UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

"ESTUDO DA SELETIVIDADE FACIAL DAS REAÇÕES DE OXIDAÇÃO DA DUPLA LIGAÇÃO DE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS E APLICAÇÕES SINTÉTICAS"

TESE DE DOUTORADO

AUTORA
CLAUDIA HARUMI SUGISAKI

ORIENTADOR
PROF. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

TESE DEFENDIDA EM
20/DEZEMBRO/2000

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Dedico este trabalho à minha família,
minha mãe Tizuko, amiga fiel,
e minha querida irmã Cris!

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro obrigada não poderia ser para outra pessoa. Agradeço à minha mãe e amiga. Não só agradecer, mas pedir desculpas, afinal foi com quem compartilhei as horas boas, mas me aguentou nos piores momentos de stress, chateações, tristezas e "azedumes", estes tão frequentes na etapa final de tese. Obrigada pela torcida, rezas, etc!!!

Agradeço à minha irmã Cris, apesar de distante, sempre presente!!! Valeu irmãzinha!!

Às minhas eternas amigas nanicas Carlinha, Raquel e Anninha. Às não nanicas, mas também eternas, Rita, Andréa, Rosana, Paula e Cris! Meu muito obrigada pelos momentos inesquecíveis de amizade, apoio, jantares, almoços, chazinhos, happy hour e festas!!!

Aos amigos da velha guarda Elias, Marcos Mola, Luiz, Rodolfo, Paulão, Mary Anne e Dani. Aos novos amigos Ítalo, Ângelo, João, Paulo T. e Ariel. Sentirei saudades...

Aos colegas de grupo Edson, Elias II, Antônio e Marcelo. Ao Rinaldo, "coração lindo", pelo apoio técnico no laboratório.

Aos vizinhos de laboratório, Cris, Adão, Adri, Léo, Paulo Z., Maurício, Rodrigo, Gliseida, Gaspar.... pela boa convivência e empréstimo de reagentes, vidrarias, equipamentos...

Às técnicas do Ressonância, Soninha, Sônia C. e Paula. Aos técnicos de CG/EM, Zelinda e Cidão. À técnica do polarímetro, Claudia.

À Fapesp e CNPq, pelo apoio financeiro.

E finalmente, ao professor Roque. Pelas idéias, presença, apoio e luz no fim do túnel nos momentos difíceis que surgiram durante este trabalho.

RESUMO

"Estudo da seletividade facial nas reações de oxidação da dupla ligação de enecarbamatos endocíclicos e aplicações sintéticas."

Autora: Claudia Harumi Sugisaki
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Reações de oxidação com dimetildioxirano de enecarbamatos endocíclicos enriquecidos enantiomericamente de 5 e 6 membros foram realizadas, visando a construção de pirrolidinas e piperidinas poliidroxiladas de importância bioquímica.

A boa diastereosseletividade facial obtida (92%) para o enecarbamato endocíclico de 6 membros (**3.4**) foi comprovada pela síntese do ácido *trans*-5S-hidroxi-pipecólico (**3.19**), de forma altamente diastereosseletiva e em ótimo rendimento.

Dois outros enecarbamatos endocíclicos de 5 membros foram estudados, obtendo-se uma modesta diastereosseletividade (56%) para o enecarbamato (**4.6**), e uma ótima diastereosseletividade (86%) para o enecarbamato (**5.7**). Explorando a boa seletividade da reação de oxidação do enecarbamato (**5.7**), posteriores manipulações sintéticas permitiram sua conversão na pirrolidina polifuncionalizada (**5.27**). Esta pirrolidina é de grande interesse, já que esta é um importante intermediário na síntese de miméticos das enzimas reparadoras de base do DNA (BER).

Posteriormente, enecarbamatos racêmicos foram diidroxilados usando o protocolo de Sharpless levando à uma baixa indução assimétrica (~25% ee). Entretanto, empregando o reagente de Jacobsen (complexos quirais de Salen-Mn) e PhIO, obtivémos uma indução assimétrica para o diol *cis* de 70% e de 25% para o isômero *trans*.

Palavras-chave: α-aminoácidos; pirrolidinas polifuncionalizadas; heterociclos nitrogenados; oxidações assimétricas

ABSTRACT

"Stereofacial selectivity in the oxidation of the double bond of Endocyclic Enecarbamates and Synthetic Application"

Author: Claudia Harumi Sugisaki

Supervision: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Oxidation of five and six-membered enantiomerically pure endocyclic enecarbamates were pursued aiming at the construction of polyhydroxylated pyrrolidines and piperidines of biochemical importance.

Six-membered endocyclic enecarbamates showed a higher stereoselectivity for the oxidation with dimethyldioxirane (92% de). This result was confirmed by the conversion of the 5-hydroxypipecolic derivative into the natural product *trans*-5-hydroxy-L-pipecolic acids.

Two five-membered endocyclic enecarbamates were studied with variable diastereoselectivity (56-86% de). The five-membered endocyclic enecarbamate displaying higher de was employed in a synthetic route of a polysubstituted pyrrolidine. This pyrrolidine was an advanced intermediate in the synthesis of pyrrolidine homonucleosides, which displays high affinity to BER enzymes.

Moreover, racemic enecarbamates were dihydroxylated using the Sharpless's protocol leading to low asymmetric induction (25% ee). However, employing the Jacobsen's protocol (chiral Salen-Mn), an asymmetric induction of 70% was observed for the *cis* diol, whereas a 25% ee was observed for the *trans* diol.

Keywords: α-aminoacids; polyfuncionalizated pyrrolidines; nitrogenated heterocycles; asymmetric oxidation

CURRICULUM VITAE

DADOS PESSOAIS

Claudia Harumi Sugisaki

Data de nascimento: 17 de agosto de 1971

e-mail: clauharumi@uol.com.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA

04/1996 a 12/2000 : Doutorado

UNICAMP – Instituto de Química – Departamento de Química Orgânica

"Estudo da seletividade facial das reações de oxidação da dupla ligação de enecarbamatos endocíclicos e aplicações sintéticas"

08/1993 a 03/1996 : Mestrado

UNICAMP – Instituto de Química – Departamento de Química Orgânica

"Oxidação diferencial de enecarbamatos endocíclicos. Sínteses de β-hidroxi-α-aminoácidos conformacionalmente restringidos"

03/1989 a 06/1993 : bacharelado em Química

UNICAMP

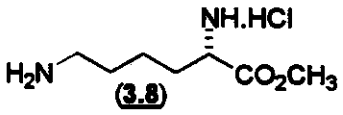
PUBLICAÇÃO

Sugisaki, C.H., Carrol, P.J., Correia, C.R.D. "Differential oxidation of endocyclic enecarbamates. Synthesis of cyclic β-hydroxy-α-amino acids" *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 3413.

CONGRESSOS

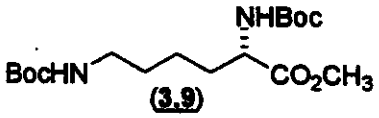
- 22nd IUPAC (International Symposium on the Chemistry of Natural Products) – Brasil (2000)
- 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – São Pedro – Brasil (1998)
- 7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – Rio de Janeiro – Brasil (1996)
- 18ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Caxambu (1995) (apresentação oral)
- 6th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – São Paulo – Brasil (1994)
- 17ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Caxambu (1994)
- 15ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Caxambu (1992)

ÍNDICE DE ESTRUTURAS



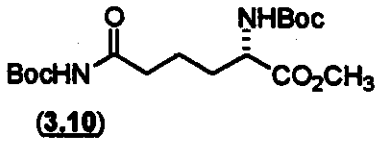
(3.8)

Parte experimental: página 72



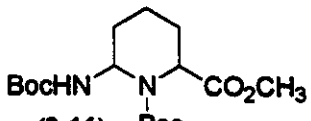
(3.9)

Parte experimental: página 72



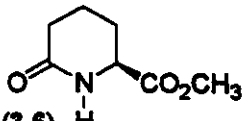
(3.10)

Parte experimental: página 73
Espectros: apêndice – páginas 143,144



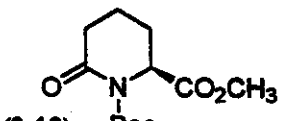
(3.11)

Parte experimental: página 73
Espectros: apêndice – página 145



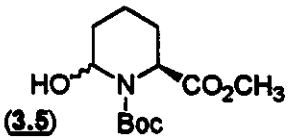
(3.6)

Parte experimental: página 74
Espectros: apêndice – páginas 146,147



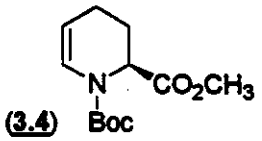
(3.12)

Parte experimental: página 75
Espectros: apêndice – página 148



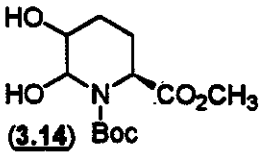
(3.5)

Parte experimental: página 75
Espectros: apêndice – página 149



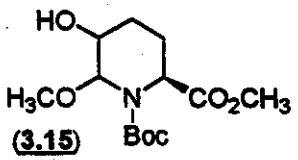
(3.4)

Parte experimental: página 76
Espectros: apêndice – páginas 150, 151



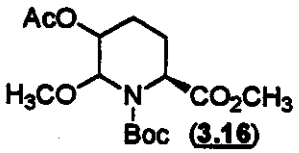
(3.14)

Parte experimental: página 77



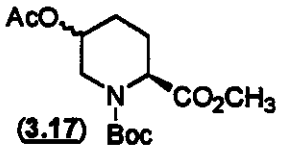
(3.15)

Parte experimental: página 78
Espectros: apêndice – páginas 152, 153



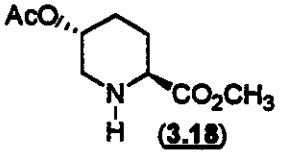
(3.16)

Parte experimental: página 78
Espectros: apêndice – página 154



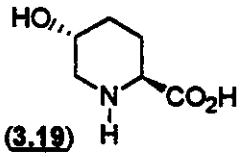
(3.17)

Parte experimental: página 79
Espectros: apêndice – páginas 155, 156, 157



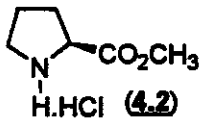
(3.18)

Parte experimental: página 79
Espectros: apêndice – páginas 158, 159



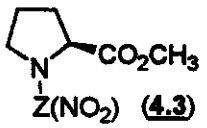
(3.19)

Parte experimental: página 80
Espectros: apêndice – páginas 160, 161



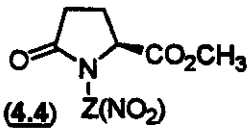
(4.2)

Parte experimental: página 82



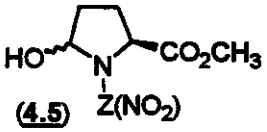
(4.3)

Parte experimental: página 82
Espectros: apêndice – páginas 162, 163



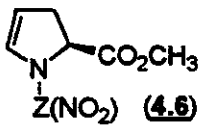
(4.4)

Parte experimental: página 83
Espectros: apêndice – páginas 163, 164



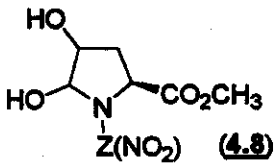
(4.5)

Parte experimental: página 84
Espectros: apêndice – página 165



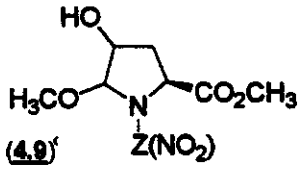
(4.6)

Parte experimental: página 84
Espectros: apêndice – páginas 165, 166



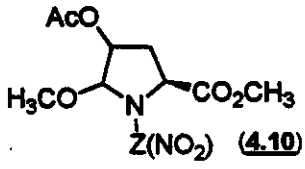
(4.8)

Parte experimental: páginas 85,86



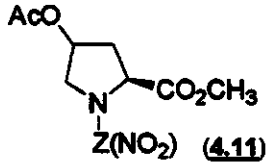
(4.9)

Parte experimental: páginas 87-89
Espectros: apêndice – páginas 167-170



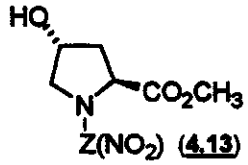
(4.10)

Parte experimental: página 89



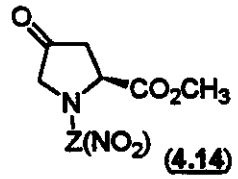
(4.11)

Parte experimental: páginas 90,91,93
Espectros: apêndice – páginas 171, 172



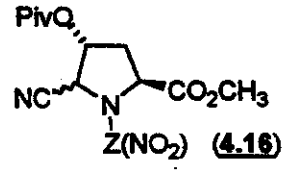
(4.13)

Parte experimental: páginas 91,93



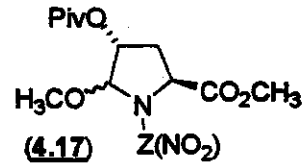
(4.14)

Parte experimental: página 92
Espectros: apêndice – página 173



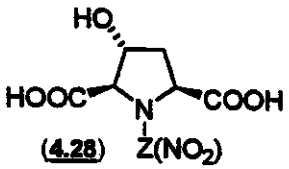
(4.16)

Parte experimental: página 95
Espectros: apêndice – páginas 175, 176, 177



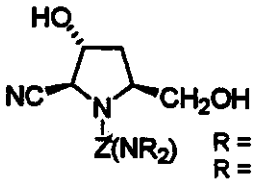
(4.17)

Parte experimental: página 94
Espectros: apêndice – páginas 174, 175



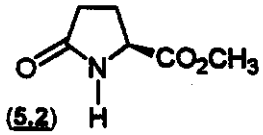
(4.28)

Parte experimental: página 99
Espectros: apêndice – páginas 178, 179



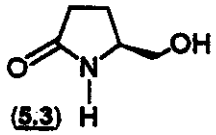
R = O (4.25)
R = H (4.26)

Parte experimental: páginas 96-98



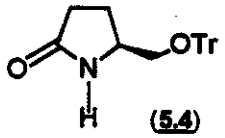
(5.2)

Parte experimental: página 100
Espectros: apêndice – páginas 180, 181



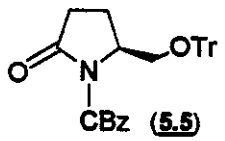
(5.3)

Parte experimental: página 100
Espectros: apêndice – páginas 181, 182



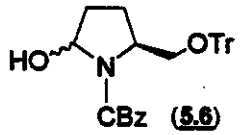
(5.4)

Parte experimental: página 101



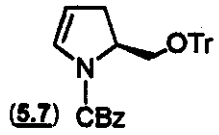
(5.5)

Parte experimental: página 101
Espectros: apêndice – páginas 183, 184



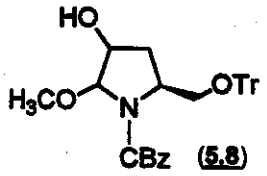
(5.6)

Parte experimental: página



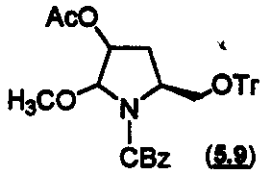
(5.7)

Parte experimental: página 103
Espectros: apêndice – páginas 184, 185



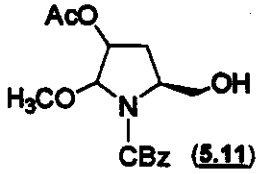
(5.8)

Parte experimental: página 104
Espectros: apêndice – página 186



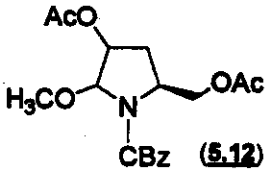
(5.9)

Parte experimental: página 105



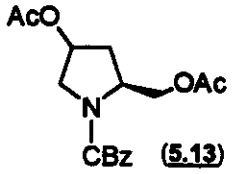
(5.11)

Parte experimental: página 105



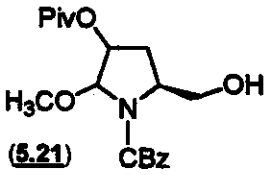
(5.12)

Parte experimental: página 106
Espectros: apêndice – páginas 187, 188



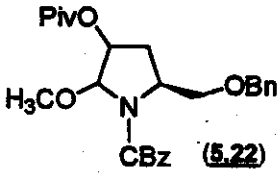
(5.13)

Parte experimental: páginas 106, 109, 111
Espectros: apêndice – páginas 189,190, 195, 196, 198.199



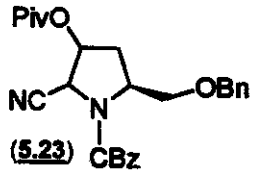
(5.21)

Parte experimental: página 113
Espectros: apêndice – páginas 202, 203



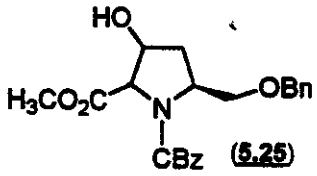
(5.22)

Parte experimental: página 114
Espectros: apêndice – páginas 204, 205, 206



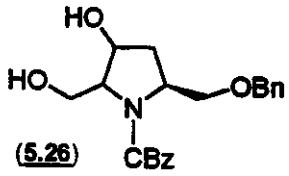
(5.23)

Parte experimental: página 115
Espectros: apêndice – páginas 207-210



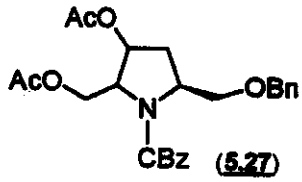
(5.25)

Parte experimental: página 116
Espectros: apêndice – páginas 211-217



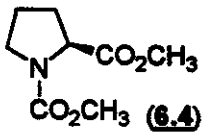
(5.26)

Parte experimental: página 117



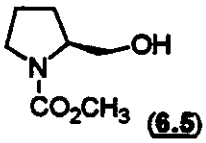
(5.27)

Parte experimental: página 118
Espectros: apêndice – páginas 218-221



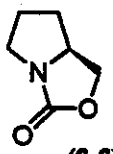
(6.4)

Parte experimental: página 119
Espectros: apêndice – páginas 222, 223



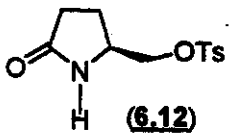
(6.5)

Parte experimental: página 120
Espectros: apêndice – páginas 224, 225



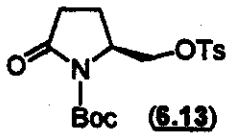
(6.6)

Parte experimental: página 120
Espectros: apêndice – páginas 226, 227



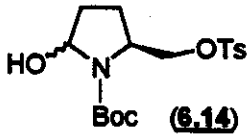
(6.12)

Parte experimental: página 122
Espectros: apêndice – páginas 230, 231



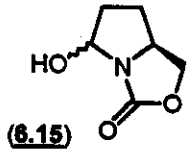
(6.13)

Parte experimental: página 122
Espectros: apêndice – páginas 232, 233



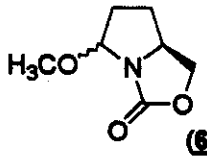
(6.14)

Parte experimental: página 123
Espectros: apêndice – página 234



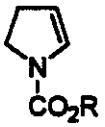
(6.15)

Parte experimental: página 125



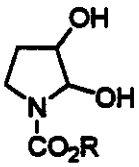
(6.7)

Parte experimental: página 124
Espectros: apêndice – páginas 235, 236



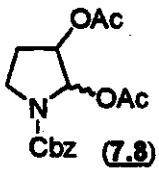
R = CH_3 (7.4)
R = $CH_2C_6H_5$ (7.6)

Parte experimental: página 127
Espectros: apêndice – página 240



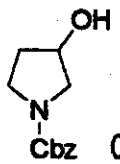
R = CH_3 (7.5)
R = $CH_2C_6H_5$ (7.7)

Parte experimental: páginas 128-130
Espectros: apêndice – páginas 239-243



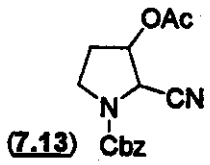
(7.8)

Parte experimental: página 133
Espectros: apêndice – página 246



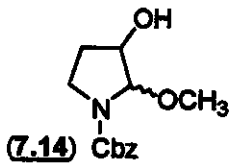
(7.10)

Parte experimental: página 132
Espectros: apêndice – páginas 244, 245



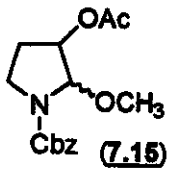
(7.13)

Parte experimental: página 134,136
Espectros: apêndice – página 249, 250



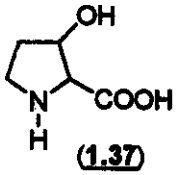
(7.14)

Parte experimental: página 135



(7.15)

Parte experimental: página 136
Espectros: apêndice – página 248

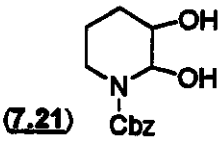


(1.37)

Parte experimental: página 137
Espectros: apêndice – páginas 247, 251

(7.20)

Parte experimental: página 137
Espectros: apêndice – páginas 252, 253, 254



(7.21)

Parte experimental: página 139-141
Espectros: apêndice – páginas 254, 255, 256

ÍNDICE GERAL

1) Introdução.....*páginas 1-13*

1.1) Enecarbamatos endocíclicos: sínteses e aplicações..... *1*

1.2) Reações de oxidação.....*5*

1.3)Enecarbamatos endocíclicos enriquecidos enantiomericamente e reações de oxidação..... *6*

1.3.a) Enecarbamatos endocíclicos de 6 membros..... *6*

1.3b) Enecarbamatos endocíclicos de 5 membros..... *9*

1.4) Oxidações e processos de catálise assimétrica..... *12*

2) Objetivos.....*página 14*

Resultados e discussão.....*páginas 15-62*

3)Resultados e discussão (sistema de 6 membros)..... *páginas 15-22*

3.1) Síntese do enecarbamato (**3.4**)..... *15*

3.2) Reações com o enecarbamato quiral (**3.4**) e síntese do ácido *trans*-5*S*-hidroxipipecólico (**3.19**)..... *18*

4) Resultados e discussão (sistema de 5 membros).....*páginas 23-35*

4.1) Síntese do enecarbamato quiral de 5 membros (**4.6**)..... *23*

4.2) Reações de oxidação do enecarbamato quiral (**4.6**)..... *23*

4.2.a)Reações de oxidação empregando-se dimetildioxirano e estudo da diastereosseletividade..... *23*

4.2.b) Emprego de outros agentes oxidantes..... *27*

4.3) Diastereosseletividade facial das reações de oxidação dos enecarbamatos endocíclicos de 5 e 6 membros..... *28*

4.4) Desenvolvimento de uma rota sintética para a pirrolidina (**4.15**).....*29*

5) Resultados e discussão (sistema de 5 membros).....*páginas 36-45*

5.1) Síntese do enecarbamato (**5.7**)..... *36*

5.2) Reação de oxidação do enecarbamato (**5.7**) e estudo da diastereosseletividade..... *37*

5.3) Desenvolvimento de uma rota sintética para a pirrolidina (**4.15**)..... *41*

6) Resultados e discussão (sistema bicíclico).....*páginas 46-50*

7) Resultados e discussão (catálise assimétrica).....*páginas 51-62*

7.1.a) Síntese do enecarbamato N-metóxicarbonil-2-pirrolina (7.4) e do diol racêmico 3,2-diidróxi-N-metóxicarbonil-pirrolidina (7.5) *51*

7.1.b) Síntese do diol 3,2-diidroxi-N-metóxicarbonil (7.5) via catálise assimétrica *52*

7.2.a) Síntese do enecarbamato endocíclico N-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) e do diol racêmico 3,2-diidroxi-N-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.7)..... *53*

7.2.b) Síntese do diol 3,2-diidroxi-N-benziloxicarbonil-pirrolidina (7.7), via reação de diidroxilação de Sharpless..... *54*

7.2.c) Síntese do diol (7.7), via oxidação com o catalisador de Jacobsen..... *55*

7.3) Síntese do aminoácido 3-hidróxi-prolina, via reação de epoxidação com catalisador de Jacobsen *58*

7.3.a) abertura do epóxido, gerado via catalisador de Jacobsen, com KCN..... *58*

7.3.b) Abertura do epóxido (7.9), gerado via catalisador de Jacobsen, com metanol..... *58*

7.4) Estudo de reações de oxidação do enecarbamato endocíclico de 6 membros..... *60*

7.4.a) Síntese do diol 3,2-diidróxi-N-benzilóxicarbonil-piperidina (7.21)..... *60*

8) Conclusões.....*páginas 63-65*

9) Referências bibliográficas.....*páginas 66-69*

10) Parte experimental.....*páginas 70-141*

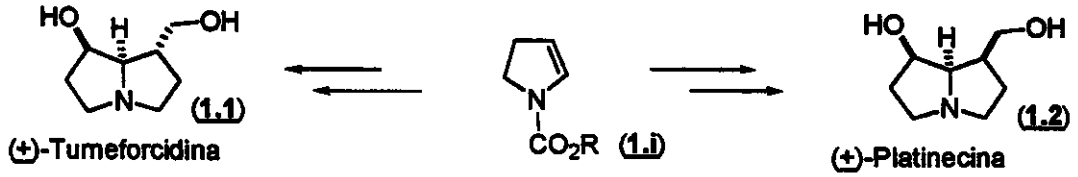
Apêndice: Espectros.....*páginas 143-256*

1. INTRODUÇÃO

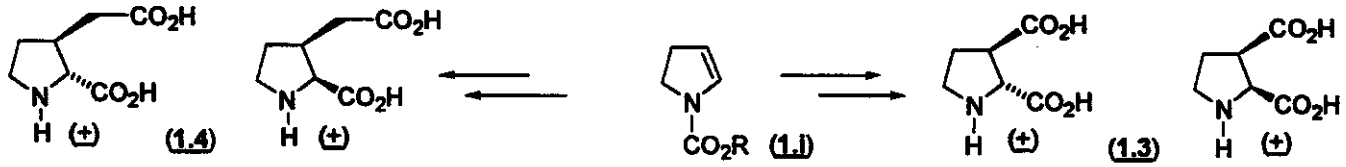
1.1) ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS: SÍNTESES E APLICAÇÕES

A versatilidade dos enecarbamatos endocíclicos vem sendo explorada em nosso grupo de pesquisas frente à uma variedade de reações.

Reações de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e cetenos[3, 75] levaram, após diferentes abordagens sintéticas, à formação de uma variedade de compostos, tais como alcalóides pirrolizidínicos (±)-Platinecina[75] (**1.1**) e (±)-Turneforcidina[75] (**1.2**) e α-aminoácidos[1] análogos do ácido aspártico (**1.3**) e ácido glutâmico (**1.4**).

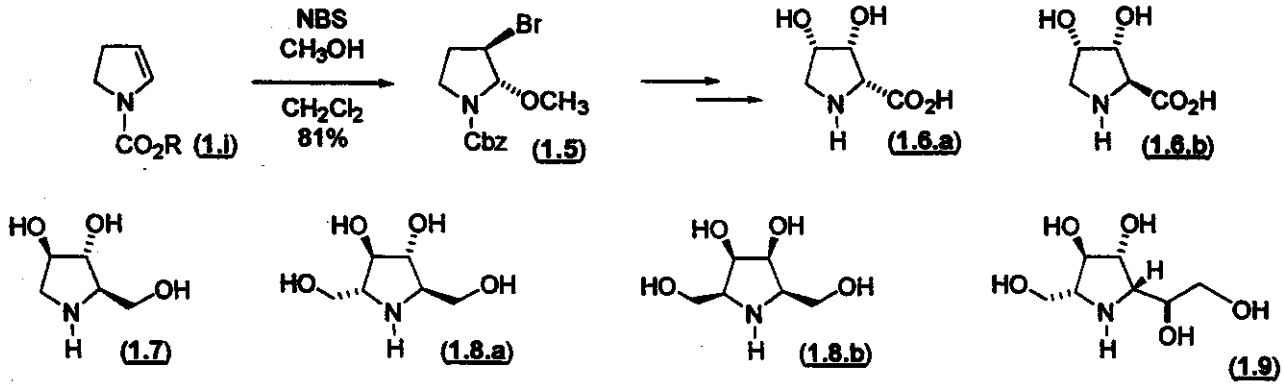


Esquema 1.1: síntese de alcalóides pirrolizidínicos a partir de enecarbamatos



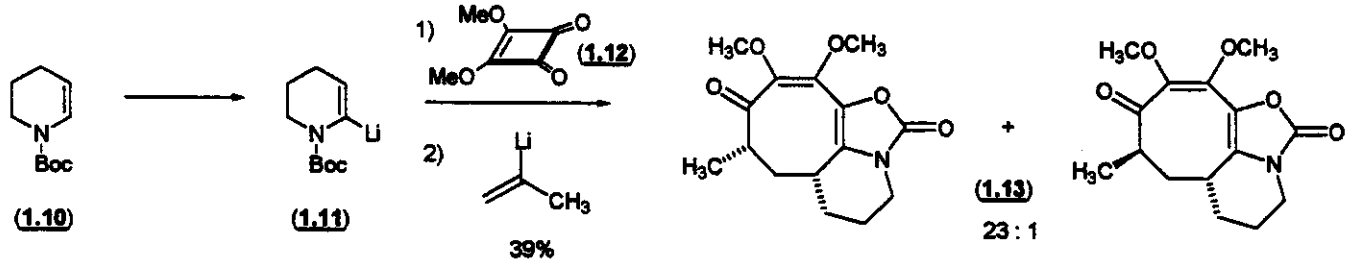
Esquema 1.2: síntese de α-aminoácidos a partir de enecarbamatos

Reações do enecarbamato (**1.i**) com NBS em metanol levou à formação do composto (**1.5**)[2]. Após manipulações sintéticas, as diidroxiprolinas (**1.6.a**) e (**1.6.b**) foram obtidas. Seu derivado reduzido (**1.7**) assim como outras pirrolidinas poliidroxiladas vêm sendo alvos de estudos por apresentarem atividades inibidoras de glicosilases, possibilitando sua aplicação como compostos com atividade anti-HIV[14].



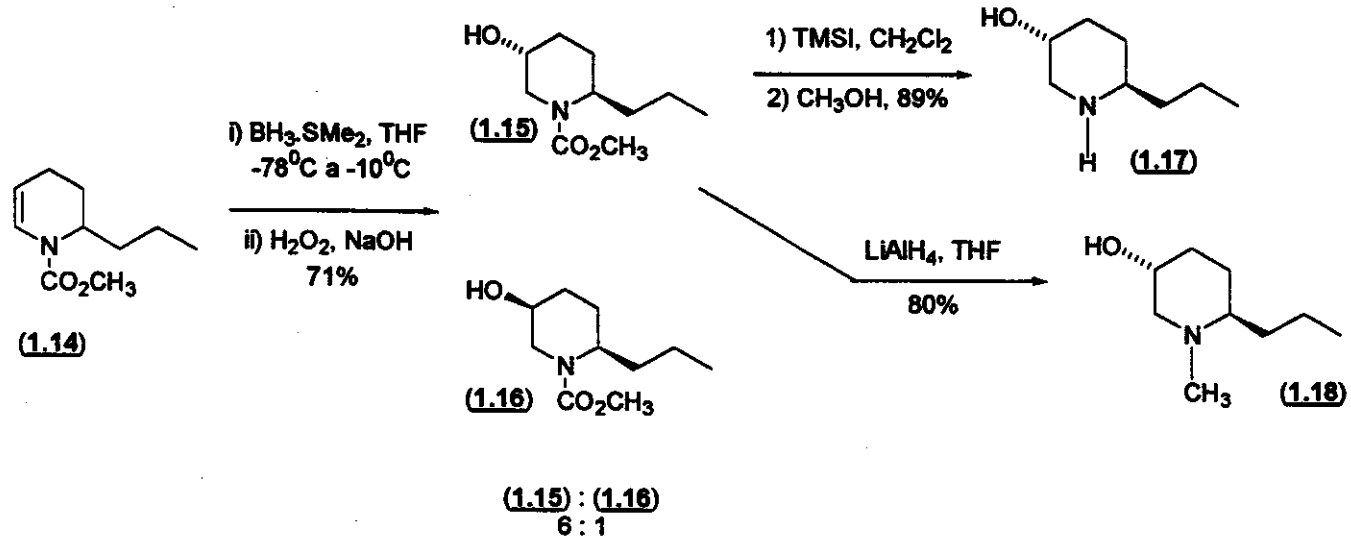
Esquema 1.3: síntese de pirrolidinas poliidroxiladas a partir de enecarbamatos

Aplicações de enecarbamatos como materiais de partida também foram estudadas por outros grupos de pesquisas. Por exemplo, Paquete e colaboradores[4] fizeram o tratamento sequencial de ésteres esquaratos (**1.12**) com enecarbamatos "litiados" (**1.11**) e um reagente 1-alquenil-lítio alcançando à formação de 2,4-ciclooctadienonas altamente funcionalizadas e de forma estereosseletiva.



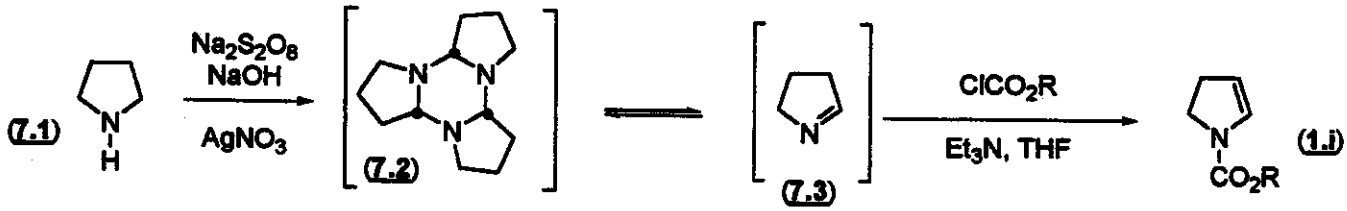
Esquema 1.4: síntese de uma 2,4ciclooctadienona a partir de enecarbamato

As sínteses dos alcalóides β-hidroxipiperidinas (±)-pseudoconidrina (**1.17**), e (±)-*N*-metilpseudoconidrina (**1.18**) foram realizadas por Plehiers e colaboradores[5] via hidroboração do enecarbamato (**1.14**) e posteriores transformações.



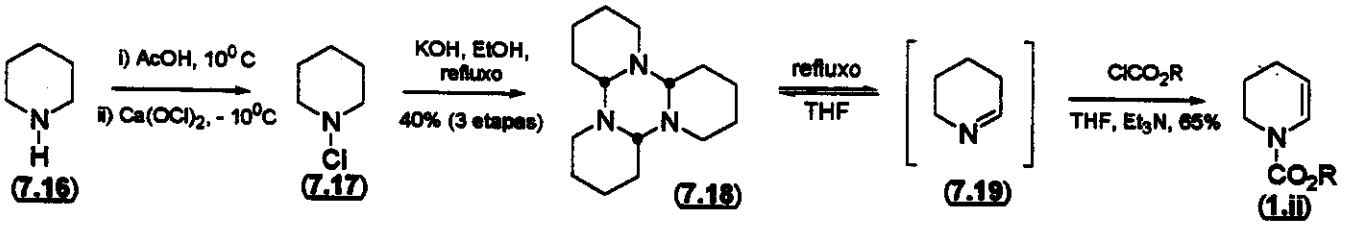
Esquema 1.5: síntese de alcalóides β-hidroxipiperidinas a partir de enecarbamatos

Para a preparação de enecarbamatos endocíclicos, um dos métodos tradicionais (método de Kraus) descrito na literatura consiste na oxidação da pirrolidina ao trímero correspondente[6]. Este é dissociado na 1-pirrolina, a qual reage com diferentes agentes acilantes fornecendo enecarbamatos endocíclicos de 5 membros.



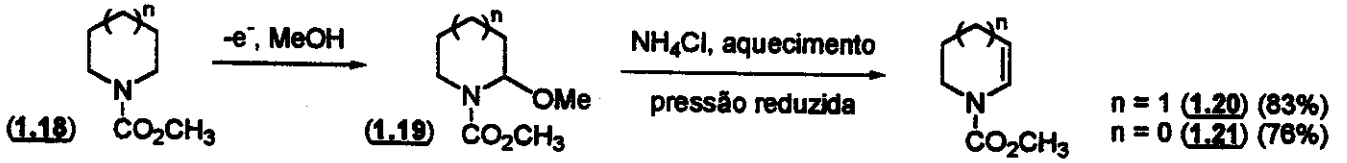
Esquema 1.6: síntese de enecarbamatos endocíclico de 5 membros a partir da pirrolidina

Para o enecarbamato endocíclico de 6 membros um método análogo empregando o trímero obtido a partir da piperidina pode ser empregado. A decomposição do trímero ao monômero correspondente com posterior reação com cloroformatos leva à obtenção de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros em bons rendimentos.



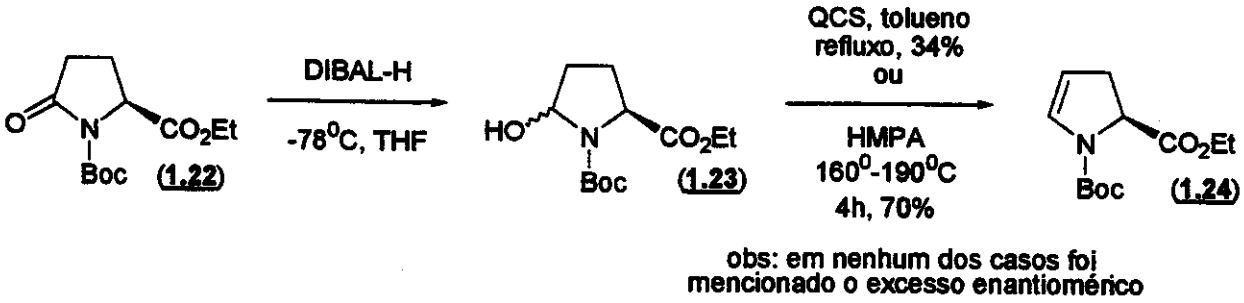
Esquema 1.7: síntese de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros a partir da piperidina

Em outro método, desenvolvido por Shono e colaboradores[7], enecarbamatos são preparados via eliminação de metanol de α-metoxicarbamatos, gerados por oxidação anódica.



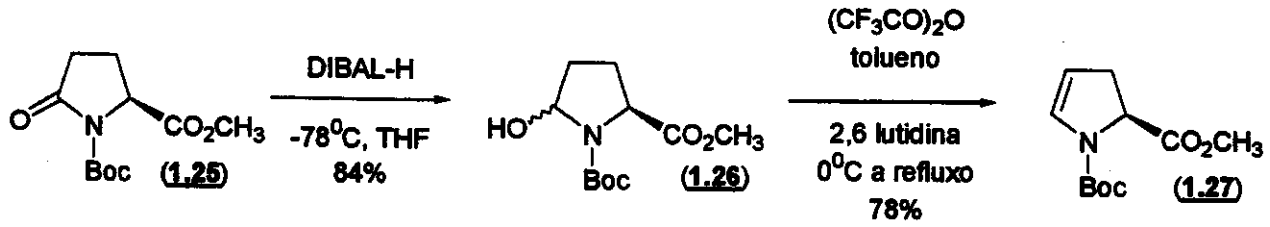
Esquema 1.8: síntese de enecarbamatos endocíclicos via oxidação anódica e eliminação

Enecarbamatos também podem ser preparados via lactamas reduzidas aos correspondentes hemiaminais. Estes são desidratados quando aquecidos a 160-190^0 C em HMPA, um solvente tóxico e caro[8]. Em uma versão mais suave [9], podem ser obtidos pelo aquecimento em tolueno, na presença de canforsulfonato de quinolíneo (QCS).



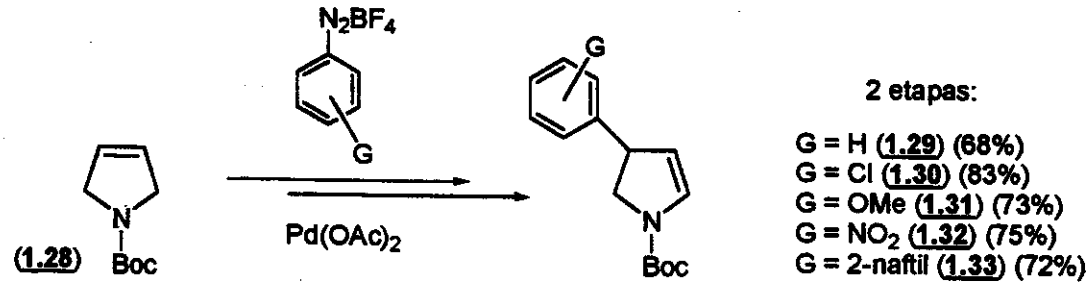
Esquema 1.9: síntese de enecarbamato a partir de lactamas

O método desenvolvido em nosso grupo de pesquisa permitiu a síntese de uma série de enecarbamatos endocíclicos, de forma suave, prática e em ótimos rendimentos[10]. O método parte de *N*-acil lactamas e *N*-acil-pirrolidinas, que após redução das lactamas aos correspondentes α-hidroxicarbamatos, são desidratados na presença de anidrido trifluoracético e bases nitrogenadas impedidas, como a 2,6-lutidina. Empregando-se esta metodologia, enecarbamatos endocíclicos enriquecidos enantiomericamente também foram preparados com sucesso.



Esquema 1.10: metodologia desenvolvida em nosso grupo para a síntese de enecarbamatos

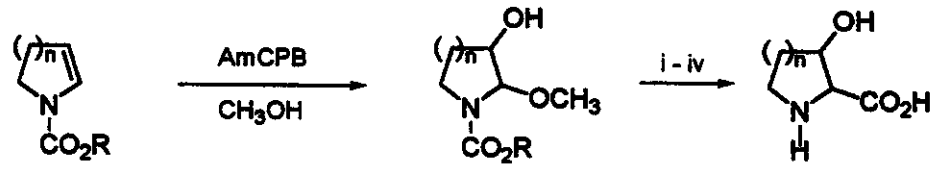
Recentemente [11], uma série de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros 4-arilados foram preparados empregando reações de arilação de Heck de *N*-Boc-3-pirrolidinas com sais tetrafluorborato arenodiazônio.



Esquema 1.11: síntese de enecarbamatos 4-arilados a partir de reação de Heck da *N*-Boc-3-pirrolina

1.2) REAÇÕES DE OXIDAÇÃO

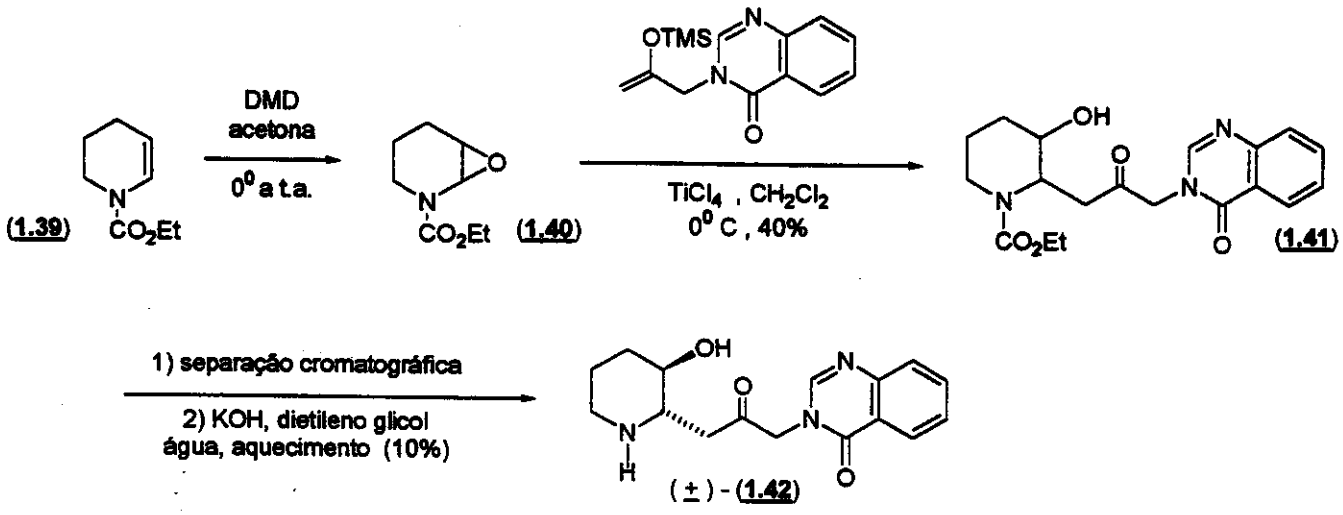
Visando explorar a reatividade da dupla ligação dos enecarbamatos endocíclicos frente à reações de oxidação, empregamos o reagente ácido *meta*-cloroperbenzóico em metanol[12]. O compostos oxidados foram obtidos com bons rendimentos e transformações posteriores permitiram a obtenção dos α-aminoácidos 3-hidroxi-prolina (**1.37**) e ácido 3-hidroxipipecólico (**1.38**), de forma racêmica.



i)Ac_2O, piridina, 75°C, 15h; ii) TMSCN, BF_3-Et_2O, CH_2Cl_2; iii) separação cromatográfica dos isômeros (SiO_2); iv)HCl 6M, 17 h e depois cromatografia de troca iônica (DOWEX 50X8)

Esquema 1.12: síntese de α-aminoácidos a partir de reações de oxidação de enecarbamatos

Em outro trabalho descrito na literatura [13], a reação de oxidação de enecarbamatos, realizada com dimetildioxirano, também foi explorada permitindo a síntese do alcalóide Febrifugina (**1.42**).



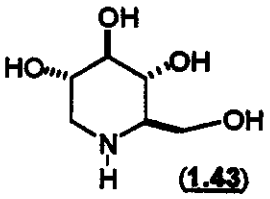
Esquema 1.13: síntese da Febrifugina a partir de reação de oxidação de enecarbamatos

1.3) ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS ENRIQUECIDOS ENANTIOMERICAMENTE

1.3.a) ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 6 MEMBROS

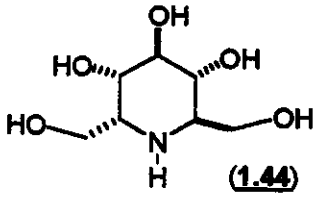
Reações de oxidação com enecarbamatos endocíclicos de 6 membros enantiomericamente enriquecidos têm conduzido a derivados piperidínicos polissubstituídos.

Piperidinas poliidroxiladas (aza-acúcares) (**1.43**–**1.45**) têm recebido muita atenção como inibidores seletivos de glicosidades e glicosiltransferases[14, 15].



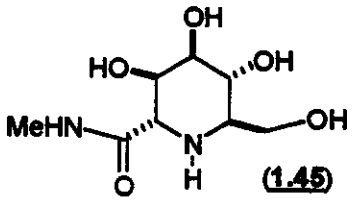
(**1.43**)

Deoxinojirimicina



(**1.44**)

α-Homonojirimicina

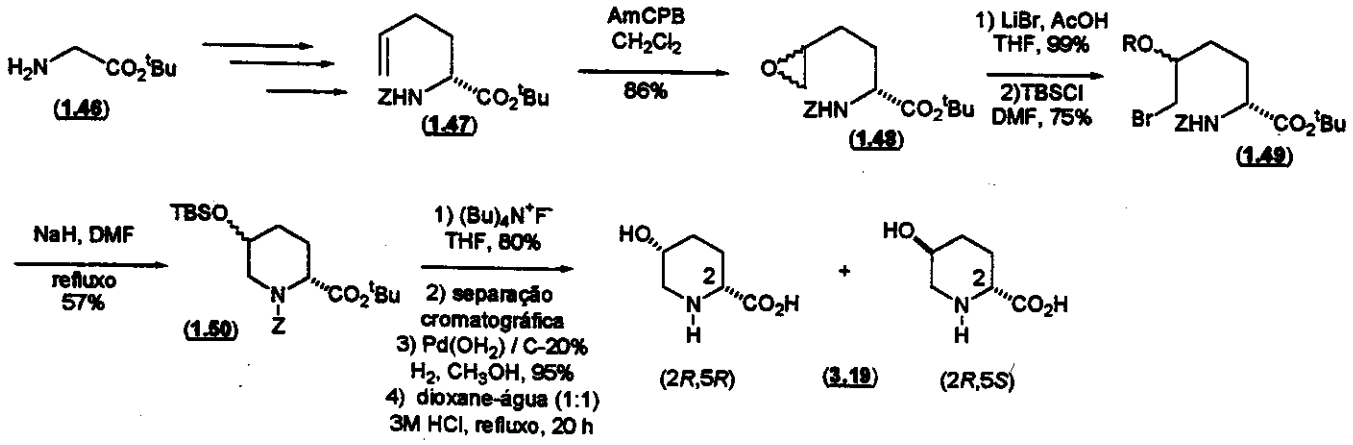


(**1.45**)

Esquema 1.14: piperidinas poliidroxiladas inibidoras de glicosidades

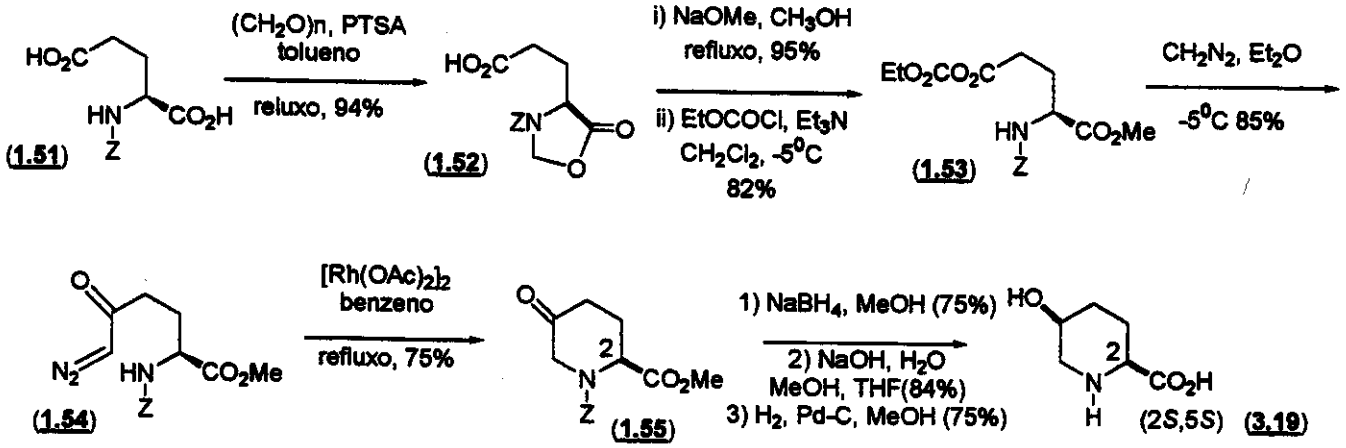
Também, sínteses e estudos das atividades biológicas de ácidos pipecólicos substituídos têm sido relatados na literatura. Por exemplo, o derivado 5-hidróxipipecólico [20,25,27,28], encontrado em espécies *Acacia, Baikiaea plurijuga, Rhapis flabelliformis* e *Calliandra rubescens*, foi alvo de estudos sintéticos, apresentados a seguir (esquemas 1.15 a 1.19).

No trabalho de Hoarau e colaboradores[17], os ácidos *cis* e *trans* não-naturais (2*R*,5*S*)- e (2*R*,5*S*)-5-hidroxipipecólico são preparados a partir do éster *t*-butílico da glicina.



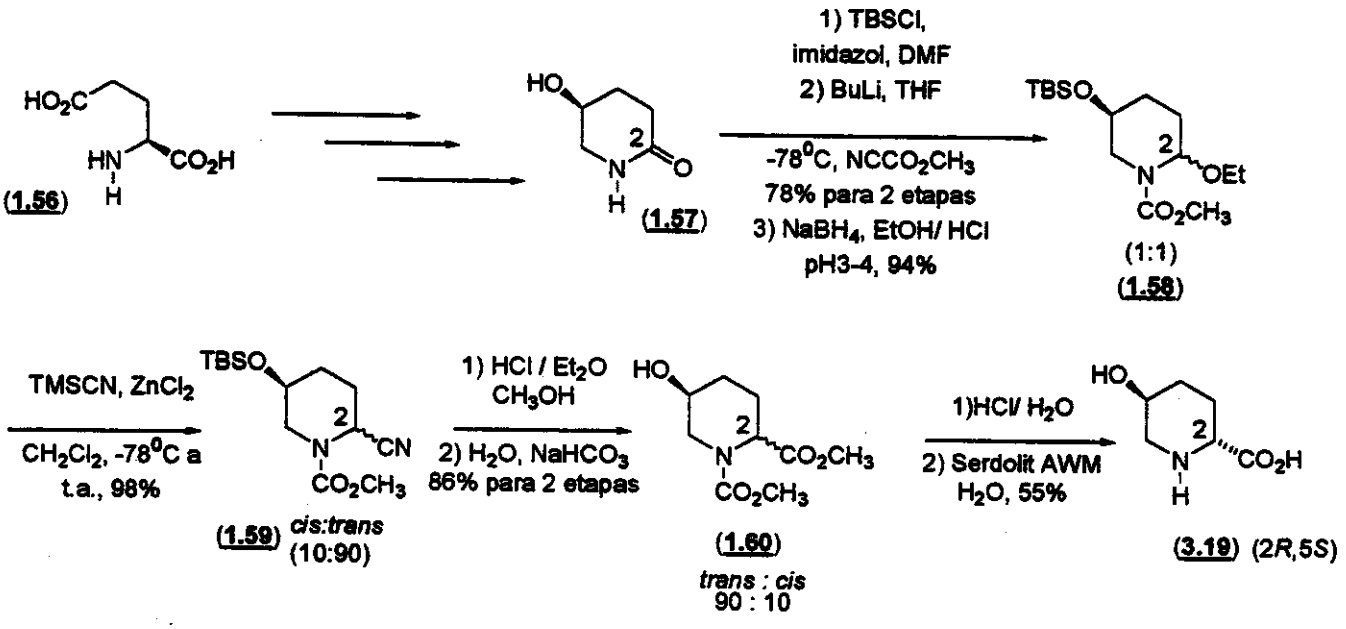
Esquema 1.15: síntese dos ácidos (2*R*,5*S*)- e (2*R*,5*S*)-5-hidroxipipecólico a partir da glicina

Bailey e colaboradores[16,19] apresentaram a síntese do ácido natural *cis* (2*S*,5*S*)-5-hidroxipipecólico a partir do ácido (L)-glutâmico.



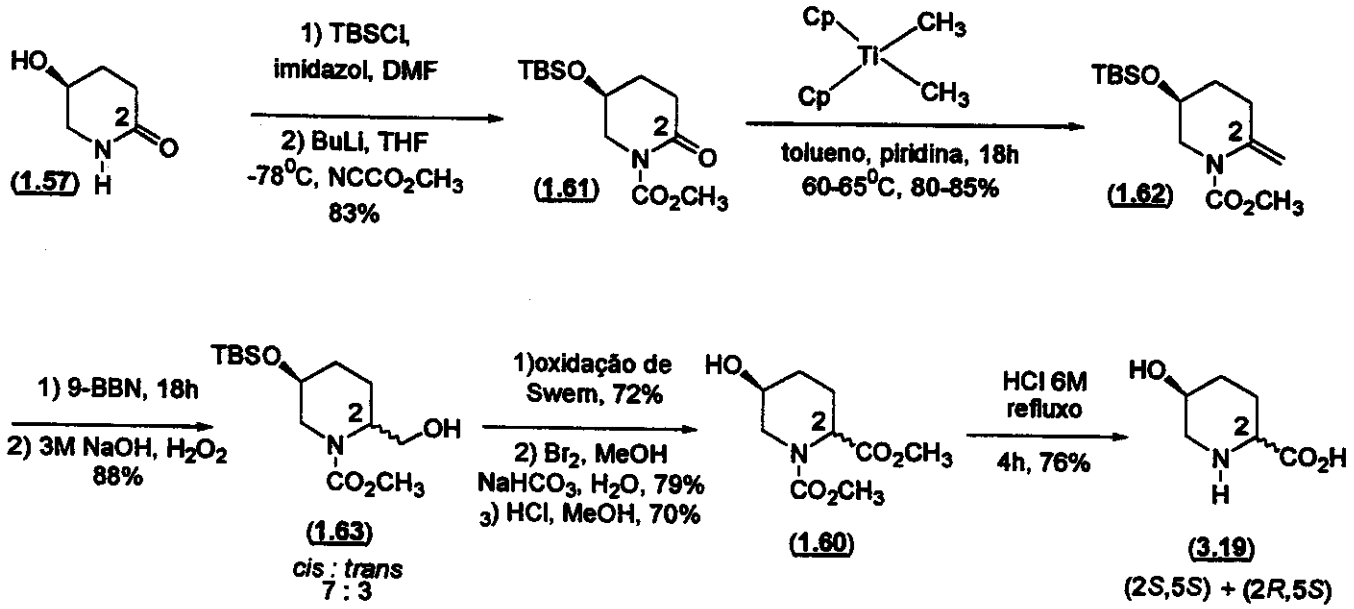
Esquema 1.16: síntese do ácido cis (2*S*,5*S*)-5-hidroxipipecólico a partir do ácido L-glutâmico

Herdeis e colaboradores[18] relataram a síntese do ácido não-natural trans (2*R*,5*S*)-5-hidroxipipecólico a partir de uma 5-hidróxi-2-piperidinona quiral, via íon *N*-acilimínio.



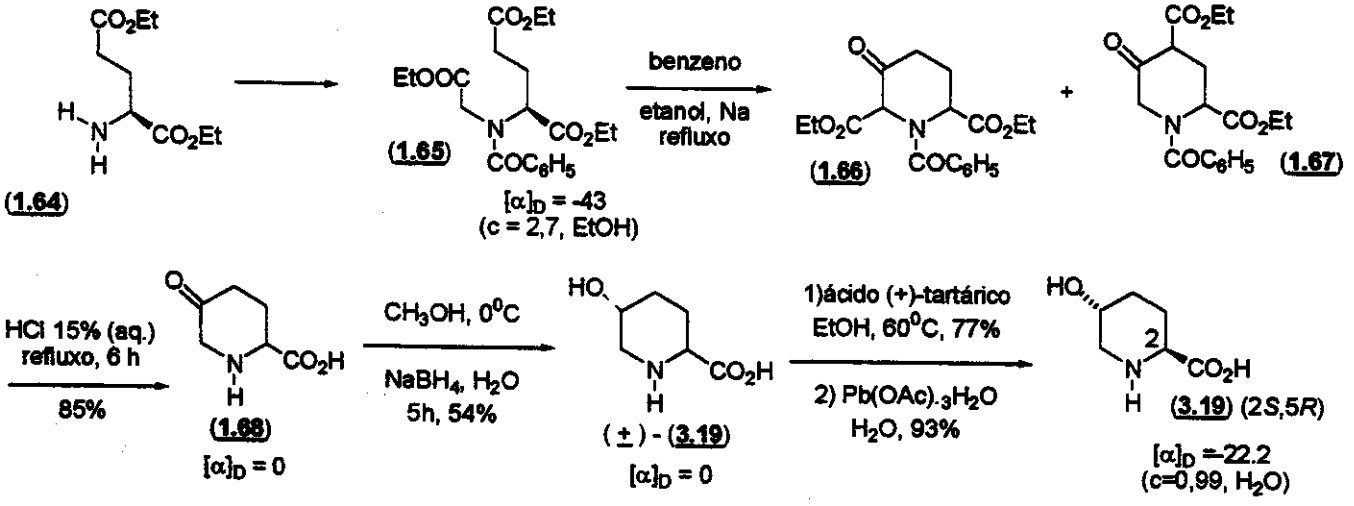
Esquema 1.17: síntese do ácido *trans* (2*R*,5*S*)-5-hidroxipipecólico a partir de uma 5-hidróxi-2-piperidinona quiral

Partindo da 5-hidróxi-2-piperidinona (1.57), Herdeis e colaboradores[29] sintetizaram os ácidos natural *cis* (2*S*,5*S*)- e não–natural *trans* (2*R*,5*S*)5-hidroxipipecólico, via um enecarbamato exocíclico.



Esquema 1.18: síntese dos ácidos natural *cis* (2*S*,5*S*)- e não–natural *trans* (2*R*,5*S*)5-hidroxipipecólico

A primeira síntese racêmica do ácido *trans*-5-hidroxipipecólico foi relatada por Beyerman[26]. Partindo do ácido kójico, foram obtidos os ácidos racêmicos *cis* e *trans* 5-hidroxipipecólico. Na segunda síntese descrita[21], o ácido racêmico *trans* 5-hidroxipipecólico foi sintetizado e o enantiômero natural *trans* (2*S*,5*R*)-5-hidroxipipecólico foi separado por resolução com ácido tartárico.



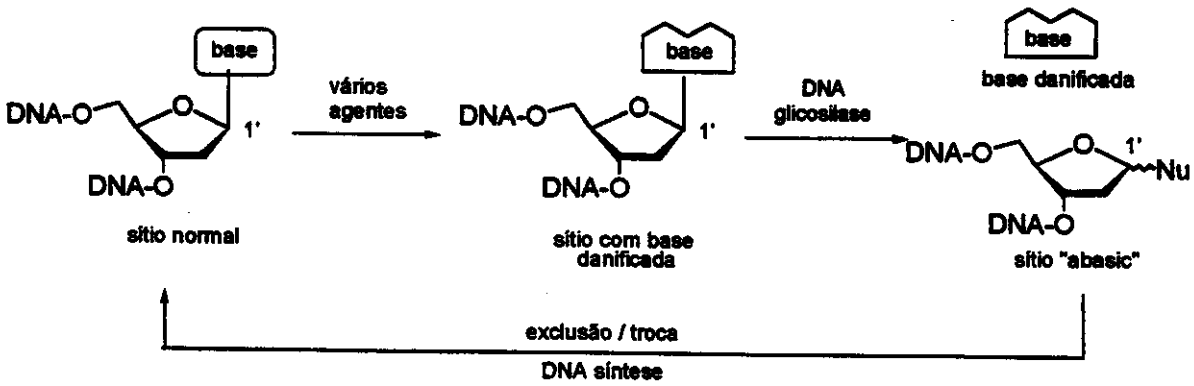
Esquema 1.19: síntese do ácido racêmico *trans* 5-hidroxipipecólico e posterior resolução

1.3b) ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS DE 5 MEMBROS

Reações de oxidação de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros enantiomericamente enriquecidos também resultam em intermediários aplicáveis no desenvolvimento de rotas sintéticas de compostos de interesse biológico.

Um exemplo seria a síntese da pirrolidina (**4.15**) (esquema 1.23, página 11). Esta pirrolidina foi empregada por Verdine e colaboradores[33] na síntese de miméticos dos substratos de enzimas reparadoras do DNA.

Nas células, o DNA está frequentemente sujeito à danos resultantes de hidrólises, oxidações, deaminações, alquilações e erros na replicação. Para combater estas lesões tóxicas e mutagênicas, existem caminhos de reparos do DNA que identificam os sítios danificados no genoma, removem as lesões e reconstituem a sequência original do DNA. Um destes caminhos consiste no reparo pela exclusão de bases danificadas, através da hidrólise da ligação glicosídica, catalisada por enzimas conhecidas como DNA glicosilases. O sítio "abasic" é removido e a sequência correta de nucleotídeo é reinstalada na síntese do DNA [34,37,38].



Esquema 1.20: caminho de reparo pela exclusão de bases danificadas por BER enzimas

As DNA glicosilases conhecidas atuam em bases que sofreram 4 tipos de reações químicas:

1) alquilação : N7guanina, N3 adenina, O2 timina, O2 citosina;

2) oxidação : posição 8 das purinas, dupla ligação 5,6 de pirimidinas, grupo metila exocíclico de timinas;

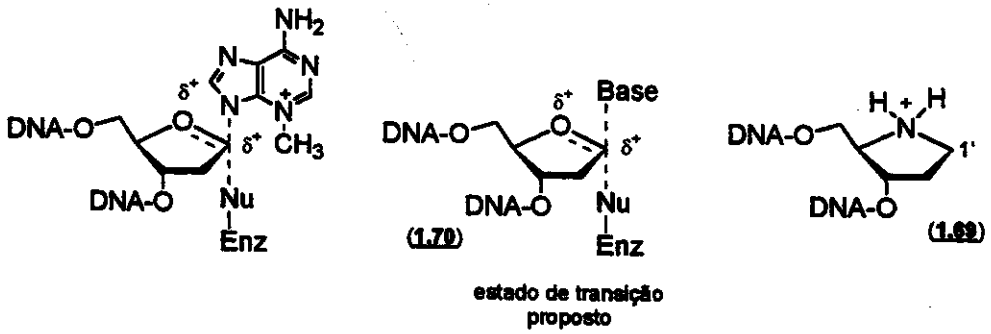
3) deaminação hidrolítica : grupos aminos exocíclicos de citosina e adenina

4) photocross-linking entre pirimidinas vizinhas.

O reconhecimento da falha pelas enzimas DNA glicosilases é formidável, exigindo a deteção de alterações sutis em algumas bases dentre de um grande número destas compondo o DNA. Sabe-se porém que defeitos nestes reparos contribuem diretamente no processo carcinogênico.

Maiores progressos nesta área requerem informações estruturais de alta resolução, para revelar com detalhes as interações entre estas enzimas e seus substratos. Entretanto, a associação entre as enzimas DNA glicosilases e seus substratos se dá em um breve período de tempo, durante o qual a reação de exclusão da base ocorre. Isto impede um conhecimento mais profundo sobre o complexo que é formado. Uma forma de contornar este problema, seria desenvolver a síntese de nucleotídeos semelhantes ao substratos, reconhecíveis porém não clivadas pelas enzimas reparadoras.

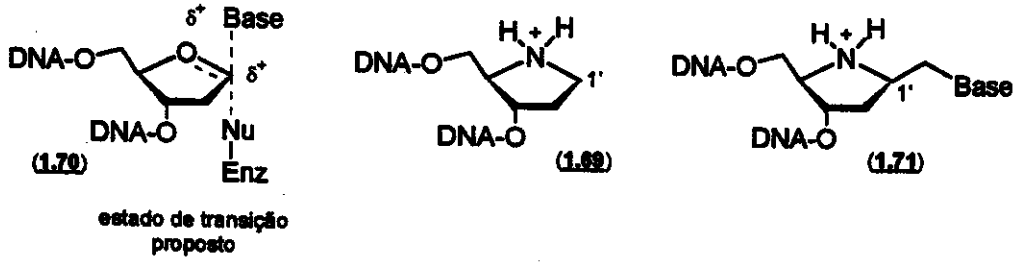
O "design" e sínteses de inibidores destas enzimas foram baseados no modelo da estrutura do estado de transição[35]. O modelo proposto é mostrado abaixo, no qual uma carga positiva está acumulada no O-1' e C-1'.



Esquema 1.21: estado de transição proposto entre substrato e enzima e uma pirrolidina mimética ao substrato

Oligonucleotídeos contendo um núcleo pirrolidínico (**1.69**) foram sintetizados e mostraram uma forte e específica interação (K_d = 65 pM , enzima MutY) com uma variedade de DNA glicosilases.

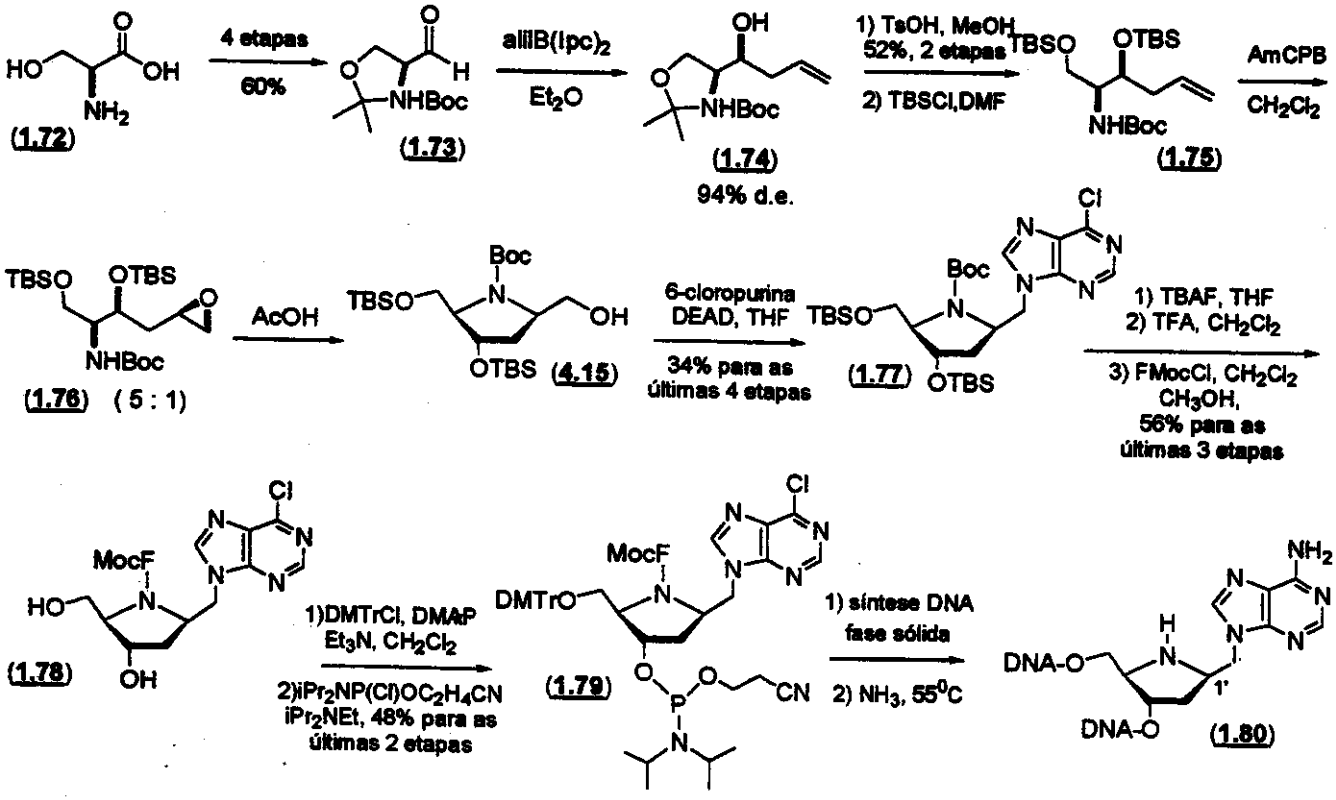
Imaginou-se que a ligação de uma base do DNA à pirrolidina (**1.69**) levaria à inibidores com maior afinidade e maior especificidade para essas enzimas, permitindo elucidar as interações específicas entre a base do substrato e o sítio ativo da enzima. A pirrolidina (**1.71**) foi sintetizada por Verdine e colaboradores[33], porém a ligação da base não foi feita diretamente no C-1', já que relatos da literatura[36] mostraram que esta ligação é instável. Para assegurar maior estabilidade, inseriu-se uma unidade CH_2 entre o C-1' e a base, gerando uma homonucleosídeo pirrolidina (**1.71**).



Esquema 1.22: estado de transição e inibidores

Este análogo apresentou uma constante de dissociação com DNA glicosilases MutY extremamente baixa, abaixo de 1 pM. Desta forma, esta nova classe de homonucleosídeos pirrolidinas, com ligações extremamente fortes às enzimas, estão auxiliando na elucidação molecular do reconhecimento e reparo de DNA danificados.

A pirrolidina (1.80) foi sintetizada tendo como intermediário chave o composto (4.15) (esquema 1.23).

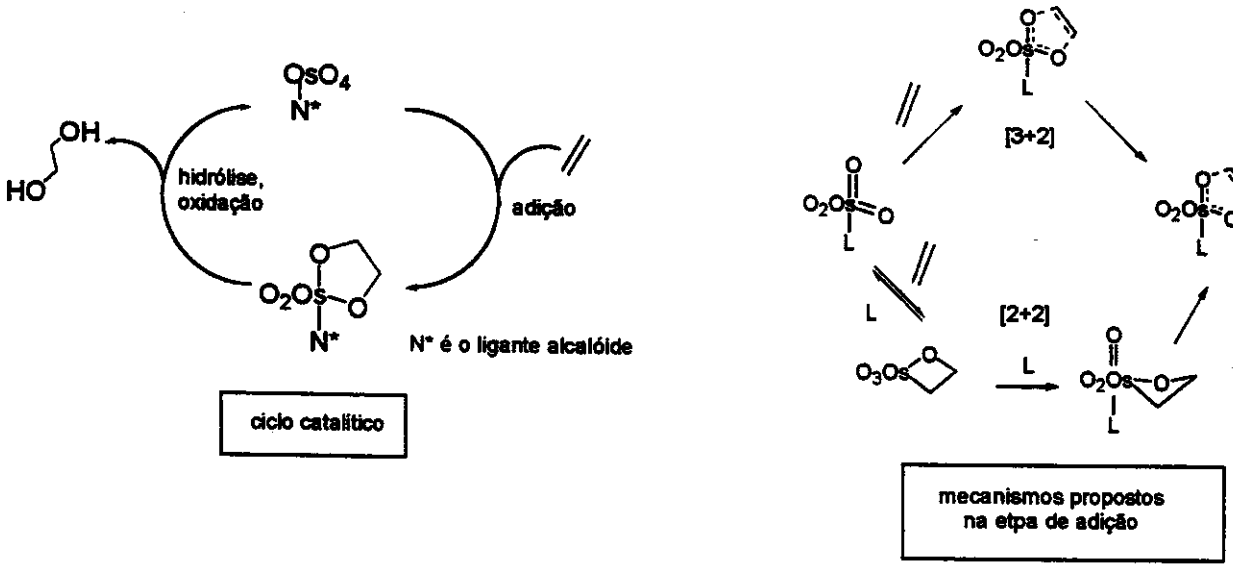


Esquema 1.23: síntese do homonucleosídeo pirrolidina (1.80) descrita por Verdine[33]

1.4) OXIDAÇÕES E PROCESSOS DE CATÁLISE ASSIMÉTRICA

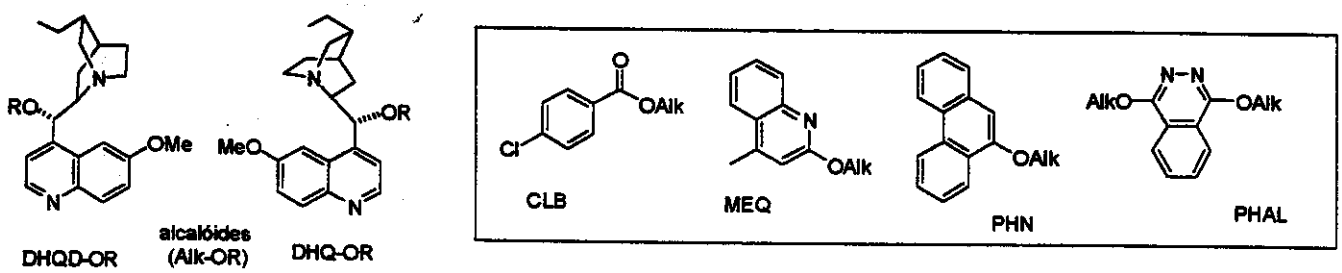
A síntese de compostos enriquecidos enantiomericamente a partir de enecarbamatos também poderia ser feita a partir da indução assimétrica gerada por catalisadores quirais em reações de oxidação.

A **diidroxilação assimétrica** de olefinas empregando tetróxido de ósmio[42-45] é uma das mais poderosas armas neste campo da síntese assimétrica. O mecanismo exato de adição e as interações determinantes da estereosseletividade têm sido alvos de muita discussão[43]. Dois mecanismos foram propostos: Corey[86] sugeriu uma adição concertada [3+2]; e Sharpless[87-89] propôs uma adição [2+2], onde ocorre primeiro a coordenação do alceno ao ósmio e este rearranja-se para um osmaoxetano. O ciclo catalítico e as propostas de mecanismos na etapa de adição podem ser representados como no esquema 1.24.



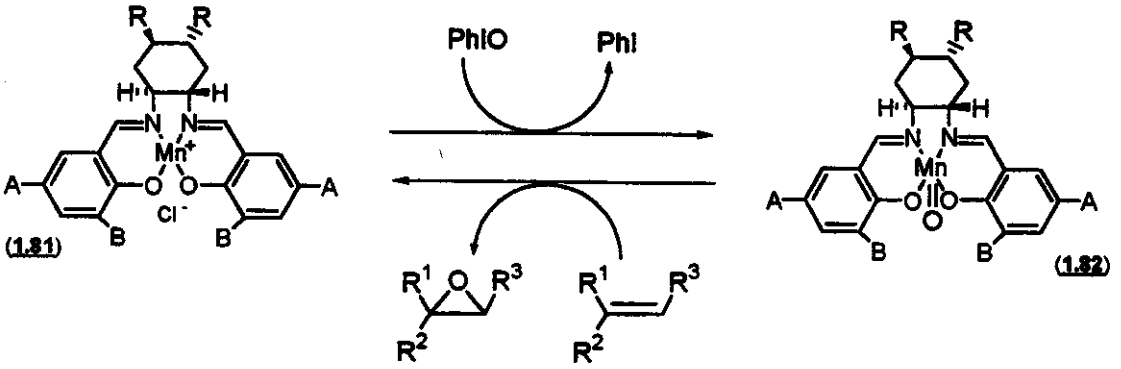
Esquema 1.24: ciclo catalítico e mecanismos propostos na reação de diidroxilação assimétrica

A reação de diidroxilação assimétrica é realizada na presença de ligantes cinchona substituídas.



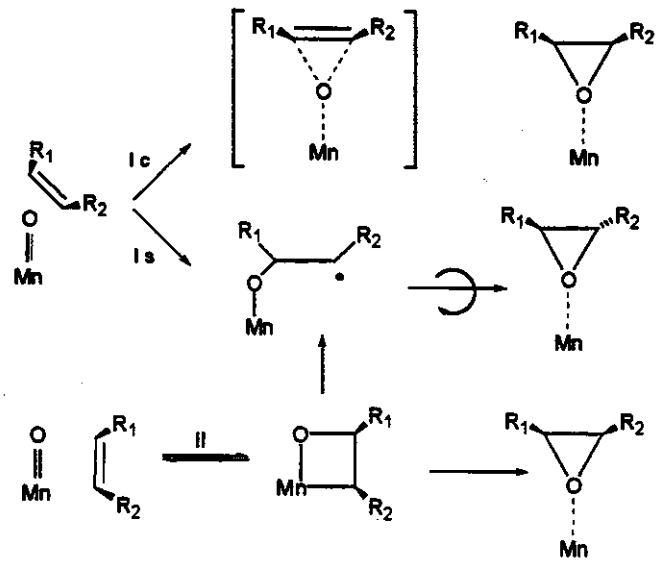
Esquema 1.25: alcalóides empregados como ligantes nas reações de diidroxilação assimétrica

Dentre as reações de **epoxidação assimétrica**, via catálise, destaca-se para álcoois alílicos, a epoxidação de Sharpless. Shi e colaboradores vêm desenvolvendo dioxiranos quirais (**1.83**) a partir da D-frutose[50-52] e altas enantiosseletividades são observadas para olefina *trans* disubstituídas. Na epoxidação de Jacobsen-Katsuki[46-49] , complexos salicilidenos quirais de manganês (**1.81**) são utilizado e altas enantiosseletividades são observadas, principalmente para olefinas *cis* não-funcionalizadas e olefinas trisubstituídas.



Esquema 1.26: epoxidação de olefinas empregando método de Jacobsen-Katsuki

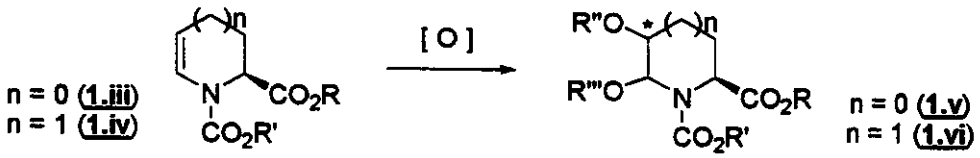
Os mecanismos propostos[47] para a transferênica de oxigênio na epoxidação Jacobsen-Katsuki são apresentados no esquema 1.27. Iniciando pelo complexo Mn^{V}-oxo-salen como espécie catalicamente ativa, a reação poderia processar pelo ataque direto do substrato ao ligante oxo de maneira concertada (caminho Ic) ou sequencial (caminho Is), envolvendo intermediários radicalares; ou pelo ataque simultâneo do substrato ao metal e ao centro oxo, gerando um intermediário oxametalocíclico (caminho II).



Esquema 1.17: mecanismos propostos para a transferência do oxigênio na epoxidação de Jacobsen

2.OBJETIVOS

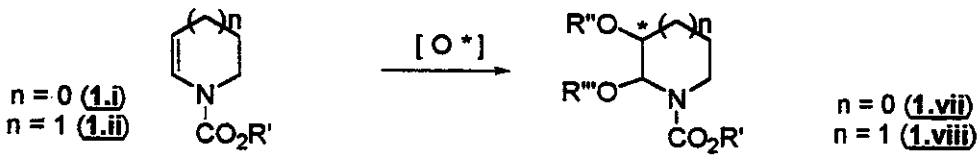
2.1) O centro assimétrico de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente enriquecidos de 5 e 6 membros poderia levar à seletividades faciais em reações de oxidação. Este trabalho visa a obtenção destes enecarbamatos endocíclicos enriquecidos enantiomericamente de 5 e 6 membros e estudar esta diastereosseletividade facial nas reações de oxidação.



Esquema 2.1: oxidação de enecarbamatos endocíclicos enriquecidos enantiomericamente

2.2) Após o estudo da diastereosseletividade facial da oxidação dos enecarbamatos, objetivamos aplicar as metodologias desenvolvidas em síntese de alvos de interesse sintético e biológico. A oxidação de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros enriquecidos enantiomericamente e transformações posteriores podem levar à obtenção de derivados do ácido pipecólico. O emprego de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros pode levar a pirrolidinas polifuncionalizadas, como por exemplo o composto (**4.15**). Como descrito no capítulo 1, esta pirrolidina foi um importante intermediário na síntese de miméticos de enzimas reparadoras de base do DNA.

2.3) Compostos enriquecidos enantiomericamente poderiam ser obtidos a partir de reações de oxidação de enecarbamatos empregando catalisadores assimétricos. Neste estudo, avaliaremos o comportamento de enecarbamatos endocíclicos de 5 e 6 membros frente a reações de oxidação via catálise assimétrica, mais especificamente, reações de diidroxilação de Sharpless e epoxidações com o catalisador de Jacobsen.

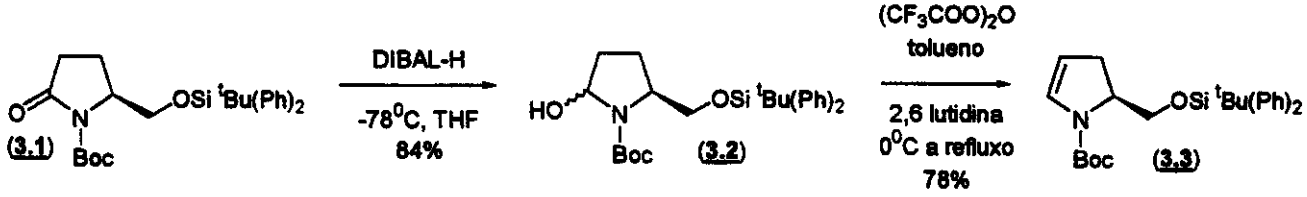


Esquema 2.2 : oxidação, via catalisador assimétrico, de enecarbamatos endocíclicos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese do enecarbamato (3.4)

Como descrito no primeiro capítulo, uma nova metodologia foi desenvolvida no grupo de pesquisa para a síntese de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente enriquecidos[10]. Essa metodologia envolve a redução de uma lactama ao seu correspondente hemiaminal seguida de desidratação na presença da base 2,6-lutidina e anidrido trifluoracético.

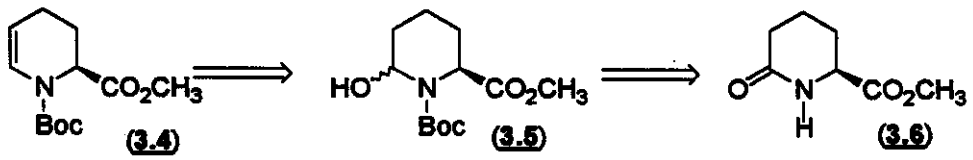


Esquema 3.1: metodologia para síntese de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente enriquecidos

Nestas reações, o centro estereogênico mantém-se inalterado, garantindo a obtenção de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente enriquecidos. Imaginamos então que poderíamos preparar, de forma análoga, enecarbamatos endocíclicos de 6 membros quirais.

O enecarbamato (3.4) contendo um grupo éster metílico em C-2 nos pareceu um bom substrato para o estudo da diastereosseletividade nas reações de oxidação. Este grupo poderia levar a alguma diferenciação facial na reação de oxidação.

A estratégia para preparação do enecarbamato (3.4) é apresentada no esquema 3.2 onde a lactama (3.6) sofreria redução ao lactamol (3.5) e este seria desidratado ao enecarbamato (3.4).



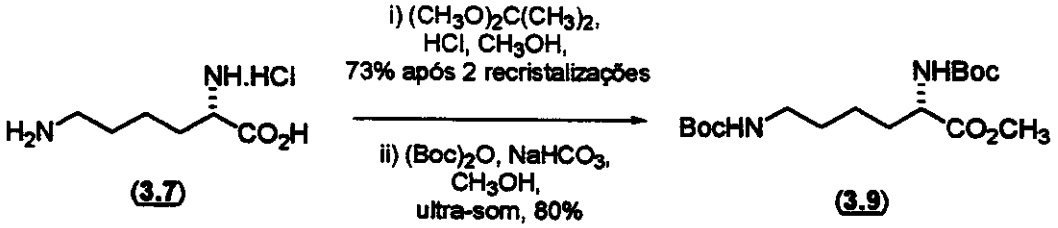
Esquema 3.2: possível precursor para a preparação do enecarbamato (3.4)

O composto 6-oxopipecolato de metila (3.6) seria um intermediário nesta rota sintética e aplicando a metodologia desenvolvida no grupo, poderíamos obter o enecarbamato desejado. Dentre os procedimentos da literatura[30,54] para a síntese do 6-oxopipecolato de metila (3.6), o descrito por Moloney e colaboradores [53] nos pareceu bastante conveniente. Em sua rota, o material de partida é o

aminoácido L-lisina, um reagente disponível comercialmente e barato (100 g, U$ 6,55). O produto desejado é obtido em 4 etapas em ótimos rendimentos e com alto excesso enantiomérico.

Partindo da L-lisina (**3.7**) a reação de esterificação do ácido foi realizada empregando ácido clorídrico, metanol e 2,2-dimetoxi-propano. A função deste último reagente é de sequestrar a água formada, deslocando o equilíbrio e portanto melhorando o rendimento da reação. O produto esterificado foi obtido na forma de um sólido branco e apresentou ponto de fusão próximo ao descrito pela literatura[53] (p.f. =203-205^0 C) (p.f. ^{lit} = 207^0 C).

Os grupos amino foram então protegidos na presença de di-*terc*-butil-dicarbonato obtendo-se o composto (**3.9**) na forma de um sólido branco, cujo ponto de fusão estava de acordo com o descrito na literatura[53] (p.f. =83^0 C) (p.f. ^{lit} = 82-83^0 C).



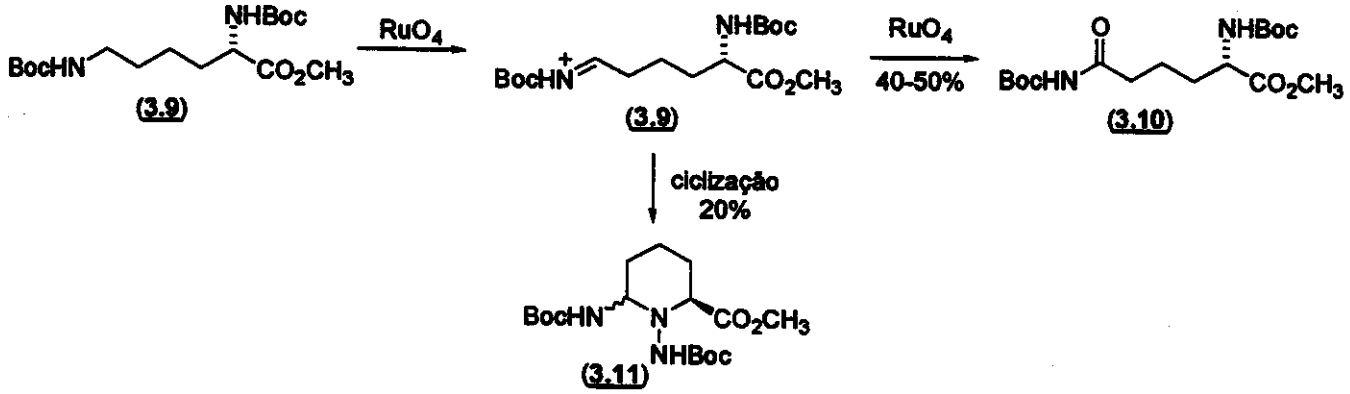
Esquema 3.3: *N*-proteção e esterificação da L-lisina

A seguir, realizamos a reação de oxidação (esquema 3.4). Nesta etapa, o autor sugere que a reação seja feita em um tampão de biftalato em pH 4,5 (rendimento 96 %), já que em pH < 3 há formação do produto cíclico (**3.11**), resultante da ciclização intramolecular do íon *N*-acilimínio gerado no primeiro estágio da oxidação (esquema 3.4) e produtos resultantes da remoção *in situ* dos grupos de proteção Boc, diminuindo o rendimento (64%).

Porém, quando realizamos esta reação, mesmo ajustando o pH da reação, o melhor rendimento alcançado foi de 50%, com recuperação do material de partida (9 %) e formação de vários sub-produtos, dentre eles o produto cíclico (**3.11**) (22 %).

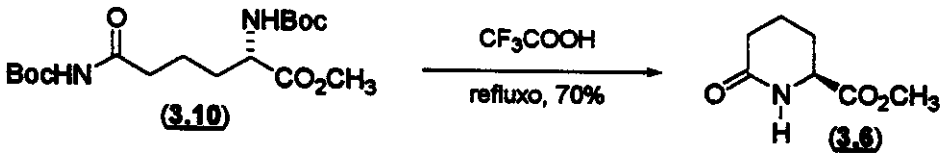
Uma alternativa descrita na literatura[55] para esta reação de oxidação emprega o reagente RuO_2, onde o composto (**3.10**) foi obtido em 79% de rendimento, com formação do produto cíclico (**3.11**) em 6% de rendimento e não foi descrito a obtenção de produtos resultantes da remoção dos *in situ* dos grupos protetores.

O produto de oxidação (**3.10**) foi obtido como um sólido que apresentou ponto de fusão próximo ao descrito na literatura[53] (p.f. =72-74^0 C) (p.f. ^{lit} = 73-74^0 C).



Esquema 3.4: oxidação de (3. 9) com RuO_4

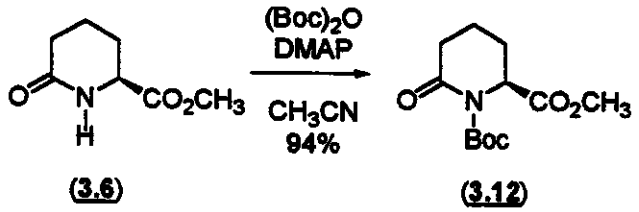
Converteu-se então a adipamida (3.10) ao 6-oxopipecolato de metila (3.6), através de refluxo em ácido trifluoracético, onde ocorreu a remoção dos protetores Boc e posterior lactamização.



Esquema 3.5: ciclização da adipamida em ácido trifluoracético

Os dados espectroscópicos do composto obtido (RMN ^1H, RMN ^{13}C e I.V.) estavam em pleno acordo com os dados descritos pela literatura[53]. Assim também, a medida de rotação óptica {$[\alpha]_D$ = -9,0 (c = 1, $CHCl_3$)} {lit. $[\alpha]_D$ = -9,1 (c = 1, $CHCl_3$)}.

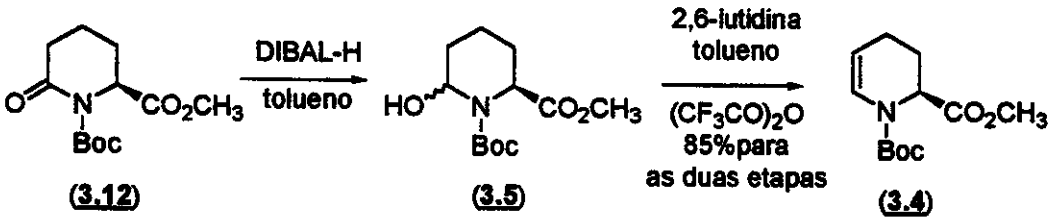
Obtido o composto 6-oxopipecolato de metila (3.6), protegeu-se o nitrogênio com di-*terc*-butil carbonato [$(Boc)_2O$] fornecendo (3.12) em alto rendimento (94%).



Esquema 3.6: proteção do nitrogênio de (3.6)

A lactama (3.12) foi então reduzida com DIBAL-H. Esta reação foi realizada a baixa temperatura baixa (-78^0 C) e interrompida tão logo fosse constatado o consumo total do material de

partida (reação acompanhada por CCD), evitando-se assim possíveis sub-produtos resultantes da redução do grupo éster metílico. O produto bruto de redução foi levado à reação de desidratação, obtendo-se o enecarbamato desejado (3.4) em bom rendimento (85% para as 2 etapas).



Esquema 3.7: *N*-proteção, redução e desidratação levando à formação do enecarbamato (3.4)

O espectro de RMN ^1H mostrou os sinais dos hidrogênios vinílicos a 4,7-4,9 ppm e a 6,7 e 6,9 ppm. A duplicação dos sinais resulta da presença de rotâmeros. O espectro de I.V. confirmou a formação da dupla ligação, mostrando a absorção característica em sistemas cíclicos de 6 membros, a 1656 cm^{-1}.

A medida de rotação óptica $\{[\alpha]_D = -19,9$ (c=2.0; $CHCl_3)\}$ indicou que o composto observado era opticamente ativo.

Analisamos o enecarbamato (3.4) por CLAE, com coluna quiral, eluindo em diferentes fluxos e com diferentes eluentes observando, em todos os cromatogramas, apenas um sinal. Embora não tivessemos o enecarbamato racêmico para ser utilizado como padrão, os cromatogramas deram boas indicações de que tínhamos apenas 1 dos enantiômeros, em alto excesso enantiomérico.

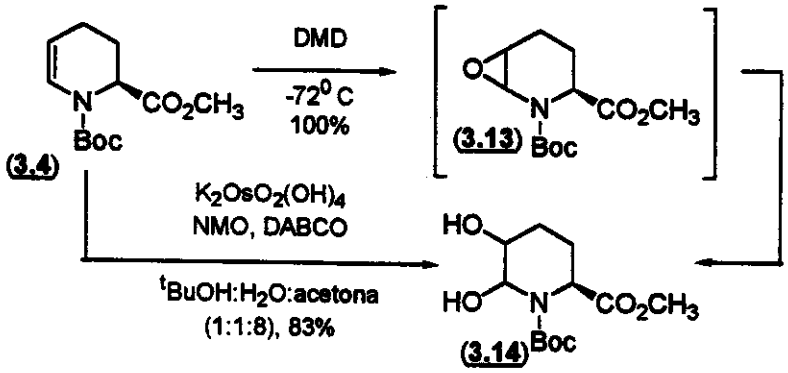
Confirmada a síntese do enecarbamato endocíclico (3.4), partimos para o estudo da diastereosseletividade facial na reação de oxidação.

3.2) Reações com o enecarbamato quiral (3.4)

O estudo da reação de oxidação empregou basicamente o reagente dimetildioxirano (DMD)[59,76,77,78].

Preparou-se e isolou-se este reagente de acordo com o procedimento já descrito na literatura[75]. O reagente dimetildioxirano foi gerado a partir da reação do sal peroximonossulfato de potássio, água e acetona, na presença de bicarbonato de sódio, a temperatura de 0^0 C. O reagente foi co-destilado com a acetona, sob vácuo e recolhido em um frasco resfriado em um banho de gelo seco e etanol, a – 78^0 C. O reagente sempre foi utilizado imediatamente após a sua preparação, devido a sua rápida decomposição.

A reação de oxidação de (3.4) com DMD foi extremamente rápida e após 10 minutos já não era possível detectar o material de partida (esquema 3.8). Tentativas de isolamento do epóxido (3.13) não foram bem sucedidas, sendo obtido somente o diol (3.14) após isolamento. A estrutura do diol foi confirmada pela reação de diidroxilação do enecarbamato (3.4) com OsO_4 (esquema 3.8).

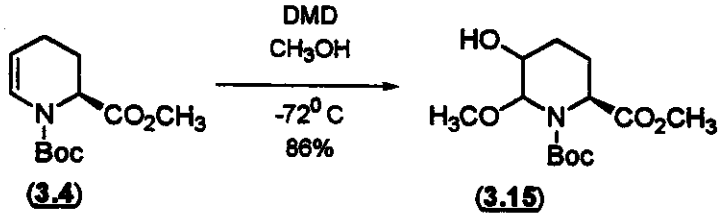


Esquema 3.8: reação de oxidação com DMD e OsO_4

A obtenção do epóxido (3.13) era de grande interesse já que permitiria, através de reações de abertura por diferentes nucleófilos, a sua aplicação na síntese de uma variedade de compostos enantiomericamente enriquecidos.

As tentativas de isolamento do intermediário epóxido devem-se ao curioso fato de que está relatado na literatura[13] o isolamento (e análise por RMN ^1H e RMN ^{13}C) de um análogo bastante semelhante ao estudado aqui. Entretanto, nunca fomos bem sucedidos na obtenção desse epóxido[82]. A impressão que temos hoje é a de que esses α-epóxi-carbamatos são instáveis, não sendo possível seu isolamento (a não ser em casos excepcionais).

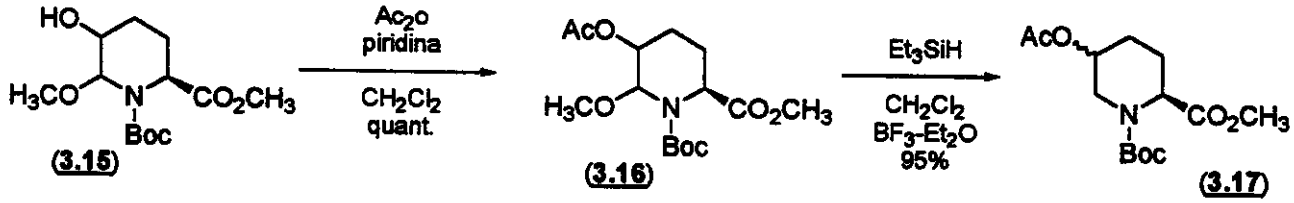
Repetindo-se a reação de epoxidação do enecarbamato (3.4) porém capturando-se o epóxido com metanol, obtivemos o composto (3.15) (esquema 3.9).



Esquema 3.9: reação de oxidação com dimetildioxirano e metanol

Visando estudar a diastereosseletividade desta reação de oxidação, levamos o produto (**3.15**) ao ácido 5-hidroxipipecólico (**3.19**), composto já caracterizado e descrito na literatura[16-29].

Protegemos a hidroxila de (**3.15**) na forma de um acetóxi obtendo o composto (**3.16**) de forma quantitativa. Eliminamos o grupo α-metoxila empregando o ácido de Lewis, BF_3-Et_2O, para geração do íon *N*-acilimínio e como nucleófilo, trietilsilano, obtendo-se o composto (**3.17**).

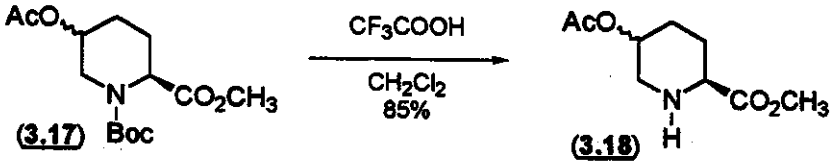


Esquema 3.10: proteção e eliminação do grupo α-metoxila

Não foi possível a análise do éster 5-acetóxi-metilpipecolato (**3.17**) por cromatografia gasosa devido à decomposição durante a cromatografia.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , a t.a, apresentam vários sinais largos e duplicados e os espectros obtidos a 50° C mostraram somente alguma coalescência dos sinais, porém não o suficiente para determinar a presença e proporção dos possíveis diasteroisômeros. Apenas os singletos referentes as metilas dos grupos *t*-butóxi (1,45 ppm), acetóxi (2,05 ppm) e do éster metílico (3,74 ppm) são únicos e bastante finos, dando indicações de se tratar apenas de um estereoisômero.

A retirada do grupo protetor do nitrogênio levaria à eliminação dos rotâmeros facilitando a análise deste composto por RMN ^1H. A retirada do grupo *N*-Boc de (**3.17**) foi então realizada na presença de ácido trifluoracético levando ao derivado (**3.18**) (esquema 3.11).



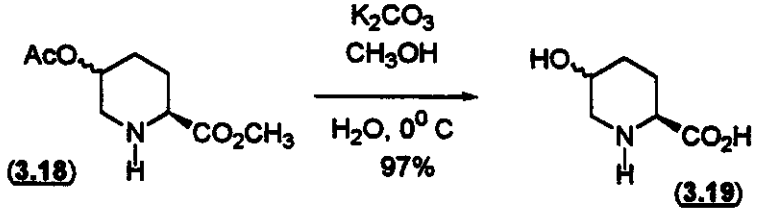
Esquema 3.11: eliminação do grupo *N*-protetor

A retirada do grupo *N*-Boc realmente facilitou bastante a análise, não só por RMN, como também permitiu a análise do produto obtido por cromatografia gasosa. Por cromatografia gasosa, observamos basicamente um sinal majoritário, correspondendo a uma substância com 96% de pureza. O espectro de RMN ^{13}C não apresenta mais sinais duplicados, indicando a presença majoritária de um

único isômero. O espectro de RMN ^1H apresenta os sinais dos grupos acetóxi (2,05 ppm) e éster metílico (3,74 ppm) bastante finos e não duplicados.

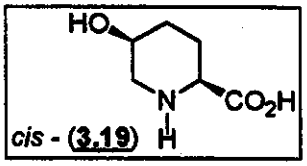
Portanto, tínhamos várias indicações de que o processo de epoxidação, com os enecarbamatos de 6 membros, estaria ocorrendo com alta diastereosseletividade facial.

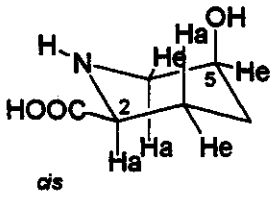
Para determinar a estereoquímica relativa entre os substituintes dos carbonos C-2 e C-5, levou-se o composto (**3.18**) ao correspondente aminoácido 5-hidroxipipecólico (**3.19**), através de uma hidrólise básica, realizada a 0^0 C.



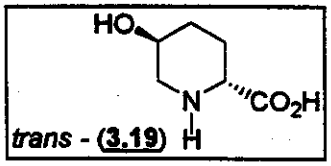
Esquema 3.12: hidrólise básica dos grupos acetóxi e éster metílico

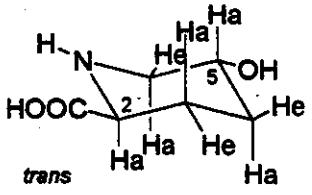
Novamente, pela análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C observou-se claramente a presença de um único produto. Comparando os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento dos sinais do espectro de RMN ^1H de (**3.19**) com os dados da literatura, concluiu-se que o isômero obtido era o ácido ***trans***-5-hidroxipipecólico.





Dados de RMN ^1H do ácido *cis*-5-hidroxipipecólico[18]
H_{2a} (3,61 ppm) J_{2a-3a} = 9,5 Hz; J_{2a-3e} = 5,5 Hz
H_{5e} (4,14 ppm) J_{6a-5e} = 3,0 Hz; J_{6e-5e} = 4,0 Hz



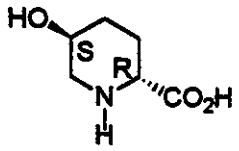


Dados de RMN ^1H do ácido *trans*-5-hidroxipipecólico[21] (200 MHz, D_2O)	Dados de RMN ^1H do ácido 5-hidroxipipecólico(**3.19**) obtido pelo esquema 3.12 (300 MHz, D_2O)
H_{2a} (3,65 ppm) J_{2a-3a} = 10,5 Hz; J_{2a-3e} = 3,8 Hz	H_{2a} (3,46 ppm) J_{2a-3a} = 10,9 Hz; J_{2a-3e} = 3,8 Hz
H_{6e} (3,49 ppm) J_{6a-6e} = 12,3 Hz; J_{6e-5a} = 4,1 Hz; J_{4e-6e} = 1,6 Hz	H_{6e} (3,28 ppm) J_{6a-6e} = 12,0 Hz; J_{6e-5a} = 4,0 Hz; J_{4e-6e} = 1,4 Hz
H_{6a} (2,88 ppm) J_{6a-6e} = 12,3 Hz; J_{6a-5a} = 9,6 Hz	H_{6a} (2,60 ppm) J_{6a-6e} = 12,0 Hz; J_{6a-5a} = 9,5 Hz

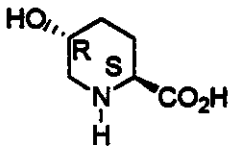
Esquema 3.13: comparação com dados de RMN ^1H descritos na literatura

A diferença do deslocamento químico entre os sinais (aproximadamente 0,2 ppm) do espectro de RMN de ^1H do ácido *trans*-5-hidroxipipecólico descrito na literatura e obtido pelo esquema 3.19 pode ter sido causado pela diferença da concentração da amostra e/ou pH[72]. Essas diferenças são comuns em espectros de RMN de aminoácidos.

A comparação da medida de rotação óptica de (**3.19**) {$[\alpha]_d$ = -19 (c = 4, H_2O)} com os dados da literatura indicou que a configuração de C-2 era S. O ácido (2S,5R)-hidroxipipecólico apresenta valor *negativo* de rotação óptica enquanto que o isômero ácido (2R,5S)-hidroxipipecólico apresenta valor *positivo*.



$[\alpha]_d$ = +22,8 (c = 1, H_2O)

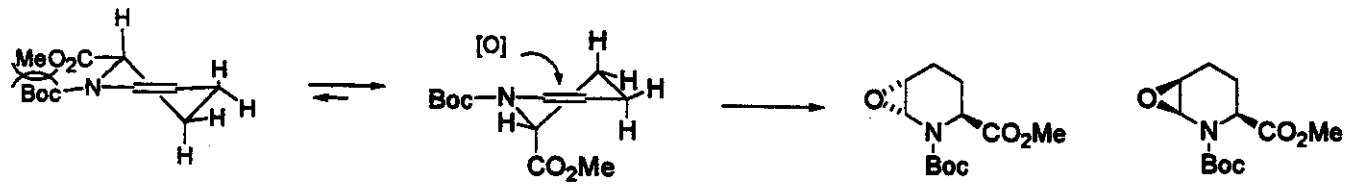


$[\alpha]_d$ = - 22,2 (c = 0,99; H_2O)

Esquema 3.14: medidas de rotação óptica dos ácidos 5-hidroxipipecólico

Desta forma, concluímos que a diastereosseletividade facial da reação de oxidação da dupla ligação do enecarbamato (**3.4**) com dimetildioxirano foi bastante elevada e a face atacada pelo oxidante foi preferencialmente aquela oposta ao grupo éster metílico.

Esta alta diastereosseletividade facial deve ser resultado de fatores como interação alílica[1,2] entre o grupo carbamato e o grupo éster metílico, forçando este último a adotar uma conformação axial, auxiliando a entrada do oxidante pela face oposta.



majoritário

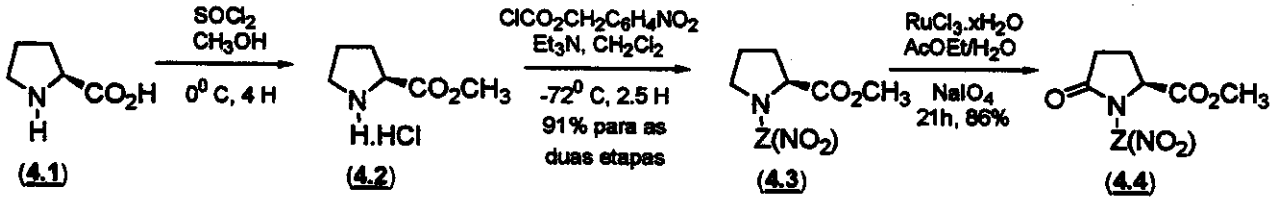
Esquema 3.15: interação entre os grupos carbamato e éster metílico e ataque do oxidante

4) Estudo das reações de oxidações empregando enecarbamatos endocíclicos quirais de 5 membros

O primeiro enecarbamato endocíclico de 5 membros estudado foi o enecarbamato (**4.6**) contendo um grupo éster metílico α ao nitrogênio. Imaginamos que este enecarbamato poderia ser preparado aplicando à lactama (**4.4**) a metodologia desenvolvida em nosso grupo ou seja, redução da lactama ao respectivo hemiaminal e posterior desidratação. Esta lactama poderia vir da reação de oxidação da L-prolina, um aminoácido comercialmente disponível.

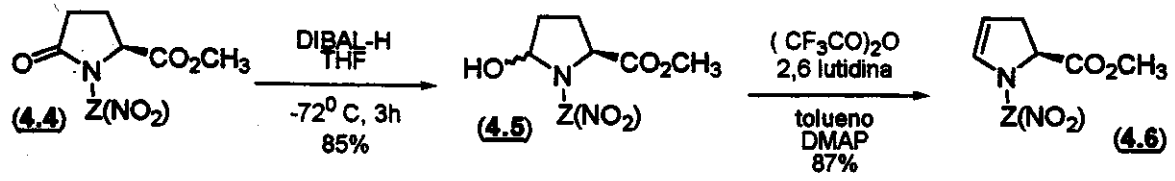
4.1.) Síntese do enecarbamato quiral de 5 membros (**4.6**)

Partindo-se da L-prolina (**4.1**), esterificou-se o ácido com cloreto de tionila e metanol. Protegeu-se a seguir o nitrogênio e oxidou-se a posição α-nitrogênio, fornecendo a lactama (**4.4**). Vale ressaltar que na reação de proteção do nitrogênio o reagente cloroformato de *p*-nitrobenzila foi preferido ao cloroformato de benzila, mais comumente empregado. Por experiência do grupo de pesquisas, confirmada também por dados da literatura[56], verificamos que em reações de oxidação com cloreto de rutênio de pirrolidinas *N*-Cbz protegidas ocorre a clivagem oxidativa do anel. Desativando o anel com um grupo nitro, esta clivagem oxidativa não ocorre, justificando-se assim o uso do cloroformato de *p*-nitrobenzila.



Esquema 4.1: síntese do lactama (**4.4**) a partir da L-prolina

A seguir, a lactama (**4.4**) foi reduzida ao lactamol (**4.5**) empregando-se o reagente redutor DIBAL-H e a posterior reação de desidratação nos forneceu o enecarbamato desejado (**4.6**).



Esquema 4.2: redução e eliminação para obtenção do enecarbamato (**4.6**)

A reação de desidratação foi mais lenta quando comparada ao sistema de 6 membros onde 2 horas de agitação, a temperatura ambiente, e mais 40 minutos sob refluxo foram suficientes para o consumo total do hemiaminal (**3.5**). No caso do hemiaminal (**4.5**) foram necessários 12 horas de agitação a temperatura ambiente, para a formação do intermediário trifluoracetilado e então mais 4 horas sob refluxo para a eliminação e formação do enecarbamato (**4.6**).

O enecarbamato (**4.6**) foi obtido em 58% de rendimento global a partir da L-prolina.

Como ocorrido para o enecarbamato endocíclico de 6 membros (**3.4**), a análise por CLAE, com coluna quiral, novamente deu indicações de que o enecarbamato (**4.6**) foi obtido de forma enantiomericamente pura, já que eluindo em diferentes eluentes e fluxos, observou-se apenas um único sinal estreito.

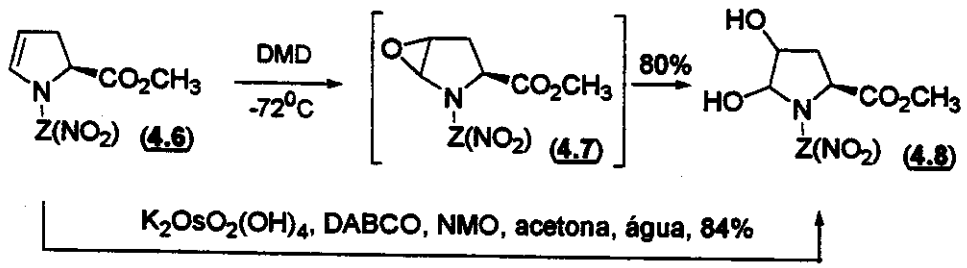
A medida de rotação óptica {$[\alpha]_D$ = -92 (c=2,5; $CHCl_3$)}também nos indicou a obtenção de um composto altamente enriquecido enantiomericamente.

4.2) Reações de oxidação do enecarbamato quiral (4.6)

4.2.a) Reações de oxidação empregando-se dimetildioxirano e estudo da diastereosseletividade

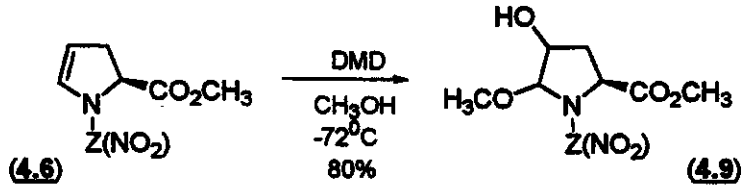
O reagente de oxidação empregado inicialmente foi o dimetildioxirano.

Tentativas de isolamento do epóxido intermediário (**4.7**) sempre nos levaram ao diol (**4.8**) (esquema 4.3). Resultados similares foram obtidos para o enecarbamato endocíclico de 6 membros, onde o diol (**3.14**) foi obtido em todas as tentativas de isolamento do epóxido (**3.13**). A confirmação da estrutura do diol (**4.8**) foi dada pela reação de diidroxilação com OsO_4.



Esquema 4.3: reações de oxidações com enecarbamato quiral (**4.6**)

Repetindo-se a reação de oxidação do enecarbamato (**4.6**) com dimetildioxirano e adicionando-se metanol ao meio reacional foi possível o isolamento do produto (**4.9**), em bom rendimento (80%) (esquema 4.4).

