

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Mariane Pazinato

SÍNTESE DE COMPOSTOS 4-AZABICICLO[3.3.0]OCTANO: INTERMEDIÁRIOS  
AVANÇADOS PARA A PREPARAÇÃO DE ALCALÓIDES HIACINTACINA

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira  
Orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Mariane Pazinato

SÍNTESE DE COMPOSTOS 4-AZABICICLO[3.3.0]OCTANO: INTERMEDIÁRIOS  
AVANÇADOS PARA A PREPARAÇÃO DE ALCALÓIDES HIACINTACINA

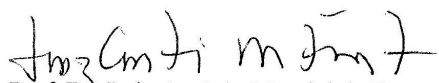
Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira  
Orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2012.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2009 e dezembro de 2011, no instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação do Professor Doutor Eduardo Rolim de Oliveira. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

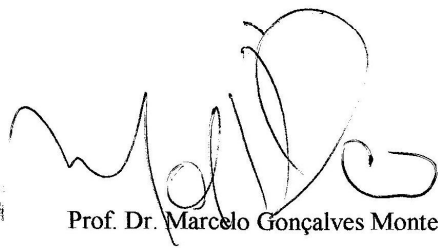
**Comissão examinadora:**



Prof. Dr. Luiz Antônio Mazzini da Fontoura



Profa. Dra. Leandra Franciscato Campo



Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca



Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira



Mariane Pazinato

*“ Se eu vi mais longe,  
foi por estar de pé  
sobre ombros de gigantes.”*

Isaac Newton

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à minha família, especialmente aos meus pais pelo amor incondicional e ao meu irmão Pedro pela paciência e apoio nestes últimos anos.

Agradeço especialmente ao meu orientador Eduardo Rolim de Oliveira, pela grande amizade, enorme paciência, por ter me proporcionado as condições necessárias para este trabalho, mas principalmente por me ensinar a ter perseverança e acreditar no meu potencial. Obrigada Edu!

A prof<sup>a</sup>. Vera Lucia Eifler-Lima pela fundamental colaboração neste trabalho, principalmente no escambo de reagentes e pelo empréstimo do reator de microondas. Vera, você foi mais que co-orientadora, foi amiga e uma grande educadora.

Aos colegas e professores do laboratório K210, onde desenvolvi este trabalho: Carol, Estéfano, Débora, Paola e especialmente à minha ex-“escravinha” Gisele.

Aos amigos dos laboratórios K 202 e K 215 pela convivência, colaboração e pelos cafezinhos no corredor do prédio K.

Aos meus amigos Cristiane, Eduardo, Guísela, Liliana, Marizane, e a todos que estiveram sempre presente, obrigada pelo companheirismo, paciência e amizade inestimável. Helena e Ricardo sou imensamente grata a vocês pela grande ajuda na escrita deste trabalho, e principalmente por terem me tranquilizado e transmitido calma antes dos seminários, SBQ e na apresentação desta dissertação.

A todos aqueles que, sem recordar nomes, ajudaram de alguma forma na realização deste trabalho.

Aos professores Luiz Antônio Mazzini Fontoura e Fabiano Severo Rodembusch pelas sugestões referentes a esta dissertação no exame de qualificação, além dos demais professores convidados pela disposição

A todos os técnicos e funcionários do IQ e do DQO.

Ao CNPq pela bolsa fornecida.

## PRODUÇÃO CIENTÍFICA

### Artigos completos publicados relacionados com este trabalho

1. Duarte, M. O.; Ferrarini, S. R.; Pazinato, M.; de Oliveira, E. R.; Rolim, V.; Eifler-Lima, V. L.; Ribeiro, V. L. S.; von Poser, G. *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 723-726.
2. Duarte, M. O.; Stedele, G.; Pazinato, M.; de Oliveira, E. R.; Eifler-Lima, V.L. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 90-93.

### Resumos estendidos de trabalhos publicados em anais de congressos no período do mestrado

1. Pazinato, M.; Eifler-Lima, V. L.; Oliveira de, E. R.; Pinto, G. C. *Estudos visando à síntese de alcalóides hiacintacina e análogos a partir de enaminoésteres. XXXIV RASBQ, Florianópolis – SC, 2011.*

### Trabalhos apresentados oralmente em congressos no período do mestrado

1. Pazinato, M.; Eifler-Lima, V. L.; Oliveira de, E. R.; Pinto, G. C. *Estudos visando à síntese de alcalóides hiacintacina e análogos a partir de enaminoésteres. XXXIV RASBQ, Florianópolis – SC, 2011.*

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Alcalóides Poliidroxilados.....	1
1.2 Alcalóides Pirrolizidínicos.....	2
1.3 Alcalóides Hiacintacina.....	3
1.3.1 Isolamento e atividade biológica.....	3
2. SÍNTESES DOS ALCALÓIDES HIACINTACINA A <sub>1</sub> (15) e A <sub>2</sub> (16).....	6
2.1 Estratégia 1: formação do ciclo B.....	7
2.2 Estratégia 2: formação do ciclo A.....	8
2.2.1 Sínteses que partem do <i>pool quiral</i> .....	8
2.2.2 Sínteses que não partem do <i>pool quiral</i> .....	16
2.3 Estratégia 3: formação dos ciclos A e B concomitantemente.....	18
3. TRABALHOS ANTERIORES DO GRUPO DE PESQUISA.....	23
4. OBJETIVOS.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5.1 Redução dos enaminoésteres.....	31
5.2 Ciclização dos aminodíésteres.....	33
5.3 Redução dos enolésteres.....	38
5.4 Nova rota sintética proposta.....	44
6. CONCLUSÕES.....	52
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
9. ANEXO.....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	rotação específica
Ac	acetil
APT	<i>Attached Proton Test</i>
Ar	aril
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-hidroxitolueno
Bn	benzil
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonil
Bz	benzoil
CAN	nitrato de cério amoniacal
Cbz (CbzCl)	carbобенzóxi (benzil cloroformato)
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
<i>d</i>	duplete
DADP	<i>2,5-dideoxy-2,5-imino-D-allitol</i>
DALDP	<i>2,5-dideoxy-2,5-imino-D-altriol</i>
DGDP	<i>2,5-dideoxy-2,5-imino-D-glucitol</i>
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMDP	<i>2,5-dideoxy-2,5-imino-D-mannitol</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<i>ent</i>	enantiômero
<i>epi</i>	epímero
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
IBX	ácido <i>o</i> -iodoxibenzóico
IC <sub>50</sub>	concentração inibitória em 50% dos indivíduos
<i>J</i>	constante de acoplamento
LDA	diisopropilamideto de lítio
LiHMDS	hexametildissilazana de lítio
MIP	metoxiisopropil
MOM	metoximetil éter
Ms (MsCl)	mesil (cloreto de mesila ou cloreto de metanossulfonila)
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
NOE diff	<i>Nuclear Overhauser Effect Difference Spectroscopy</i>
PCC	clorocromato de piridínio
PMB	<i>p</i> -metoxibenzil éter
<i>q</i>	quarteto
<i>s</i>	singleto
<i>sl</i>	sinal largo
<i>t</i>	tripleto
TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>t</i> -butildimetilsilil



TFAA	ácido trifluoracético
THP	tetrahidropiranyl éter
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilenodiamina
TMS	trimetilsilil

## RESUMO

Neste trabalho desenvolveu-se uma rota curta e convergente para a obtenção de esqueletos 4-azabicyclo[3.3.0]octano, intermediários avançados que contém todos os carbonos existentes na estrutura dos alcalóides pirrolizidínicos hiacintacina.

Inicialmente foram realizadas reações de Michael entre alcinos ativados e o éster etílico da prolina, em condições brandas, gerando adutos enaminocarbonílicos de forma estereosseletiva para o isômero *E*, com rendimentos superiores a 80%. A posterior redução destes compostos enaminocarbonílicos, por hidrogenação ou por adição de hidreto, forneceu os aminodíesteres correspondentes com rendimentos entre 75 e 85%. Para o composto (2*S*)-1-benzilóximetil-3-etóxi-3-oxopropilpirrolidina-2-carboxilato de etila essa redução se mostrou estereosseletiva, com uma proporção de 3:1. Estes aminodíesteres foram submetidos a condensações de Dieckmann, através de duas metodologias sintéticas distintas: com a utilização de sódio metálico em refluxo de THF, e com hidreto de potássio a temperatura ambiente, e proporcionaram a obtenção de compostos enolésteres bicíclicos, com rendimentos entre 60 e 65%. Paralelamente, reações de redução com  $\text{LiAlH}_4$  destes aminodíesteres foram realizadas e proporcionaram a obtenção dos dióis correspondentes, com rendimentos entre 75 e 80%.

Um derivado  $\alpha$ -hidroxiéster foi obtido a partir da oxidação do enoléster bicíclico promovida por  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , com rendimento de 95%. A importância desta metodologia se dá ao fato de que ela proporcionou a inserção de um grupo hidroxila na posição  $\alpha$ -éster, substituinte este, presente nos compostos-alvo.

## ABSTRACT

In this work it was developed a short and convergent route for obtention of 4-azabicyclo[3.3.0]octane skeleton, advanced intermediates that possesses all existent carbons in the structure of hiacintacine pirrolizidinic alkaloids.

Initially Michael reactions between activated alkynes and proline ethyl ester were performed, in mild conditions, leading to enamincarbonylic adducts stereoselectively for isomer *E*, with yields higher than 80%. Further reduction of these enamincarbonyl compounds, by hydrogenation or hydride addition, furnished the corresponding aminodiester with yields between 75 and 85%. For the (2*S*)-1-benziloximethyl-3-ethoxy-3-oxopropylpirrolidine-2-ethyl carboxylate reduction has shown to be stereoselective in a 3:1 ratio. These aminodiester were submitted to Dieckmann condensations through two distinct methodologies: using metallic sodium in refluxing THF, and with potassium hydride at ambient temperature, affording the obtention of bicyclic enolesters, with yields between 60 and 65%. In parallel, reduction reactions with LiAlH<sub>4</sub> of these aminodiester were performed leading to obtention of the corresponding diols, with yields between 75 and 80%.

An  $\alpha$ -hydroxyester was obtained from oxidation of the bicyclic enolester promoted by CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, in 95% yield. The importance of this methodology is the fact that it provided the insertion of an hydroxyl group in the  $\alpha$ -ester position, a substituent present in the target compounds.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 ALCALÓIDES POLIIDROXILADOS

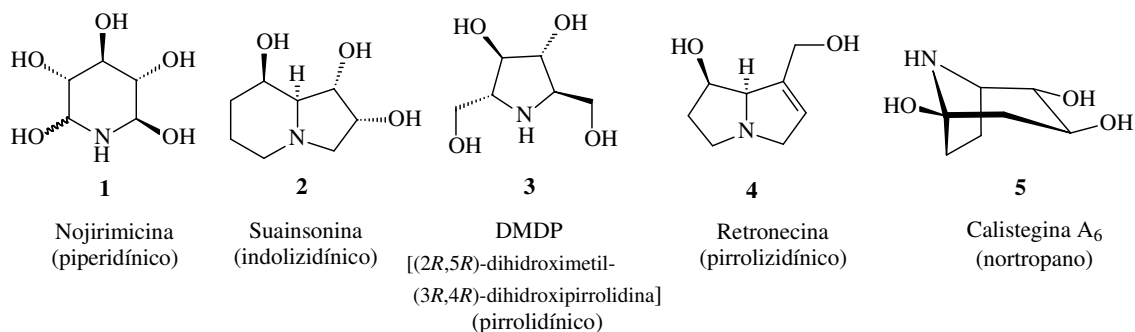
Alcalóide seria uma substância orgânica, de origem natural, cíclica, contendo um nitrogênio em um estado de oxidação negativo e cuja distribuição é limitada entre os organismos vivos<sup>1</sup>.

Os alcalóides constituem um grande grupo de compostos com uma diversidade estrutural muito ampla. Apresentam vasta ação farmacológica, sendo considerados potenciais agentes terapêuticos, por isso, o grande interesse em seu estudo em diferentes áreas, incluindo a síntese orgânica.

Dentro desta diversidade de compostos alguns alcalóides mimetizam estruturalmente carboidratos e, por isso, são chamados de azaúcares ou iminoaçúcares. Esta semelhança lhes confere a possibilidade de participar dos mesmos processos metabólicos dos carboidratos e uma vez incorporados, podem inibir as enzimas glicosidases<sup>2</sup>.

Com ensaios biológicos percebeu-se que estes alcalóides, ao bloquear a ação das glicosidases, afetavam a síntese de oligossacarídeos presentes na parede celular e, conseqüentemente, perturbavam o processo de reconhecimento célula-célula, célula-vírus. Como este princípio é usado no combate a doenças como câncer, AIDS e hepatites, estes compostos tornaram-se potenciais agentes quimioterápicos<sup>2,3</sup>.

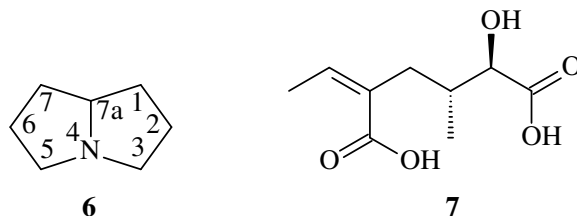
Estes alcalóides polioidroxilados, de ocorrência natural que possuem um heterociclo nitrogenado foram divididos em cinco classes estruturais<sup>2</sup>: piperidínicos, pirrolidínicos, indolizidínicos, nortropanos e pirrolizidínicos. Na Figura 1 são apresentados exemplos de alcalóides polioidroxilados das cinco classes existentes.



**Figura 1:** Exemplos de alcalóides polioidroxilados.

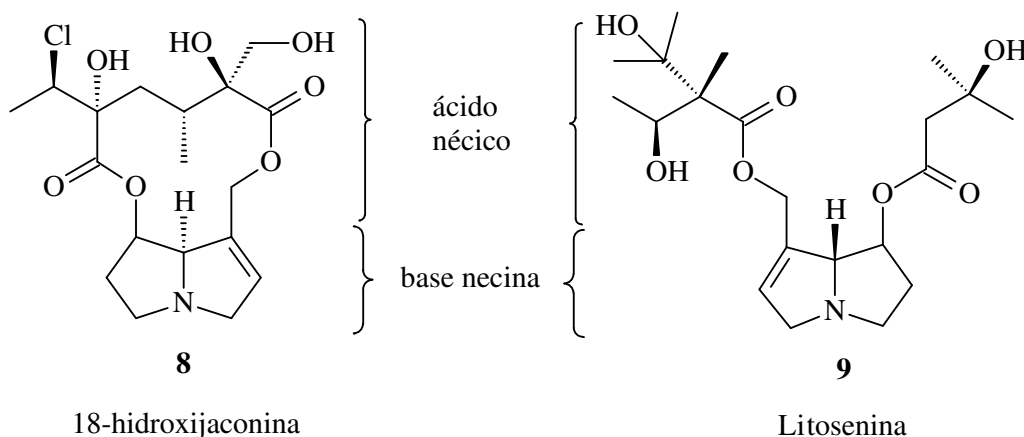
## 1.2 ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS

Os alcalóides pirrolizidínicos apresentam como característica geral um esqueleto 4-azabicyclo[3.3.0]octano, conhecido como base necina **6** que, conforme a subclasse, apresenta diferentes graus de oxidação e substituintes. Em alguns casos também é registrada a ocorrência de um ácido conectado ao biciclo nas posições 1 e 7, chamado de ácido néxico (**7**) (Figura 2).



**Figura 2:** Estrutura molecular da base necina (**6**) e do ácido néxico (**7**).

Os alcalóides 18-hidroxiacaonina (**8**), isolada da espécie *Senecio seloi*<sup>4</sup>, e a litosenina (**9**), isolada da planta *Lithospermum officinale*<sup>5</sup>, são exemplos de alcalóides pirrolizidínicos que apresentam o ácido néxico em sua estrutura (Figura 3).

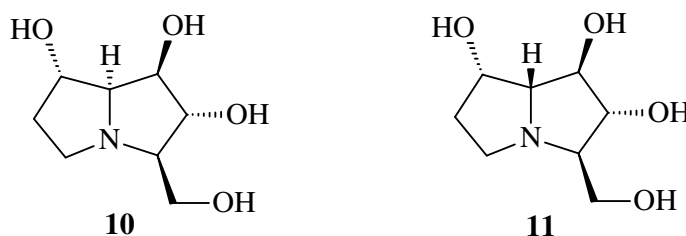


**Figura 3:** Exemplos de alcalóides pirrolizidínicos que apresentam o ácido néxico (**7**) em sua estrutura.

Os alcalóides pirrolizidínicos com uma ligação dupla 1,2 na base necina, por exemplo, a 18-hidroxiacaonina (**8**) e a litosenina (**9**), são potencialmente tóxicos, mas requerem ativação metabólica para exibir toxicidade. Há três vias para o metabolismo dos compostos 1,2-insaturados: i) hidrólise das ligações éster, produzindo a base necina livre; ii) *N*-oxidação da

base livre, e iii) a oxidação da molécula de base necina ao derivado éster pirrólico correspondente. Hidrólise e *N*-oxidação são considerados caminhos para a desintoxicação enquanto a formação de uma deidropirrolizidina cria intermediários reativos que facilmente formam adutos com nucleófilos biológicos (proteínas, DNA, etc.) resultando em toxicidade celular grave com a perda da atividade inibitória de enzimas glicosidasas<sup>6</sup>.

Em 1988, a alexina (**10**) foi isolada de vagens da leguminosa *Alexa leiopetala*, sendo o primeiro exemplo de um alcalóide pirrolizidínico com um substituínte hidroximetil em C3. Esta característica lhes possibilita mimetizar os carboidratos nos processos fisiológicos<sup>7</sup> (Figura 4). A australina (**11**), isolada da espécie *Castanospermum australe* por Molyneux e colaboradores<sup>8</sup>, apresenta-se como importante membro desta classe de compostos, uma vez que não só inibe a  $\alpha$ -amiloglicosidase e o processamento de glicoproteínas mas também exibe alta atividade anti-HIV<sup>9</sup>.

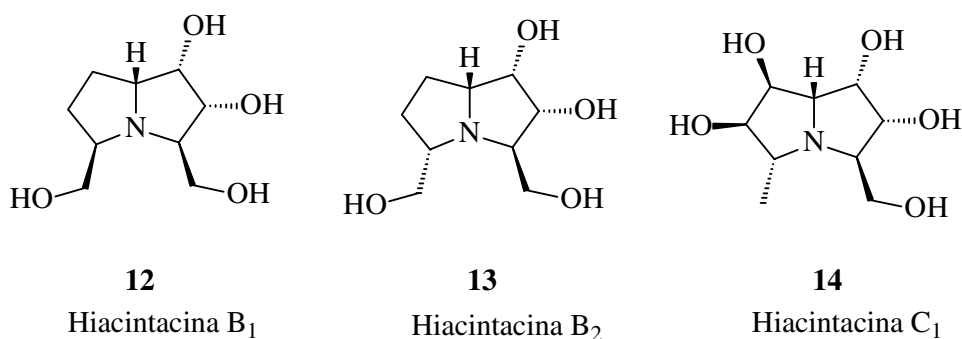


**Figura 4:** Estrutura dos alcalóides pirrolizidínicos: alexina (**10**) e australina (**11**).

### 1.3 ALCALÓIDES HIACINTACINA

#### 1.3.1 Isolamento e atividade biológica

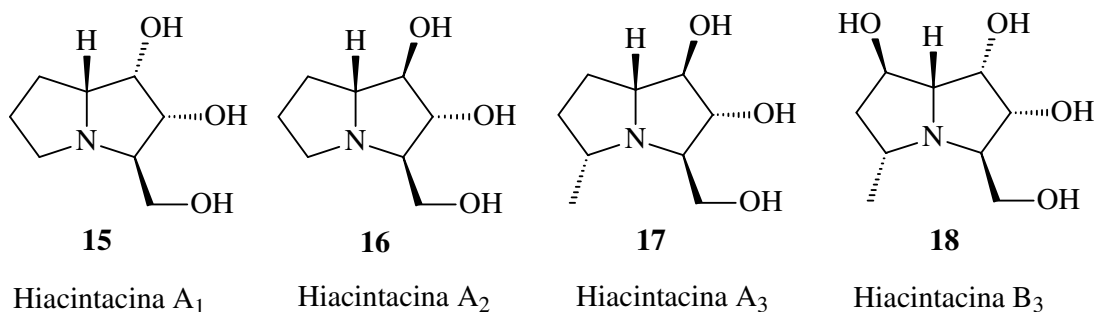
Em 1999, Asano e colaboradores<sup>10</sup>, trabalhando com as espécies *Hyacinthoides non-scripta* e *Scilla campanulata* identificaram um novo grupo de alcalóides, cuja característica comum é a existência de ramificação em C3 e C5 ou a presença de hidroxilas somente no anel que contém o grupo hidroximetil em C3. Estes foram denominados hiacintacina e deram origem à nova família de azaçúcares pirrolizidínicos. Inicialmente foram isoladas as hiacintacinas B<sub>1</sub> (**12**), B<sub>2</sub> (**13**) e C<sub>1</sub> (**14**) (Figura 5).



**Figura 5:** Primeiras hiacintacinas isoladas por Asano e colaboradores das espécies *Hyacinthoides non-scripta* e *Scilla campanulata*

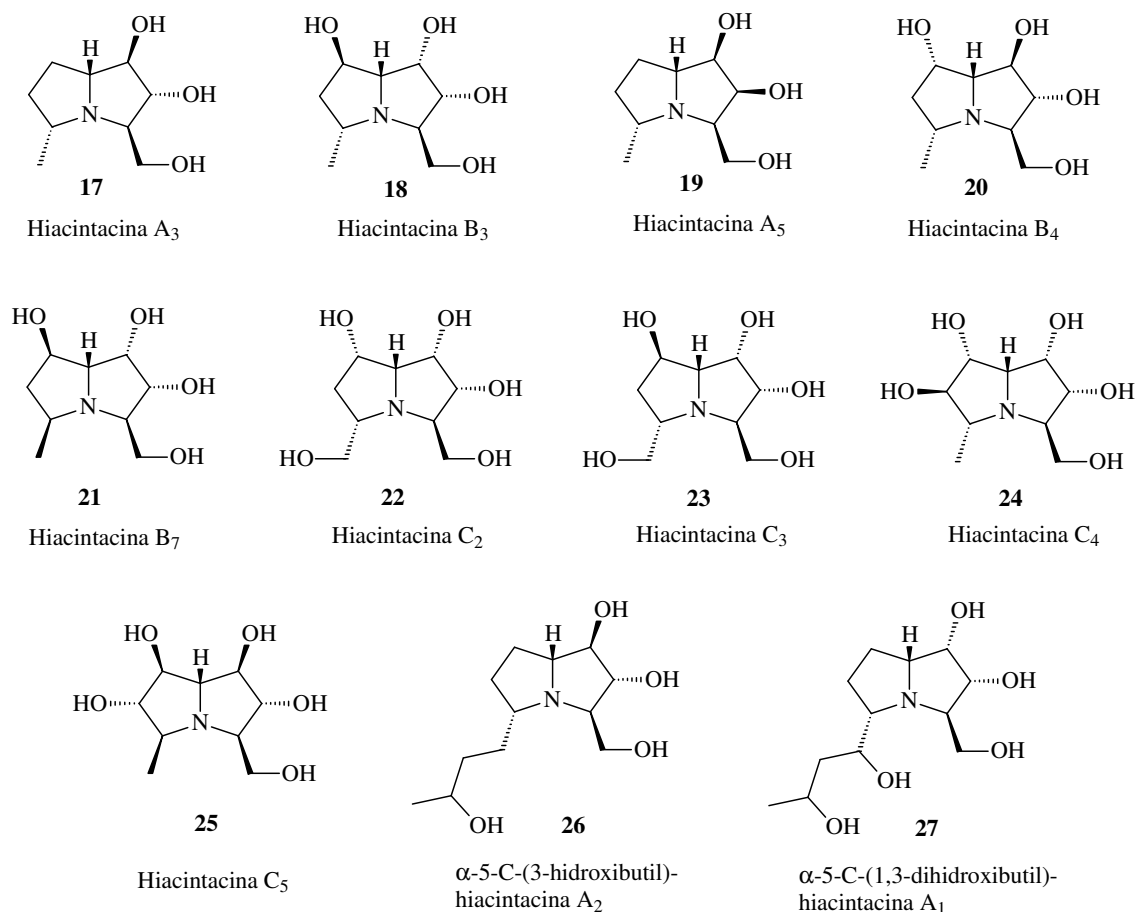
Estes alcalóides foram testados frente a diversas enzimas e apresentaram maior atividade inibitória no valor de  $IC_{50} = 3,6 \mu M$  para a hiacintacina B<sub>2</sub> (**13**) contra a enzima  $\beta$ -galactosidase (lactase intestinal de ratos) e de  $IC_{50} = 84 \mu M$  para a hiacintacina C<sub>1</sub> (**14**) para amiloglicosidase. A hiacintacina B<sub>1</sub> (**12**) não demonstrou atividade inibitória considerável para as enzimas testadas<sup>10</sup>.

Em trabalho posterior, este mesmo grupo de pesquisadores identificou as hiacintacinas A<sub>1</sub>(**15**), A<sub>2</sub> (**16**), A<sub>3</sub> (**17**) e B<sub>3</sub> (**18**) (Figura 6), a partir dos bulbos da espécie *Muscari armeniacum*<sup>11</sup>. É interessante observar que a hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) apesar de não possuir o substituinte hidroximetil em C5, apresenta capacidade de inibição da  $\beta$ -galactosidase de  $IC_{50} = 4,4 \mu M$ , muito semelhante à atividade da hiacintacina B<sub>2</sub> (**13**). Já a hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) tem atividade um pouco inferior para esta enzima, no valor de  $73 \mu M$ . Nesse mesmo trabalho, estes compostos foram testados também contra a enzima amiloglicosidase, e as hiacintacinas A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**) apresentaram atividade inibitória superior às demais testadas, o que faz destes compostos interessantes alvos sintéticos, por serem estruturalmente as mais simples da família.



**Figura 6:** Hiacintacinas isoladas da espécie *Muscari armeniacum*.

Em 2007, Kato e colaboradores<sup>12</sup> isolaram dos bulbos da *Scilla socialis* onze alcalóides do tipo hiacintacina (Figura 7), sendo que seis destes são inéditos e alguns apresentaram inibição enzimática. A hiacintacina C<sub>2</sub> (**24**) apresentou boa inibição das enzimas β-glicosidase de bactéria e α-L-fucosidase de placenta humana com IC<sub>50</sub> = 13 e 17 μM respectivamente. O alcalóide **28** que também pode ser considerado um α-5-C-(3-hidroxi-butil) análogo da A<sub>2</sub> (**16**), perdeu completamente a atividade inibitória. Este resultado revela que não apenas a presença de uma longa cadeia lateral em C5, mas também o número de grupos hidroxila na cadeia lateral desempenham um papel muito importante destes compostos na inibição da β-glicosidase.

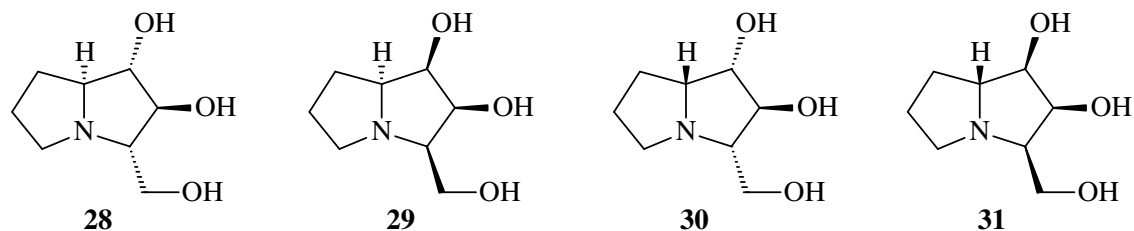


**Figura 7:** Alcalóides hiacintacina isolados por Kato e colaboradores.

Após o isolamento dos alcalóides hiacintacina por Asano e colaboradores em 1999, diversos análogos a estes foram sintetizados e tiveram sua atividade biológica investigada. Um exemplo disso é o trabalho realizado por Clapés e colaboradores<sup>13</sup>, onde os autores preparam quatro derivados das hiacintacinas, incluindo a *ent*-hiacintacina A<sub>2</sub> (**28**) (Figura 8),

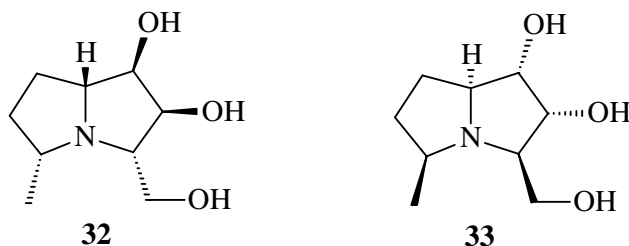


que apresentou uma boa inibição para a enzima  $\alpha$ -L-Rhamnosidase de *Penicillium decumbens* no valor de  $IC_{50} = 115 \mu M$  e ótima atividade para a  $\alpha$ -D-glicosidase de arroz com  $IC_{50}$  de  $30 \mu M$ , enquanto seu enantiômero natural **16** não exibe atividade. Os demais compostos sintetizados demonstraram moderada inibição para as enzimas testadas.



**Figura 8:** Estrutura dos quatro análogos sintetizados por Clapés e colaboradores que apresentam atividade biológica.

Izquierdo e colaboradores<sup>14</sup> em 2006 prepararam dois análogos da hiacintacina A<sub>5</sub> (**19**), a 3-*epi*-hiacintacina A<sub>5</sub> (**32**) e a *ent*-3-*epi*-hiacintacina A<sub>5</sub> (**33**) (Figura 9). O composto **32** mostrou-se ativo para a enzima  $\beta$ -galactosidase (de fígado bovino) e ambas inibiram a enzima  $\alpha$ -manosidase. Porém os valores de  $IC_{50}$  relatados pelos autores apresentam-se incongruentes ao longo deste estudo, no texto são descritos valores entre  $60$  e  $90 \mu M$ , enquanto na tabela, estes valores passam para a ordem de  $300 \mu M$ . De qualquer forma, podemos afirmar que estes derivados análogos apresentam atividade inibitória de glicosidasas.



**Figura 9:** Alcalóides análogos a hiacintacina A<sub>5</sub> (**19**), sintetizados por Izquierdo e colaboradores.

## 2. SÍNTESES DOS ALCALÓIDES HIACINTACINA A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**)

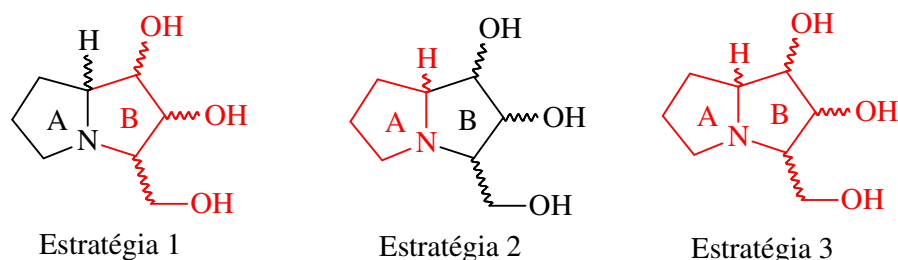
A importância desta família de compostos pode ser comprovada pelo bom número de abordagens sintéticas descritas na literatura em curto espaço de tempo desde seu isolamento em 1999.

As sínteses dos alcalóides hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**), que são os membros estruturalmente mais simples dessa família, foram reunidas de acordo com a estratégia sintética utilizada pelos autores para a formação do esqueleto 4-azabicyclo[3.3.0]octano, e serão discutidas em três categorias (Figura 10):

2.1 Estratégia 1: baseada na formação do ciclo B.

2.2 Estratégia 2: baseada na formação do ciclo A.

2.3 Estratégia 3: baseada na formação de ambos os ciclos concomitantemente.



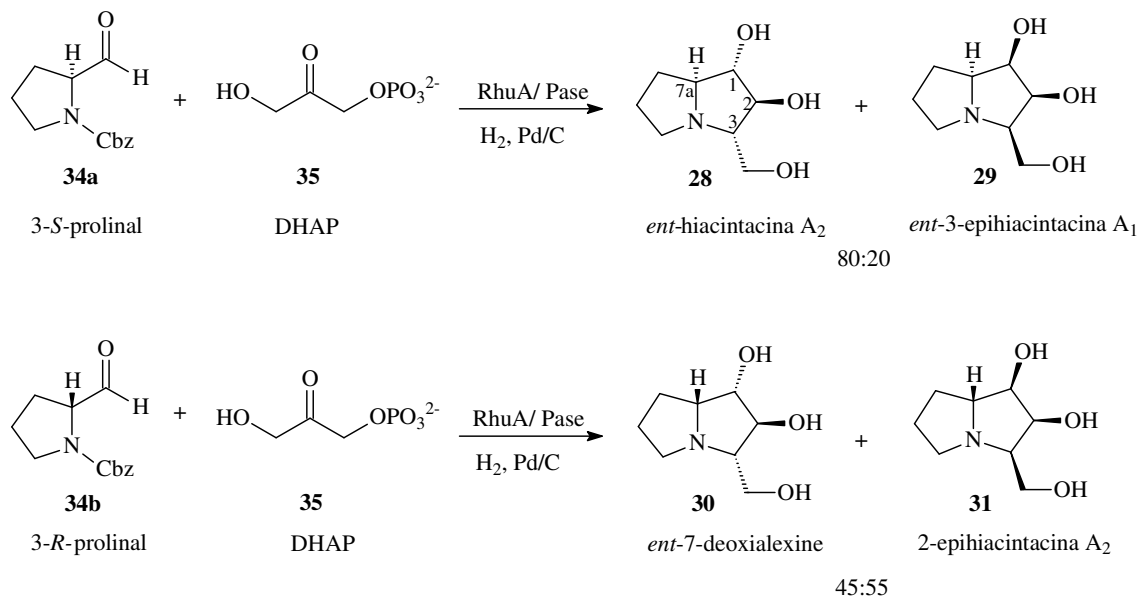
**Figura 10:** Abordagens sintéticas utilizadas na construção dos alcalóides hiacintacinas A.

## 2.1 Estratégia 1: Formação do ciclo B

Apenas um trabalho utiliza esta estratégia, onde os centros assimétricos da molécula devem ser construídos. Clapés e colaboradores<sup>13</sup> realizaram uma condensação aldólica entre o (*S*)- ou (*R*)-*N*-CBz-prolinal (**34a-b**), que pode ser obtido a partir do aminoácido (*D*)- ou (*L*)-prolina respectivamente, e o fosfato de diidroxiacetona (DHAP) (**35**), composto de alto custo, uma vez que sua obtenção é feita a partir de fontes biotecnológicas. A reação aldólica foi promovida via catálise enzimática, utilizando a *L*-rhamnulose 1- fosfato aldolase (RhuA) proveniente da bactéria *E. coli*. e observou-se a formação de quatro diastereoisômeros (**28-31**) das hiacintacinas A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**) (Esquema 1). A estereoquímica do C7a desses adutos está fixada de acordo com aldeído utilizado (**34a** ou **34b**). Os centros assimétricos em C1 e C2 são controlados pela DHAP aldolase. Através de uma aminação reductiva ocorre o fechamento do ciclo B e o controle da estereoquímica em C3, na qual a entrada do hidrogênio se dá pela face oposta ao grupo hidroxila em C1.

Dessa forma podemos perceber que a impossibilidade de obtenção de hiacintacinas naturais utilizando esta metodologia se dá pelo fato de a reação aldólica fornecer adutos com

estereoquímica contrária à desejada, enfatizando um grande problema da catálise enzimática: a inexistência do enantiômero não-natural da enzima.



**Esquema 1:** Síntese de isômeros de alcalóides hiacintacina via catálise enzimática.

## 2.2 Estratégia 2: Formação do ciclo A

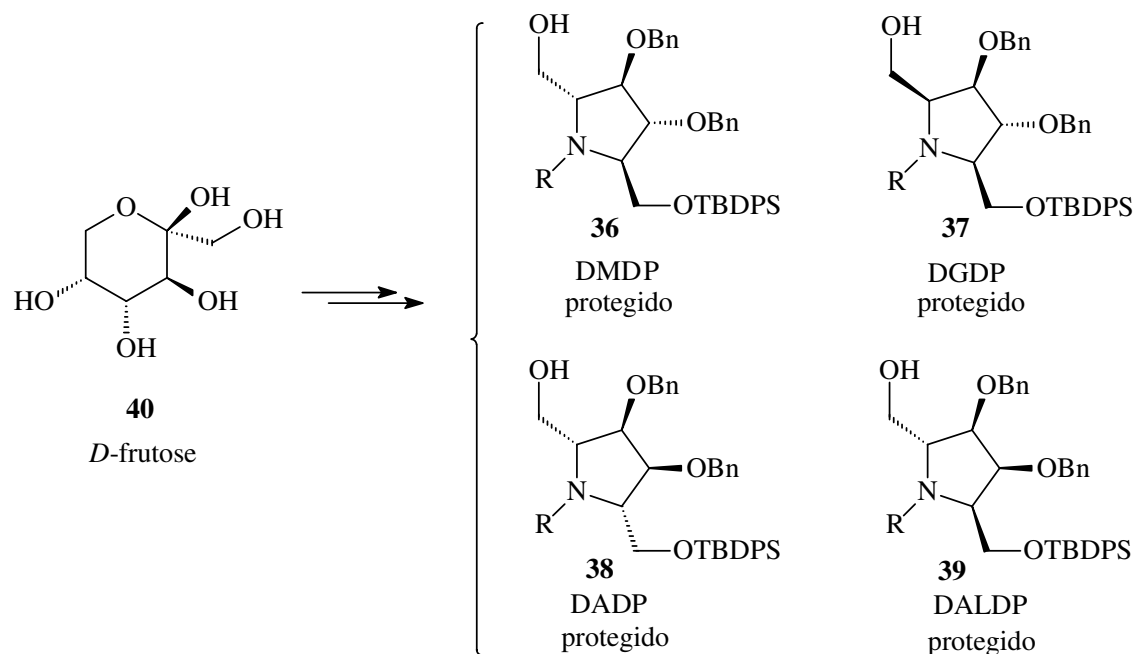
Diversas sínteses são reportadas fazendo uso desta estratégia sintética. Sendo assim, optou-se por subdividir este assunto em dois itens:

- Sínteses que partem do *pool quiral*, utilizando carboidratos e o ácido tartárico como fonte de quiralidade.
- Sínteses que não partem do *pool quiral*, fazendo uso de sínteses assimétricas, com a utilização de indutores quirais, para a construção dos centros assimétricos da molécula.

### 2.2.1 Sínteses que partem do *pool quiral*

Um grande número de sínteses foram reportadas utilizando carboidratos como fonte de quiralidade. Izquierdo e colaboradores<sup>15-17</sup> sintetizaram quatro pirrolidinas protegidas (36-42)

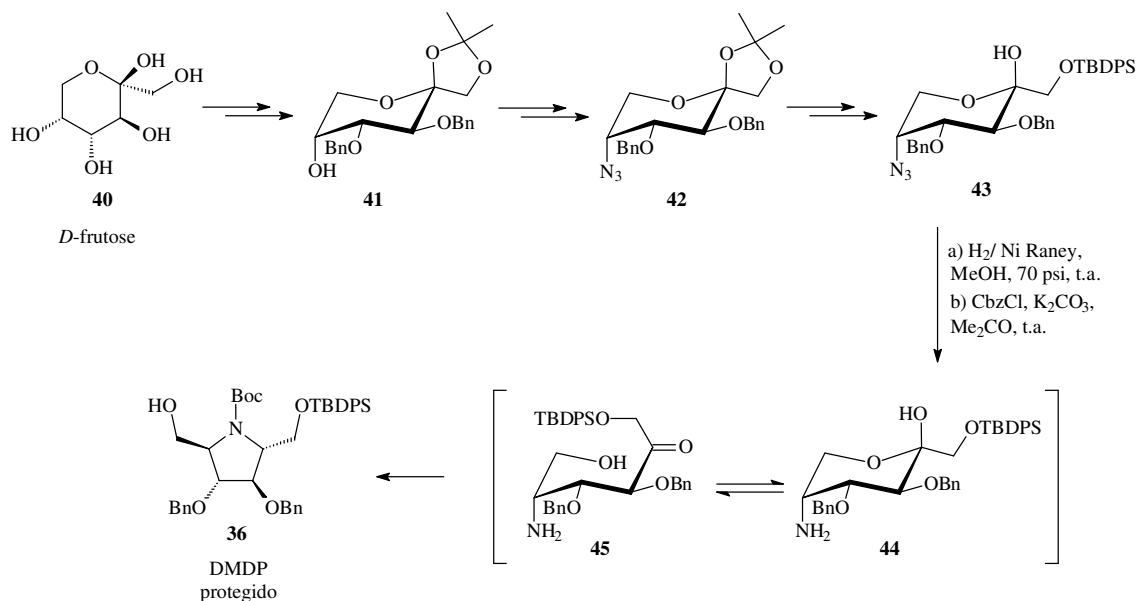
a partir do carboidrato *D*-frutose (**40**), um material natural, comercial e de baixo custo (Figura 11).



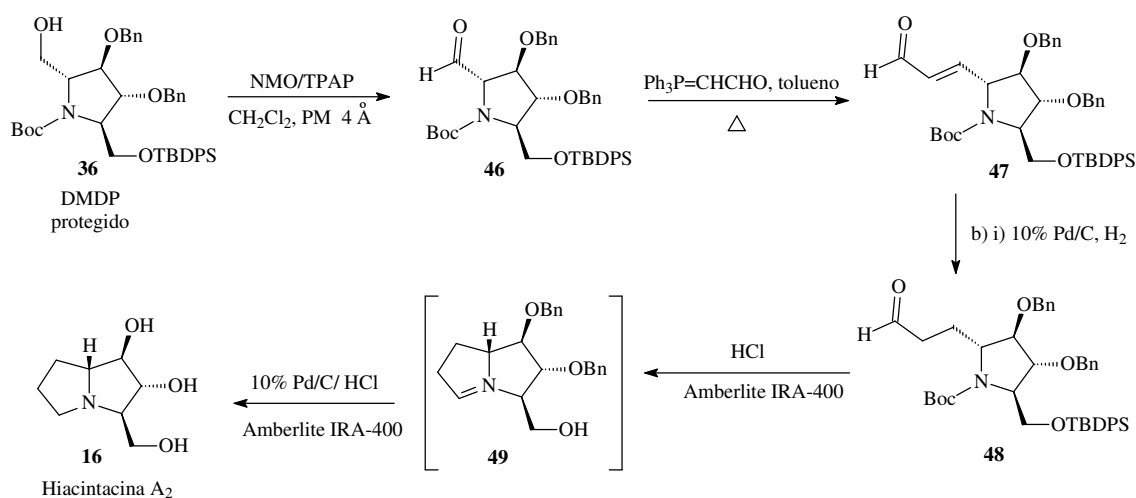
**Figura 11:** Pirrolidinas protegidas sintetizadas por Izquierdo e colaboradores a partir da *D*-frutose (**40**), precursores para a síntese de hiacintacinas.

A partir destes quatro intermediários-chave (**36-39**), os autores realizam a síntese de treze alcalóides da classe das hiacintacinas<sup>14;18-25</sup>. De forma a ilustrar o trabalho de Izquierdo e colaboradores, será descrito a seguir a síntese do DMDP protegido **36** e sua aplicação na síntese da hiacintacina  $A_2$  (**16**).

A síntese<sup>16</sup> do DMDP protegido **36**, mostrada no esquema 2, inicia-se com a *D*-frutose (**40**) que foi convertida em **41**, com rendimento não descrito pelos autores. Este intermediário é transformado, em duas etapas, no composto **42** onde ocorre a inserção do grupamento azido em C5, com retenção de configuração. A etapa-chave desta síntese consiste na hidrogenação catalítica de **43**, na qual ocorre a redução da azida na correspondente amina, que condensa na carbonila, presente neste composto devido ao equilíbrio entre as espécies **44** e **45**, gerando uma imina que rapidamente é reduzida para a formação do anel pirrolidínico. Uma última etapa de *N*-proteção fornece o DMDP protegido **36**.

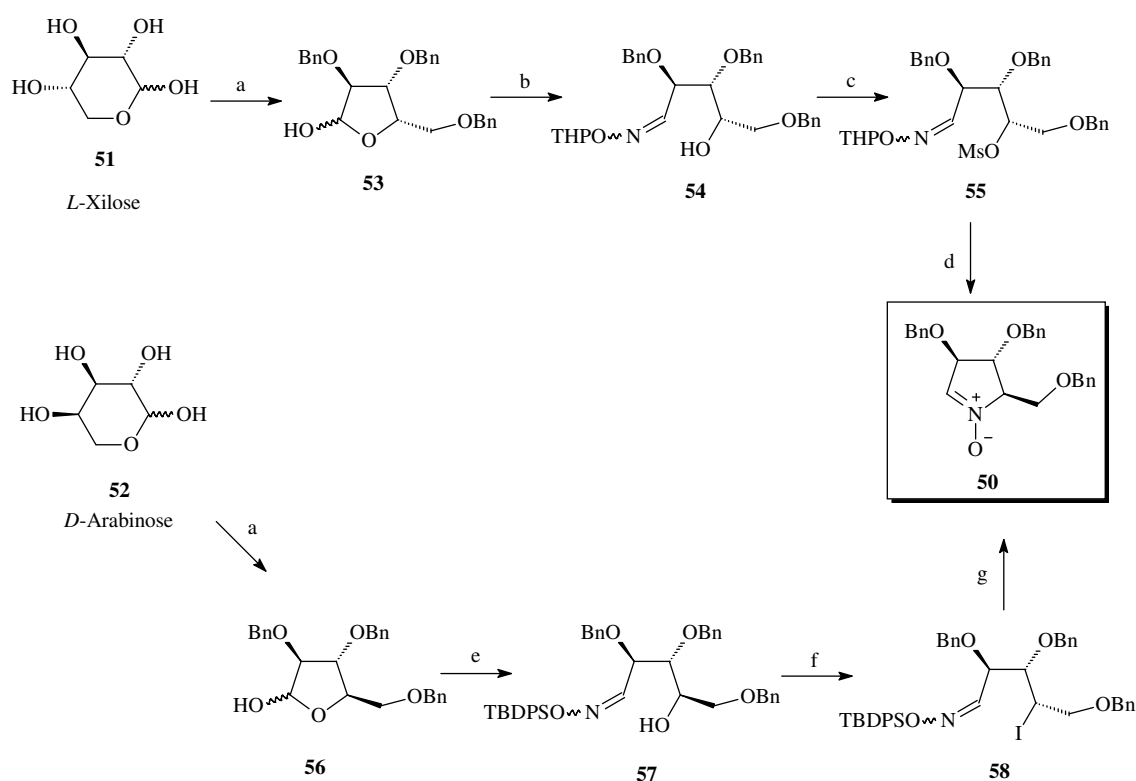


A hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) (Esquema 3) foi sintetizada através de uma reação de Wittig a partir do aldeído **47**, preparado a partir do DMDP protegido **36**. Hidrogenação catalítica proporciona a obtenção do aldeído saturado **48**. A adição de ácido clorídrico no meio reacional causa a total *N*-desproteção e parcial *O*-desproteção de **48**, de forma a promover a ciclização do esqueleto pirrolizidínico **49**, fornecendo a hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) após etapa de hidrogenação/desproteção.



