 300 MHz) da estrutura **49**.

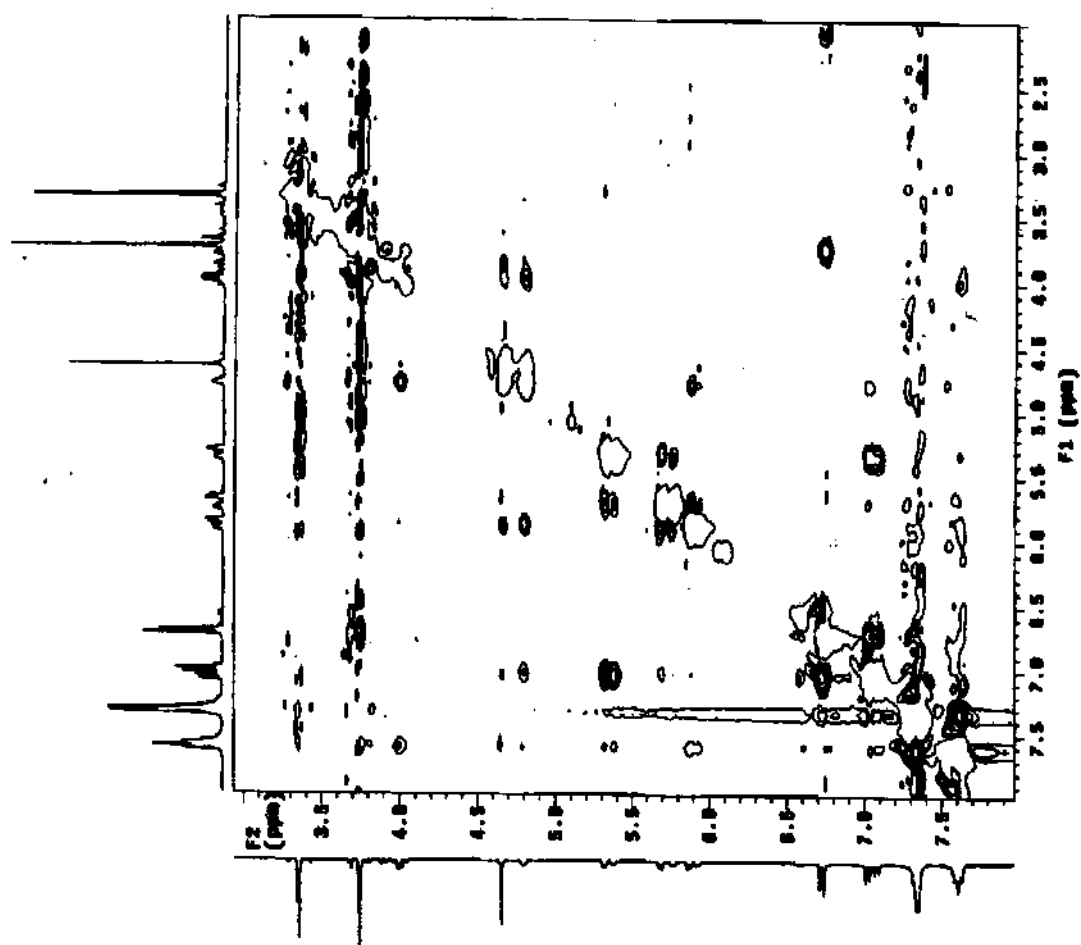


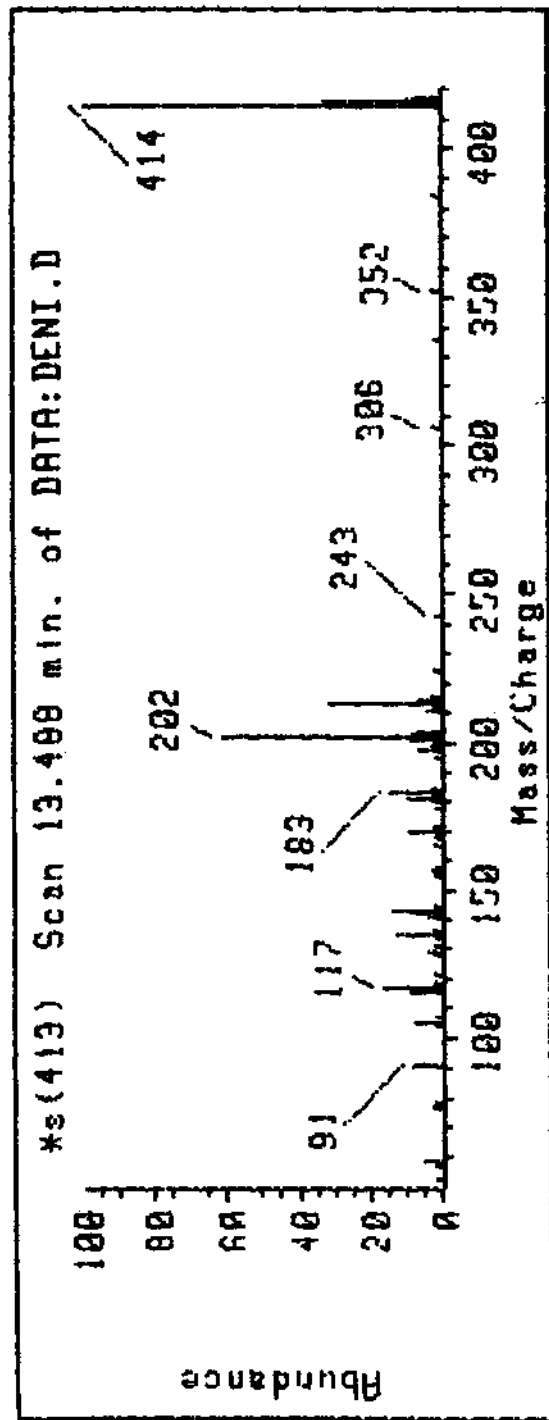
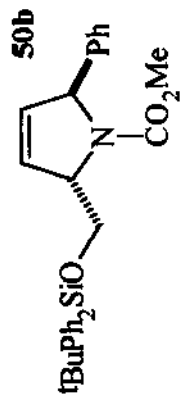
Expansão do NOESY (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura 49.



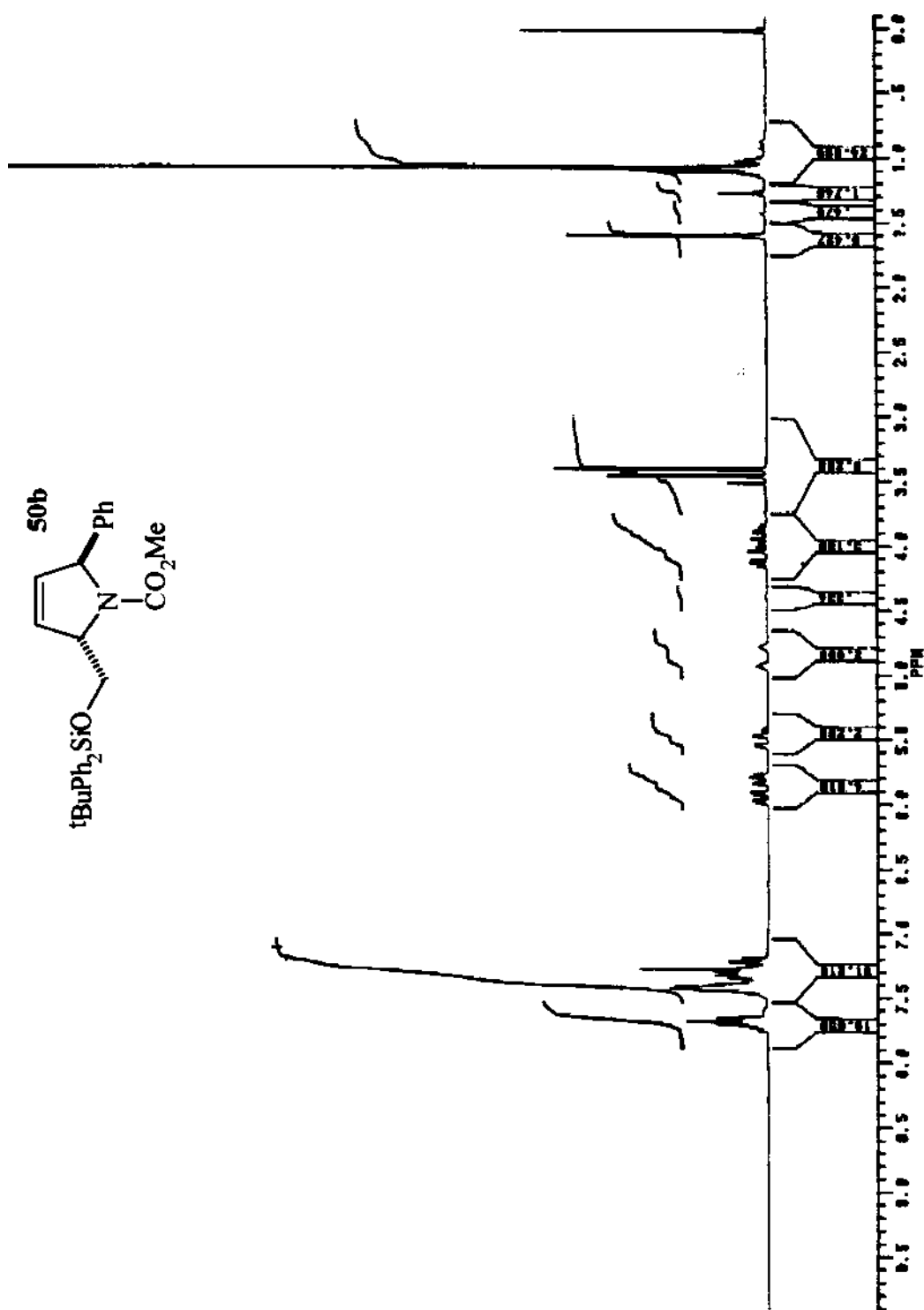
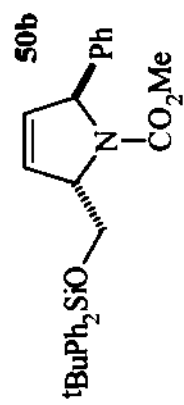


Corte mais profundo da expansão do NOESY (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura 49.

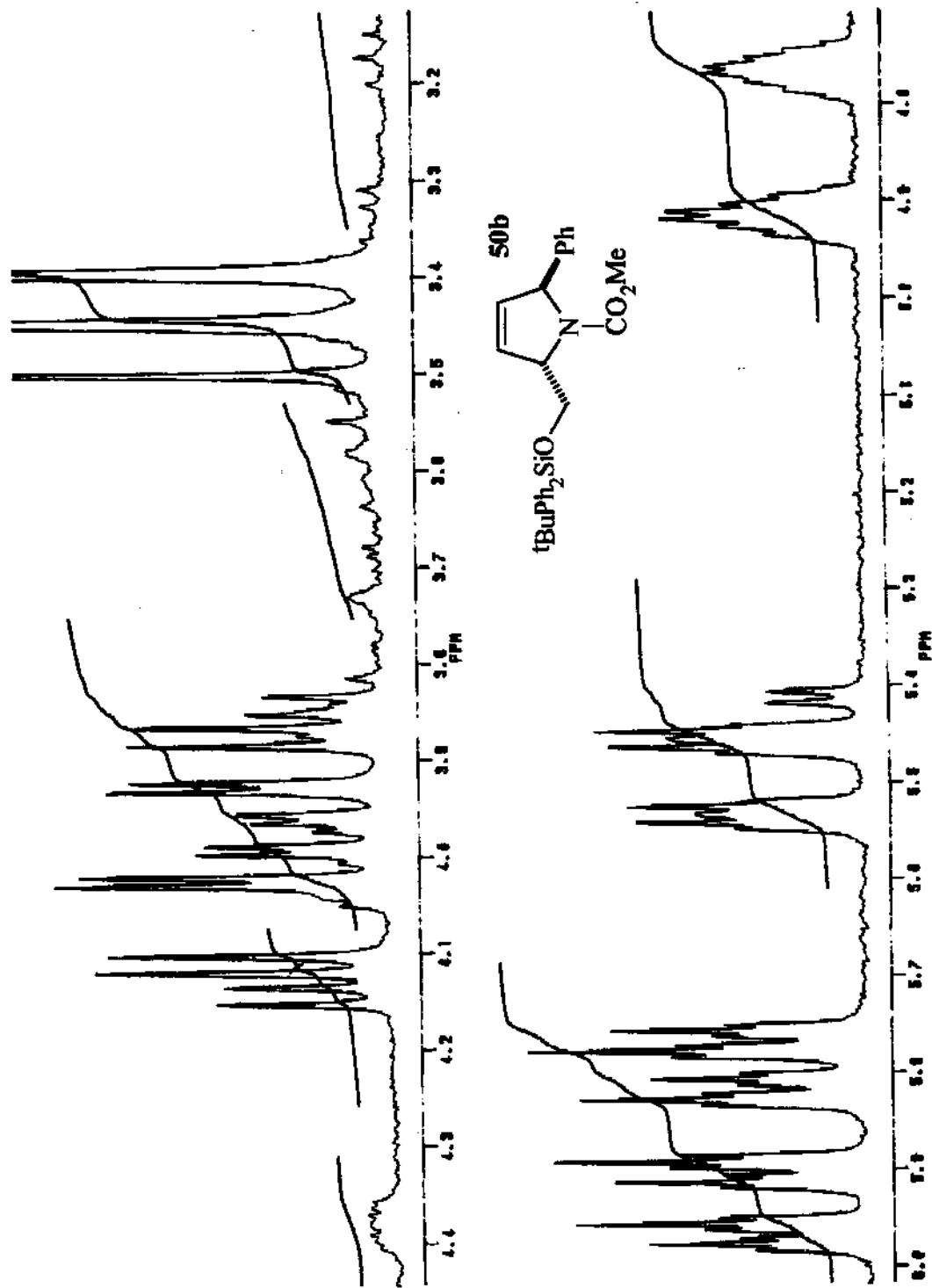




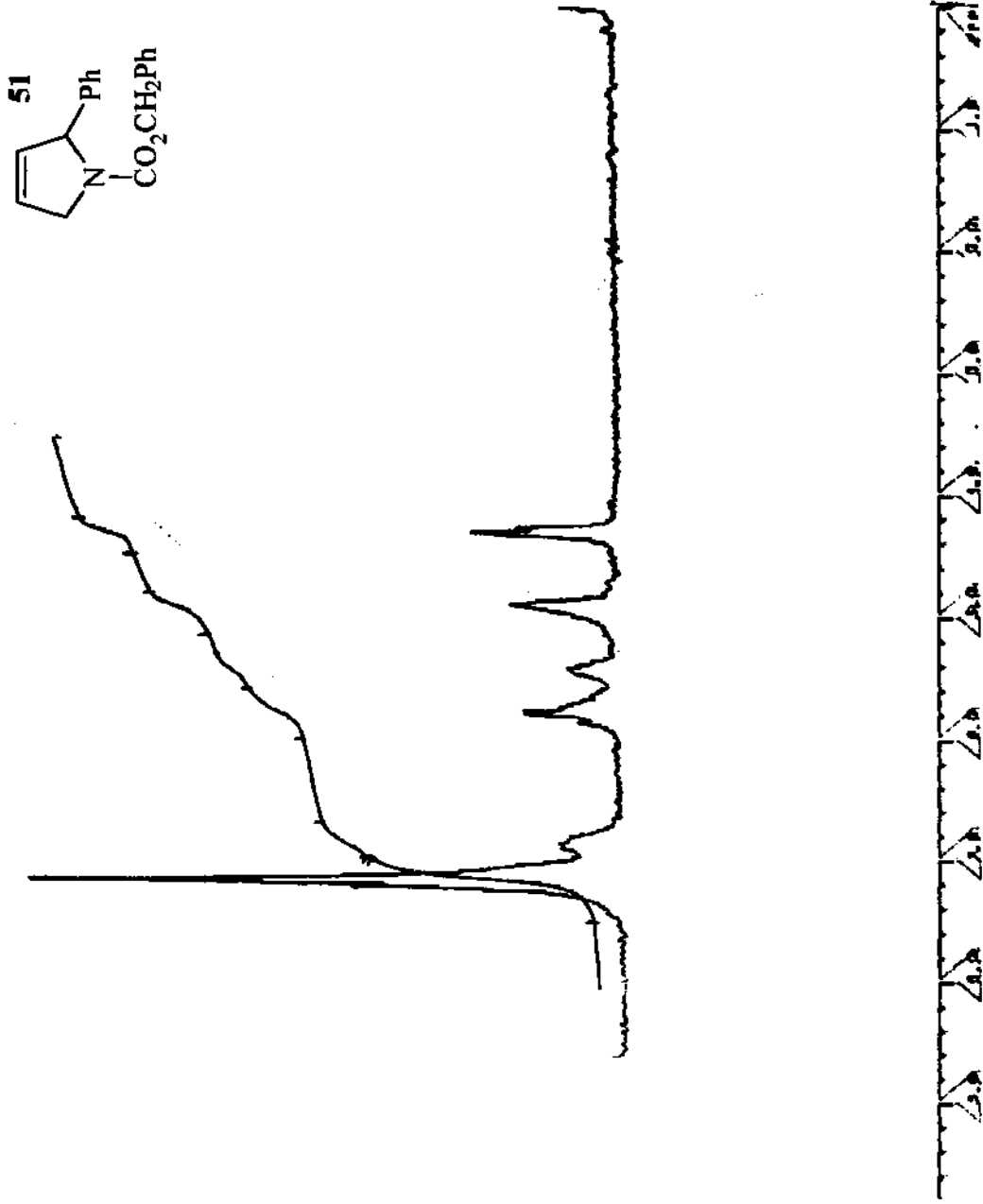
Espectro de massas da estrutura 50b.

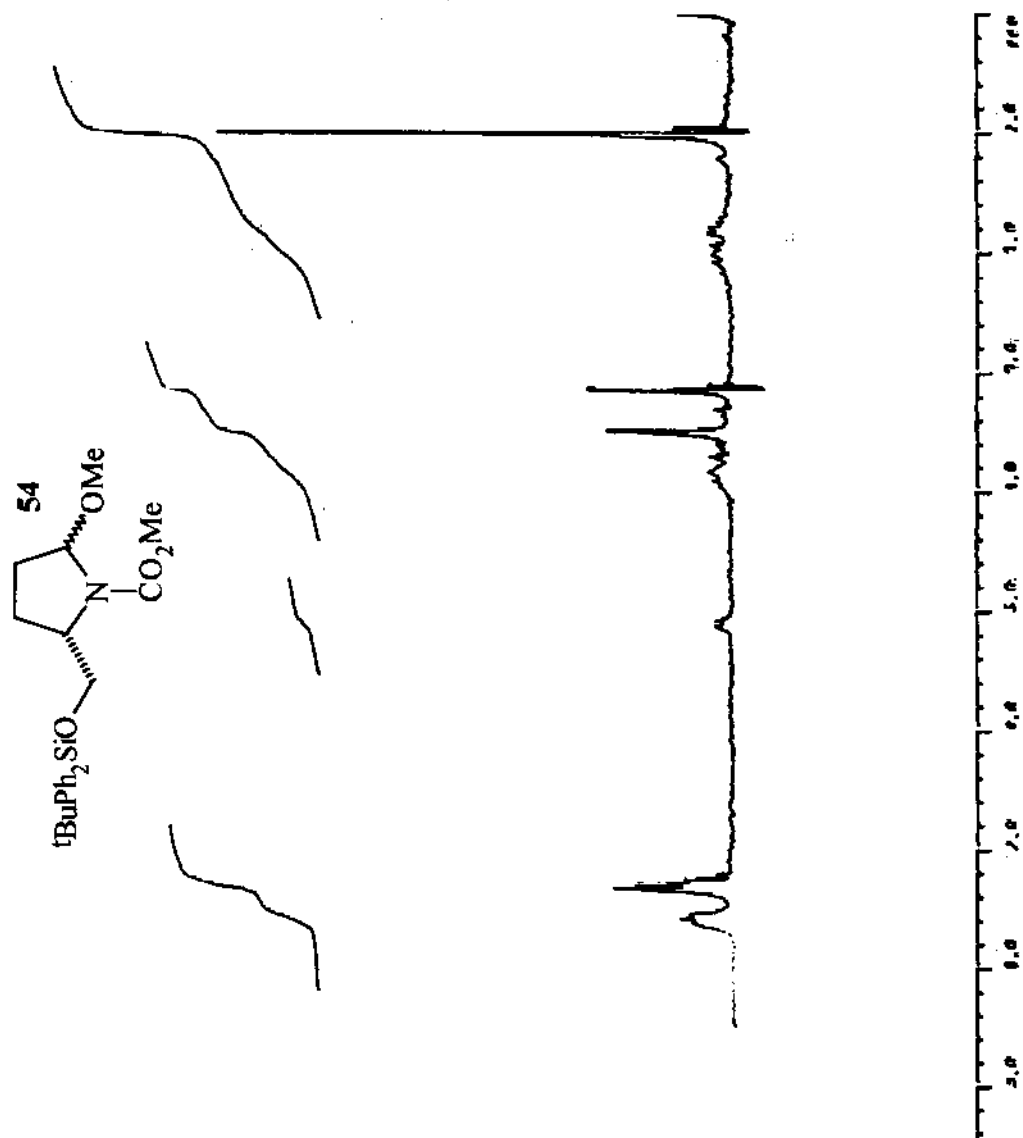


Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **50b**.

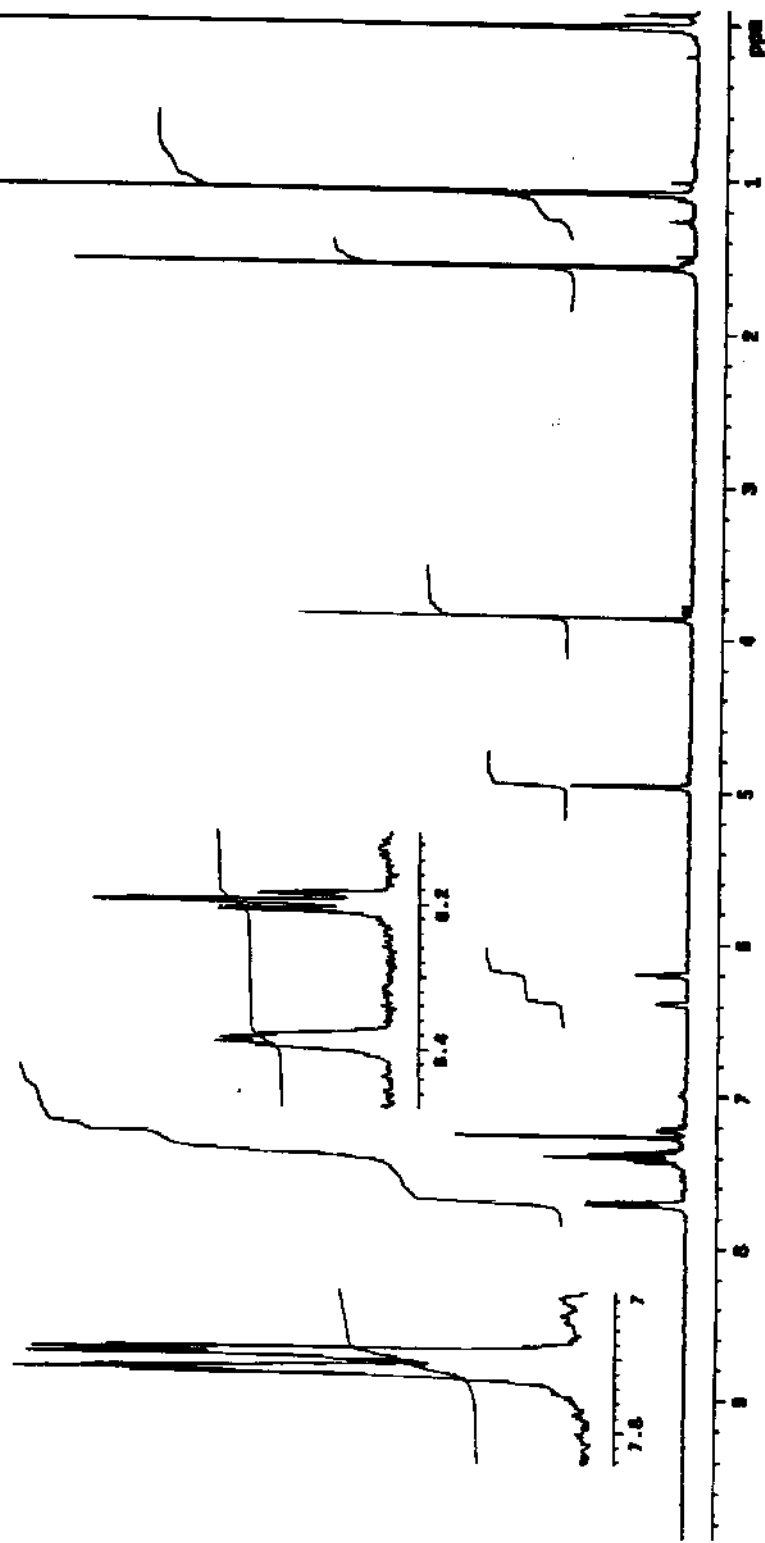
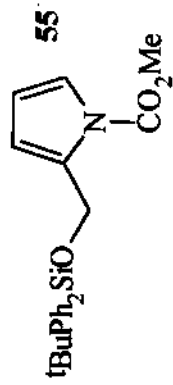


Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 50b.

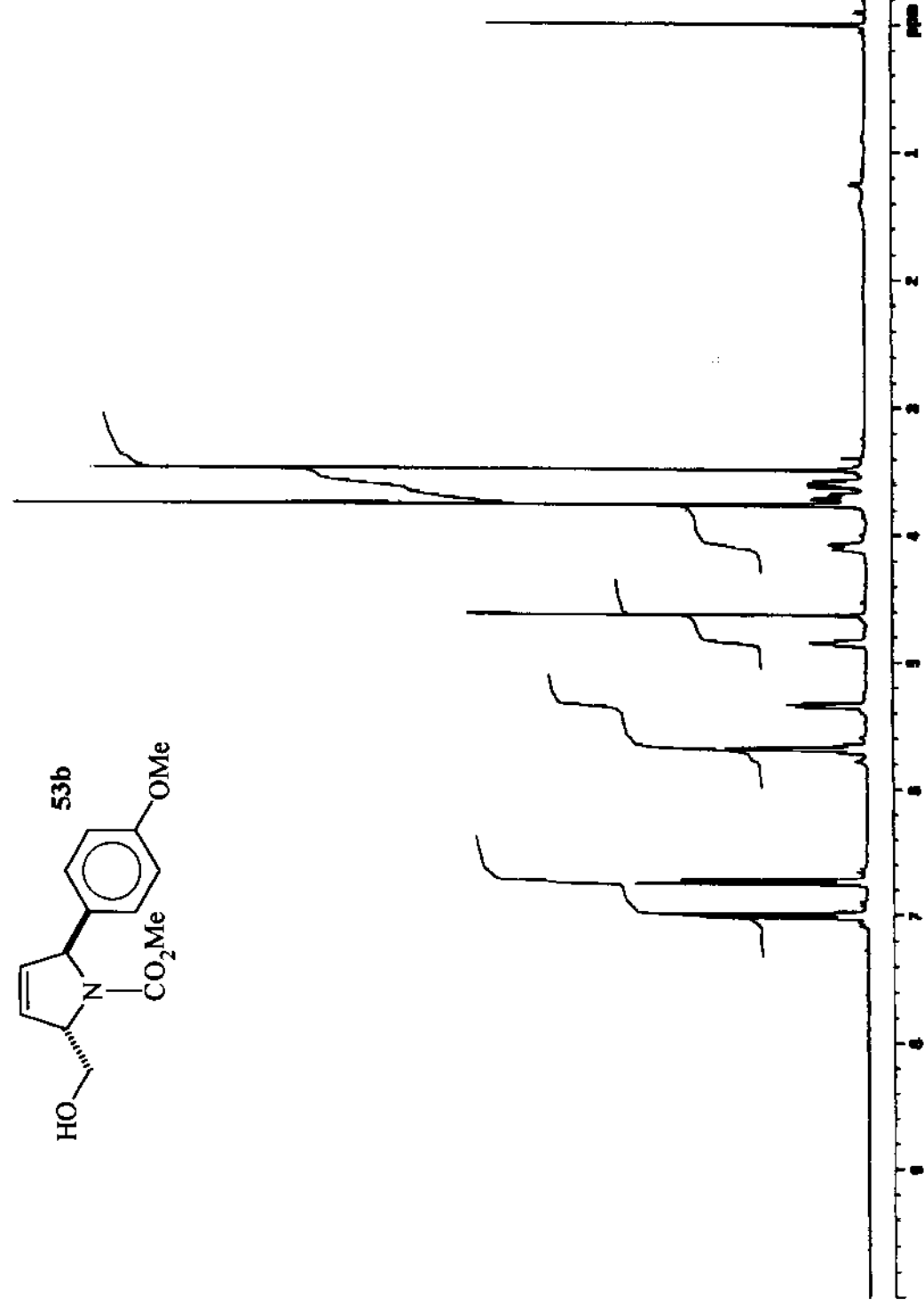
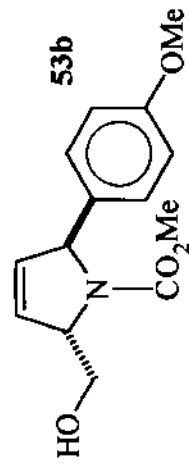




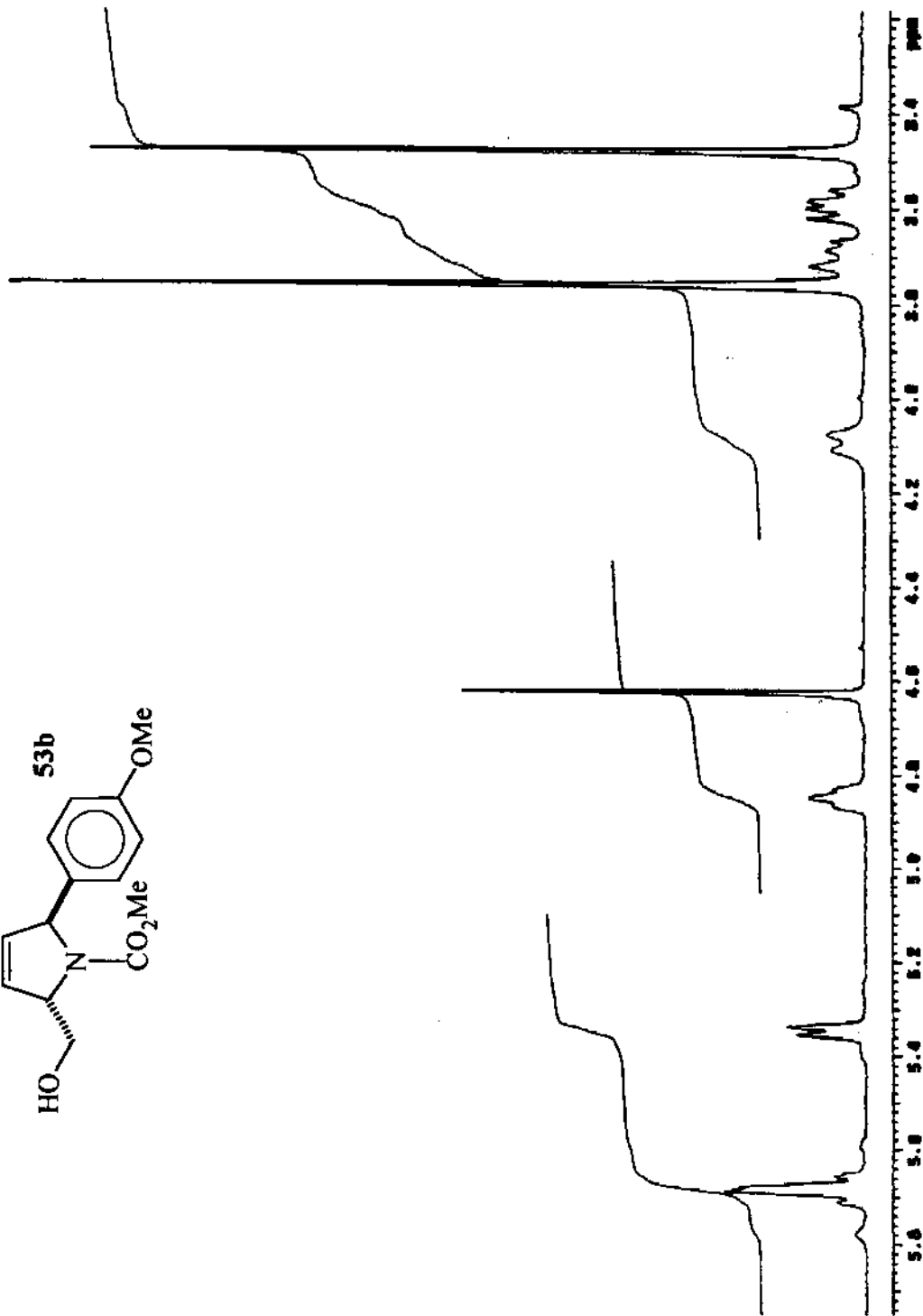
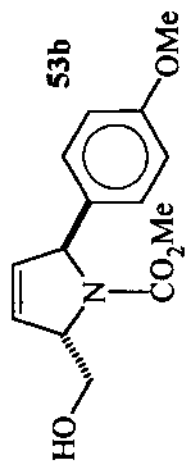
Espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 80 MHz) da estrutura **54**.



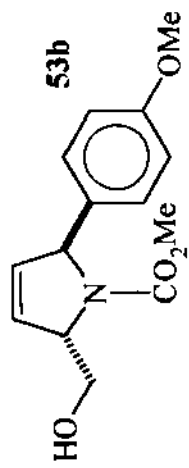
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **55**.



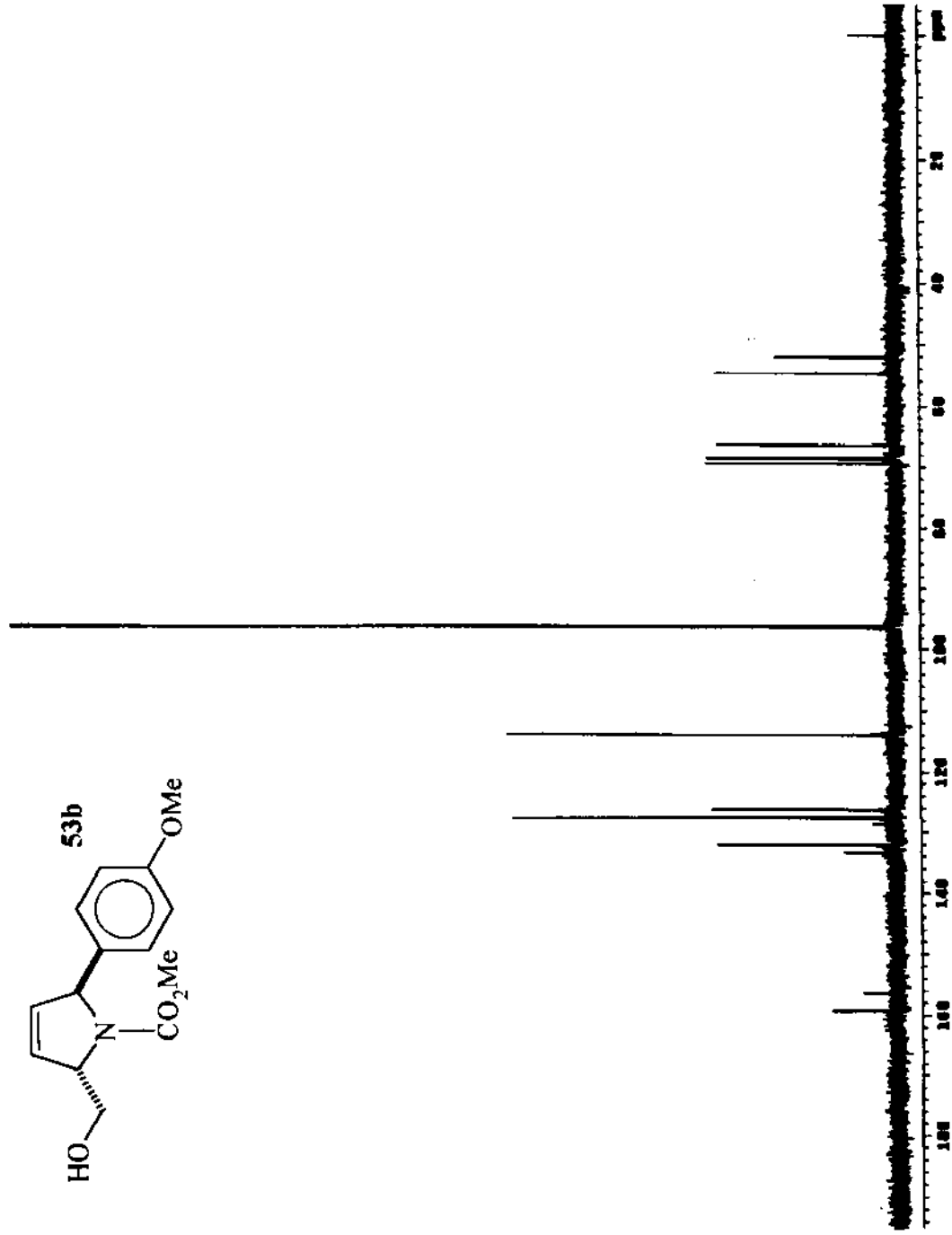
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **53b**.

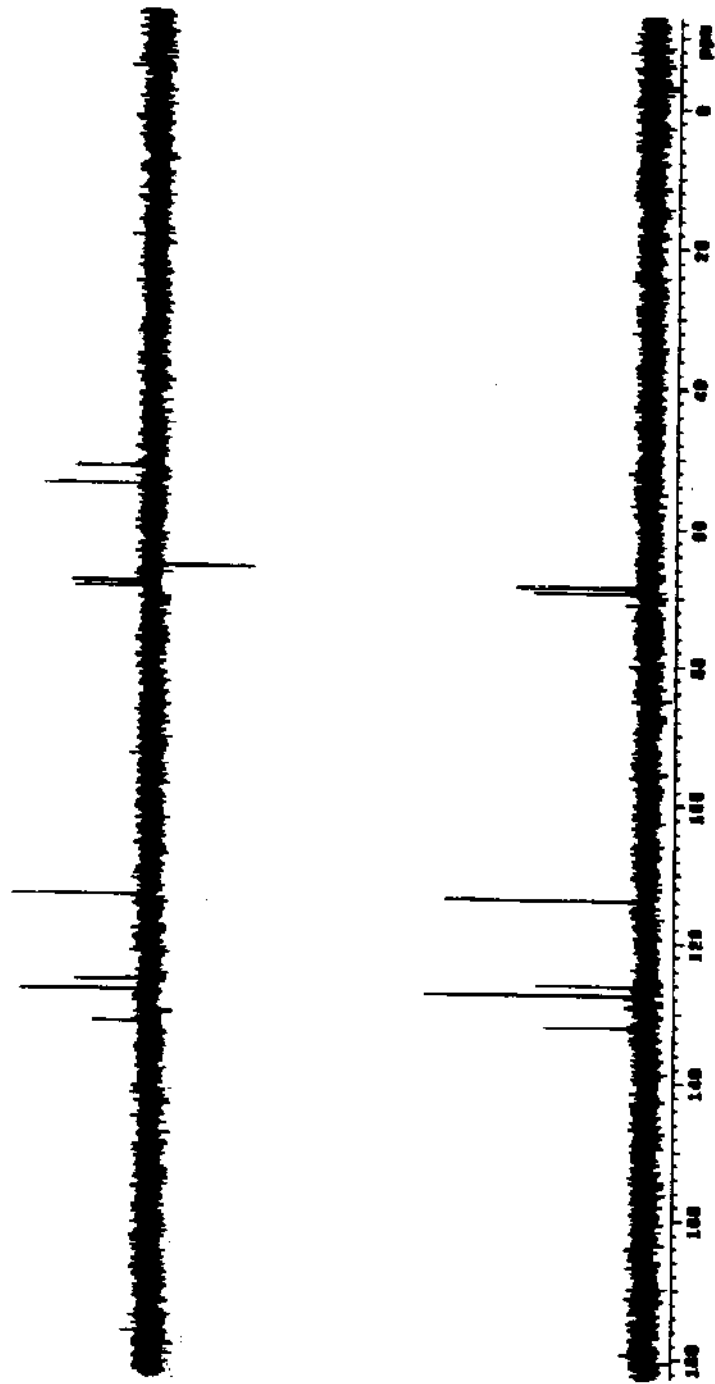
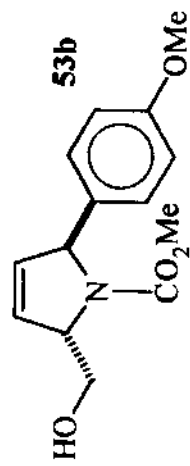


Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **53b**.

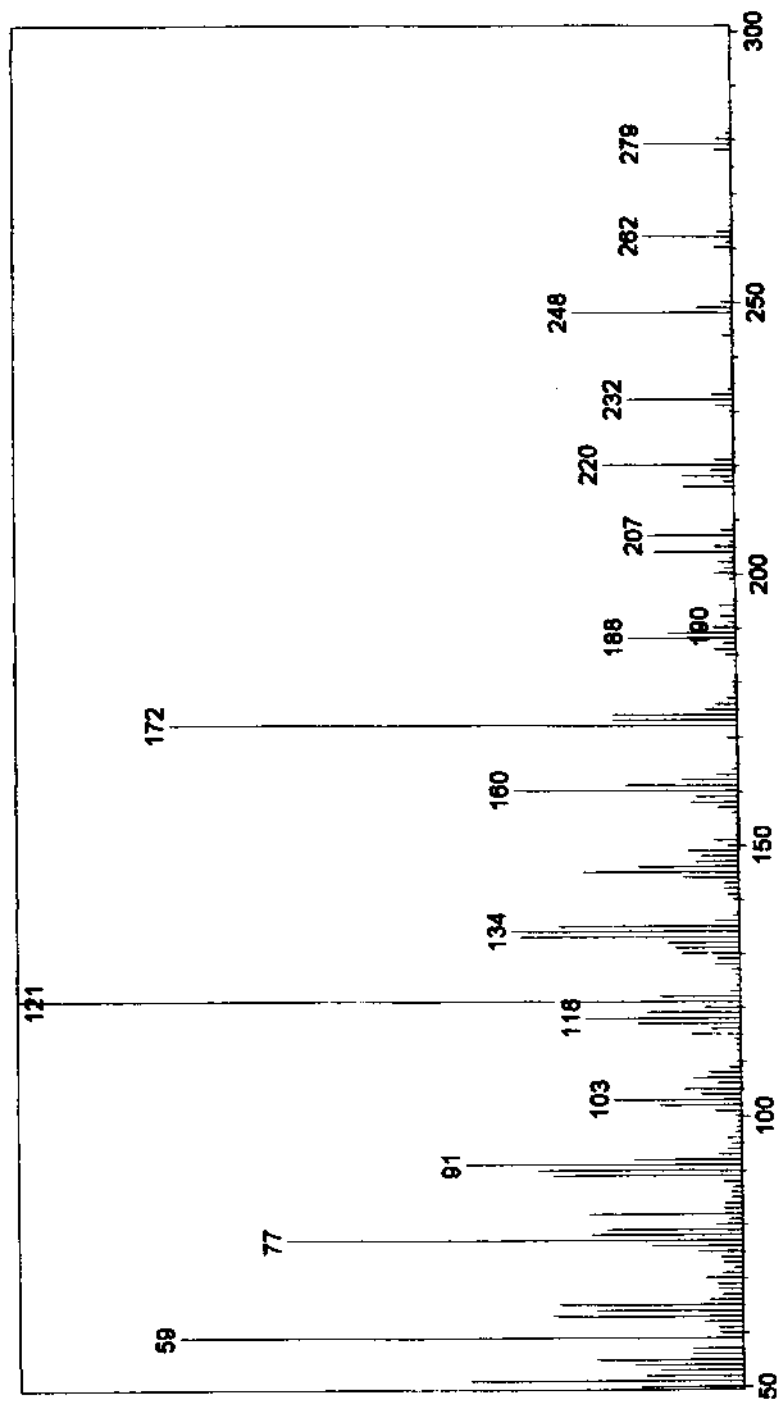
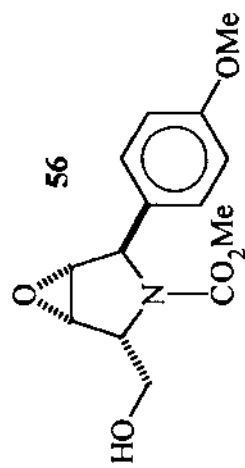


Espectro de RMN ^{13}C (CCl_4 , 75 MHz) da estrutura **53b**.