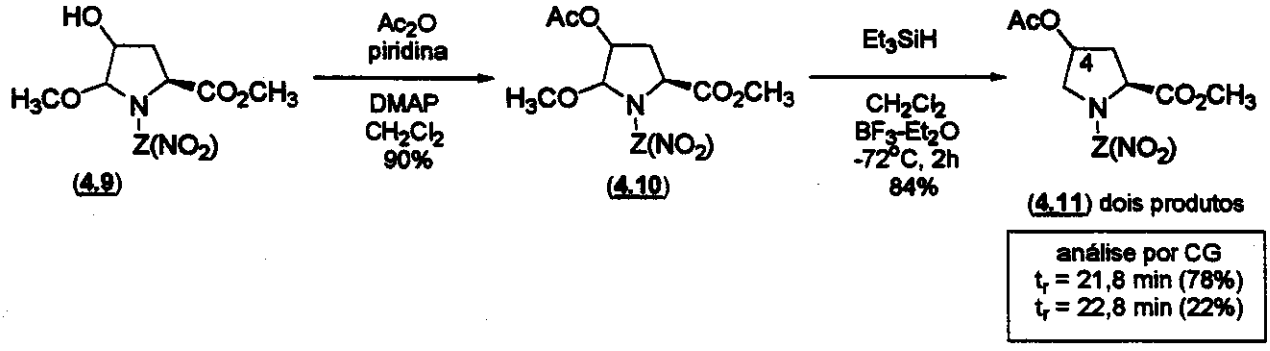


Esquema 4.4: oxidação do enecarbamato (4.6) com dimetildioxirano em metanol

A reação ocorre rapidamente (após 30 minutos já não é possível a detecção do enecarbamato, material de partida) e bastante limpa. O diol (4.8) também é formado, em menor quantidade, resultado da reação do epóxido com a água presente na solução de dimetildioxirano. Secando-se a solução de dimetildioxirano, em acetona, sob carbonato de potássio (3 a 4 vezes), o rendimento do composto (4.9) melhora de 80 para 90%, porém ainda assim ocorre a formação do diol (4.8).

Para investigarmos a diastereosseletividade da reação de epoxidação, resolvemos remover o grupo α-metoxila de (4.9) e obter derivados da 4-hidróxi-prolina[80]. Paralelamente, estes derivados também poderiam ser obtidos a partir do aminoácido disponível comercialmente 4-hidróxi-L-prolina com o intuito de utilizá-los como padrões.

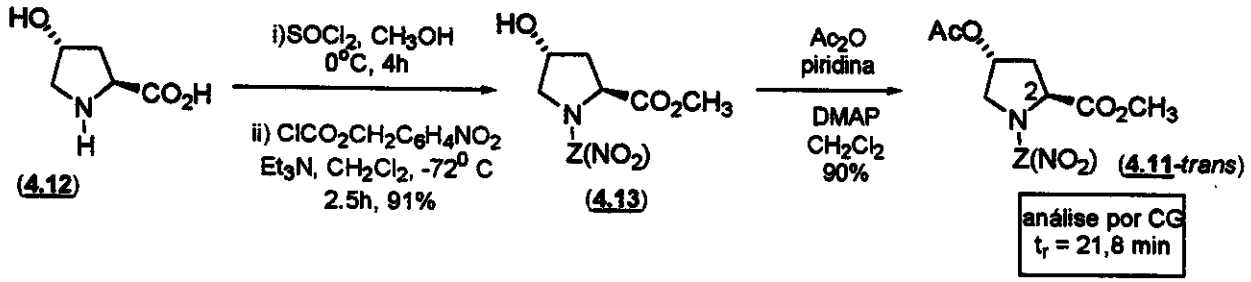
Inicialmente protegeu-se a hidroxila de (4.9) na forma de seu respectivo acetóxi, na presença de anidrido acético e piridina. A reação de eliminação do grupo α-metoxila de (4.10) foi realizada empregando-se trietilsilano como nucleófilo, na presença de um ácido de Lewis para a geração do íon *N*-acilimínio (esquema 4.5).



Esquema 4.5: eliminação do grupo α-metoxila para estudo da diastereosseletividade

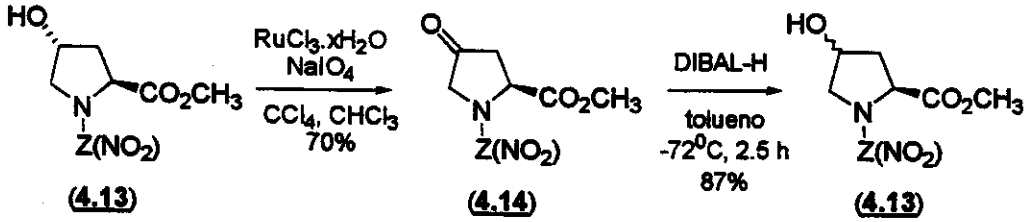
Analisando-se o composto (4.11) por cromatografia gasosa, observou-se a presença de dois produtos (esquema 4.5), possivelmente os diastereoisômeros (4*S* e 4*R*).

Para determinar a configuração relativa dos substituintes em C-2 e C-4, também sintetizamos o derivado (**4.11**)-*trans* partindo-se do aminoácido *trans*-4-hidróxi-L-prolina (**4.12**), comercialmente disponível (esquema 4.6). O ácido foi esterificado com cloreto de tionila e metanol e o nitrogênio foi protegido empregando-se o cloroformato de *p*-nitrobenzila. Após a proteção da hidroxila com anidrido acético e piridina, analisou-se o composto obtido por cromatografia gasosa. Comparando-se o tempo de retenção deste composto com aquele do composto majoritário (**4.11**) (t_r 21,8 min, esquema 4.5) concluímos que ambos eram idênticos e que portanto apresentavam uma relação *trans* entre os substituintes em C-2 e C-4.



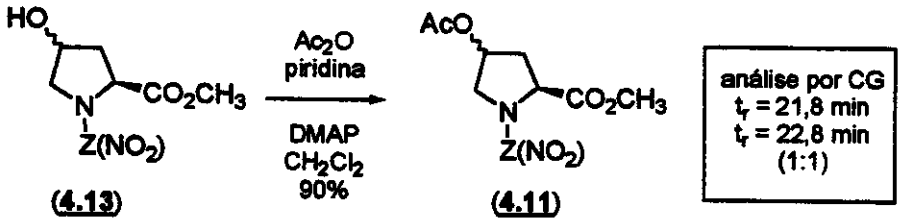
Esquema 4.6: obtenção do derivado *trans*-4-acetóxi-L-prolina (**4.11**) a partir da 4-OH-L-prolina

Para confirmar se o sinal em menor proporção no cromatograma de (**4.11**) (t_r 22,8 min., esquema 4.5) correspondia realmente ao isômero *cis*-4-acetóxi-prolina, fizemos uma sequência[31] de oxidação / redução do composto (**4.13**) (esquema 4.7) obtendo-se uma mistura dos dois isômeros de (**4.13**) (proporção de 1:1).



Esquema 4.7: oxidação e redução para obtenção dos isômeros *cis* e *trans* de (**4.13**)

A posterior acetilação de (**4.13**) e análise por cromatografia gasosa forneceu dois sinais, um correspondendo ao isômero *trans* e outro com t_r de 22,8 minutos, correspondendo ao isômero *cis*.

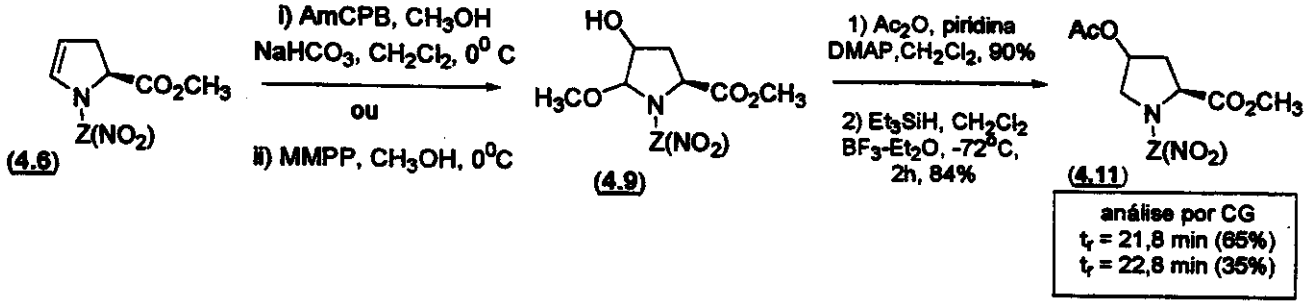


Esquema 4.8 : acetilação de (4.13) e análise por cromatografia gasosa.

Portanto, a diastereosseletividade da reação de oxidação do enecarbamato quiral (4.6) empregando dimetildioxirano em metanol foi de ~3:1, com uma tendência ao ataque do oxidante pela face oposta ao éster metílico, conduzindo ao epóxido anti, majoritariamente.

4.2.b) Emprego de outros agentes oxidantes

Realizamos também reações de oxidação do enecarbamato (4.6) empregando-se outros agentes oxidantes, ácido *meta*-cloroperbenzóico (A*m*CPB) e monoperoxiftalato de magnésio (MMPP). Este último vem sendo utilizado como um reagente alternativo ao ácido *meta*-cloroperbenzóico por oferecer uma maior segurança na manipulação destes peróxidos explosivos[58].



Esquema 4.9: outros oxidantes empregados: A*m*CPB e MMPP

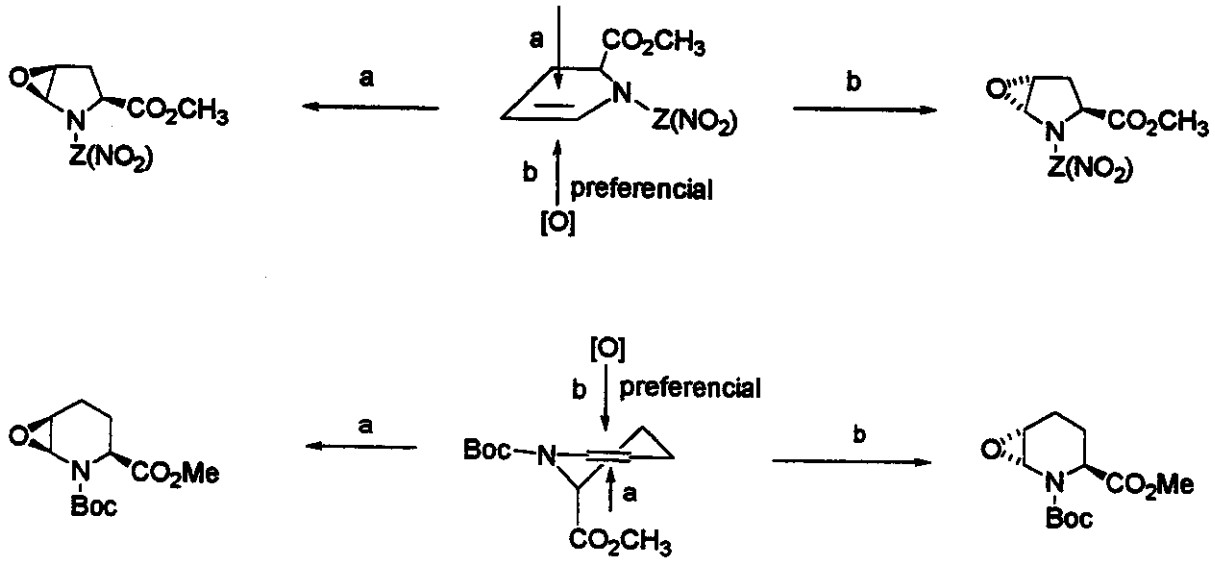
As reações de oxidação empregando ácido *meta*-cloroperbenzóico e monoperoxiftalato de magnésio, em metanol, levaram à formação do composto esperado (4.9). Investigamos a diastereosseletivade destas reações usando a mesma metodologia descrita para a reação com dimetildioxirano, ou seja, via o derivado da 4-acetóxi-prolina (4.11) (esquema 4.5). A análise por cromatografia gasosa indicou que a diastereosseletividade, tanto empregando ácido *meta*-cloroperbenzóico como monoperoxiftalato de magnésio, foi de aproximadamente 65:35, com uma tendência para o ataque do oxidante pela face oposta ao éster metílico.

4.3) Diastereosseletividade facial das reações de oxidação dos enecarbamatos endocíclicos de 5 e 6 membros

A diastereosseletividade facial da reação de oxidação com dimetildioxirano do enecarbamato endocíclico de 6 membros (**3.4**) foi muito superior (96:4) daquela apresentada pelo sistema homólogo de 5 membros (**4.6**) (78:22).

Como descrito no capítulo 3.2, esta alta diastereosseletividade facial no sistema de 6 membros deve ser resultado de fatores como interação alílica[1,2] entre o grupo carbamato e o grupo éster metílico, forçando este último a adotar uma conformação axial, auxiliando a entrada do oxidante pela face oposta.

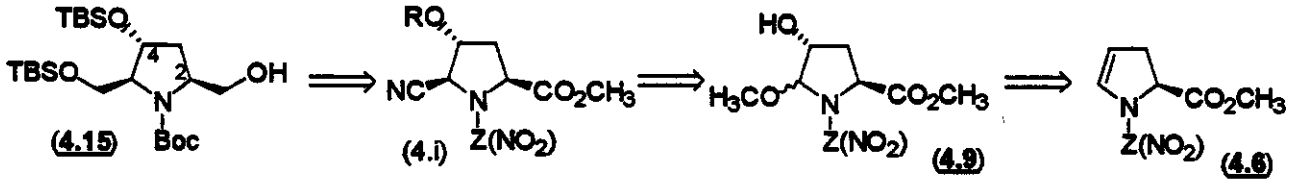
No sistema de 5 membros, o grupo éster metílico adota uma posição pseudo-axial devido a interação alílica entre o grupo carbamato e éster metílico[73,83,85]. Porém, devido a maior planaridade adotada pelo anel de 5 membros, o grupo éster metílico deve estar influenciando menos na diasterosseletividade facial no ataque do oxidante.



Esquema 4.10: diferenças no posicionamento do grupo éster metílico e ataque do oxidante

4.4) Desenvolvimento de uma rota sintética para a pirrolidina (4.15)

Para o desenvolvimento de aplicações sintéticas desse processo de oxidação do enecarbamato endocíclico de 5 membros, resolvemos sintetizar a pirrolidina substituída (**4.15**). Como já relatado no capítulo 1.4, esta pirrolidina foi um importante intermediário na síntese de DNA modificados em estudos das enzimas reparadoras de bases do DNA[33].

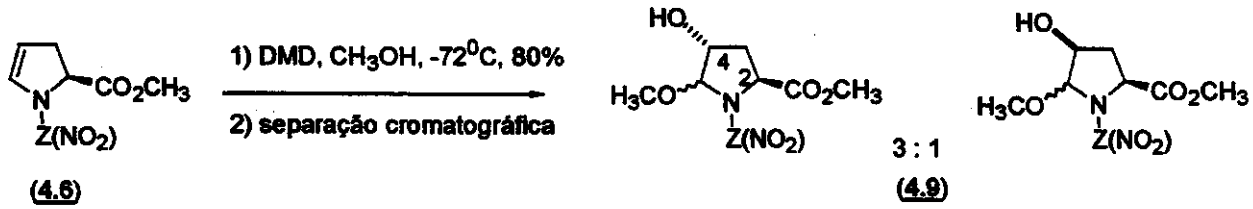


Esquema 4.11: proposta sintética para a preparação da pirrolidina (**4.15**)
Partindo-se do enecarbamato (**4.6**)

Dentre as considerações sintéticas importantes desta pirrolidina se destacavam:

1) os grupos substituintes dos carbonos C-2 e C-4 apresentavam uma relação *trans*;
2) os grupos substituintes dos carbonos α-nitrogênio apresentavam uma relação *cis*;
3) os grupos substituintes dos carbonos C-4 e C-5 apresentavam uma relação *trans*;
4) e as hidroxilas primárias eram diferenciadas.

Como relatado em **4.2.a**, a reação de oxidação do enecarbamato (**4.6**) com dimetildioxirano em metanol forneceu os diastereoisômeros (**4.9**), na proporção de aproximadamente 3:1. Estes isômeros foram separados em uma coluna cromatográfica de sílica-gel e empregamos a seguir o isômero contendo a relação desejada *trans* entre os substituintes de C-2 e C-4.



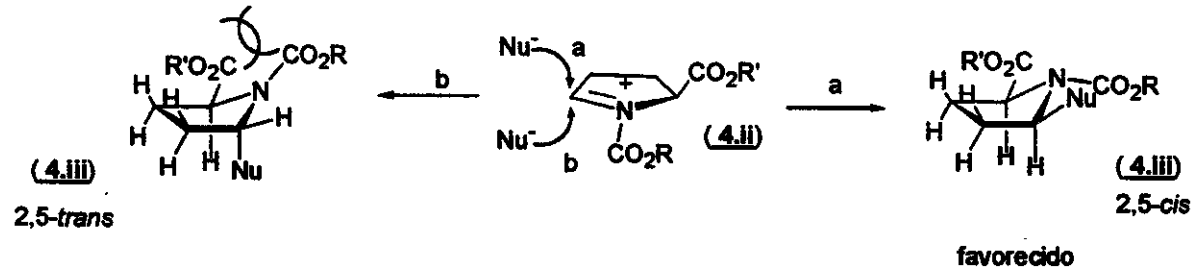
Esquema 4.12: reação de oxidação e separação dos diastereoisômeros

Para a introdução de um carbono α-nitrogênio em C-5 imaginamos que uma troca do grupo α-metóxi pelo grupo ciano, empregando-se cianeto de trimetilsilano e um ácido de Lewis, seria uma boa

alternativa, já que resultados anteriores já demonstraram a eficiência desta reação[12,81], na síntese de α-aminoácidos 3-hidróxi-prolina e 3-hidróxi-pipecólico (esquema 1.12).

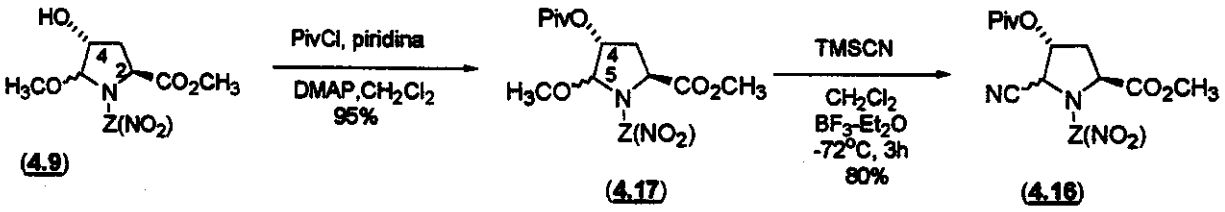
Como a pirrolidina alvo (**4.15**) possui o substituinte em C-4 *trans* ao substituinte em C-5, imaginamos que a obtenção desta estereoquímica *trans* poderia ocorrer com a proteção do grupo hidroxila em C-4 com um grupo volumoso. Optamos pelo grupo pivaloil e a reação de proteção foi realizada empregando cloreto de pivaloíla e piridina.

Também, resultados descritos na literatura[64,73,85] mostram que em reações de amidoalquilações em pirrolidinas α-monossubstituídas, a entrada do nucleófilo no íon N-acilimínio se dá preferencialmente *cis* ao grupo substituinte, afim de aliviar a interação alílica entre o grupo carbamato e o grupo substituinte α ao nitrogênio.



Esquema 4.13: reações de amidoalquilação em pirrolidinas monossubstituídas

Uma vez protegida a hidroxila como o pivaloiloxi (**4.17**), a troca do metóxi pelo ciano foi realizada com cianeto de trimetilsilano (TMSCN).



Esquema 4.14: proteção da hidroxila e posterior reação de troca do grupo α-metoxila

Os novos compostos (**4.16**) foram obtidos em bom rendimento e a análise desses resultados utilizando-se RMN ^1H, RMN ^{13}C (obtidos a alta temperatura para se eliminar a presença de rotâmeros) e CLAE indicou que a proporção entre os diastereoisômeros do ciano derivado (**4.16**) era de 90:10.

Comparando-se o espectro de RMN ^1H de (**4.16**) com o espectro do seu análogo (**7.13**) (esquema 7.15, página 60), o sinal do hidrogênio metínico em C-5 de (**4.16**) tem deslocamento químico

bastante semelhante ao hidrogênio metínico em C-2 do isômero *trans*-(7.13) (δ 4,6 e 4,8 ppm, sinais desdobrados devido a presença de rotâmeros). No composto *cis*-(7.13) o hidrogênio em C-2 está deslocado para campo um pouco mais baixo (m, δ 4,9-5,0 ppm). Não observamos nenhum sinal nesta região entre 4,9 e 5,0 ppm no espectro do composto (4.16). Assim, temos boas indicações de que o isômero majoritário formado na reação de troca metóxi-ciano é o 4,5-*trans*-(4.16).

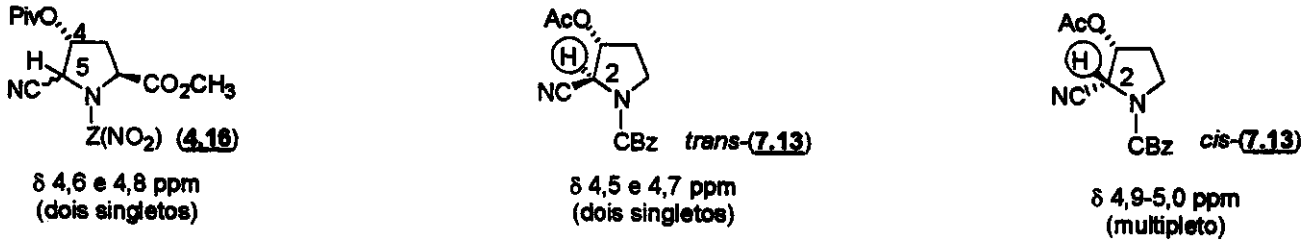
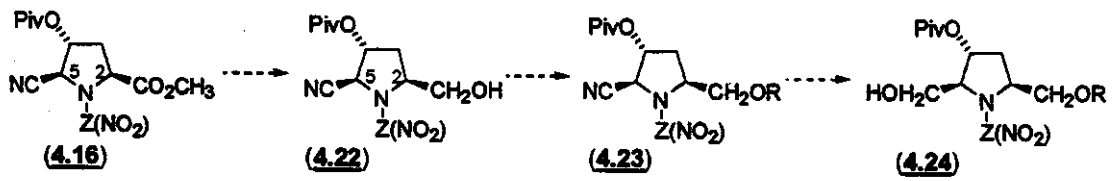


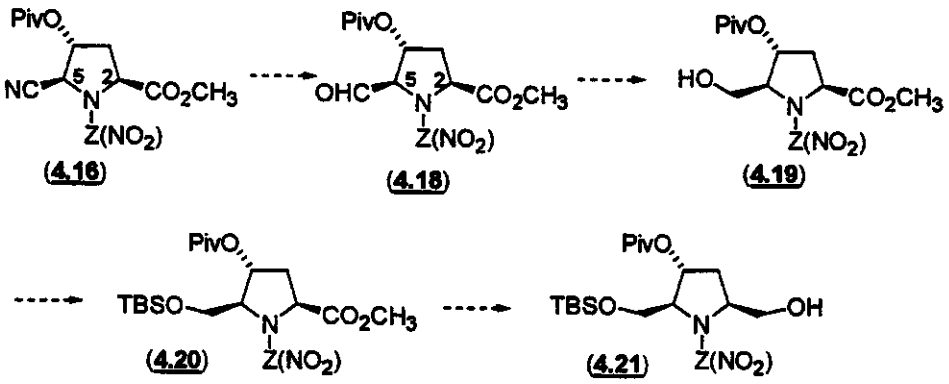
Figura 4.1: comparação dos deslocamentos químicos
(espectros realizados a t.a, com a presença de rotâmeros).

O passo seguinte na síntese da pirrolidina (4.15) seria a transformação dos substituintes em C-2 e C-5 em seus respectivos álcoois. Porém, como comentado, na preparação da pirrolidina (4.15) os álcoois primários deverão estar diferenciados, a hidroximetila em C-2 desprotegida, e a hidroxila em C-5 protegida (esquema 4.10).

Imaginamos duas estratégias para resolver o problema: (i) reduzir o éster metílico em C-2 no composto (4.16) ao álcool primário (4.22), proteger álcool e então reduzir o grupo ciano (esquema 4.15), visando a preparação de (4.24); (ii) reduzir primeiro o grupo ciano ao aldeído e este, ao álcool. Após a proteção deste álcool, reduzir então o éster metílico em C-2 à hidroximetila, o que nos levaria a um análogo da pirrolidina (4.15), o composto (4.21) (esquema 4.16).



Esquema 4.15: estratégia i (redução inicial do éster)



Esquema 4.16: estratégia ii (redução inicial da nitrila)

Iniciamos pela estratégia (ii) (esquema 4.16) e tomamos cuidado na escolha do reagente de redução, pois o composto (**4.16**) possui vários grupos funcionais passíveis de redução. Por esta estratégia, deve-se reduzir o ciano ao aldeído e posteriormente, ao álcool.

No trabalho de Koert e colaboradores [60] , a redução do grupo ciano ao aldeído pôde ser realizada empregando-se DIBAL-H e um cuidadoso isolamento utilizando um tampão neutro de tartarato. Realizando-se a redução do ciano no composto (**4.16**) nas mesmas condições descritas por Koert (método A, tabela 4.1), não observamos o consumo do material de partida.

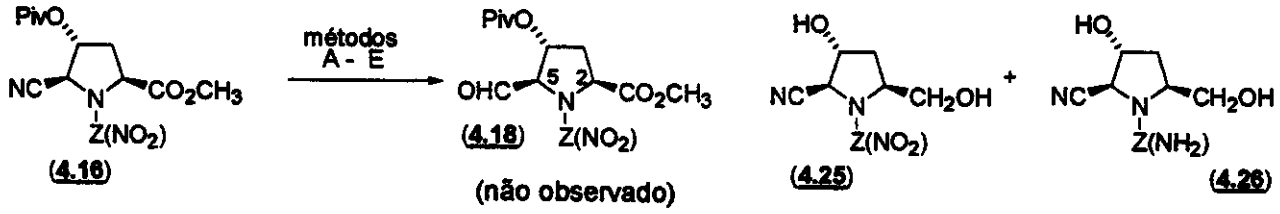
Sob as condições do método B observamos que quando a temperatura da reação é mantida a – 72°C, recuperamos o material de partida mesmo adicionando-se 4 equivalentes de DIBAL-H, após 3 horas e 30 minutos.

Elevando-se a temperatura de – 72°C para 0°C (método C), após 2 horas e 30 minutos, todo o material de partida havia sido consumido. Porém, o produto desejado (**4.18**) não foi obtido. O composto (**4.25**), resultante da redução do éster metílico e desproteção do grupo pivaloíla, foi obtido em 20% de rendimento. Também foi obtido um composto bastante polar que imaginamos ser o produto da redução de éster metílico, eliminação do grupo pivaloíla e redução do grupo nitro à sua correspondente amina aromática (**4.26**).

Aumentamos então drasticamente a quantidade de DIBAL-H (método D) com o intuito de obtermos apenas este composto polar (**4.26**). Após 3 horas observamos a formação de um produto bastante polar, porém só conseguimos isolar uma pequena quantidade desse material, mesmo após várias lavagens da fase aquosa com solvente orgânico (acetato de etila).

Adicionando-se 4 equivalentes de DIBAL-H na presença de um ácido de Lewis (método E), observamos que há formação do produto da redução do éster metílico (**4.25**), porém também isolado em baixo rendimento.

Assim, não conseguimos encontrar as condições favoráveis para a redução do ciano ou do éster metílico empregando-se DIBAL-H. Provavelmente, a presença de vários grupos passíveis de redução (ciano, éster metílico, pivaloiloxi e grupo nitro aromático) e os substituintes volumosos vizinhos estejam dificultando o acesso do reagente DIBAL-H ao grupo ciano.

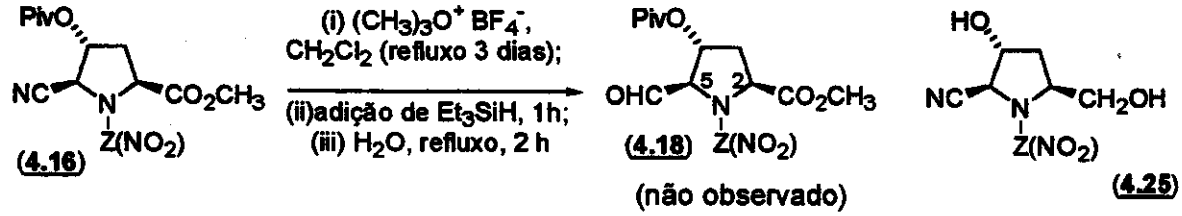


Esquema 4.17: diferentes condições reacionais para redução do composto (4.16)

método	DIBAL-H (equiv.)	Temperatura	tempo	Rendimento (%)
A	2	- 72 ^{0}C a t.a.	4 horas	0 (4.18)
B	4	- 72 ^{0}C	3,5 horas	0 (4.18)
C	4	- 72 ^{0} C a 0 ^{0} C	2,5 horas	20 (4.25)
D	15	- 72 ^{0} C a t.a.	3 horas	0 (4.18)
E	4 (+ BF_3-eterato)	- 72 ^{0}C a t.a.	21 horas	15 (4.25)

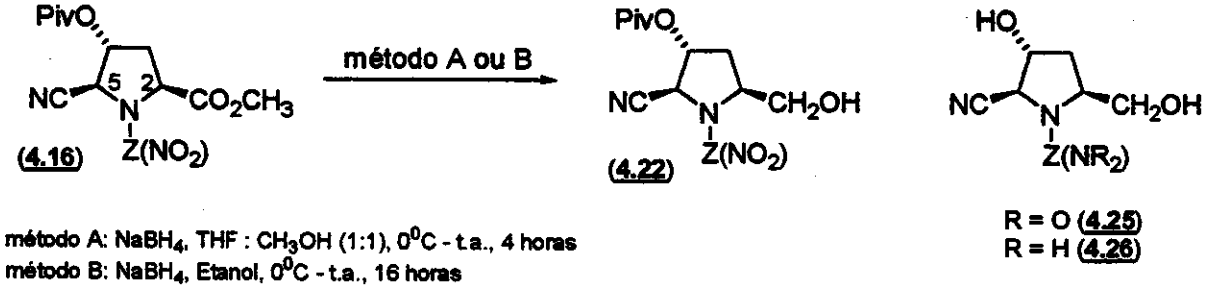
Tabela 4.1: condições reacionais para redução de (4.16) empregando DIBAL-H

Um outro método descrito na literatura[61] para a redução de nitrilas a aldeídos emprega o reagente trietiloxônio tetrafluorborato. Neste caso, a nitrila é levada à aldimina, na presença de trietilsilano, e esta é hidrolisada ao aldeído. Empregamos porém o reagente trimetiloxônio tetrafluoborato, por estar disponível no nosso laboratório. Infelizmente, não observamos a redução da nitrila e sim, mais uma vez, do grupo éster metílico, obtendo-se uma pequena quantidade do produto (4.25) (produto não purificado devido a pequena quantidade, 4 mg).



Esquema 4.18: tentativa de redução do grupo ciano empregando $(CH_3)_3O^+BF_4^-$

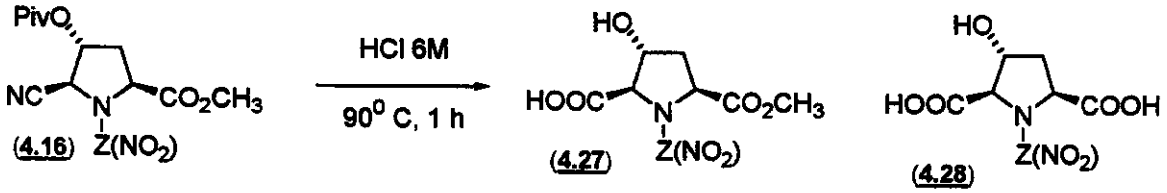
Em vista dos resultados descritos acima, resolvemos testar a segunda estratégia. Nesta estratégia iniciamos pela redução do éster. Dentre os vários métodos de redução de éster ao correspondente álcool, escolhemos inicialmente o reagente $NaBH_4$. A reação foi realizada em THF e metanol, seguindo procedimento da literatura[60] (método A, esquema 4.19). Após 4 horas de reação, ainda havia material de partida, mas já observamos a redução do éster metílico. Infelizmente, o espectro de infravermelho do bruto da reação também indicou presença de sinais de amina, resultante da redução do grupo nitro, além de indicações, da redução do grupo pivaloíla. O espectro de RMN ^1H do bruto de reação era bastante complexo.



Esquema 4.19: reações de redução com $NaBH_4$ do composto (4.16)

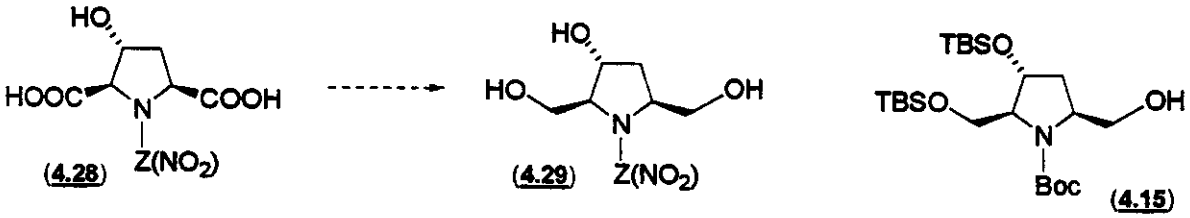
Realizou-se também a reação de redução de (4.16) em etanol (método B, esquema 4.19), observando-se, após 16 horas, o consumo total do material de partida, com a concomitante redução do grupo éster e remoção do grupo pivaloíla. Aparentemente, o grupo nitro não foi reduzido desta vez. Porém, o espectro de RMN ^1H continuou bastante complexo e o baixo rendimento (30%, rendimento bruto) da reação foi desanimador.

Decidimos realizar a hidrólise ácida do composto (4.16) na tentativa de obtermos o composto (4.27). A hidrólise ácida (esquema 4.20) resultou no hidroxi-diácido (4.28).



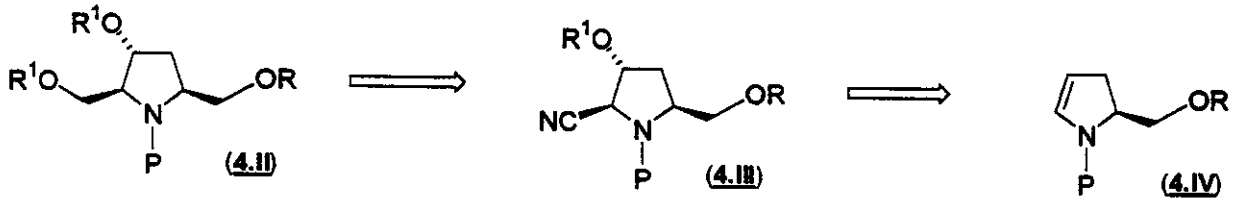
Esquema 4.20: hidrólise ácido do composto (**4.16**)

A redução dos grupos carboxílicos de (**4.28**) nos levaria ao triol (**4.29**) (esquema 4.21). Porém a pirrolidina alvo (**4.15**) apresenta as hidroxilas primárias diferenciadas. No caso do triol (**4.29**), esta etapa de diferenciação destas hidroxilas primárias seria em princípio bastante difícil.



Esquema 4.21: redução do diácido ao triol (**4.29**)

Portanto, neste ponto imaginamos outras possibilidades para a obtenção da pirrolidina (**4.15**). Imaginamos então que a melhor saída seria partir de um enecarbamato com o grupo hidroximetil em C-2 já instalado. Uma análise retrossintética expondo a nova proposição é apresentada no esquema 4.22.



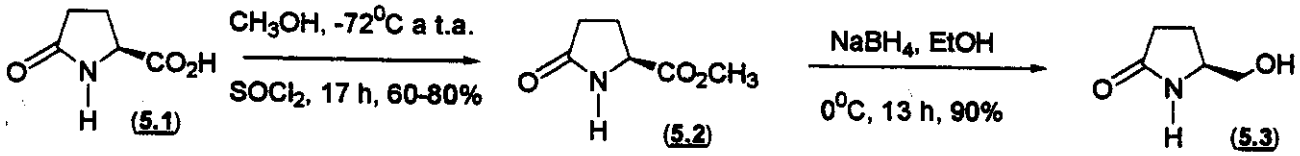
Esquema 4.22: possíveis precursores para a síntese da pirrolidina (**4.15**)

5) Estudo das reações de oxidação empregando o enecarbamato endocíclico quiral (5.7)

A síntese do enecarbamato (**5.7**) (esquema 5.3) nos pareceu bastante conveniente por já conter o grupo hidroximetila em C-2. Além disso, a proteção da hidroxila na forma de seu éter de tritila, um grupo bastante volumoso, já demonstrava boa diastereosseletividade facial em algumas reações de arilação de Heck realizadas em nosso grupo[74]. Imaginamos que esta seletividade também poderia ocorrer para as reações de oxidação.

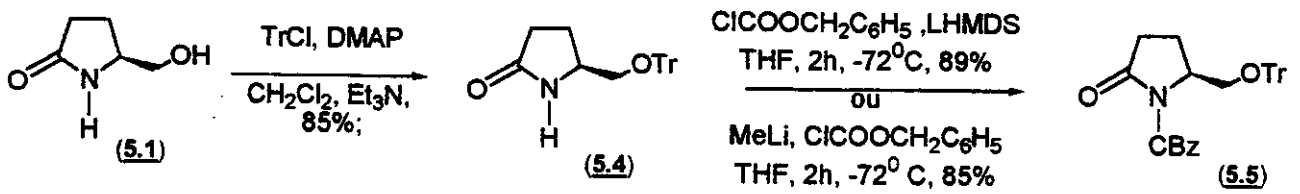
5.1) Síntese do enecarbamato (5.7)

Para a síntese do enecarbamato (**5.7**) empregamos o ácido (S)-piroglutâmico (**5.1**) como material de partida. Esterificou-se o ácido com cloreto de tionila em metanol obtendo o éster (**5.2**). A redução do grupo éster metílico foi realizada empregando o reagente redutor $NaBH_4$ em etanol, fornecendo o álcool (**5.3**) em bom rendimento.



Esquema 5.1: esterificação e posterior redução do ácido (*S*)-piroglutâmico (**5.1**).

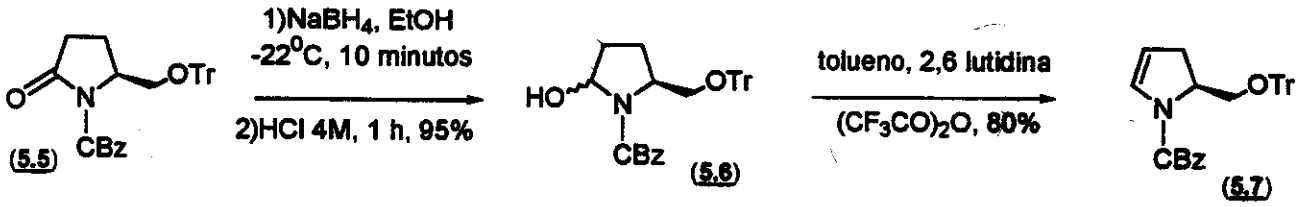
O álcool foi então protegido na forma de um éter de tritila, empregando-se cloreto de tritila, trietilamina, DMAP em diclorometano. O nitrogênio foi protegido na forma de um benziloxicarbonil e foi realizada empregando dois métodos diferentes, empregando-se como base o metíl-lítio ou a base hexametildisilazida de lítio, fornecendo o composto (**5.5**) em rendimentos semelhantes (85-89%). O método empregando metil-lítio é mais prático pois não requer o seu preparo, como a base hexametildisilazana de lítio (preparada a partir de butil-lítio e hexametildisilazida) e também é uma reação mais limpa, sem formação de sub-produtos.



Esquema 5.2: proteção da hidroxila e proteção do nitrogênio fornecendo (**5.5**)

Obtida a lactama (**5.5**), esta foi reduzida ao correspondente hemiaminal (**5.6**) empregando-se $NaBH_4$ em etanol. Após 10 minutos de reação, iniciou-se a adição de HCl 4M a cada 5 minutos afim de se manter o pH do meio reacional menos básico (ou próximo de neutro).

Por fim, a reação de desidratação foi realizada com a mesma metodologia já empregada para a síntese dos outros enecarbamatos, ou seja, empregou-se anidrido trifluoracético e 2,6 lutidina em tolueno.

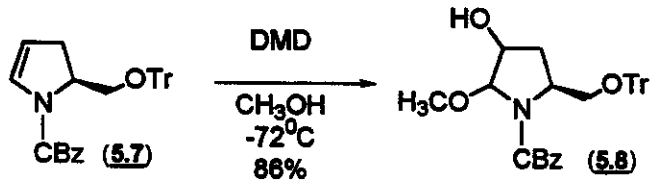


Esquema 5.3: redução da lactama e posterior desidratação do lactamol

O enecarbamato (**5.7**) foi obtido em 36% de rendimento global a partir do ácido (*S*)-piroglutâmico.

5.2) Reação de oxidação do enecarbamato (5.7) e estudo da diastereosseletividade da reação

A reação de oxidação da dupla ligação do enecarbamato foi feita empregando-se dimetildioxirano, tendo como solvente o metanol. A reação se completou em 30 minutos e o produto (**5.8**) foi obtido em 86% de rendimento.

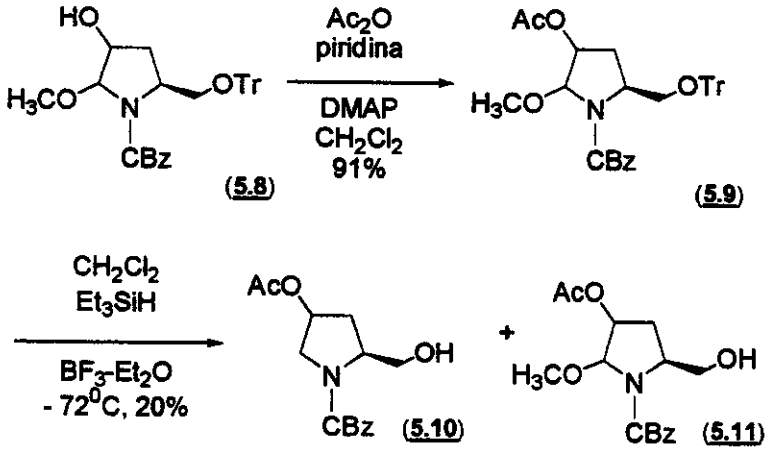


Esquema 5.4: reação de oxidação do enecarbamato (**5.7**).

Para estudar a diastereosseletividade desta reação imaginamos empregar a mesma metodologia descrita para análise do composto (**4.9**) no esquema 4.5 (página 25), ou seja, acetilação da hidroxila e eliminação do grupo α-metoxila, obtendo-se um derivado do prolinol.

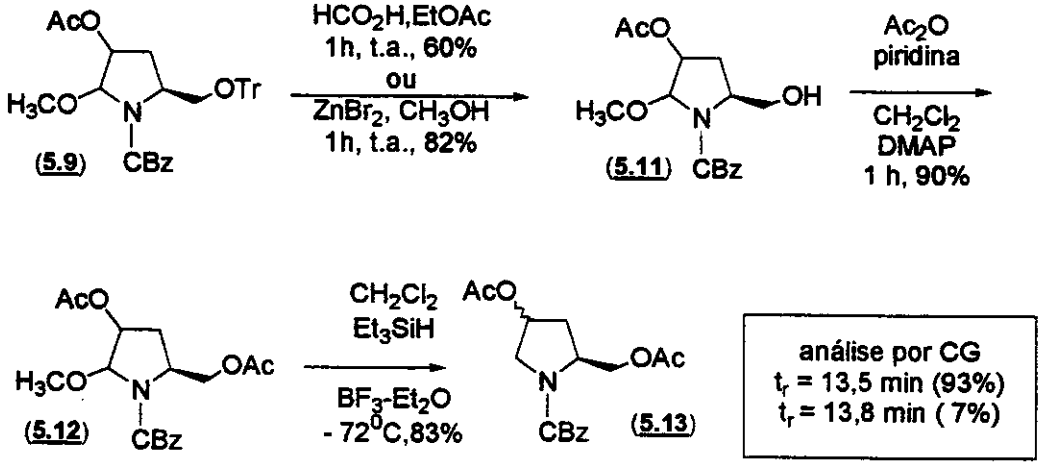
Protegeu-se a hidroxila de (**5.8**) como um acetóxi, em alto rendimento (91%). A reação seguinte de eliminação do grupo α-metoxila ocorreu em baixíssimo rendimento (~20%). Observamos que na

presença de trietilsilano e BF_3-eterato ocorre inicialmente a desproteção do grupo tritila, consumindo os reagentes e diminuindo o rendimento da reação de α-eliminação.



Esquema 5.5: reações de acetilação e tentativa de eliminação do grupo metoxila.

A alternativa foi primeiro desproteger a tritila. Para isso, empregamos inicialmente ácido fórmico em acetato de etila (rendimento de 60%). Porém, empregando brometo de zinco em metanol a reação ocorre em melhores rendimentos (85 %) e a elaboração da reação é mais prática. O único cuidado é na manipulação do reagente brometo de zinco (bastante higroscópico) sob atmosfera de argônio. Protegeu-se a hidroxila de (5.11) como acetóxi e então realizou-se a reação de eliminação do grupo α-metoxila.



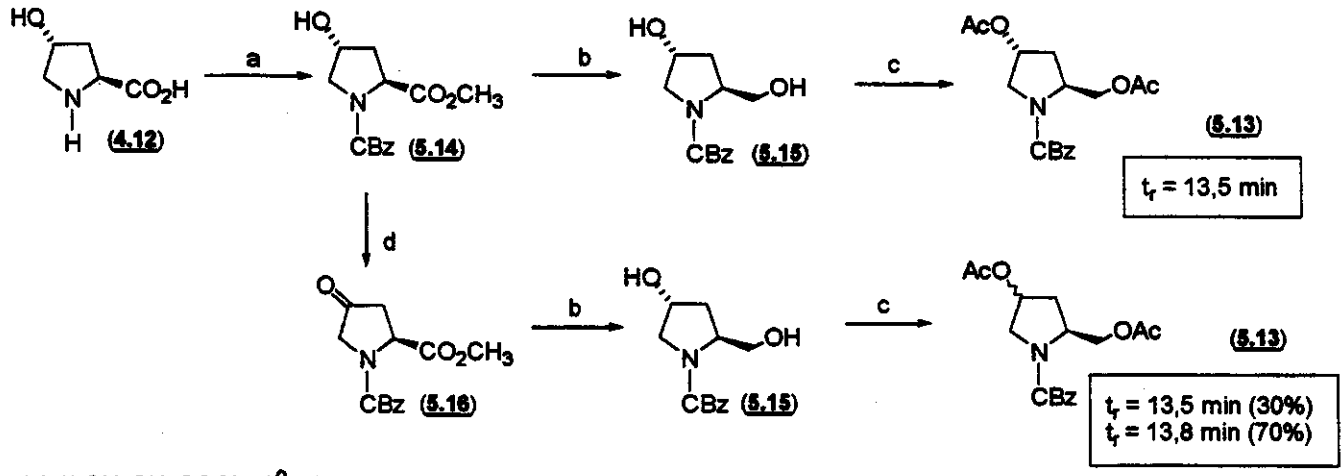
Esquema 5.6: desproteção da tritila, proteção da hidroxila
e reação de eliminação da α-metoxila.

Obtido o composto (5.13), este foi analisado por CG/EM. A análise por cromatografia gasosa mostrou dois produtos, possíveis diastereoisômeros, na proporção de 93:7. O espectro de massa confirmou que os produtos eram isômeros já que apresentaram basicamente o mesmo padrão de fragmentação em espectrometria de massas.

A seguir, preparamos padrões dos diastereoisômeros de (5.13) para análise por CG e determinar a configuração relativa dos grupos em C-2 e C-4 de (5.13).

Partindo da *trans*-4-hidroxi-L-prolina, esterificamos o ácido com cloreto de tionila em metanol. Protegeu-se o nitrogênio do produto bruto na forma de um benzilóxicarbonil empregando cloroformato de benzila, obtendo-se (5.14) de forma praticamente quantitativa. A posterior redução do éster metílico empregando-se $NABH_4$ em etanol levou ao álcool correspondente (5.15). A proteção do diol, com anidrido acético e piridina, forneceu o isômero *trans*-(5.13).

A reação de oxidação de (5.14) foi realizada empregando-se $RuCl_3$ e $NaIO_4$ e felizmente, a reação de oxidação da hidroxila em C-4 se dá mais rapidamente que a possível clivagem oxidativa do anel benzílico do grupo carbobenzilóxi. Posterior redução da carbonila com $NaBH_4$ em etanol levou a formação da mistura de isômeros de (5.15). Proteção das hidroxilas finalmente levou a mistura de isômeros *cis* e *trans* de (5.13).



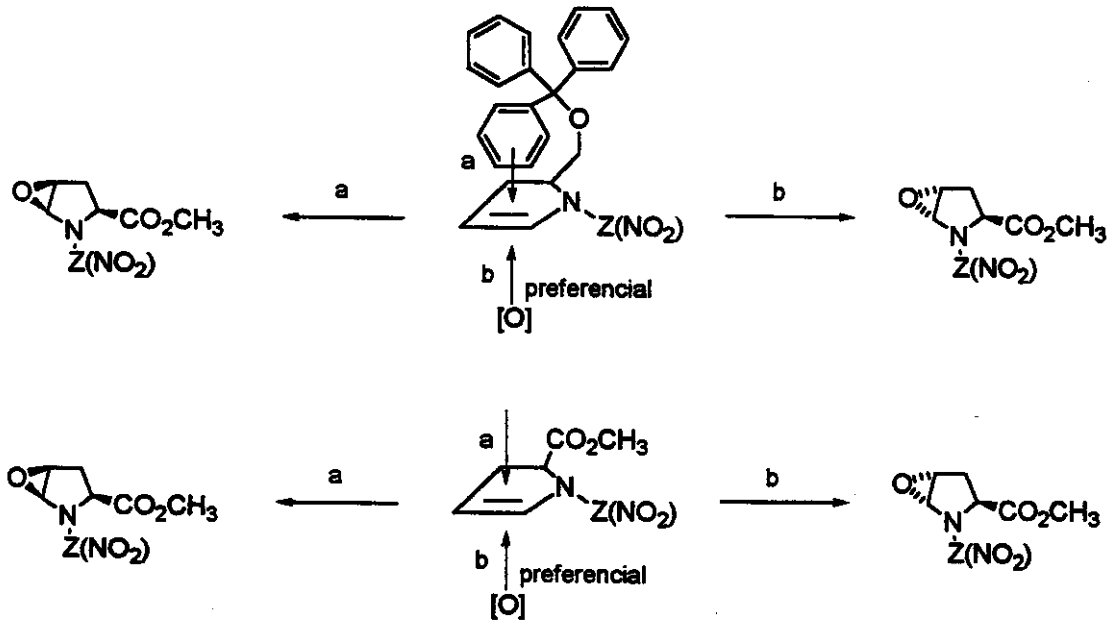
(a) 1) CH_3OH, $SOCl_2$, 0^0C, 14 h 2)CH_2Cl_2, Et_3N, $ClCO_2CH_2C_6H_5$, 98%
(b) $NaBH_4$, EtOH, 0^0C, 20 h, 70% (c) Ac_2O, piridina, DMAP, CH_2Cl_2, 1h, 81%
(d) $RuCl_3.xH_2O$, $NaIO_4$, CCl_4, H_2O, $CHCl_3$, 0^0 C, 2h15min, 60%

Esquema 5.7: preparo dos diastereoisômeros de (5.13) a partir da *trans*-4-hidroxi-L-prolina.

Analisando os compostos (5.13) obtidos a partir da 4-hidróxi-L-prolina (esquema 5.7) por cromatografia gasosa e comparando os seus tempos de retenção [*cis*-(5.13) (13,8 minutos) e *trans*-(5.13) (13,5 minutos)] com aqueles obtidos pelas reações descritas no esquema 5.6, confirmamos a

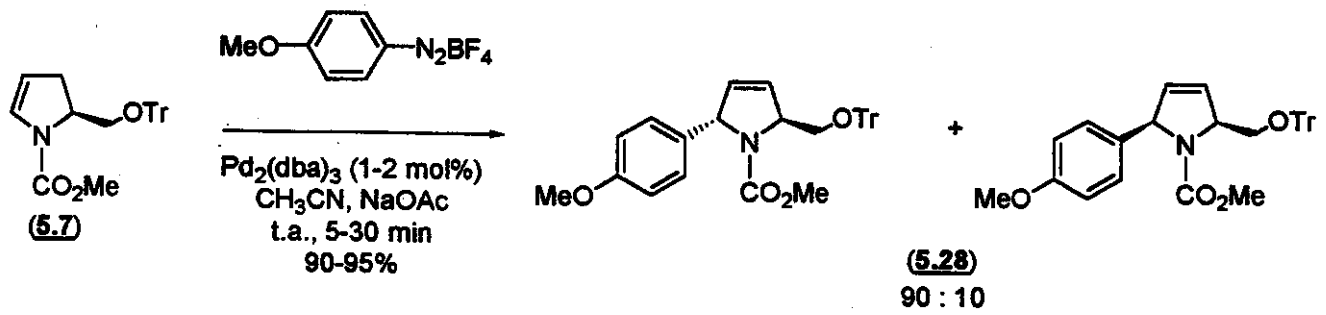
obtenção e proporção dos diastereoisômeros de (**5.13**). Assim, a diastereosseletividade da reação de oxidação com dimetildioxirano do enecarbamato (**5.7**) foi de 93:7, com ataque preferencial do oxidante pela face oposta ao grupo tritiloximetil.

Comparando este resultado com a diastereosseletividade facial obtida com o enecarbamato endocíclico de 5 membros (**4.6**) (78:22), esta maior diastereosseletividade poderia ser justificada pelo bloqueio mais efetivo de uma faces pelos anéis aromáticos da tritila quando comparado ao éster metílico.



Esquema 5.8: ataque do oxidante aos enecarbamatos endocíclicos de 5 membros

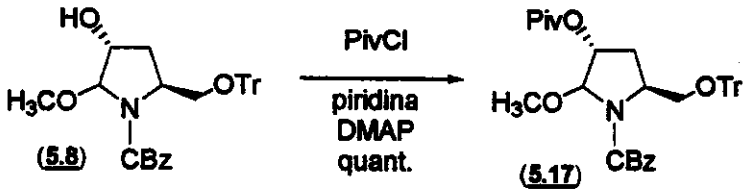
O grupo tritilóximetil parece proporcionar uma maior seletividade de face, mesmo em outras reações de enecarbamatos endocíclicos, como por exemplo nas reações de Heck com os sais de diazônio[74].



Esquema 5.9: reação de arilação de Heck do enecarbamato (**5.7**) e diastereosseletividade obtida

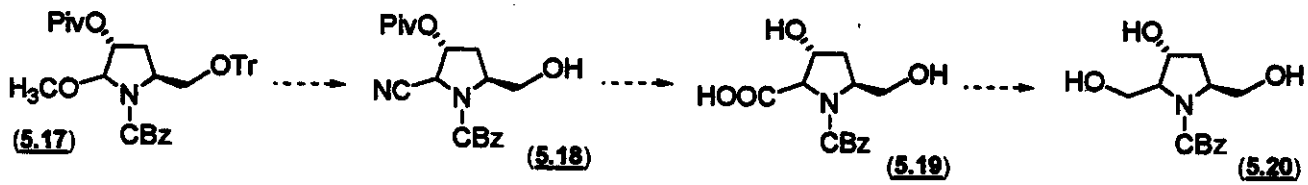
5.3) Desenvolvimento de uma rota sintética para a pirrolidina (4.15)

Dando continuidade ao desenvolvimento de uma rota sintética para a pirrolidina (**4.15**), protegemos a hidroxila de (**5.8**) como pivaloilóxi (**5.17**) de forma quantitativa.



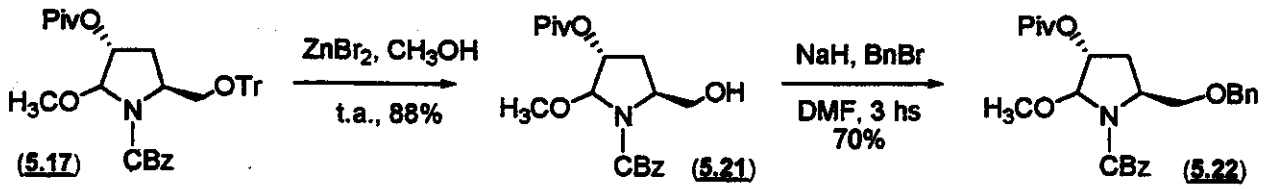
Esquema 5.10: proteção da hidroxila de (**5.8**)

Como as etapas seguintes no desenvolvimento da rota sintética da pirrolidina (**4.15**) envolveriam a troca do grupo metóxi pelo grupo ciano (na presença de BF_3-eterato), a hidrólise ácida deste grupo ciano e posterior redução ao correspondente álcool, o grupo tritila de (**5.17**) com certeza seria desprotegido e obteríamos um análogo do triol (**4.29**) (esquema 4.21), com as duas hidroxilas primárias não diferenciadas.



Esquema 5.11: possíveis compostos obtidos a partir de (**5.17**)

A alternativa então foi desproteger a tritila e benzilar a hidroxila de (**5.21**). Este grupo de proteção nos pareceu bastante conveniente já que não é lábil como a tritila, e provavelmente resistiria bem à hidrólise ácida.



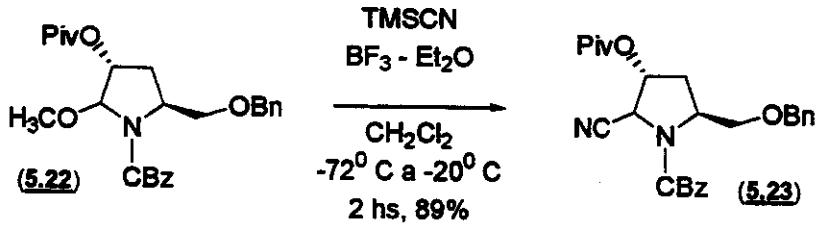
Esquema 5.12: desproteção da tritila e proteção da hidroxila fornecendo o composto (**5.22**)

Protegida a hidroxila, realizamos a reação de troca do grupo α-metoxila pelo grupo ciano. Empregou-se o reagente cianeto de trimetilsilano como nucleófilo e o ácido de Lewis BF_3-eterato para

a geração do íon *N*-acilimínio. Esta reação já realizada anteriormente em substratos semelhantes (esquemas 4.14 e 7.15) e sempre com bons rendimentos (80-90%), causou alguns contra-tempos, já que os rendimentos desta vez não passaram de 20%, com a recuperação do material de partida. Após 1 hora de reação, a –72°C, acompanhando por CCD, parecia não haver mais material de partida. Após o isolamento da reação, para nossa surpresa, obtivemos praticamente apenas material de partida. Repetimos a reação e desta vez, somente após 4 horas de reação a –72° C, isolamos a reação, embora novamente a análise por CCD indica-se que após 1 hora já não havia mais material de partida. Obtivemos o produto desejado em apenas 20% de rendimento e novamente, recuperamos material de partida.

Imaginamos então se a reação estaria ocorrendo no momento em que retirávamos com capilar uma amostra da mistura reacional, quando a temperatura subiria de –72°C a temperatura ambiente. Retiramos então com um capilar uma alíquota do meio reacional e imediatamente aplicamos parte deste material na CCD. Aguardamos alguns segundos e aplicamos mais um pouco do material contido neste capilar e novamente, aguardando mais alguns segundos, aplicamos o resto do material contido no capilar. Para nossa grata surpresa, observamos que a amostra aplicada imediatamente ao ser retirada do balão continha apenas material de partida. A segunda amostra aplicada continha produto mais material de partida e a terceira, somente produto, ou seja, a reação estaria acontecendo somente a temperatura mais elevada.

Assim, após 1 hora de reação a –72°C, elevamos a temperatura reacional a –20° C e após 1 hora de reação fez-se o isolamento, obtendo-se o produto desejado (**5.23**) em 89% de rendimento.

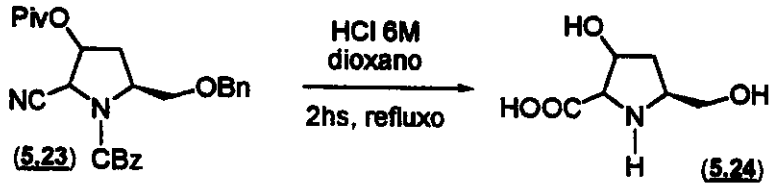


Esquema 5.13: reação de troca do grupo metoxila pelo grupo ciano

Otimizado o rendimento, analisamos a seletividade da reação de troca por CG/EM. Infelizmente, a seletividade desta reação foi baixa, fornecendo uma mistura dos diastereoisômeros *cis* e *trans* (em relação aos substituintes em C-4 e C-5) em uma proporção de 1:1,5 aproximadamente. Provavelmente neste caso, temos o grupo pivaloiloxi bloqueando uma das faces e o grupo benzil bloqueando a outra, resultando nesta seletividade baixa.

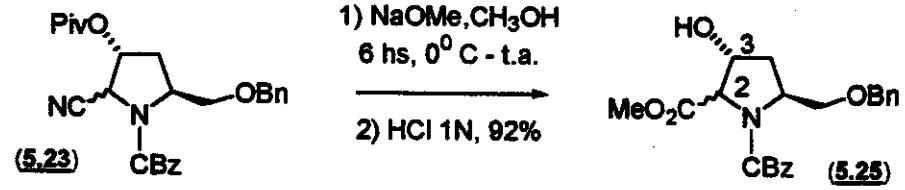
Os diastereoisômeros de (**5.23**) não apresentavam diferenças de polaridade, quando analisados por CCD. Além disso não foi possível a separação destes isômeros por cromatografia líquida. Realizamos então a reação seguinte com a mistura de diasteroisômeros de (**5.23**)

Como havia sido observado anteriormente que na reação de hidrólise ácida, sob refluxo por 2 horas, do composto (**4.16**) (esquema 4.21) ocorria apenas a hidrólise do grupo ciano e não ocorria a hidrólise do grupo protetor do nitrogênio (*p*-nitrocarbobenziloxi), imaginamos que o mesmo poderia ser realizado para o composto (**5.23**). Porém, infelizmente, o que observamos foi não só a hidrólise do grupo protetor *N*-benziloxicarbonil como também do grupo O-benzil.



Esquema 5.14: hidrólise ácida de (**5.23**)

A alternativa foi levar o grupo ciano de (**5.23**) ao respectivo éster metílico, seguindo procedimento descrito na literatura[86]. A reação emprega metanol e metóxido de sódio (recém-preparado a partir de sódio e metanol). Nestas condições, meio básico, não se observou desproteção dos grupos *N*-CBz e *O*-Bn. Analisando-se o produto por cromatografia gasosa, para nossa grata surpresa, observamos apenas um único sinal. Provavelmente, em condições básicas ocorreu a epimerização no C-2 (resultado parcialmente previsto durante o planejamento sintético).

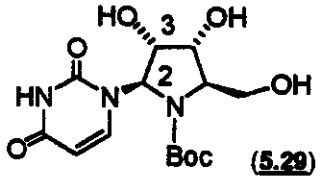


Esquema 5.15: grupo ciano ao éster metílico empregando condições básicas

Para determinarmos a estereoquímica relativa entre os substituintes hidroxila e o éster metílico, analisamos o espectro de RMN ^1H do composto (**5.25**) e as constantes de acoplamento. Afim de se eliminar os rotâmeros, obteve-se o espectro a alta temperatura. Inicialmente, testou-se a 50^0 C (amostra dissolvida em $CDCl_3$). Porém, não observamos a total coalescência dos sinais, obtendo-se apenas sinais largos. Dissolvemos então a amostra em C_6D_6 e obteve-se o espectro a 70^0 C. Houve uma melhora na

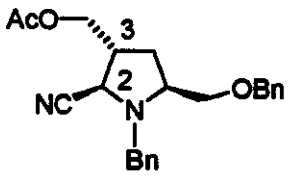
coalescênica dos sinais mas não o suficiente para obtermos as constantes de acoplamento. Finalmente, pela análise por RMN ^1H a 90^0 C (amostra dissolvida em DMSO-d_6) do composto (**5.25**), observamos a quase total coalescência dos sinais, o que nos permitiu obter a constante de acoplamento entre os hidrogênios dos C-2 e C-3 ($J_{2,3}$ = 2,9 Hz).

Comparamos com dados de constantes de acoplamento de espectros de RMN ^1H em sistemas pirrolidínicos polissubstituídos análogos[39,40,41].



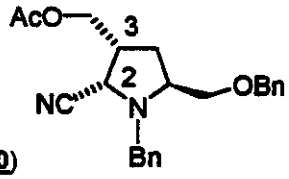
(**5.29**)

$J_{2,3}$ = 7,2 Hz



$J_{2,3}$ = 7,4 Hz

(**5.30**)



$J_{2,3}$ = 6,0 Hz

Esquema 5.16: sistemas pirrolidínicos polissubstituídos e constantes de acoplamento

A pirrolidina (**5.29**), com uma relação *trans* entre os substituintes em C-2 e C-3, apresentou uma constante de acoplamento entre os hidrogênios em C-2 e C-3 de 7,2 Hz.

Também para a pirrolidina (**5.30**), o isômero *trans* apresentou uma constante de acoplamento entre os hidrogênios em C-2 e C-3 de 7,4 Hz. Já o isômero *cis*, apresentou uma constante de acoplamento de 6,0 Hz.

A constante de acoplamento entre os hidrogênios em C-2 e C-3 do composto (**5.25**) era de 2,9 Hz, não se encaixando em nenhum dos casos acima apresentados.

Em trabalho apresentado por Fleet e colaboradores[72], espectros de RMN ^1H de várias pirrolizidinas altamente funcionalizadas são analisados. As constantes de acoplamento forneceram uma comparação fácil e direta entre os compostos e permitiram a atribuição das configurações relativas para os hidrogênios do anel e a conformação das estruturas pirrolizidínicas.

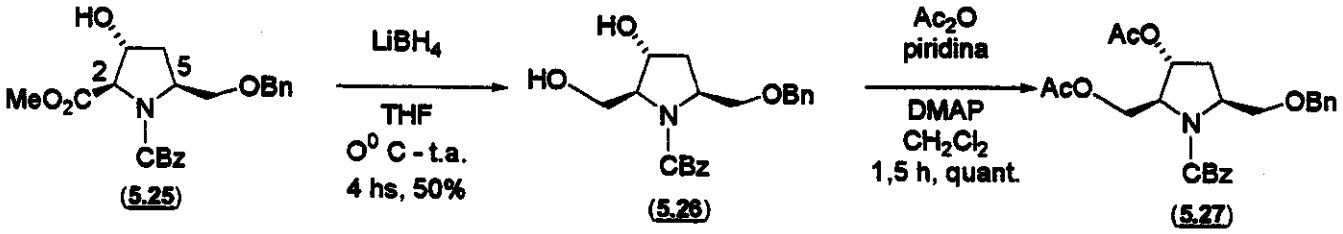
configurações relativas	faixa de $^3J_{HH}$
trans (ax-ax)	5,6 – 12,2 Hz
cis	3,9 – 7,4 Hz
trans (ax-eq) ou (eq-eq)	0,9 – 4,0 Hz

Tabela 5.1: faixas de constantes de acoplamento para diferentes configurações relativas[72]

Embora este estudo tenha sido realizado para sistemas pirrolizidínicos, mais rígidos, a comparação do valor da constante de acoplamento obtido para o composto (**5.25**) de 2,9 Hz nos dá uma indicação de se tratar do isômero com uma relação *trans* entre os substituintes em C-2 e C-3.

A análise por nOe do composto (**5.25**), irradiando o hidrogênio em C-5, poderá talvez nos confirmar esta estereoquímica relativa.

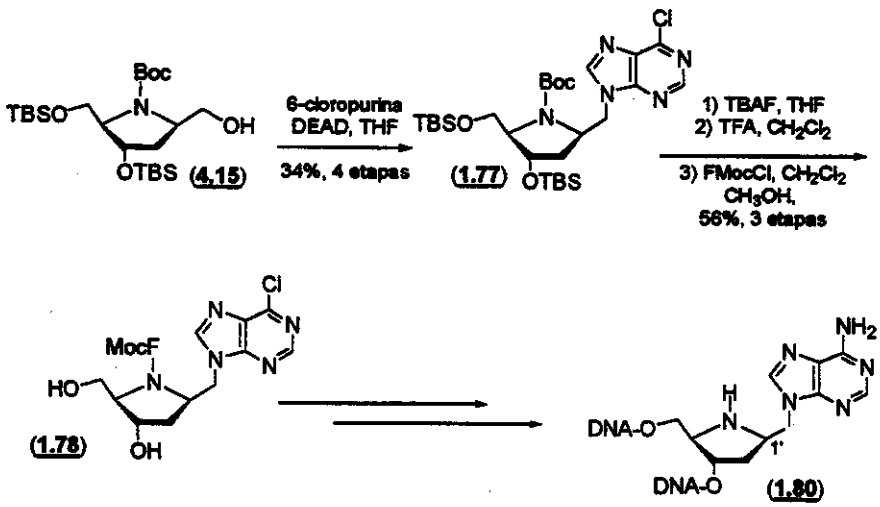
O produto (**5.25**) foi reduzido empregando-se o reagente redutor $LiBH_4$ em THF e o diol resultante foi protegido na forma de um diacetóxi, de forma quantitativa.



Esquema 5.17: redução do éster metílico e posterior diacetilação

Desta forma, obtivemos um análogo da pirrolidina (**4.15**) desejada, onde as hidroxilas primárias em C-2 e C-5 estão diferenciadas, já que uma hidrógenólise desprotege um grupo O-Bn mas não afeta um grupo acetóxi.

Esta diferenciação é importante pois nas etapas seguintes onde a pirrolidina (**4.15**) é empregada ocorre inicialmente a incorporação de uma base na hidroxila de C-2 e posteriormente a desproteção da hidroxila em C-5 para o acoplamento na cadeia do DNA.

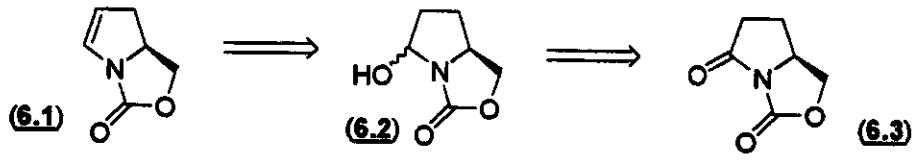


Esquema 5.18: aplicação da pirrolidina (**4.15**) na síntese do DNA modificado (**1.80**)

6) Enecarbamatos endocíclicos de natureza bicíclica: tentativas de síntese

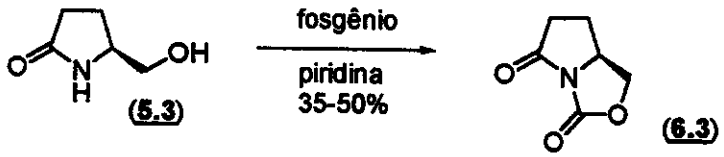
Como já relatado no capítulo (4.2.a), a seletividade facial na reação de oxidação do enecarbamato quiral (4.6) com dimetildioxirano levou a uma diastereosseletividade modesta (~3:1). Possivelmente, um sistema bicíclico e rígido poderia resultar em uma maior diastereosseletividade, já que teríamos uma face côncava e outra convexa no sistema bicíclico[73,64].

O enecarbamato bicíclico (6.1) por sua vez poderia ser gerado empregando-se a metodologia já desenvolvida para as sínteses dos enecarbamatos quirais (3.4), (4.6) e (5.7), ou seja, partiria da lactama (6.3), posterior redução ao correspondente lactamol (6.2) e finalmente a desidratação ao enecarbamato desejado.



Esquema 6.1: possível rota para síntese do enecarbamato bicíclico

Uma metodologia para a obtenção dessa lactama (6.3) foi descrita por Nagasaka [62]. Reação da 5*S*-hidroximetil-2-pirrolidinona (5.3) com fosgênio ou trifosgênio na presença de piridina leva a formação da lactama (6.3) em rendimentos moderados (35-50%) segundo a literarura (esquema 6.2). Porém tentativas já realizadas no nosso grupo, seguindo este procedimento, levaram a formação desta lactama em rendimentos que não ultrapassaram 29%.

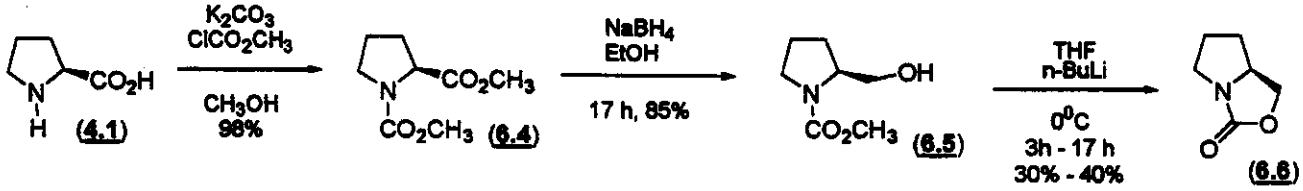


Esquema 6.2: síntese da lactama (6.3) [62]

Por analogia com a reação de oxidação de pirrolidinas com $RuCl_3$ [55-57] utilizado na síntese de lactamas, imaginamos que a obtenção da lactama biciclica (6.3) poderia vir da oxidação da posição α-nitrogênio no biciclo (6.6).

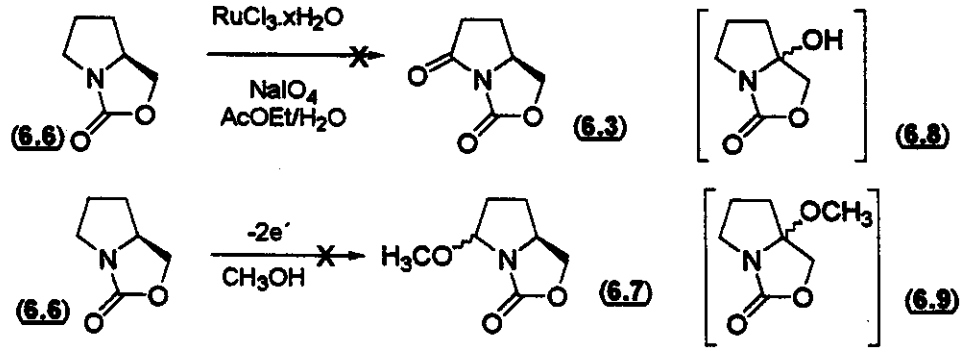
Preparamos então o biciclo (6.6) partindo da L-prolina (4.1). A dupla *N*-proteção e esterificação do ácido forneceu o composto (6.4) de forma praticamente quantitativa (esquema 6.3). A redução do éster com $NaBH_4$ em etanol forneceu o prolinol desejado (6.5), em bom rendimento. Tratando-se o

prolinol com a base n-BuLi obtivemos a oxazolidinona (**6.6**) em rendimentos moderados.. O biciclo foi isolado e caracterizado, estando seus dados de acordo com os da literatura[69] (esquema 6.3).



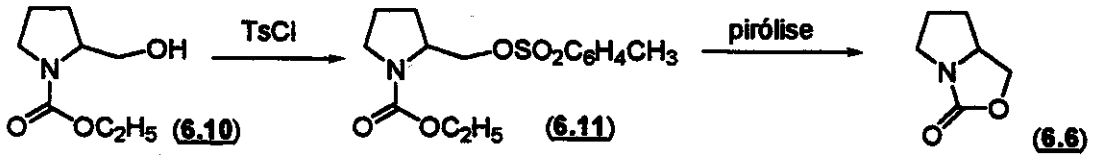
Esquema 6.3: obtenção do biciclo (**6.6**) a partir da L-prolina

Várias tentativas de oxidação da posição α-nitrogênio de (**6.6**) com $RuCl_3$ foram realizadas, sem que se obtivesse os produtos desejados. Os dados espectrais do produto obtido nessas oxidações não estavam de acordo com os relatados na literatura[62]. Uma possibilidade é a formação do N,O acetal (**6.8**). Os dados espectroscópicos parecem apoiar esta hipótese (o espectro de infravermenlho apresenta hidroxila em 3389 cm^{-1} e ausência da carbonila da lactama de 5 membros, em 1780 cm^{-1}). Relatos de reações de metoxilação anódica da oxazolidinona (**6.6**) levaram predominantemente à formação do regioisômero indesejado 2-metoxilado (**6.9**) [64].



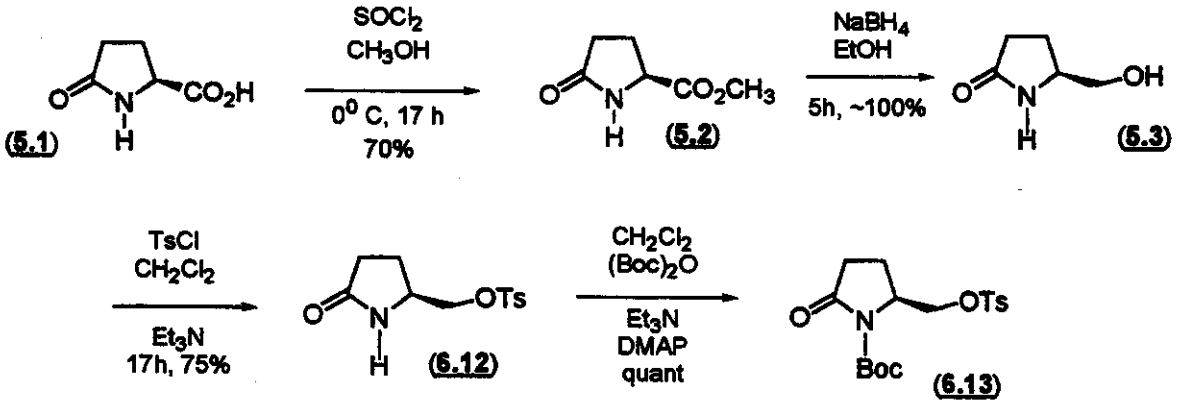
Esquema 6.4: oxidação da oxazolidinona (**6.6**)

Como a lactama (**6.3**) não foi formada, repensamos a estratégia sintética. Schlunegger e colaboradores [65] descreveram que quando o derivado *N*-alcóxicarbonil-prolinol é aquecido, na presença de ácidos arilsulfônicos, forma-se o biciclo (**6.6**) (esquema 6.5).



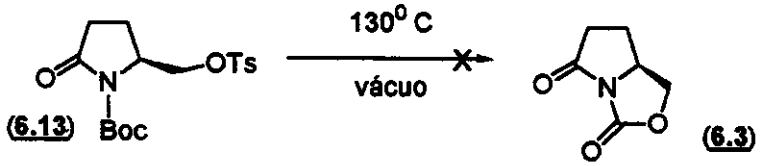
Esquema 6.5: formação da oxazolidinona a partir do prolinol[65]

Resolvemos repetir esse procedimento, porém utilizando um derivado do ácido piroglutâmico (esquema 6.6). Partindo do ácido piroglutâmico, a esterificação do ácido foi realizada com cloreto de tionila e metanol. O éster piroglutâmico (**5.2**) foi reduzido com $NaBH_4$ em etanol levou à formação do álcool (**5.3**), de forma quantitativa. Este foi protegido como o tosilato (**6.12**), em rendimento razoável. A posterior proteção do nitrogênio com di-*terc*-butil-dicarboanto forneceu a lactama (**6.13**), de foram quantitativa.



Esquema 6.6: obtenção da lactama (**6.13**) a partir do ácido piroglutâmico

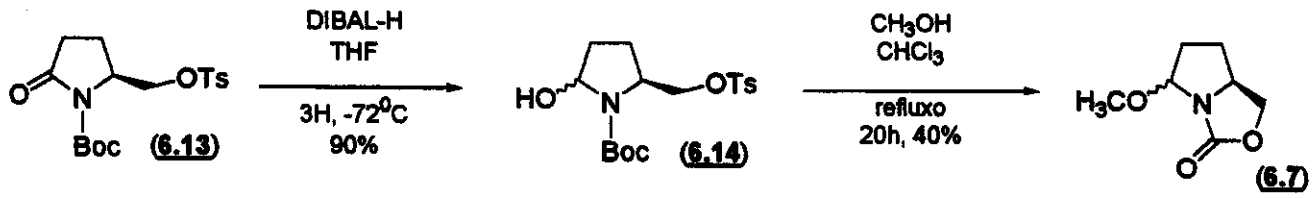
O tosilato (**6.13**) foi aquecido, sob vácuo, seguindo-se o procedimento descrito na literatura[65], porém a lactama bicíclica (**6.3**) não foi obtida, formando-se uma mistura complexa de produtos que não foram caracterizados.



Esquema 6.7: aquecimento do tosilato (**6.13**)

Como já tinhamos o tosilato (**6.13**), resolvemos testar algumas variantes descritas na literatura. Seguindo o procedimento de Lhommet[64], o tosilato (**6.13**) foi então reduzido ao lactamol (**6.14**) e este

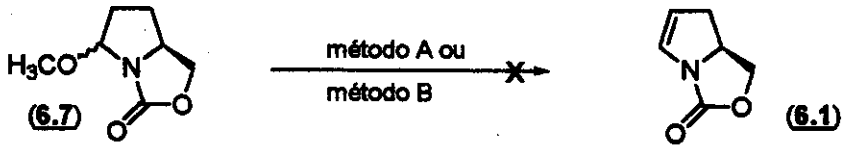
quando colocado sob refluxo em metanol e clorofórmio, levou ao biciclo (6.7) como descrito no esquema 6.8.



Esquema 6.8: formação do biciclo (6.7) partindo do prolinol N,O-protegido

A eliminação de metanol de N,O acetais para a obtenção de enecarbamatos é problemática, porém em vista de precedentes recentes resolvemos fazer uma tentativa. De acordo com Bach e colaboradores[66], a eliminação do grupo α-metoxi pode ser realizada com triflato de trimetilsilano (TMSOTf) e diisopropiletilamina (DIPEA), gerando os enecarbamatos correspondentes. Entretanto, ao submetermos o biciclo (6.7) a essas condições (método A, esquema 6.9), o enecarbamato desejado não foi gerado e novamente obtivemos uma mistura complexa de produtos.

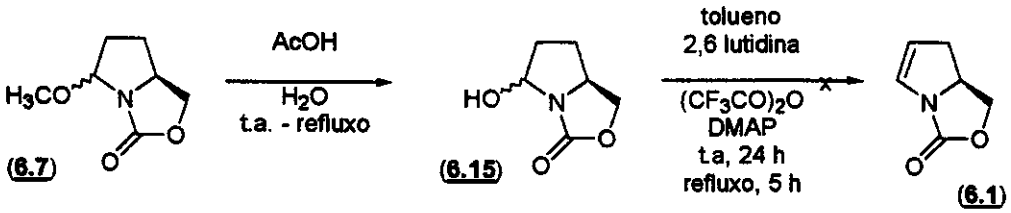
Em uma outra tentativa (método B, esquema 6.9), aquecemos o biciclo (6.7) na presença de NH_4Cl (seguindo procedimento de Shono [7]), porém obtivemos uma mistura complexa de produtos que não foram caracterizados.



método A: $^{i}Pr_2NEt$,TMSOTf, CH_2Cl_2, 0° C
método B: NH_4Cl, aquecimento

Esquema 6.9: tentativa de eliminação e formação do enecarbamato

Como última tentativa, substituímos o grupo α-metoxi por um grupo hidroxila e o lactamol bruto resultante foi submetido às condições de eliminação com anidrido trifluoracético na presença de 2,6-lutidina (esquema 6.10).



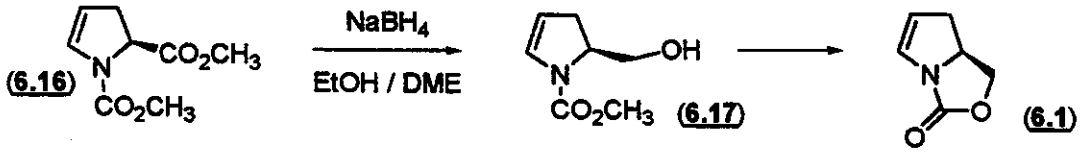
(6.7) (6.15) (6.1)

Esquema 6.10: troca do grupo metoxila e tentativa de desidratação

Infelizmente o material de partida (**6.15**) foi recuperado intacto e não observamos sequer a formação do intermediário trifluoracetilado.

Como a formação da ligação dupla do enecarbamato não foi alcançada, resolvemos modificar a estratégia mais uma vez. Em uma pesquisa bibliográfica mais cuidadosa, encontramos em uma comunicação[67] (sem parte experimental) relatos de resultados bastante animadores na formação de enecarbamatos bicíclicos a partir de enecarbamatos monocíclicos.

Realizamos um teste, em pequena escala, com o enecarbamato (**6.16**), cedido por um colega do grupo (esquema 6.11). Acompanhando a reação por CCD, observamos inicialmente a formação de um produto mais polar que o material de partida, provavelmente, correspondendo ao álcool primário, resultante da redução do éster metílico. Com a continuidade da reação observa-se por CCD a formação de um composto com polaridade semelhante ao material de partida, que poderia corresponder ao enecarbamato bicíclico desejado. Este composto formado revelava (em câmara de iodo) de forma bastante semelhante ao material de partida, que também é um enecarbamato. O espectro de RMN ^{1}H do produto bruto, muito complexo, mostra a presença de prótons vinílicos, porém deslocados para campo mais baixo (δ 6,4 e 6,9 ppm).



(6.16) (6.17) (6.1)

Esquema 6.11: reação de redução do éster e posterior ciclização

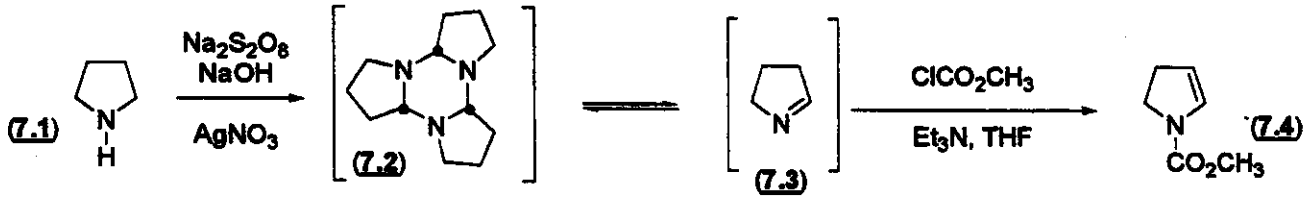
Infelizmente, a falta de tempo não nos permitiu repetir essa reação em maior escala, confirmar a formação do enecarbamato (**6.1**) e estudar a diasterosseletividade da reação de oxidação com o dimetildioxirano.

7) Estudo de reações de oxidação via catálise assimétrica

7.1.a)Síntese do enecarbamato *N*-metóxicarbonil-2-pirrolina (7.4) e do diol racêmico 3,2-diidróxi-*N*-metóxicarbonil-pirrolidina (7.5)

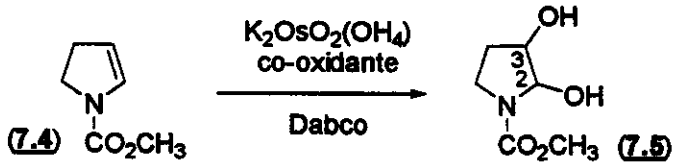
Antes de dar início ao estudo de oxidação via catálise assimétrica, testamos inicialmente a reação de diidroxilação empregando OsO_4, sem ligantes quirais, visando a obtenção do diol racêmico (7.5).

Iniciou-se pela obtenção do enecarbamato endocíclico de 5 membros (7.4), sintetizado a partir da pirrolidina (7.1) em 2 etapas (60% para duas etapas) (esquema 7.1). Este é o método "tradicional" de preparação de enecarbamatos cíclicos não funcionalizados[6].



Esquema 7.1: preparação do enecarbamato *N*-metoxicarbonil-2-pirrolina (7.4)

A reação de diidroxilação, não-assimétrica , ou seja, sem ligantes quirais, foi realizada sob as condições descritas na tabela 7.1.



Esquema 7.2: reação de diidroxilação não assimétrica

sistema	reagente oxidante	co-oxidante	sistema	Rendimento
1	$K_2OsO_2(OH)_4$	$K_3Fe(CN)_6$ / K_2CO_3	*t*-BuOH / H_2O	50% - 90%
2	$K_2OsO_2(OH)_4$	NMO	acetona / H_2O	40% - 70%

Tabela 7.1: reação de diidroxilação do enecarbamato (7.4)

No sistema 1, bifásico, o sistema de co-oxidantes $K_3Fe(CN)_6$ / K_2CO_3, fica dissolvido na fase aquosa, e apenas o diol (7.7), fica dissolvido na fase orgânica. Observamos que, sob as condições

bifásicas, o produto bruto obtido é mais "limpo" quando comparado com o produto bruto obtido sob as condições do sistema 2, onde o diol e o co-oxidante empregado, NMO, estão em fase homogênea.

Produtos das reações vindo dos sistemas 1 e 2, que foram purificados e caracterizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectrometria de massa e IV, confirmando a formação do diol (7.5) , um sólido branco.

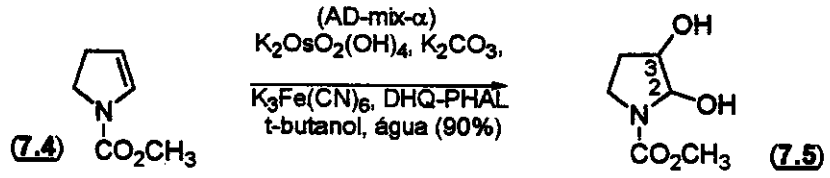
Porém, os rendimentos de ambas as reações estavam bastante baixos (40-50%). Acompanhando a reação por CCD, observamos que todo o enecarbamato era consumido. Imaginamos então, que durante o "work-up" (adição de sulfito de sódio (aq.) e posterior separação da fase orgânica em funil de separação) estaríamos perdendo parte do diol, que, devido a sua alta polaridade, poderia estar solubilizado na fase aquosa. Modificou-se então o "work-up" das reações:

- para o sistema 1: após adição do sulfito de sódio, retiramos a fase orgânica (*t*-butanol), secando sob $MgSO_4$. A fase aquosa foi evaporada e o resíduo sólido resultante, lavado várias vezes com acetato de etila (5 x 40 ml).
- para o sistema 2: após a adição do sulfito de sódio, evaporamos o solvente (acetona e água). O resíduo sólido então foi lavado com acetato de etila (5 x 40 ml).

Desta forma, após purificação por coluna cromatográfica, isolamos o diol (7.5) (mistura *cis* e *trans*) em ótimos rendimentos de 70% para o sistema 2 e de 90% para o sistema 1.

7.1.b) Síntese do diol 3,2-diidroxi-*N*-metóxicarbonil (7.5) via catálise assimétrica

Confirmada a formação do diol (7.5), realizamos a reação de diidroxilação via catálise assimétrica. Empregou-se para a reação de diidroxilação de Sharpless, a mistura comercialmente disponível AD-mix-α, composta por $K_2OsO_2(OH)_4$, K_2CO_3, $K_3FE(CN)_6$ (co-oxidante) e o ligante quiral ftalazida de diidroquinina (DHQ-PHAL) (esquema 1.25), em *t*-butanol e água (1:1). Após o work-up e purificação, confirmamos a formação do diol (7.5) (rendimento de ~ 90%), por RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectrometria de massa e IV.



(7.4) (7.5)

Esquema 7.3: reação de diidroxilação empregando o reagente AD-mix-α

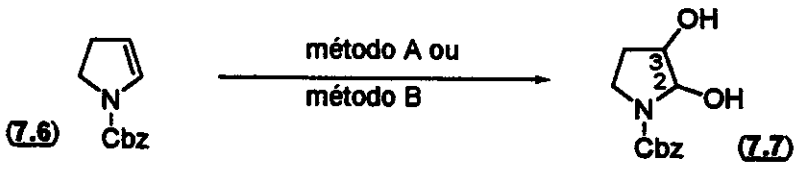
Partimos então para a análise da indução assimétrica da reação de diidroxilação do enecarbamato (7.5) empregando o reagente AD-mix-α.

Tentamos analisar o produto purificado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), tendo o diol racêmico (7.5) como padrão. Empregamos inicialmente coluna quiral 2,4-dinitrobenzoil-fenilglicina com o cromatógrafo contendo um detector de índice de refração. Não utilizamos o detector de U.V., pois o diol 3,2-diidroxi-*N*-metoxicarbonil-pirrolidina (7.5) não contém grupos cromóforos com alto valor de absorbância. Infelizmente, o detector de índice de refração não estabilizou, mesmo após 12 horas e aquecendo a 40° C. A alternativa foi partir do enecarbamato *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) para obtenção do respectivo diol (7.7) que, por conter um grupo cromóforo aromático, permitiria o uso de detector de U.V..

7.2.a) Síntese do enecarbamato endocíclico *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) e do diol racêmico 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.7)

Preparamos o enecarbamato *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) de forma análoga ao enecarbamato *N*-metóxicarbonil-2-pirrolina (7.4), substituindo apenas o agente acilante por cloroformato de benzila (veja esquema 7.1), com rendimento total de 40%.

Refizemos então as reações de diidroxilação para o enecarbamato (7.6), sem o emprego de ligantes quirais, visando preparar uma nova mistura racêmica padrão.



método A : $K_2OsO_2(OH)_4$, NMO, DABCO, acetona, água (50%)
método B : $K_2OsO_2(OH)_4$, K_2CO_3, $K_3Fe(CN)_6$, DABCO, t-butanol, água (90%)

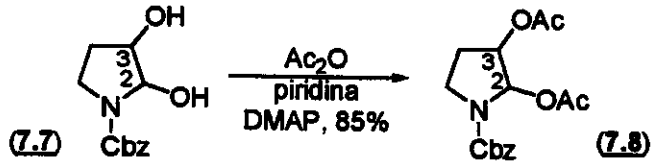
Esquema 7.4: reações de diidroxilação do enencarbamato (7.6)

O diol (7.7) foi obtido com sucesso e novamente, o sistema heterogêneo (método B) levou a formação do produto de forma mais "limpa" e em melhor rendimento quando comparado ao resultado obtido sob as condições homogêneas do método A.

Para determinar a proporção entre os possíveis estereoisômeros *cis* e *trans* formados, analisamos o espectro de RMN ^1H e as constantes de acoplamento entre os hidrogênios em C-2 e C-3. O espectro do diol, mesmo quando obtido a 50°C (visando eliminar os isômeros conformacionais,

rotâmeros) não nos auxiliou, já que os prótons em C-2 dos estereoisômeros aparecem com deslocamentos químicos muito próximos.

Protegeu-se então o diol (7.7) como seu derivado diacetilado (7.8), utilizando anidrido acético e piridina (esquema 7.5).



(7.7) (7.8)

Esquema 7.5: reação de diacetilação do diol (7.7)

A análise do espectro de RMN ^1H permitiu a identificação dos estereoisômeros pelas constantes de acoplamento dos hidrogênios em C-2 e C-3. O estereoisômero *cis* apresentou uma constante de acoplamento de 4,8 Hz e o estereoisômero *trans* apresentou uma constante de acoplamento muito pequena (aproximadamente zero), estando de acordo com a literatura[12,81]. Também pudemos observar que o isômero *trans* estava presente em maior proporção.

A análise por CG/EM do derivado (7.8) indicou uma proporção entre os estereoisômeros *cis* e *trans* de 1,0 : 2,0.

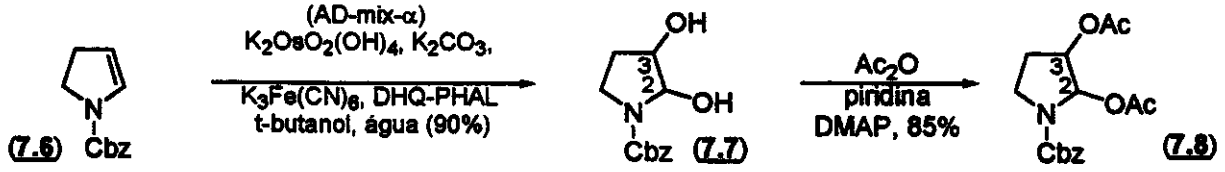
Na análise dos dióis (7.7) por CLAE, com coluna quiral e detector U.V., foram testadas diversas variações no fluxo assim como na proporção entre hexano / isopropanol e conseguimos obter as condições ideais para a separação dos estereoisômeros *cis* e *trans*, e de seus respectivos enantiômeros foram coluna:CHIRALCEL; eluente: hexano/isopropanol 5,8%; fluxo: 1,0 mL/minuto. Os tempos de retenção obtidos foram 13,5 minutos (um dos enantiômero de *cis*); 16,3 minutos (um dos enantiômero de *trans*); 18,9 minutos (enantiômero de *cis*); 22,5 minutos (enantiômero de *trans*).

Desta forma obteve-se os dióis (7.7), devidamente caracterizados, e as condições ideais para a análise dos enantiômeros por CLAE com coluna quiral. A seguir realizou-se a reação de oxidação, via catálise assimétrica.

7.2.b) Síntese do diol 3,2-diidroxi-*N*-benziloxicarbonil-pirrolidina (7.7), via reação de diidroxilação de Sharpless

Empregou-se novamente para a reação de diidroxilação de Sharpless, a mistura comercialmente disponível AD-mix-α [composta por $K_2OsO_2(OH)_4$, K_2CO_3, $K_3FE(CN)_6$, ligante quiral ftalazida de diidroquinina (DHQ-PHAL)].

Pela reação do AD-mix com o enecarbamato (7.6), obteve-se os dióis (7.7) em ótimo rendimento.



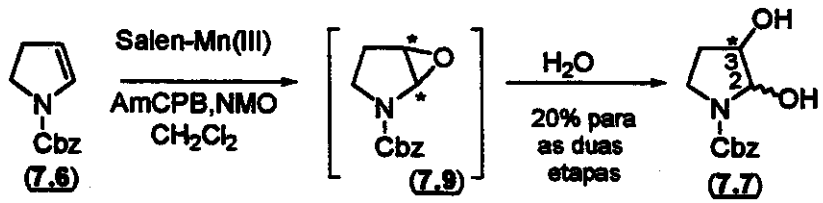
Esquema 7.6: reação de diidroxilação via oxidação assimétrica e posterior diacetilação

A análise do derivado acetilado (7.8) por CG/EM indicou a proporção entre os isômeros *cis* e *trans* de 1,0 : 2,7.

A análise dos dióis (7.7) por CLAE com coluna quiral, sob as mesmas condições de análise empregadas para o diol racêmico, mostrou uma enantiosseletividade baixa, onde o excesso enantiomérico foi de 25% tanto para o *cis* como para o *trans* diol (7.7). Este resultado pouco promissor nos levou a procurar uma outra forma de indução assimétrica.

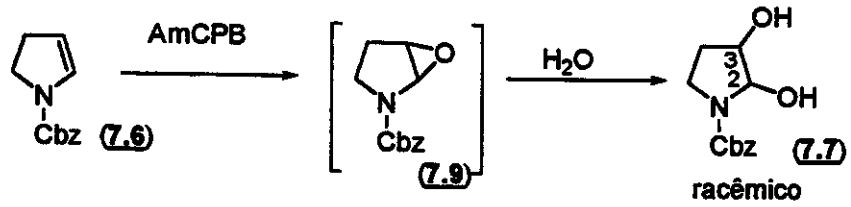
7.2.c) Síntese do diol (7.7), via oxidação com o catalisador de Jacobsen

Fez-se então a reação do enecarbamato (7.6) com o catalisador cloreto de (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di*terc*-butilsalicilideno)-1,2cicloexadiamina (catalisador de Jacobsen) e a abertura do suposto epóxido, *in situ*, com água, para produzir os dióis (7.7). Inicialmente, utilizou-se como co-oxidante, o ácido meta-cloroperbenzóico e como aditivo, o *N*-óxido de metil morfolina (NMO), em diclorometano.



Esquema 7.7: reação do enecarbamato (7.6) com catalisador de Jacobsen

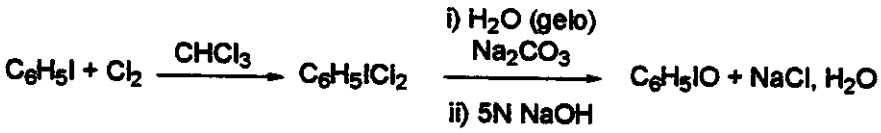
Analisou-se os dióis obtido por CLAE com coluna quiral, nas mesmas condições relatadas anteriormente. O cromatograma indicou para o estereoisômero *cis* de 28% e de 14% para o estereoisômero *trans*. Uma das razões para esta baixa indução assimétrica poderia estar sendo causada pela reação competitiva com o ácido meta-cloroperbenzóico, que também resultaria nos dióis (7.7), porém racêmico.



esquema 7.8: reação competitiva de epoxidação racêmica pelo ácido *meta*-cloroperbenzóico

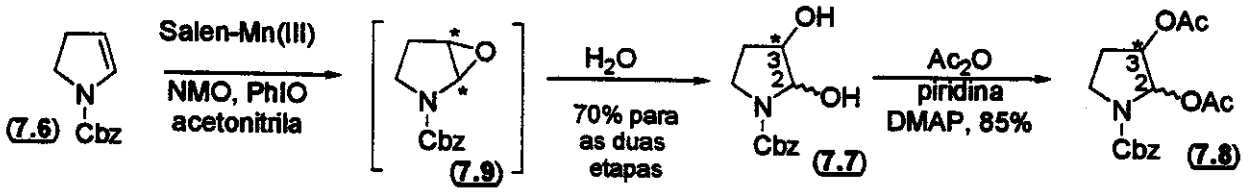
Para evitar a competição com o ácido *meta*-cloroperbenzóico, a opção foi substituir o co-oxidante pelo iodosilbenzeno, também utilizado em reações de epoxidações assimétricas[48,49].

O reagente iodosilbenzeno foi preparada a partir do iodobenzeno[79] (esquema 7.9).



Esquema 7.9: preparação do reagente iodosilbenzeno

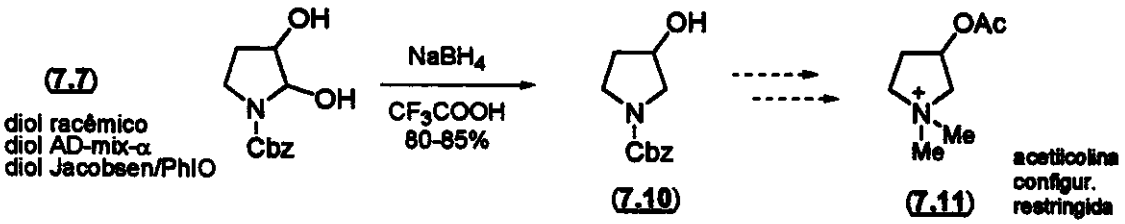
Repetiu-se então a reação de epoxidação utilizando-se o catalisador de Jacobsen, co-oxidante iodosilbenzeno e o aditivo NMO, em acetonitrila (esquema 7.10).



Esquema 7.10: reação de epoxidação, abertura com água e posterior diacetilação

A análise do derivado acetilado (7.8) por CG/EM indicou a proporção entre os isômeros *cis* e *trans* de 1,0 : 2,0. Pela análise dos dióis (7.7) resultantes por CLAE com coluna quiral, observamos uma grande melhora na indução assimétrica para o isômero *cis*. O excesso enantiomérico para o isômero *cis* foi de 70% enquanto que para o isômero *trans* foi de apenas 25%. A grande diferença na indução assimétrica entre os estereoisômeros foi surpreendente e esta diferença na indução assimétrica nos leva a imaginar que possivelmente os isômeros *cis* e *trans* são formados por rotas diferentes, porém não temos claro a origem dessa diferença nos excessos enantioméricos.

Para evitar a presença de estereoisômeros, facilitar a análise do cromatograma e investigar a discrepância nos valores de ee% dos dióis *cis* e *trans*, foi feita então uma α-desoxigenação dos dióis obtidos anteriormente (esquema 7.11). Vale ressaltar que o composto β-hidroxilado (7.10) pode ser empregado como um potencial intermediário na síntese de um derivado conformacionalmente restringido da acetilcolina (7.11).



Esquema 7.11: α-desoxigenação do grupo hidroxila do composto (7.7)

O composto β-hidroxilado (7.10) foi analisado por CLAE, com coluna quiral, mas não foram encontradas as condições ideais para uma boa separação dos enantiômeros. A análise destes compostos por cromatografia de fase gasosa, com coluna quiral, também não resultou em boa separação dos sinais, apesar das várias modificações testadas (parte experimental).

Uma outra possiblidade seria analisar a indução assimétrica derivatizando (7.10) em seus ésteres de Mosher. Esta análise deverá ser feita futuramente.

A tabela 7.2 mostra um resumo da análise da indução assimétrica nas reações de oxidação do enecarbamato (7.6).

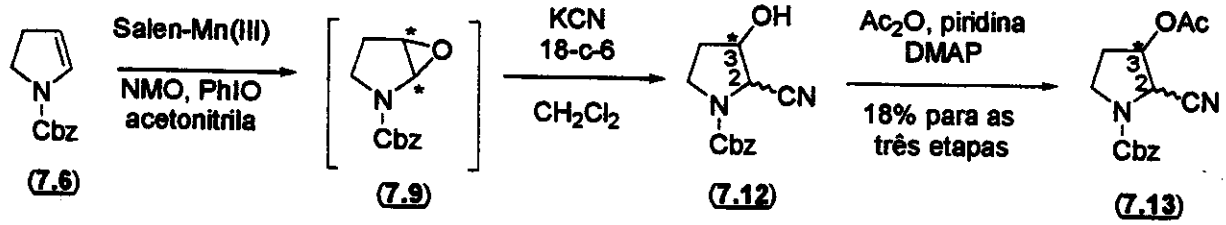
Reação	ee % (*cis*)	ee % (*trans*)
AD-mix-α	25	25
Jacobsen / mCPBA	28	14
Jacobsen / PhIO	70	25

Tabela 7.2: análise da indução assimétrica por CLAE com coluna quiral do diol (7.7)

7.3) Síntese do aminoácido *3-hidróxi-prolina*, via reação de epoxidação com catalisador de Jacobsen

7.3.a) abertura do epóxido, gerado via catalisador de Jacobsen, com KCN

Com o objetivo de obtermos o α-aminoácido *3-hidróxi-prolina* (1.37) enriquecido enantiomericamente, realizamos a reação de epoxidação do enecarbamato (7.6) com o reagente de Jacobsen e para a abertura do suposto epóxido (7.9) empregamos cianeto de potássio, na presença de um catalisador de transferência de fase. O composto desejado (7.13) foi preparado como indicado no Esquema 7.12, porém em baixo rendimento (18% para as três etapas).



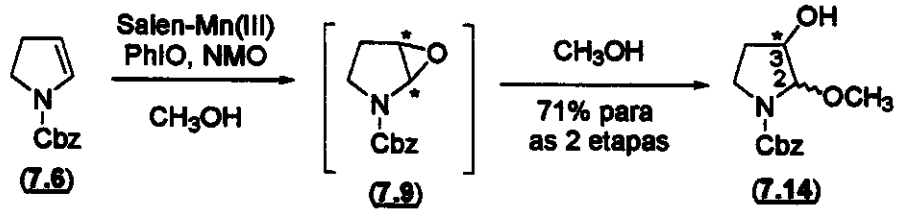
Esquema 7.12: epoxidação com catalisador de Jacobsen e abertura do epóxido com KCN

Atribuímos este baixo rendimento ao procedimento adotado nesta transformação e as dificuldades na purificação do produto final. Os principais problemas foram:

O epóxido (7.9) é bastante reativo na presença de água, formando o diol (7.7). Portanto, a reação deve ser realizada em condições estritamente anidras. Ademais, o epóxido (7.9) é muito instável, não sendo possível seu isolamento e purificação. Assim, toda a mistura reacional onde foi gerado o epóxido, é transferida com o auxílio de uma cânula e fluxo de argônio, para o balão contendo o KCN, 18-coroa-6 e diclorometano, em condições anidras. Uma outra dificuldade foi a polaridade bastante semelhante entre o produto (7.7) e o éter de coroa 18-c-6, impossibilitando a sua purificação. O produto bruto foi então protegido na forma de um acetóxi, na tentativa de se produzir um composto mais apolar. Devido a presença de vários reagentes no meio reacional, houve a necessidade de várias purificações por coluna cromatográfica para que se obtivesse o composto (7.13) puro.

7.3.b) Abertura do epóxido (7.9), gerado via catalisador de Jacobsen, com metanol

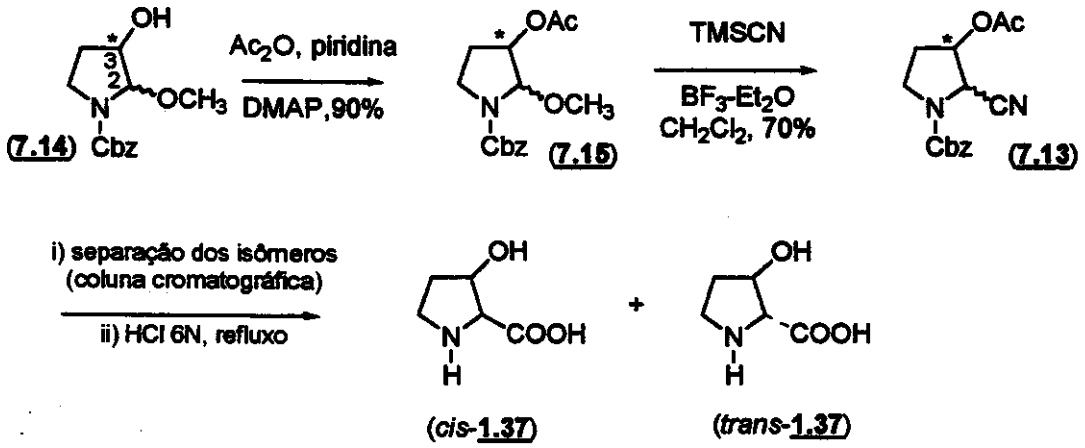
Como o intermediário epóxido (7.9) parece reagir muito facilmente com nucleófilos oxigenados, resolvemos adicionar uma etapa ao processo, reagindo inicialmente (7.9) com metanol (Esquema 7.13).



Esquema 7.13: reação de epoxidação na presença de metanol

O composto (7.14) foi assim obtido em 71% de rendimento.

Como a análise da indução assimétrica do produto (7.14) não foi possível por CLAE (não houve uma boa separação dos sinais) levamos o composto (7.14) até o aminoácido 3-hidróxi-prolina (1.37). Empregou-se as mesmas reações já desenvolvidas anteriormente que permitiram a síntese destes α-aminoácidos[12] (esquema 1.12), ou seja, após proteção da hidroxila como seu derivado acetilado (7.15), realizou-se a troca do grupo α-metoxila por um grupo ciano. Separou-se os isômeros *cis* e *trans* de (7.13) (por coluna cromatográfica de sílica) e cada isômero foi hidrolisado ao seu respectivo aminoácido (1.37).

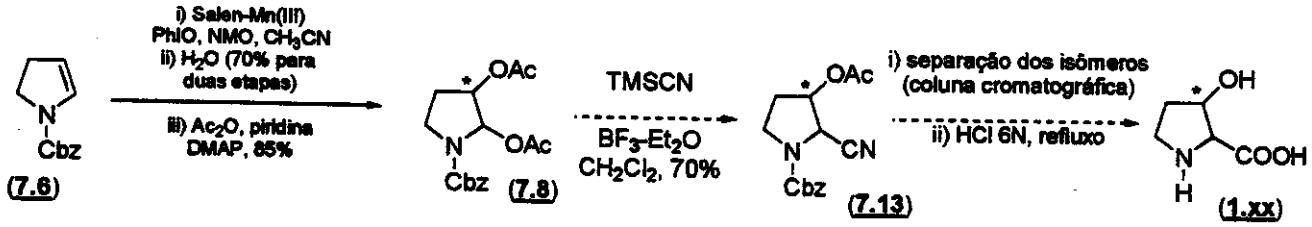


Esquema 7.14: síntese dos α-aminoácidos *3-hidróxi-prolina*

Infelizmente, a medida de $[\alpha]_D$ da *trans*-3-hidróxi-prolina (1.37) obtida foi de zero (literatura[81], $[\alpha]_D$ = +18,1 (c=1,0, água) para *trans*-3-hidróxi-D-prolina) enquanto que o $[\alpha]_D$ da *cis*-3-

hidróxi-prolina foi de –8,8 (literatura[81], $[\alpha]_D$ = -102,7 (c=1,0, água) para *cis*-3-hidróxi-L-prolina). Ou seja, a enantiosseletividade observada, utilizando-se o método de Jacobsen neste processo, foi quase nula ou muito baixa e está de acordo com os baixos níveis de estereoindução obtidos nos experimentos anteriores. A observação de $[\alpha]_D$ próximo de zero obtido para a *trans*-3-hidróxi-prolina não era esperado e deverá aguardar confirmação.

Uma alternativa para a obtenção destes α-aminoácidos enriquecidos enantiomericamente seria via os dióis (7.7) obtidos pela reação de epoxidação do enecarbamato (7.6) com catalisador de Jacobsen/PhIO e posterior abertura do epóxido com água (esquema 7.10). Como já descrito (tabela 7.2), nestas condições obteve-se a melhor indução assimétrica para o isômero *cis*-diol (7.7) (ee% = 70%). A sequência de reações descritas no esquema 7.15 pode representar uma boa alternativa para a obtenção da *cis 3-hidróxi-prolina* enriquecida enantiomericamente.



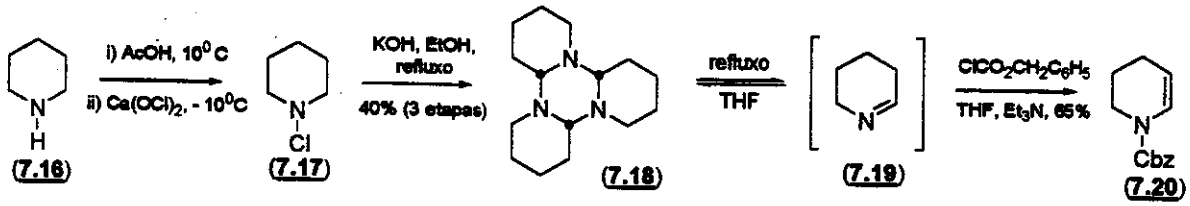
Esquema 7.15: emprego do diol (7.7) na síntese da *cis-3-hidróxi-prolina* enriquecida enantiomericamente

7.4) Estudo de reações de oxidação do enecarbamato endocíclico de 6 membros

7.4.a) Síntese do diol 3,2-diidróxi-*N*-benzilóxicarbonil-piperidina (7.21)

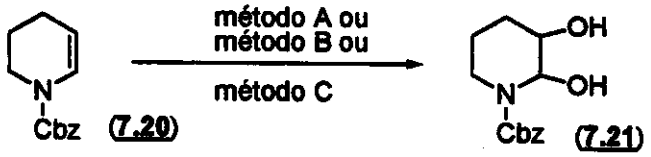
Visando um estudo comparativo com enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, realizamos as reações de oxidações para obtenção do diol correspondente (7.21), sob as mesmas condições realizadas com enecarbamato endocíclico de 5 membros, descritas anteriormente.