Goti<sup>26</sup>, Py<sup>27</sup> e Merino<sup>28</sup> e seus colaboradores publicaram três diferentes sínteses para a hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) a partir de um mesmo intermediário-chave, a nitrona **50**. Duas abordagens sintéticas descritas para a síntese de **50** apresentam rendimentos globais bastante comparáveis<sup>26;28</sup> (18 a 21%) (Esquema 4). Ambas as metodologias estão baseadas em reações de S<sub>N</sub>2 intramolecular, realizadas pelas oximas **55** e **58**, ocorrendo com inversão de configuração no átomo de carbono atacado. A primeira síntese emprega a *L*-xilose (**51**) como bloco de construção quiral, mas tem sua grande desvantagem em seu custo bastante elevado. O segundo procedimento utiliza a *D*-arabinose (**52**), que apresenta um custo inferior, porém há a necessidade de inversão de configuração do centro assimétrico em C2 no composto **57**.

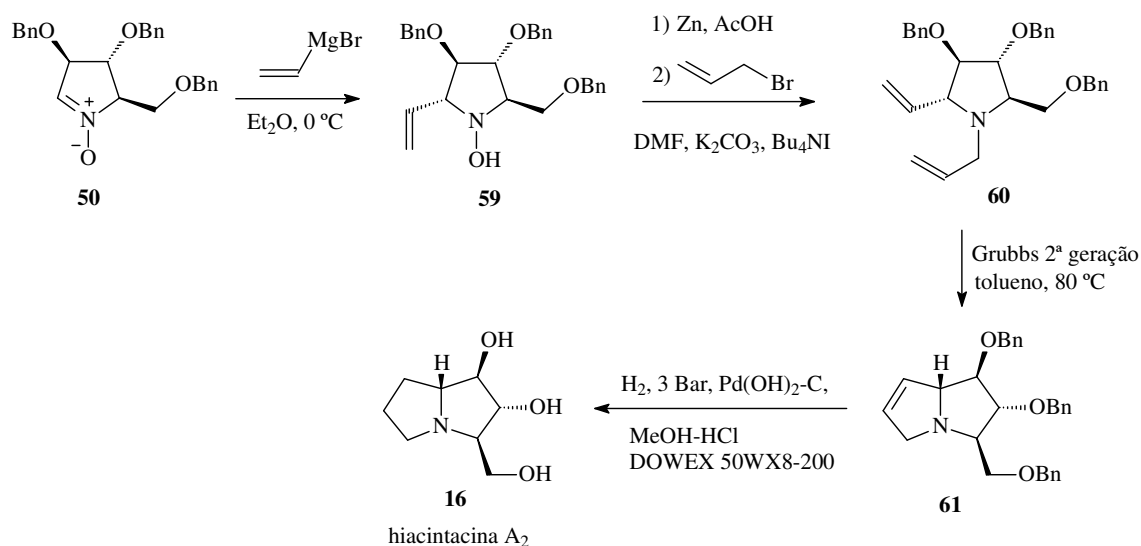
Py e colaboradores<sup>27</sup> descrevem a síntese da nitrona **50** a partir da *L*-xilose (**51**), com pequenas modificações da síntese mostrada no esquema 4. A oxima **54** é desprotegida antes da reação de S<sub>N</sub>2 intramolecular, e com isso os autores reportam um rendimento de 60%.



Condições: a) *i.* MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaSO<sub>4</sub>, t.a., 21h; *ii.* BnCl/KOH, NaSO<sub>4</sub>, refluxo, 8h; *iii.* 6N HCl, AcOH, 60-70 °C; b) NH<sub>2</sub>OTHP, sem solvente, t.a., 6 dias; c) MsCl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 24h; d) *i.* DOWEX 50W X8, MeOH, t.a., 24h; *ii.* 0,1M, NaOH, dioxano, 0 °C, 2h; e) *i.* NH<sub>2</sub>OH, HCl, piridina, t.a.; 24h; *ii.* TBDPSCl, piridina, t.a., 18h; f) I<sub>2</sub>, Im., PH<sub>3</sub>P, tolueno, refluxo, 1h; g) TBAF em sílica gel, benzeno, refluxo, 1.5h.

**Esquema 4:** Síntese da nitrona **50** a partir da *L*-xilose (**51**) e da *D*-arabinose (**52**).

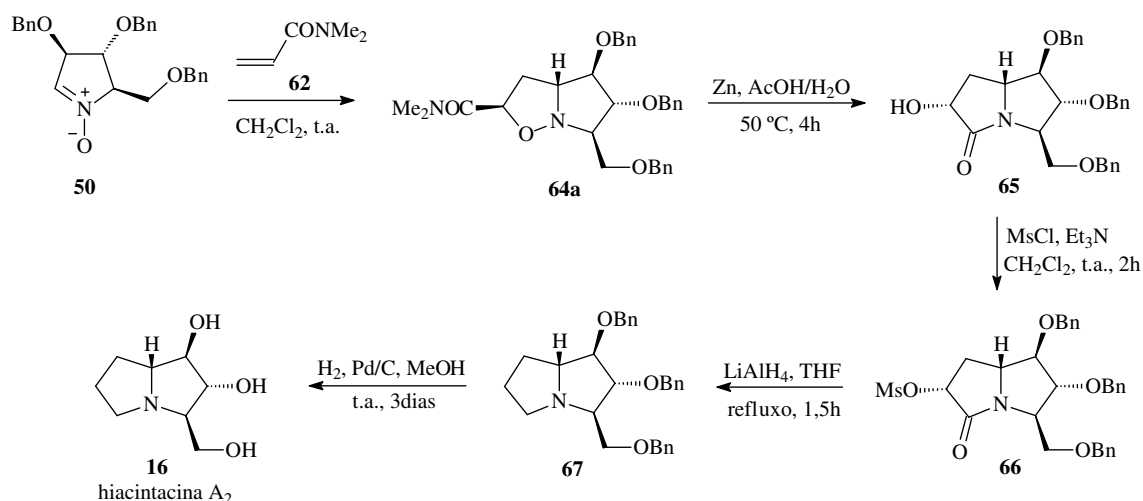
Para a síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) Merino e colaboradores<sup>28</sup> realizaram uma adição nucleofílica de um brometo de vinilmagnésio na nitrona **50**, obtendo a hidroxilamina **59**, com rendimento quantitativo onde apenas o isômero *trans* foi observado. A desoxigenação utilizando zinco em meio ácido, seguida de uma *N*-alilação fornece a dialilamina **60** que é submetida a uma reação de metátese por fechamento de anel, com catalisador de Grubbs de segunda geração, fornecendo o biciclo **61**. A hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) foi obtida após uma etapa de hidrogenação, com rendimento de 68% a partir da nitrona **50**.



**Esquema 5:** Síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) a partir da nitrona **50**.

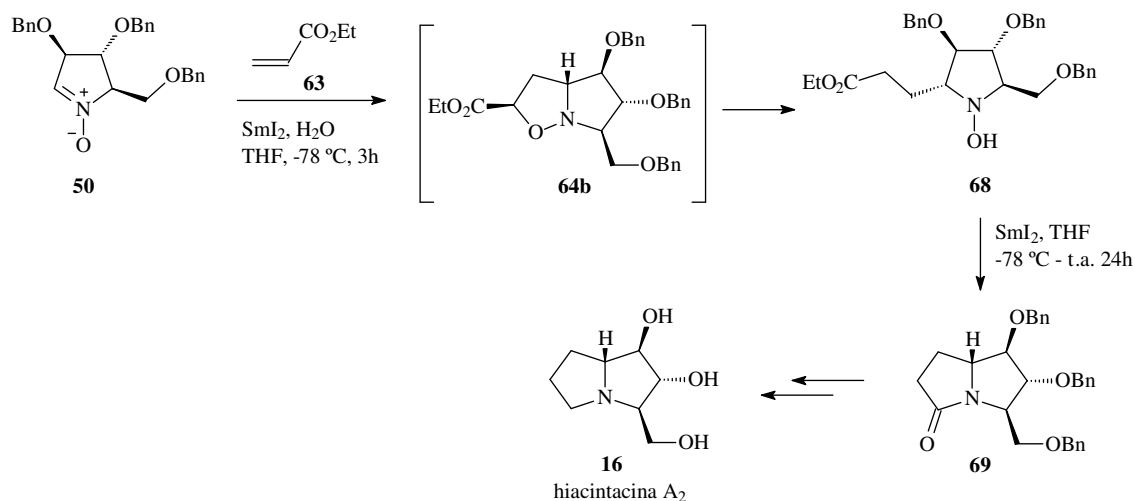
As duas outras sínteses descritas por Goti<sup>26</sup> e Py<sup>27</sup>, para a obtenção da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) a partir da nitrona **50**, estão baseadas numa reação 1,3-dipolar entre a nitrona **50** e a *N,N*-dimetilacrilamida (**62**) ou com o acrilato de etila (**63**), respectivamente. A diferença entre as duas sínteses está na abertura do anel das isoxazolidinas **64a-b** e o posterior fechamento do anel pirrolizidínico.

Goti e colaboradores promoveram a clivagem redutiva da ligação N-O do composto **64a** utilizando Zn em meio ácido, levando a formação da lactama **65**, que em três etapas foi convertida na hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) com rendimento de 18% a partir da nitrona **50** (Esquema 6).



**Esquema 6:** Síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (16) a partir da nitrona 50 e da *N,N*-dimetilacrilamida (62), realizada por Goti e colaboradores.

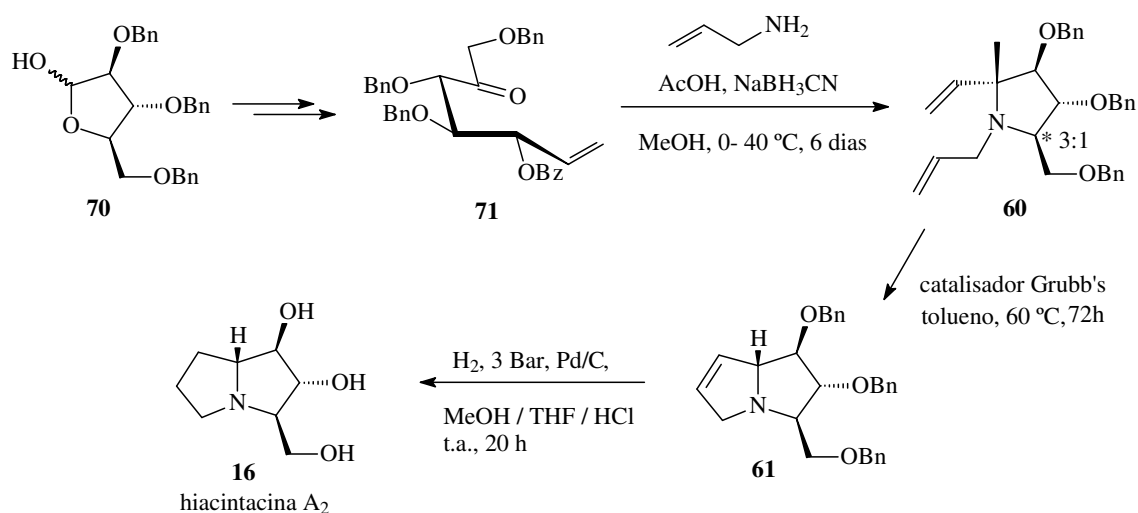
Py e colaboradores utilizaram iodeto de samário (SmI<sub>2</sub>) na clivagem da ligação C-O da isoxazolidina 64b, levando à formação da *N*-hidroxilamina 68. O uso de SmI<sub>2</sub> proporciona também a redução desta hidroxilamina na correspondente amina, que cicliza para a formação da pirrolizidinona 69. O composto 69 foi convertido na hiacintacina A<sub>2</sub> (16), após duas etapas, com rendimento de 32% a partir da nitrona 50 (Esquema 7).



**Esquema 7:** Síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (16) a partir da nitrona 50 e do acrilato de etila (63), realizada por Py e colaboradores.

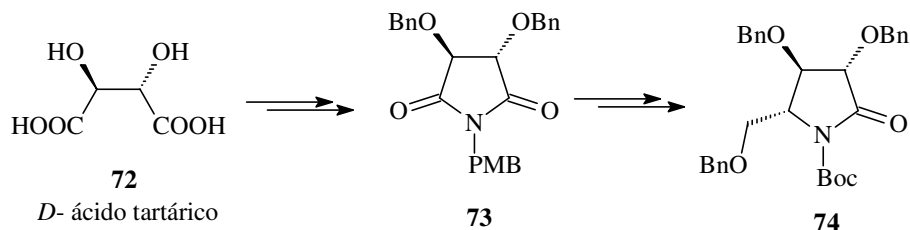


A primeira síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) foi publicada por Martin<sup>29</sup> em 2001, e também está baseada no *pool quiral* de carboidratos. Partindo da arabinose protegida comercial **70** que foi convertida em 4 etapas na divinilpirrolidina **71**, em um mistura epimérica 3:1, com um rendimento de 47%. A etapa-chave da síntese consiste numa reação de metátese de olefina do composto **60** com a utilização do catalisador de Grubbs, levando à tetrahidropirrolizina **61** que por sua vez é hidrogenada levando à hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) num total de 6 etapas e com rendimento global de 11% (Esquema8).



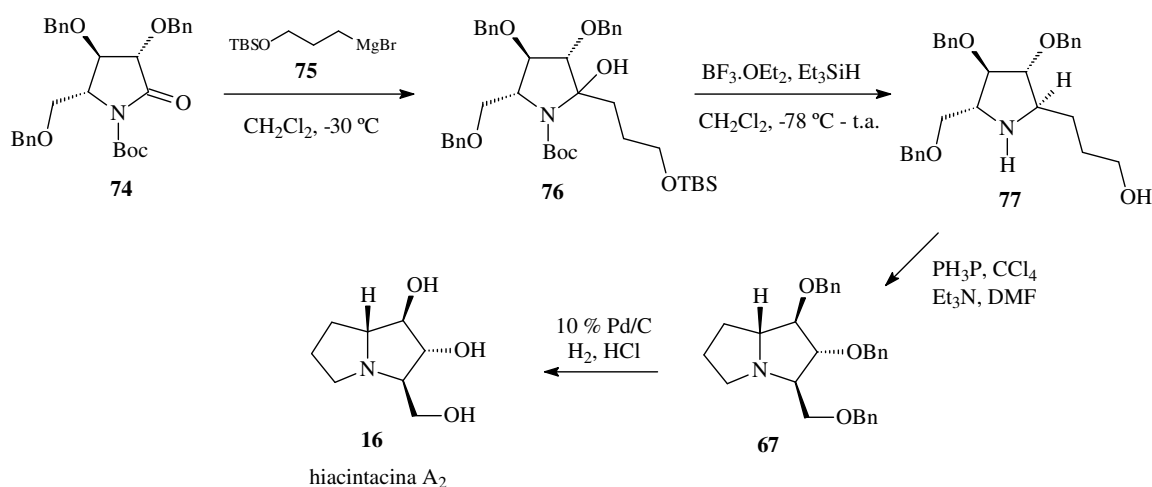
**Esquema 8:** Primeira síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**).

Apesar de os carboidratos naturais serem abundantes e baratos, outros componentes de *pool quiral* são bastante empregados na síntese orgânica. Com a utilização do *D*-ácido tartárico (**72**), Huang e colaboradores<sup>30</sup> sintetizaram a imida **74**, em seis etapas com rendimento de 48% (Esquema 9).



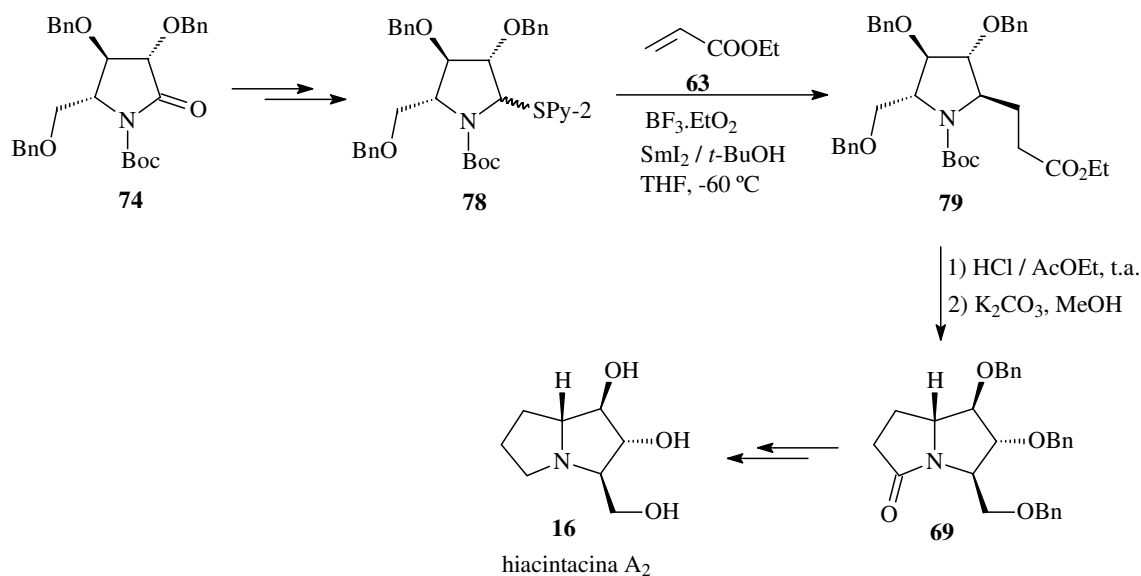
**Esquema 9:** Síntese da imida **74** a partir do ácido tartárico **72**.

Duas sínteses da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) foram publicadas por Huang e colaboradores<sup>31;32</sup> utilizando a imida **74** como intermediário-chave. Na primeira síntese, publicada em 2010, o aduto **76** foi obtido a partir da reação de Grignard entre a imida **74** e o composto **75**. A desidroxilação de **76** com trietilsilano leva ao aminol **77** que em duas etapas fornece a hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) com 25 % de rendimento a partir da imida **74** ( Esquema 10).



**Esquema 10:** Primeira síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) a partir da imida **74** realizada por Huang e colaboradores.

A segunda síntese de Huang e colaboradores a utilizar a imida **74** foi publicada em 2011. A reação de acoplamento radicalar promovida por SmI<sub>2</sub> entre o acrilato de etila **63** e o *N*-*S*-acetal **78**, obtido em duas etapas a partir da imida **74**, gera o composto **79** em um único diastereoisômero, com 61% de rendimento. A clivagem do grupo *N*-Boc do composto **79** promove a ciclização intramolecular e obtenção da pirrolizidinona **69** que foi convertida em duas etapas na hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**), com rendimento global de 20% a partir da imida **74**.

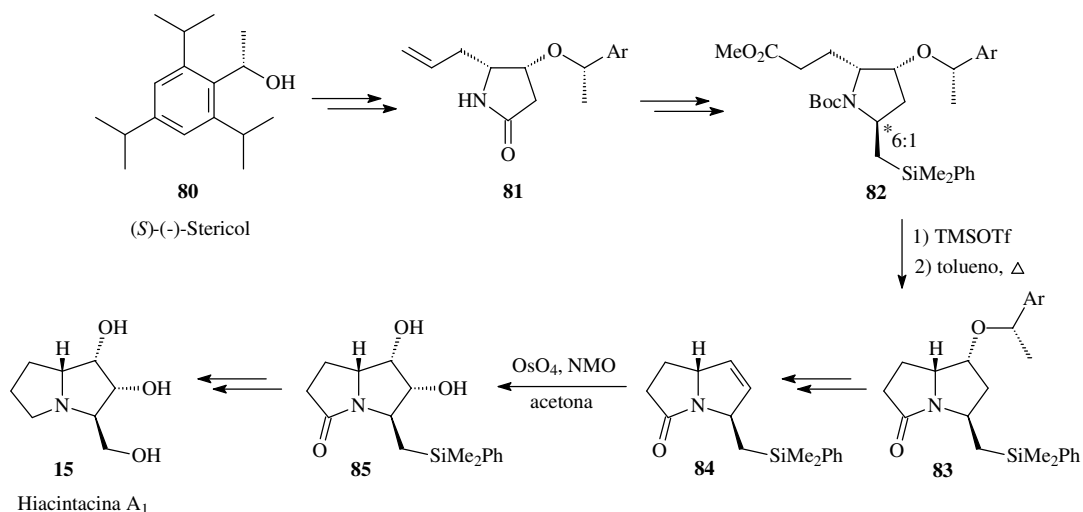


**Esquema 11:** Segunda síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (16) a partir da imida 74 realizada por Huang e colaboradores.

### 2.2.2 Sínteses que não partem do *pool quiral*

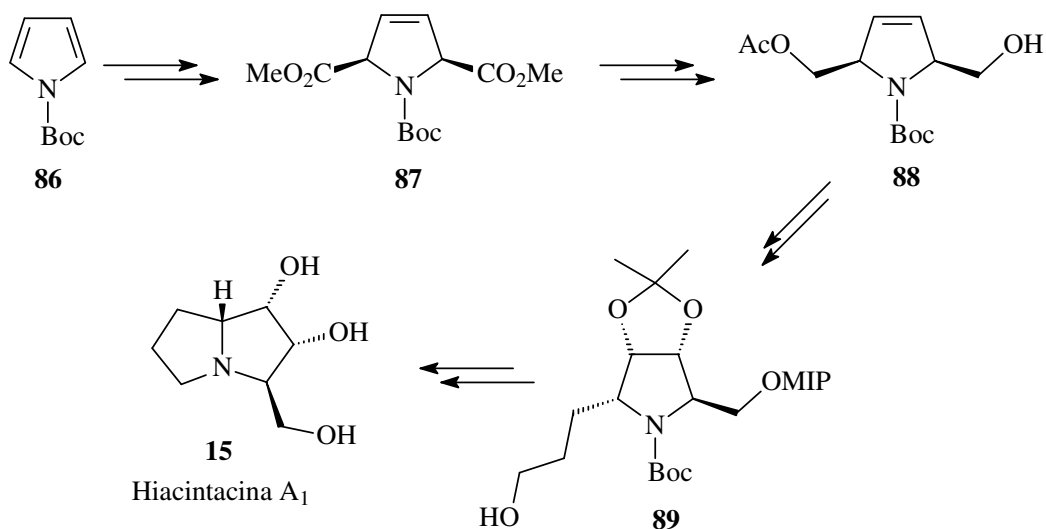
A primeira síntese enantiosseletiva da hiacintacina A<sub>1</sub> (15), que não está baseada na utilização do *pool quiral*, e sim, em uma rota sintética assimétrica, foi publicada apenas em 2008 por Delair e colaboradores<sup>33</sup>.

A síntese inicia com o (*S*)-(-)-Stericol<sup>®</sup> (80), um efetivo auxiliar quiral, que foi convertido na lactama 81 em 4 etapas com rendimento total de 57%<sup>34</sup>. A lactama 81 foi transformada em 82 em 5 etapas, onde o centro assimétrico  $\alpha$ -nitrogênio foi construído com uma razão de 6:1 para o isômero majoritário *trans*. O biciclo 83, preparado a partir de uma reação de S<sub>N</sub>2 intramolecular, promovida pela *N*-desproteção do composto 82, foi convertido em duas etapas na pirrolidinona 84. A diidroxilação catalítica de 84, promovida por OsO<sub>4</sub>, fornece o diol 85 que é transformado na hiacintacina A<sub>1</sub> (15) após duas etapas, com rendimento global de 6,5% (Esquema 12).



**Esquema 12:** Primeira síntese assimétrica da hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**).

Donohoe e colaboradores<sup>35</sup> publicaram em 2005 a primeira síntese da hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) que não está baseada em carboidratos como material de partida quiral. É uma síntese racêmica que parte de um pirrol comercial *N*-Boc protegido **86** que leva à formação da (±)-hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) em 13 etapas e com rendimento de 31%. Em 2008, este mesmo grupo de pesquisa publicou a síntese enantiosseletiva a partir do mesmo pirrol **86**, que foi funcionalizado no composto **87**, e este, através de uma dessimetrização enzimática forneceu o monoacetato (+)-**88** com excesso enantiomérico de 99%. A mesilação do álcool **89**, obtido em 10 etapas a partir de **88**, seguido da *N* e *O*-desproteção promove a ciclização *in situ*, fornecendo a hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) com rendimento de 8% em 16 etapas (Esquema 13).



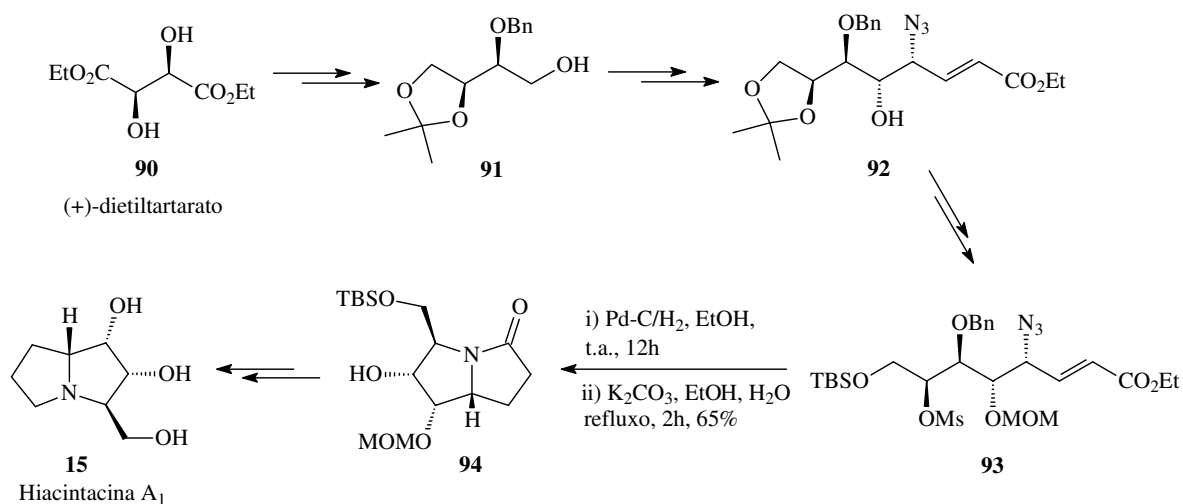
**Esquema 13:** Síntese da hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) a partir do pirrol *N*-Boc protegido **86**.

As sínteses descritas para as hiacintacinas A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**) que se utilizam da formação do ciclo B (estratégia 2) apresentam rotas sintéticas lineares, longas e/ou caras. Este fato está associado ao número de centros estereogênicos contíguos presente nestes alcalóides, que precisam ser mantidos, quando se utiliza materiais de partida quirais, ou com síntese controlada, no caso de sínteses assimétricas.

### 2.3 Estratégia 3: formação dos ciclos A e B concomitantemente.

Dentro desta estratégia, cinco trabalhos foram publicados onde o biciclo pirrolizidínico é formado via reação de dupla ciclização ou por reação transanular.

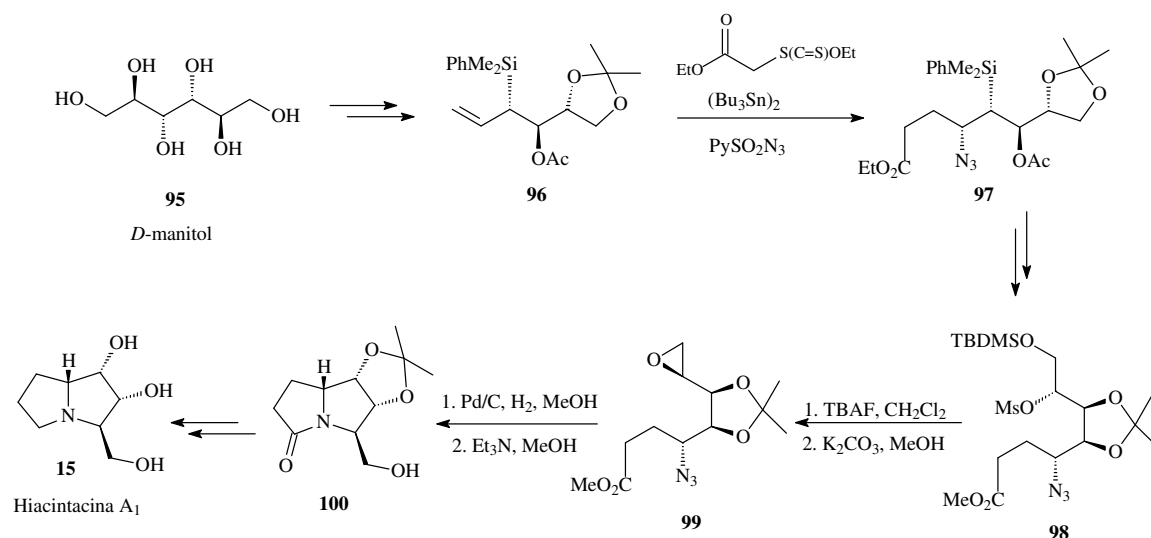
Chandrasekhar e colaboradores<sup>36</sup> sintetizaram a hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) em 15 etapas com 10% de rendimento (Esquema 14). O álcool **91**, obtido em 3 etapas a partir do (+)-dietiltartarato (**90**), foi convertido em 11 etapas na *syn*-azido álcool **92**. A etapa-chave da síntese consiste na dupla ciclização do composto **93** promovida pela redução da azida na amina correspondente gerando um efeito cascata de transformações que resulta no biciclo **94** em 65% de rendimento. O composto **94** após duas etapas, que consistem na redução da amida e desproteção das hidroxilas, fornece a hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**).



**Esquema 14:** Síntese da hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) a partir do (+)-dietiltartarato (**90**).

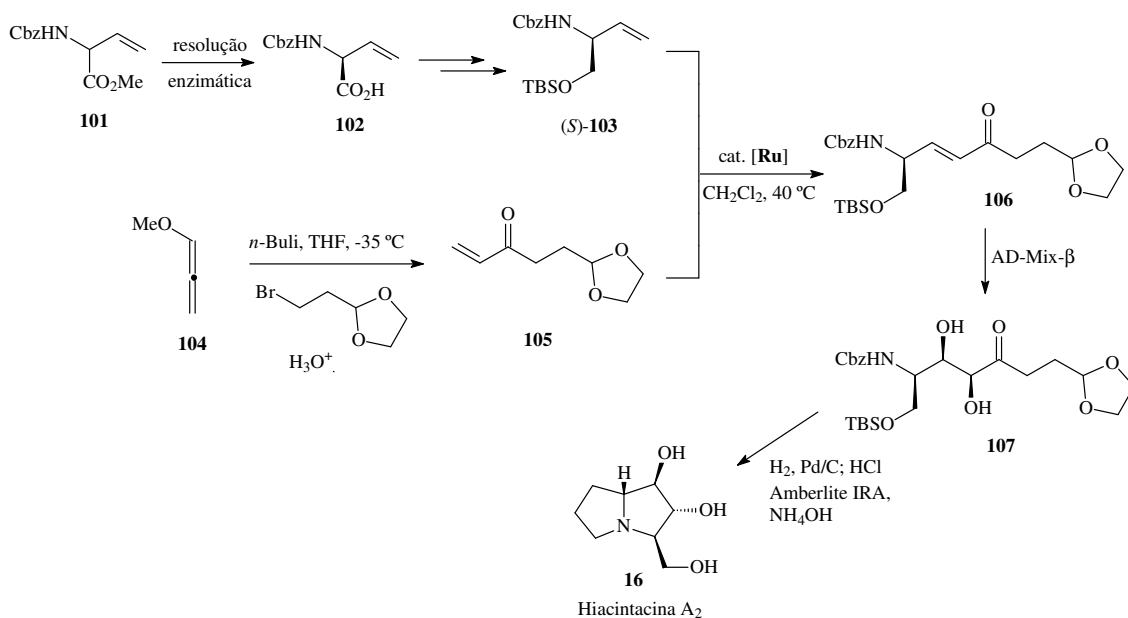
Renaud e colaboradores<sup>37</sup> em 2005 publicaram a síntese da hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) em 13 etapas e com rendimento de 8% (Esquema 15). O alilsilano **96**, preparado a partir do *D*-

manitol (**95**), foi convertido em **97** através de uma reação de carboazidação. O mesilato **98** foi obtido a partir de **97** em seis etapas. Analisando as estruturas de **98** e o intermediário **93** na síntese descrita anteriormente, é possível perceber que a configuração do centro assimétrico do mesilato **97** está invertida, gerando um epímero da hiacintacina A<sub>1</sub> após ciclização. Para contornar este problema, os autores prepararam o epóxido **99** com inversão de configuração. A redução da azida, seguida do tratamento com Et<sub>3</sub>N, gera o biciclo **100** através da subsequente ciclização-lactamização, e este é transformado na hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) em duas etapas.



**Esquema 15:** Síntese da hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) a partir do D-manitol (**95**).

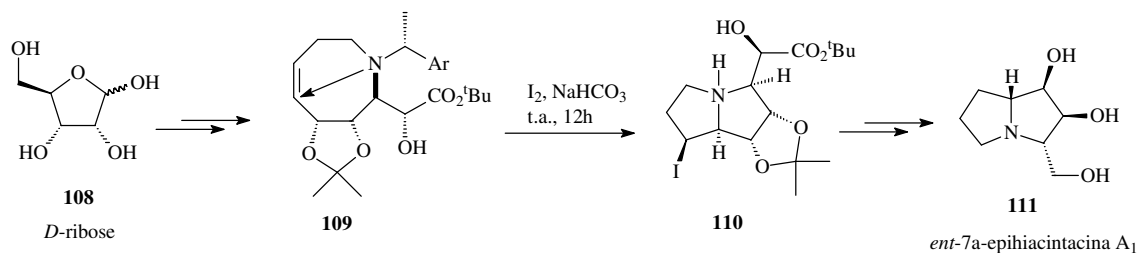
A primeira rota sintética a utilizar aminoácidos como fonte de quiralidade foi publicada apenas em 2006 por Blechert e colaboradores<sup>38</sup> na síntese convergente da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) (Esquema 16). A alilamina **102** foi preparada a partir de uma resolução enzimática do éster metílico da (±)-N-CBz-vinilglicina **101**, e transformada no intermediário **S-103** em três etapas. A alquilação do metoxialeno **104** com o 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano comercial, produziu a enona **105** com rendimento de 34%. Uma reação de metátese de olefinas, empregando catalisador de Grubbs de segunda geração, dos fragmentos **103** e **105** fornece a (*E*)-enona **106**, que por uma reação de dihidroxilação assimétrica de Sharpless, forneceu o diol **107**, com rendimento de 67% e excesso diastereoisomérico de 88%. Este, mediante a desproteção do nitrogênio, leva à formação da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) com rendimento de 12%, em seis etapas.



**Esquema 16:** Síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (16) a partir do éster metílico da *N*-CBz-vinilglicina (101).

Mais recentemente, Marco e colaboradores<sup>39</sup>, também utilizando dupla ciclização como etapa-chave, sintetizaram a hiacintacina A<sub>2</sub> (16) a partir do (*R*)-aldeído de Garner, em dez etapas com rendimento global de 25%.

A primeira síntese de alcalóides hiacintacina que faz uso de reação transanular para formação do biciclo pirrolizidínico foi publicada apenas em 2011 por Davies e colaboradores<sup>40</sup>. Eles prepararam o 5-azacicloocteno 109 em cinco etapas, empregando a *D*-ribose (108) como material de partida quiral. Através da reação de iodoaminação transanular deste intermediário, o biciclo 110 é preparado e convertido na *ent*-7a-epihiacintacina A<sub>1</sub> (111) num total de nove etapas e com rendimento global de 10% (Esquema 17).

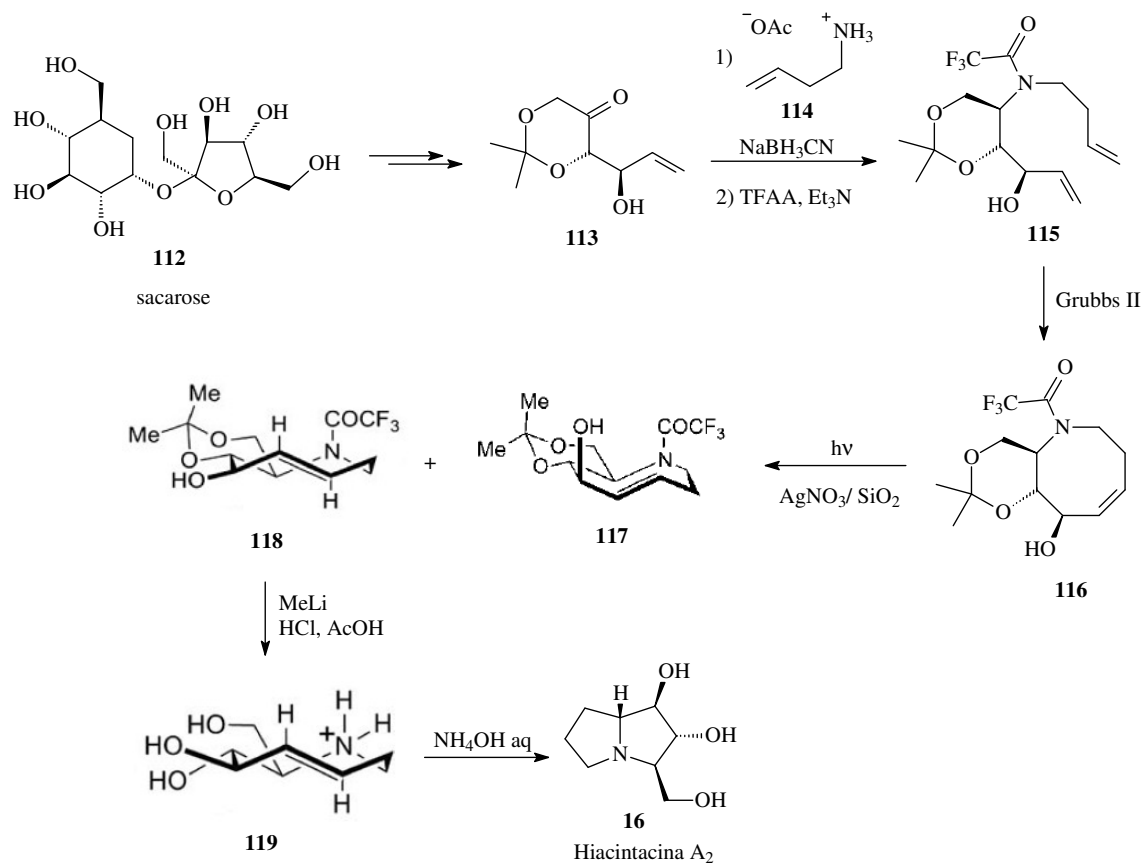


**Esquema 17:** Síntese da *ent*-7a-epihiacintacina A<sub>1</sub> (111) a partir da *D*-ribose (108) via reação transanular do composto 109.

A mais recente síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**), publicada por Fox e colaboradores<sup>41</sup> em 2011, também está baseada numa reação transanular (Esquema 18).

O intermediário **113** foi preparado em três etapas a partir da sacarose (**112**) segundo metodologia descrita por Lauritsen e Madsen<sup>42</sup> onde no processo de conversão pela clivagem da ligação glicosídica, a parte glicose foi descartada, de modo que **113** é derivado exclusivamente da parte frutose. Desta forma, esta metodologia vai de encontro aos princípios fundamentais de economia atômica, indispensáveis no planejamento de rotas sintéticas atualmente. A aminação reductiva, seguida da *N*-trifluoracetilação de **113** levou a formação de **115**, em apenas 30% de rendimento do isômero majoritário. Através de reação de metátese de olefinas, o aza-cicloocteno **116** foi obtido com 91% de rendimento e estereoquímica *Z*. Os intermediários **116** e **109** (do esquema 17) apresentam estruturas muito similares, sendo possível afirmar que a reação transanular de **116** levaria à formação de um epímero da hiacintacina A<sub>2</sub>, como descrito por Davies<sup>40</sup>. Sendo assim os autores realizam uma reação de fotoisomerização de **116**, através de metodologia desenvolvida por eles, e os isômeros *E* **117** e **118** são observados. Por estar numa conformação coroa, menos energética que a conformação cadeira, **118** apresenta-se como o isômero majoritário, obtido em 63% de rendimento. A hiacintacina A<sub>2</sub> (**16**) foi obtida a partir da hidroaminação transanular de **119**, com rendimento global de 6% em 9 etapas a partir da sacarose (**112**).





**Esquema 18:** Síntese da hiacintacina A<sub>2</sub> (16) a partir da sacarose (112) via reação transanular.

### 3. TRABALHOS ANTERIORES DO GRUPO DE PESQUISA

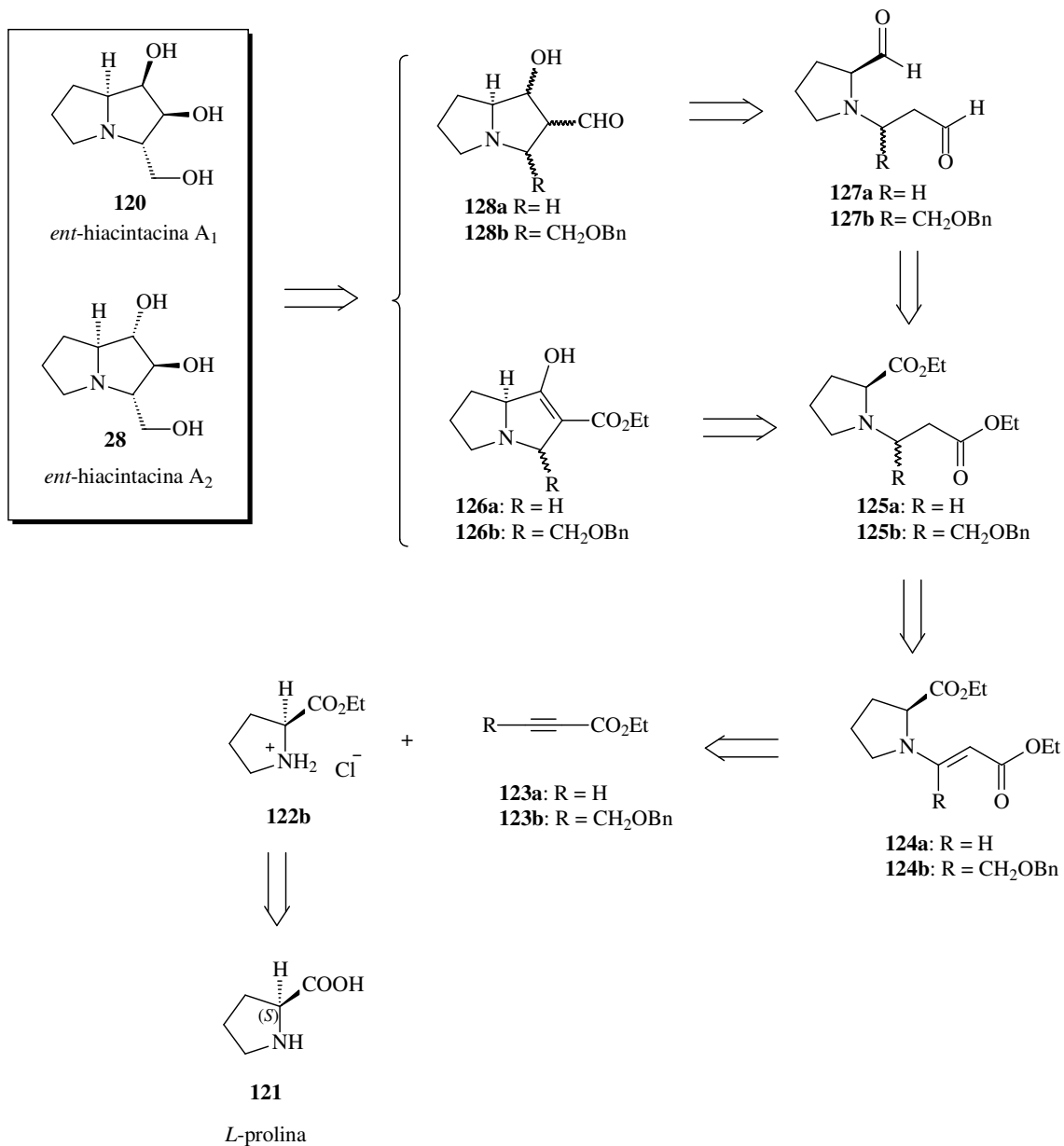
Este trabalho teve início com a dissertação de mestrado de Pablo D. G. Martinez<sup>43</sup>, na qual foi estudada a adição de aminas secundárias cíclicas, como pirrolidina, piperidina, morfolina e  $\alpha$ -aminoácidos, como *L*-prolina e derivados, a alcinos ativados. Estas reações geram o aduto de Michael com estereoquímica *E* independente do alcino ser substituído ou não. Dando prosseguimento ao trabalho, no meu trabalho de conclusão de curso foram investigadas metodologias de redução dos compostos enaminocarbonílicos, algumas metodologias para a obtenção de azabicyclos[3.3.0]octanos e sua posterior transformação nos alcalóides hiacintacina e análogos também foram estudadas<sup>44</sup>.

## 4. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo a síntese de esqueletos 4-azabicyclo[3.3.0]octano, intermediários avançados precursores dos alcalóides hiacintacina A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**), de seus enantiômeros não naturais *ent*-hiacintacina A<sub>1</sub> (**120**) e *ent*-hiacintacina A<sub>2</sub> (**28**) e derivados análogos. Estes compostos apresentam bons níveis de inibição de enzimas glicosidase e são os exemplares estruturalmente mais simples dentro desta classe de alcalóides. Em função do menor número de centros estereogênicos a serem elaborados, exigem rotas sintéticas menos complexas.

Optou-se por trabalhar inicialmente com a *L*-prolina (**121**), em virtude de seu baixo custo e abundância natural, que levará à obtenção da família de enantiômeros das hiacintacinas, uma vez que a configuração absoluta do centro assimétrico é *S*.