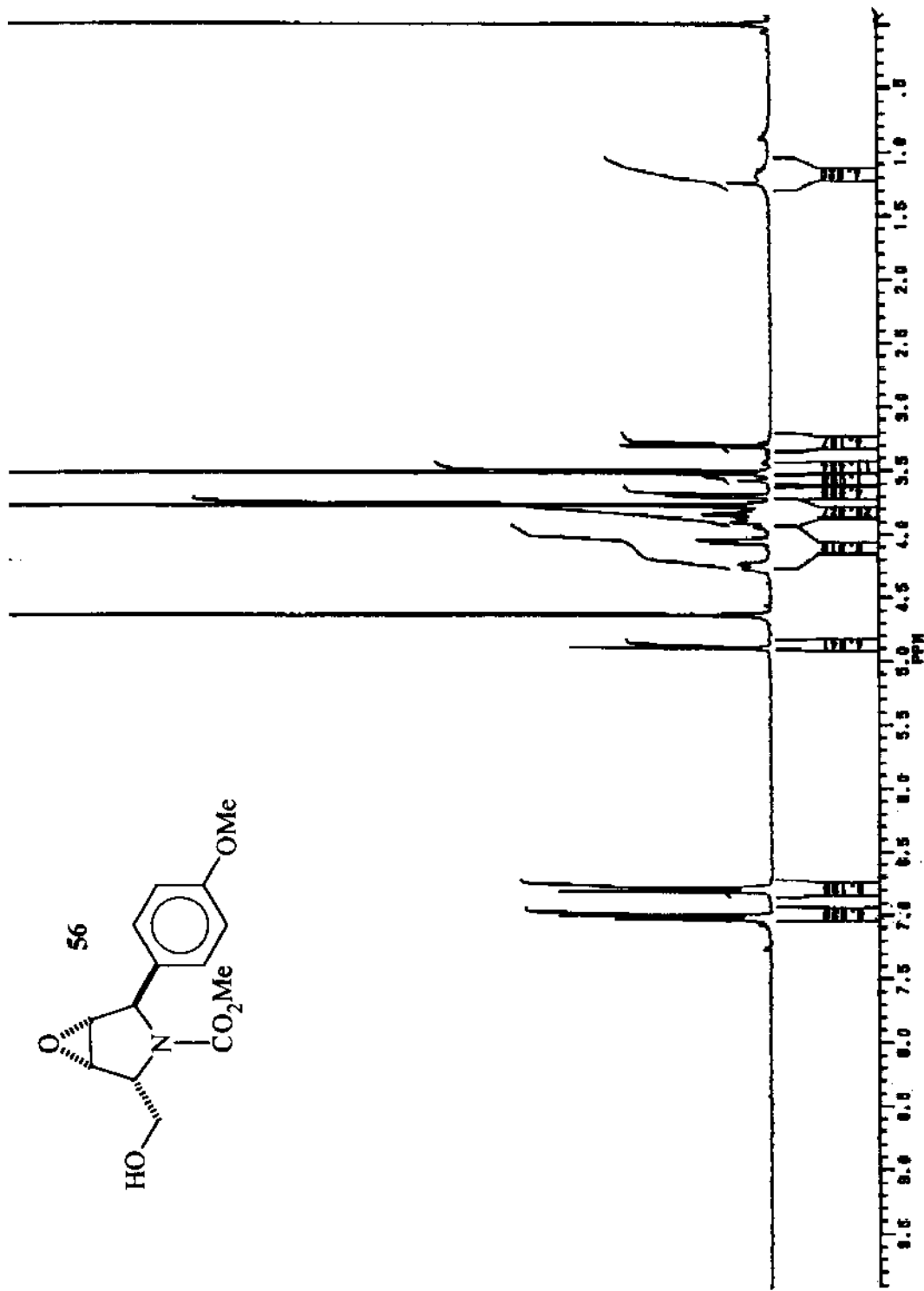
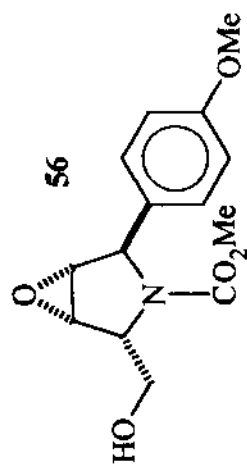




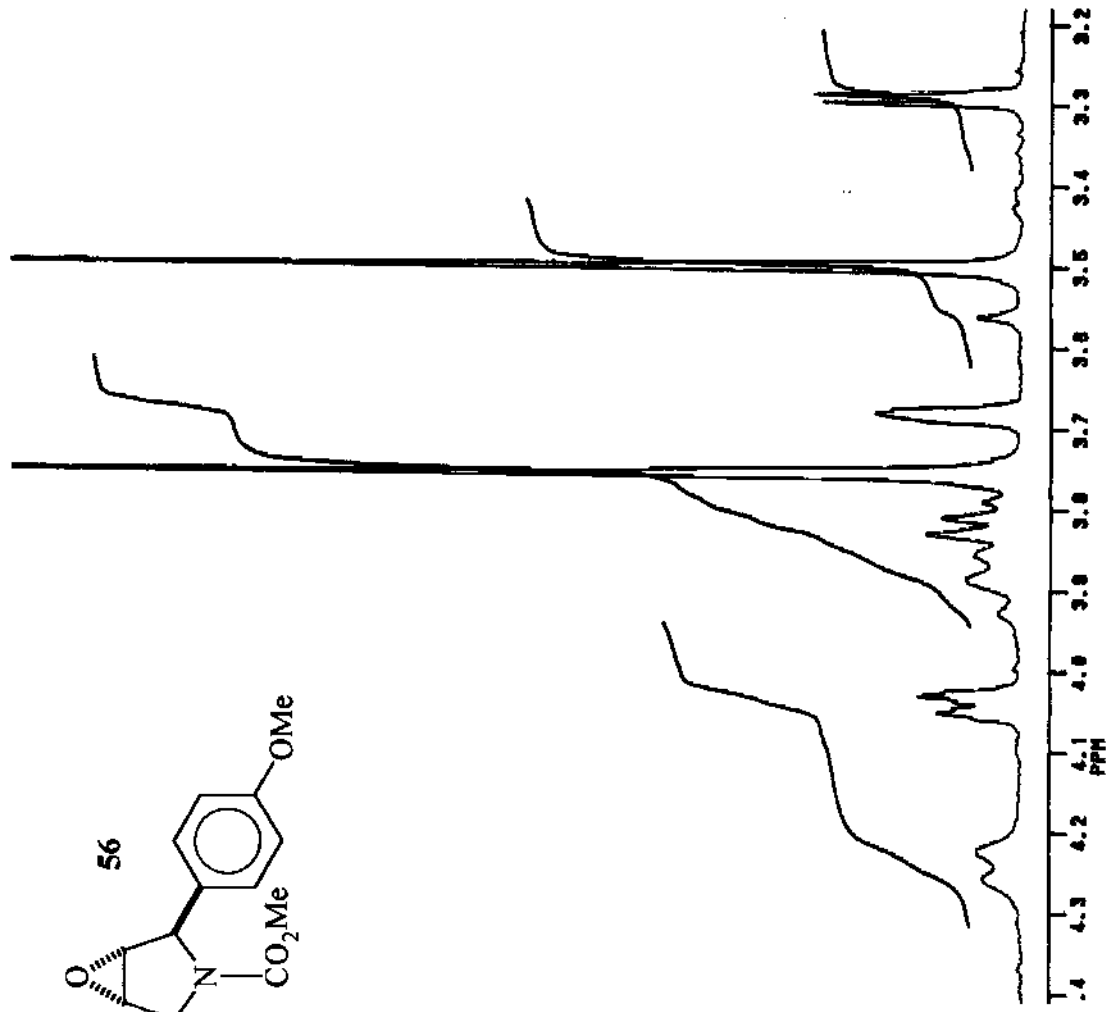
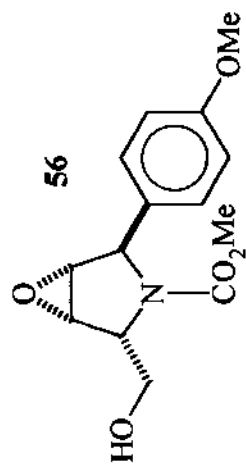
DEPT 90° e 135° (CDCl_3 , 75 MHz) da estrutura **53b**.



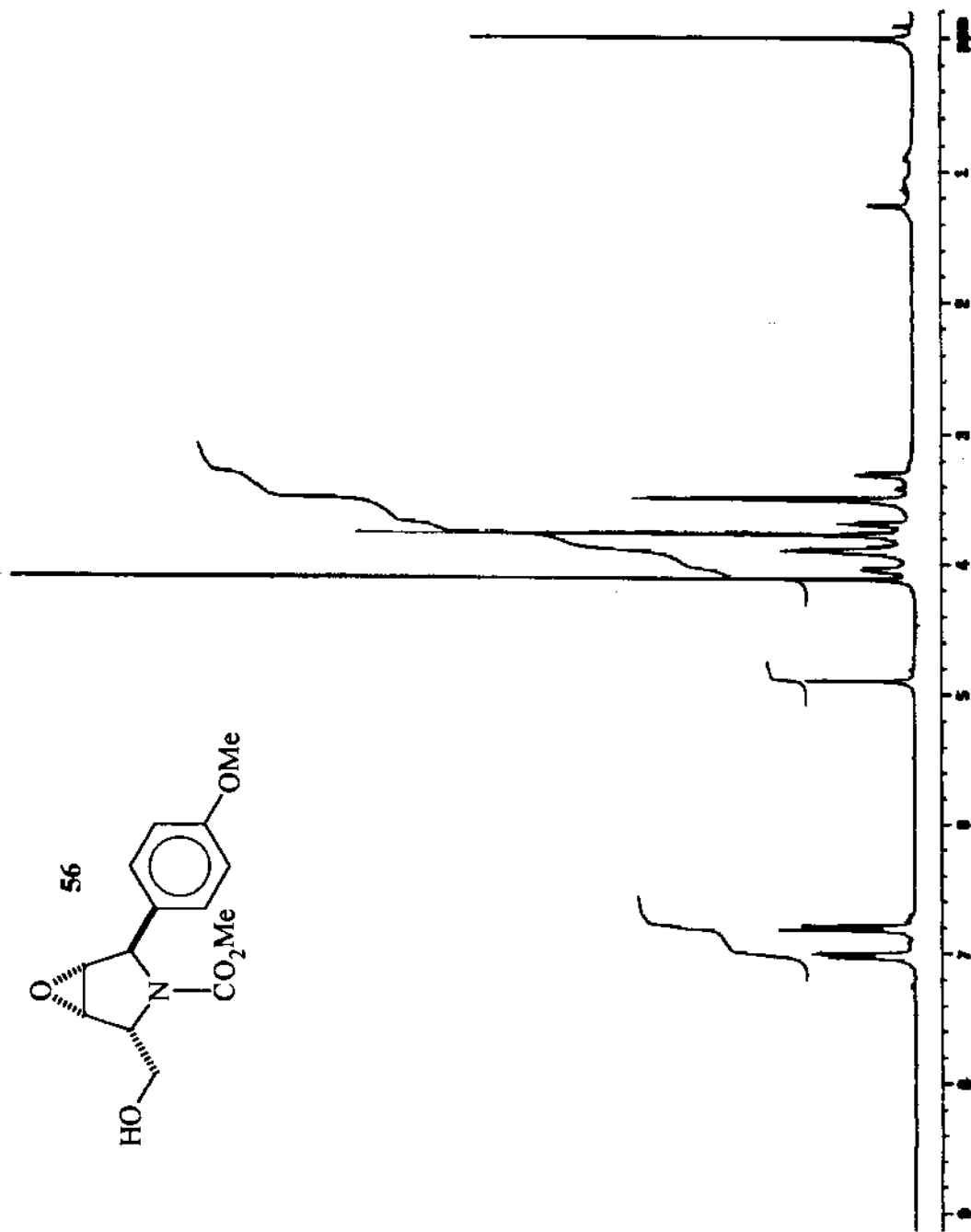
Espectro de massas da estrutura 56.



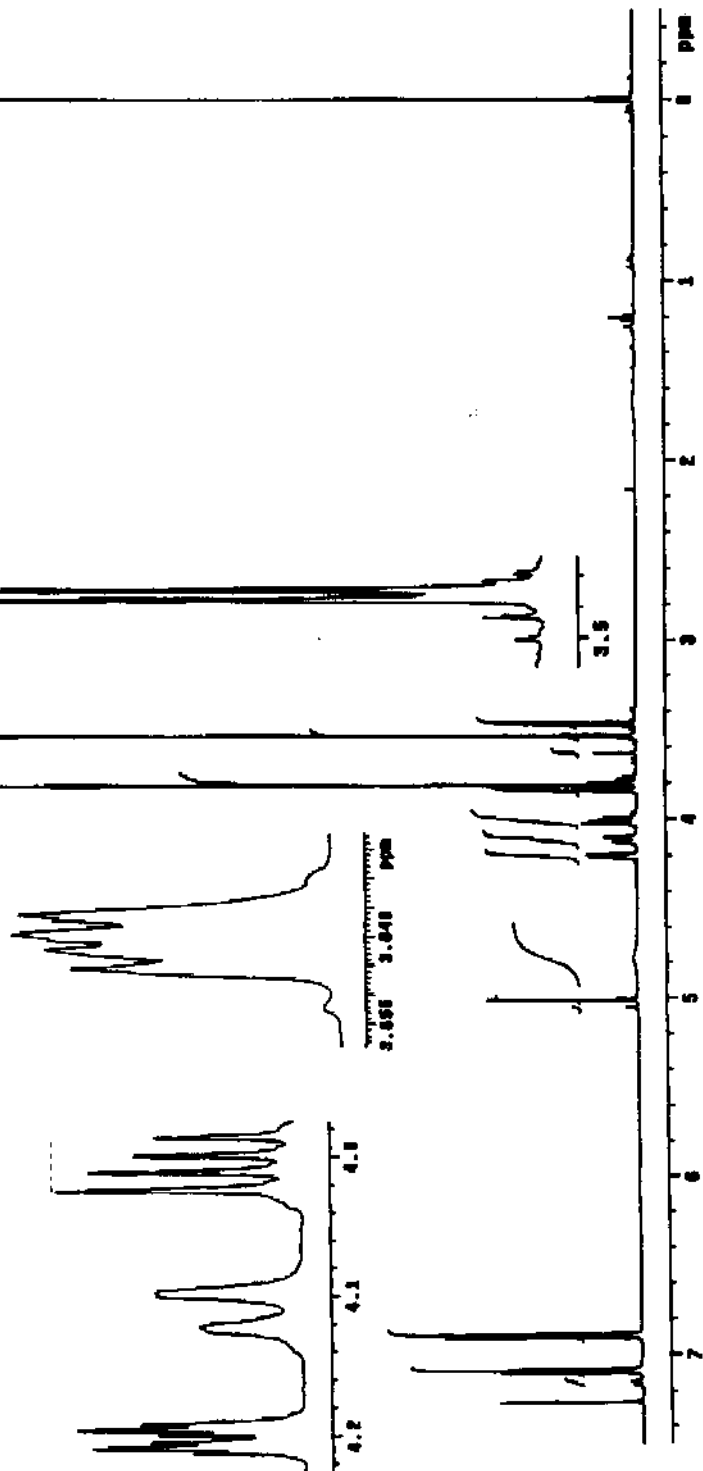
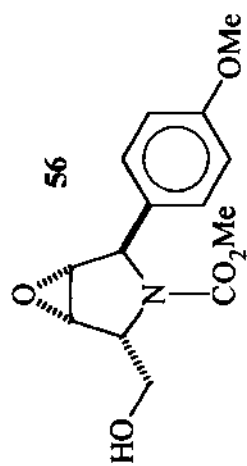
Espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **56**.



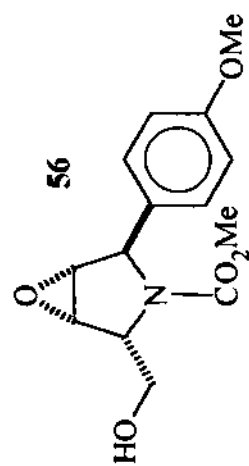
Expansão do espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz) da estrutura **56**.



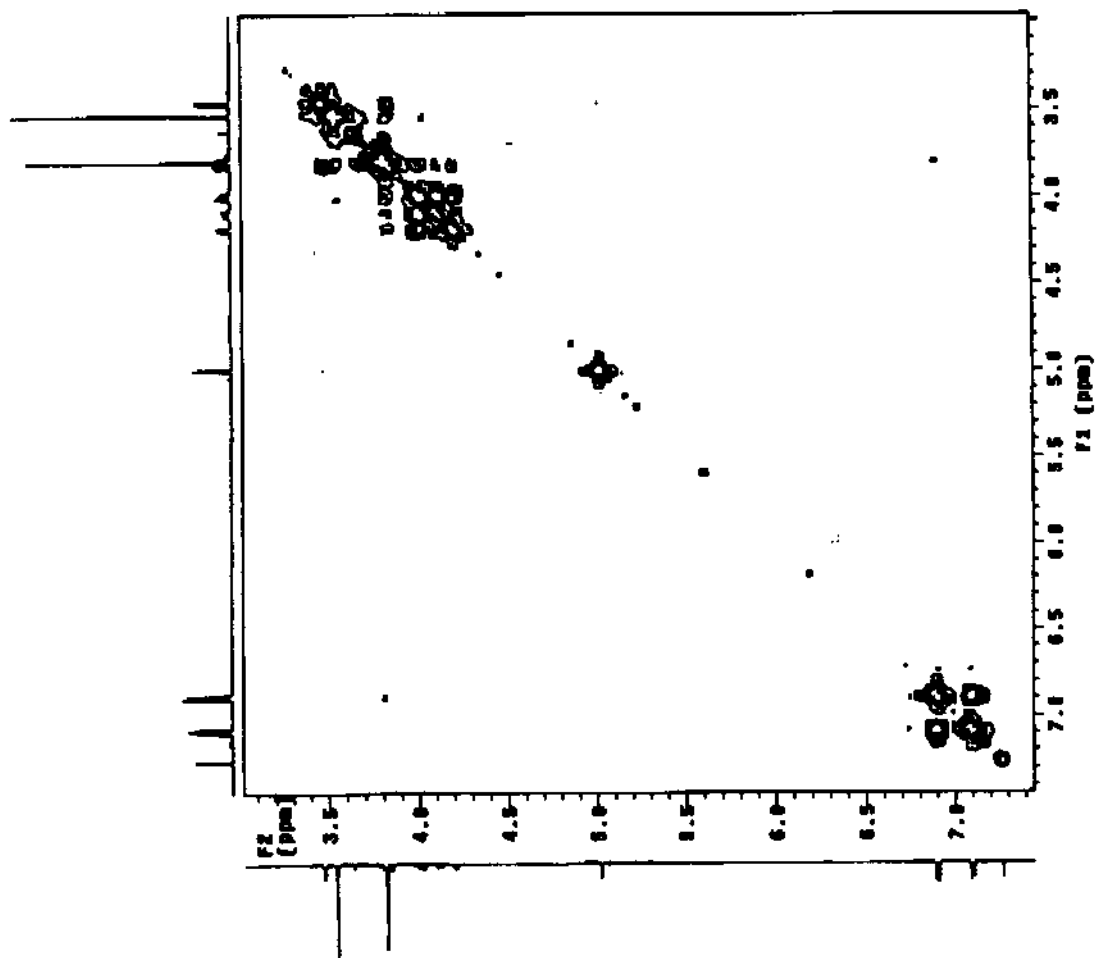
Espectro de RMN ^1H (CCl_4 , 300 MHz, 65°C) da estrutura **56**.

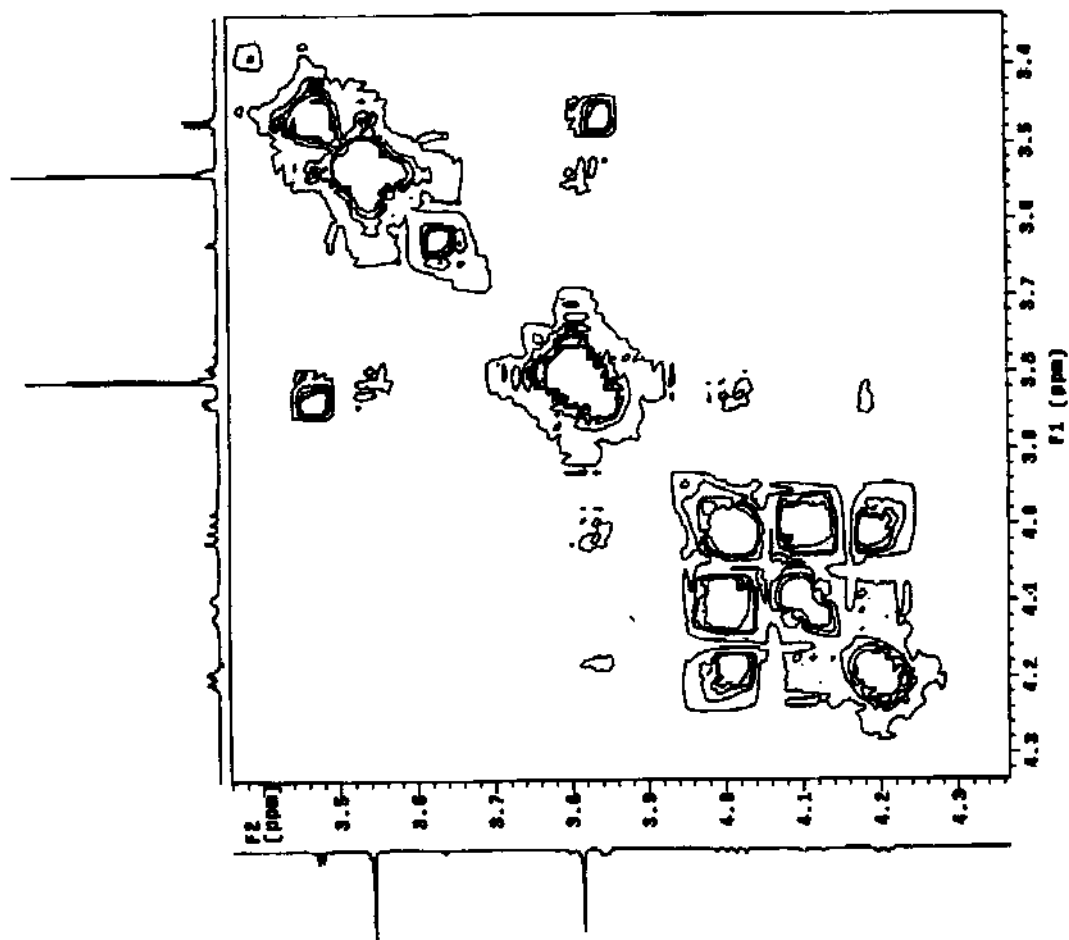
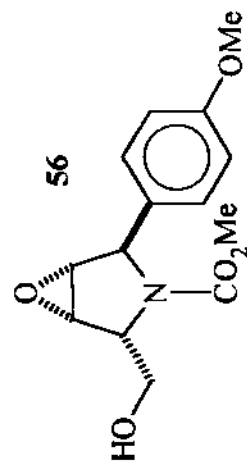


Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura **56**.

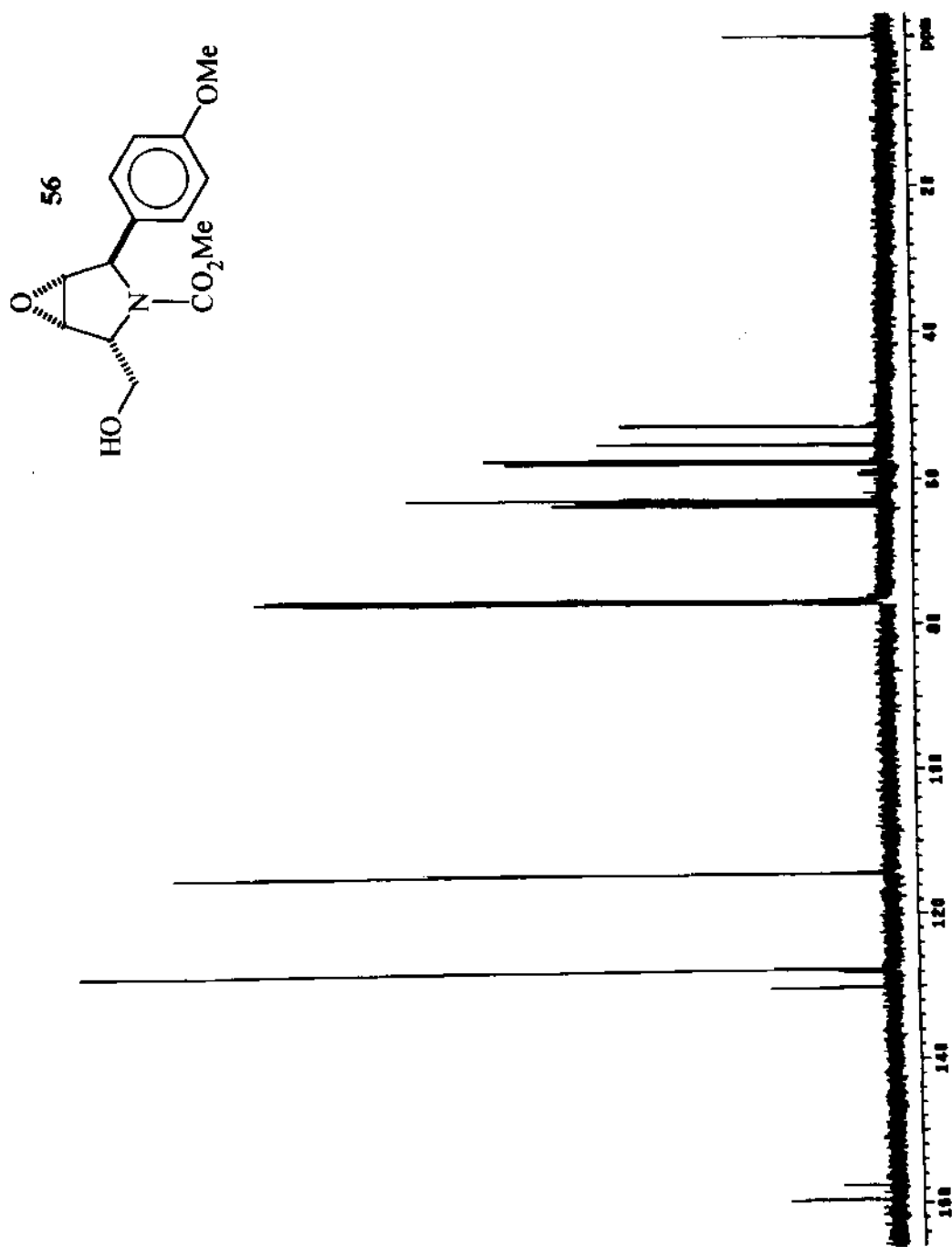


Correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura 56.

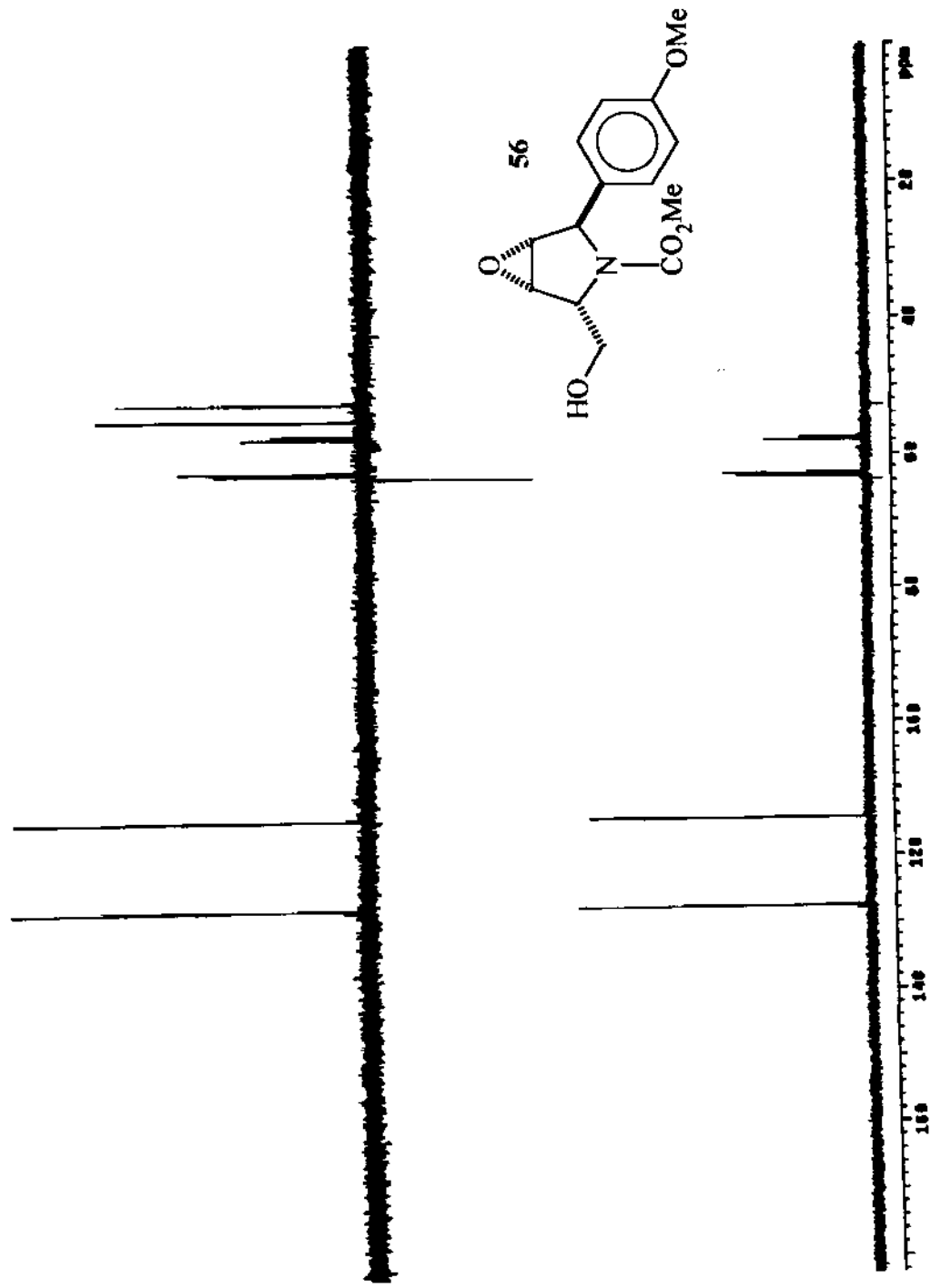




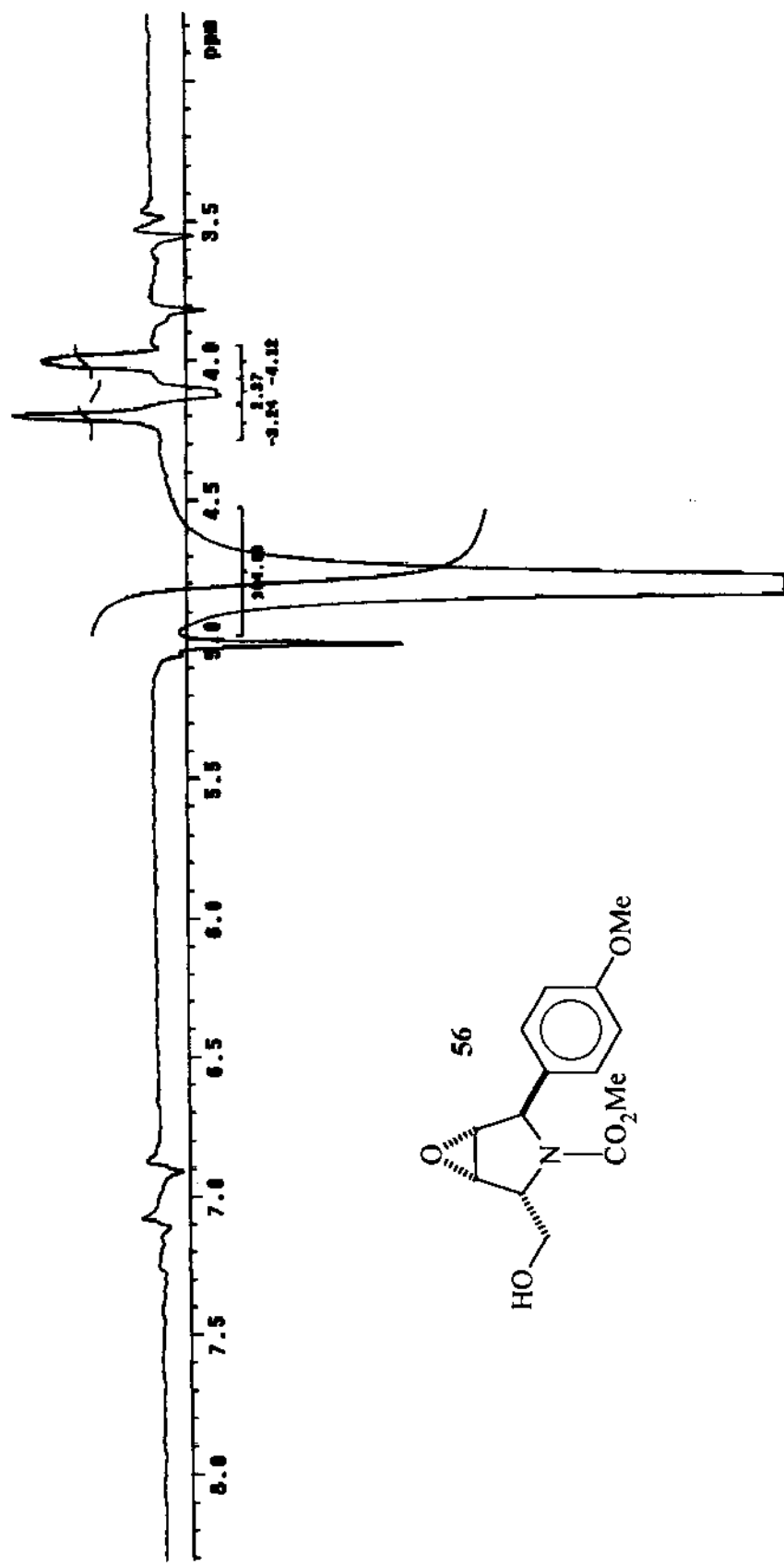
Expansão da correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura **56**.



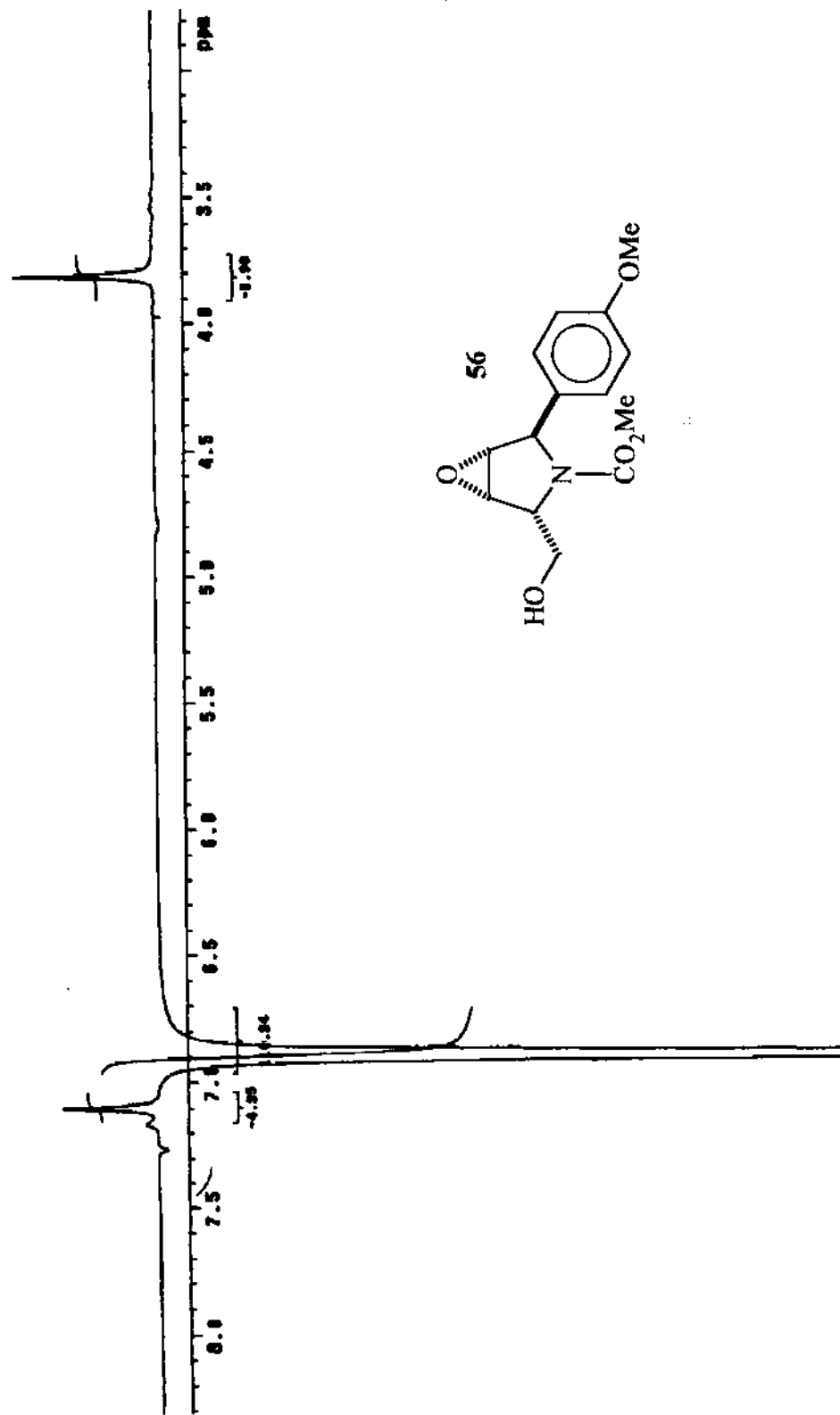
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) da estrutura **56**.



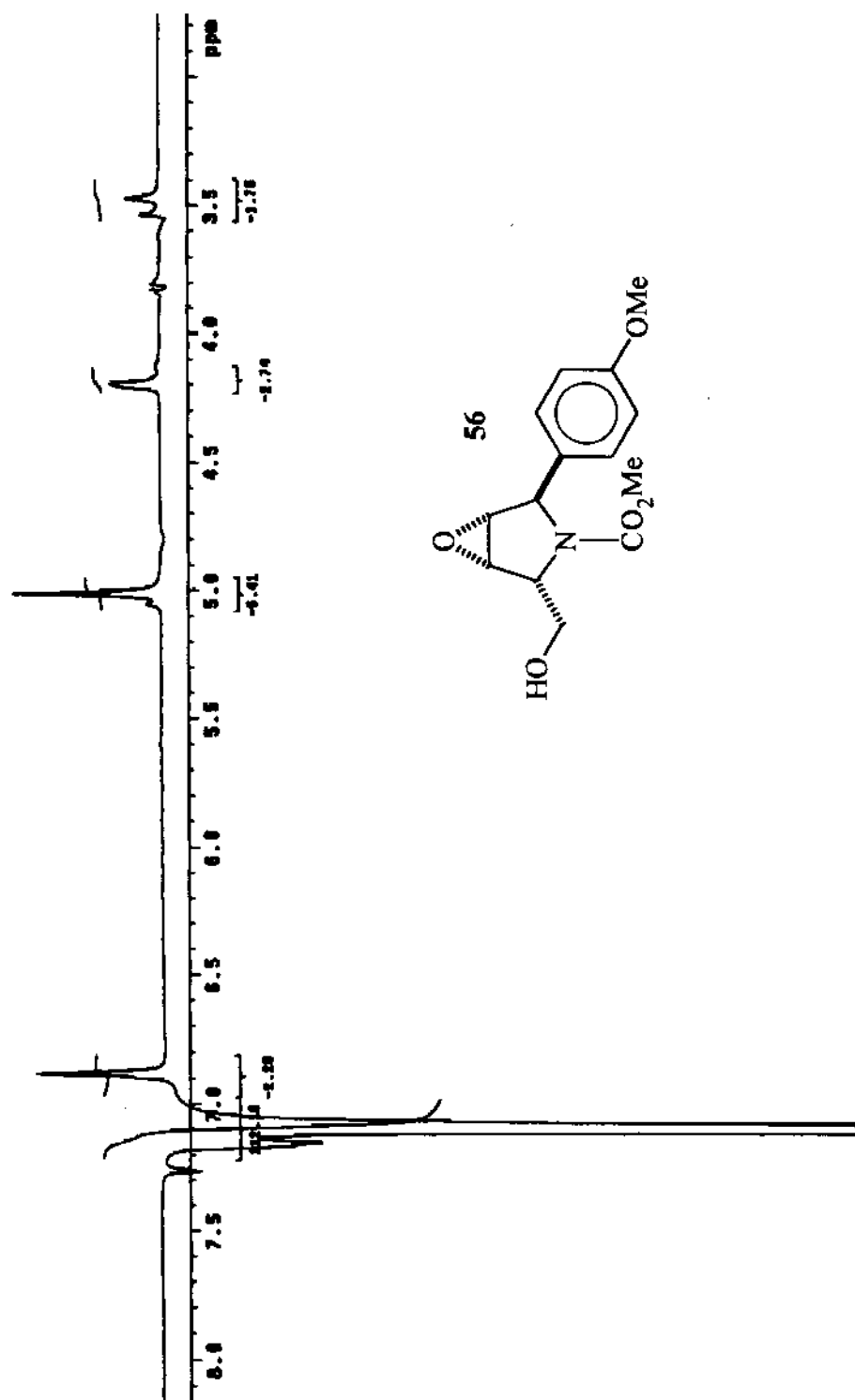
DEPT 90° e 135° (CDCl₃, 126 MHz) da estrutura **56**.