O enecarbamato (7.20) foi preparado a partir da piperidina (7.16), seguindo procedimento descrito na literatura (esquema 7.16).



Esquema 7.16: preparação do enecarbamato *N*-benzilóxicarbonil-2-piperideína (7.20)

Realizou-se então a reação de diidroxilação com OsO_4, na ausência de ligantes quirais (método A), obtendo os dióis racêmicos (7.21). Também foram testadas as reações de diidroxilação de Sharpless (método B) e de epoxidação com catalisador de Jacobsen (método C) (esquema 7.17).

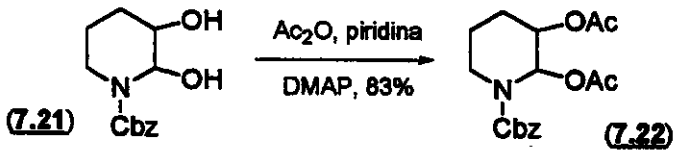


método A : $K_2OsO_2(OH)_4$, K_2CO_3, $K_3Fe(CN)_6$, DABCO, t-butanol, água (88%)
método B : (AD-mix-α) $K_2OsO_2(OH)_4$, K_2CO_3, $K_3Fe(CN)_6$, DDHQ-PHAL, t-butanol, água (89%)
método C : i) Salen-Mn(III), PhIO, NMO, acetonitrila ii)H_2O (50%)

Esquema 7.17: preparação dos dióis (7.21) por diferentes métodos de oxidação

Como antecipado pelos dióis (7.7), a análise dos espectros de RMN ^1H dos dióis piperidínicos (7.21) também mostrou-se complexa devido a presença de sinais duplicados, indicando a presença de rotâmeros e/ou estereoisômeros. Os espectros obtidos a 50° C permitiram a coalescência de alguns sinais, facilitando a determinação das constantes de acoplamentos e confimando a presença de estereoisômeros. Porém a pequena diferença dos valores das constantes de acoplamento entre os prótons em C-2 e C-3 dos isômeros [δ 5,6 ppm ($J_{2,3}$ = 2,5 Hz) e δ 5,8 ppm ($J_{2,3}$ = 3,3 Hz)] dificultou a identificação de cada estereoisômero.

Mesmo protegendo os dióis como seus derivados diacetilados (7.22), as constantes de acoplamento entre os prótons em C-2 e C-3 foram iguais às apresentadas pelos dióis (7.21).



Esquema 7.18: reação de acetilação do diol (7.21)

A análise da estereosseletividade destas reações foi feita por RMN ^1H e CG/EM, obtendo-se as proporções entre os isômeros *cis* e *trans* do diol (7.21) (tabela 7.3), porém sem identificar quais sinais correspondiam a cada estereoisômero.

reação	Proporção entre os isômeros
OsO_4, sem ligantes quirais	1 : 4
AD-mix-α	1 : 2
Jacobsen / PhIO	1 : 2

Tabela 7.3: proporção entre os estereoisômeros do diol (**7.21**)

Análise cromatográfica quiral está em andamento no grupo de pesquisas visando um possível aproveitamento desses resultados na síntese de compostos piperidínicos.

8. CONCLUSÕES

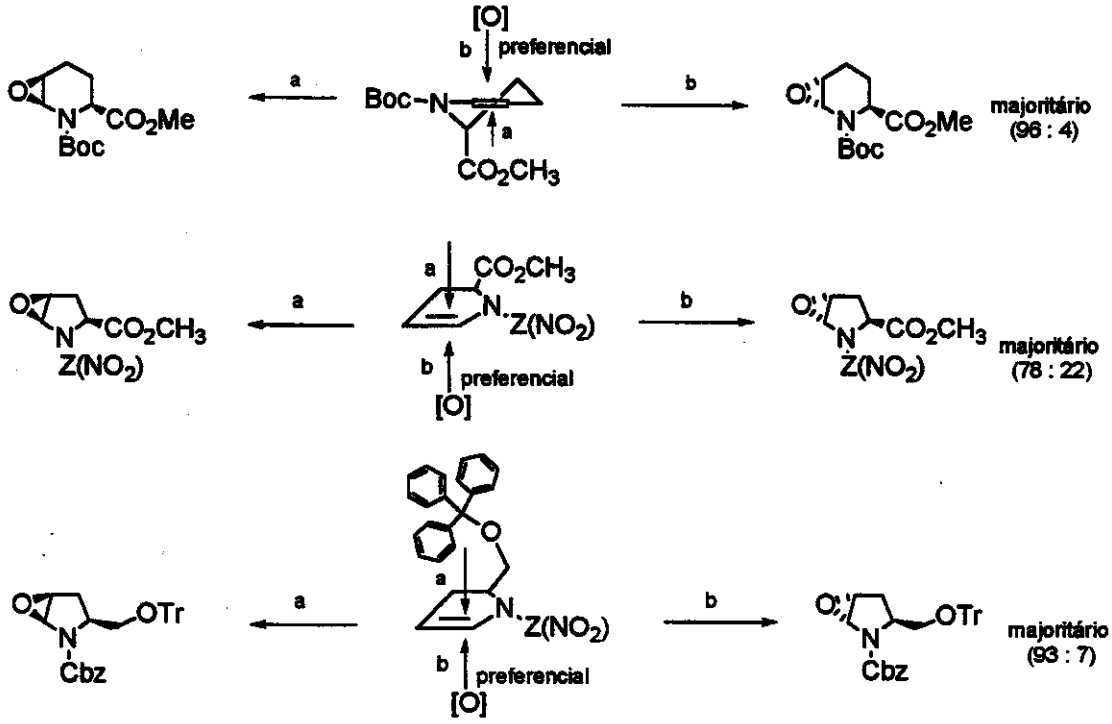
8.1) Reações de oxidação e enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente enriquecidos

A obtenção de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente enriquecidos permitiu a aplicação destes no estudo da seletividade facial das reações de oxidação da ligação dupla.

O enecarbamato endocíclico de 6 membros (3,4) apresentou uma ótima diastereosseletividade facial (d.e. = 92%) frente a oxidações com dimetildioxirano, com ataque preferencial *anti* ao grupo éster metílico. Este resultado poderia ser explicado pela configuração preferencial pseudo-axial adotada pelo grupo éster metílico, devido à interações alílicas[1,2] entre este grupo e o carbamato, favorecendo um ataque do oxidante pela face oposta e portanto auxiliando na seletividade facial.

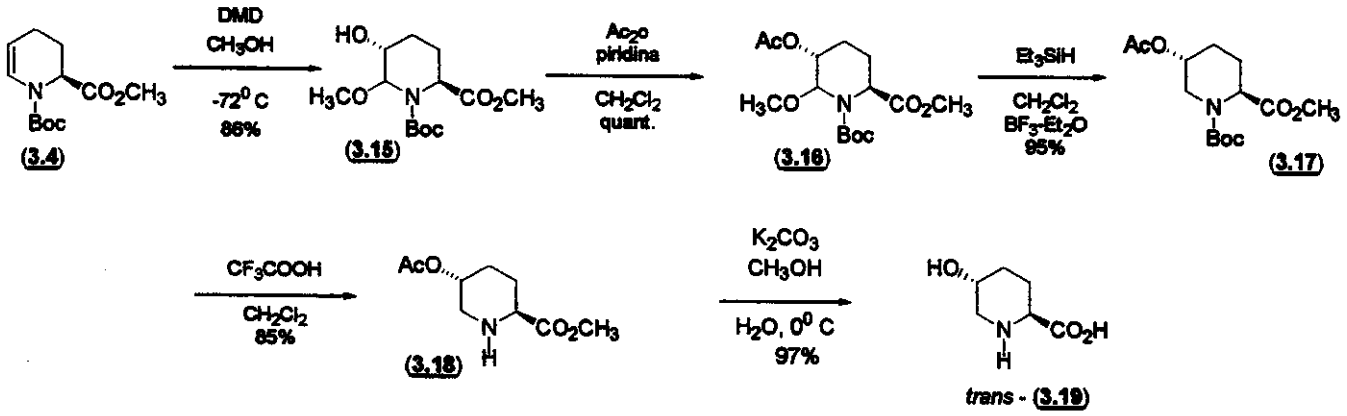
Para o enecarbamato endocíclico de 5 membros (4,6) obtivémos uma seletividade modesta (d.e. 56%). Para este sistema, apesar da interação alílica[1,2] entre o grupo éster metílico e o grupo carbamato forçar a adoção de uma posição pseudo-axial do grupo éster, a planaridade do anel de 5 membros faz com que a influência deste grupo seja menor do que no caso dos sistemas de 6 membros.

Modificando o grupo éster metílico para o grupo volumoso tritilóximetil (5,7), observamos uma melhora significativa na seletividade facial (d.e. 86%). Neste caso, o grupo mais volumoso estaria favorecendo uma maior seletividade facial do que o grupo éster metílico.

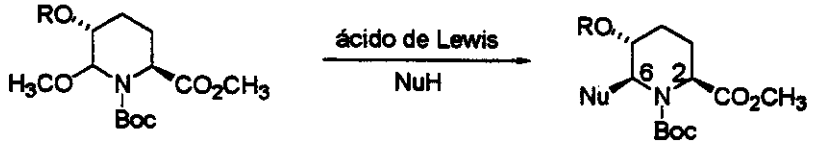


8.2) Aplicações do estudo das reações de oxidações de enecarbamatos endocíclicos enriquecidos enantiomericamente

A comprovação da seletividade facial para o sistema de 6 membros foi obtida pela síntese do ácido *trans*-5S-hidroxipipecólico. Partindo da oxidação do enecarbamato (3.4), proteção da hidroxila, reação de desoxigenação e posteriores reações de desproteção obteve-se o aminoácido ácido *trans*-5S-hidroxipipecólico de forma altamente diastereosseletiva e em bom rendimento (5 etapas, 67% de rendimento global a partir do enecarbamato).

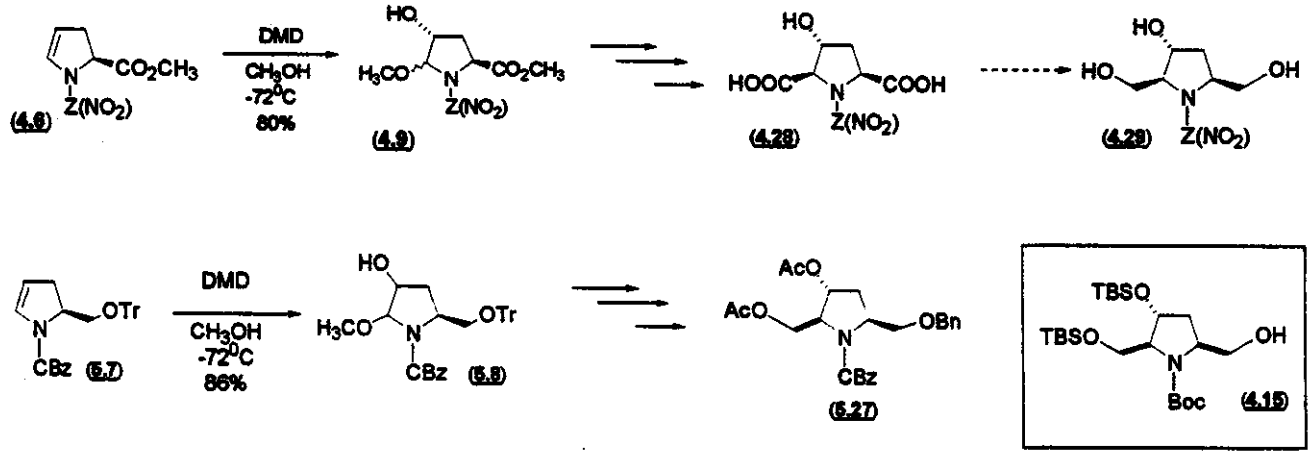


Imaginamos que a aplicação desta reação de oxidação do enecarbamato (3.4) poderia levar a piperidinas 2,5,6-trissubstituídas de forma altamente diastereosseletiva, empregando por exemplo reações de amidoalquilações na posição α ao nitrogênio. Trabalhos descritos na literatura[73,84] descrevem que nestas reações há formação majoritária de compostos com os grupos substituintes em C-2 e C-6 com uma relação *cis*.



Com o objetivo de obtermos a pirrolidina (4.15), importante intermediário na síntese de miméticos de enzimas reparadoras de base do DNA, partimos inicialmente do enecarbamato (4.6). Após transformações dos grupos substituintes do composto oxidado, obtivémos o diácido (4.28). A posterior redução levaria ao triol (4.29), análogo a pirrolidina (4.15), porém com as hidroxilas primárias não diferenciadas.

Partindo-se do enecarbamato (5.7), o composto (5.27) foi obtido após 8 etapas em um rendimento global de 32%. O composto (5.27), apesar de ser um análogo da pirrolidina desejada (4.15) por possuir grupos protetores diferentes, apresenta as hidroxilas primárias diferenciadas e as relações corretas entre os grupos substituintes nos carbonos C-2, C-3 e C-5, ou seja, 2,3-*trans*; 3,5-*trans* e 2,5-*cis*.



8.3) Enecarbamatos endocíclicos e oxidações, via catalisadores assimétricos.

A reação de diidroxilação do enecarbamato (7.6) empregando-se o protocolo de Sharpless levou a uma baixa indução assimétrica (ee% 25%) para os dióis *cis* e *trans* (7.7).

Pela reação de epoxidação do enecarbamato (7.6) empregando-se o protocolo de Jacobsen/Katsuki e co-oxidante iodosilbenzeno obtivémos uma melhor indução assimétrica para o diol *cis*-(7.7) (ee 70%) e uma baixa indução para o diol *trans*-(7.7) (ee% 25%).

A reação de epoxidação do enecarbamato (7.6) empregando-se o protocolo de Jacobsen/Katsuki, co-oxidante iodosilbenzeno em metanol, levou a formação do composto (7.14). Posteriores transformações levaram a obtenção da *cis* e *trans*-3-hidroxiprolina (1.37). Porém, observamos um baixo valor da medida de rotação óptica {para isômero *cis* $[\alpha]_D$= -8,0 (c=1, água)}{literatura $[\alpha]_D$ = -103,0 (c=1, água)} {para isômero *trans* $[\alpha]_D$= 0 (c=1, água)}.

Imaginamos que a síntese da *cis*-3-hidróxiprolina (1.37) via o diol (7.7) (obtido pelo protocolo de Jacobsen em água) provavelmente leve a formação deste aminoácido enriquecido enantiomericamente, onde observamos melhor indução assimétrica.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Carpes, M.J.S., Miranda,P.C.M.L., Correia, C.R.D. *Tetrahedron Letters.* **1997**, *38*, 1869

[2] Pohlit,A M., Correia, C.R.D. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2321

[3] Miranda,P.C.M.L., Correia, C.R.D. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 7735

[4] Tae,J, Paquette, L.A. *Canadian Journal of Chemistry* **2000**, *78*, 689

[5] Phehiers,M., Hootelé, C. *Canadian Journal of Chemistry* **1996**, *74*, 2444

[6] Kraus, G.A., Neuenschwander,K. *Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 4791

[7] Shono, T., Sugihara, Y., Yamane, S., Kanazawa, T., Aoki, T. *Journal of American Chemical Society* **1982**, *104*, 6697

[8] Dieter,R.K., Sharma, R.R. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 4180

[9] Cossy, J., Cases, M., Pardo, D.G. *Synthetic Communications* **1997**, *27*, 2769

[10] Oliveira, D.F., Miranda, P.;C.M.L., Correia, C.R.D. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 6646

[11]Carpes, M.J.S., Correia, C.R.D. *Synlett* **2000**, (7), 1037

[12] Sugisaki,C.H., Carrol,P.J., Correia, C.R.D. *Tetrahedron Letters.* **1998**, *39*, 3413

[13] Burgess, L.E., Gross, E.K.M., Jurka, J. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 3255

[14] Esposito, A., Falorni,M., Taddei,M. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 6543

[15] Shilvock, J.P., Nash, R.J., Lloyd, J.D., Winters,A.L., Asano, N., Fleet, G.W.J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3505

[16] Adams, D.R., Bailey, P.D., Collier,I.D., Heffernan, J.D., Stokes,S. *Chemical. Communications* **1996**, 349

[17]Hoarau,S., Fauchère,J.L., Pappalardo,L.,Roumestant,M.L., Viallefont, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 2585

[18] Herdeis,C., Engel, W. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**,*2*, 945

[19] Bailey, P.D., Bryans, J.S. *Tetrahedron Letters.* **1988**, *29*, 2231

[20] Despotin,J., Marlier,M.,Dardenne,G. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 387

[21] Beyerman,H.C., Boekee,P. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays Bas* **1959**, *78*, 649

[22] Barluenga, J., Aznar, F., Valdés, C., Ribas, C. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 3918

[23] Nazabadioko, S., Pérez, R.J., Brieva,R., Cotor, V. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1597

[24] Herdeis,C., Heller,E. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1115

[25] Evans, C.E., Bell, E.A. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1127

[26] Beyerman, H.C. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays Bas* **1958**, *77*, 249

[27] Hatanaka, S., Kaneko, S. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1041

[28] Romeo, J.T., Swain, L.A. *Journal of Chemical Ecology* **1986**, *12*, 2089

[29] Herdeis, C., Heller,E. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 2085

[30] Huang,S., Nelson,J.S., Weller,D.D; *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 3485

[31] Dormoy,J.R., Castro,B. *Synthesis* **1985**, 81

[32] Takahama, K., Hashimoto, T., Wang, M.W., Akaike, N., Hitoshi, T., Okano, Y., Kasé, Y., Miyata, T. *Neuropharmacology* **1986**, *25*, 330

[33] Deng, L., Schares,D., Verdine, G.L. *Journal of American Chemical Society* **1997**, *119*, 7865

[34] Scharer,O.D., Nash,H.M., Jiricy,J., Laval,J., Verdine,G.L. *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 8592

[35] Scharer,O.D., Ortholand, J.,Ganesan,A.,Nikpay,K.E., Verdine, G.L. *Journal of American Chemical Society* **1995**, *117*, 6623

[36] Altman,K.H. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7721

[37] Tomas,L. *Mutation Research* **2000**, *462* (2-3), 129

[38] Cadet,J., Boudart,A., D'Ham, C., Duarte,V,. Gasparetto,D., Romieu,A., Ravanat, J. *Mutation Research* **2000**, *462* (2-3), 121

[39]Altmann,K.H., Freier,S.M., Pieles, U., Winkler,T. *Angewandte Chemie International Edition England* **1994**, *33*, 1654

[40] Rassu, G., Pinna,L., Spanu, P., Ulgheri,F., Casighari,G. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 4019

[41] Katoh, T., Nagata, Y., Kobayashi,Y., Arai,K., Minami, J., Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221

[42] Sharpless,K.B., VanNiewenhze,M.S., Kolb,H.C. *Chemical Reviews.* **1994**, *94*, 2483

[43] Norrby,P., Rasmussen, T., Haleer,J., Strassner,T., Houk,K.N. *Journal of American Chemical Society* **1999**, *121*, 10186

[44] Corey,E.J., Noe,M.C. *Journal of American Chemical Society* **1996**, *118*, 11038

[45] Bolm, C., Gerlach, A. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 21

[46] Finney, N.S., Popisil,P.J., Chang, S., Palucki,M., Konsler,R.G., Hansen,K.B., Jacobsen, E.N. *Angewandte Chemie. International Edition* **1997**, *36*, 1720

[47] Cavallo, L., Jacobesen, H. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 589

[48] Hamada,T., Fukuda,T., Imanishi, H., Katsuki,T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515

[49] Fukuda, T., Katsuki, T. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 4389

[50] Wang, Z., Tu,Y., Frohm, M., Zhang, J., Shi,Y. *Journal of American Chemical Society* **1997**, *119*, 11224

[51] Frohm, M., Dalkiewicz, M., Tu,Y., Wang, Z., Shi,Y. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 2948

[52] Wang,Z., Shi, Y. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 8622

[53] Davies,C.E., Heightman, T.D., Hermitage, S.A., Moloney, M.G. *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 687

[54] Ezquerra,J., Pedregal, C., Escribano,A., Carreño,M..C. ,Ruano,J.L.G. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3247

[55] Yoshifuji, S., Tanaka, K., Nitta,Y. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1987**, *35*, 2994

[56] Yoshifuji, S., Tanaka, K., Kawai,T.,Nitta,Y. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1986**, *34*, 3873

[57] Yoshifuji, S., Tanaka, K., Kawai,T.,Nitta,Y. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1985**, *33*, 5515

[58] Heaney,H. *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 35

[59] Murray, R.W., Jerayama, R. *Journal of.Organic Chemistry* **1985**, *50*, 2847

[60] Arndt, H.D., Polborn,K.,Koert,U. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3879

[61] Fry, J.L., Ott,R.A *Journal of Organic Chemistry.* **1981**, *46*, 602

[62] Nagasaka, T., Hakamada, R., Kunii,S., Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1992**, 33, 619

[63] Yoo, S., Lee, S.H. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 6968

[64] Dhimane, H., Bacqué,C.V., Hamon, L., Lhommet, G. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 1955

[65] Schlunegger,U.P, Budzikiewicz,H. *Helvetica Chimica Acta* **1974**, *57*, 301

[66] Bach, T., Brummerhop,H. *Journal fur Praktische Chemie* **1999**, (3), 341

[67] Shono, T., Matsumura, Y., Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6723

[68] David, M., Dhimane, H., Bacqué,C.V., Lhommet,G. *Synlett* **1998**, 206

[69] Imada, Y., Mitsue,Y., Ike, K., Washizuka,K., Murahashi,S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1996**, *69*, 2079

[70] Dhimane,H., Vanucci, C., Lhommet,G *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 1415

[71] Dhimane,H., Vanucci, C., Lhommet,G *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 1415

[72] Wormald,M.R., Nash,R.J., Hrnciar,P., White,J.D., Molyneus,R.J., Fleet,G.W.J. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2549

[73] Speckamp, N,W., Moolenaar,M.J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817

[74] Severino,E.A., Correia, C.R.D.C. *Organic Letters* **2000**, *2*, 3039

[75] Correia,C.R.D., DeFaria, A.R., Carbalho,E.S. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5109

[76] Adam, W., Bialas, J., Hadjarapoglou, L. *Chemische Berichte* **1991**, *124*, 2377

[77] Paquette, L.A. *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*, *3*, 2061

[78] Curci, R., Dinoi,A., Rubino, M.F. *Pure and Applied Chemistry* **1995**, *67*, 811

[79] Lucas,H.J., Kennedy, E.R., *Organic Synthesis Collection, III*, 482

[80] Pickering, L., Malhi, B.S., Coe, P.L., Walker, R.T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2719

[81] Wistrand, L.G., Thaning, M. *Acta Chemica Scandinavica* **1989**, *43*, 290

[82] Koseki,Y., Kusano,S., Sakata, H., Nagasaka, T. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2169

[83] Shono, T., Fujita, T., Matsumura, Y. *Chemistry Letters* **1991**, 81

[84] Adelbrecht, J., Craig, D., Dymock, B.W., Thirimbert,S. *Synlett* **2000**, 467

[85] Langlois, N., Rojas, L. *Tetrahedron Letters* **1993**, *49*, 77

[86] Corey,E.J.; Noe,M.C.; Grogan,M.J. *Tetrahedron Letters 1996, 37*, 4899

[87] Sahrpless,K.B., Teranishi,A.Y., Backvall,J-E. *Journal of American Chemical Society* **1977**, *99*, 3120

[89] Hentfes,S.G., Sharpless, K.B. *Journal of American Chemical Society* **1980**, *102*, 4263

[89] Jorgensen, K.A., Shiott, B. *Chemical Reviews* **1990**, *0*, 1483

10. PARTE EXPERIMENTAL

10.I) Materiais e métodos

Em reações sensíveis a umidade, a vidraria foi seca em estufa a 140-160^0 C por um período mínimo de 6 horas. Esta foi resfriada em dessecadores com pentóxido de fósforo.

Na análise por cromatografia de camada delgada foi empregada cromatofolha com sílica gel suportada Merck $60F_{254}$ (com revelador para UV). Na cromatografia líquida "flash" em coluna foi utilizada sílica gel (230-400 mesh, 60 Å). Como reveladores empregou-se vapor de iodo, fosfomolibdato de amônio 7% em etanol (seguido de aquecimento) e/ou lâmpada de UV. No caso específico dos aminoácidos, empregou-se ninidrina 10% em etanol.

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

As análises por cromatografia em fase líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em um aparelho HP-1100, com uma coluna CHIRALCEL OD e registradas por um integrador HP-3395.

Os espectros de massa de baixa resolução, acoplados ou não à cromatografia gasosa, forma obtidos em um GC/MS HP-5988-A ou em um Simadzu QP-500. A ionização foi feita por um feixe de elétrons de 70 eV.

Os espectros de ressonânica magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Bruker AC300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ^{1}H e 75 MHz para o ^{13}C); e Varian Inova 500 (500 MHz para o ^{1}H e 125 MHz para o ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do TMS (δ = 0) ou do clorofórmio (δ =7,26 ppm) para o RMN ^{1}H e (δ =77,0 ppm) para o RMN ^{13}C quando o solvente utilizado foi o $CDCl_3$. Quando o solvente foi D_2O, o sinal de DHO (δ =4,6 ppm) foi utilizado como referência para o RMN ^{1}H e para o espectro de RMN ^{13}C, um capilar de TMS e CCl_4 foi utilizado.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Perkin-Elmer 1600 FTIR ou em um Nicolet 410. As amostras foram aplicadas como um filme em uma cela de NaCl ou na forma de uma pastilha com KBr anidro. Os espectros são dados por transmitância (%) x número de onda (cm^{-1}).

As medidas de rotações ópticas foram obtidas no aparelho Polarímetro Polamat A da Carl-Zeiss Jene. As concentrações (c) das amostras foram expressas em g/100 mL.

Os pontos de fusão foram lidos, sem correção, em um aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover.

Os reagentes e solventes, quando tratados, o foram da seguinte forma:

Acetonitrila: destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco.

Ácido trifluoracético: destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.

Anidrido trifluoracético: destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.

BF_3-eterato: destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco.

Cianeto de potássio: aquecido a 150^0 C a ~ 0,5 mmHg por 10 horas.

Cloreto de pivaloíla: destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.

18-coroa-6: aquecido a 100^0 C a ~0,5 mmHg por 6 horas.

Diclorometano: destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco.

2,6-Lutidina: destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco e guardado sobre peneira molecular de 4 Å.

Metanol: destilado de magnésio metálico e iodo sob atmosfera de nitrogênio seco.

Piridina: destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco e guardada sob peneira molecular de 4 Å.

Tetraidrofurano: pré secagem em hidreto de cálcio e destilado de sódio e benzofenona.

Tolueno: destilado de sódio

Trietilamina: destilado de hidreto de cálcio.

10.II) Preparo da solução de dimetildioxirano[76]:

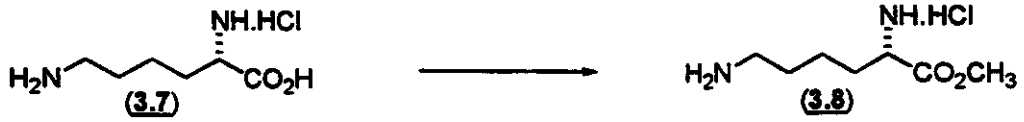
Uma mistura de 20 mL de água,12 mL de acetona, $NaHCO_3$ (24,0 g) e EDTA (0,1 g) foi colocada em um balão de três bocas de 300 mL, resfriado em um banho de gelo e equipado com um agitador magnético, um funil de adição para sólido contendo Oxone® ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$) (50,0 g), um funil de adição contendo 20 mL de água e 14 mL de acetona, e com microdestilador. O microdestilador foi conectado a um frasco coletor, mergulhado em um banho de gelo seco e etanol, e este a uma bomba de vácuo (~50 mmHg) (observação: o frasco coletor deve estar bem resfriado para a coleta da solução de dimetildioxirano).

O Oxone ® e a solução de acetona foram adicionados lenta e simultaneamente, sob vácuo e rigorosa agitação, de modo a manter um leve borbulhamento da mistura reacional. Após a adição dos reagentes, retirou-se o banho de gelo e a mistura permaneceu sob agitação e vácuo até que cessasse o borbulhamento. A solução amarelada coletada foi então seca sob K_2CO_3.

Observação: a solução era mantida em banho de gelo seco e etanol até o momento de sua utilização, quando era transferida com o auxílio de uma cânula ao meio reacional.

III.1) Síntese do enecarbamato

III.1.a) Esterificação da L-lisina: síntese do metil éster-L-lisina (3.8)

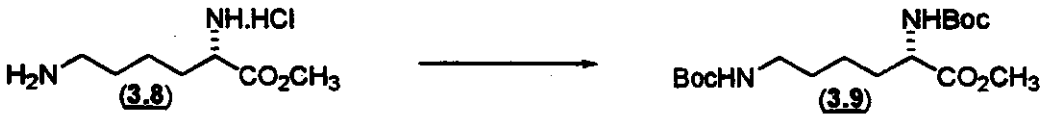


À uma suspensão de (S)-lisina.HCl (1,95 g; 10,7 mmols) em 29 mL de metanol foi adicionado 19 mL de 2,2 dimetoxi-propano e 4,5 mL de HCl concentrado . A mistura foi refluxada por 3 horas e então agitada a temperatura ambiente por mais 12 horas. O solvente foi evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi redissolvido em 15 mL de metanol. Adicionou-se então 100 mL de éter etílico resfriado em banho de gelo, ocorrendo a precipitação de um sólido branco. Após 30 minutos, filtrou-se o precipitado formado. Recristalizou-se em metanol / éter etílico, filtrou-se e o sólido foi lavado com éter resfriado em banho de gelo. Obteve-se 1,53 g de (3.8), como um sólido branco (73% após duas recristalizações).

CARACTERIZAÇÃO:

Ponto de fusão 203-205^0 C (literatura[53] 207^0 C)

III.1.b)Proteção do Nitrogênio: síntese do metiléster-N-Boc-lisina (3.9)



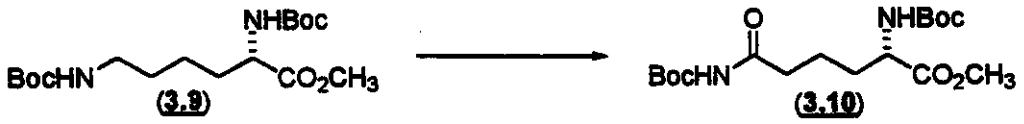
À uma solução do éster (3.8) (2,70 g; 13,8 mmols) em 68 mL de metanol, foi adicionado di-*tert*-butil dicarbonato (6,66 mL; 29,02 mmols) e bicarbonato de sódio (6,96 g; 82,8 mmols). A mistura é colocada em banho de ultra-som durante 3 horas. A solução foi filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em éter etílico, filtrado em Celite e da solução límpida, evaporado os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo viscoso. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 4,0 g do composto (3.9), como um sólido branco (80% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Ponto de fusão

83^0 C (literatura[53] 82-83^0 C)

III.1.c) Oxidação com $RuCl_3$: síntese de (3.10)



À uma solução, sob forte agitação, de meta-periodato de sódio (1,12g; 5,25 mmols) em 50 mL de água , adicionou-se $RuCl_3.xH_2O$ (16 mg; 0,078 mmol). Adicionou-se então uma solução de biftalato de potássio até atingir pH 4 (papel indicador). Por fim adicionou-se o composto (3.9) (380 mg; 1,05 mmols) dissolvido em 50 mL de acetato de etila . Agitou-se por 16 horas. Em um funil de separação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 mL). À fase orgânica foi adicionado álcool isopropílico (10 mL), agitou-se por 2 horas, filtrou-se em Celite e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 20-50%), obtendo 196 mg de (3.10) (50% de rendimento). Observação: rendimento desta reação variou entre 40-50%.

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,31 (hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^1H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,45 e 1,50 (s,18H); 1,6-1,75 (m,3H); 1,75-1,90 (m,1H); 2,65-2,80 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,20-4,40 (m, 1H); 5,1-5,2 (m, 1H); 7,5 (s largo , 1H)

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

20,4 (CH_2); 28,4 e 28,7 [$C(CH_3)_3$]; 32,2 (CH_2); 35,8 (CH_2); 52,7 e 53,3 (CO_2CH_3); 60,8 (CH); 82,8 [$C(CH_3)_3$]; 150,8 (C=O); 155,9 (C=O); 173,5 (C=O); 174,4 (C=O)

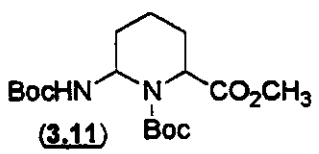
IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3308, 2978, 2935, 1781, 1747, 1698, 1503, 1450, 1387, 1362, 1226, 1148, 1041

Ponto de fusão:

72-74^0 C (literatura[53] 73-74^0 C)

Formação do produto lateral (20% de rendimento):



(3.11)

CARACTERIZAÇÃO:

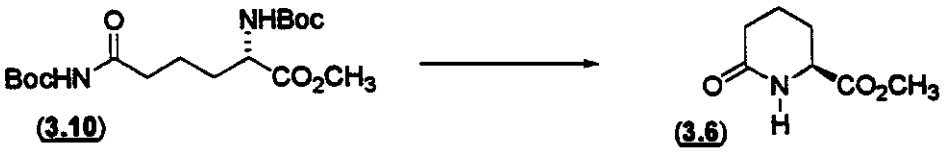
RMN ^1H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,43 (s,Boc); 1,49-2,11 (m, 6H); 3,74 e 3,76 (s, CO_2CH_3); 4,60 (d, J=6,9 Hz, 1H); 5,70 (s largo, 1H); 6,6 (s largo, NH)

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

3381, 2978, 1738, 1716, 1504, 1397, 1367, 1215, 1171

III.1.d) Ciclização em meio ácido: síntese do 6-oxopipecolato de metila (3.6)



(3.10) (3.6)

O composto (3.10) (897 mg; 2,40 mmols) foi dissolvido em 15 mL de ácido trifluoracético e então refluxado por 14 horas. O solvente foi destilado e o óleo resultante redissolvido em clorofórmio (50 mL). Adicionou-se solução saturada de $NaHCO_3$ e agitou-se por 30 minutos. Em um funil de separação, separou-se a fase orgânica, que foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica gel (eluente: diclorometano /metanol (5%), obtendo-se 263 mg de (3.6) (70% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO: (dados de acordo com a literatura [53])

Rf = 0,17 (diclorometano/metanol 5%)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,70-1,90 (m, 3H); 2,10-2,25 (m,1H); 2,30-2,40 (m, 2H); 3,75 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,07-4,10 [m, 1H-C(2)]; 6,57 (s largo, NH)

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

19,2 (CH_2); 25,2 (CH_2); 30,8 (CH_2); 52,6 (CO_2CH_3); 54,6 (CH); 171,5 (C=O); 171,6 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3311, 3231, 3104, 2955, 2875, 1732, 1651, 1450, 1439, 1403, 1333, 1298, 1214, 1166

CG (coluna HP-05)

tempo de retenção 8,2 minutos [100^0 (1min.) taxa 10^0/min. 150^0 (0) taxa 20^0/min. 250^0 (5 min.)]

ROTAÇÃO ÓPTICA

$[\alpha]_D$ = -9,0 (c = 1, $CHCl_3$)

III.1.e) Proteção do nitrogênio: síntese de (3.12)

O composto (3.6) (177 mg; 1,13 mmols) foi colocado em um balão juntamente com DMAP (68 mg; 0,56 mmol). Adicionou-se 11 mL de acetonitrila e sob nitrogênio e a temperatura ambiente, adicionou-se di-*terc*-butil dicarbonato (0,38 mL; 1,7 mmols). Agitou-se por 23 horas. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. Filtrou-se o óleo resultante em coluna de sílica (eluente: hexano /acetato de etila 50%), obtendo-se 270 mg de (3.12) (94% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,38 (hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,47 (s,9H,Boc); 1,64-1,84 (m,2H); 1,96-2,20 (m, 2H); 2,40-2,60 [m,CH_2-C(5)]; 3,74 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,66-4,69 [m,CH-C(2)]

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2955, 1771, 1746, 1651, 1602, 1450, 1395, 1369, 1251

III.1.f) Redução da lactama: síntese do lactamol (3.5)

Ao balão contendo o composto (3.12) (270 mg; 1,06 mmols) dissolvido em 10 mL de THF, resfriado em banho de gelo seco e etanol (–72^0 C) e sob nitrogênio, adicionou-se DIBAL-H (solução 1,5 M em tolueno) (1,4 mL; 2,12 mmols). Agitou-se por 3 horas e 30 minutos. Adicionou-se a mistura reacional acetato de sódio (aq.)(sat.) (3 mL), éter etílico (9 mL) e água (3 mL). Deixou-se a temperatura se elevar a temperatura ambiente e agitou-se até a formação de um gel. Filtrou-se cuidadosamente em Celite e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto bruto foi colocado para a reação posterior sem qualquer purificação.

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,40 (hexano/acetato de etila 50%)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3478, 2954, 2874, 1777, 1746, 1723, 1714, 1455, 1369, 1207

III.1.g) Reação de desidratação: síntese do enecarbamato (3.4)

(3.5) (3.4)

O composto (3.5) (sem purificação, 274 mg, "1,06" mmol) foi colocado em um balão, dissolvido em 9 mL de tolueno e resfriado em banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se então 2,6-lutidina (1,23 mL; 10,6 mmols) e anidrido trifluoracético (solução 1,1 M em tolueno) (1,06mL; 1,16 mmols). Deixou-se a temperatura elevar-se até t.a e após agitação por 5 horas, aqueceu-se a mistura reacional até atingir o refluxo. Agitou-se por 35 minutos. Adicionou-se então solução saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) e agitou-se por 10 minutos. Em um funil de extração, separou-se a fase aquosa. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x20 mL). As fases orgânicas foram secas sob sulfato de sódio anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 30%), obtendo-se 217 mg de (3.4) (85% de rendimento para as duas etapas).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,60 (hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,44 e 1,49 [s, 9H, $C(CH_3)_3$]; 1,8-2,0 (m, 3H); 2,2-2,4 (m,1H); 3,72 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,7-4,9 (m, 2H); 6,78 e 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1H)

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

18,2 e 18,5 (CH_2); 23,4 e 23,6 (CH_2); 28,1 e 28,2 [$C(\underline{C}H_3)_3$]; 52,2; 52,3; 53,1; 54,3 [CH; $CO_2\underline{C}H_3$]; 81,1 e 81,3 [$\underline{C}(CH_3)_3$]; 104,1 e 104,6 (CH); 124,4 e 124,8 (CH); 152,4 (C=O); 171,5 e 172,0 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2977, 2934, 2846, 1754, 1711, 1656, 1477, 1405, 1370, 1313

CLAE

coluna CHIRALCEL–OD (10 μm) (4,5 x 250 mm) detector: ultravioleta (λ 254 nm)

eluente hexano/iso-propanol 1% fluxo 0,7 mL/min

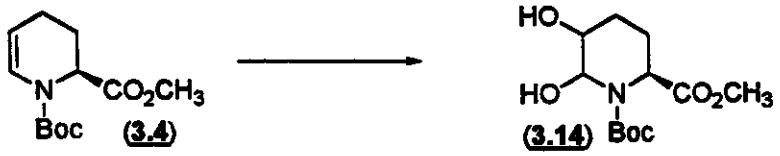
tempo de retenção: 12,2 minutos (100%)

ROTAÇÃO ÓPTICA

$[\alpha]_D$ = -19,9 (c = 2, $CHCl_3$)

III.2) Reações de oxidação com enecarbamato (3.4)

III.2.a) Síntese de (3.14)



Método A: Ao enecarbamato (3.4) (28 mg; 0,12 mmol) contido em um balão, resfriado a -72^0C e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se com o auxílio de uma cânula, 10 mL da solução de dimetildioxirano. Após 10 minutos, evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, resultando em um óleo incolor. O produto foi purificado em uma filtração em sílica (eluente hexano / acetato de etila 50%), obtendo-se 33 mg de (3.14) (rendimento quantitativo).

CARACTERIZAÇÃO:

Dados idênticos ao composto obtido pela reação de diidroxilação (método B).

Método B: Ao balão contendo enecarbamato (3.4) (24 mg; 0,1 mmol), N,O-metilmorfolina (23 mg; 0,2 mmol), 1,4-diazabiciclo(2,2,2,)octano (Dabco) (5 mg; 0,05 mmol), adicionou-se 8 mL de acetona ,1 mL de água e 1mL de *t*-butanol . Adicionou-se por fim $K_2OsO_2(OH)_4$ (4 mg; 0,01 mmol). Agitou-se por 17 horas. Adicionou-se bissulfito de sódio (sólido) e agitou-se por 30minutos. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador até a secura e o sólido resultante foi lavado com acetato de etila (4x10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi filtrado em sílica, eluindo com hexano/acetato de etila 70%, obtendo-se 23 mg de (3.14) (mistura de diastereoisômeros) (83% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,15 (hexano/acetato de etila 50%)

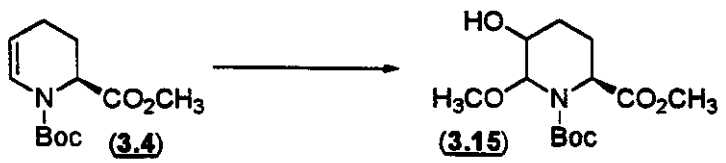
RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,43; 1,44; 1,47 [s, 9H, $C(CH_3)_3$]; 1,60-2,40 (m, 4H); 3,72 e 3,77 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,95-54,25 (m,1H); 4,57-4,80(m, 1H); 5,14-5,50 (m, 1H)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3433, 2982, 2934, 1737, 1703, 1439, 1367

III.2.b) Reação de oxidação na presença de metanol: síntese de (3.15)



Ao balão contendo o enecarbamato (3.4) (33 mg; 0,14 mmol) dissolvido em 3 mL de metanol, resfriado em banho de gelo seco e etanol (–72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se com o auxílio de uma cânula 10 mL da solução de dimetildioxirano, recém preparada. Após 10 minutos, evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 34 mg de (3.15) (86% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,28 (hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,42 e 1,45 [s, 9H, $C(CH_3)_3$]; 1,50-1,71 (m, 1H); 2,0-2,6 (m,3H); 3,46 (s, 3H, OCH_3); 3,76 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,6-4,0 (m, 1H); 4,25-4,35 (m, 1H); 4,55-4,60 (m, 0,5 H); 4,80-4,82 (m, 0,5H)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3467, 2976, 2954, 1741, 1703, 1439, 1406, 1367, 1315, 1169

III.3) Reação de acetilação: síntese de (3.16)

O produto bruto (3.15) (40 mg; "0,14" mmol) foi dissolvido em 5 mL de diclorometano . Sob agitação, adicionou-se 1 mL de anidrido acético, 0,5 mL de piridina e DMAP (8 mg; 0,07 mmol). Agitou-se a temperatura ambiente por 2 horas, quando se observou total consumo do material de partida, por CCD. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. Traços de anidrido acético foram retirados redissolvendo o óleo resultante em tolueno e evaporando em rota-evaporador. Obteve-se um óleo levemente amarelado. O óleo foi filtrado em sílica gel (eluindo com hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 46 mg de (3.16) (mistura de diastereoisômeros) (rendimento quantitativo).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,46 e 0,52 (hexano/acetato de etila 50%)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2977, 2939, 1755, 1745, 1703, 1439, 1370, 1313, 1216, 1169

III.4) Reação de troca: síntese de (3.17)

Ao balão contendo o composto (3.16) (43 mg; 0,13 mmol) dissolvido em 10 mL de diclorometano e resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C), adicionou-se trietilsilano (0,08 mL; 0,52 mmol) e BF_3-Et_2O (0,06 mL; 0,52 mmol). Agitou-se por 5 horas e 20 minutos quando não se observa mais material de partida. Adicionou-se uma solução saturada de $NaHCO_3$ e agitou-se por 15 minutos. Separou-se em um funil de extração a fase orgânica, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi filtrado em sílica-gel (eluindo com hexano / acetato de etila 50%), obtendo-se 37 mg de (3.17) (95% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,23 (hexano/acetato de etila 30%)

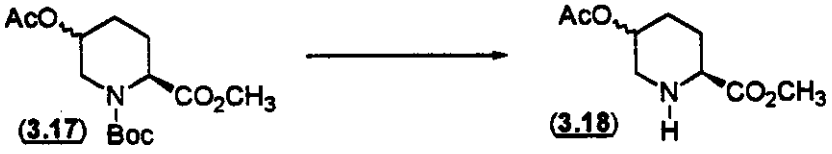
RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,4-2,2 [m, 4H, 2H-C(3), 2H-C(4)]; 1,45 [s, 9H, $C(CH_3)_3$]; 2,05 (s, 3H, $OCOCH_3$); 3,05-3,25 (m, 1H); 3,74 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,12 e 4,17 (s largo, 1H); 4,8-5,0 (m, 2H)

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

20,9 e 21,1 ($OCOCH_3$); 24,5 e 24,8 (CH_2); 28,2 [$C(CH_3)_3$]; 44,1 e 44,7 (CH_2); 52,2; 52,9 (CO_2CH_3); 54,4; 66,2 e 66,6; 80,4; 155,6 (C=O); 170,3 (C=O); 172,0 (C=O)

III.5) Reação de desproteção : síntese de (3.18)



Dissolveu-se o composto (3.17) (39 mg; 0,13 mmol) em 3 mL de diclorometano e resfriou-se o balão em banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, ácido trifluoracético (0,10 mL; 1,3 mmol). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 3 horas. Adicionou-se solução saturada de $NaHCO_3$. Agitou-se por

10 minutos. Em um funil de separação, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi filtrado em sílica (eluente: acetato de etila), obtendo-se 22 mg de (**3.18**) (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,09 (hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,42-1,70 (m, 2H); 2,05 (s, 3H, $OCOCH_3$); 2,0-2,2 (m, 2H); 2,63 [dd, J =12,0, J =8,7, H-C(6)]; 3,28 [dddd, J= 1,4, J=1,8, J=12,0, J=12,0, H-C(6)]; 3,39 [dd, J=9,9, J=2,9, H-C(2)]; 3,74 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,71 [m, H-C(5)]

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

21,1 ($OCOCH_3$); 27,3 (CH_2); 29,0 (CH_2); 48,4 (CH_2); 52,0 (CO_2CH_3); 57,3 (CH); 69,1 (CH); 170,3 (C=O), 173,1 (C=O)

CG (coluna HP-05)

100^0 (1min) taxa 10^0/min 150^0 (0) taxa 20^0/min 250^0 (5 minutos)

tempo de retenção 9,38 minutos (96%)

III.6) Hidrólise básica : obtenção do ácido *trans*-5-hidroxi-pipecólico (3.19)

O composto (**3.18**) (22 mg; 0,11 mmol) foi dissolvido em 1mL de metanol e 4 mL de água e esta solução foi resfriada em banho de gelo. Adicionou-se então K_2CO_3 (16 mg; 0,12 mmol) Agitou-se por 5 horas a 0^0 C. Evaporou-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um sólido aderido à parede do balão. Adicionou-se cuidadosamente clorofórmio afim de se lavar o sólido resultante e retirou-se o clorofórmio com o auxílio de uma pipeta. Após evaporação de traços do solvente em rota-evaporador, obteve-se 15 mg de (**3.19**) como um sólido (97% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO (dados de acordo com a literatura [18])

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, D_2O)

1,32-1,49 (m, 1H); 1,50-1,62 (m, 1H); 1,85-1,93 (m, 1H); 2,04-2,14 (m, 1H); 2,63 [dd, J =9,5 Hz, J = 12,0 Hz, 1H-C(6)]; 3,28 [ddd, J= 12,0 Hz, J=4,0 Hz, J=1,4 Hz, 1H-C(6)]; 3,46 [dd, J= 10,9 Hz, J= 3,8 Hz, 1H-C(2)]; 3,71-3,80 [m, 1H-C(5)]

RMN ^{13}C (75 MHz, ppm, D_2O)

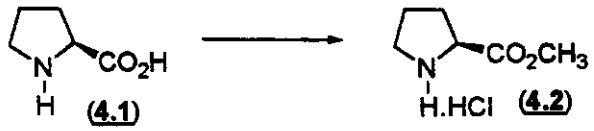
23,4 (CH_2); 29,4 (CH_2); 57,6 (CH); 62,8 (CH); 173,4 (C=O)

ROTAÇÃO ÓPTICA

$[\alpha]_D$ = -19 (c = 4, H_2O)

IV.1) Síntese do enecarbamato quiral (4.6)

IV.1.a) Esterificação da L-prolina : obtenção de (4.2)



Cloreto de tionila (1,27 mL; 17,6 mmols) foi adicionado gota a gota, sob agitação, a uma suspensão resfriada em banho de gelo da L-prolina (4.1) (1,35 g; 11,7 mmols) em 40 mL de metanol. Após a adição do cloreto de tionila, a solução foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. A solução foi então concentrada sob vácuo, em rota-evaporador, obtendo-se um óleo viscoso, que foi utilizado na reação seguinte sem qualquer purificação.

IV.1.b) Proteção do nitrogênio : obtenção de (4.3)

A uma suspensão do sal (4.2) (1,9 g; "11,7 mmol") em 30 mL de diclorometano foi adicionado trietilamina (3,27 mL; 23,5 mmols), sob agitação e resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C). Cloroformato de *p*-nitrobenzila (2,51 g; 11,7 mmols) dissolvido em 10 mL de diclorometano foi então adicionado, gota a gota, com o auxílio de uma cânula. Agitou-se a mistura por 2 horas e 30 minutos, quando a análise de CCD (revelado com solução etanólica de ninidrina) não revelou o material de partida. A suspensão foi então filtrada e o solvente evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: éter etílico), obtendo-se 3,27 g de (4.3) (91% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,40 (eluente: éter etílico)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1.80-2.28 [m, 2H-C(3), 2H-C(4)], 3.47-3.60 [m, 2H-C(5)], 3.65,3.73 (2s, CO_2CH_3), 4.30-4.40 [m, 1H-C(2)], 5.13-5.26 (m, 2H-$C\underline{H}_2C_6H_4NO_2$), 7.46,7.49 (d, J=8 Hz, $C_6H_4NO_2$), 8.18,8.20 (d, J=8Hz, $C_6H_4NO_2$)

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

23.4, 24.2 (CH_2), 29.8, 30.9 (CH_2), 46.5, 47.1 [CH_2-C(5)], 52.2, 52.3 (CH_3O), 58.8, 59.2 [CH-C(2)], 65.5 ($\underline{C}H2C_6H_4NO_2$), 123.8($C_6H_4NO_2$), 127.8, 128.1 ($C_6H_4NO_2$), 148 ($C_6H_4NO_2$) 153.9, 154.5 (C=O), 173.0, 173.2 (C=O)

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

2978, 2947, 1745, 1709, 1520, 1344

IV.1.c) Oxidação do composto (4.3) : obtenção de (4.4)

(4.3) (4.4)

A um balão contendo o composto (4.3) (2,74g; 8,9 mmols) em 30 mL de acetato de etila foi adicionado $RuCl_3.xH_2O$ (289 mg; 1,4 mmol) e $NaIO_4$ (solução aquosa a 10%, 9,45 g; 44,4 mmol). A mistura reacional foi agitada, a temperatura ambiente, por 21 horas, quando não se observou mais o material de partida (acompanhada por CCD). Em um funil de separação, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de tiossulfato de sódio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram então secas sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada, obtendo um óleo bastante viscoso. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: éter etílico), obtendo-se 2,46 g de (4.4) (86% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,25 (eluente: éter etílico)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2.10-2.18 (m, 1H), 2.36-2.44 (m,1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.64-2.72 (m,1H), 3.77 (s, CO_2CH_3), 4.72, 4.74 [d, J=2 Hz, H-C(2)], 5.39 (q, J=11 Hz, 2H-$C\underline{H}_2C_6H_4NO_2$), 7.59 (d, J=8 Hz, $C_6H_4NO_2$), 8.23 (d, J=8Hz, $C_6H_4NO_2$)

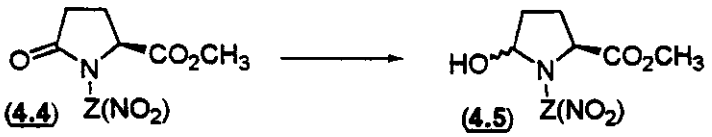
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm)

21.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 52.7 (CO_2CH_3), 58.4 [CH-C(2)], 66.7 ($\underline{C}H_2C_6H_4NO_2$), 123.8($C_6H_4NO_2$), 128.0 ($C_6H_4NO_2$), 142.3 ($C_6H_4NO_2$), 147.8 ($C_6H_4NO_2$), 151.1(C=O), 171.4 (C=O), 172.6 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2957, 1798, 1747, 1722, 1606, 1523

IV.1.d) Redução do composto (4.4) : obtenção de (4.5)



(4.4) (4.5)

A uma solução do composto (4.4) (457 mg; 1,42 mmols) em 8 mL de THF , resfriada em banho de gelo-seco e etanol (–72° C), adicionou-se gota a gota uma solução 1M em tolueno de DIBAL-H (2,84 mL; 2,84 mmols). Agitou-se por 3 horas a –72° C, quando se observou o consumo total do material de partida. Adicionou-se uma solução aquosa de acetato de sódio (1mL), e levou-se a mistura a temperatura ambiente. Adicionou-se então Et_2O:NH_4Cl (3:1), mantendo a agitação até a formação de um gel. A mistura foi filtrada em Celite e o solvente evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 2%), obtendo-se 391 mg de (4.5) (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,22 (eluente: clorofórmio/metanol 2%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1.94-2.60 [m, 2H-C(3), 2H-C(4)]; 3.63, 3.69, 3.71, 3.75, 3.79 (s, CO_2CH_3); 4..40-4.48 [m, H-C(2)]; 4.50-4.52 [m, H-C(2)]; 5.10-5.16 [m, H-C(5)]; 5.20-5.40 (m, 2H-C$H_2C_6H_4NO_2$); 5.64-5.76[m, H-C(5)]; 7.45-7.55 (m, $C_6H_4NO_2$); 8.20-8.24 (m, $C_6H_4NO_2$)

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

27.0, 28.2, 28.3 (CH_2); 31.1, 32.4 (CH_2); 52.5, 52.6, 52.7 (CO_2CH_3); 59.2, 59.3, 59.6 [CH-C(2)]; 65.9, 66.0, 66.2 ($CH_2C_6H_4NO_2$); 82.0, 83.0, 83.3 [CH-C(5)]; 123.9, 124.0, 124.1 ($C_6H_4NO_2$); 128.0, 128.1, 128.2, 128.3 ($C_6H_4NO_2$); 143.6, 143.7 ($C_6H_4NO_2$); 148.0 ($C_6H_4NO_2$); 154.0 (C=O); 172.7 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3455, 2954, 1747, 1711, 1606, 1523, 1495, 1435, 1399, 1345

IV.1.e) Desidratação do composto (4.5) : obtenção de (4.6)

(4.5) (4.6)

Em um balão contendo o composto (4.5) (677 mg; 2,09 mmols) dissolvido em 36 mL de tolueno, resfriado em banho de gelo, foram adicionados 2,6-lutidina (2,43 mL; 20,9 mmols) e uma

solução 1M em tolueno de anidrido trifluoracético (2,10 mL; 2,10 mmols). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 12 horas. Após este período, refluxou-se a mistura reacional por 1 hora. Após o refluxo, o aquecimento foi retirado e, a temperatura ambiente, foi adicionado uma solução aquosa de $NaHCO_3$. A solução foi agitada por 30minutos. Em um funil de extração, a fase aquosa foi lavada com tolueno e a fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 543 mg de (4.6) como um óleo amarelado (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,42 (eluente: hexano/acetato de etil 50%)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2.60-2.80 [m, 1H-C(3)]; 3.10-3.30 [m, 1H-C(3)]; 3.69, 3.77 (s, CO_2CH_3); 4.69-4.75 [m, H-C(2)]; 5.04-5.18 (m, 1H); 5.29-5.31 (m, 2H-$CH_2C_6H_4NO_2$); 6.61-6.62, 6.67-6.68 (m, 1H); 7.45-7.54 (m, $C_6H_4NO_2$); 8.20-8.23 (m, $C_6H_4NO_2$)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2954, 1751, 1713, 1625, 1607, 1522, 1432, 1406, 1346, 1321

ROTAÇÃO ÓPTICA

$[\alpha]_D$ = -92,0 (c = 2,5; $CHCl_3$)

Análise por cromatografia líquida de alta eficiênica (CLAE) com coluna quiral

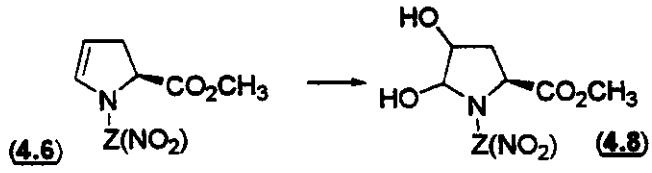
Coluna: CHIRALCEL-OD (10μm) (4,5 x 250 mm) detector: ultravioleta (λ 254 nm)

Eluente: hexano / isopropanol 1% fluxo: 0,7 mL/min

Tempo de retenção: 7,8 minutos (100%)

IV.2) Reações de oxidação do enecarbamato (4.6)

IV.2.a) Reação de epoxidação: obtenção de (4.8)



(4.6) (4.8)

À um balão contendo o enecarbamato (4.6) (50 mg; 0,16 mmol), resfriado em banho de gelo-seco e etanol (– 72° C), adicionou-se 10 ml de uma solução recém preparada de dimetildioxirano. Após 40 minutos, quando todo o enecarbamato havia sido consumido, evaporou-se o solvente em rota-

evaporador, obtendo-se um óleo esbranquiçado. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente : $CHCl_3/CH_3OH$ 5%), obtendo-se 43 mg de (**4.8**) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (80% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,16 e 0,22 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2.20-2.28 (m, 2H); 3.63, 3.64, 3.66, 3.72 (s, CO_2CH_3); 4.17-4.23 (m, 1H); 4.51-4.56 (m, 1H); 5.05-5.48 (m, 1H, 2H-$CH_2C_6H_4NO_2$); 7.26-7.51 (m, $C_6H_4NO_2$); 8.13-8.17 (m, $C_6H_4NO_2$)

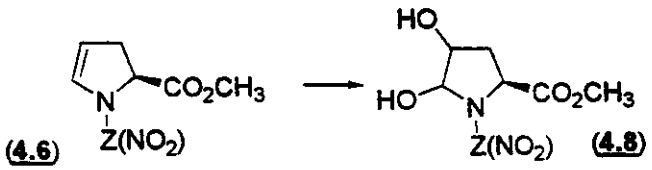
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm)

35.7 [CH_2-C(3)]; 50.6, 53.4, 56.4, 58.0 [CO_2CH_3, CH-C(2)]; 66.1 ($CH_2C_6H_4NO_2$); 74.5 (CH); 88.0, 89.0 (CH); 123.0($C_6H_4NO_2$); 128.0, 128.1 ($C_6H_4NO_2$); 143.0 ($C_6H_4NO_2$); 147.8 ($C_6H_4NO_2$); 154.0 (C=O); 173.0 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3439, 2957, 1742, 1713, 1607, 1523, 1435, 1402, 1346

IV.2.b) Reação de diidroxilação do enecarbamato: obtenção de (4.8)



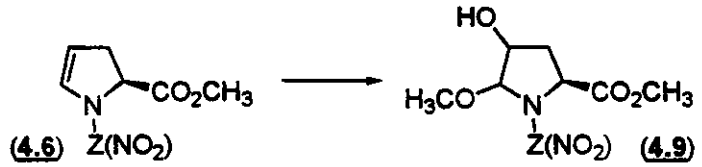
(**4.6**) (**4.8**)

Ao balão contendo enecarbamato (**4.6**) (30 mg; 0,1 mmol), N,O-metilmorfolina (23 mg; 0,2 mmol), 1,4-diazabiciclo(2,2,2,)octano (Dabco) (5 mg; 0,05 mmol), adicionou-se 8 mL de acetona ,1 mL de água e 1mL de *t*-butanol . Adicionou-se por fim $K_2OsO_2(OH)_4$ (4 mg; 0,01 mmol). Agitou-se por 12 horas. Adicionou-se bissulfito de sódio (sólido) e agitou-se por 30minutos. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador até a secura e o sólido resultante foi lavado com acetato de etila (4x10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi filtrado em sílica, eluindo com hexano/acetato de etila 70%, obtendo-se 28 mg de (**4.8**) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Os espectros de RMN ^{1}H e RMN ^{13}C apresentaram os mesmos sinais descritos para o composto obtido anteriormente.

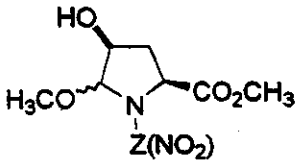
IV.2.c) Reação de epoxidação e abertura do epóxido com metanol : obtenção de (4.9)



A um balão resfriado em banho de gelo-seco e etanol (–72° C) contendo o enecarbamato (4.6) (122 mg; 0,40 mmol) e 10 mL de metanol, foi adicionado 10 mL de uma solução recém preparada do dimetildioxirano com auxílio de uma cânula. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos, quando todo o material de partida havia sido consumido (reação acompanhada por CCD). Evaporou-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor, que foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%), obtendo-se 113 mg de (4.9) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (80% de rendimento).

Em uma segunda purificação em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 50%) separou-se os isômeros.

CARACTERIZAÇÃO:



30 mg do composto mais apolar (4.9)

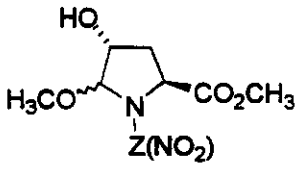
Rf = 0,43 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1.9-2.1 [m, 1H-C(3)];2.5-2.7 [m, 1H-C(3)]; 3.45, 3.46, 3.65, 3.82 (4s, CH_3O, CO_2CH_3); 4.10, 4.13 [d, J=4 Hz, 1H-C(4)]; 4.24-4.42 [m, 1H-C(2)]; 5.12-5.40 [m, 1H-C(5), 2H-C$H_2$$C_6H_4NO_2$]; 7.45, 7.51 (2d, J=8Hz, $C_6H_4NO_2$); 8.20, 8.23 (2d, J=8Hz, $C_6H_4NO_2$)

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

34.2, 35.3 [CH_2-C(3)]; 53.0, 55.0, 57.8, 58.2 [CO_2CH_3, CH-C(2)]; 66.2, 66.3 (C$H_2$$C_6H_4NO_2$); 73.5, 74.1 (CH); 94.8 (CH); 123.9, 124.0 ($C_6H_4NO_2$); 128.2, 128.6 ($C_6H_4NO_2$); 143.2, 143.3 ($C_6H_4NO_2$); 148.0 ($C_6H_4NO_2$); 155.0 (C=O); 175.9 (C=O)



79 mg do composto mais polar (4.9)

Rf = 0,30 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

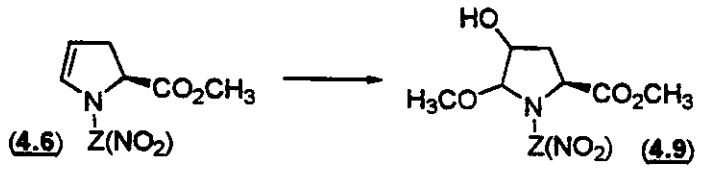
RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2.19-2.33 [m, 2H-C(3)]; 3.39, 3.44(2s, CH_3O); 3.69, 3.70, 3.72, 3.75 (4s, CO_2CH_3); 4.24 (m, 1H); 4.64 (m, 1H); 5.11-5.32 [m, 1H-C(5), 2H-$C\underline{H}_2C_6H_4NO_2$]; 7.46, 7.51 (2d, J=8Hz, $C_6H_4NO_2$); 8.20 (d, J=8Hz, $C_6H_4NO_2$)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

35.3, 36.0 [CH_2-C(3)]; 52.4, 55.5, 57.8, 58.4 [CO_2CH_3, CH-C(2)]; 66.0, 66.2 ($\underline{C}H_2C_6H_4NO_2$); 73.5, 74.2 (CH); 94.4 (CH); 123.9, 124.0 ($C_6H_4NO_2$); 127.7, 128.2 ($C_6H_4NO_2$); 143.7 ($C_6H_4NO_2$); 148.0 ($C_6H_4NO_2$); 156.0 (C=O); 172.8 (C=O)

IV.2.d) Agente oxidante ácido meta-cloroperbenzóico : obtenção de (4.9)

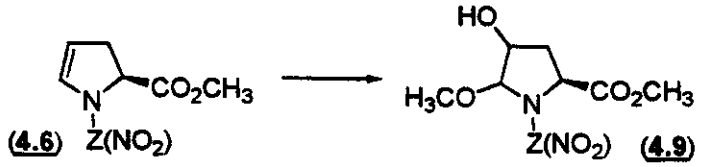


A um balão, resfriado em banho de gelo, contendo o enecarbamato (4.6) (67 mg; 0,22 mmol) adicionou-se $NaHCO_3$ (37 mg; 0,44 mmol) e 10 mL de metanol . Sob agitação, adicionou-se gota a gota uma solução do ácido *meta*-cloroperbenzóico (50% tec.; 151 mg; 0,44 mmol) em 5 mL de diclorometano. A reação foi acompanhada por CCD e após 5 horas não apresentava mais material de partida. Adicionou-se então uma solução aquosa de $NaHCO_3$,e em um funil de extração, a fase orgânica foi separada e seca sob Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%), obtendo-se 62 mg de (4.9) (80% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C apresentaram os mesmos sinais descritos para o composto obtido anteriormente.

IV.2.e) Agente oxidante monoperoxiftalato de magnésio : obtenção de (4.9)



A um balão contendo o enecarbamato (4.6) (36 mg; 0,12 mmol) adicionou-se monoperoxiftalato de magnésio (88 mg; 0,18 mmol). Resfriou-se o balão a -72^0 C e adicionou-se 10 mL de metanol . Retirou-se o banho e após 2 horas de reação a temperatura ambiente observou-se o consumo total do enecarbamato (reação acompanhada por CCD).Evaporou-se o solvente em rota-evaporador. O óleo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ (aq.) (sat.) e posteriormente seca sob Na_2SO_4. Filtrou-se e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi purificado por uma filtração em sílica-gel (eluente: $CHCl_3$/metanol 5%), obtendo-se 27 mg de (4.9) (64% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

O espectro de RMN ^1H apresentou os mesmos sinais descritos para o composto obtido em **IV.2.c**

IV.3) Reação de acetilação do composto (4.9) : obtenção de (4.10)

À um balão contendo o composto (4.9) (88 mg; 0,25 mmol) foi adicionado 1 mL de anidrido acético ,0,5 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 4 horas. Após a evaporação, o óleo resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa de HCl (10%) e posteriormente com solução aquosa de Na_2CO_3. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporado o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: Et_2O/Hexano 30%), obtendo-se 89 mg de (4.10) (mistura de isômeros) (90% de rendimento).

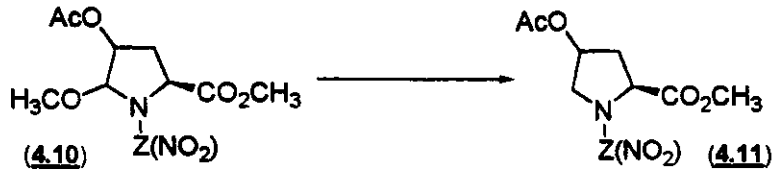
CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,66 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

RMN ^1H (80 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2.0 (s, $OCOCH_3$); 2.20-2.40 [m, 2H-C(3)]; 3.40 (s, CH_3O); 3.75 (s, CO_2CH_3); 4.55 [m, 1H-C(2)]; 5.00-5.40 [m, H-C(4), H-C(5), 2H-$C\underline{H}_2C_6H_4NO_2$]; 7.40-7.60 (m, $C_6H_4NO_2$); 8.10-8.20 (m, $C_6H_4NO_2$)

IV.4) Reação de eliminação do grupo α-metoxila : síntese de (4.11)



(4.10) (4.11)

A um balão contendo o composto (4.10) (63 mg; 0,16 mmol) dissolvido em 10 mL de diclorometano, resfriado em banho de gelo-seco e etanol (–72°C), sob fluxo de nitrogênio, adicionou-se trietilsilano (0,05 mL; 0,36 mmol) e gota a gota, BF_3-Et_2O (0,04 mmL; 0,36 mmol). Após 2 horas, todo o material de partida havia sido consumido (reação acompanhada por CG). Adicionou-se à mistura reacional uma solução de $NaHCO_3$ (aq.) (10 mL) e agitou-se por 15 minutos. A fase orgânica foi separada e seca sob Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente : $CHCl_3/CH_3OH$ 3%); obtendo-se 49 mg de (4.11) (84% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,30 e 0,36 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 2%)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2.04, 2.06 (s, 3H-$OCOCH_3$); 2.15-2.35 [m, 1H-C(3)]; 2.40-2.50 [m, 1H-C(3)]; 3.66 , 3.76 (s, 3H-CO_2CH_3); 3.64-3.84 [m, 2H-C(5)]; 4.49[t, J= 8.0Hz, H-C(2)]; 5.12-5.36 [m, H-C(4), 2H-$CO_2C\underline{H}_2C_6H_4NO_2$)]; 7.40-7.60 (m, 2H-$CO_2CH_2C_6\underline{H}_4NO_2$); 8.10-8.20 (m, 2H-$CO_2CH_2C_6\underline{H}_4NO_2$)

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

20,9 ($OCOCH_3$); 35,3; 36,5 [CH_2-C(3)]; 52,1; 52,4; 52,5; 52,6 [CH_2-C(5), $COOCH_3$]; 57,5; 57,8 [CH-C(2)]; 65,7; 65,8 ($CH_2C_6H_5NO_2$); 71,5; 72,4 [CH-C(4)]; 123,6; 127,8; 128,0 ($C_6H_4NO_2$); 143,5 (C); 147,5 (C); 153,5; 154,1 (C=O); 170,2; 172,1; 172,4 (C=O)

CG (coluna HP-5)

Temperatura inicial: 100° C; tempo inicial : 1 minuto; taxa 10°/minuto; temperatura : 150°C; taxa 20°/minuto; temperatura final 250° C ; tempo final : 20 minutos

Tempo de retenção 21,8 minutos (78%) e 22,8 minutos (22%)

EM (m/z, 70 eV)

306, 281, 247, 231, 191, 136, 120, 106, 95, 89, 58, 43

IV.5) Síntese dos padrões derivados da *trans*-4-hidroxi-prolina

IV.5.a) Reação de esterificação e proteção do nitrogênio da 4-hidroxi-L-prolina: síntese de (4.13)

Cloreto de tionila (0,08 mL; 1,1 mmols) foi adicionado gota a gota, sob agitação, à uma suspensão de *trans*-4-hidroxi-prolina (4.12) (131 mg; 1,0 mmol) em 10 mL de metanol , resfriada em banho de gelo. Agitou-se a mistura reacional por 12 horas, a temperatura ambiente. A solução foi então concentrada sob vácuo em rota-evaporador. O óleo resultante foi utilizado na reação seguinte sem qualquer purificação. À uma suspensão do sal em 10 mL de diclorometano foi adicionado trietilamina (0,28 mL; 2,0 mmols), sob agitação e resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C). Cloroformato de *p*-nitrobenzila (215 mg; 1,0 mmol) dissolvido em 5 mL de diclorometano foi então adicionado, gota a gota. Agitou-se a mistura por 2 horas e 30 minutos, quando a análise de CCD (revelado com solução etanólica de ninidrina) não revelou mais o material de partida. A suspensão foi filtrada, o solvente evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo viscoso. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: éter etílico), obtendo-se 294 mg de (4.13) (91% de rendimento).

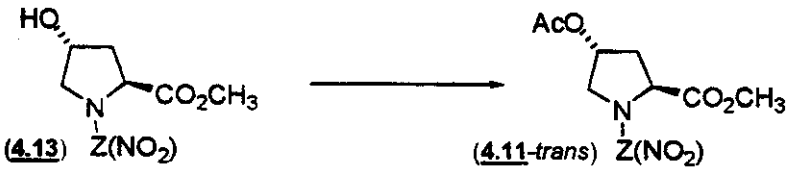
CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,22 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3444, 2958, 1740, 1713, 1607, 1524, 1434, 1405, 1373, 1244

IV.5.b) Reação de acetilação : síntese de (4.11-*trans*)



A um balão contendo o composto (**4.13**) (81 mg; 0,25 mmol) foi adicionado 1mL de anidrido acético, 0,5 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 4 horas. Evaporou-se os voláteis no rota-evaporador e o óleo resultante foi dissolvido em 10 mL de diclorometano e lavado com solução de HCl 5% (aq.) e posteriormente com solução de Na_2CO_3 (aq.). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis foram evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 3%), obtendo-se 82 mg de (**4.11**) (90% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

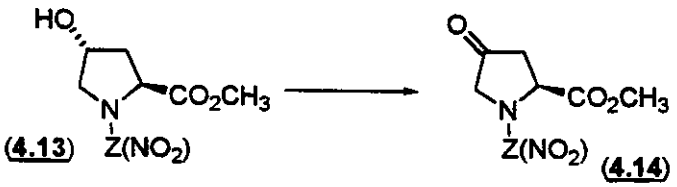
Rf = 0,30 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 2%)

CG (coluna HP-5)

Temperatura inicial: 100^0 C; tempo inicial : 1 minuto; taxa 10^0/minuto; tmeperatura : 150^0C; taxa 20^0/minuto; temperatura final 250^0 C ; tempo final : 20 minutos

Tempo de retenção 21,8 minutos

IV.5.c) Reação de oxidação com $RuCl_3$: síntese de (4.14)



(**4.13**) (**4.14**)

A um balão contendo $RuCl_3.xH_2O$ (5mg; 0,02 mmol), 5 mL de tetracloreto de carbono , $NaIO_4$ (106 mg; 0,5 mmol), 2 mL de água , resfriado em banho de gelo, adicionou-se o composto (**4.13**) (81 mg; 0,25 mmol) dissolvido em 5 mL de $CHCl_3$. Após 1 hora e 30 minutos, adicionou-se mais 10 mL de $CHCl_3$ e separou-se a fase orgânica em um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. À fase orgânica adicionou-se isopropanol (1mL) para destruição de excesso de RuO_4. Agitou-se por 30 minutos e filtrou-se cuidadosamente em Celite, e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" (eluente: $CHCl_3$ / metanol 5%), obtendo-se 56 mg de (**4.14**) (70% de rendimento).

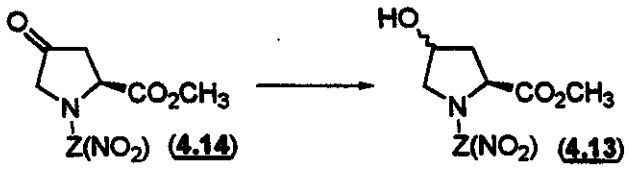
CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,46 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

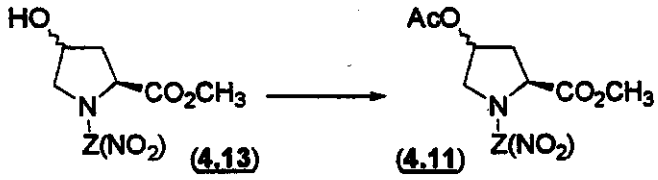
2,62 (dd, J=18 Hz, J=2,7 Hz, H-C(3)]; 2,91-3,01 [m, H-C(3)]; 3,71; 3,77 (s, CO_2CH_3); 3,98 [s largo, 2H-C(5)]; 4,88 (dd, J =10 Hz, J= 2,5 Hz, H-C(2)]; 5,28 (s, $CH_2C_6H_5NO_2$); 7,50 (t, J=8 Hz, $C_6H_5NO_2$); 8,24 (d, J=8,7 Hz, $C_6H_5NO_2$)

IV.5.d) Reação de redução : síntese de (4.13)



A um balão contendo o composto (4.14) (22 mg; 0,07 mmol) dissolvido em 10 mL de THF , resfriado em banho de gelo-seco e etanol (–72^0 C), adicionou-uma solução 1M em tolueno de DIBAL-H (0,14mL; 0,14 mmol). Agitou-se por 2 horas e 30 minutos.Adicionou-se acetato de sódio (aq.)(sat.) (2 mL). A seguir, adicionou-se uma mistura de éter etílico (5 mL) e NH_4Cl (aq.)(sat.) (1mL). Agitou-se a temperatura ambiente até a formação de um gel. Filtrou-se cuidadosamente em Celite, lavando com éter etílico. Secou-se a fase orgânica sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" (eluente: $CHCl_3$ / metanol 5%), obtendo-se 19 mg de (4.13) (mistura de diastereoisômeros) (87% de rendimento).

IV.5.e) Reação de acetilação: síntese de (4.11)



O mesmo procedimento descrito para a reação de acetilação do composto (4.13-trans) foi empregado. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 3%) (rendimento de 90%).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,30 e 0,36 (eluente: $CHCl_3/CH_3OH$ 5%)

CG (coluna HP-5)

Temperatura inicial: 100^0 C; tempo inicial : 1 minuto; taxa 10^0/minuto; temperatura : 150^0C; taxa 20^0/minuto; temperatura final 250^0 C ; tempo final : 20 minutos

Tempo de retenção 21,8 minutos (50 %) e 22,8 minutos (50 %)

IV.6) Reação de proteção da hidroxila: síntese de (4.17)

(4.9) (4.17)

À um balão, resfriado a 0^0C, contendo o composto (4.9) (50 mg; 0,14 mmol) adicionou-se DMAP (4 mg; 0,02 mmol), 3 mL de piridina e gota a gota, cloreto de pivaloíla (1,72 mL; 1,4 mmols). Agitou-se por 3 horas. Adicionou-se lentamente 1 mL de metanol para destruir o excesso de cloreto de pivaloíla e agitou-se por 30 minutos. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. O óleo resultante foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução resfriada de HCl 5% (aq.) e posteriormente com solução de $NaHCO_3$ (aq.). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo levemente amarelado O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 30%), obtendo-se 58 mg de (4.17) (95% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,55 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,11; 1,13 [$OCOC(CH_3)_3$]; 2,35-2,43 [m, 2H-C(3)]; 3,43; 3,47 (s, OCH_3); 3,72; 3,77 (s, CO_2CH_3); 4,51-4,61 [m, H-C(2)]; 5,05-5,34 [$CH_2C_6H_5NO_2$; H-C(4), H-C(5)]; 7,49 (t, J=8 Hz, $C_6H_5NO_2$); 8,21 (d, J=8 Hz, $C_6H_5NO_2$)

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

26,9 [$OCOC(CH_3)_3$]; 32,4; 33,5 [CH2-C(3)]; 52,5 (CO_2CH_3); 55,3; 55,7 (OCH_3); 57,8; 58,1 [CH-C(2)]; 66,0; 66,2 ($CH_2C_6H_5NO_2$); 74,9; 75,5 [CH-C(4)]; 91,3; 92,0 [CH-C(5)]; 123,7; 123,8; 127,8 128,2 ($C_6H_5NO_2$); 143,2; 143,2; 147,6; 147,4 (C); 154,5; 154,7 (C=O); 171,6; 172,0 (C=O); 177,2 177,4 (C=O)

IV.7) Reação de troca do grupo metoxila : síntese de (4.16)

(4.17) (4.16)

À um balão contendo o composto (4.17) (58 mg; 0,13 mmol) dissolvido em 10 mL de diclorometano , resfriado em banho de gelo-seco e etanol (–72^0 C), adicionou-se TMSCN (0,07 mL; 0,52 mmol) e gota a gota, BF_3-Et_2O (0,06 mL; 0,52 mmol). Após 3 horas de agitação, observou-se o consumo total do material de partida (reação acompanhada por CCD). Adicionou-se então solução de Na_2CO_3 (aq.) e agitou-se por 30 minutos. A fase orgânica foi separada e seca sob Na_2SO_4 anidro. Após filtração, evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo que foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-ge (eluente: hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 45 mg de (4.16) (80% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,47 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,16 e 1,22 (s, 9H, Piv); 2,49-2,56 [m, 2H-C(3)]; 3,70 e 3,79 (s, 3H-CO_2CH_3); 4,51-4,58 [m, 1H-C(2)]; 4,62 e 4,74 [s, 1H-C(5)]; 5,19-5,43 (m, 3H, 1H-C(4), $CH_2C_6H_4NO_2$); 7,51 (d, J=8,4 , J=8,4 Hz); 8,22 (d, J=8,4, J=8,4 Hz)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (60^0 C)

1,15 (s, 9H, Piv); 2,50-2,52 [m, 2H-C(3)]; 3,73 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,54 [dd, J=8,05, J= 8,06 Hz, 1H-C(2)]; 4,67 [s largo, 1H-C(5)]; 5,29 (m, 2H-$CH_2C_6H_4NO_2$); 5,42 [m, 1H-C(4)]

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

26,8 e 27,0 (Piv); 34,3 ;35,5; 38,4; 38,7 [CH_2-C(3)]; 52,9; 53,0; 53,4 [CH-C(5); CO_2CH_3]; 58,3 e 58,6 [CH-C(2]; 66,8 e 66,9 ($CH_2C_6H_5NO_2$); 74,1 e 75,1 [CH-C(4)]; 114,7 e 115,0 (CN); 123,8 e 123,9; 128,2 ($C_6H_5NO_2$); 142,4; 147,8 (C); 152,7 e 153,0 (C=O); 170,4 e 170,7 (C=O); 177,0 e 177,2 (C=O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$,ppm) (60^0 C)

26,6 (Piv); 34,5 [CH_2-C(3)]; 52,6; 53,8 [CH-C(5); CO_2CH_3]; 66,8 ($CH_2C_6H_5NO_2$); 74,8 [CH-C(4)]; 114,9 (CN); 128,8 ; 128,3 ($C_6H_5NO_2$); 142,6; 148,3 (C); 153,1 (C=O); 170,6; 171,0; 177,1 (C=O)

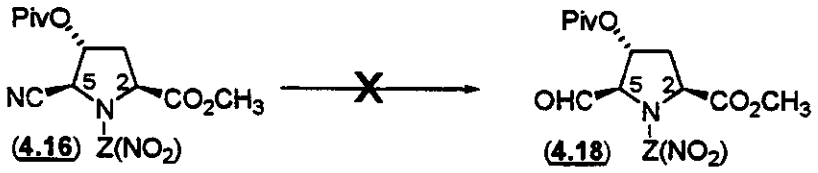
CLAE

Coluna : Sílica (10 μm) (4,5 x 250 mm) Detector : UV (λ = 254 nm)

Eluente : hexano/acetato de etila 20% Fluxo: 1 mL/min

Tempo de retenção 16,70 minutos (90%) e 19.37 minutos (10%)

IV.8) Tentativas de obtenção do aldeído (4.18) empregando DIBAL-H



(4.16) (4.18)

Método A: Ao balão contendo o composto (4.16) (30 mg; 0,07 mmol) dissolvido em 2mL de tolueno e 1 mL de éter de petróleo , resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução 1M em tolueno de DIBAL-H (0,14 mL; 0,14 mmol). Após 2 horas de reação, nenhuma modificação foi observada e então elevou-se a temperatura para -20^0 C. Passada 1 hora, o material de partida não havia sido consumido e então elevou-se a t.a . Após 1 hora, adicionou-se uma solução tampão de tartarato (sal de Rochelle, NH_4Cl e ácido tartárico, pH 6,5). Agitou-se por 1 hora e separou-se a fase orgânica, que foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os voláteis. Recuperou-se o material de partida.

Método B: Ao balão contendo o composto (4.16) (30 mg; 0,07 mmol) dissolvido em 6 mL de tolueno , resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução 1M em toluneo de DIBAL-H (0,28 mL; 0,28 mmol). Após 4 horas de reação, adicionou-se uma solução tampão de tartarato (sal de Rochelle, NH_4Cl e ácido tartárico, pH 6,5). Agitou-se por 1 hora e separou-se a fase orgânica, que foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os voláteis. Recuperou-se o material de partida.

Método C: Ao balão contendo o composto (4.16) (26 mg; 0,06 mmol) dissolvido em 5mL de tolueno , resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução 1M em toluneo de DIBAL-H (0,28 mL; 0,28 mmol). Após adição do DIBAL, deixou-se a temperatura se elevar a temperatura ambiente. Após 2,5 horas de reação, adicionou-se uma solução tampão de tartarato (sal de Rochelle, NH_4Cl e ácido tartárico, pH 6,5). Agitou-se por 1 hora e separou-se a fase orgânica, que foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os voláteis. Obteve-se 3,5 mg de (4.25) (20% de rendimento bruto).

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2,20-2,60 (m); 3,60-3,90 (m); 4,40-4,90 (m); 5,00-5,50 (m); 7,40-7,60 (m); 8,10-8,30 (m)

Método D: Ao balão contendo o composto (**4.16**) (20 mg; 0,046 mmol) dissolvido em 5mL de tolueno, resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução 1M em toluneo de DIBAL-H (0,70 mL; 0,70 mmol). Após adição do DIBAL, deixou-se a temperatura se elevar a temperatura ambiente. Após 3 horas de reação, adicionou-se uma solução tampão de tartarato (sal de Rochelle, NH_4Cl e ácido tartárico, pH 6,5). Agitou-se por 1 hora e separou-se a fase orgânica, que foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os voláteis. Obteve-se 4 mg de um óleo, que não foi purificado devido a pequena quantidade (rendimento não calculado).

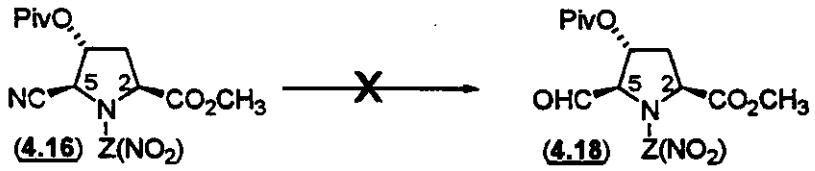
Método E: Ao balão contendo o composto (**4.16**) (25 mg; 0,06 mmol) dissolvido em 5mL de diclorometano , resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução 1M em tolueno de DIBAL-H (0,28 mL; 0,28 mmol) e BF_3-Et_2O (0,02 mL; 0,15 mmol). Após 21 horas de reação a t.a, adicionou-se uma solução tampão de tartarato (sal de Rochelle, NH_4Cl e ácido tartárico, pH 6,5). Agitou-se por 1 hora e separou-se a fase orgânica, que foi seca sob Na_2SO_4, filtrou-se e evaporou-se os voláteis. O produto não foi purificado devido a pequena quantidade (2,6 mg) de (**4.25**) (15% de rendimento bruto).

CARACTERIZAÇÃO :

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2972, 2873, 1726, 1606, 1520, 1402, 1346, 1144

IV.9) Tentativas de obtenção do aldeído (4.18) empregando $(CH_3)_3O^+ BF_4^-$



(**4.16**) (**4.18**)

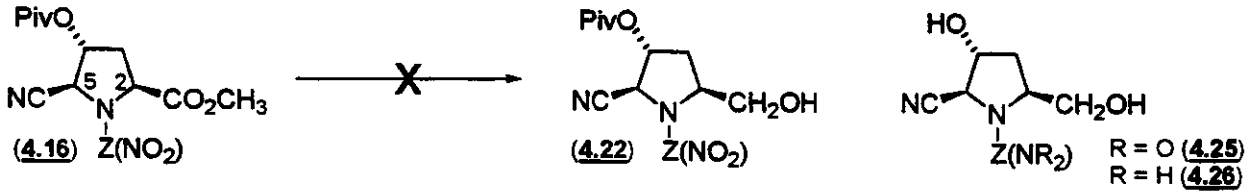
O composto (**4.16**) (12 mg; 0,03 mmol) e o sal trimetiloxônio tetrafluorborato (10 mg; 0,068 mmol) foram colocados em um balão e dissolvidos em 5mL de diclorometano . Refluxou-se a mistura por 3 dias. Esta mistura foi então transferida para um balão contendo trietilsilano (0,02 mL; 0,12 mmol) em 1,5 mL de diclorometano . Agitou-se por 1 hora. Por fim, adicionou-se 3 mL de água e aqueceu-se a 60^0 C, por 2 horas. Adicionou-se 5 mL de diclorometano e em um funil de extração, separou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram secas sob Na_2SO_4 anidro e filtrada. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo escuro. Devido a pouca quantidade, o produto não foi purificado (~ 4 mg) e o rendimento não calculado.

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2,20-2,60 (m); 3,60-3,90 (m); 4,40-4,90 (m); 5,00-5,50 (m); 7,40-7,60 (m); 8,10-8,30 (m)

IV.10) Tentativas de obtenção do álcool (4.22) empregando $NaBH_4$



Método A: Ao balão contendo o composto (4.16) (20 mg; 0,04 mmol) dissolvido em 3 mL de THF e 3 mL de metanol . Resfriou-se em banho de gelo e então adicionou-se $NaBH_4$ (10 mg; 0,25 mmol). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 4 horas a t.a .Resfriou-se a mistura reacional em banho de gelo, adicionou-se HCl até pH 2. Agitou-se por 15 minutos e então foi adicionado $NaHCO_3$ (sólido) até atingir pH próximo a 7. Filtrou-se em funil de vidro sinterizado com Celite, lavando com acetato de etila. Evaporou-se os solventes, obtendo-se um óleo (10 mg). Observamos que houve formação de produtos porém o material de partida não foi totalmente consumido. O produto não foi purificado e o rendimento não determinado.

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2,00-2,50 (m); 2,50-2,80 (m); 3,50 (m); 3,62 (m); 3,68 (m); 3,74 (m); 4,08-4,36 (m); 4,40-4,52 (m); 4,54-4,80 (m); 4,84 (s); 5,08-5,40 (m); 6,10 (m); 6,80 (m); 6,90 (m); 7,40-7,60 (m); 8,20 (d, J=8,8 Hz)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3419, 3113, 3080, 2956, 2931, 2871, 1738, 1716, 1606, 1522, 1404, 1344, 1192

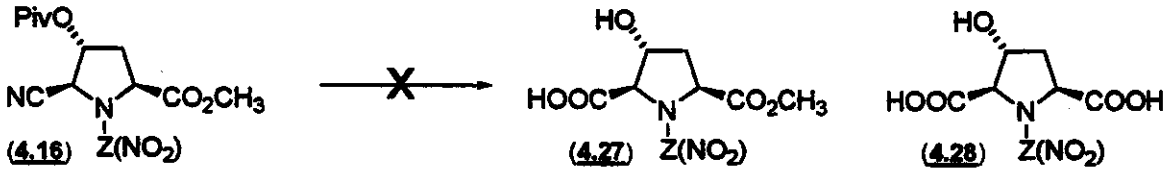
Método B : Ao balão contendo o composto (4.16) (17 mg; 0,04 mmol) dissolvido em 2 mL de etanol . Resfriou-se em banho de gelo e então adicionou-se $NaBH_4$ (10 mg; 0,25 mmol). Agitou-se por 16 horas a t.a.. Resfriou-se a mistura reacional em banho de gelo, adicionou-se HCl até pH 2. Agitou-se por 20 minutos e então foi adicionado $NaHCO_3$ (sólido) até atingir pH próximo a 7. Filtrou-se em funil de vidro sinterizado com Celite, lavando com acetato de etila. Evaporou-se os solventes, obtendo-se 5 mg de um óleo. O produto não foi purificado e o rendimento não foi determinado.

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2,00-2,50 (m); 3,50 (m); 3,62 (m); 4,00-4,36 (m); 4,40-4,52 (m); 4,56-4,72 (m); 4,86 (s),; 5,20-5,40 (m); 7,60 (d, J=8,8 Hz); 8,30 (d, J=8,8 Hz)

IV.11) Hidrólise ácida de (4.16): obtenção de (4.28)



(4.16) (4.27) (4.28)

Um balão contendo o composto (4.16) (43 mg; 0,1 mmol) e 5 mL de uma solução de HCl 6M (aq.) , acoplado a um condensador, foi colocado em banho de óleo aquecido a 90^0 C, durante 1 hora. Destilou-se a solução aquosa ácida, obtendo-se um sólido juntamente com um óleo. Dissolveu-se este óleo com acetato de etila, caracterizado como o material de partida (4.16) (5 mg). O sólido foi dissolvido em água e aplicado em coluna de resina de troca iônica (Dowex 50x8), eluída com água (10 mL) e NH_4OH 1,3M (aq.) (20 mL). Evaporou-se o solvente, obtendo-se 30 mg de (4.28), como um sólido (rendimento de 87%).

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O, ppm)

2,05-2,40 [m, 2H-C(3)]; 4,07-4,40[(m, H-C(2), H-C(3), H-C(5)]; 5,05-5,18 (m, $C\underline{H}_2C_6H_5NO_2$); 7,38-7,46 (m, $C_6H_5NO_2$); 8,08 (d, J=8,8 Hz, $C_6H_5NO_2$)

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O, ppm)

36,5; 37,2 [CH_2-C(3)]; 60,9 ($\underline{C}H_2C_6H_5NO_2$); 66,1; 66,4 (CH); 70,2; 71,1 (CH); 72,6; 73,1; 73,7 (CH); 123,4; 127,3; 127,5 ($C_6H_5NO_2$); 143,2; 143,5; 146,8 (C); 155,6; 155,9 (C=O, $CO_2CH_2C_6H_5NO_2$); 175,1; 176,7; 179,5 (COOH)

V.1) Síntese do enecarbamato (5.7)

V.1.a)Esterificação do ácido (S)-piroglutâmico : obtenção de (5.2)

Em um balão de 150 mL ácido (S)-piroglutâmico (5,0 g; 38,7 mmols) foi dissolvido em 50 mL de metanol e esta solução foi resfriada em banho de gelo seco e etanol (-72^0 C). Adicionou-se então, gota a gota, cloreto de tionila (4,20 mL; 58 mmols). Após a adição, removeu-se o banho e agitou-se por mais 17 horas. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador e o óleo viscoso foi destilado, sob vácuo e a 170^0 C. Obteve-se 3,87 g de (5.2) como um óleo viscoso (rendimento de 70%).

CARACTERIZAÇÃO:

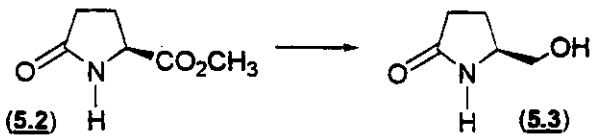
RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

2,16-2,23 (m, 1H); 2,31-2,51 (m,3H); 3,77 (s, 3H, CO_2CH_3); 4,30 (dd, J=4,6 Hz, J=5,1 Hz, 1H-C2); 7,66 (s, 1H-NH)

RMN ^{13}C (125 MHz, ppm, $CDCl_3$)

24,3 (CH_2) ; 29,0 (CH_2); 52,1 (CO_2CH_3); 55,0 (CH); 172,5 (C=O); 178,6 (C=O)

V.1.b)Redução do éster piroglutâmico : obtenção de (5.3)



À um balão contendo o éster piroglutâmico (5.2) (3,34 g; 23,37 mmols) e 40 mL de etanol, resfriado em banho de gelo, adicionou-se $NaBH_4$ (1,03 g; 28 mmols). Após 13 horas de agitação, acidificou-se a mistura reacional pela adição de HCl até atingir pH 3. Após 10 minutos de agitação, neutralizou-se o meio reacional com adição de bicarbonato de sódio sólido. A mistura foi filtrada em Celite e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo viscoso. O óleo foi dissolvido em acetato de etila : etanol (1:2) e filtrado em uma coluna de sílica gel (5 cm de altura e 1 cm de diâmetro), eluindo com acetato de etila : etanol (1:2).Obteve-se 2,41 g de (5.3), como um óleo (90% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,40 (eluente: éter etílico/acetato de etila 30%)

RMN ^1H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,77-1,85 (m, 1H); 2,10-2,22 (m,1H); 2,26-2,44 (m,2H); 3,45 (dd, J=6,9 Hz, J=11,0 Hz,1H); 3,66 (dd, J=3,0 Hz, J=11,0 Hz, 1H); 3,70-3,84 (m, 1H); 4,22-4,60 (m, 1H-OH); 7,52 (s, 1H-NH)

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

22,6 (CH_2) ; 30,3 (CH_2); 56,5 (CH); 65,7 (CH_2); 179,5 (C=O)

V.1.c)Proteção da hidroxila : obtenção de (5.3)

(5.3) (5.4)

Uma solução contendo o álcool (5.3) (7,00 g; 60,86 mmols), DMAP (742 mg; 6,09 mmols), cloreto de tritila (16,91 g; 60,86 mmols) e 100 mL de diclorometano foi agitada e resfriada em banho de gelo. À esta solução foi adicionada lentamente trietilamina (10,1 mL; 73 mmols) e agitou-se por mais 17 horas, a temperatura ambiente. Transferiu-se esta mistura reacional para um funil de separação e a fase orgânica foi lavada com água e posteriormente com NH_4Cl (aq.) (sat.). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo castanho. O produto foi dissolvido em um pequeno volume de diclorometano. Adicionou-se éter etílico e resfriou-se esta mistura, ocorrendo a precipitação de um sólido branco. Este sólido foi filtrado e lavado com éter etílico resfriado. Obteve-se 8,84g de (5.4), como um sólido levemente castanho (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,31 (eluente: hexano/acetato de etila 70%)

RMN ^1H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,61-1,66 (m, 1H); 2,05-2,12 (m,1H); 2,23-2,27 (m,2H); 2,98 (dd, J=7,5 Hz, J=9,2 Hz,1H-CH_2OTr); 3,15 (dd, J=4,1 Hz, J=9,2 Hz, 1H-CH_2OTr); 3,78-3,84 [m, 1H-C(5)]; 7,36-7,39 (m, 15H-OTr)

V.1.d)Proteção do nitrogênio: obtenção de (5.5)

(5.4) (5.5)

Método A :

À um balão contendo hexametildisilazida (3,08 mmols) e 3 mL de THF , resfriado em banho de gelo, adicionou-se lentamente uma solução de n-Buli (1,6M em hexano) (2,00 mL, 3,2 mmols). Após 15 minutos, resfriou-se o balão em um banho de gelo seco e etanol (-72^0 C) e adicionou-se uma solução da lactama (**5.4**) (487 mg; 2,85 mmols) em 26 mL de THF . Após 2 horas, adicionou-se lentamente o cloroformato de benzila (0,60 mL; 4,27 mmols). Agitou-se por mais 2 horas a -72^0C. Adicionou-se à mistura reacional NH_4Cl (aq.)(sat.), o banho foi removido e agitou-se por 15 minutos. Em um funil de extração, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" (sílica gel) eluída com hexano/acetato de etila 20% (160 mL) e posteriormente com hexano/acetato de etila 50% (200 mL).Obteve-se 809 mg de (**5.5**) (89 % de rendimento).

Método B:

À um balão resfriado em banho de gelo-seco e etanol (-72^0 C) contendo uma solução da lactama (**5.4**) (400 mg; 2,34 mmols) em 20 mL THF , adicionou-se lentamente uma solução 1M em hexano de metil-lítio (2,63 mL; 2,63 mmols). Após 1 hora, adicionou-se lentamente o cloroformato de benzila (0,50 mL; 3,50 mmols). Agitou-se por mais 2 horas a -72^0C. Adicionou-se à mistura reacional NH_4Cl (aq.)(sat.), o banho foi removido e agitou-se por 15 minutos. Em um funil de extração, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4anidro, filtrada e o solvente evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" (sílica gel) eluída com hexano/acetato de etila 20% (160 mL) e posteriormente com hexano/acetato de etila 50% (200 mL).Obteve-se 635 mg de (**5.5**) (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,35 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,91-2,15 (m, 2H); 2,37-2,47 (m, 1H); 2,77-2,90 (m, 1H); 3,16 (dd, J=9,8 Hz, J=2,5 Hz, 1H-CH_2OTr); 3,48 (dd, J=9,8 Hz, J=4,0 Hz, 1H-CH_2OTr); 4,26-4,29 [m, 1H-C(5)]; 5,16 (q, J=12 Hz, 2H-$CH_2C_6H_5$); 7,10-7,43 [20H, C_6H_5-CBz; $(C_6H_5)_3$-Tr)

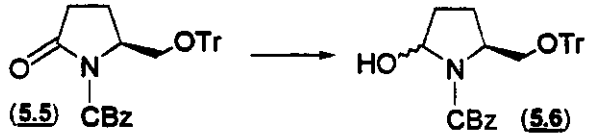
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm)

21,2 (CH_2); 32,0 (CH_2); 57,4 (CH); 64,1 (CH_2); 67,7 (CH_2); 127,0; 127,8; 128,0; 128,4 (C_6H_5); 135,1 (C); 143,4 (C); 150,9 (C=O); 174,5 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3087,3060,3033,2957,2882,1787,1715,1597,1491,1449,1378,1293,1264,1216,1075,1040

V.1.e) Redução da lactama : obtenção de (5.6)



A solução da lactama (5.5) (744 mg; 2,44 mmols) em 30 mL de etanol foi resfriada em um banho de gelo seco e tetracloreto de carbono (-22^0 C). Adicionou-se $NaBH_4$ (433 mg; 11,7 mmols). Após 10 minutos, adicionou-se HCl 4M (3 gotas) a cada 5 minutos em um intervalo de 1 hora. Após este período, verteu-se a mistura sobre gelo e extraiu-se com clorofórmio (3x50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo incolor que foi submetido à reação seguinte sem qualquer purificação (rendimento bruto quantitativo).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,40 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3419,3335,3087,3060,3033,2955,2877,1712,1682,1607,1491,1447,1343,1213,1188,1156,1103, 1071, 1029.

V.1.f) Reação de eliminação : obtenção de (5.7)

À uma solução, resfriada em banho de gelo, contendo lactamol (5.6) (620 mg; 2,02 mmols) em 30 mL de tolueno adicionou-se 2,6- lutidina (2,34 mL; 20,2 mmols) e uma solução 1,1 M em tolueno de $(CF_3CO)_2O$ (2,02 mL; 2,22 mmols). Agitou-se por 17 horas a t.a. e sob refluxo, por 1 hora. Adicionou-se $NaHCO_3$ (aq.)(sat.) e agitou-se por 15 minutos. Em um funil de extração a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x20 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4, filtrada e evaporada, obtendo-se um óleo amarelo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" "flash" eluída com hexano:acetato de etila (1:1), obtendo-se 455 mg de (5.7) (78% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,62 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2,64-2,90 [m,2H-C(4)]; 3,18-3,36 [m, 2H-CH_2OTr]; 4,26-4,40 [m, 1H-C(5)]; 4,97-5,20 [m, H-C(3), $CH_2C_6H_5$]; 6,50-6,60 (m, 1H); 7,12-7,40 (C_6H_5-CBz; $(C_6H_5)_3$-Tr)

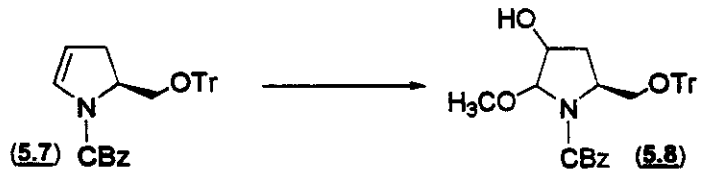
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm)

32,5; 33,7 [CH_2-C(4)]; 56,5; 56,9 [CH-C(5)]; 63,3; 64,1 ($\underline{CH_2}$OTr); 66,8 ($\underline{CH_2}C_6H_5$); 86,2 (CH); 108,1 (CH); 126,8; 127,6; 127,9; 128,6 (CH-C_6H_5; CH-OTr); 136,2 (C); 144,0 (C); 152,5 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3086,3059,3032,2931,2869,1704,1622,1597,1491,1448,1417,1325,1265,1213,1127,1061

V.2) Oxidação do enecarbamato : obtenção de (5.7)



À um balão contendo o enecarbamato (5.7) (57 mg; 0,20 mmol) dissolvido em 9 mL de metanol e resfriado em um banho de gelo seco e etanol (–72^0 C), adicionou-se 10 mL de uma solução recém preparada de dimetildioxirano em acetona, com o auxílio de uma cânula. Após 30 minutos de agitação, evaporou-se os solventes em rota-evaporador. Obteve-se uma espuma amarelada. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluindo com hexano : acetato de etila 50%), obtendo-se 58 mg de (5.8) (86% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,37 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

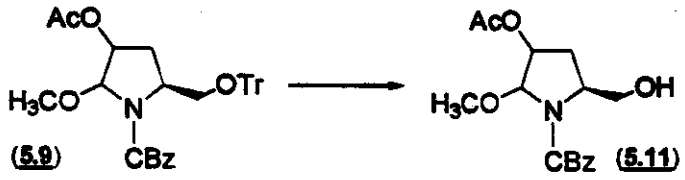
1,60-1,80 [m,1H-C(4)]; 2,20-2,40 [m, 1H-C(4)]; 3,08 (dd, J=2,5 Hz, J=9,1 Hz, 1H-CH_2OTr); 3,14-3,52 (m, 1H-CH_2OTr); 3,90-4,20 (m, 1H); 4,40-4,60 (m, 1H); 4,84-5,24 [m, 2H-$C\underline{H_2}C_6H_5$, 1H-C(2)]; 7,20-7,50 [m, 20H, C_6H_5-CBz, $(C_6H_5)_3$-Tr]

V.3) Acetilação de (5.8): obtenção de (5.9)

O composto (5.8) (50 mg; 0,15 mmol) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano e a t.a., adicionou-se 1,5 mL de anidrido acético, 0,5 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 12 horas. O solvente foi evaporado em rota-evaporador. O óleo resultante foi redissolvido em tolueno e o solvente evaporado, arrastando assim traços de anidrido acético. O óleo resultante foi filtrado em uma coluna de sílica-gel (altura de 3 cm e diâmetro de 1 cm) eluindo com 20 mL de uma mistura de hexano : acetato de etila (1:1) . Obteve-se 51 mg de (5.9) (91% de rendimento).

Rf = 0,49 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

V.4) Desproteção do grupo tritila: obtenção de (5.11)



Método A:

O composto (5.9) (34 mg; 0,09 mmol) foi dissolvido em 5 mL de acetato de etila . Sob agitação e a t.a. adicionou-se 2 mL de ácido fórmico . Após 1 hora de agitação, adicionou-se 10 mL de acetato de etila e em um funil de separação, lavou-se a fase orgânica com NaCl(aq.)(sat.) e posteriormente com $NaHCO_3$ (aq.) (sat.). Secou-se a fase orgânica sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os solventes, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente hexano/acetato de etil 30% e hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 17 mg de (5.11) (60% de rendimento).

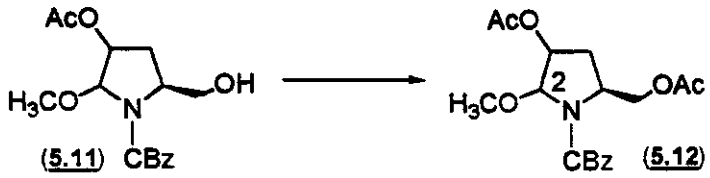
Método B:

A um balão contendo o composto (5.9) (466 mg; 1,23 mmols), adicionou-se brometo de zinco (1,64 g; 7,30 mmols), sob atmosfera de argônio, e 5 mL de diclorometano . A solução apresentava uma forte coloração amarela. Adicionou-se lentamente, a temperatura ambiente, 1,7 mL de metanol e a solução tornou-se incolor. Agitou-se por 40 minutos. Adicionou-se NH_4Cl (aq.) (sat.) (10 mL), agitou-se por 10

minutos e em um funil de separação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila30% e hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 337 mg de (**5.11**) (85% de rendimento).

Rf = 0,16 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

V.5) Reação de acetilação: obtenção de (5.12)



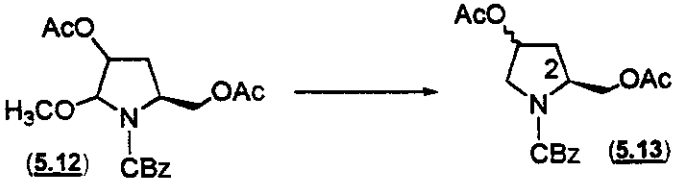
O composto (**5.11**) (29 mg; 0,09 mmol) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano e a t.a., adicionou-se 1,5 mL de anidrido acético, 0,5 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 1 hora. O solvente foi evaporado e o óleo resultante foi redissolvido em tolueno. O solvente foi novamente evaporado, arrastando assim traços de anidrido acético. O óleo resultante foi filtrado em coluna de sílica-gel (altura de 3 cm e diâmetro de 1 cm) eluindo com hexano : acetato de etila (1:1) (20 mL). Obteve-se 20 mg de (**5.12**) (90% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,95-2,40 [m, $OCOCH_3$, CH_2OCOCH_3, CH_2-C(4)]; 3,20-3,60 (m,3H-OCH_3); 4,00-4,40 [m, CH_2OAc, CH-C(5)]; 4,95-5,35 [m, $CH_2C_6H_5$, H-C(2), H-C(3)]; 7,26-7,40 (m, 5H-C_6H_5)

V.6) Reação de desoxigenação: obtenção de (5.13)



Ao balão contendo o composto (**5.12**) (35 mg; 0,098 mmol) dissolvido em 10 mL de diclorometano e resfriado em banho de gelo seco e etanol (–72^0 C), adicionou-se trietilsilano (0,06 mL; 0,39 mmol) e lentamente, BF_3- eterato (0,05 mL; 0,39 mmol). Após 1 hora de reação a –72^0 C, elevou-se a temperatura da reação a –20^0 C e agitou-se por mais 1 hora. Adicionou-se $NaHCO_3$ (aq.)

(sat.) e agitou-se por 30 minutos. Em um funil de separação, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3x10mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4, filtrada e evaporada, obtendo-se um óleo incolor, que foi purificado por uma filtração em coluna de sílica-gel (altura de 3 cm e diâmetro de 1 cm) eluindo com hexano : acetato de etila (1:1) (20 mL). Obteve-se 27 mg de (**5.13**) (83% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,20 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

2,03; 2,05; 2,06 (s, 3H-OAc); 2,09-2,17 [m, 2H-C(3)]; 3,54-3,79 (m, 2H-CH_2); 3,79 -3,82 (m, 2H-CH_2); 4,00-4,40 [m, 1H-C(2)]; 5,10-5,20 (m, 2H-$CH_2C_6H_5$); 5,20-5,30 [m, 1H, C(4)]; 7,27-7,40 (m, 5H-C_6H_5)

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

20,7; 20,9 (CH_3-OAc); 33,9; 34,8 [CH_2-C(3)]; 52,2 [CH_2-C(5)]; 54,6 [CH-C(2)]; 64,4; 64,8 [CH_2-C(6)]; 67,4; 67,8 ($CH_2C_6H_5$); 71,9; 72,3 [CH-C(4)]; 127,8; 128,2; 128,5; 128,7; 128,8 (C_6H_5); 136,0 (C); 155,2 (C=O, CBz); 170,8; 171,2; 171,8 (C=O, OAc)

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

3096, 3033, 2954, 2844, 1744, 1713, 1498, 1404, 1337, 1305, 1231, 1177, 1123, 965, 825, 772, 753, 699

CG/EM

Coluna: ULTRA-2

Temperatura inicial: 200^{0}C (1 minuto) taxa: 5^0/minuto temperatura final : 250^0 C (10 minutos)

Tempo de retenção: 10,4 minutos e 11,0 minutos

EM (m/e, 70 eV) 275, 262, 253, 230, 215, 202, 186, 170, 158, 144, 133, 124, 112, 101, 91

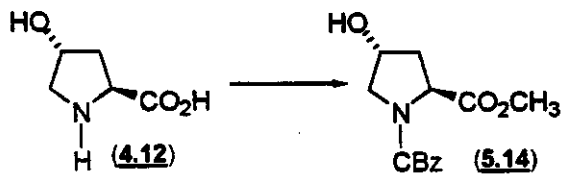
CG

Coluna : HP-5

Temperatura inicial : 200^0 C (1minuto) taxa : 5^0/minuto Temperatura final: 250^0 C (5 minutos)

Tempo de retenção: 13,5 minutos (93%) e 13,8 minutos (7%)

V.7) Esterificação da *trans*-4-hidroxi-L-prolina e posterior proteção do nitrogênio



Esterificação do ácido:

A um balão contendo 4-hidroxi-L-prolina (**4.12**) (500 mg; 3,81 mmols) dissolvido em 20 mL de metanol, resfriado em banho de gelo, adicionou-se cloreto de tionila (0,41 mL; 5,7 mmols). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 14 horas. Após este período, evaporou-se os solventes em rota-evaporador. Obteve-se um óleo que foi submetido à reação posterior sem qualquer purificação.