No Esquema 19, apresenta-se a estratégia retrosintética planejada. O *L*-prolinato de etila **122b**, derivado da *L*-prolina (**121**), e os inoatos **123a-b**, após uma etapa de condensação, fornecerão os enaminoésteres **124a-b** que já apresentam todos os carbonos do esqueleto das hiacintacinas. Uma redução estereosseletiva da olefina levará aos aminodiésteres **125a-b**, que por uma ciclização fornecem os 4-azabicyclo[3.3.0]octano **126a-b**. Por outro lado, a redução dos aminodiésteres **125a-b** aos respectivo dialdeídos **127a-b** seguida da ciclização deverá fornecer os compostos 4-azabicyclo[3.3.0]octano **128a-b** em um menor estado de oxidação. Finalmente, reações de interconversão de grupos funcionais destes bicíclicos **126a-b** e **128a-b** levarão aos compostos-alvo.

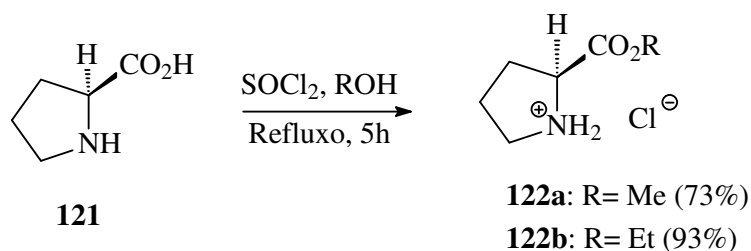


**Esquema 19:** Estratégia retróssintética proposta para este trabalho.

Para a obtenção das hiacintacinas naturais A<sub>1</sub> (**15**) e A<sub>2</sub> (**16**), a mesma rota sintética poderá ser empregada, porém partindo-se da *D*-prolina cuja configuração do centro assimétrico é *R*.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, procedeu-se à esterificação da *L*-prolina (**121**) em uma etapa de *O*-proteção de sorte que este aminoácido apresentasse um grupamento éster necessário para a etapa de condensação em uma reação *tandem* Michael-Dieckmann<sup>45-47</sup>, para tal, reagiu-se a *L*-prolina com SOCl<sub>2</sub> e um álcool como solvente<sup>48</sup>, obtendo-se os ésteres da prolina na forma de seus cloridatos **122a** e **122b** (Esquema 20).

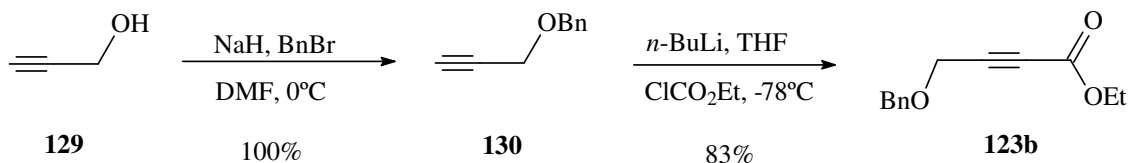


**Esquema 20:** Esterificação da *L*-prolina (**121**).

As adições de aminas a alcinos ativados mostram-se interessantes na medida em que obedecem ao conceito de economia atômica e se dão através de espécies neutras. Traz a vantagem, ainda, de ocorrer geralmente em condições brandas.

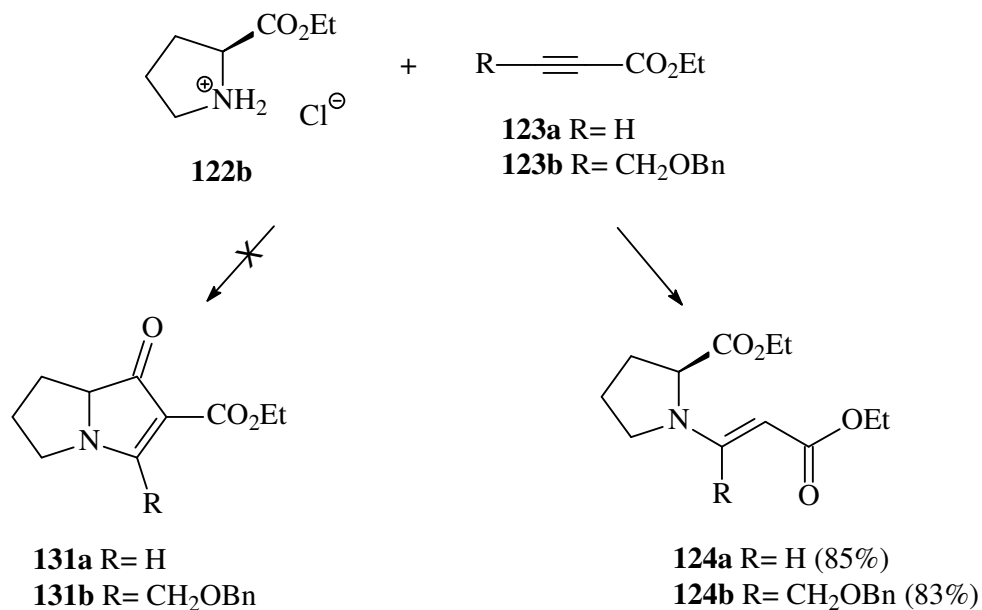
Para as reações de adição de Michael<sup>49-51</sup> utilizou-se o prolinato de etila (**122b**) e dois alcinos como eletrófilos da reação, o propiolato de etila (**123a**) comercial e não substituído, e o inoato **123b**, facilmente preparado em duas etapas a partir do álcool propargílico (**129**)<sup>52;53</sup> (Esquema 21).

A primeira etapa consiste na proteção do álcool **129** com brometo de benzila (BnBr), seguindo-se por uma etapa de acilação utilizando-se cloroformiato de etila (ClCO<sub>2</sub>Et). Na etapa de purificação do alcino, através de destilação a pressão reduzida, observou-se uma grande quantidade de um sólido preto como resíduo de destilação, provavelmente proveniente da polimerização deste alcino. Sendo assim, resolveu-se adicionar à destilação alguns cristais de BHT (2,6-di-*tert*-butil-4-hidroxitolueno), que atua como inibidor de radicais livres, evitando possíveis reações de polimerização que possam estar ocorrendo durante este processo. Como resultado, o inoato **123b** foi obtido sob a forma de um óleo amarelo, e um aumento significativo no rendimento foi observado, passando de 32 para 83%.



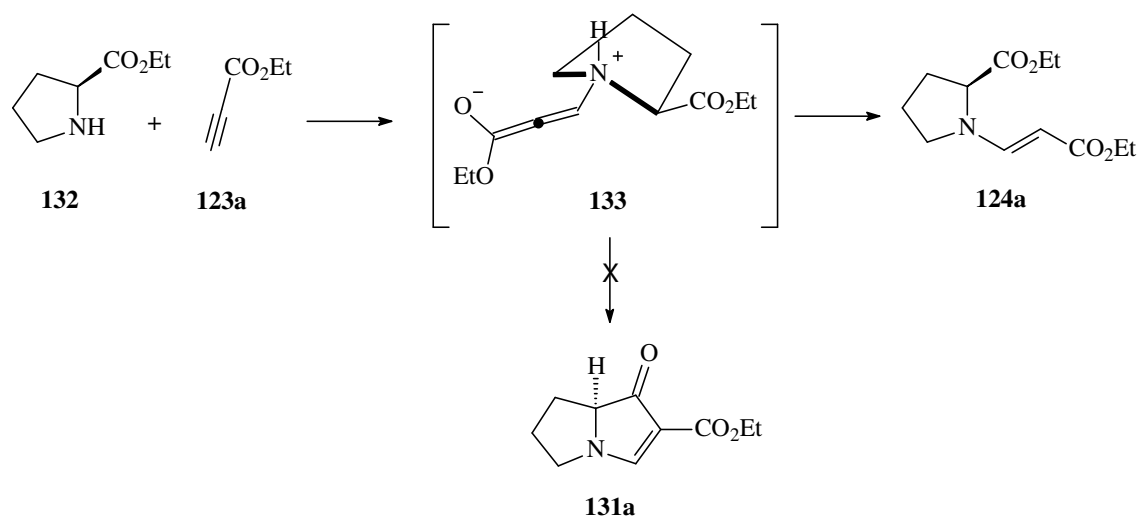
**Esquema 21:** Síntese do inoato **123b**.

Nas reações de Michael entre o cloridrato **122b** (obtido com melhor rendimento em relação ao éster metílico) e os inoatos **123a-b**, utilizou-se DIPEA como base, de forma a gerar *in situ* o nucleófilo necessário para a adição de Michael. Obtiveram-se compostos enaminocarbonílicos **124a-b** com bons rendimentos (entre 80-85%), altamente funcionalizados, que já apresentam todos os carbonos presentes no esqueleto das hiacintacinas (Esquema 22).



**Esquema 22:** Adição de Michael do cloridrato **122b** nos inoatos **123a-b**.

A formação do núcleo pirrolizidínico **131a-b** por reações *tandem* Michael-Dieckmann não foi observada. Uma possível explicação para este fato foi discutida por Walter e Harris<sup>51</sup> no trabalho sobre a condensação de  $\alpha$ -aminoésteres com o propiolato de etila. Os autores verificam que quando utilizado o éster etílico da prolina, somente o aduto de Michael era observado, provavelmente porque o zwitterion **133** apresenta uma conformação *trans*, estruturalmente incapaz de se converter no bicyclo **131a**, podendo apenas ser protonado, e gerando o aduto **124a** (Esquema 23).

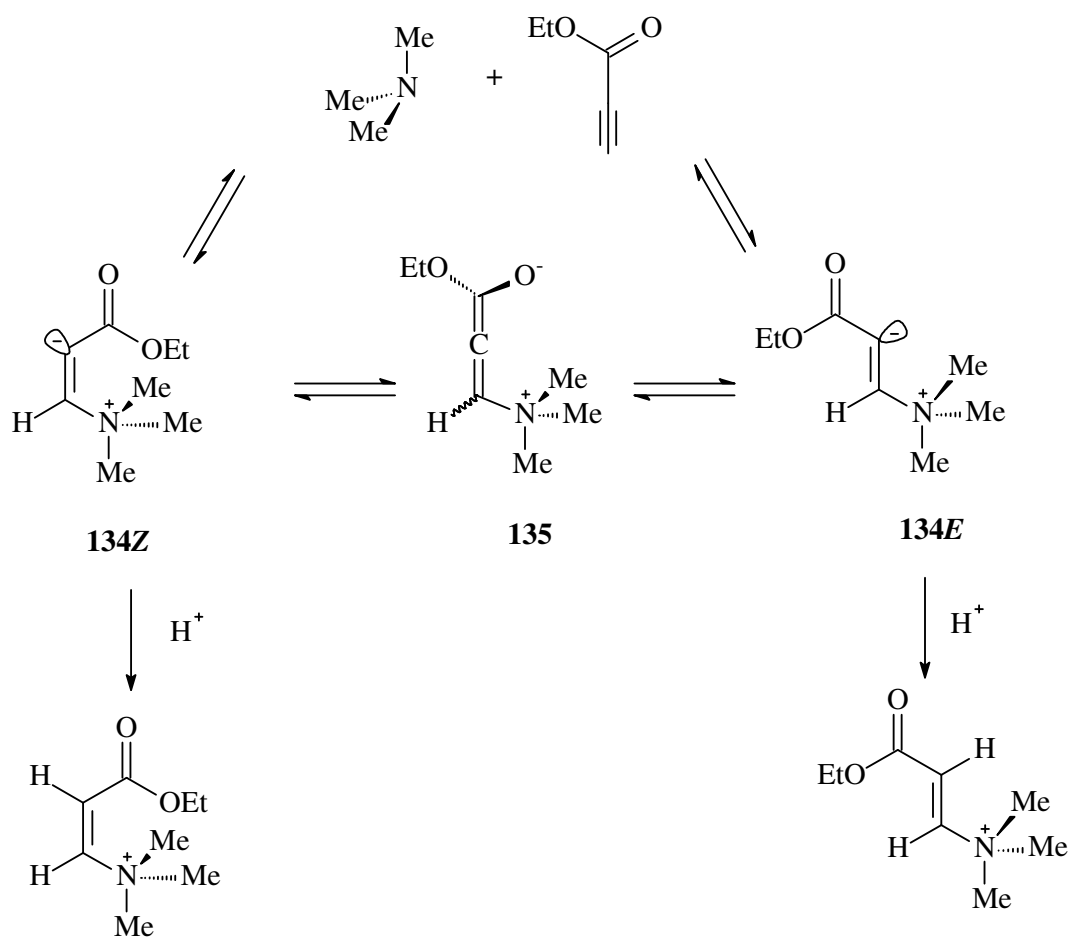


**Esquema 23:** Reação do éster da prolina **132** com o propiolato de etila **123a** para formar o aduto **124a**, realizado por Walter e Harris.

Outro trabalho muito importante para o entendimento do mecanismo de reações de Michael com alcinos deficiente eletronicamente foi publicado em 1988 por Jung e Buszek<sup>54</sup> que, ao preparar novos dienófilos para reações de Diels-Alder através da adição de sais de tetrafluorborato de trialkilamônio e piridínio a alcinos ativados, propuseram as seguintes considerações a respeito desse mecanismo:

- O produto cinético tenderia a ser a olefina *Z*, proveniente de uma adição preferencial *anti*;
- O equilíbrio entre as formas zwitteriônicas **134Z** e **134E** passaria pela forma alênica **135**;
- A razão diastereoisomérica dependeria da velocidade de protonação em relação à isomerização, a qual poderia ser estimada pela capacidade do grupo eletrorretirador em promover a estabilização do ânion formado (cetonas > ésteres ~ amidas > nitrilas).

Os autores comentam ainda que esta última hipótese está suportada pelo trabalho de Houk<sup>55</sup> que realiza estudos teóricos sobre a influência do grupo retirador de elétrons e a barreira energética de inversão de ânions vinílicos nos ânions alênicos (Esquema 23).

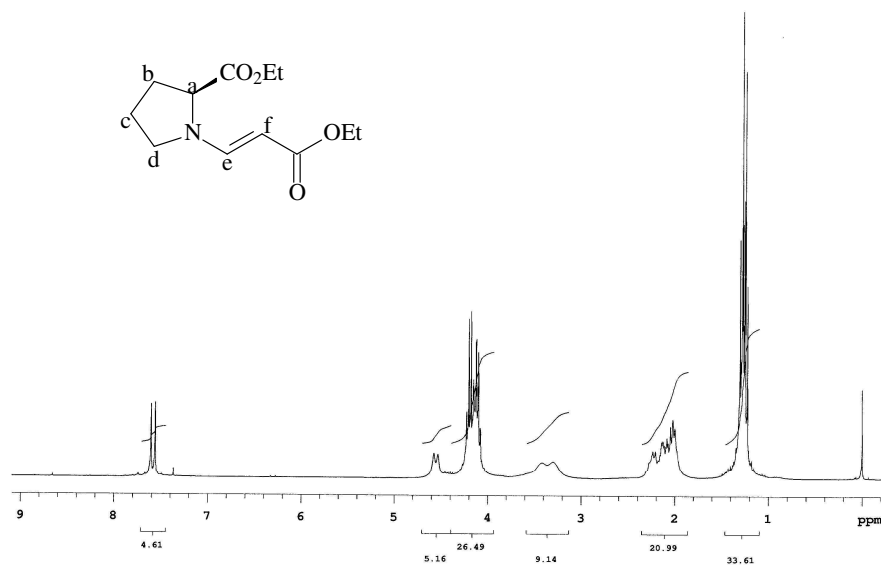


**Esquema 24:** Mecanismo proposto por Jung e Buszek para as adições de Michael entre aminas e alcinos ativados.

Seguindo este comportamento, os ésteres da prolina forneceram sempre produtos com geometria da dupla ligação *E*. Os resultados obtidos estão de acordo com o estudo desenvolvido por Martinez<sup>43</sup> que também só obteve compostos enaminocarbônicos resultados de uma adição *syn* para as adições de aminas secundárias.

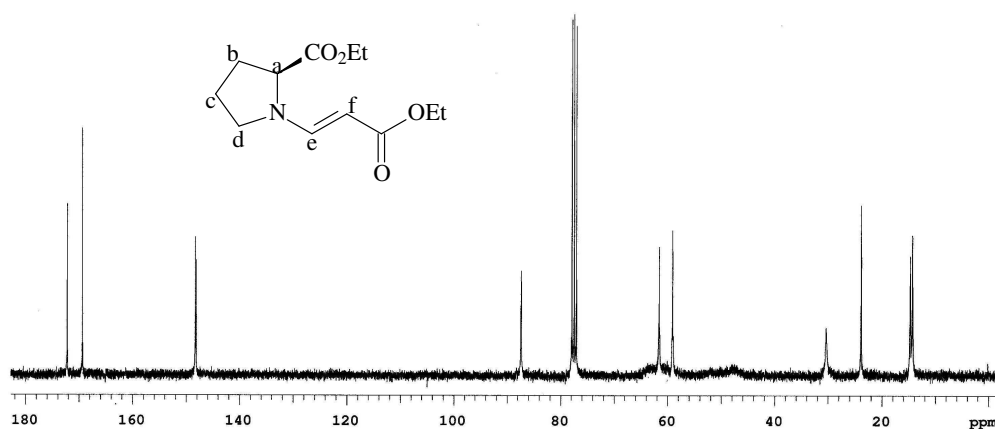
Este fato está evidenciado pela análise de RMN <sup>1</sup>H do composto **124a** (Figura 12), onde se percebe claramente em 4,53 ppm e em 7,56 ppm os dubletos correspondentes aos hidrogênios da dupla ligação. Pelo valor da constante de acoplamento  $J = 13$  Hz, mesmo valor encontrado por Walter e Harris<sup>51</sup>, conclui-se que o composto enaminocarbônico **124a** possui uma olefina com geometria *E*.



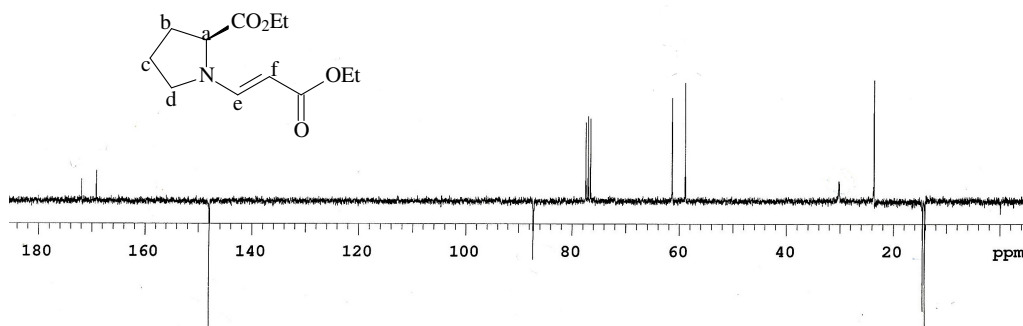


**Figura 12:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto enaminoéster **124a**.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C (Figura 13) podemos observar os sinais em 147,9 ppm e 87,2 ppm correspondentes aos carbonos olefínicos. Outro dado importante observado neste espectro são dois sinais bem alargados em 61,7 ppm e 48,4 ppm correspondentes aos carbonos α-N do ciclo (C<sub>a</sub> e C<sub>d</sub>, respectivamente), que no espectro de RMN <sup>13</sup>C (APT) não são visualizados.



**Figura 13:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto enaminoéster **124a**.

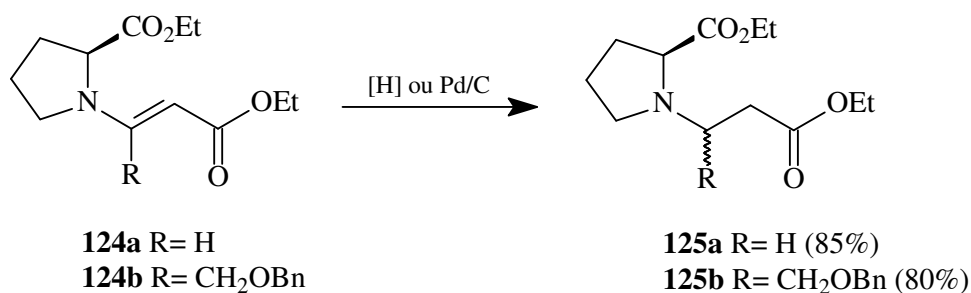


**Figura 14:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto enaminoéster **124a**.

No trabalho de Martinez<sup>43</sup> a geometria da dupla ligação trissubstituída dos compostos enamino-carbônicos foi elucidada através de experimento de NOE diff do aduto da pirrolidina ao inoato (**123b**). Nesse estudo observou-se NOE de 7% nos hidrogênios  $\alpha$ -N cíclicos, e não se observou NOE nos sinais correspondentes aos hidrogênios  $\alpha$ -O, indicando uma geometria *E* para a olefina. Os demais adutos de Michael trissubstituídos tiveram sua geometria determinada através de correlação química com o composto enamino-carbônico já determinado.

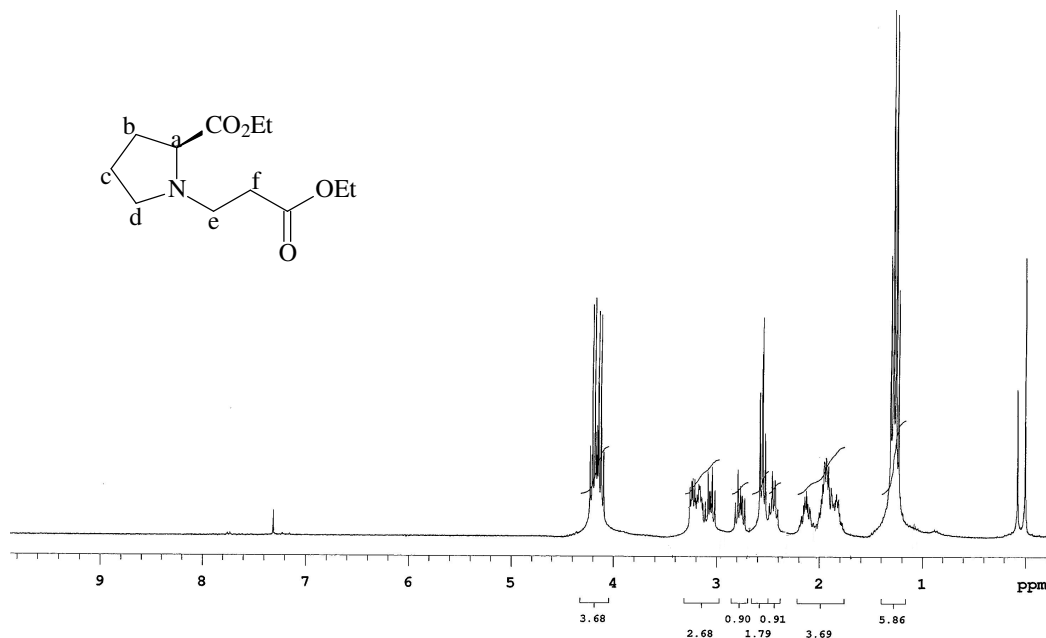
## 5.1 REDUÇÃO DOS ENAMINOÉSTERES

A etapa de redução do enaminoéster foi a estratégia utilizada para a obtenção de compostos aminodiésteres, convertendo a dupla ligação em um fragmento saturado com possibilidade de gerar enolatos, característica necessária para uma etapa posterior de anelação como, por exemplo, uma ciclicização de Dieckmann. Dois procedimentos distintos foram empregados: a) hidrogenação, apenas para o composto **124a** e b)  $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$  gerando *in situ* o acilóxiboroidreto  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  como fonte de hidreto, um redutor mais brando e seletivo para enaminas. Ambos os procedimentos mostraram-se efetivos e com bons rendimentos (70 - 85%) (Esquema 25). A redução do composto **124b** mostrou-se estereosseletiva, com uma proporção de 3 :1 determinado por RMN  $^{13}\text{C}$ , na qual a estereoquímica do produto será estudada,.



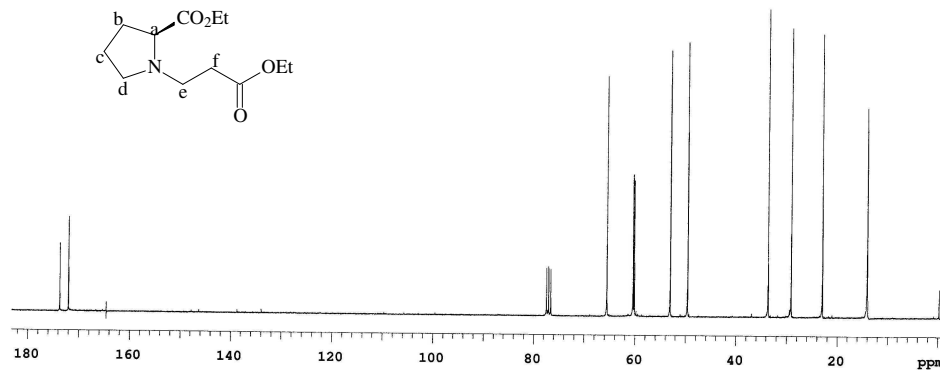
**Esquema 25:** Redução dos enaminoésteres **124a-b**.

Pela análise de RMN <sup>1</sup>H do composto **125a**, houve o desaparecimento dos dois dubletos correspondentes aos hidrogênios olefínicos H<sub>e</sub> e H<sub>f</sub> do material de partida.

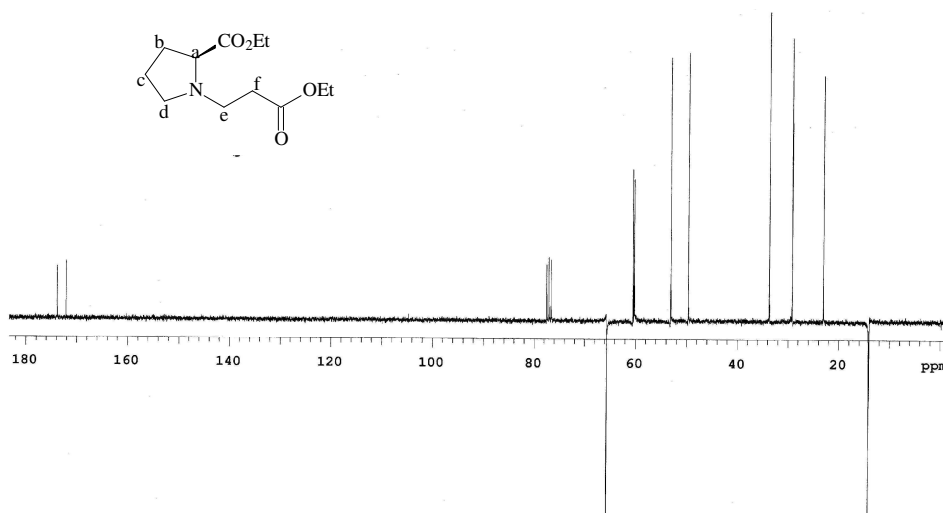


**Figura 15:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto aminodíéster **125a**.

Da mesma maneira, no espectro de RMN <sup>13</sup>C dois novos sinais são observados: um em 53,1 ppm do carbono α-N (C<sub>e</sub>) e o outro correspondente ao carbono α-carbonila (C<sub>f</sub>) em 33,6 ppm, também podemos perceber o desaparecimento dos sinais dos carbonos olefínicos em 147,9 e 87,2 ppm do material de partida. Outra observação importante é que os carbonos α-N do ciclo que antes gravavam sinais largos e pouco definidos em 48,4 ppm e 61,7 ppm agora apresentam sinais bem definidos em 49,5 ppm e em 65,2 ppm ( C<sub>d</sub> e C<sub>a</sub> respectivamente). Da mesma forma que não foi possível identificá-los em RMN <sup>13</sup>C (APT), agora observamos dois sinais em 49,6 ppm referente ao C<sub>d</sub> e em 65,6 ppm sinal referente ao C<sub>a</sub>.



**Figura 16:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto aminodiéster **125a**.



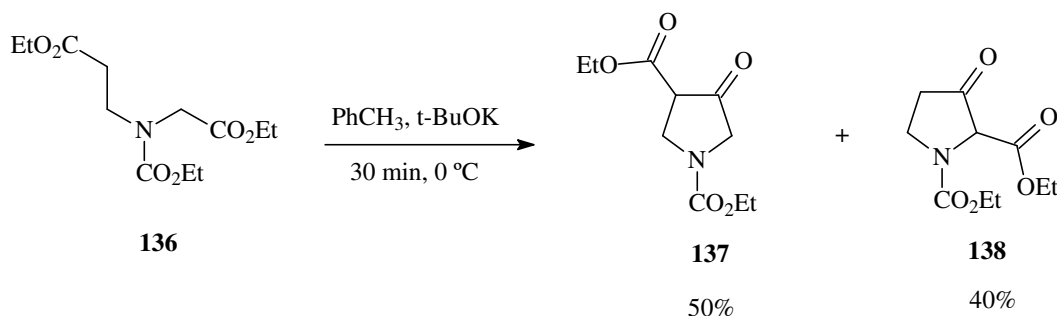
**Figura 17:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto aminodiéster **125a**.

Esta diferença entre os dois espectros só pode ser devida à conjugação do nitrogênio com a dupla ligação, que por algum equilíbrio conformacional deve causar o alargamento dos sinais dos carbonos vizinhos ao nitrogênio.

## 5.2 CICLIZAÇÃO DOS AMINODIÉSTERES

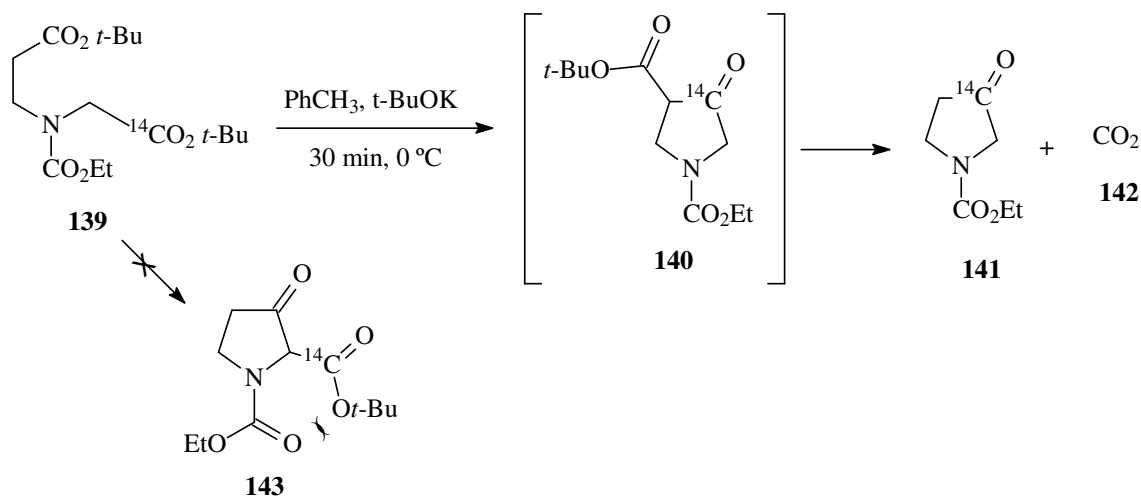
A reação de Dieckmann<sup>56-58</sup> está entre as metodologias usualmente empregadas na construção de sistemas cíclicos. Explora a condensação catalisada por base, de diésteres, levando à obtenção de  $\beta$ -cetoésteres cíclicos com bons rendimentos.

O composto **125a** apresenta dois hidrogênios ácidos H<sub>a</sub> e H<sub>b</sub>, e desta forma se faz necessário, portanto, o controle na regioselectividade da formação do enolato desejado. Rapoport e colaboradores<sup>59</sup> ao estudar a condensação de Dieckmann entre o *N*-etoxicarbonilglicinato de etila (**136**) obtiveram uma mistura de 5:4 em favor do β-cetoéster **137** (Esquema 26).



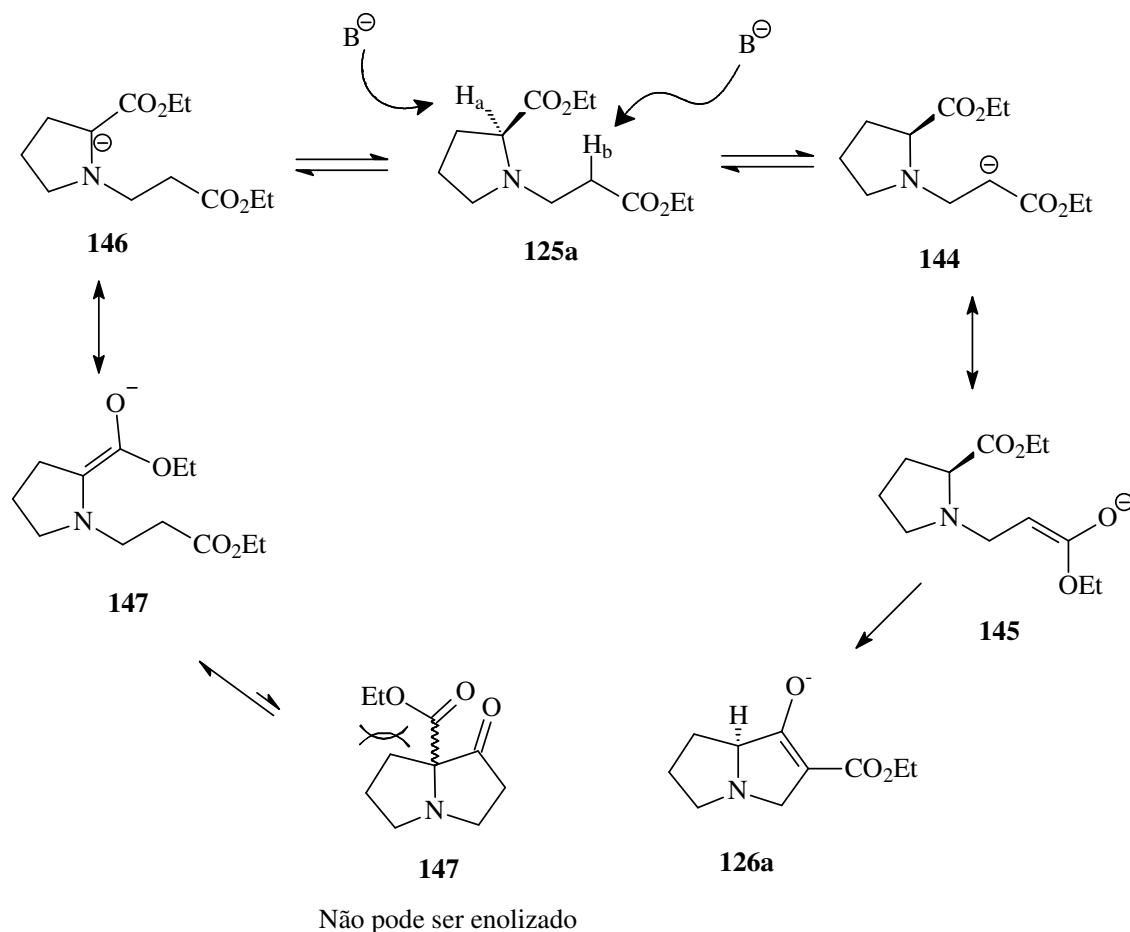
**Esquema 26:** Condensação de Dieckmann do composto **136**, realizada por Rapoport.

Ao observarem as variáveis que regem a seletividade desta ciclização, os autores afirmam que apesar do efeito indutivo do nitrogênio tornar o hidrogênio α-N e α-carbonila mais ácido, a ciclização seria governada por parâmetros estéricos. Esta última suposição foi suportada no experimento de condensação do glicinato de *t*-butila (**139**) marcado com <sup>14</sup>C, análogo a **136** realizada por Rapoport e Willson<sup>60</sup>, onde não observaram a formação do composto **143**, pois a ciclização seria dificultada por interações estéricas desfavoráveis do tipo 1,2 entre os grupos etoxicarbonil da posição 2 e o ligado ao nitrogênio (Esquema 27).



**Esquema 27:** Condensação de Dieckmann do composto **139**, marcado com <sup>14</sup>C, realizada por Rapoport e Willson.

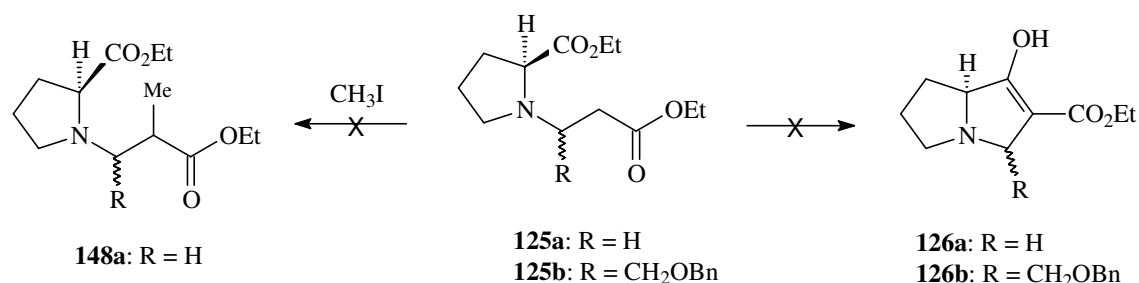
Por analogia aos trabalhos de Rapoport, podemos supor que, embora ambos os enolatos possam levar a ciclos pirrolizidínicos após ciclização, a desprotonação de  $H_b$  em **125a**, levando ao ânion **144**, parece ser a preferencial, pois o azabiciclo **126a** gerado tem a possibilidade de enolização e não apresentaria interações estéricas desfavoráveis do tipo 1,2 (Esquema 28).



**Esquema 28:** Possibilidades de geração de enolatos do composto **125a**.

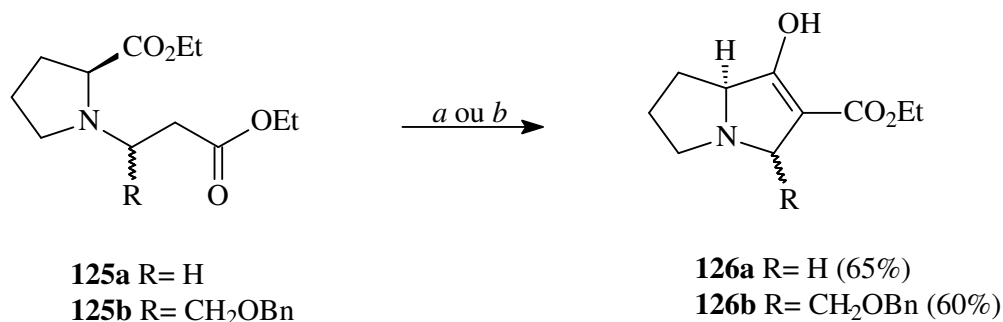
Após chegar-se aos aminodiésteres **125a-b**, testaram-se algumas condições de condensação de Dieckmann como ferramenta de anelação em vários meios reacionais: *i*) aprótico<sup>56;61</sup>: LDA; LiHMDS; *t*-BuOK; EtONa; *ii*) prótico<sup>59;62</sup>: EtONa/EtOH; *iii*) reagentes de Mukayama<sup>63-65</sup>:  $TiCl_4/Bu_3N/CH_2Cl_2$  e *iv*) reações radiculares com  $SmI_2$ <sup>66;67</sup>, porém em nenhum dos casos obteve-se o 4-azabiciclo[3.3.0]octano desejado **126a-b**. Igualmente, utilizou-se LDA, com TMEDA como aditivo, de forma a incrementar a nucleofilia do enolato, com a quelação do cátion lítio, porém não se observou a formação do produto desejado, apenas recuperou-se o material de partida.

Sendo assim resolveu-se testar se a ciclização não ocorria por alguma conformação desfavorável, ou pela não formação do enolato (Esquema 29). Para isso realizaram-se testes onde se adicionou CH<sub>3</sub>I como agente alquilante e diversas bases foram utilizadas: LDA; LDA/TMEDA; *n*-Buli; KH. Em nenhum dos testes observou-se a formação do composto metilado **148a**, apenas recuperou-se material de partida ou mistura complexa de produtos demonstrando que o problema está na formação do enolato ou em sua estabilidade, em função da dificuldade de ciclização, por razões de ordem conformacional.



**Esquema 29:** Tentativas de ciclização e metilação do composto **125a-b**.

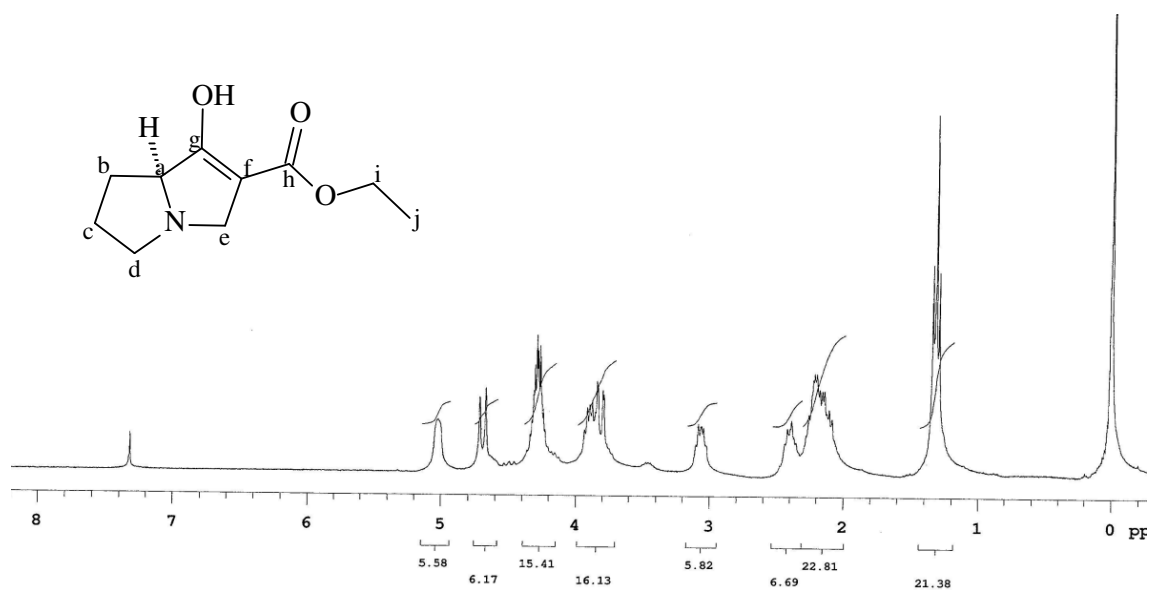
Resolveu-se testar novas condições para a Condensação de Dieckmann (Esquema 30): *i*) a utilização de 4 eq de sódio metálico e, *ii*) 5 eq de KH. Em todos os casos verificou-se a formação do biciclo **126a-b** desejado com rendimento entre 60-65%, sem necessidade de purificação, indicando que os enolatos de sódio e de potássio, sabidamente mais nucleofílicos que os de lítio, são capazes de realizar o ataque no outro éster, levando aos compostos 4-azabicyclo[3.3.0]octano desejados.



Condições: a) Na<sup>o</sup>, THF, refluxo, 2h; b) KH, THF, t.a., 2h.

**Esquema 30:** Ciclização dos aminodíésteres **125a-b**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **126a**, apresentado na Figura 18, observa-se em 5,05 ppm um sinal alargado referente ao hidrogênio de junção de anel  $\text{H}_a$ , em 1,34 ppm e 4,28 ppm os sinais da etoxila. O multipletto em 2,1 – 2,4 ppm refere-se aos hidrogênios mais blindados do ciclo  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$ . Os sinais dos hidrogênios  $\alpha\text{-N}$  encontram-se totalmente desdobrados no espectro por se tratarem de hidrogênios diastereotópicos. Através de análises de RMN COSY e HMQC foi possível atribuir que o dupletto em 4,7 ppm refere-se a um hidrogênio  $\text{H}_e$ , o sinal em 3,07 – 3,11 ppm refere-se a um hidrogênio  $\text{H}_d$  e o multipletto entre 3,82 – 3,92 ppm compreende dois hidrogênios  $1\text{H}_d$  e  $1\text{H}_e$ .



**Figura 18:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **126a**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) da Figura 19, observam-se os sinais em 24,8 ppm e 27, 7 ppm relativos aos carbonos cíclicos  $\text{C}_c$  e  $\text{C}_b$ . O sinal correspondente aos carbonos da etila estão em 61,4 ppm ( $\text{C}_i$ ) e 14,1 ppm ( $\text{C}_j$ ). Em 55,6 e 56,9 ppm há os sinais dos carbonos  $\alpha\text{-N}$   $\text{C}_d$  e  $\text{C}_e$ . Observa-se em 68,7 ppm o sinal do carbono de junção de anel  $\text{C}_a$ , e do carbono do enol em 94,5 ppm e, por fim, em 165,9 ppm e 165,8 ppm os sinais referentes aos carbonos  $\text{C}_h$  e  $\text{C}_g$ .



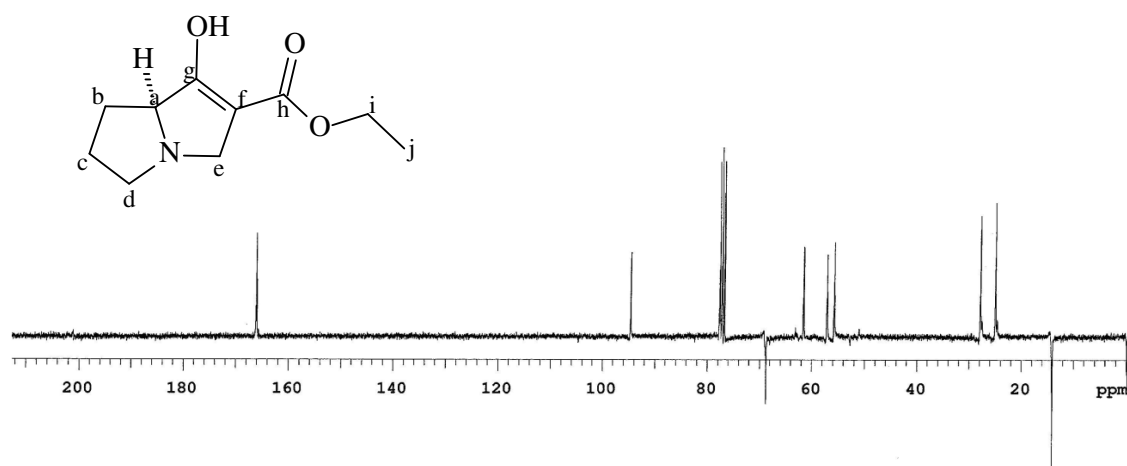
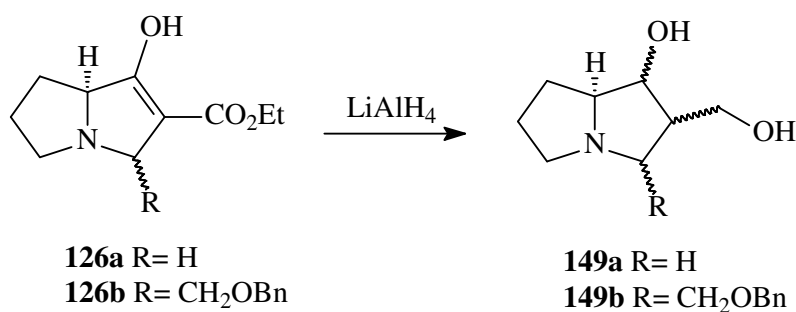


Figura 19: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **126a**.