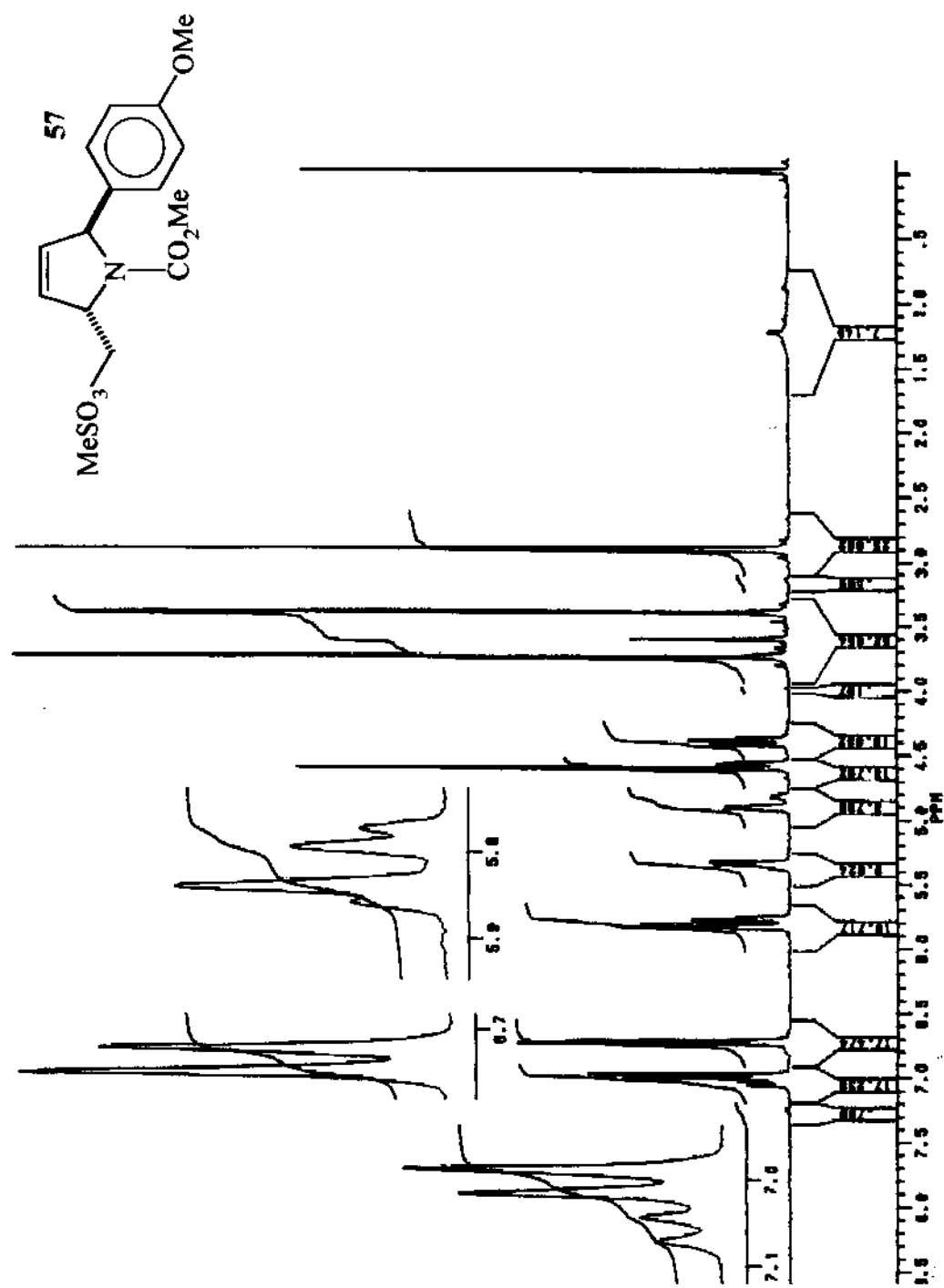
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura **56**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 4,80 ppm.



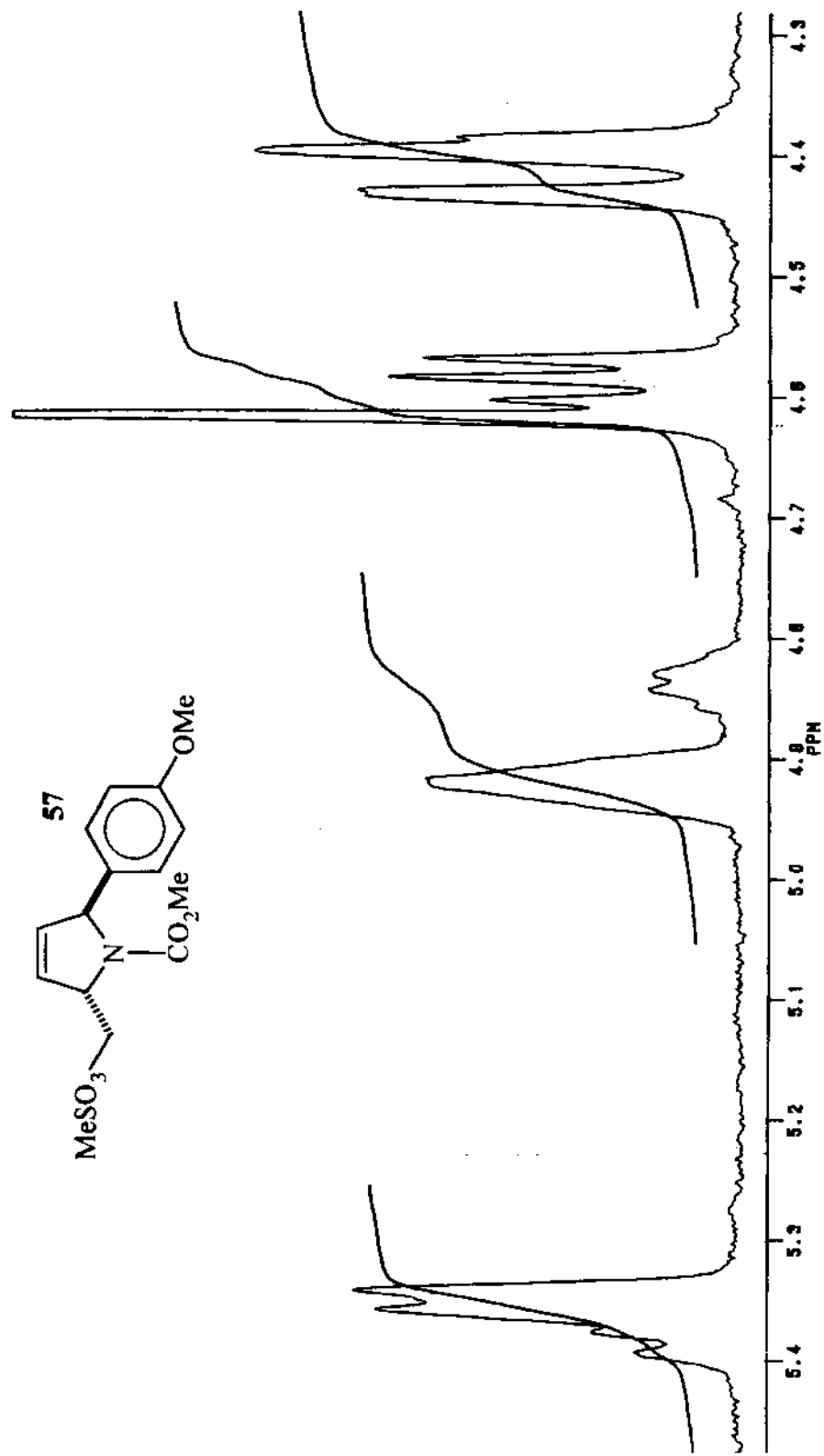
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura **56**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 6,89 ppm.



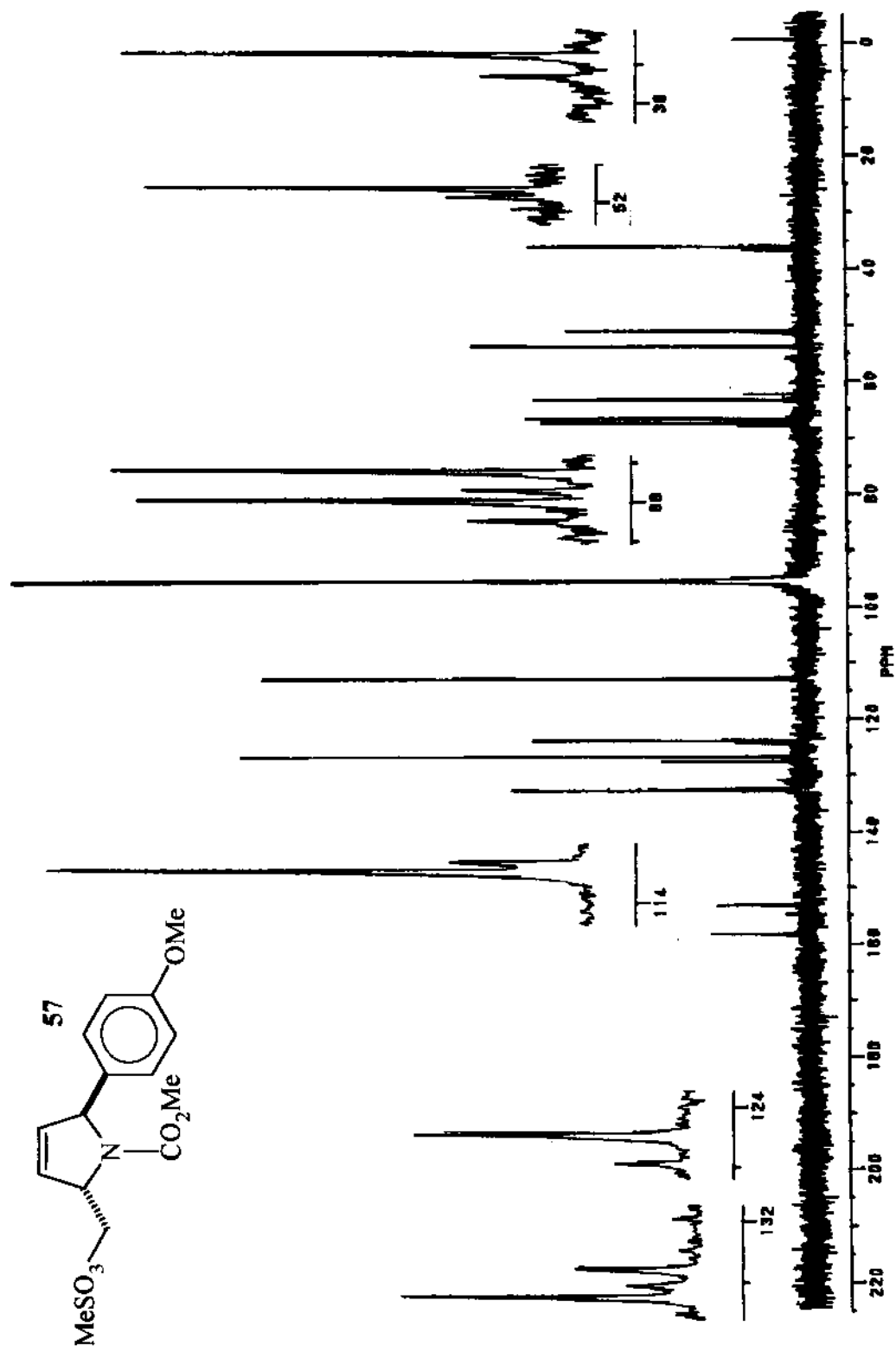
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura **56**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 7,09 ppm.



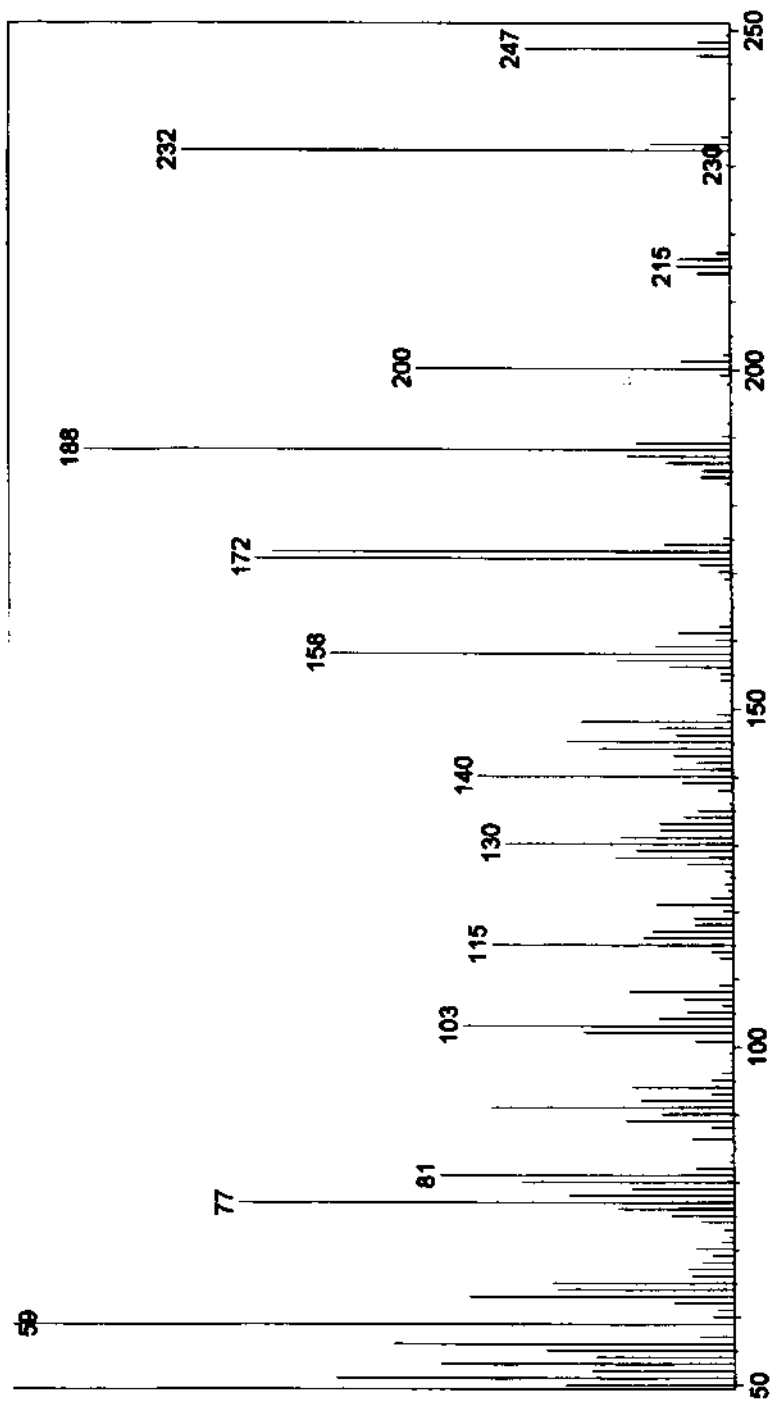
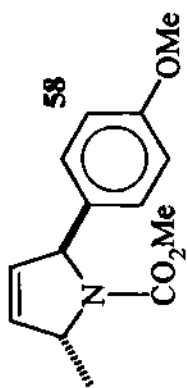
Espectro de RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz) da estrutura **57**.



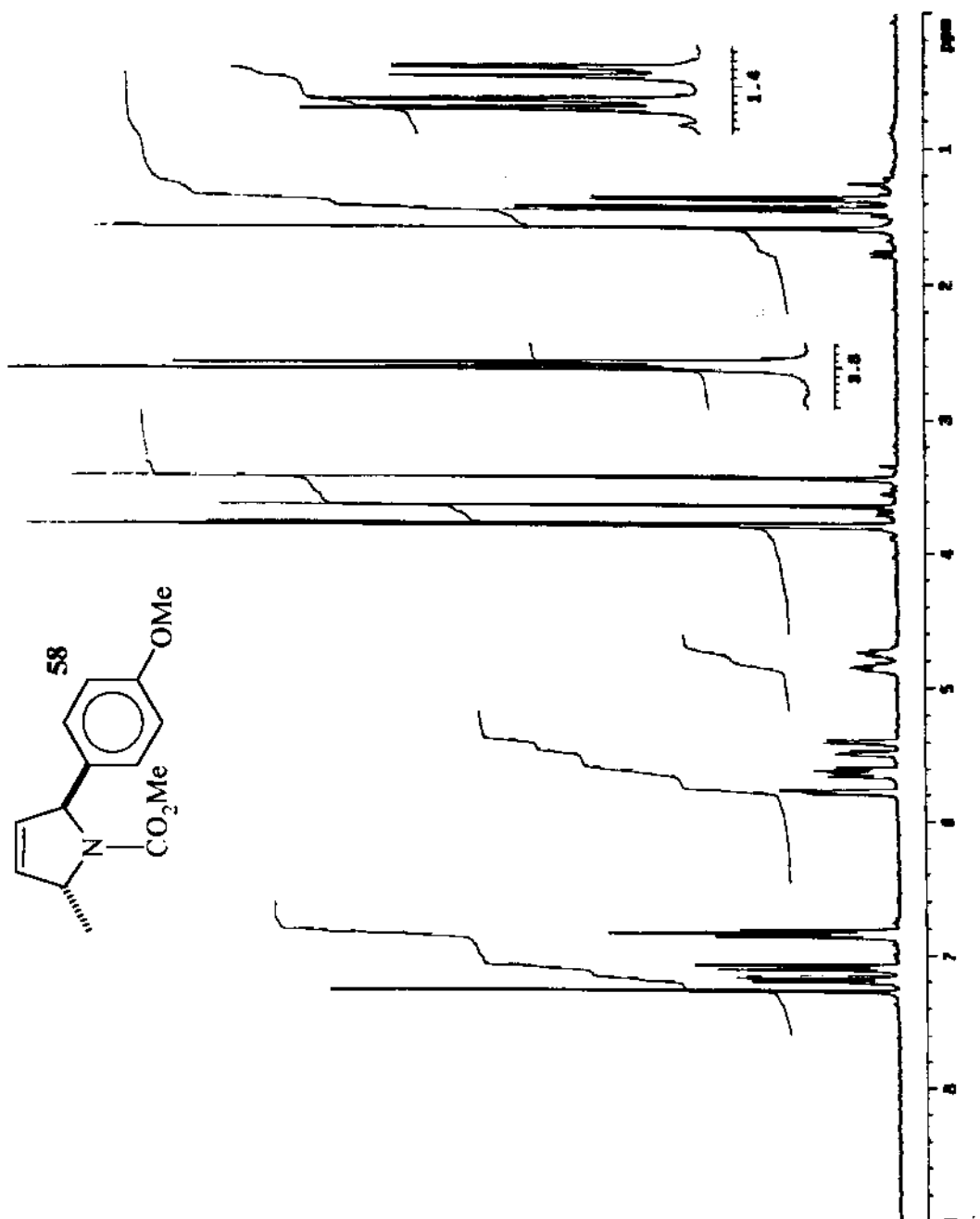
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **57**.



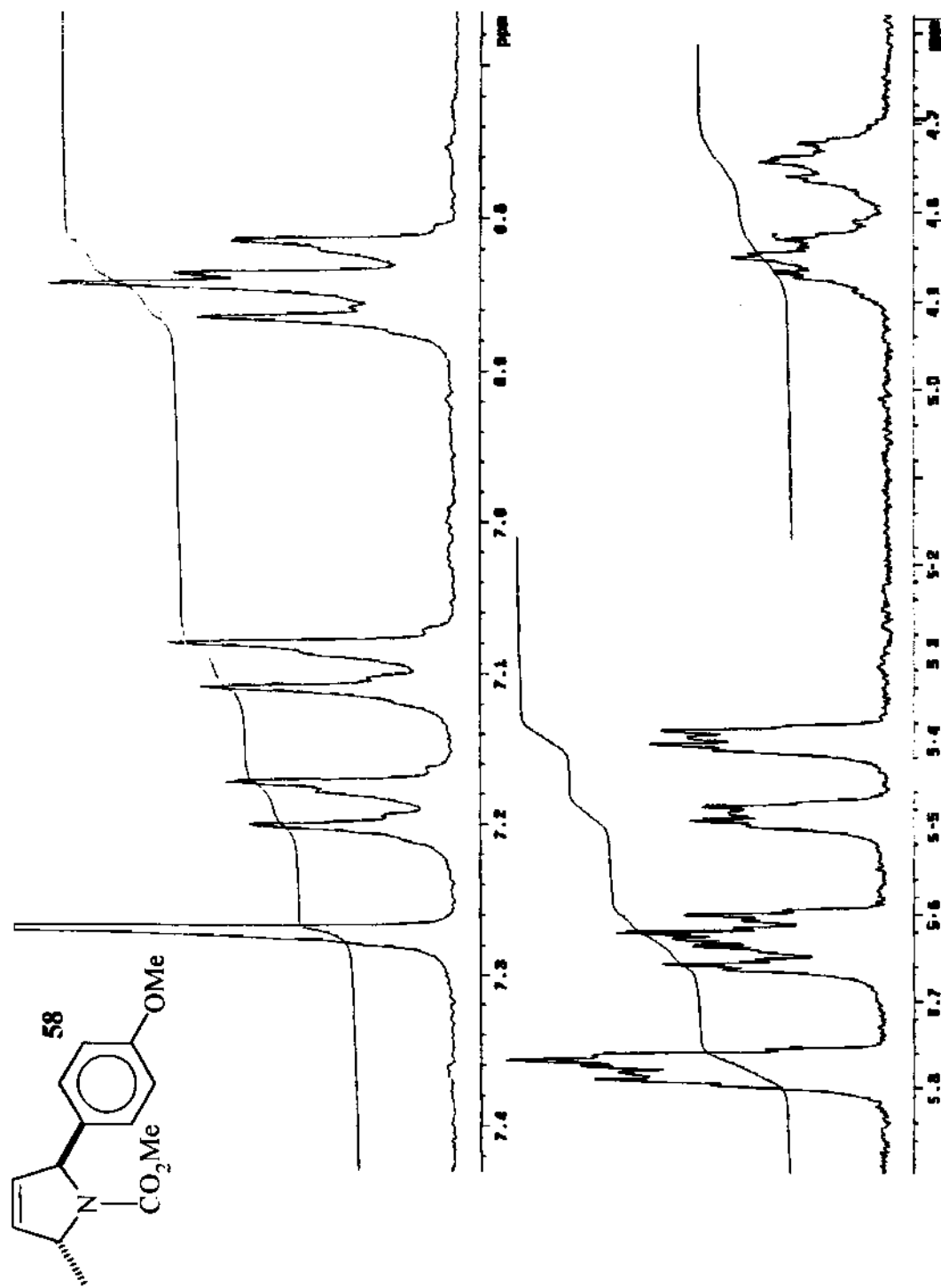
Espectro de RMN ¹³C (CCl₄, 75 MHz) da estrutura **57**.



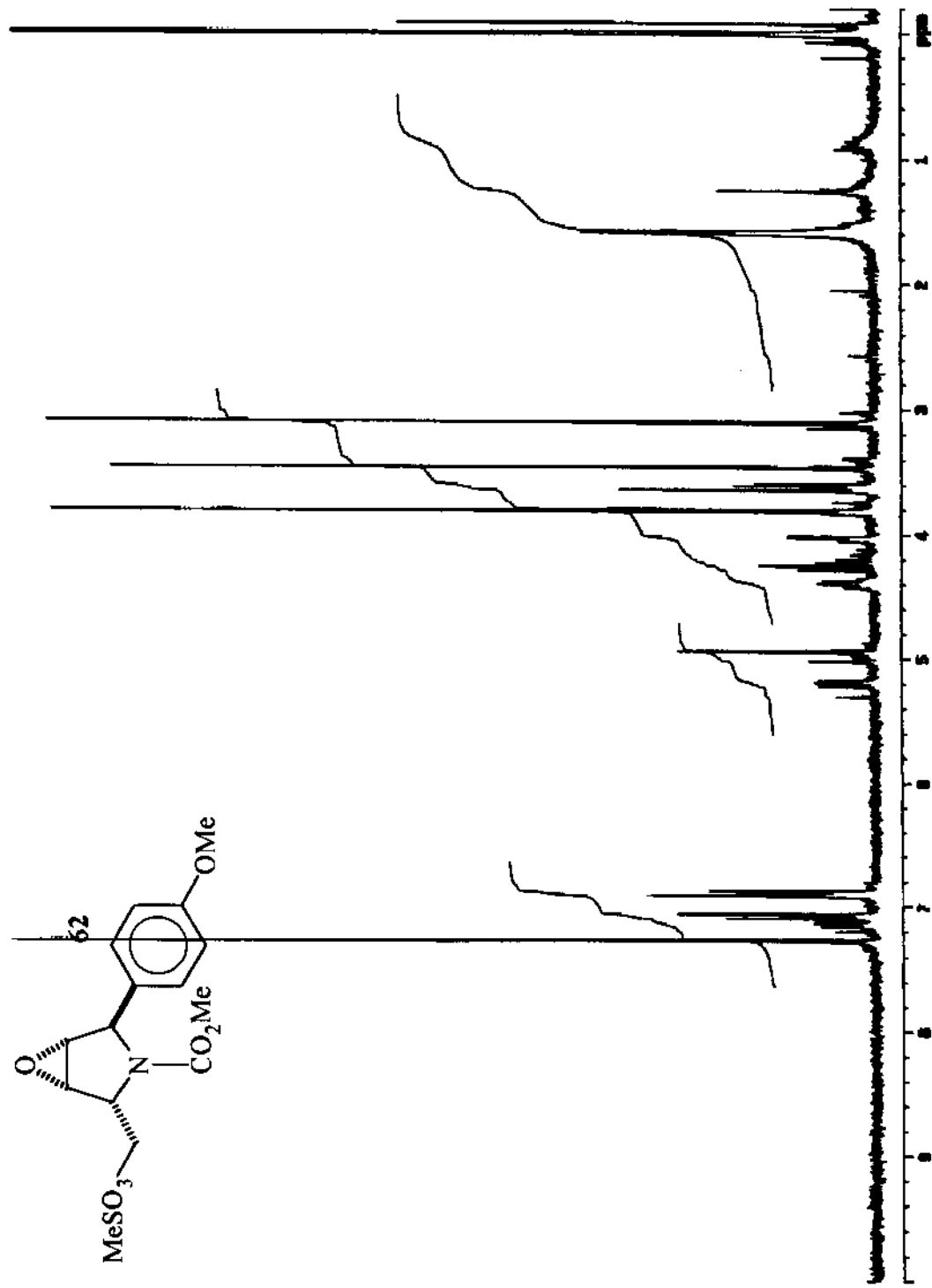
Espectro de massas da estrutura 58.



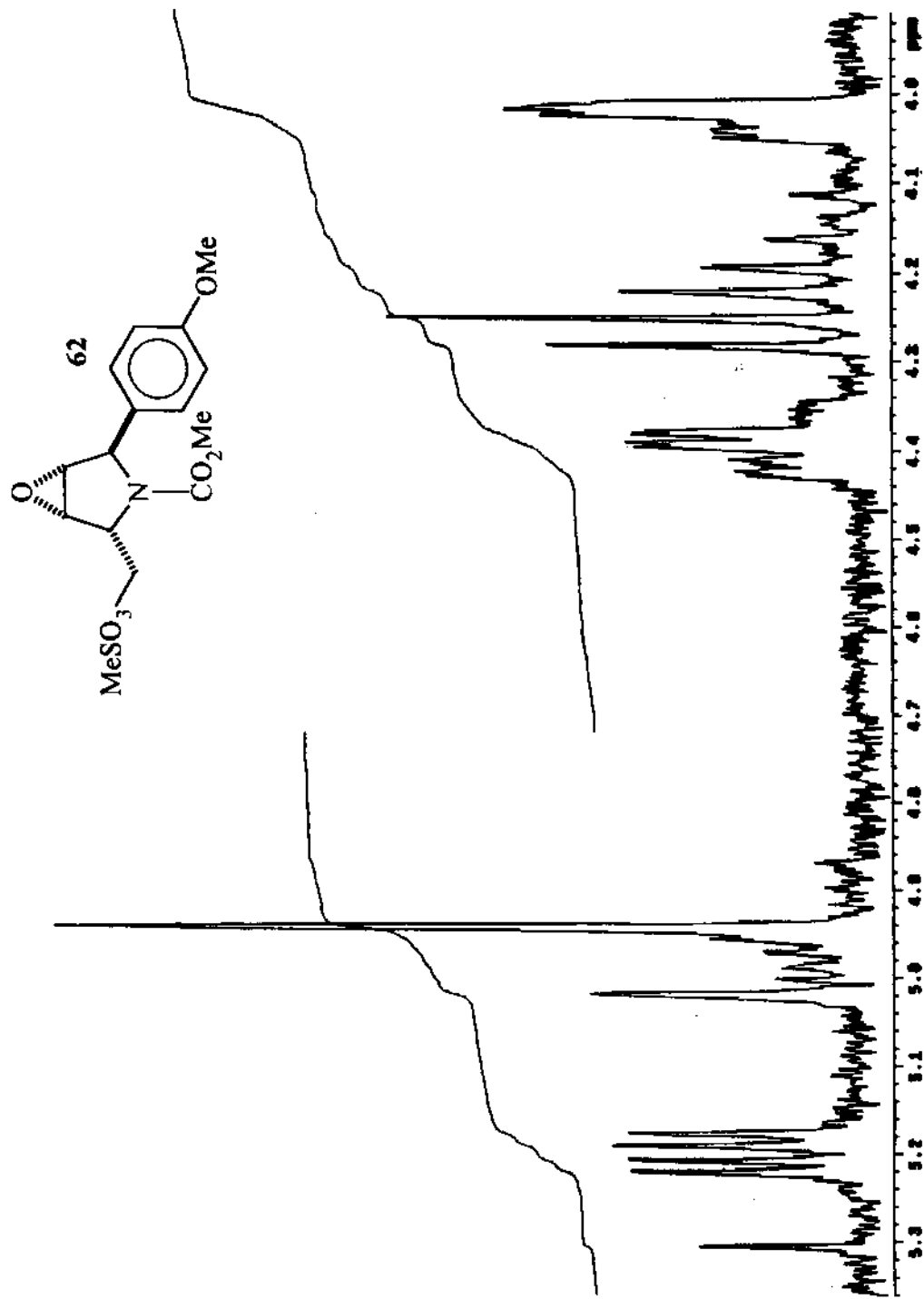
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **58**.



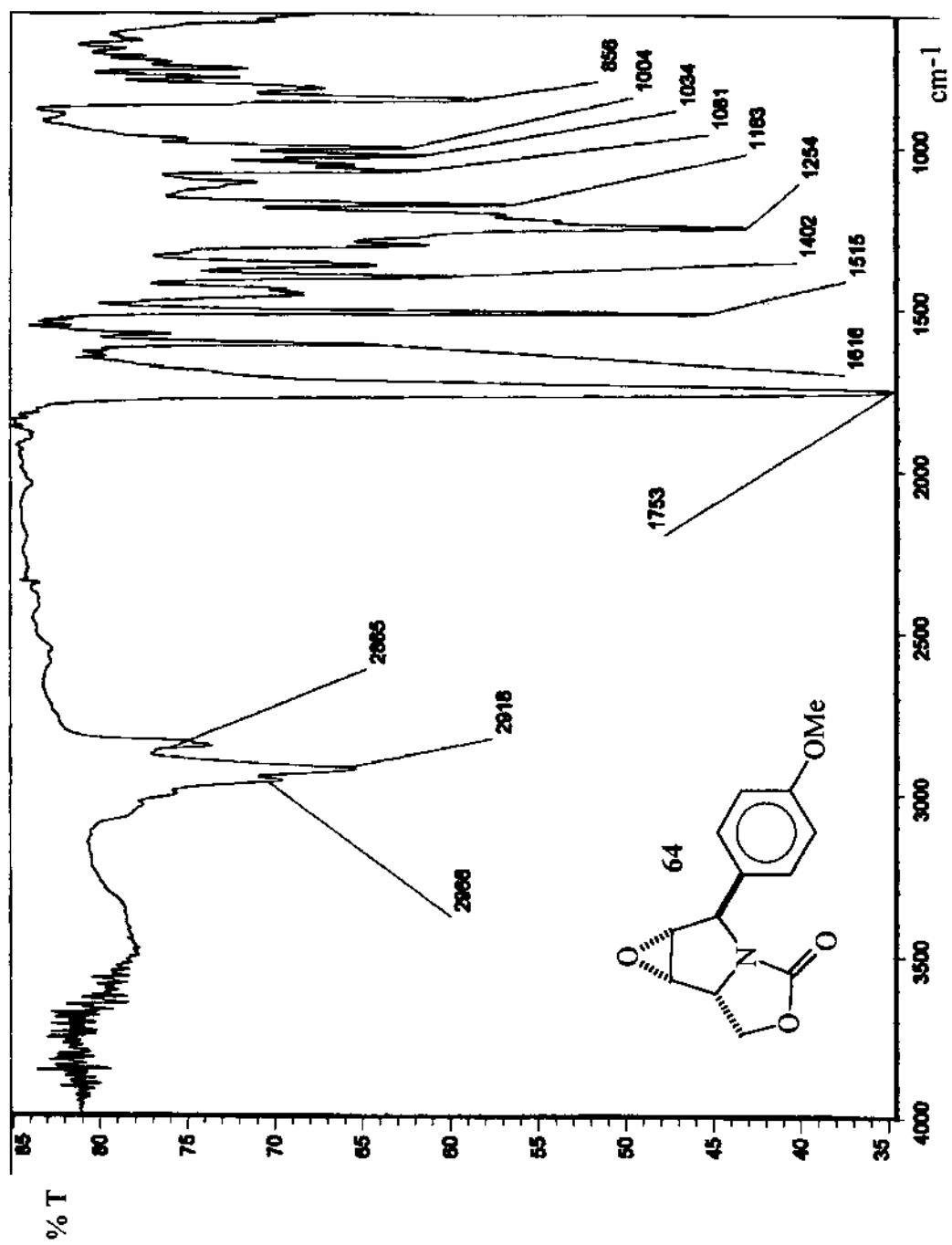
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **58**.



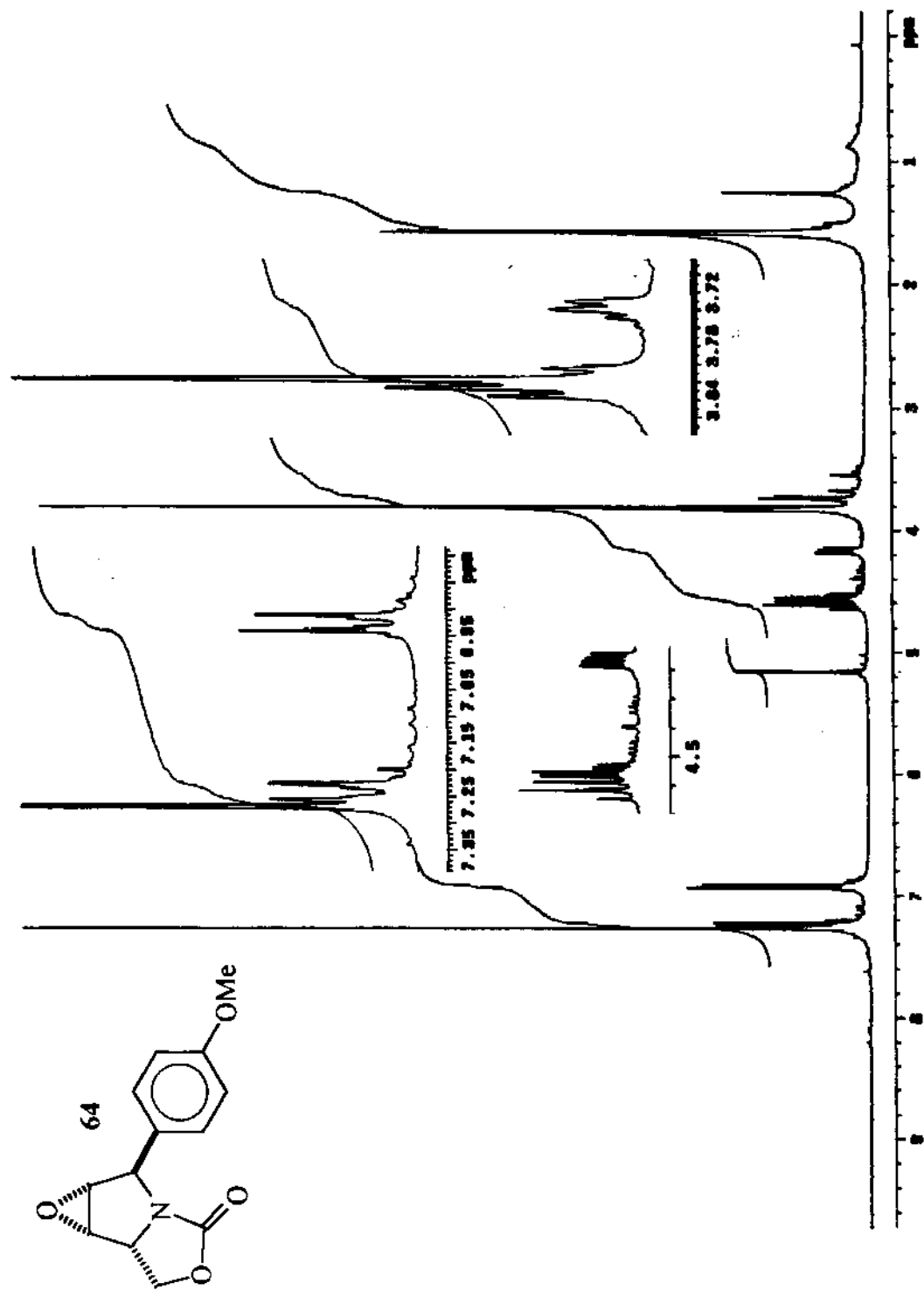
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 62.



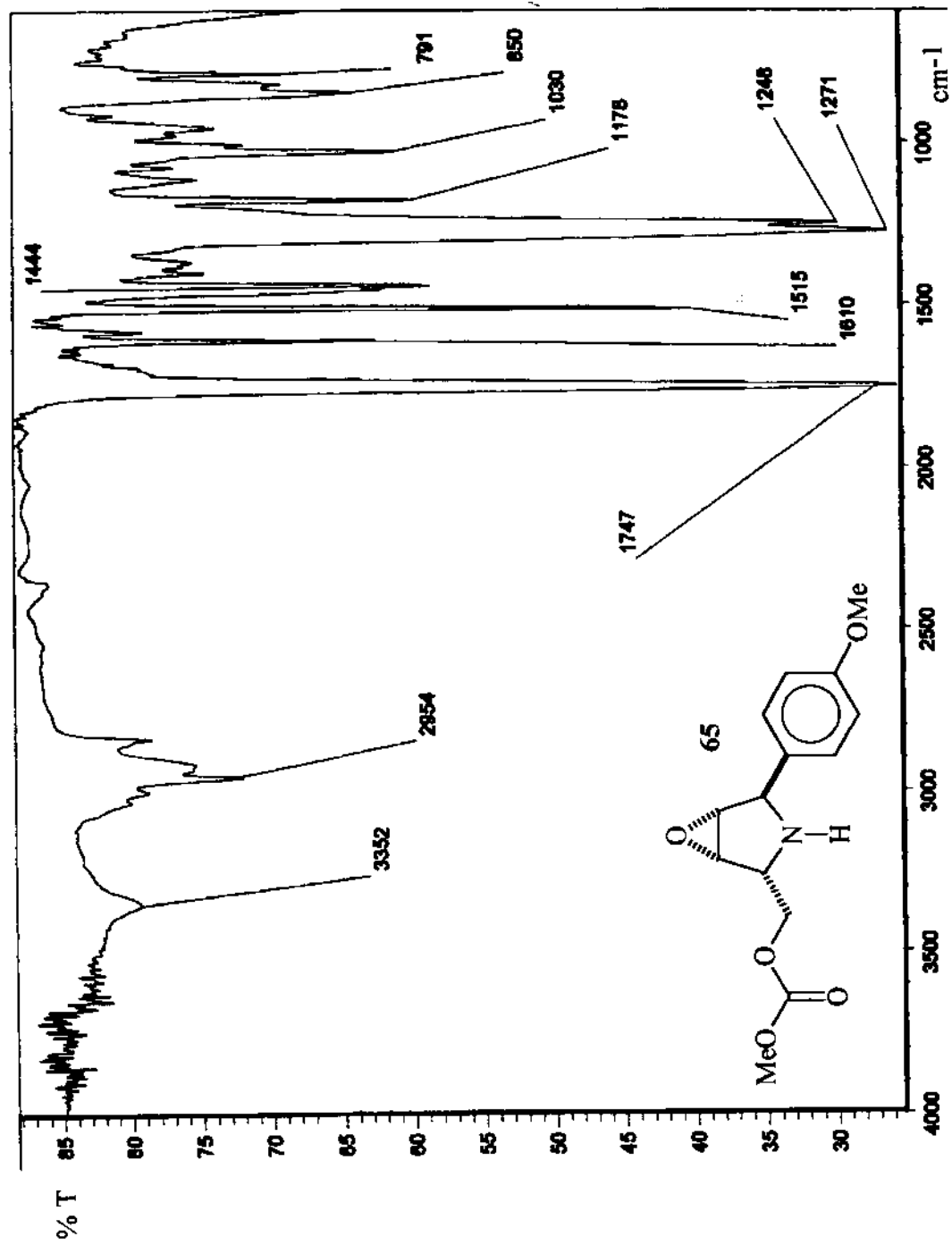
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura **62**.



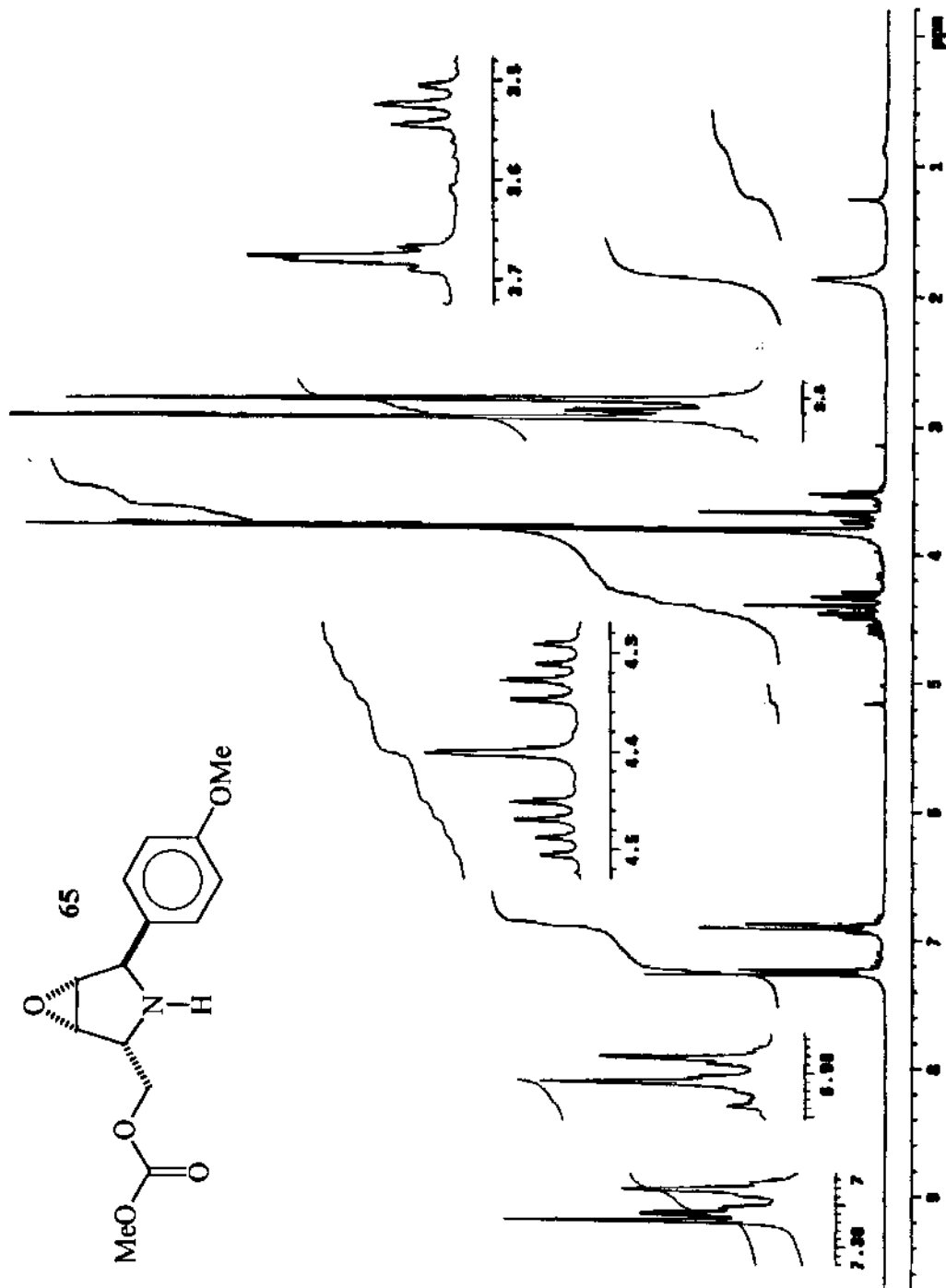
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 64.