Proteção do nitrogênio: obtenção de (5.14)

À solução contendo o produto bruto obtido anteriormente ("3,81 mmols") em 20 mL de diclorometano, resfriada em banho de gelo, adicionou-se trietilamina (1,06 mL; 7,62 mmols) e cloroformato de benzila (0,60 mL; 4,19 mmols). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 19 horas. Adicionou-se NH_4Cl (aq.)(sat.) e agitou-se por 15 minutos. Em um funil de separação, extraiu-se a fase aquosa inicilamente com clorofórmio (20 mL) e depois com acetato de etila (20 mL). As fases orgânicas foram secas sob Na_2SO_4 anidro, filtradas e os solventes evaporados em rota-evaporador. O óleo obtido foi filtrado em sílica, eluindo com hexano/acetato de etila 70%. Obteve-se 1,04 g de (**5.14**), como um óleo incolor (98% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,32 (eluente: clorofórmio/metanol 5%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

2,05-2,12 [m, 1H-C(3)]; 2,24-2,35 [m,1H-C(3)]; 3,54; 3,78 (s, 3H-CO_2CH_3); 3,56-3,71 [m,2H-C(5)]; 4,46-4,54 [m, 1H-C(2), 1H-C(4)]; 5,00-5,20 (m,2H-$CH_2C_6H_5$); 7,27-7,40 (m, 5H-C_6H_5)

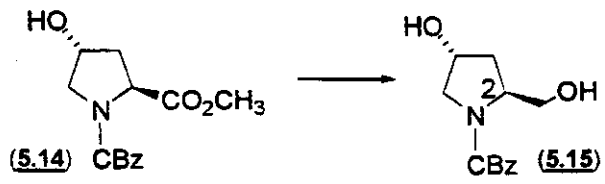
RMN ^{13}C (75 MHz, ppm, $CDCl_3$)

38,4;39,4 [CH_2-C(3)]; 52,1;52,3 (CO_2CH_3); 54,6;55,2 [CH_2-C(2)]; 57,7;57,9 [CH-C(5)]; 67,2 ($CH_2C_6H_5$); 69,3;70,9 [CH-C(4)]; 127,128,7 (C_6H_5);136,2;136,4 (C);154,5;155,0;173,1;173,2 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3448, 3065, 3032, 2952, 2885, 1747, 1705, 1497, 1454, 1422, 1357, 1275, 1208, 1169, 1124, 1058

V.8) Redução do éster metílico: obtenção de (5.15)



Uma solução do éster (**5.14**) (385 mg; 1,38 mmols) em 20 mL de etanol foi resfriada em banho de gelo. Adicionou-se então $NaBH_4$ (255 mg; 6,9 mmols) e retirou-se o banho. Agitou-se por 20 horas. Acidificou-se a mistura reacional até pH 3, adicionando-se HCl concentrado e agitou-se por 10 minutos. Então, neutralizou-se o meio pela adição com $NaHCO_3$ (sólido). Agitou-se por 30 minutos e filtrou-se em Celite. Após evaporação do solvente, o óleo resultante foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel, eluindo com diclorometano / metanol 10%. Obteve-se 242 mg de (**5.15**) como um óleo incolor (70% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,17 (eluente: clorofórmio/metanol 5%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,65-1,74 [m, 1H-C(3)]; 1,98-2,10 [m,1H-C(3)]; 3,20-3,80 (m, 2H); 4,00-4,20 (m, 2H); 4,30-4,40 (m, 1H); 4,80-4,90 [m, 1H-C(4)]; 5,0-5,15 (m,2H-CH_2C$_6$H$_5$); 7,27-7,40 (m, 5H-C$_6$H$_5$)

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

37,7 [CH_2-C(3)]; 57,9 [CH_2-C(5)]; 59,6 [CH-C(2)]; 66,3 (CH_2OH); 67,8 (CH_2C$_6$H$_5$); 69,5 [CH-C(4)]; 128,3; 128,5; 128,9 (C$_6$H$_5$); 136,6 (C); 157,5 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3400, 3066, 2947, 2880, 1692, 1667, 1542, 1498, 1454, 1417, 1359, 1214, 1193, 1121, 1081, 1051

V.9) Reação de acetilação : obtenção de (5.13-*trans*)

O álcool (**5.15**) (60 mg; 0,24 mmol) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano. Adicionou-se, a t.a., 1,5 mL de anidrido acético, 0,5 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 1 hora. Evaporou-se os solventes em rota-evaporador. O óleo resultante foi redissolvido em tolueno e novamente evaporou-se o solvente em rota-evaporador, para remover traços de anidrido acético. O produto foi purificado por uma filtração simples em sílica-gel, eluindo com hexano/acetato de etila 50%. Obteve-se 65 mg de (**5.13-*trans***) como um óleo incolor (81% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,20 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^1H (500 MHz, ppm, $CDCl_3$)

2,02; 2,05; 2,06 (s, 3H, OAc); 2,09-2,18 [m, 2H, CH_2-C(3)]; 3,57-3,79 (m, 1.2H, CH_2OAc); 3,79-3,82 (m,1.8H, CH_2OAc); 4,00-4,40 [m, 1H-C(2)]; 5,11-5,16 (m,1H); 5,25-5,29 (m,3H); 7,27-7,40 (m, 5H-C_6H_5)

RMN ^{13}C (125 MHz, ppm, $CDCl_3$)

20,7; 20,9 (OAc); 33,9; 34,9 [CH_2-C(3)]; 52,1; 52,5; 53,3; 54,3; 54,9 [CH_2-C(5); CH-C(2)]; 64,2; 64,9 ($\underline{CH_2}OAc$); 66,8; 67,2 ($\underline{CH_2}C_6H_5$); 71,8; 72,3 [CH-C(4)]; 127,7; 127,9; 128,0; 128,1; 128,4; 128,9 (C_6H_5); 136,2; 136,4 (C); 154,7 (C=O, CBz); 170,4; 170,6 (C=O, OAc)

CG/EM

Coluna: ULTRA-2

Temperatura inicial: 200^{0}C (1 minuto) taxa: 5^0/minuto temperatura final : 250^0 C (10 minutos)

Tempo de retenção: 10,6 minutos

EM (m/e, 70 eV)

275, 262, 253, 230, 215, 202, 186, 170, 158, 144, 133, 124, 112, 101, 91, 65, 56, 43

CG

Coluna : HP-5

Temperatura inicial : 200^0 C (1minuto) taxa : 5^0/minuto Temperatura final: 250^0 C (5 minutos)

Tempo de retenção: 13,5 minutos

V.10) Reação de oxidação da hidroxila : obtenção de (5.16)

Em um balão adicionou-se $RuCl_3.xH_2O$ (62 mg; 0,30 mmol), 4 mL de tetracloreto de carbono, $NaIO_4$ (498 mg; 2,34 mmols) e 6 mL de água. Resfriou-se a mistura em banho de gelo e então adicionou-se uma solução do álcool (5.14) (326 mg; 1,17 mmols) em 5 mL de clorofórmio. Agitou-se a 0^0 C por 2 horas e 15 minutos. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de extração e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio. À fase orgânica, adicionou-se isopropanol (5 mL) e agitou-se por 30 minutos. Fez-se uma filtração cuidadosa em Celite e evaporou-se os solventes em rota-evaporador. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel, eluindo com clorofórmio/metanol 5%. Obteve-se 49 mg de (5.16), como um óleo incolor (60% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,59 (eluente: clorofórmio/metanol 5%)

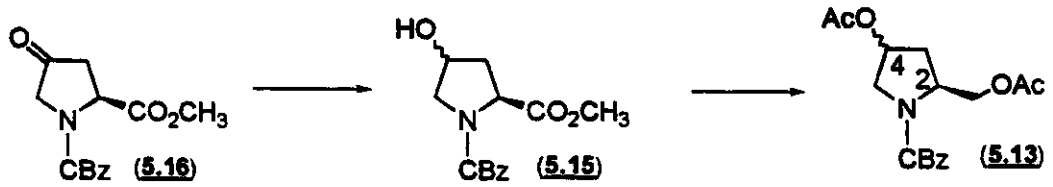
RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

2,60 [dd, J=18 Hz, J=2,5 Hz, 1H-C(3)]; 2,88-3,01 [m, H-C(3)]; 3,62; 3,76 (s, $COOCH_3$); 3,95 [s largo, 2H-C(5)]; 4,81-4,89 [m, H-C(2)]; 5,12-5,25 (m, $CH_2C_6H_5$); 7,31-7,35 (m, C_6H_5)

IV (filme) (cm^{-1}) (principais sinais)

3070, 3031, 2953, 1751, 1703, 1499, 1421, 1357, 1279, 1208, 1169, 1124, 1085

V.11) Reações de redução e posterior acetilação: obtenção de *cis* e *trans*-(5.13)



O composto oxidado (5.16) (26 mg; 0,097 mmol) foi dissolvido em 1,2 mL de metanol e 1,6 mL de éter etílico. A solução foi resfriada em banho de gelo e então foi adicionado $NaBH_4$ (4 mg; 0,1 mmol). Após 10 minutos de reação, evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. Adicionou-se acetato de etila (5 mL), lavou-se com $NaHCO_3$ (aq.) (sat.) (2mL) e depois com água (2 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado em rota-evaporador.

O bruto foi dissolvido em 10 mL de etanol e resfriado em banho de gelo. Adicionou-se $NaBH_4$ (14 mg; 0,30 mmol). Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 19 horas. Adicionou-se HCl concentrado até a mistura reacional atingiu pH ~3. Agitou-se por 10 minutos e então, neutralizou-se o meio reacional adicionando-se $NaHCO_3$ (sólido). Filtrou-se a mistura em Celite e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador.

O bruto foi dissolvido em 5 mL de diclorometano. Adicionou-se 1 mL de anidrido acético, 0,5 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 2 horas e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. Redissolveu-se o óleo em tolueno e evaporou-se o solvente em rota-evaporador, afim de se retira traços de anidrido acético. O óleo foi purificado em uma filtração em sílica, eluindo com hexano/acetato de etila 50%. Obteve-se 25 mg de (5.13) (como uma mistura de isômeros *cis* e *trans*), como um óleo incolor (78% de rendimento para as três etapas).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,20 e 0,28 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,96-2,06 [1H-C(3), 3H-$OCOCH_3$]; 2,13-2,34 [m, 1H-C(3)]; 3,50 [d, J=12 Hz, 1H-CH_2]; 3,77-3,79 (m, 1H-CH_2]; 4,02-4,62 [m, 2H-CH_2; 1H-C(2)]; 5,10-5,13 (m, $C\underline{H}_2C_6H_5$); 5,20-5,30 [m, 1H-C(4)]; 7,31-7,35 (m, 5H-C_6H_5)

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

20,7; 20,9; 21,0 (CH_3-OAc); 33,2; 34,0 [CH_2-C(3)]; 52,5 [CH_2-C(5)]; 54,9; 55,4 [CH-C(2)]; 64,3 [CH_2-C(6)]; 67,1 ($\underline{CH}_2C_6H_5$); 72,1; 73,1 [CH-C(4)]; 127,9; 128,0; 128,4 (C_6H_5); 136,3 (C); 154,6 (C=O, CBz); 170,3; 170,6 (C=O, OAc)

CG

Coluna: HP-5

Temperatura inicial : 200^0 C (1 minuto) taxa: 5^0/minuto 250^0 C (5 minutos)

Tempos de retenção: 13,5 minutos (30%) e 13,8 minutos (70%)

V.12) Reação de proteção da hidroxila : obtenção de (5.17)

A um balão resfriado em banho de gelo seco e etanol (-72^0 C) contendo o composto (**5.8**) (70 mg; 0,21 mmol), DMAP (10 mg; 0,08 mmol) e 3 mL de piridina, adicionou-se lentamente cloreto de pivaloíla (0,26 mL; 2,1 mmols). Retirou-se o banho e agitou-se por mais 15 horas. Resfriou-se o balão em banho de gelo e adicionou-se, *lentamente*, 3 mL de metanol para destruir o excesso de cloreto de pivaloíla. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. O óleo resultante foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e em um funil de extração, lavou-se a fase orgânica com uma solução resfriada de HCl 5% (aq.) (10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. O óleo resultante foi filtrado em sílica, eluindo com hexano : acetato de etila (1:1). Obteve-se 88 mg de (**5.17**) (rendimento quantitativo).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,48 (eluente: hexano/acetato de etila 30%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,09; 1,21; 1,28; 1,26 [s, $OCOC(CH_3)_3$]; 2,05-2,50 [m, 2H-C(4)]; 3,13-3,60 [m, OCH_3, CH_2OTr]; 4,00-4,20 [m, H-C(5)]; 4,80-5,40 [m, $CH_2C_6H_5$, H-C(2), H-C(3)]; 7,00-7,60 [m, C_6H_5-CBz, $(C_6H_5)_3$-Tritila]

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

3091, 3067, 3023, 2950, 2906, 2876, 2823, 1738, 1714, 1597, 1489, 1455, 1406, 1333, 1157, 1079, 1040, 903, 776, 707

V.13) Reação de eliminação da tritila : obtenção de (5.21)

A um balão contendo o composto (5.17) (88 mg; 0,21 mmol), adicionou-se brometo de zinco (1,47 mmols), sob atmosfera de argônio, em 5 mL de diclorometano. A solução apresentava uma forte coloração amarela. Adicionou-se lentamente, a temperatura ambiente, 1,7 mL de metanol e a solução tornou-se incolor. Agitou-se por 40 minutos. Adicionou-se NH_4Cl (aq.) (sat.) (10 mL) e agitou-se por 10 minutos. Em um funil de separação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila30% e hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 65 mg de (5.21) (88% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,32 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,10; 1,21; 1,22 [s, $OCOC(CH_3)_3$]; 2,00-2,10 [m, 2H-C(4)]; 3,30; 3,37 [s, OCH_3]; 3,40-3,70 (m, 1H, CH_2OTr); 3,82 (dd, J=11Hz, J=2,2 Hz, 1H, CH_2OTr]; 4,10-4,32 [m, CH-C(5)]; 4,90-5,30 [m, $CH_2C_6H_5$, H-C(2), H-C(3)]; 7,33-7,40 [s largo, C_6H_5-CBz]

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

3448, 3067, 3033, 2964, 2935, 2881, 1733, 1414, 1481, 1454, 1405, 1332, 1154, 1121, 1093, 1050, 971, 776, 703

V.14) Reação de proteção da hidroxila como éter de benzila: obtenção de (5.22)

A uma solução contendo o composto (5.21) (587 mg; 1,61 mmols), hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 92 mg; 6,44 mmols) e 2 mL de dimetilformamida, adicionou-se brometo de benzila (0,38 mL; 3,22 mmols). Agitou-se a mistura reacional, a temperatura ambiente, por 1 hora e 45 minutos. Resfriou-se o balão em banho de gelo e adicionou-se lentamente NaCl (aq.)(sat.) (5 mL) e agitou-se por 10 minutos. Em um funil de separação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com sol. HCl5% (aq.), seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. O óleo resultante foi purificada em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel, eluindo com (a) hexano/THF 5% (para retirar o excesso de brometo de benzila) (b) hexano / acetato de etila 30% (c) hexano/acetato de etila 50%. Obteve-se 541 mg de (5.22) (74% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,57 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,16; 1,18 [s, $OCOC(CH_3)_3$]; 2,00-2,40 [m, 2H-C(4)]; 3,20-3,60 [m, OCH_3, CH_2OBn]; 3,90-4,00 [m, CH_2OBn]; 4,00-4,40 [m, H-C(5)]; 4,40-4,60 [m, $OCH_2C_6H_5$]; 5,00-5,40 [m, $CH_2C_6H_5$, H-C(2), H-C(3)]; 7,20-7,60 [m, C_6H_5-CBz, C_6H_5-OBn)

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

26,8; 27,0 [$OCOC(CH_3)_3$]; 31,7; 32,9 [CH_2-C(4)]; 54,9; 55,3; 55,6; 56,1 [OCH_3; CH-C(5)]; 64,9; 65,3 [CH_2OBn]; 67,2; 67,3 ($CH_2C_6H_5$); 70,9 ($OCH_2C_6H_5$); 80,3; 81,0 [CH-C(3)]; 91,8; 92,4 [CH-C(2)]; 127,5; 127,7; 127,9; 128,3; 128,4; 128,5 (C_6H_5-CBz; C_6H_5-OBn); 136,2; 137,6 (C); 155,5; 156,4 (C=O, CBz); 178,1 (C=O, Piv)

CG/EM

Coluna: ULTRA-2

Temperatura inicial: 250^{0}C (30 minuto) taxa: 10^0/minuto temperatura final : 280^0 C (15 minutos)

Tempo de retenção: 20,9 minutos

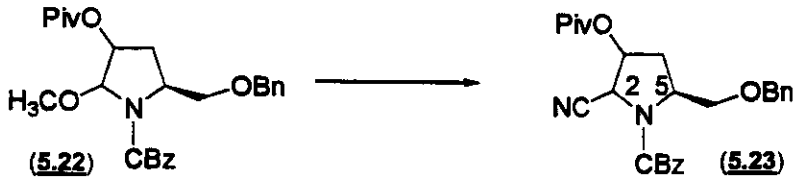
EM (m/e, 70 eV)

379, 365, 353, 340, 320, 308, 296, 281, 262, 247, 237, 218, 198, 186, 158, 144, 124, 105, 91, 69, 57, 41

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

3089, 3064, 3032, 2958, 2871, 2833, 1732, 1712, 1454, 1400, 1151, 737, 698

V.15) Reação de troca da metoxila por ciano: obtenção de (5.23)



O composto (5.22) (18 mg, 0,04 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL). O balão foi resfriado a -72^0 C e sob fluxo de nitrogênio, adicionou-se lentamente cianeto de trimetilsilano (0,02 mL; 0,16 mmol). A seguir, adicionou-se, gota a gota, BF_3-eterato (0,02 mL; 0,016 mmol). A solução incolor tornou-se amarelada. Agitou-se por 2 horas a -72^0 C e elevou-se a temperatura a -20^0 C, trocando rapidamente por um banho de gelo seco e tetracloreto de carbono. Agitou-se por mais 30 minutos e durante este período a solução amarelada tornou-se incolor gradativamente. Adicionou-se Na_2CO_3 (aq.) (5 mL) e agitou-se por 15 minutos. Adicionou-se 10 mL de diclorometano e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador. O produto foi purificado por uma simples filtração em coluna de sílica (3 cm de altura e 1 cm de diâmetro), eluindo com hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 16 mg de (5.23), como um óleo (rendimento de 89%).

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$)

1,11; 1,21 [s, $OCOC(CH_3)_3$]; 2,20-2,40 [m, 2H-C(4)]; 4,00-4,80 (m, 2H-CH_2OBn, 1H-C(5), 1H-C(2), OC$H_2C_6H_5$); 5,13-5,17 [s largo, H-C(3)]; 5,22 (s, C$H_2C_6H_5$); 7,20-7,50 (m, C_6H_5-CBz, C_6H_5-OBn)

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

26,8; 27,0 [$OCOC(CH_3)_3$]; 38,5; 38,7 [CH_2-C(4)]; 51,5; 51,9; 53,4; 54,1; 54,6 [CH-C(2), CH-C(5)]; 64,0 [CH_2OBn]; 67,4; 68,2 [$CH_2C_6H_5$]; 71,8; 72,7; (O$CH_2C_6H_5$); 74,2; 75,1 [CH-C(3)]; 115,5 (CN); 117,1 (CN); 127,9-128,7 (C_6H_5); 135,4; 136,4 (C); 153,4; 153,7 (C=O, CBz); 177,0; 178,0 (C=O, Piv)

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

3089, 3065, 2971, 2873, 1731, 1714, 1497, 1480, 1455, 1404, 1353, 1282, 1152, 1098, 1058, 771, 740, 698

CG/EM

Coluna: ULTRA-2

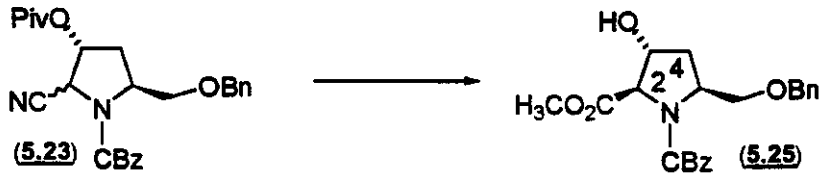
Temperatura inicial: 250^0C (30 minuto) taxa: 10^0/minuto temperatura final : 280^0 C (15 minutos)

Tempo de retenção: 22,7 minutos (40%) e 27,6 minutos (60%)

EM (m/e, 70 eV) (principais sinais)

450 (M^+), 422, 359, 345, 315, 291, 273, 259, 232, 207, 181, 133, 107, 91, 69, 57, 41

V.16) Reação com metóxido de sódio em metanol: obtenção de (5.25)



Preparo do reagente metóxido de sódio:

A um balão, resfriado em banho de gelo, contendo 10 mL de metanol , adicionou-se Na (23 mg; 1mmol), sob forte fluxo de nitrogênio. Esta solução foi empregada a seguir.

Reação de redução do ciano ao éster metílico: obtenção de (5.25)

O composto (5.23) (45 mg, 0,10 mmol) foi dissolvido em 5 mL de metanol e o balão foi resfriado em banho de gelo. Adicionou-se então 10 mL da solução recém preparada de metóxido de sódio (solução 0,1M em metanol). Após a adição do reagente, retirou-se o banho de gelo e agitou-se a temperatura ambiente por 6 horas. Adicionou-se HCl 1M (5 mL) e agitou-se por 5 minutos. Evaporou-se o metanol em rota-evaporador e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (2 x 10 mL) e acetato de etila (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na2SO4, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador. O produto foi purificado por uma filtração em sílica (eluente hexano:acetato de etila 50%), obtendo-se 37 mg de (5.25) (92% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$) (t.a.)

2,03-2,45 [m, 2H-C(4)]; 3,38 [dd, J =11,7 Hz, J=1,4 Hz, C$\underline{H}_2$OBn]; 3,59[dd, J =12,1 Hz, J=4,04 Hz, C$\underline{H}_2$OBn]; 3,65; 3,75; 3,77; 3,80 (CO_2CH_3); 4,05 [dd, J=12,8Hz, J=1,8Hz, CH_2OBn]; 4,12 [dd, J=12,8Hz, J=2,2 Hz, CH_2OBn]; 4,20-4,32 [m, 2H-C(5)]; 4,55 (d; J=7,3Hz;2H-OC$\underline{H}_2$Ph); 4,58-4,68 [m, H-C(3) ou H-C(2)]; 5,06-5,19 [m, H-C(3) ou H-C(2), 2H-C$\underline{H}_2C_6H_5$); 7,29-7,35 (m, C_6H_5-CBz, C_6H_5-OBn)

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm, $CDCl_3$) (50^0 C)

2,03-2,39 [m, 2H-C(4)]; 3,48-3,94 [m, C$\underline{H}_2$OBn, CO_2CH_3)]; 4,02-4,07 [m, CH_2OBn); 4,24-4,28 [m, H-C(5)]; 4,51-4,69 (m, 1H, 2H-OC$\underline{H}_2$Ph); 5,17-5,20 [m, 1H, 2H-C$\underline{H}_2C_6H_5$); 7,20-7,50 (m, C_6H_5-CBz, C_6H_5-OBn)

RMN ^{13}C (75 MHz, ppm, $CDCl_3$) (50^0 C)

34 [m, CH_2-C(4)]; 53 (CO_2CH_3); 61-62 [CH-C(5)]; 64-65 [CH-C(2)]; 66 [$\underline{CH_2}C_6H_5$]; 68 [$\underline{CH_2}C_6H_5$]; 71 ($O\underline{CH_2}C_6H_5$); 81 [CH-C(3)]; 128,0-128,9 (C_6H_5); 136,4 (C); 137,9 (C); 155,7 (C=O, CBz)

RMN ^1H (300 MHz, ppm, DMSO-d_6) (90^0 C)

2,08-2,20 [m, 2H-C(4)]; 3,38 [dd, J=10,2 Hz, J=7,7 Hz, 1H-C$\underline{H_2}$OBn]; 3,62; 3,63; 3,67 (CO_2CH_3); 3,73 [dd, J=10,2Hz, J=4,04Hz, 1H-C$\underline{H_2}$OBn)]; 3,94-4,06 [m, 1H-C(5)]; 4,24-4,29 [m, 1H-C(3)]; 4,42 (d l., J=2,9 Hz, 1H-C(2)]; 4,54 (s l., OCH_2Ph); 5,08 (d, J=1,8 Hz, $CH_2C_6H_5$); 7,26-7,34 (m, C_6H_5-CBz, C_6H_5-OBn)

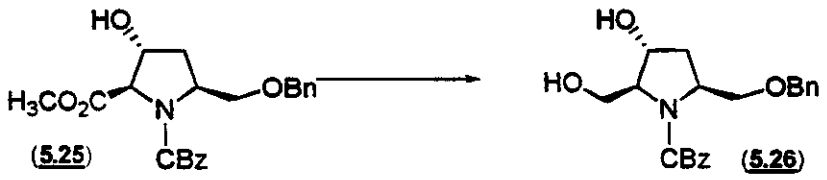
RMN ^{13}C (75 MHz, ppm, DMSO-d_6) (90^0 C)

33,6 [m, CH_2-C(4)]; 51,5 (CO_2CH_3); 58,4 [CH-C(5)]; 62,3 [$\underline{CH}$2OBn]; 65,4 [CH_2-C(2)]; 65,9 [$\underline{CH_2}C_6H_5$]; 70,1 ($O\underline{CH_2}C_6H_5$); 79,6 [CH-C(3)]; 126,7; 126,9; 127,0; 127,2 (C_6H_5); 136,2 (C); 137,5 (C); 153,9 (C=O, CBz); 170,6 (C=O, CO_2CH_3)

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

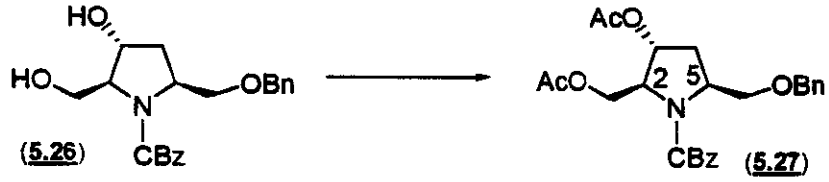
3455, 3088, 3063, 3032, 2953, 2930, 2870, 1749, 1713, 1497, 1409, 1354, 1208, 1174, 1122, 1071, 772, 739, 698

V.17) Redução do éster metílico ao álcool correspondente: obtenção de (5.26)



$LiBH_4$ (0,20 mmol) foi dissolvido em 1,5 mL de THF e a solução resfriada em banho de gelo. Adicionou-se sobre esta solução, com o auxílio de uma cânula, o composto (5.25) (20 mg; 0,055 mmol) dissolvido em 2 mL de THF . Retirou-se o banho de gelo e agitou-se por 6 horas. Adicionou-se lentamente HCl 1M (1 mL) e a solução turva tornou-se límpida. Separou-se a fase orgânica e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador. O produto foi filtrado em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 30%- 50% -100%). obtendo-se 10 mg de (5.26) (50 % de rendimento).

V.18) Proteção do diol (5.26) : obtenção de (5.27)



O composto (5.26) (10mg; 0,026mmol) foi dissolvido em 2 mL de diclorometano . Adicionou-se, a temperatura ambiente, 2 mL de anidrido acético, 1 mL de piridina e DMAP (5 mg; 0,04 mmol). Agitou-se por 1,5 horas. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. Ao óleo resultante, adicionou-se tolueno e novamente evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, afim de se arrastar traços de anidrido acético. O produto foi purificado por uma filtração simples em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 12 mg de (5.27) (rendimento quantitativo).

CARACTERIZAÇÃO:

RMN ^{1}H (300 MHz, ppm,$CDCl_3$)(50^0 C)

1,60-2,20 (m,2H); 1,91; 1,94 (s, 3H, OAc); 3,86-3,88 (m, 1H-CH_2); 4,01 [d, J=5,8Hz, 2H-CH_2); 4,05-4,35 [m, 1H-C(2); 1H-C(5); 1H-C(3); 1H-CH_2]; 4,42 (s, O$\underline{CH_2}C_6H_5$); 5,08 (s, $CH_2C_6H_5$); 7,17-7,29 (10H, C_6H_5-CBz, C_6H_5-OBn)

RMN ^{13}C (75 MHz, ppm, $CDCl_3$) (50^0 C)

20,6 (OAc); 33,7 [m, CH_2-C(4)]; 56,2 [CH-C(5)]; 62,5 (CH_2); 63,3 (CH_2); 64,6 [CH-C(2)]; 67,3 [$\underline{CH_2}C_6H_5$]; 70,9 (O$\underline{CH_2}C_6H_5$); 78,7 [CH-C(3)]; 127-128 (C_6H_5); 136,5 (C); 137,8 (C); 155,4 (C=O, CBz); 170,3 (C=O, OAc); 170,4 (C=O, OAc)

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

3063, 3032, 2955, 1744, 1497, 1454, 1408, 1364, 1237, 1123, 1094, 739, 698

CG/EM

Coluna: ULTRA-2

Temperatura inicial: 250^{0}C (40 minuto) taxa: 10^0/minuto temperatura final : 280^0 C (10 minutos)

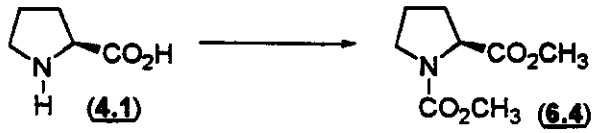
Tempo de retenção: 29,7 minutos

EM (m/e, 70 eV) (principais sinais)

395 (M-OAc); 382; 350 (M-OBn); 338 (395-OAc); 320; 91

VI) Tentativas de preparação do enecarbamato biciclico

VI.1.a)Esterificação e proteção do nitrogênio da L-prolina: síntese de (6.4)



A um balão contendo L-prolina (4.1) (460 mg; 4 mmols) e carbonato de potássio (552 mg; 4 mmols), sob atmosfera de nitrogênio e resfriado em banho de gelo, adicionou-se 8 mL de metanol . Sob agitação, adicionou-se lentamente, cloroformato de metila (0,76 mL; 10 mmols). Após 18 horas, evaporou-se os voláteis em rota-evaporador e o sólido resultante foi dissolvido em água (5 mL) e em um funil de separação, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x15 mL). A fase orgânica foi seca sob $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo levemente amarelado. O produto foi filtrado em sílica (eluente acetato de etila), obtendo-se 733 mg de (6.4) (98% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,48 (eluente: clorofórmio/metanol 5%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,80-2,10 (m, 3H); 2,10-2,30 (m, 1H); 3,36-3,48 (m, 1H); 3,48-3,60 (m, 1H); 3,66; 3,70; 3,72; 3,74 (s, 6H, CO_2CH_3, NCO_2CH_3); 4,32 (m, 1H)

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

23,8 e 24,7 (CH_2); 30,2 e 31,3 (CH_2); 46,7 e 47,2 (CH_2); 52,5 e 52,8 (CO_2CH_3); 59,1 e 59,4 (CH); 155,8 (C=O); 173,5 (C=O)

IV (filme, cm^{-1})

2957, 2882, 1748, 1706, 1453, 1389, 1281, 1202, 1173, 1124

CG (HP-05)

Temperatura inicial 100^0 C (1 minuto) taxa 10^0/minuto temperatura final 250^0 C (1 minuto)
tempo de retenção 7,18 minutos (98%)

VII.1.b) Redução do éster metílico: síntese de (6.5)

Ao éster (6.4) (320 mg; 1,71 mmol) dissolvido em 10 mL de etanol , resfriado em banho de gelo, foi adicionado $NaBH_4$ (630 mg; 17,1 mmols) dividido em 4 porções, em intervalos de 1 hora. Após adicionado o hidreto, retirou-se o banho de gelo. Após 17 horas de agitação, resfriou-se a mistura reacional em banho de gelo, adicionou-se HCl até pH 2. Agitou-se por 15 minutos e então foi adicionado $NaHCO_3$ (sólido) até atingir pH próximo a 7. Filtrou-se em funil de vidro sinterizado, lavando com acetato de etila. Evaporou-se os solventes obtendo um óleo amarelado. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel (eluindo com clorofórmio/metanol 5%), obtendo-se 231 mg de (6.5) (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,35 (eluente: clorofórmio/metanol 5%)

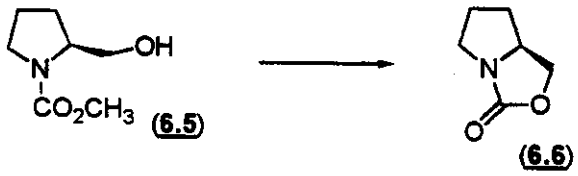
RMN ^1H (300 MHz,$CDCl_3$, ppm)

1,50-2,10 (m, 4H); 3,28-3,40 (m, 1H); 3,44-3,52 (m, 1H); 3,56-3,76 (m, 2H); 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,92-4,04 (m, 1H)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3433, 2956, 2879, 1697, 1681, 1454, 1391, 1343, 1199, 1125, 1112

VI.1.c) Formação do biciclo (6.6)



O álcool (6.5) (140 mg; 0,88 mmol) foi dissolvido em 10 mL de THF , resfriado em banho de gelo, adicionou-se então gota a gota uma solução 1,6 M em hexano de n-BuLi (0,66 mL; 1,05 mmols). Agitou-se por 17 horas e evaporou-se os voláteis . Redissolveu-se o óleo em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH_4Cl (aq). Secou-se a fase orgânica sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os solventes em rota-evaporador. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel [eluindo com hexano/acetato de etila (50-100%)] obtendo-se 44 mg de (6.6) (40% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,54 (eluente: hexano/acetato de etila 20%)

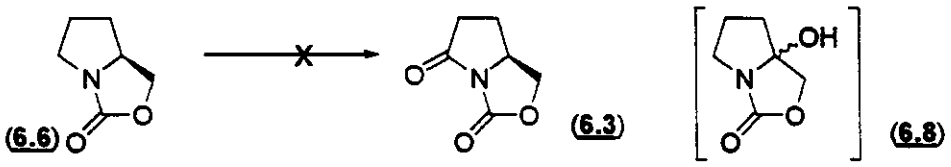
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,36-1,52 (m, 1H); 1,80-2,12 (m, 3H); 3,16 (dddd, J= 4,4, J= 8,8, J= 11,2 Hz, 1H); 3,61 (ddd, J= 7,5, J= 8,0, J= 11,2 Hz, 1H); 3,84-3,92 (m, 1H); 4,16 (dd, J=3,4, J=8,9, 1H); 4,48 (dd, J=8,4, J=8,4, 1H)

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

25,5 (CH_2); 30,6 (CH_2); 45,6 (CH_2); 59,3 (CH); 67,6 (CH_2); 161,6 (C=O)

VI.1.d) Oxidação com $RuCl_3$: tentativa de preparação de (6.3)



A um balão contendo o biciclo (**6.6**) (155 mg; 1,22 mmol) em 25 mL de acetato de etila foi adicionado, a temperatura ambiente, uma solução 10% de $NaIO_4$ (aq.) (1,3 g; 6,1 mmols) e $RuCl_3.xH_2O$ (50 mg; 0,24 mmol). Após 22 horas, em um funil de separação, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com tiossulfato de sódio e seco sob Na_2SO_4 anidro. Após filtração, evaporou-se os solventes em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluindo com clorofórmio/metanol 5-10%), obtendo-se 27 mg de um óleo, que caracterizamos como (**6.8**) (15% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,12 (eluente: clorofórmio/metanol 5%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,60-1,80 (m); 2,0-2,4(m); 2,40-2,56 (m); 2,68-2,76 (m); 3,52-3,64 (m); 3,64-3,76 (m); 3,84 (m); 4,33 (s)

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

25,8 (CH_2); 37,3 (CH_2); 44,7 (CH_2); 75,5 (CH_2); 95,6 (C); 120,6 (C);159,6 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3389, 2979, 2908, 1747, 1731, 1664, 1403, 1332, 1251, 1219

VI.2.a) Proteção do álcool: síntese de (6.12)

O álcool (**5.3**) (402 mg; 3,50 mmols) (obtido como descrito em V.1.b) foi colocado em um balão e resfriou-se em banho de gelo. Adicionou-se 10 mL de diclorometano , trietilamina (0,76 mL; 5,47 mmols) e uma solução de cloreto de tosila (997 mg; 5,25 mmols) dissolvido em 5 mL de diclorometano. Retirou-se o banho e agitou-se por 17 horas. Adicionou-se 5 mL de água, agitou-se por mais 10 minutos e então em um funil de separação, extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (aq), seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada, obtendo um sólido branco. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel (eluente: diclorometano/metanol 5%), obtendo-se 506 mg de (**6.12**) (75% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,42 (eluente: clorofórmio/metanol 10%)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) (ppm)

2,40-2,60 (m, 4H); 2,64 (s, CH_3); 4,04-4,20 (m, 2H); 4,23 (d, J=2,8, J=8,8 Hz, 1H); 6,60 (s largo, NH); 7,55 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 2H)

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

22,7 (CH_2); 29,1 (CH_2); 52,5 (CH); 71,8 (CH_2OTs); 127,8 (CH-OTs); 129,9 (CH-OTs); 132,3 (C); 145,2 (C); 177,7 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3187, 3057, 2973, 1692, 1596, 1361, 1265, 1190, 1176

VI.2.b) Proteção do nitrogênio: síntese de (6.13)

A um balão contendo (**6.12**) (376 mg; 1,40 mmol) e DMAP (204 mg; 1,68 mmol) dissolvidos em 20 mL de diclorometano adicionou-se simultaneamente di-*terc*-butil dicarbonato (0,51 mL; 2,24 mmols) e trietilamina (0,54 mL; 3,85 mmol). Agitou-se a t.a por 15 horas. Adicionou-se 6 mL de água, agitou-se por 15 minutos e em um funil de separação, separou-se a fase orgânica. Esta foi lavada com

solução saturada de $NaHCO_3$, e depois com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" flash de sílica gel (eluente: diclorometano/metanol 5%), obtendo-se 515 mg de (6.13) (rendimento quantitativo).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,66 (eluente: clorofórmio/metanol 10%)

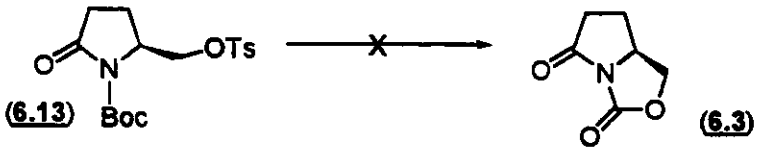
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) (ppm)

1,46 (s, 9H, Boc); 1,86-2,02 (m, 1H); 2,08-2,24 (m, 1H); 2,32-2,52 (m, 1H); 2,44 (s, CH_3); 2,52-2,68 (m, 1H); 4,16 (dd, J=10,2 Hz, J=2,5 Hz, 1H-C$\underline{H}_2$OTs); 4,24 (dd, J=10,2 Hz, 4,3 Hz, 1H-C$\underline{H}_2$OTs); 4,27-4,34 (m, 1H); 7,34 (d, J=8,2 Hz, 2$\underline{H}$-OTs); 7,76 (d, J=8,2 Hz, 2$\underline{H}$-OTs)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2979, 2933, 1790, 1755, 1712, 1597, 1456, 1367, 1313, 1176

VI.2.c) Reação de pirólise: tentativa de preparação de (6.3)



Em um tubo de Schlenck, adicionou-se o composto (6.13) (0,1 mmol) e aqueceu-se a 130^0 C, sob pressão reduzida de trompa d'água. Após 30 minutos, resfriou-se o tubo a t.a .O óleo obtido, castanho-escuro, era uma mistura complexa de produtos.

VI.3.a) Redução da lactama: síntese de (6.14)

O composto (6.13) (616 mg; 1,67 mmol) foi dissolvido em 40 mL de THF , resfriado em banho de gelo seco e etanol (-72^0 C), sob atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se uma solução 1M em tolueno de DIBAL-H (1,6 mL; 1,6 mmols) e agitou-se por 3 horas. Adicionou-se então uma solução saturada de acetato de sódio, uma mistura de éter etílico: NH_4Cl (aq) (sat) (3:1) e agitou-se a t.a até a formação de um gel. Filtrou-se em Celite e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. O óleo resultante foi

purificado por uma filtração em sílica (eluente: acetato de etila), obtendo-se 557 mg de (**6.14**) (90% de rendimento).

Rf = 0,31 (eluente: hexano/acetato de etila 50%)

VI.3.b) Reação de ciclização: síntese de (6.7)

O composto (**6.14**) (3,26 g; 8,8 mmol) foi dissolvido em 95 mL de metanol e 10 mL de clorofórmio . Aqueceu-se o balão a 90^0 C por 20 horas. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo, que foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel, eluindo com hexano/acetato de etila 70%. Obteve-se 415 mg de (**6.7**) (30% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,12 (eluente: hexano/acetato de etila 70%)

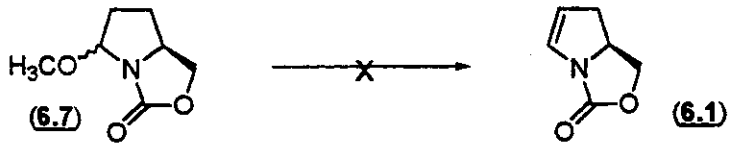
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,43-1,57 (m,1H); 1,81-1,93 (m, 1H); 2,10-2,16 (m, 1H); 2,34-2,44 (m, 1H); 3,40 (s, 3H, OCH_3); 4,03-4,14 (m, 2H); 4,84-4,54 (t l., J=7,2 Hz, 1H); 5,03-5,07 (m, 1H)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2982, 2944, 1754, 1481, 1460, 1445, 1396, 1376, 1314, 1292, 1229, 1171, 1154, 1092

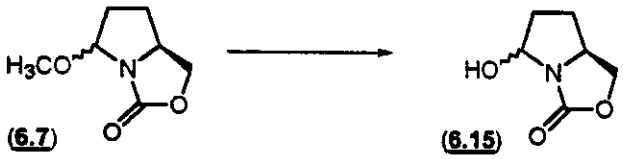
VI.3.c) Tentativas de preparação de (6.1)



Método A: A um balão contendo o composto (**6.7**) (55 mg; 0,35 mmol) dissolvido em 5mL de diclorometano resfriado em banho de gelo, adicionou-se di-isopropiletilamina (0,08 mL; 0,45 mmol). Gota a gota, adicionou-se triflato de trimetilsilano (0,07 mL; 0,42 mmol). Agitou-se por 3 horas e a solução castanha foi evaporada. resultando em uma mistura complexa de produtos.

Método B: A um balão contendo o composto (6.7) (94 mg; 0,60 mmol) adicionou-se NH_4Cl (0,082 mmol) e aqueceu-se a mistura a 150^0 C. Obteve-se um óleo alaranjado, uma mistura complexa de produtos.

VI.3.d) Reação de troca: síntese de (6.15)



(6.7) (6.15)

Ao balão contendo o composto (6.7) (55 mg; 0,53 mmol) foi adicionado 5 mL de ácido acético glacial e 5 mL de água . Após 2 horas sob agitação e leve aquecimento (45^{0}C) , evaporou-se os voláteis. Dissolveu-se o óleo em acetato de etila e secou-se sob Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se os voláteis, obtendo-se um óleo. Este produto foi colocado na reação seguinte sem qualquer purificação.

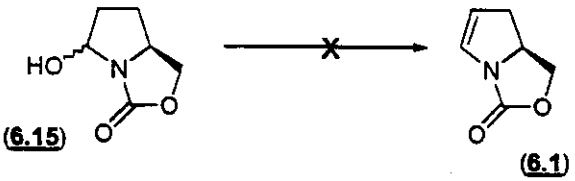
CARACTERIZAÇÃO:

Rf = 0,12 (eluente: hexano/acetato de etila 70%)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3409, 2981, 2944, 2836, 1766, 1481, 1462, 1377, 1335, 1229, 1092

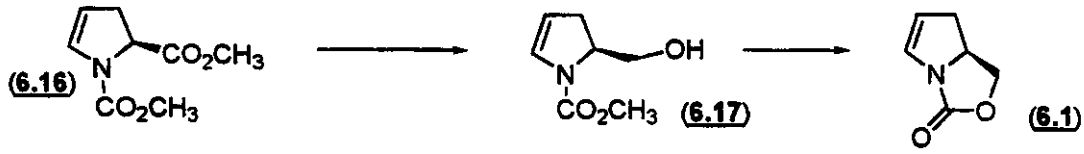
VI.3.e) Reação de desidratação: tentativa de obtenção de (6.1)



(6.15) (6.1)

O composto (6.15) (47 mg; 0,33 mmol) foi colocado em um balão contendo DMAP (20 mg; 0,16 mmol) e dissolvido em 10 mL de tolueno . Adicionou-se, a 0^0 C, 2,6 lutidina (0,77 mL; 6,6 mmols) e uma solução 1,1 M em tolueno de $(CF_3CO)_2O$ (0,30 mL; 0,33 mol). Após 24 horas de agitação a t.a , aqueceu-se a mistura reacional a refluxo por 5 horas. Adicionou-se solução saturada de $NaHCO_3$, agitou-se por 20 minutos e fez-se extração da fase aquosa com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica sob Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se os voláteis. O óleo resultante foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 70%). O material de partida (6.15) foi recuperado.

VI.4) Reação de ciclização: tentativa de obtenção de (6.1)



O composto (**6.16**) (20 mg; 0,10 mmol) foi dissolvido em 5 mL de etanol e 5 mL de DME . Resfriou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se $NABH_4$ (20 mg; 0,54 mmol). Agitou-se por 24 horas, a t.a , evaporou-se os voláteis. O sólido branco foi dissolvido em água e extraído com acetato de etila (3x10 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os solventes evaporados em rota-evaporador. O produto foi filtrado em sílica, eluindo com acetato de etila 50%, obtendo-se 10 mg de uma mistura de produtos (rendimento não calculado). Observamos por CCD, três manchas, uma referente ao enecarbamato (**6.16**), outra mais mais polar referente ao álcool (**6.17**) e outra mancha, com Rf próximo ao do material de partida, que imaginamos ser o produto (**6.1**).

CARACTERIZAÇÃO

Rf = 0,06 (**6.17**); 0,21 (material de partida **6.16**) e 0,28 (**6.1**?) (eluente: hexano/acetato de etila 30%)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

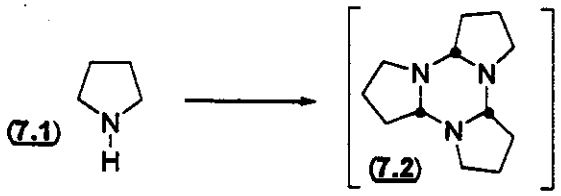
1,30-2,00 (m); 2,50-2,80 (m); 3,10-3,76 (m); 4,00-4,20 (m); 4,50-4,60 (m); 4,65 (s largo); 4,80 (m); 6,60 (s largo); 6,90 (s largo)

IV (filme, cm^{-1})

3495, 2987, 2939, 1759, 1649, 1593, 1480, 1395, 1227, 1091

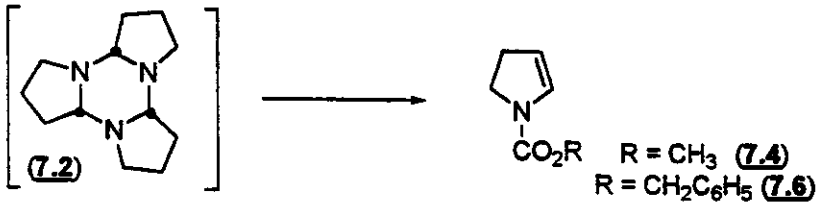
VII.1)Preparação dos enecarbamatos

VII.1.a) Síntese do trímero da 1-pirrolina (7.2)



À um balão resfriado em banho de gelo contendo 75 mL de água e hidróxido de sódio (6,0 g; 150 mmols), adicionou-se pirrolidina (6,25 mL; 75 mmols) e nitrato de prata (64 mg; 0,38 mmol). Adicionou-se lentamente, com o auxílio de um funil de extração, uma solução aquosa a 25% de perssulfato de sódio (17,85g; 75 mmols). Agitou-se esta solução, de coloração alaranjada, por 2 horas a 0^0 C e por mais 1 hora, a temperatura ambiente. A solução, agora bastante escura, foi extraída com diclorometano (3x30 mL). Secou-se a fase orgânica sob Na_2SO_4 anidro-, filtrou-se e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. O óleo viscoso e de coloração alaranjada foi empregado na reação seguinte sem qualquer purificação.

VII.1.b) Síntese dos enecarbamatos *N*-metóxicarbonil-2-pirrolina (7.4) e *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6)



O trímero (7.2) obtido anteriormente foi dissolvido em THF (solução 0,1 M) e esta solução, destilada. O destilado foi recolhido em um balão resfriado a -72^0 C, contendo trietilamina (20 mL, 150 mmols) e DMAP (1,83g; 15 mmols). Após o término da destilação, adicionou-se ao balão resfriado a -72^0 C cloroformato de benzila (21 mL; 150 mmols) ou cloroformato de metila (11,5 mL; 150 mmols). Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 12 horas. A suspensão amarelada resultante foi filtrada e os voláteis removidos em rota-evaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 30%)

CARACTERIZAÇÃO (dados de acordo com a literatura[1])

***N*-metóxicarbonil-2-pirrolina (7.4)** (Rendimento de 60% para as duas etapas)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

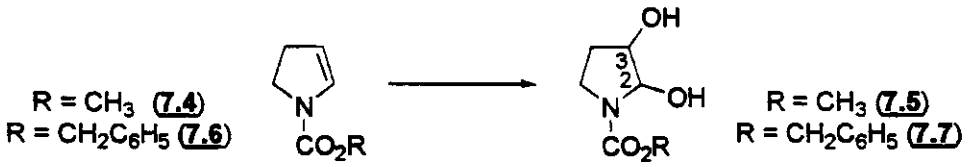
2,60-2,71 [m, 2H-C(4)]; 3,69-3,81 [m, 2H-C(5)]; 3,74 (s, $COOCH_3$); 5,00-5,10 (m, 1H-C(3)]; 6,48 e 6,61 [m, 1H-C(2)]

***N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6)** (Rendimento de 40% para as duas etapas)

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

3064, 3031, 2956, 2866, 1706, 1619, 1496, 1453, 1421, 1283, 1266, 1211, 1127, 1092, 757, 698

VII.2.a) Reação de diidroxilação com OsO_4 (catalítico), sem ligantes quirais



Em um balão de25 mL pesou-se $K_3Fe(CN)_6$ (700 mg; 2,12 mmols), K_2CO_3 (295 mg; 2,13 mmols), $K_2OsO_2(OH)_4$ (3 mg; 0,007 mmol) e DABCO (11 mg; 0,1 mmol). Adicionou-se 10 mL de água e 9 mL de t-BuOH. Quando resfriado a 0° C, o meio reacional tornou-se heterogêneo, de cor amarelada e com sais precipitados. Adicionou-se de uma só vez a *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) (203 mg; 1,0 mmol) ou *N*-metóxicarbonil-2-pirrolina (7.4) (127 mg; 1,0 mmol), dissolvido em 1 mL de t-BuOH. Após 12 horas observou-se o consumo total do enecarbamato (acompanhamento por CCD). Adicionou-se sulfito de sódio (aq.), agitou-se por 1 hora. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de extração e separou-se a fase orgânica (*t*-butanol). A fase aquosa foi evaporada em rota-evaporador até a completa secura e o sólido resultante foi lavado várias vezes com acetato de etila. As fases orgânicas (*t*-butanol e acetato de etila) foram secas sob sulfato de magnésio anidro e o solventes evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo.

Purificação: o óleo resultante foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: éter etílico/ metanol 3%)

(7.5): 144 mg ; (mistura de isômeros *cis* e *trans*) rendimento de 90%

(7.7): 213 mg ; (mistura de isômeros *cis* e *trans*) rendimento de 90%

CARACTERIZAÇÃO :

- 3,2-diidroxi-***N*-metóxicarbonil**-pirrolidina (7.5)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (295 K)

1,80 – 1,95 [m, 1H-C(4)]; 2,03-2,24 [m, 1H-C(4)]; 3,35 - 3,55 [m-2H-C(5)]; 3,68 e 3,66 [s, 3H-OCH_3]; 4,08 - 4,13 [m, 1H-C(3)]; 5,16 [s. l., 1H-C(2)]

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

28 (CH_2); 29 (CH_2); 41 (CH_2); 43(CH_2); 52 (CH_2); 70 (CH); 71 (CH); 74 (CH); 75 (CH); 78 (CH); 85 (CH); 156 (C=O); 157 (C=O)

- 3,2-diidroxi-*N*-**benzilóxicarbonil**-pirrolidina (7.7)
- **RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (295 K)**

1,81-1,94[m,H-C(4)]; 2,12-2,24 [m,H-C(4)]; 3,24-3,29 [m, H-C(5)]; 3,43-3,69 [m,H-C(5)]; 4,03-4,14 (m); 5,09-5,13 (m,2H); 5,25-5,33 (m,1H); 7,24-7,34 (s. l., 5H)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (323 K)

1,70-2,00 [m, H-C(4)] ; 2,15-2,30 [m, H-C(4)] ; 2,30-2,50 [m,H-C(4)]; 3,25-3,40 [m, H-C(5)]; 3,50 - 3,65 [m, H-C(5)] ; 3,90-4,00 [m, H-C(3)]; 4,20 [br. s., H-C(3)]; 5,15 [s, 2H-Cbz]; 5,30 [br. s., H-C(2)]; 7,34 [s, 5H-Ph]

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

30 (CH_2); 42 (CH_2); 43(CH_2); 67 (CH_2); 70, 71 (CH); 75, 76 (CH); 79,1, 79,7 (CH); 86, 87 (CH); 127, 128 (C_6H_5); 136 (C); 156 (C=O)

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

3401, 2956, 1686, 1420, 1375, 1215, 1122, 1043, 989, 755, 697

VII.2.b) Reação de diidroxilação com AD-MIX-α

Síntese de 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.7)

Pesou-se em um balão de 50 mL 1,4 g de AD-mix-α e adicionou-se 9 mL de *t*-butanol e 10 mL de água. Resfriou-se o balão em um banho de gelo. Sob forte agitação, adicionou-se *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) (203,0 mg; 1.0 mmol) dissolvido em 1 mL de t- butanol . Após um período de 12 horas de agitação, o meio reacional não apresentava mais o enecarbamato de partida (observação por CCD). Adicionou-se sulfito de sódio (aq.) e agitou-se por mais 1 hora. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de extração e separou-se a fase orgânica (*t*-butanol).A fase aquosa foi evaporada em rota-evaporador até a secura e o sólido resultante foi lavado com acetato de etila (5 x 20 mL). Secou-se as fases orgânicas (*t*-butanol e acetato de etila) sob $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo.

Purificação: o óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica (eluente: éter etílico/ metanol 3%), obtendo-se 213 mg de (7.7) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (90% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

O diol (7.7) foi caracterizado por RMN ^1H apresentando os mesmos sinais que o produto da reação da diidroxilação não-assimétrica, descrito anteriormente.

VII.2.c) Reação de epoxidação com catalisador de Jacobsen e posterior abertura do epóxido com água: síntese de 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.7)

- co-oxidante: ácido *m*-cloroperbenzóico

A um balão de 25 mL contendo o enecarbamato *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) (40 mg; 0,20 mmol), (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-diterc-butilsalicilideno)-1,2-cicloexanodiamina (catalisador de Jacobsen) (3 mg; 0,006 mmol) e *N*,óxido-metilmorfolina (117 mg; 1 mmol) em 5 ml de diclorometano, resfriado em banho de gelos seco e etanol (-78° C), adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (60% tech) (114 mg; 0,4 mmol) em 4 porções em um intervalo de 2 minutos. Após 4 horas, não havia mais enecarbamato no meio reacional (reação acompanhada por CCD). Adicionou-se 0,1 mL de água e deixou-se a temperatura do meio reacional alcançar a temperatura ambiente, agitando a mistura reacional por mais 1 hora. Adicionou-se sulfito de sódio (aq.) e agitou-se por 30 minutos. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de extração e separou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo de coloração castanho-escuro. Este óleo foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica (eluente: éter etílico/metanol 3%), obtendo-se 47 mg de (7.7) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (20% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

O produto foi caracterizado por RMN^1H apresentando os mesmos sinais que o produto da reação da diidroxilação não-assimétrica, descrito anteriormente.

- co-oxidante : iodosilbenzeno (PhIO)

À um balão de 25 mL, resfriado em banho de gelo, contendo a *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) (203 mg; 1 mmol), (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-diterc-butilsalicilideno)-1,2-cicloexanodiamina (catalisador de Jacobsen) (13 mg; 0,023 mmol) e N,O-metilmorfolina (29 mg; 0,25 mmol)) em 5 mL de acetonitrila, adicionou-se o iodosilbenzeno (440 mg; 2 mmols). Após 3 horas, não havia mais enecarbamato no meio reacional (observado por CCD). Foi adicionado então 1,0 mL de água a mistura reacional e deixou-se a temperatura elevar-se até a temperatura ambiente. Agitou-se por mais 12 horas. Filtrou-se a mistura reacional em celite, lavando com acetonitrila. Evaporou-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo de coloração escura. O óleo foi inicialmente purificado em uma placa

preparativa (eluída com hexano/acetato de etila 50%), depois em coluna cromatográfica "flash" de sílica (eluída com éter etílico), obtendo-se 165 mg de (7,7) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (70% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO:

O produto foi caracterizado por RMN^{1}H apresentando os mesmos sinais que o produto da reação da diidroxilação não-assimétrica, descrito anteriormente.

Síntese do reagente iodosilbenzeno:

Em um balão de 2 bocas e de 50 mL, protegido da luz e equipado com um magneto, um tubo para adicionar o cloro gasoso, adicionou-se 30 mL de clorofórmio (seco e destilado) e iodobenzeno (11 mL; 0,1 mol). Este frasco foi resfriado em banho de gelo-sal e então o cloro seco foi borbulhado na solução durante 3 horas. O sal dicloreto de iodobenzeno formado foi filtrado, lavado com clorofórmio e seco ao ar, sobre um papel de filtro, obtendo-se 19 g de do sal dicloreto de iodobenzeno como um sólido cristalino e amarelo (70% de rendimento).

Em um almofariz, resfriado em um banho de gelo, adicionou-se o sal dicloreto de iodobenzeno (19 g; 0,07 mol), carbonato de sódio (17,64 g; 168 mmols) e 35 g de gelo. Triturou-se a mistura até obter uma pasta fina. À esta suspensão adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 5N (50 mL, em 5 porções, com repetidas triturações após cada adição). Adicionou-se por fim, mais 35 mL de água, afim de se obter uma mistura mais fluida. Após 12 horas, sem agitação, filtrou-se o sólido, lavou-se com água (3 x 300 mL) e com clorofórmio (50 mL), para extrair o iodobenzeno. Secou-se o sólido sobre um papel de filtro.

O iodosilbenzeno foi obtido com 99% de pureza [verificada através de titulação iodométrica (método indireto) com iodeto de potássio e solução de tiossulfato de sódio].

VII.2.d) ANÁLISE DOS DIÓIS (7,7) POR CLAE COM COLUNA QUIRAL

Coluna : CHIRALCEL OD (10μm) (4,6 x 50 mm) Detector : ultravioleta (λ =254 nm)

Eluente: hexano/isopropanol 5,8% Fluxo: 1,0 mL/min

Tempos de retenção: enantiômeros do isômero *cis*: 13,5 minutos e 18,9 minutos

enantiômeros do isômero *trans* : 16,3 minutos e 22,5 minutos

VII.3.a) Reação de desoxigenação : síntese de 3-hidróxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.10)

À um balão de 50 mL e de 3 bocas contendo 10 mL de ácido trifluoracético e resfriado em um banho de gelo, adicionou-se lentamente e sob fluxo de nitrogênio, $NaBH_4$ (370 mg; 10 mmols). Sobre esta mistura reacional, adicionou-se uma solução do diol (7.7) (237 mg; 1 mmol) em 5 mL de diclorometano . Deixou-se a temperatura elevar-se até a temperatura ambiente e agitou-se por 24 horas. Adicionou-se então lentamente uma solução aquosa de carbonato de sódio (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi dissolvido em acetato de etila e filtrado em uma coluna de sílica. Obteve-se 175 mg de (7.10) (80 % de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,80-2,00 [m, 2H-C(4)] ; 3,40 - 3,70 [m, 2H-C(5), 2H-C(2)] ; 4,40 [br. s., 1H-C(3)] ; 5,15 [s, 2H-Cbz]; 7,34 [s, 5H-Ph]

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

33,3 e 33,7 [CH_2] ; 43,7 e 43,9 [CH_2]; 54,0 e 54,5 [CH_2]; 66,8 [CH_2]; 70,0 e 70,9 [CH]; 127,9, 128,1 e 128,6 [C-Ph]; 136.9 [C-Ph]; 155,4 [C=O]

VII.3.b) ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA GASOSA COM COLUNA QUIRAL

Coluna:

Condições testadas:

(1) T = 100^{0}C (1 min.) taxa = 10^{0}C/min T_{final}= 180^{0}C (8min.) (fluxo 4,3 psi)

(2) T = 180^{0}C (40min.) (fluxo 4,3 psi)

(3) T = 190^{0}C (40min.) (foram testados três diferentes fluxos: 3,5 psi; 4,3 psi e 6 psi)

(4) T = 200^{0}C (40min.) (fluxo 4,3 psi)

Em nenhuma das condições testadas, houve a separação dos sinais.

VII.3.c) ANÁLISE POR Cromatografia líquida de alta eficiência, COM COLUNA QUIRAL

Coluna : CHIRALCEL OD (4,5 x 250 mm) Detector : ultravioleta (λ =254 nm)

Foram testados os seguintes eluentes e em diferentes fluxos:

(1) hexano/isopropanol 5% Fluxo: 0,7 mL/min; 1,0 mL/min; 1,4 mL/min

(2) hexano/isopropanol 10% Fluxo: 0,7 mL/min; 1,0 mL/min; 1,4 mL/min

(3) hexano/isopropanol 15% Fluxo: 0,7 mL/min; 1,0 mL/min; 1,4 mL/min

Em nenhuma das condições testadas houve uma boa separação dos sinais.

VII.4) Reação de acetilação: síntese de 2,3-diacetóxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.8)

(7.7) (7.8)

A um balão de 25 mL contendo o composto 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.7) (237 mg; 1 mmol), adicionou-se 2,0 mL de anidrido acético ,0,5 mL de piridina e DMAP (12 mg; 0,1 mmol). O sistema foi agitado a temperatura ambiente durante 4 horas. Ao final deste período, evaporou-se o solvente em rota-evaporador. O óleo resultante foi dissolvido em clorofórmio e lavado inicialmente com água e depois com bicarbonato de sódio (aq.) (sat.). A fase orgânica foi seca sob $MgSO_4$ anidro, filtrada e removeu-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica "flash" de sílica- gel (eluente hexano / acetato de etila 40%), obtendo-se 300 mg de (7.8) (85% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (323 K)

2,02, 2,05 [s, 3H- CH_3CO]; 2,20 - 2,30 [m, 2H- C(4)]; 3,38 - 3,44 [m, 2H- C(5)]; 3,50 - 3,65 [m, 2H- C(5)]; 5,10 (d, J =4,5Hz) ; 5,11- 5,13 (m) ; 5,20-5,30 [m, H- C(3)]; 6,42 [s, H-C(2)]; 6,60 [d, J =4,5 Hz, H-C(2)]; 7,30 [s, 5H-Ph]

CG-MS

coluna apolar ULTRA-1 temperatura do injetor e do detector = 200° C

$T_{inicial}$ = 100°C (2 min.) taxa = 20°C/min T_{final}= 200°C (13 min.)

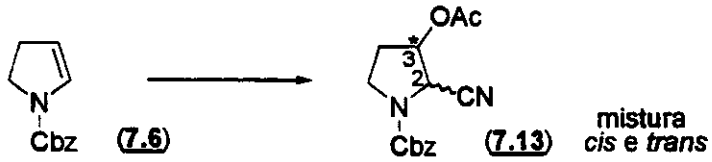
Tempo de retenção: 28,6 minutos e 31,0 minutos

EM (m/e, 70 eV) (principais sinais)

261, 219, 201, 175, 157, 127, 102, 91, 43

VII.5)Epoxidação com catalisador de Jacobsen e abertura do epóxido com KCN

Síntese de 3-acetóxi-2-ciano-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.13)



Em um balão de 10 mL pesou-se *N*-benzilóxicarbonil-2-pirrolina (7.6) (203 mg; 1mmol), (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di*terc*-butilsalicilideno)-1,2-cicloexanodiamina (catalisador de Jacobsen) (13 mg; 0,025 mmol) e N,O-metilmorfolina (29 mg; 0,25 mmol)) e dissolveu-se em 5 mL de acetonitrila, na presença de peneira molecular de 4 Å. Esta solução foi transferida com o auxílio de uma cânula e fluxo de argônio, à um balão de 25 ml, resfriado a 0^0 C, contendo iodosilbenzeno (440 mg; 2 mmols), 5 mL de acetonitrila e peneira molecular de 4 Å. Agitou-se por 2 horas quando então se observou total consumo do enecarbamato (reação acompanhada por CCD). Toda mistura reacional foi transferida com o auxílio de uma cânula e fluxo de argônio para um balão de 25 mL, resfriado a 0^0 C, contendo cianeto de potássio (520 mg; 8 mmols), 18-coroa-6 (528 mg; 2 mmols) e 5 mL de diclorometano . Deixou-se a temperatura elevar-se a temperatura ambiente e agitou-se por mais 24 horas. Adicionou-se à mistura reacional Na_2CO_3 (aq.) (5 mL) e agitou-se por 1 hora. Evaporou-se os solventes em rota-evaporador até a secura e o resíduo sólido foi lavado com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rota-evaporador. Ao óleo resultante, adicionou-se 5 mL de anidrido acético e 2 mL de piridina . Após 12 horas de agitação, evaporou-se o solvente em rota-evaporador e o óleo resultante foi dissolvido em 20 mL de diclorometano . Lavou-se a fase orgânica com HCl 10%(aq.) (10 mL) e Na_2CO_3 (aq.) (20 mL). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo de coloração castanha, bastante escura. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluindo com éter etílico), seguida de uma segunda purificação em coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluindo com hexano/acetato de etila 50%), obtendo-se 54 mg de (7.13) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (18% de rendimento).

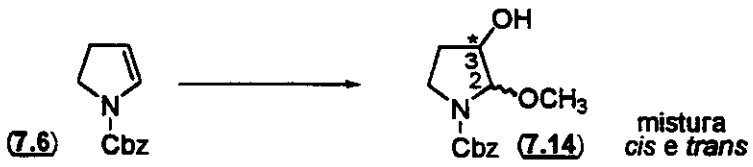
CARACTERIZAÇÃO

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (295 K)

1,80-2,40 [m, 2H-C(4)]; 1,96; 1,98; 2,07 (s, $OCOCH_3$); 3,10-3,80 (m); 4,43; 4,53 [s, H-C(2)]; 4,83-4,98 (m); 5,00-5,25 (m); 5,31 (d, J=4,4 Hz); 7,27-7,47 (m, $CH_2C_6H_5$)

VII.6.a) Epoxidação com catalisador de Jacobsen e abertura com metanol

Síntese de 3-hidróxi-2-metóxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.14)



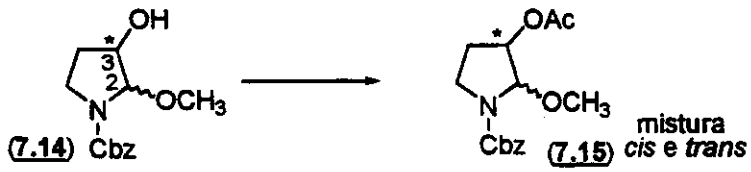
À um balão resfriado em banho de gelo contendo o enecarbamato (7.6) (203 mg; 1 mmol), adicionou-se (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di*terc*-butilsalicilideno)-1,2-cicloexanodiamina (catalisador de Jacobsen) (13 mg; 0,025 mmol), iodosilbenzeno (440 mg; 2 mmols), N,O-metilmorfolina (29 mg; 0,25 mmol), 10 mL de metanol e 2 mL de acetonitrila. Após 3 horas e 30 minutos, todo enecarbamato havia sido consumido (observação por CCD). Evaporou-se os solventes em rota-evaporador, obtendo-se um óleo castanho. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 1:1), obtendo-se 178 mg de (7.14) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (71% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,8-2,0 [m, 1H-C(4)]; 2,1-2,3 [m, 1H-C(4)]; 2,8-3,1 [m, H-C(5)]; 3,3 [s, 3H-OCH_3)]; 3,4 [s, 3H-OCH_3]; 4,0-4,2 [m, H-C(3)]; 4,9-5,0 [m, H-C(2)]; 5,1-5,2 [m, 2H-Cbz]; 7,3 [5H-Cbz]

VII.6.b) Reação de acetilação: síntese de 3-acetóxi-2-metóxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.15)



A um balão contendo o composto 3-hidróxi-2-metóxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.14) (251 mg; 1,0 mmol) foi adicionado 2 mL de anidrido acético, 1,0 mL de piridina e DMAP (12 mg; 0,1 mmol). Agitou-se por 4 horas. Após a evaporação dos voláteis em rota-evaporador, o óleo resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa de HCl (10%) e posteriormente com solução aquosa de Na_2CO_3. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4. filtrada e os voláteis evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelado. O produto foi purificado em coluna cromatográfica

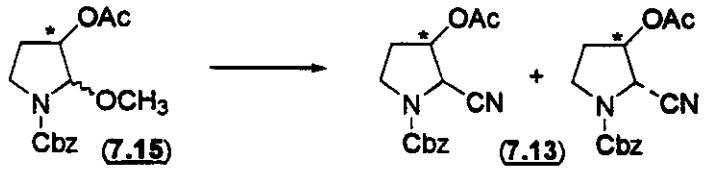
"flash" de sílica-gel (eluente hexano : acetato de etila 30%), obtendo-se 278 mg de (7.15) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (90% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

IV (filme, cm^{-1}) (principais sinais)

2991, 2955, 2905, 1738, 1713 , 1449, 1384, 1240

VII.6.c) Reação de troca: síntese de 3-acetóxi-2-ciano-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.13)



A um balão contendo o composto 3-acetóxi-2-metóxi-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.15) (154 mg; 0,50 mmol) dissolvido em 2 mL de diclorometano, resfriado a -72^0 C, adicionou-se cianeto de trimetilsilano (0,26 mL; 2 mmols). Adicionou-se gota a gota uma solução 2M em diclorometano de BF_3-Et_2O (0,5 mL; 1 mmol)). A mistura reacional foi agitada por 4 horas. Verteu-se a mistura reacional sobre um erlenmeyer contendo Na_2CO_3 (aq.) (10 mL) e diclorometano (20 mL). Agitou-se por 30 minutos e transferiu-se a mistura reacional para um funil de extração. Separou-se a fase orgânica e secou-se sob Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se e os voláteis foram evaporados em rota-evaporador, obtendo-se um óleo levemente alaranjado. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente éter etílico : hexano 30%), obtendo-se 212 mg de (7.13) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (70% de rendimento).

Obs: os estereoisômeros foram posteriormente separados em outra coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: éter etílico / hexano 30%).

CARACTERIZAÇÃO

Produto mais apolar : *trans*-(7.13)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

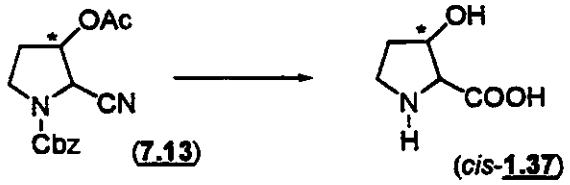
2,08 (s,3H-OAc); 2,2-2,5 [m, 2H-C(4)]; 3,5-3,8 [m, 2H-(5)]; 4,5, 4,6 [2s, H-C(2)]; 5,1 [s, 2H-Cbz]; 5,4 [d, J=4,4 Hz, H-C(3); 7,3 [m,5H-Cbz]

Produto mais polar : *cis* –(7.13)

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

2,18 (s,3H-OAc); 2,2-2,4 [m, 2H-C(4)]; 3,5-3,7 [m, 2H-(5)]; 4,9-5,0 [m, 1H-C(2)]; 5,2-5,3 [m, 2H-Cbz, H-C(3); 7,3 [m,5H-Cbz]

1.6.d) Reação de hidrólise ácida: síntese da *cis*-3-hidróxi-prolina (1.37)



(7.13) (*cis*-1.37)

A um balão contendo *cis*-3-acetóxi-2-ciano-*N*-benzilóxicarbonil-pirrolidina (7.13) (100 mg; 0,32 mmol) adicionou-se 25 mL de solução aquosa 6M HCl , acoplou-se um condensador de refluxo e em seguida o sistema reacional foi levado a refluxo por um período de 17 horas. Após este período, destilou-se a solução aquosa ácida, obtendo-se um sólido de coloração amarelada. O sólido foi purificado em uma coluna de troca iônica, contendo resina DOWEX 50x8 (200-400 Mesh), previamente ativada com 2,5 M HCl e lavada com água (50 mL). A amostra foi dissolvida em 2 mL de água , aplicada à coluna, eluída com água (100 mL) e depois com uma solução 0,5M piridina (200 mL). Após a evaporação, obteve-se 42 mg de (1.37), como um sólido branco (80% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO (dados de acordo com a literatura[1])

RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O, ppm)

1,93-2,16 [m, 2H-C(4)]; 3,29-3,46 [m, 2H-(5)]; 4,25 [d, J=4,0 Hz, H-C(2)]; 4,54 [s, H-C(3)]

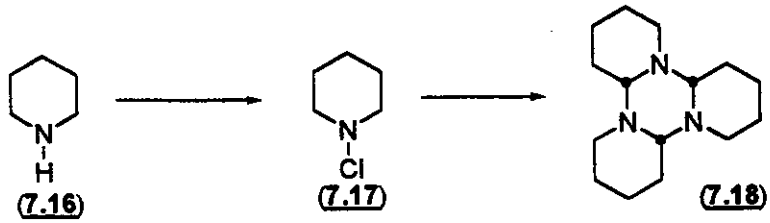
RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O, ppm)

32 (CH_2); 43 (CH_2); 65 (CH); 70 (CH); 168 (C=O)

$[\alpha]_D$ = -8,0 (c = 1, H_2O) ; -8,1 (c = 5, H_2O)

IVII.1) Preparação de enecarbamato (7.20)

IVII.1.a) Preparação do trímero da 1-piperideína (7.18)



(7.16) (7.17) (7.18)

Síntese do acetato de piperidíneo

Ao balão de 2 bocas contendo piperideína (156 mmols) resfriado em banho de gelo, adicionou-se, gota a gota, ácido acético glacial (1 equivalente). Adicionou-se gelo moído para a dissolução do acetato de piperidíneo. Obteve-se assim uma solução limpida e viscosa do acetato de piperidíneo, que foi empregada a seguir sem qualquer purificação.

Síntese do *N*-cloro-piperidina (**7.17**)

Ao balão resfriado em banho de gelo/NH_4Cl, adicionou-se uma solução de hipoclorito de cálcio 1,15 M (171,8 mmols). Sob forte agitação adicionou-se, com o auxílio de um funil de extração, a solução recém-preparada do acetato de piperidíneo. Agitou-se por mais 15 minutos. A solução de coloração amarelada foi extraída com éter etílico (3x40 mL). O extrato etéreo foi seco sob Na_2SO_4, durante 12 horas, na geladeira. Concentrou-se a solução em banho de água (aproximadamente 50^0 C) com agitação magnética.

Síntese do trímero (**7.18**)

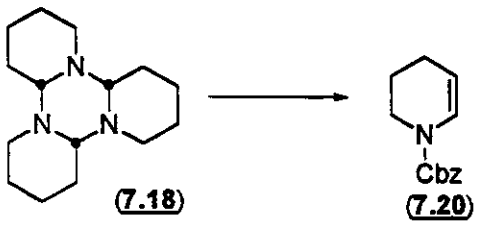
Em um balão de 3 bocas equipado com funil de adição e condensador de refluxo, adicionou-se hidróxido de potássio (515 mmols) em 100 mL de etanol. Deixou-se sob refluxo, com a completa dissolução do hidróxido de potássio. Adicionou-se lentamente, durante 2 horas e 30 minutos, a solução concentrada recém-preparada de *N*-cloro-piperideína, com o auxílio de um funil de adição, sob a solução etanólica de hidróxido de potássio, em refluxo e sob forte agitação. Agitou-se a suspensão amarelada por 2 horas e a temperatura ambiente, por mais 24 horas. Filtrou-se a suspensão com um funil sinterizado e lavou-se com etanol absoluto. Evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. Adicionou-se água (60 mL) e extraiu-se com éter etílico (3x20 mL). Secou-se sob Na_2SO_4. Filtou-se e evaporou-se os voláteis em rota-evaporador. Adicionou-se acetona (6 mL) e deixou-se em um freezer durante 12 horas. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com acetona (resfriada a -20^0 C). Obteve-se cristais de cor amarelada. O balão contendo o trímero foi guardado em um recipiente seco contendo hidróxido de potássio.

CARACTERIZAÇÃO

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

22,8 [CH_2-C(4)]; 25,8 [CH_2-C(5)]; 29,20 [CH-C(3)]; 46,4 [CH_2-C(6)]; 82,0 [CH-C(2)]

IVII.1.b) Síntese do enecarbamato *N*-benzilóxicarbonil-2-piperideína (7.20)



(**7.18**) (**7.20**)

À um balão de 2 bocas contendo um condensador de refluxo acoplado adicionou-se o trímero (**7.18**) (840 mg; 2 mmols), 10 mL de THF e trietilamina (0,55 mL; 4 mmols). Refluxou-se a mistura reacional e adicionou-se lentamente uma solução do cloroformato de benzila (0,57 mL; 4 mmols)

dissolvido em 1 mL de THF. Agitou-se sob refluxo por mais 2 horas e 30 minutos. A suspensão formada foi filtrada e removeu-se os voláteis em rota-evaporador, obtendo-se um óleo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 30%), obtendo-se 282 mg de (7.20) (65% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

1,70-1,90 (m, 2H); 2,00-2,10 (m, 2H); 3,60-3,70 (m, 2H); 4,82-44,87 (m, 0,5H); 4,93-5,08 (m, 0.5H); 5,17 ($C\underline{H}_2C_6H_5$); 6,79 (d, J=8,4 Hz, 0,5H); 6,88 (d, J=8,4 Hz, 0,5 H); 7,25-7,37 (m, ($CH_2C_6\underline{H}_5$)

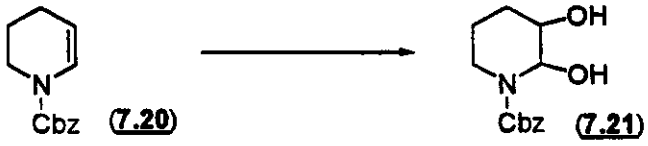
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm)

20,9 (CH_2); 21,1 (CH_2); 21,2 (CH_2); 41,9 (CH_2); 42,1 (CH_2); 67,0 (CH_2); 106,3 (CH); 106,7 (CH); 124,9 (CH); 125,3 (CH); 128,0 (C_6H_5); 128,1 (C_6H_5); 128,5 (C_6H_5); 136,0 (C); 153,2 (C=O); 153,6 (C=O)

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

3032, 2949, 1705, 1653, 1410, 1348, 1255, 1232, 1107, 764, 696

IVII.1.a) Reação de diidroxilação não-assimétrica: síntese de 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-piperidina (7.21)



A um balão de 50 mL contendo $K_2OsO_2(OH)_4$ (2,6 mg; 0,007 mmol), $K_3Fe(CN)_6$ (700 mg; 2,1 mmols), K_2CO_3 (2,1 mmols), Dabco (22 mg; 0,2 mmol), em 8 mL de *t*-butanol e 10 mL de água, resfriado em um banho de gelo, foi adicionado uma solução da *N*-benzilóxicarbonil-2-piperideína (7.20) (65 mg; 0,3 mmol) em 2 mL de *t*-butanol . Deixou-se a temperatura elevar-se a temperatura ambiente, e após 24 horas de agitação o material de partida havia sido totalmente consumido (observação por CCD). Adicionou-se sulfito de sódio (sólido) e agitou-se a mistura reacional por mais 30 minutos. Evaporou-se os solventes em rota-evaporador até a secura e o sólido resultante foi lavado com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e o solvente evaporado em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi purificado por uma filtração em sílica (eluente: acetato de etila), obtendo-se 66 mg de (7.21) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (90% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$,ppm) (295K)

1,2-2,0 [m, 2H- C(4), 2H-C(5)]; 3,0-3,2 [m, H-C(6)]; 3,4-3,6 [m, H-C(3)]; 3,8-4,0 [m, H-C(6)]; 5,1 (s, 2H-Cbz); 5,6 [s largo, H-C(2)]; 5,8 [s largo, H-C(2)]; 7,3 [5H-Cbz]

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) (323 K)

1,4-2,0 [m, 2H- C(4), 2H-C(5)]; 3,1 [m, H-C(3)]; 3,2 [m, H-C(6)]; 3,3-3,4 [m, H-C(3)]; 3,5-3,7 [m, H-C(6)]; 5,1 (s, 2H-Cbz); 5,6 [d, $J_{2,3}$=2,5 Hz, H-C(2)]; 5,8 [d, $J_{2,3}$=3,3 Hz, H-C(2)]; 7,3 [5H-Cbz]

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

23,2; 24,5; 26,2 [CH_2-C(4), CH_2-C(5)]; 37,8; 38,5 [CH_2-C(6)]; 66,8 [CH]; 67,3 [CH_2-Cbz]; 68,9 [CH]; 76,3 [CH]; 77,9[CH]; 127,5 [CH-Cbz]; 128,1 [CH-Cbz]; 128,2 [CH-Cbz]; 128,5 [CH-Cbz]; 136,2 [C-Cbz]; 156,1 [C=O]; 157,0 [C=O]

IV (filme) (cm^{-1})

3412, 3033,2948, 2877, 1681, 1498, 1427, 1346, 1259, 1186, 1157, 1072, 1039, 993

IVII.1.b) Reação de diidroxilação assimétrica: síntese de 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-piperidina (7.21)

A um balão de 25 mL contendo o reagente AD-mix-α (0,14 g), 3 mL de *t*-butanol e 5 mL de água , resfriado em um banho de gelo, adicionou-se *N*-benzilóxicarbonil-2-piperideína (7.20) (21mg; 0,1 mmol) dissolvido em 2 mL de *t*-butanol . Deixou-se a temperatura se elevar a temperatura ambiente e após 24 horas todo o enecarbamato havia sido consumido (reação acompanhada por CCD). Adicionou-se sulfito de sódio (sólido) e agitou-se por mais 30 minutos. Evaporou-se todo o solvente em rota-evaporador até a secura e o sólido resultante foi lavado com acetato de etila (3 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em rota-evaporador, obtendo-se um óleo incolor. O produto foi purificado por uma filtração em sílica (eluído com acetato de etila), obtendo-se 22 mg de (7.21) (mistura de isômeros *cis* e *trans*) (89% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

O produto foi caracterizado por RMN ^{1}H, apresentando os mesmos sinais que o produto da reação da diidroxilação não-assimétrica, descrito anteriormente.

IVII.1.c) Reação de epoxidação com catalisador de Jacobsen e abertura do epóxido com água: síntese de 3,2-diidroxi-*N*-benzilóxicarbonil-piperidina (7.21)

Em um balão de 50 mL, resfriado em banho de gelo, foi adicionado *N*-benzilóxicarbonil-2-piperideína (7.20) (151 mg; 0,7 mmol), (S,S)-(+)-N,N'-Bis(3,5-diterc-butilsalicilideno)-1,2-cicloexanodiamina (catalisador de Jacobsen) (13 mg; 0,025 mmol) e N,O-metilmorfolina (29 mg; 0,25 mmol)) em 5 mL de acetonitrila, adicionou-se o iodosilbenzeno (440 mg; 2 mmols). Deixou-se a temperatura se elevar a temperatura ambiente e após 12 horas de agitação, adicionou-se 1 mL de água e agitou-se por mais 4 horas. Após a evaporação dos solventes em rota-evaporador, dissolveu-se o óleo resultante em clorofórmio. Filtrou-se em Celite (eluindo com clorofórmio). Após a evaporação dos solventes em rota-evaporador, obteve-se um óleo de coloração castanha. O óleo foi purificado em uma coluna cromatográfica "flash" de sílica-gel (eluente: hexano / acetato de etila 50%), obtendo-se 87 mg de (7.21) (50% de rendimento).

CARACTERIZAÇÃO

O produto foi caracterizado por RMN ^1H, apresentando os mesmos sinais que o produto obtido pela reação de diidroxilação não assimétrica.

IVII.1.d) ANÁLISE DOS DIÓIS (7.21) POR CLAE COM COLUNA QUIRAL

Coluna : CHIRALCEL OD (10μm) (4,6 x 250 mm) Detector : ultravioleta (λ =254 nm)

Foram testados os seguintes eluentes e em diferentes fluxos:

(1) hexano/isopropanol 5% Fluxo: 0,7 mL/min; 1,0 mL/min; 1,3 mL/min

(2) hexano/isopropanol 10% Fluxo: 0,7 mL/min; 1,0 mL/min; 1,3 mL/min

(3) hexano/isopropanol 15% Fluxo: 0,7 mL/min; 1,0 mL/min; 1,3 mL/min

Não houve uma boa separação dos todos os sinais em nenhuma das condições testadas.

IVII.1.e) ANÁLISE DOS DIÓIS (7.21) POR CG COM COLUNA QUIRAL

Coluna:

Condições testadas:

(1) $T_{inicial}$ = 100^{0}C (1min.) taxa = 20^{0}C/min. T_{final}=180^{0}C (10 min.) (fluxo 4,3 psi)

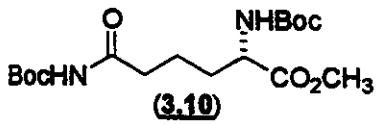
(2) T = 180^{0}C (40 min.) (fluxo 4,3 psi)

(3) T = 190^{0}C (40 min.) (fluxo 4,3 psi)

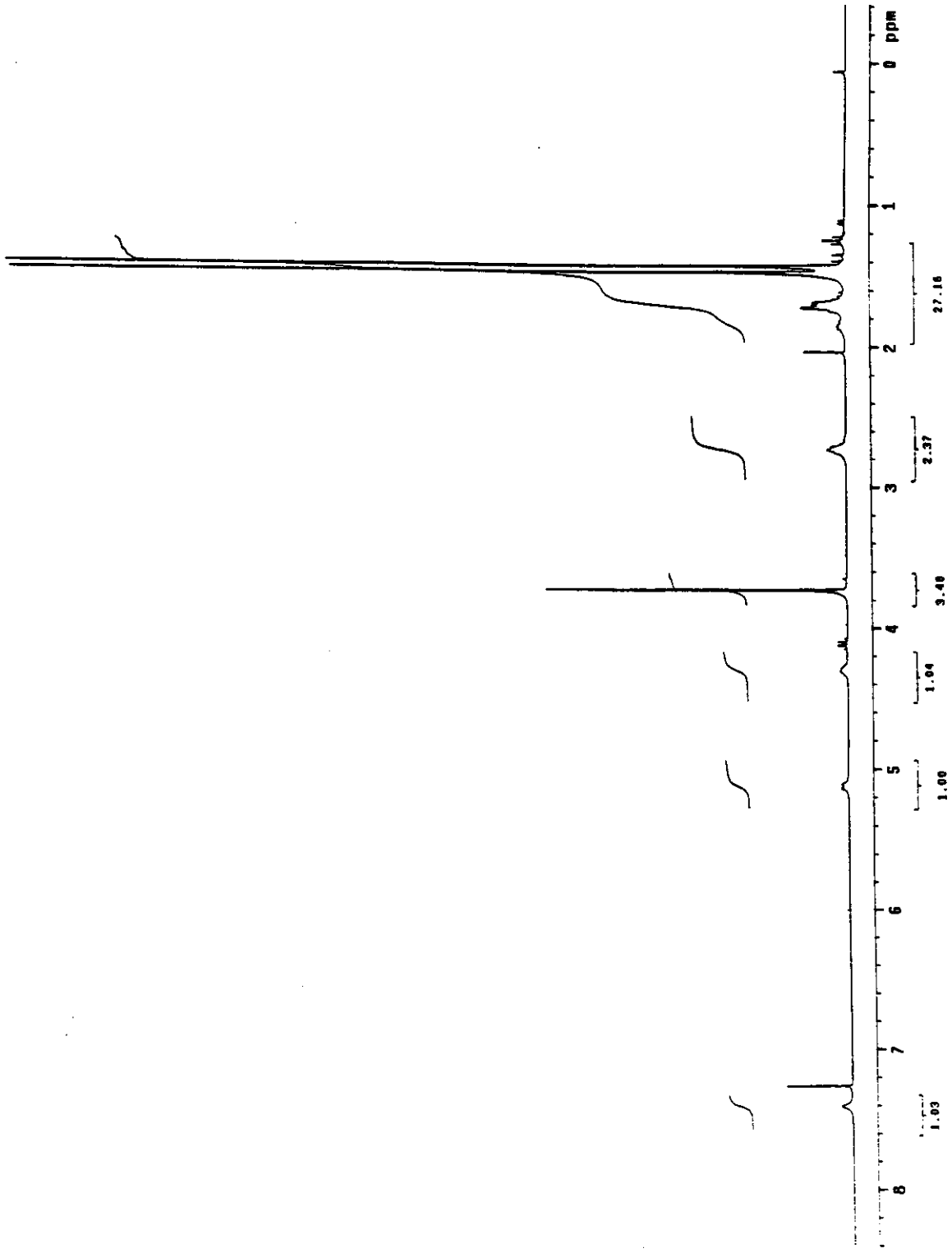
Em nenhuma das condições testadas, houve a separação dos sinais.

APÊNDICE : ESPECTROS

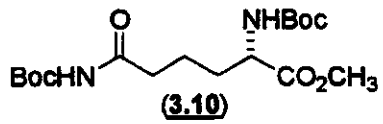
COMPOSTO (3.10) : RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



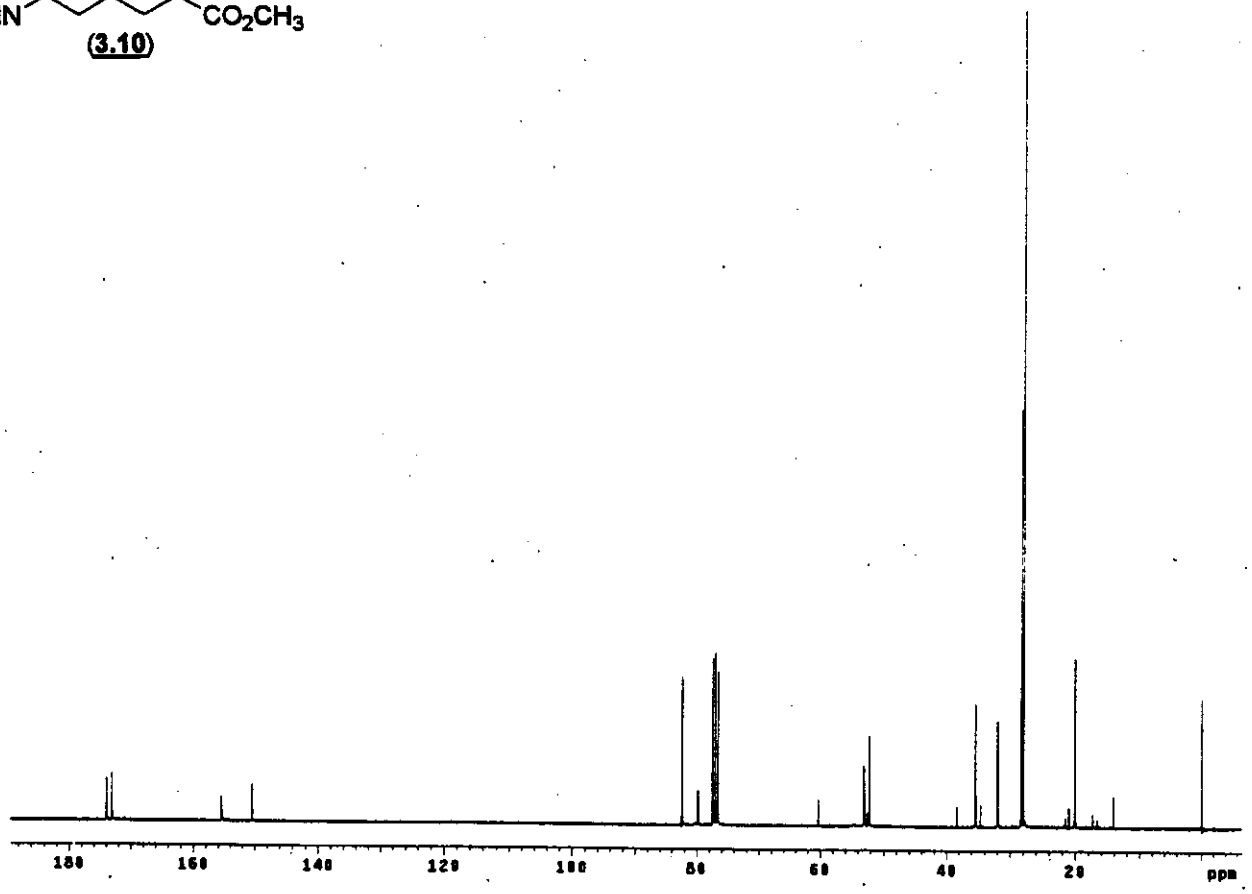
(3.10)



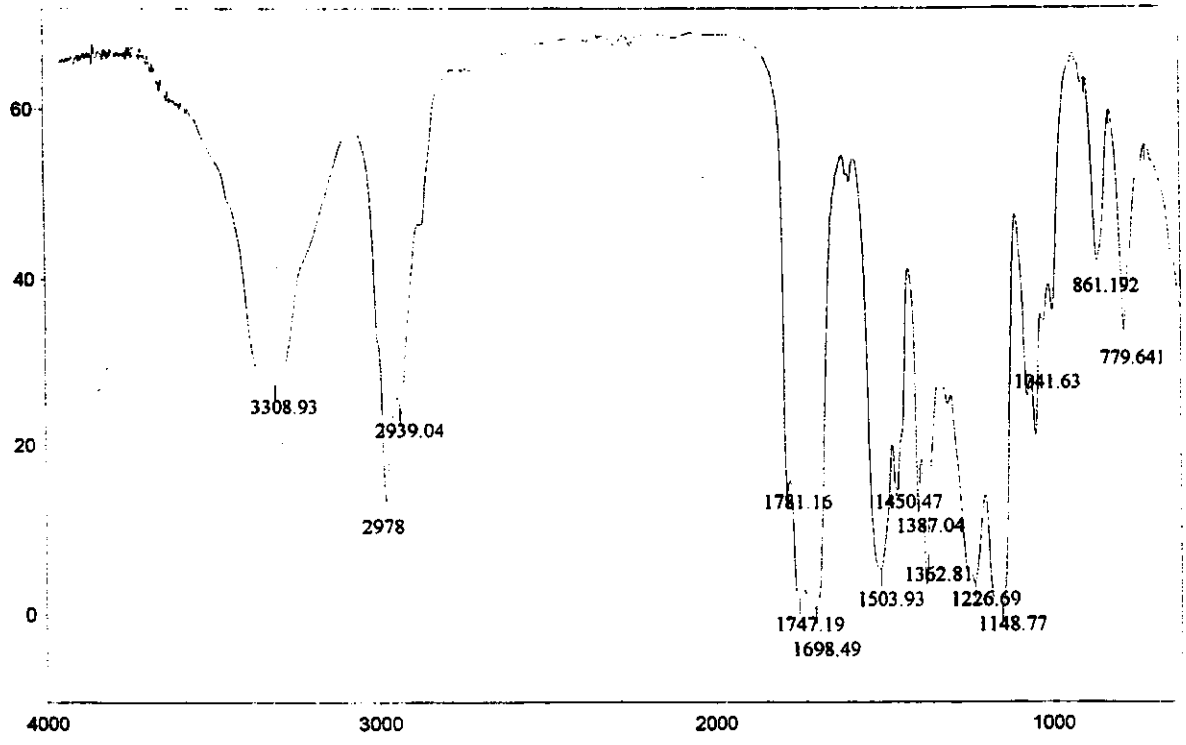
COMPOSTO (3.10) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



(3.10)

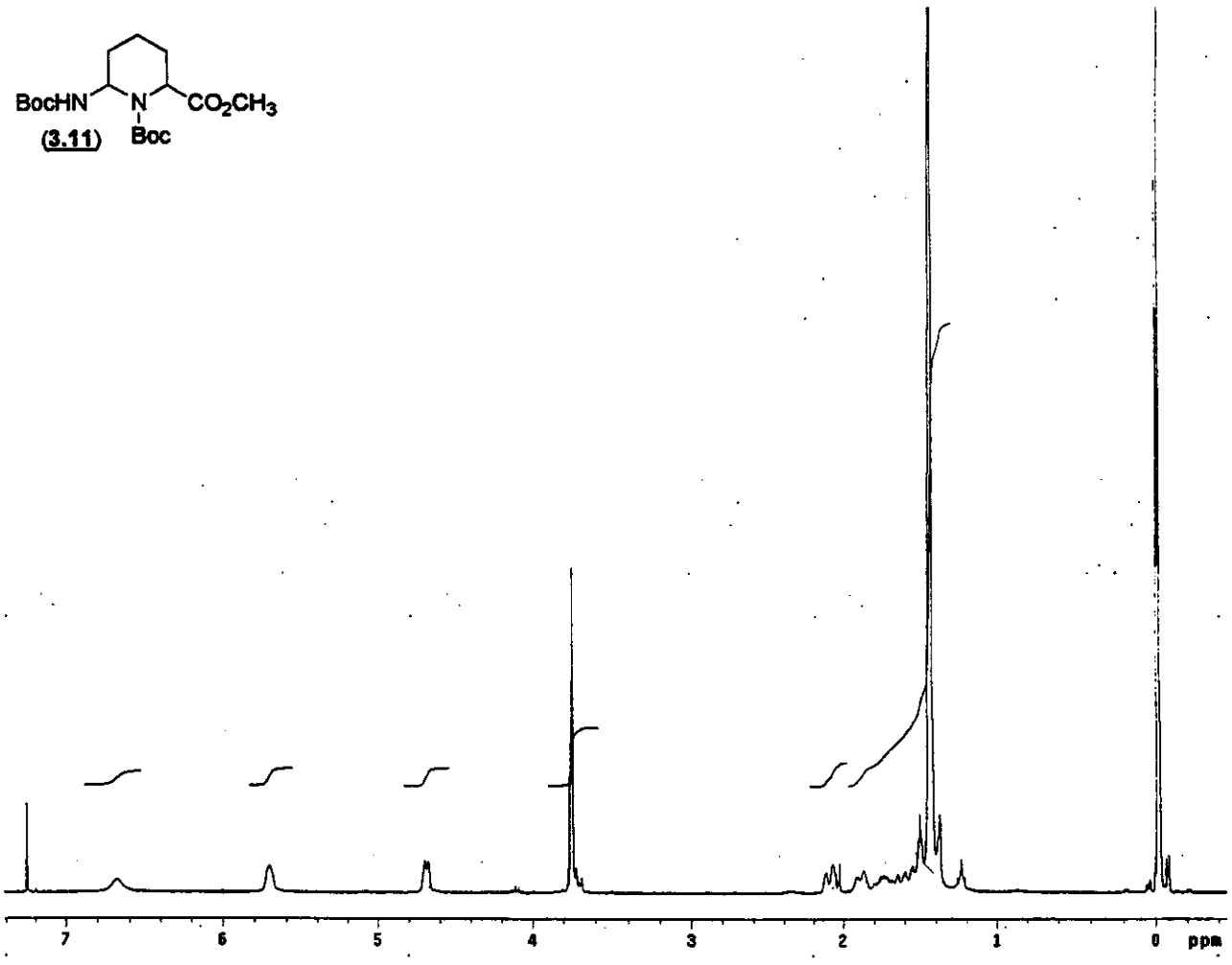


COMPOSTO (3.10) : IV (filme, cm^{-1})

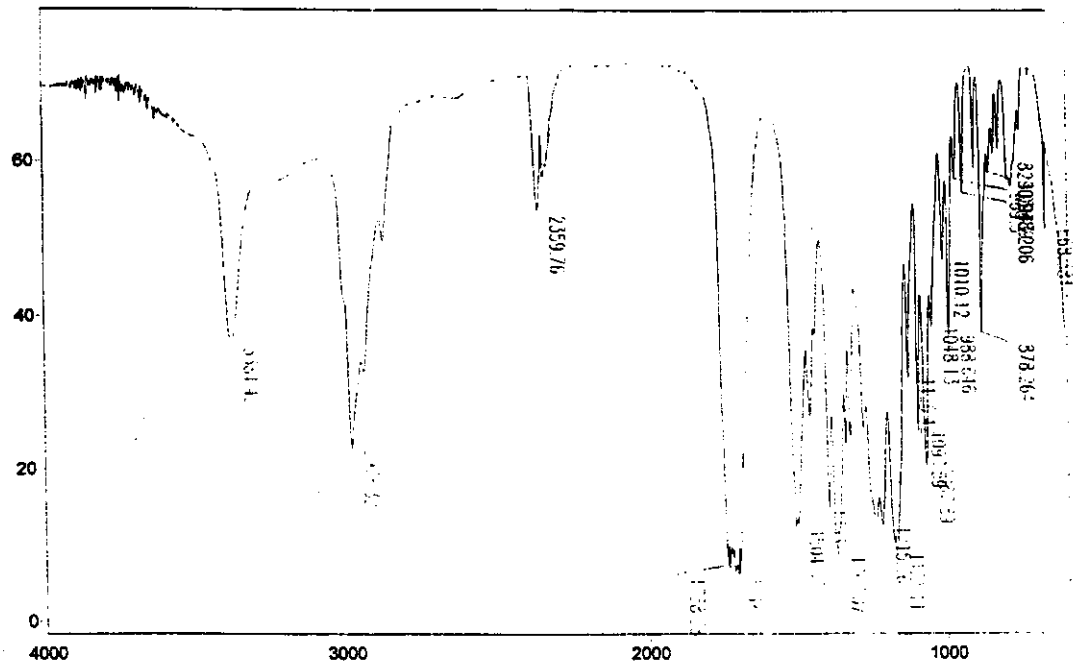


COMPOSTO (3.11) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

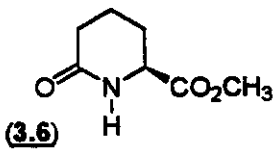
(3.11)



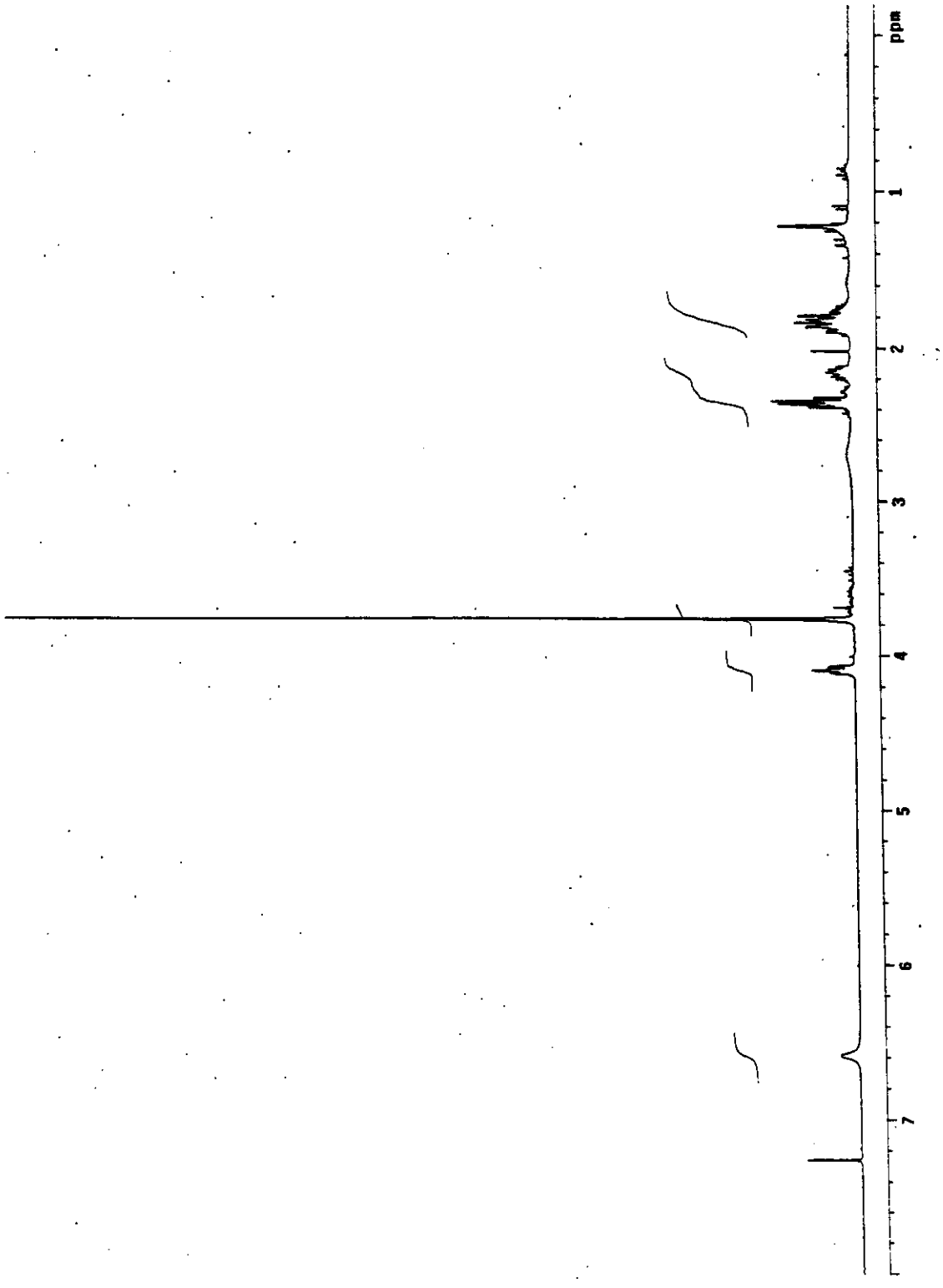
COMPOSTO (3.11) : IV (filme, cm^{-1})



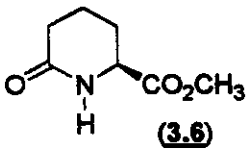
COMPOSTO (3.6) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



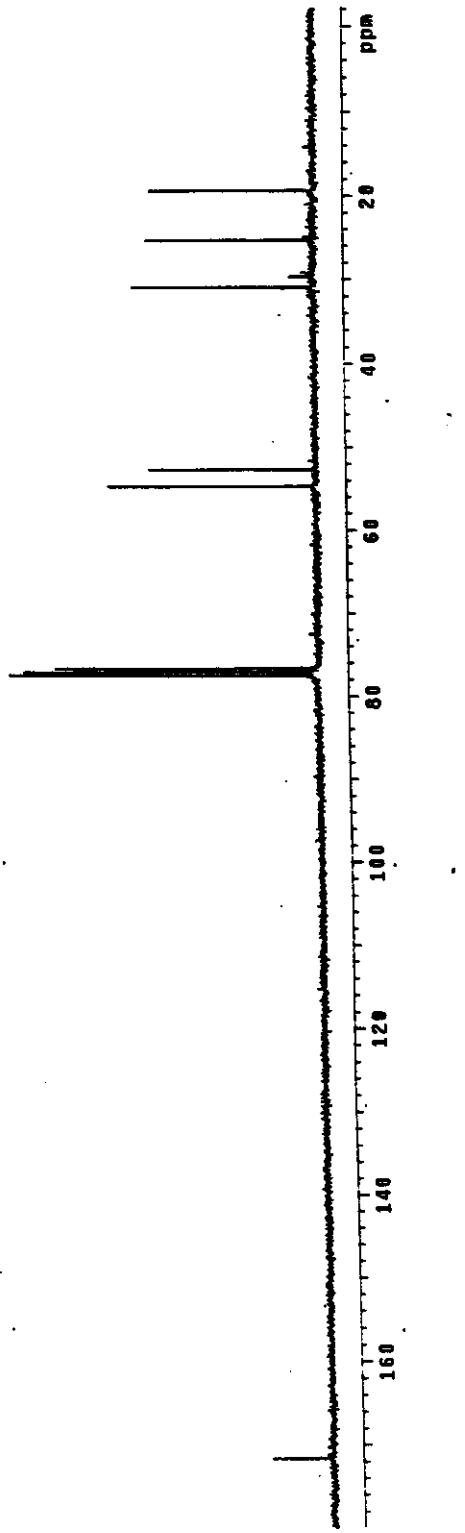
(3.6)



COMPOSTO (3.6) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

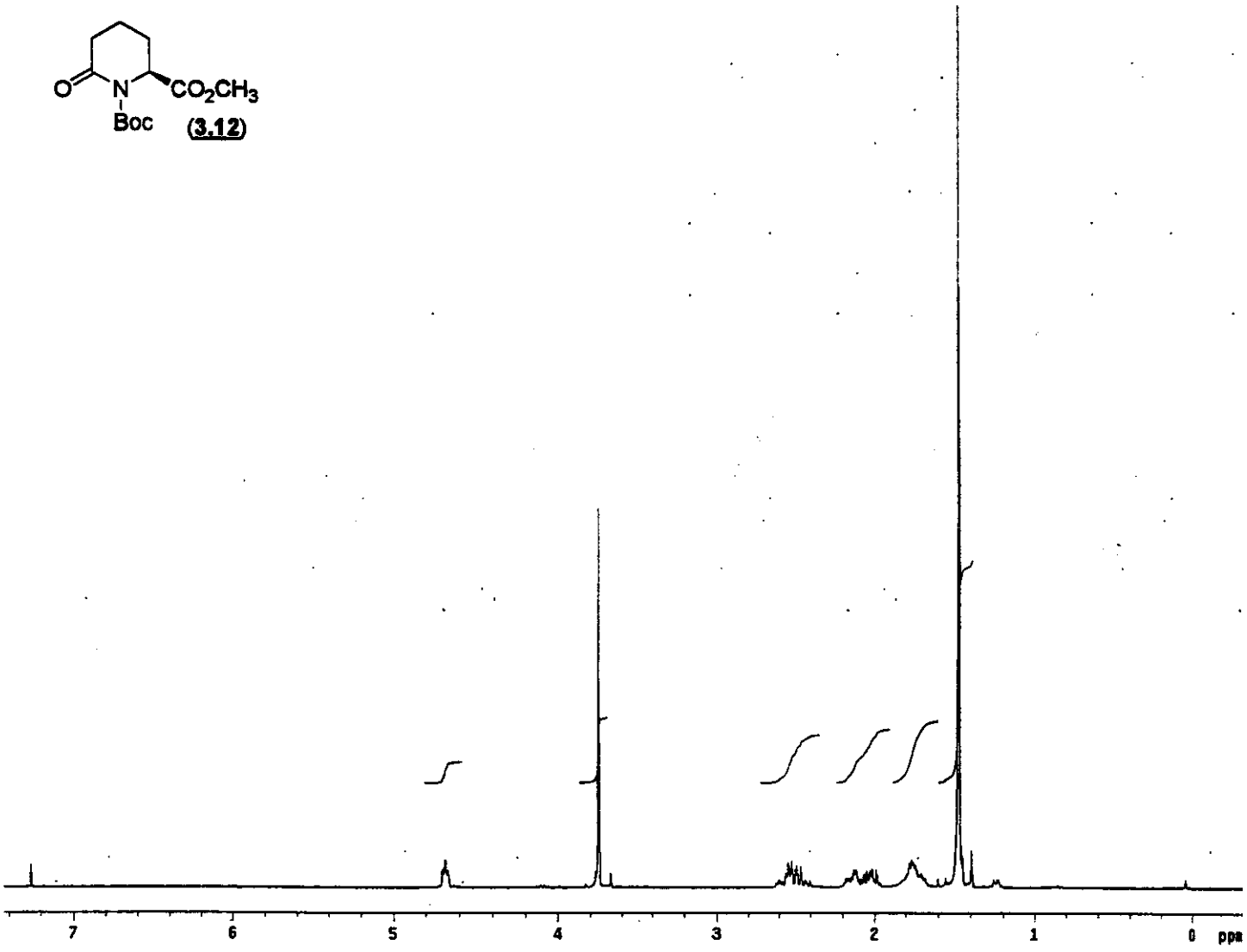


(3.6)

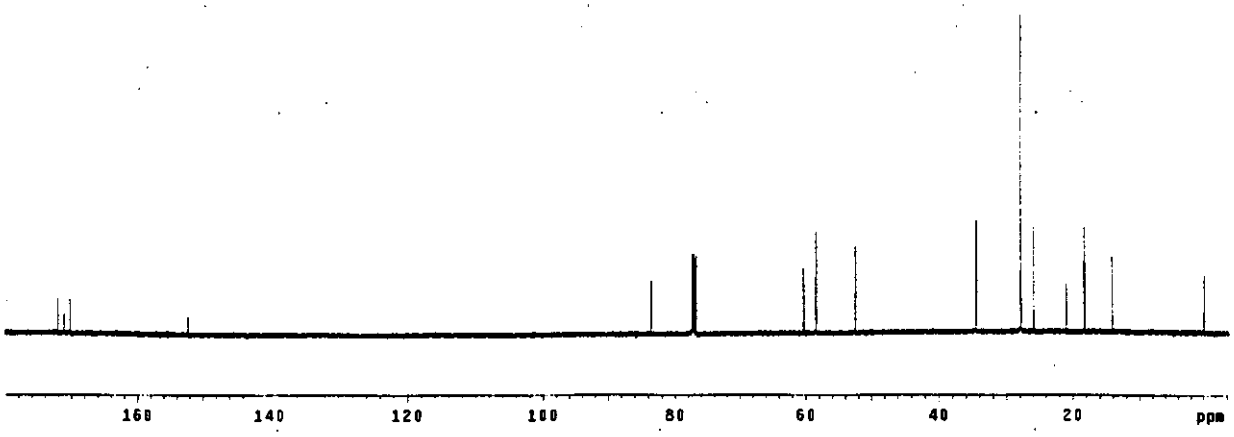


COMPOSTO (3.12) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

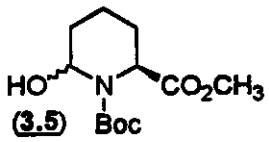
(3.12)



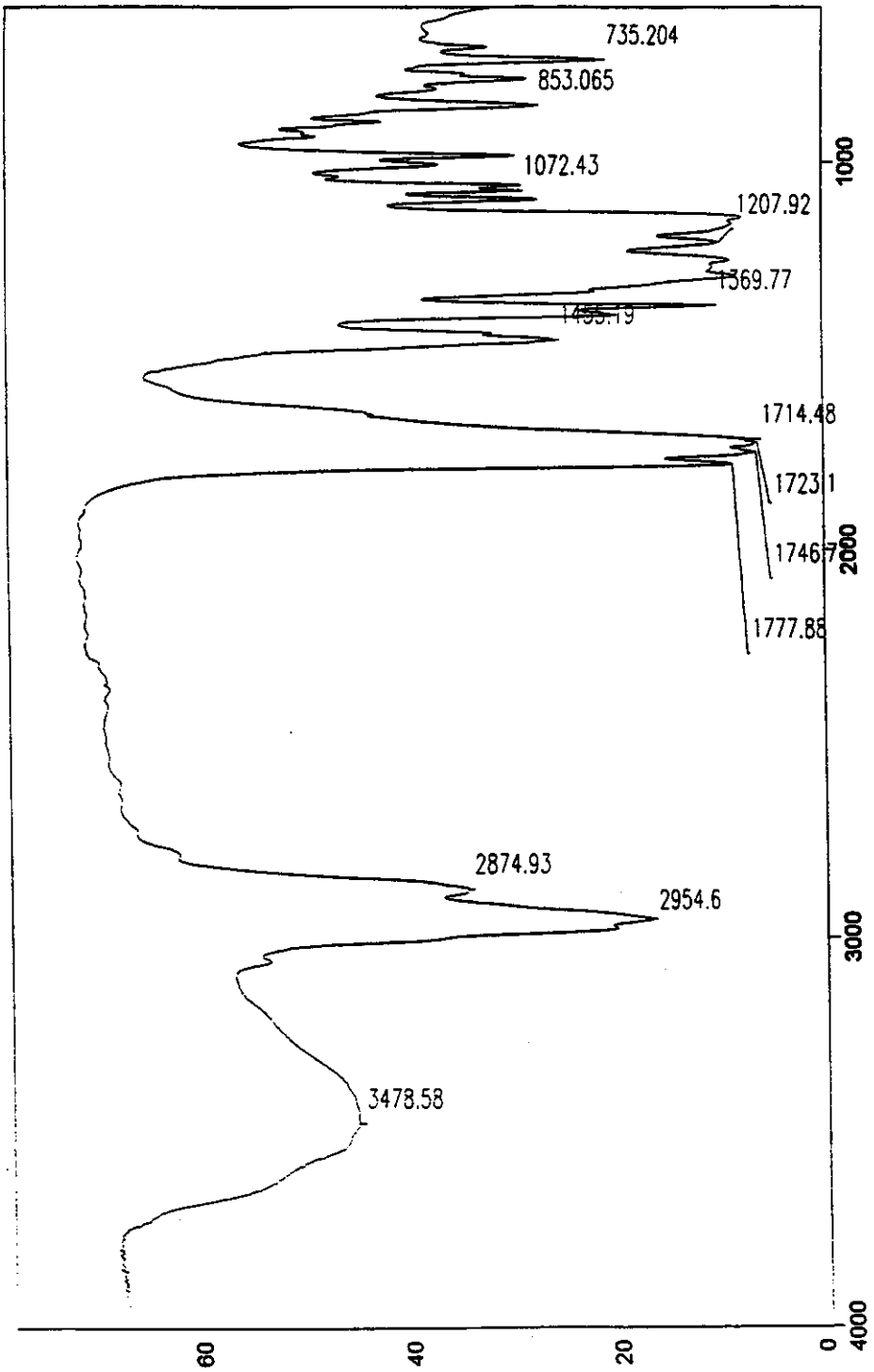
COMPOSTO (3.12) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