### 5.3 REDUÇÃO DOS ENOLÉSTERES

Com o intuito de chegar a análogos das hiacintacinas, resolveu-se reduzir o grupo enoléster bicíclico **126a-b** e, para isso utilizou-se como agente redutor  $\text{LiAlH}_4$ . Percebeu-se que com 2,5 eq de  $\text{LiAlH}_4$  a reação não ocorria. Aumentou-se a proporção de  $\text{LiAlH}_4$  para 4 eq e nos primeiros ensaios realizados, os análogos 3-deoxihiacintacina A protegida (**149a**) e a 2-homohiacintacina A protegida (**149b**) foram obtidos com rendimento, não otimizado, de cerca de 50% e foram submetidos a testes biológicos como agentes acaricida e fungicida<sup>68;69</sup> (Esquema 31).



Esquema 31: Redução dos enolésteres **126a-b**.

Com o intuito de otimizar as condições reacionais, e na medida em que tivemos dificuldade na reprodutibilidade destas reações, novos procedimentos foram realizados com o enoléster **126a** tendo THF como solvente, descritos na Tabela I. Resolveu-se inicialmente baixar a temperatura de reação como uma forma de minimizar a degradação do material de

partida (Entrada 3), porém o espectro de RMN <sup>1</sup>H apresentava sinais referentes ao grupamento etila do enoléster. Sendo assim aumentou-se a quantidade de hidreto utilizado, numa tentativa de forçar a redução e evitar perdas por possível presença de umidade no sistema (Entrada 4). Além disso, com o intuito de aumentar a solubilidade do material de partida e deslocar o equilíbrio para a forma ceto, adicionaram-se 3 eq de Et<sub>3</sub>N e inverteu-se a ordem de adição do hidreto: ao invés de adicionar gota-a-gota uma solução do material de partida a uma suspensão de hidreto, adicionou-se lentamente e em pequenas porções o hidreto no enoléster (Entradas 5 e 6). Novamente, as análises realizadas demonstraram a presença do grupamento éster no produto obtido.

Como percebeu-se que a redução não estava sendo realmente efetiva, os ensaios posteriores foram realizados aumentando-se a temperatura de reação, mas novamente não foi observada a formação do diol **149a** correspondente.

**Tabela I-** Tentativas de redução do enoléster **126a**.

Entrada	Redutor (nº eq.)	Base	Temperatura (°C)	Tempo (h)
1	2,5	-	t.a.	7 <sup>a,b,d</sup>
2	4	-	t.a.	7 <sup>a,b,d</sup>
3	4	-	-78	7. <sup>b</sup>
4	10	-	-78	7. <sup>b</sup>
5	10	-	-78	7 <sup>c</sup>
6	15	Et <sub>3</sub> N (3 eq)	-78	7 <sup>c</sup>
7	15	-	-78 a -20	7 <sup>c</sup>
8	4	-	-20	7 <sup>b</sup>
9	15	-	-20 a 0	7 <sup>c</sup>
10	4	-	0	7 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> a adição do hidreto ocorreu a 0°C.

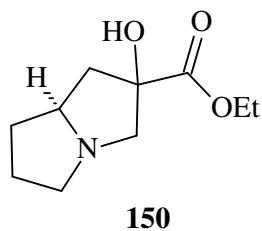
<sup>b</sup> adicionou-se uma solução do enoléster em THF sobre uma suspensão do LiAlH<sub>4</sub> em THF.

<sup>c</sup> adição do hidreto em pequenas porções sobre uma solução do enoléster em THF.

<sup>d</sup> reação não ocorre.

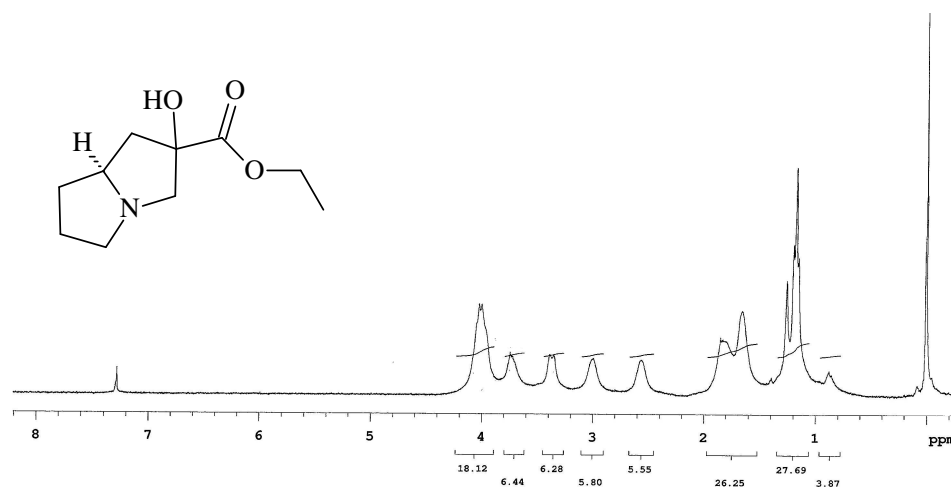
Vários testes foram realizados, e o mesmo produto (**150**) sempre foi obtido e, embora apresentasse sinais não condizentes com o diol esperado, resolveu-se elucidar sua estrutura a fim de verificar o comportamento do enoléster frente ao LiAlH<sub>4</sub>.

De acordo com as análises realizadas podemos afirmar que o produto obtido da redução do enoléster **126a** com LiAlH<sub>4</sub> é o  $\alpha$ -hidroxiéster **150** (Figura 20). A presença da hidroxila na posição  $\alpha$ -éster pode ser o motivo de não ser possível a redução do grupamento éster, uma vez que há a possibilidade da formação de ligação de hidrogênio com a carbonila, estabilizando o sistema



**Figura 20:** Estrutura do produto de redução do enoléster **126a**.

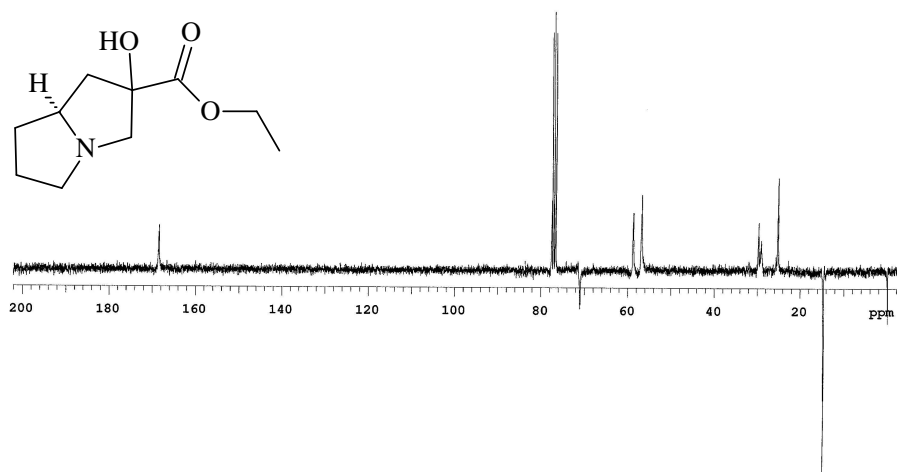
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  todos os sinais apresentam-se alargados, de difícil interpretação (Figura 21).



**Figura 21:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto de redução **150**.

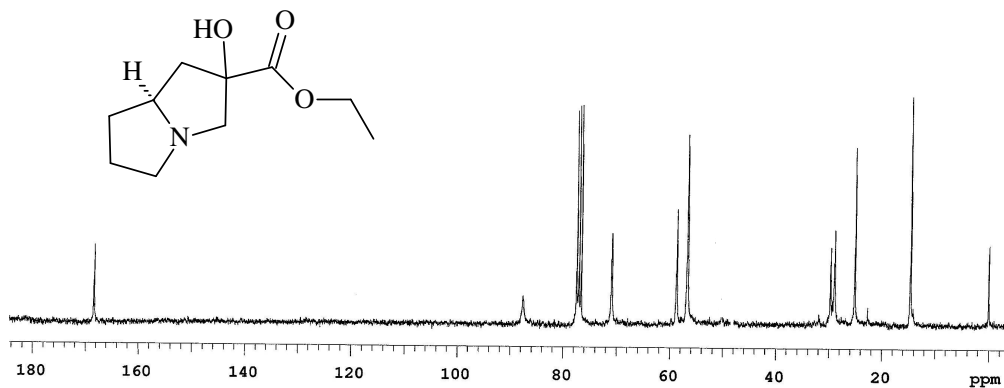
O diol **149a** desejado deveria apresentar no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT), sinais referentes a três metinos, porém no espectro do composto obtido apresenta apenas um sinal em 71,0 ppm. A etoxila caracterizada pelo sinal do carbono da metila em 14,6 ppm e pelo sinal do carbono carbonílico em 168,9 ppm. Podemos perceber que o sinal está mais desblindado quando comparado com o material de partida (165,9 ppm) indicando uma perda de conjugação do sistema. Em 56,7 ppm e 58,7 ppm dois sinais referentes à  $\text{CH}_2$ , dos carbonos  $\alpha\text{-N}$  ( no sistema enoléster os deslocamentos eram de 55,6 e 56,9 ppm).

Os carbonos do ciclo não substituído, no bicyclo **126a**, encontravam-se em 24,8 e 27,7 ppm. Agora um conjunto de três sinais em 25,1; 29,0 e 29,7 ppm, evidencia que um novo  $\text{CH}_2$ , mais blindado, foi criado.



**Figura 22:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto de redução **150**.

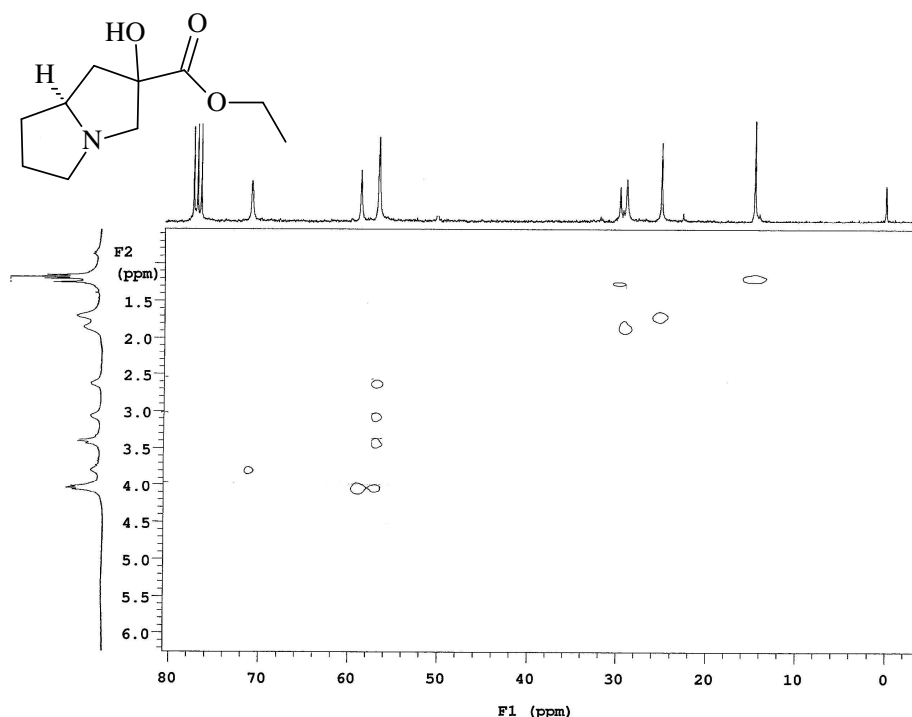
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta um sinal pouco intenso em 87,5 ppm, podendo se tratar de um carbono quaternário pois no material de partida o sinal do carbono do enol apresentava um deslocamento químico de 94,5 ppm.



**Figura 23:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto de redução **150**.

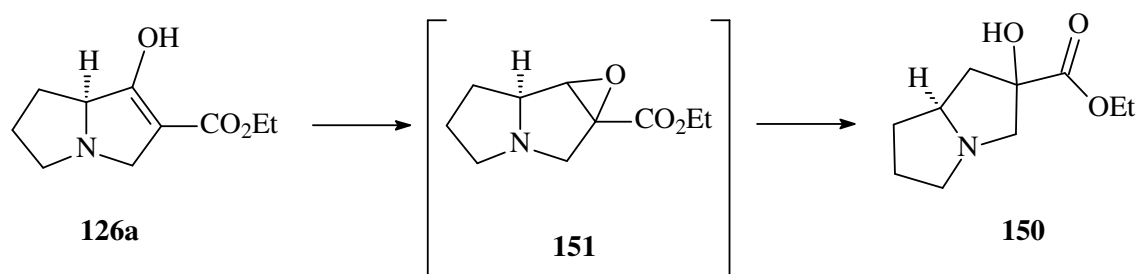
No espectro de RMN HMQC o sinal do carbono metílico tem correlação com os hidrogênios do multiplete entre 1,15 e 1,39 ppm, neste multiplete bastante blindado encontra-se também os sinais dos hidrogênios do novo  $\text{CH}_2$  criado, pois apresenta correlação com o sinal em 29,7 ppm no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , evidenciando tratar-se de um carbono de ciclo não substituído. Outras correlações evidenciadas são as dos carbonos mais blindados do ciclo não substituído em 24,8 e 27,7 ppm com os sinais na região de 1,6 -1,8 ppm no espectro de hidrogênio. Um fato bastante relevante é que o sinal em 56,7 ppm refere-se a dois carbonos,

que apresenta quatro acoplamentos com o espectro de hidrogênio, sugerindo tratar-se de 2CH<sub>2</sub> (α-N) e o sinal de seus hidrogênios apresentam-se desdobrados em 2 conjuntos de sinais, o primeiro em 2,57 e 2,99 ppm e o segundo em 3,35 e 4,02 ppm. Dessa forma é possível afirmar que o sinal em 58,7 ppm é referente ao carbono metilênico da carbonila, confirmado pela correlação com o sinal em 4,02 ppm no espectro de hidrogênio. Por fim o sinal em 3,74 ppm tem correlação com o sinal do carbono metínico em 71,0 ppm.



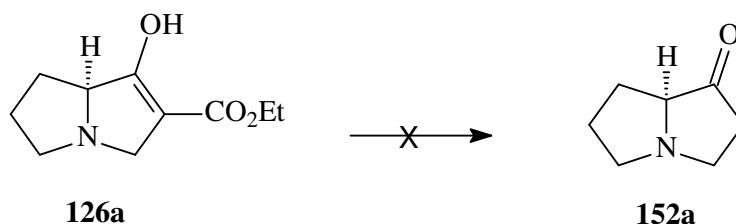
**Figura 24:** Espectro de RMN HMQC do composto de redução **150**.

Um possível caminho para a obtenção do composto **150** seria através da abertura do epóxido **151** por uma reação de S<sub>N</sub>2, porém não há nenhuma evidência da formação deste epóxido, sendo apenas uma suposição dada às condições reacionais e o produto obtido (Esquema 30).



**Esquema 32:** Possível caminho de reação para a obtenção do composto **150**.

Uma vez que as reações de redução do enoléster **126a** com  $\text{LiAlH}_4$ , não se mostraram reprodutíveis na obtenção do diol **149a**, resolveu-se reduzir a estabilidade do enoléster **126a**, gerada pela conjugação, através de uma reação de descarboxilação via saponificação (Esquema 33). Diferentes procedimentos foram testados (Tabela II), com variações das bases utilizadas e suas concentrações, tempo e temperatura, porém em nenhum dos casos constatou-se a formação da ciclopentanona desejada (**152a**).



**Esquema 33:** Tentativas de descarboxilação do biciclo **126a**.

**Tabela II-** Condições reacionais testadas para a descarboxilação do enoléster **126a**.

Entrada	Condições de saponificação				Condições de descarboxilação		
	Base	Solvente	Temperatura	Tempo	pH (HCl 10%)	Temperatura	Tempo
1	NaOH 1M	THF	Refluxo	30 min	1	Refluxo	3 h <sup>a</sup>
2	LiOH 2M	THF	Refluxo	12h	5	Refluxo	3 h <sup>a</sup>
3	LiOH 2M	THF	Refluxo	12h	2	Refluxo	3 h <sup>a</sup>
4	NaOH 1,6M	EtOH	t.a.	30 min	5	Refluxo	6 h <sup>a</sup>
5	KOH 1,6M	EtOH	60 °C	30 min	5	t.a.	1 h <sup>a</sup>

<sup>a</sup> obtenção de uma mistura complexa de produtos.

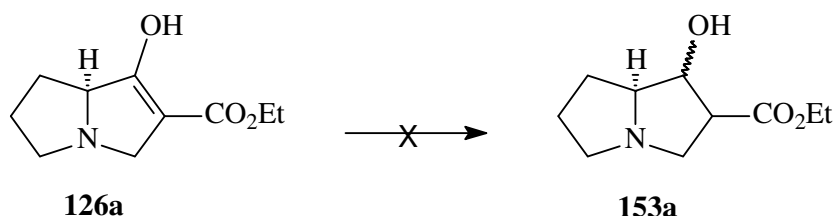
Reações usando irradiação microondas também foram testadas (Tabela III), tanto com sistema aberto (Entradas 1 e 2), onde a temperatura do sistema é a de refluxo do solvente (EtOH), quanto em sistema selado (Entradas 3 e 4), onde a temperatura foi de 100 °C com potência de 100W. Mas também não houve formação do composto **152a** esperado.

**Tabela III** – Tentativas de descarboxilação do enoléster **126a** por irradiação de microondas.

Entrada	Base	Solvente	Temperatura	Tempo	pH (HCl 10%)
1	NaOH 1,6M	EtOH	76 °C	10 min	1 <sup>a</sup>
2	NaOH 2,5M	EtOH	76 °C	20 min	1 <sup>a</sup>
3	NaOH 2,5M	EtOH	100 °C	10 min	1 <sup>a</sup>
4	NaOH 5M	EtOH	100 °C	20 min	1 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> obtenção de uma mistura complexa de produtos.

Os testes realizados de descarboxilação do enoléster **126a** não lograram êxito, sendo assim resolveu-se testar a redução da porção enol deste composto (Esquema 34). Optou-se pela utilização de hidretos de boro, que são capazes de reduzir cetonas na presença de grupamentos ésteres, além de serem compatíveis com solventes próticos, inclusive ácidos carboxílicos. Os dados da Tabela IV mostram que as reduções tanto com NaBH<sub>4</sub>, quanto com o acilóxiboroidreto que é um redutor mais brando, não se mostraram eficientes na obtenção do composto **153a** desejado. Em todos os casos constatou-se a degradação do material de partida em uma mistura complexa de produtos.



**Esquema 34:** Tentativas de redução do enol do composto **126a**.

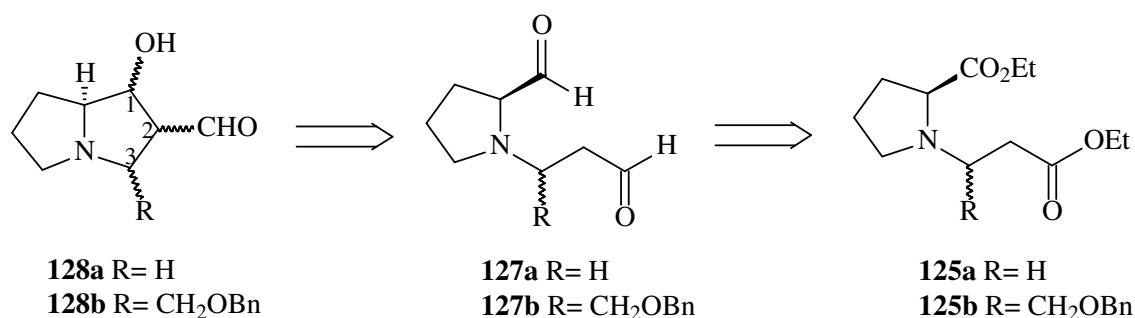
**Tabela IV-** Tentativas de redução do enol do composto **126a**.

Entrada	Redutor	Solvente	Temperatura	Tempo
1	NaBH <sub>4</sub> (1 eq)	THF	t.a.	60 h <sup>a</sup>
2	NaBH <sub>4</sub> (3 eq)	THF/MeOH	0°C – t.a.	<i>overnight</i> <sup>a</sup>
3	NaBH <sub>4</sub> (3 eq)	MeOH	0°C – t.a.	24 h <sup>a</sup>
4	NaBH <sub>4</sub> (3 eq)	MeOH	0°C – t.a.	3 dias <sup>a</sup>
5	NaBH <sub>4</sub> (3 eq)	EtOH	0°C – t.a.	1,5 h <sup>a</sup>
6	NaBH <sub>4</sub> (6 eq)	EtOH	0°C – t.a.	1,5 h <sup>a</sup>
7	NaBH <sub>4</sub> /AcOH	CH <sub>3</sub> CN	0°C – t.a.	2 h <sup>a</sup>
8	NaBH(OAc) <sub>3</sub> (2eq)	THF	-40 °C	1 h <sup>a</sup>

<sup>a</sup> obtenção de uma mistura complexa de produtos.

#### 5.4 NOVA ROTA SINTÉTICA PROPOSTA

Ainda que se tenha obtido um núcleo pirrolizidínico, a presença do CH<sub>2</sub> excedente na posição C2 após redução com LiAlH<sub>4</sub> dificultaria a obtenção das hiacintacinas naturais. Resolveu-se então chegar aos bicíclios **128a-b** por uma rota sintética que consiste na redução dos aminodíesteres **125a-b** aos dialdeídos **127a-b**, que por uma reação de condensação aldólica formaria o esqueleto presente nas hiacintacinas no estado de oxidação adequado (Esquema 35).



**Esquema 35:** Nova rota sintética proposta para a obtenção dos biciclos nitrogenados **128a-b**.

Tentativas de redução dos aminodiósteres **125a-b** utilizando-se DIBAL-H foram realizadas (Tabela V), porém não foi possível a obtenção dos dialdeídos **127a-b**, mas sim uma mistura complexa de materiais.

**Tabelas V-** Tentativas de obtenção dos dialdeídos **127a-b** pela redução dos aminodiósteres **125a-b**.

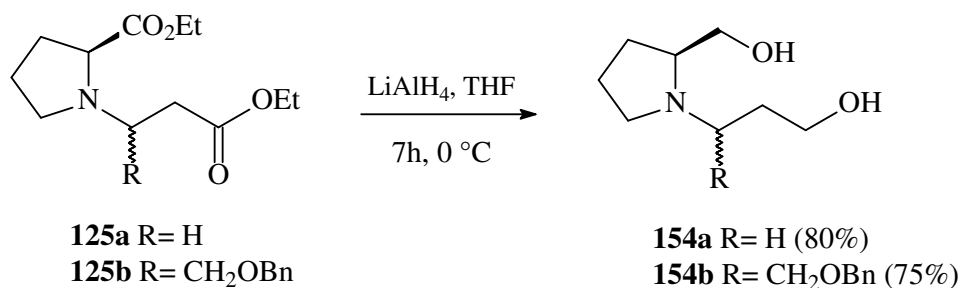
Entrada	Redutor	Solvente	Temperatura	Tempo
1	DIBAL-H (2 eq)	tolueno	-95°C a t.a.	4 h <sup>a,b</sup>
2	DIBAL-H (3,5 eq)	tolueno	-95°C a t.a.	<i>overnight</i> <sup>a,b</sup>
3	DIBAL-H (3,5 eq)	tolueno	-95°C a t.a.	32 h <sup>a,b</sup>
4	DIBAL-H (6 eq)	tolueno	-95 °C a t.a.	7 h <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> mistura complexa de materiais

<sup>b</sup> reação acompanhada por CCD

Como não foi possível a redução direta dos aminodiósteres **125a-b**, resolveu-se então reduzi-los aos dióis correspondentes e posteriormente oxidá-los aos dialdeídos **127a-b**.

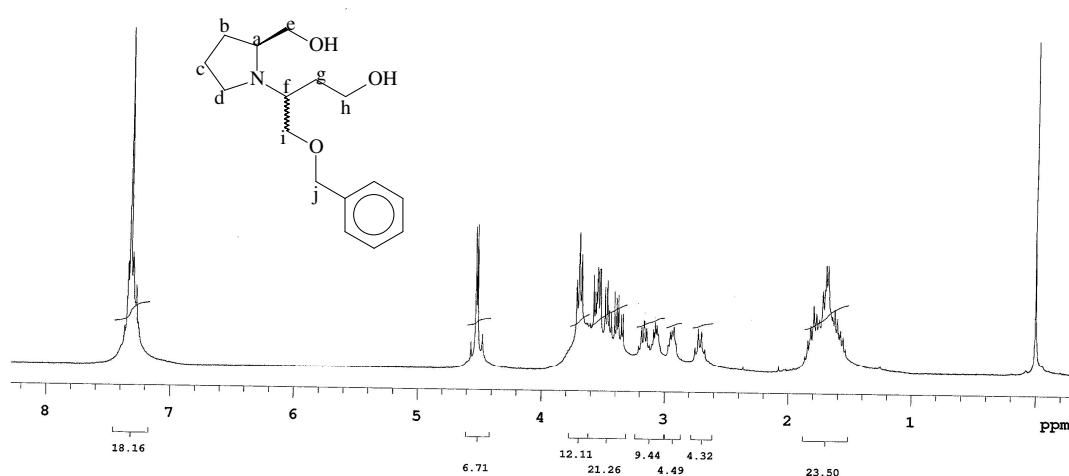
A redução foi realizada utilizando-se 4 eq de LiAlH<sub>4</sub>. Os dióis **154a-b** foram obtidos com rendimentos entre 75-80 % (Esquema 36).



**Esquema 36:** Redução dos aminodiósteres **125a-b** aos dióis **154a-b**.



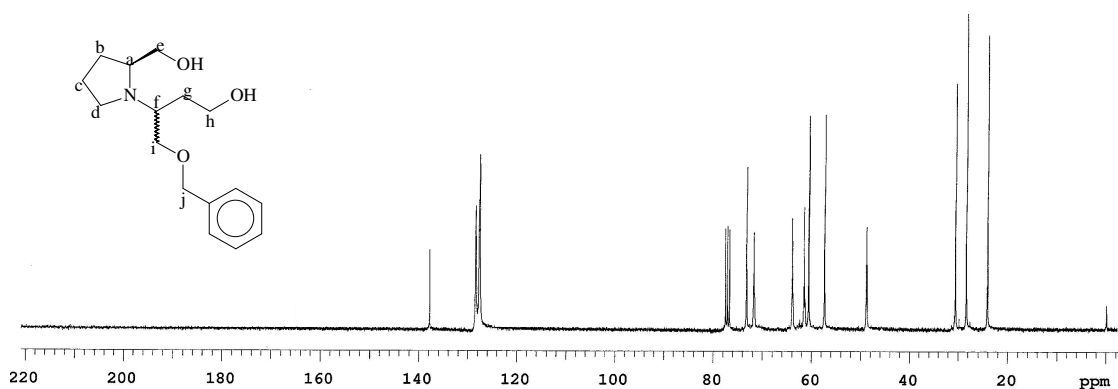
Com o auxílio de análises de RMN COSY e HMQC (ver anexo) foi possível atribuir, no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **154b** (Figura 25), os sinais entre 7,4-7,2 ppm referentes aos hidrogênios da porção aromática. Entre 4,6-4,4 ppm sinais referente aos  $\text{H}_j$ , e os sinais dos hidrogênios metilênicos  $\text{H}_e$ ,  $\text{H}_h$  e  $\text{H}_i$  vizinhos aos oxigênios entre 3,7-3,4 ppm. Em 3,3 ppm multipletto referente ao hidrogênio  $\alpha$ -N  $\text{H}_f$ . Em 3,1 ppm multipletto do  $\text{H}_a$ . O sinal dos hidrogênios  $\text{H}_d$ , igualmente vizinhos ao nitrogênio, aparecem desdobrados no espectro em dois multipletos em 2,9 ppm e 2,7 ppm. Por fim o multipletto entre 1,5-1,8 ppm refere-se aos hidrogênios mais blindados  $\text{H}_c$ ,  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_g$ .



**Figura 25:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **154b**.

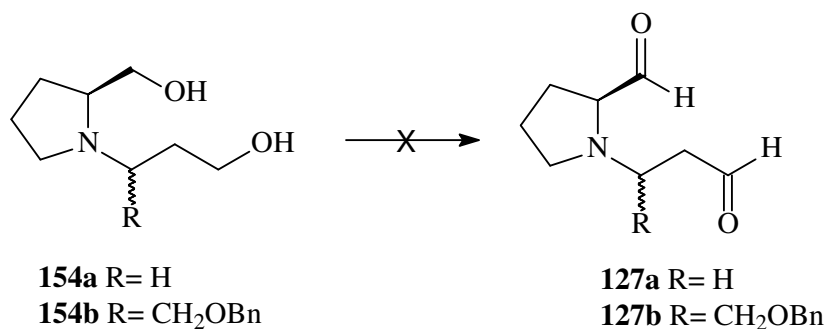
Através de análise de RMN  $^{13}\text{C}$  (ver anexo) foi possível constatar que o composto **154b** encontra-se como uma mistura de diastereoisômeros. Procedeu-se a purificação deste diol, através de cromatografia em coluna tendo alumina neutra como fase estacionária, e foi possível a separação de um dos diastereoisômeros, confirmado pela análise de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 26). Correlacionando-se os deslocamentos químicos entre os sinais no espectro da mistura e no espectro do composto isolado podemos dizer que se trata do isômero majoritário, e a sua estereoquímica será averiguada.

Na região entre 137,0 e 127,0 ppm sinais dos carbonos aromáticos. Os sinais referentes aos carbonos  $\text{C}_j$ ,  $\text{C}_i$ ,  $\text{C}_e$  e  $\text{C}_h$ , vizinhos aos oxigênios, estão em 73,2; 71,6; 63,8; e 61,4 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos  $\alpha$ -nitrogênio  $\text{C}_a$ ,  $\text{C}_f$ , e  $\text{C}_d$  em 60,5; 57,3 e 48,7 ppm, respectivamente. Por fim, podemos identificar os sinais em 30,5; 28,3 e 24,0 ppm, como sendo dos carbonos  $\text{C}_g$ ;  $\text{C}_c$  e  $\text{C}_b$  respectivamente.



**Figura 26:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **154b**.

Para a oxidação dos dióis **154a-b** nos dialdeídos **127a-b** (Esquema 37), testaram-se oxidações com clorocromato de piridínio (PCC)<sup>70;71</sup> e ácido *o*-iodoxibenzóico (IBX)<sup>72</sup>, procedimentos clássicos para a oxidação de álcoois primários, porém em nenhum dos casos obteve-se o composto desejado, e sim uma mistura complexa de produtos (Tabela VI).



**Esquema 37:** Tentativas de oxidação dos dióis **154a-b**.

**Tabela VI:** Tentativas de oxidação dos dióis **154a-b** usando PCC e IBX como oxidantes.

Entrada	Oxidante	Temperatura	Solvente	PM 3Å <sup>d</sup>	Tempo
1	PCC (4eq)	t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	24 h <sup>a,b</sup>
2	PCC (4eq)	t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Sim	2 h <sup>a,b</sup>
3	PCC (4eq)	t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Sim	2 h <sup>a,c</sup>
4	PCC (2eq)	t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Sim	1 h <sup>a,c</sup>
5	IBX (8 eq)	refluxo	AcOEt	-	20 min <sup>a</sup>
6	IBX (6 eq)	refluxo	AcOEt	-	20 min <sup>a</sup>
7	IBX (4 eq)	t.a.	AcOEt	-	1 h <sup>a</sup>

<sup>a</sup> obtenção de uma mistura complexa de produtos;

<sup>b</sup> adição de uma solução do diol aos demais reagentes;

<sup>c</sup> adição de uma solução de PCC aos demais reagentes;

<sup>d</sup> PM = Peneira Molecular

Sendo que os testes com PCC e IBX não deram resultados satisfatórios, resolveu-se investigar a oxidação dos dióis **154a-b** utilizando protocolos de oxidação de Swern<sup>73-75</sup>. A oxidação de Swern é um método clássico de transformação de álcoois primários e secundários em aldeídos e cetonas, respectivamente. Este tipo de oxidação evita o uso de metais pesados, como cromo, e pode ser realizada em condições muito suaves. Na Tabela VII são apresentadas as condições testadas para estas oxidações, porém os aldeídos **127a-b** não foram observados.

**Tabela VII:** Tentativas de oxidação dos dióis **154a-b** usando protocolo de Swern.

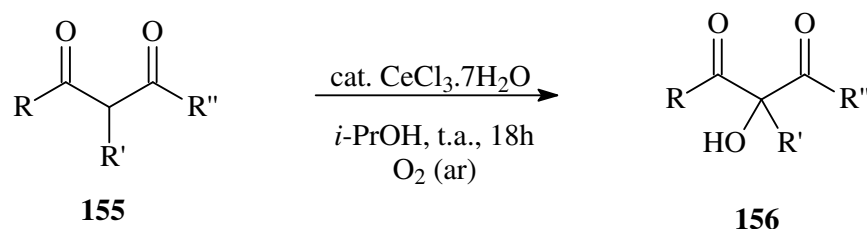
Entrada	Condições <sup>a</sup>		
	Proporção Cloreto de Oxalila: DMSO: Et <sub>3</sub> N	Temperatura	Tempo
1	2,4 : 4,2 : 9,9	-78°C	4h <sup>b</sup>
2	2,2 : 4,4 : 10	-60 °C - t.a.	3h <sup>b</sup>
3	4,4 : 9,6 : 10	-20°C	4h <sup>b</sup>
4	8,8 : 19,2 : 15	-20°C	4h <sup>b</sup>

<sup>a</sup> todas as reações foram realizadas tendo como solvente o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>b</sup> obtenção de uma mistura complexa de produtos;

Tendo em vista que os aldeídos **127a-b** não foram obtidos com sucesso, a segunda rota sintética proposta não se torna viável.

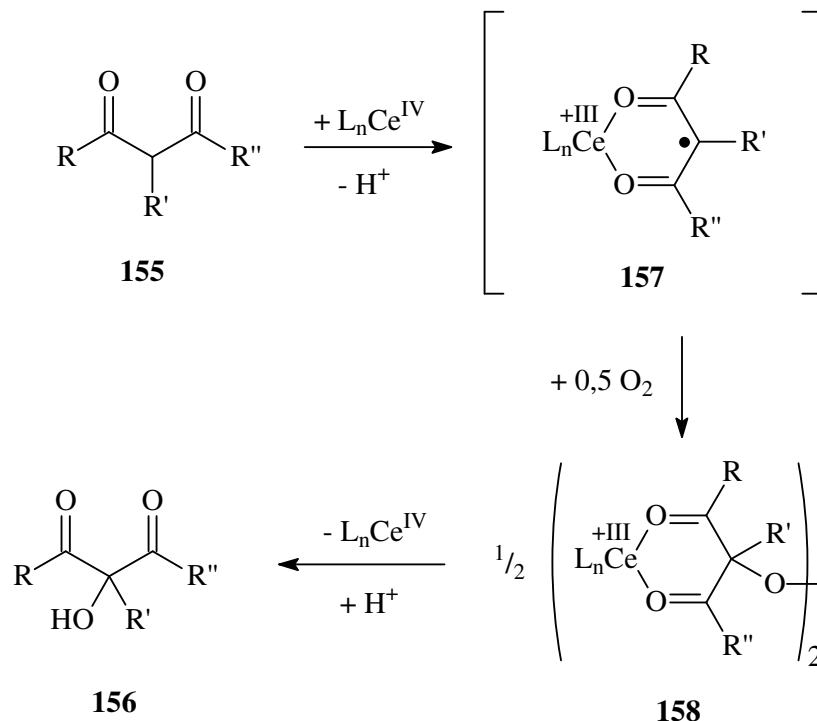
Christoffers e colaboradores<sup>76</sup> relataram uma nova reação de  $\alpha$ -hidroxilação de compostos  $\beta$ -carbonílicos catalisada por cloreto de cério heptaidratado (CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O) (Esquema 38), um material barato e não-tóxico. A característica-chave desta reação é a utilização do oxigênio molecular atmosférico como oxidante, que pode ser considerado ideal em termos de desenvolvimento econômico e ecológico.



**Esquema 38:**  $\alpha$ -hidroxilação de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos descrita por Christoffers e colaboradores.

Em 2009, este mesmo grupo<sup>77</sup> apresenta uma proposta mecanística para esta reação, mostrada no Esquema 39. O composto  $\beta$ -dicarbonílico **155** é oxidado pela espécie Ce(IV) em

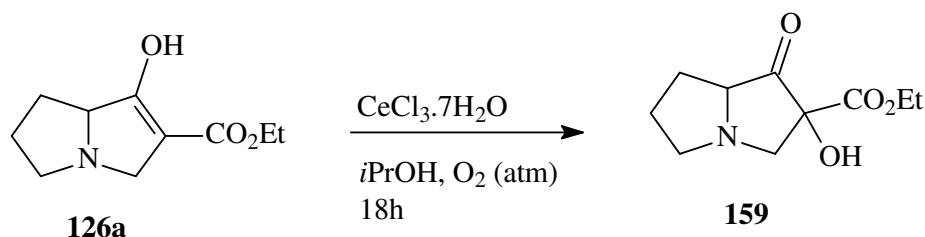
solução para formar o complexo **157** com um elétron não emparelhado na posição  $\alpha$ . Este último poderia formar espécies peróxidos, como o dímero **158**, que reoxida dois equivalentes do Ce(III) formando dois equivalentes do produto hidroxilado **156**. No entanto, os autores afirmam que não fica claro se as espécies peróxidos desempenham realmente esta função.



**Esquema 39:** Proposta mecanística para a  $\alpha$ -hidroxilação de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos catalisada por Ce(IV), descrita por Christoffers e colaboradores.

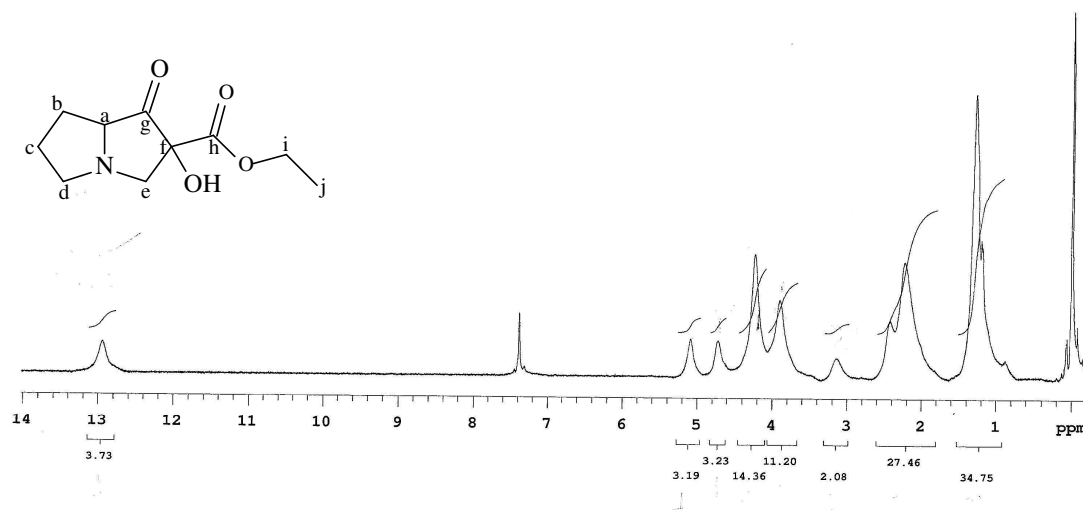
Com base neste estudo, e de posse do composto enoléster **126a** preparado a partir da condensação de Dieckmann do aminodiester **125a**, mostrado no Esquema 30 da página 37, resolveu-se investigar a  $\alpha$ -hidroxilação do enoléster **126a**. Esta metodologia apresenta duas vantagens: a quebra da estabilização provocada pela conjugação do enoléster, e a inserção de uma hidroxila em C2, que está presente nos compostos-alvo.

Realizou-se a  $\alpha$ -hidroxilação do enoléster **126a** utilizando 15 mol% do catalisador  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$  e verificou-se a formação do composto oxidado **159** num rendimento de 45%. Aumentando a proporção de  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$  para 30 mol%, percebeu-se um aumento significativo no rendimento, que passou para 95%, onde apenas uma filtração em celite (para remoção do metal) se faz necessária (Esquema 40).



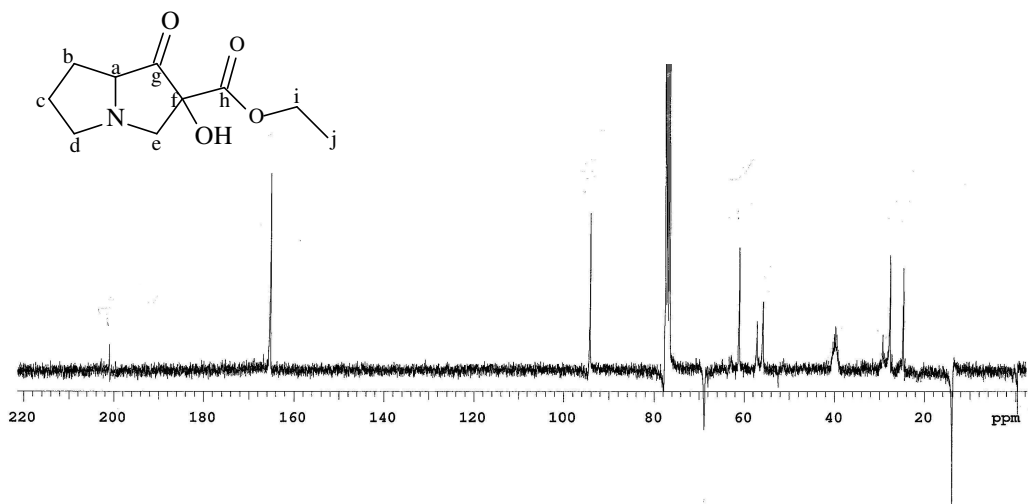
**Esquema 40:**  $\alpha$ -hidroxilação do enoléster **126a**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **159**, apresentado na Figura 27, apresenta sinais bastante alargados de difícil atribuição, provavelmente devido a interações moleculares do tipo ligação de hidrogênio presentes neste composto.



**Figura 27:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **159**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) é possível identificar o sinal do carbono carbonílico  $\text{C}_g$  em 200,9 ppm, em deslocamento químico típico de carbonila de cetona, evidenciando que não há mais enol. O sinal em 165,2 ppm refere-se ao carbono carbonílico  $\text{C}_h$  do éster. Observa-se em 94,2 ppm o sinal do carbono quartenário  $\text{C}_f$  e em 68,9 ppm o sinal do carbono cabeça de ponte  $\text{C}_a$ . Os sinais em 24,7 ppm e 27,6 ppm são relativos aos carbonos cíclicos  $\text{C}_c$  e  $\text{C}_b$  respectivamente. Os carbonos  $\alpha$ -nitrogênio cíclicos  $\text{C}_d$  e  $\text{C}_e$  apresentam deslocamento químico de 55,8 ppm e 57,1 ppm. Por fim, os sinais em 61,0 ppm e 13,9 ppm correspondem aos carbonos  $\text{C}_i$  e  $\text{C}_j$  da etila.



**Figura 28:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **153**.

Para a obtenção dos compostos-alvo, a descarboxilação de **159** se faz necessária. Apenas uma metodologia foi testada, via saponificação, seguindo o protocolo descrito na Entrada 5 da Tabela II na página 44, mas não se observou a formação do produto descarboxilado, apenas uma mistura complexa de compostos. Porém este é um resultado preliminar, apenas uma condição reacional foi aplicada, novas metodologias poderão ser investigadas, dando continuidade a este trabalho na obtenção das hiacintacinas  $A_1$  (**15**) e  $A_2$  (**16**).

## 6. CONCLUSÕES

Neste trabalho desenvolveu-se uma rota curta e convergente para a obtenção de esqueletos 4-zabibiciclo[3.3.0]octano dos alcalóides hiacintacina, intermediário que contém todos os carbonos existentes na estrutura dos compostos-alvo.

As reações de Michael entre os inoatos **123a-b** e o éster etílico da prolina **122b**, foram realizadas em condições brandas, gerando apenas adutos enamino-carbônicos **124a-b** com estereoquímica *E* da dupla ligação. A metodologia de redução destes compostos empregando o acilóxiboroidreto, gerado *in situ*, mostrou-se bastante eficiente na formação dos aminodiesteres **125a-b**, e com bons rendimentos.

Quanto às condensações de Dieckmann, duas metodologias foram empregadas com sucesso, tanto com sódio metálico quanto com hidreto de potássio, os enolésteres **126a-b** foram obtidos com rendimentos moderados sem necessidade de purificação.

Condições de redução do enoléster **126a** com  $\text{LiAlH}_4$  foram realizadas, e propiciaram a obtenção de um novo composto, que por análises de RMN provou-se tratar do  $\alpha$ -hidroxiéster **150**, porém o mecanismo envolvido nesta reação ainda é desconhecido.

Uma rota alternativa para a obtenção de bicíclis pirrolizidínicos **128a-b** foi proposta passando por intermediários-chave dialdeídos **127a-b**. A redução direta dos aminodiesteres com a utilização de DIBAL-H não se mostrou eficiente.

Os dióis **154a-b** foram preparados com bons rendimentos, através da redução com  $\text{LiAlH}_4$  dos aminodiesteres **125a-b**. Foi possível a separação do diastereoisômero majoritário do diol **154b**, que poderá permitir a determinação da configuração absoluta dos centros estereogênicos dos produtos. A transformação destes nos dialdeídos **127a-b** correspondentes, não foi bem sucedido, necessitando maiores estudos.

Com a utilização de 30 mol% de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  o composto  $\alpha$ -hidroxiéster **159** foi obtido com rendimento de 95% sem necessidade de purificação. A vantagem desta metodologia é que ela propicia a quebra da estabilidade do enoléster **126a** com a inserção da hidroxila em C2, substituinte que está presente nos compostos-alvo. Apenas uma metodologia de descarboxilação do composto **159** foi testada e não apresentou resultado satisfatório. Novos estudos deverão ser realizados para a obtenção dos alcalóides hiacintacina  $A_1$  (**15**) e  $A_2$  (**16**), a partir dos intermediários tanto enolésteres **126a-b** quanto do  $\alpha$ -hidroxiéster **159**.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os solventes utilizados neste trabalho foram purificados e secos antes do uso conforme procedimentos usuais<sup>78</sup>.

As análises de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C foram realizadas em um aparelho Varian VNMRs, operando a 300 e 75 MHz para as análises de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm) tendo como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) para RMN <sup>1</sup>H, quando o solvente for CDCl<sub>3</sub> e D<sub>2</sub>O. Nos espectros de RMN <sup>13</sup>C, o padrão interno foi o CDCl<sub>3</sub>.