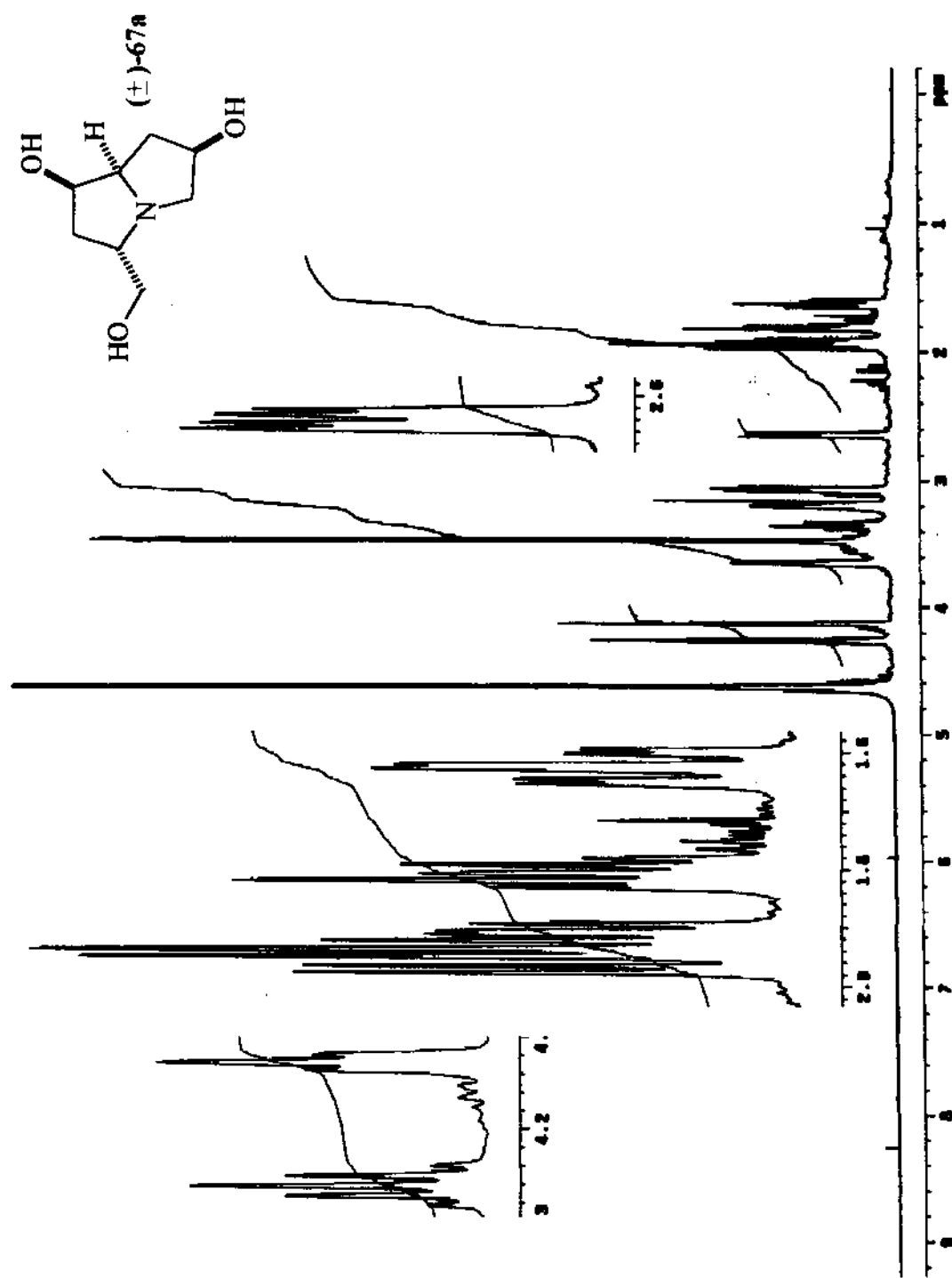
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura 64.



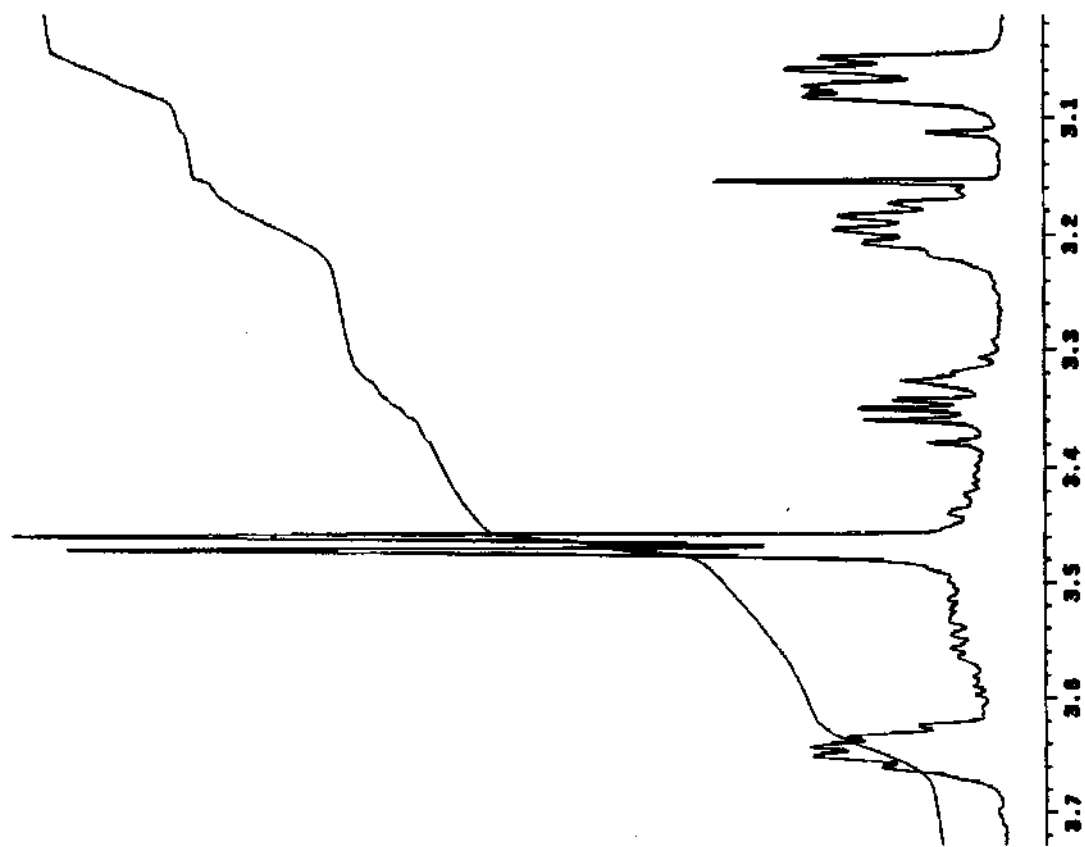
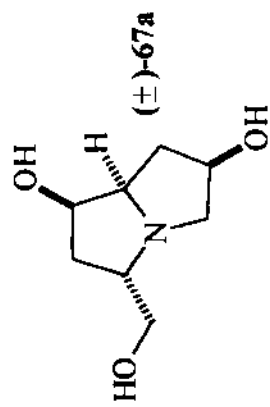
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 65.



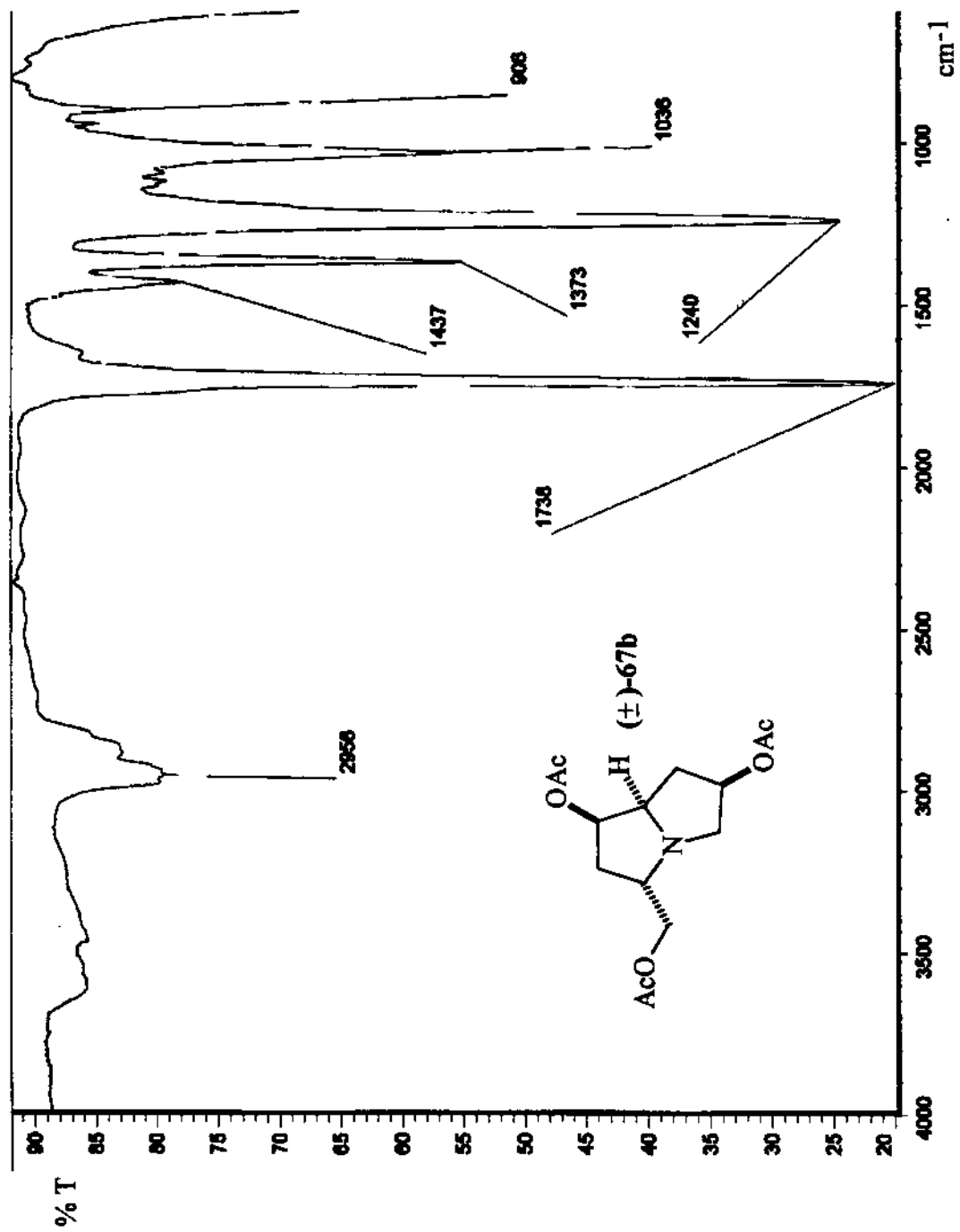
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 Mhz) da estrutura **65**.



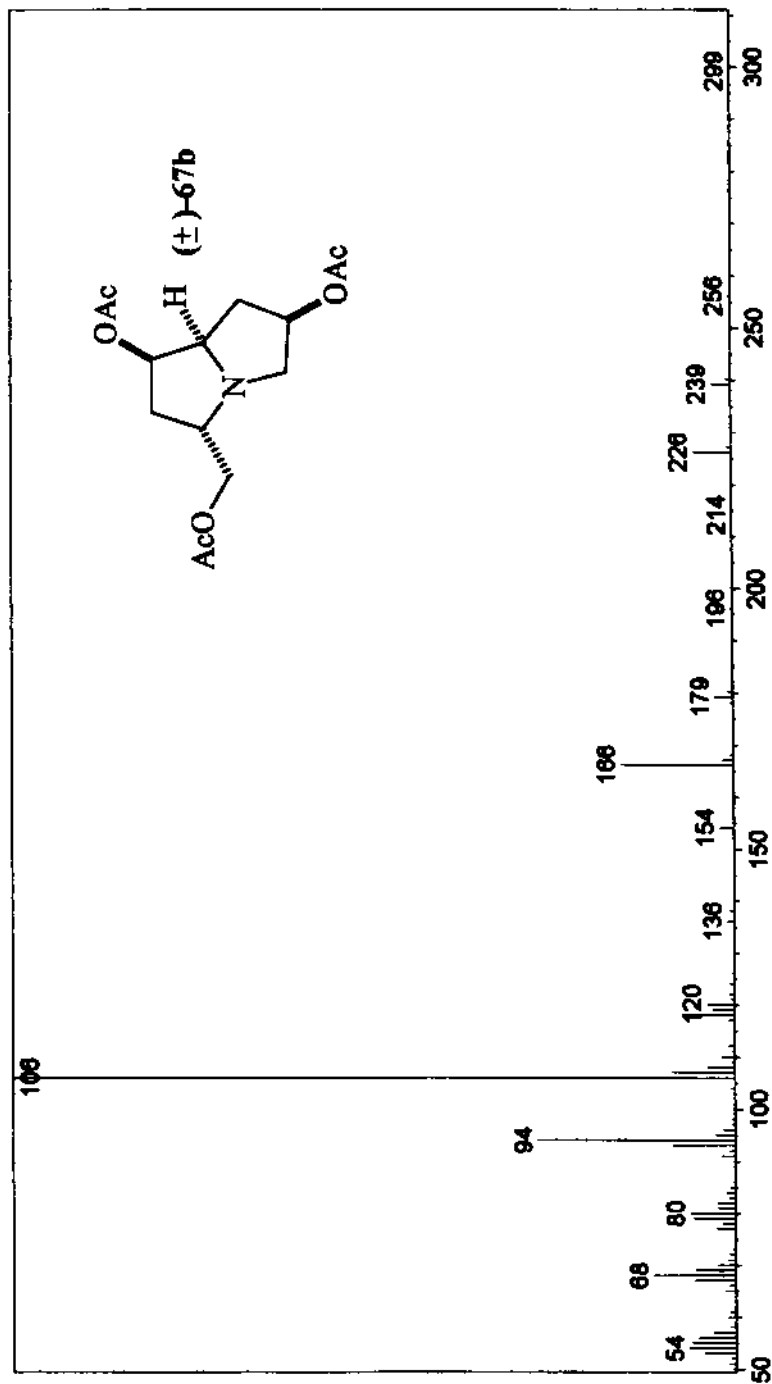
Espectro de RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) da estrutura $(\pm)\text{-67a}$.



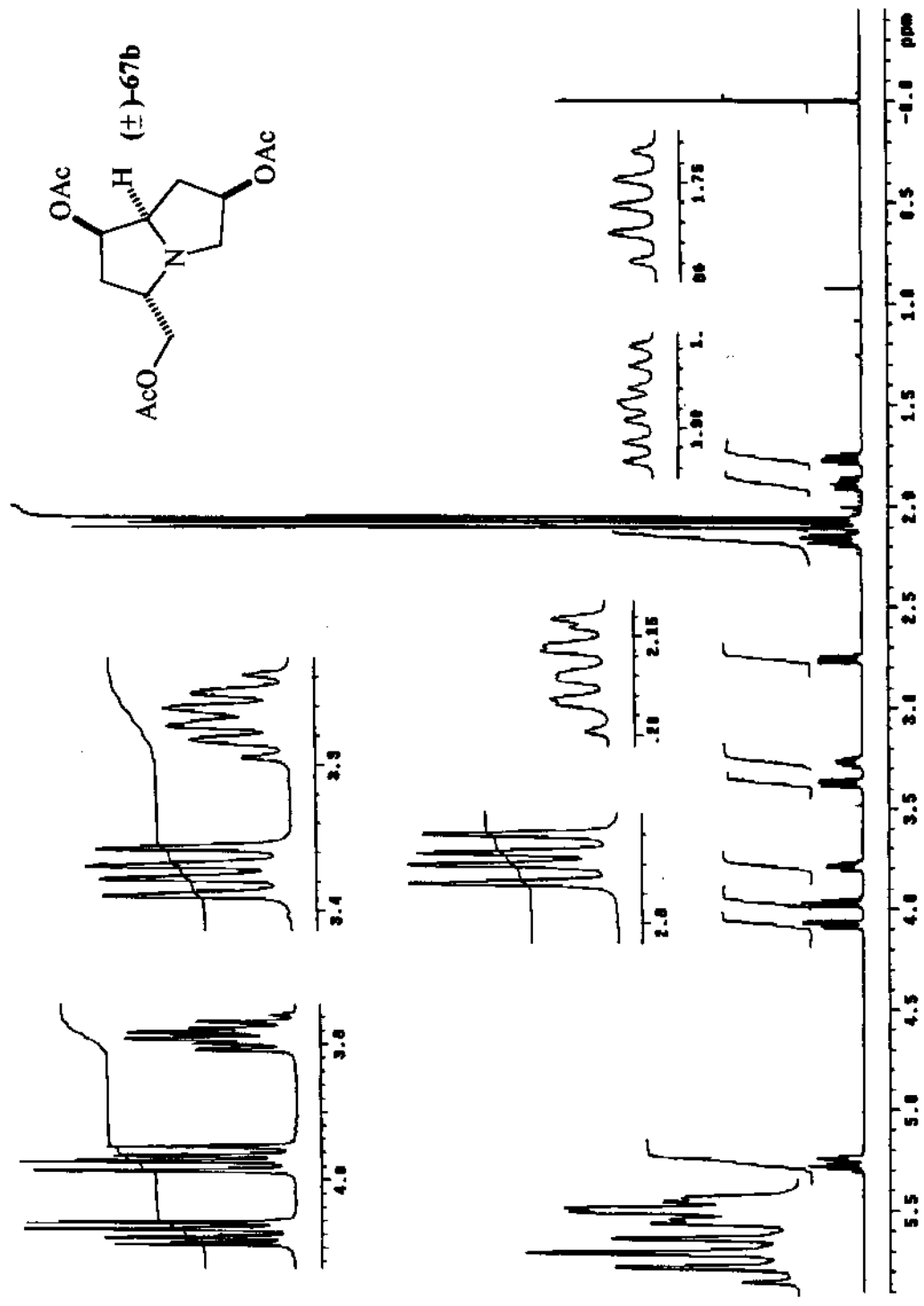
Expansão do espectro de RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) da estrutura **(±)-67a**.



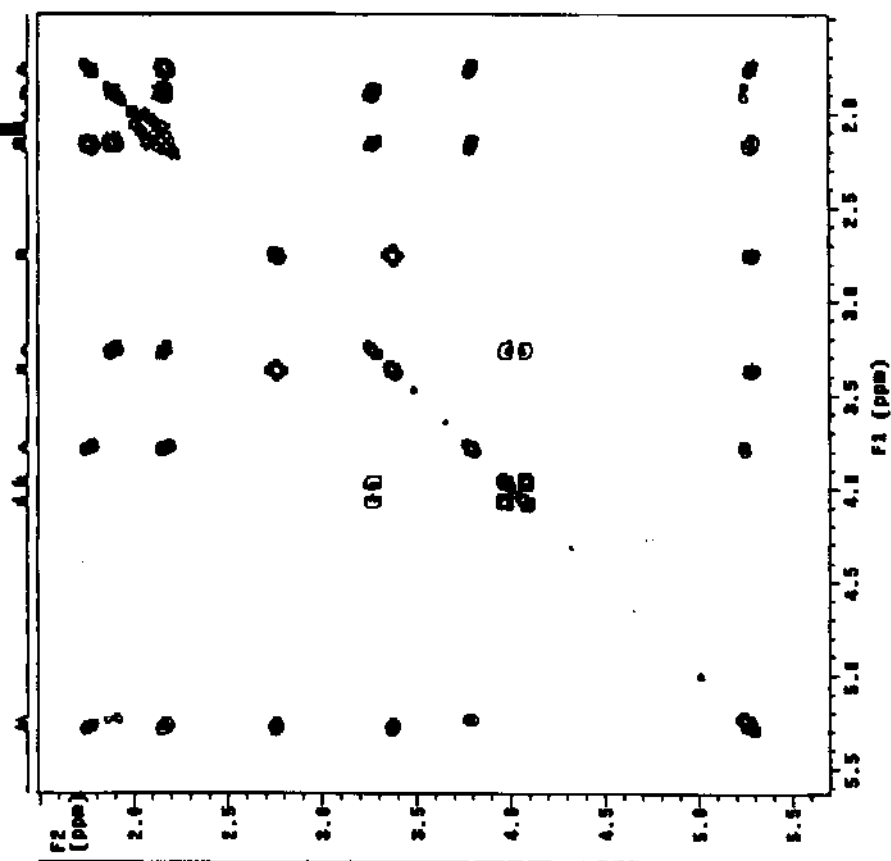
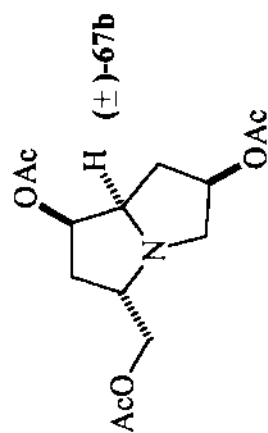
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura (±)-67b.



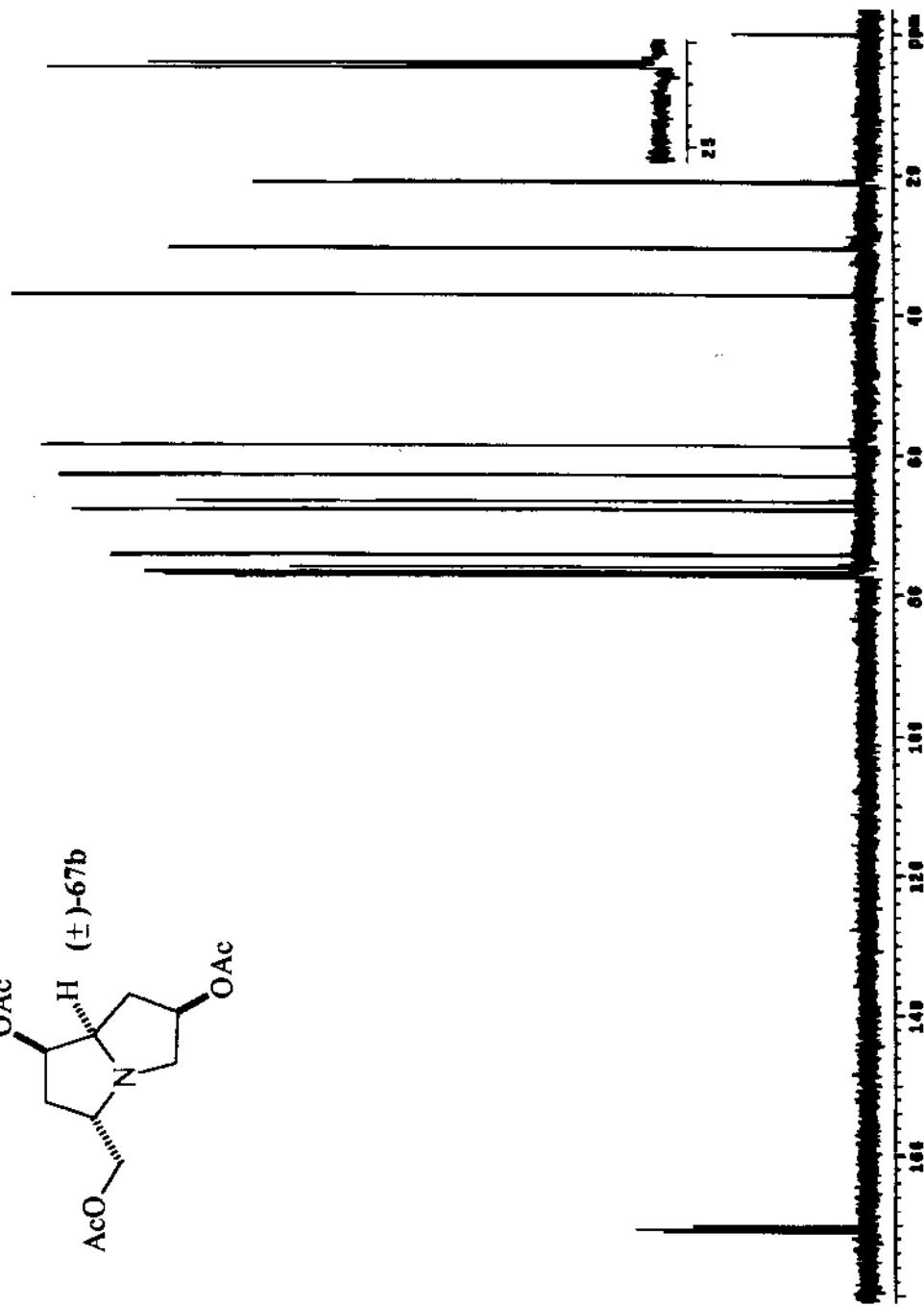
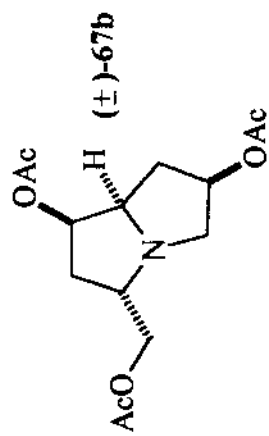
Espectro de massas da estrutura (±)-67b.



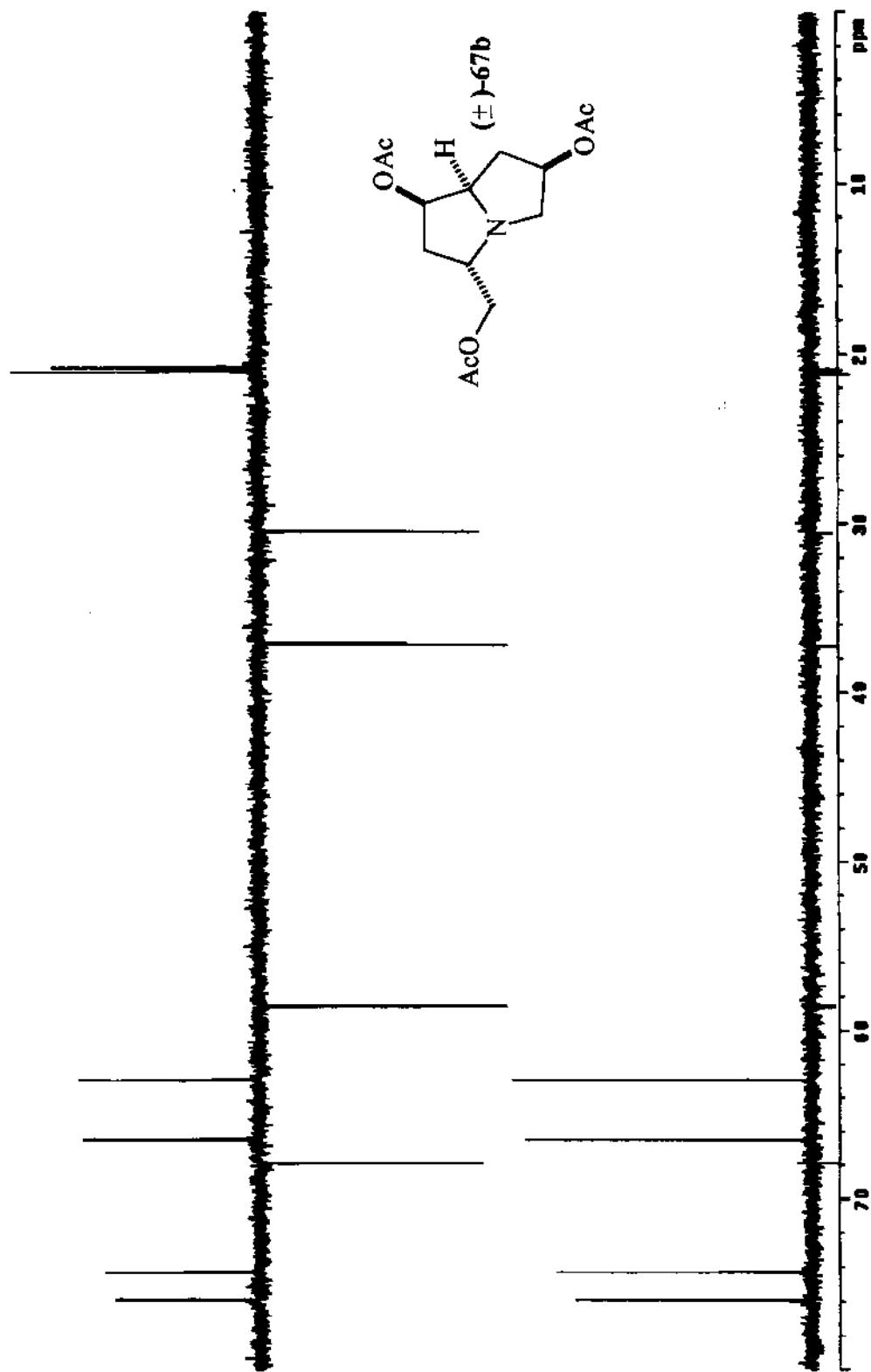
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura (±)-67b.



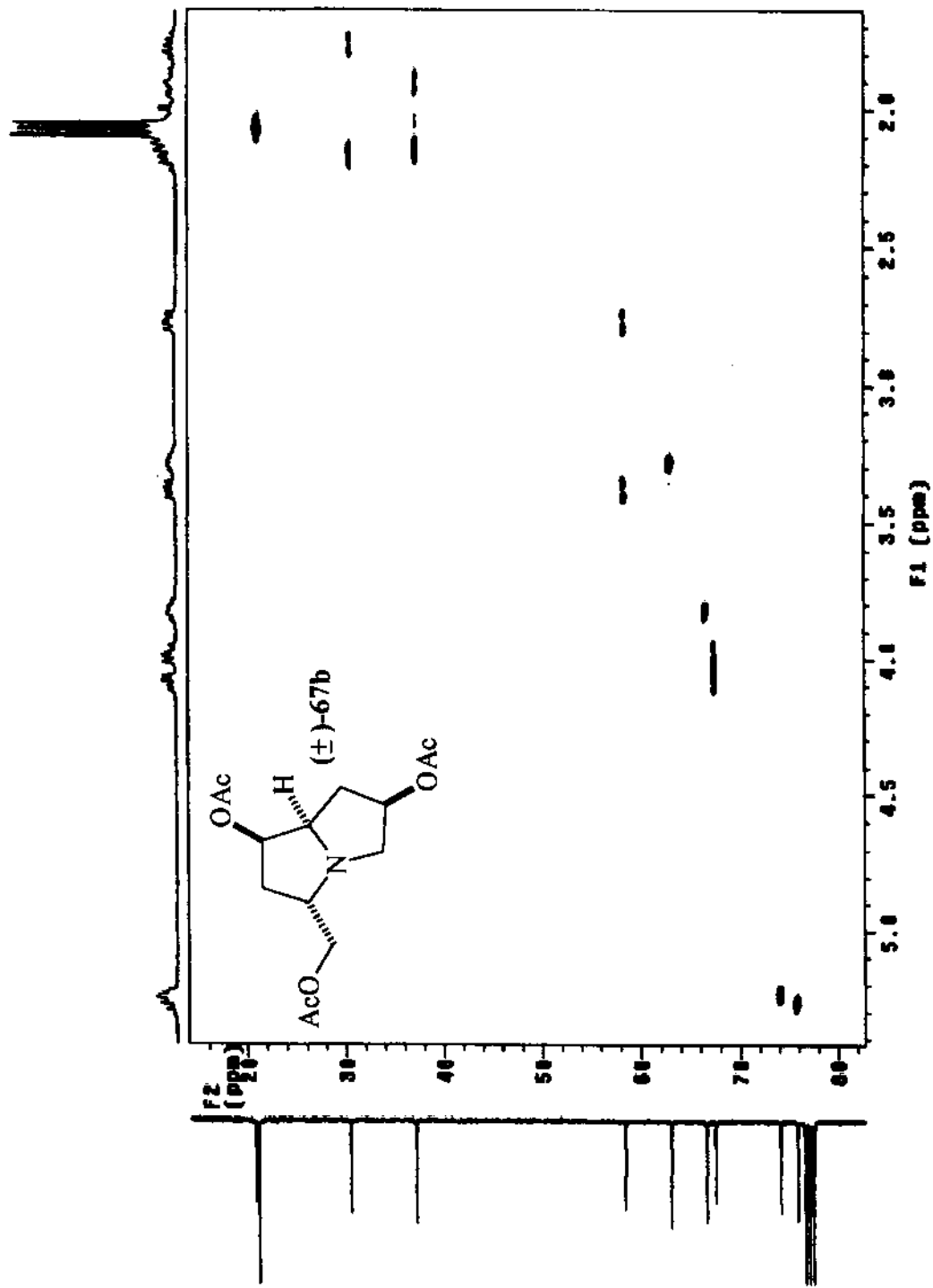
Correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura (±)-67b.



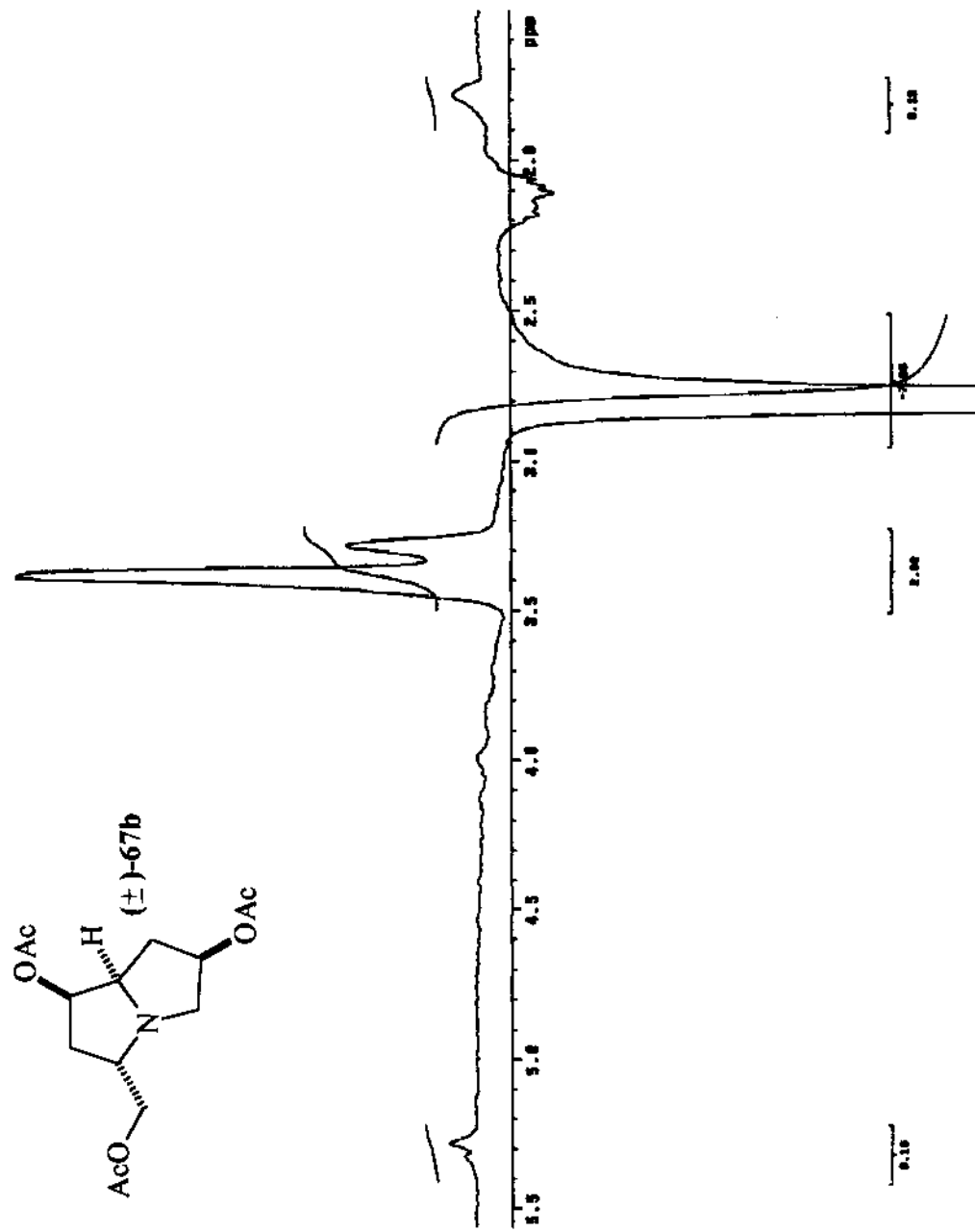
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 126 MHz) da estrutura (±)-67b.



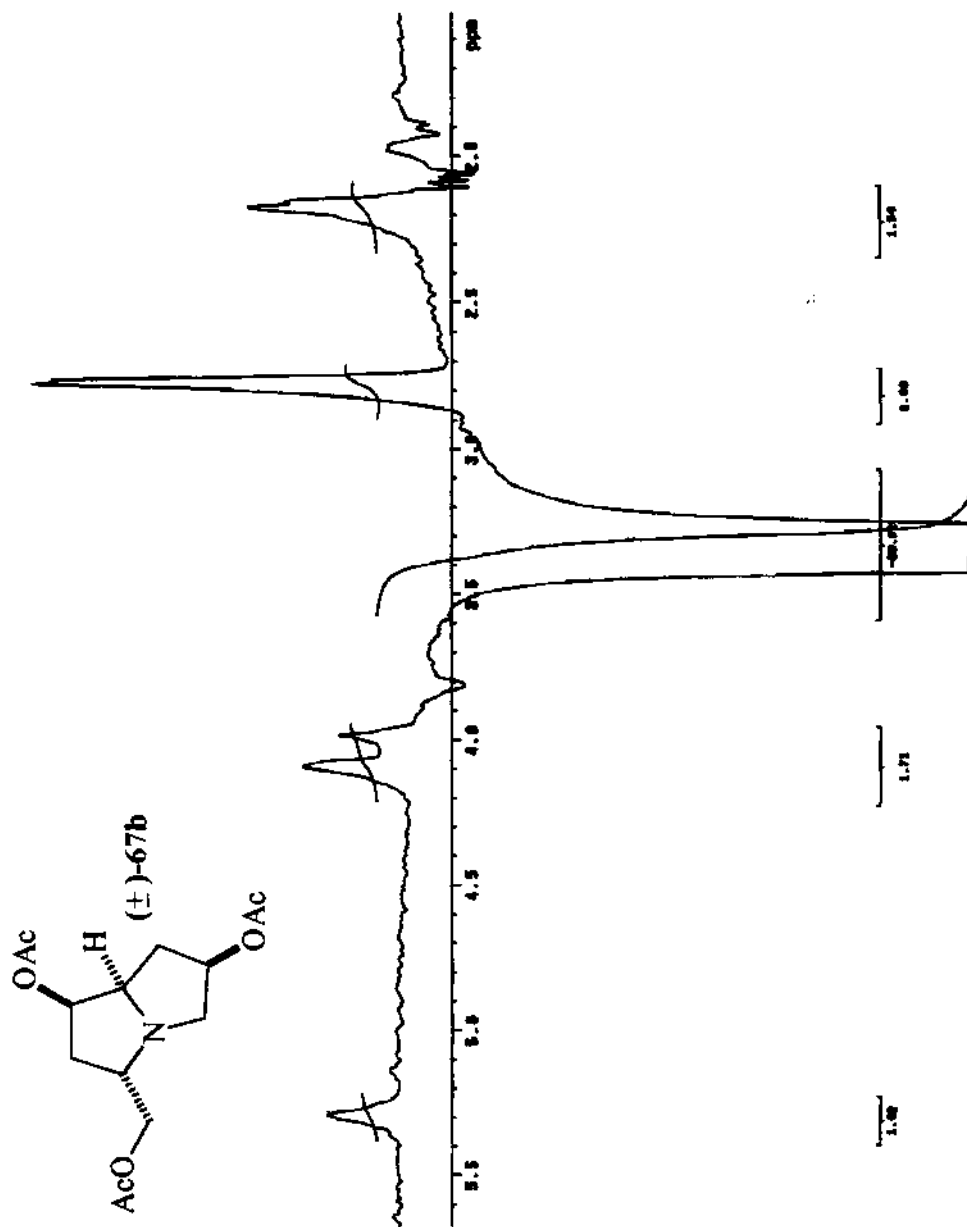
DEPT 90° e 135° (CDCl₃, 126 MHz) da estrutura (±)-67b.