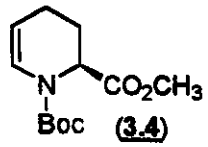
COMPOSTO (3.5) : IV (filme, cm^{-1})



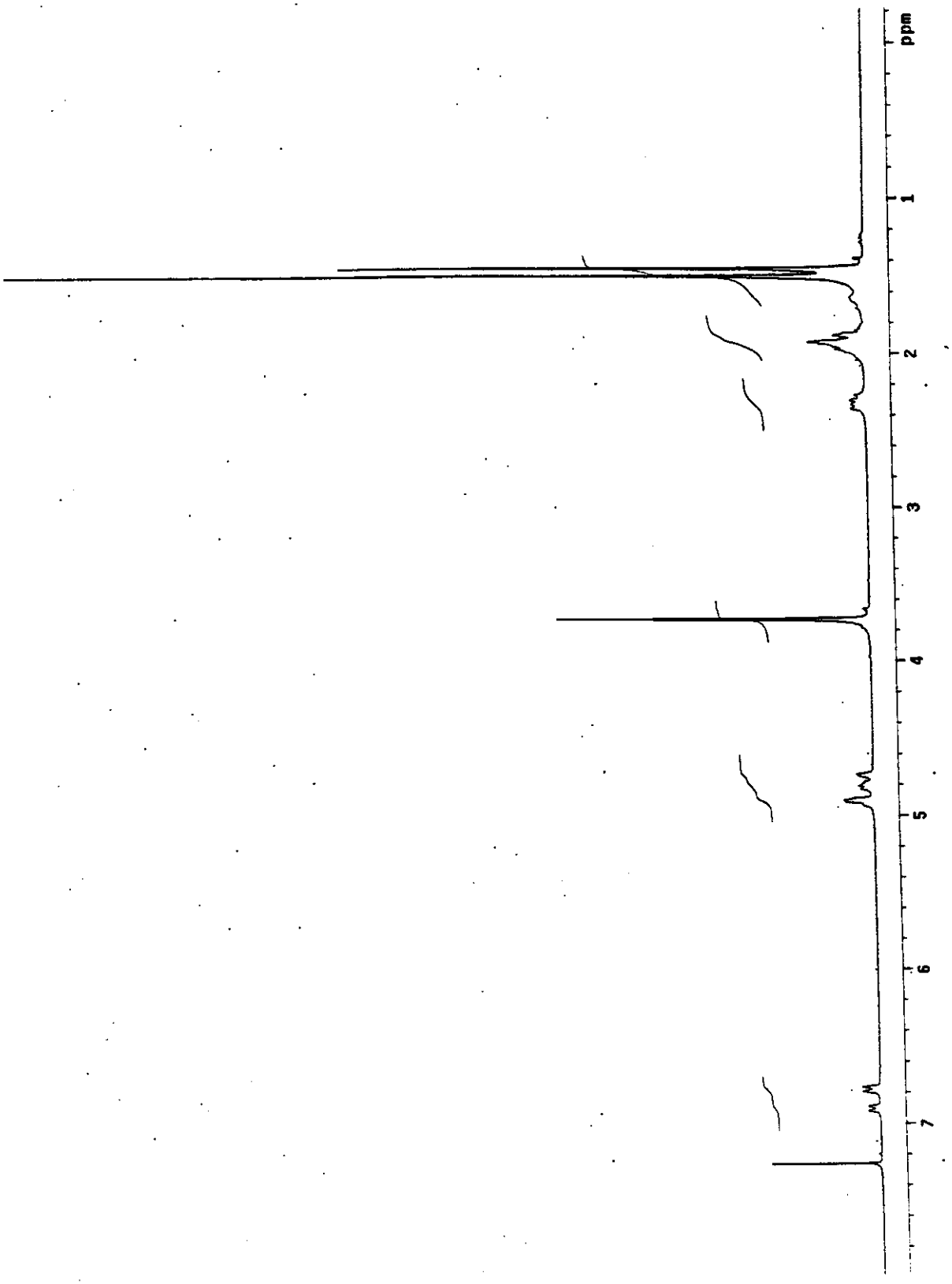
(3.5)



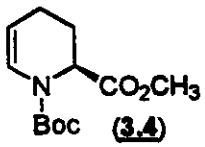
COMPOSTO (3.4) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



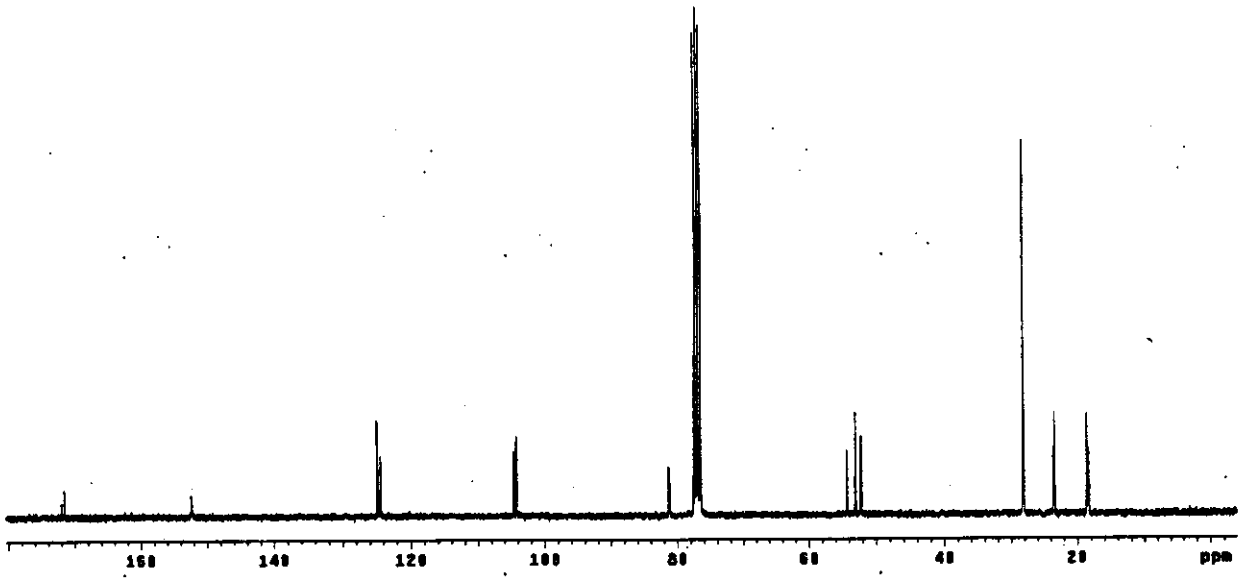
(3.4)



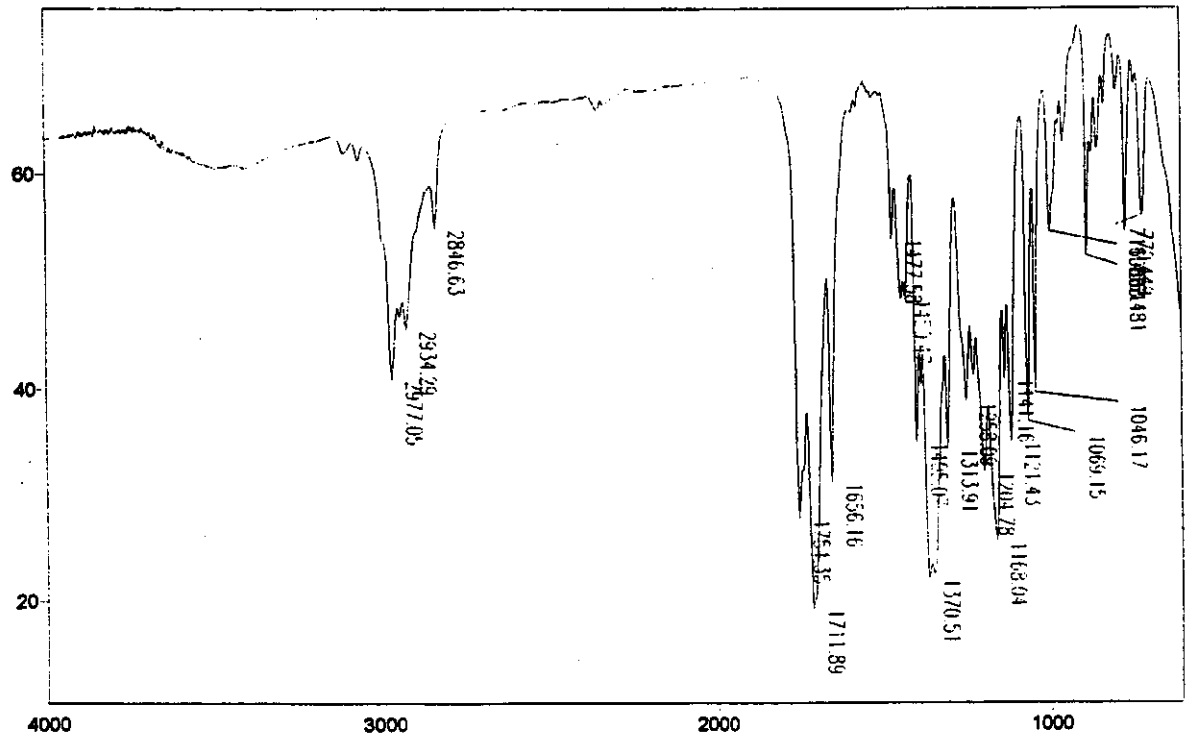
COMPOSTO (3.4) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



(3.4)

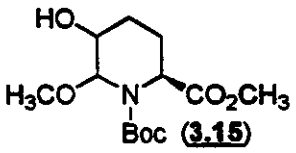


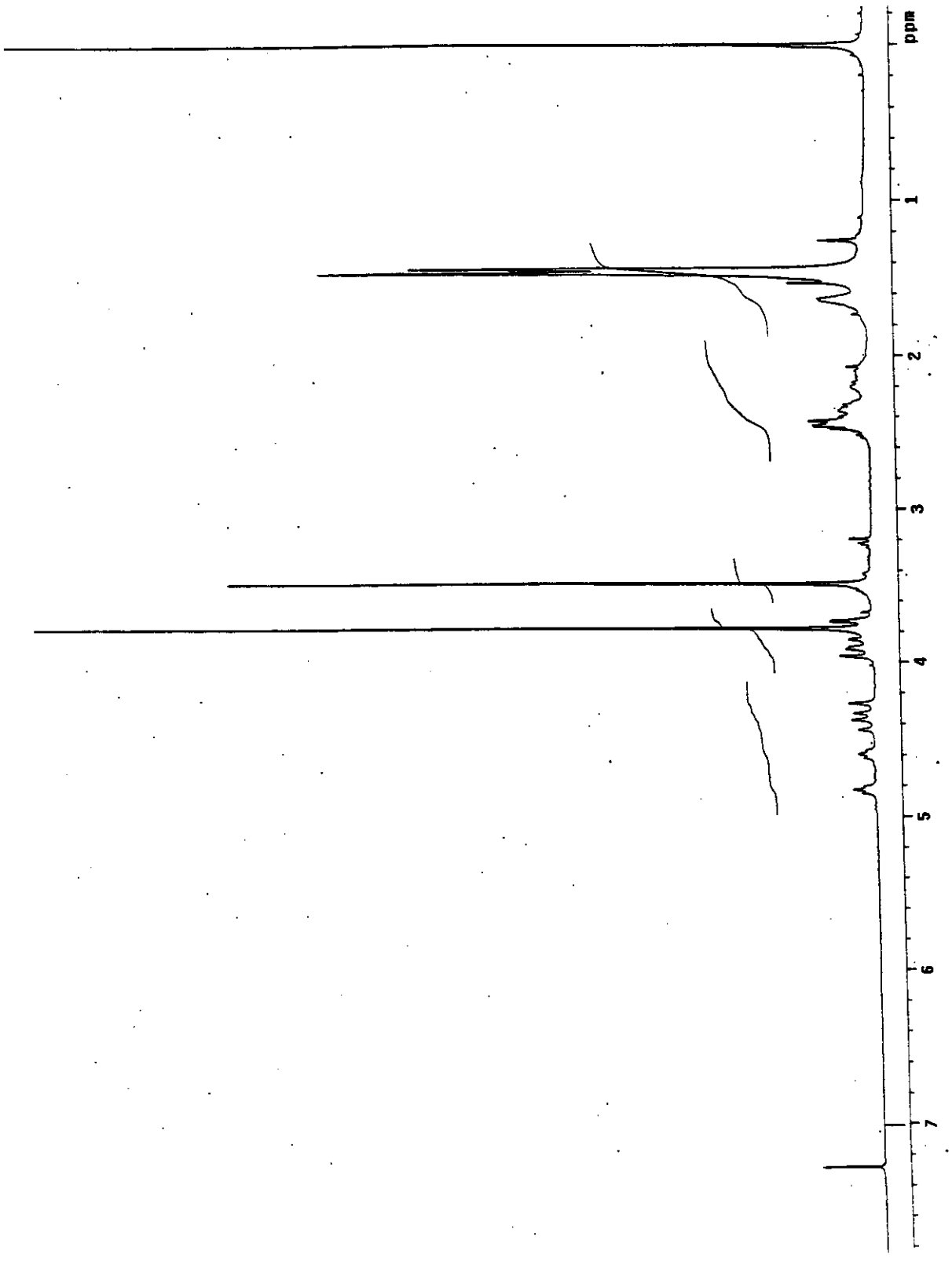
COMPOSTO (3.4) : IV (filme, cm^{-1})



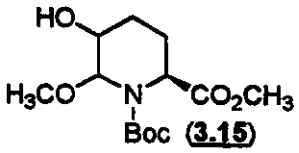
UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

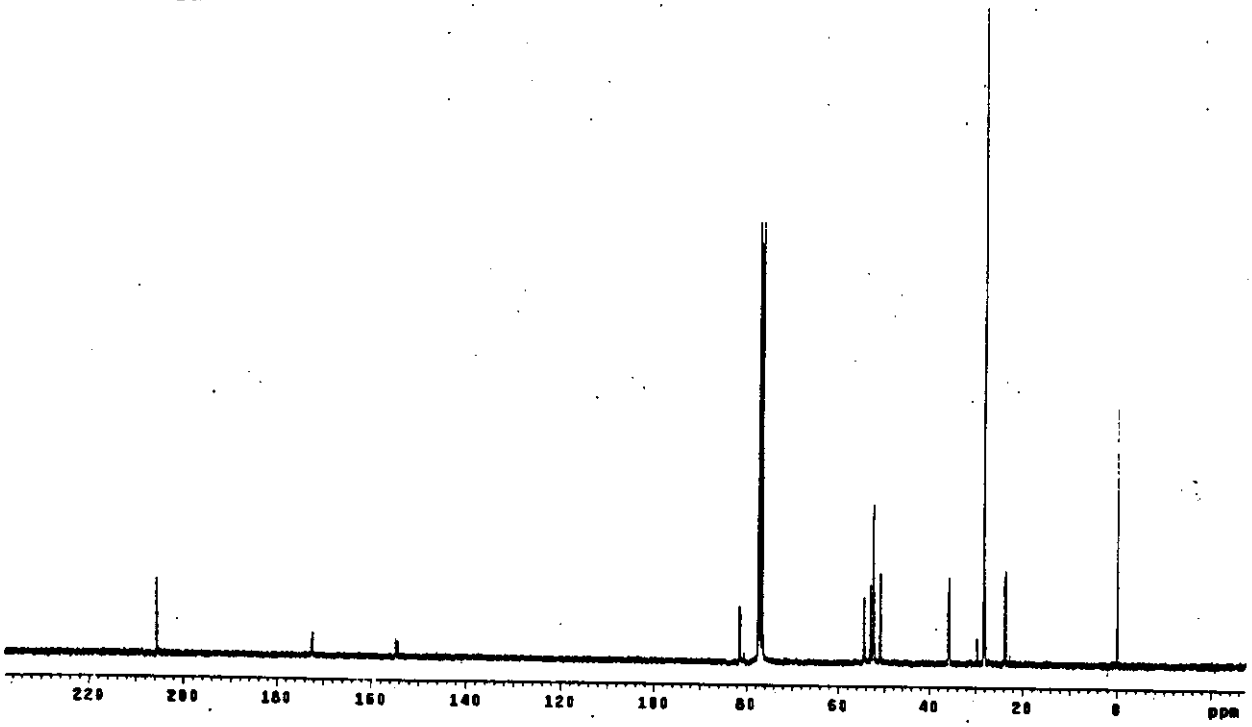
COMPOSTO (3.15) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



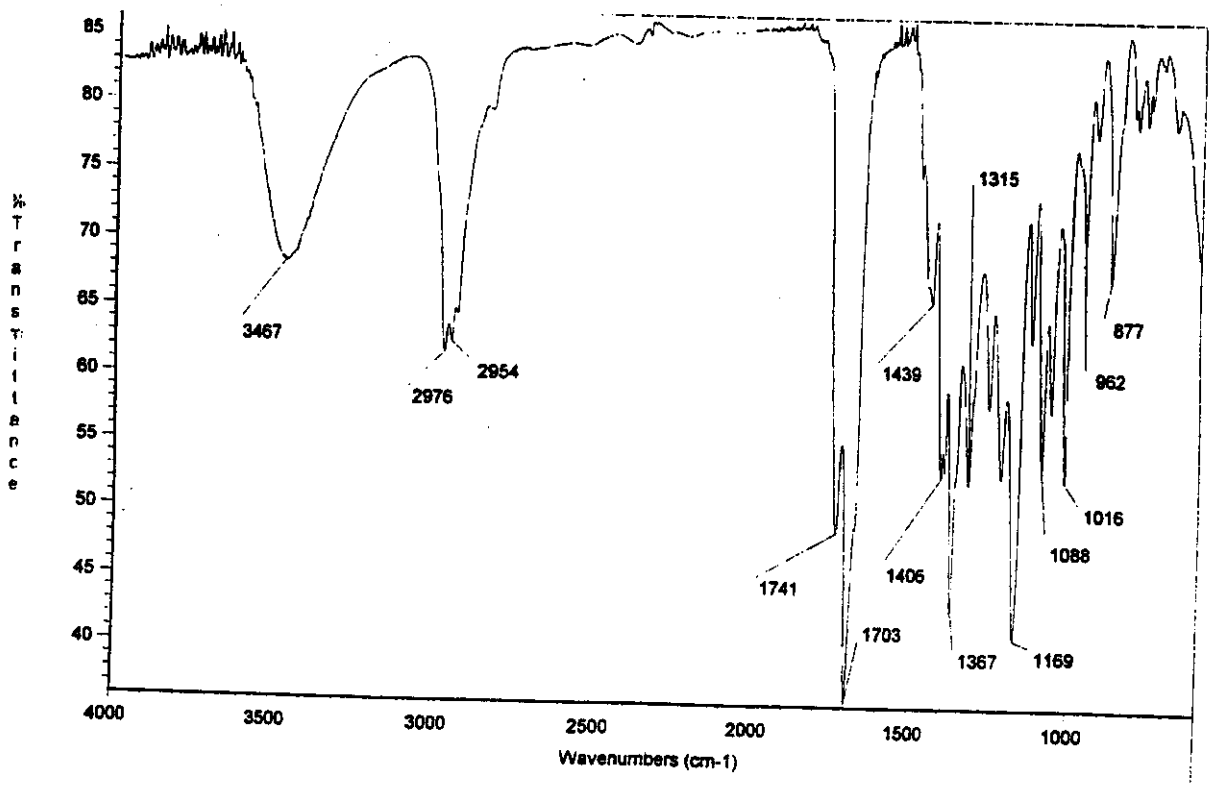


COMPOSTO (3.15) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

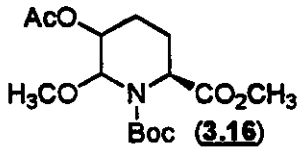


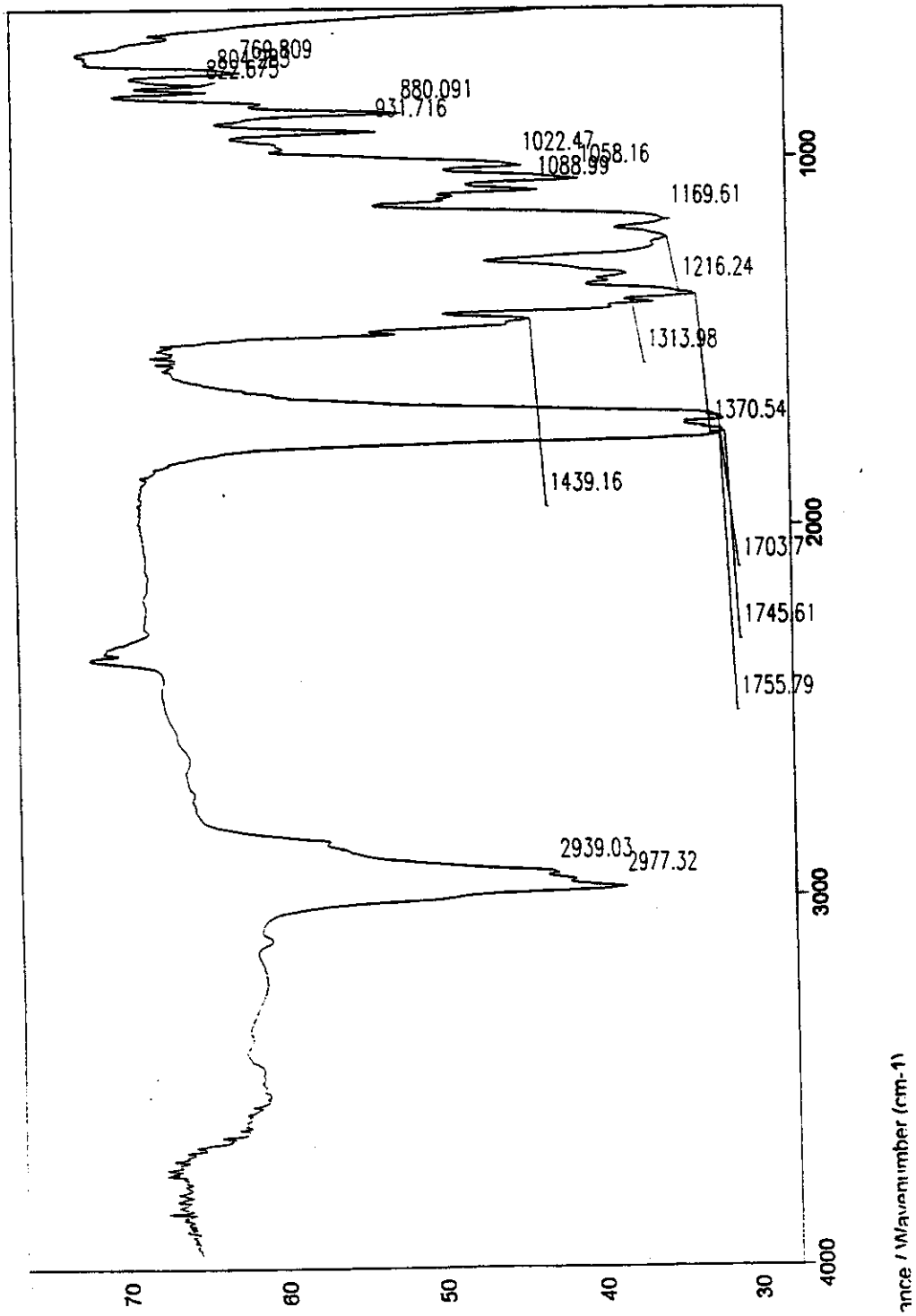


COMPOSTO (3.15) : IV (filme, cm^{-1})

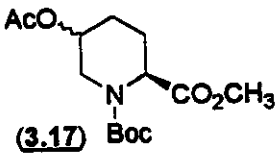


COMPOSTO (3.16) : IV (filme, cm^{-1})

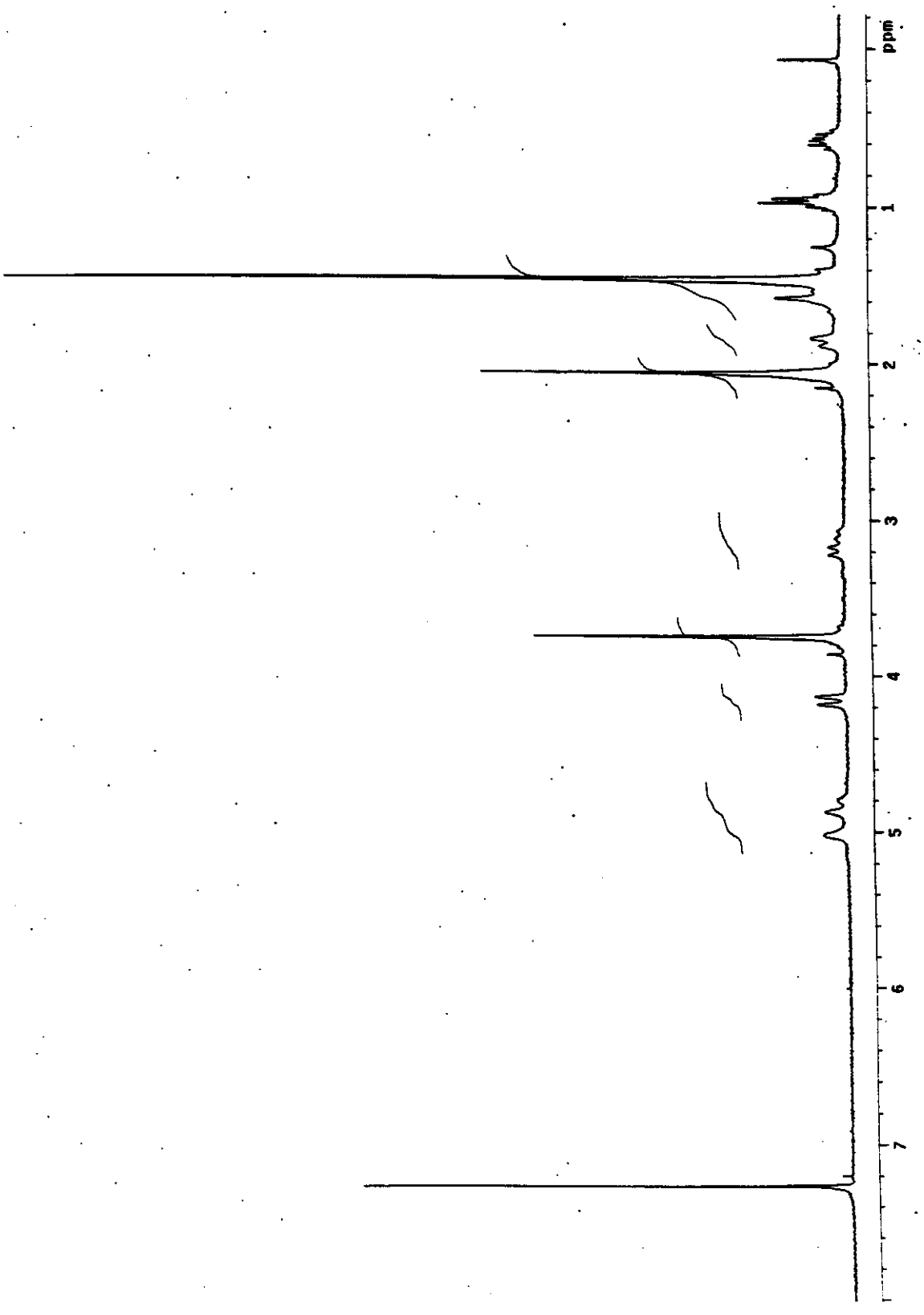




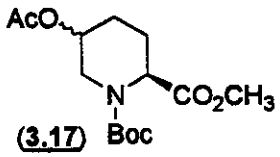
COMPOSTO (3.17) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



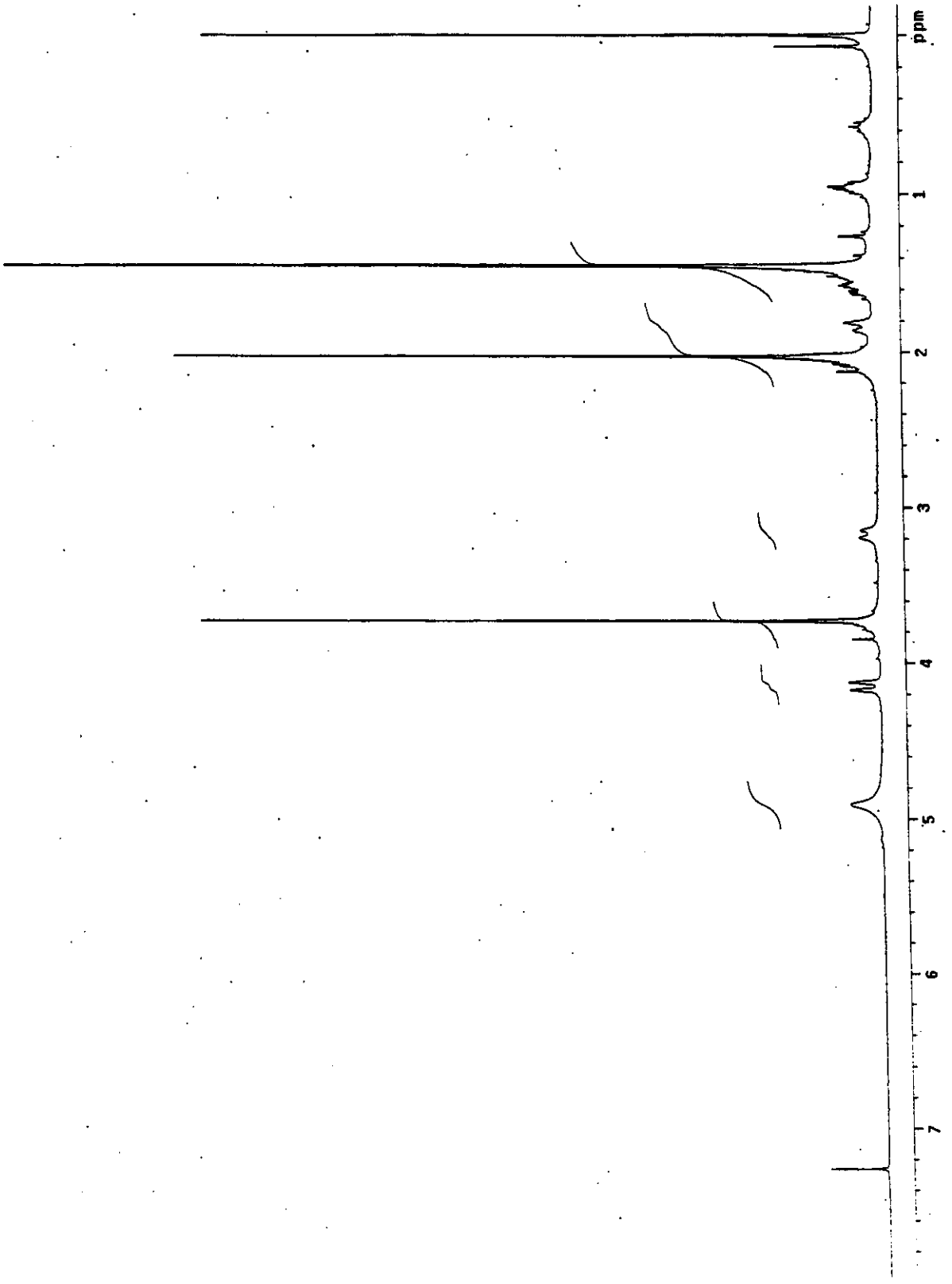
(3.17)



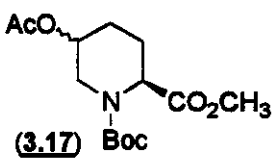
COMPOSTO (3.17) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 60^0 C)



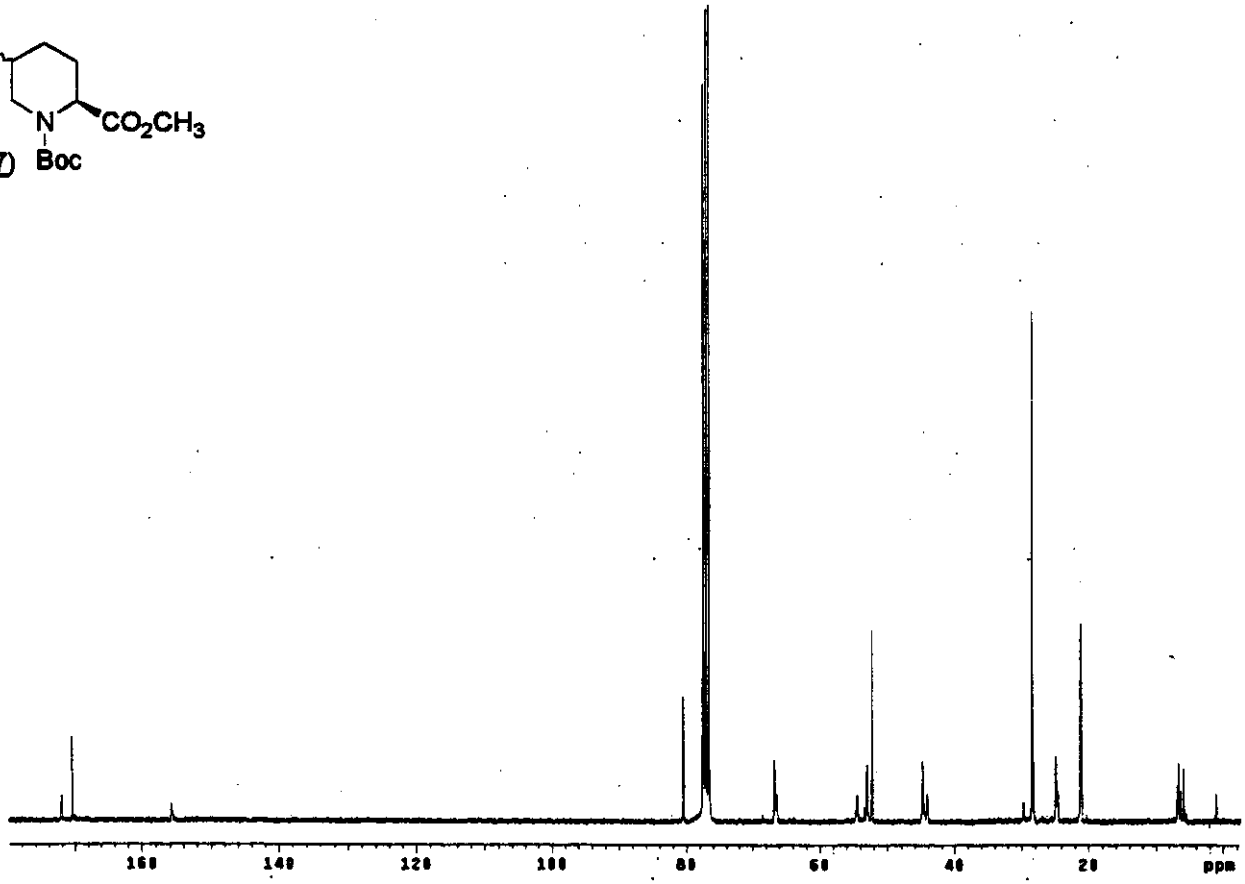
(3.17)



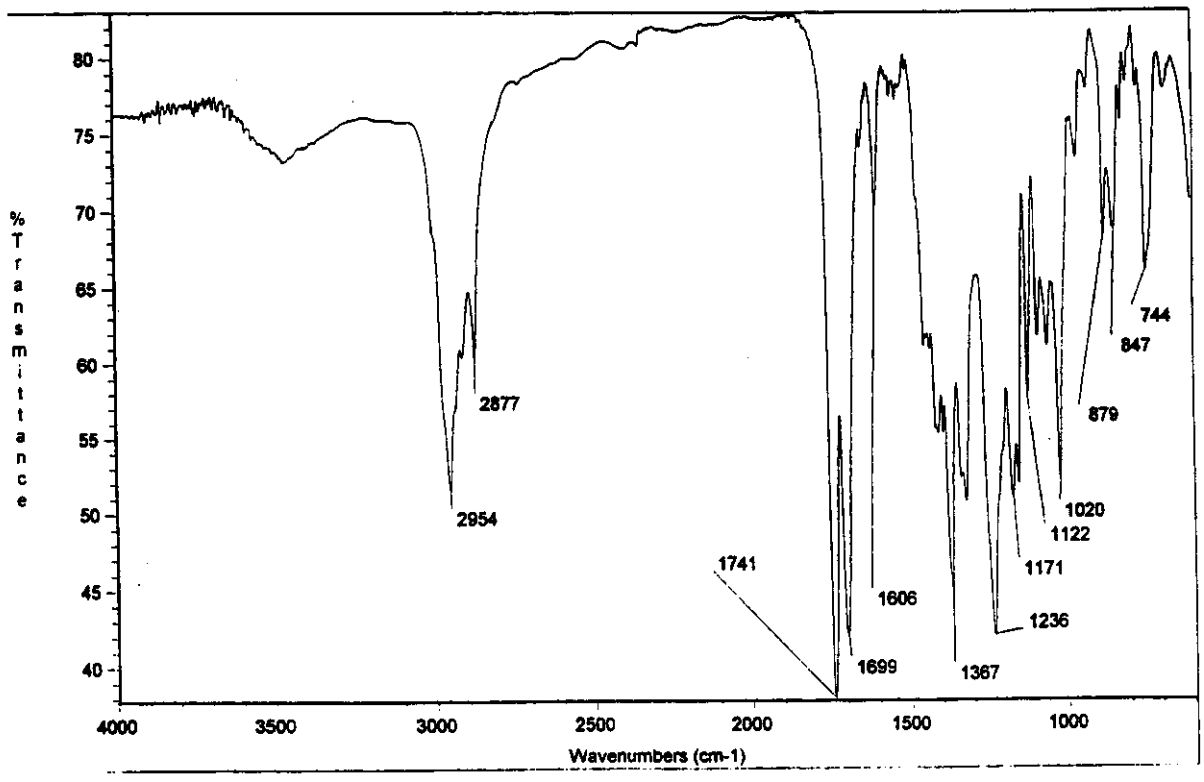
COMPOSTO (3.17) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



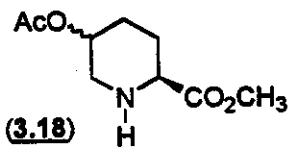
(3.17)



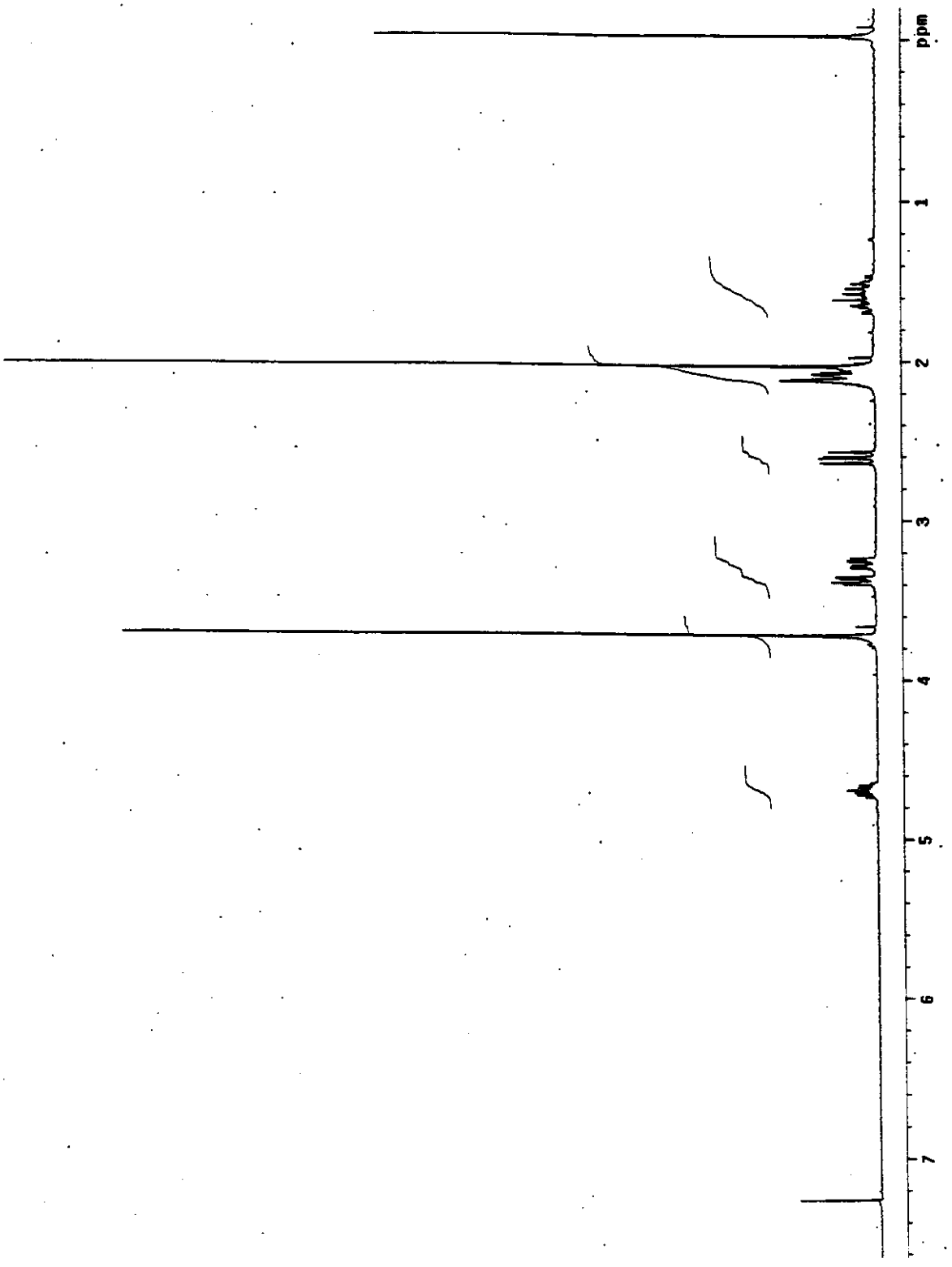
COMPOSTO (3.17) : IV (filme, cm^{-1})



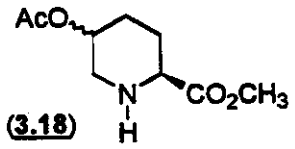
COMPOSTO (3.18) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



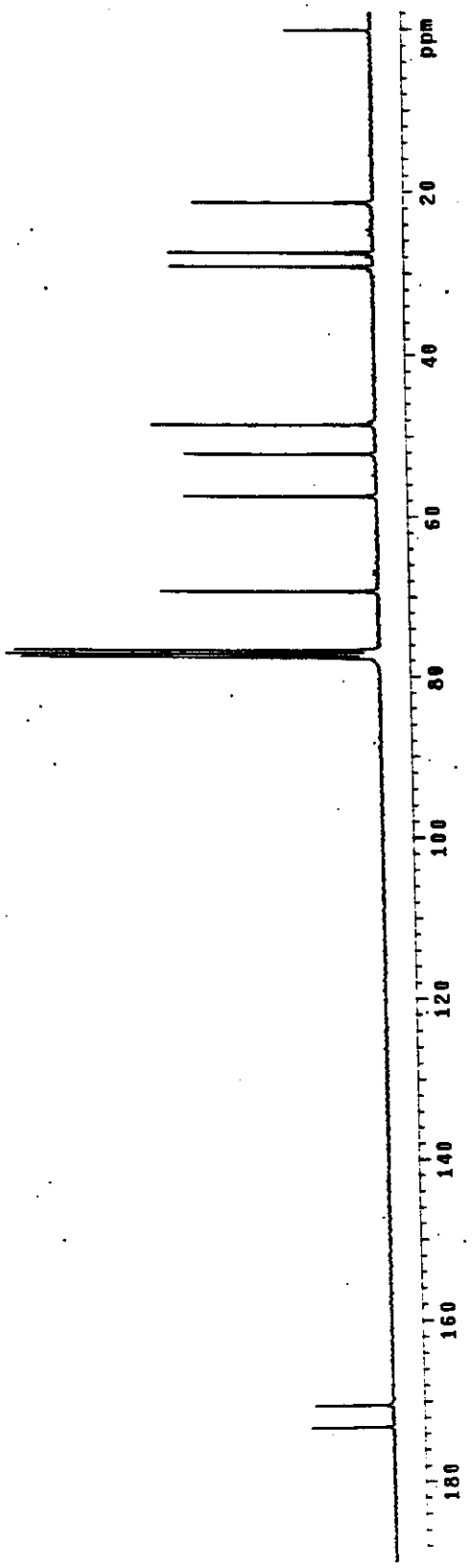
(3.18)



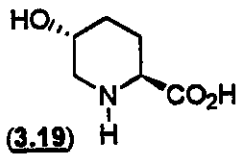
COMPOSTO (3.18) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



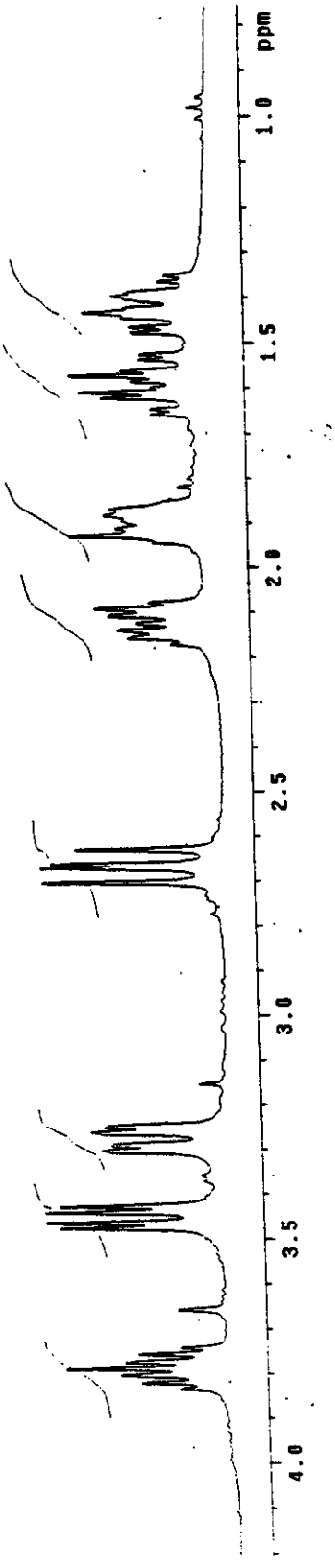
(3.18)



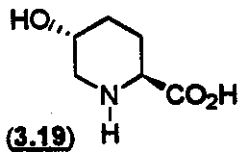
COMPOSTO (3.19) : RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O, t.a.)



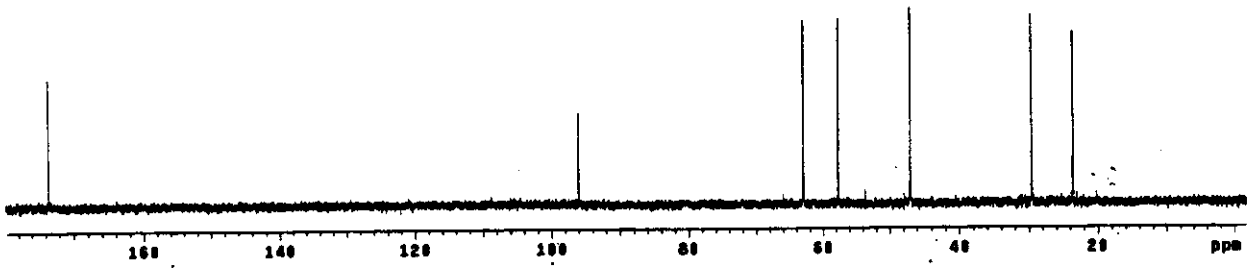
(3.19)



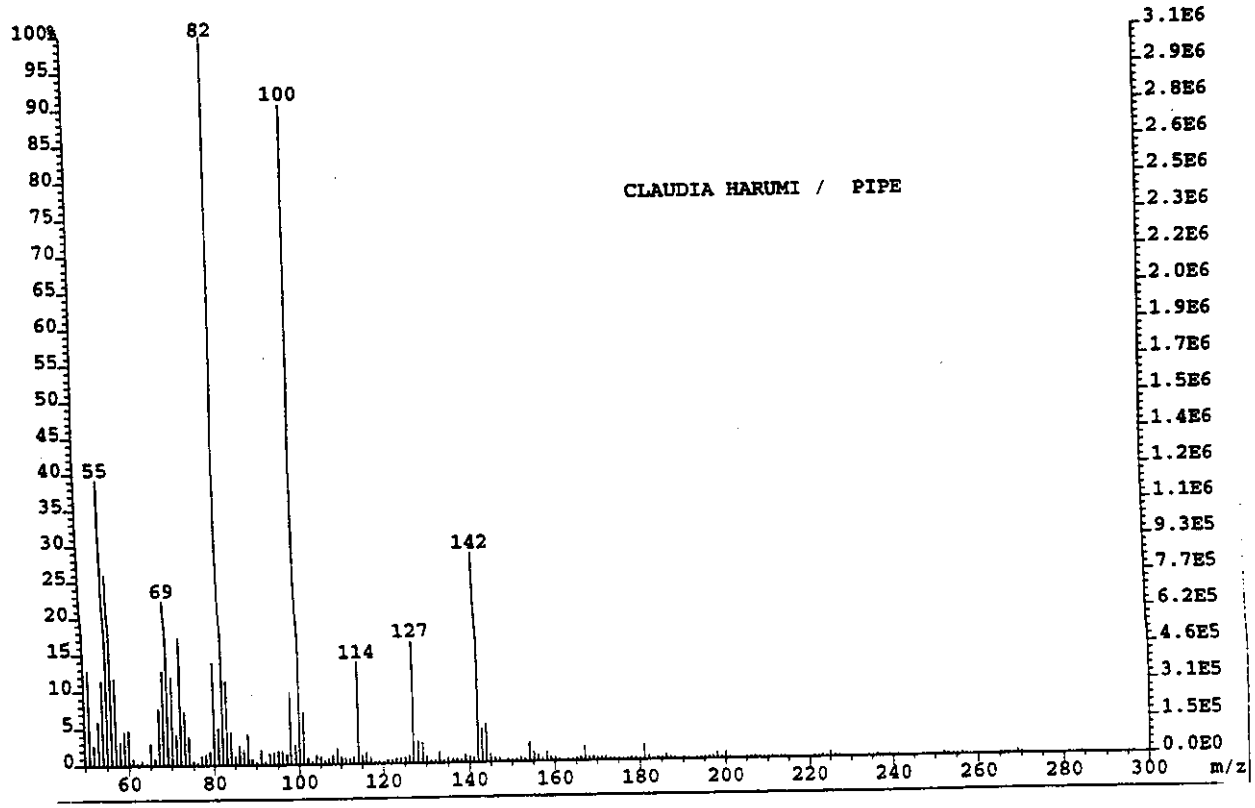
COMPOSTO (3.19) : RMN ^{13}C (125 MHz, D_3O, t.a.)



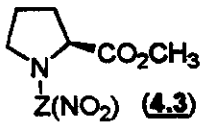
(3.19)



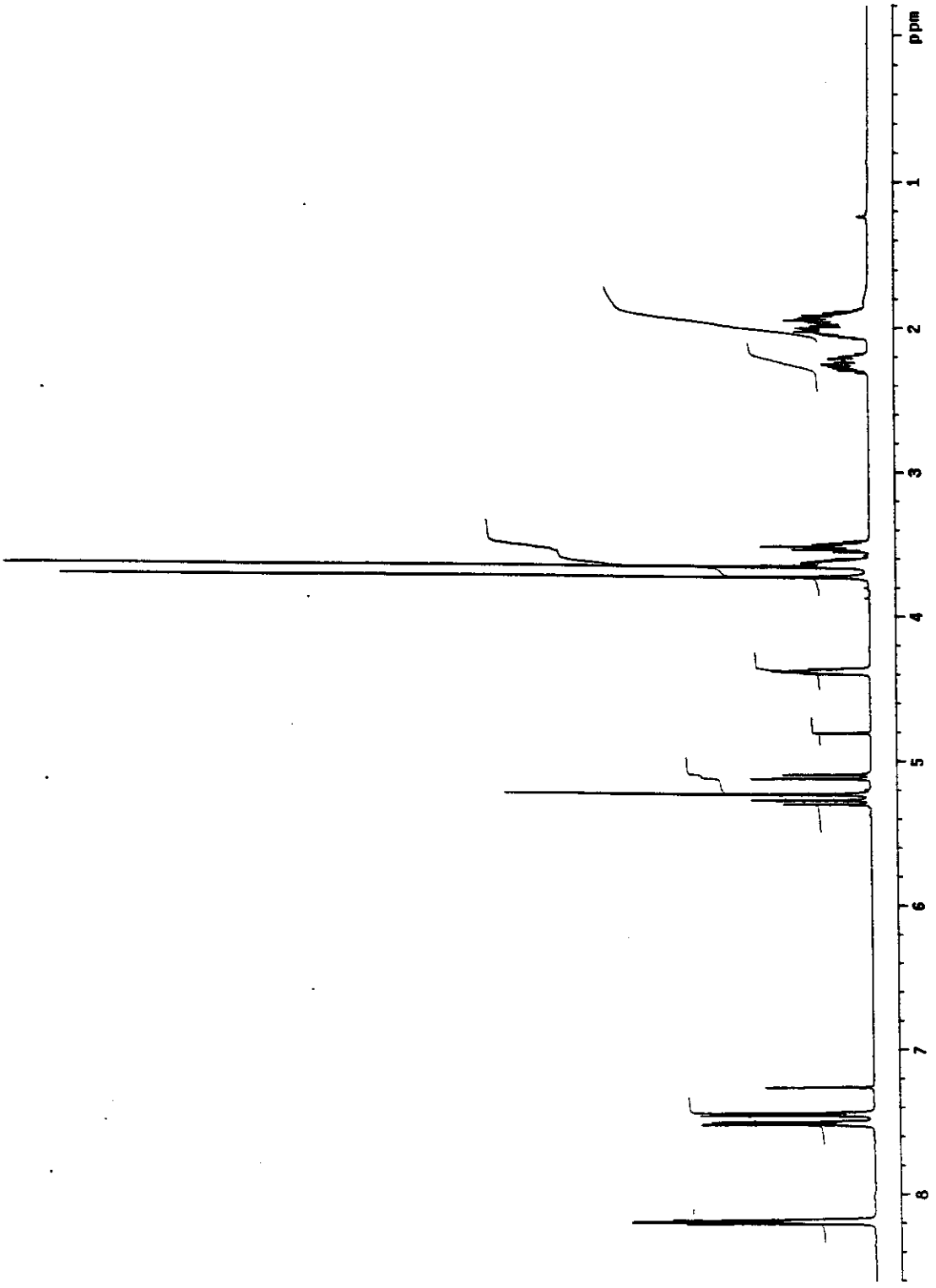
COMPOSTO (3.19) : EM (m/z)



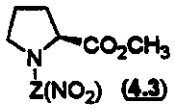
COMPOSTO (4.3) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



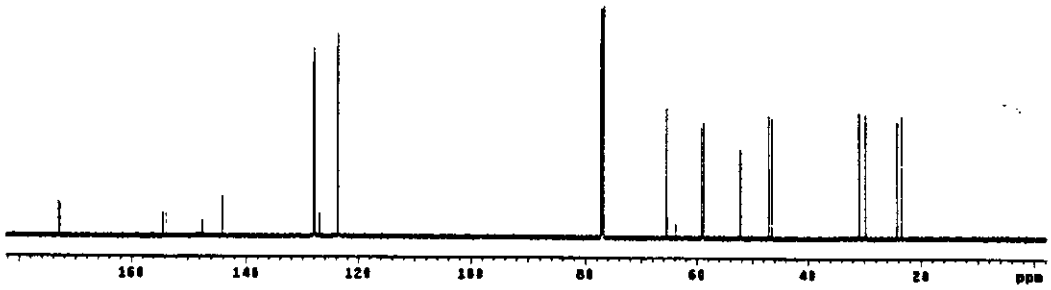
(4.3)



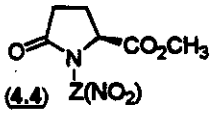
COMPOSTO (4.3) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



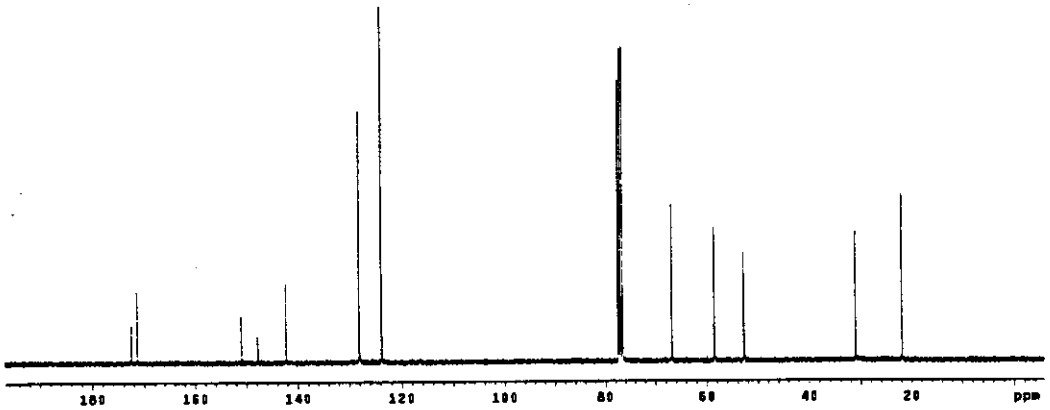
(4.3)



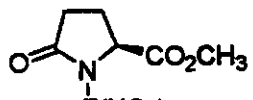
COMPOSTO (4.4) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



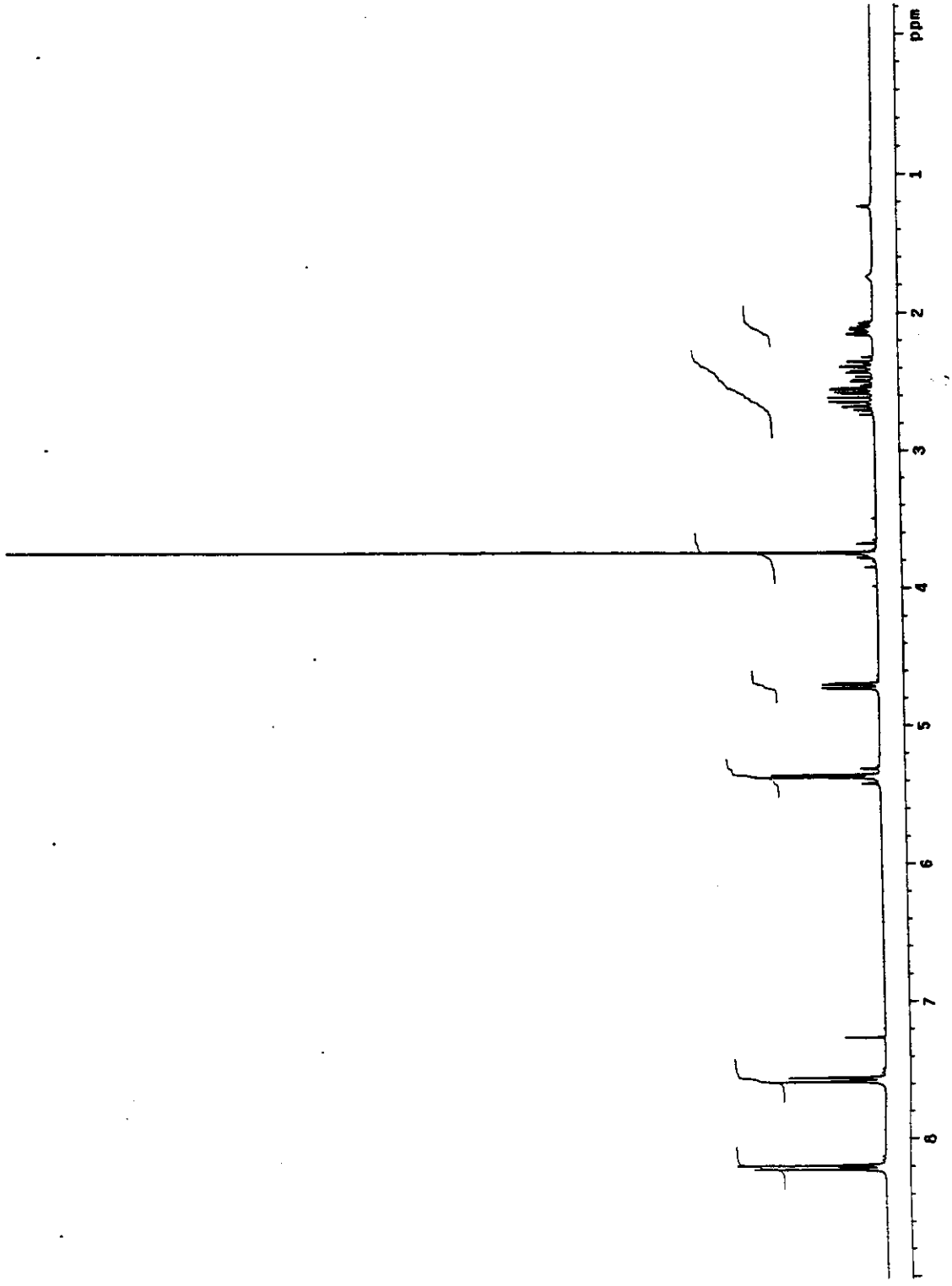
(4.4)



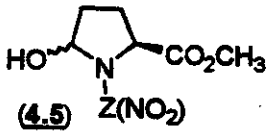
COMPOSTO (4.4) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



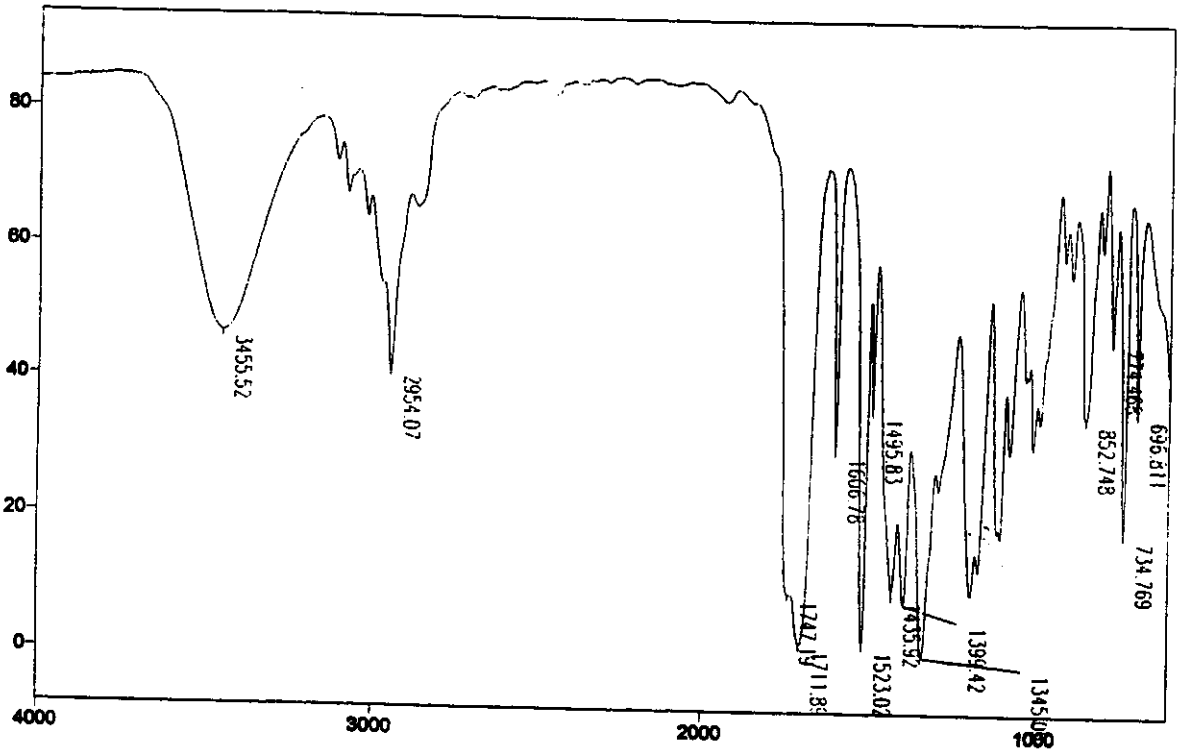
(4.4)



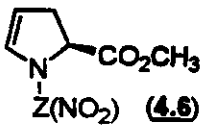
COMPOSTO (4.5) : IV (filme, cm^{-1})



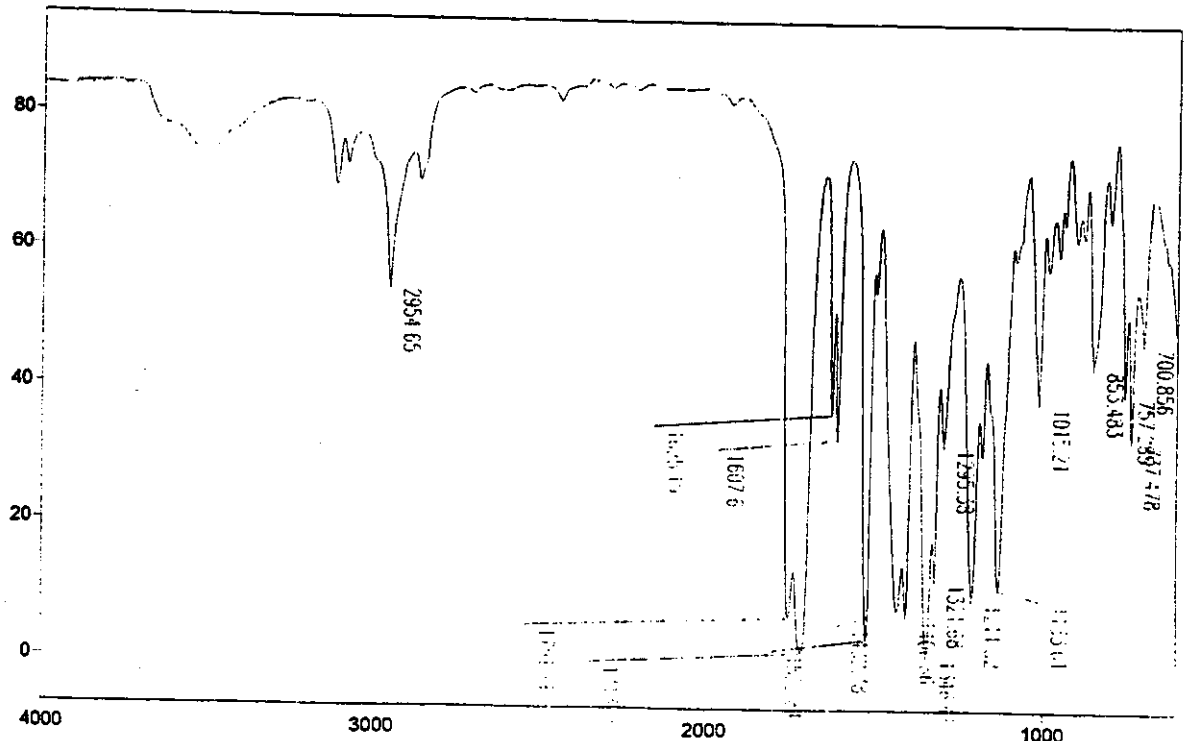
(4.5)



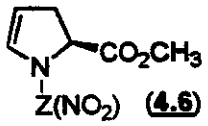
COMPOSTO (4.6) : IV (filme, cm^{-1})



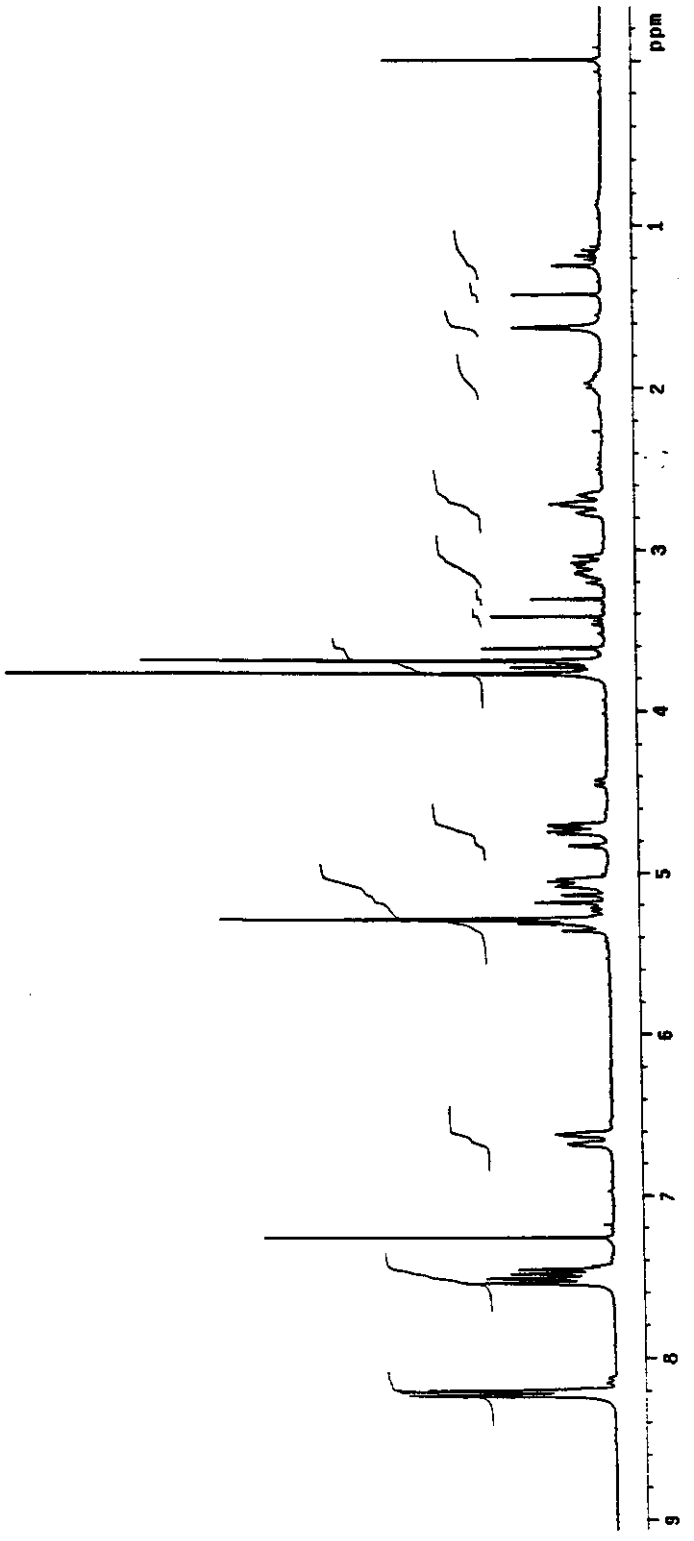
(4.6)



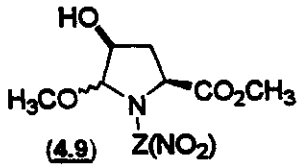
COMPOSTO (4.6) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



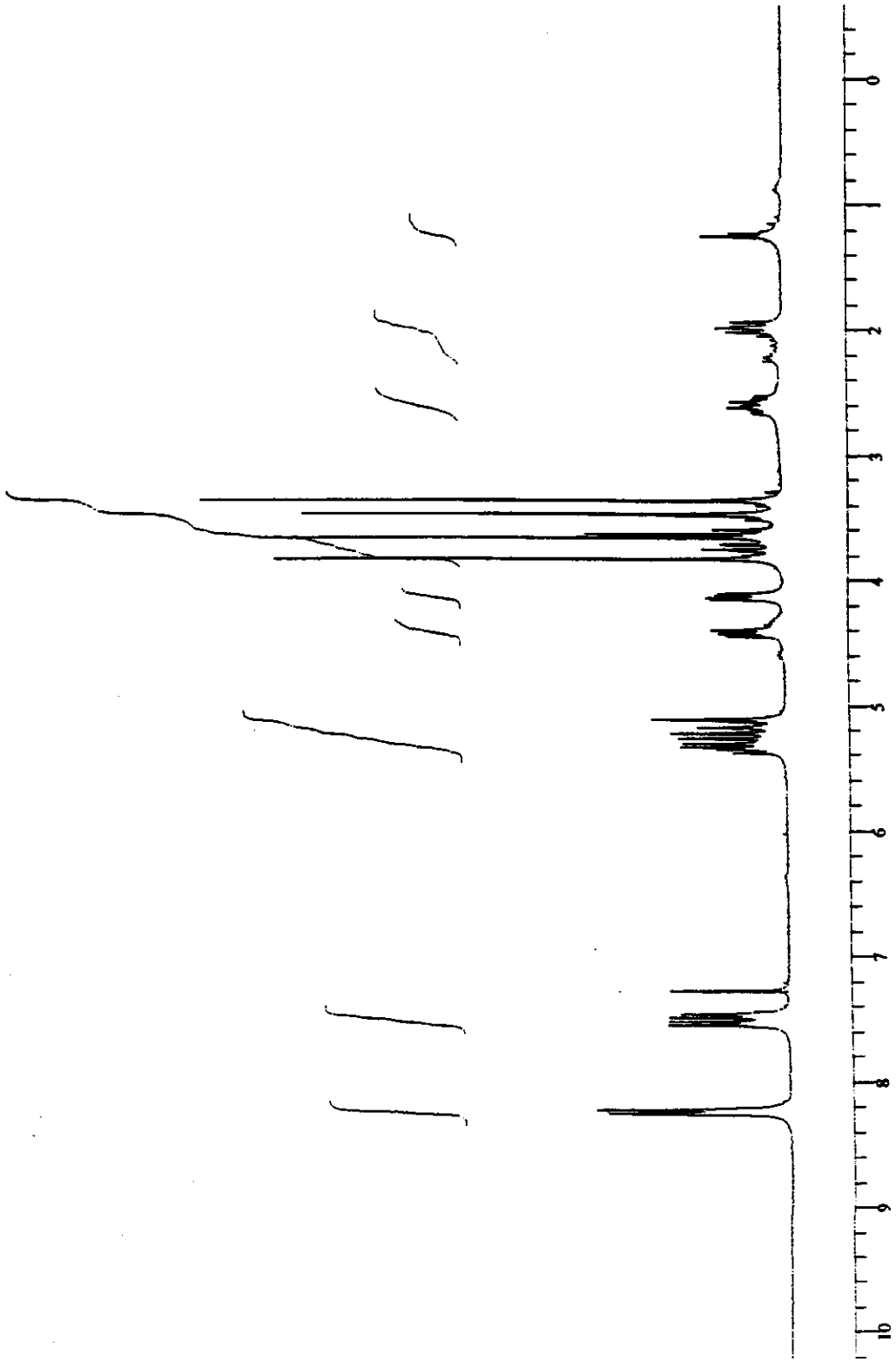
(4.6)



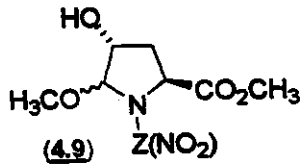
COMPOSTO (4.9) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



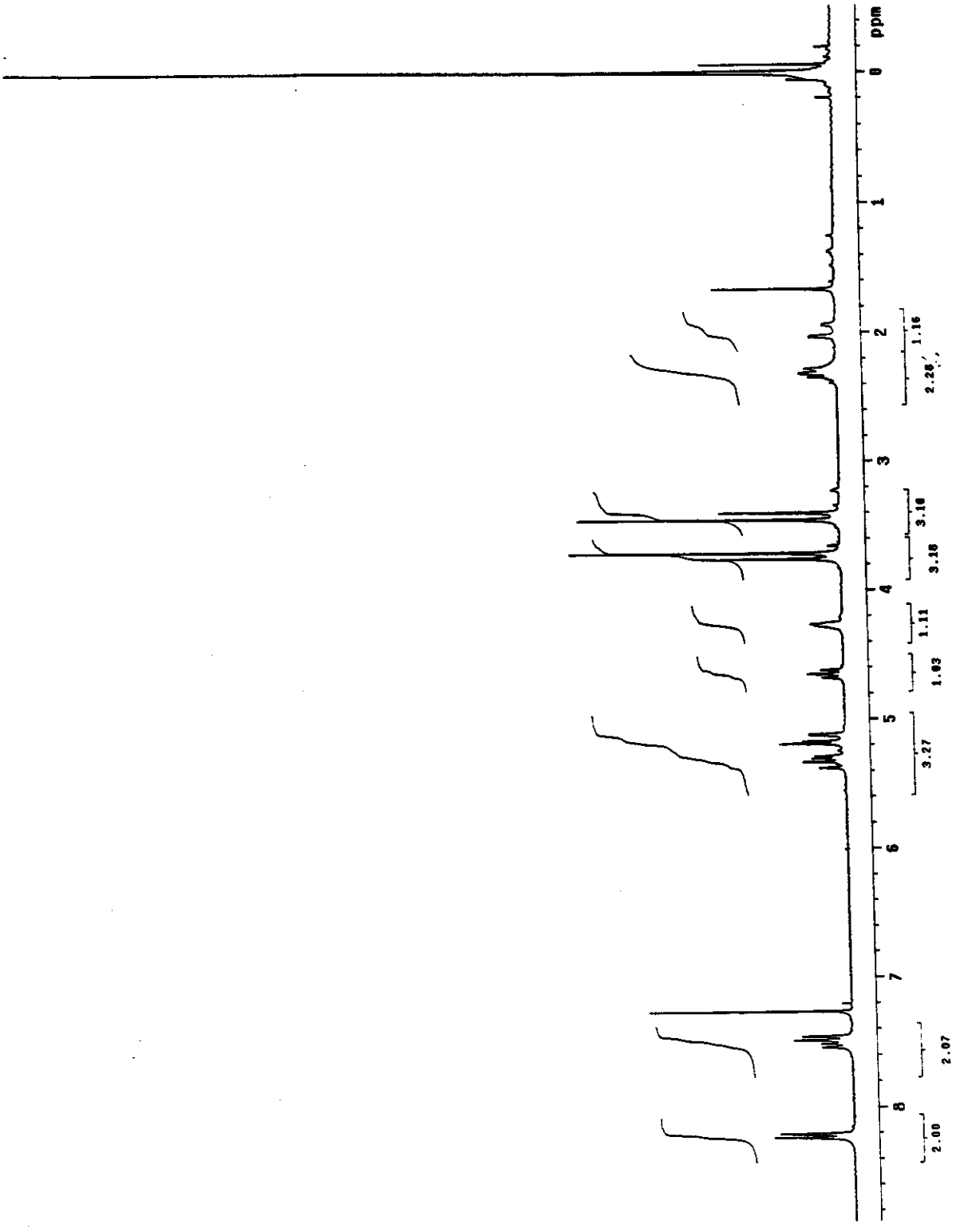
(4.9)



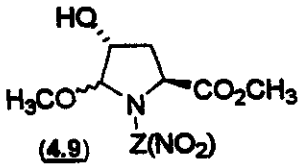
COMPOSTO (4.9) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



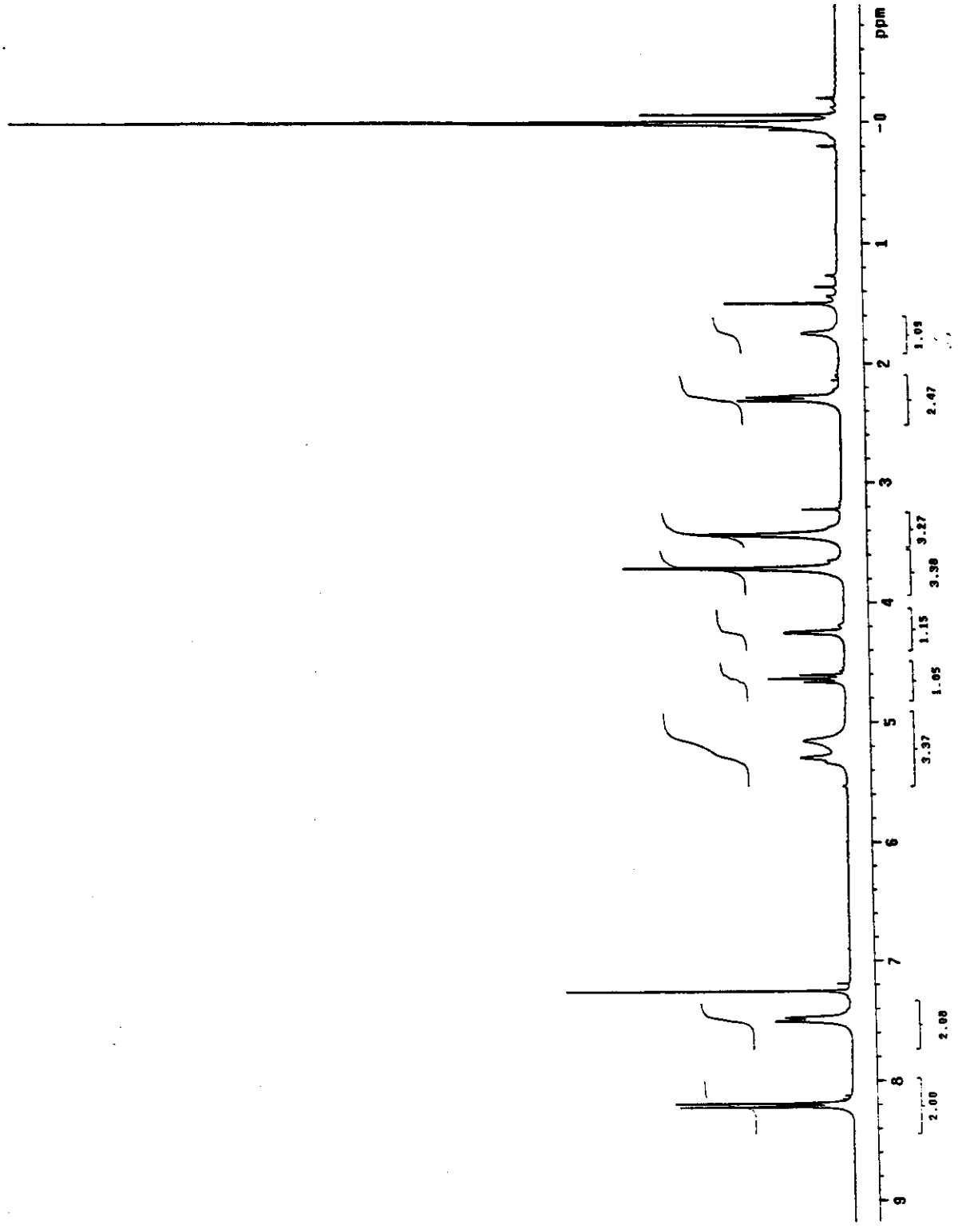
(4.9)



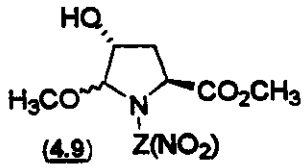
COMPOSTO (4.9) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



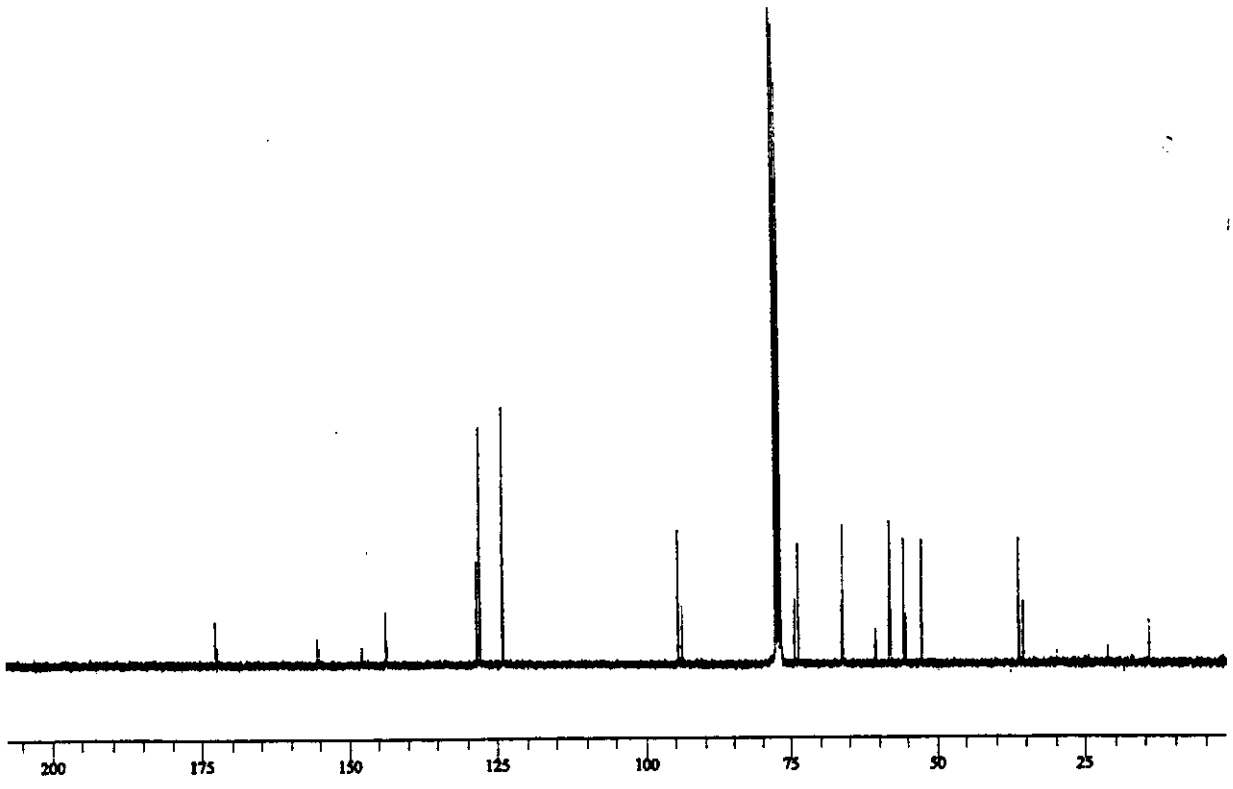
(4.9)



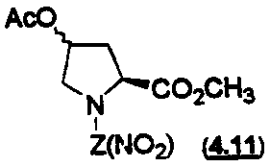
COMPOSTO (4.9) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



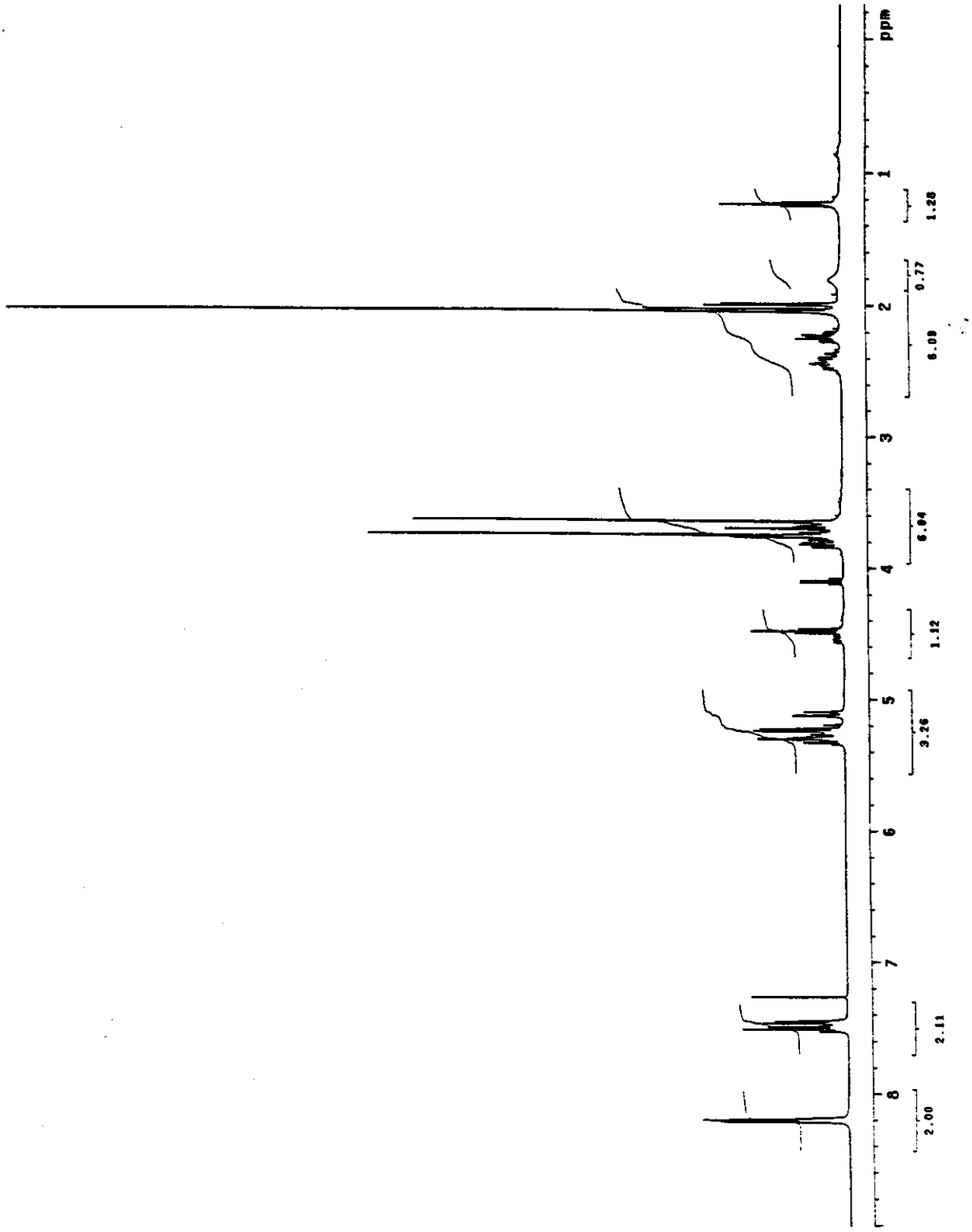
(4.9)



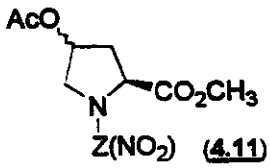
COMPOSTO (4.11) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



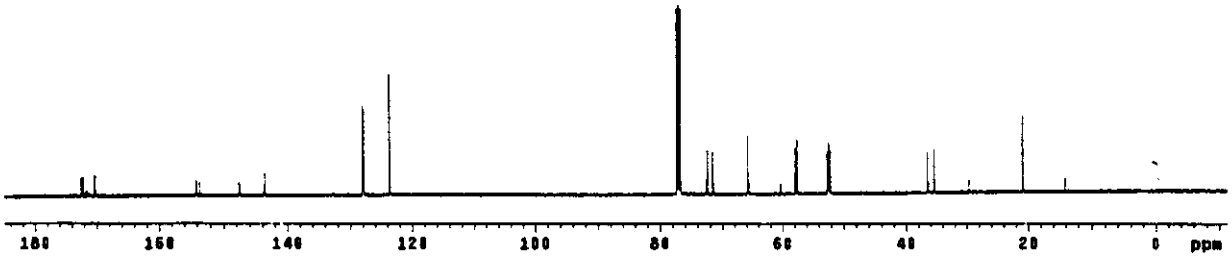
(4.11)



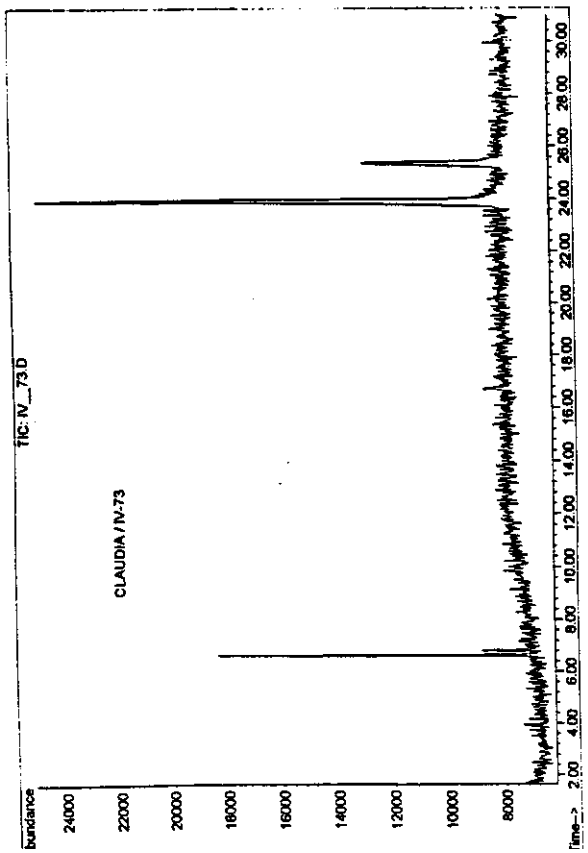
COMPOSTO (4.11) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

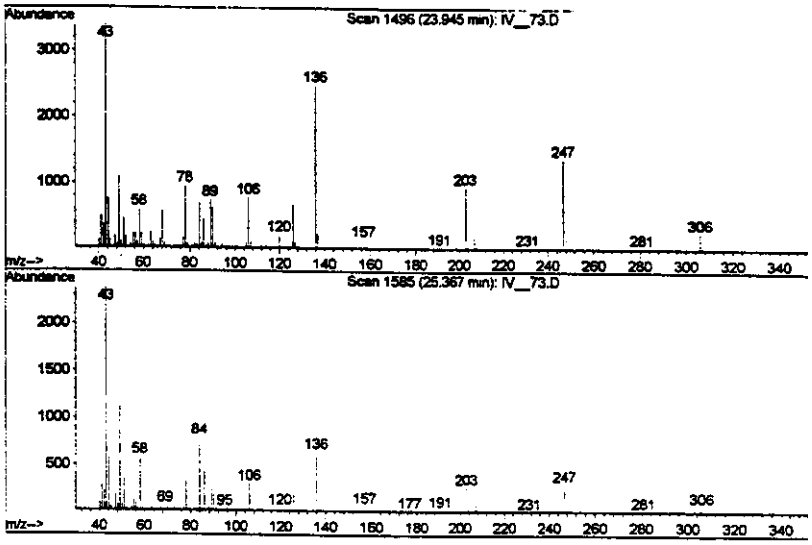


(4.11)

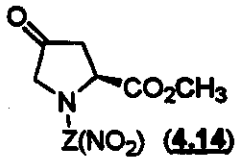


COMPOSTO (4.11) : CG / EM

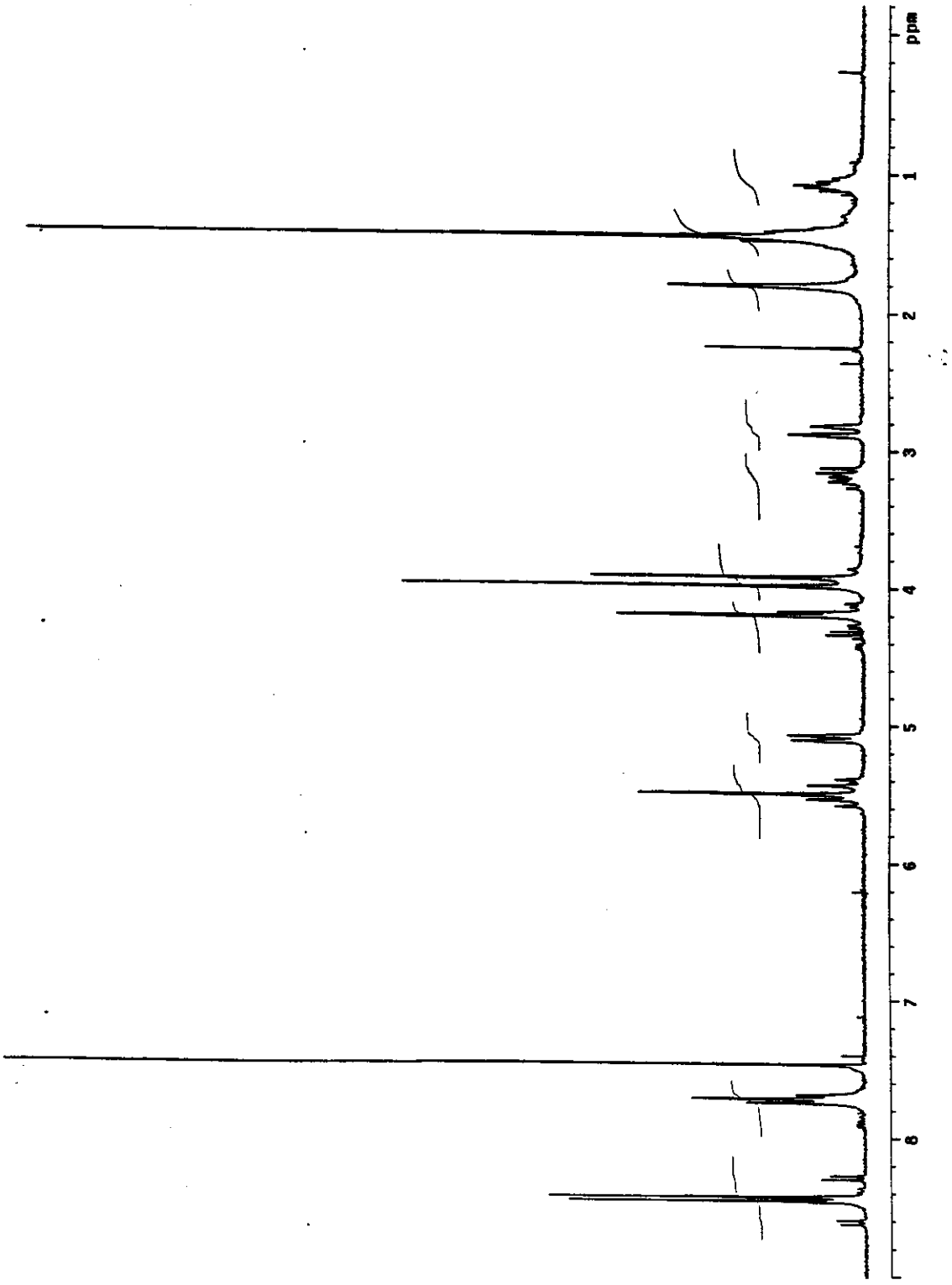




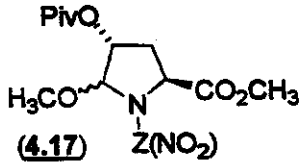
COMPOSTO (4.14) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



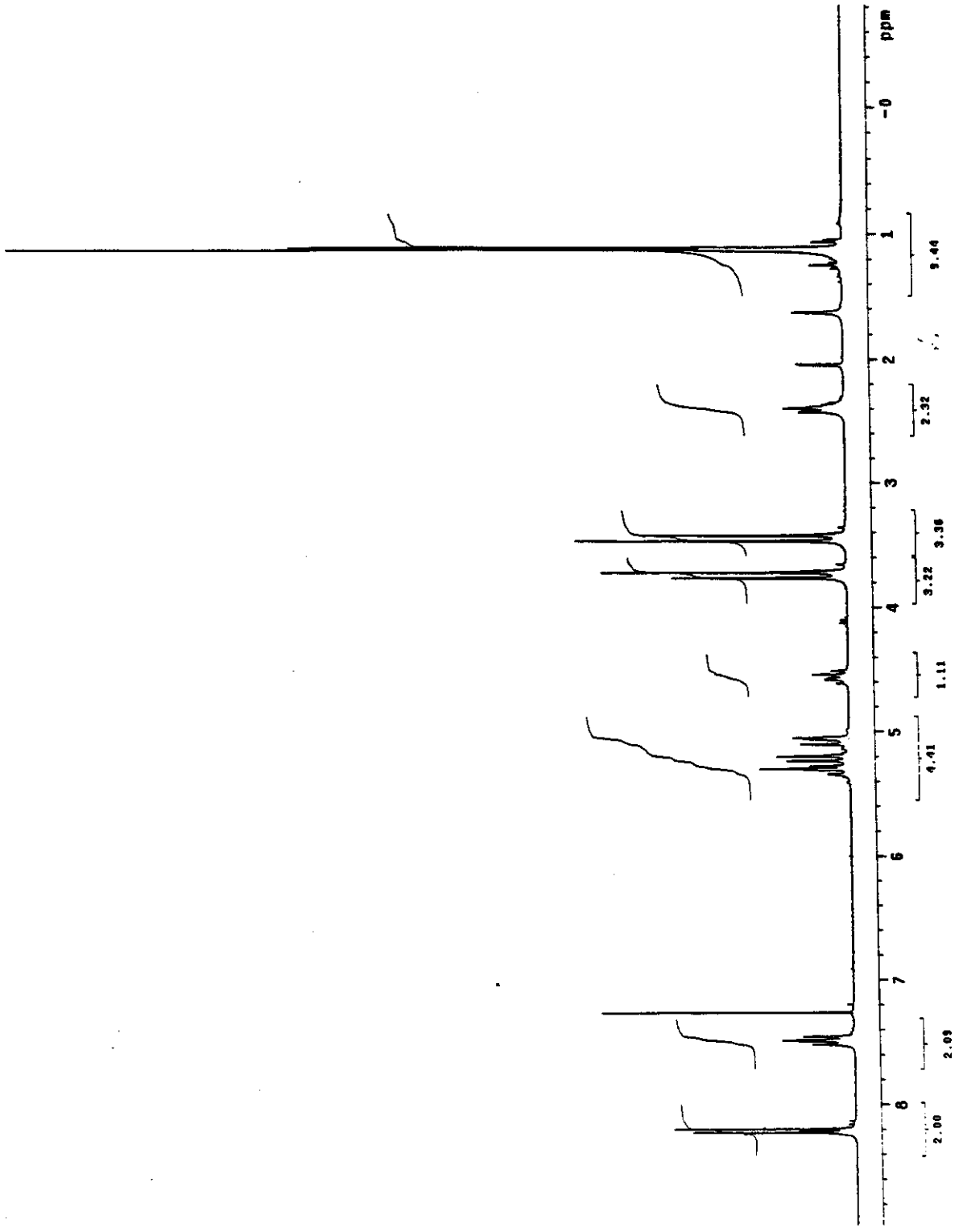
(4.14)



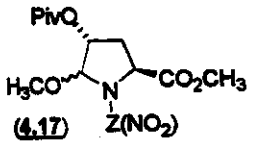
COMPOSTO (4.17) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



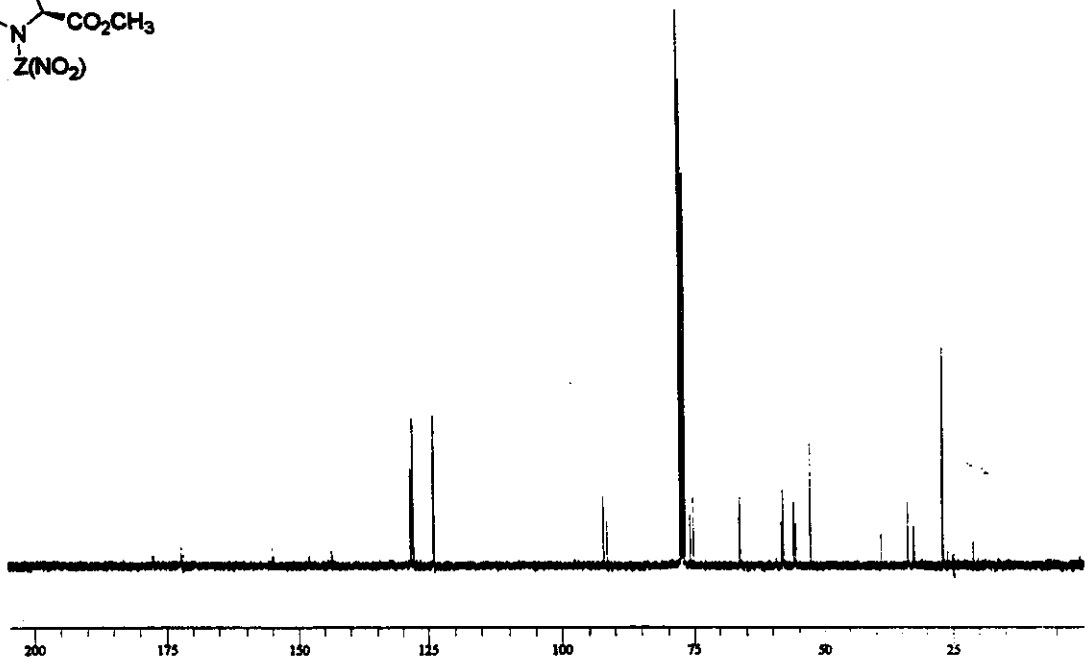
(4.17)



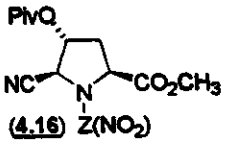
COMPOSTO (4.17) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



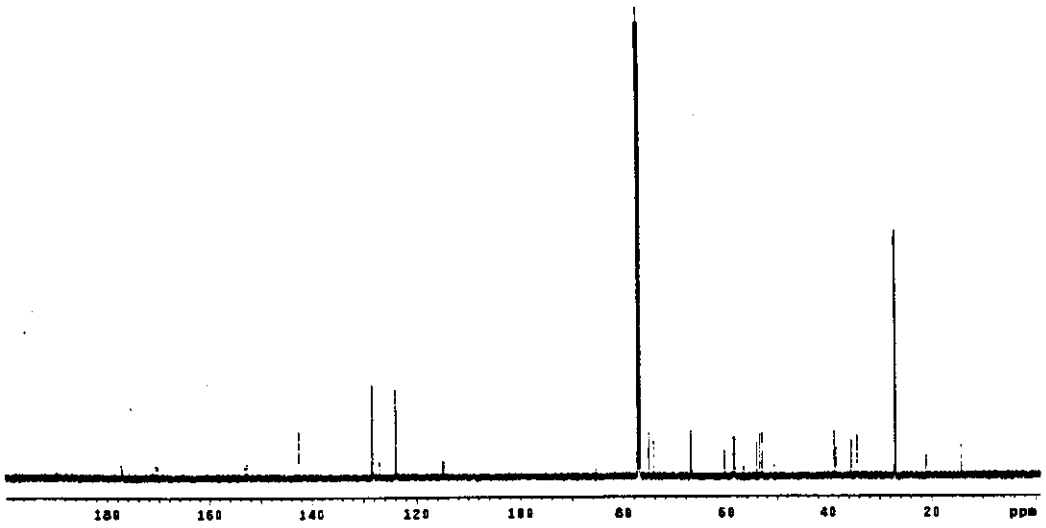
(4.17)



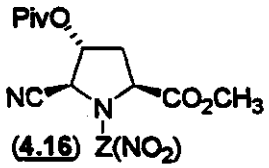
COMPOSTO (4.16) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



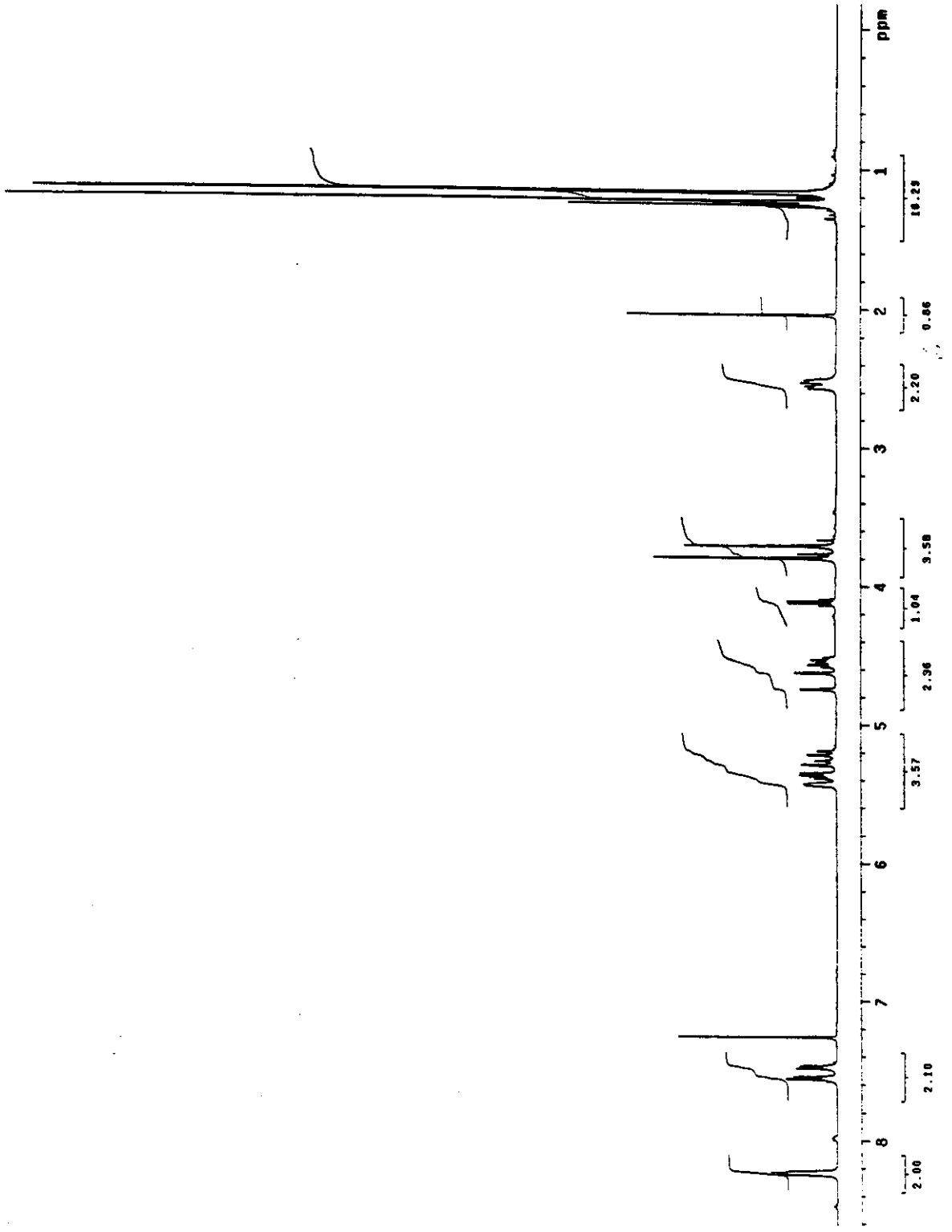
(4.16)



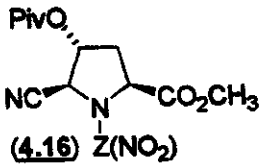
COMPOSTO (4.16) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



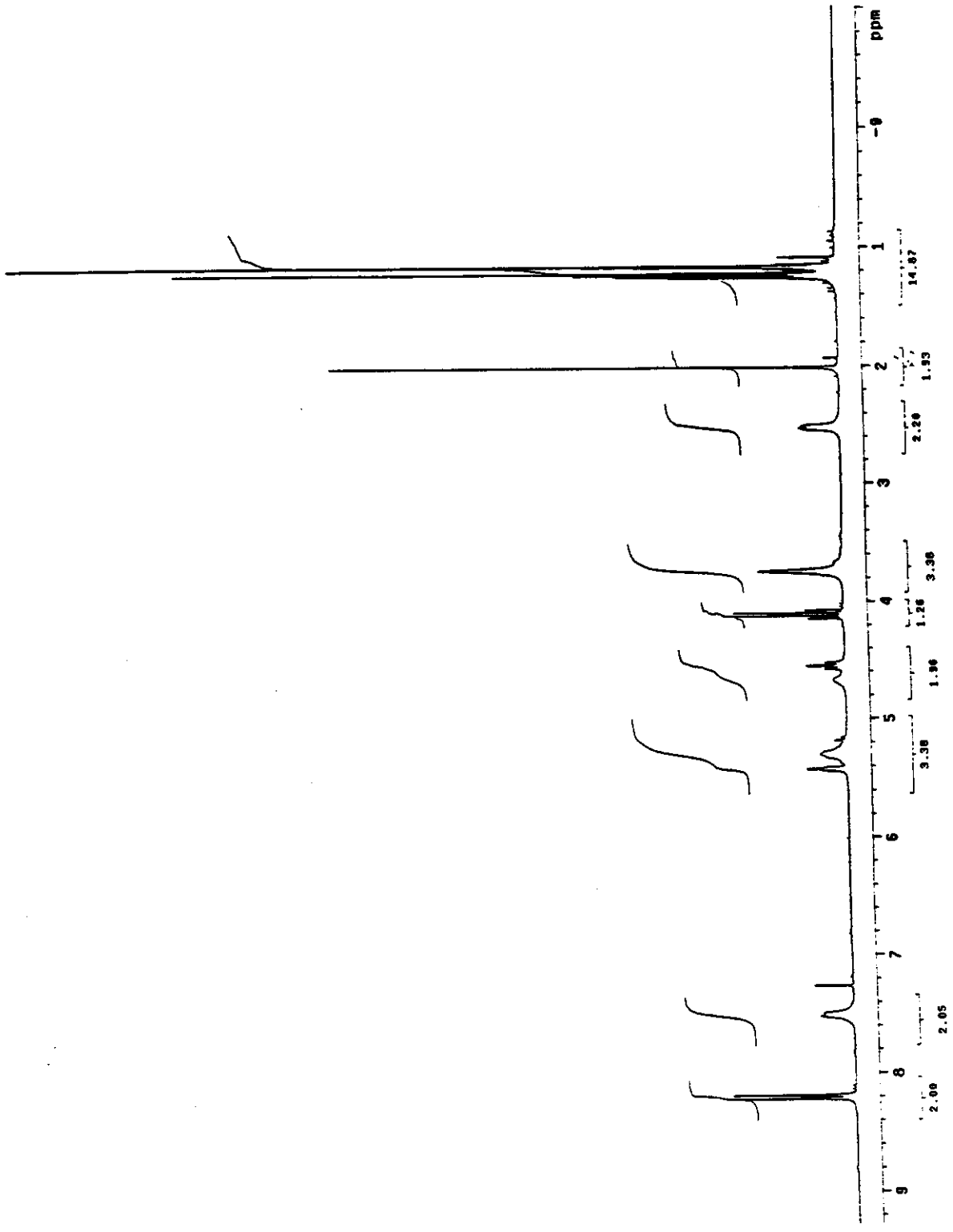
(4.16)



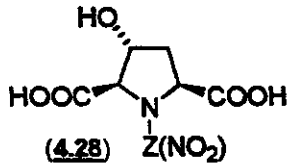
COMPOSTO (4.16) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



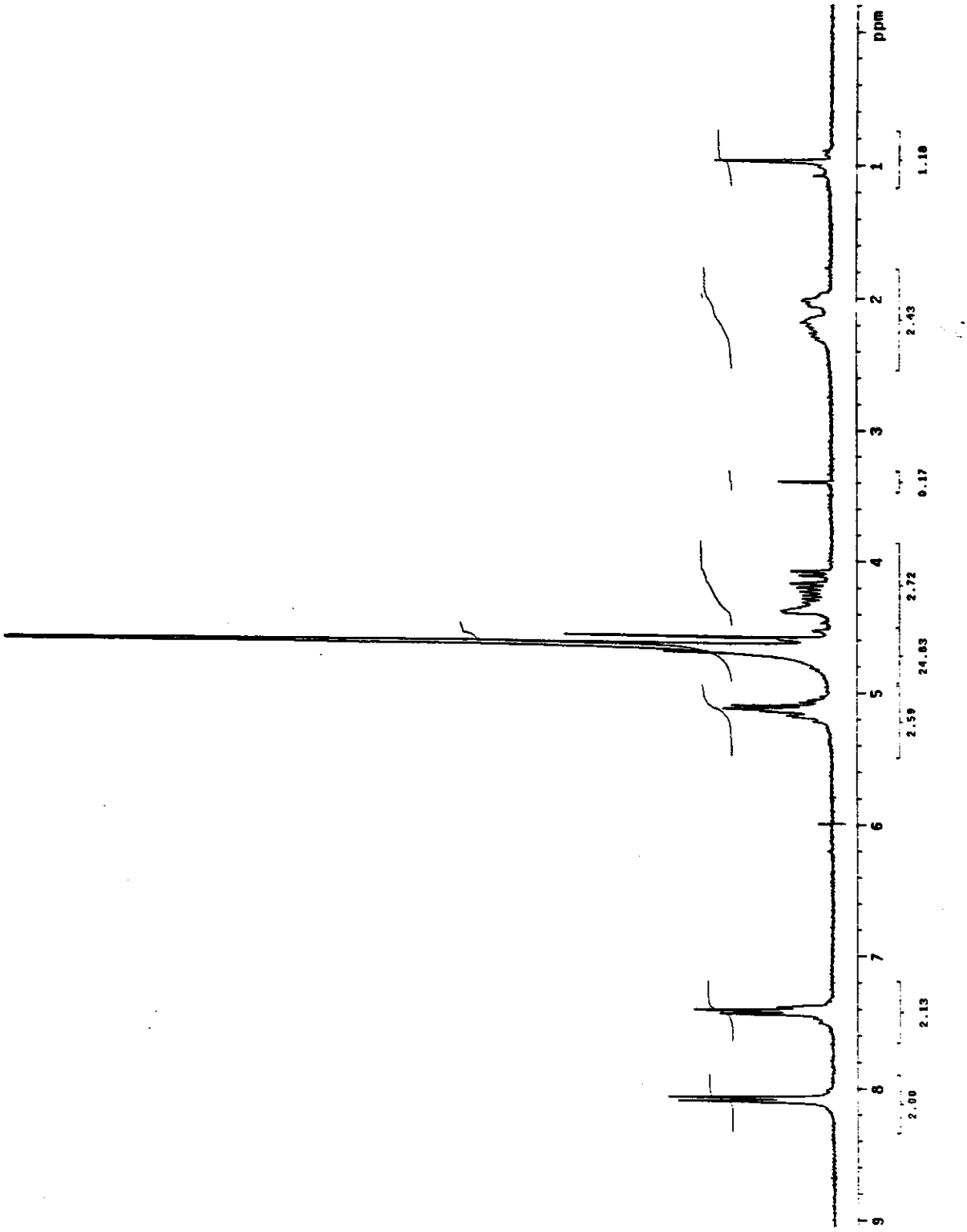
(4.16)



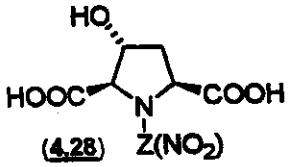
COMPOSTO (4.28) : RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O, t.a.)