As multiplicidades dos sinais nas análises de ressonância magnética nuclear foram expressas de maneira abreviada: s, singlete; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; sl, sinal largo. As constantes de acoplamento (*J*) foram medidas em Hertz (Hz).

As reações em forno de microondas foram realizadas em um reator de microondas monocromado CEM, modelo Discover, pertencente ao Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LaSOM).

As rotações ópticas medidas foram registradas em um polarímetro Perkin-Elmer 341 utilizando-se lâmpada de sódio.

As análises elementares foram realizadas usando-se um equipamento Elementar Varian EL.

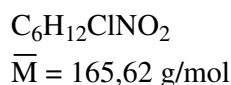
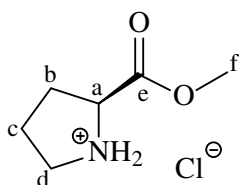


## 7.2 Esterificação da *L*-prolina (**121**)

### Procedimento Geral

A uma solução de 5,0 mmol da *L*-prolina em 7,5 mL do álcool (1,5 mL por mmol do aminoácido) a 0°C, adicionou-se lentamente e sob agitação 10 mmol de SOCl<sub>2</sub> (2 eq) recém destilado. Após a adição o sistema foi levado até temperatura de refluxo por 5 h. Encerrou-se a reação através de uma destilação à pressão atmosférica.

#### 7.2.1 Cloridrato de (2*S*)-prolinato de metila (**122a**):



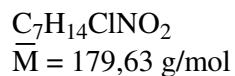
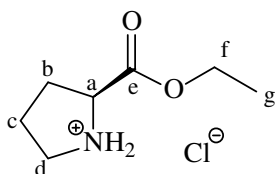
**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ:** 4,85 - 4,25 (1H<sub>a</sub>, m); 3,7 (3H<sub>f</sub>, s); 3,4 - 3,2 (2H<sub>d</sub>, m); 2,45 - 1,85 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) δ:** 170,5 C<sub>e</sub>; 60,0 C<sub>a</sub>; 54,0 C<sub>f</sub>; 46,5 C<sub>d</sub>; 28,0 C<sub>b</sub>; 23,0 C<sub>c</sub>.

Óleo amarelo claro. Rendimento: 73%

[α]<sub>D</sub> = - 29 (C = 2,14; metanol)

#### 7.2.2 Cloridrato de (2*S*)-prolinato de etila (**122b**):



**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ:** 4,4 - 4,2 (1H<sub>a</sub>, m); 4,1 ( 2H<sub>f</sub>, q, *J* = 7,0 Hz); 3,4 - 3,2 (2H<sub>d</sub>, m); 2,4 - 1,8 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub>, m); 1,1 ( 3H<sub>g</sub>, t, *J* = 7,0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) δ:** 171,9 C<sub>e</sub>; 63,9 C<sub>f</sub>; 59,7 C<sub>a</sub>; 46,4 C<sub>d</sub>; 28,4 C<sub>b</sub>; 23,5 C<sub>c</sub>; 13,4 C<sub>g</sub>.

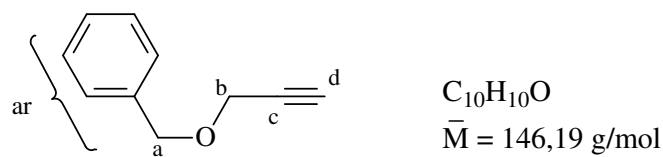
Óleo amarelo claro. Rendimento: 93%

[α]<sub>D</sub> = - 30 (C = 2,41; etanol)

### 7.3 Preparação do inoato **123b**<sup>43</sup>

#### 7.3.1 3-benziloxiprop-1-ino (**130**)

A uma suspensão de 0,54g de NaH (22,4 mmol; 1,6 eq) previamente lavado com 3x5mL de hexano, em 20 mL de DMF gotejou-se, à 0 °C e sob atmosfera inerte, 0,81mL de álcool propargílico (0,78g; 14 mmol). Após 45 min, foi adicionado, ainda a 0 °C. 2,2mL de brometo de benzila (3,11g; 18,2 mmol; 1,3 eq) deixando-se a reação atingir a temperatura ambiente e agitação por mais 3 h. Encerrou-se a reação adicionando-se 4 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e 5mL de H<sub>2</sub>O. Extraiu-se com Et<sub>2</sub>O/hexano 3:1 (5 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram concentrados, diluídos em 40 mL de Et<sub>2</sub>O e lavados com 3 x 10 mL de H<sub>2</sub>O para remoção do DMF. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se a vácuo.



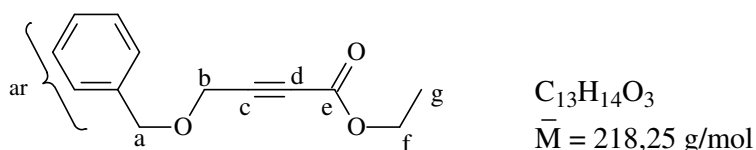
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,32 – 7,43 (5H<sub>ar</sub>, m); 4,61 (2H<sub>a</sub>, s); 4,17 (2H<sub>b</sub>, d, *J* = 2,4 Hz); 2,47 (1H<sub>d</sub>, t, *J* = 2,4 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ:** (137,2; 128,3; 128,0 ; 127,8) C<sub>ar</sub>; 79,6 C<sub>c</sub>; 74,6 C<sub>d</sub>; 71,4 C<sub>a</sub>; 56,9 C<sub>b</sub>.

Óleo incolor. Rendimento: Quantitativo

#### 7.3.2 4-Benziloxibut-2-inoato de etila (**123b**)<sup>43</sup>

Sobre uma solução de 1,46g do éter **130** (10,0 mmol) em 33 mL de THF, gotejou-se, sob atmosfera de argônio, à -78 °C, 9,6 mL de BuLi 1,25M 12,0 mmol; 1,2 eq). Após 30 min, adicionou-se 2,9 mL de cloroformiato de etila (30,0 mmol, 1,3 eq). Deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente. Encerrou-se a reação após 3 h, adicionando-se 9 mL de H<sub>2</sub>O. Neutralizou-se com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até pH = 7. Extraiu-se com 4 x 10 mL de Et<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca sob MgSO<sub>4</sub>, concentrada e destilada à pressão reduzida com adição de alguns cristais de BHT, fornecendo o inoato **123b**.



**RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δ:** 7,31 – 7,38 (5H<sub>ar</sub>, m); 4,62 (2H<sub>a</sub>, s); 4,29 (2H<sub>f</sub>, s); 4,20 (2H<sub>b</sub>, q, *J* = 7,1 Hz); 1,32 (3H<sub>g</sub>, t, *J* = 7,1 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ:** (153,1)C<sub>e</sub>; (136,7; 128,5; 128,1; 127,9)C<sub>ar</sub>; (83,1) C<sub>c</sub>; (78,2) C<sub>d</sub>; (72,0) C<sub>a</sub>; (35,1) C<sub>f</sub>; (56,7) C<sub>b</sub>; (14,0) C<sub>g</sub>.

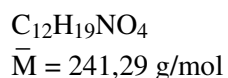
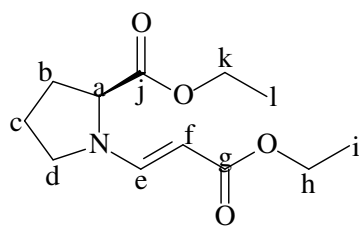
Óleo amarelo claro. Rendimento: 83%

#### 7.4 Preparação dos compostos enamino-carbônicos

##### Procedimento para a reação com o propiolato de etila (**123a**)

Sobre uma mistura do cloridrato de prolinato de etila (32,3 mmol) em 150 mL de acetonitrila adicionou-se a 0°C 8,4 mL de DIPEA (48,45 mmol, 1,5 eq). Após 30 min sob agitação e nesta temperatura, adicionou-se lentamente uma solução de 3,27 mL do propiolato de etila (32,3 mmol, 1 eq) em 50 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi submetida a aquecimento (60 – 65°C) por 48 h. Após este tempo, a reação foi encerrada evaporando o solvente à pressão reduzida. Purificou-se por cromatografia em coluna com alumina neutra, eluindo-se com hexano/acetato de etila.

##### 7.4.1 (*E*)-[(2'*S*)-2-carboetoxipirrolidinil]-prop-2-enoato de etila (**124a**)



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,57 (1H<sub>e</sub>, d, *J* = 13,2 Hz); 4,55 (1H<sub>f</sub>, d, *J* = 13,2 Hz); 4,20-4,00 (2H<sub>k</sub> + 1H<sub>h</sub> + 1H<sub>a</sub>, m); 3,50 – 3,20 (2H<sub>d</sub>, m); 2,20 – 1,94 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub>, m); 1,27 – 1,19 (3H<sub>i</sub> + 3H<sub>l</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 171,9 C<sub>j</sub>; 169,1 C<sub>g</sub>; 147,9 C<sub>e</sub>; 87,2 C<sub>f</sub>; 61,7 C<sub>a</sub>; 61,3 C<sub>k</sub>; 58,8 C<sub>h</sub>; 48,4 C<sub>d</sub>; 30,1 C<sub>b</sub>; 23,6 C<sub>c</sub>; 14,5 C<sub>i</sub>; 14,0 C<sub>l</sub>.

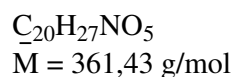
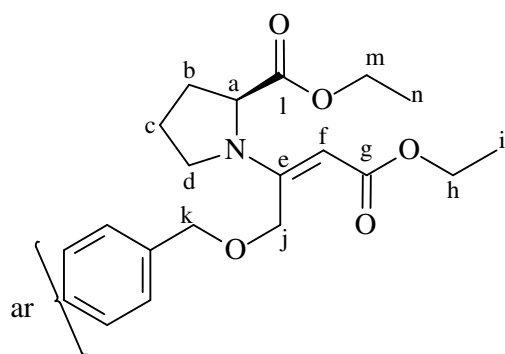
Óleo amarelo claro. Rendimento: 85%

[α]<sub>D</sub> = - 84 (C = 4,27; etanol)

## Procedimento para a reação com benzilóxi-2-butinoato de etila (**123b**)

A uma mistura de 25,2 mmol de cloridrato de prolinato de etila em 200 mL de acetonitrila, gotejou-se a 0° C e sob agitação, a DIPEA (37,8 mmol, 1,5 eq). Após 30 min, nesta mesma temperatura, adicionou-se uma solução de 5,49 g de benzilóxi-2-butinoato de etila (25,2 mmol, 1 eq) em 50 mL de acetonitrila. Retirou-se o banho de gelo e manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente por 6 dias. Encerrou-se a reação através de filtração em papel, para retirada do precipitado. Evaporou-se o solvente a vácuo e purificou-se por cromatografia em coluna com alumina neutra, eluindo-se com hexano/acetato de etila.

### 7.4.2 (2*E*,2'*S*)-4-benzilóxi-3-(2'*S*)carboetóxi-pirrolidinil)but-2-enoato de etila (**124b**)



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,41 – 7,20 (5H<sub>ar</sub>, m); 4,90 (2H<sub>f</sub>, m); 4,57-4,63 (1H<sub>a</sub> + 1H<sub>f</sub> + 1H<sub>j</sub>, m); 4,20 – 3,80 (2H<sub>h</sub> + 1H<sub>m</sub>, m); 3,50 – 3,20 (2H<sub>d</sub>, m); 2,20 – 1,80 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub>, m); 1,20 (3H<sub>n</sub> + 3H<sub>i</sub>, t, *J* = 7,1 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (APT) (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 172,7 C<sub>i</sub>; 168,8 C<sub>g</sub>; 155,9 C<sub>e</sub>; 138,1 C<sub>ar</sub>; 127 C<sub>ar</sub>; 88,5 C<sub>f</sub>; 72,2 C<sub>k</sub>; 64,1 C<sub>m</sub>; 60,9 C<sub>h</sub>; 60,5 C<sub>a</sub>; 58,7 C<sub>j</sub>; 48,3 C<sub>d</sub>; 46,0 C<sub>c</sub>; 30,4 C<sub>b</sub>; 14,5 C<sub>i</sub>; 14,0 C<sub>n</sub>.

Óleo amarelo. Rendimento: 83%

[α]<sub>D</sub> = - 28 (C = 1,82; etanol)

## 7.5 Redução dos compostos enamino-carbônicos.

### Método A

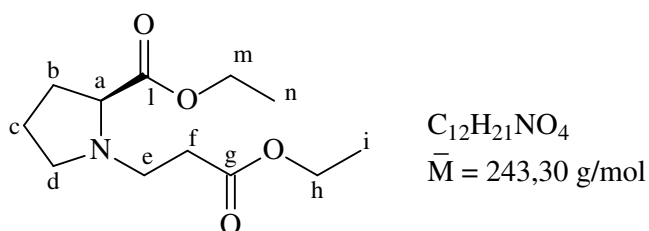
Sobre uma mistura de 140 mL de CH<sub>3</sub>CN/AcOH 5:1 adicionou-se à 0°C, 5,8 g de NaBH<sub>4</sub> (153mmol, 7 eq) em pequenas porções. Após o término do borbulhamento adicionou-se uma solução de 5,3 g do enaminoéster em 20 mL de acetonitrila (22 mmol, 1 eq). Retirou-se o banho de gelo e permitiu-se que a reação atingisse a temperatura ambiente,

permanecendo sob agitação por 4 h. A reação foi encerrada adicionando-se lentamente 40 mL de água. Com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> neutralizou-se a mistura reacional até pH = 7. As fases foram separadas, realizou-se uma extração (5 x 20 mL com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e o extrato orgânico foi seco sob MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, eluindo-se com acetato de etila/hexano.

#### Método B

Um reator contendo uma mistura de 1,54 mmol do enaminoéster **23a**, 215 mg de Pd/C 10 % e 18,5 mL de etanol foi purgado 2x com H<sub>2</sub> e submetido a uma pressão de 60 atm de H<sub>2</sub>. Após 6 dias de agitação à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional em celite lavando-se com 30 mL de AcOEt/Et<sub>2</sub>O 1:1. Evaporou-se o solvente a vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, eluindo-se com acetato de etila/hexano.

#### 7.5.1 S-2-etoxicarbonil-1-(2-etoxicarboniletil)pirrolidina (**125a**)



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4,23-4,00 (2H<sub>m</sub> + 2H<sub>n</sub>, m); 3,26 – 3,00 (2H<sub>d</sub> + 1H<sub>a</sub>, m); 2,79 – 2,73 (1H<sub>e</sub>, m); 2,57 – 2,40 (2H<sub>f</sub> + 1H<sub>e</sub>, m); 2,15 – 2,09 (1H<sub>c</sub>, m); 2,08 – 1,81 (2H<sub>c</sub> + 1H<sub>b</sub>, m) 1,30 – 1,20 (3H<sub>i</sub> + 3H<sub>n</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C (APT) (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 173,7 C<sub>g</sub>; 172,1 C<sub>i</sub>; 65,6 C<sub>a</sub>; 60,5 C<sub>m</sub>; 60,3 C<sub>h</sub>; 53,1 C<sub>e</sub>; 49,6 C<sub>d</sub>; 33,6 C<sub>f</sub>; 29,1 C<sub>b</sub>; 23,0 C<sub>c</sub>; 14,1 C<sub>i</sub>; 14,0 C<sub>n</sub>.

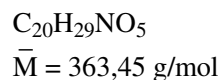
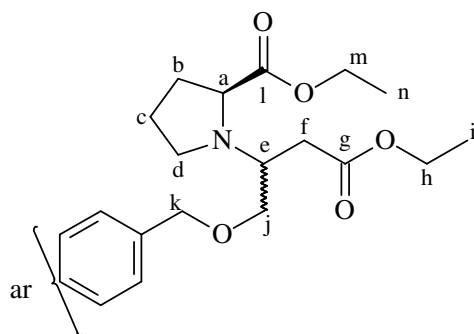
Óleo amarelo claro.

Rendimento método *a*: 85%

Rendimento método *b*: 75%

[α]<sub>D</sub> = - 50 (C = 4,23; etanol)

### 7.5.2 (2S)-1-benziloximetil-3-etoxi-3-oxopropilpirrolidina-2-carboxilato de etila (**125b**)



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,30 – 7,20 (5H<sub>ar</sub>, m); 4,49 (2H<sub>k</sub>); 4,17 (2H<sub>h</sub>, q,  $J = 7,1$  Hz); 4,09 (2H<sub>m</sub>, q,  $J = 7,1$  Hz); 3,45 (1H<sub>a</sub> + 1H<sub>e</sub> + 2H<sub>j</sub>, m); 3,12 – 3,01 (1H<sub>d</sub>, m); 2,8 – 2,5 (1H<sub>d</sub>); 2,59 – 2,53 (2H<sub>f</sub>, m); 2,15 - 1,70 (2H<sub>c</sub> + 1H<sub>b</sub>, m); 1,20 (3H<sub>n</sub> + 3H<sub>i</sub>, t,  $J = 7,1$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 174,5 C<sub>g</sub>; 172,2 C<sub>i</sub>; 138,0 C<sub>ar</sub>; 128,2 C<sub>ar</sub>; 127,2 C<sub>ar</sub>; 72,7 C<sub>k</sub>; 71,5 C<sub>j</sub>; 70,3 C<sub>m</sub>; 60,2 C<sub>a</sub>; 60,1 C<sub>h</sub>; 56,1 C<sub>e</sub>; 48,6 C<sub>d</sub>; 33,6 C<sub>f</sub>; 29,4 C<sub>b</sub>; 23,4 C<sub>c</sub>; 13,91 C<sub>i</sub>; 13,9 C<sub>n</sub>.

Óleo amarelo. Rendimento: 80%

$[\alpha]_D = -21$  (C = 2,56; etanol)

### 7.6 Ciclização dos compostos aminodiésteres

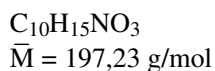
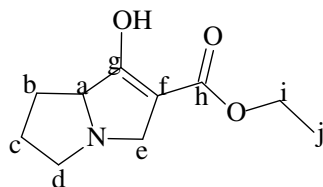
#### *Método A*

A uma solução do aminodiéster (7,42 mmol) em THF seco (30 mL), adicionou-se 29,7 mmol de sódio metálico (4 eq) sob atmosfera inerte. A reação foi aquecida a refluxo por 4h. Encerrou-se a reação adicionando-se lentamente HCl 3M até pH=1. Extrauiu-se 15 x 20 mL com  $\text{CHCl}_3$  e o extrato orgânico foi seco sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado.

#### *Método B*

A uma suspensão de 115 mg KH (2,85 mmol, 5 eq, previamente lavado 3 x 3 mL THF, para retirar o óleo mineral) em THF sob atmosfera inerte adicionou-se gota-a-gota uma solução de 140 mg do aminodiéster (0,57 mmol, 1 eq) em 3 mL de THF. Após 2h sob agitação encerrou-se a reação adicionando-se lentamente HCl 10% até pH =1. Extrauiu-se 15 x 10 mL com  $\text{CHCl}_3$ , e o extrato orgânico foi seco sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrado e concentrado.

7.6.1 1-hidróxi-2-(carboetóxi de etila)-4-azabiciclo[3,3,0]oct-1-eno (**126a**)



**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 5,05 (1H<sub>a</sub>, sl); 4,7 (1H<sub>e</sub>, d,  $J = 13\text{Hz}$ ); 4,34 - 4,23 (2H<sub>i</sub>, m); 3,92 - 3,82 (1H<sub>d</sub> + 1H<sub>e</sub>, m); 3,11 - 3,07 (1H<sub>d</sub>, m); 2,40 - 2,10 (2H<sub>b</sub> + 2H<sub>c</sub>, m); 1,34 (2H<sub>j</sub>, t,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ );

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 165,9 e 165,8 (C<sub>h</sub> + C<sub>g</sub>); 94,5 C<sub>f</sub>; 68,7 C<sub>a</sub>; 61,4 C<sub>i</sub>; 56,9 C<sub>d</sub>; 55,6 C<sub>e</sub>; 27,7 C<sub>b</sub>; 24,8 C<sub>c</sub>; 14,1 C<sub>j</sub>.

Análise Elementar:  $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot HCl$

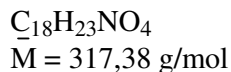
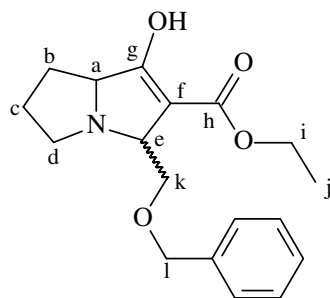
Calc.: C 51,40 %; H 6,90 %; Cl 15,17 %; N 5,99 %; O 20,54 %.

Exp.: C 51,42 %; H 7,35 %; N 5,67 %;

$[\alpha]_D = -4$  (C = 2,95; etanol)

Sólido marrom claro, isolado na forma de sal. Rendimento: 65%

7.6.2 1-hidróxi-2-(carboetóxi de etila)-3-benzilóximetil-4-azabiciclo[3,3,0]oct-1-eno (**126b**)



**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 7,3 - 7,2 (5H<sub>ar</sub>, m); 4,59 (2H<sub>i</sub>, s); 4,4 - 4,0 (1H<sub>e</sub> + 2H<sub>i</sub>, m); 3,9 - 3,6 (1H<sub>a</sub> + 1H<sub>k</sub>, m); 3,15 - 2,83 (2C<sub>d</sub>, m); 2,4 - 1,8 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub>, m); 1,2 (3H<sub>j</sub>, t,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (APT) ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 165,1 C<sub>h</sub>; 137,2 C<sub>ar</sub>; 127 C<sub>ar</sub>; 72,6 C<sub>i</sub>; 70,1 C<sub>a</sub>; 68,5 C<sub>e</sub>; 67,7 C<sub>k</sub>; 60,2 C<sub>i</sub>; 56,6 C<sub>d</sub>; 26,9 C<sub>b</sub>; 24,0 C<sub>c</sub>; 13,7 C<sub>j</sub>.

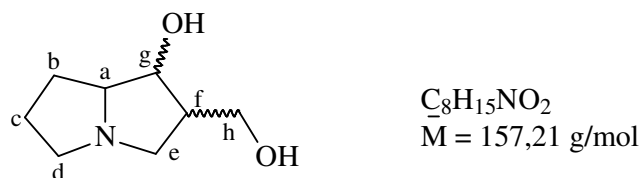
$[\alpha]_D = -10$  (C = 2,20; etanol)

Sólido marrom claro. Rendimento: 60%

## 7.7 Procedimento geral para a obtenção dos dióis **149a-b** e **154a-b**

A uma mistura de  $\text{LiAlH}_4$  (4 eq) em THF seco, adicionou-se a  $0^\circ\text{C}$  uma solução do aminodiéster em THF. Retirou-se o banho de gelo e a reação atingiu a temperatura ambiente onde permaneceu sob agitação por 7h. Adicionou-se água (0,14 mL por mmol do hidreto) e  $\text{NaOH}$  5% ( 0,23 mL por mmol do hidreto) mantendo-se sob agitação *overnight*. Filtrou-se a mistura reacional em funil de vidro sinterizado e concentrou-se o produto sob pressão reduzida.

### 7.7.1 1-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-azabicyclo[3,3,0]octano (**149a**)

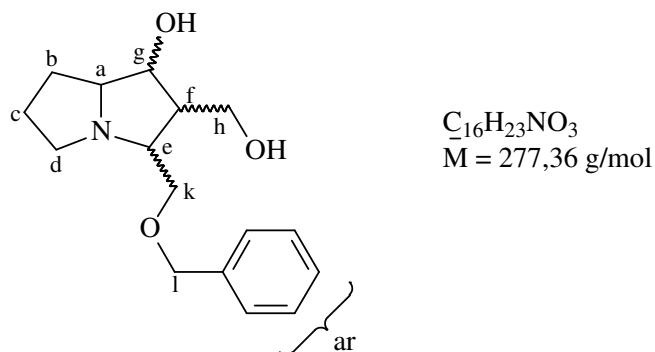


**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 4,96-4,62 (1 $\text{H}_g$ , m); 3,66-3,52 (2 $\text{H}_h$ , m); 2,62-2,31 (2 $\text{H}_d$  + 1 $\text{H}_a$  + 2 $\text{H}_e$ , m); 2,27-2,10 (1 $\text{H}_f$ , m); 2,02 - 1,45 (2 $\text{H}_c$  + 2 $\text{H}_b$ , m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 73,6  $\text{C}_g$ ; 65,7  $\text{C}_a$ ; 63,4  $\text{C}_h$ ; 58,1 $\text{C}_d$ ; 52,5  $\text{C}_e$ ; 36,4  $\text{C}_f$ ; 29,6  $\text{C}_b$ ; 23,2  $\text{C}_c$ .

Óleo amarelo. Rendimento: 60%

### 7.7.2 1-hidroxi-2-(hidroximetil)-3-benzilóximetil-4-azabicyclo[3,3,0]octano (**149b**).



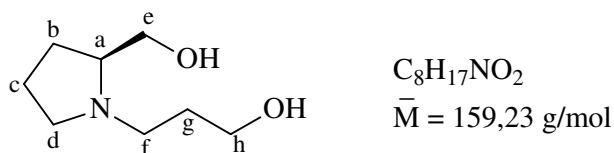
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7,3 – 7,2 (5 $\text{H}_{ar}$ , m); 4,51-4,37 (1 $\text{H}_g$  + 2 $\text{H}_l$ , m); 3,71-3,45 (1 $\text{H}_h$  + 2 $\text{H}_k$ , m); 3,37-2,70 (2 $\text{H}_d$  + 1 $\text{H}_a$  + 1 $\text{H}_e$ , m); 1,96-1,39 (2 $\text{H}_c$  + 2 $\text{H}_b$  + 1 $\text{H}_f$ , m).



**RMN <sup>13</sup>C (APT) (CDCl<sub>3</sub>) δ:** (137,4; 128,2; 127,7; 127,6) C<sub>ar</sub>; 73,3 C<sub>i</sub>; 72,3 C<sub>g</sub>; 69,3 C<sub>k</sub>; 67,5 C<sub>a</sub>; 66,6 C<sub>e</sub>; 54,8 C<sub>d</sub>; 51,1 C<sub>f</sub>; 28,4 C<sub>b</sub>; 24,2 C<sub>c</sub>.

Óleo amarelo. Rendimento: 55%

### 7.8.3 1-(3-hidroxiopropil)-2-hidroxi-pirrolidina (**154a**)



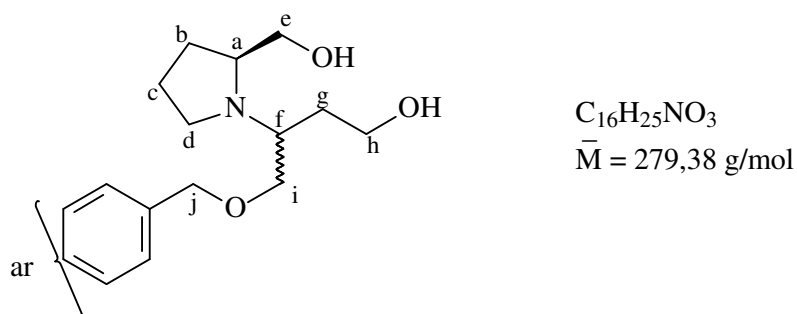
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 4,96-4,62 (1H<sub>g</sub>, m); 3,66-3,52 (2H<sub>h</sub>, m); 2,62-2,31 (2H<sub>d</sub> + 1H<sub>a</sub> + 2H<sub>e</sub>, m); 2,27-2,10 (1H<sub>f</sub>, m); 2,02 - 1,45 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C (APT) (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 73,6 C<sub>g</sub>; 65,7 C<sub>a</sub>; 63,4 C<sub>h</sub>; 58,1C<sub>d</sub>; 52,5 C<sub>e</sub>; 36,4 C<sub>f</sub>; 29,6 C<sub>b</sub>; 23,2 C<sub>c</sub>.

Óleo amarelo. Rendimento: 80%

$[\alpha]_D = -44$  (C = 2,65; etanol)

### 7.8.4 (2'S)-3-benziloximetil-3-(2'hidroximetil)-propan-1-ol (**154b**)



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,4 – 7,2 (5H<sub>ar</sub>, m); 4,4 (2H<sub>j</sub>, s); 3,8 – 3,3 (2H<sub>e</sub> + 2H<sub>h</sub> + 2H<sub>i</sub>, m); 3,3 – 3,0 (1H<sub>a</sub>, m); 3,0 – 2,6 (2H<sub>d</sub> + 1H<sub>f</sub>, m); 1,8 – 1,5 (2H<sub>c</sub> + 2H<sub>b</sub> + 2H<sub>g</sub>, m).

**RMN <sup>13</sup>C (APT) (CDCl<sub>3</sub>) δ:** 138,0 C<sub>ar</sub>; 128,0 C<sub>ar</sub>; 73,5 C<sub>j</sub>; 71,4 C<sub>i</sub>; 64,4 C<sub>h</sub>; 63,7 C<sub>e</sub>; 62,2 C<sub>a</sub>; 61,3 C<sub>d</sub>; 57,5 C<sub>f</sub>; 48,9 C<sub>g</sub>; 30,4 C<sub>c</sub>; 28,2 C<sub>b</sub>.

Análise Elementar: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>.AcOH

Calc.: C 63,69 %; H 8,61 %; N 4,13 %; O 23,57 %.

Exp.: C 63,90 %; H 8,68 %; N 4,40 %; O 23,02 %.

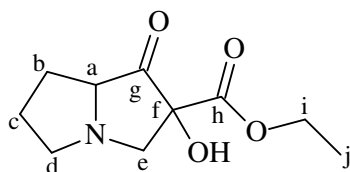
$[\alpha]_D = -13$  (C = 2,85; etanol)

Óleo amarelo claro, isolado na forma de sal. Rendimento: 75%

### 7.9 $\alpha$ -oxidação do enoléster **126a** com $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Em um balão contendo 100 mg do enoléster **126a** (0,5 mmol) em solução de 0,4 mL de isopropanol, adicionou-se 60 mg de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,160 mmol). O sistema foi mantido sob agitação em atmosfera de oxigênio por 18 h. Após este período, filtrou-se a mistura reacional em celite, lavando-se com clorofórmio. Evaporou-se o solvente a vácuo, resultando em um óleo marrom.

#### 7.9.1 2-Hidróxi-1-oxo-hexahidro-pirrolizidina-2-ácido carboxílico etil éster (**159**).



$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$   
 $M = 213,23 \text{ g/mol}$

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 5,12 (1H<sub>a</sub>, sl); 4,25 (2H<sub>i</sub>, m); 1,77 – 2,60 (2H<sub>b</sub> + 2H<sub>c</sub>, m); 1,10 – 1,55 (2H<sub>j</sub>, m);

**RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 200,9 C<sub>g</sub>; 165,2 C<sub>h</sub>; 94,2 C<sub>f</sub>; 68,9 C<sub>a</sub>; 61,0 C<sub>i</sub>; 57,1 C<sub>d</sub>; 55,8 C<sub>e</sub>; 27,7 C<sub>b</sub>; 24,7 C<sub>c</sub>; 13,92 C<sub>j</sub>.

Óleo marrom claro. Rendimento: 95%

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre / Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora da UFSC, cap. 29, pp. 641- 657, **1999**.
- (2) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.
- (3) Asano, N. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1479-1492.
- (4) Krebs, H. C.; Carl, T.; Habermehl, G. G. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1227-1229.
- (5) Krenn, L.; Wiedenfeld, H.; Roeder, E. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 275-277.
- (6) Hartmann, T.; Ober, D.; **Induced Plant Resistance to Herbivory**. Springer Science+Business Media B.V., pp 213-231, **2008**.
- (7) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.
- (8) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
- (9) Wardrop, D. J.; Waidyarachchi, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1431-1468.
- (10) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95-103.
- (11) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1-8.
- (12) Kato, A.; Kato, N.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Fleet, G. W. J.; Kuriyama, C.; Ikeda, K.; Asano, N.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 993-997.
- (13) Calveras, J.; Casas, J.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapes, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1661-1666.

- (14) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A.; Rodriguez, M.; Martos, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6006-6011.
- (15) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodriguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1904.
- (16) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Yanez, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1440-1447.
- (17) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodriguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11697-11704.
- (18) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A.; Sanchez-Cantalejo, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, *18*, 2211-2217.
- (19) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A.; Franco, F.; Sanchez-Cantalejo, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3788-3794.
- (20) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Franco, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 2481-2487.
- (21) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 1465-1469.
- (22) Cubero, I. I.; Lopez-Espinosa, M. T. P.; Diaz, R. R.; Montalban, F. F. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 401-408.
- (23) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 1581-1585.
- (24) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, *14*, 3933-3935.
- (25) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A.; Yanez, V.; Lo Re, D.; Sanchez-Cantalejo, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4613-4618.
- (26) Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315-2318.
- (27) Desvergnès, S.; Py, S.; Vallee, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459-1462.
- (28) Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220-1227.

- (29) Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 1807-1809.
- (30) Zhou, X.; Liu, W. J.; Ye, J. L.; Huang, P. Q. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6346-6357.
- (31) Liu, W. J.; Ye, J. L.; Huang, P. Q. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2085-2091.
- (32) Liu, X. K.; Qiu, S.; Xiang, Y. G.; Ruan, Y. P.; Zheng, X.; Huang, P. Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4952-4963.
- (33) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172.
- (34) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.
- (35) Donohoe, T. J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297-7304.
- (36) Chandrasekhar, S.; Parida, B. B.; Rambabu, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7826-7828.
- (37) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.
- (38) Dewi-Wulfing, P.; Blechert, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1852-1856.
- (39) Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6965-6971.
- (40) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1594-1597.
- (41) Royzen, M.; Taylor, M. T.; DeAngelis, A.; Fox, J. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2162-2165.
- (42) Lauritsen, A.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2898-2905.
- (43) Martinez, P. D. G. Estudo de adição de aminas em alcinos ativados: preparação de intermediários para a síntese de heterociclos nitrogenados. **Dissertação de Mestrado**. Instituto de Química, UFRGS, Programa de Pós-Graduação em Química, 121p.; **2005**.
- (44) Pazinato, M. Síntese de alcalóides hiacintacina a partir de enaminoésteres. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Instituto de Química, UFRGS, **2009**.

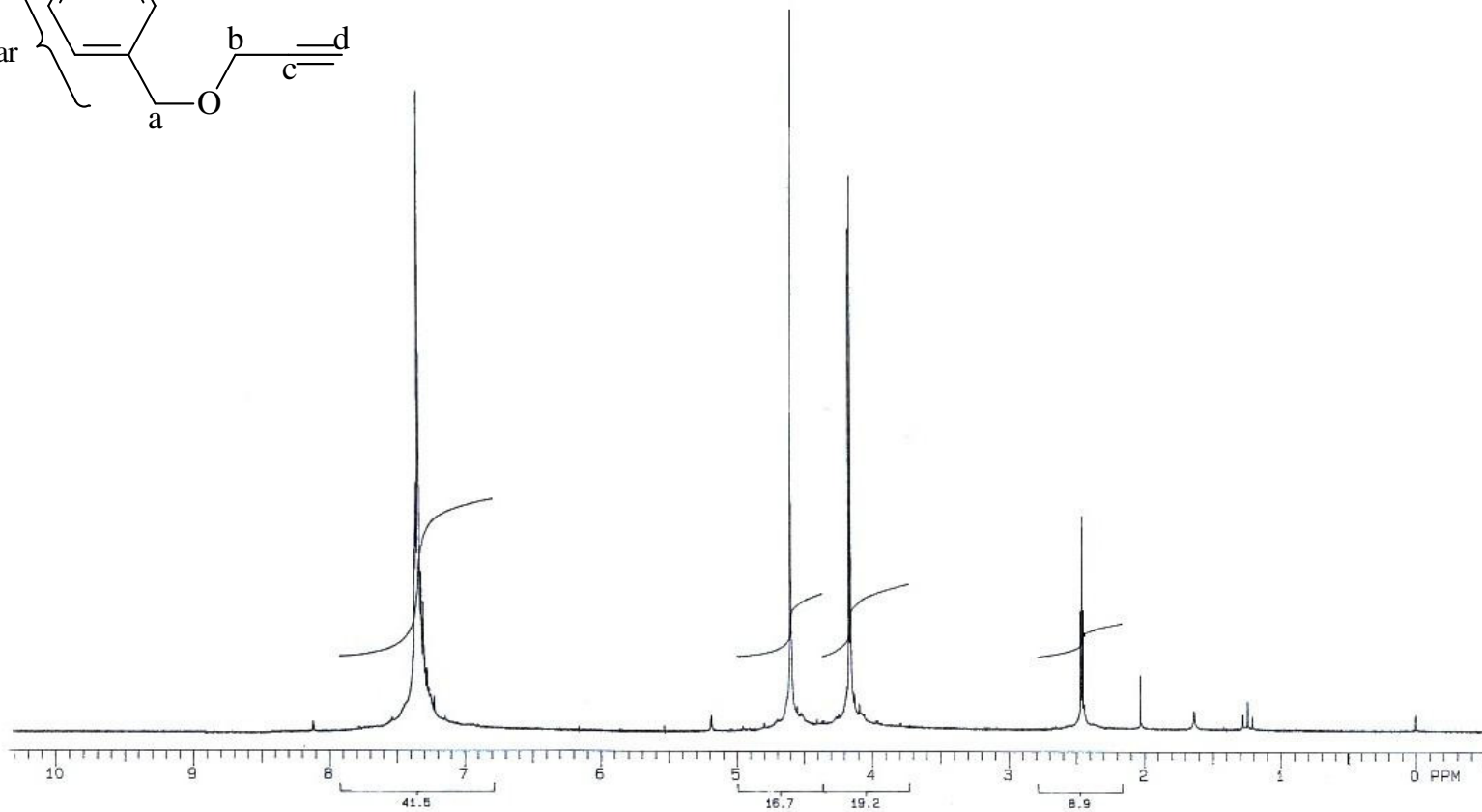
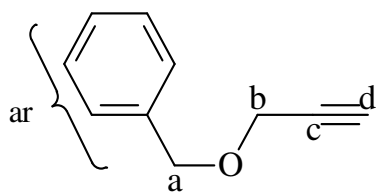
- (45) DeGraffenreid, M. R.; Bennett, S.; Caille, S.; de Turiso, F. G. L.; Hungate, R. W.; Julian, L. D.; Kaizerman, J. A.; Mcminn, D. L.; Rew, Y.; Sun, D. Q.; Yan, X. L.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7455-7458.
- (46) Donner, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8888-8890.
- (47) Aydillo, C.; Jimenez-Oses, G.; Avenoz, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6990-6996.
- (48) Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Brenavalle, L. J.; Bhushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 691-704.
- (49) Smith, A. B.; Atasoylu, O.; Beshore, D. C. *Synlett* **2009**, 2643-2646.
- (50) Rulev, A. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 197-218.
- (51) Walter, P.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4250-4252.
- (52) Schlessinger, R. H.; Pettus, L. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9089-9094.
- (53) Fukuzawa, A.; Sato, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4303-4306.
- (54) Jung, M. E.; Buszek, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3965-3969.
- (55) Caramella, P.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 819-822.
- (56) Wang, Y.; Ma, D. W. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 725-730.
- (57) Jackson, B. G.; Gardner, J. P.; Heath, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6317-6320.
- (58) Boger, D. L.; Nishi, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 67-77.
- (59) Blake, J.; Rapoport, H.; Willson, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5293-&.
- (60) Rapoport, H.; Willson, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 630-&.
- (61) Kochetkov, N. K.; Likhoshesterov, A. M.; Kritsyn, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 92-94.
- (62) Rapoport, H.; Willson, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 630-&.

- (63) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 967-970.
- (64) Tanabe, Y.; Makita, A.; Funakoshi, S.; Hamasaki, R.; Kawakusu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 507-510.
- (65) Yoshida, Y.; Matsumoto, N.; Hamasaki, R.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4227-4230.
- (66) Shinohara, I.; Okue, M.; Yamada, Y.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4649-4652.
- (67) Shinohara, I.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1495-1498.
- (68) Duarte, M. O.; Ferrarini, S. R.; Pazinato, M.; de Oliveira, E. R.; Rolim, V.; Eifler-Lima, V. L.; Ribeiro, V. L. S.; von Poser, G. *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 723-726.
- (69) Mônica Duarte, M. O. Síntese em fase sólida e em solução de anéis pirrolizidínicos e avaliação da atividade carrapaticida contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Dissertação de Mestrado**. Faculdade de Farmácia, UFRGS, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 121p.; **2008**.
- (70) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.
- (71) Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1275-1278.
- (72) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.
- (73) Mancuso, A. J.; Huang, S. L.; Swern, D. *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **1977**, *174*, 164.
- (74) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis (Stuttg)* **1981**, 165-185.
- (75) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- (76) Christoffers, J.; Kauf, T.; Werner, T.; Rossle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2601-2608.
- (77) Rossle, M.; Christoffers, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10941-10944.
- (78) Perrin, D. D. & Armarego, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. 3rd. Ed. New York: Pergsmon Press, 391p, **1988**.

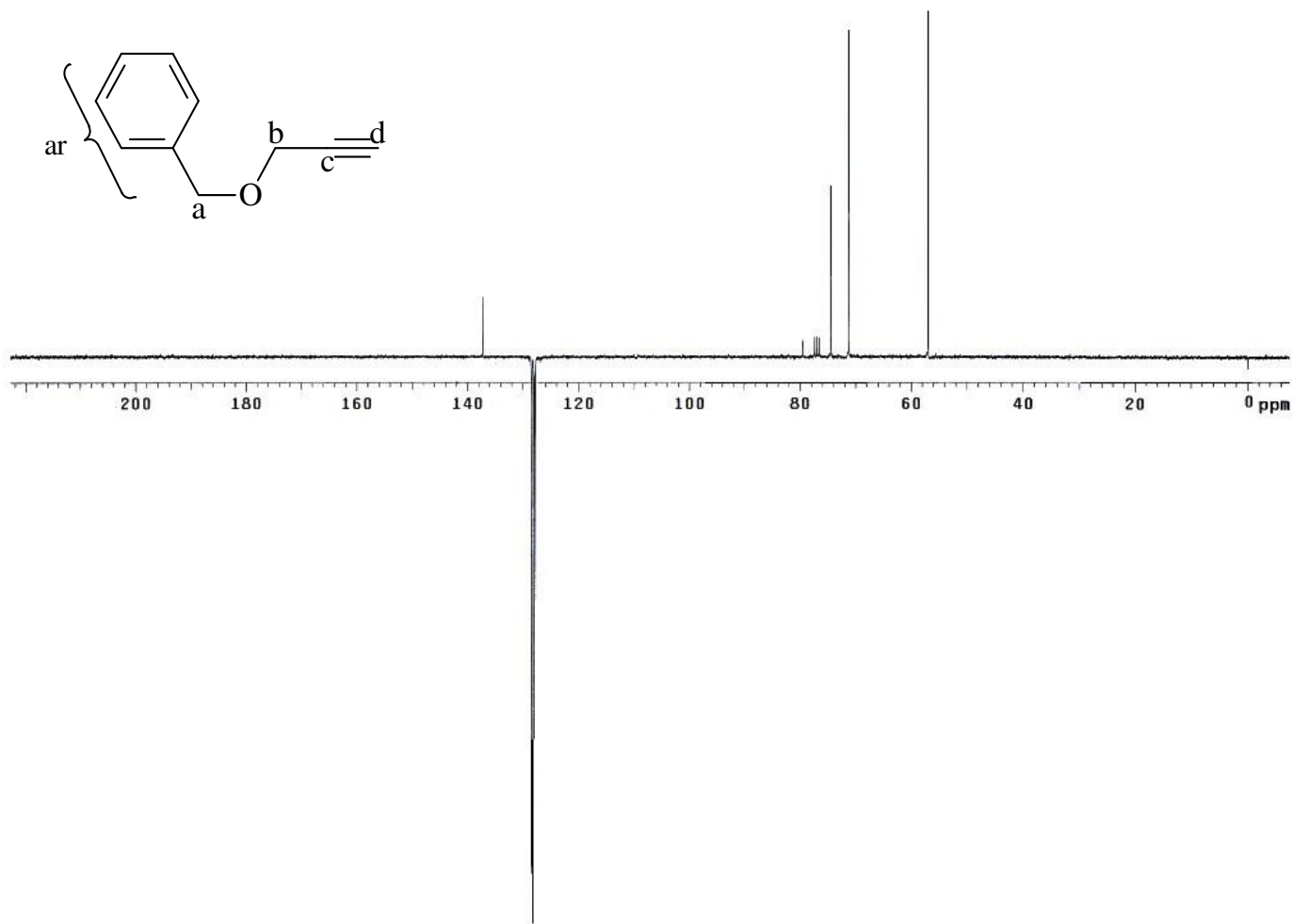
## **ANEXO**

Conjunto de espectros

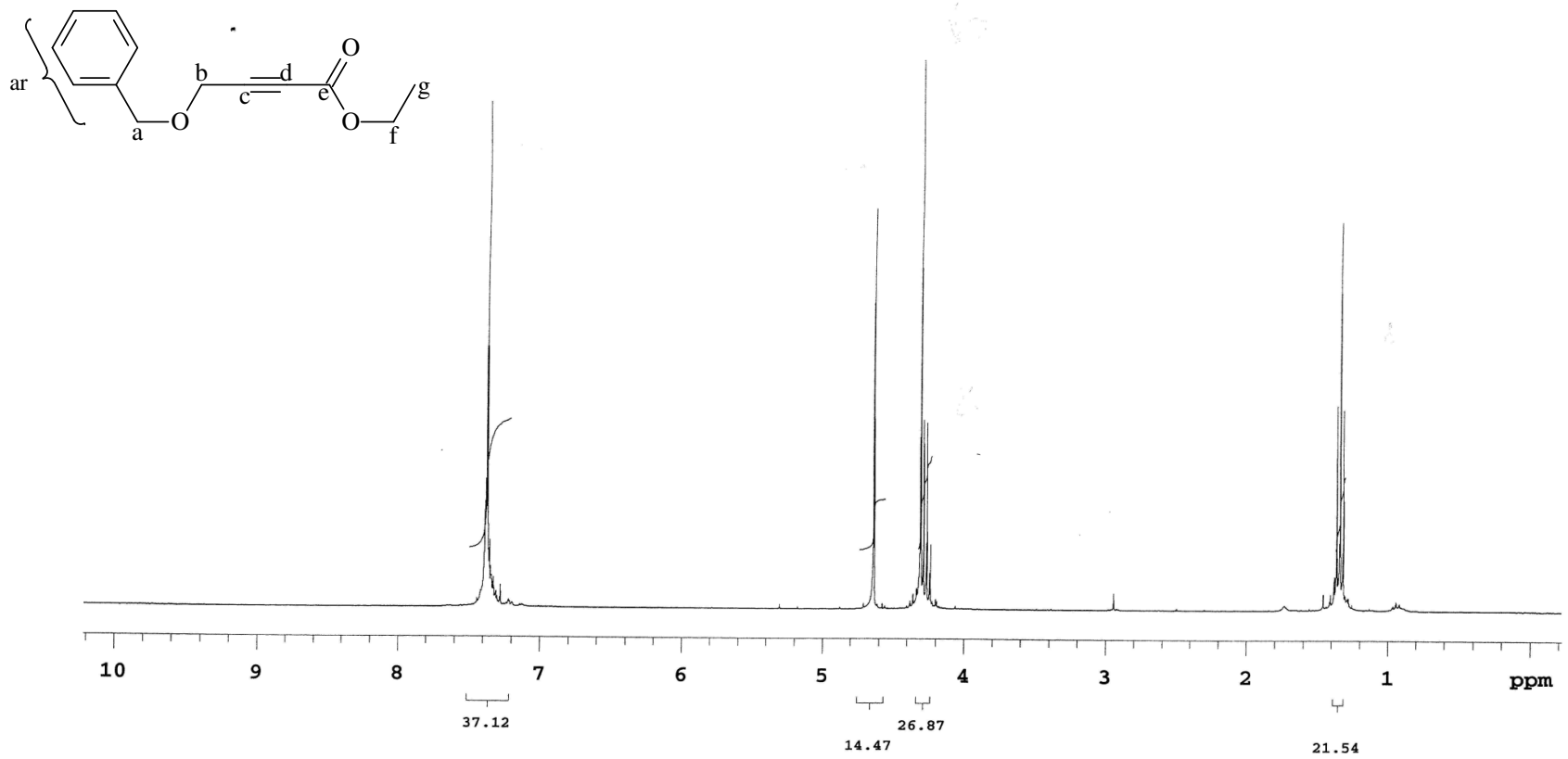




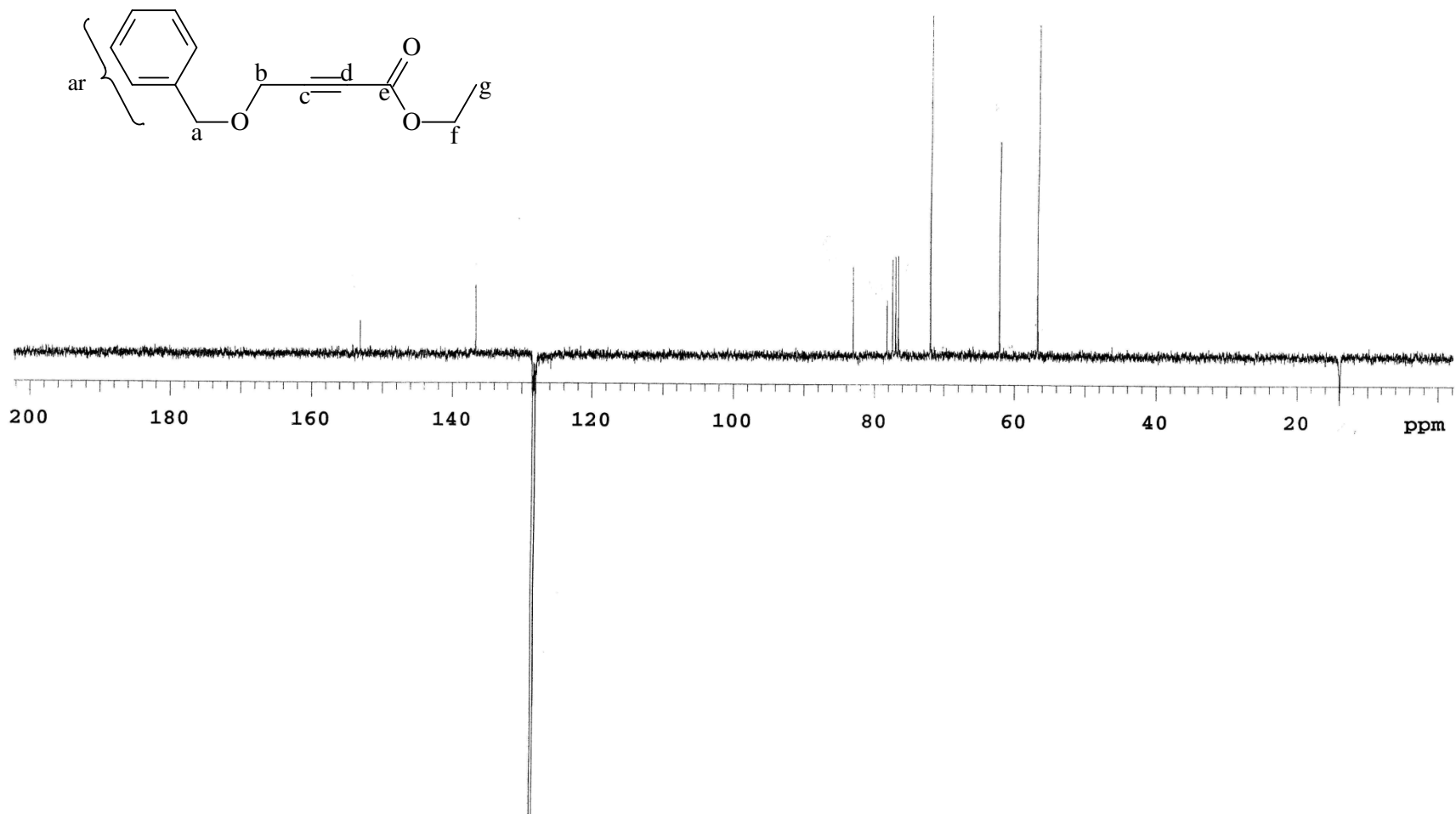
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **130**.