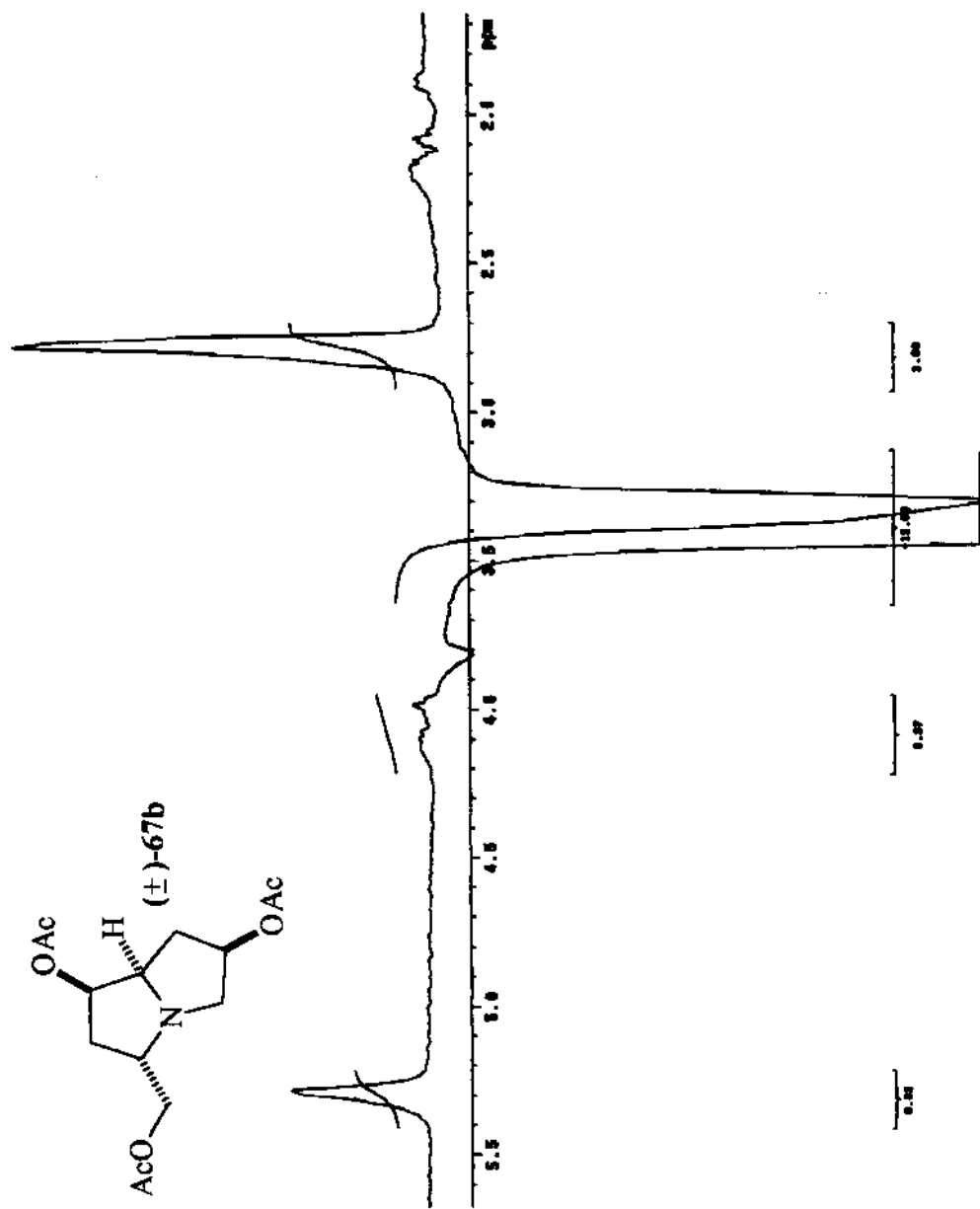
Correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 500 x 126 MHz) da estrutura (±)-67b.



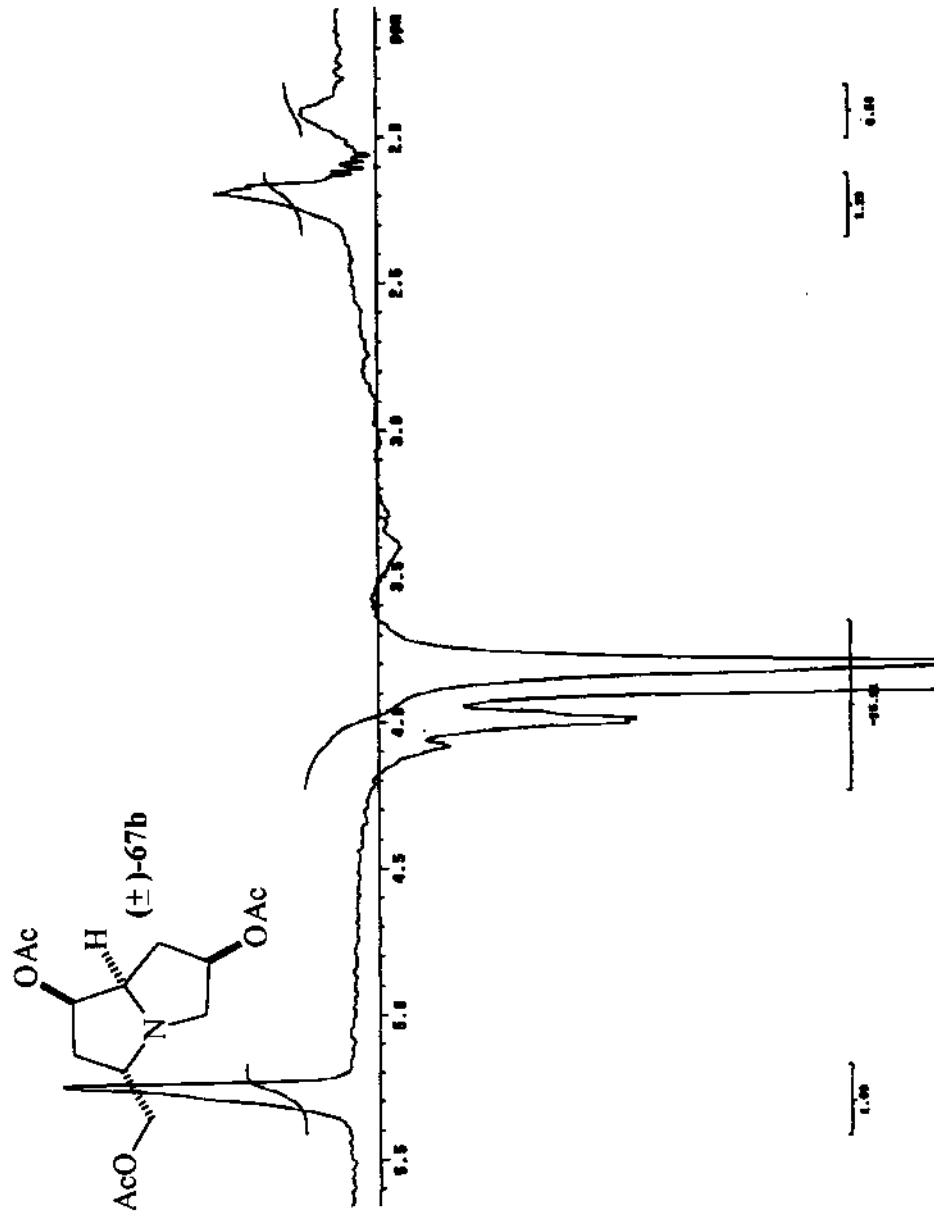
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura (±)-67b, com diferença de NOE obtido pela irradiação a 2,76 ppm.



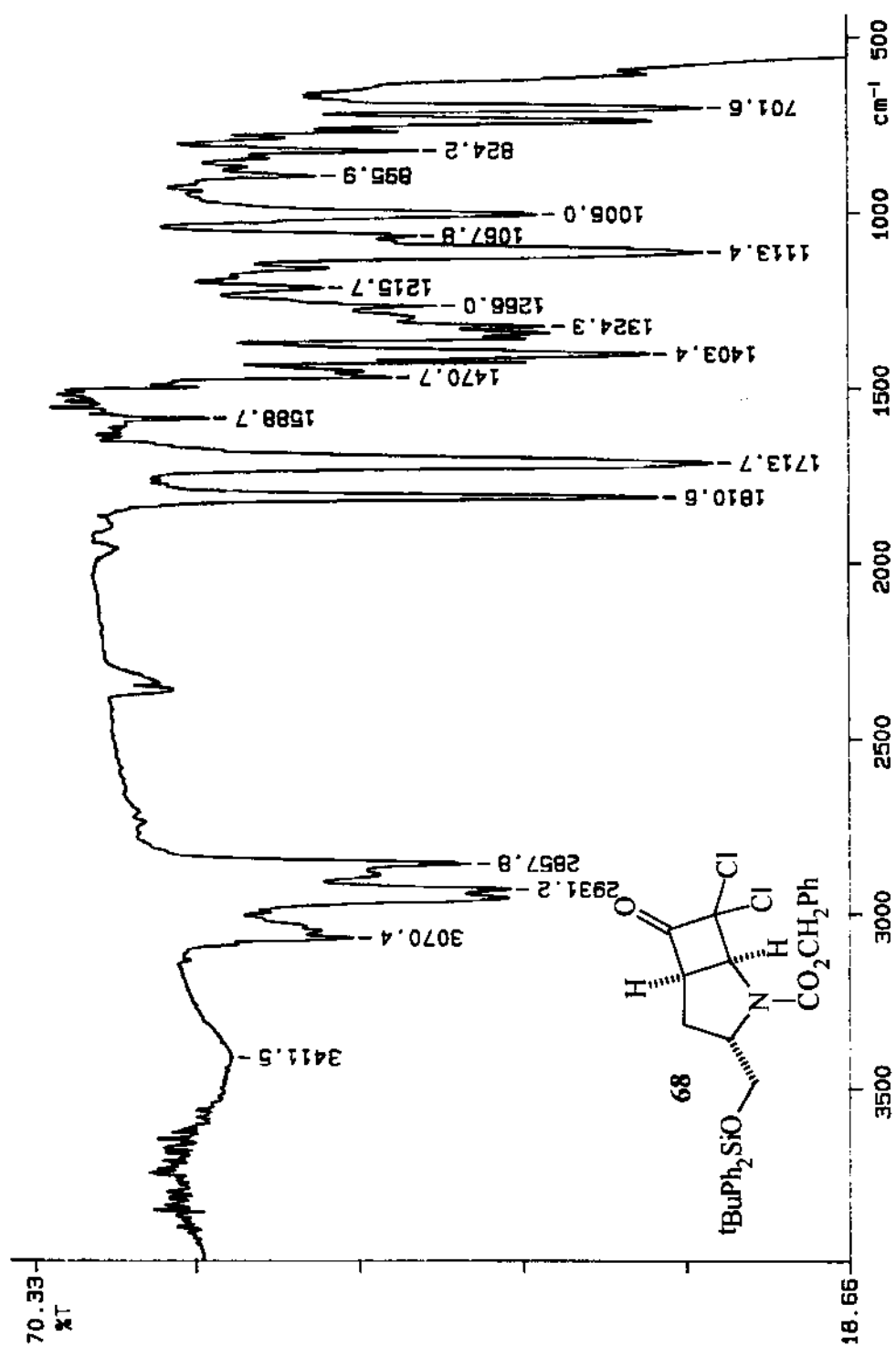
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura (±)-67b, com diferença de NOE obtido pela irradiação a 3,27 ppm.



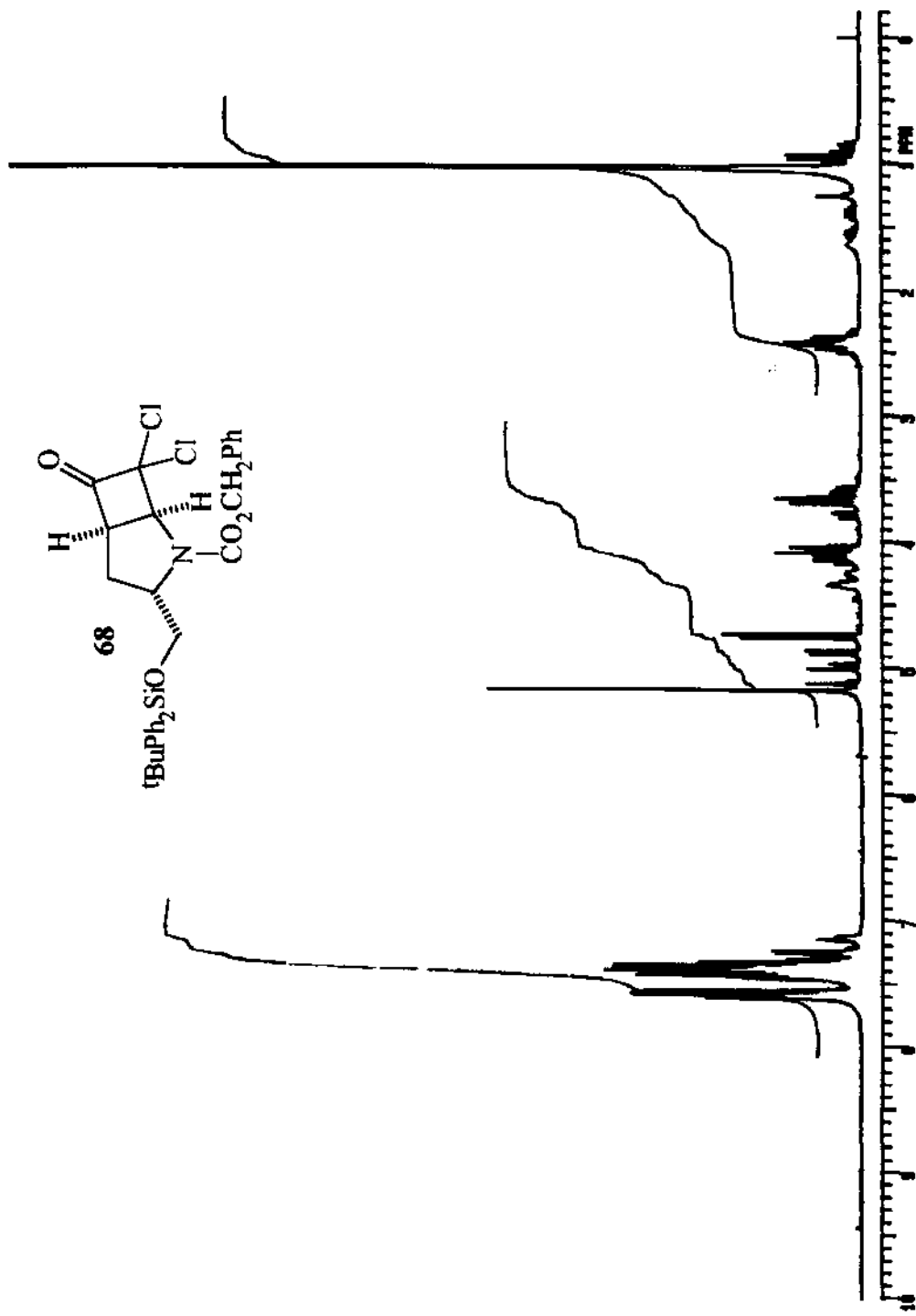
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura $(\pm)$ -**67b**, com diferença de NOE obtido pela irradiação a 3,37 ppm.



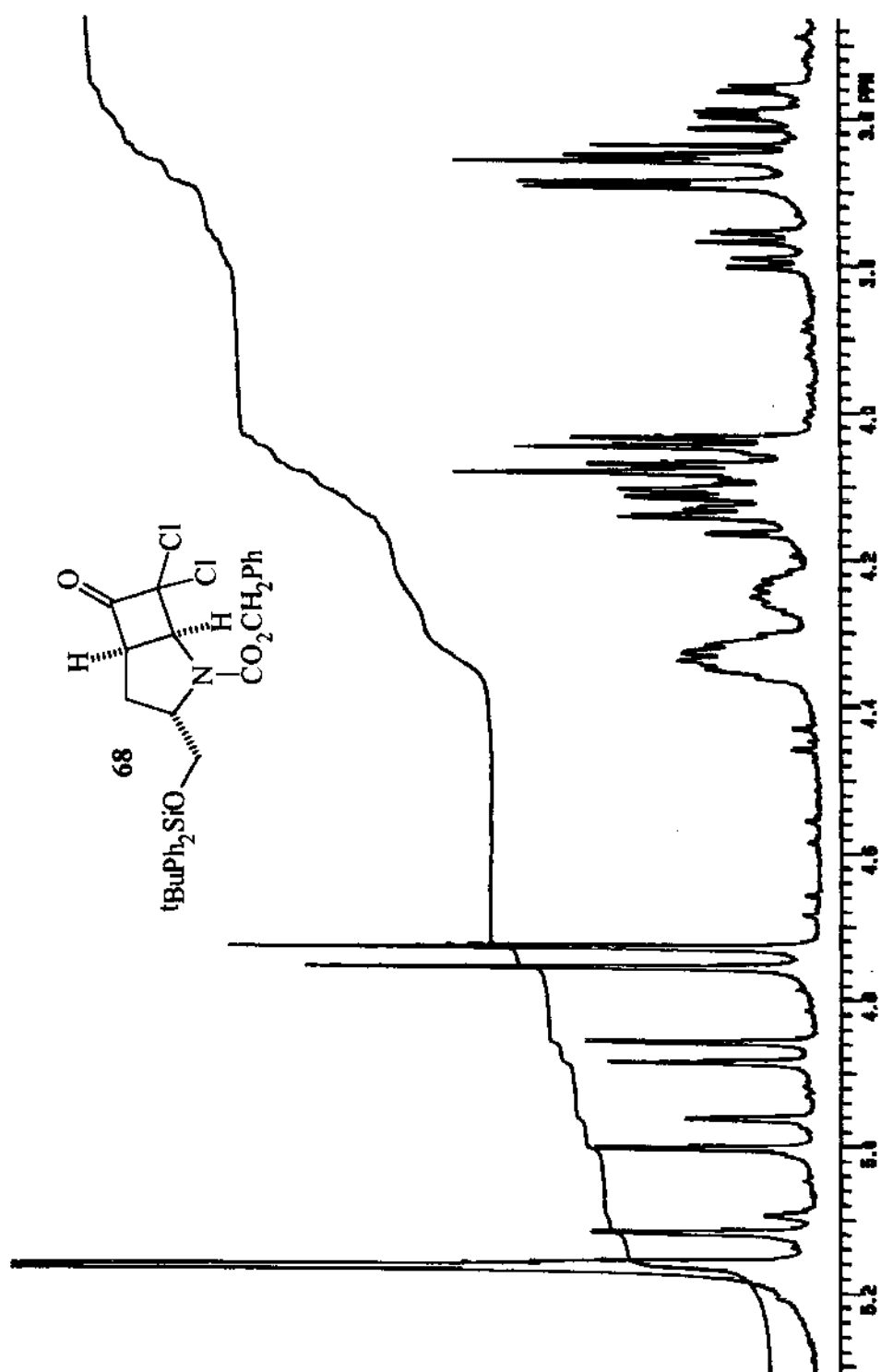
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura $(\pm)$ -67b, com diferença de NOE obtido pela irradiação a 3,79 ppm.



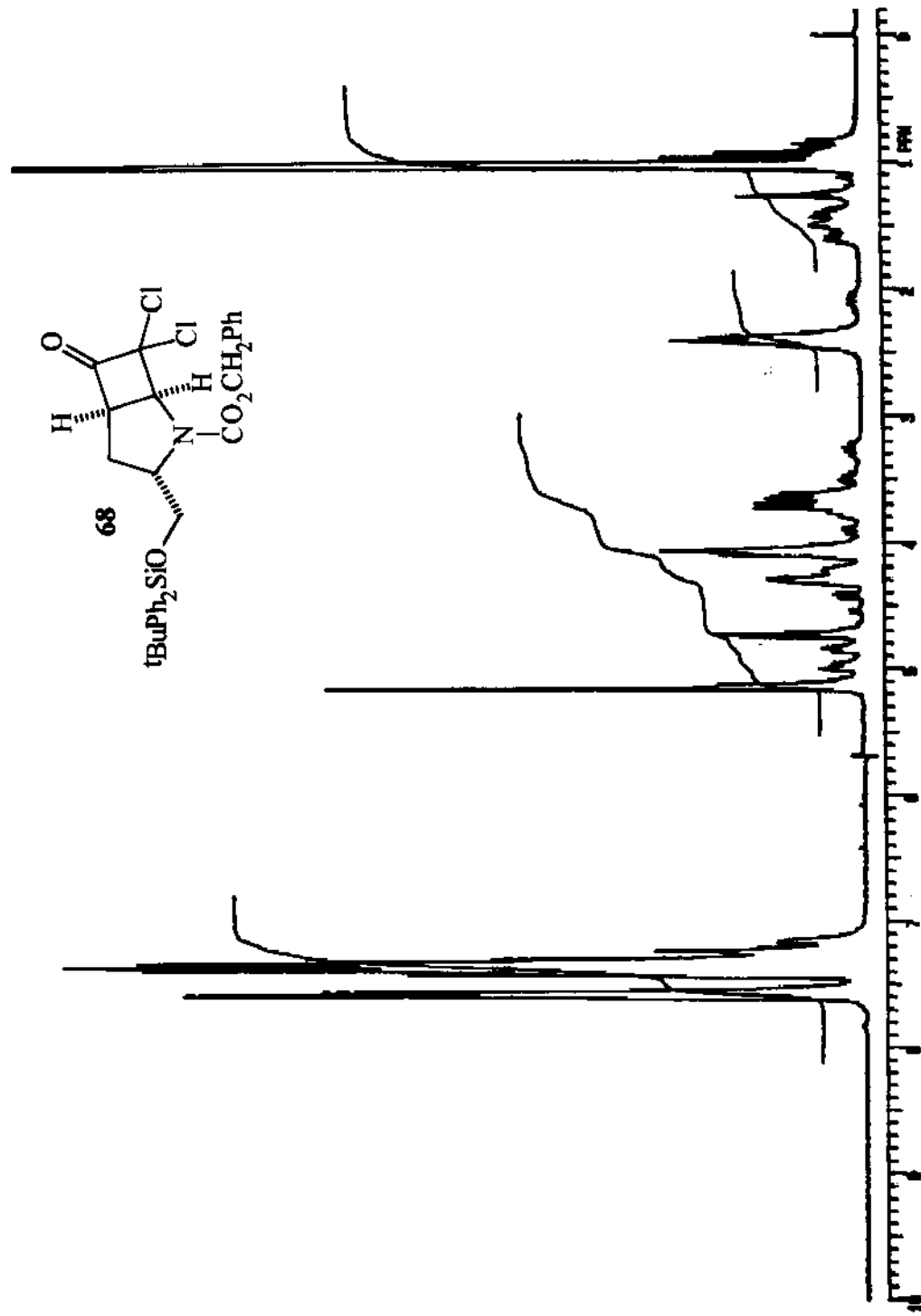
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 68.



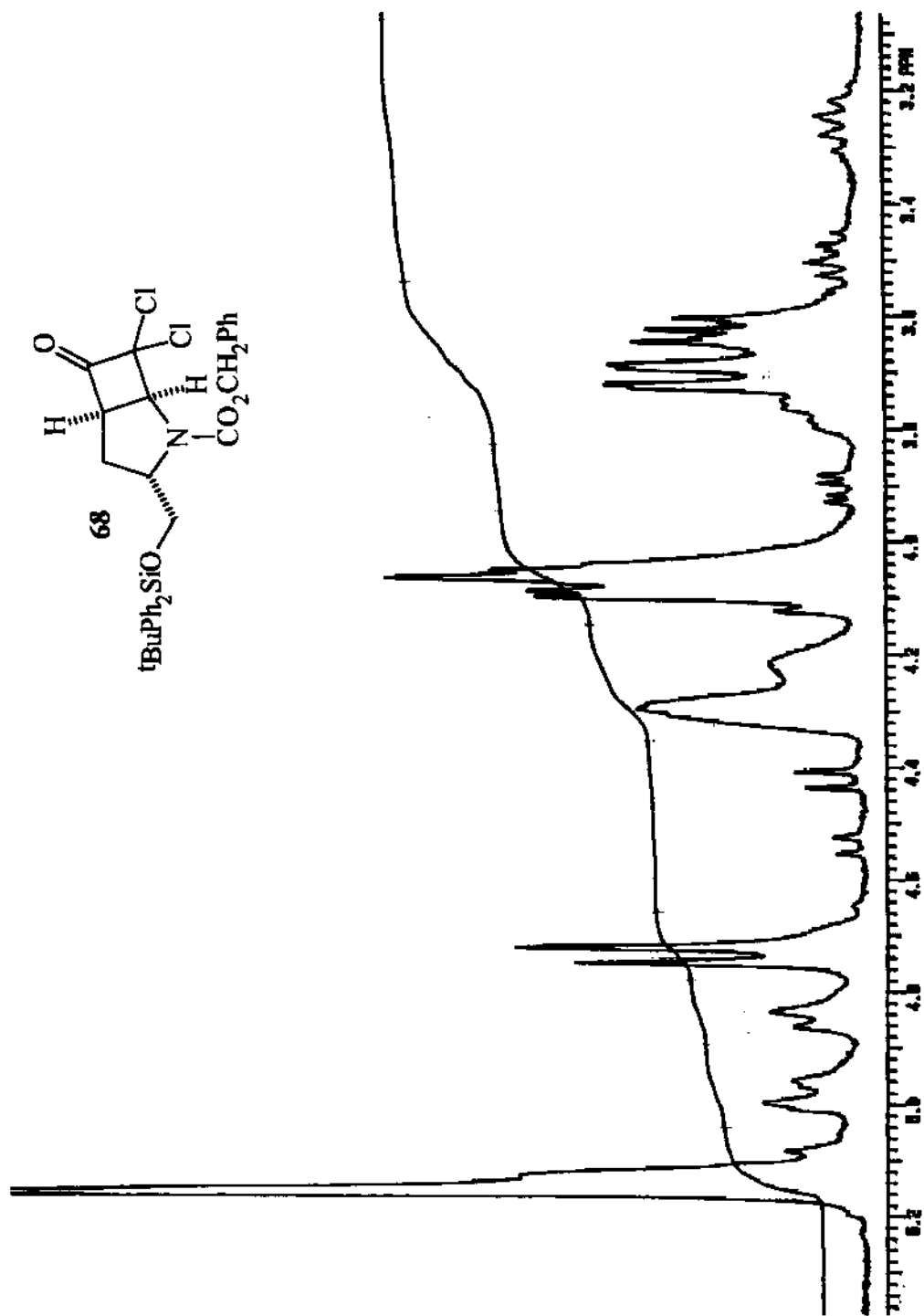
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **68**.



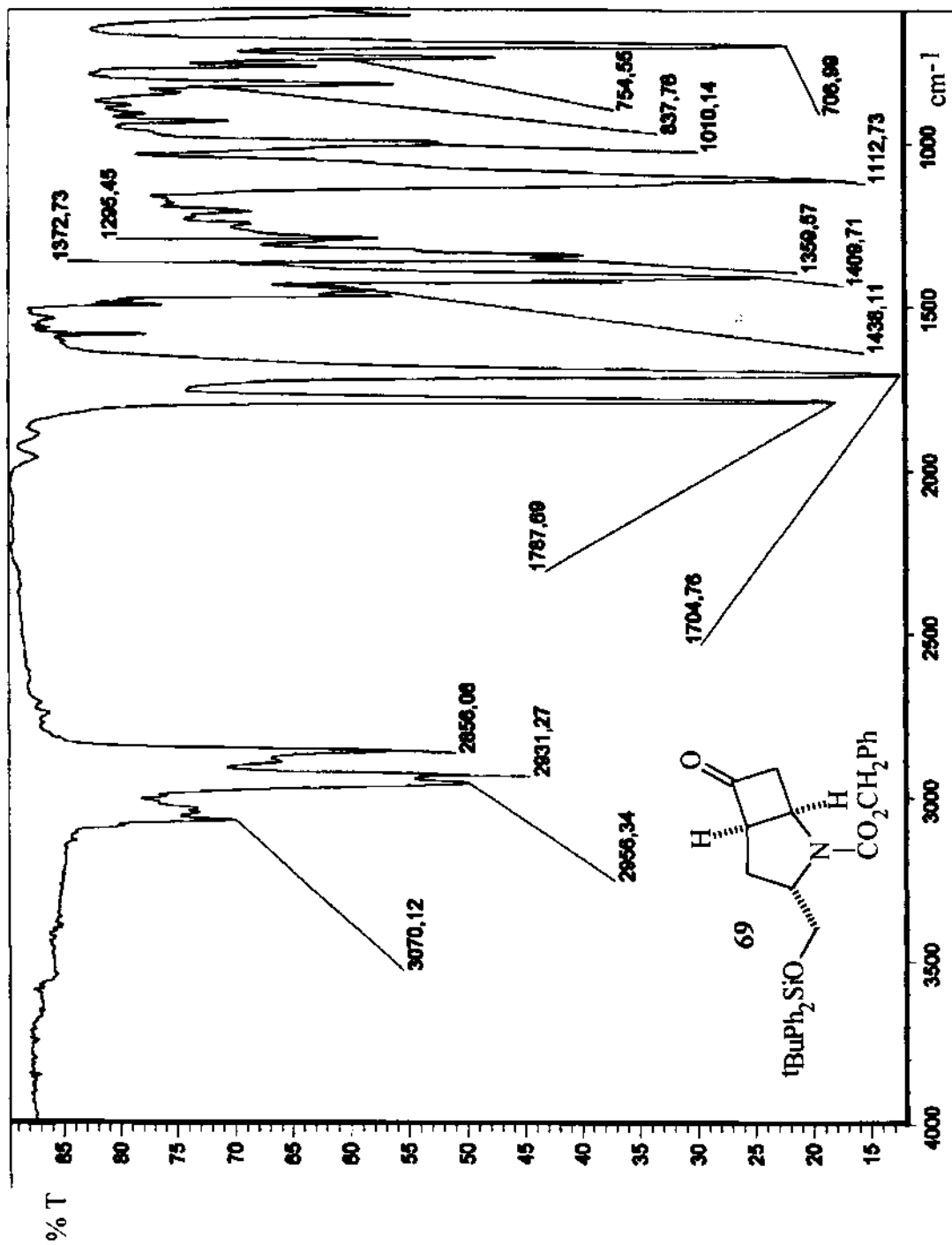
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura 68.



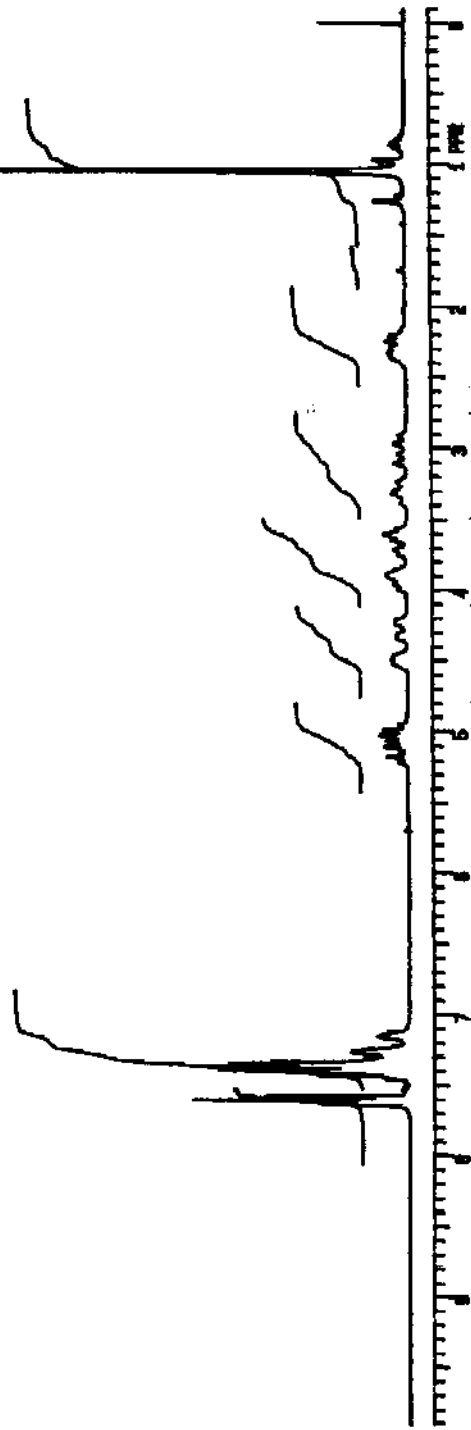
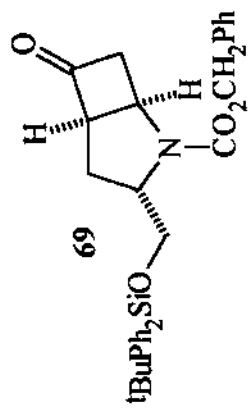
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 55°C) da estrutura **68**.



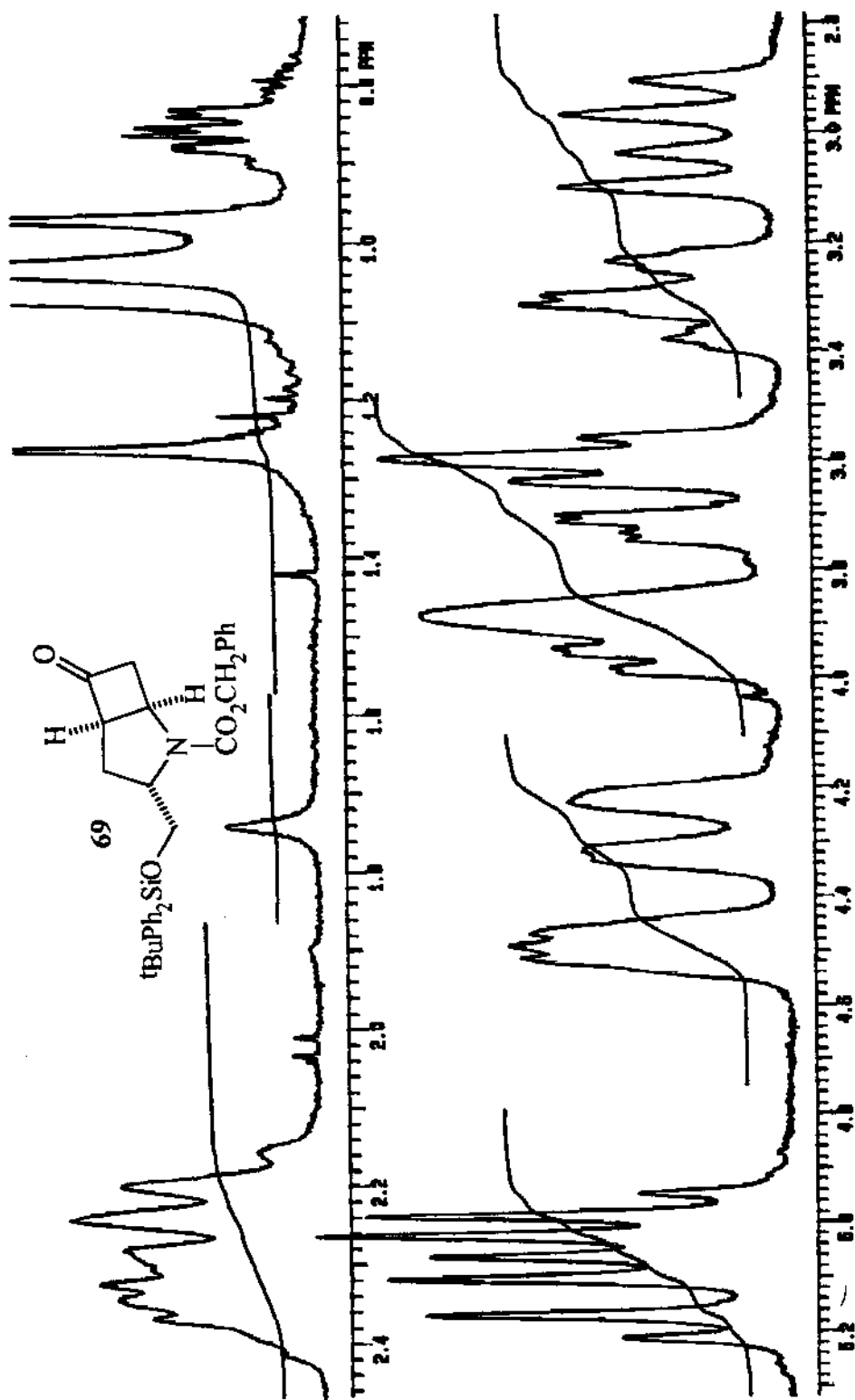
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 55°C) da estrutura **68**.



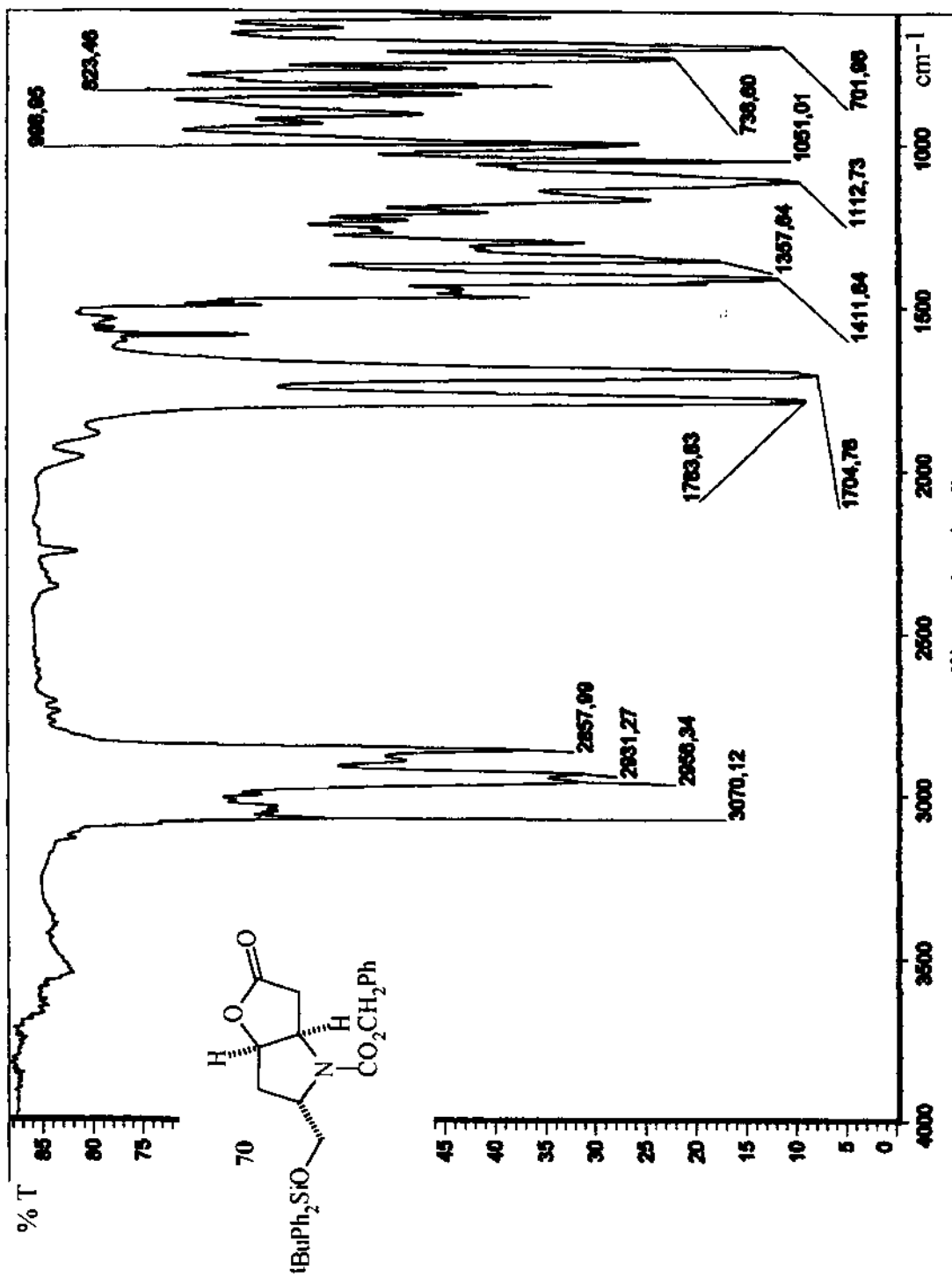
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 69.



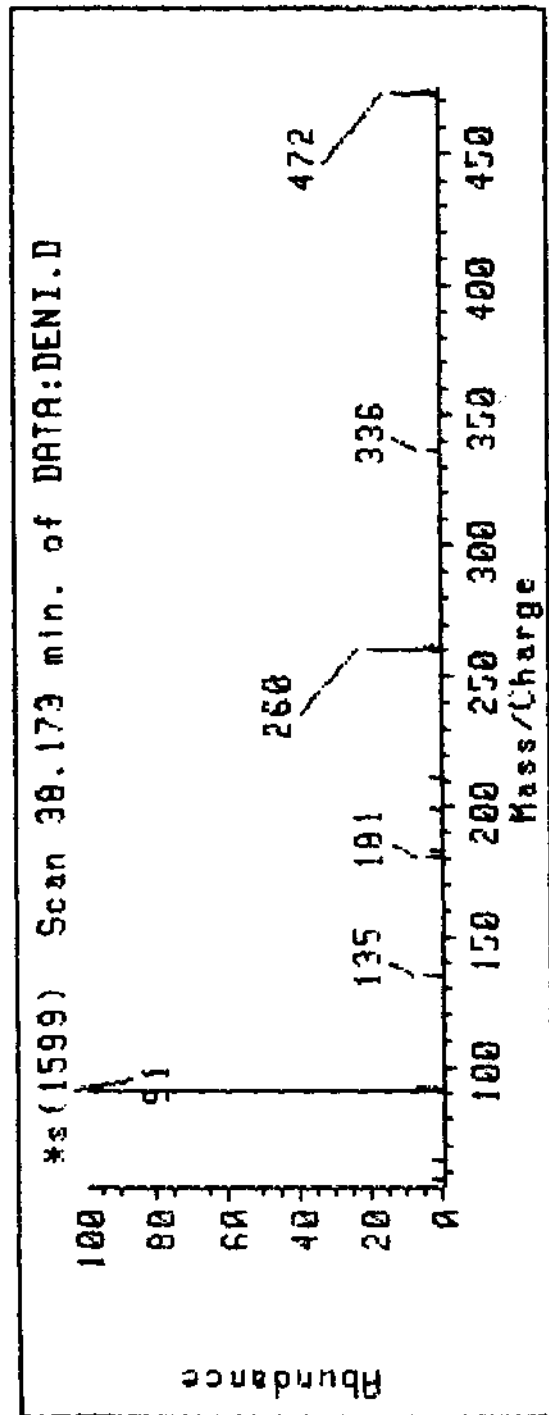
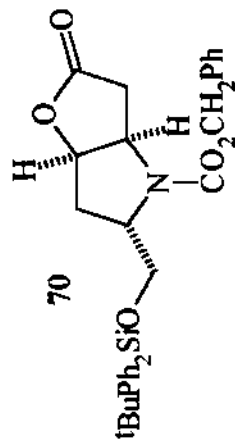
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 69.