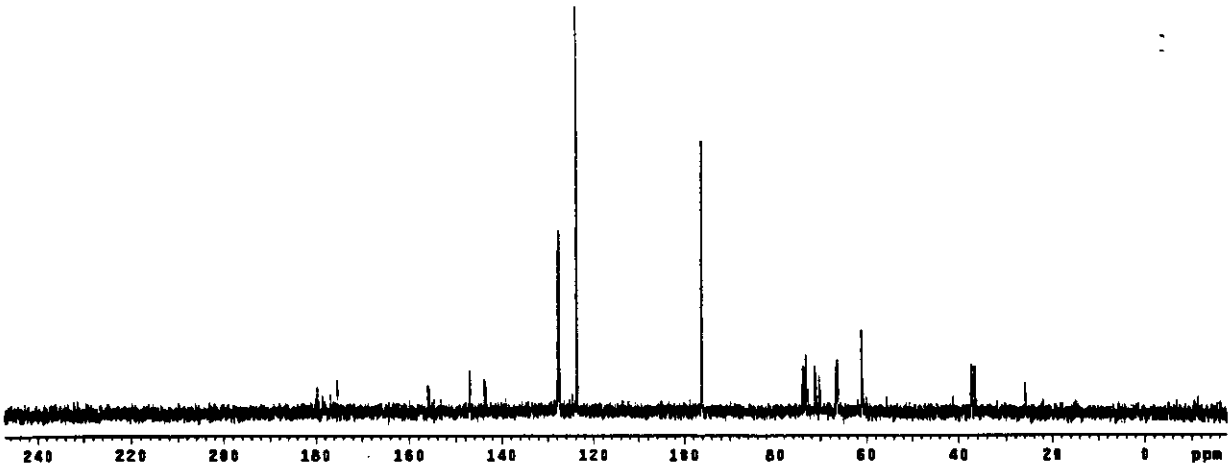
(4.28)



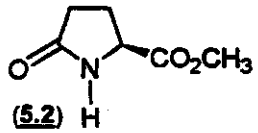
COMPOSTO (4.28) : RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O, t.a.)



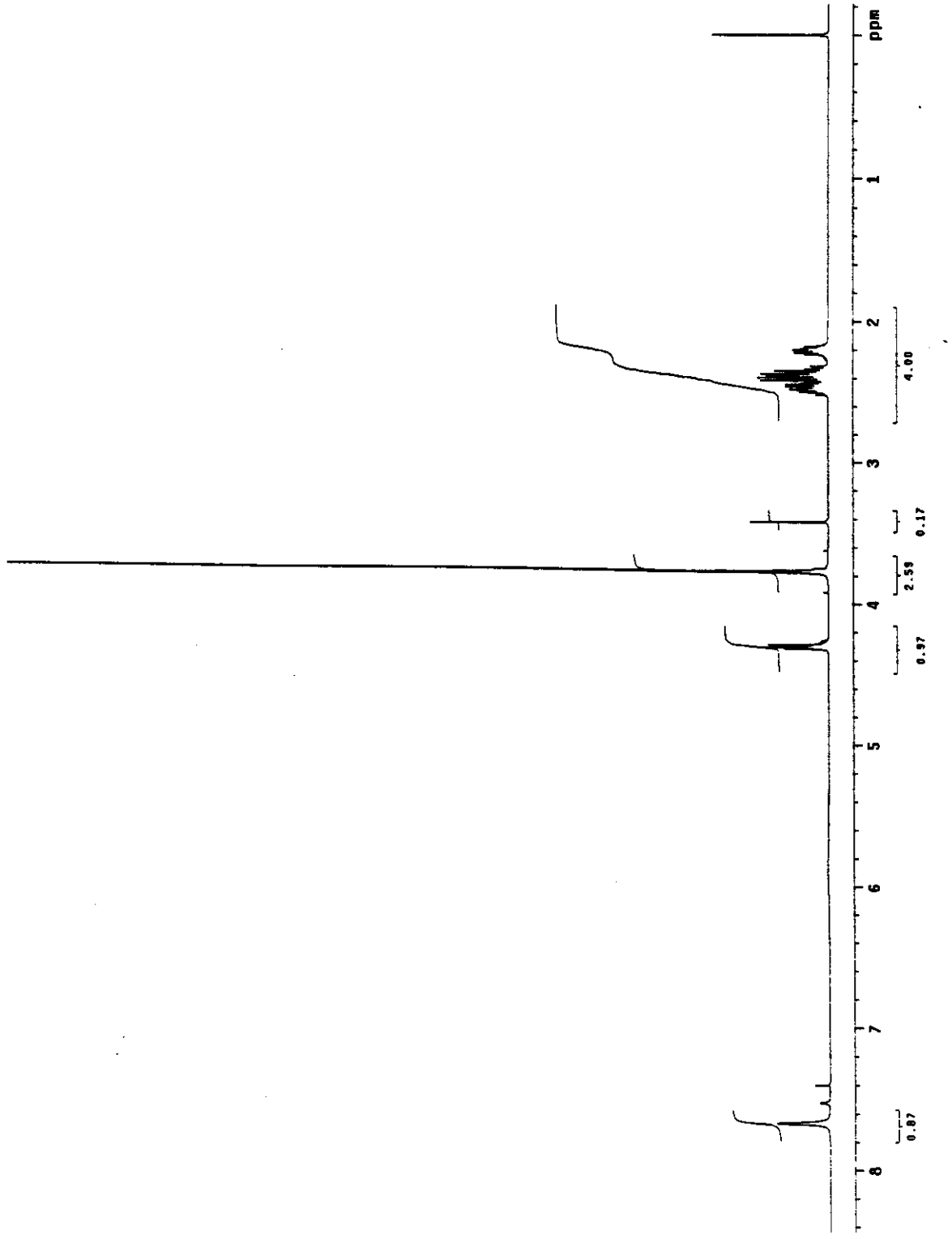
(4.28)



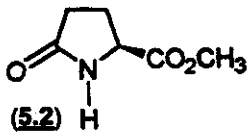
COMPOSTO (5.2) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



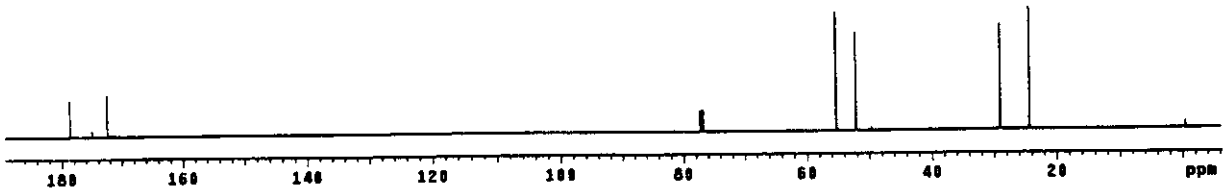
(5.2)



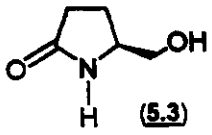
COMPOSTO (5.2) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



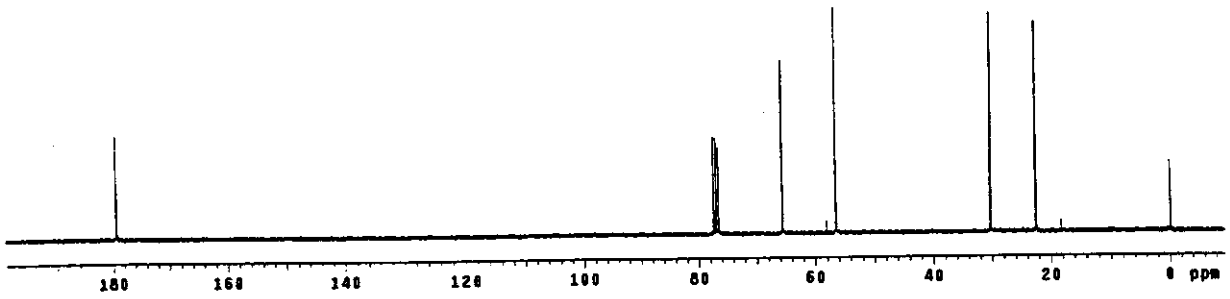
(5.2)



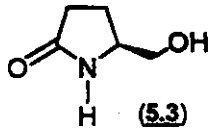
COMPOSTO (5.3) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



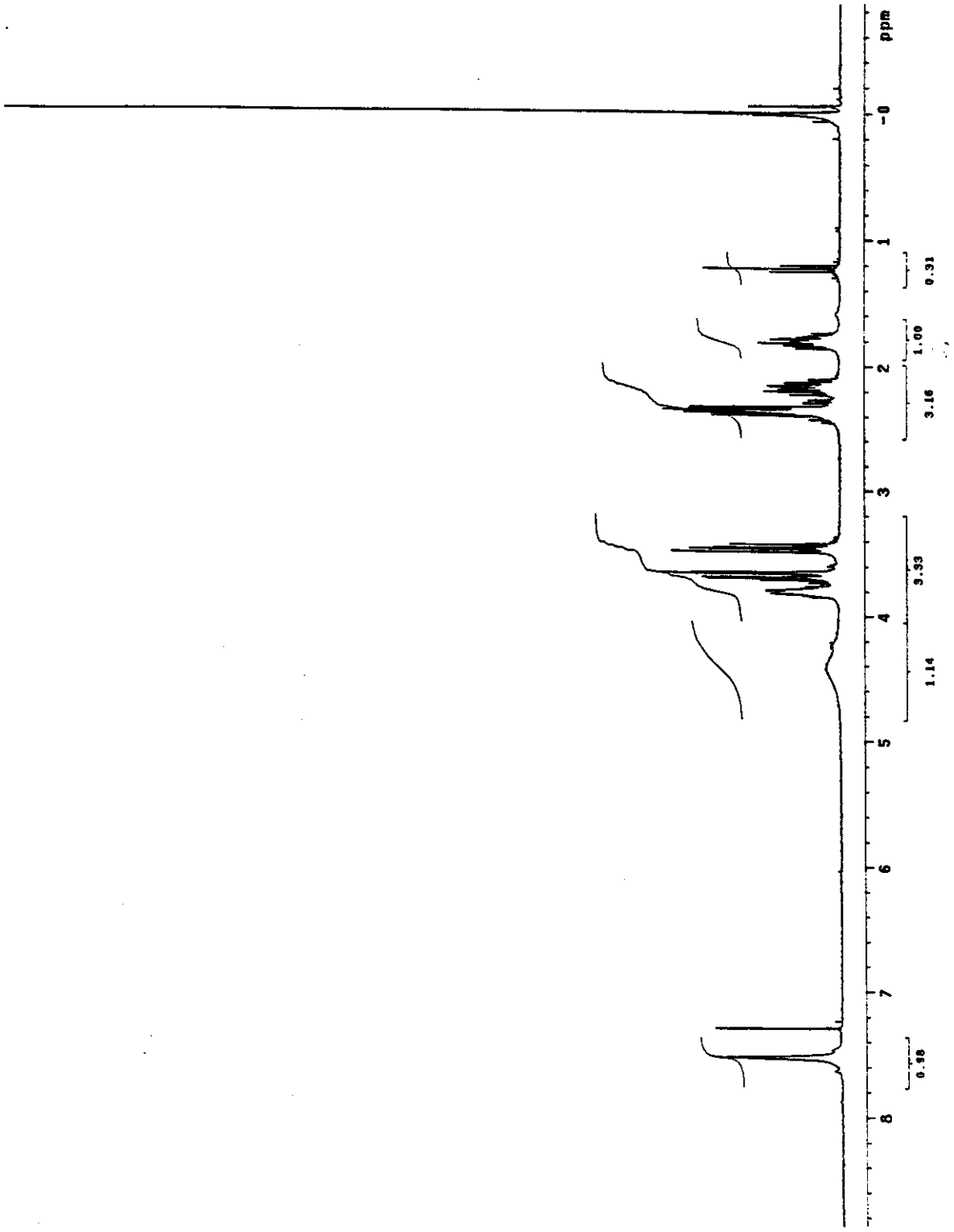
(5.3)



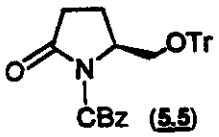
COMPOSTO (5.3) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

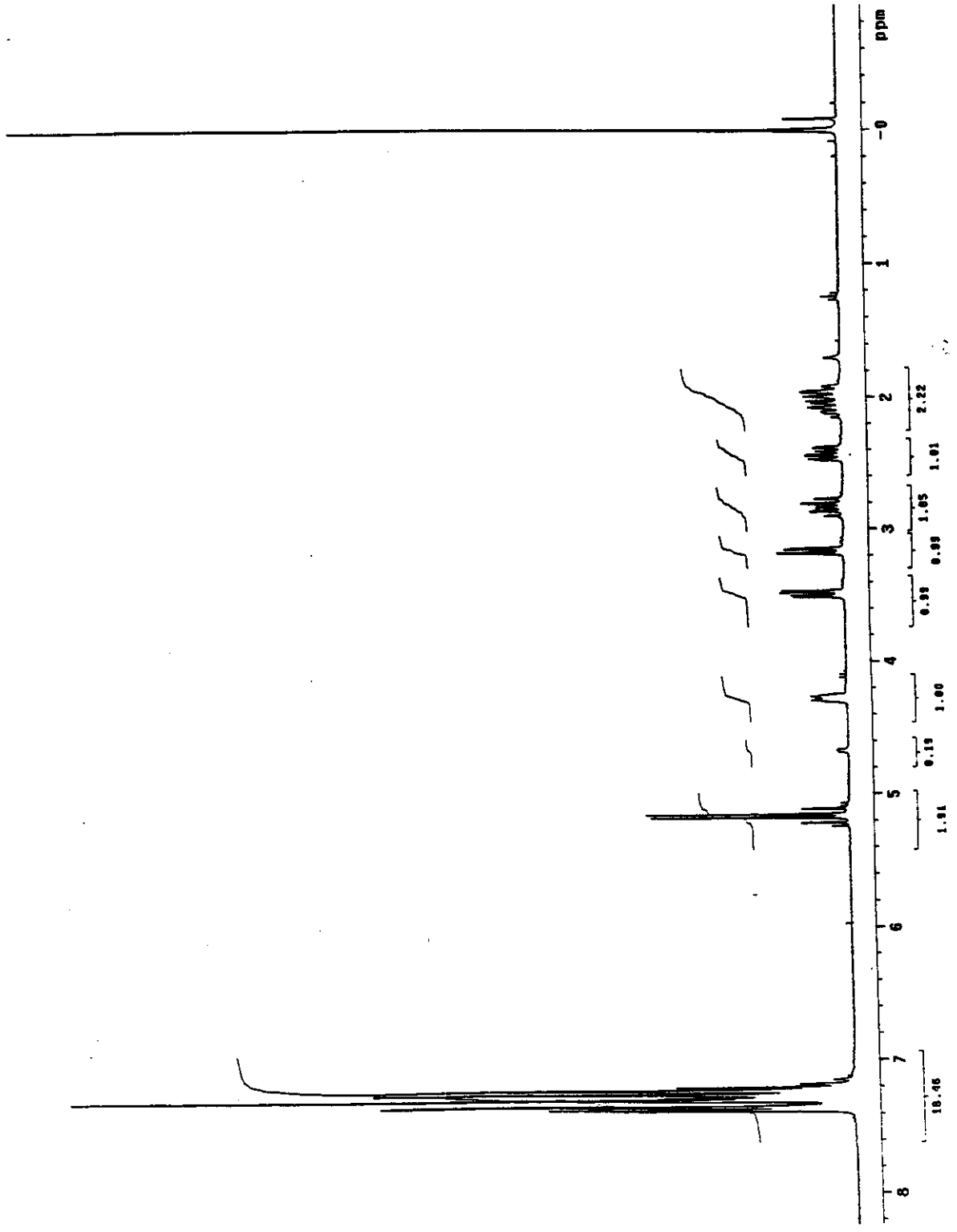


(5.3)

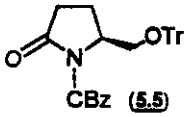


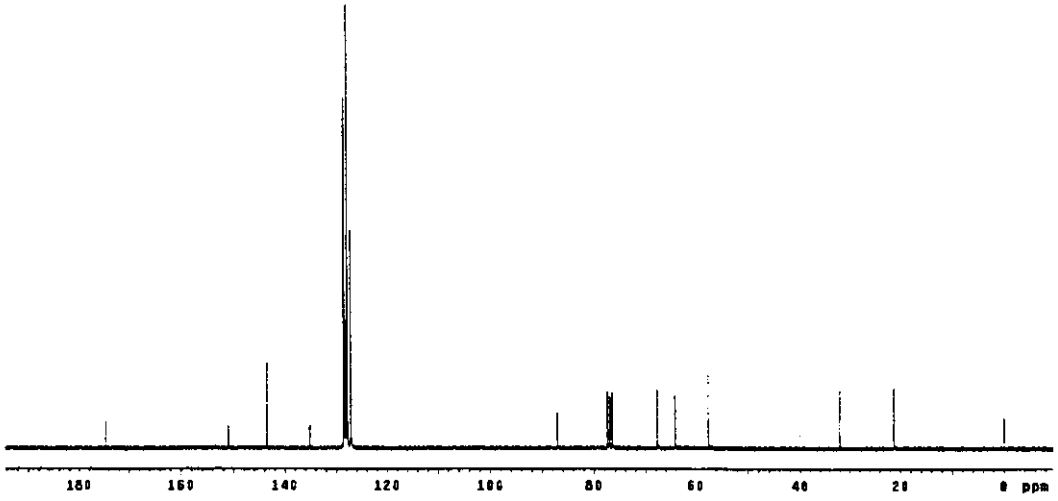
COMPOSTO (5.5) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



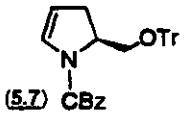


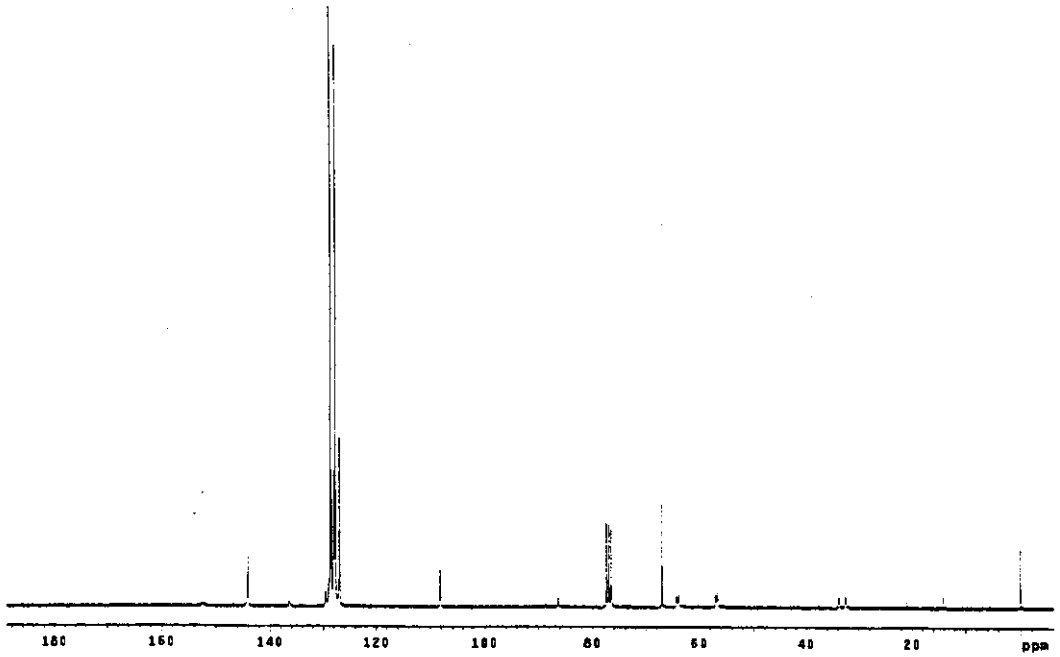
COMPOSTO (5.5) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



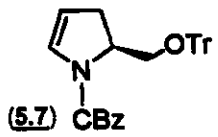


COMPOSTO (5.7) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

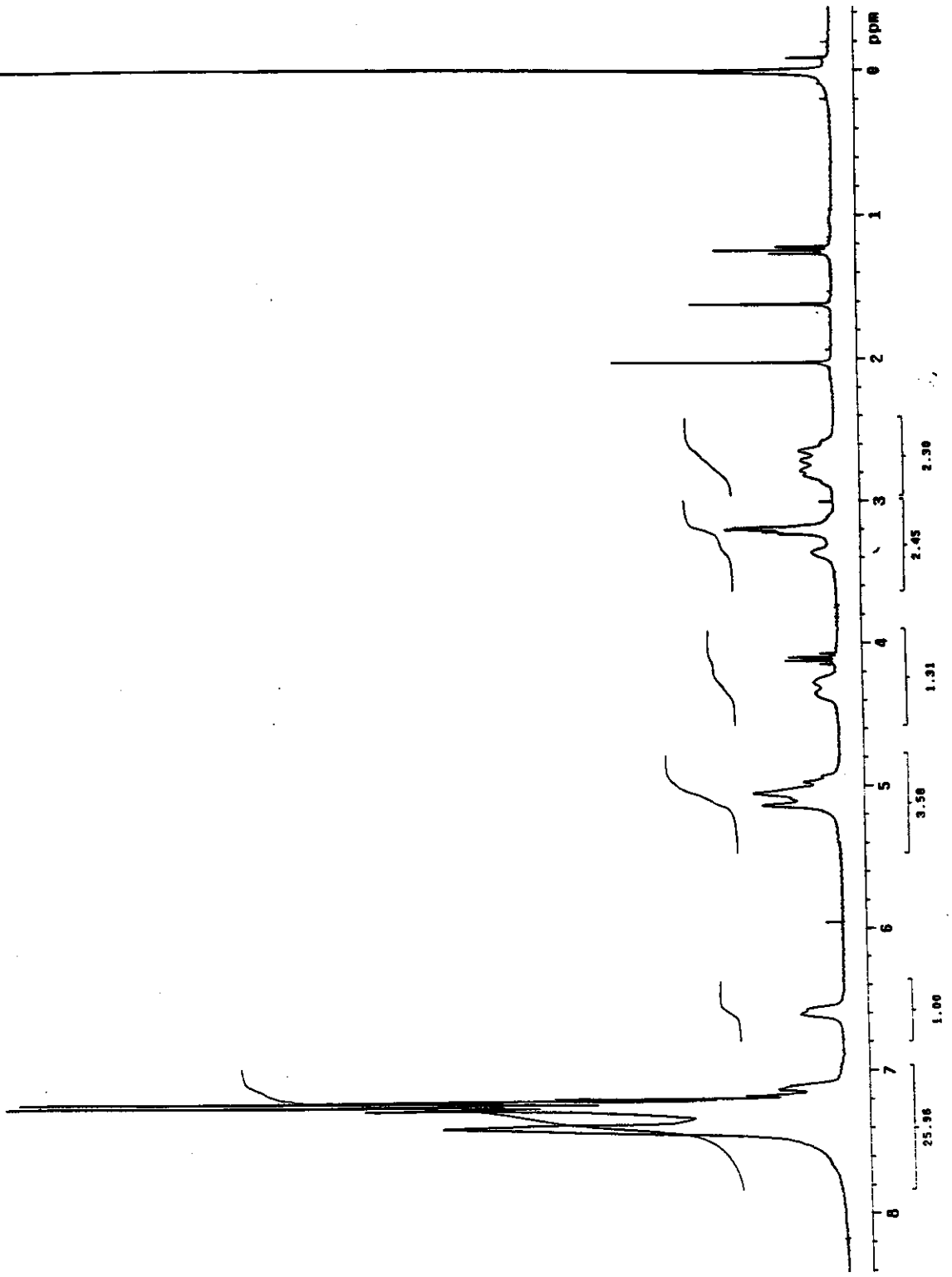




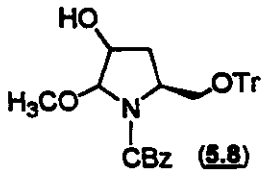
COMPOSTO (5.7) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



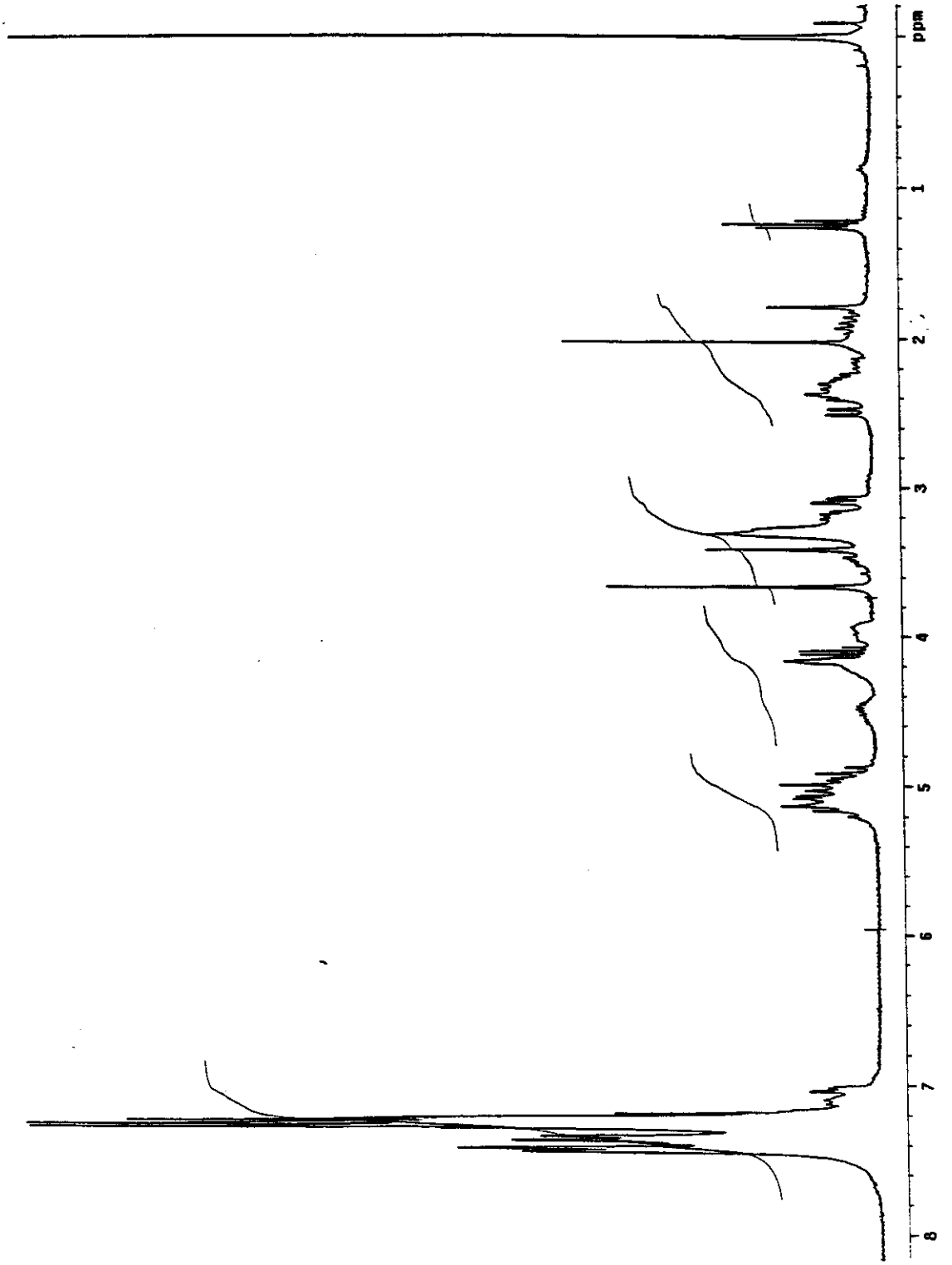
(5.7)



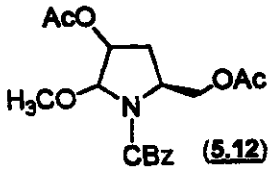
COMPOSTO (5.8) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



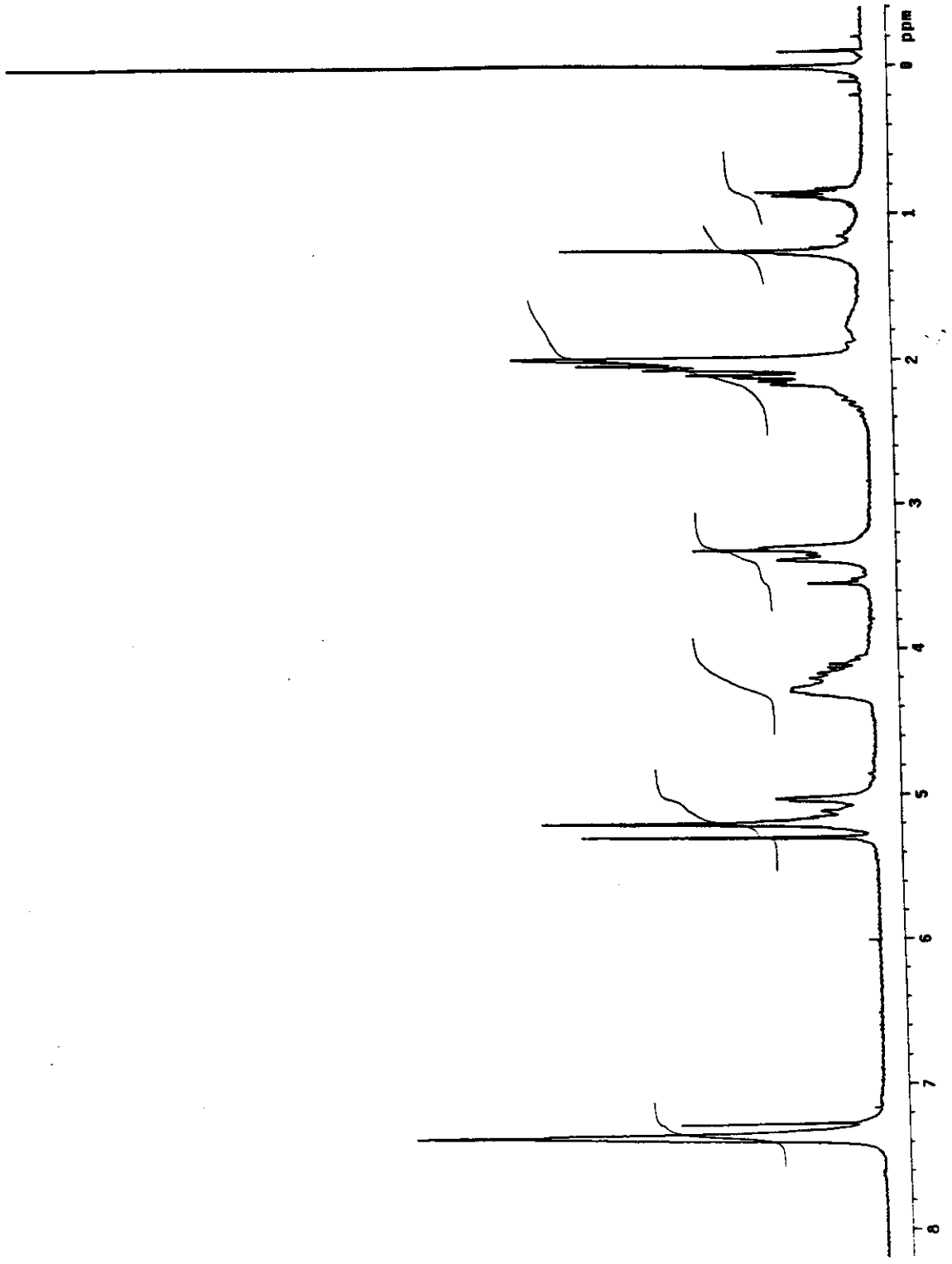
(5.8)



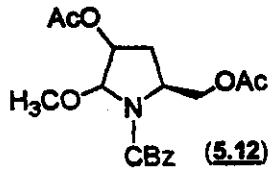
COMPOSTO (5.12) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



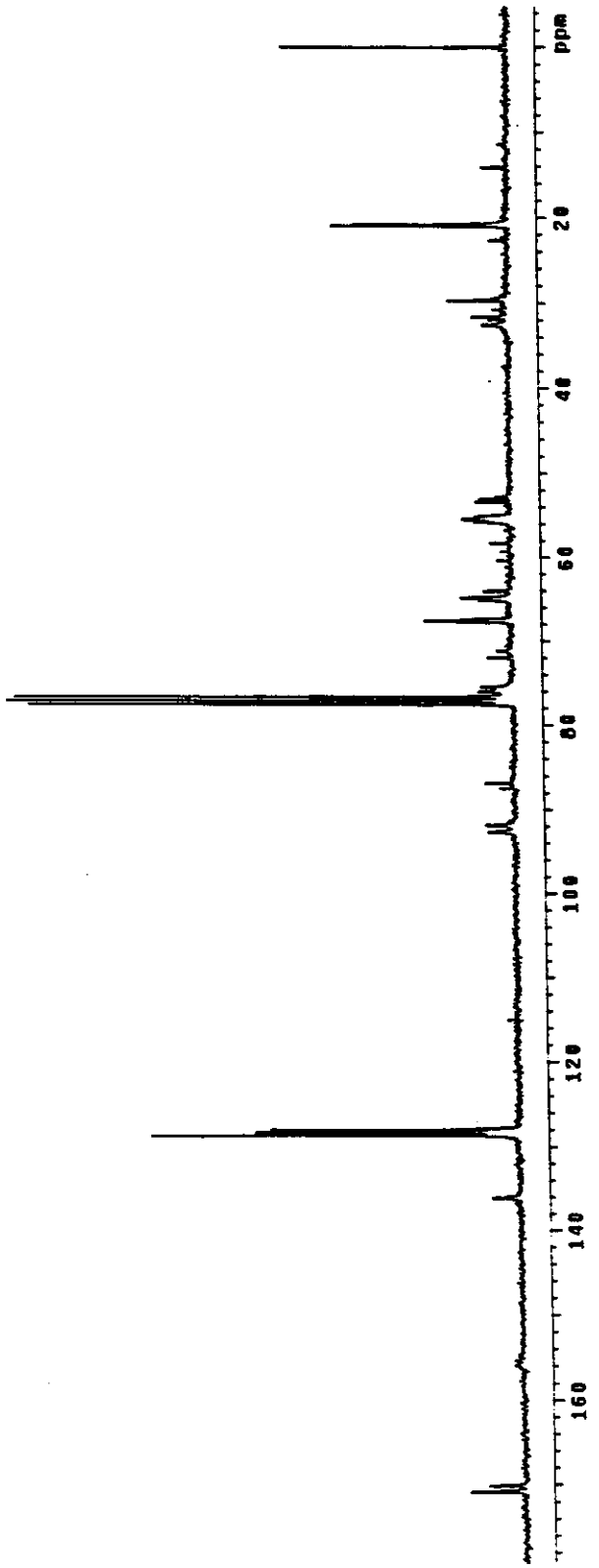
(5.12)



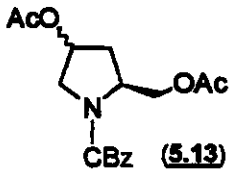
COMPOSTO (5.12) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



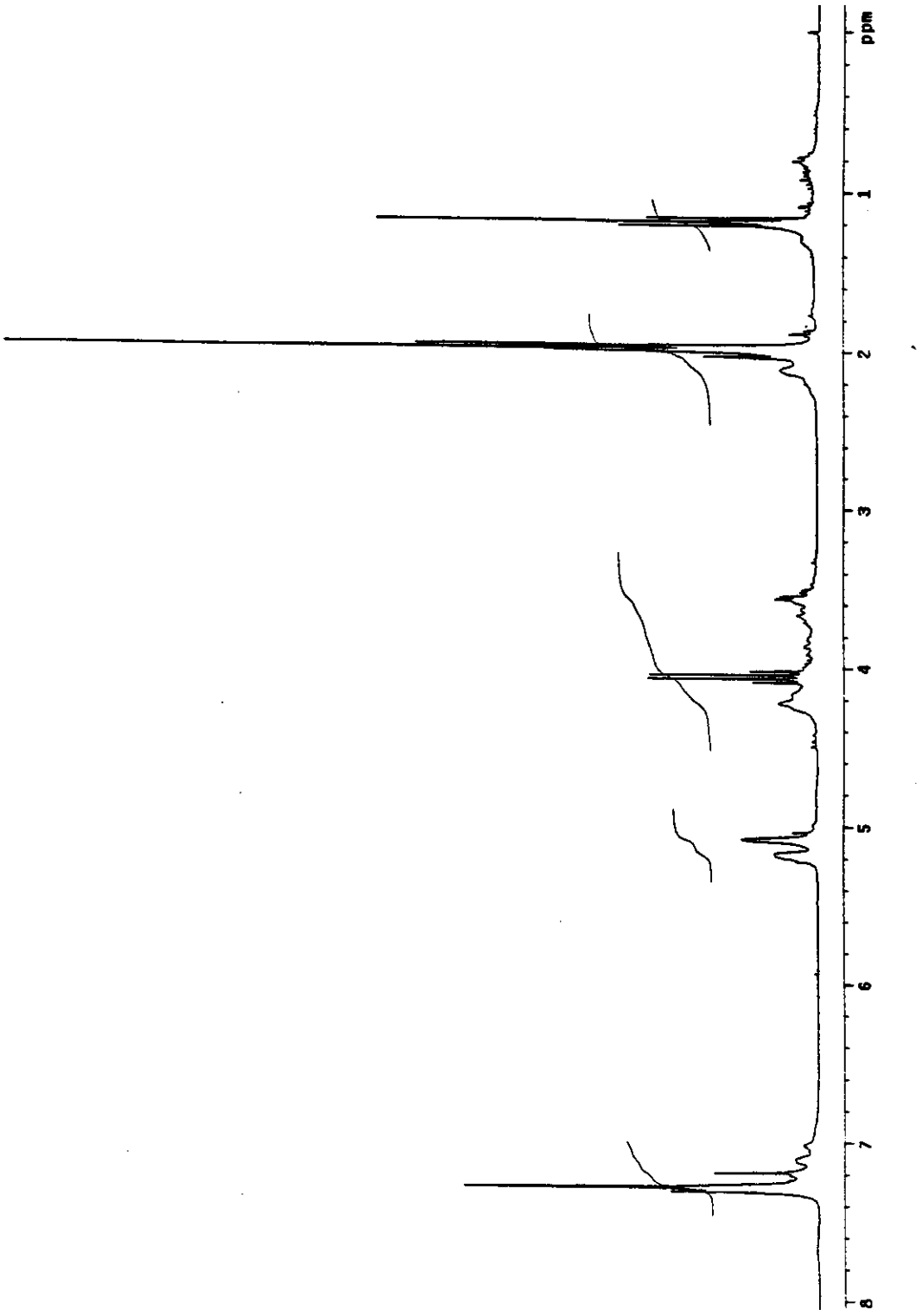
(5.12)



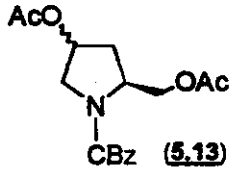
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.6): RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



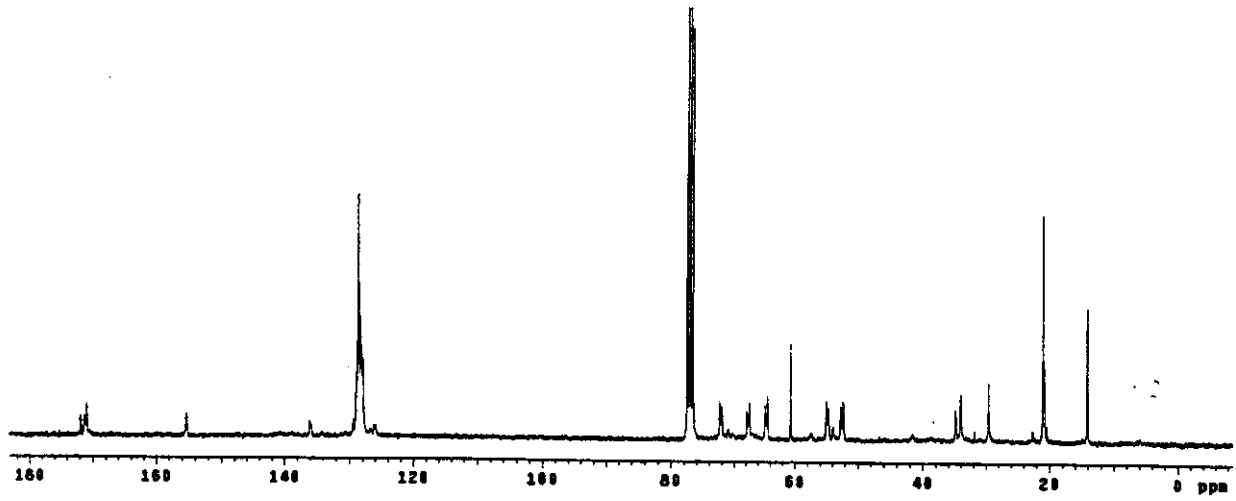
(5.13)



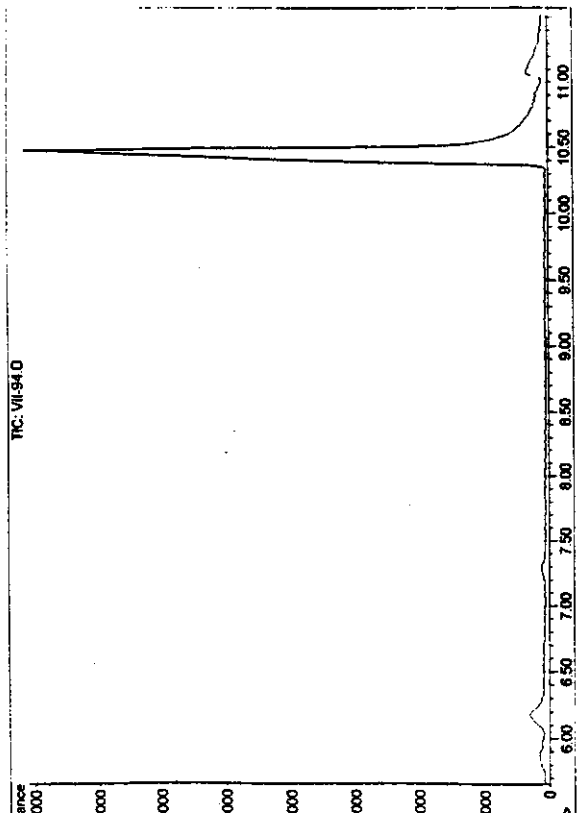
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.6): RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

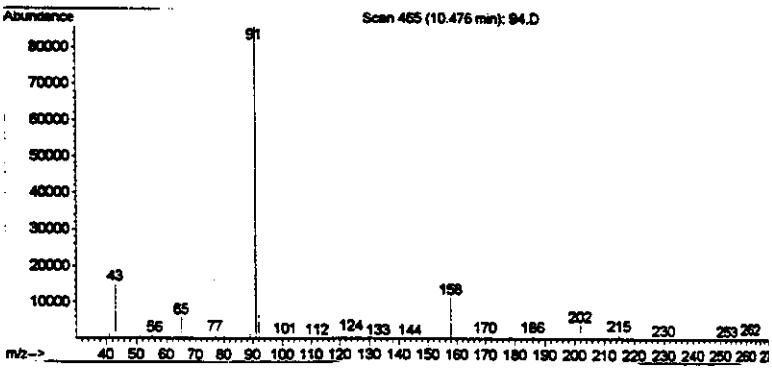


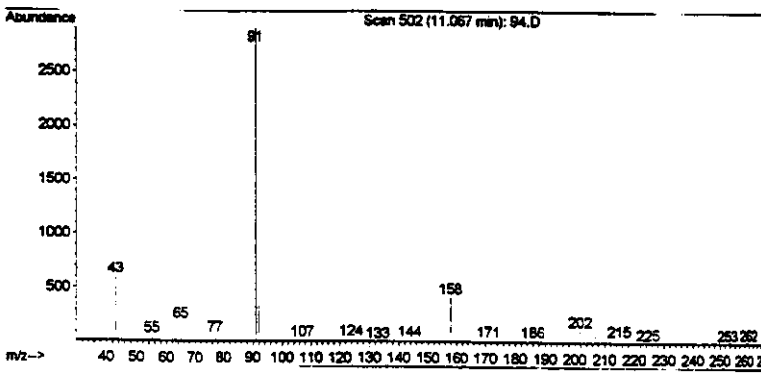
(5.13)



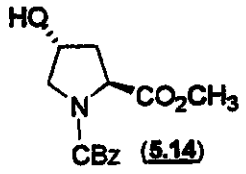
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.6): CG/EM



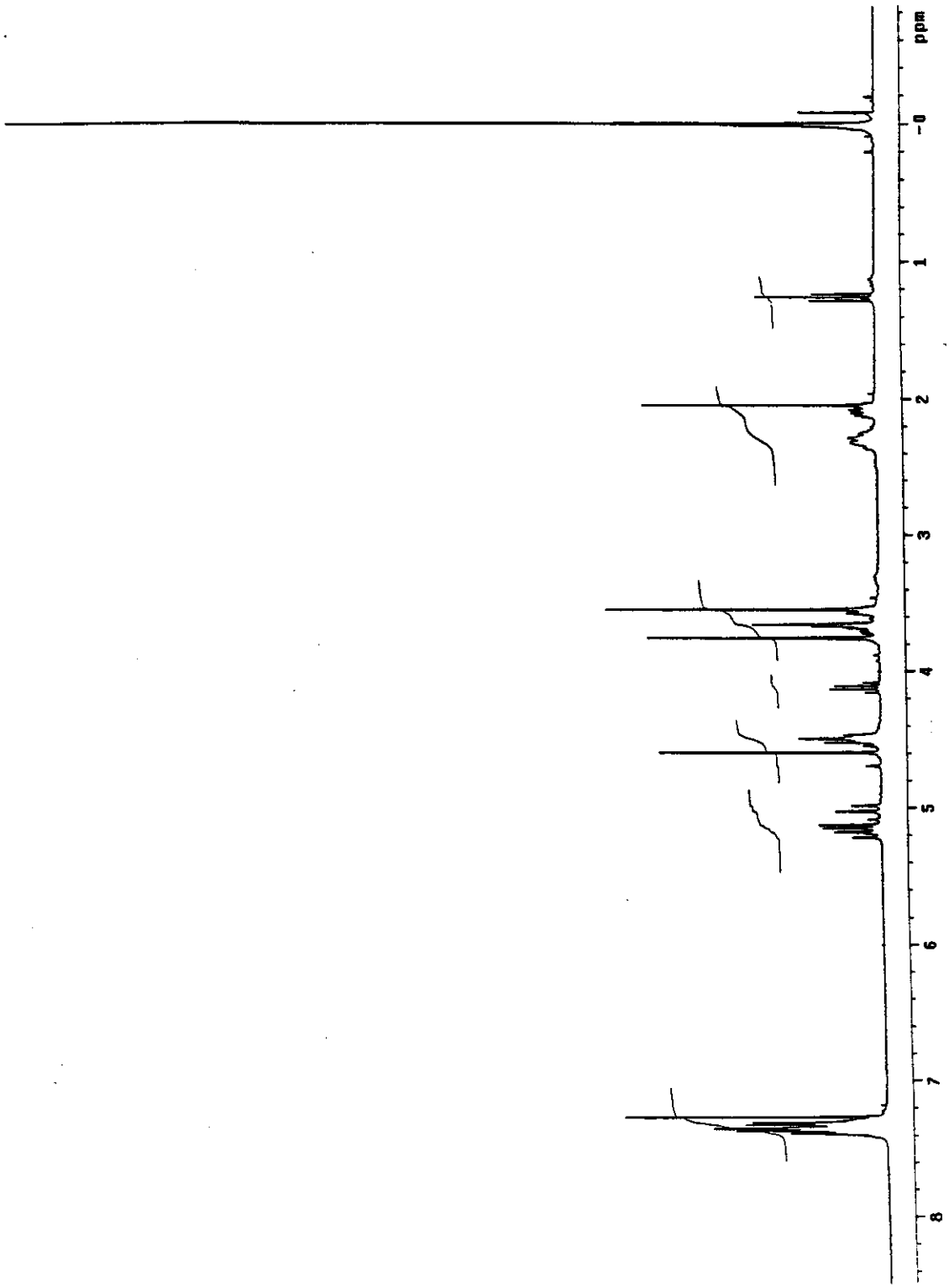




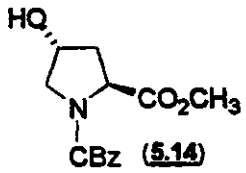
COMPOSTO (5.14) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



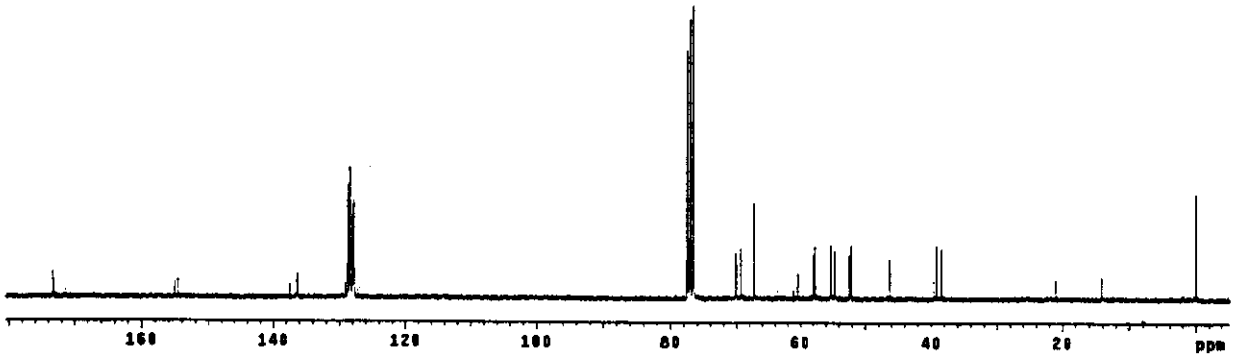
(5.14)



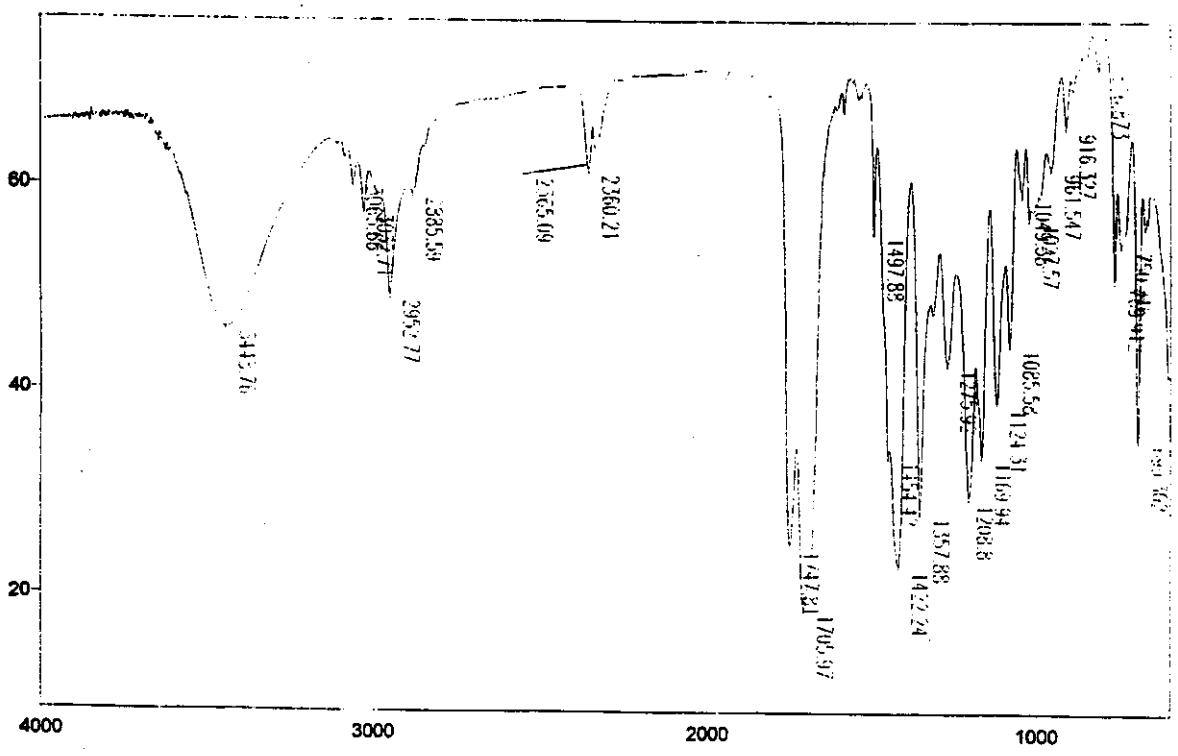
COMPOSTO (5.14) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



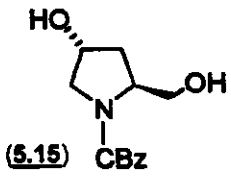
(5.14)



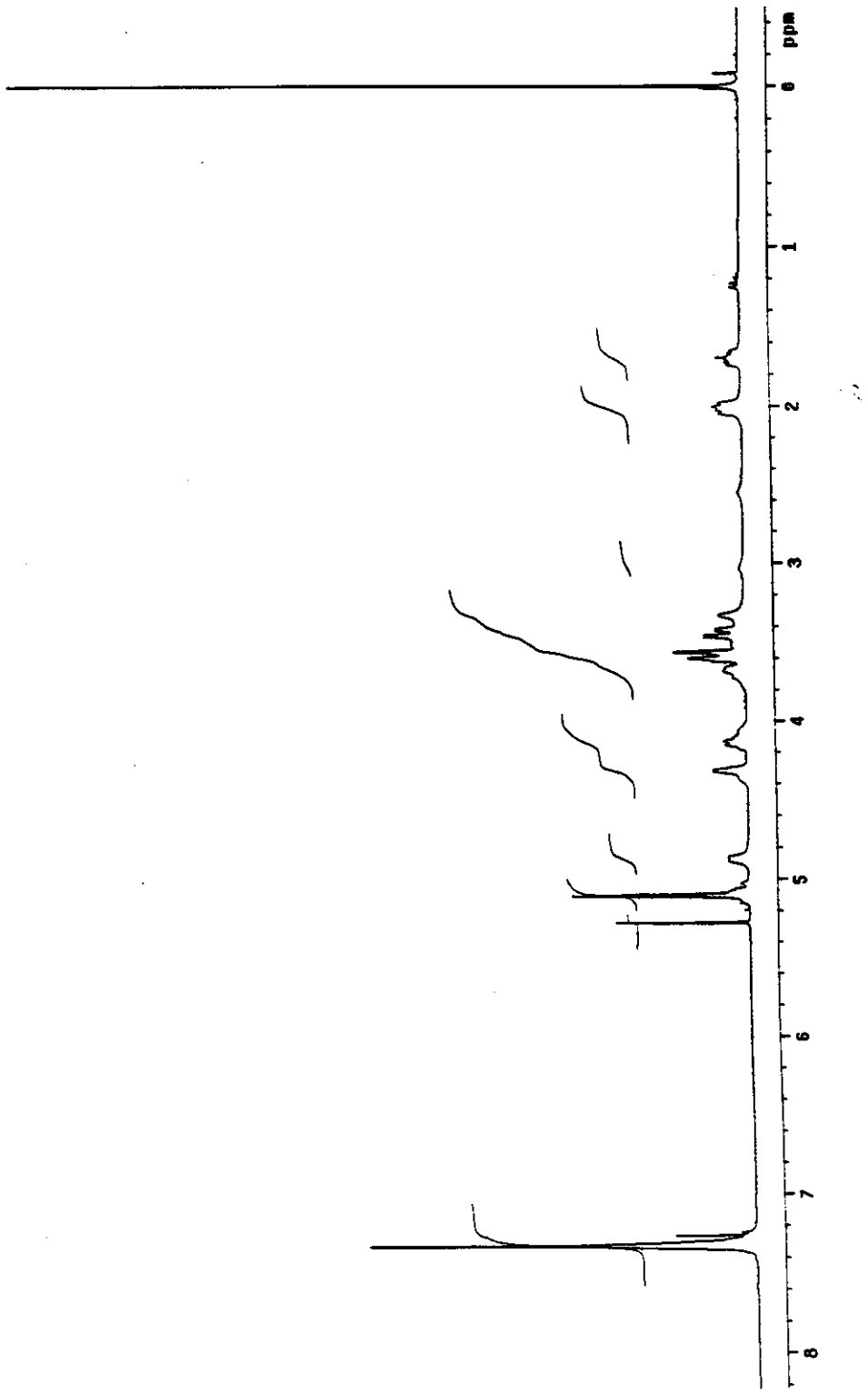
COMPOSTO (5.14) : IV (filme, cm^{-1})



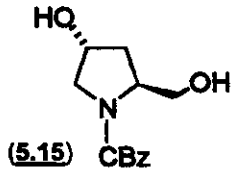
COMPOSTO (5.15) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



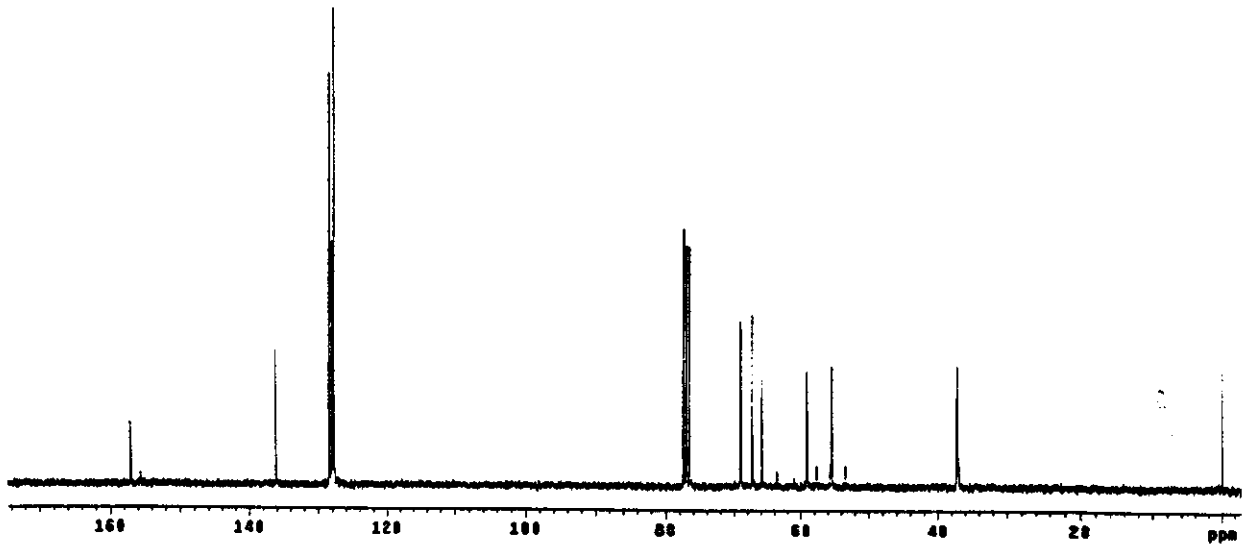
(5.15)



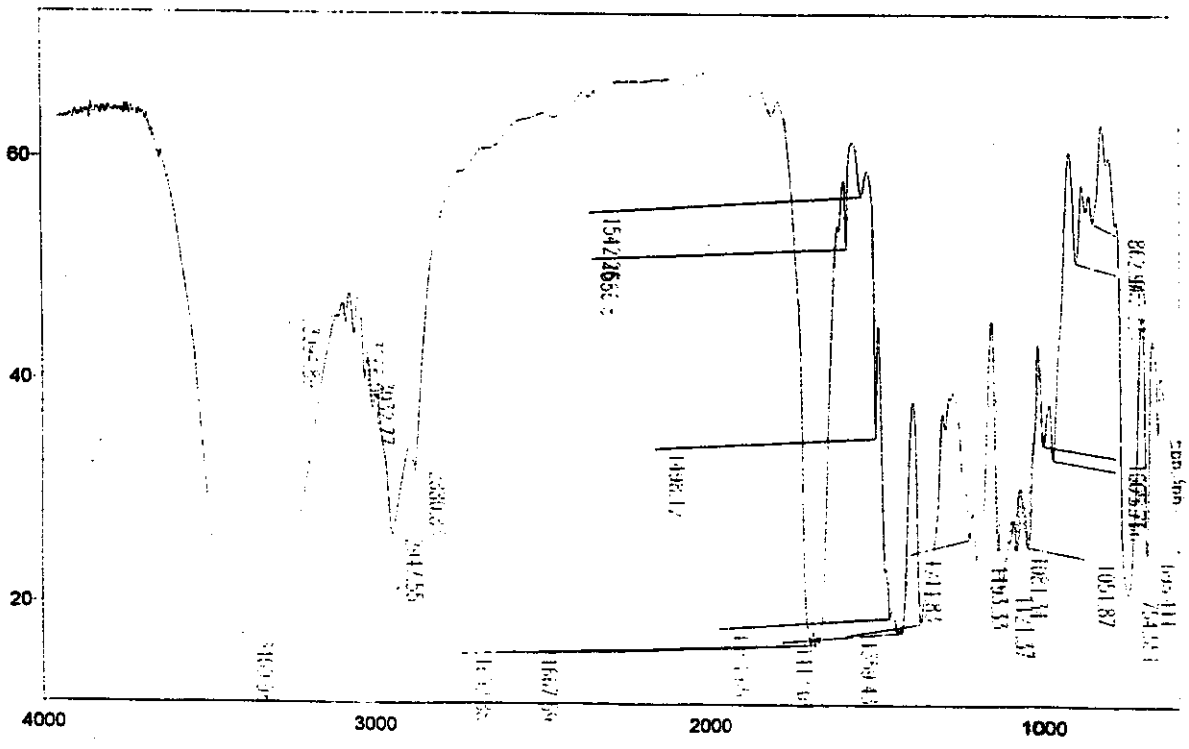
COMPOSTO (5.15) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



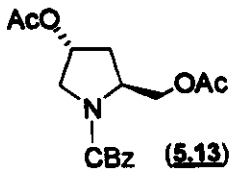
(5.15)



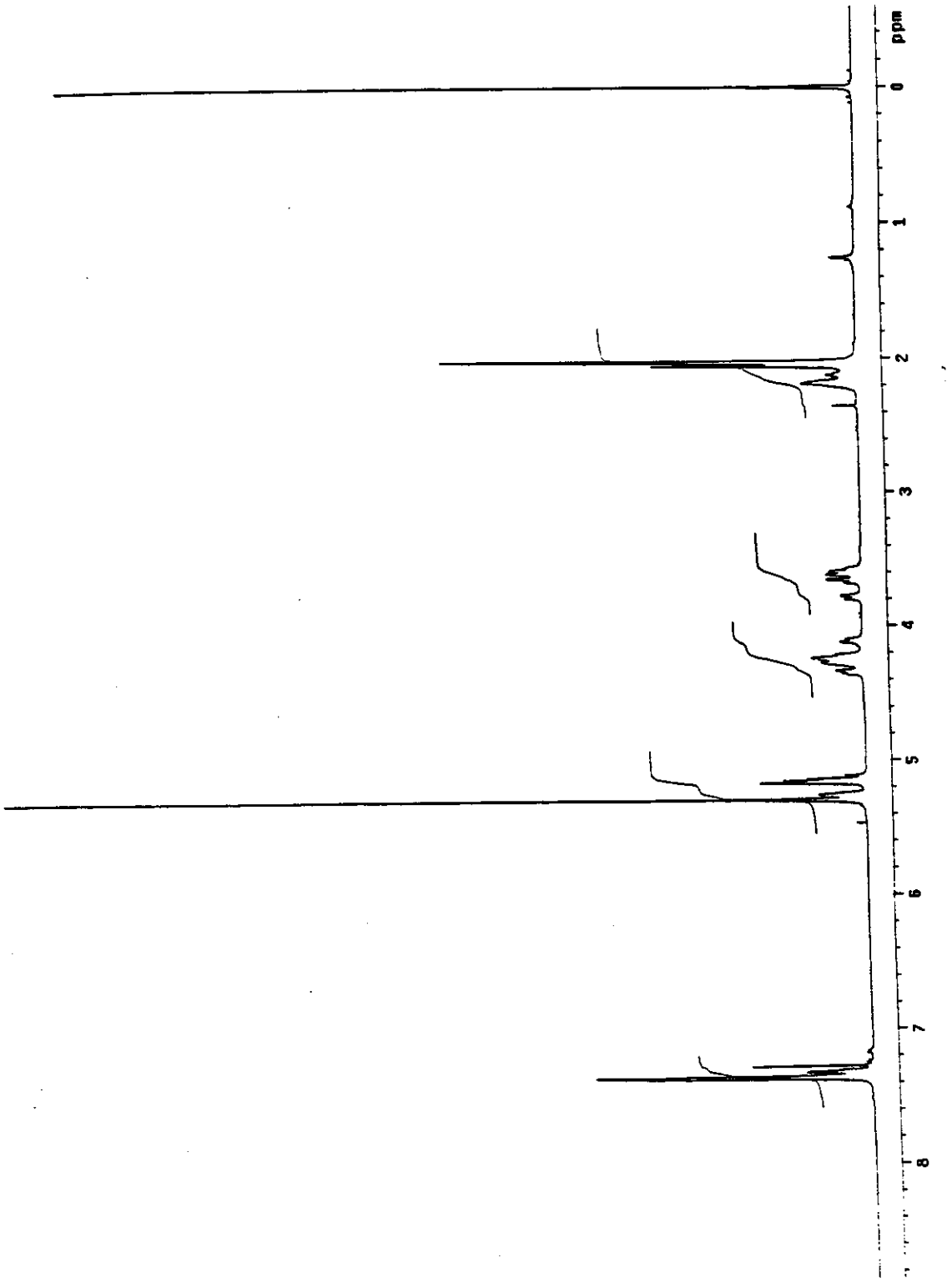
COMPOSTO (5.15) : IV (filme, cm^{-1})



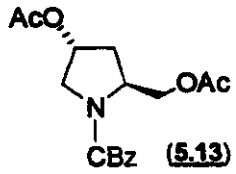
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.7): RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



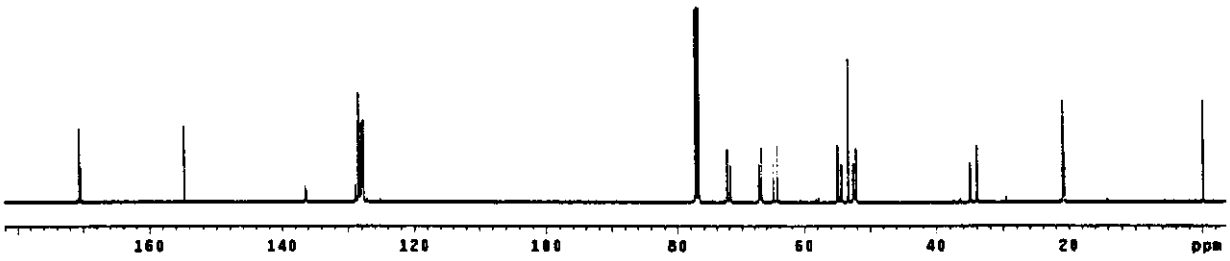
(5.13)



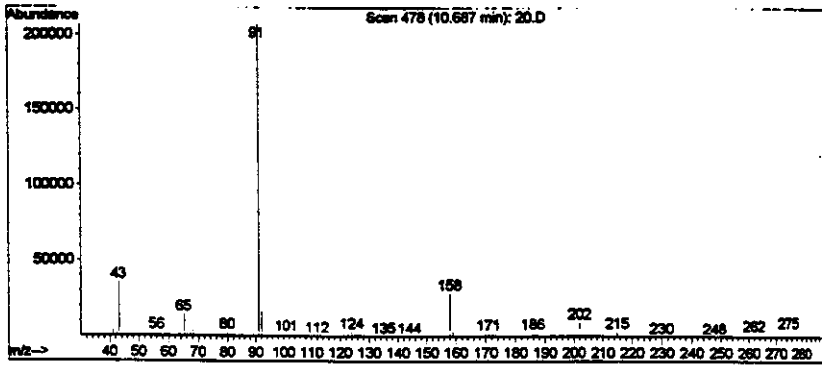
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.7): RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

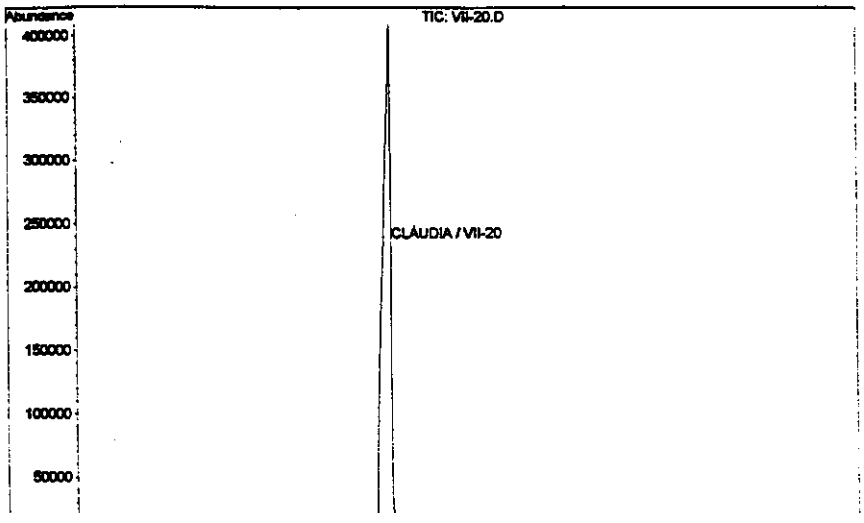


(5.13)

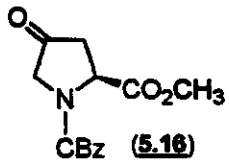


COMPOSTO (5.13) : CG / EM

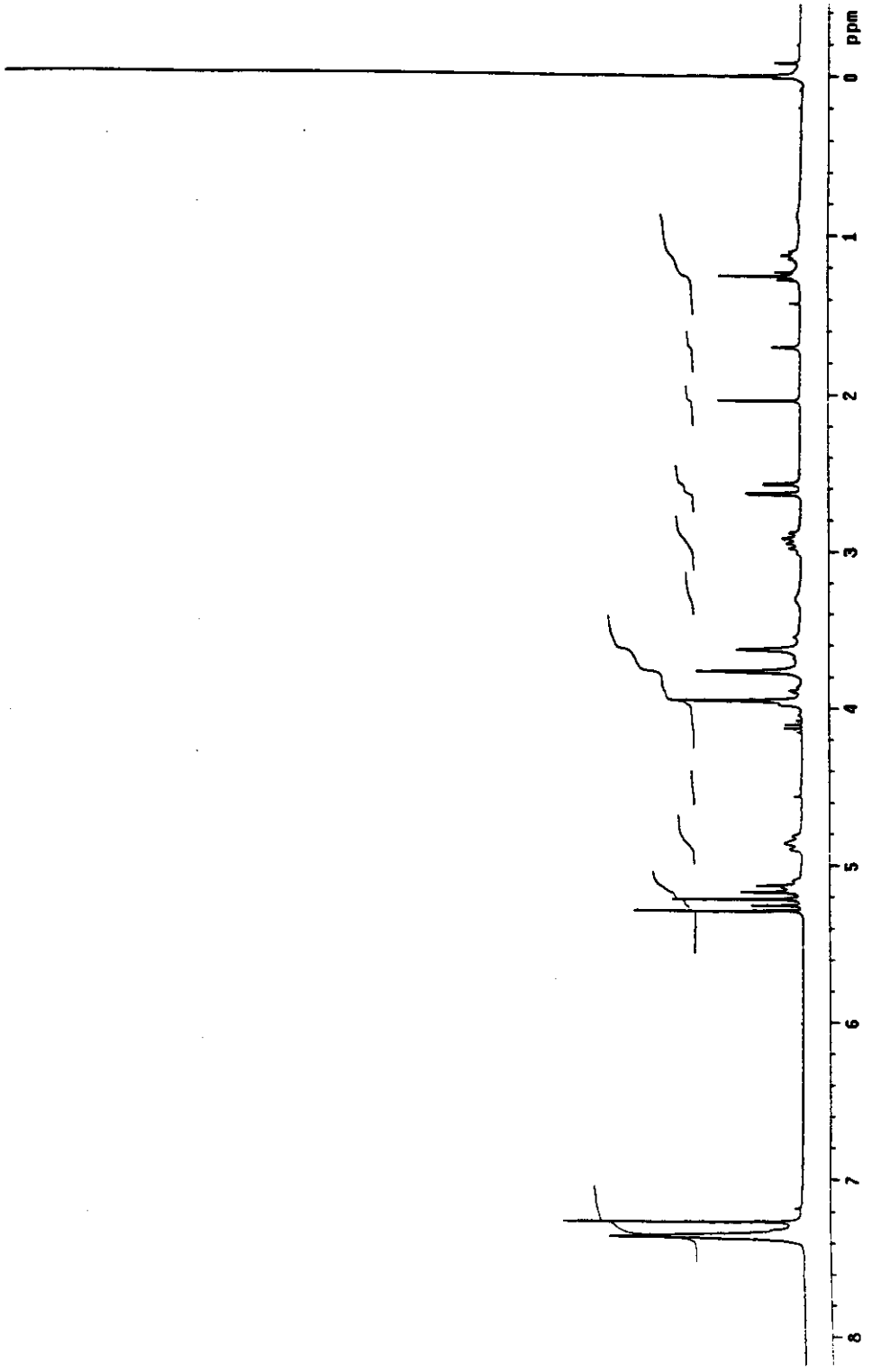




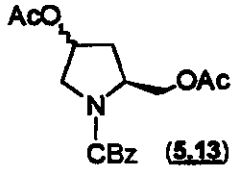
COMPOSTO (5.16) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



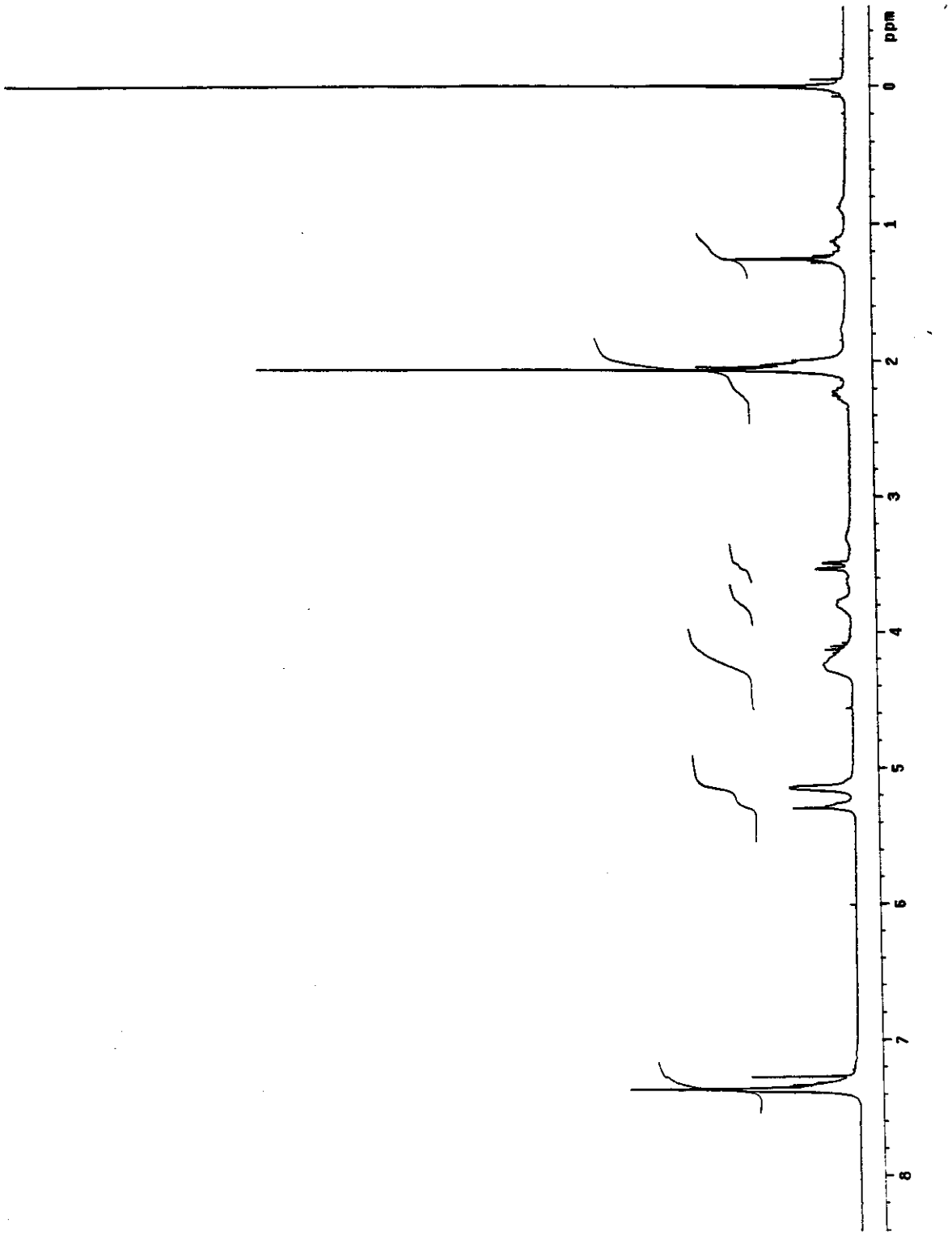
(5.16)



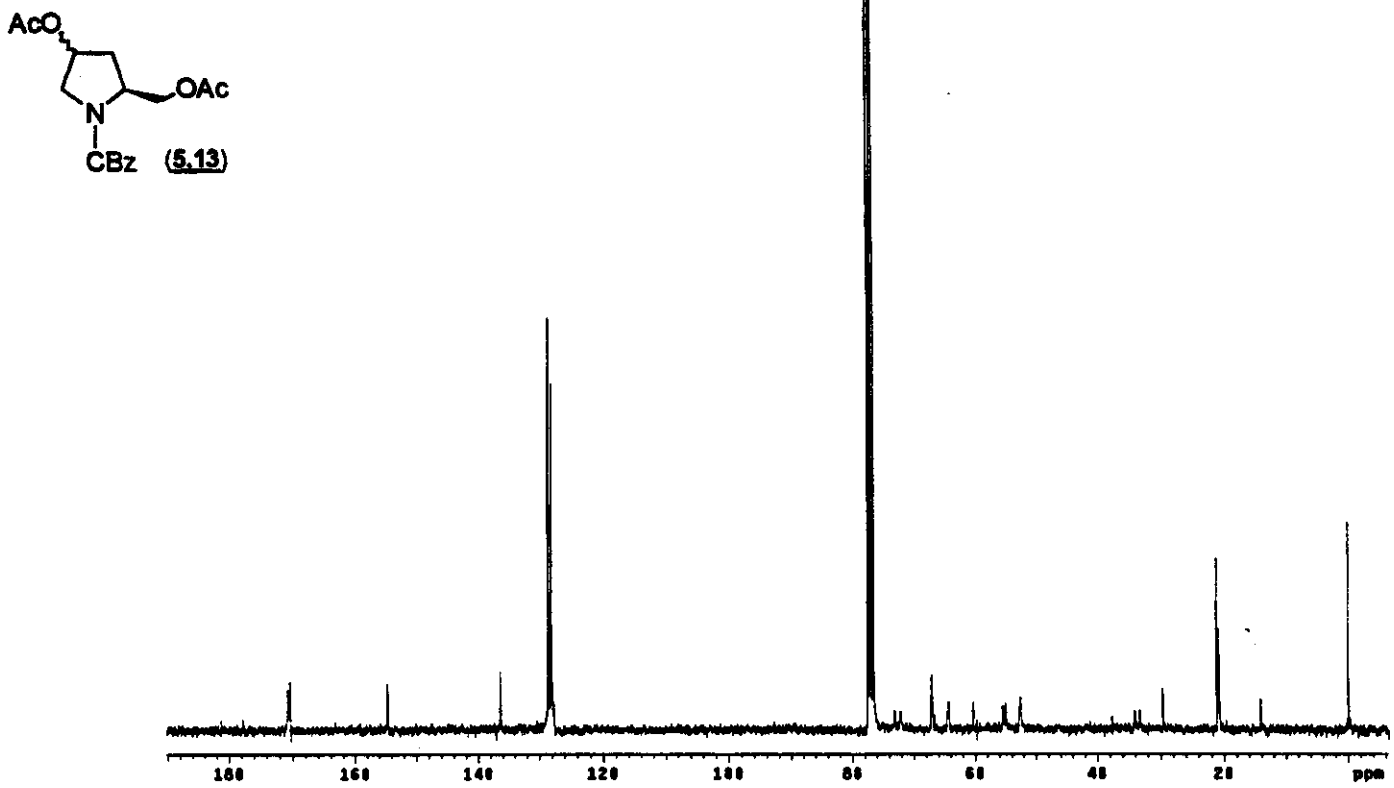
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.7) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



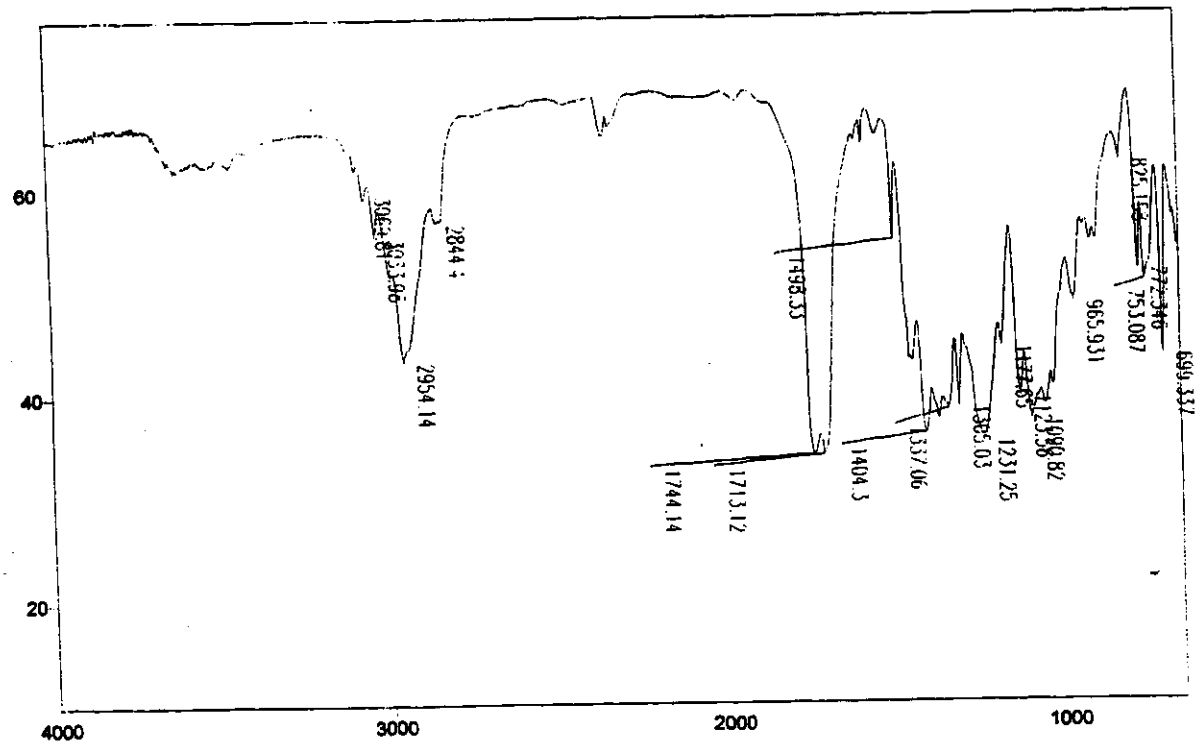
(5.13)



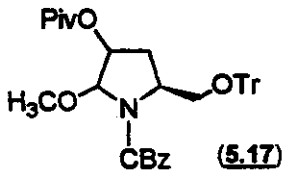
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.7) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



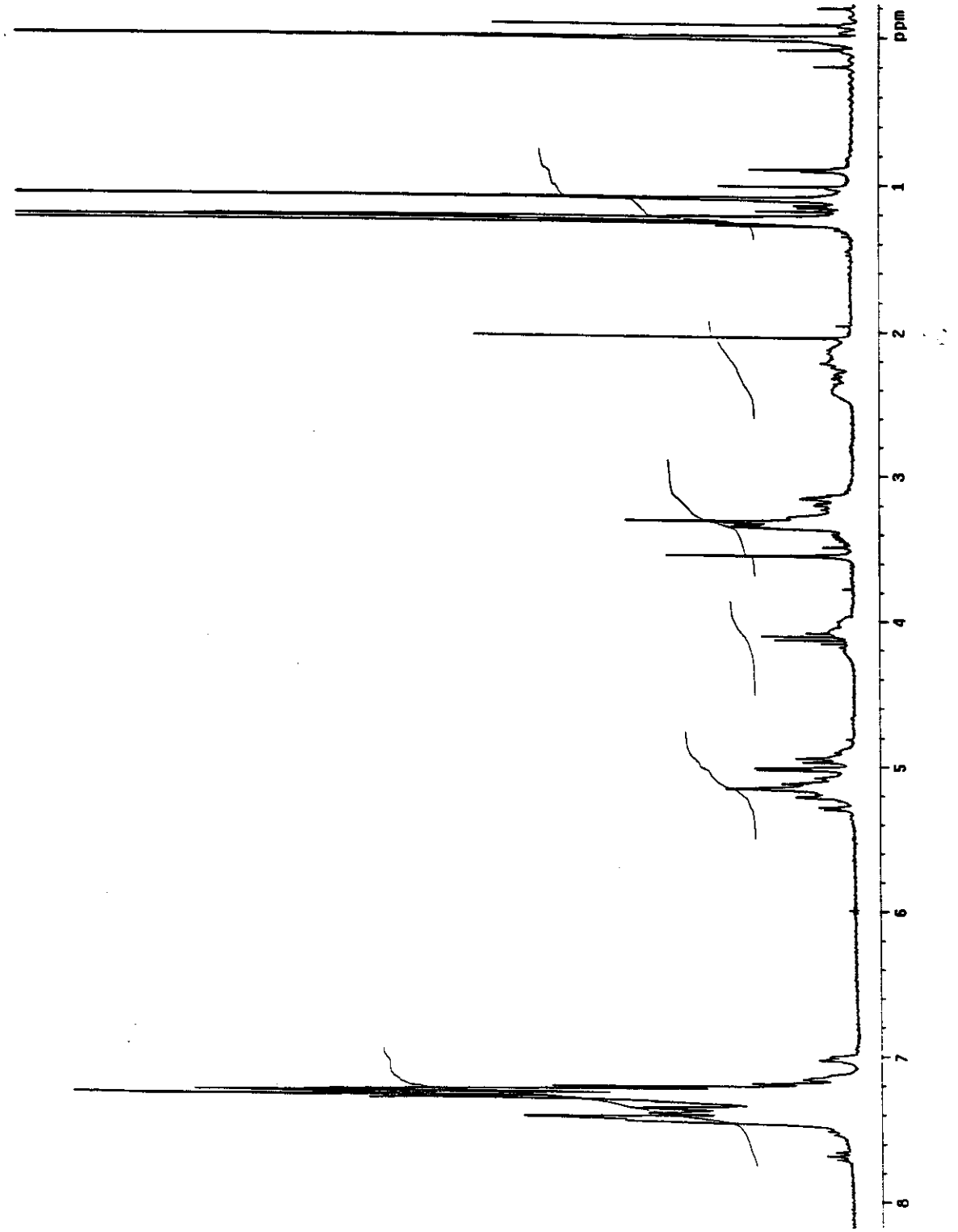
COMPOSTO (5.13) (esquema 5.7) : IV (filme, cm^{-1})



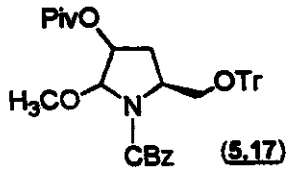
COMPOSTO (5.17) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



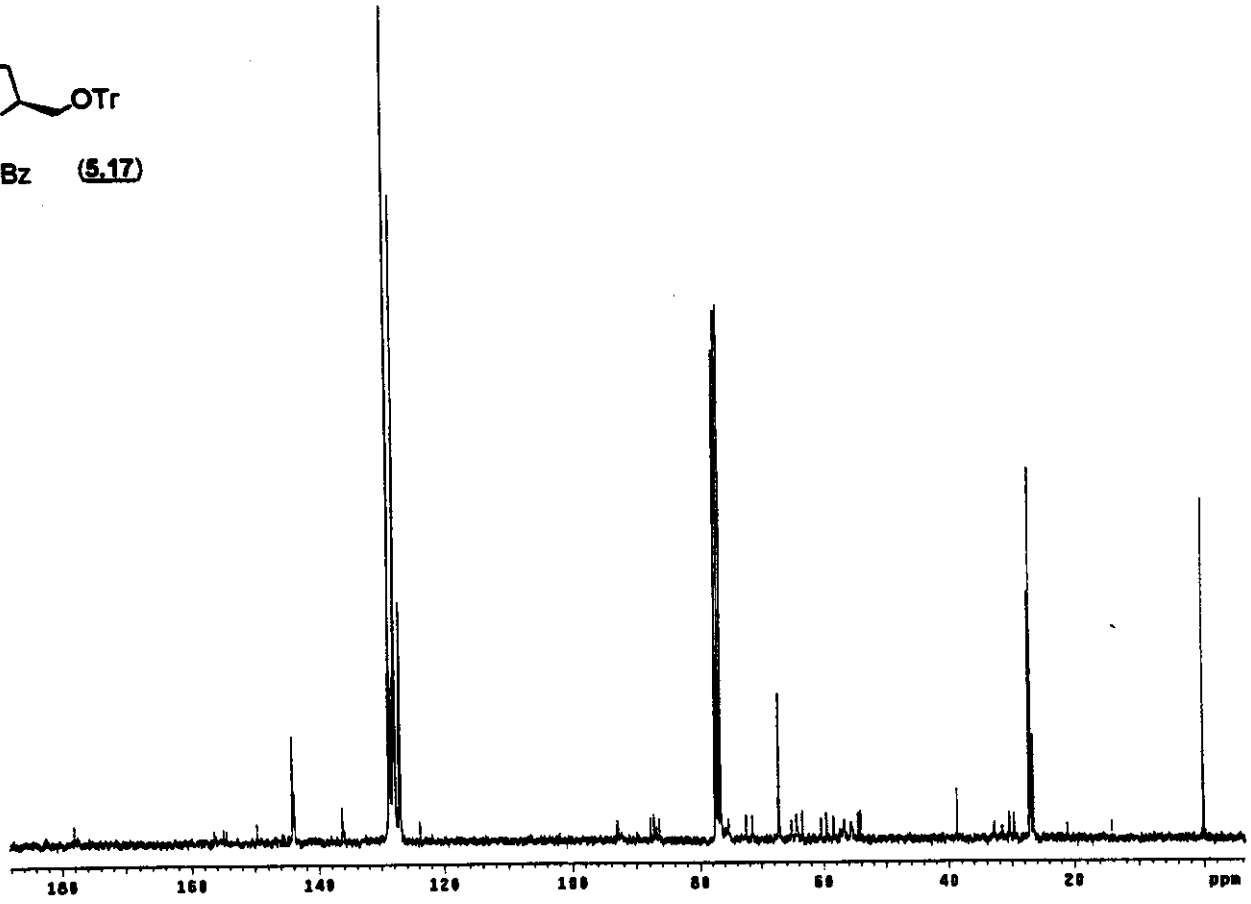
(5.17)



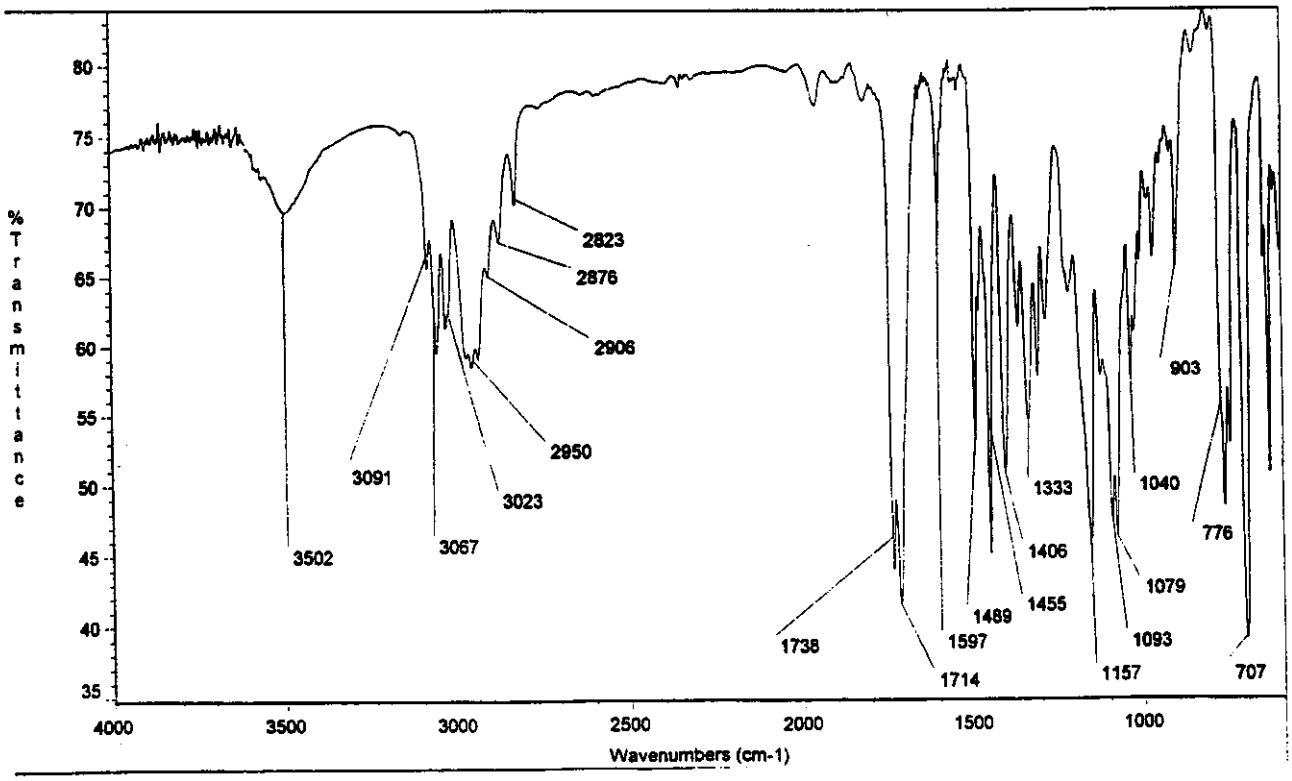
COMPOSTO (5.17) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



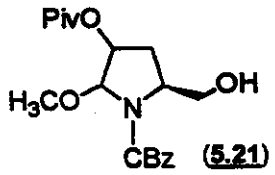
(5.17)

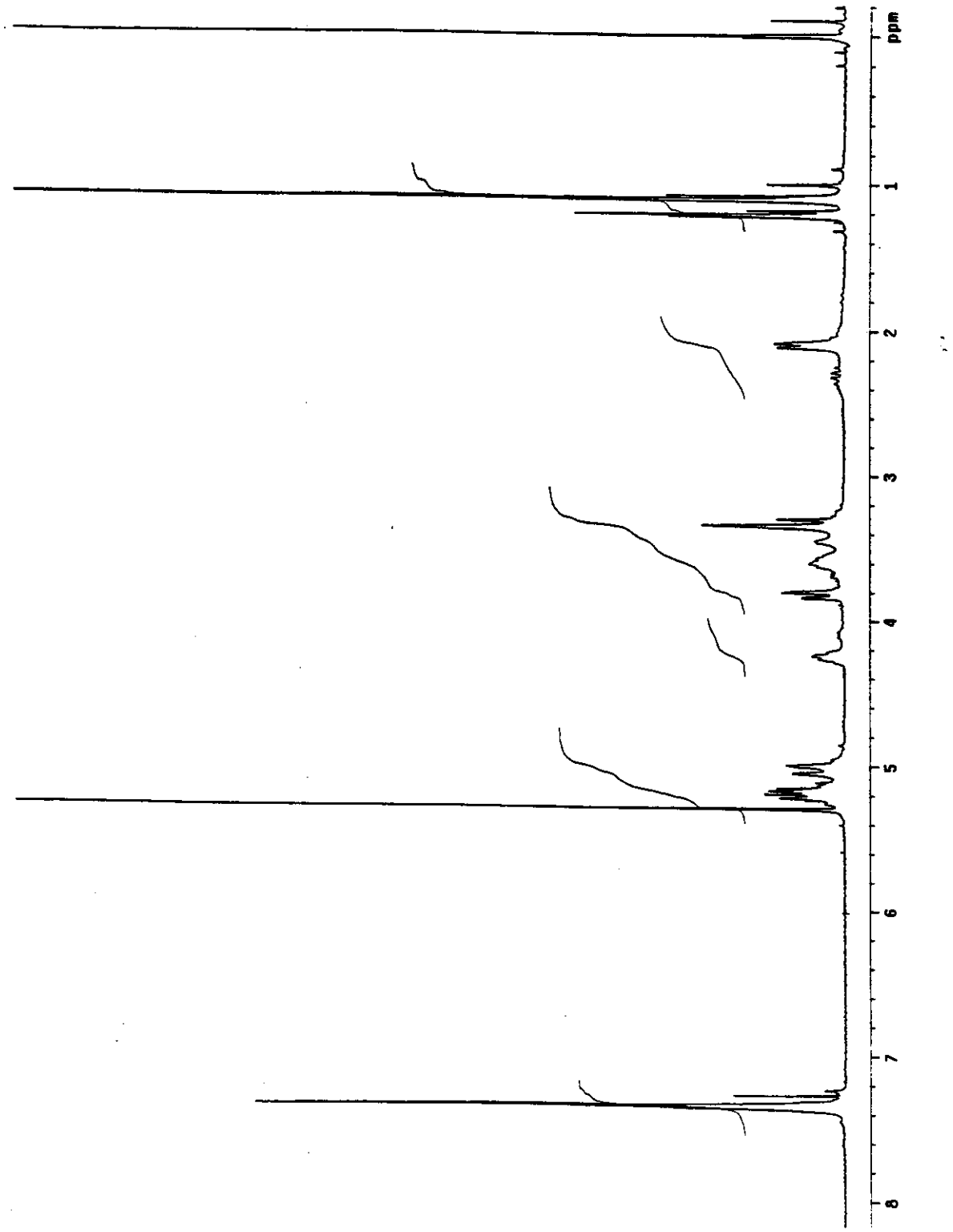


COMPOSTO (5.17) : IV (filme, cm^{-1})

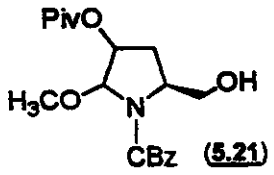


COMPOSTO (5.21) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

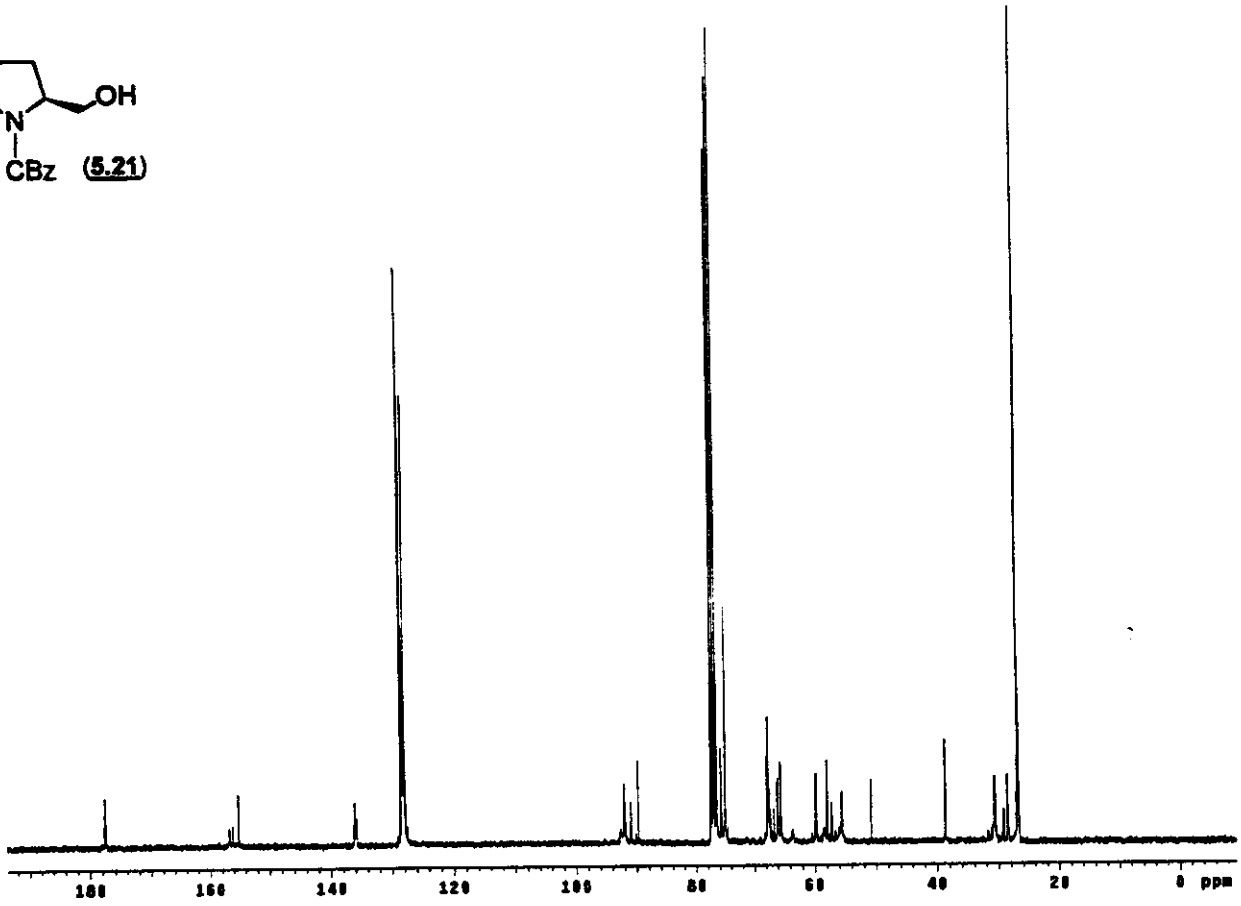




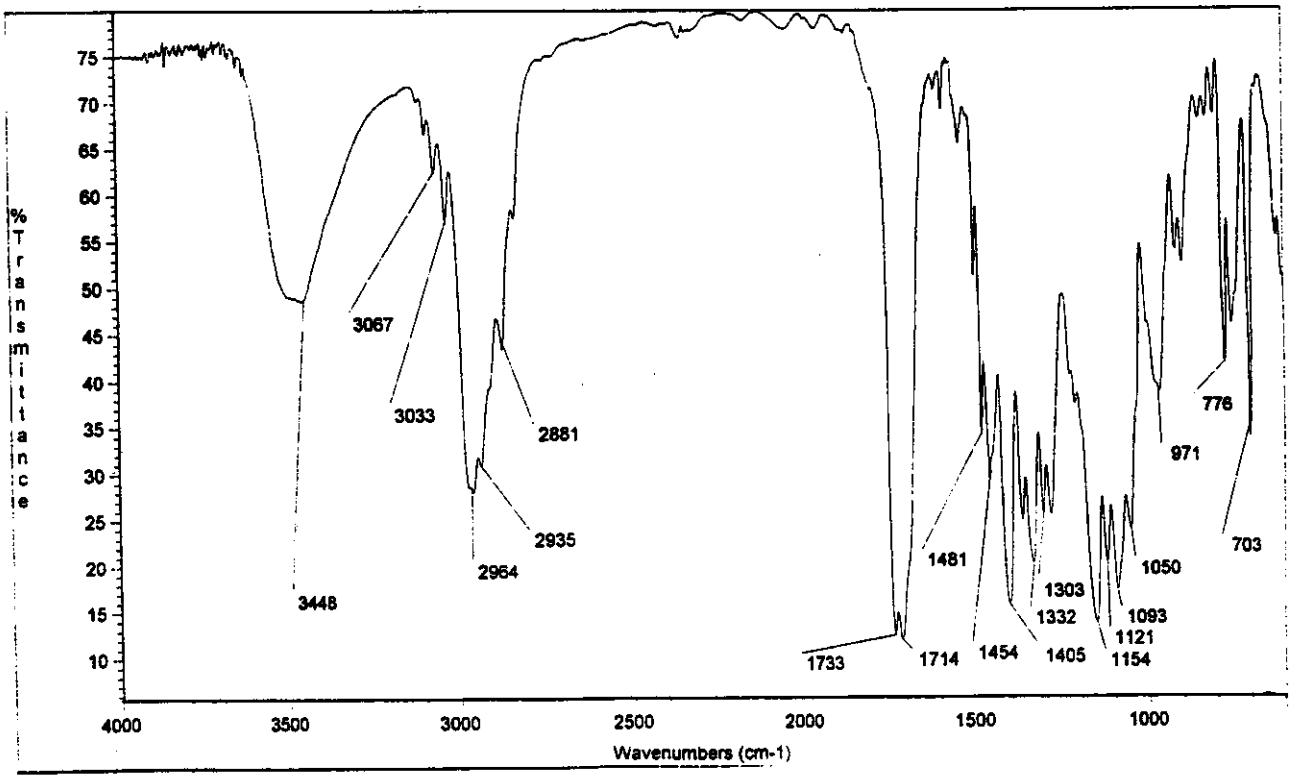
COMPOSTO (5.21) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



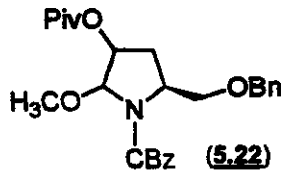
(5.21)



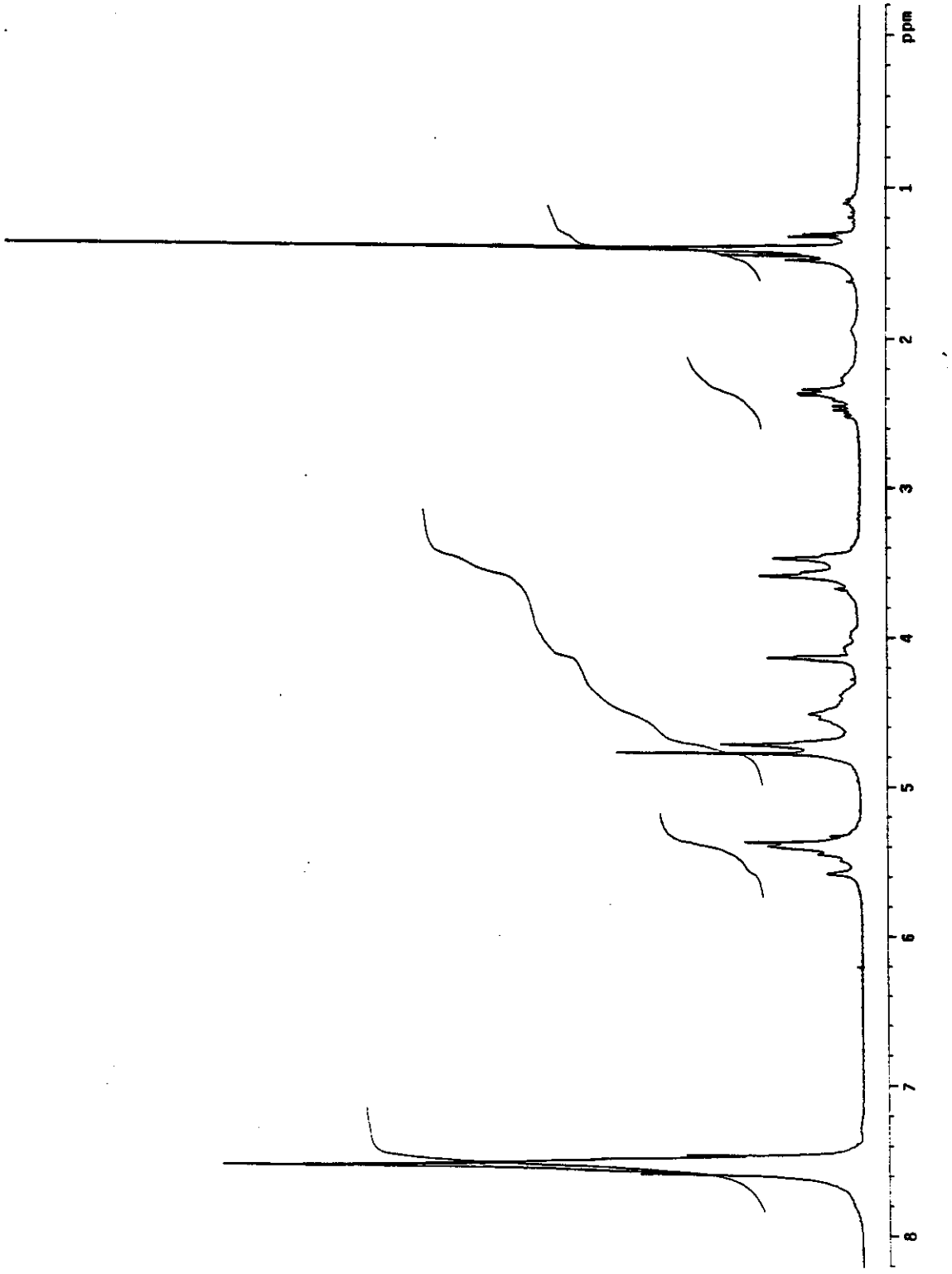
COMPOSTO (5.21) : IV (filme, cm^{-1})