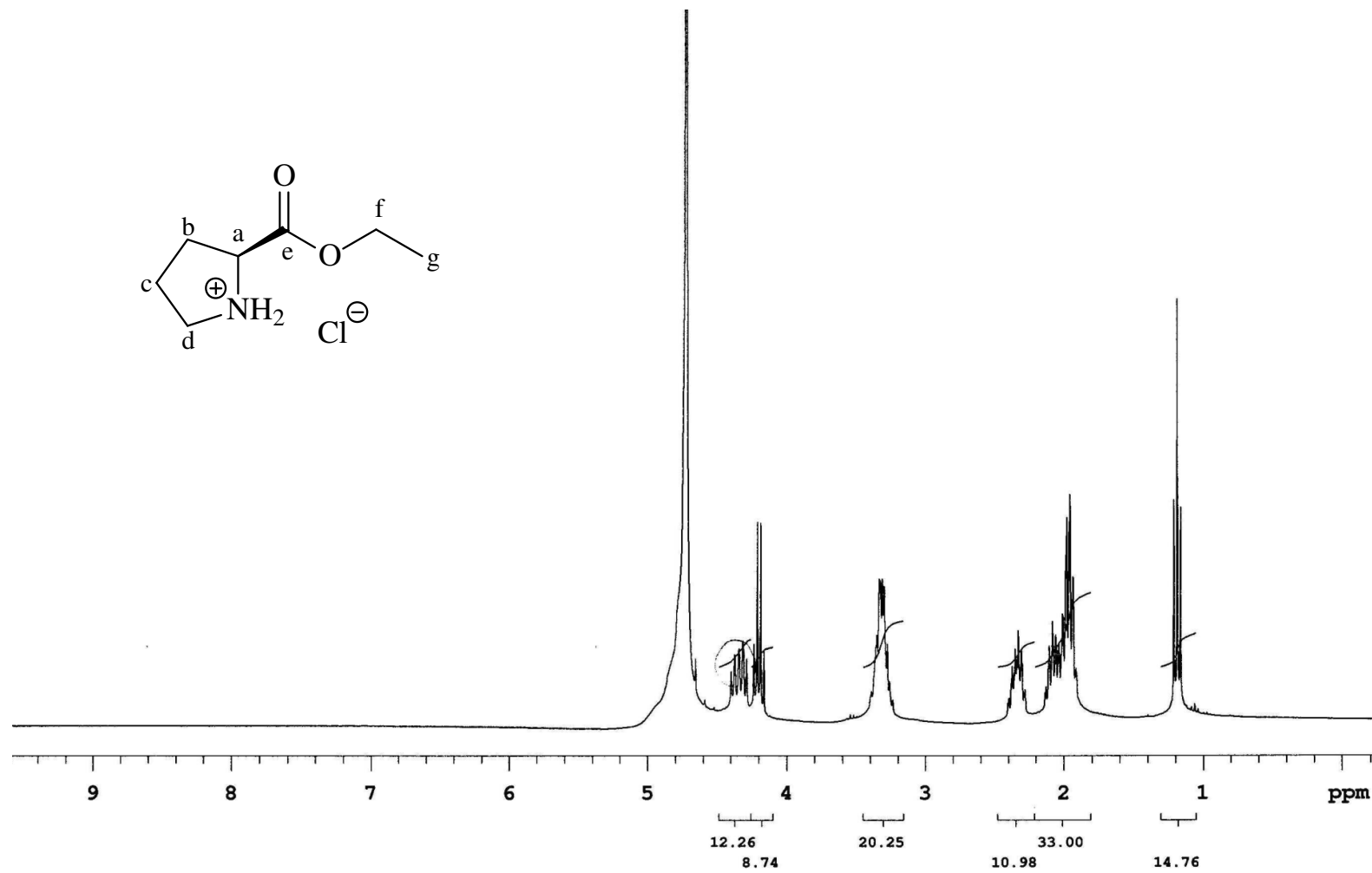
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **130**.



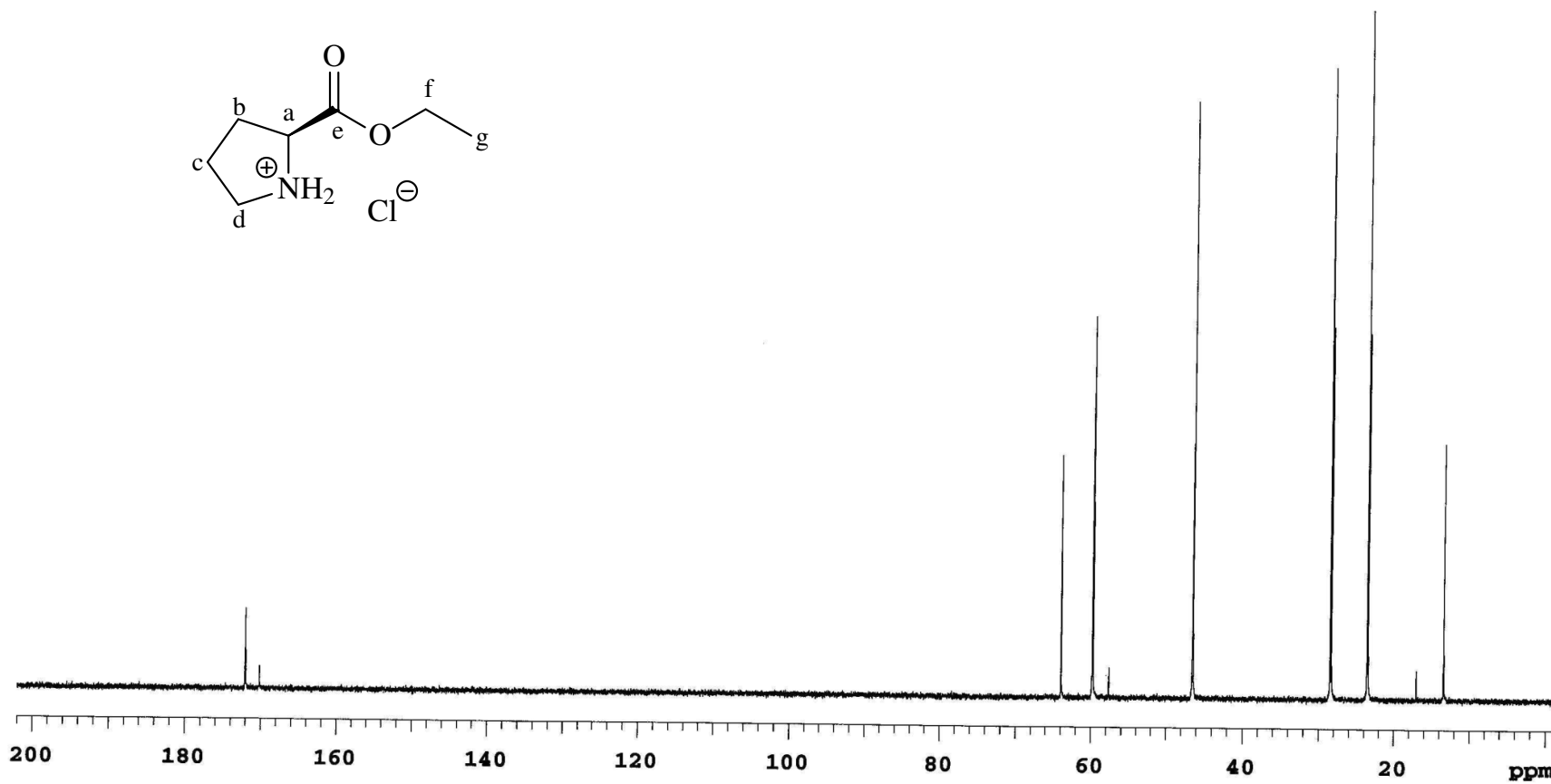
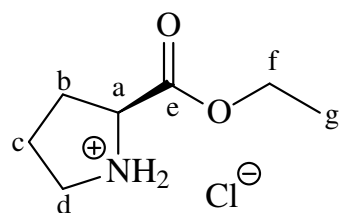
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **123b**.



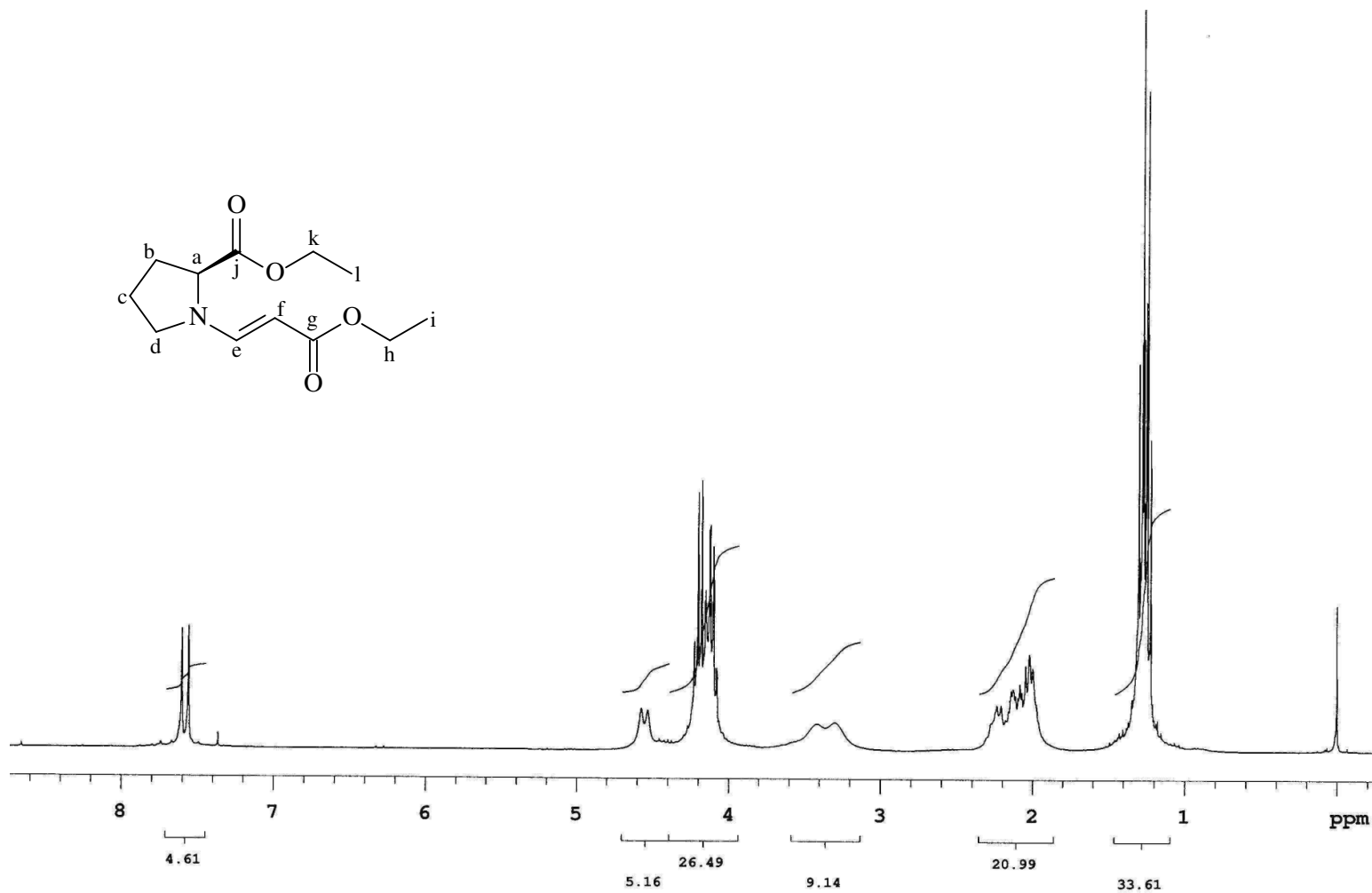
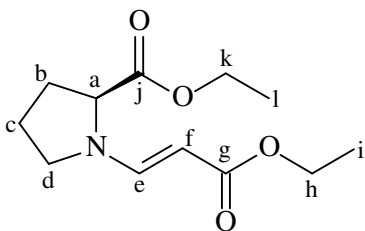
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **123b**.



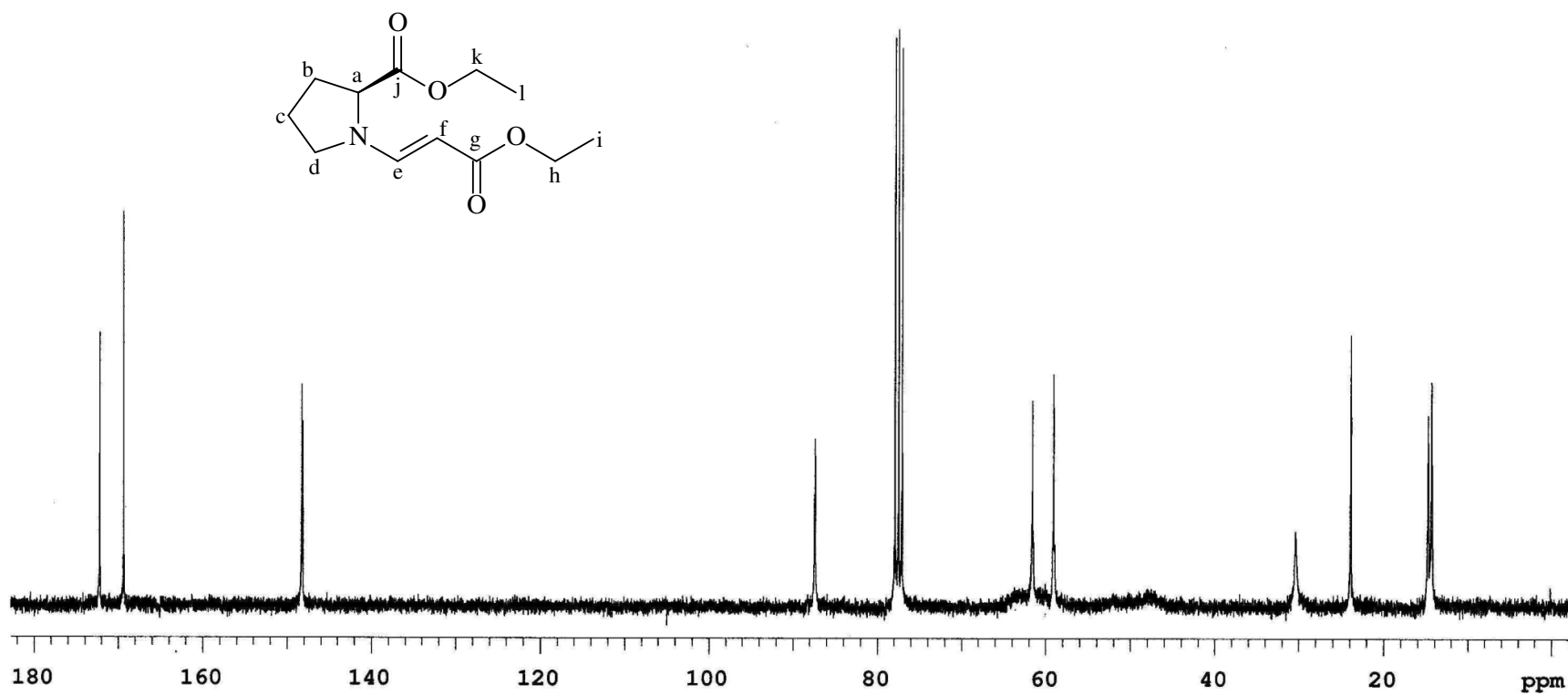
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **122b**.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **122b**.

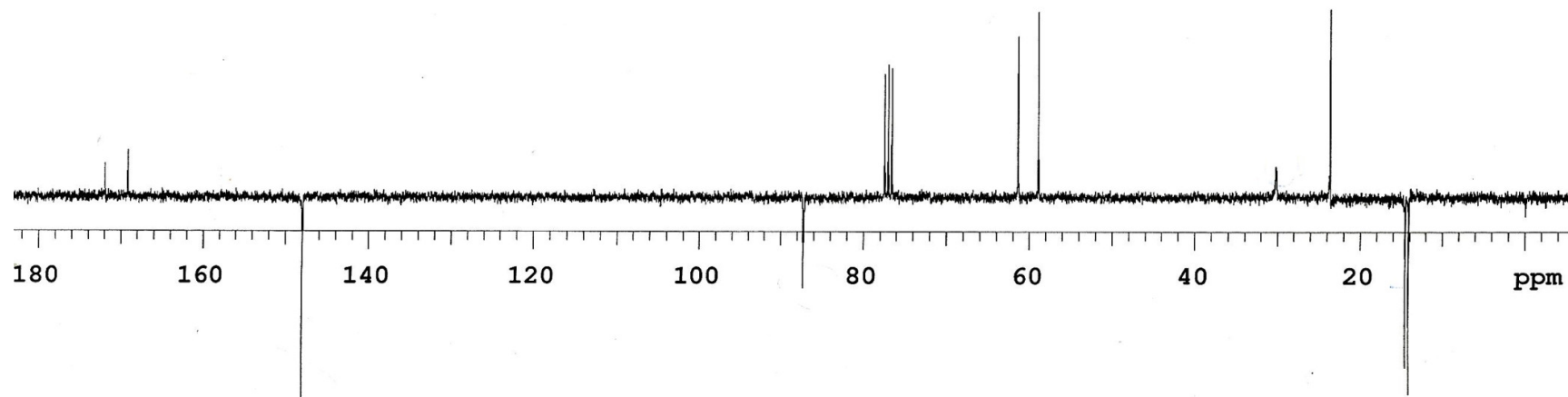
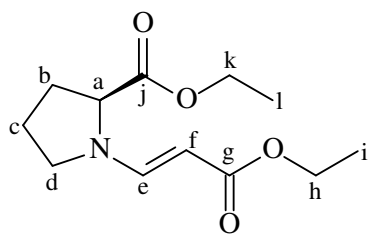


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **124a**.

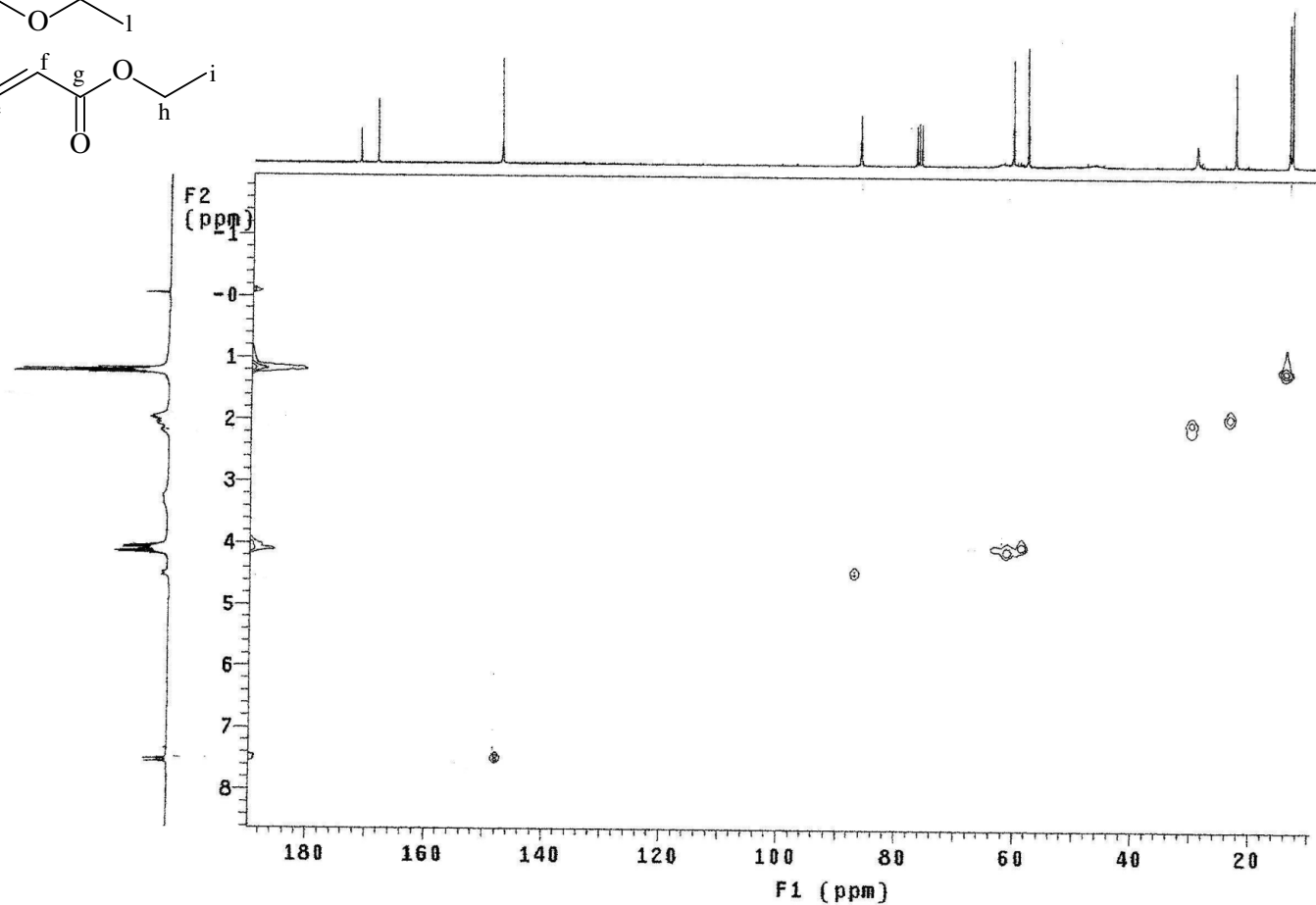
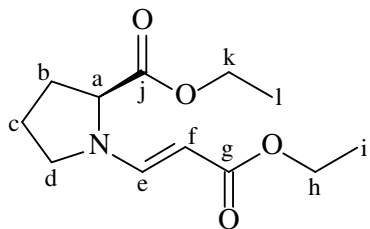


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **124a**.

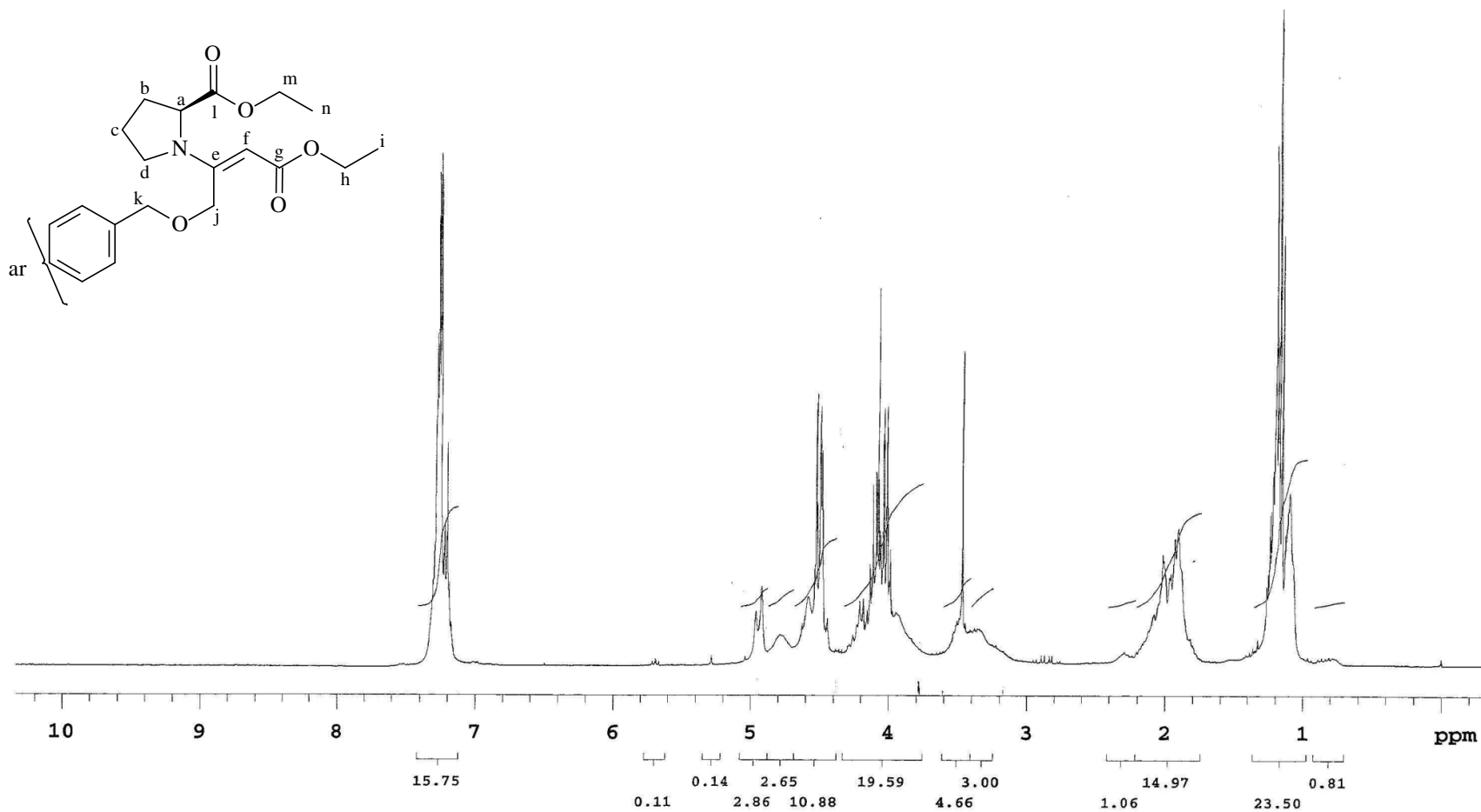




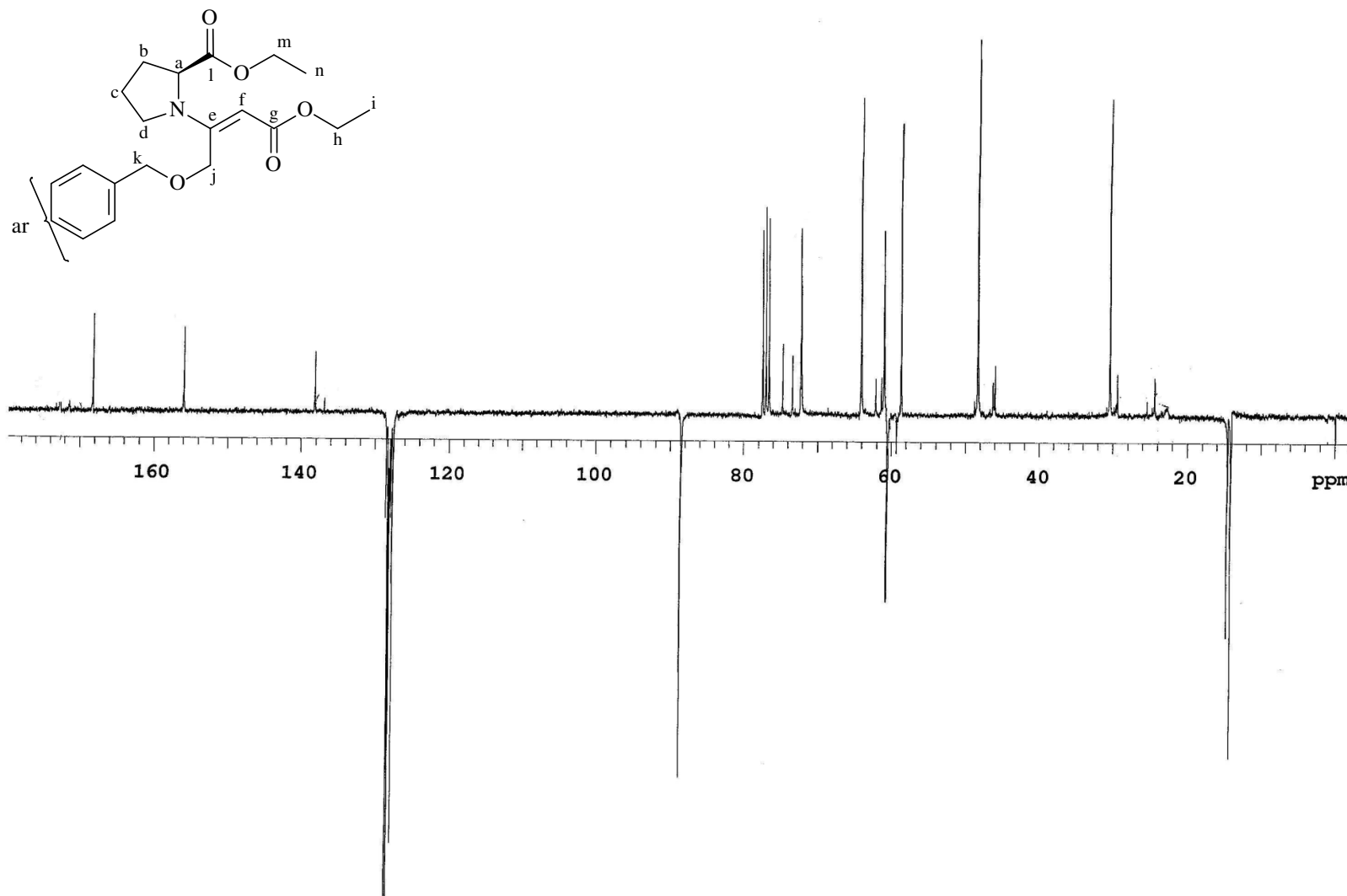
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **124a**.



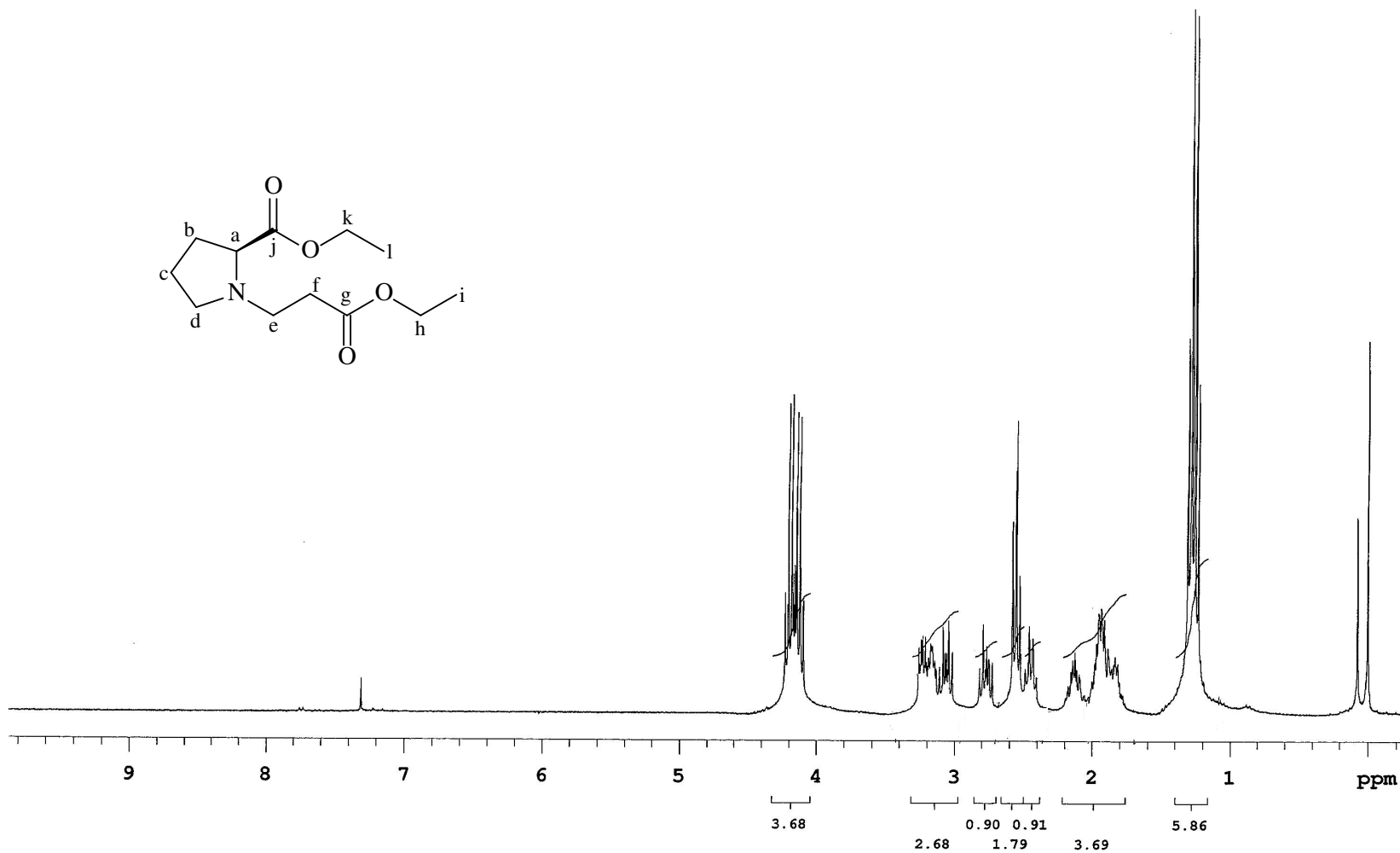
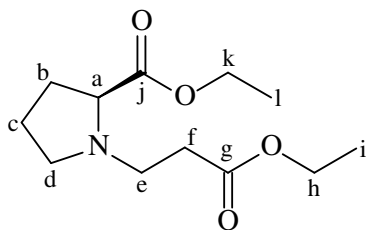
Espectro de RMN HMQC do composto **124a**.



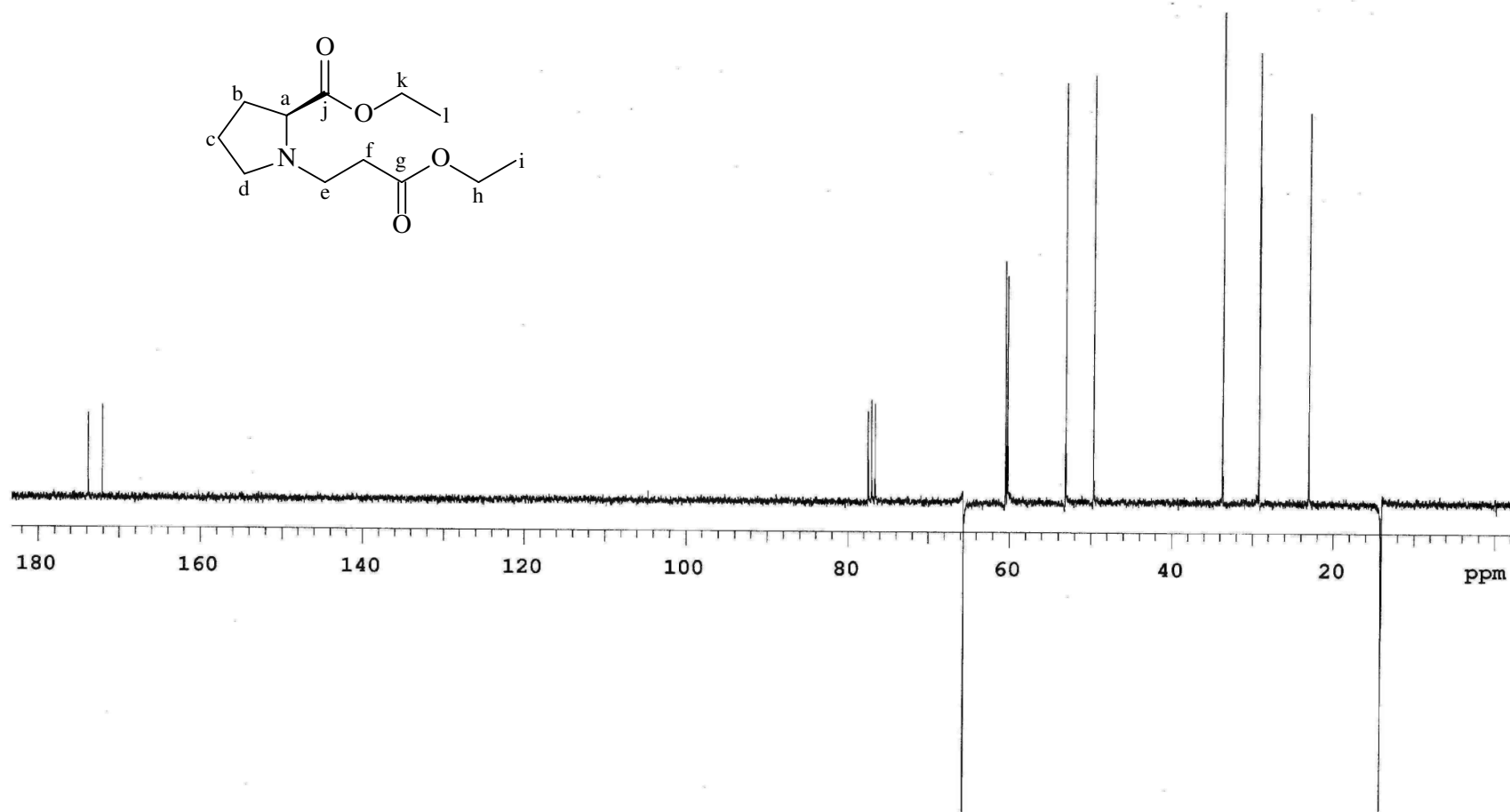
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **124b**.



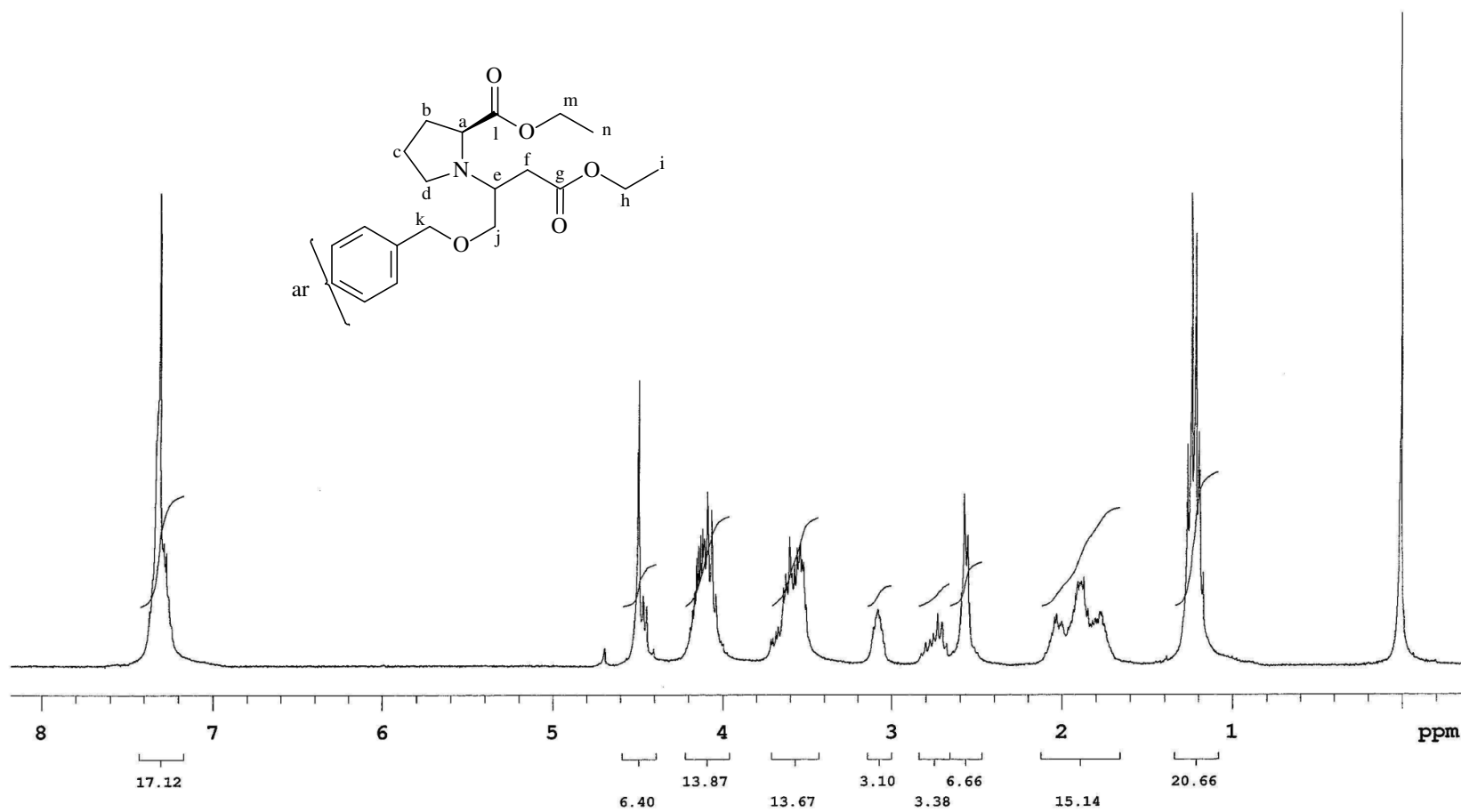
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **124b**.