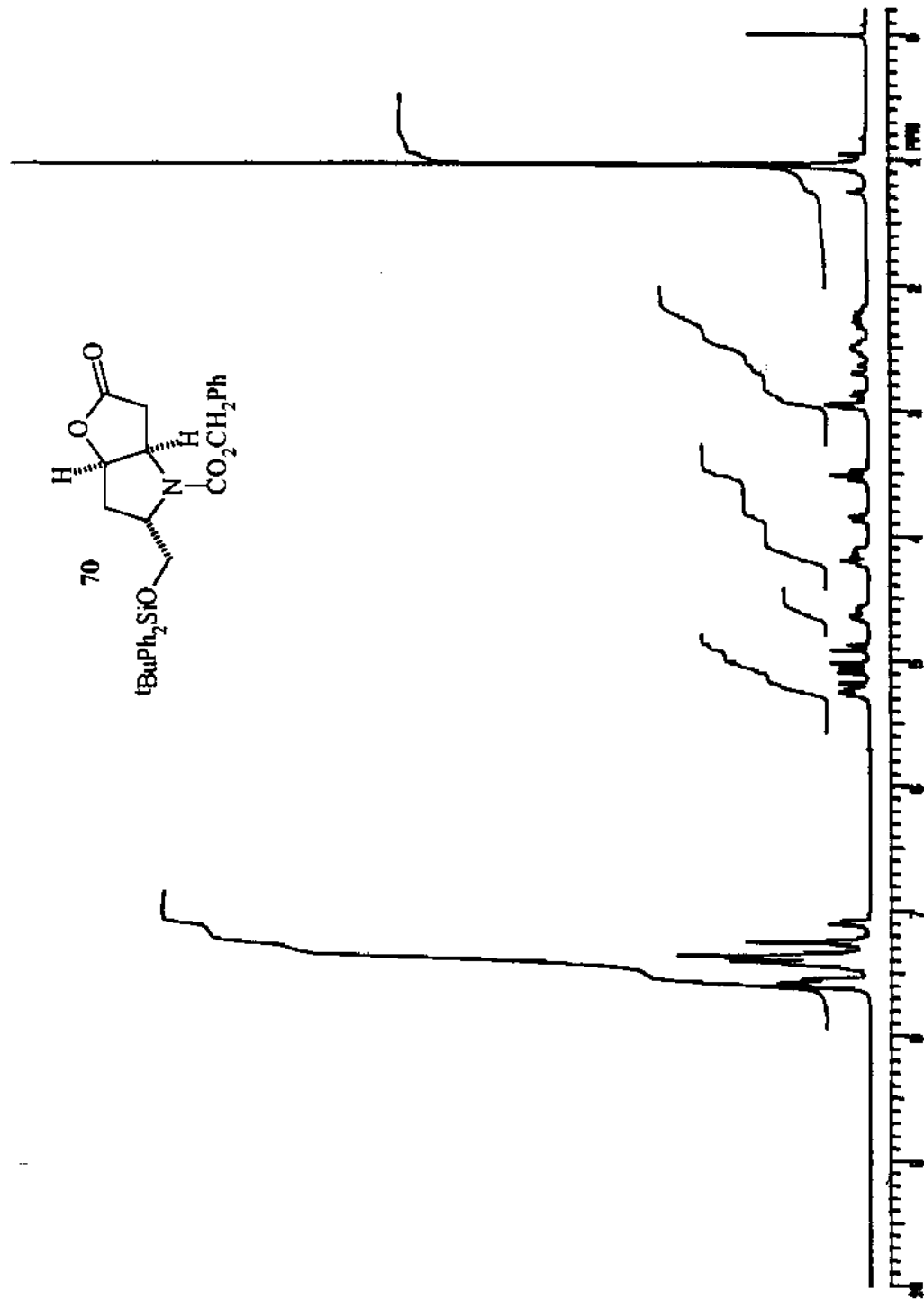
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **69**.



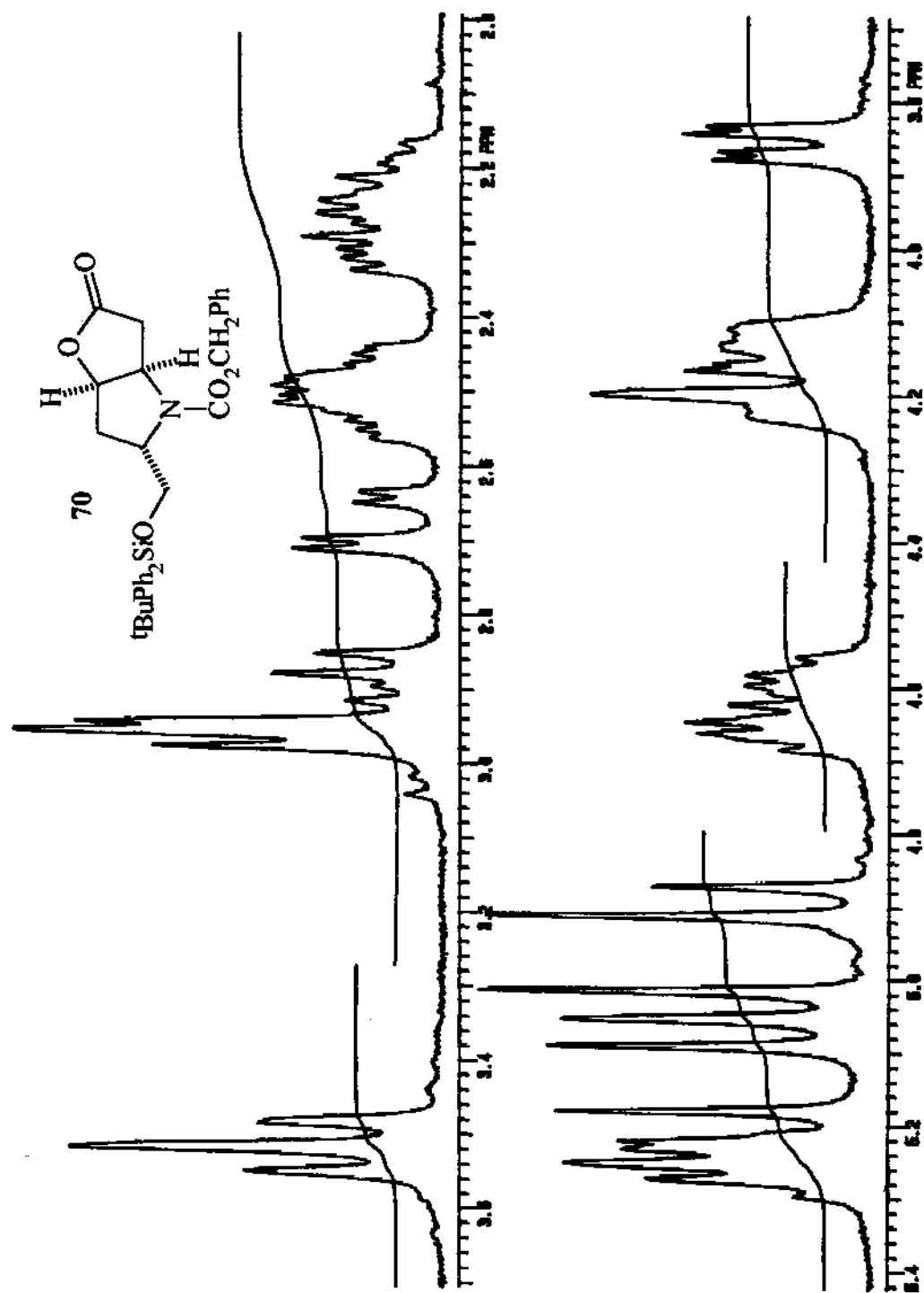
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 70.



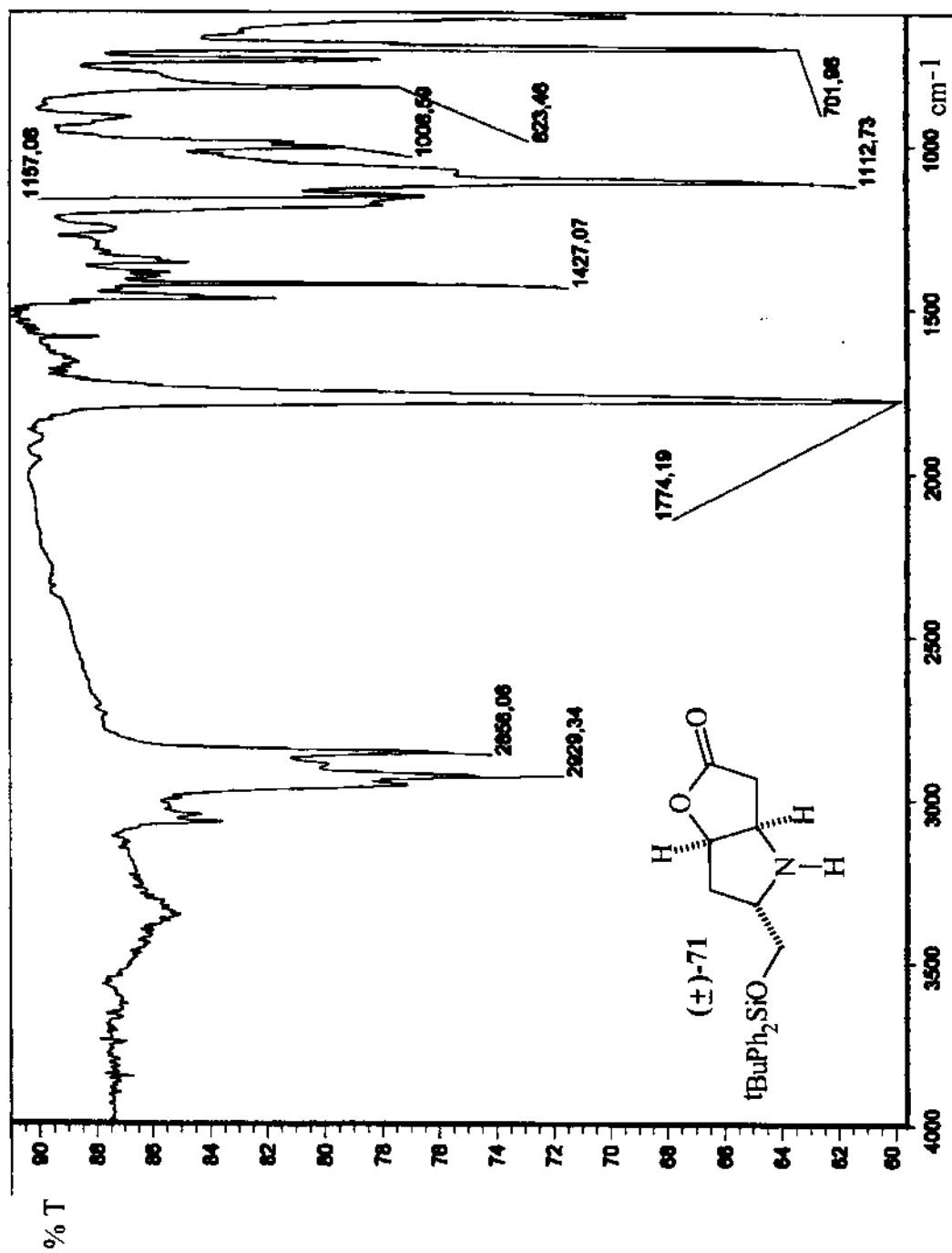
Espectro de massas da estrutura 70.



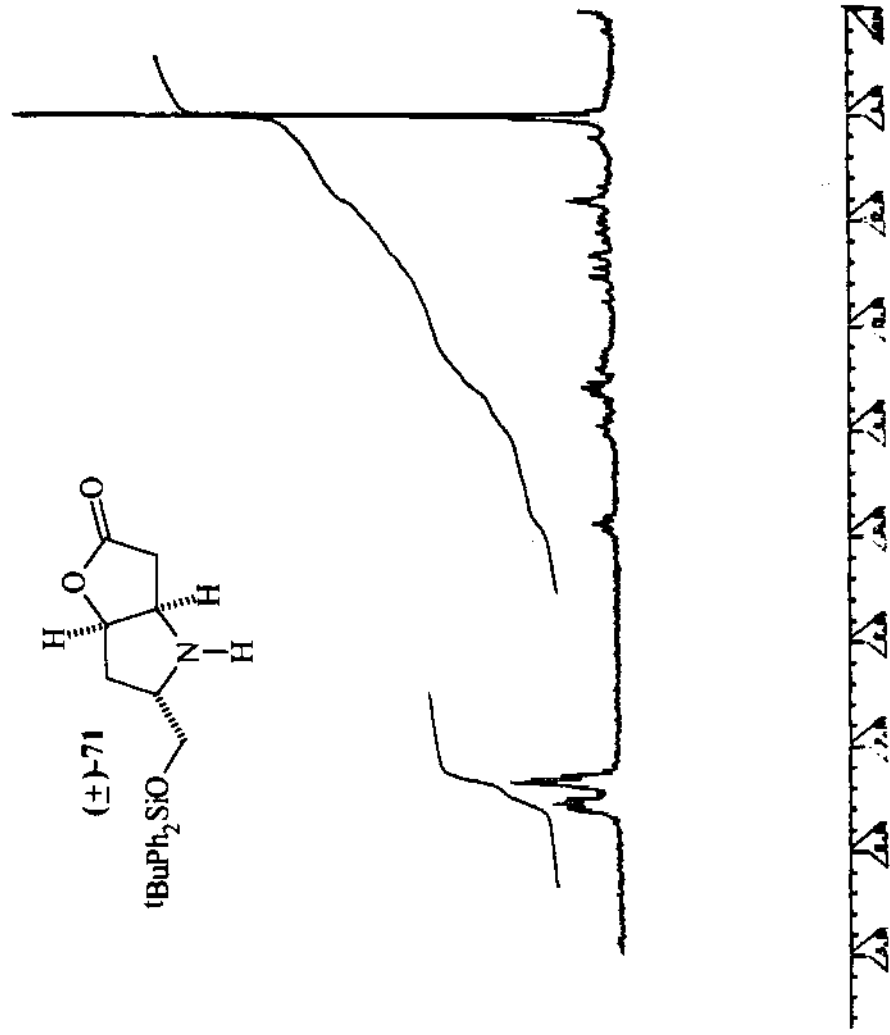
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 70.



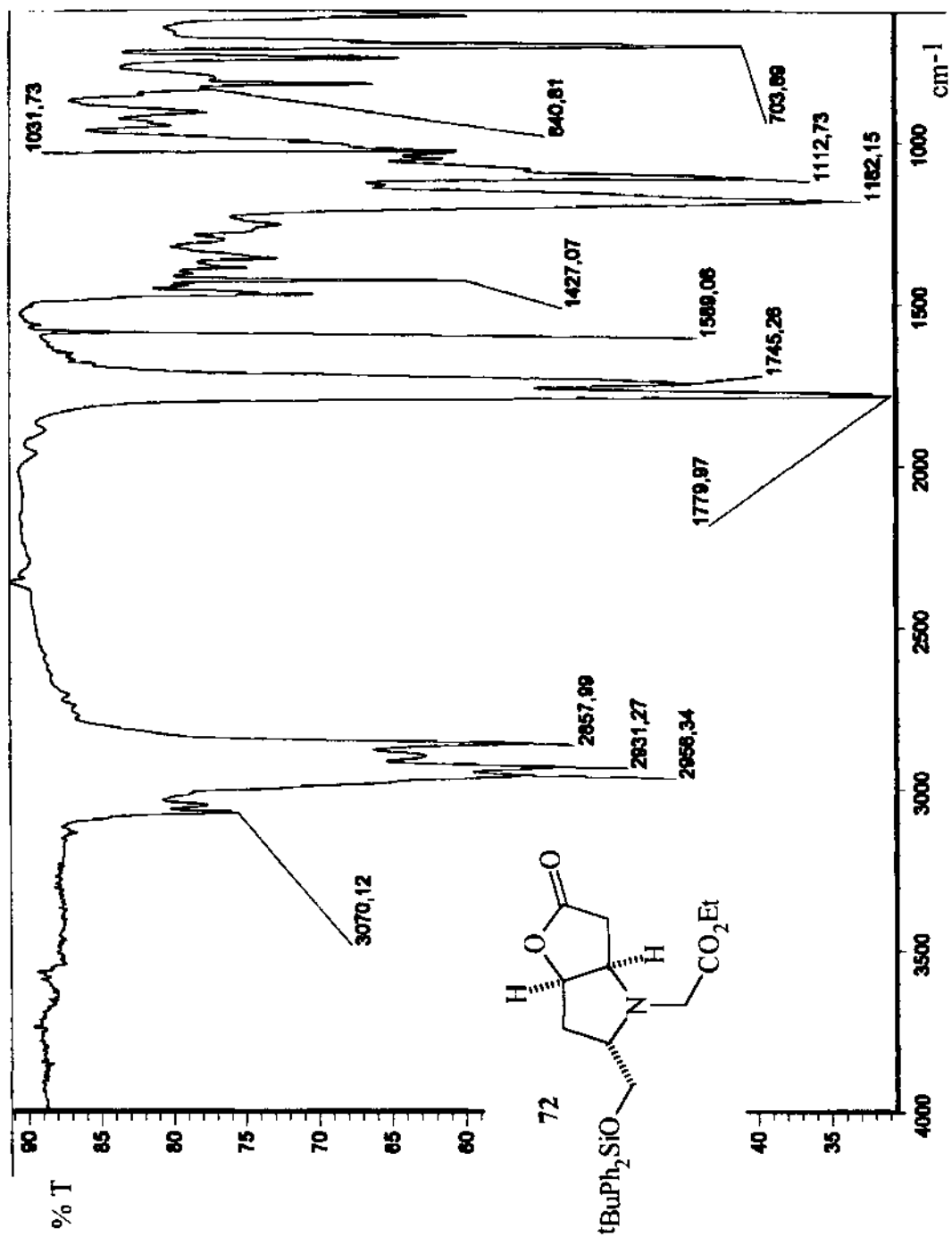
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura 70.



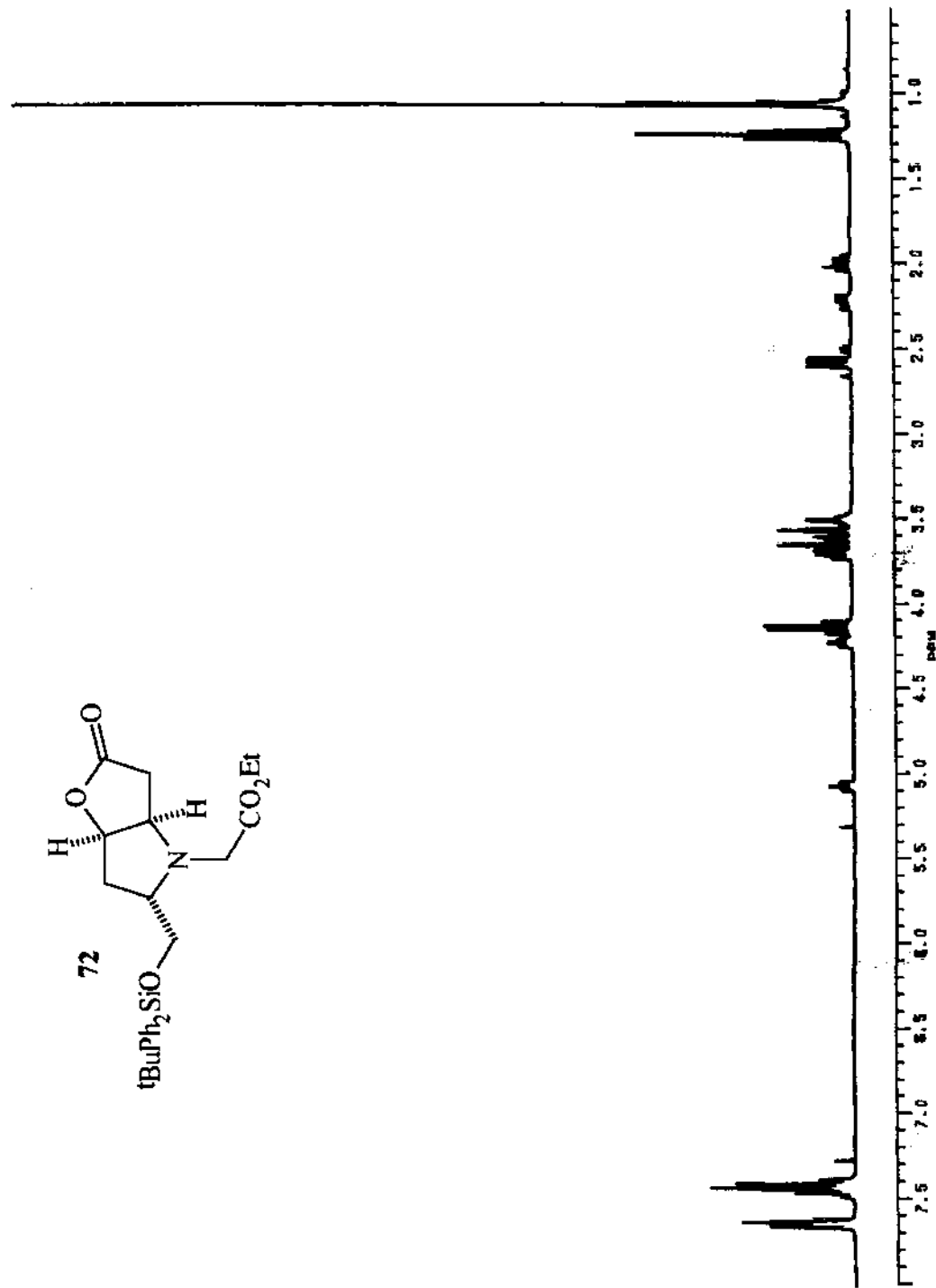
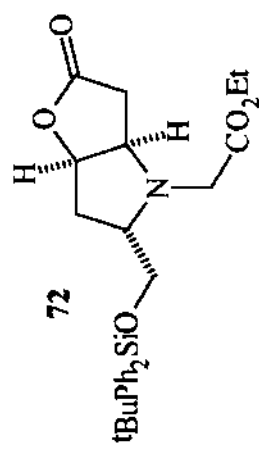
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura (±)-71.



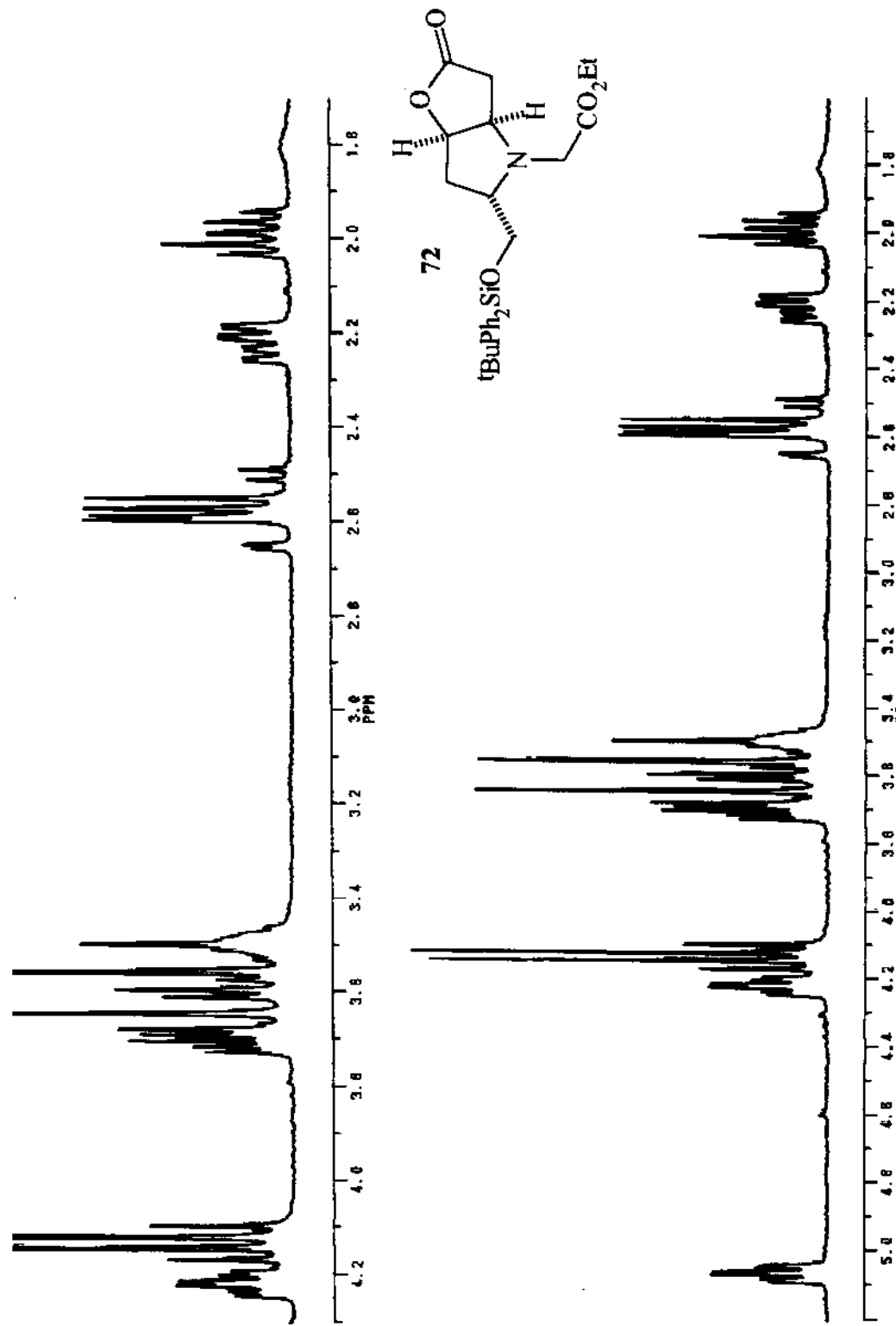
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 80 MHz) da estrutura (+)-71.



Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 72.

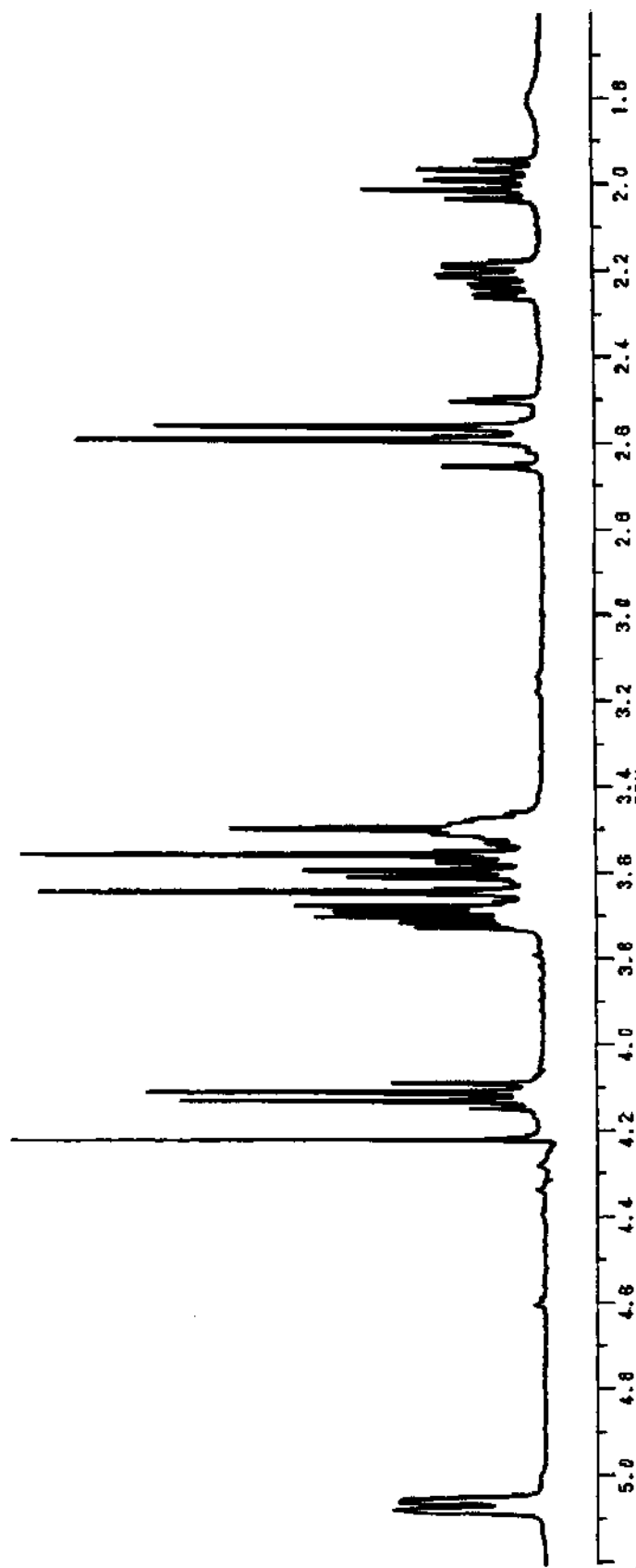
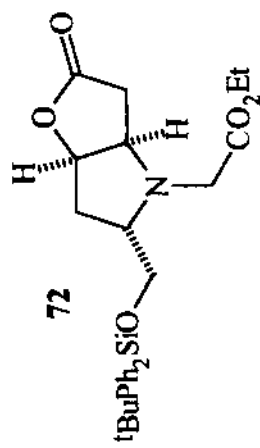


Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 72.

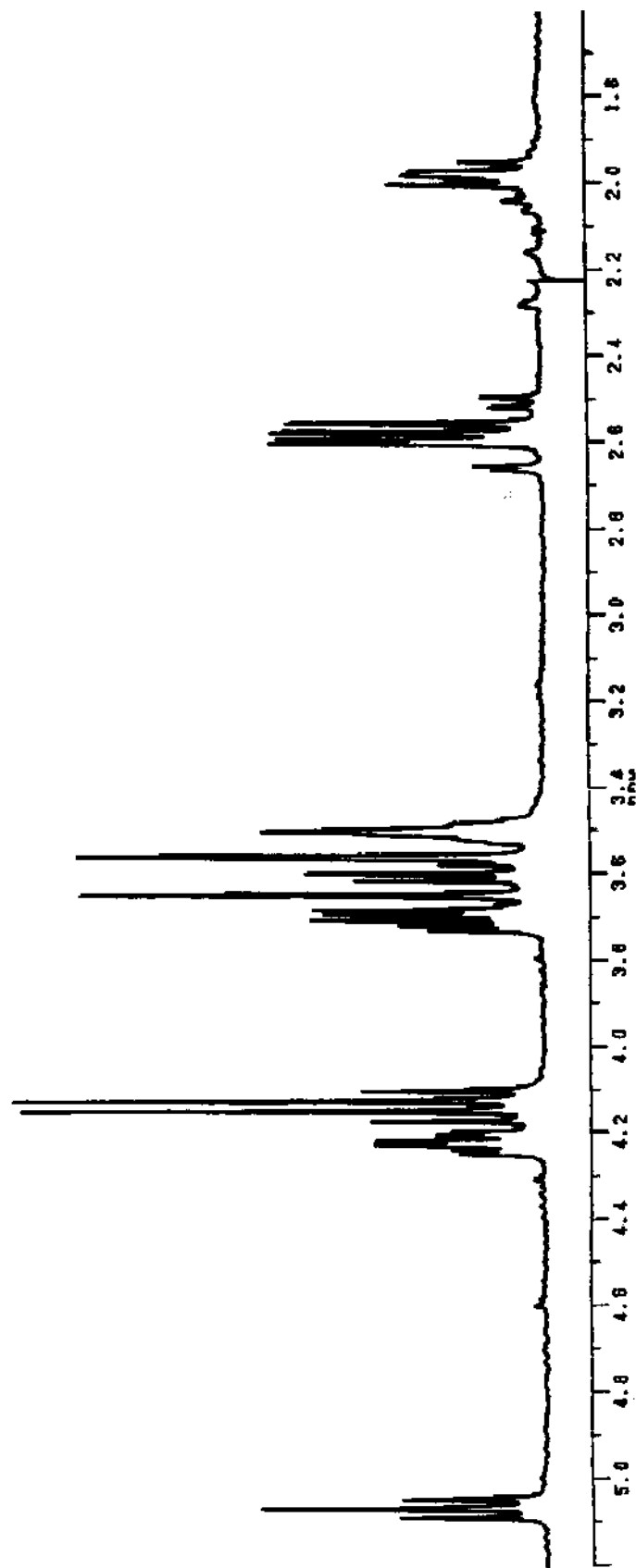
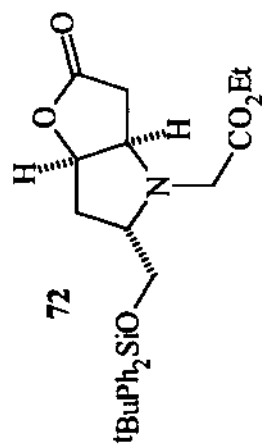


Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 72.



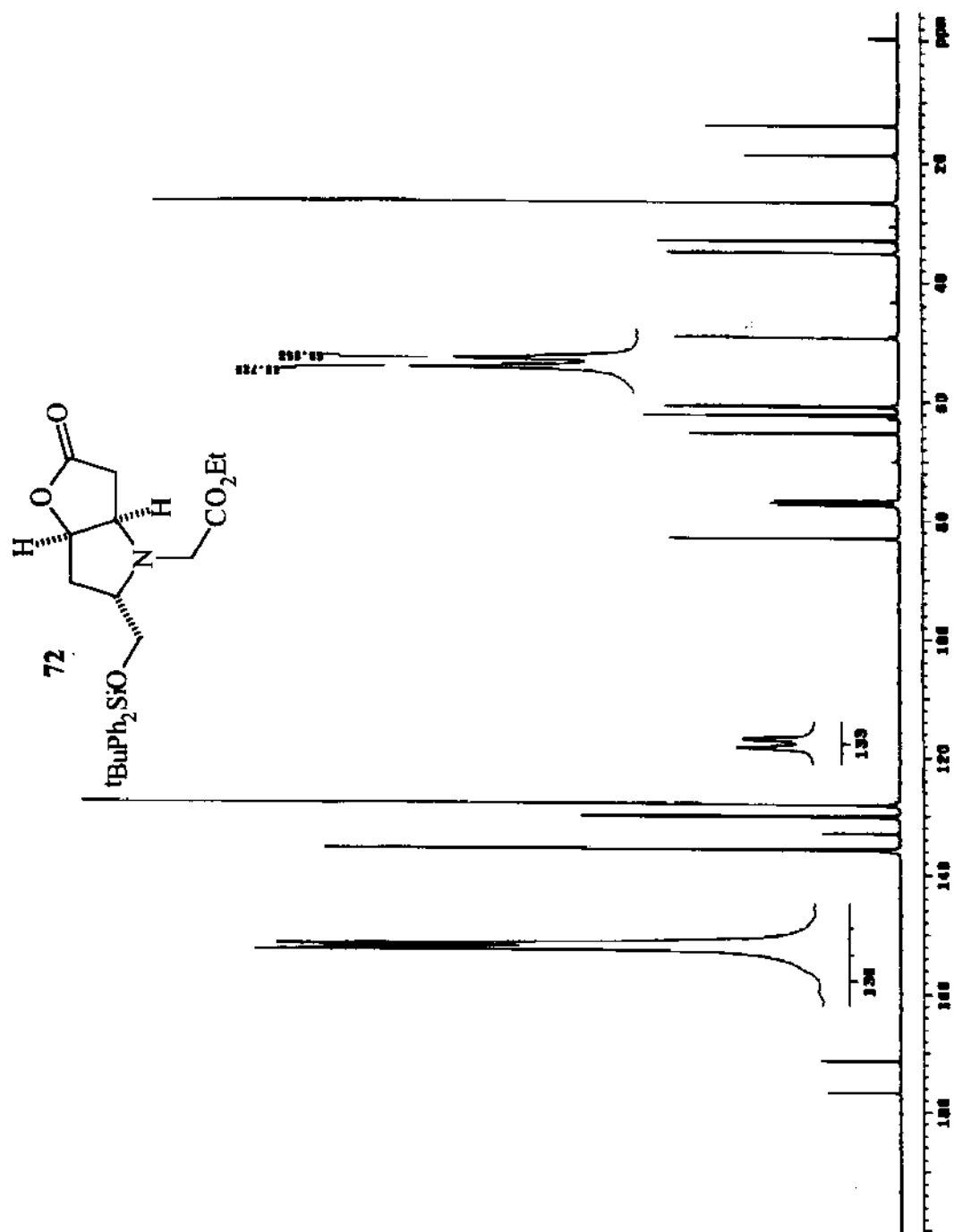


Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) com dupla irradiação a 4,21 ppm.

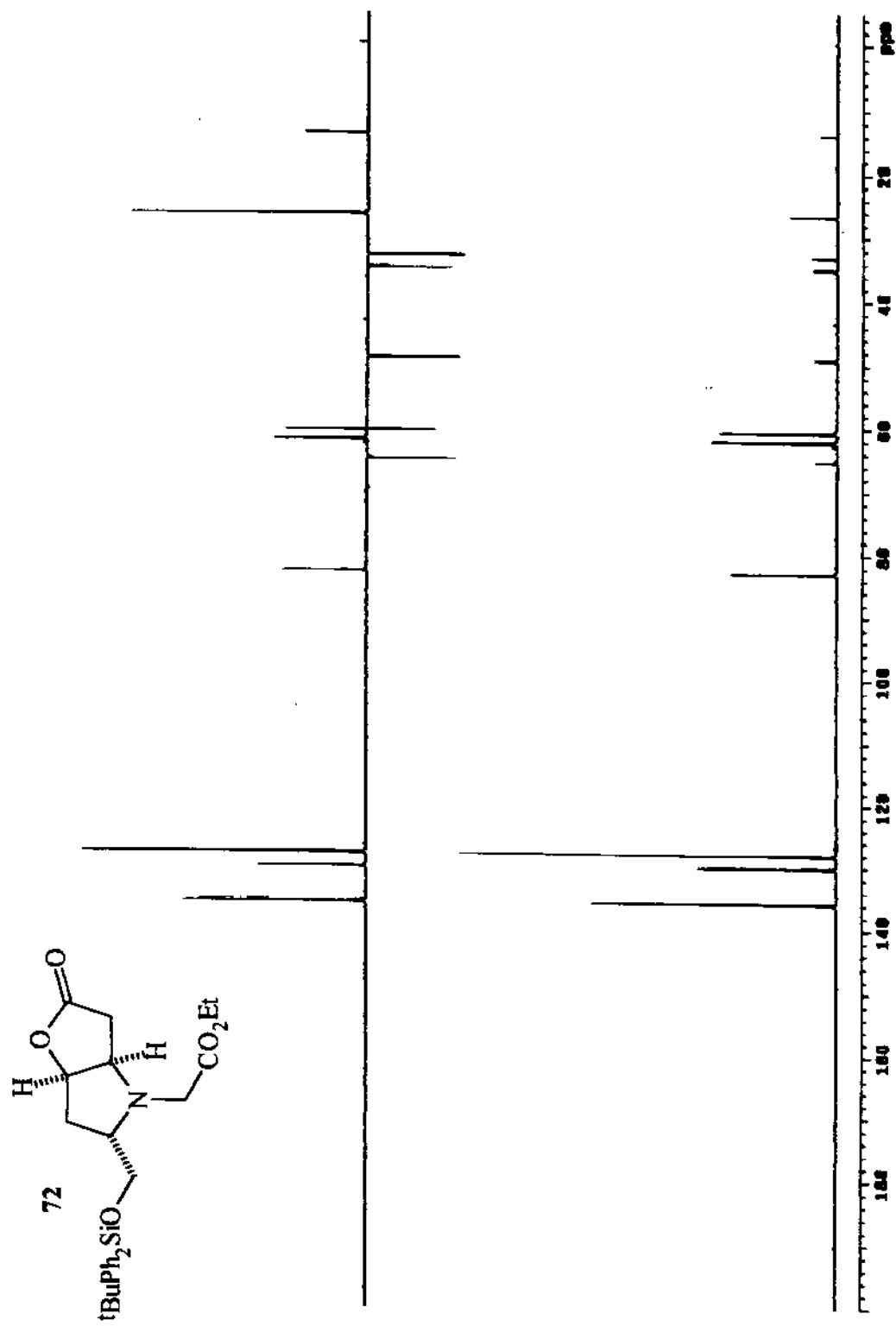


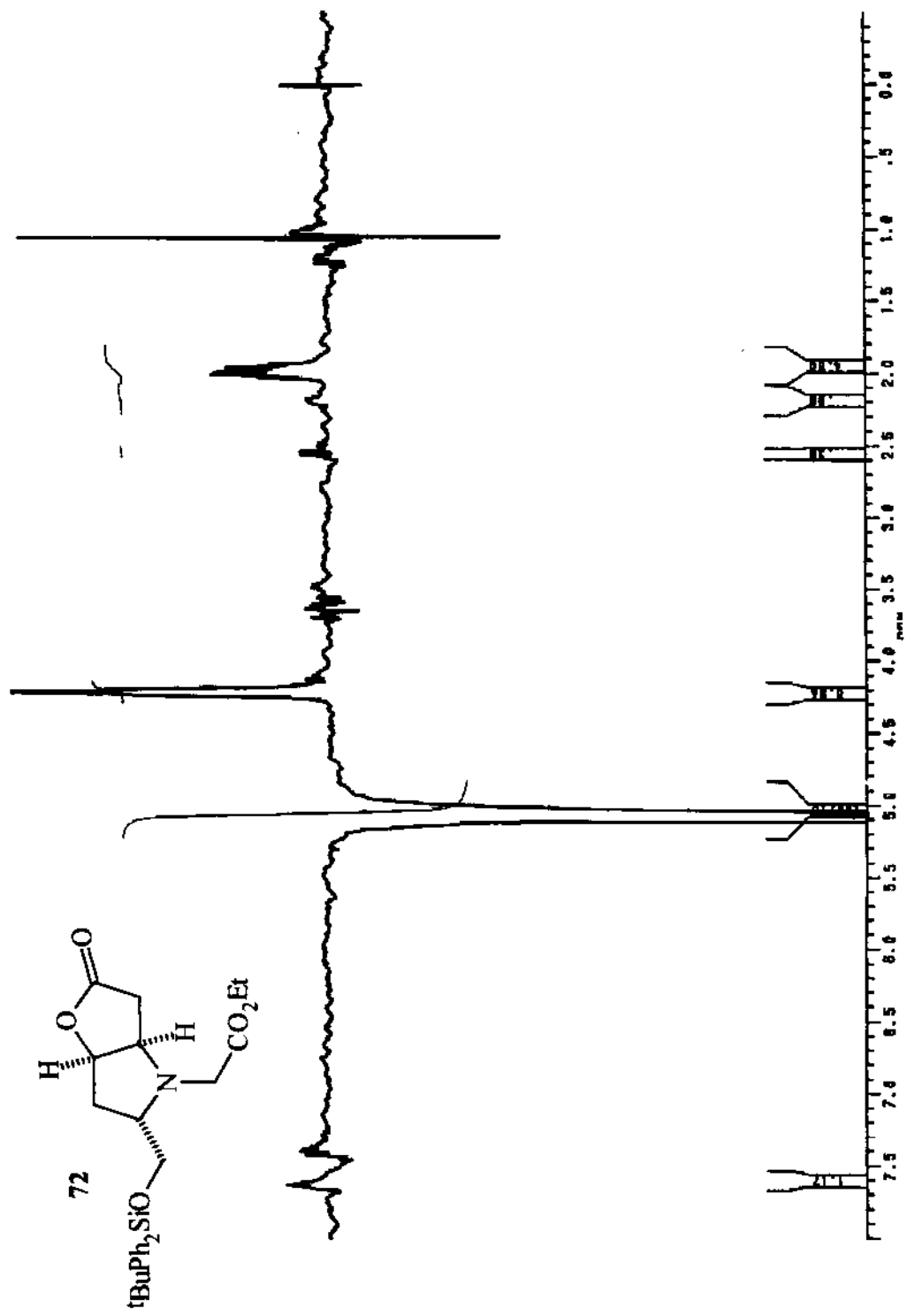
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) com dupla irradiação a 2,21 ppm.