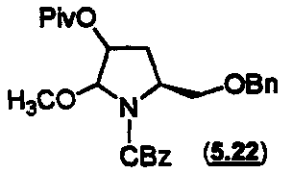
COMPOSTO (5.22) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



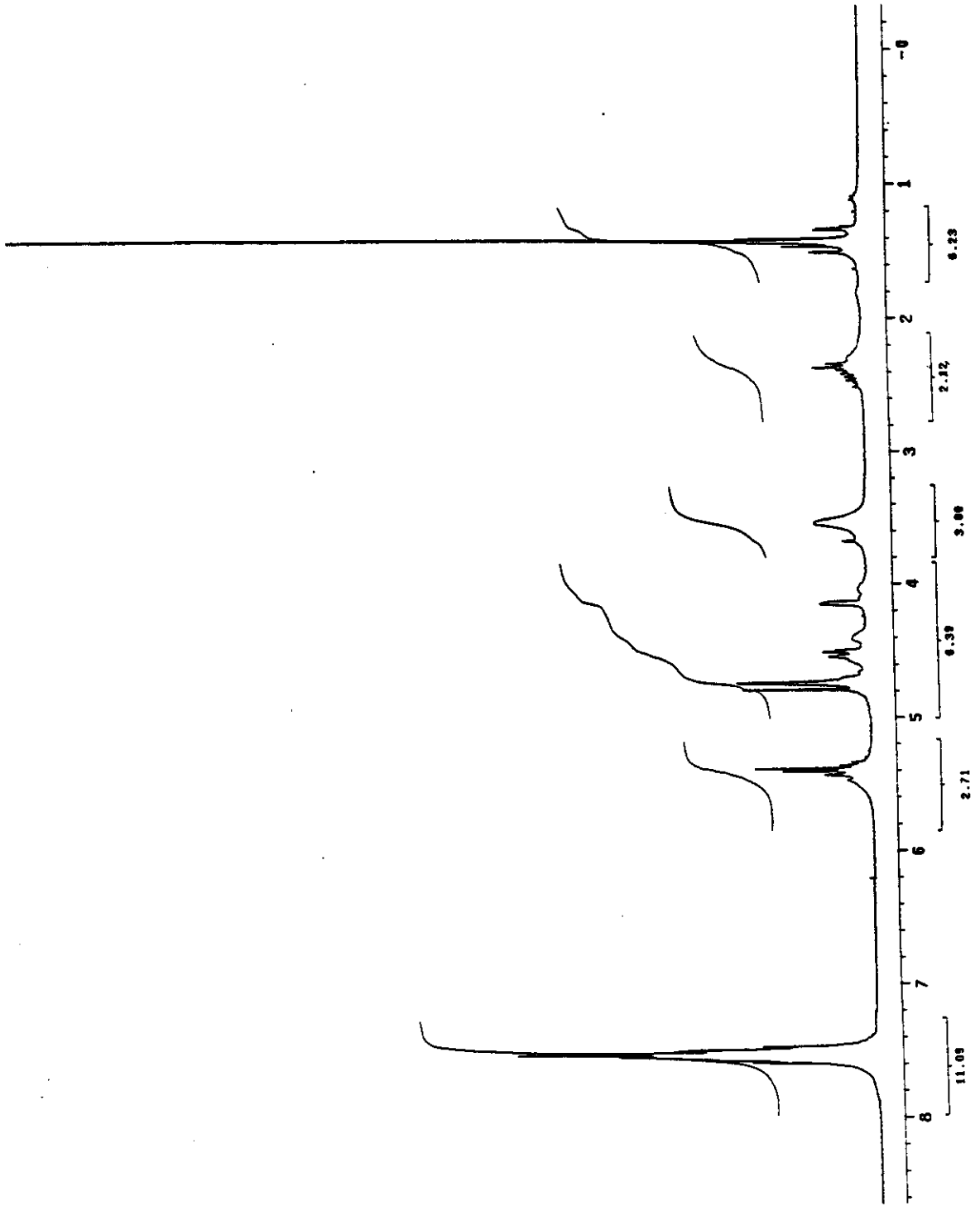
(5.22)



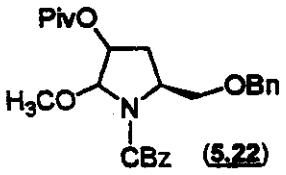
COMPOSTO (5.22) : RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



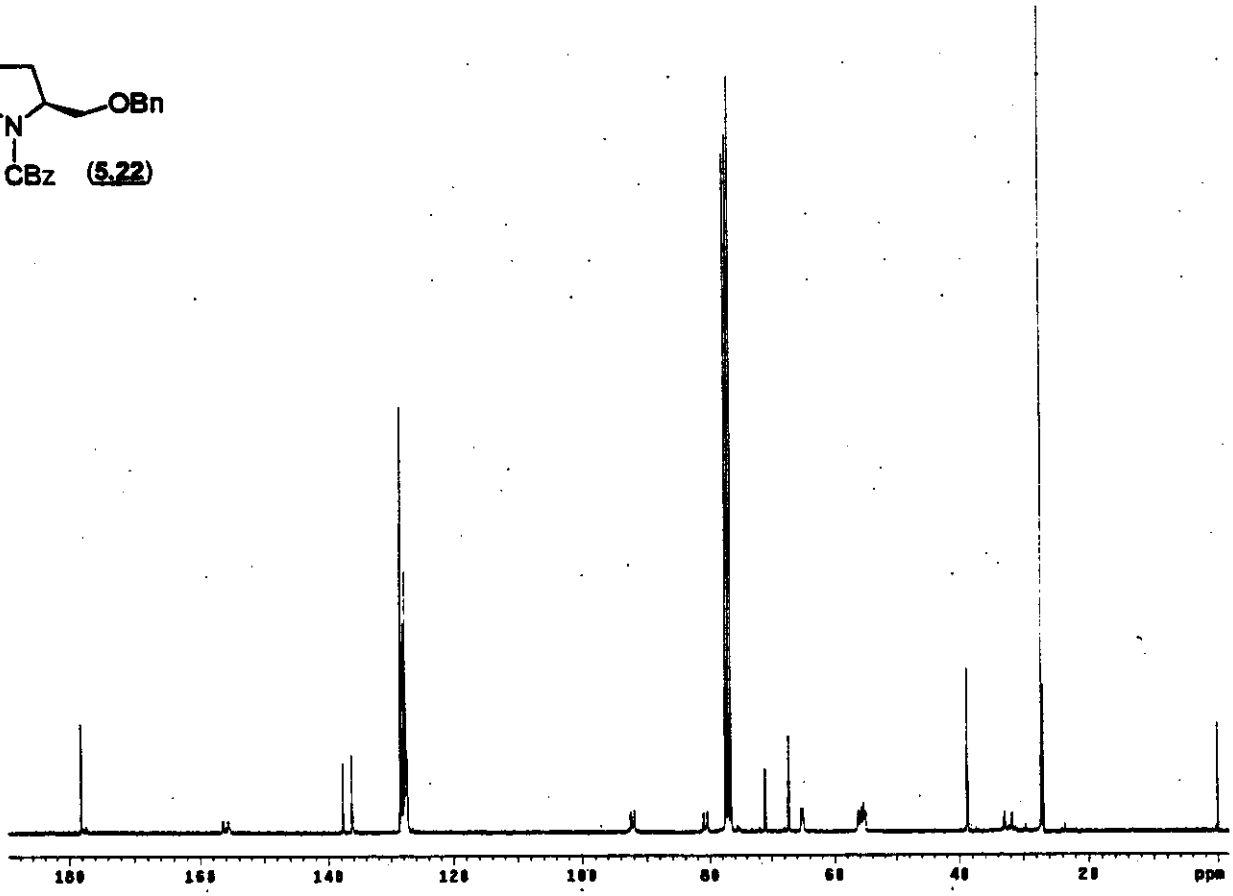
(5.22)



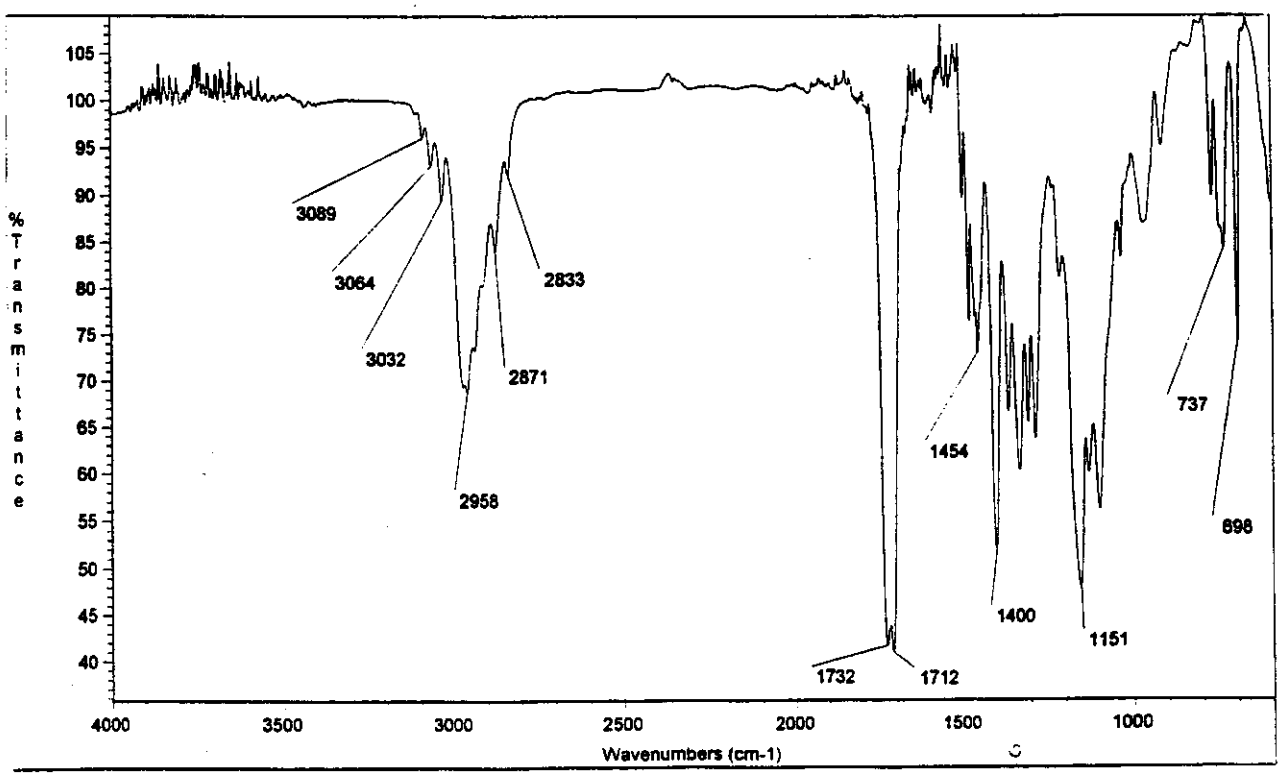
COMPOSTO (5.22) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



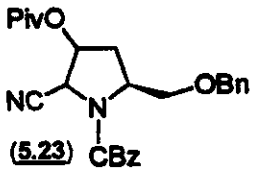
(5.22)



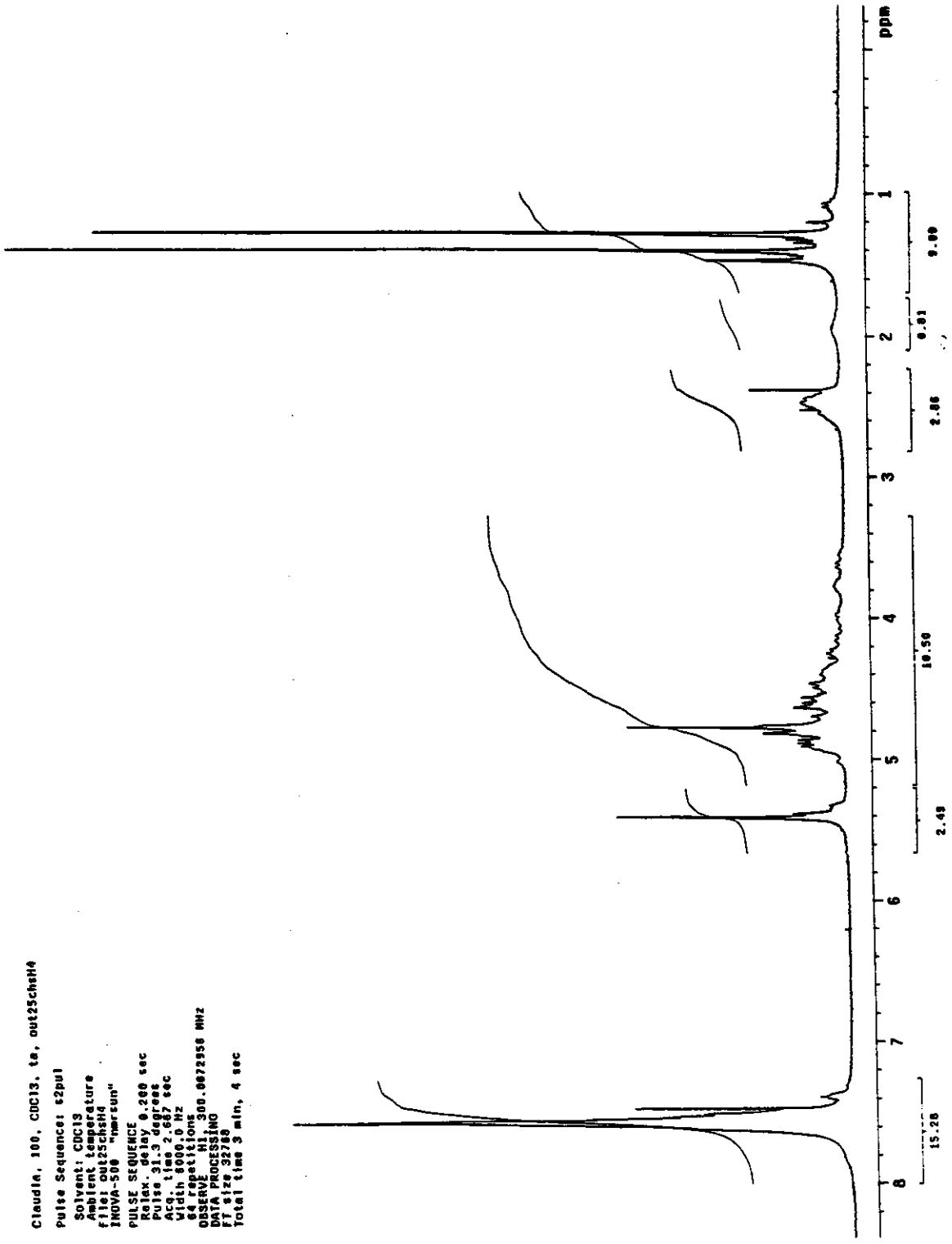
COMPOSTO (5.22) : IV (filme, cm^{-1})



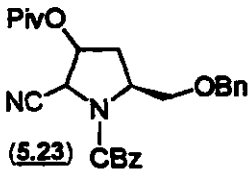
COMPOSTO (5.23) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



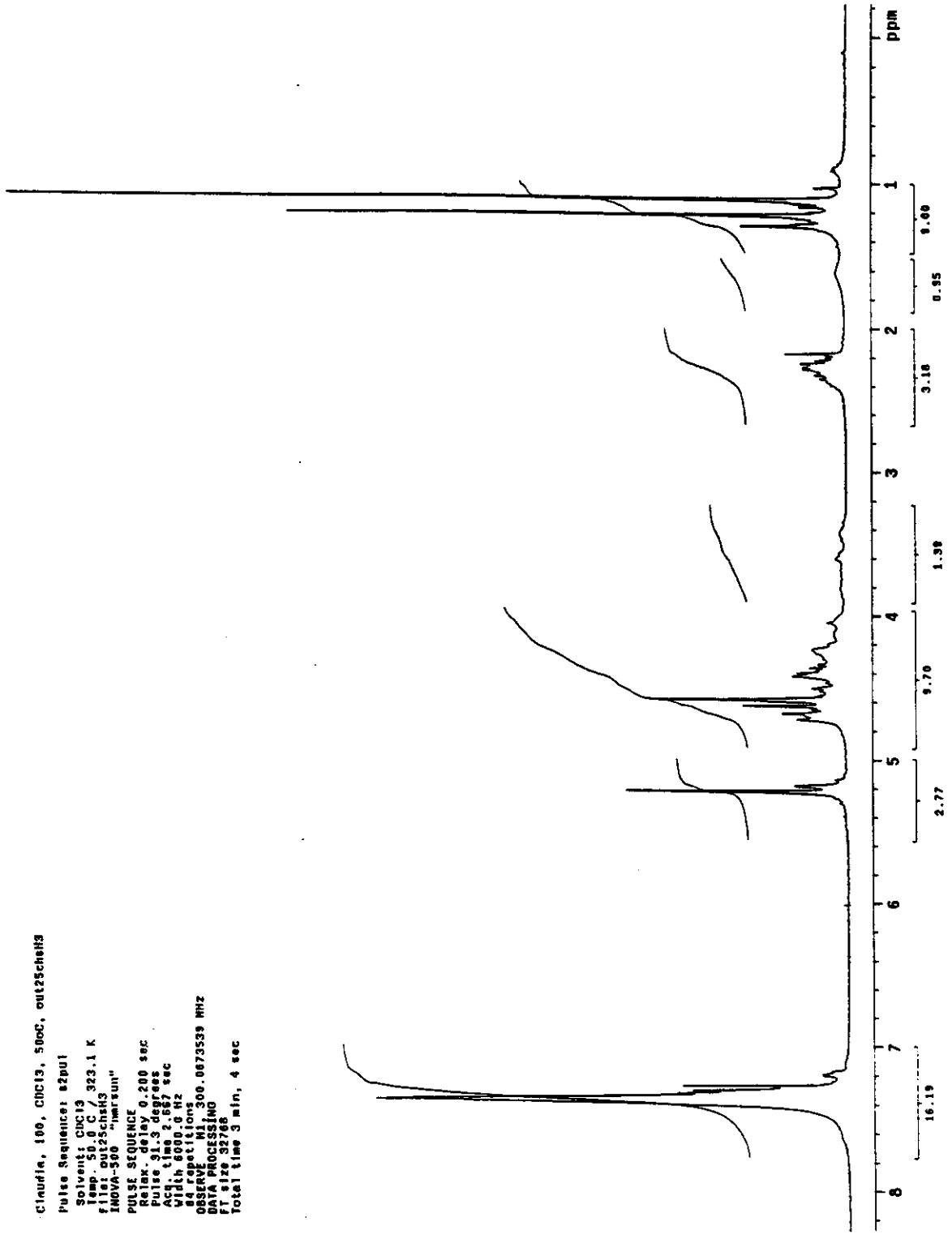
(5.23)



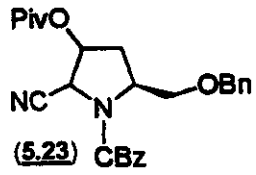
COMPOSTO (5.23) : RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



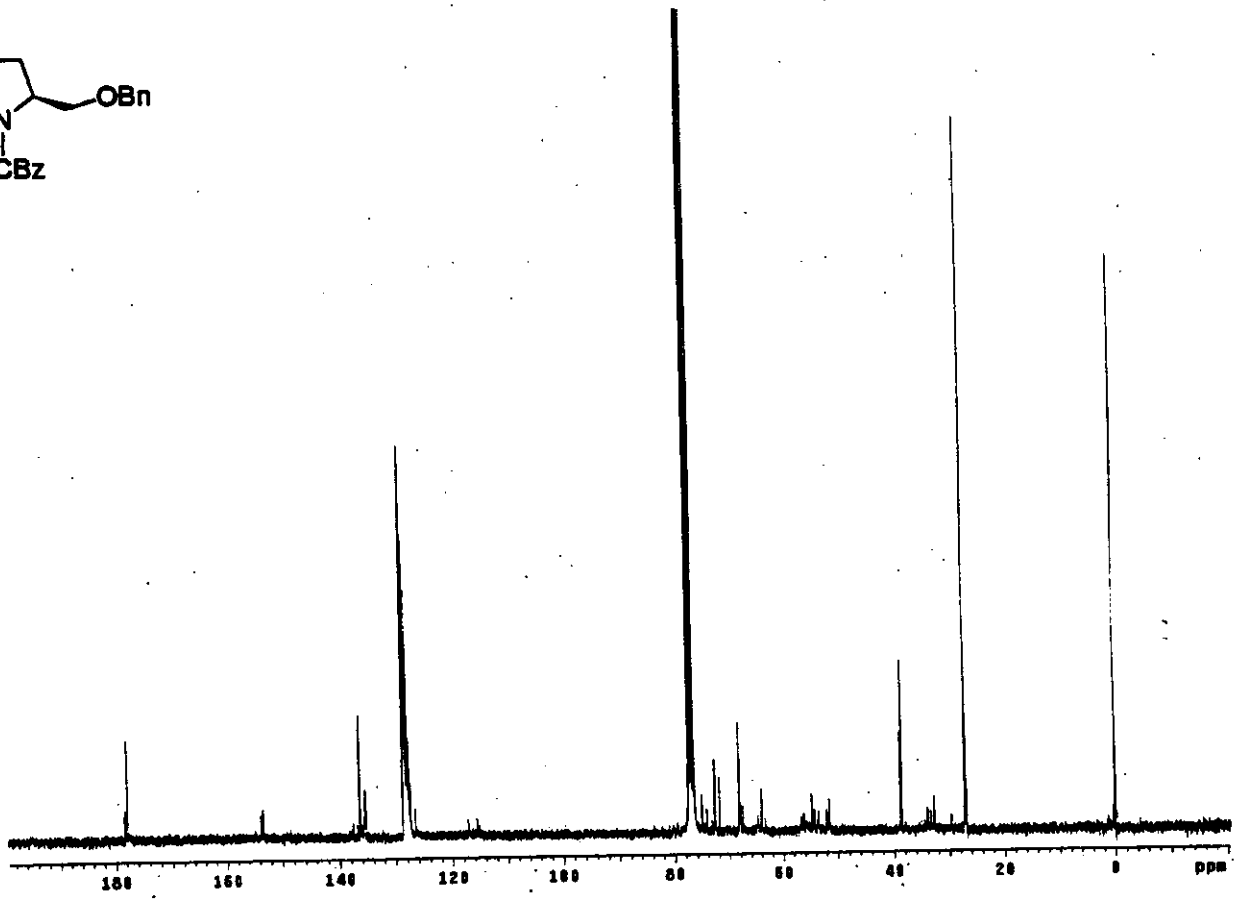
(5.23)



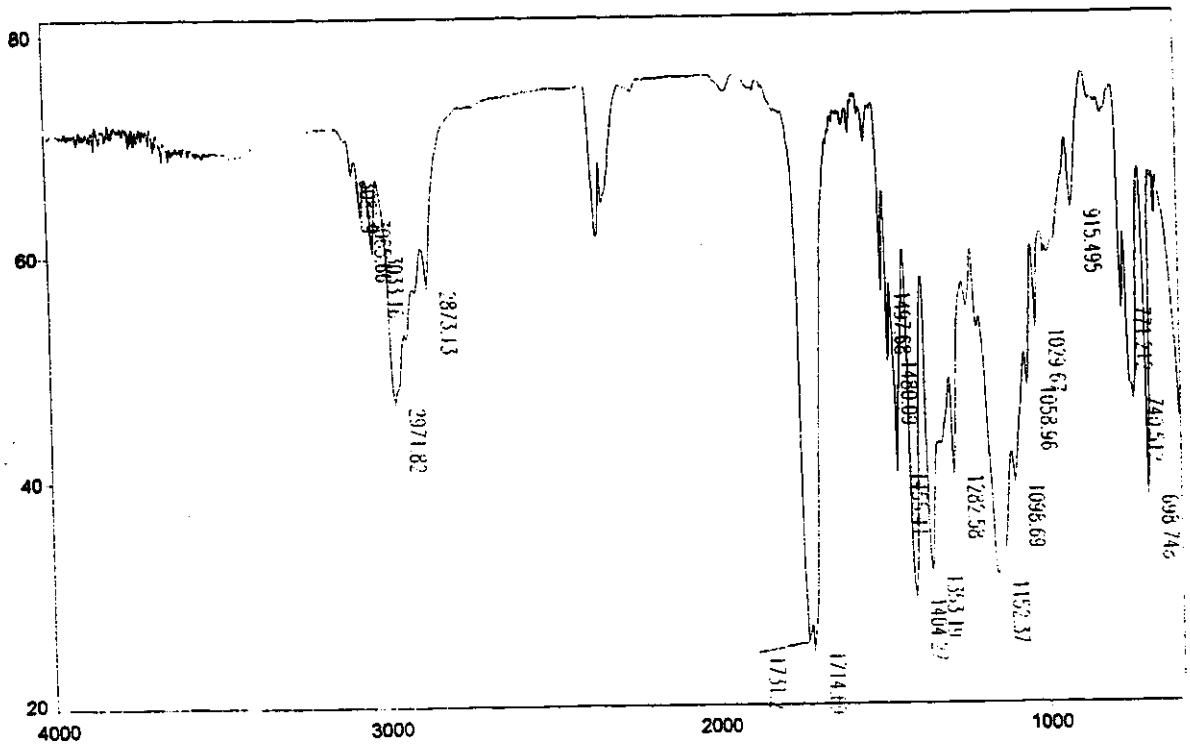
COMPOSTO (5.23) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



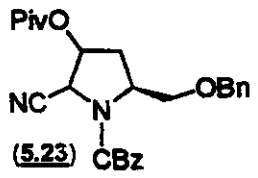
(5.23)



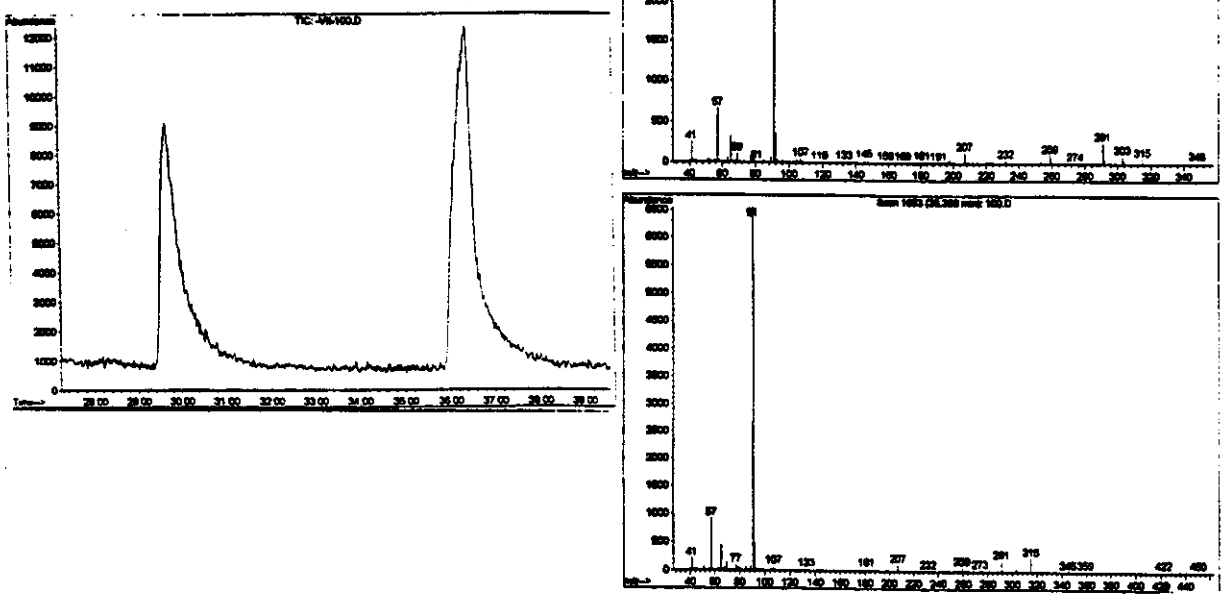
COMPOSTO (5.23) : IV (filme, cm^{-1})



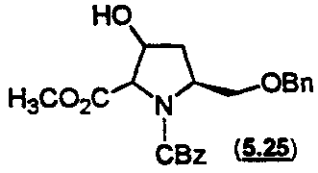
COMPOSTO (5.23) : CG / EM



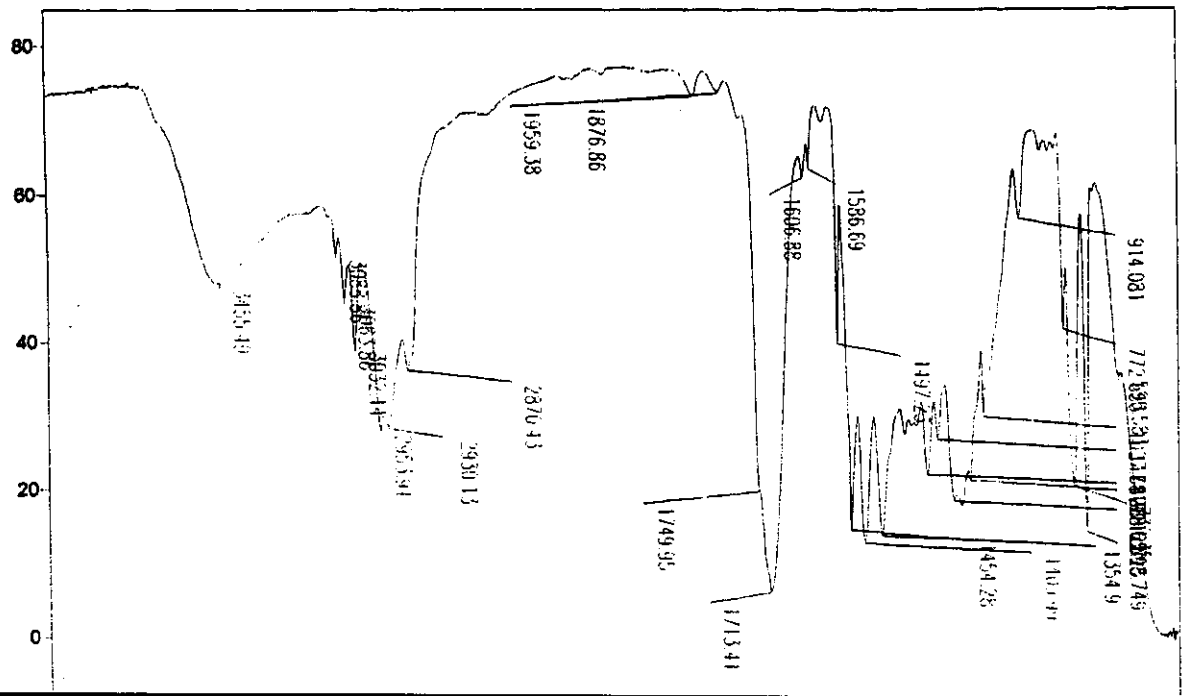
(5.23)



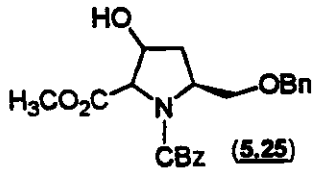
COMPOSTO (5.25) : IV (filme, cm^{-1})



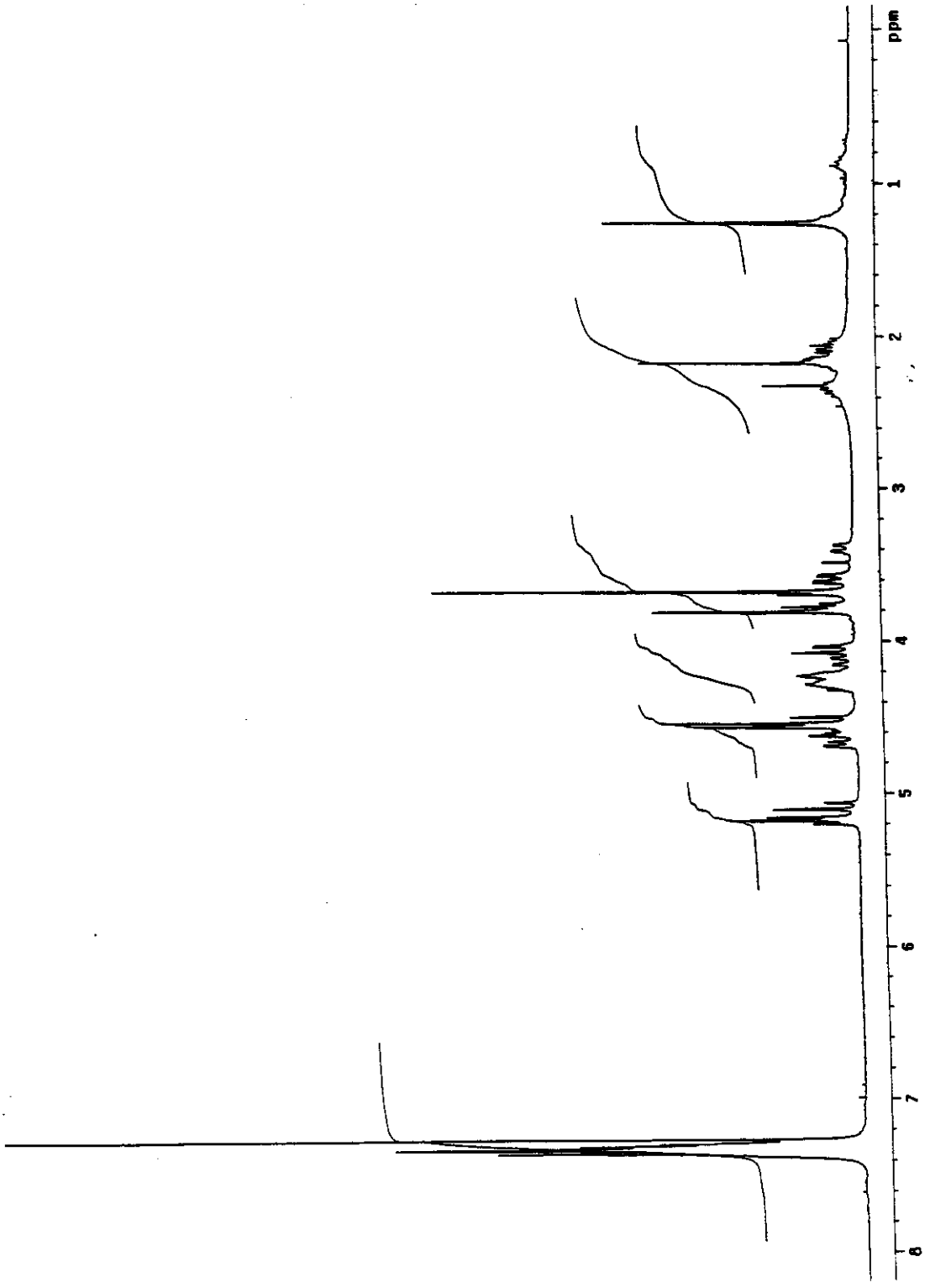
(5.25)



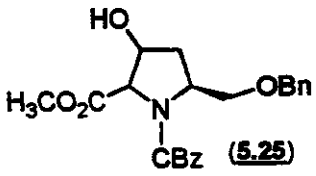
COMPOSTO (5.25) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



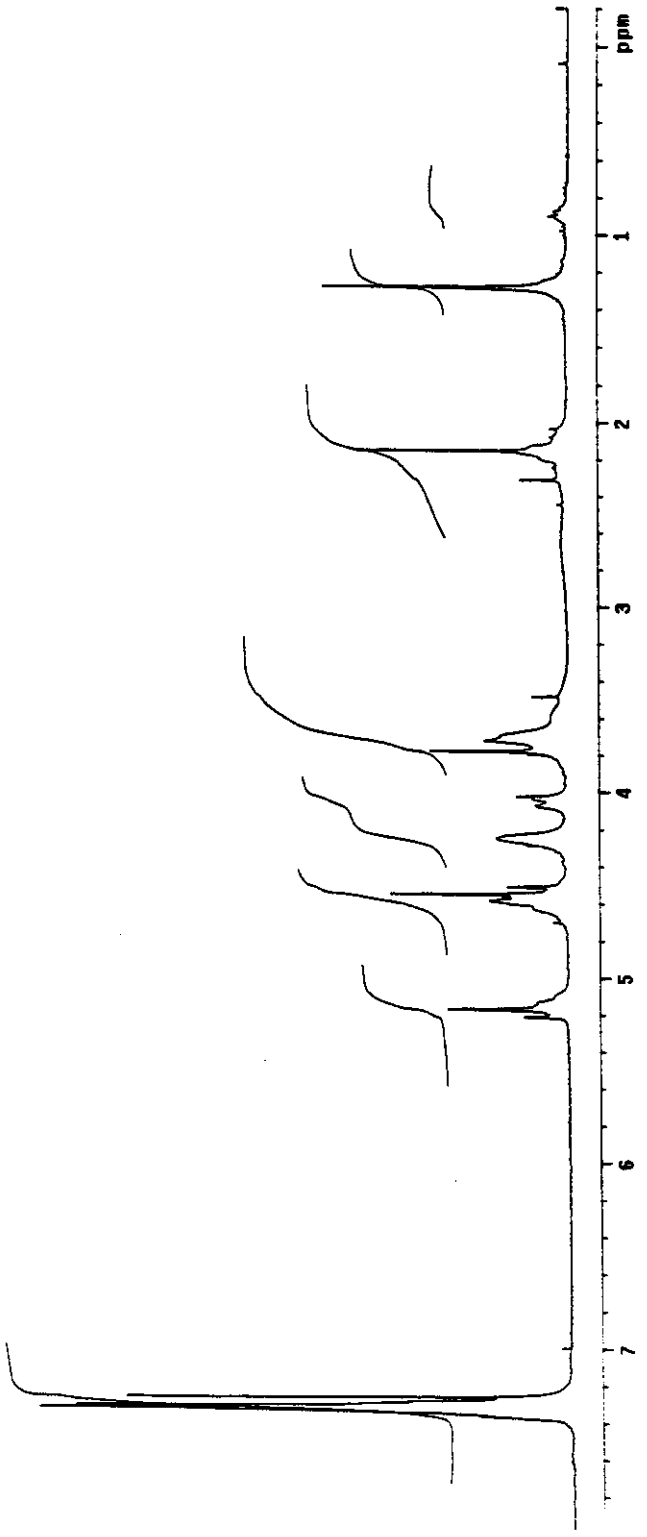
(5.25)



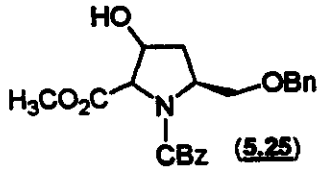
COMPOSTO (5.25) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



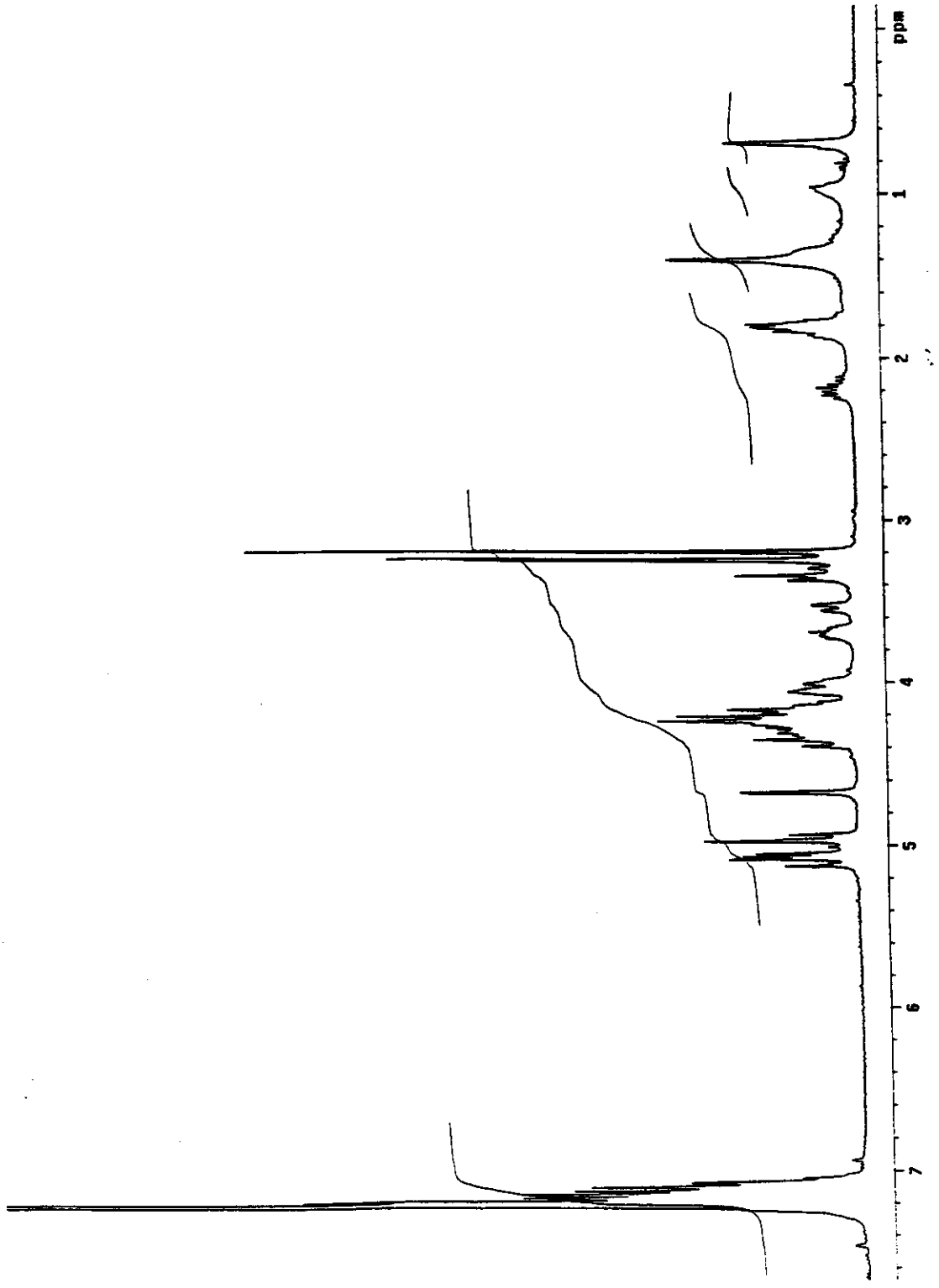
(5.25)



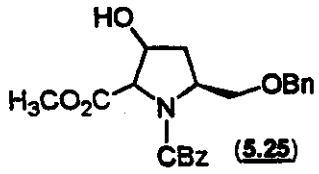
COMPOSTO (5.25) : RMN ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, t.a.)



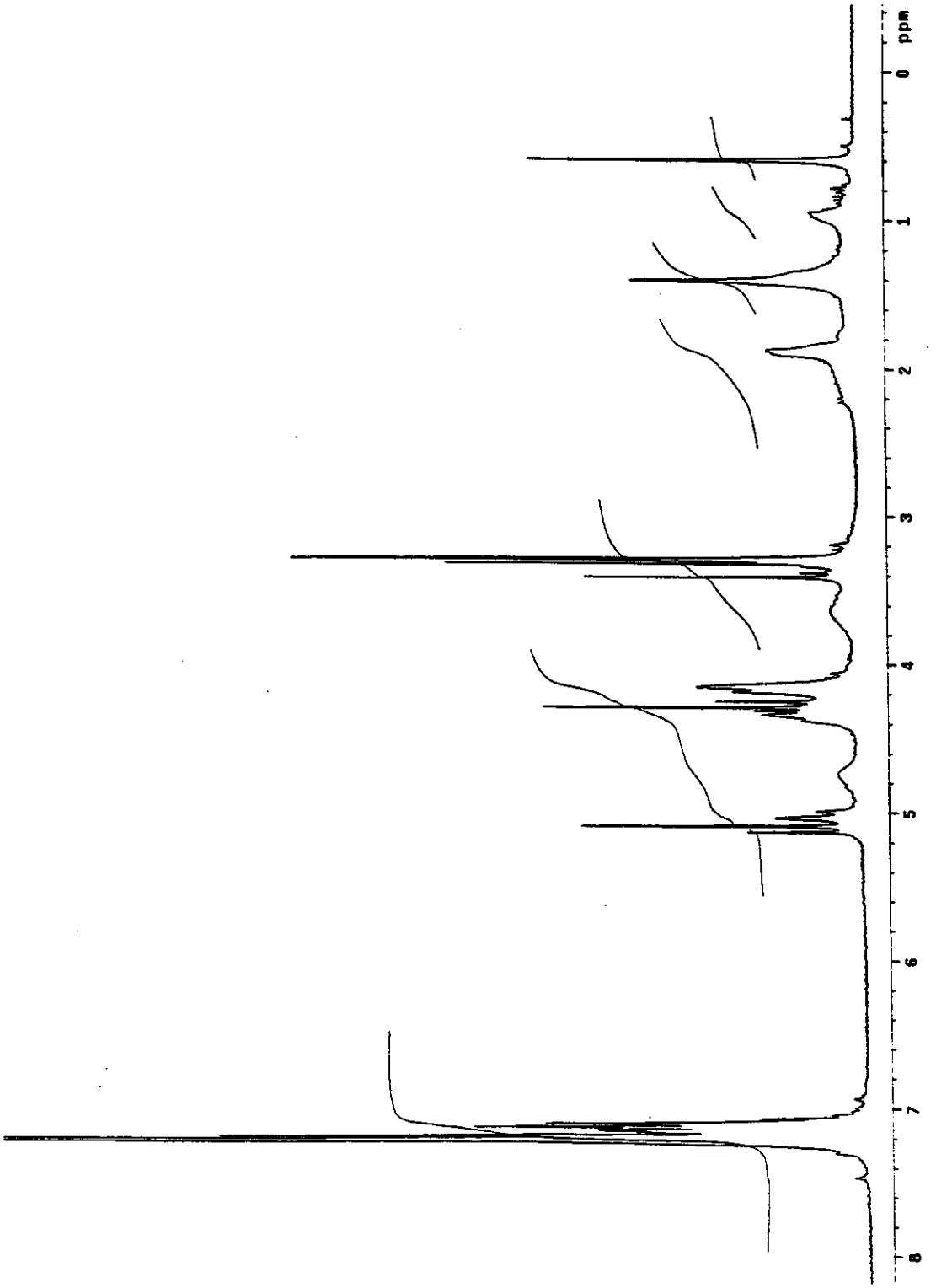
(5.25)



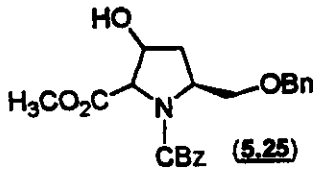
COMPOSTO (5.25) : RMN ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, 70^0 C)



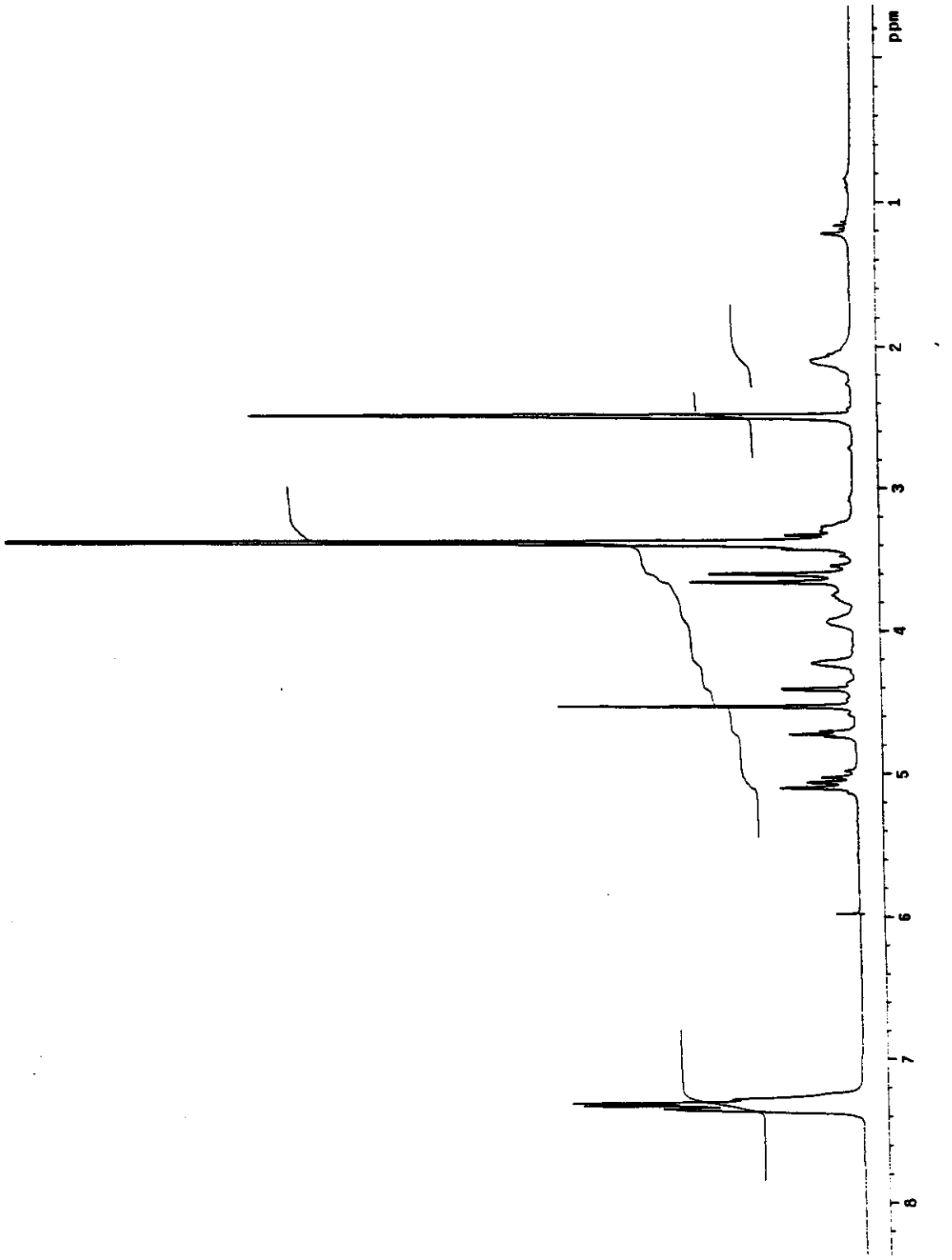
(5.25)



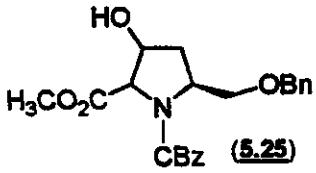
COMPOSTO (5.25) : RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, t.a.)

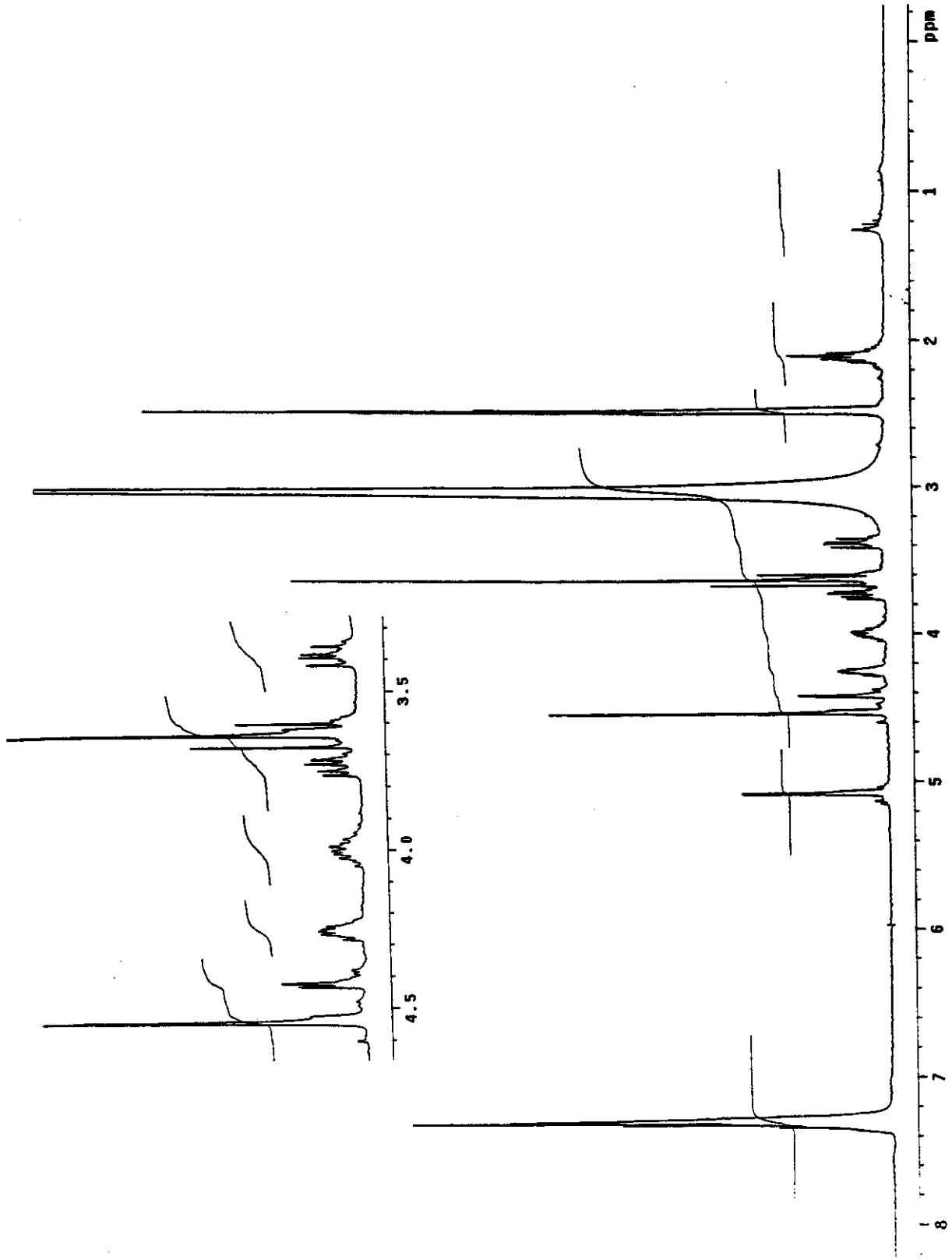


(5.25)

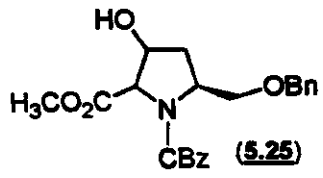


COMPOSTO (5.25) : RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, 90^0 C)

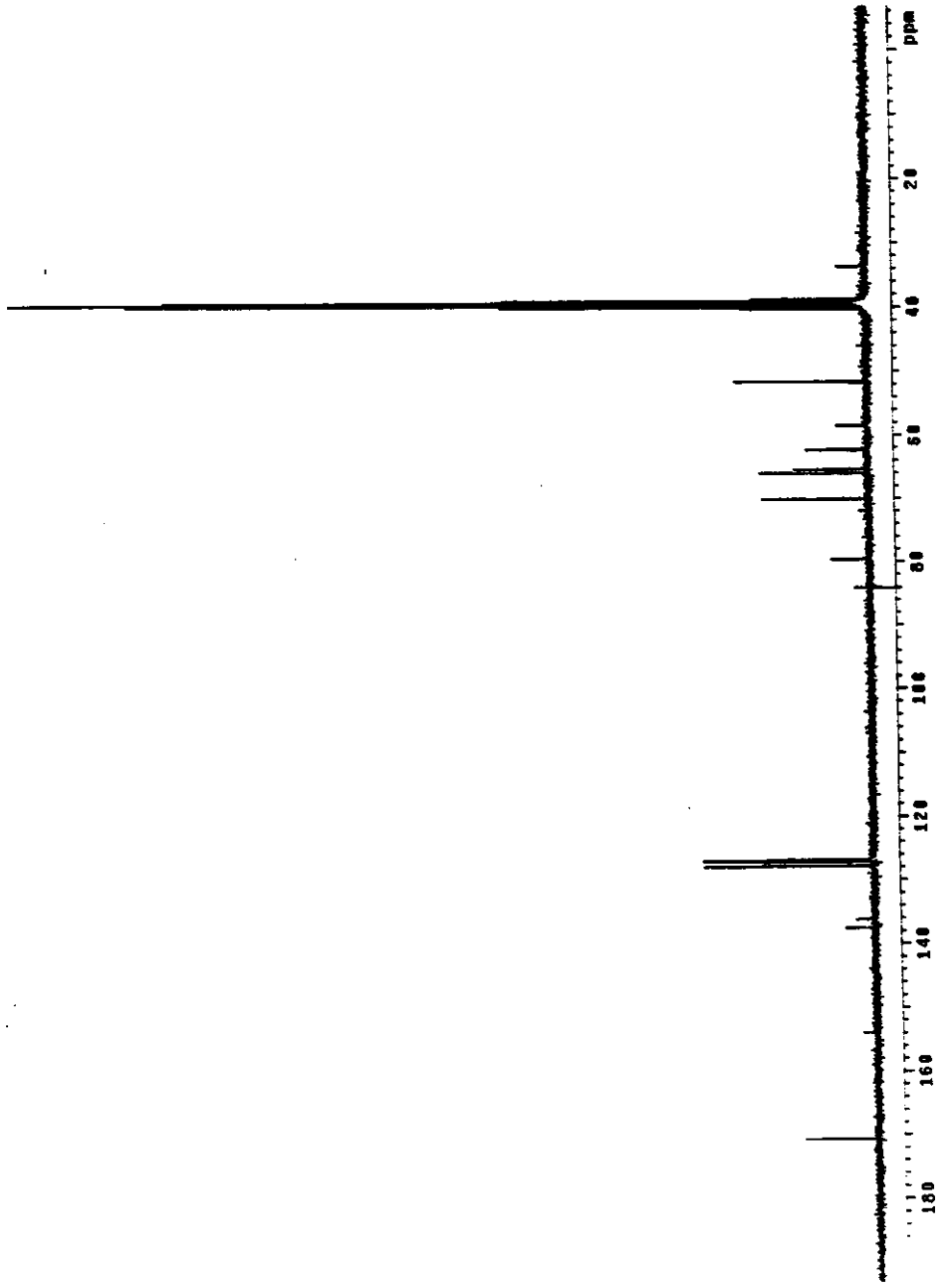




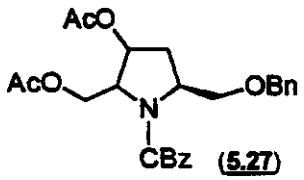
COMPOSTO (5.25) : RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6, 90^0 C)



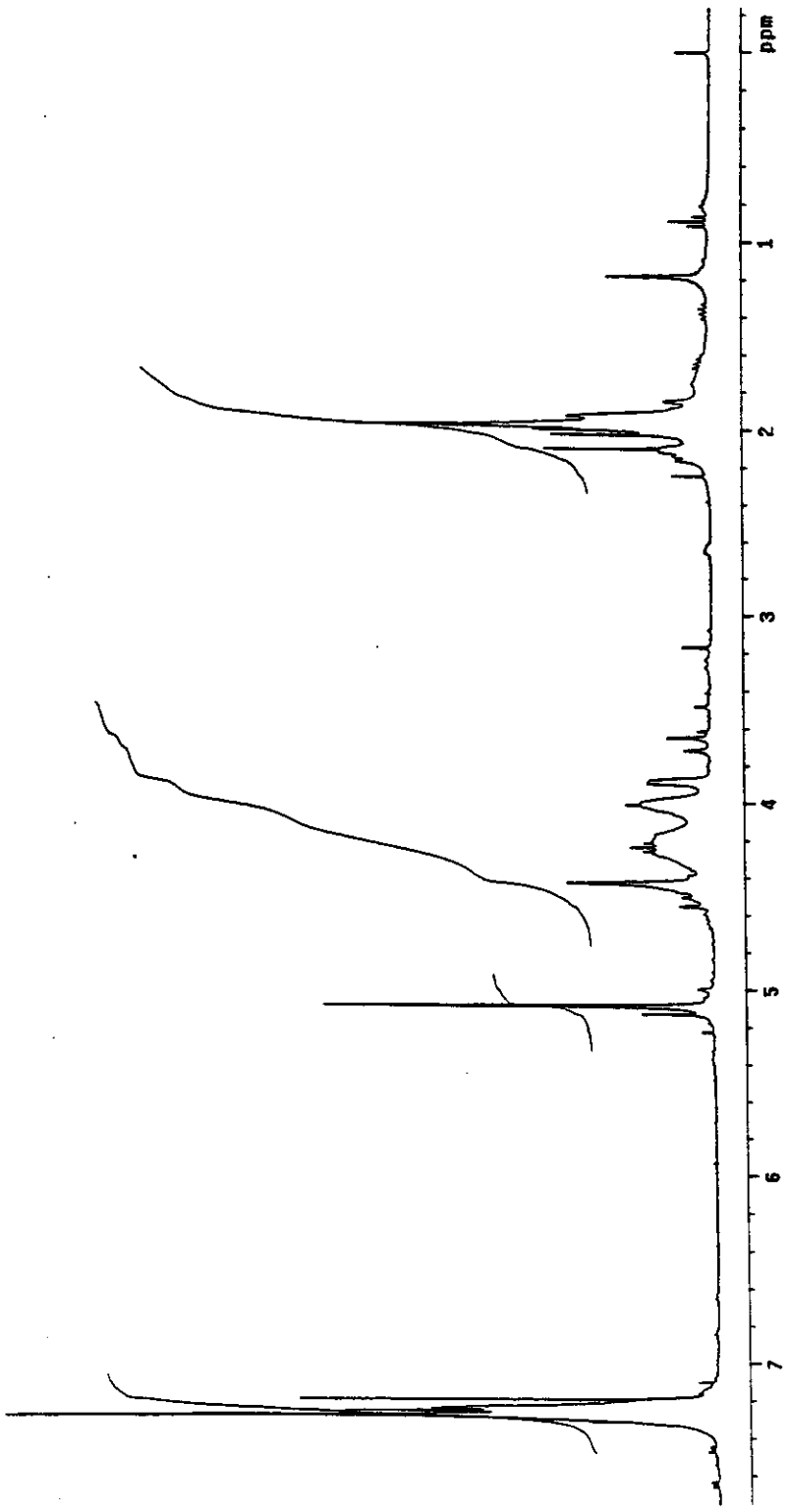
(5.25)



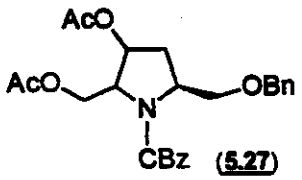
COMPOSTO (5.27) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



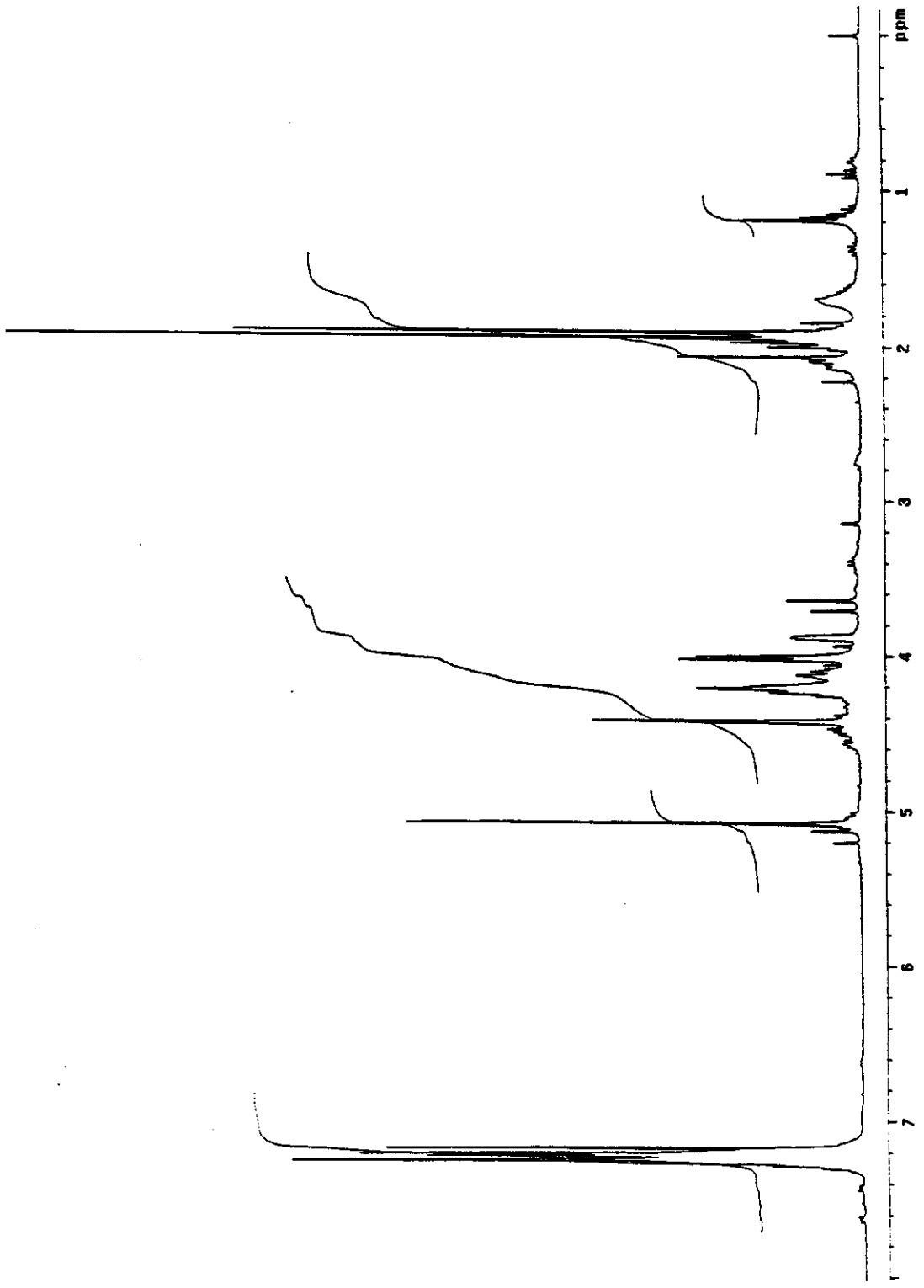
(5.27)



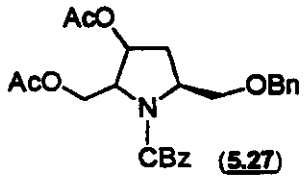
COMPOSTO (5.27) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



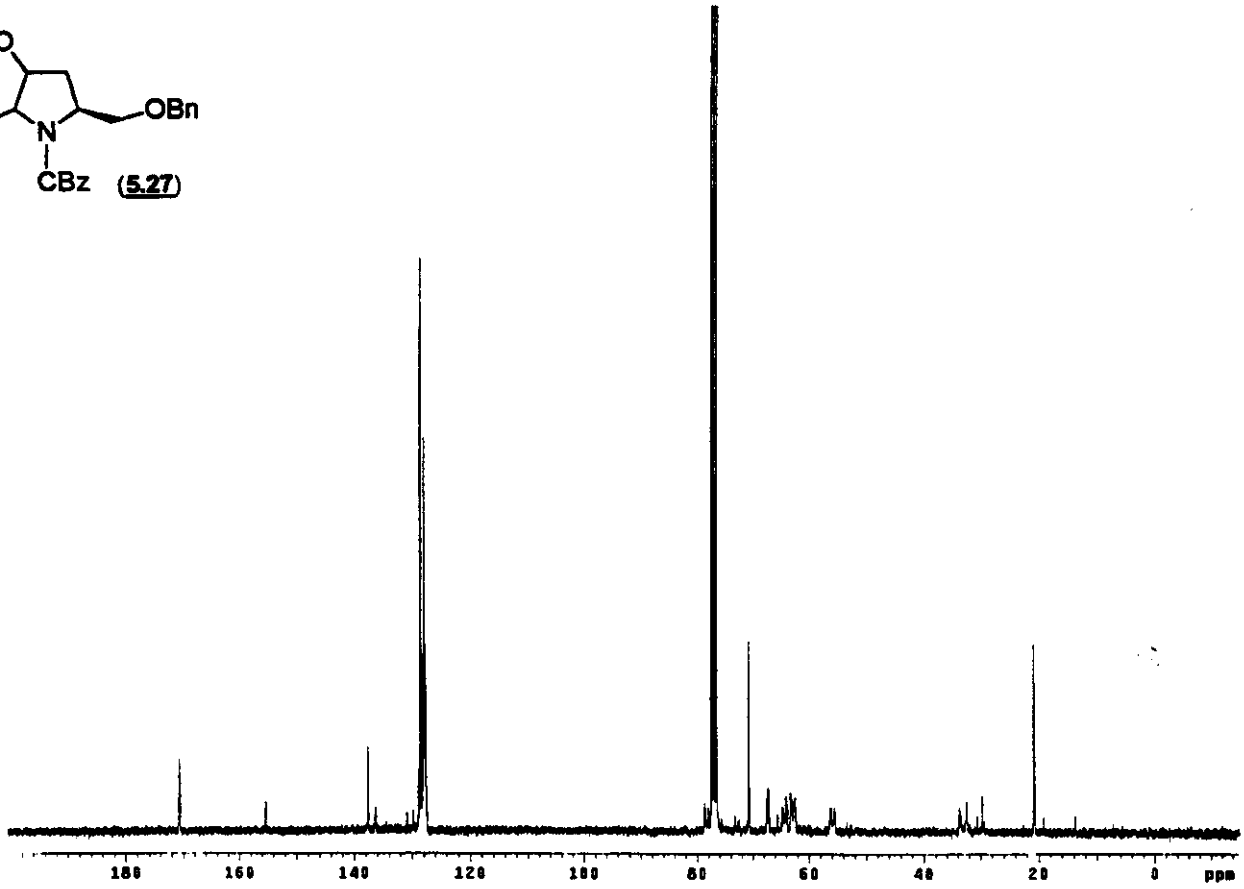
(5.27)



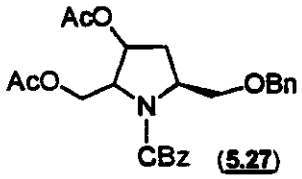
COMPOSTO (5.27) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



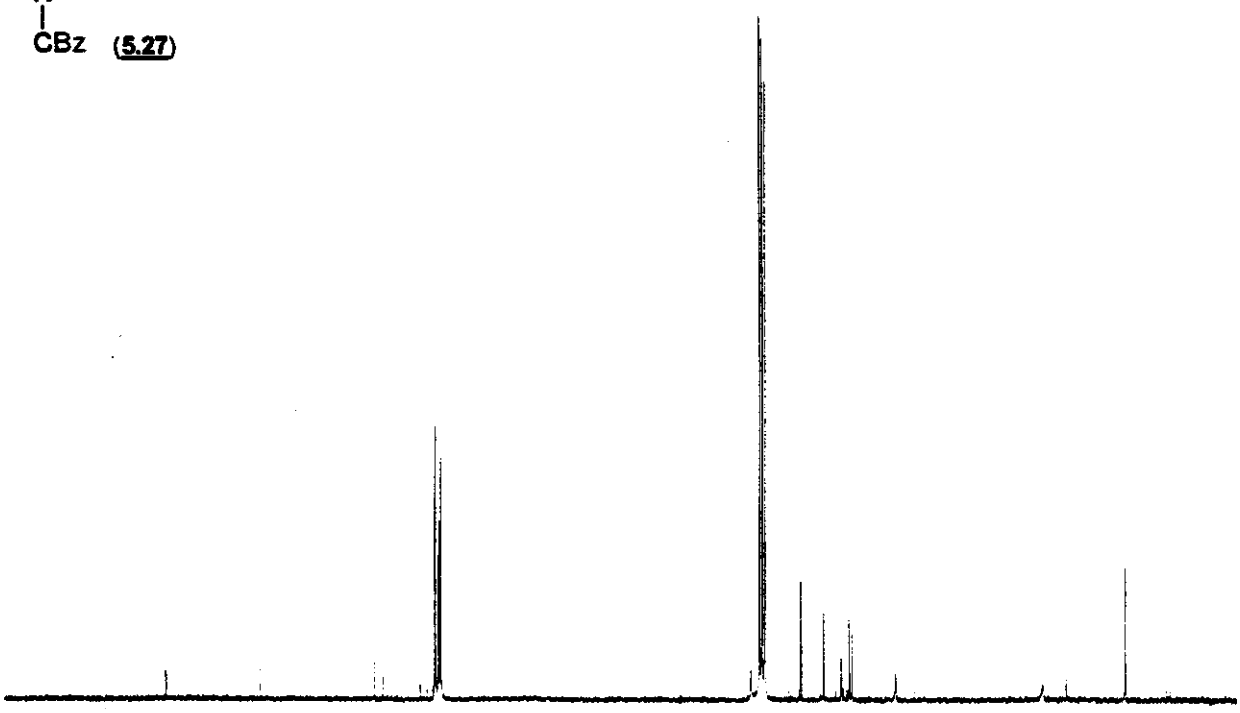
(5.27)



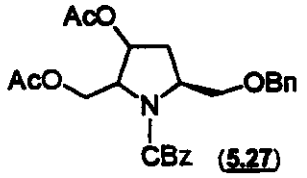
COMPOSTO (5.27) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



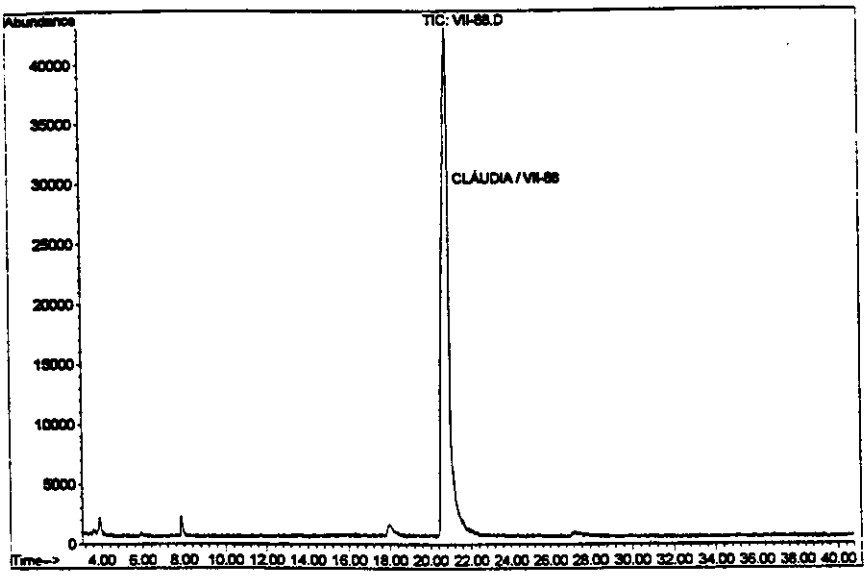
(5.27)

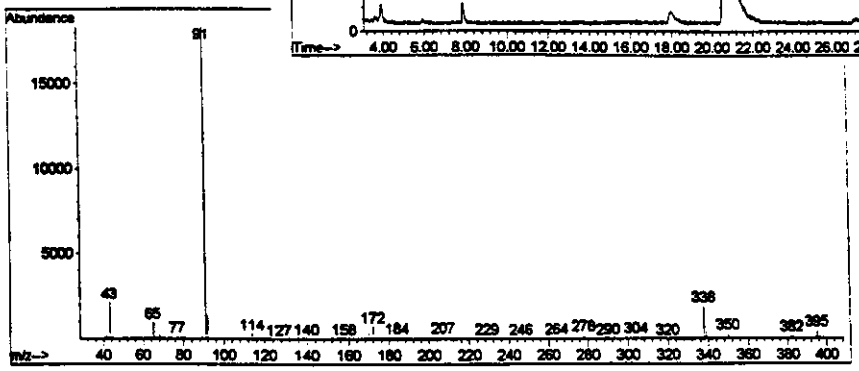


COMPOSTO (5.27) : CG / EM

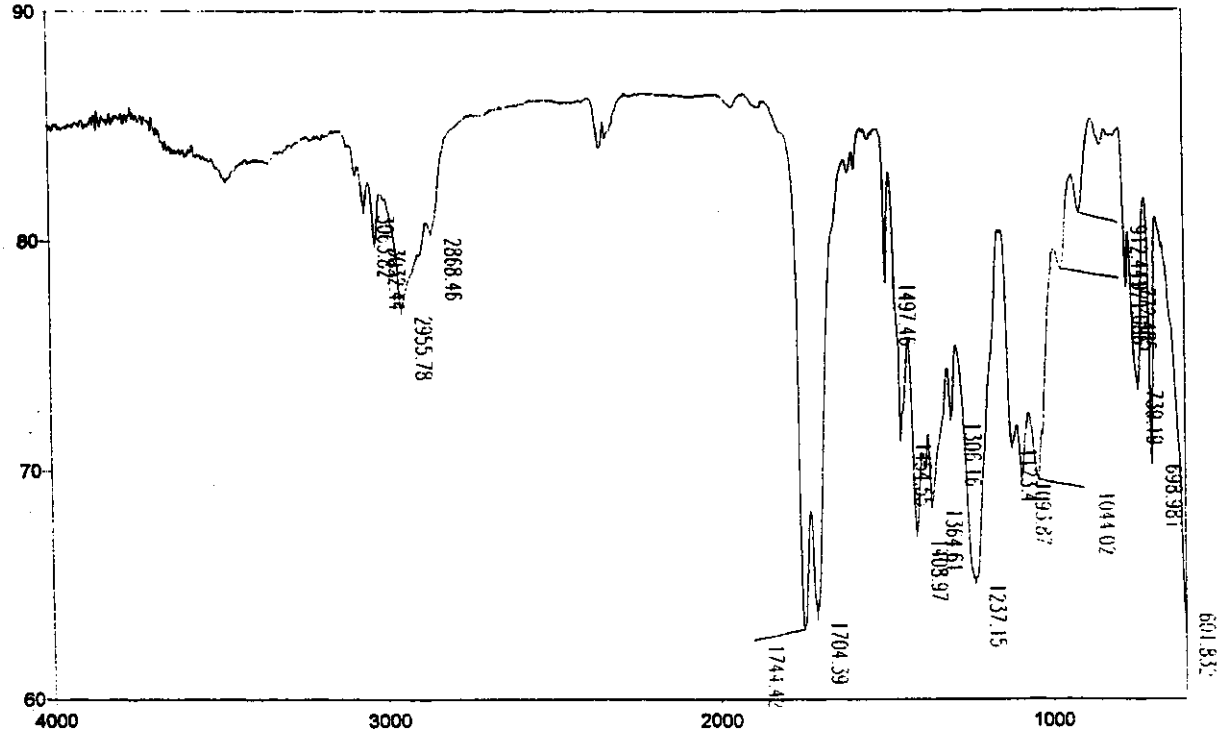


(5.27)

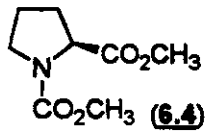




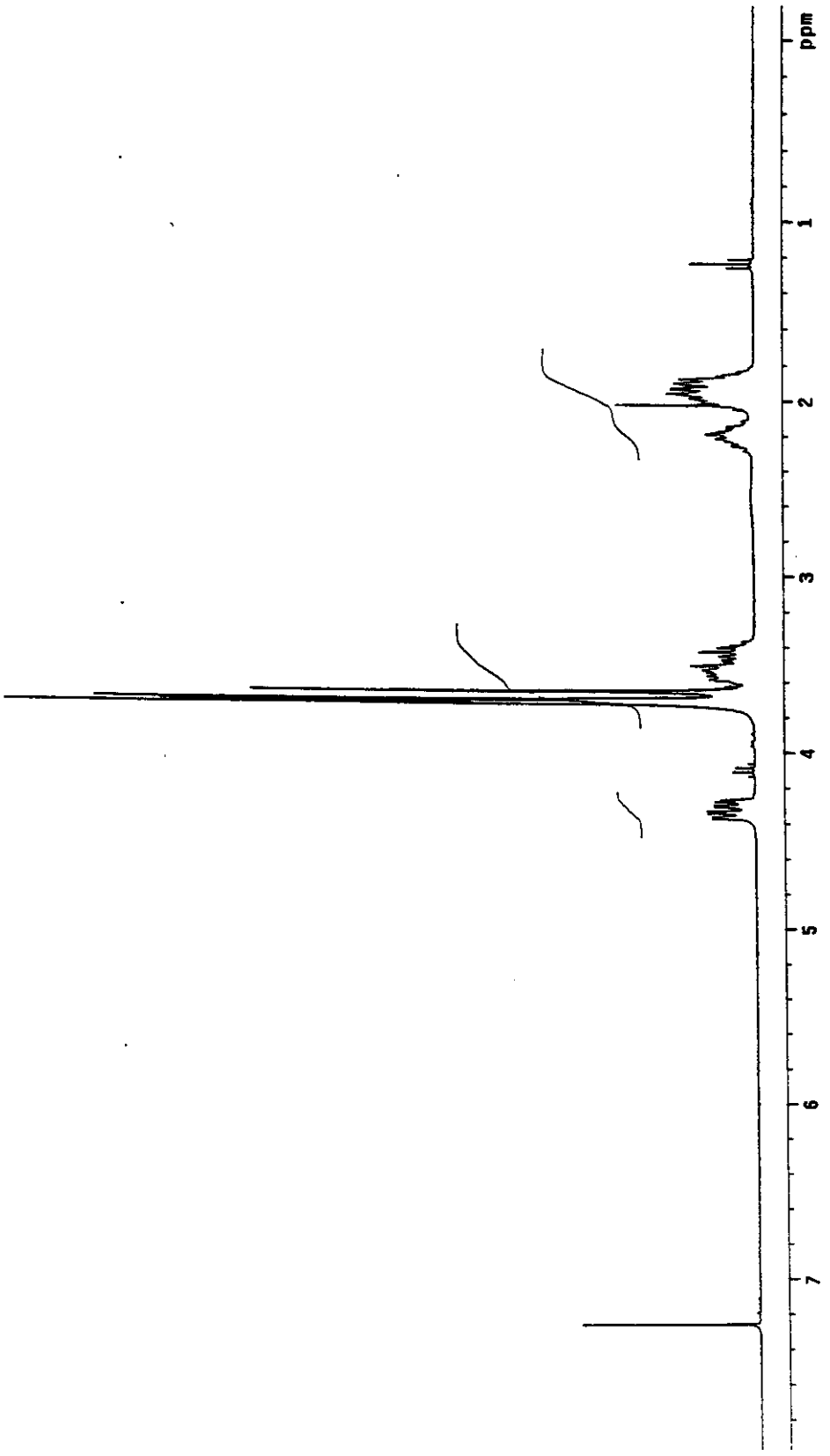
COMPOSTO (5.27) : IV (filme, cm^{-1})



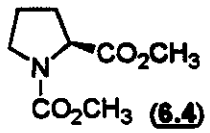
COMPOSTO (6.4) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

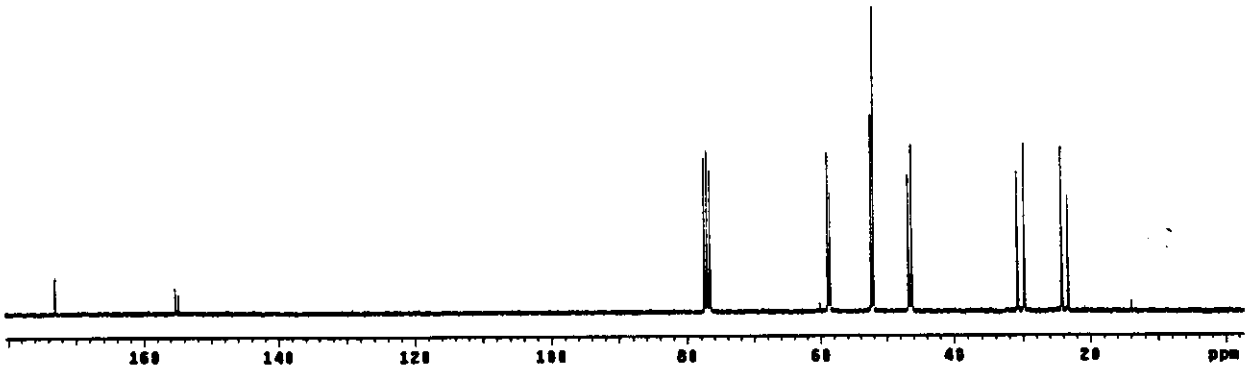


(6.4)

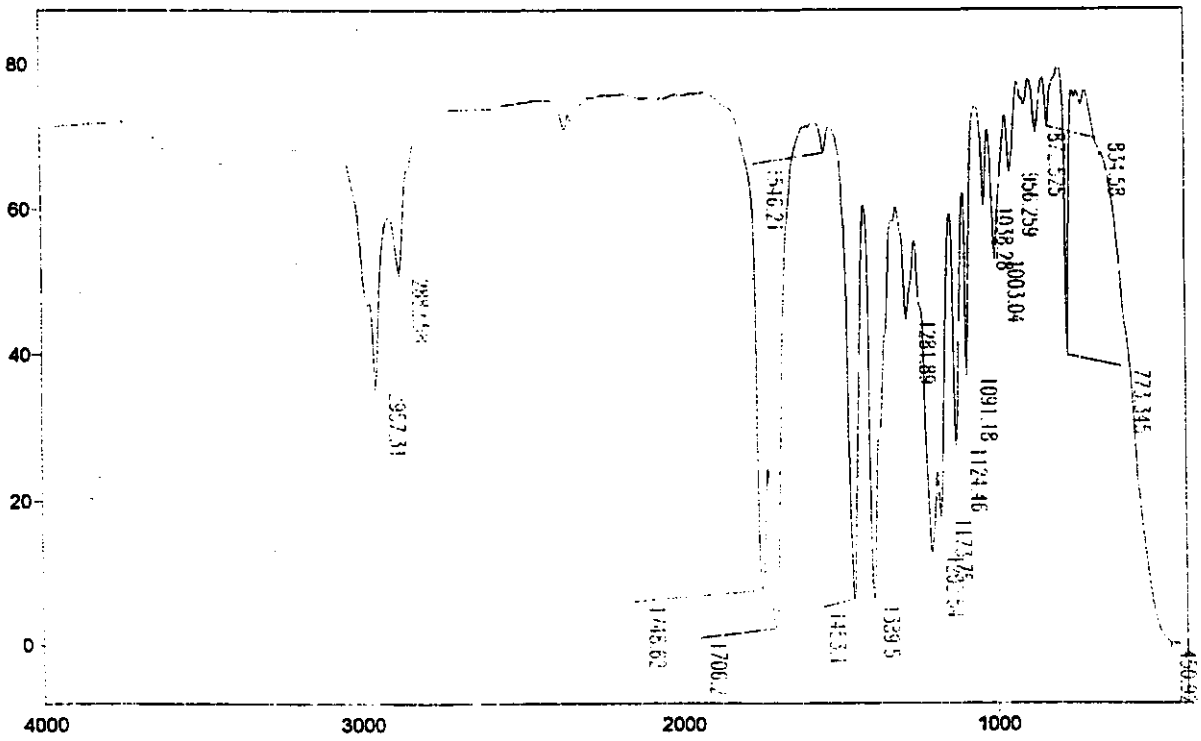


COMPOSTO (6.4) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

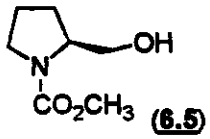




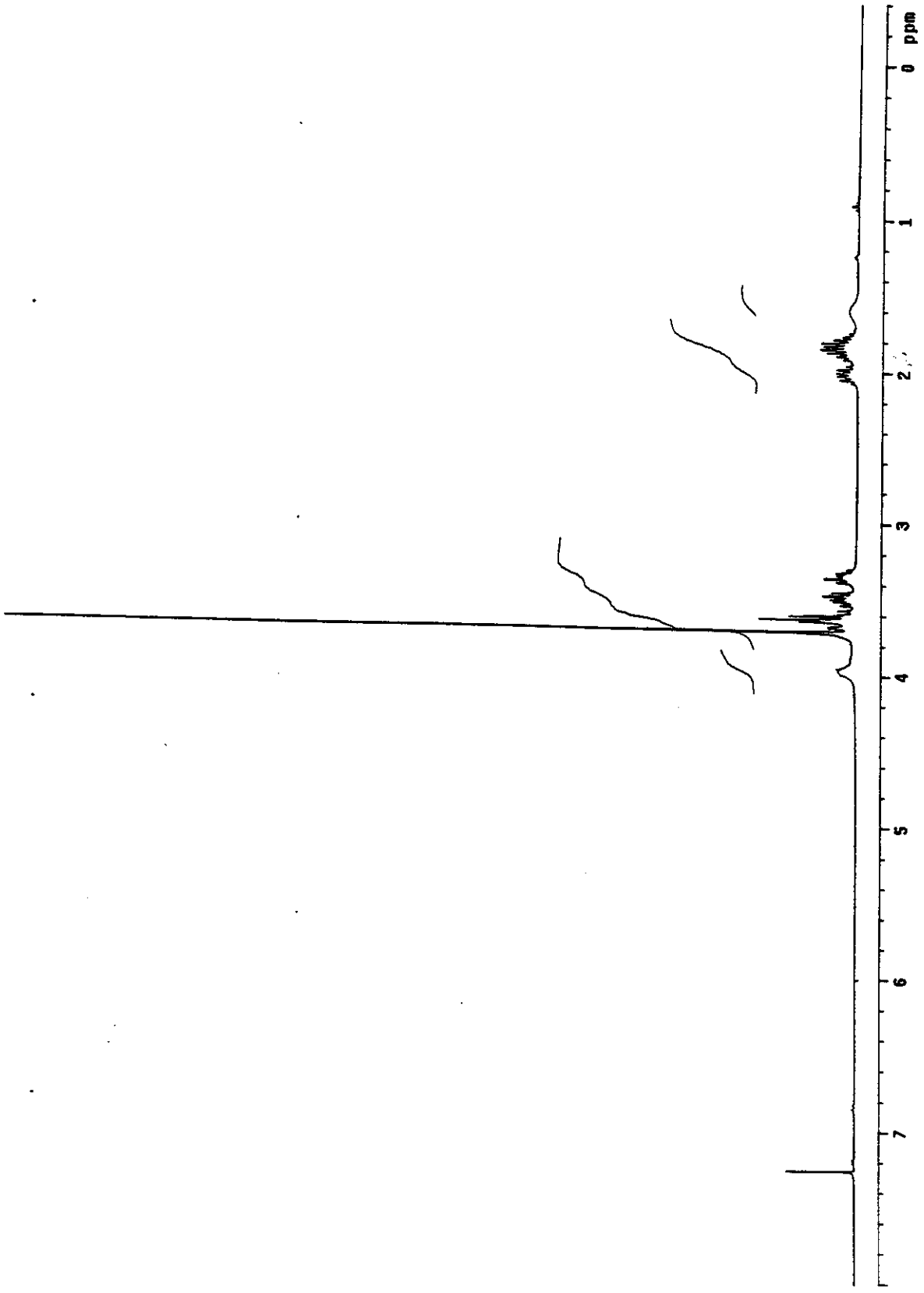
COMPOSTO (6.4) : IV (filme, cm^{-1})



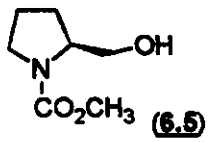
COMPOSTO (6.5) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



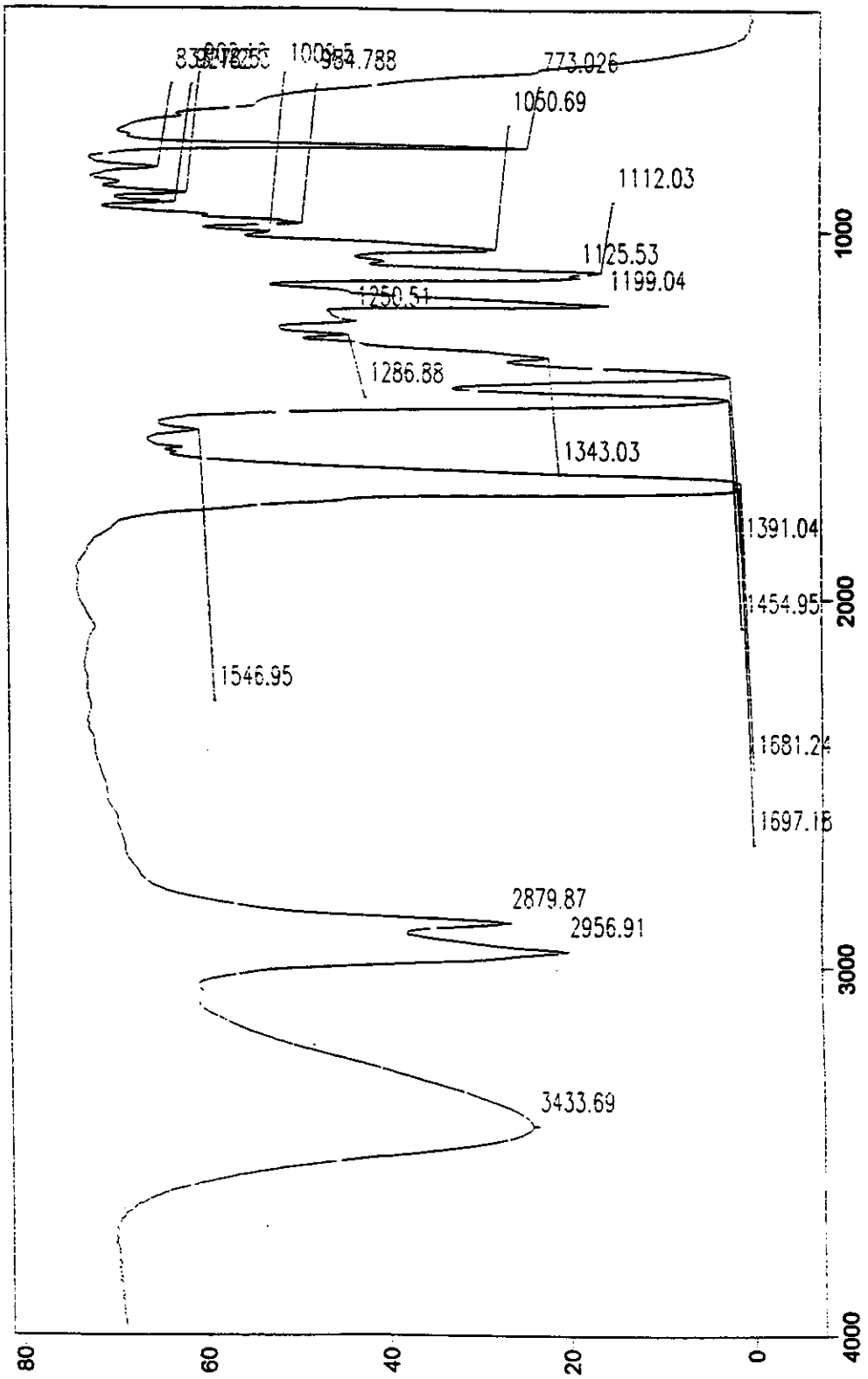
(6.5)



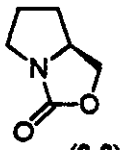
COMPOSTO (6.5) : IV (filme, cm^{-1})



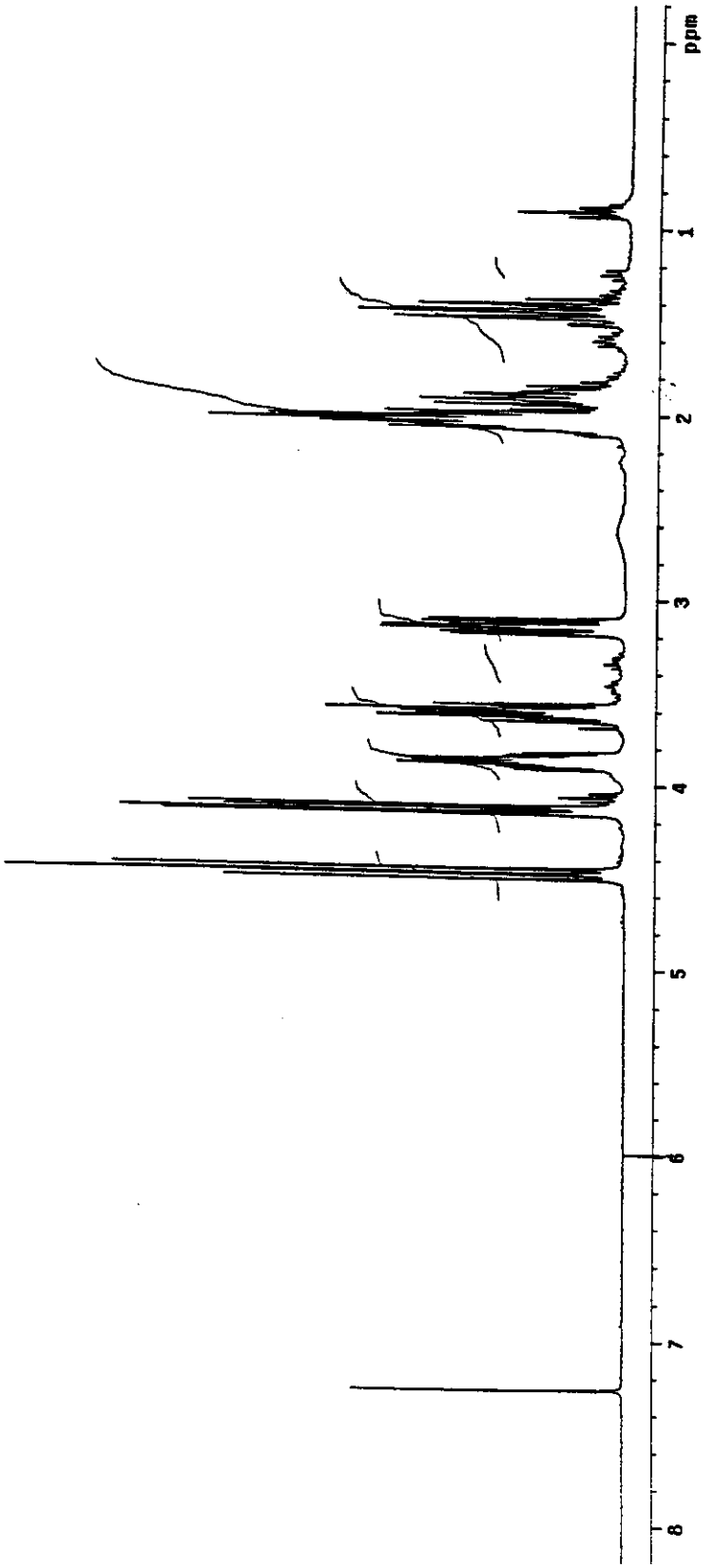
(6.5)



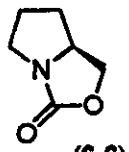
COMPOSTO (6.6) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



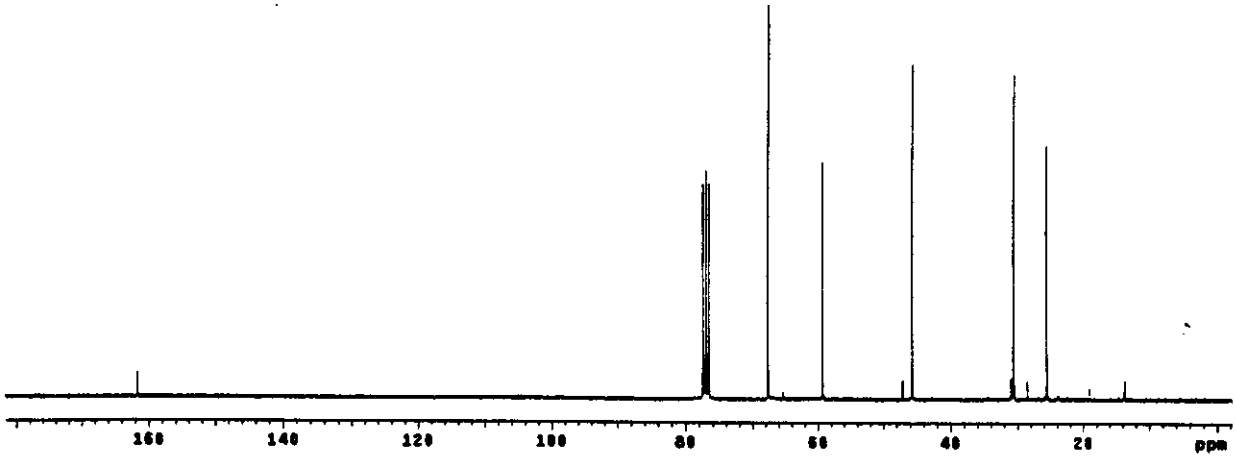
(6.6)



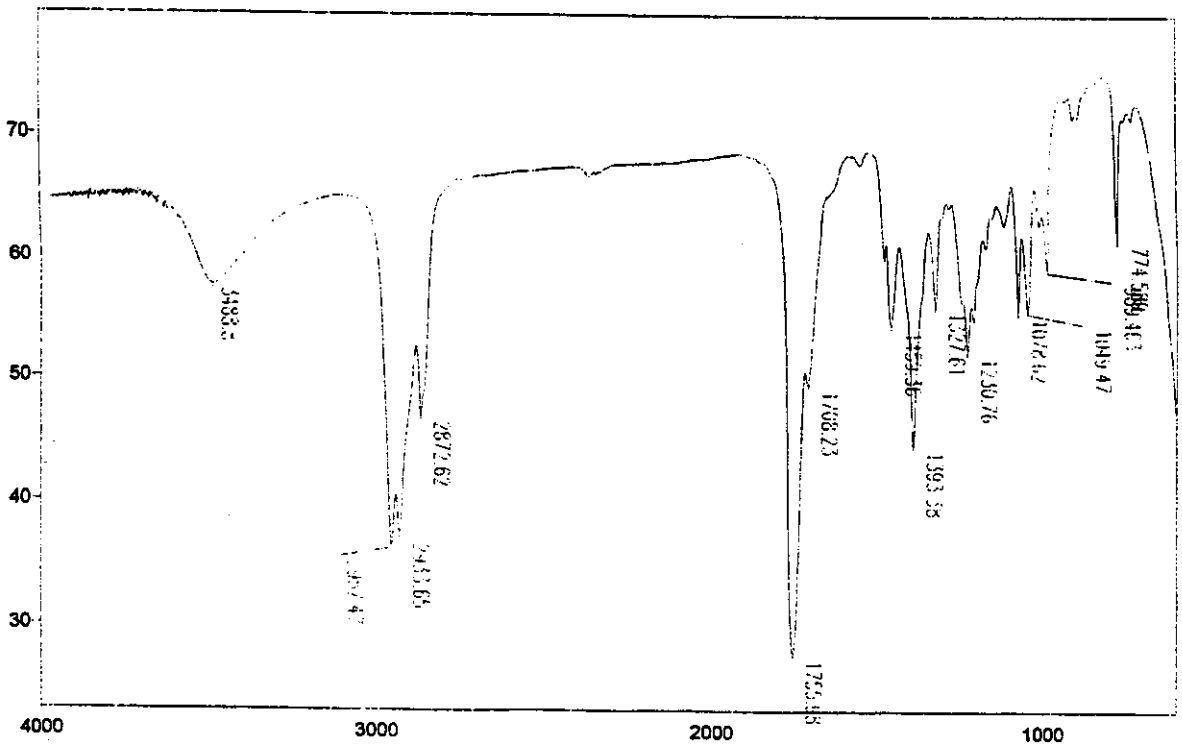
COMPOSTO (6.6) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



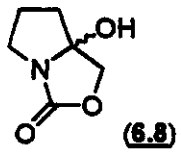
(6.6)



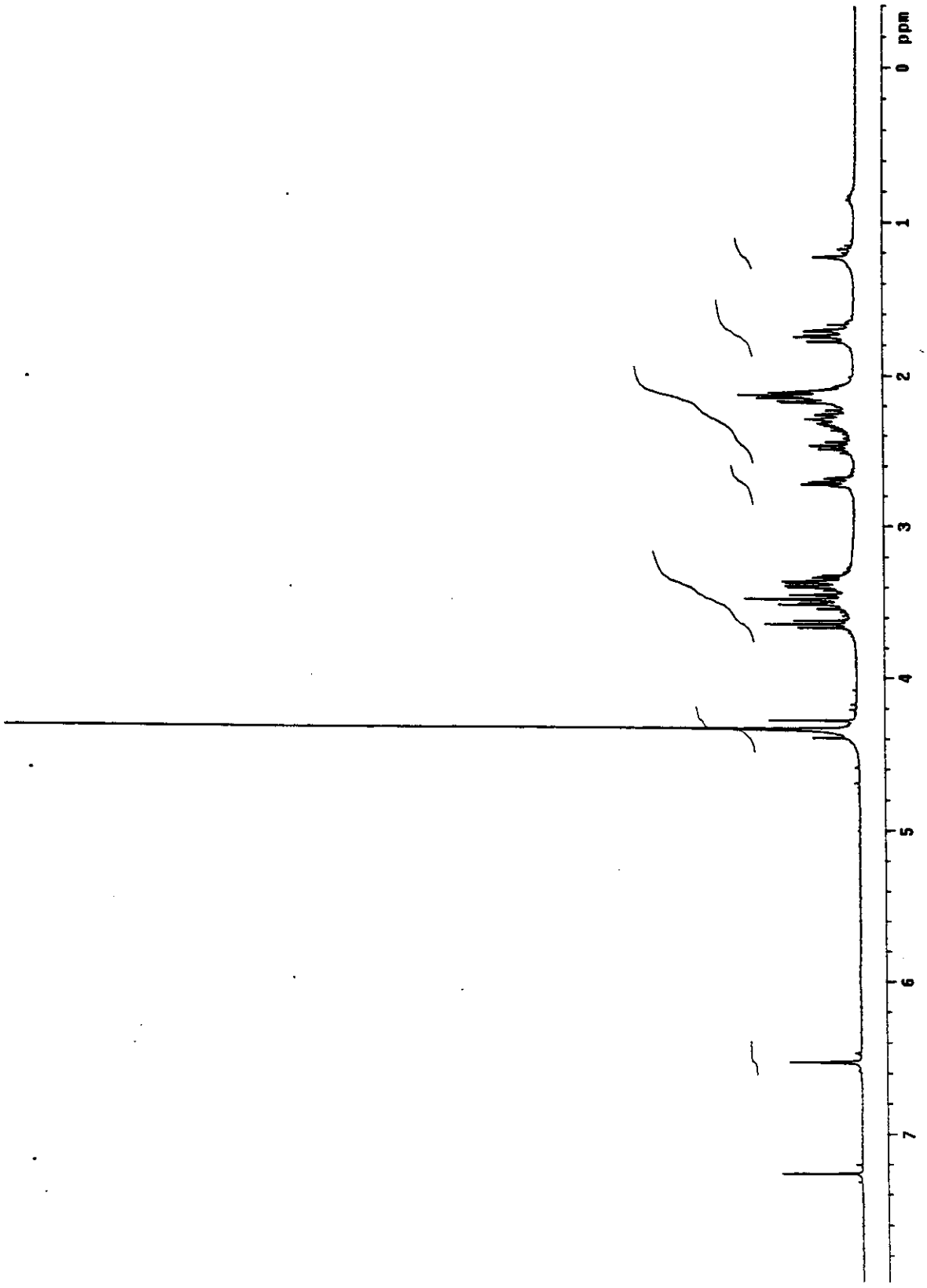
COMPOSTO (6.6) : IV (filme, cm^{-1})



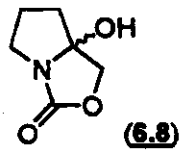
COMPOSTO (6.8) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



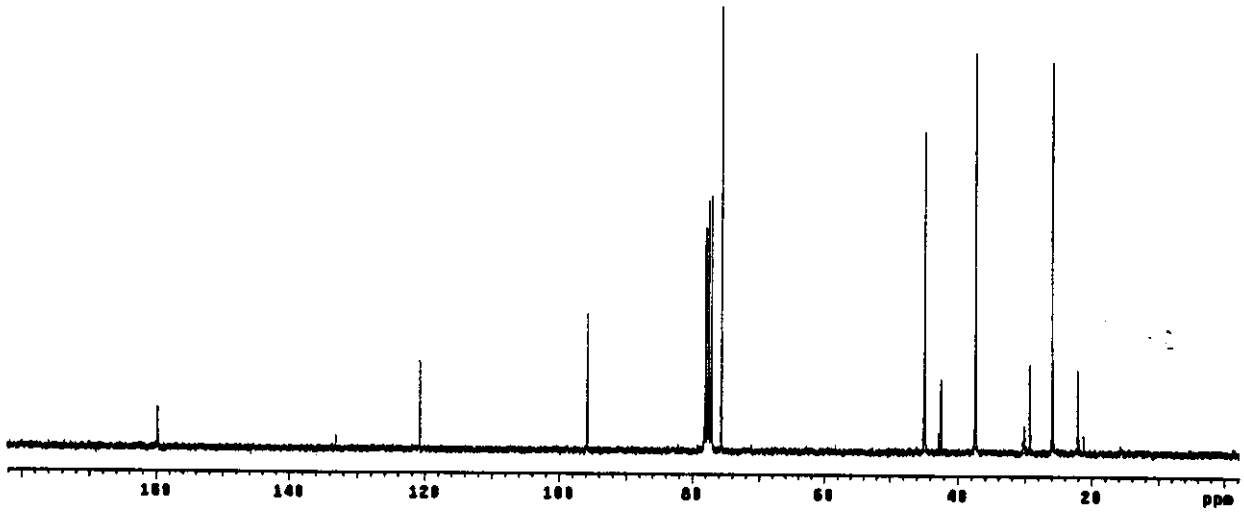
(6.8)



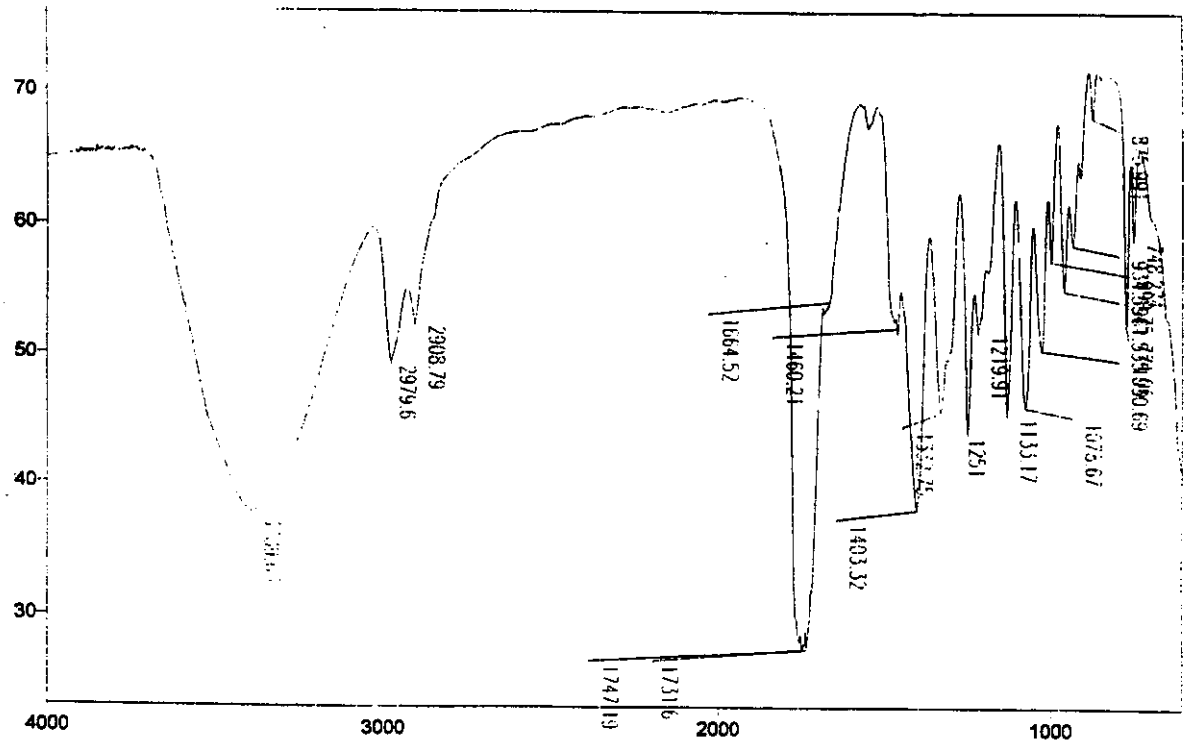
COMPOSTO (6.8) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



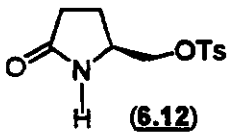
(6.8)



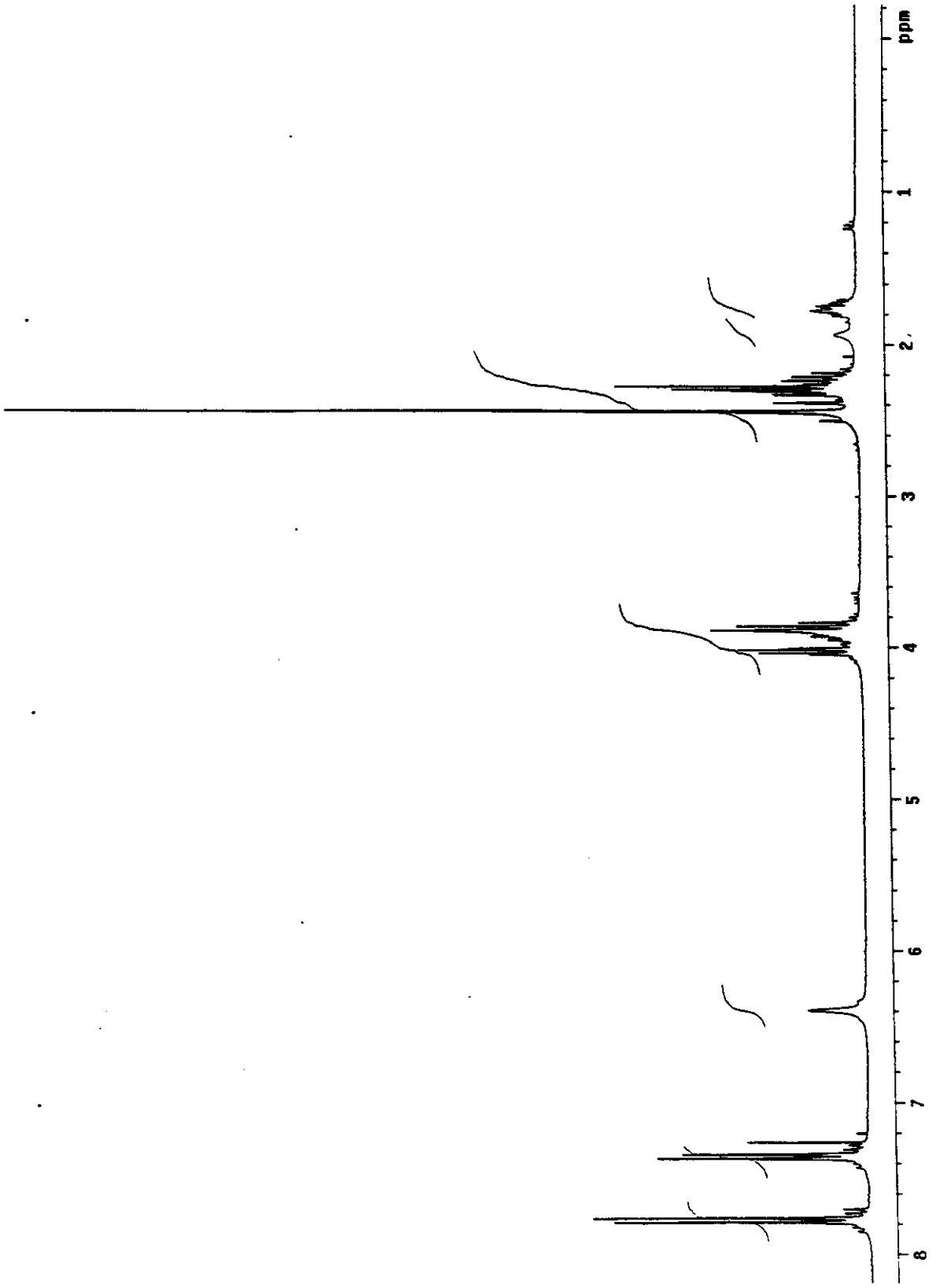
COMPOSTO (6.8) : IV (filme, cm^{-1})