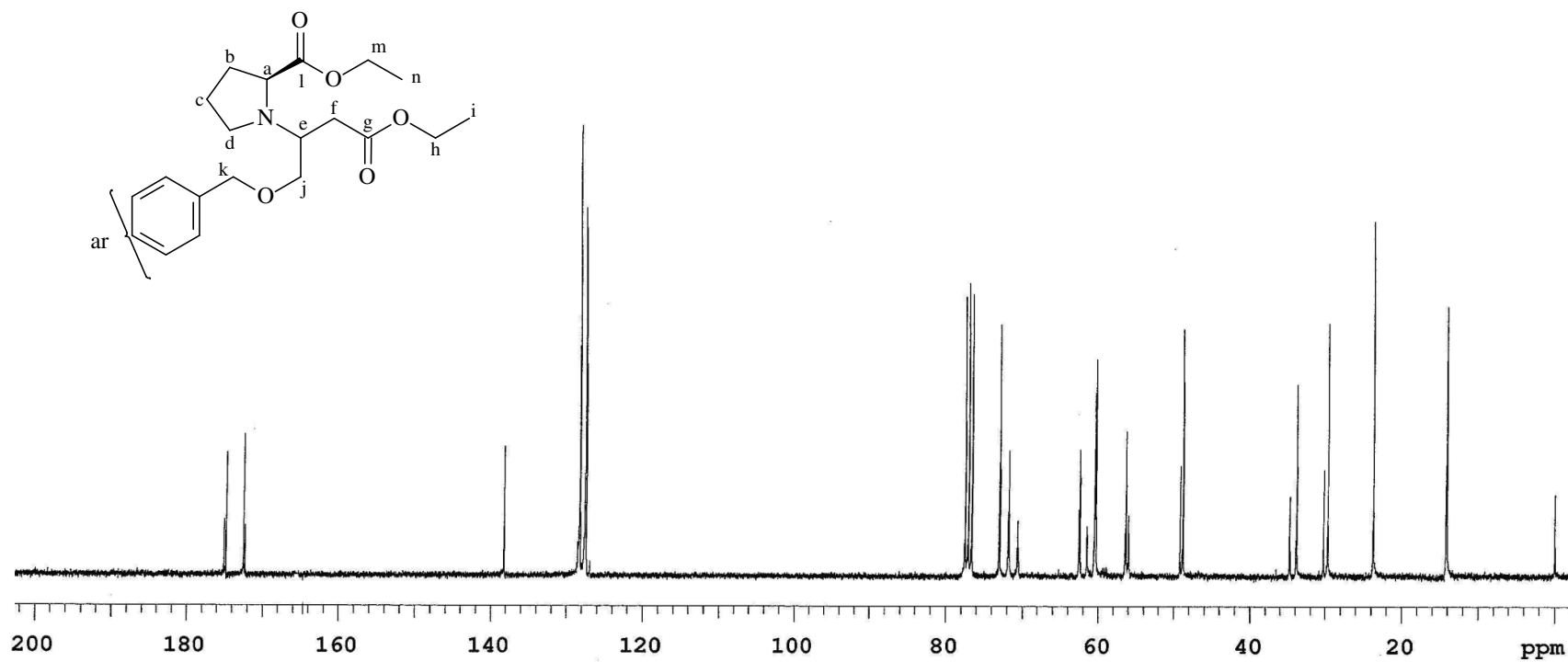
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **125a**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **125a**.

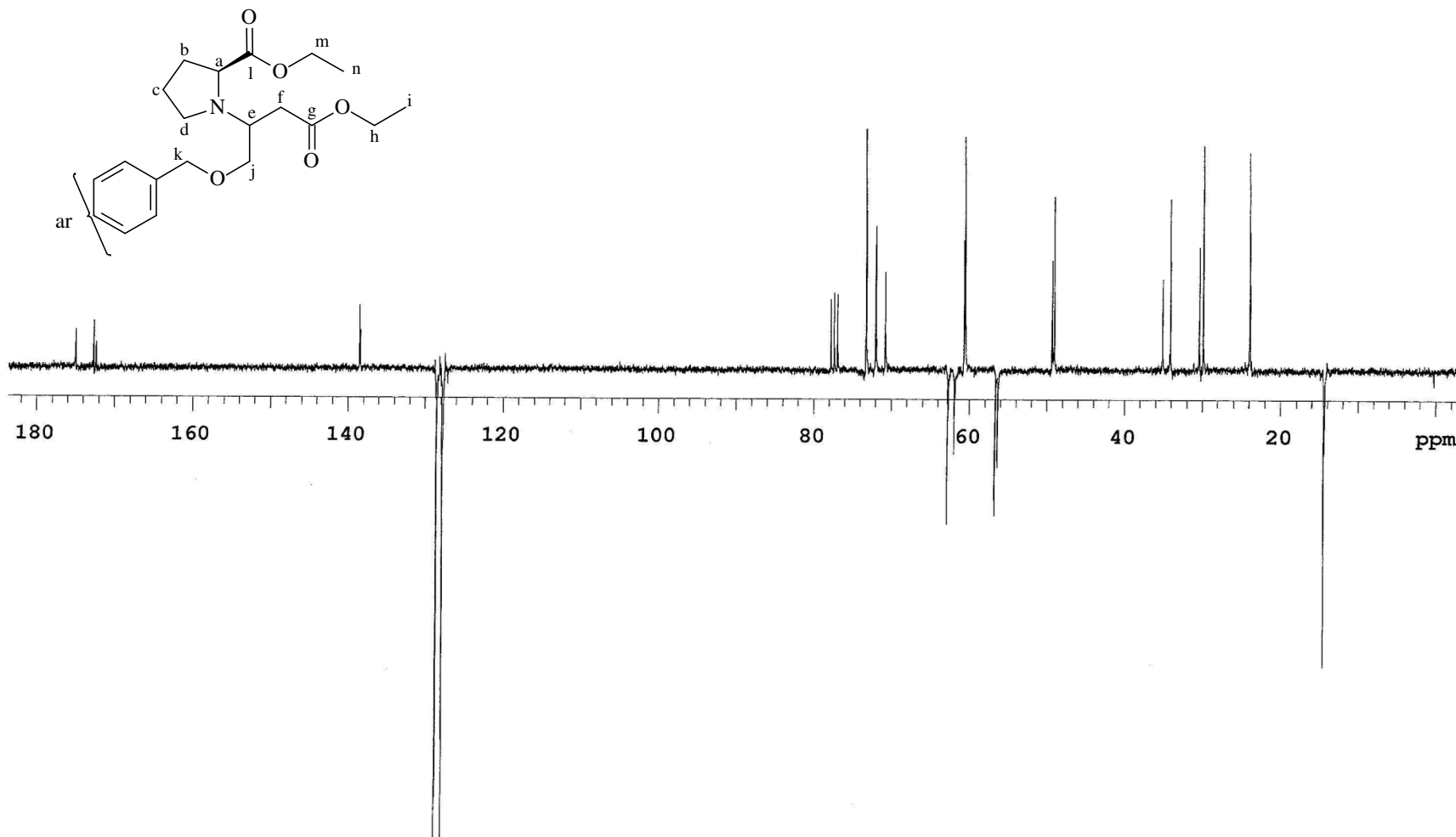


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **125b**.

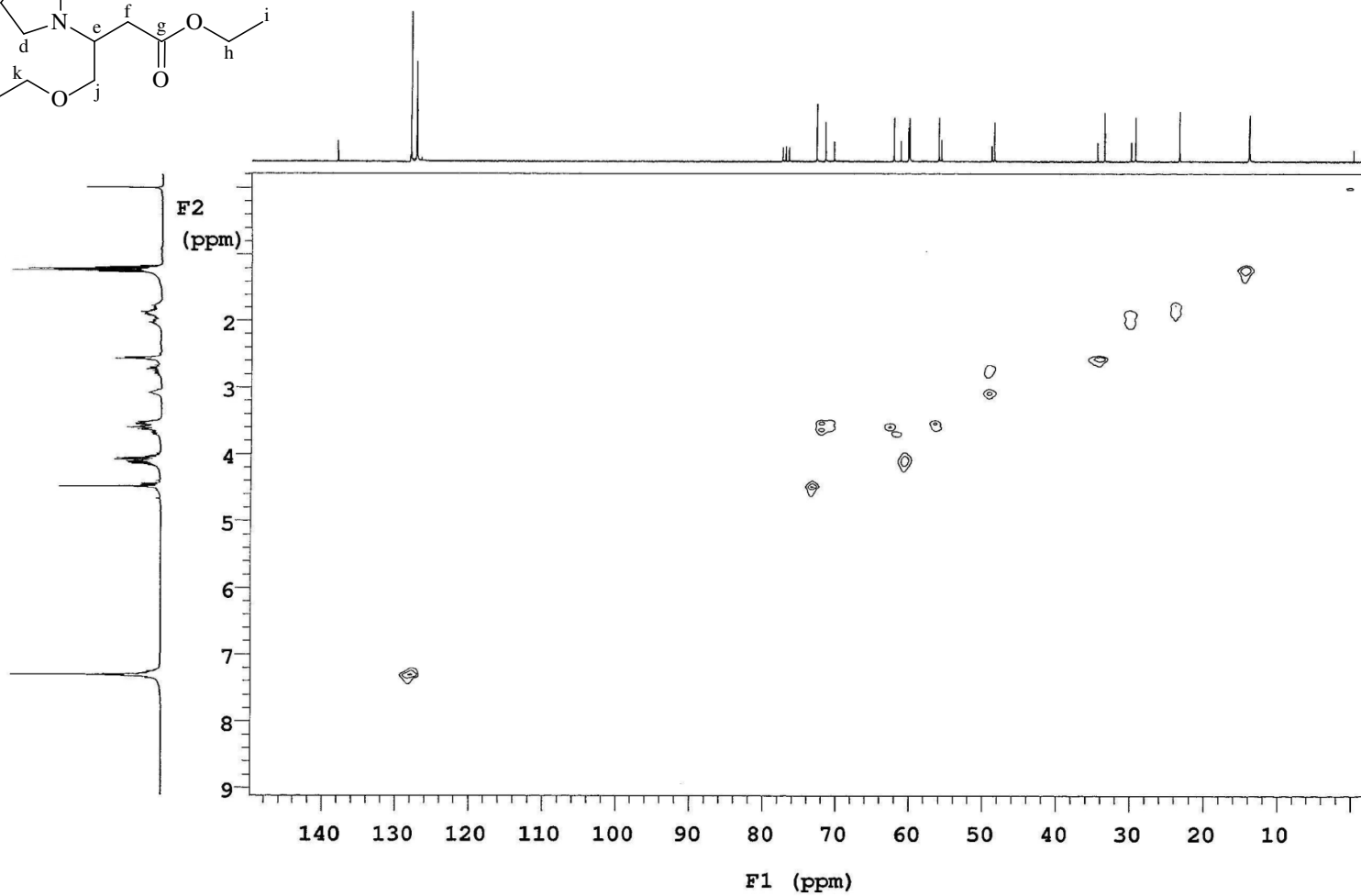
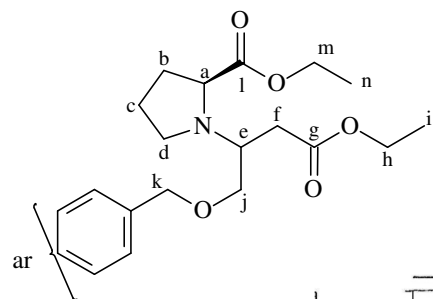


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **125b**.

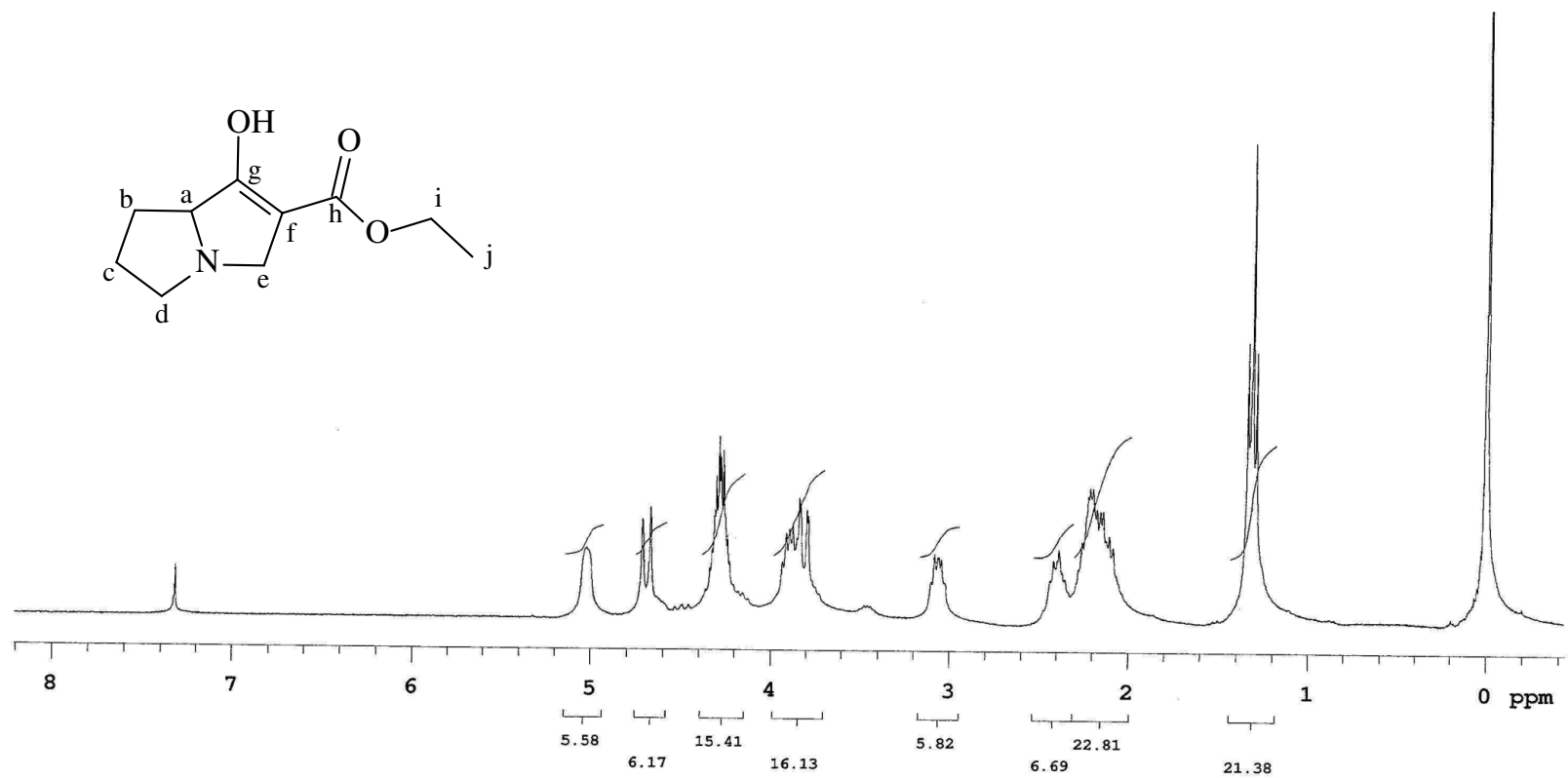




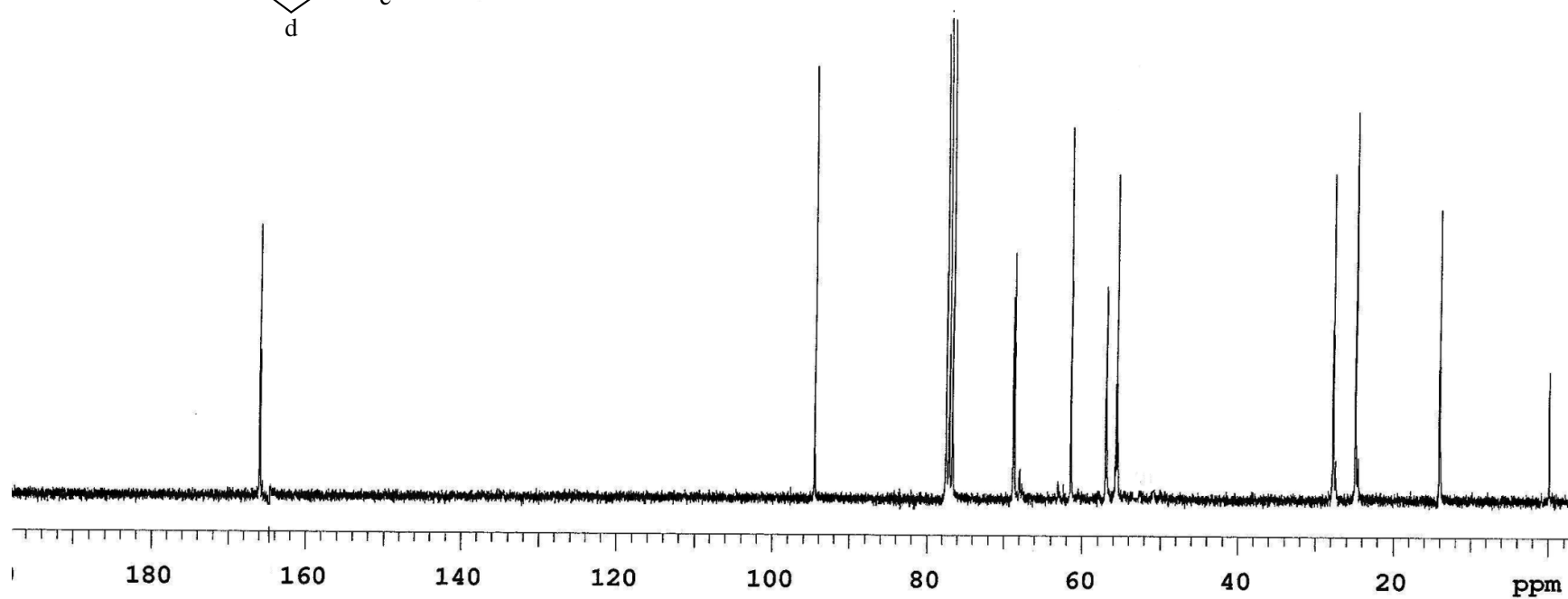
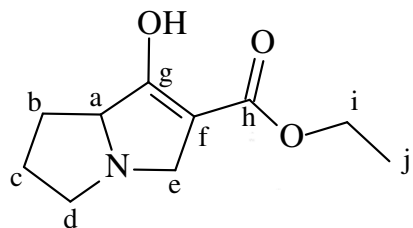
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **125b**.



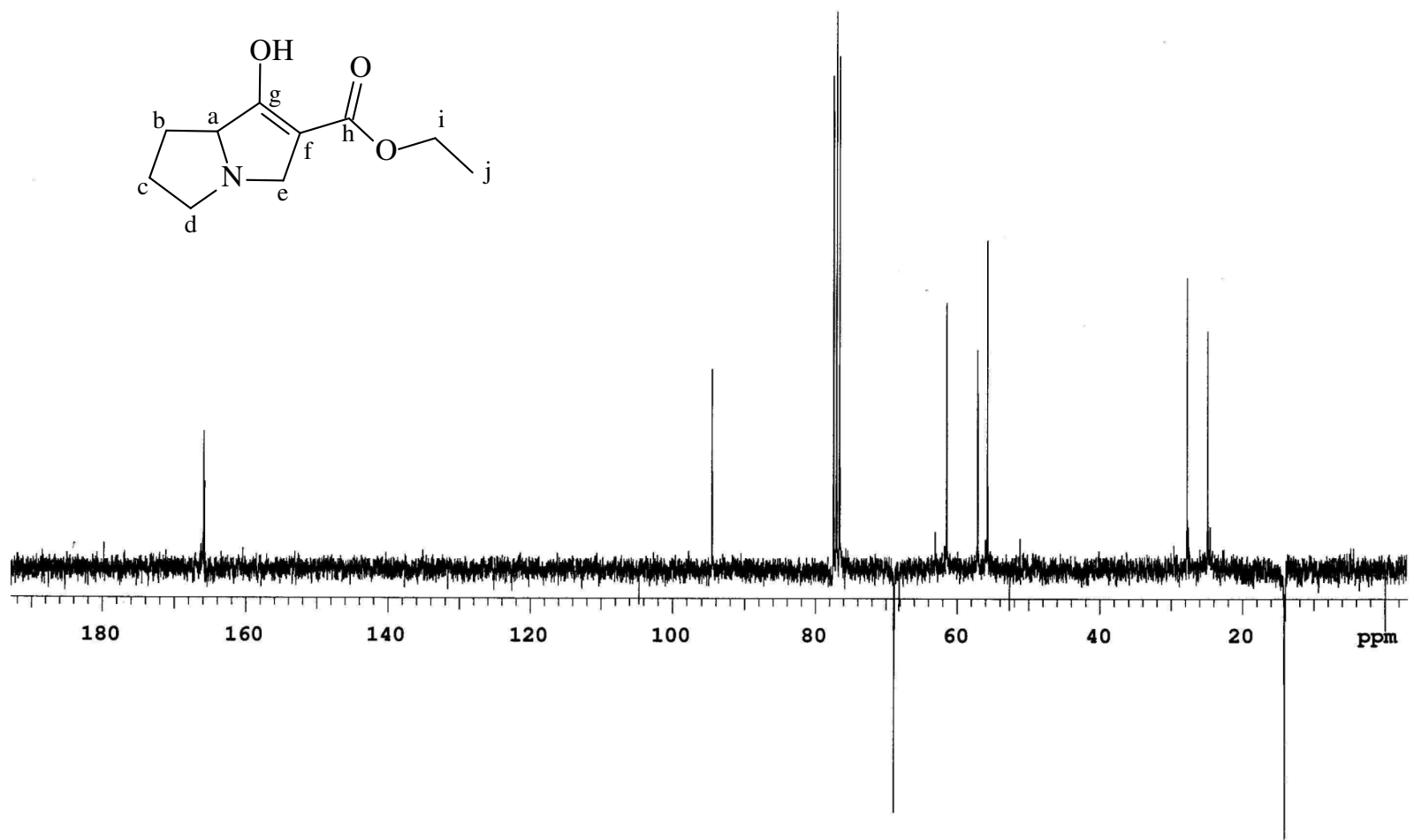
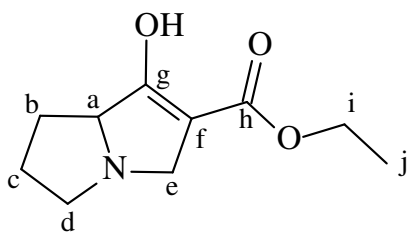
Espectro de RMN HMQC do composto **125b**.



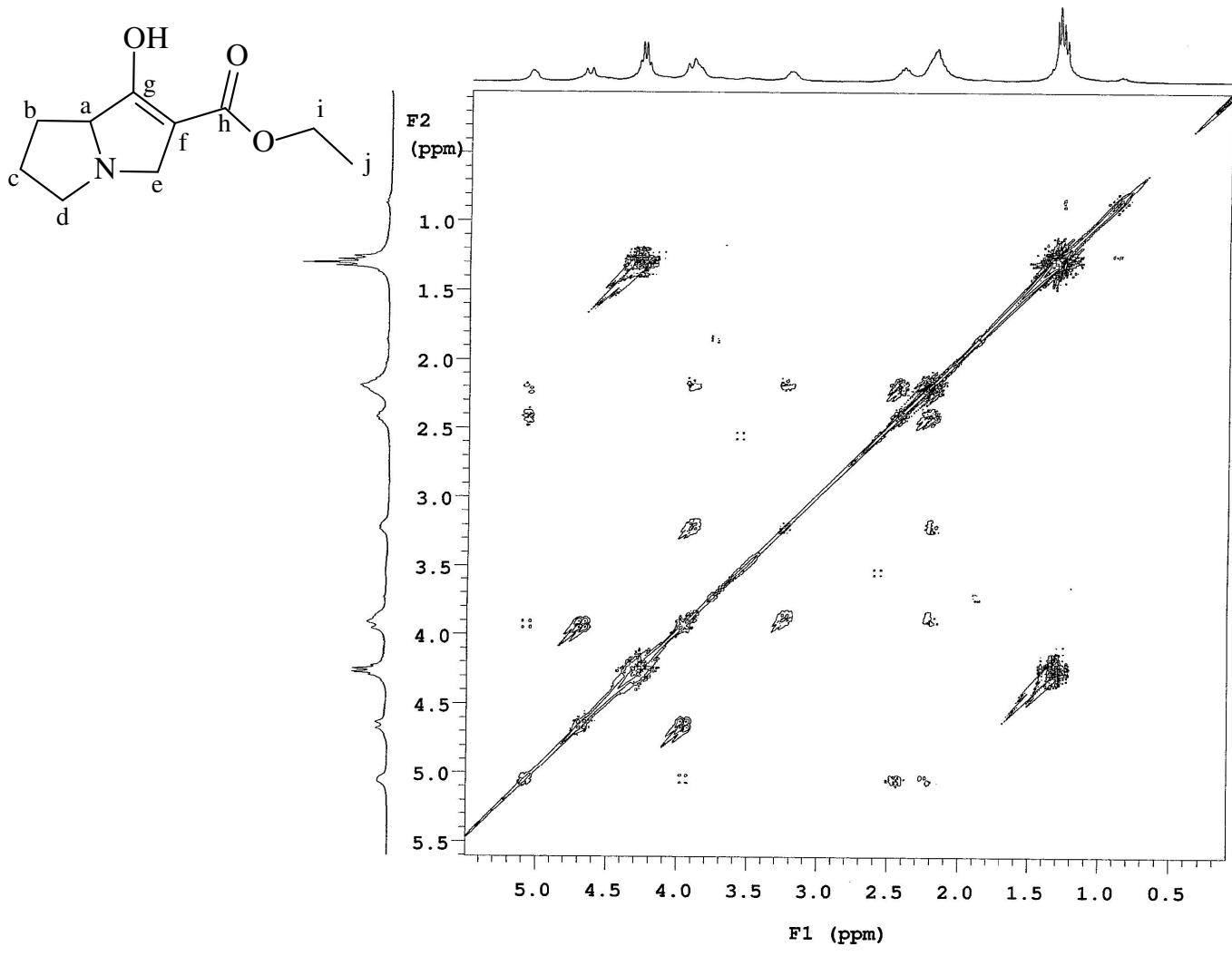
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **126a**.



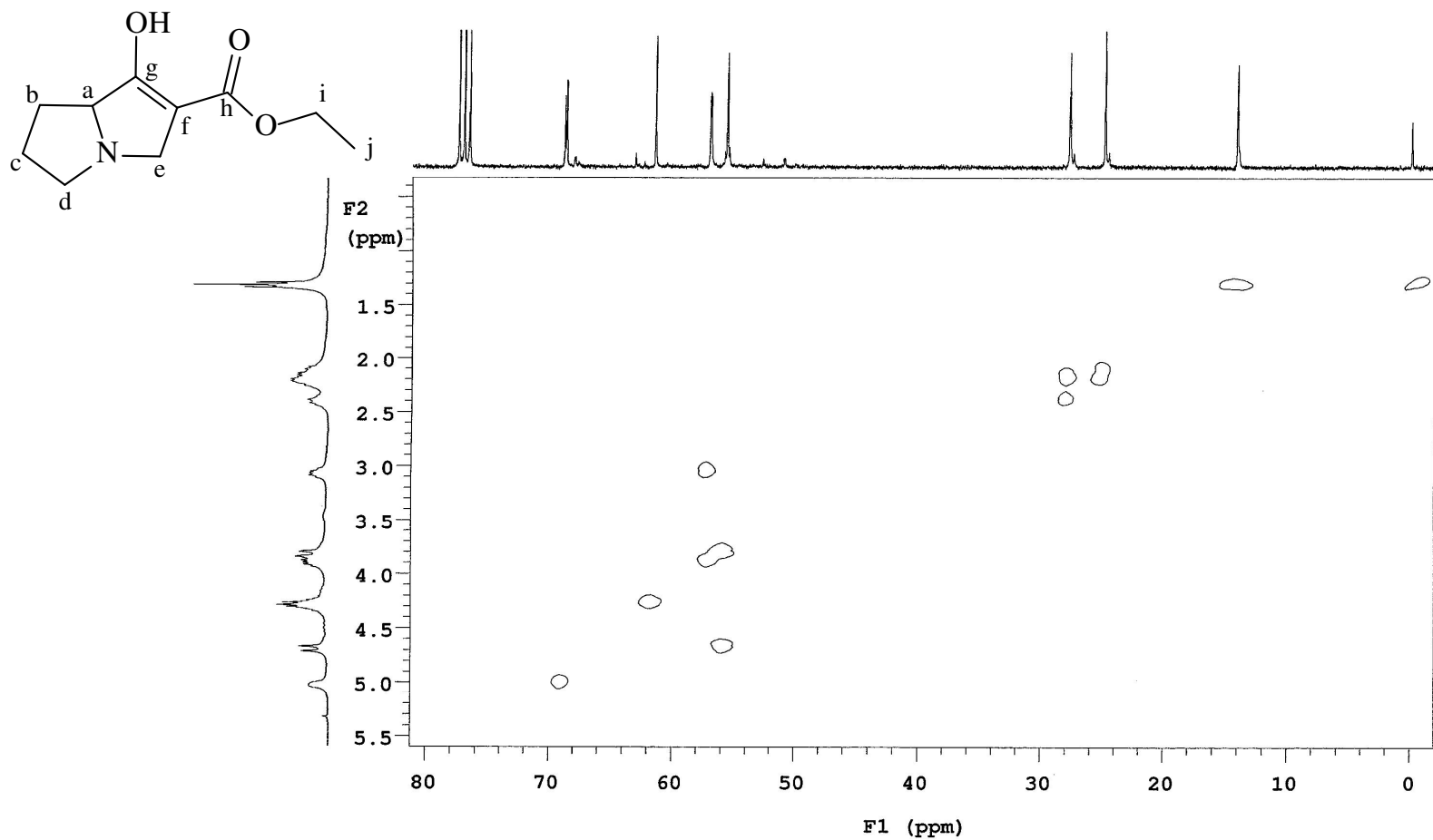
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **126a**.



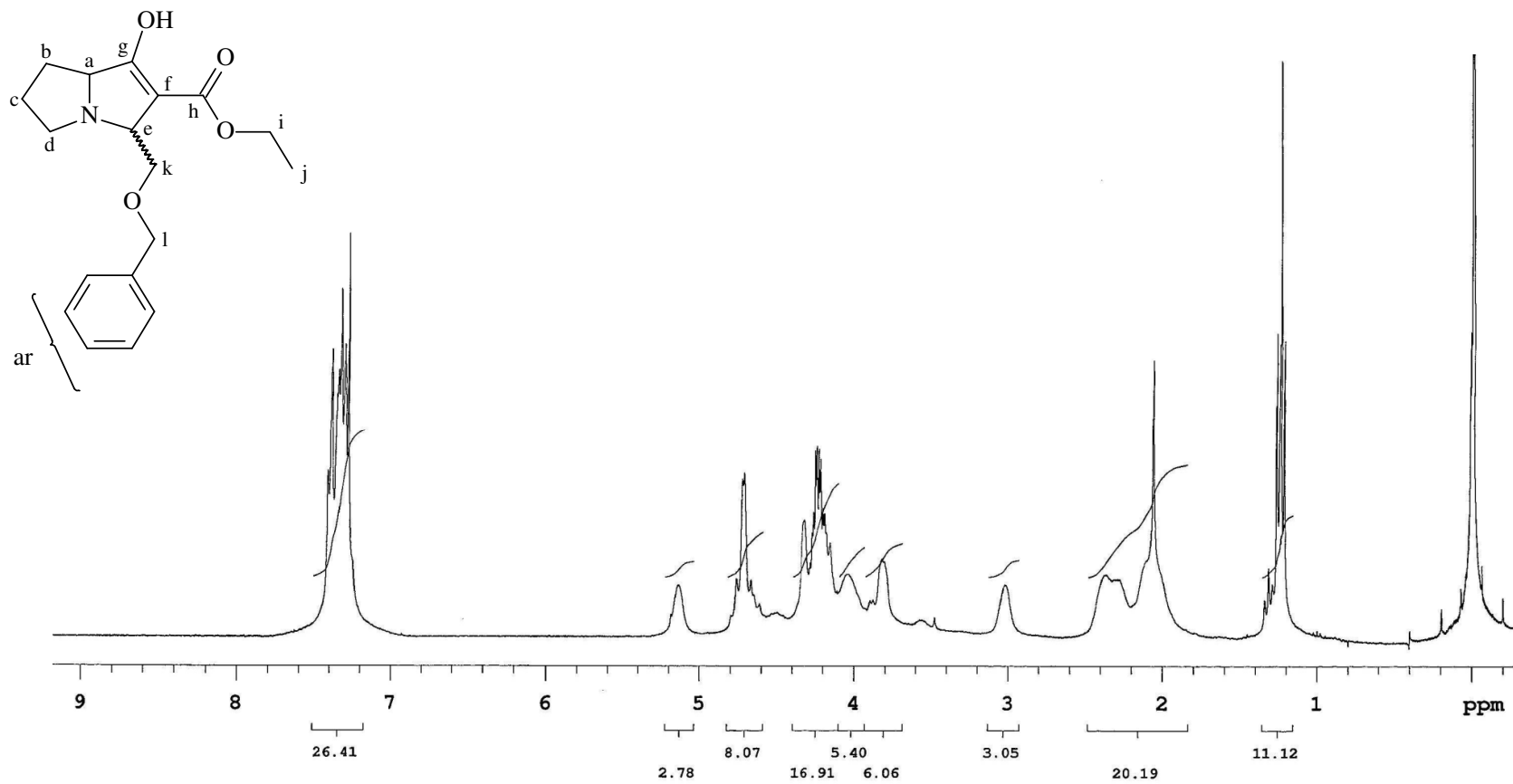
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **126a**.



Espectro de RMN COSY do composto **126a**.

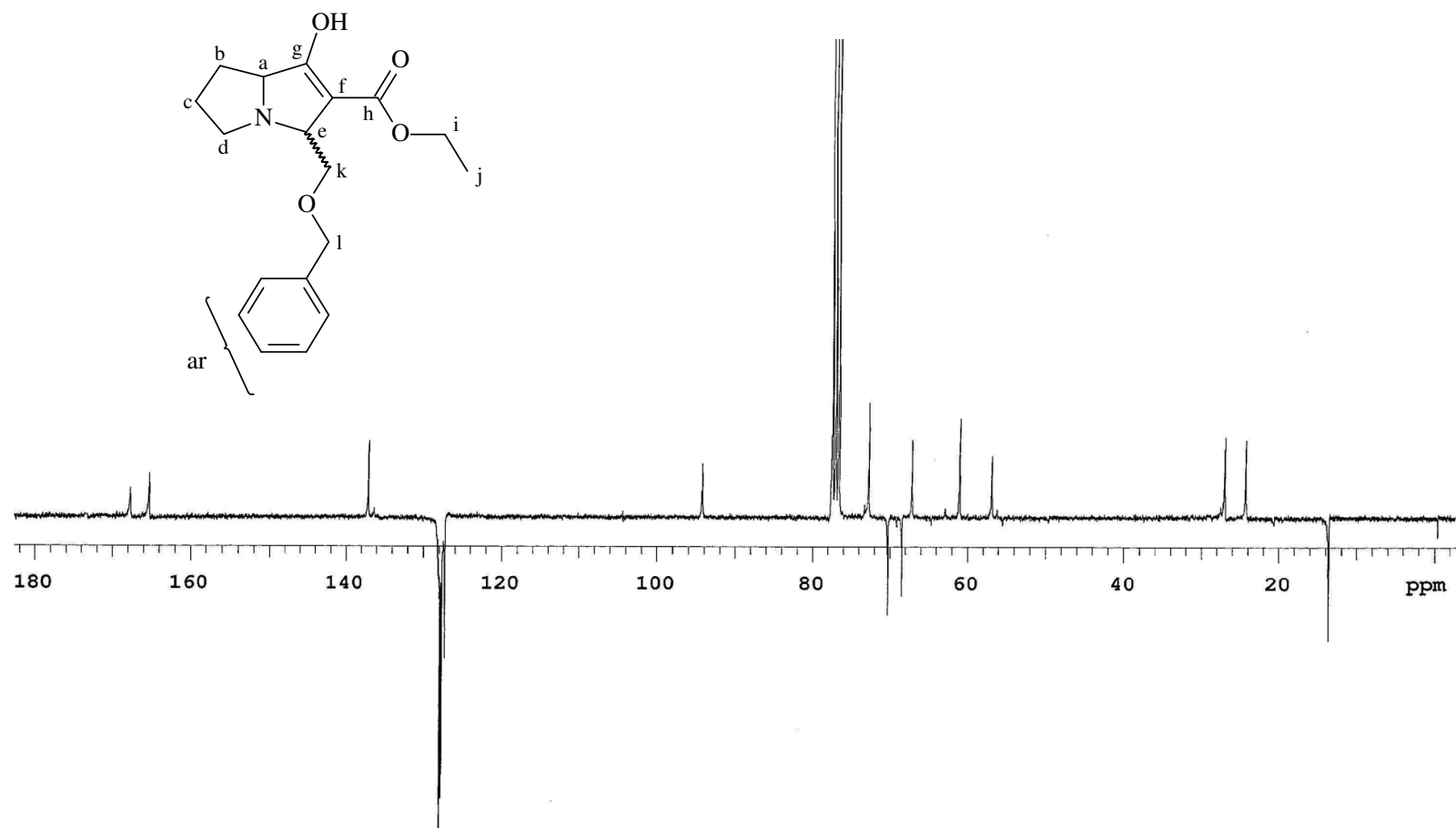


Espectro de RMN HMQC do composto **126a**.

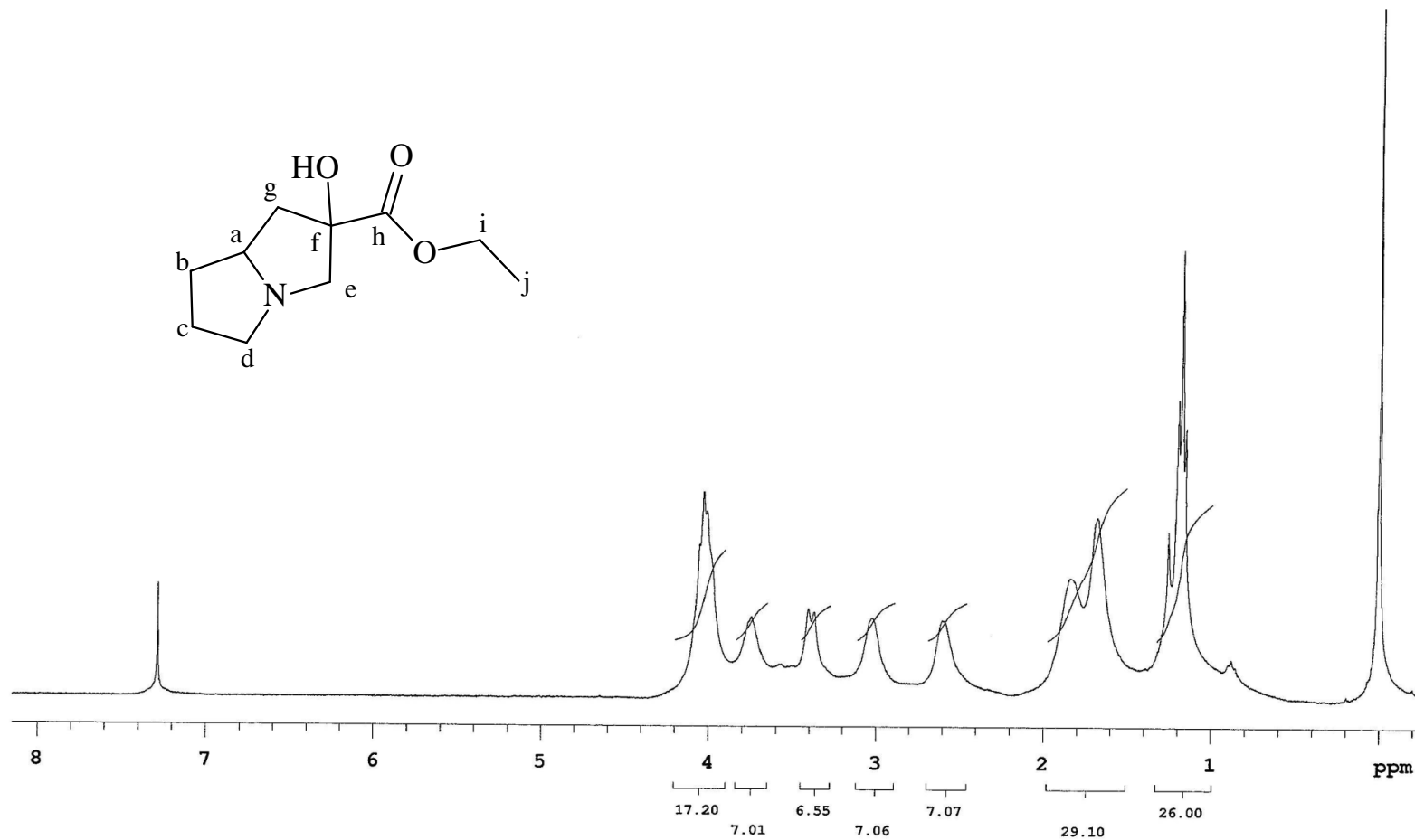


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **126b**.

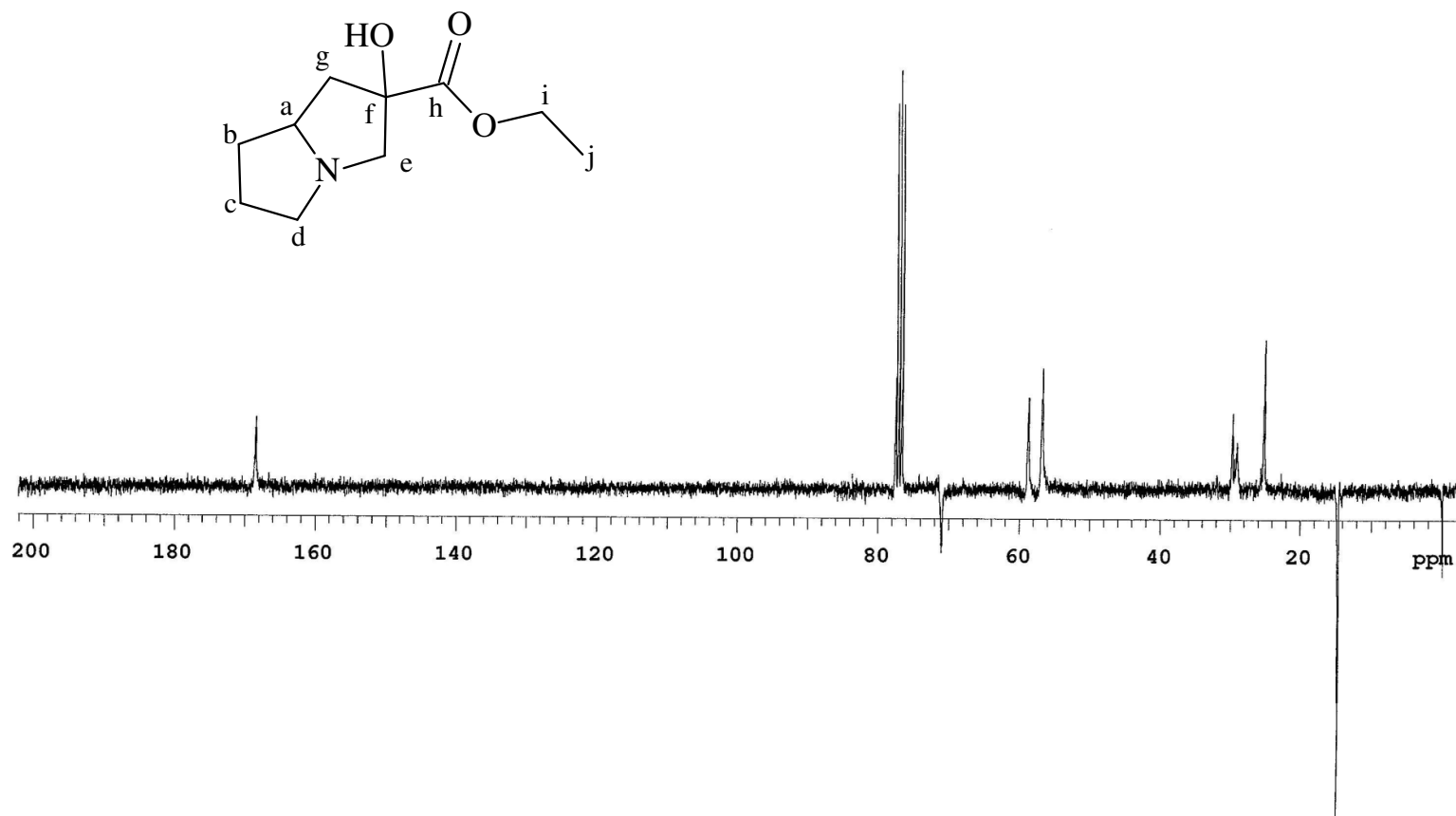




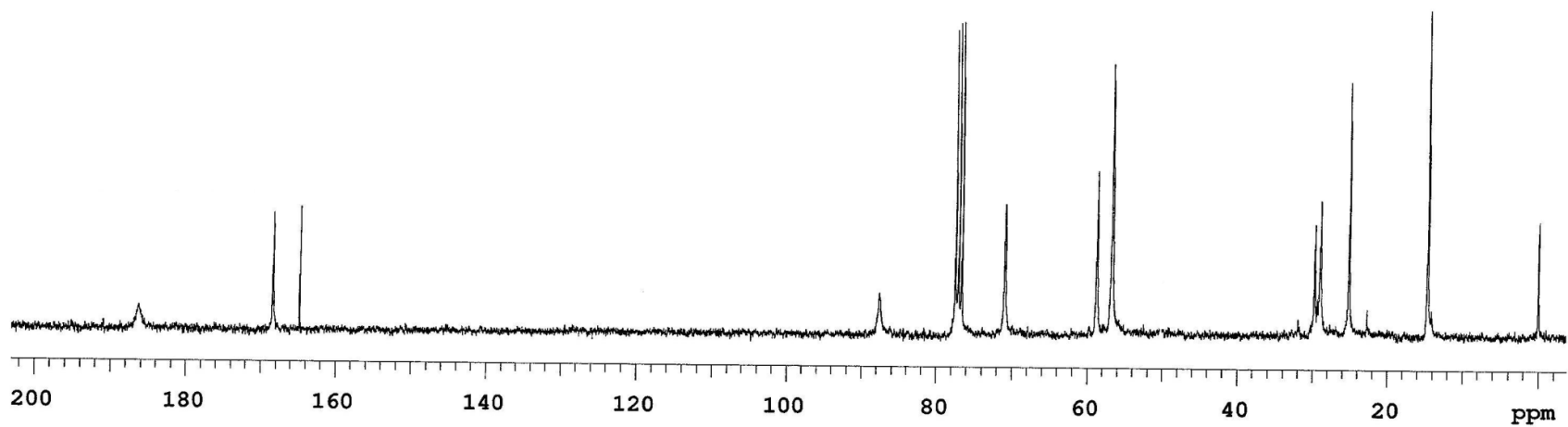
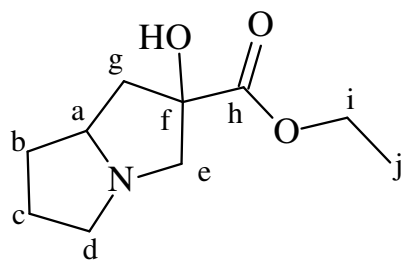
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **126b**.