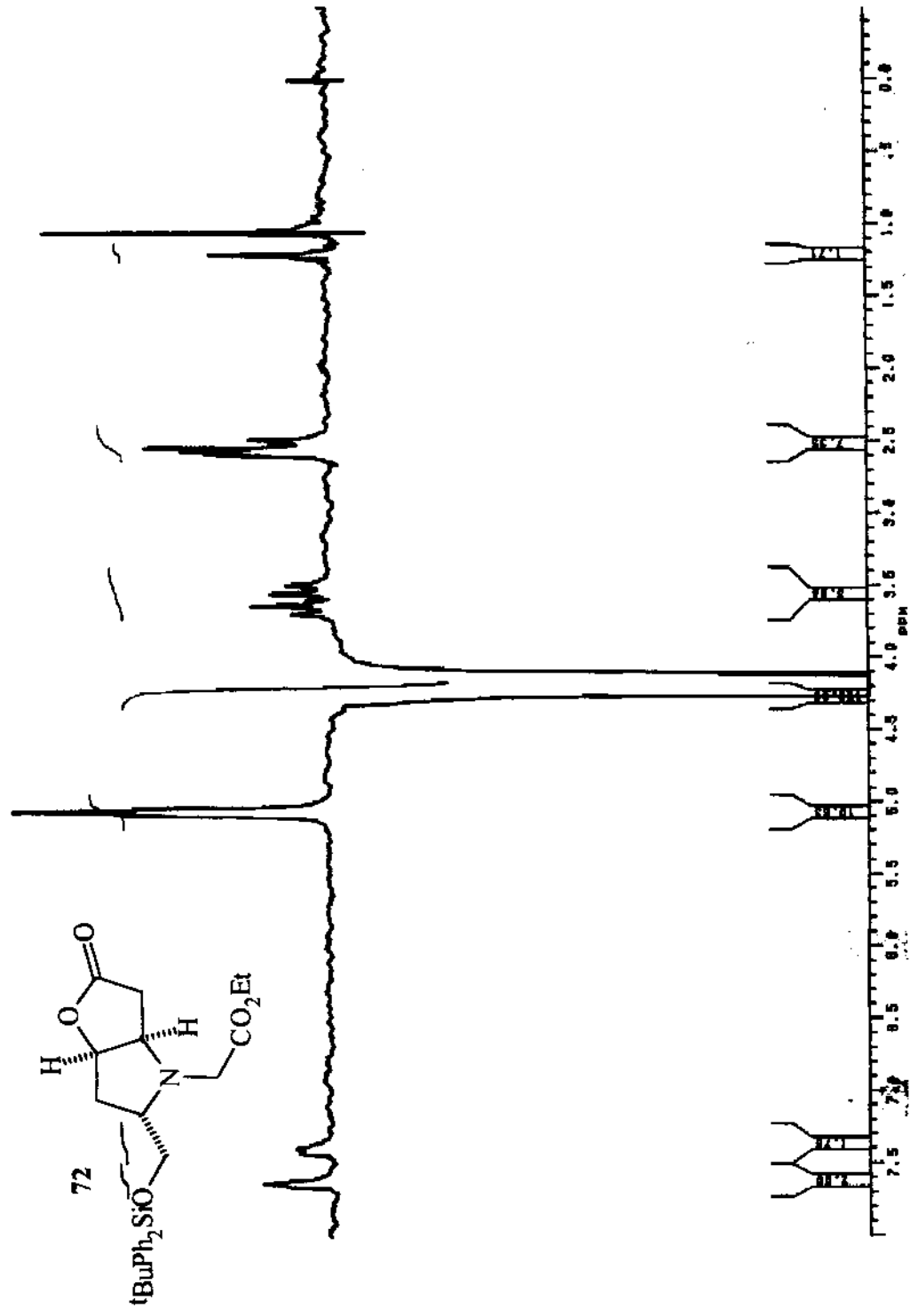


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da estrutura 72.

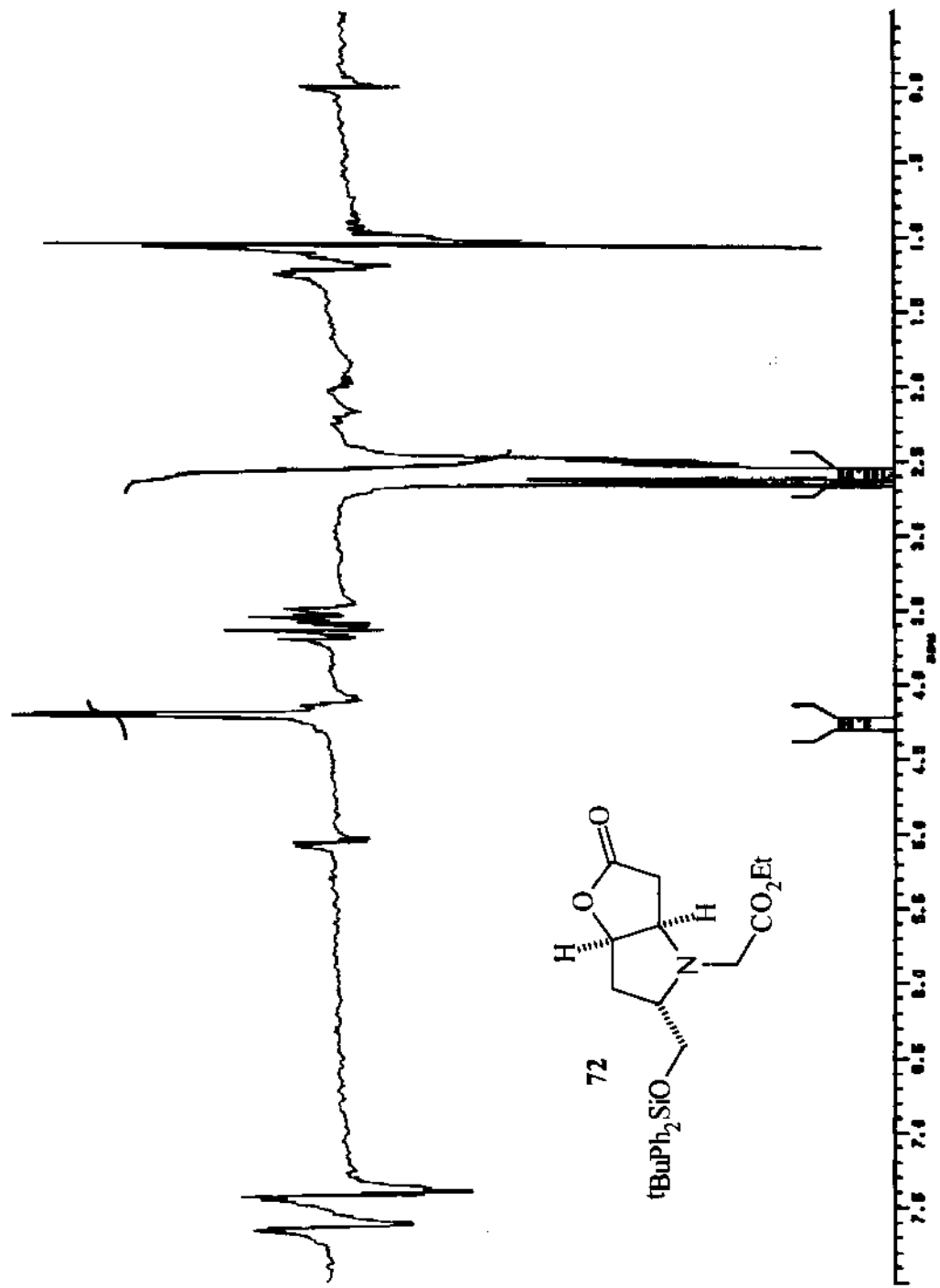




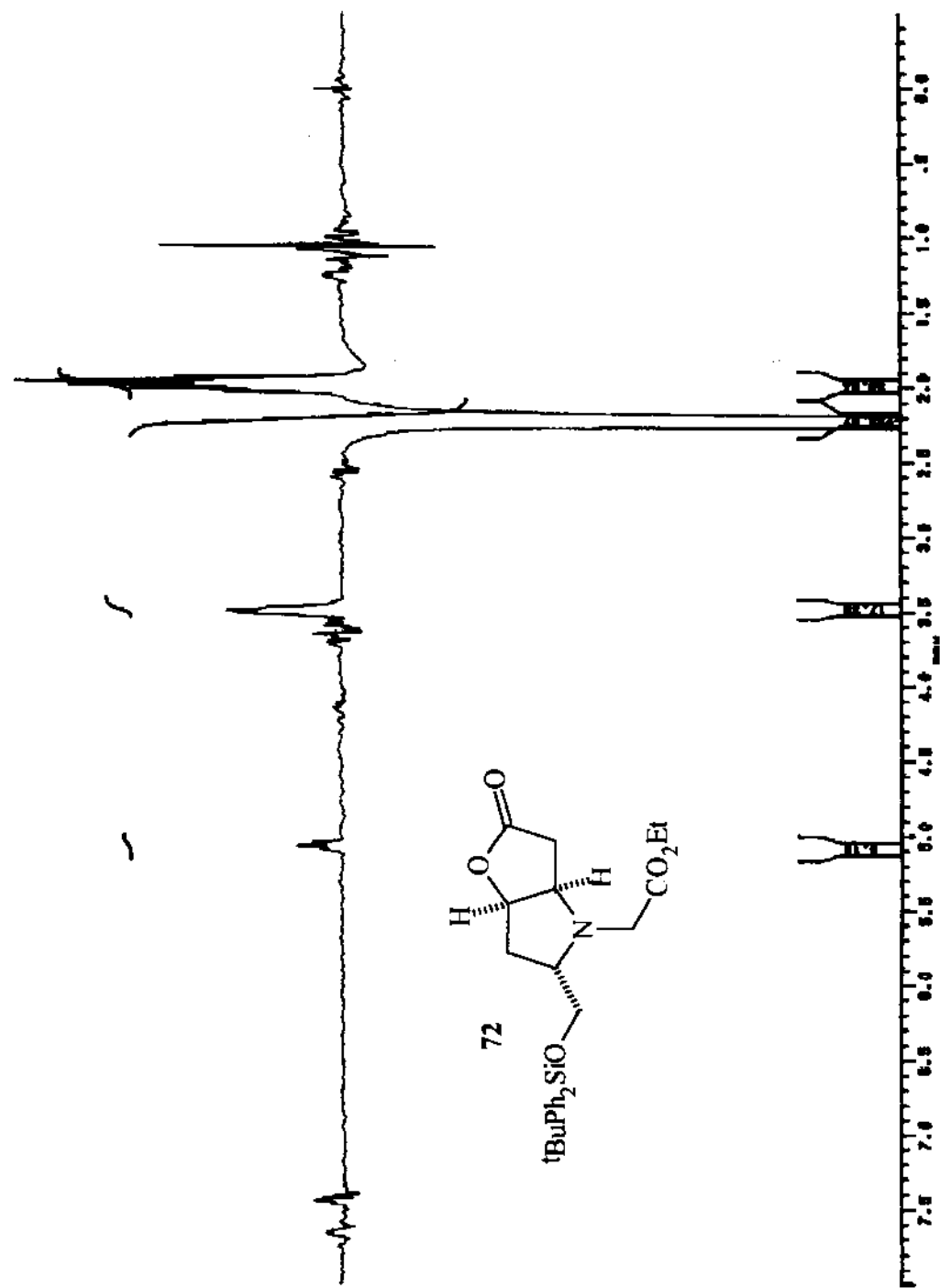
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura 72, com diferença de NOE devido à irradiação em 5,06 ppm.



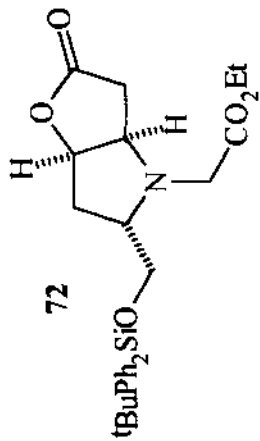
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura 72, com diferença de NOE devido à irradiação em 4,21 ppm.



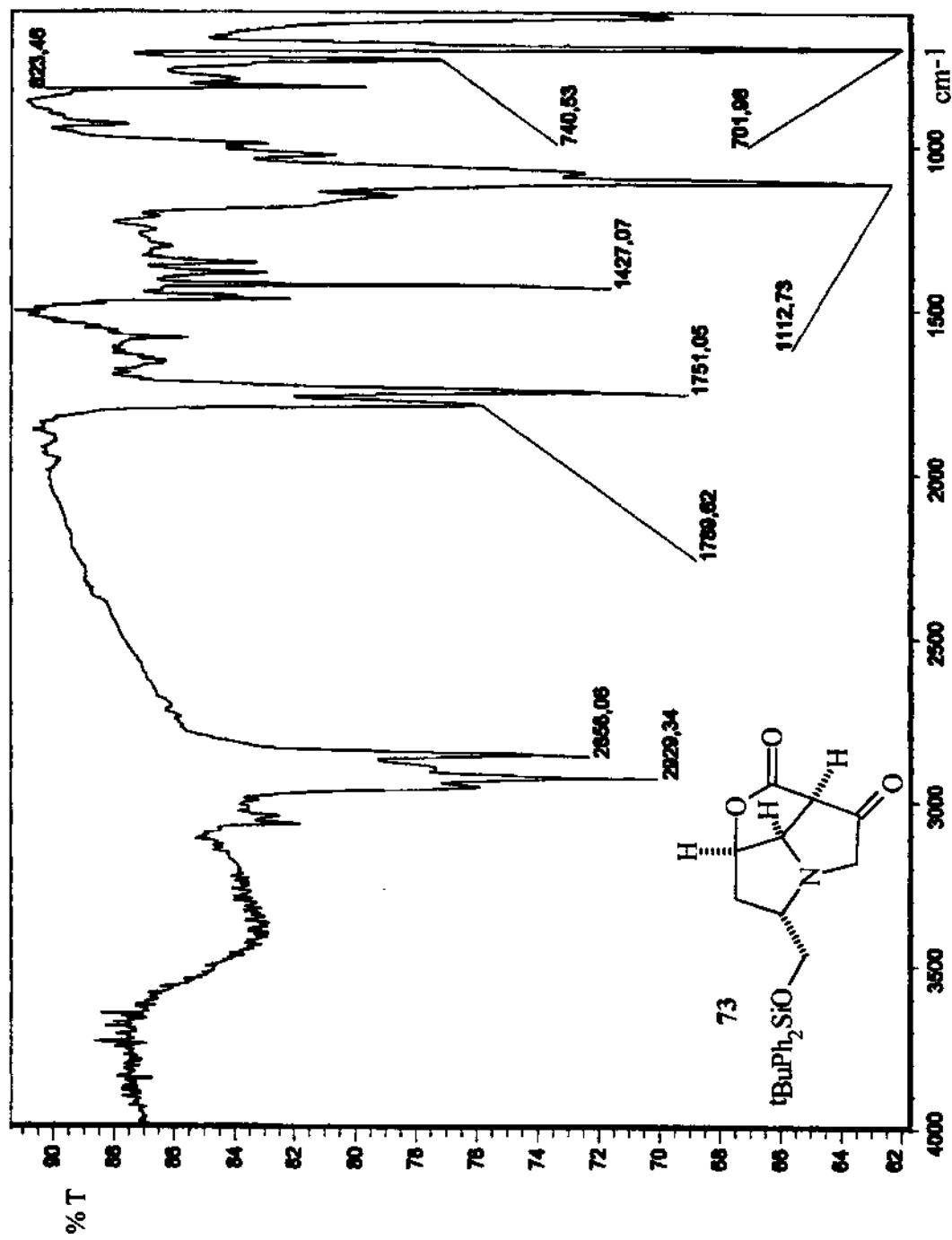
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 72, com diferença de NOE devido à irradiação em 2,61 ppm.

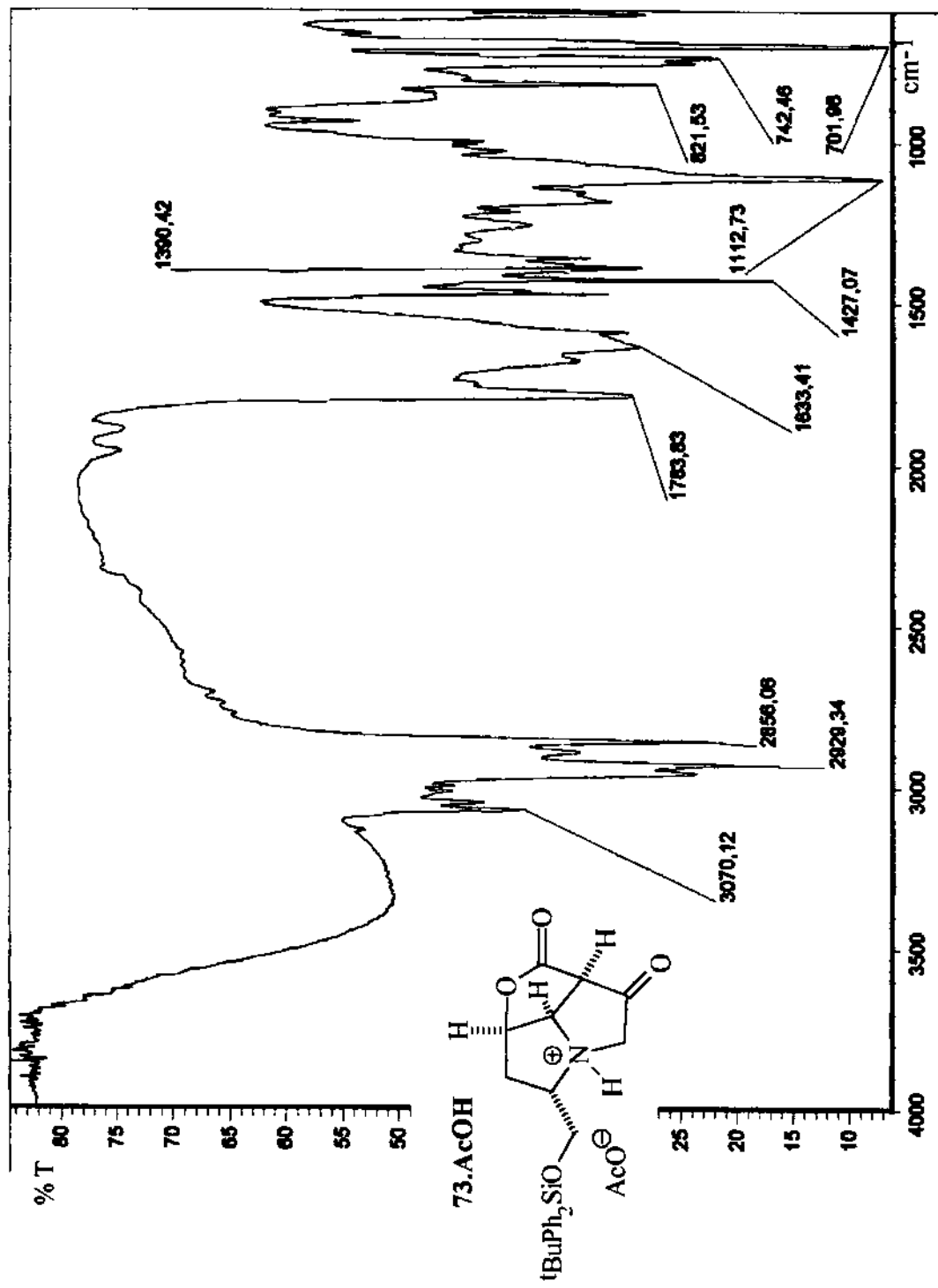


Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 72, com diferença de NOE devido à irradiação em 2,21 ppm.

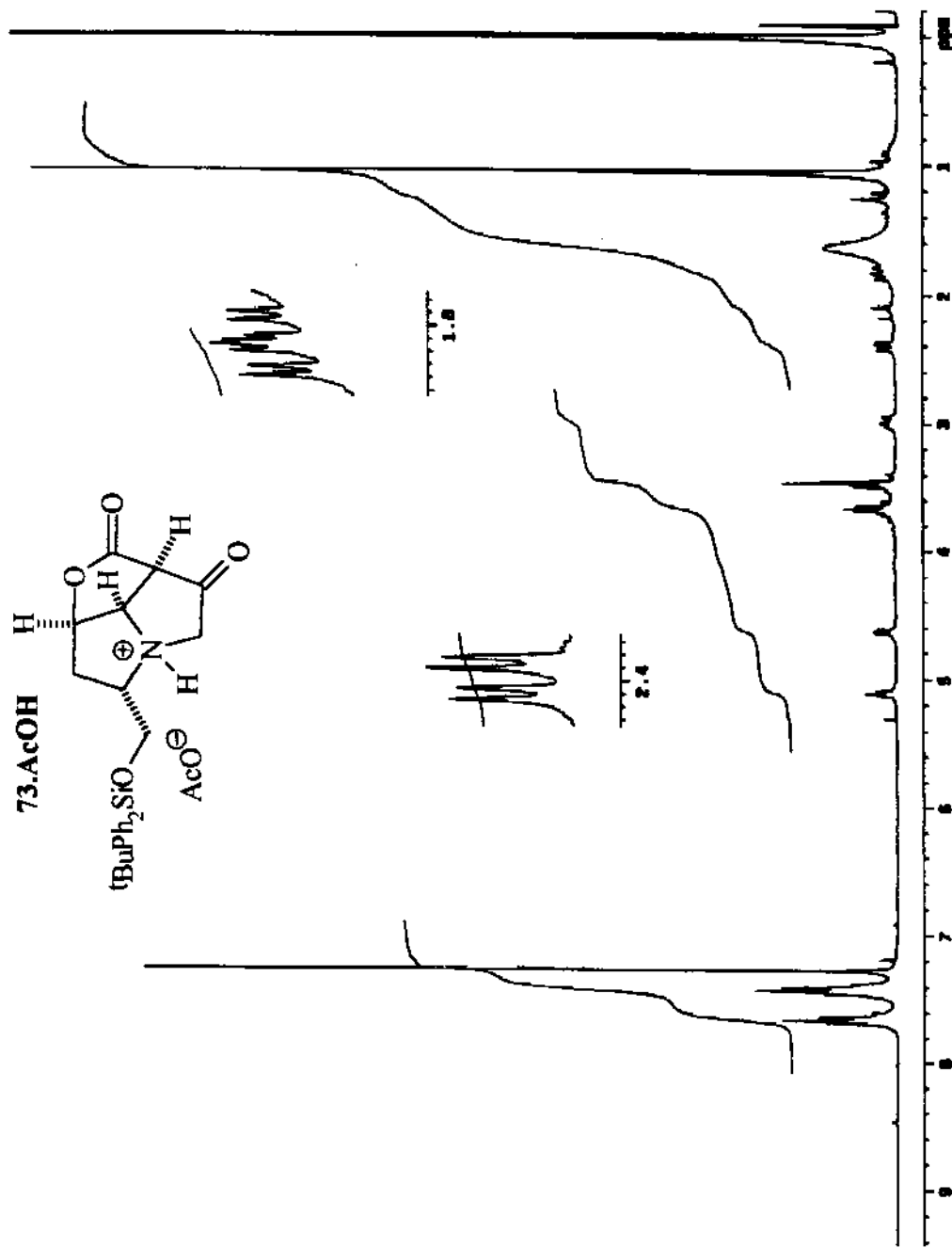


371

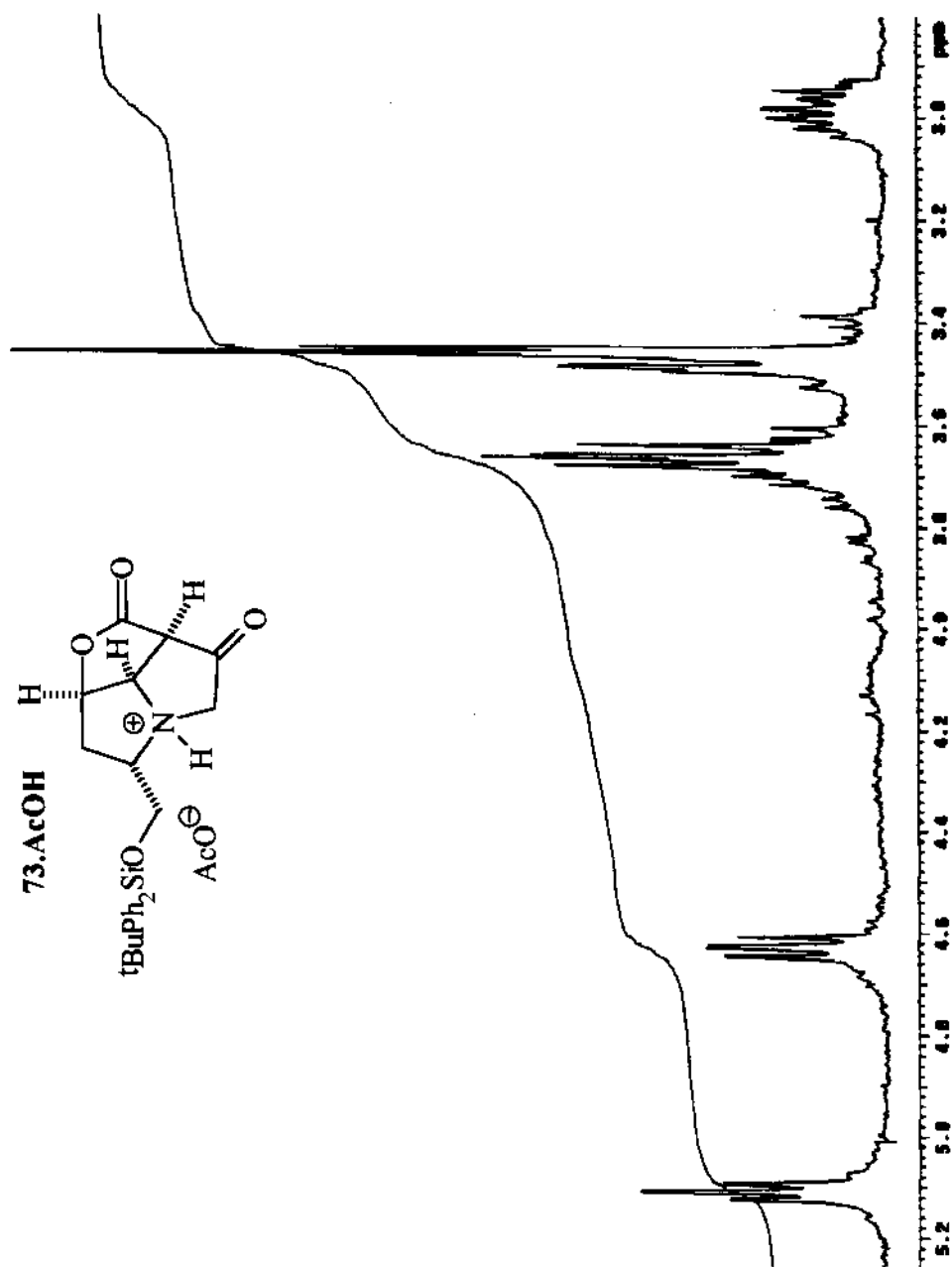




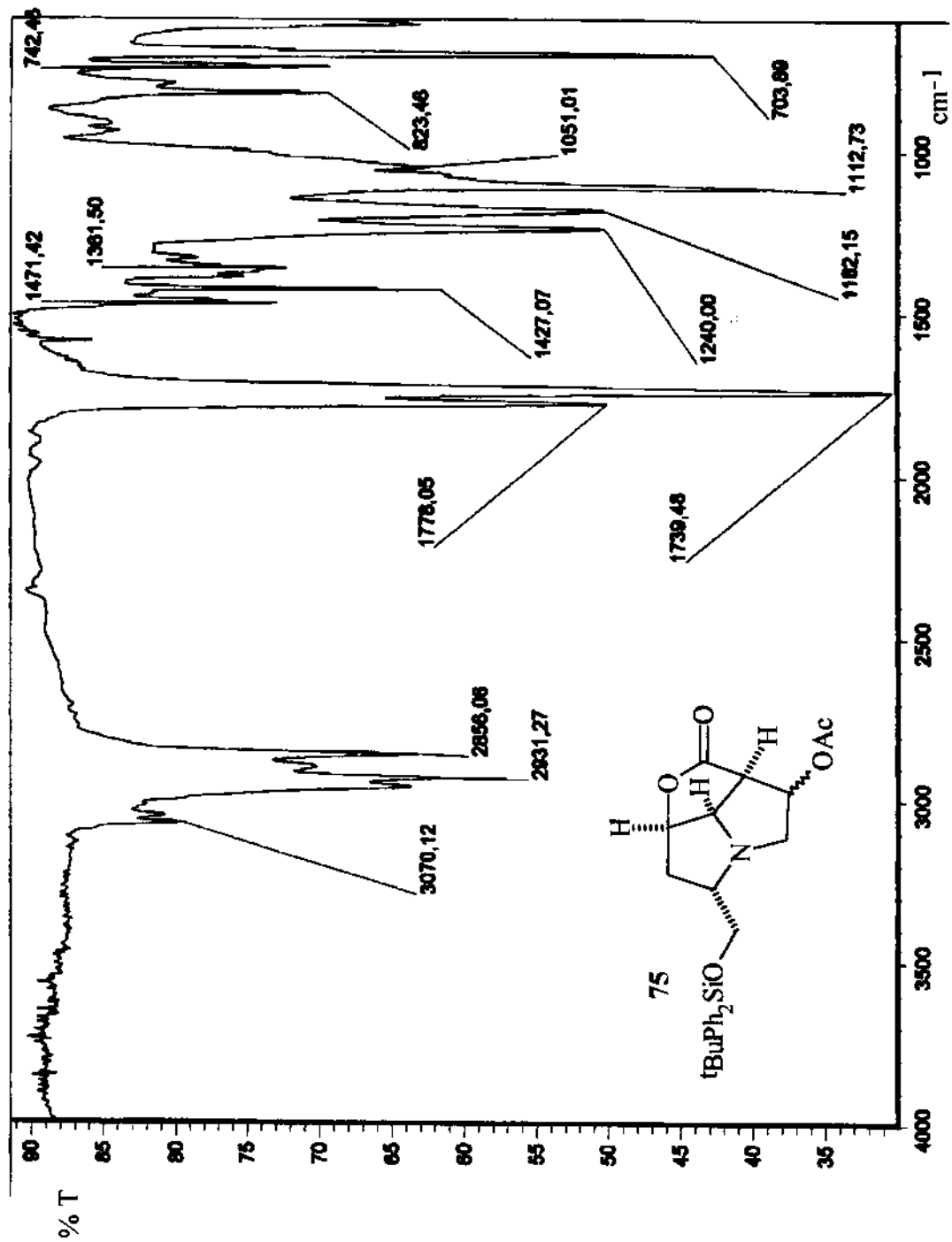
Espectro de infravermelho (filme líquido) do sal de anônio de AcOH com a estrutura 73 (material bruto).



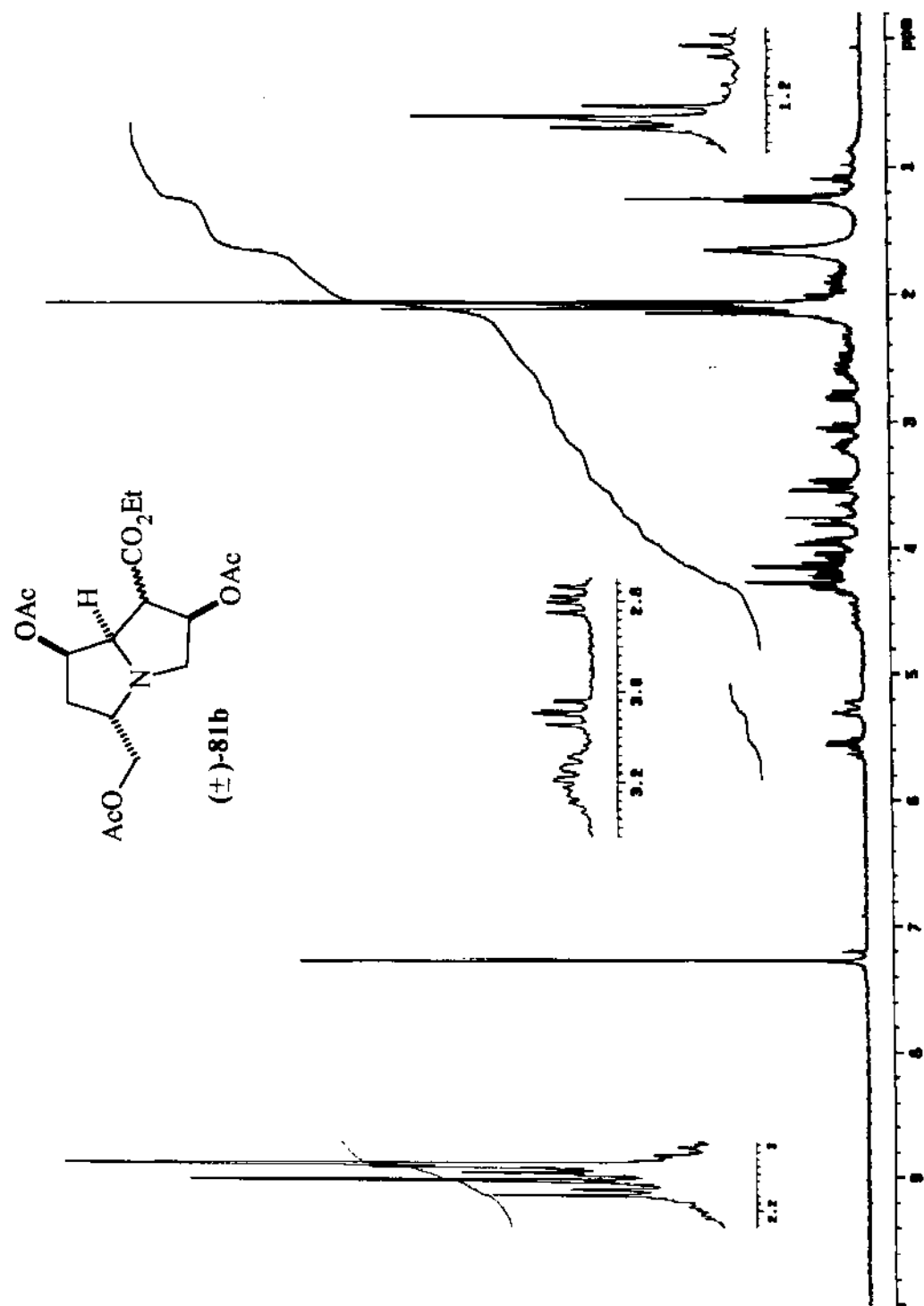
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do sal de amônio de AcOH com a estrutura **73** (material purificado por cromatografia em coluna *flash*).



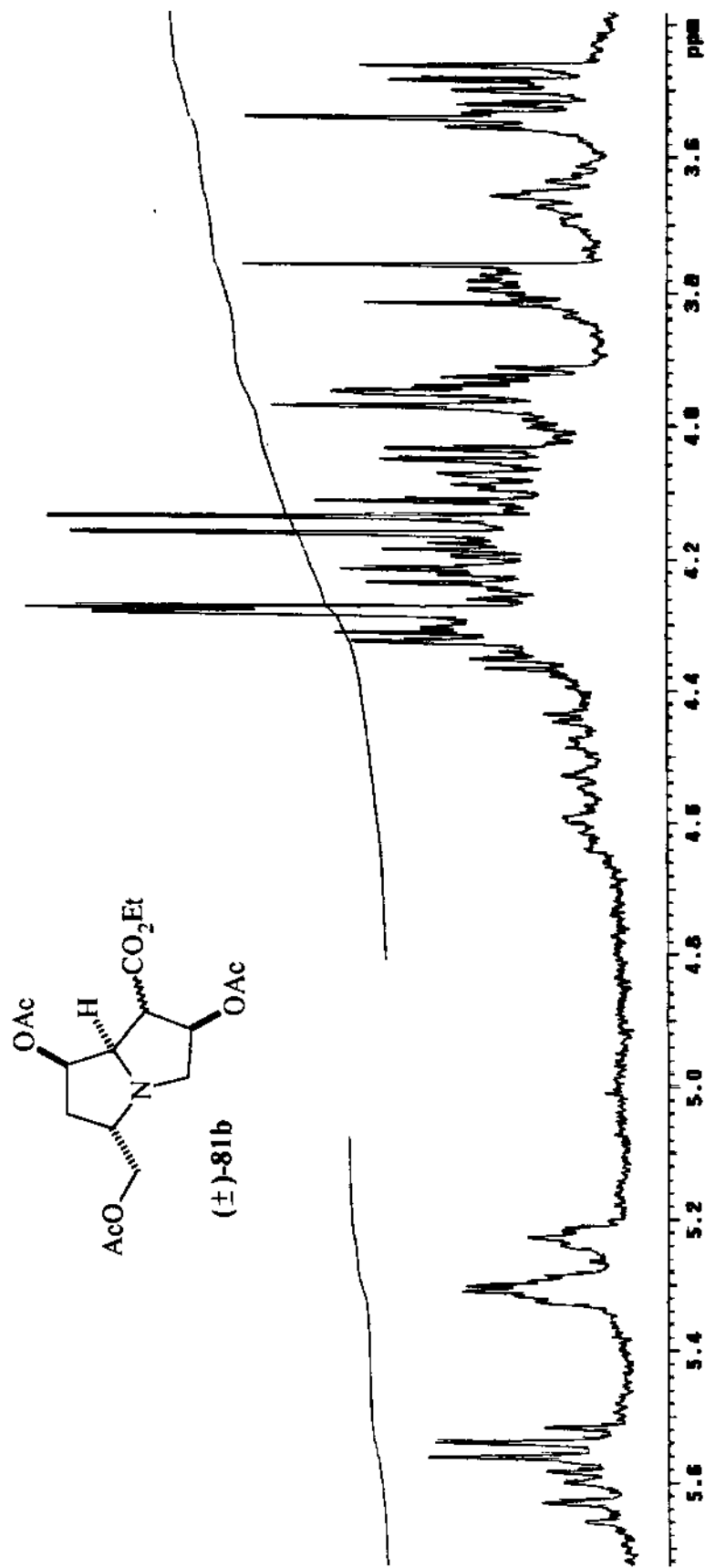
Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do sal de amônio de AcOH com a estrutura **73** (material purificado por cromatografia em coluna *flash*).



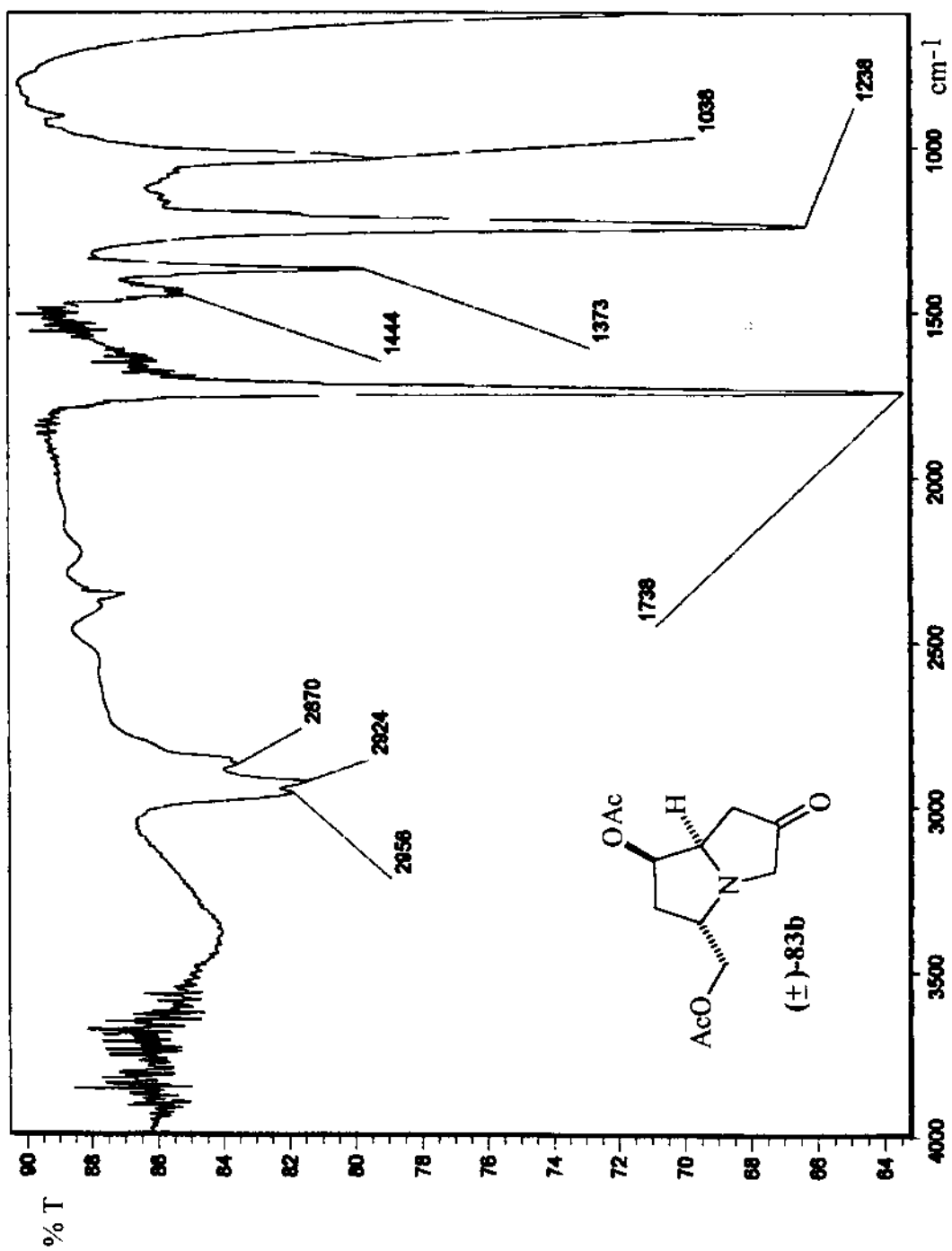
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura 75.



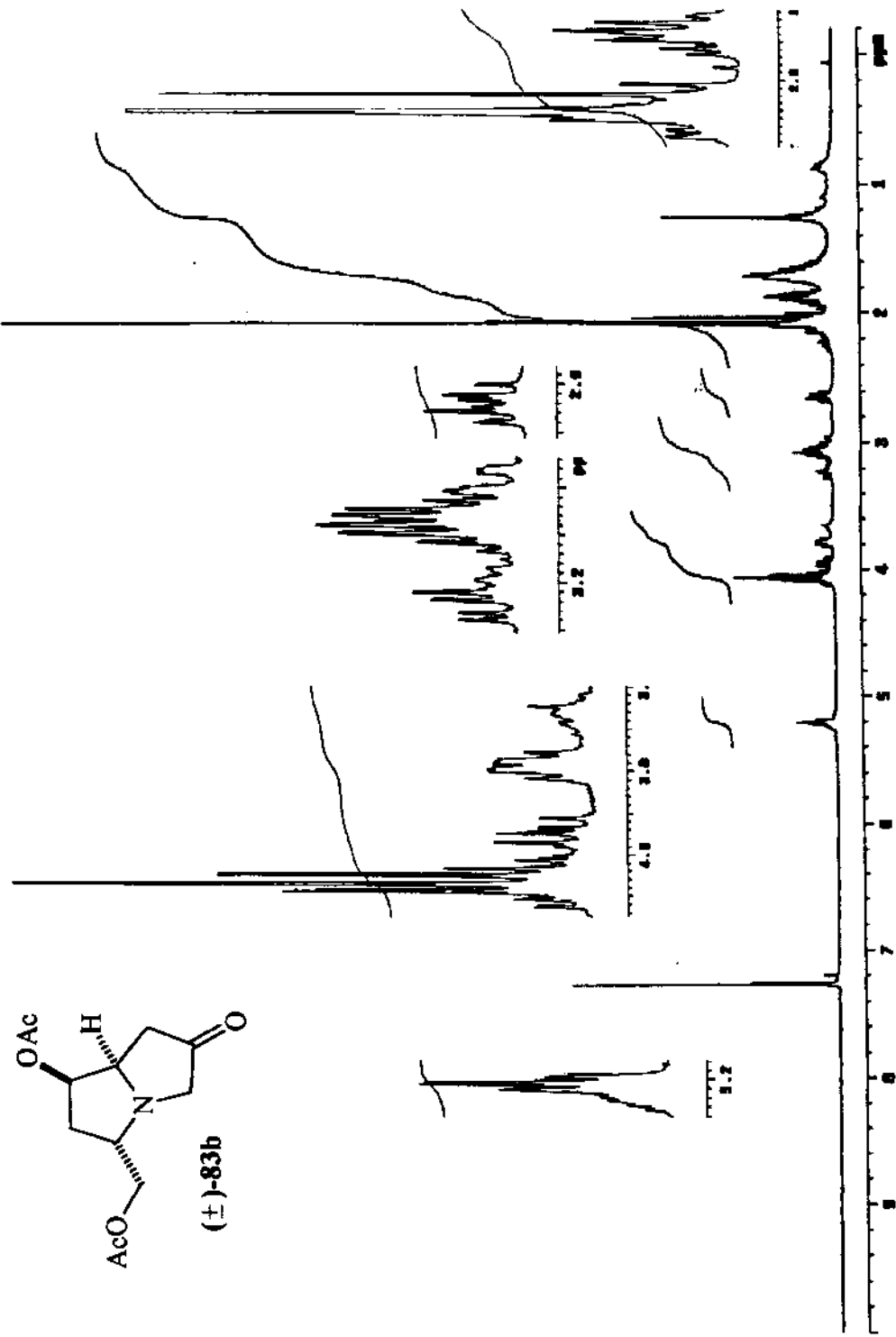
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura (±)-81b.