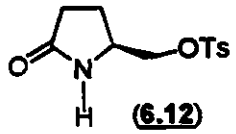
COMPOSTO (6.12) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



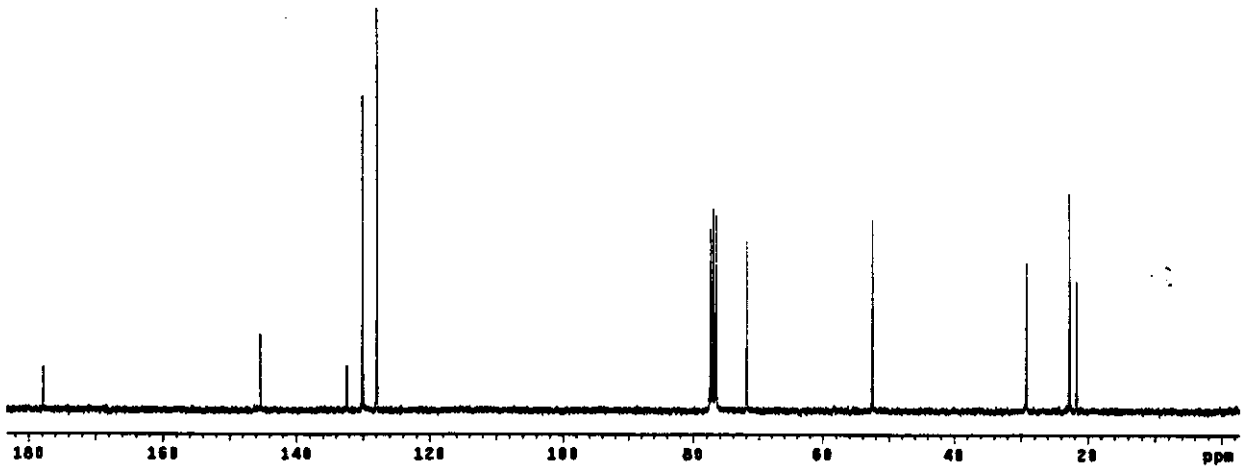
(6.12)



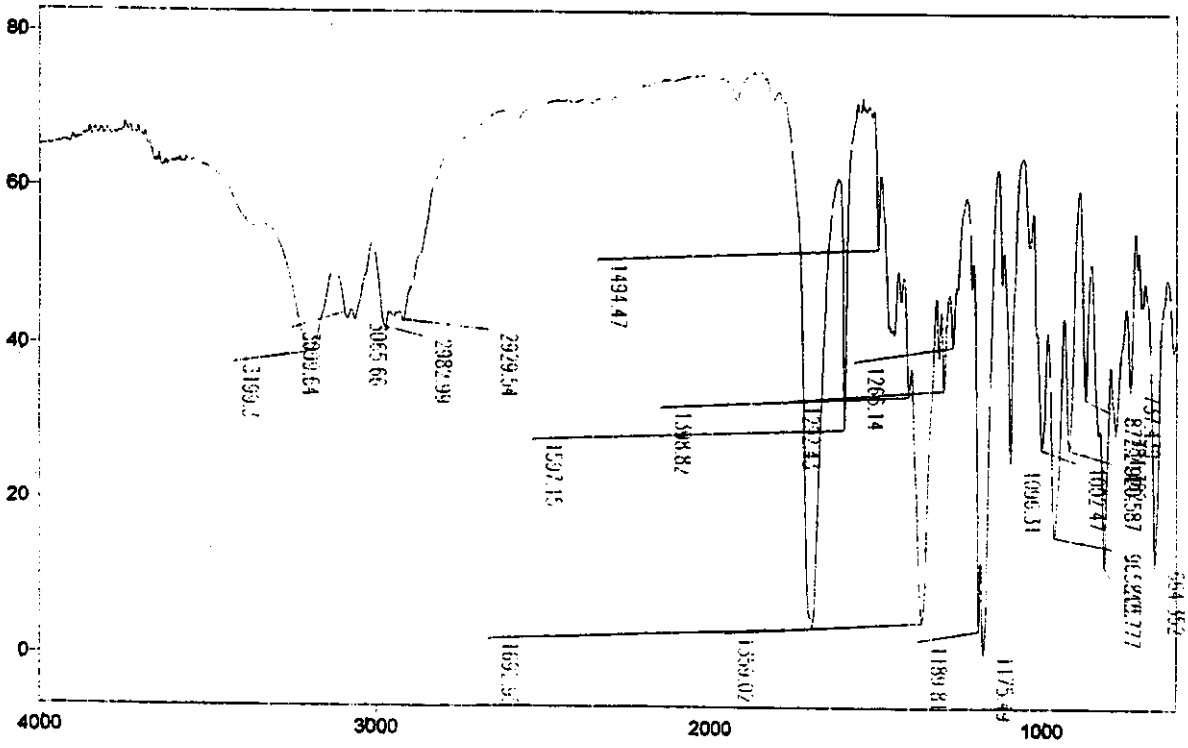
COMPOSTO (6.12) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



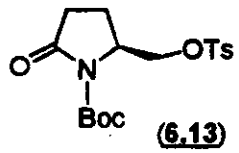
(6.12)



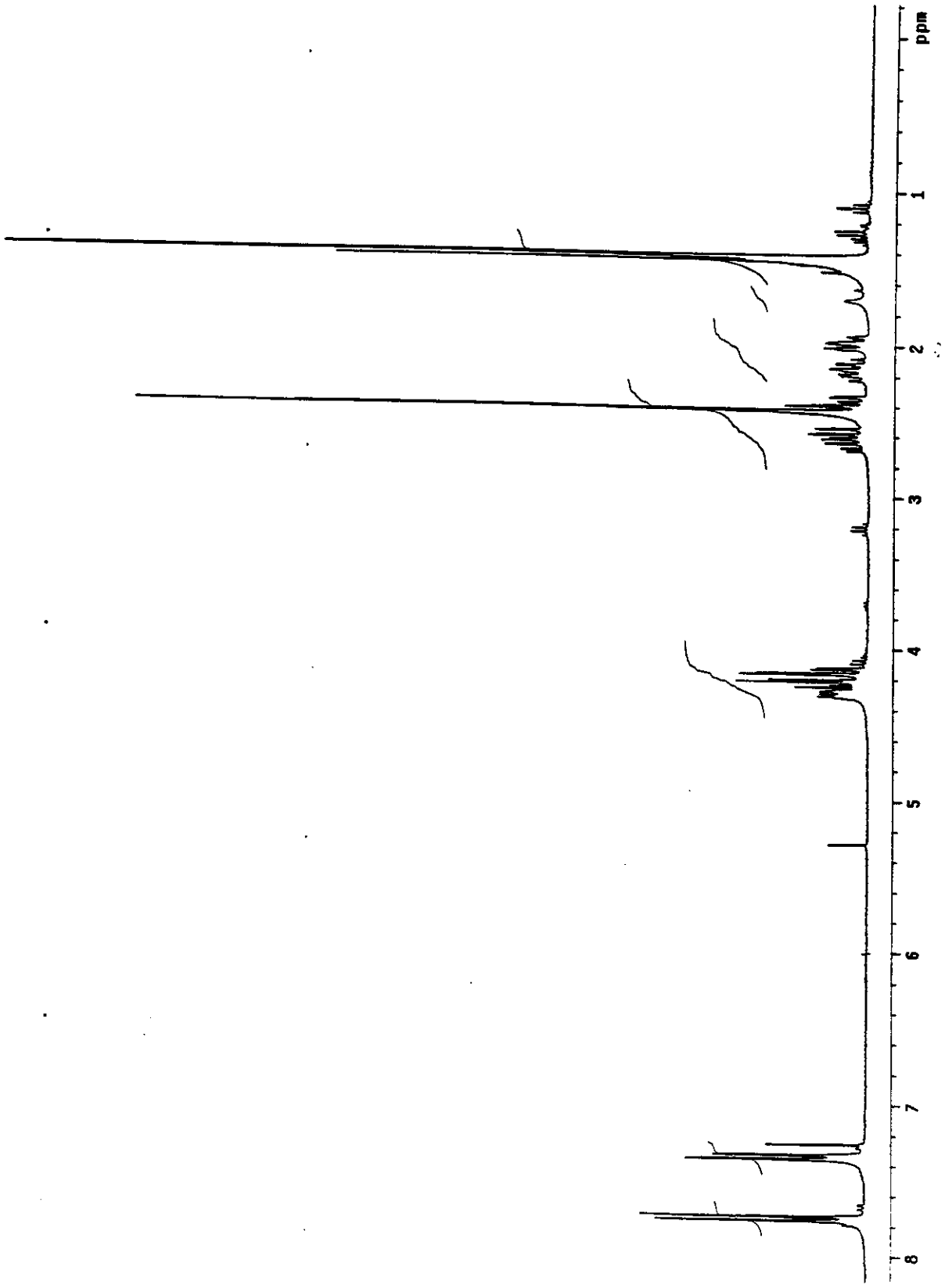
COMPOSTO (6.12) : IV (filme, cm^{-1})



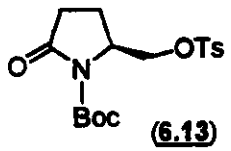
COMPOSTO (6.13) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



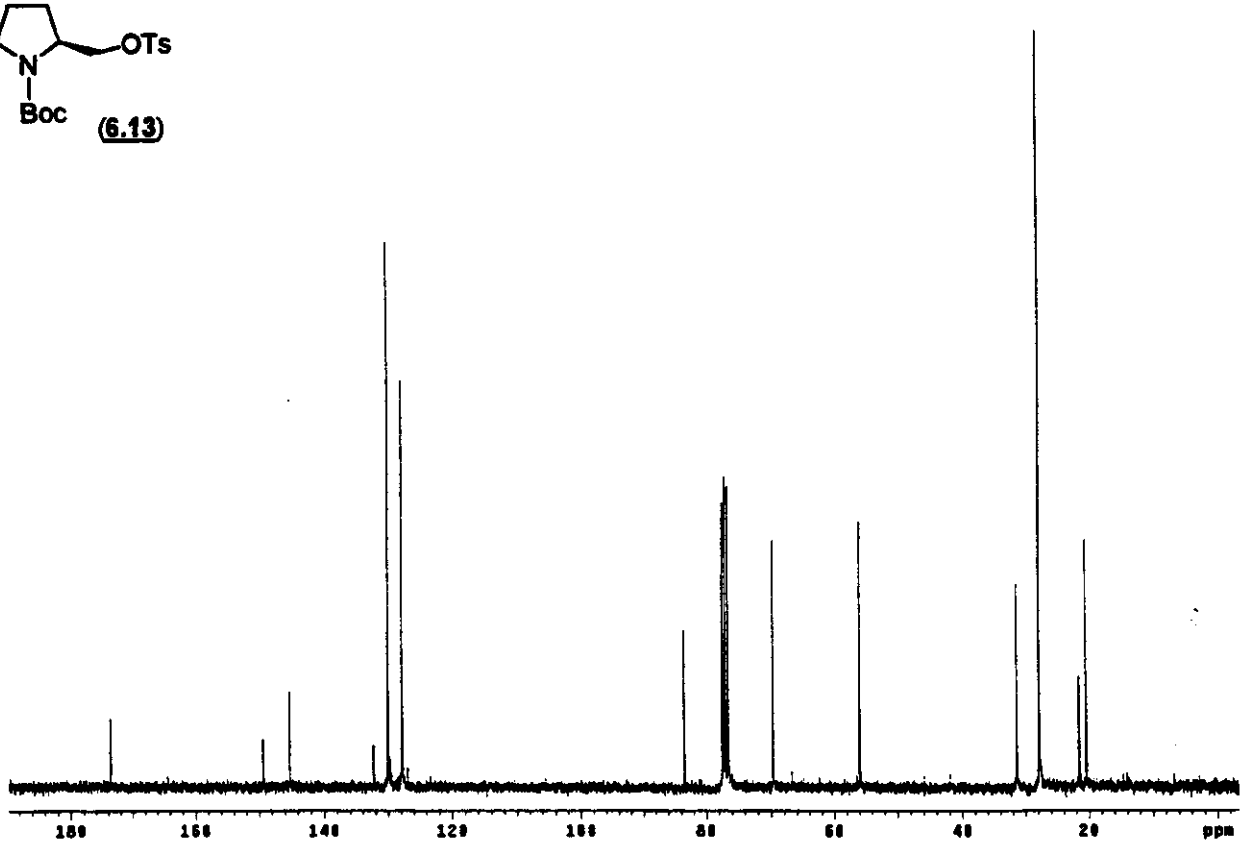
(6.13)



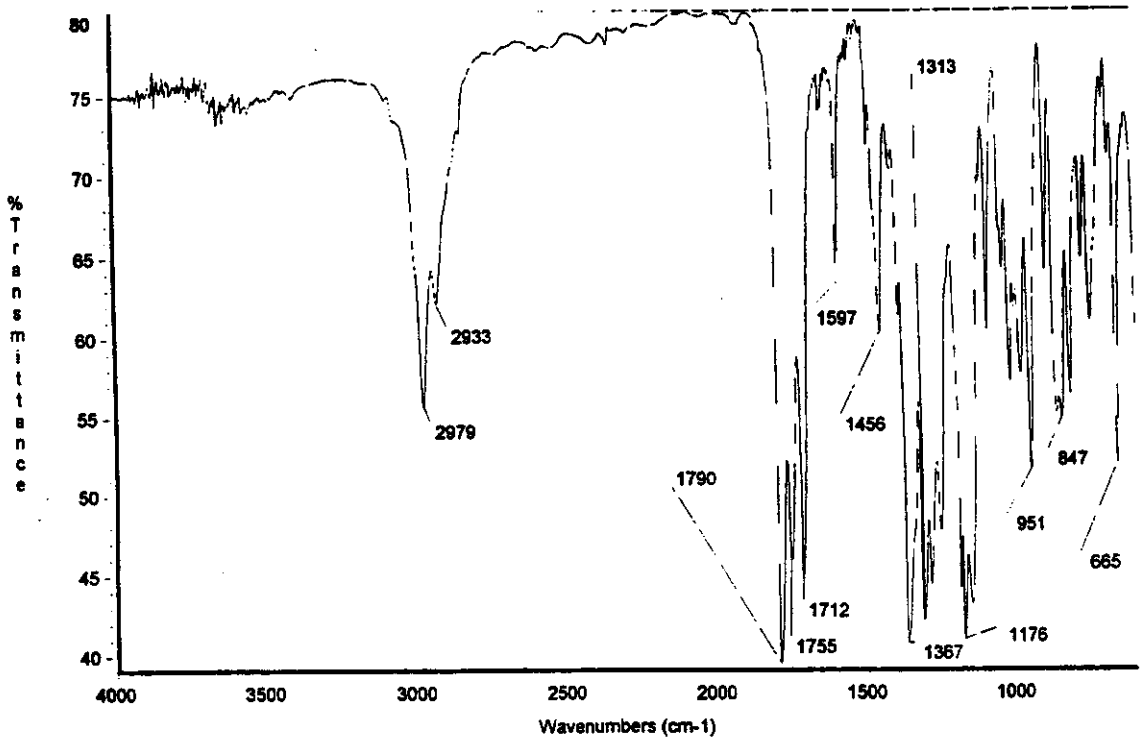
COMPOSTO (6.13) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



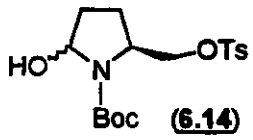
(6.13)



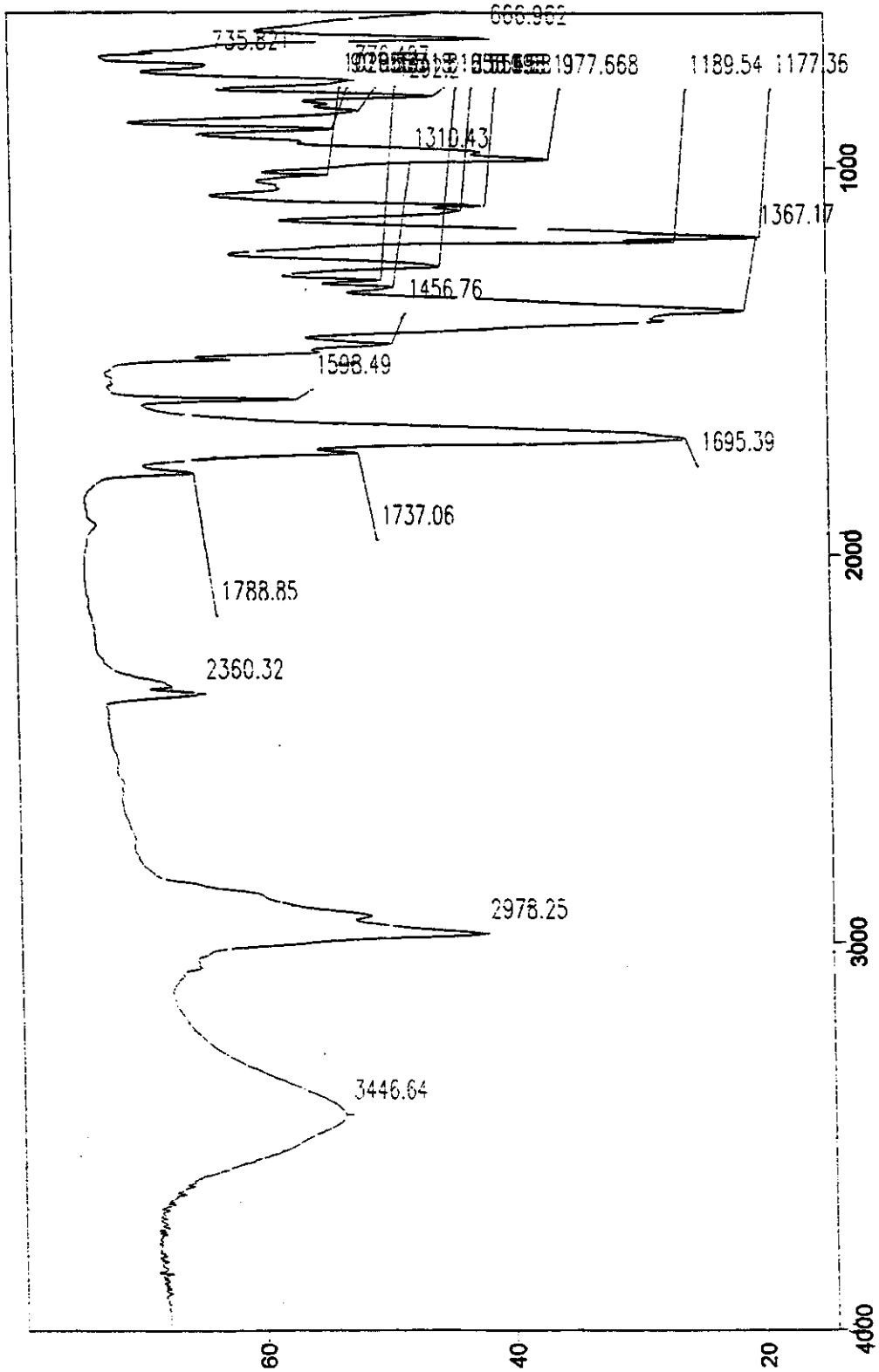
COMPOSTO (6.13) : IV (filme, cm^{-1})



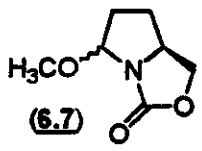
COMPOSTO (6.14) : IV (filme, cm^{-1})



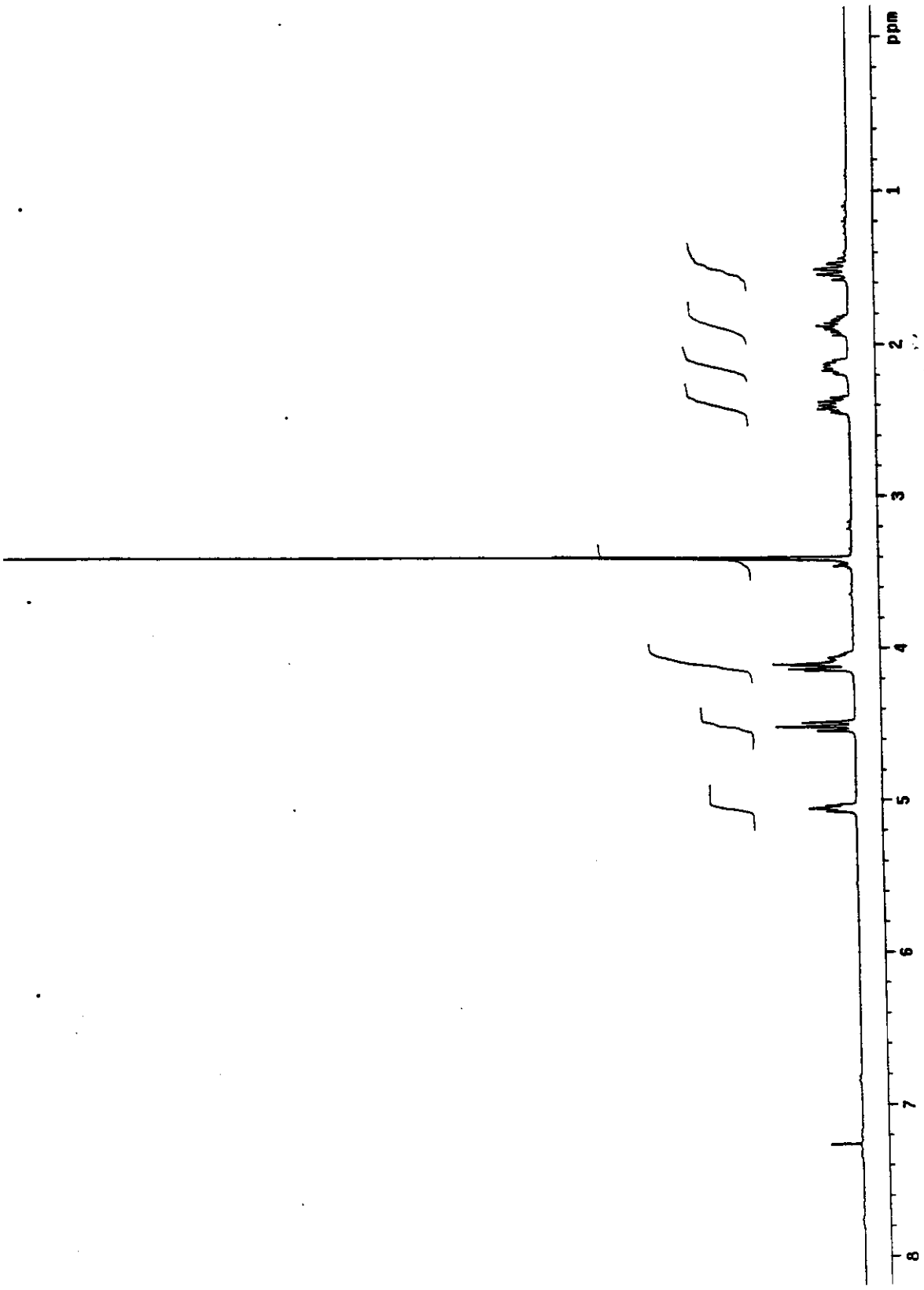
(6.14)



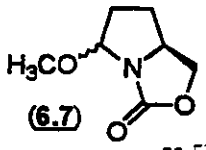
COMPOSTO (6.7) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



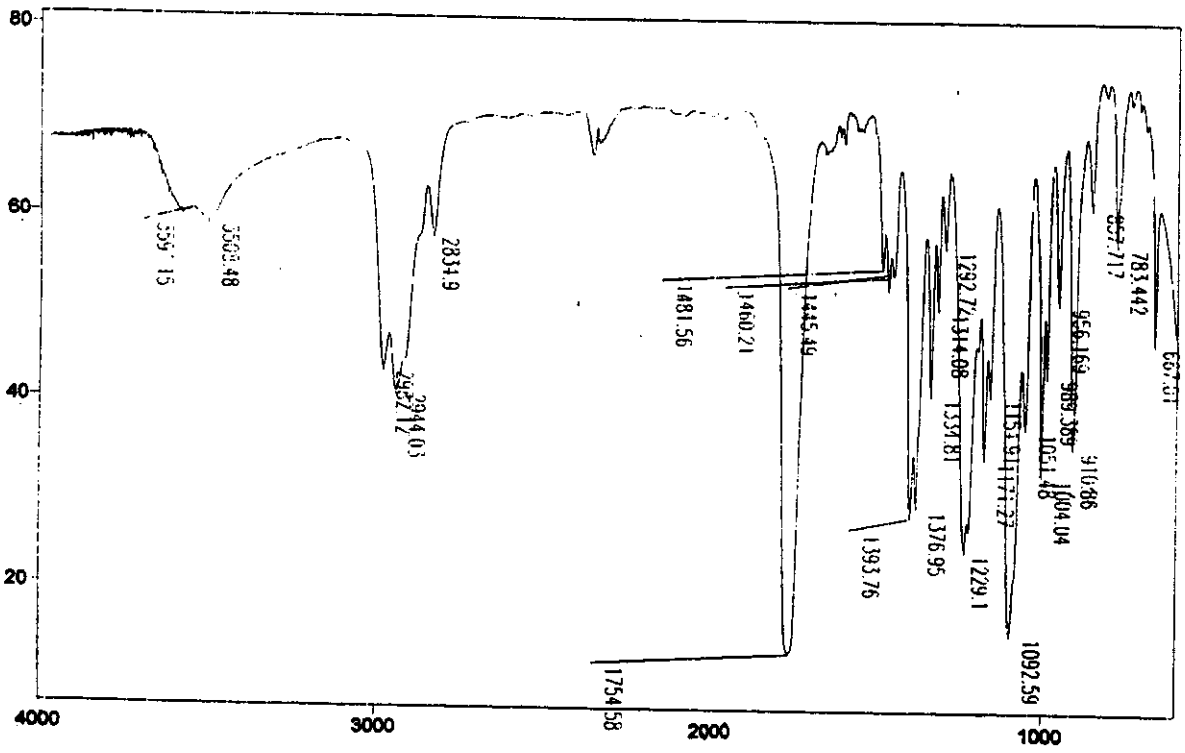
(6.7)



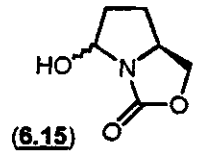
COMPOSTO (6.7) : IV (filme, cm^{-1})



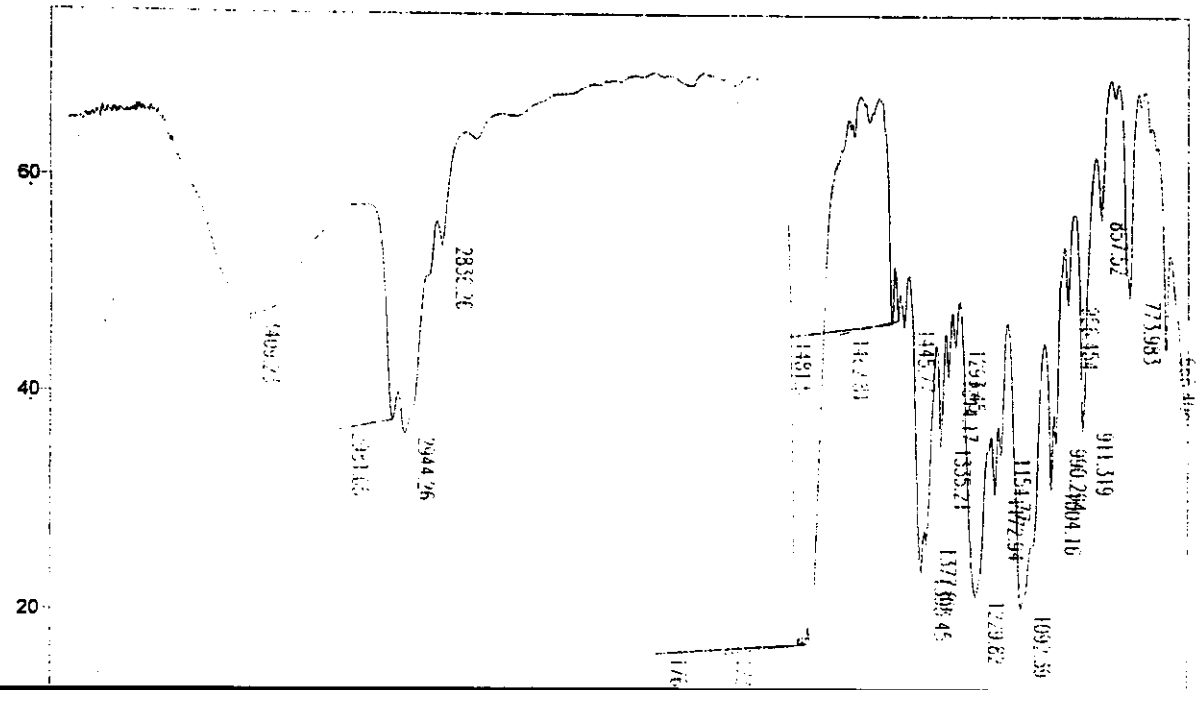
(6.7)



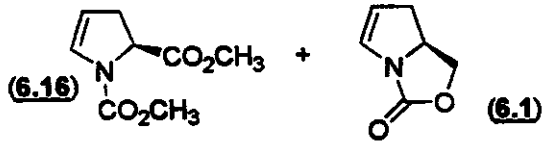
COMPOSTO (6.15) : IV (filme, cm^{-1})

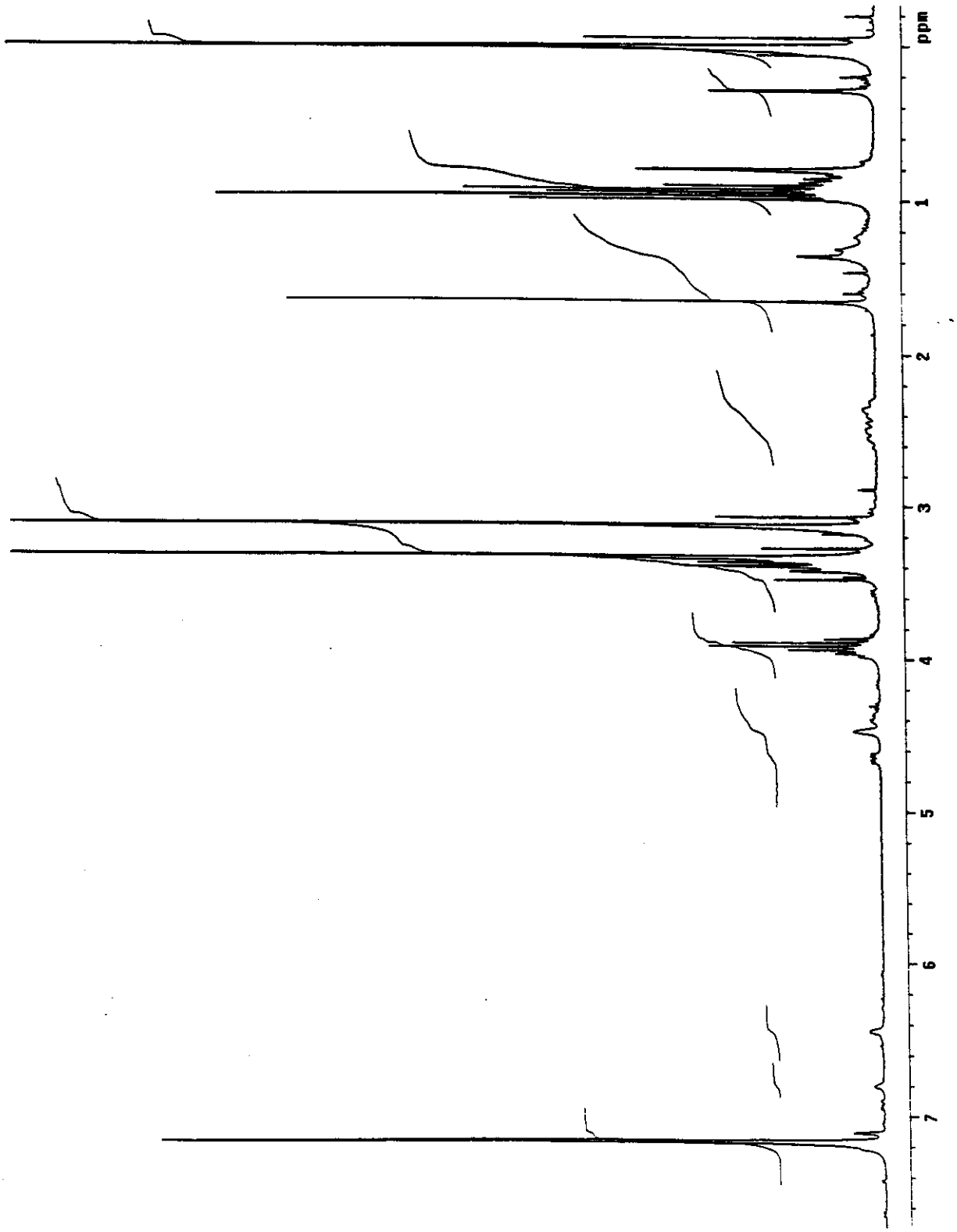


(6.15)

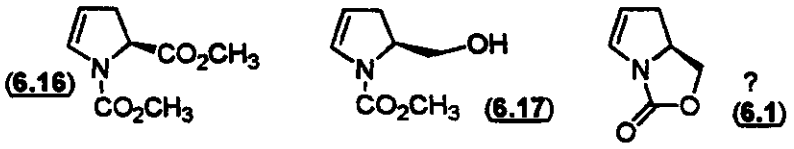


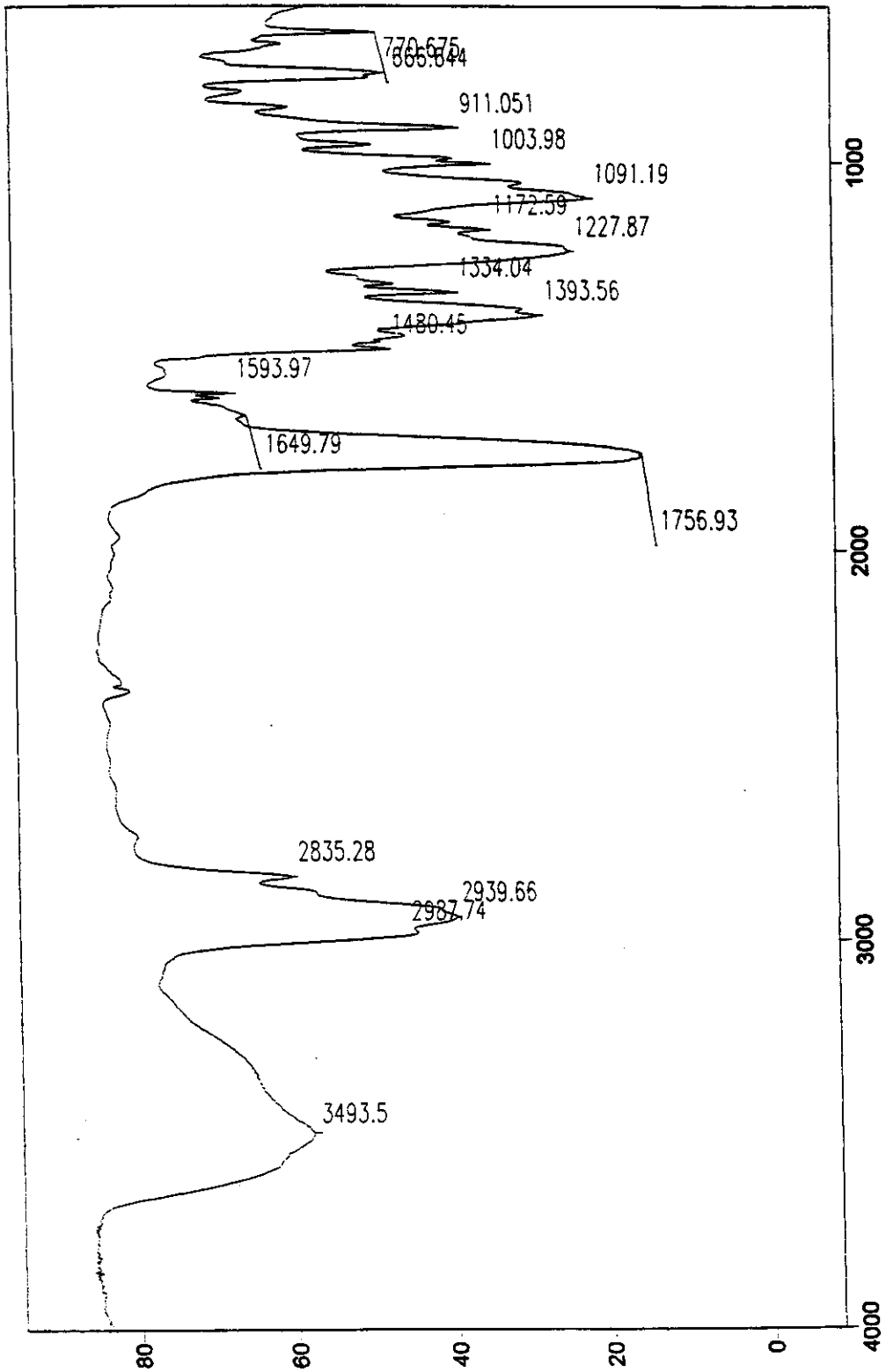
COMPOSTOS (6.16) + (6.1) : RMN ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, t.a.)



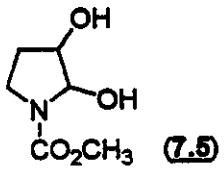


MISTURA DOS COMPOSTOS (6.1) , (6.16) e (6.17): IV (filme, cm^{-1})

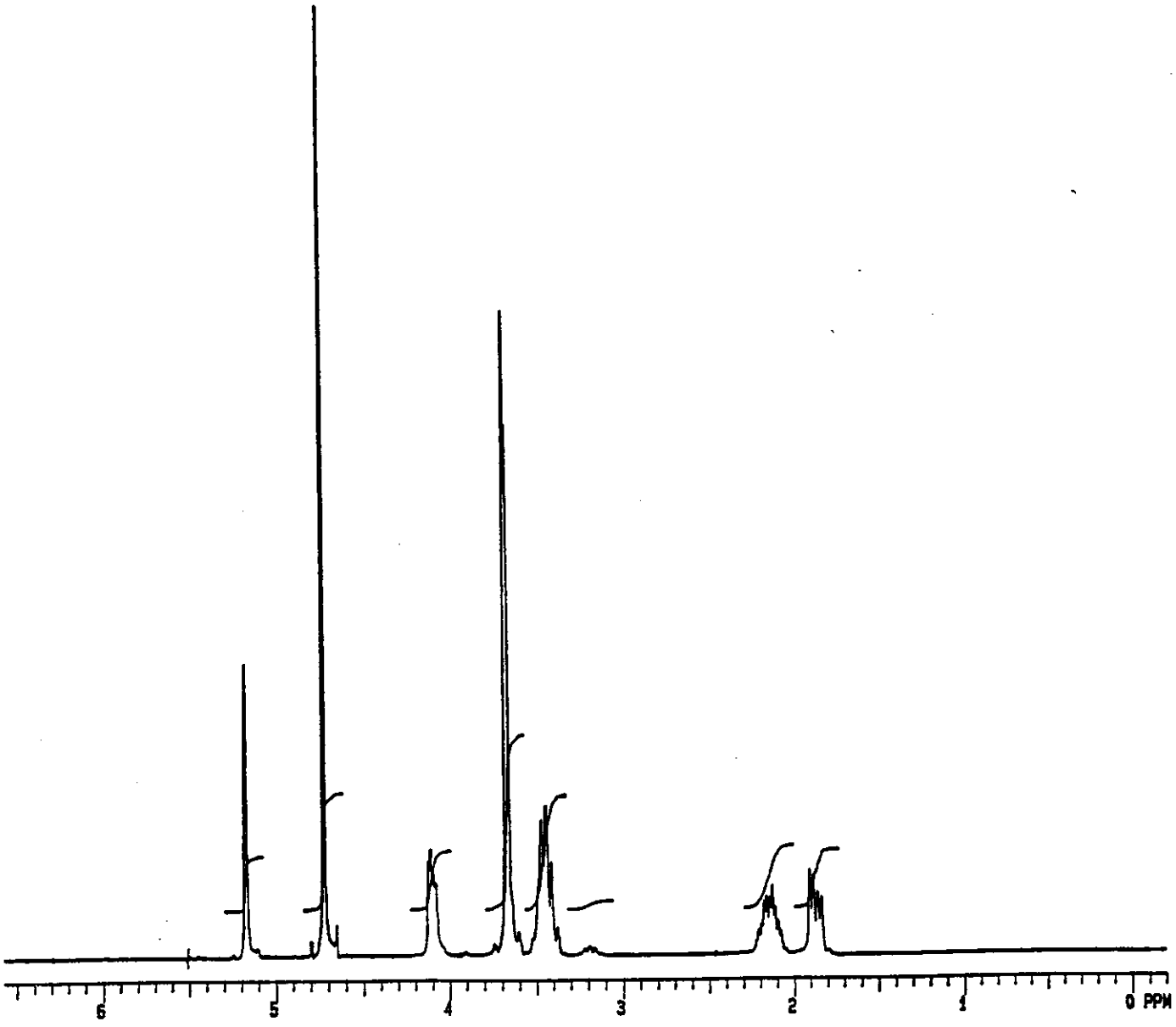




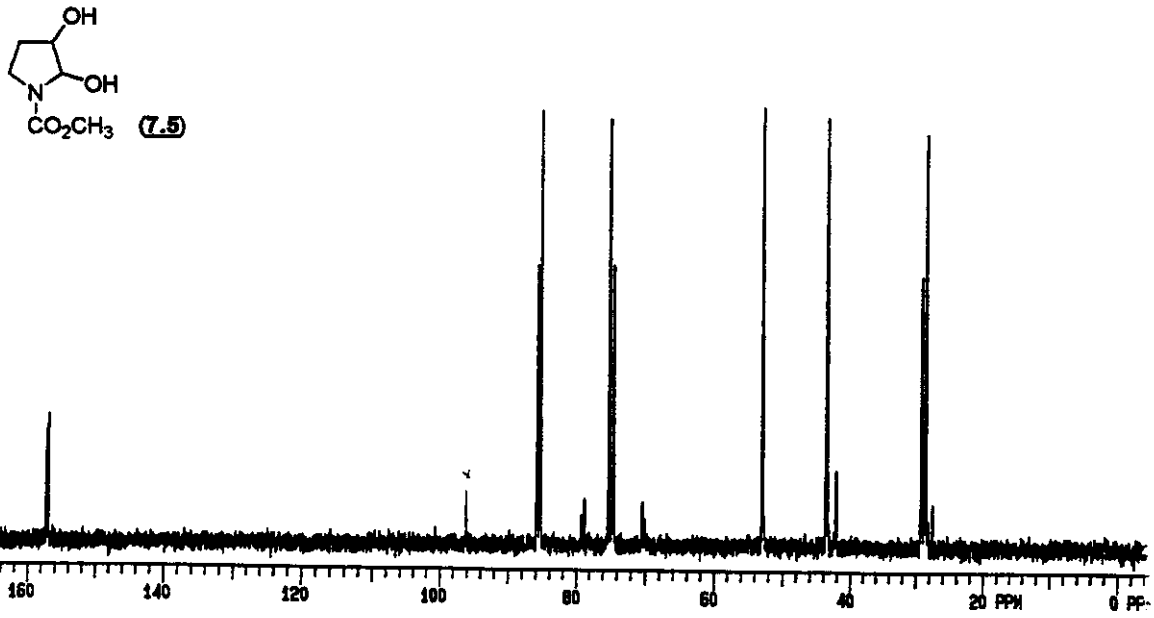
COMPOSTO (7.5) : RMN ^{1}H (300 MHz, D_3O, t.a.)



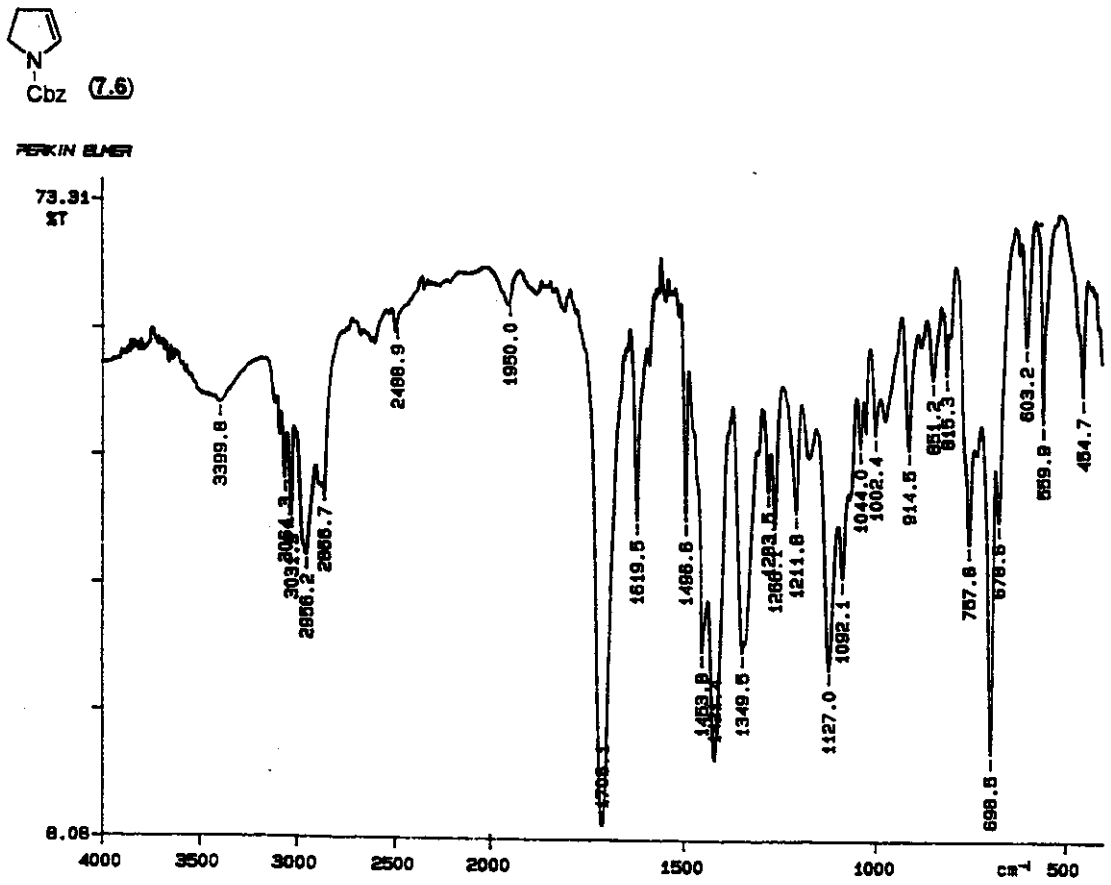
(7.5)



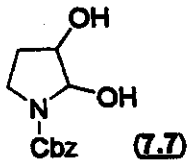
COMPOSTO (7.5) : RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O, t.a.)



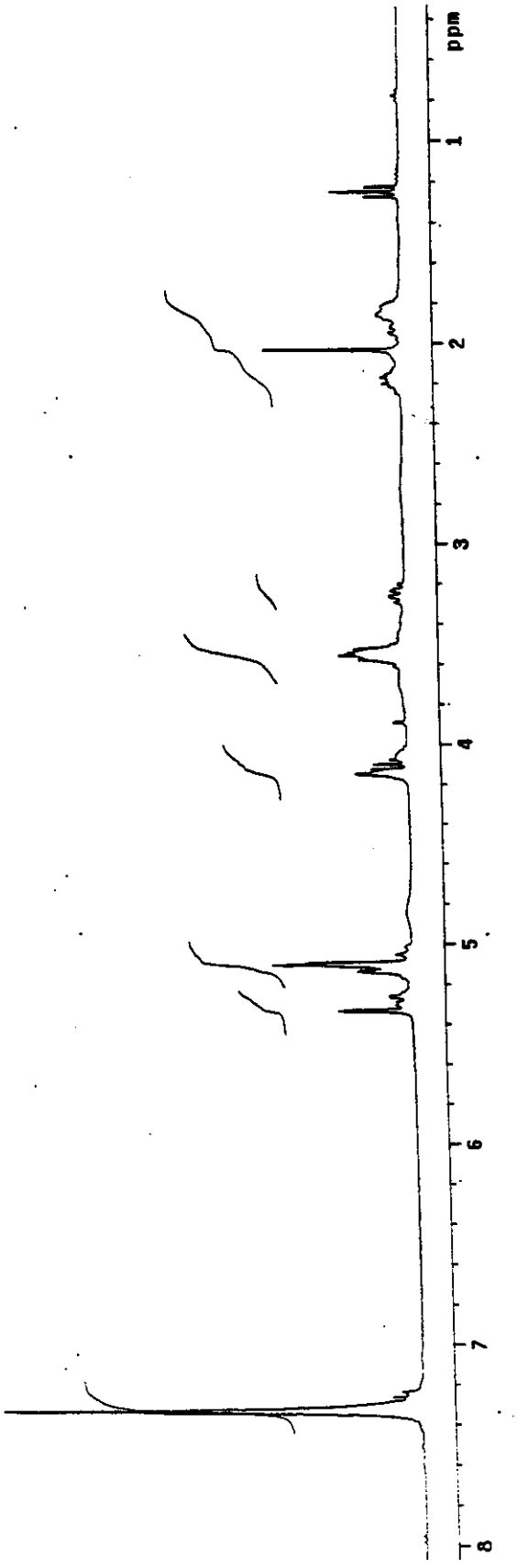
COMPOSTO (7.6) : IV (filme, cm^{-1})



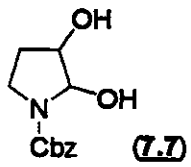
COMPOSTO (7.7) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



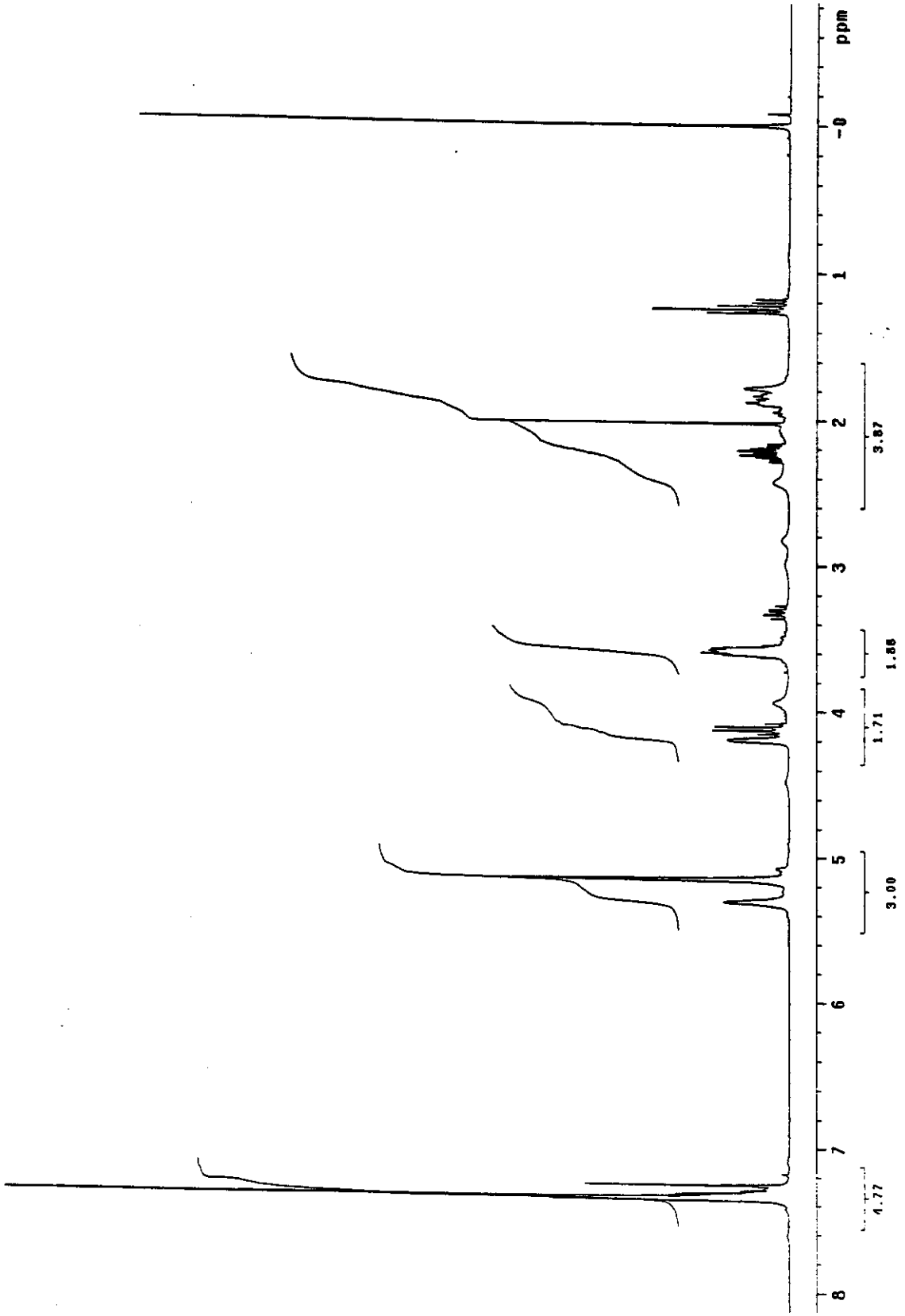
(7.7)



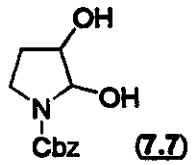
COMPOSTO (7.7) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



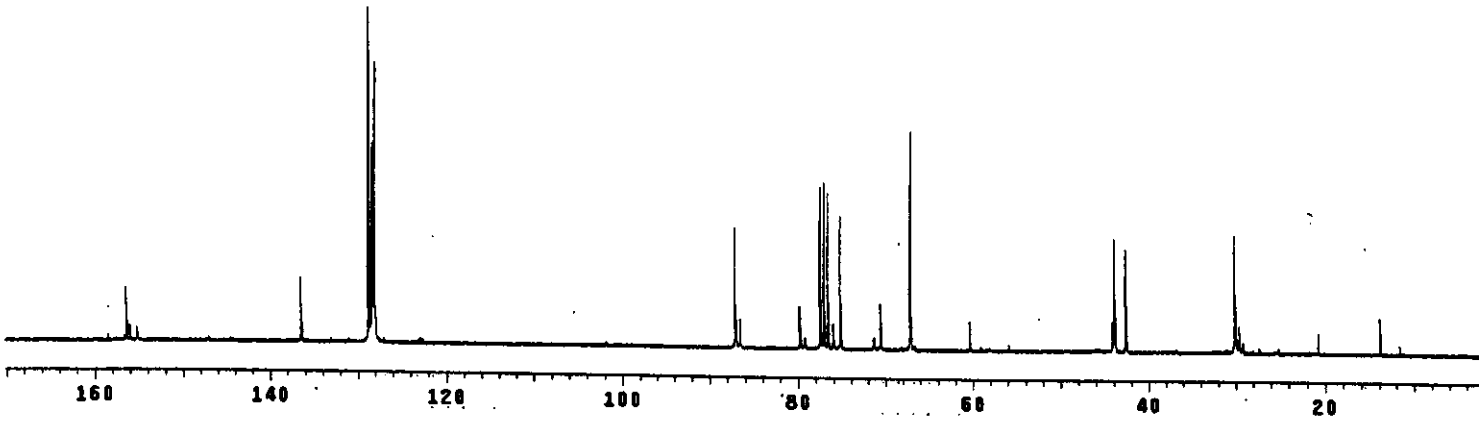
(7.7)



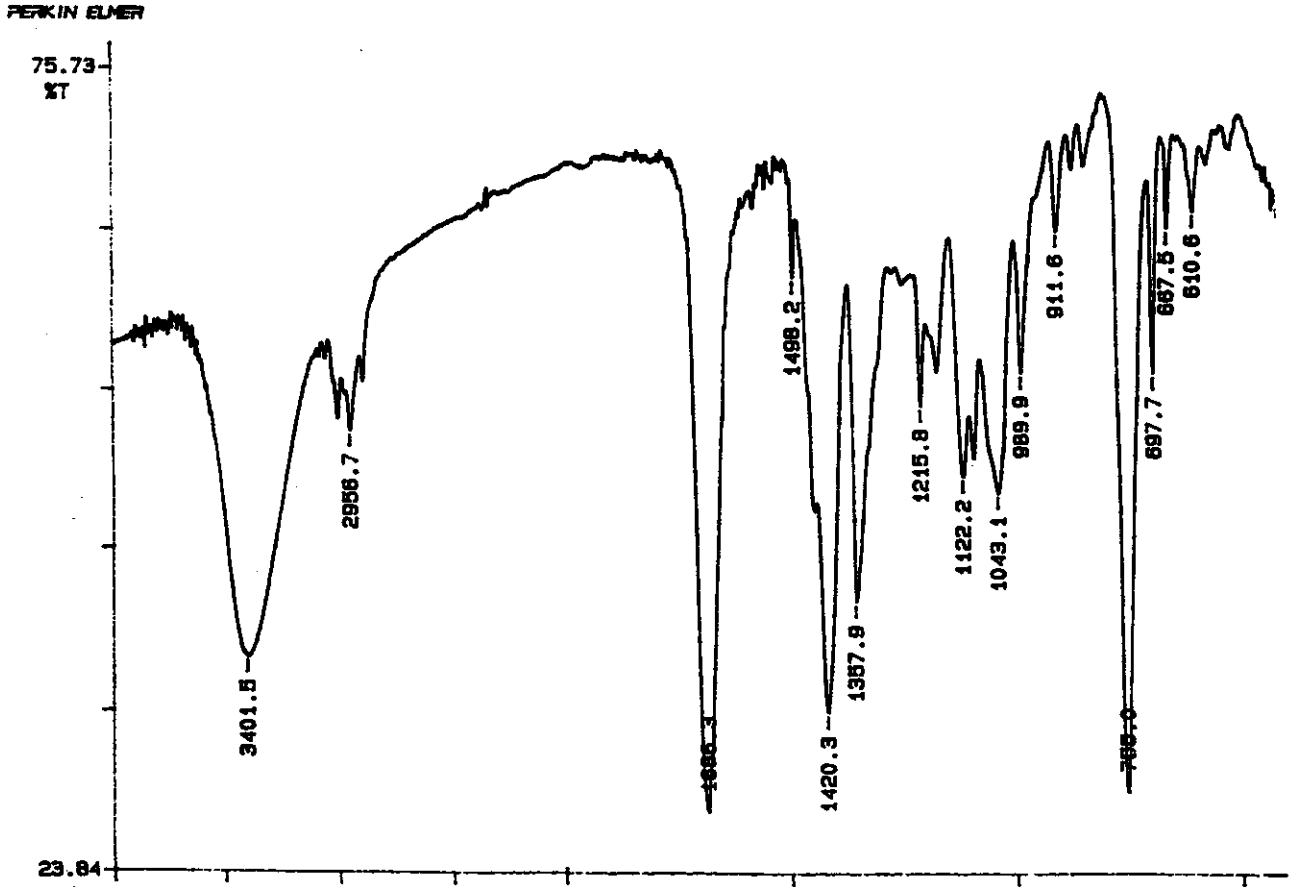
COMPOSTO (7.7) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



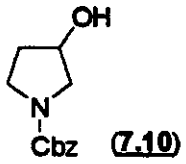
(7.7)



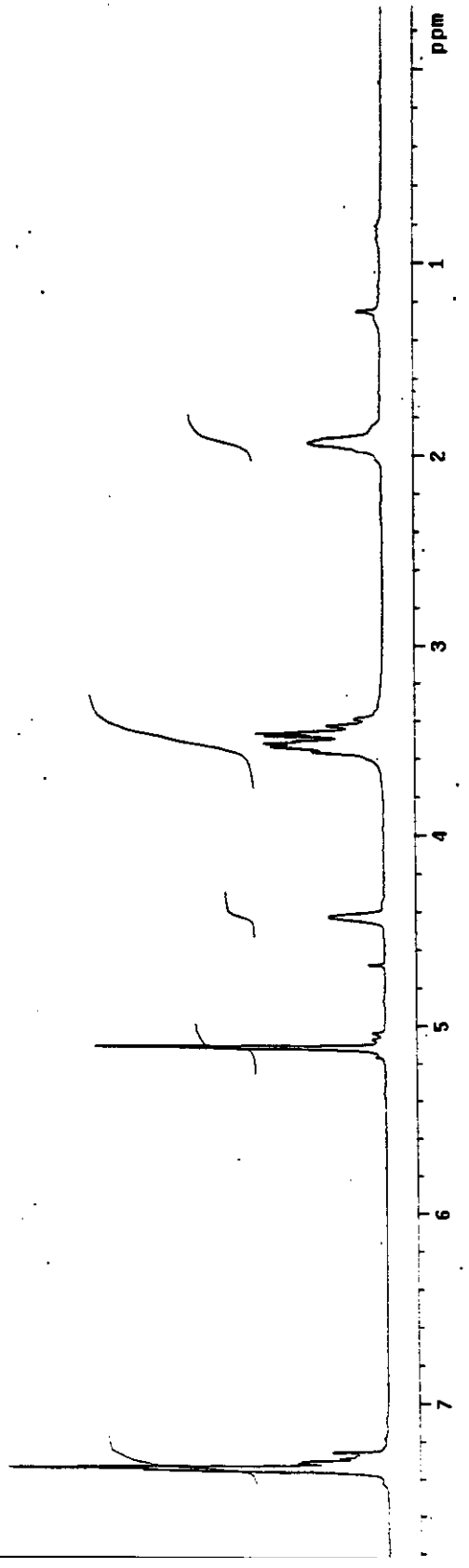
COMPOSTO (7.7) : IV (filme, cm^{-1})



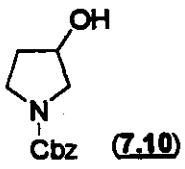
COMPOSTO (7.10) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



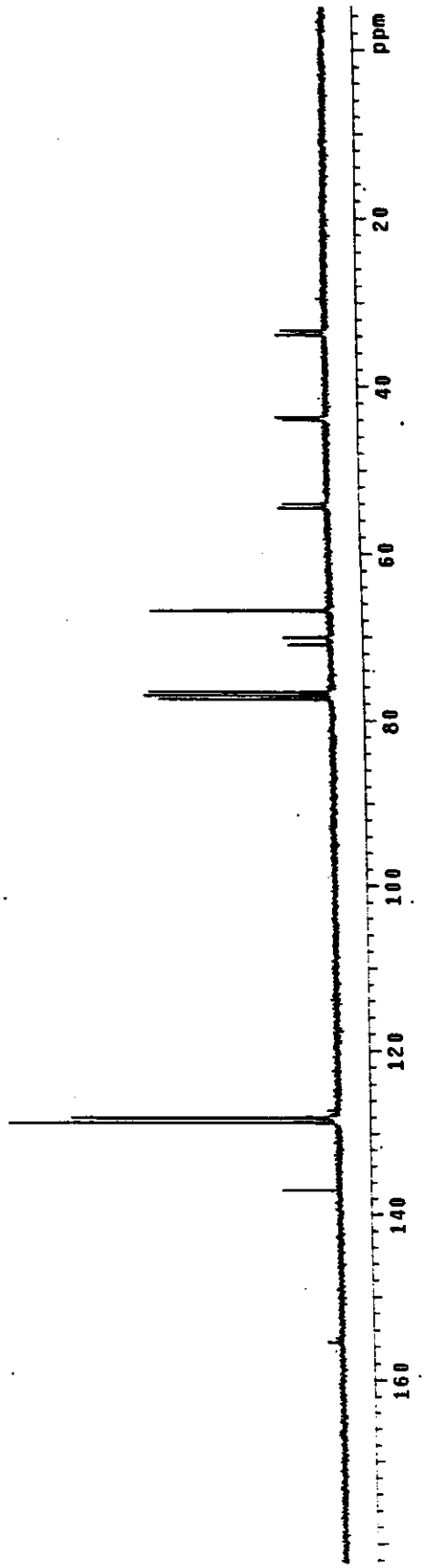
(7.10)



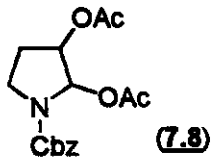
COMPOSTO (7.10) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



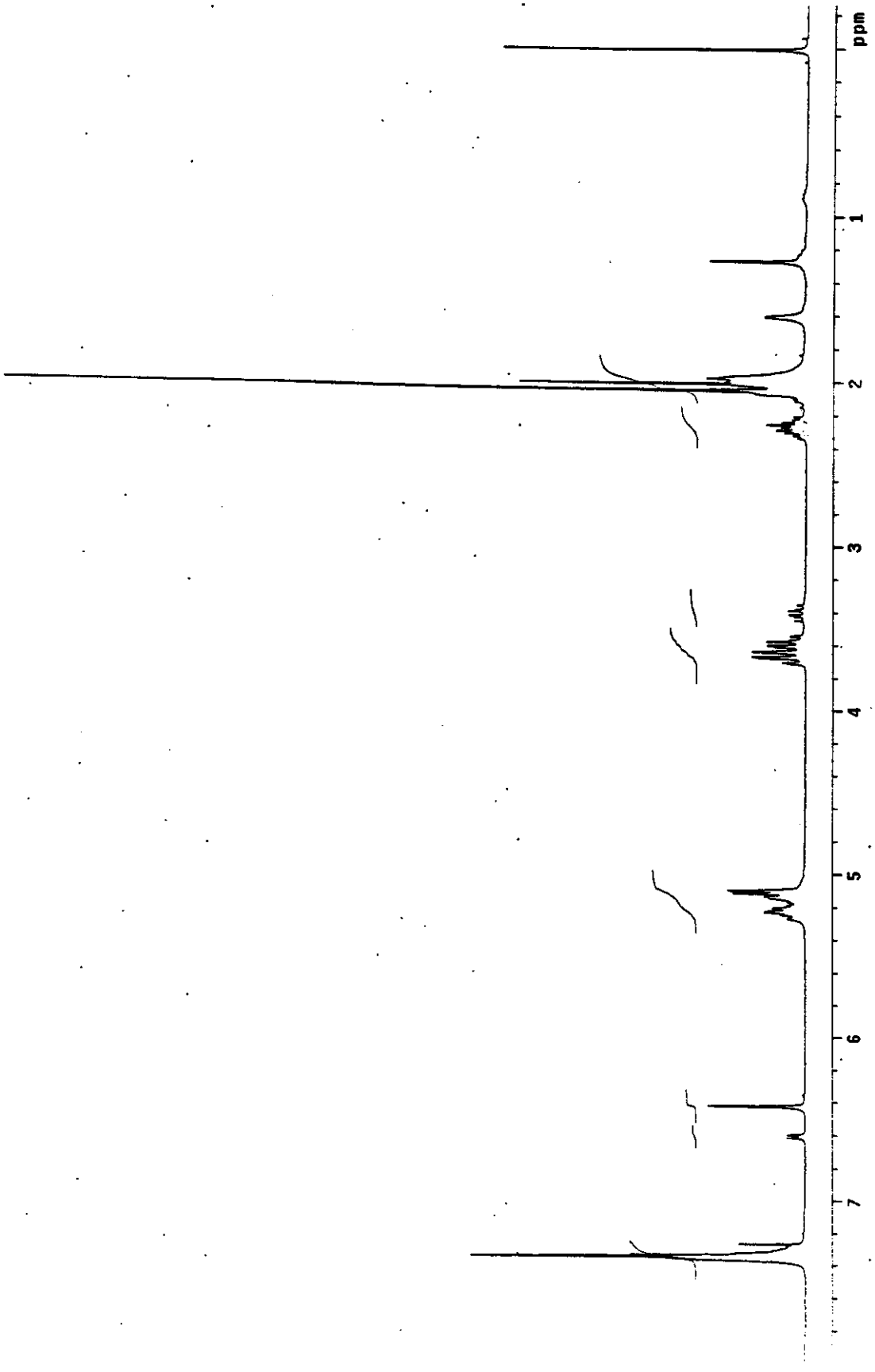
(7.10)



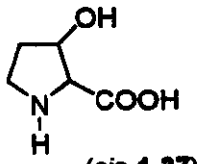
COMPOSTO (7.8) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



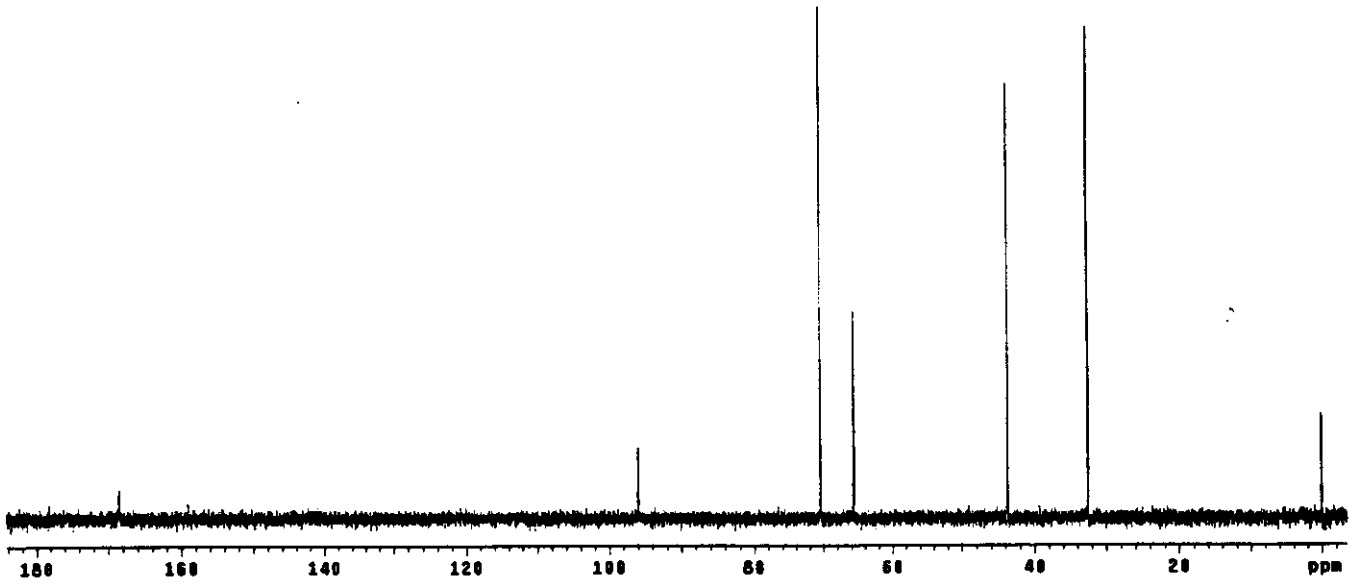
(7.8)



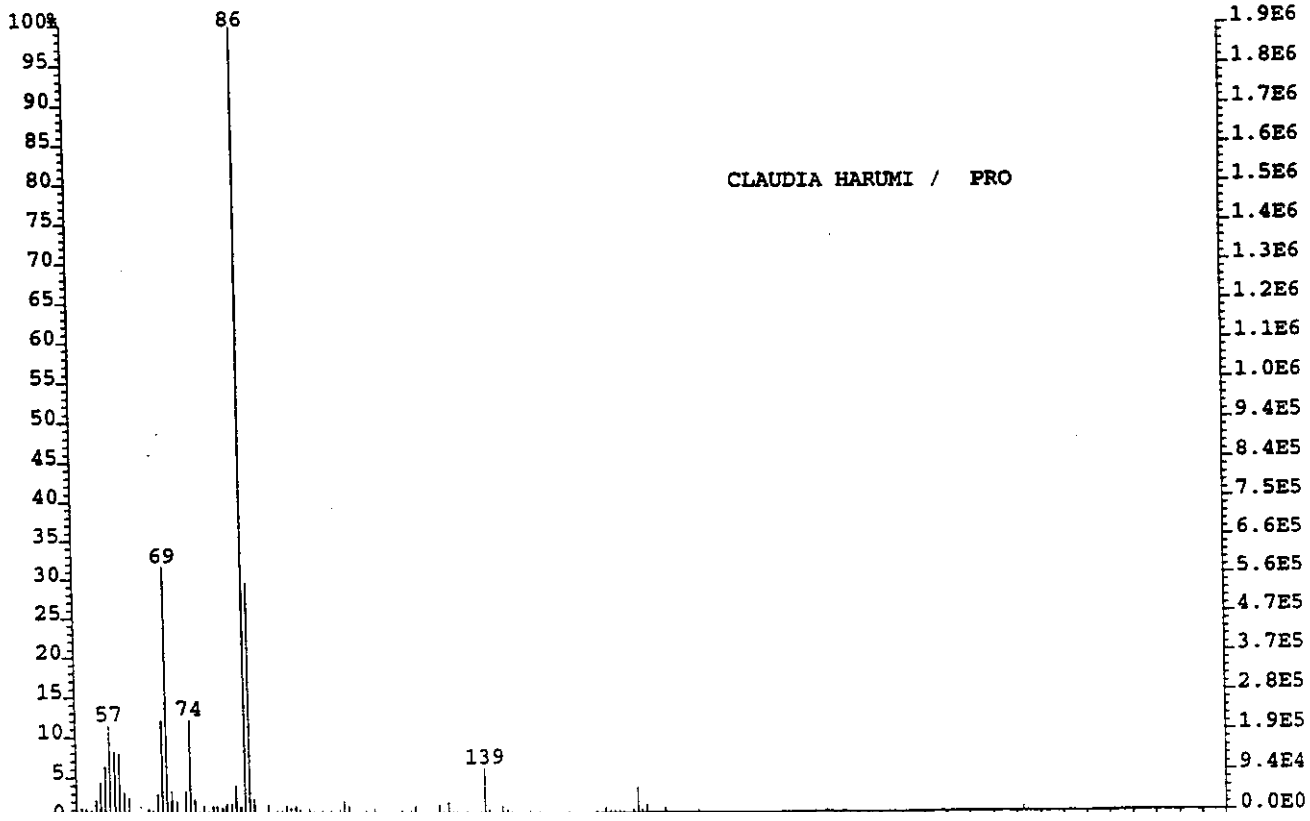
COMPOSTO (1.37) : RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O, t.a.)



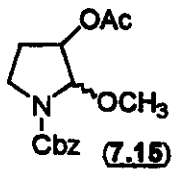
(*cis*-1.37)



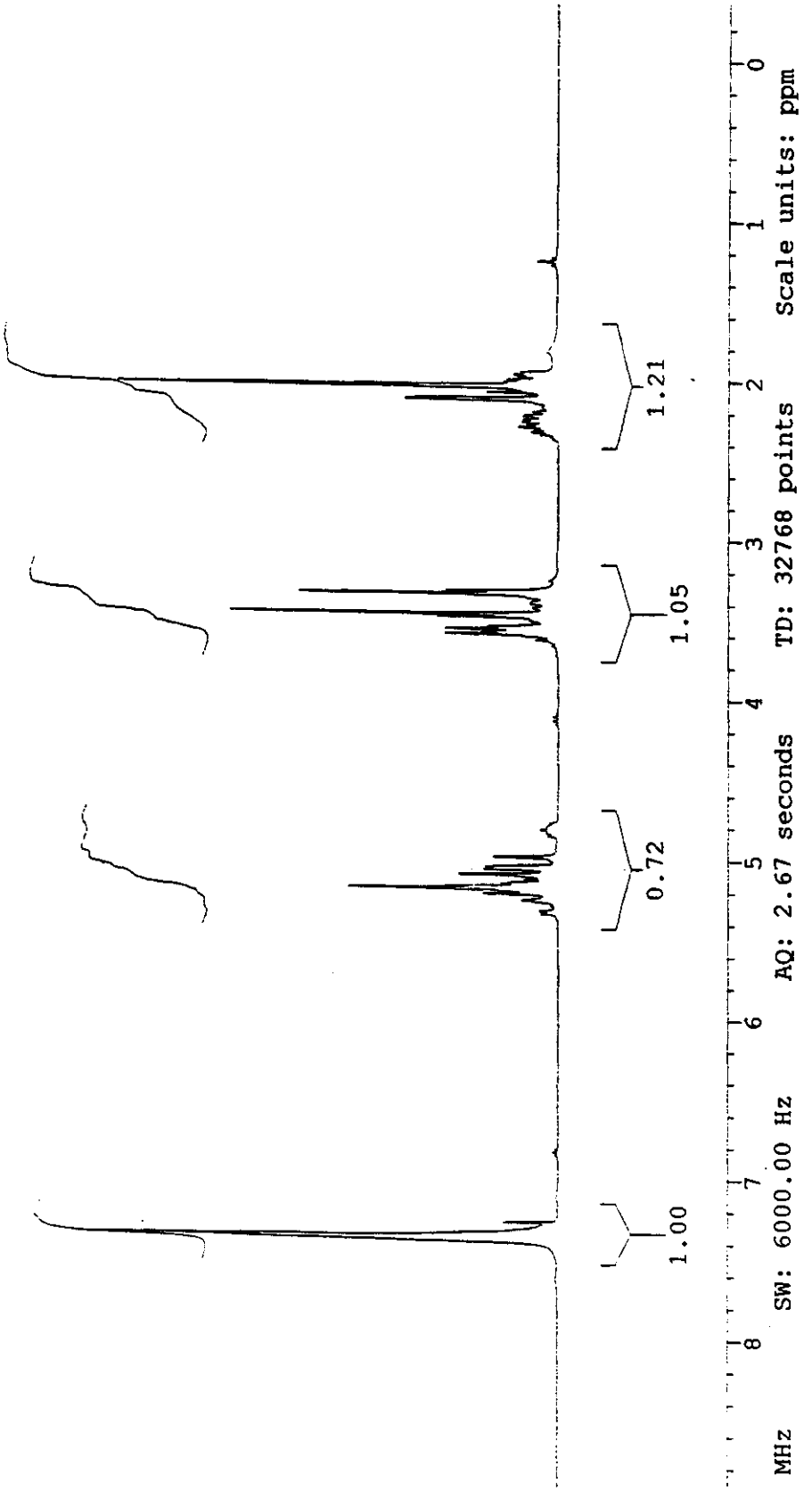
COMPOSTO *cis*-(1.37) : EM (m/z)



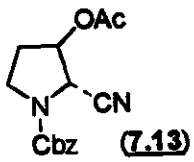
COMPOSTO (7.15) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



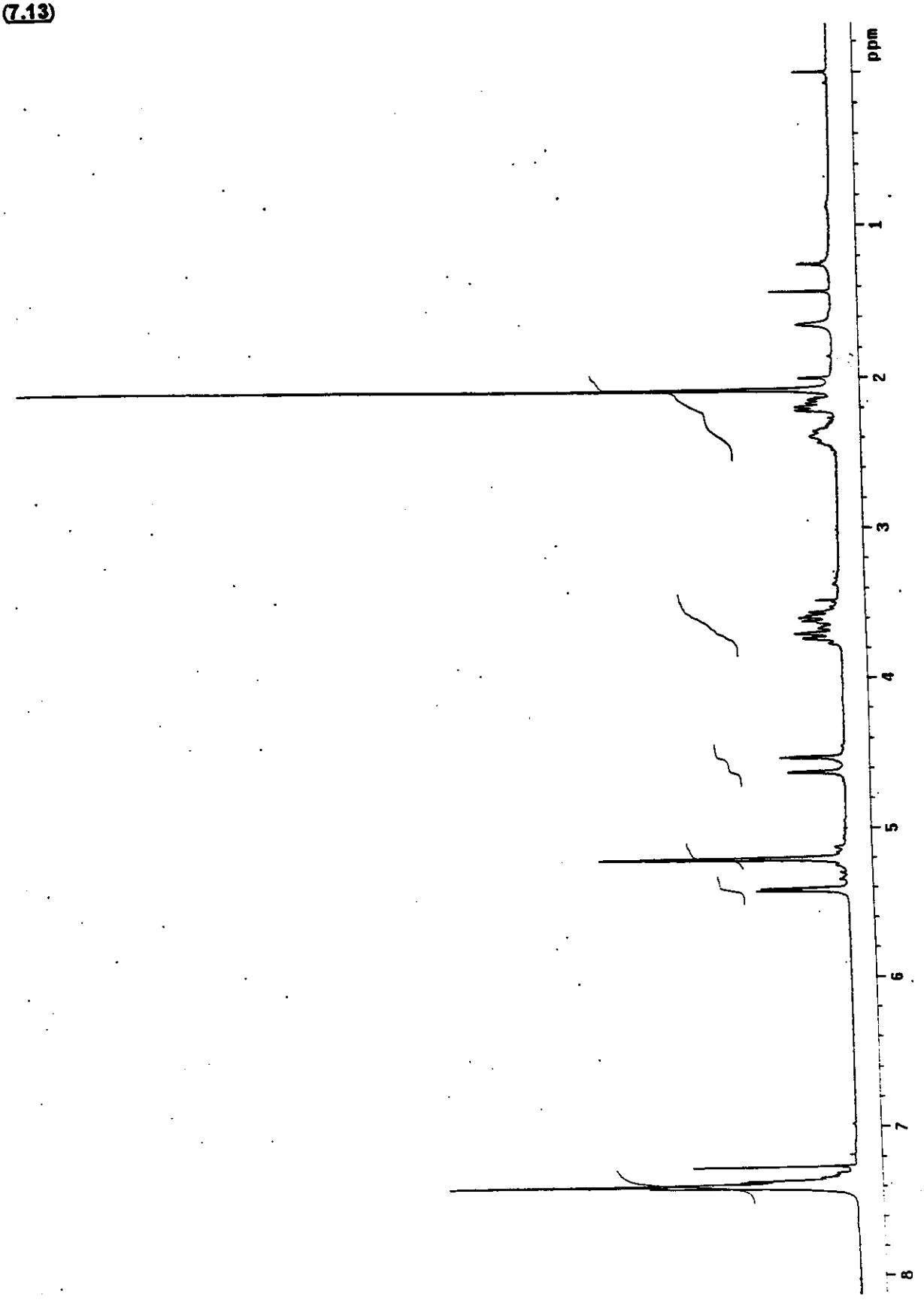
(7.15)



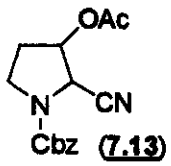
COMPOSTO *trans*-(7.13) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

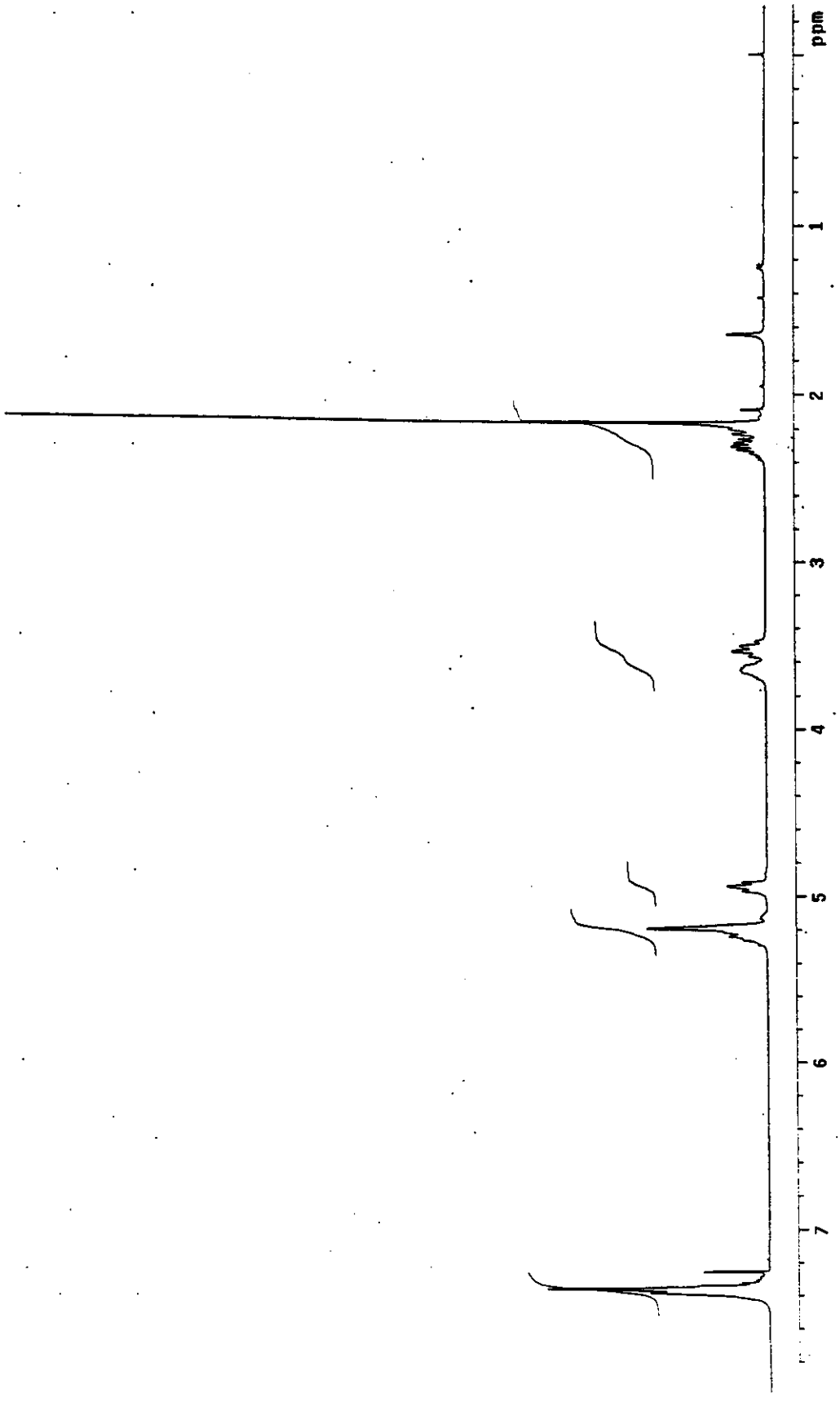


(7.13)

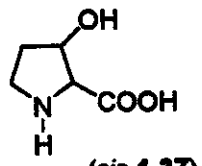


COMPOSTO *cis*-(7.13) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

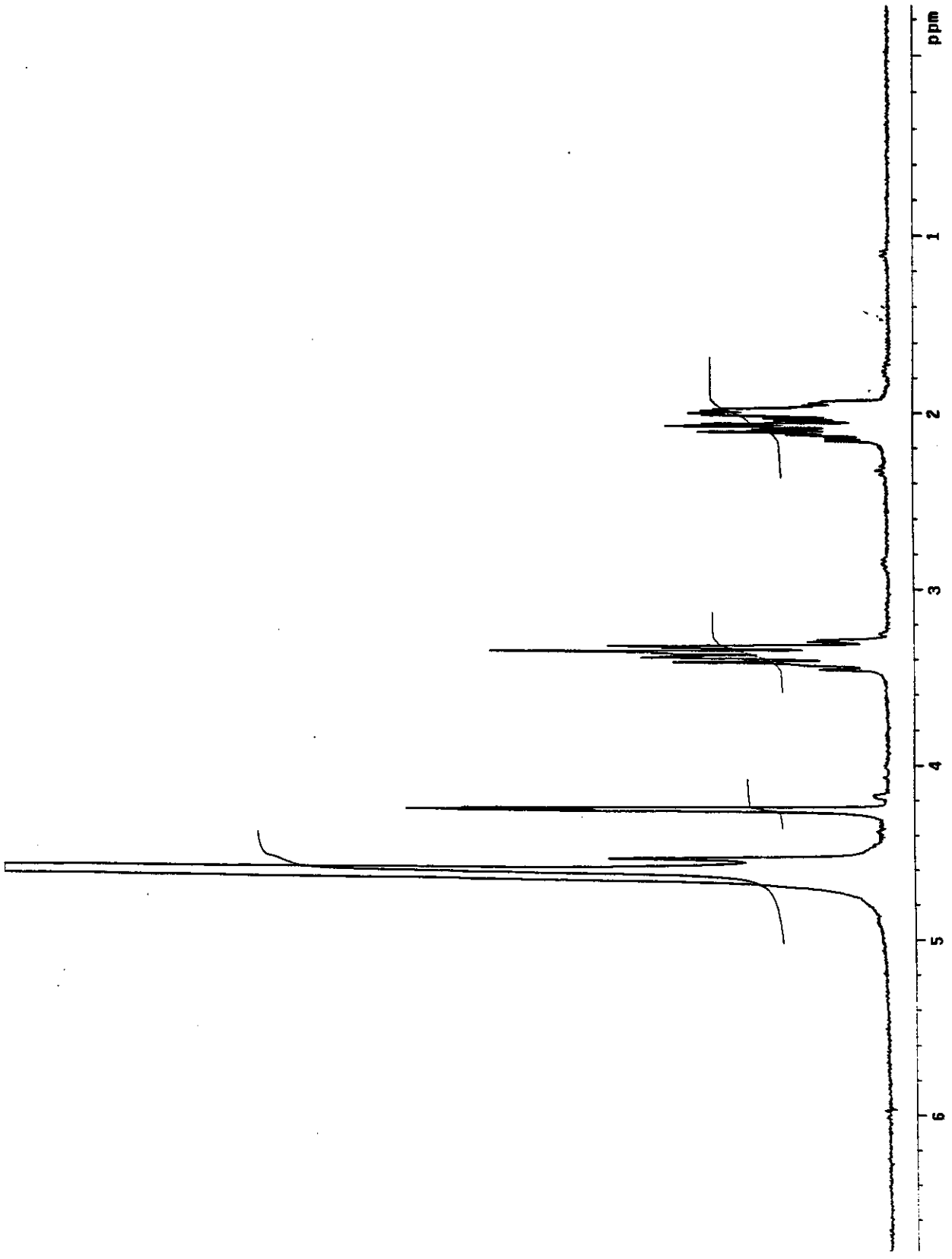




COMPOSTO *cis*-(1.37) : RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O, t.a.)

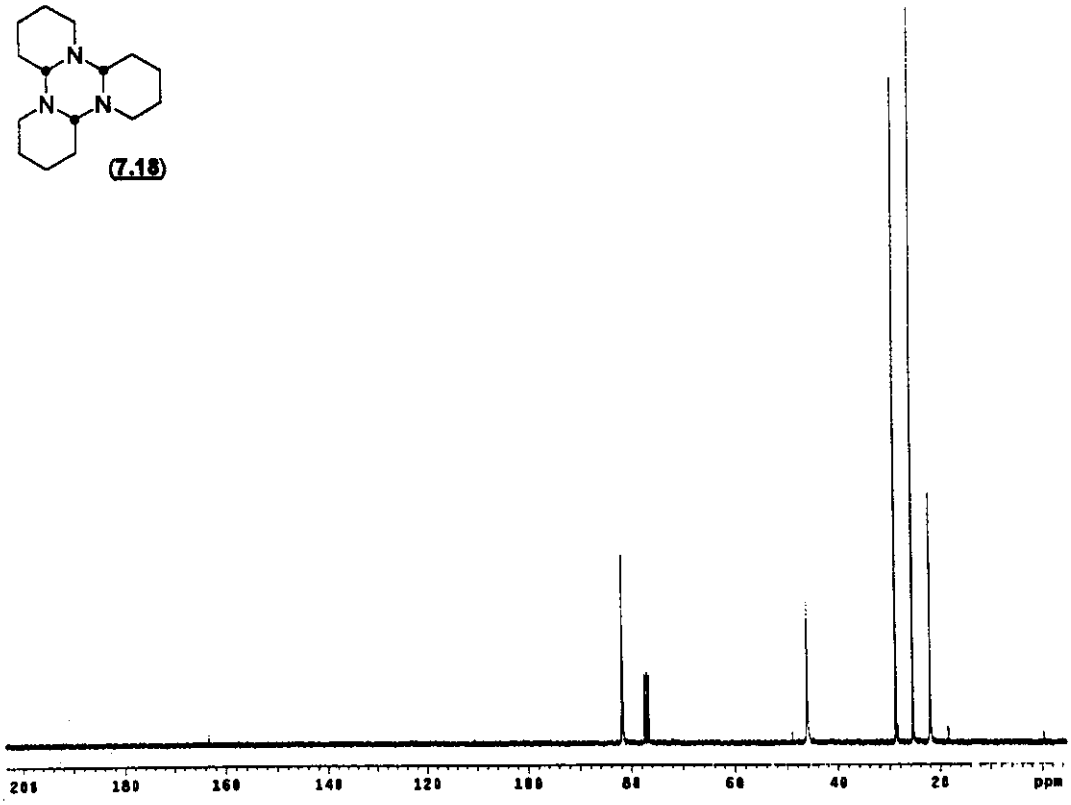


(*cis*-1.37)



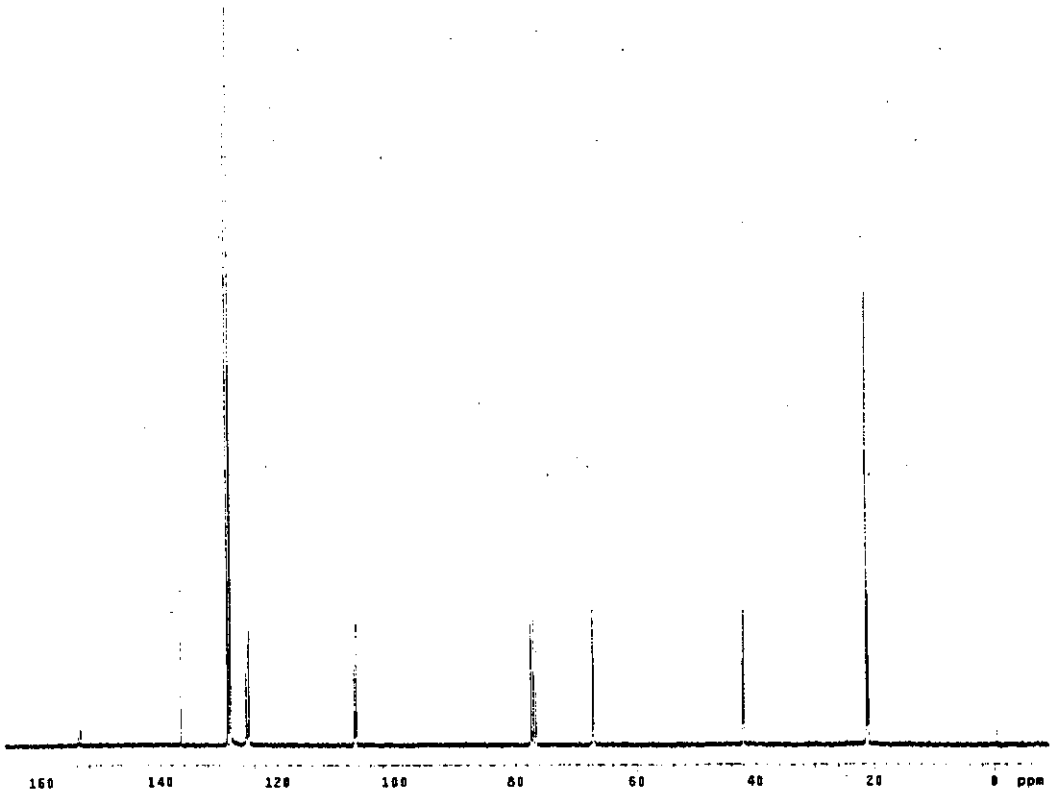
COMPOSTO (7.18) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

(7.18)

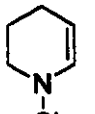


COMPOSTO (7.20) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)

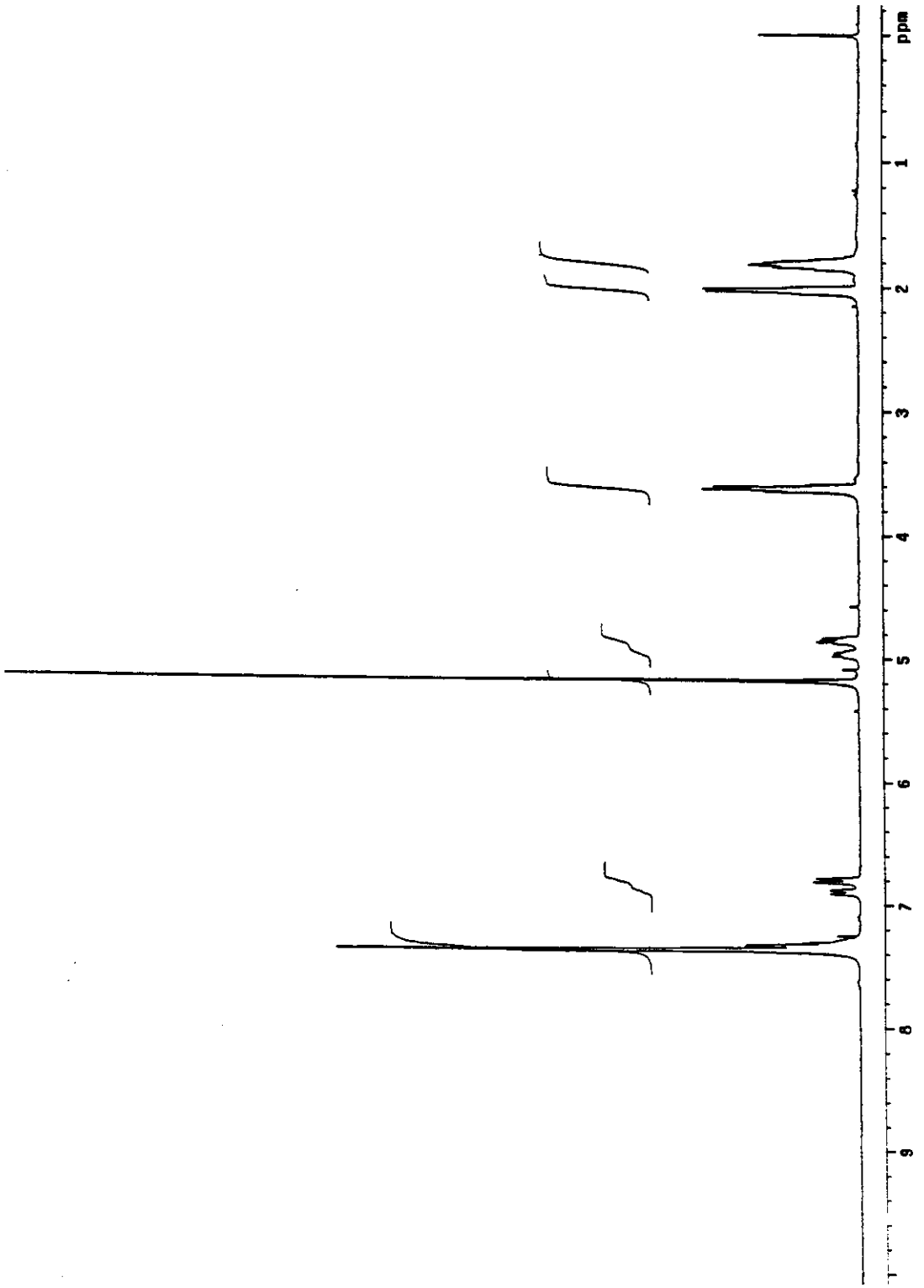
(7.20)



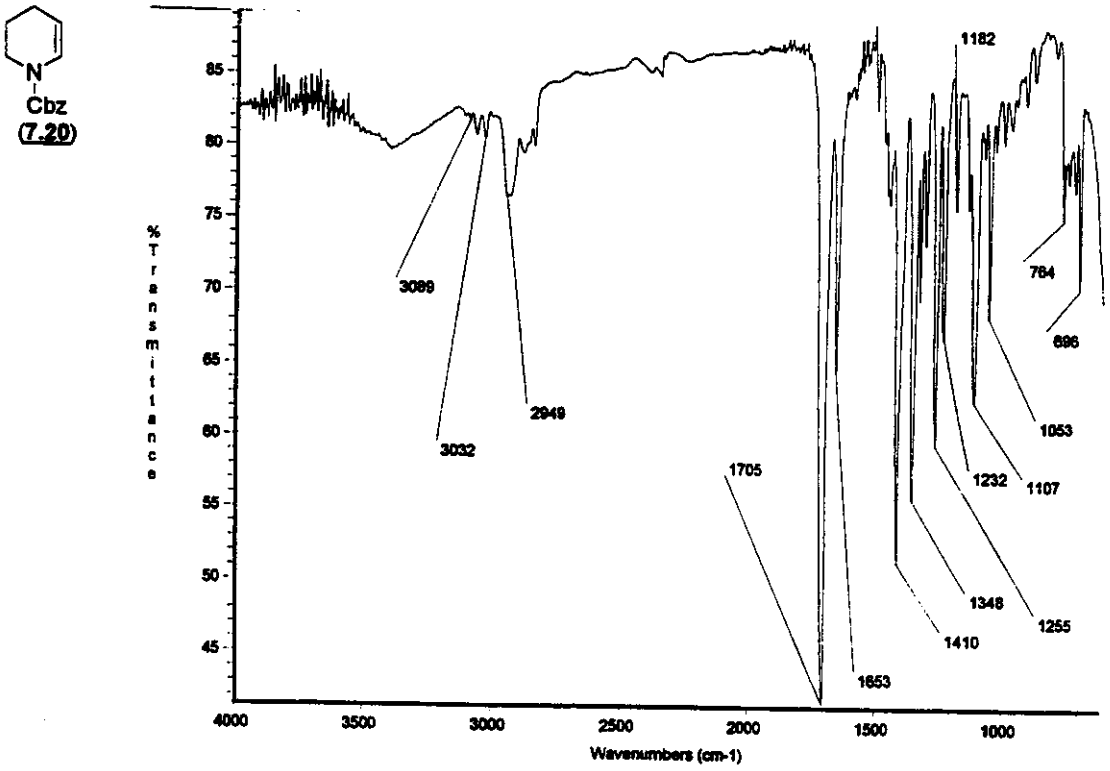
COMPOSTO (7.20) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



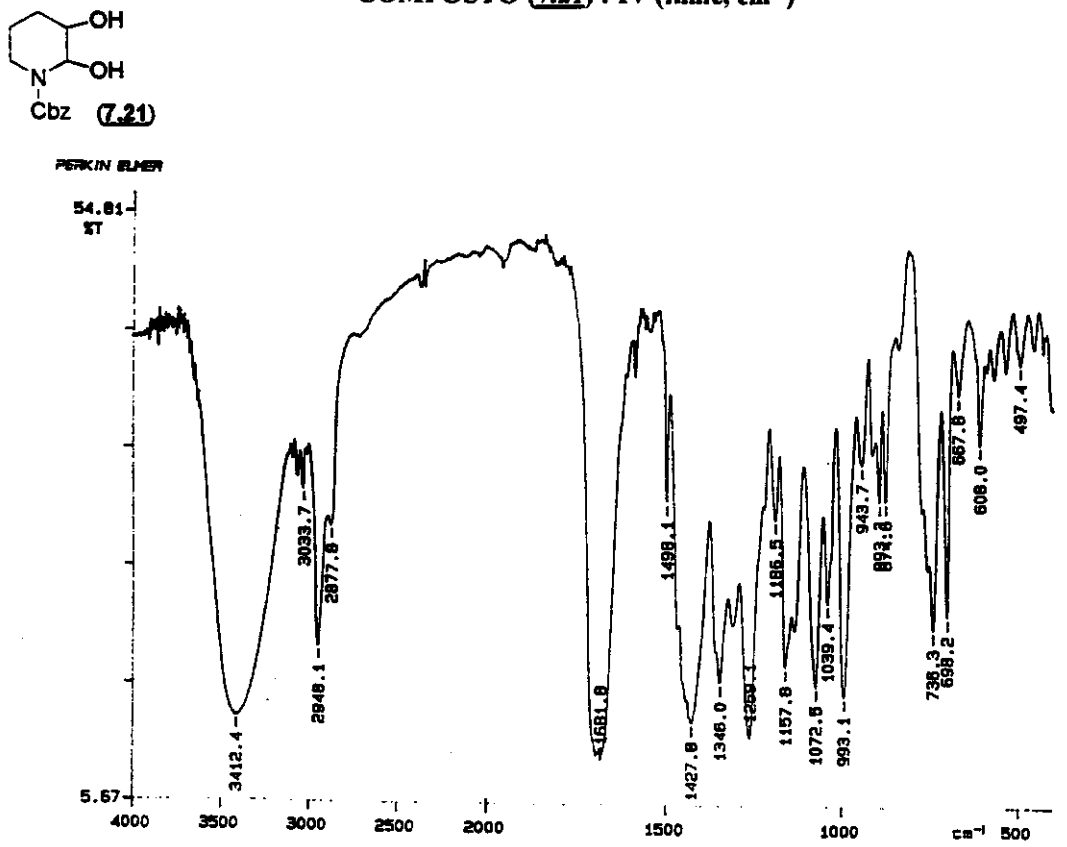
(7.20)



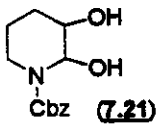
COMPOSTO (7.20) : IV (filme, cm^{-1})



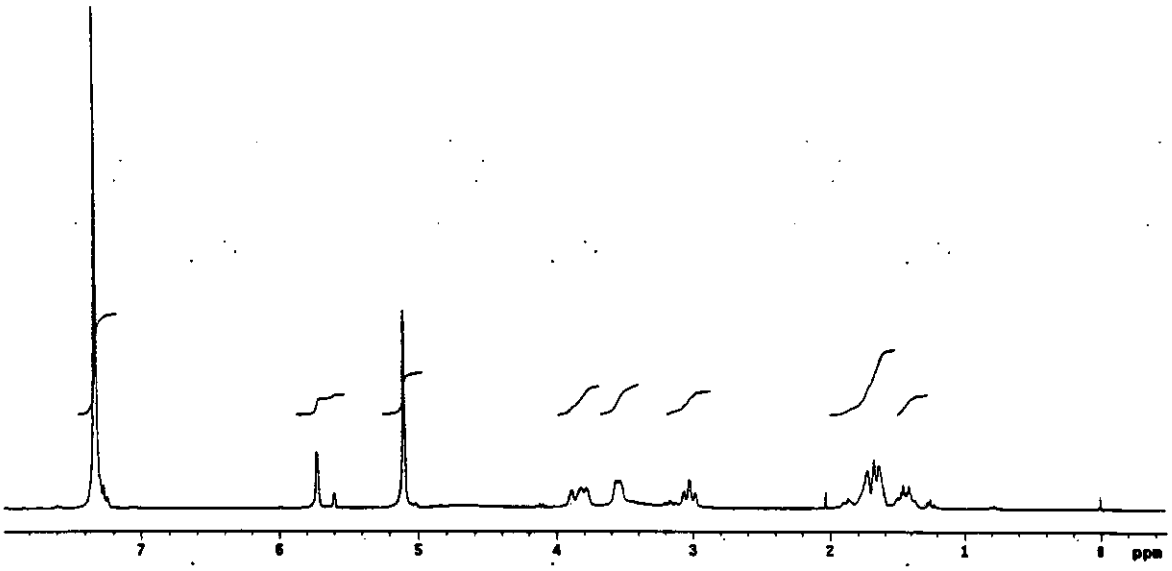
COMPOSTO (7.21) : IV (filme, cm^{-1})



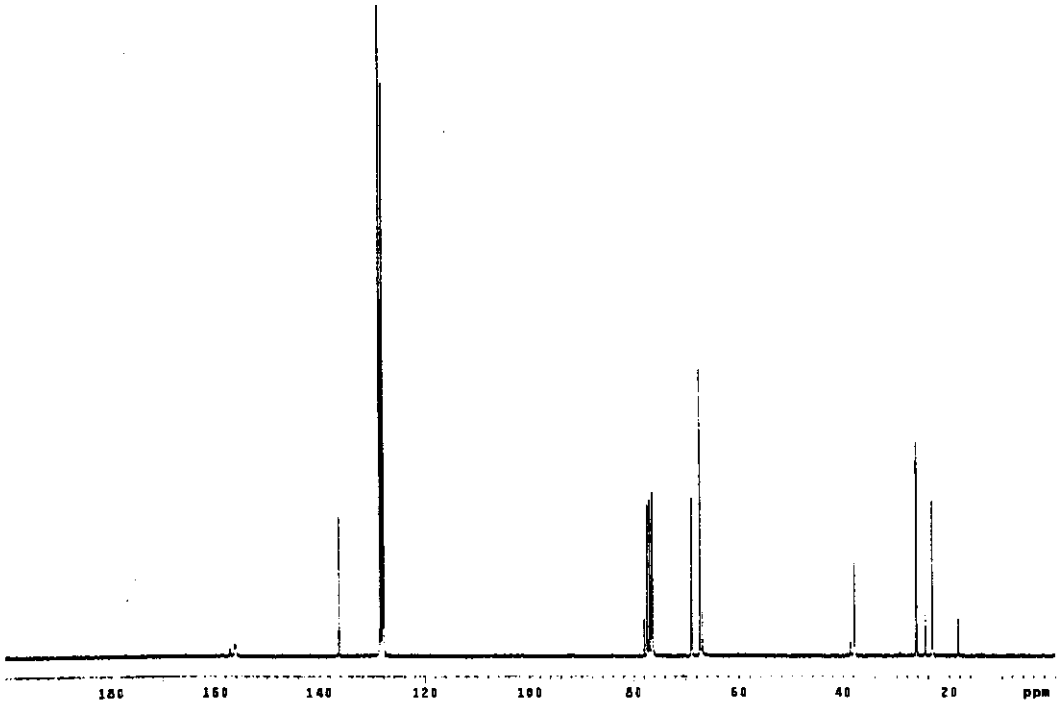
COMPOSTO (7.21) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



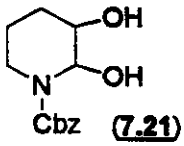
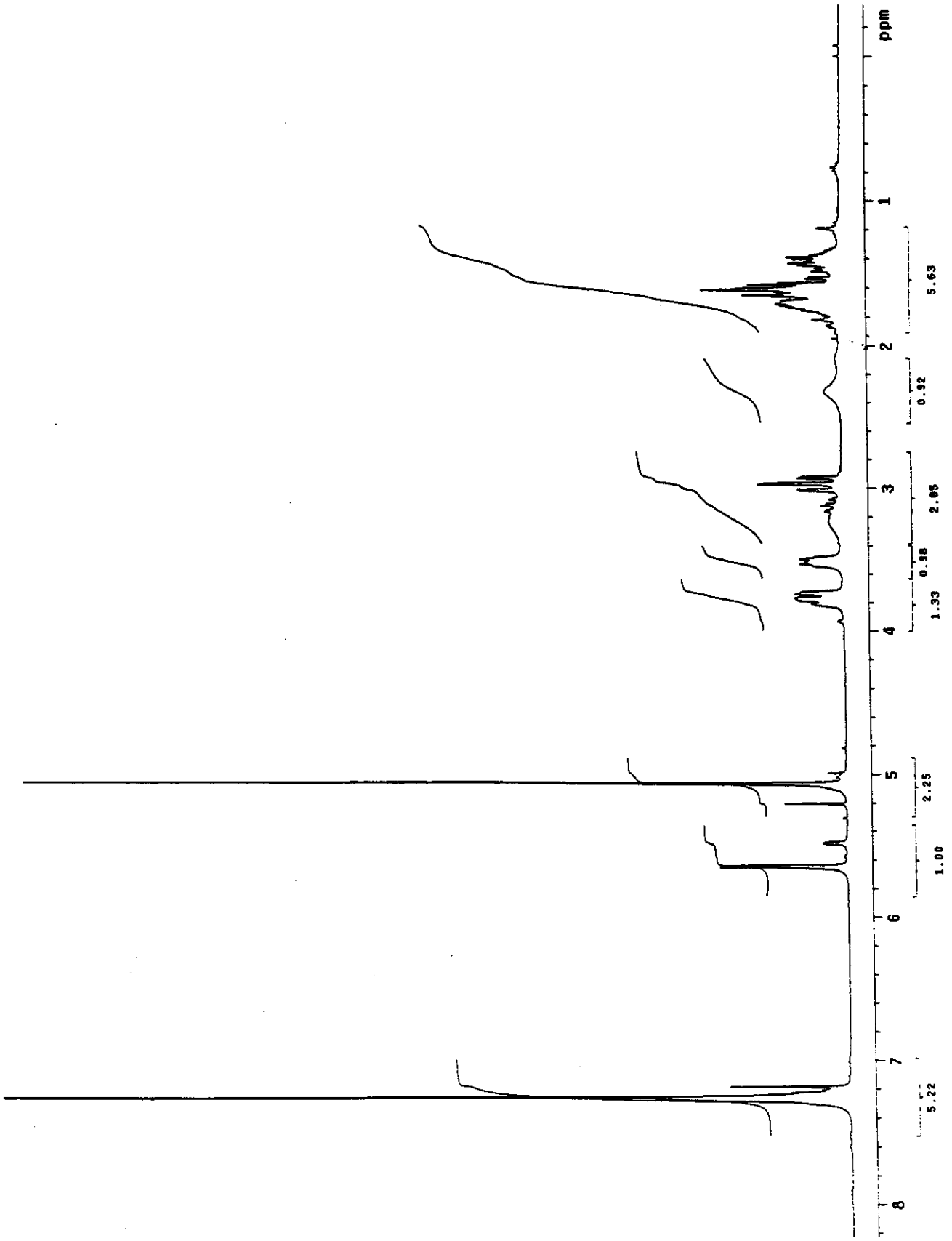
(7.21)



COMPOSTO (7.21) : RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, t.a.)



COMPOSTO (7.21) : RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 50^0 C)



(7.21)