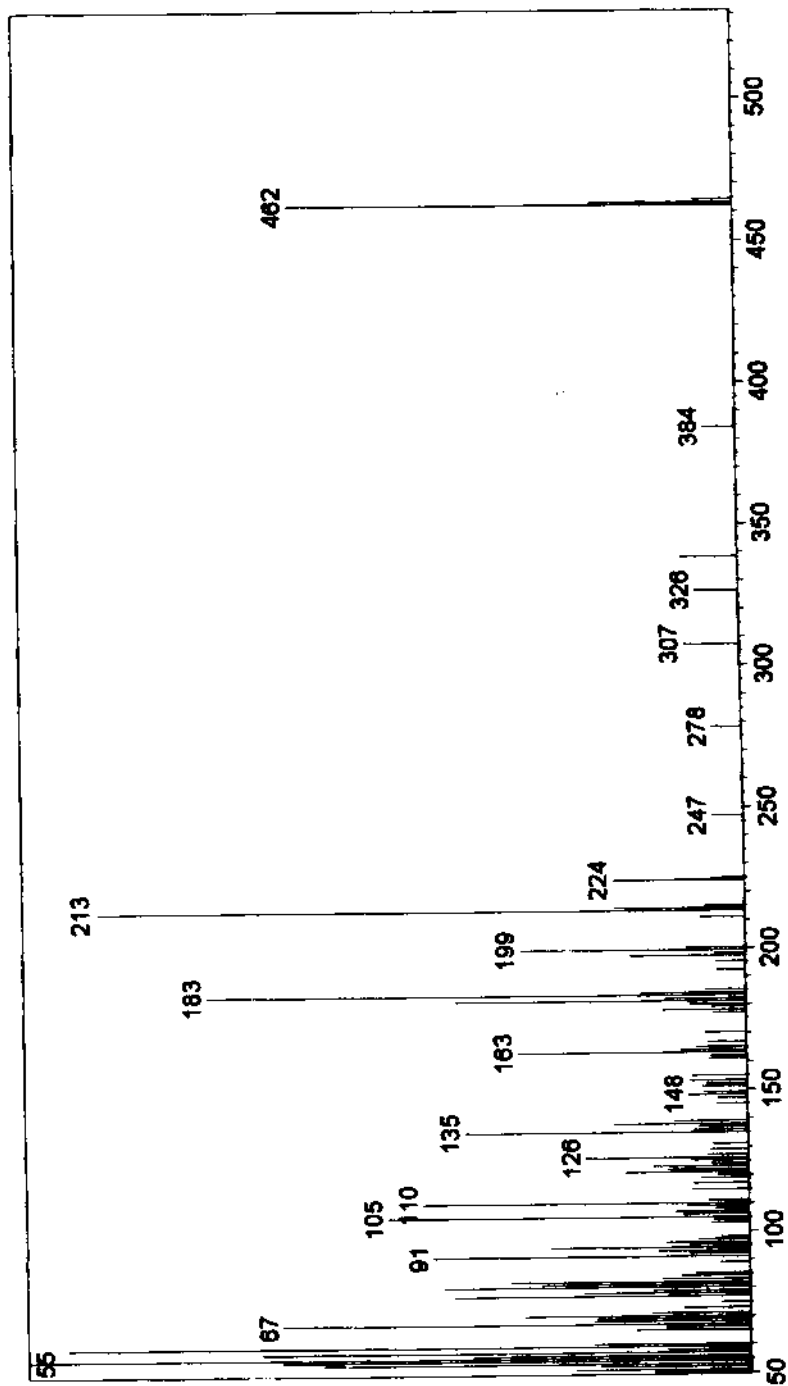
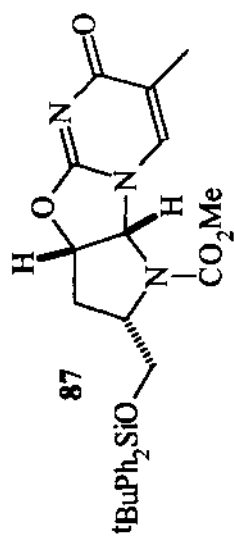
Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da estrutura (±)-81b.



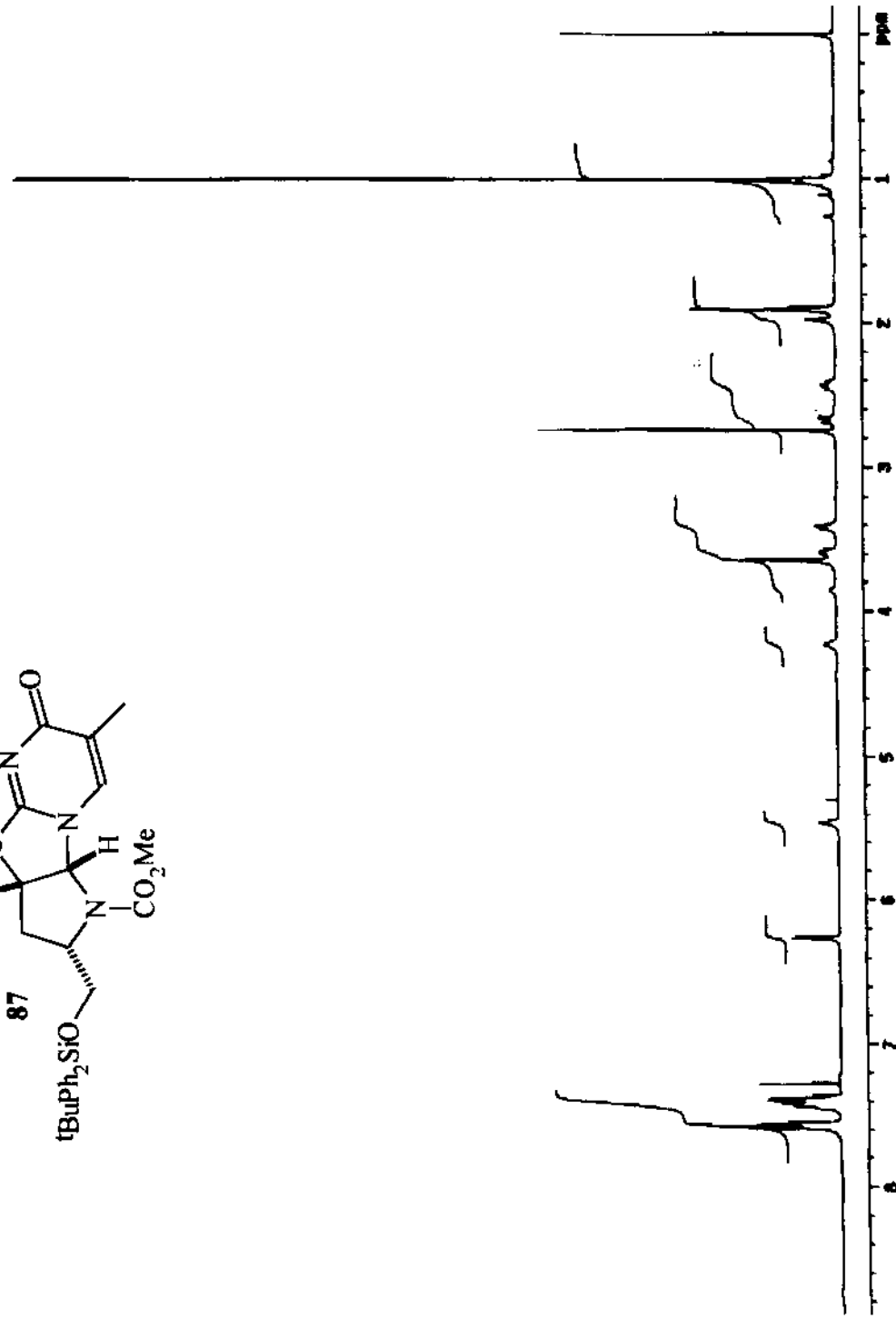
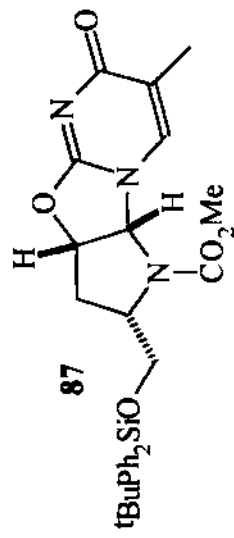
Espectro de infravermelho (filme líquido) da estrutura (±)-83b.



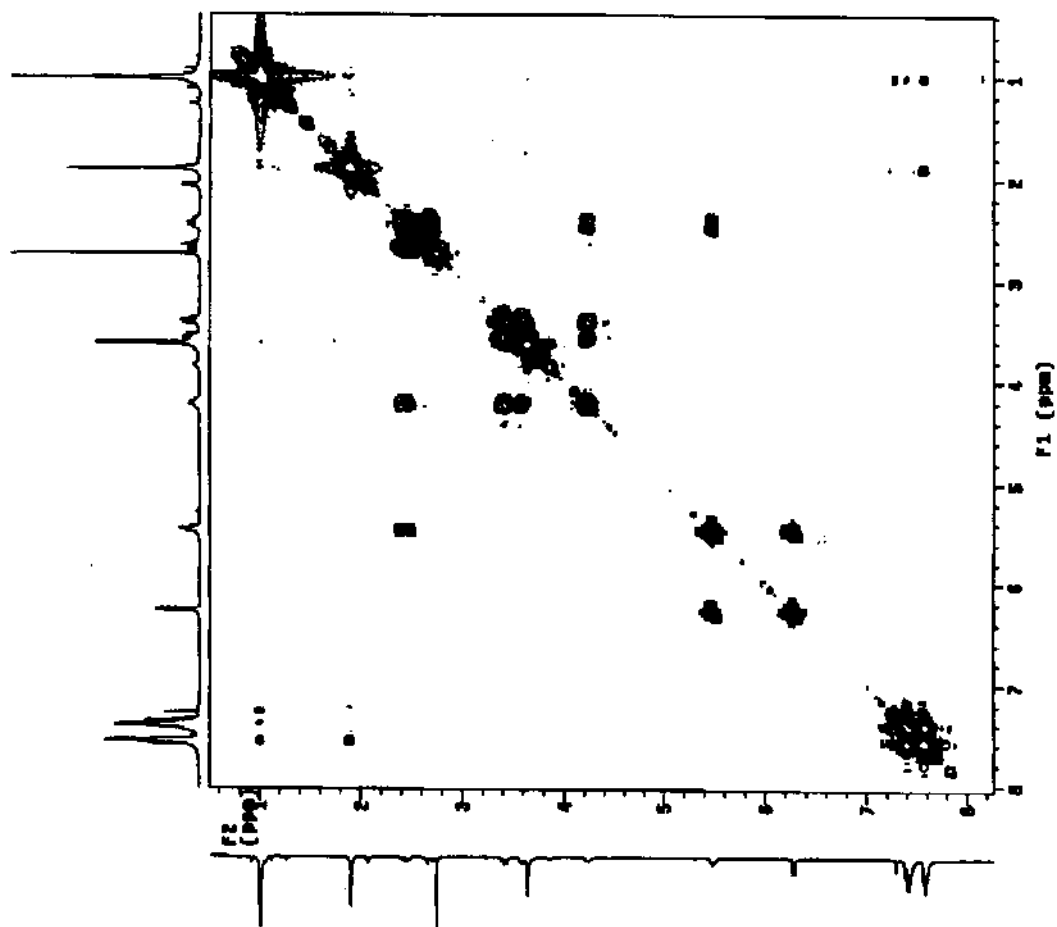
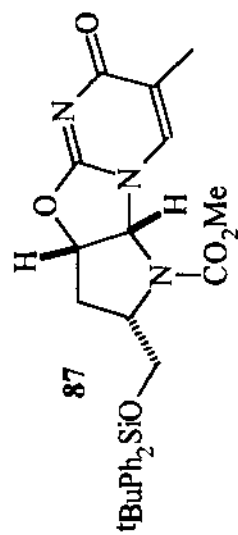
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura $(\pm)$ -83b.



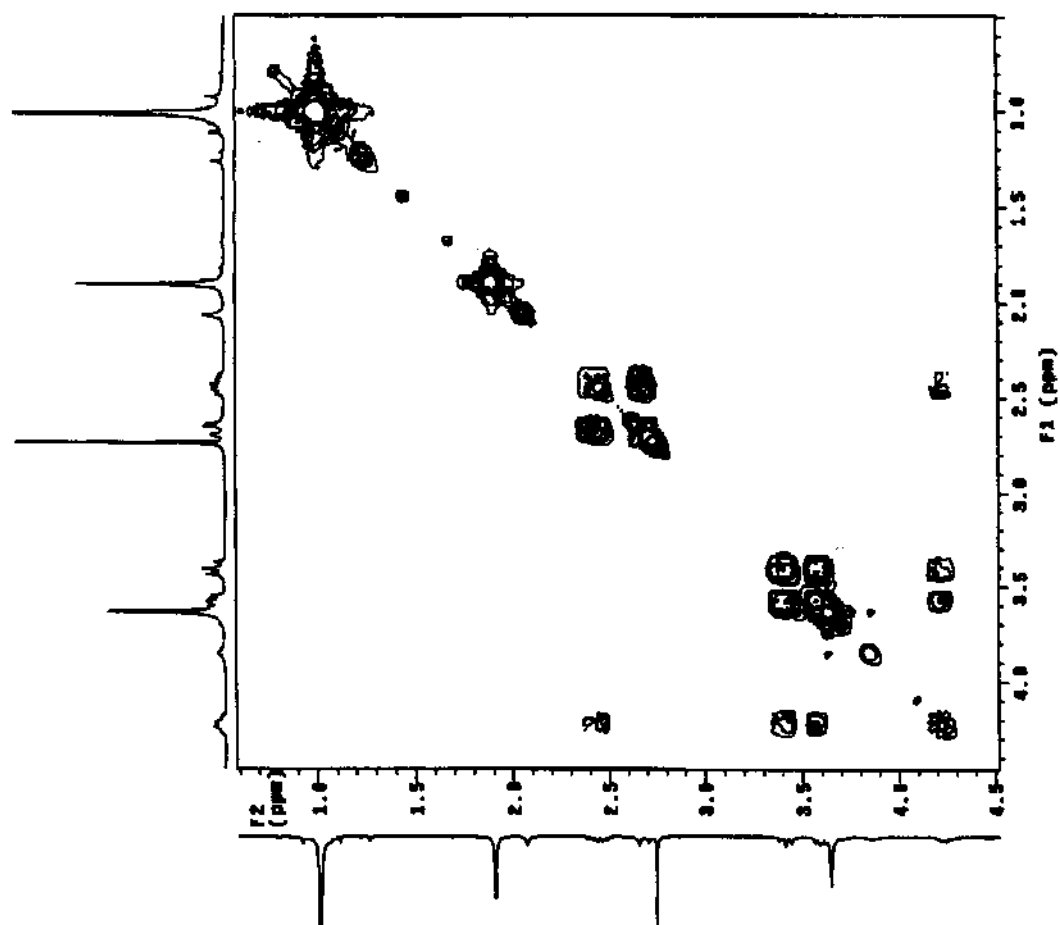
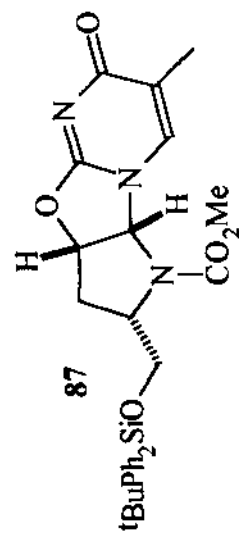
Espectro de massas da estrutura 87.



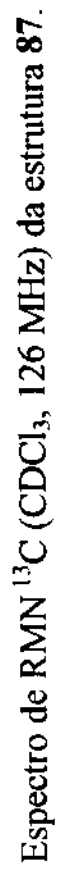
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da estrutura **87**.

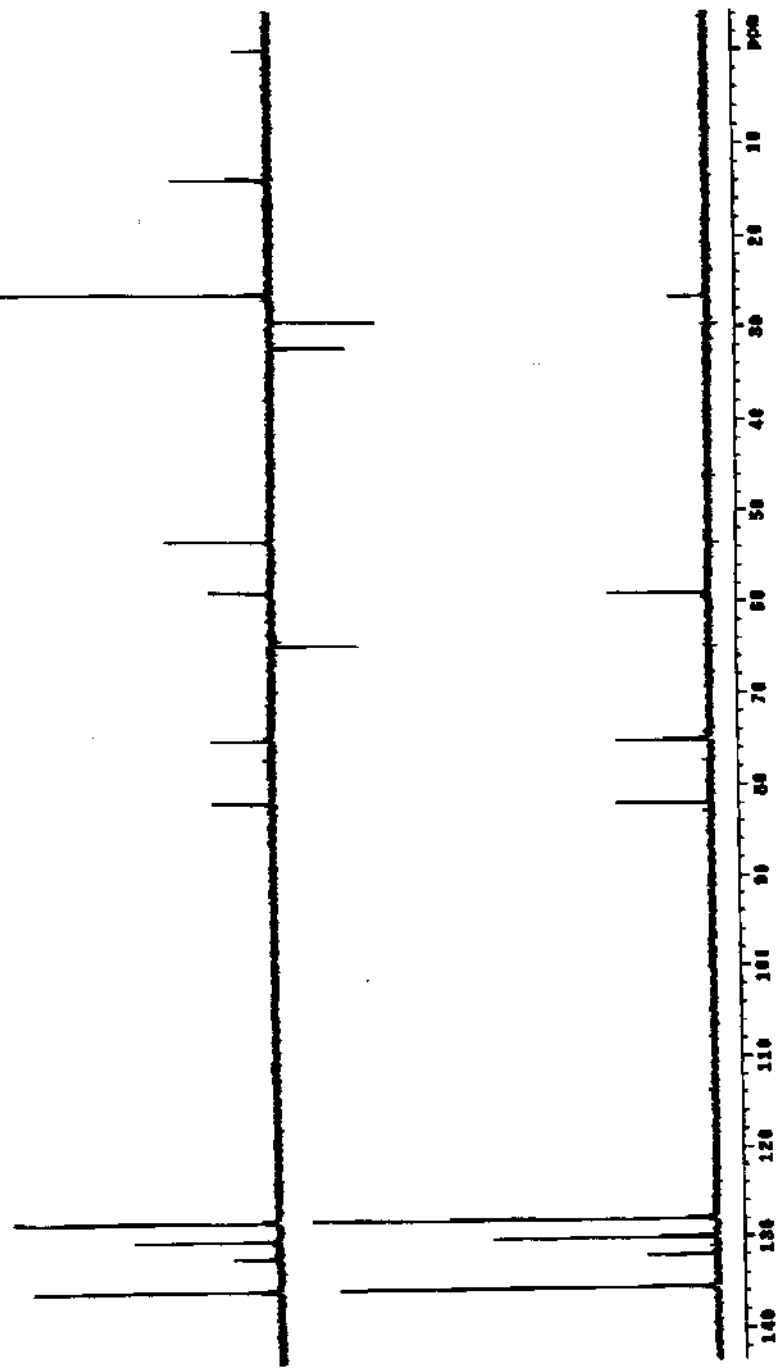
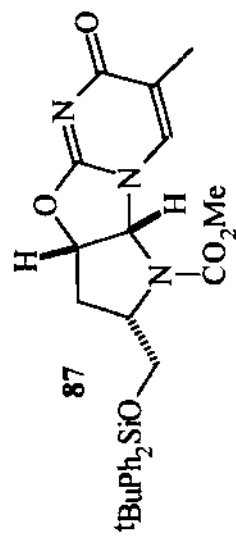


Correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 87.

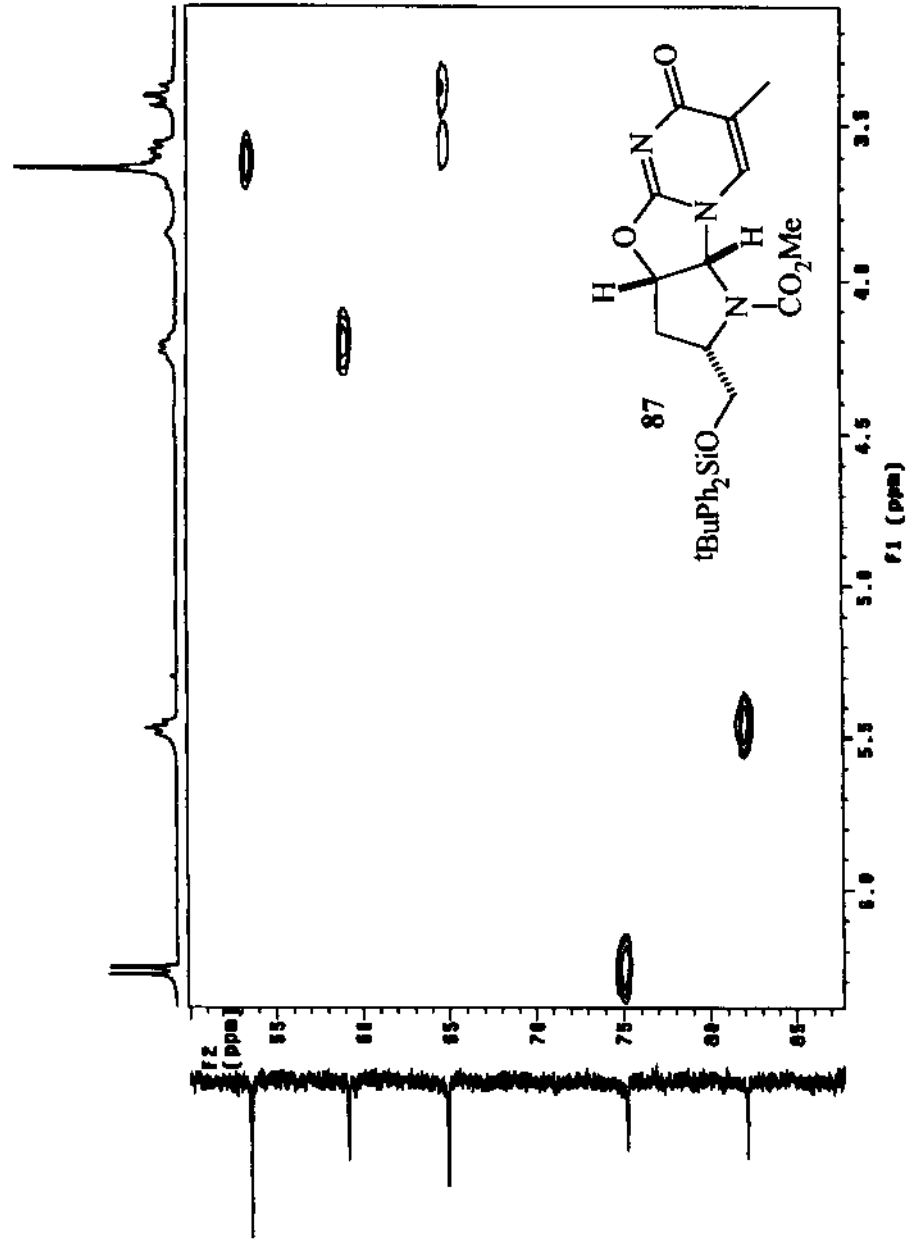


Expansão da correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura 87.



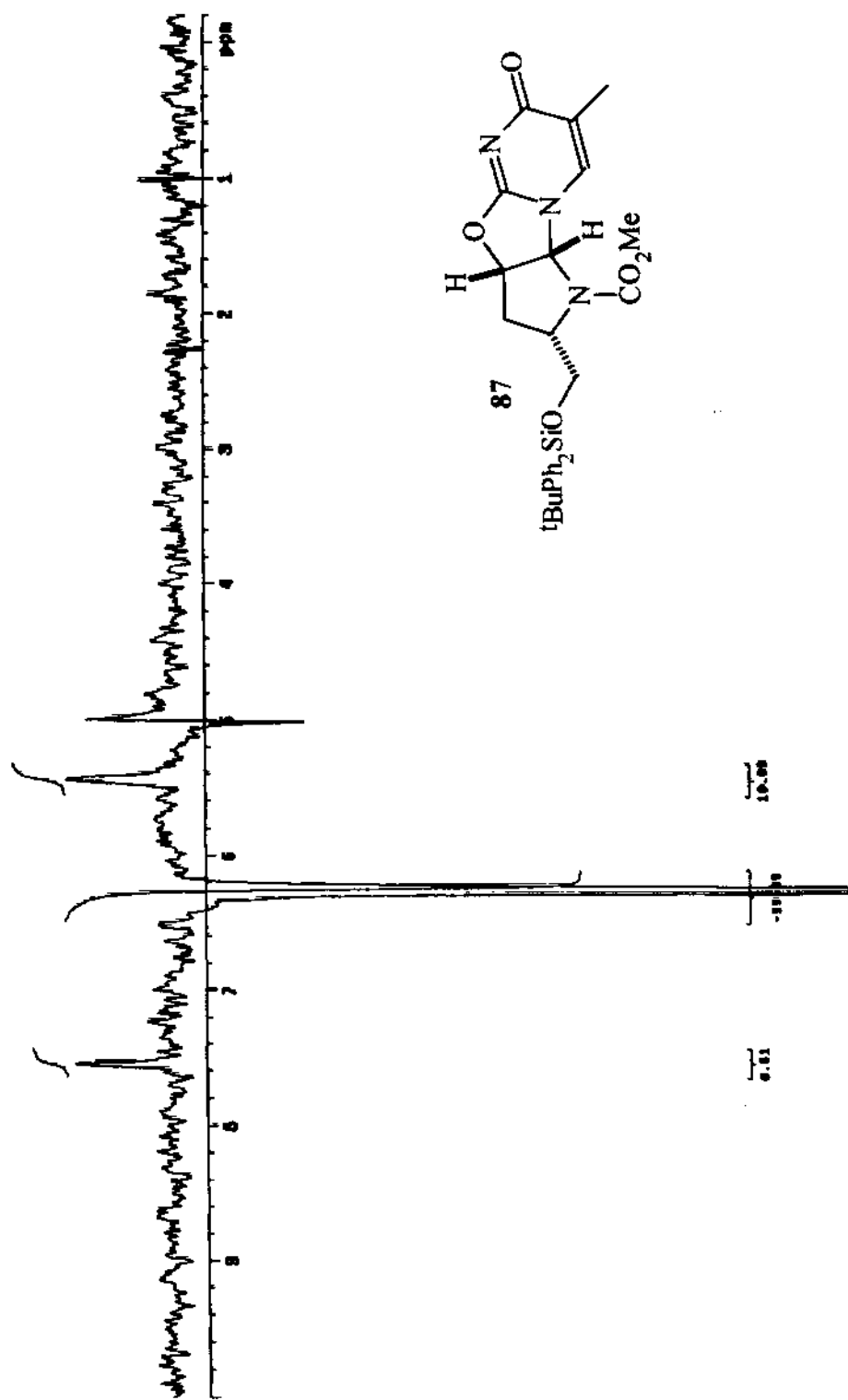


DEPT 90° e 135° (CDCl₃, 126 MHz) da estrutura **87**.

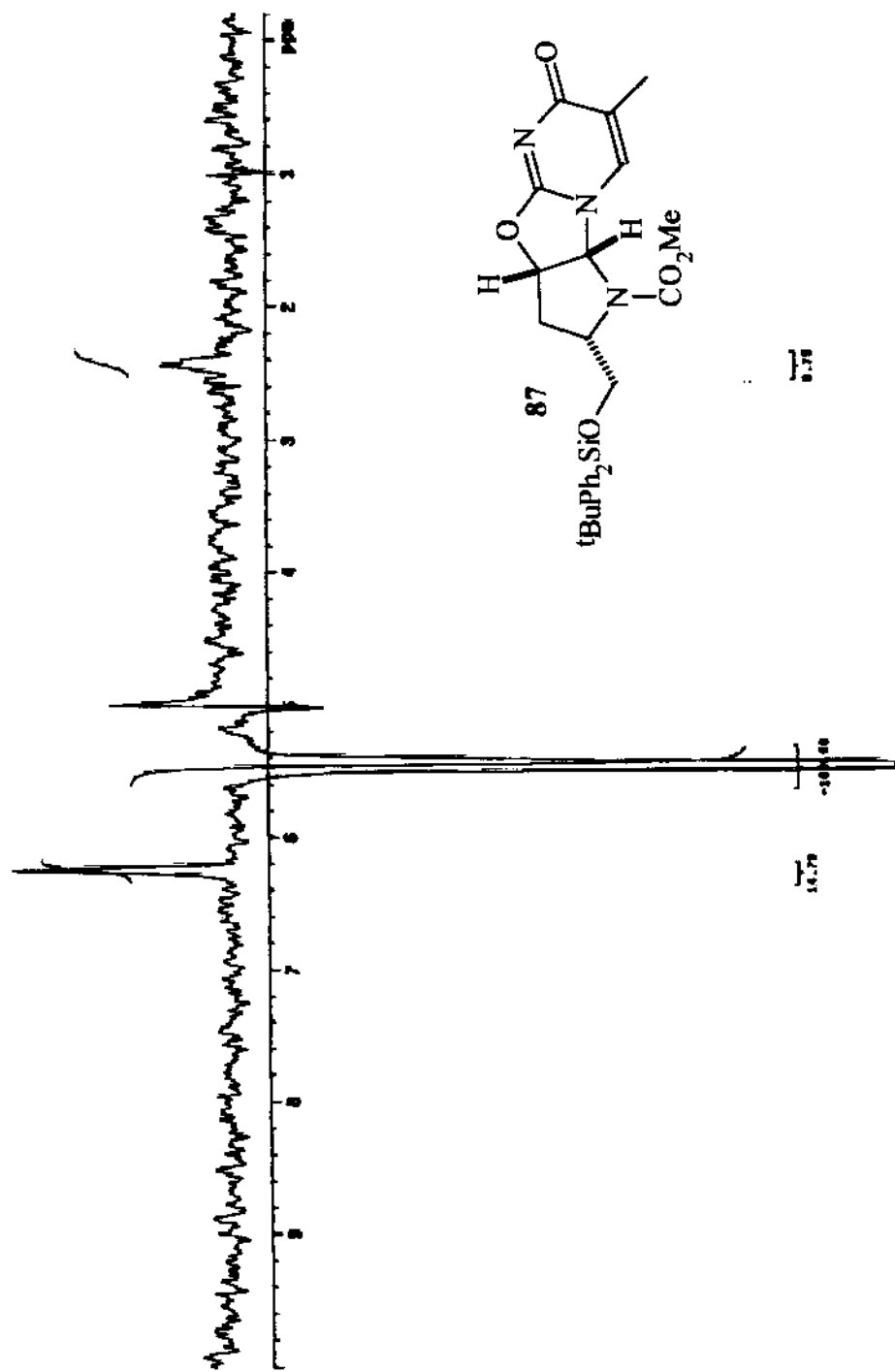


Expansão da correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 300 MHz x 75 MHz) da estrutura **87**.

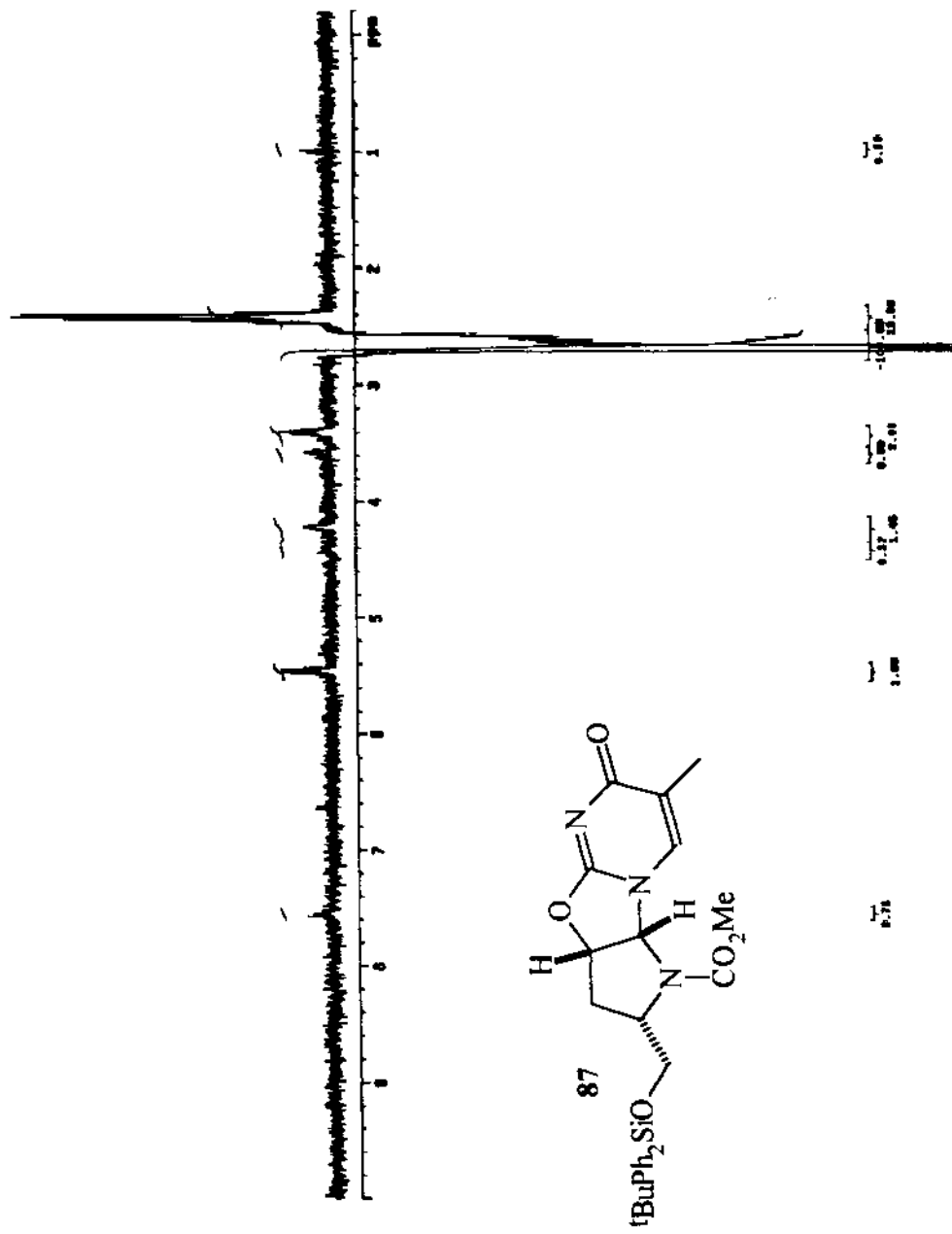




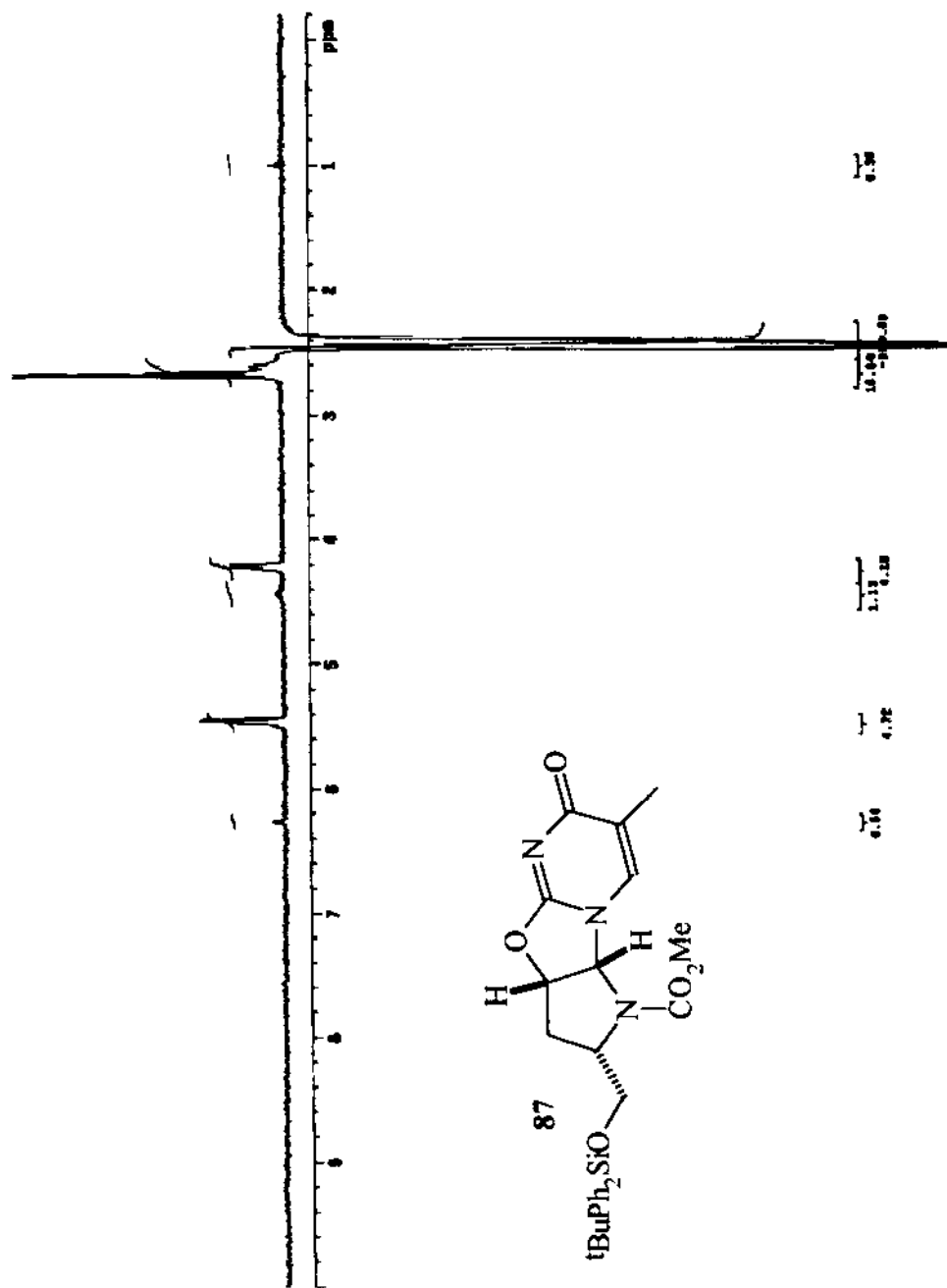
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **87**, com diferença de NOE obtido através de irradiação a 6,26 ppm.



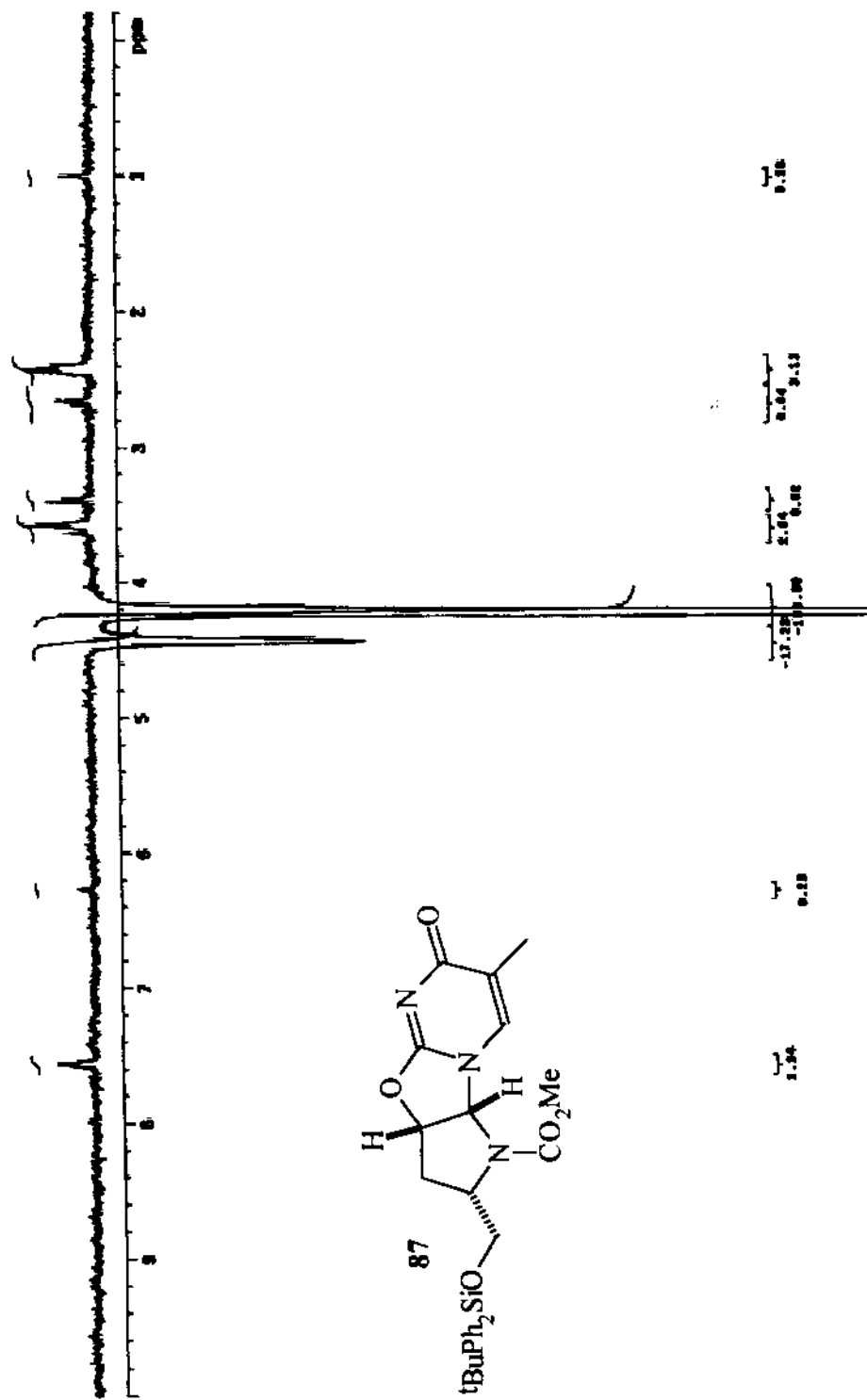
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da estrutura **87**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 5,45 ppm.



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura **87**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 2,67 ppm.



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura **87**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 2,43 ppm.



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da estrutura **87**, com diferença de NOE obtido através da irradiação a 4,23 ppm.