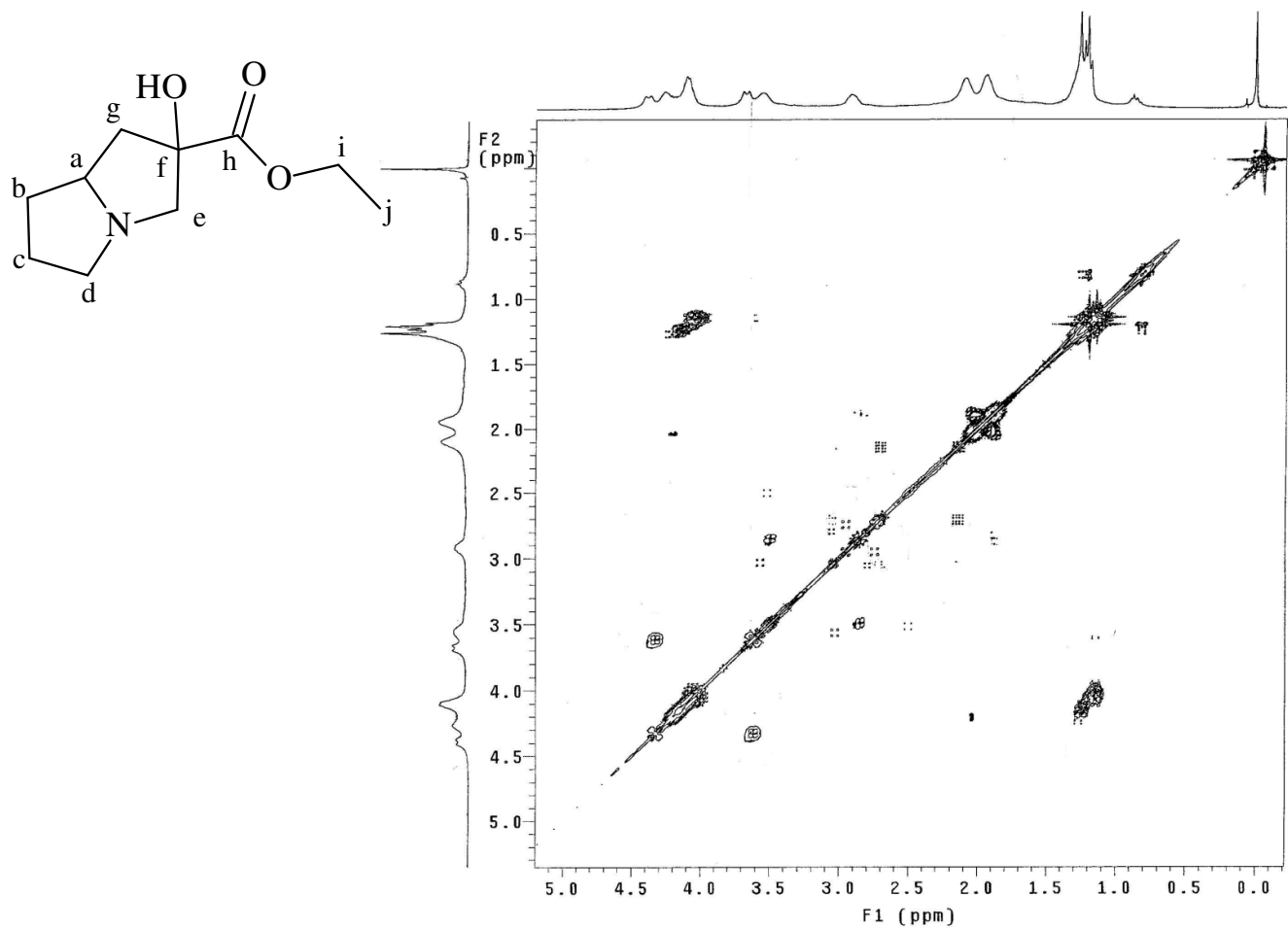
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **150**.



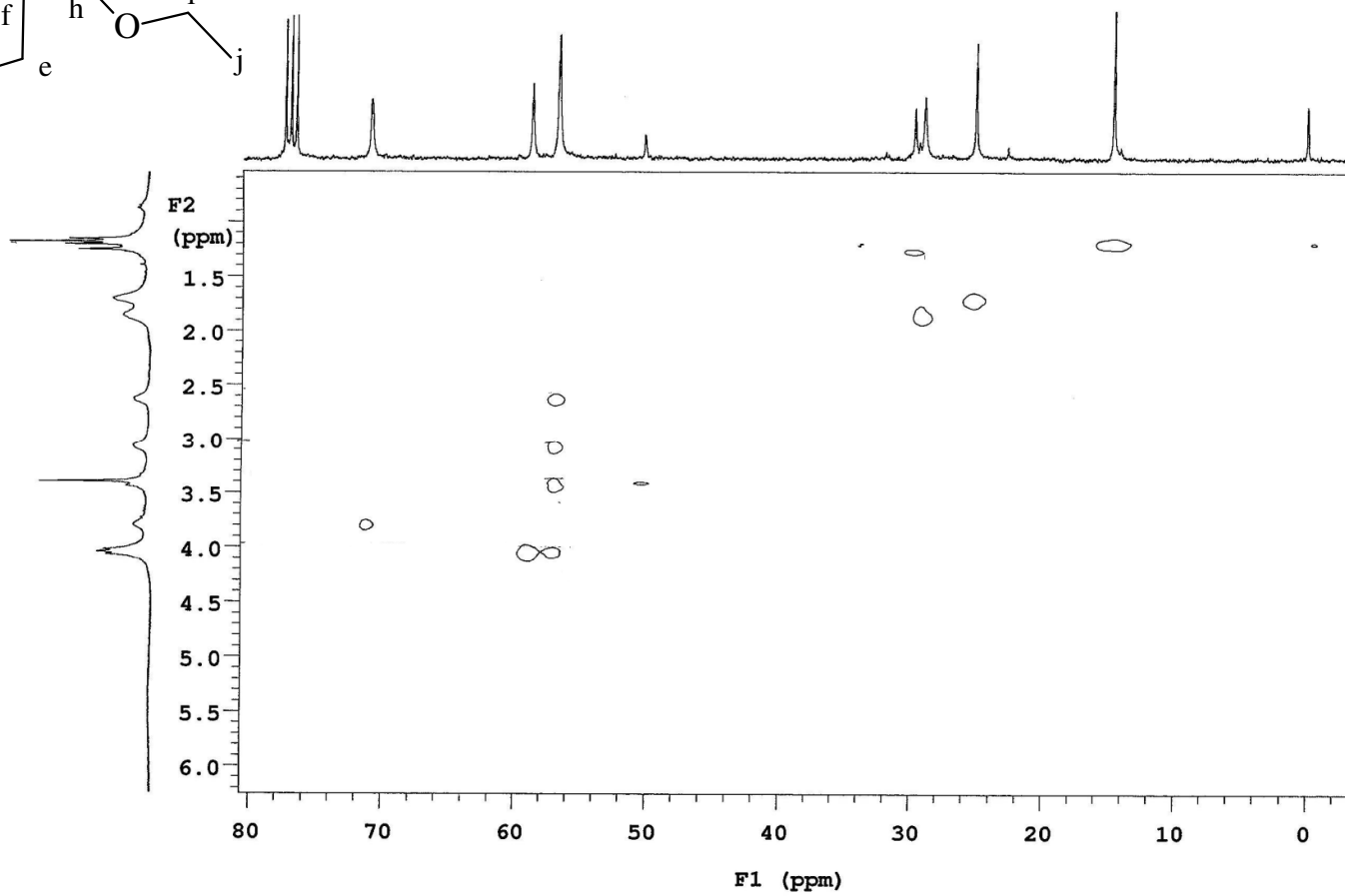
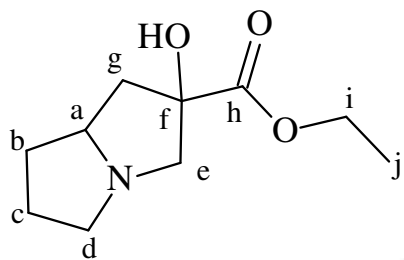
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **150**.



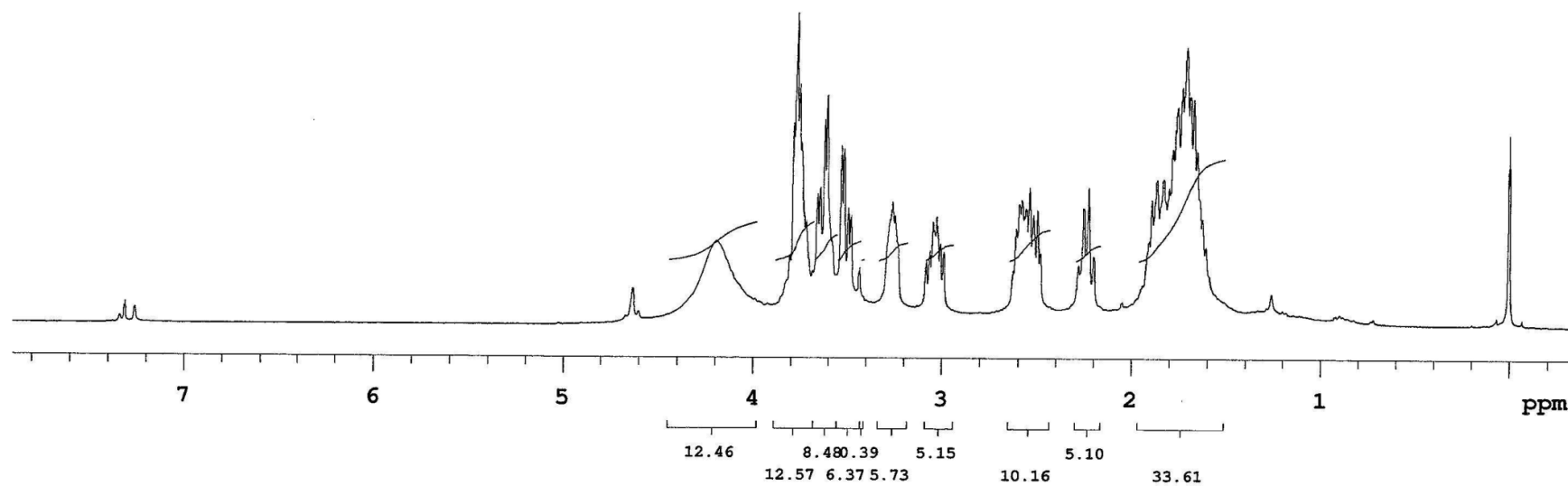
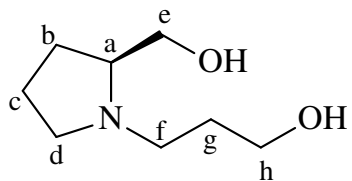
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **150**.



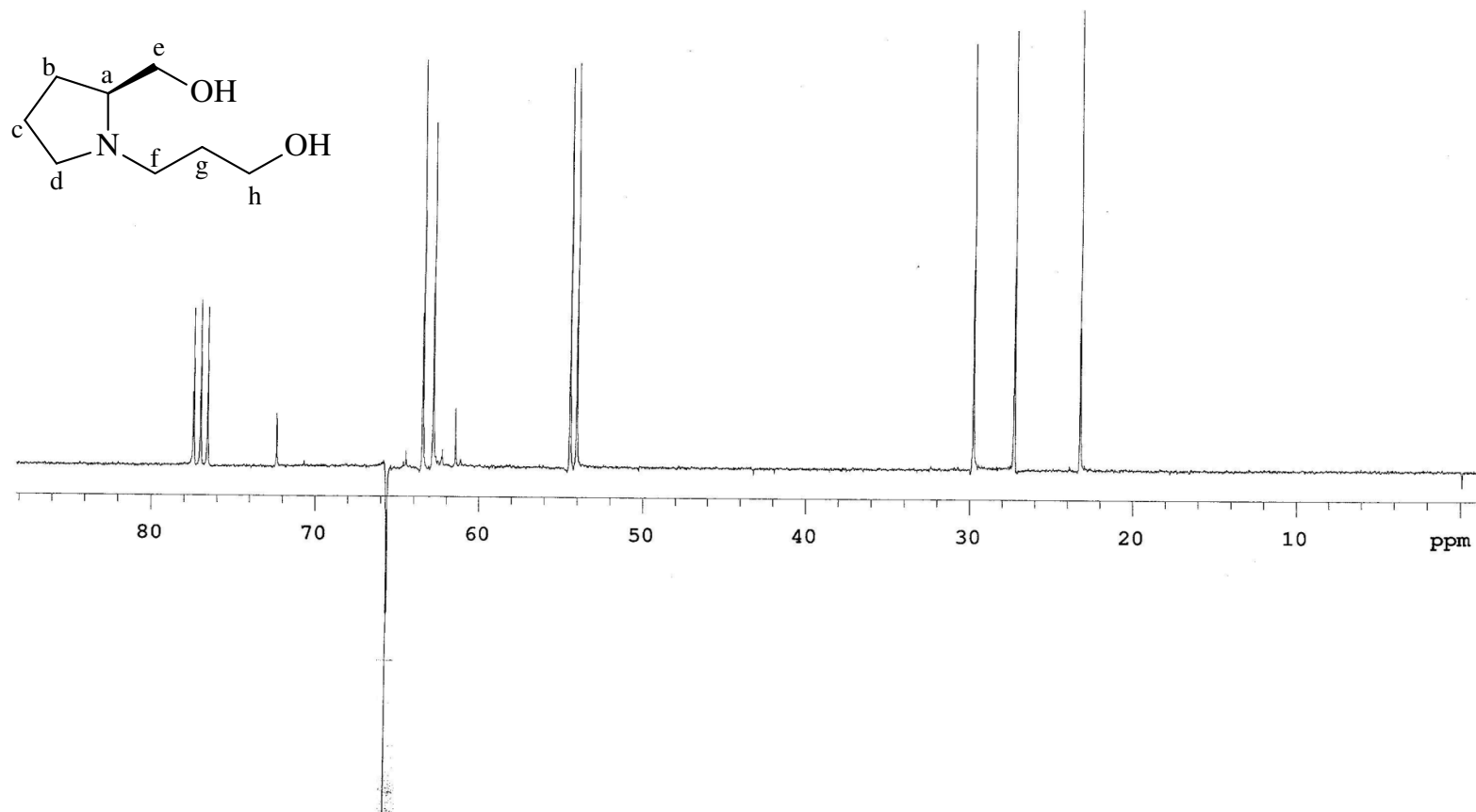
Espectro de RMN COSY do composto **150**.



Espectro de RMN HMQC do composto **150**.

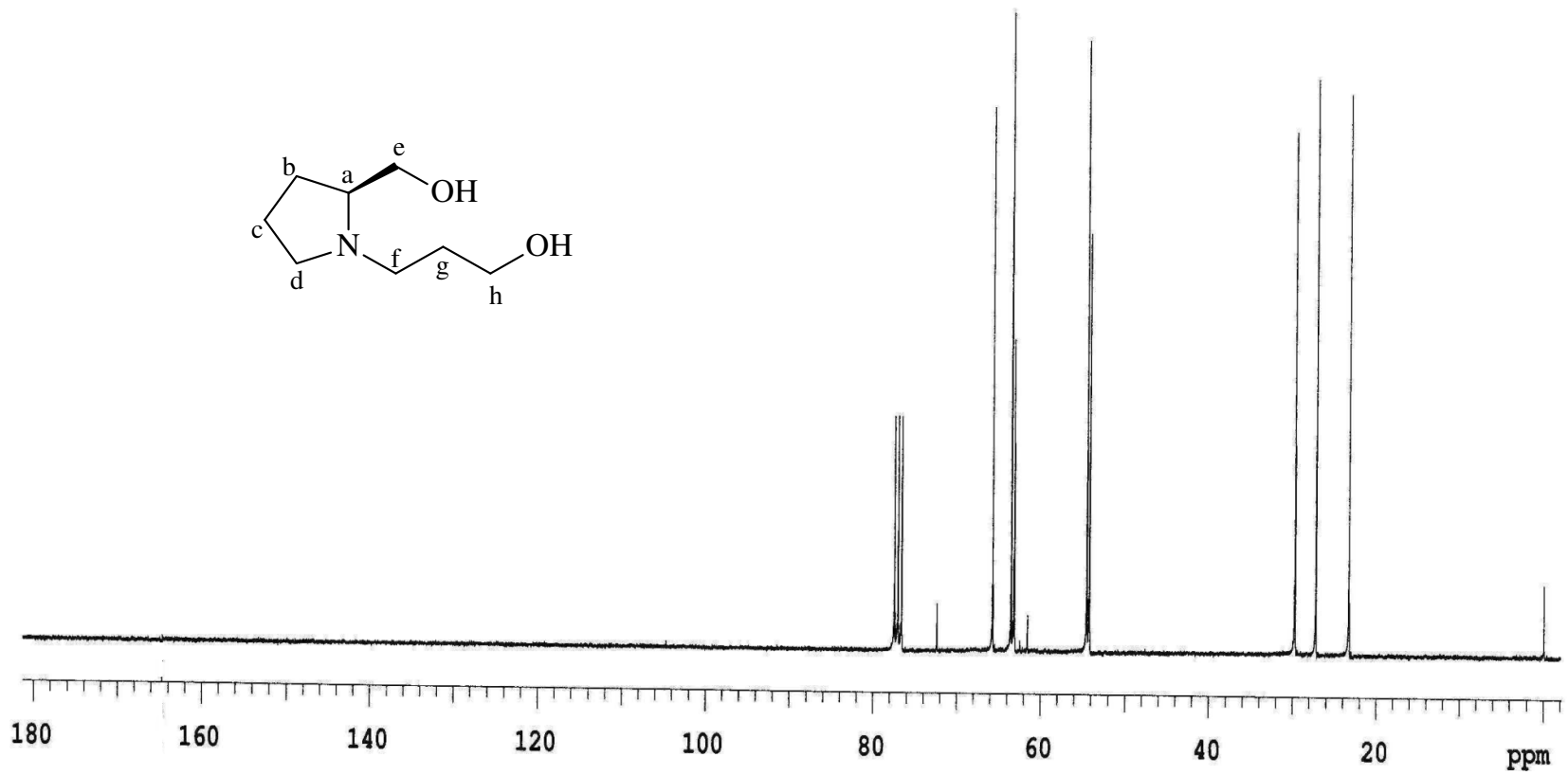


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **154a**.

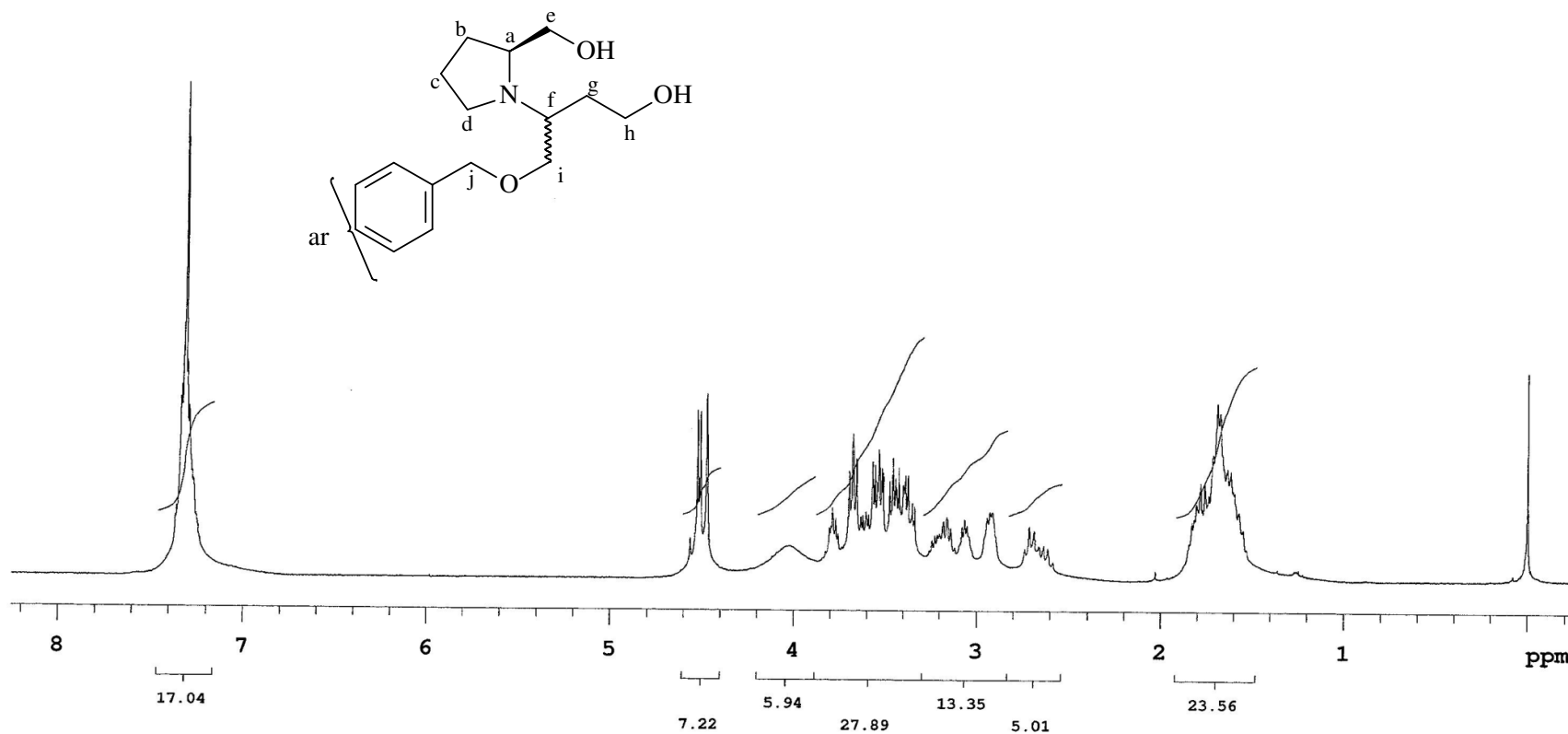


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **154a**.

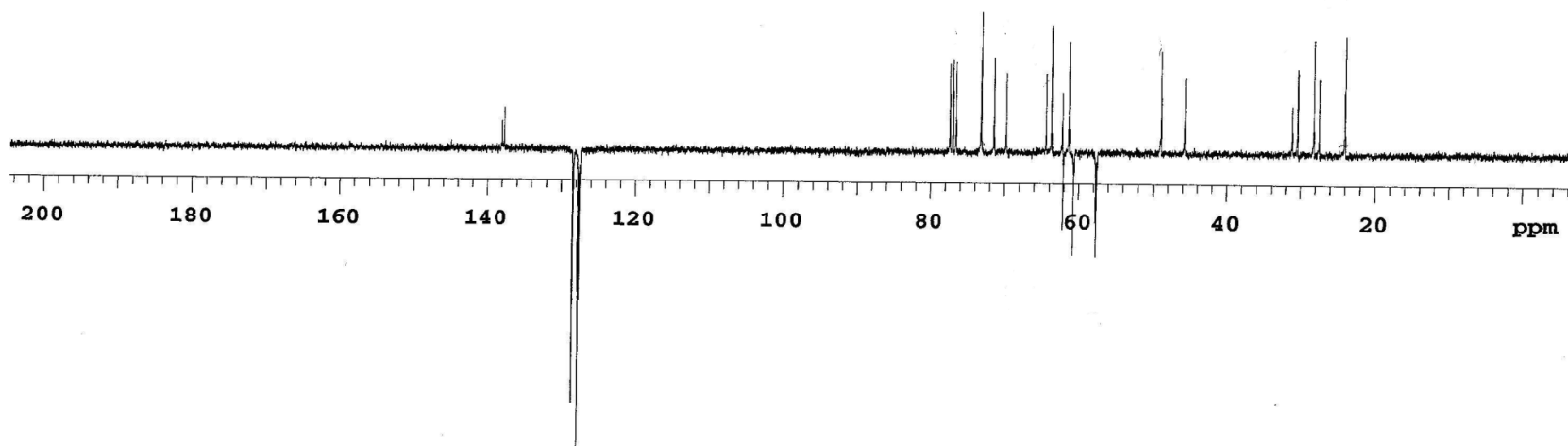
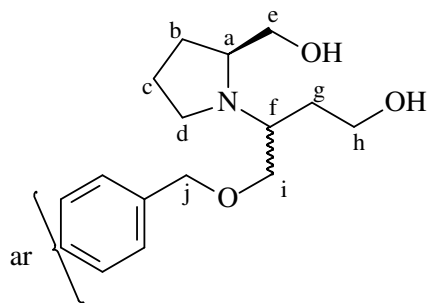




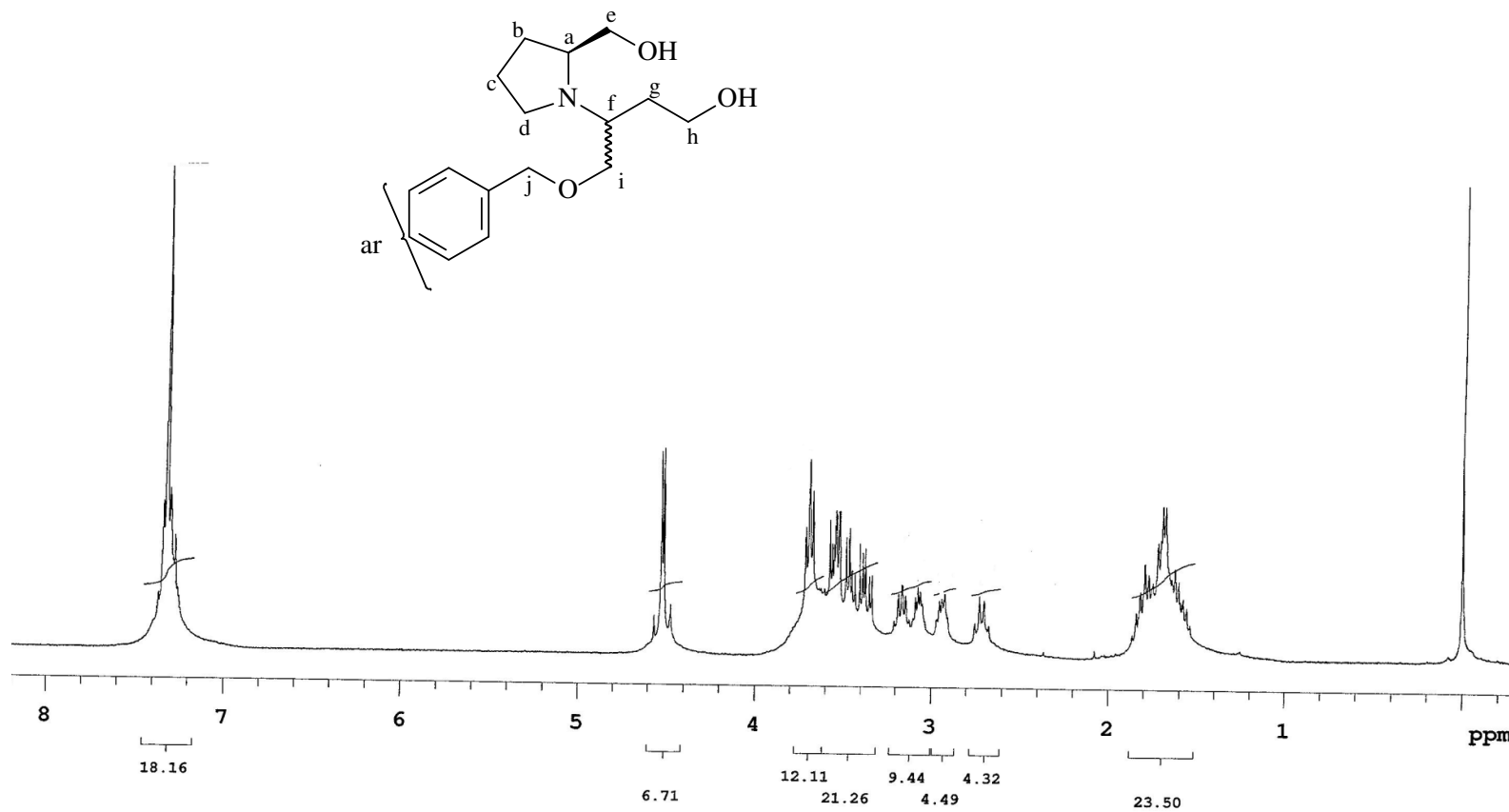
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **154a**.



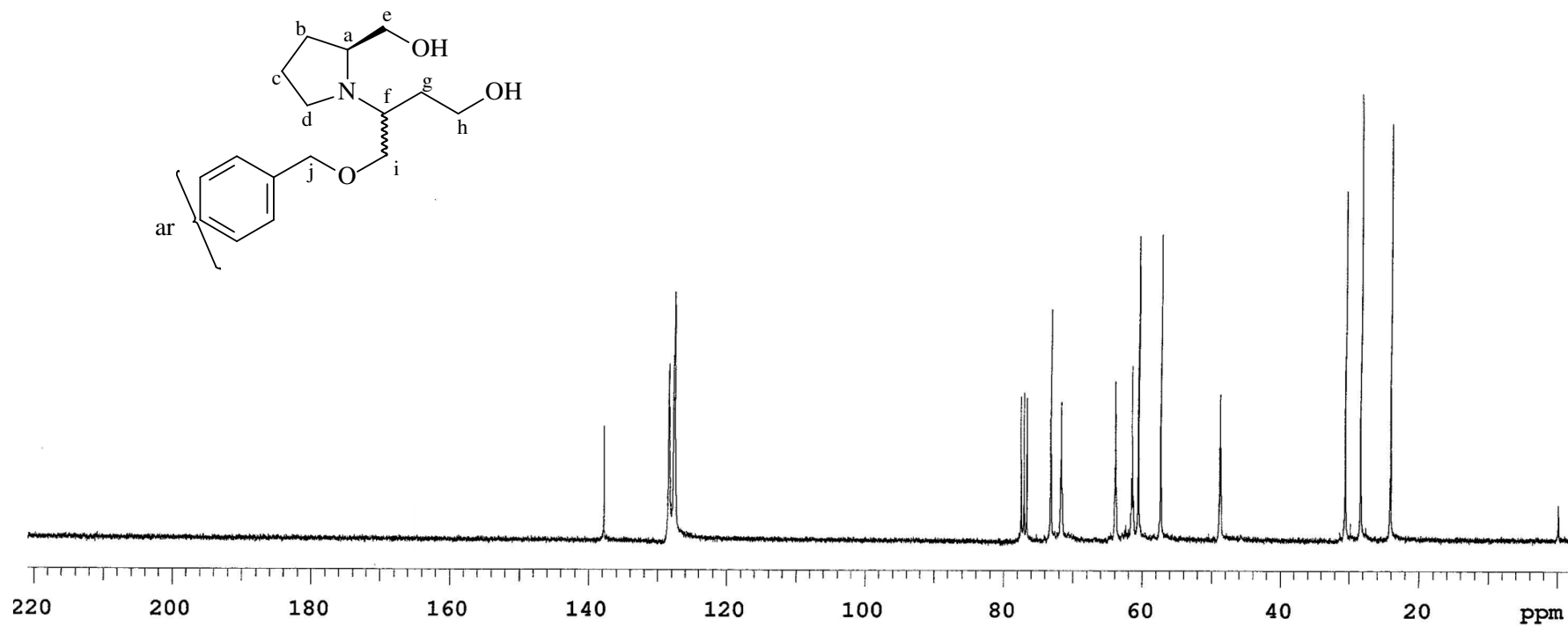
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **154b** (mistura de diastereoisômeros).



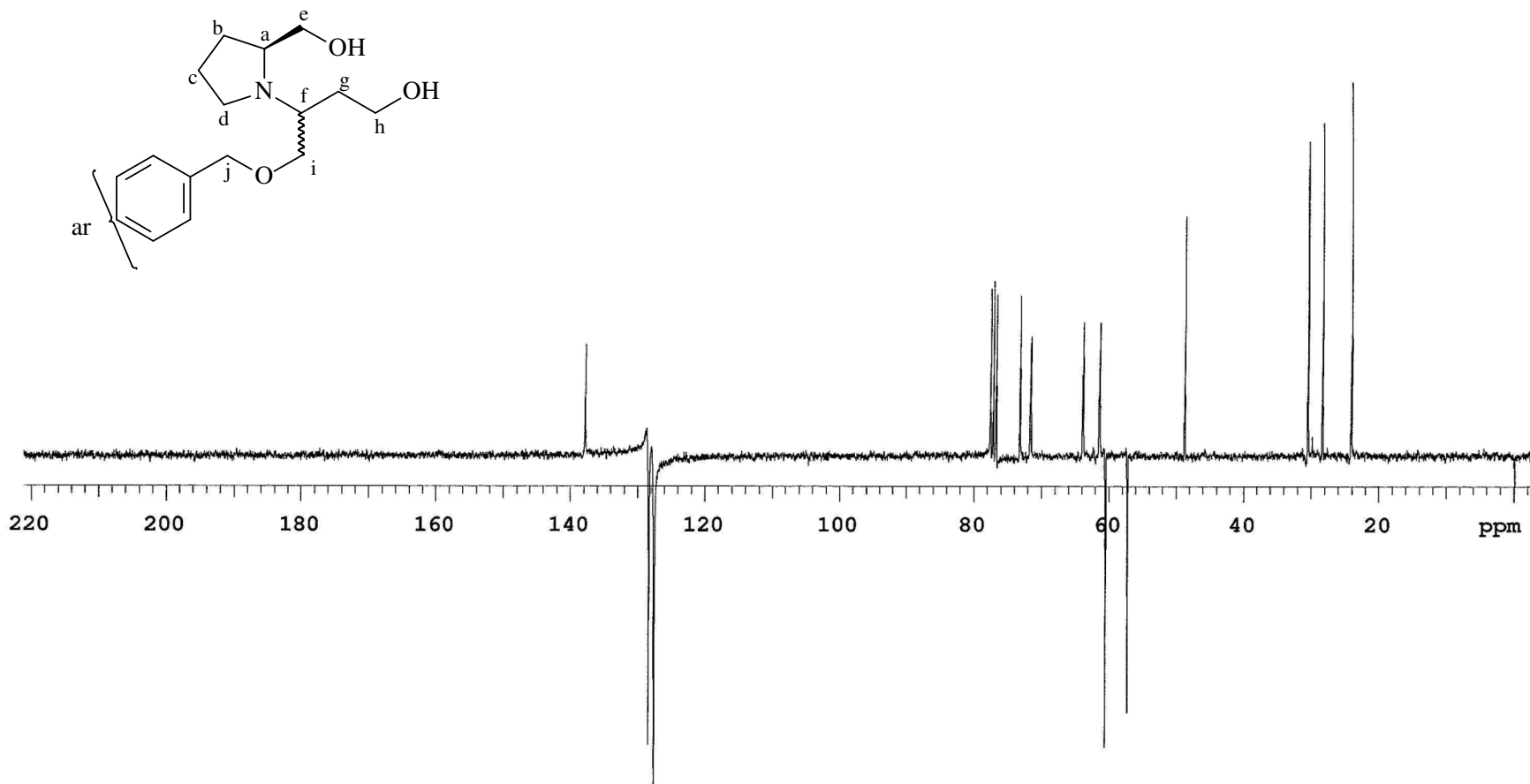
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **154b** (mistura de diastereoisômeros).



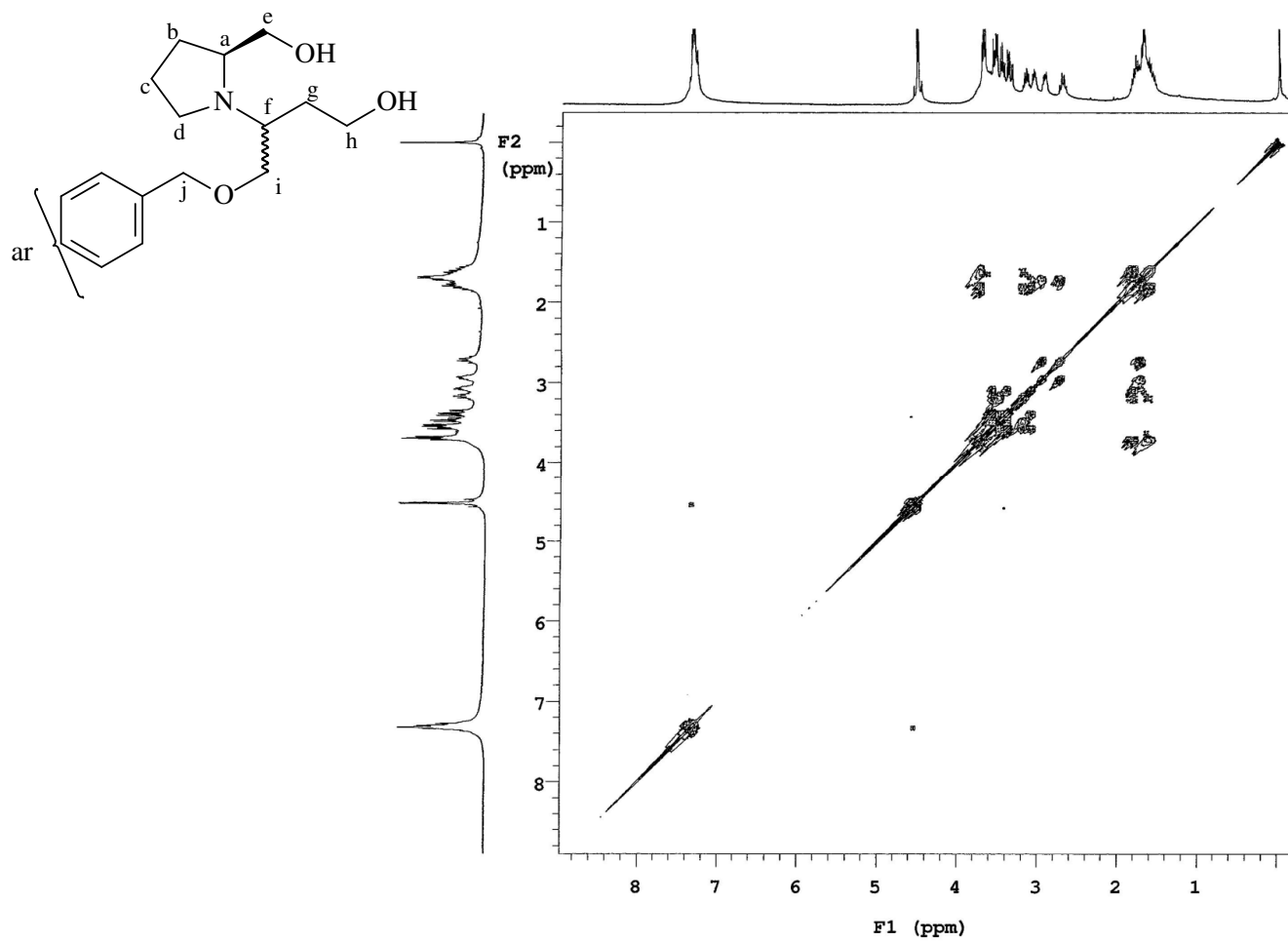
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **154b** (diastereoisômero majoritário).



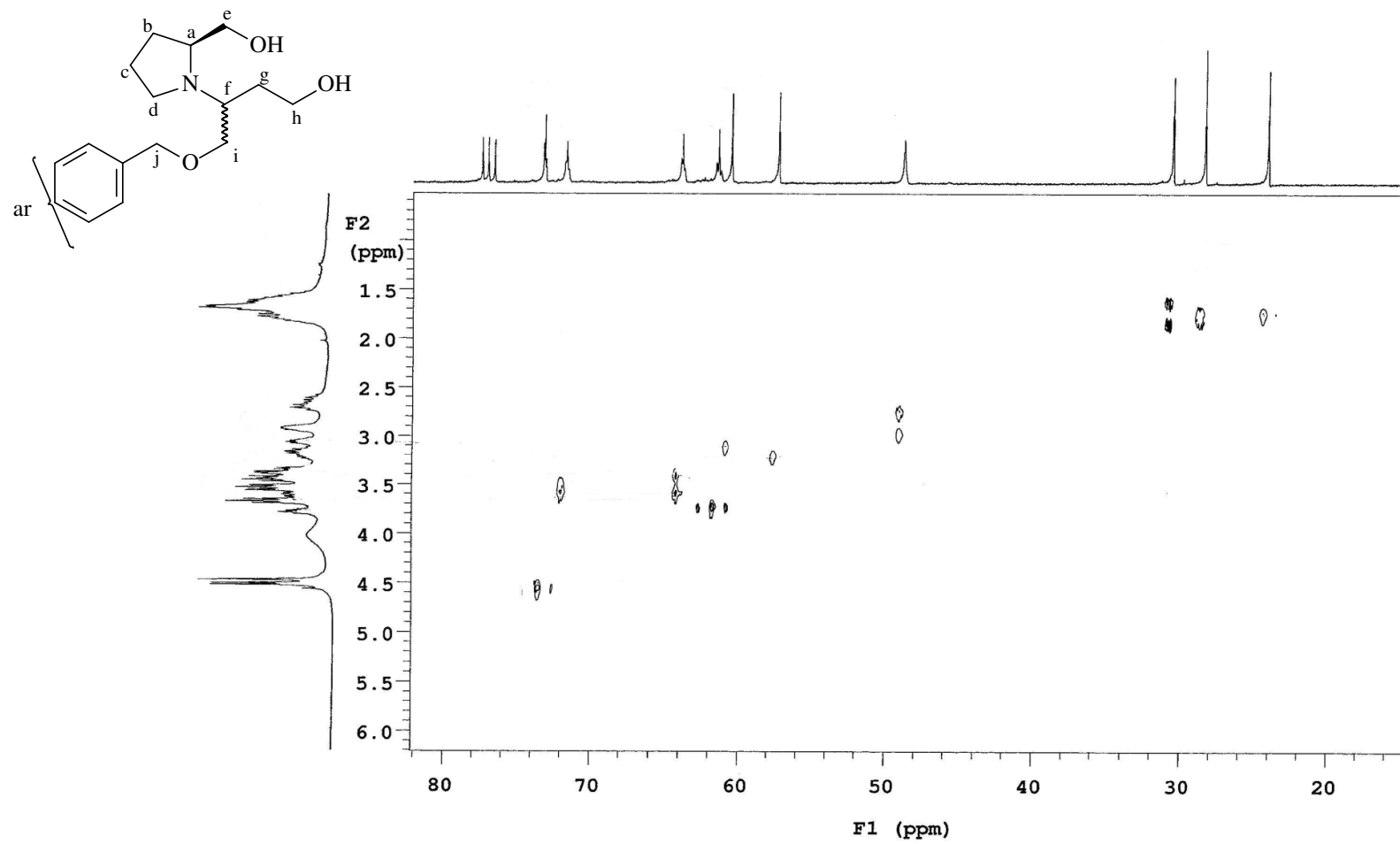
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **154b** (diastereoisômero majoritário).



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **154b** (diastereoisômero majoritário).

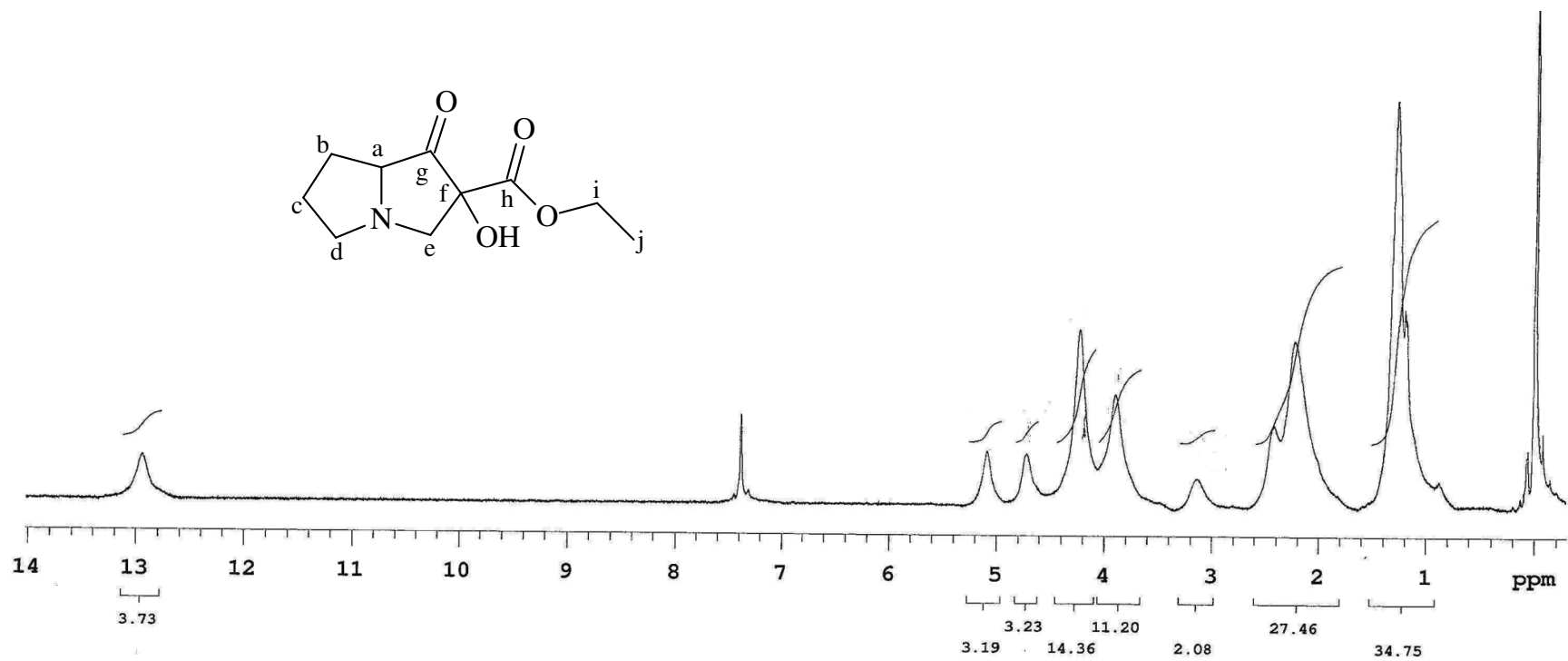


Espectro de RMN COSY do composto **154b** (diastereoisômero majoritário).

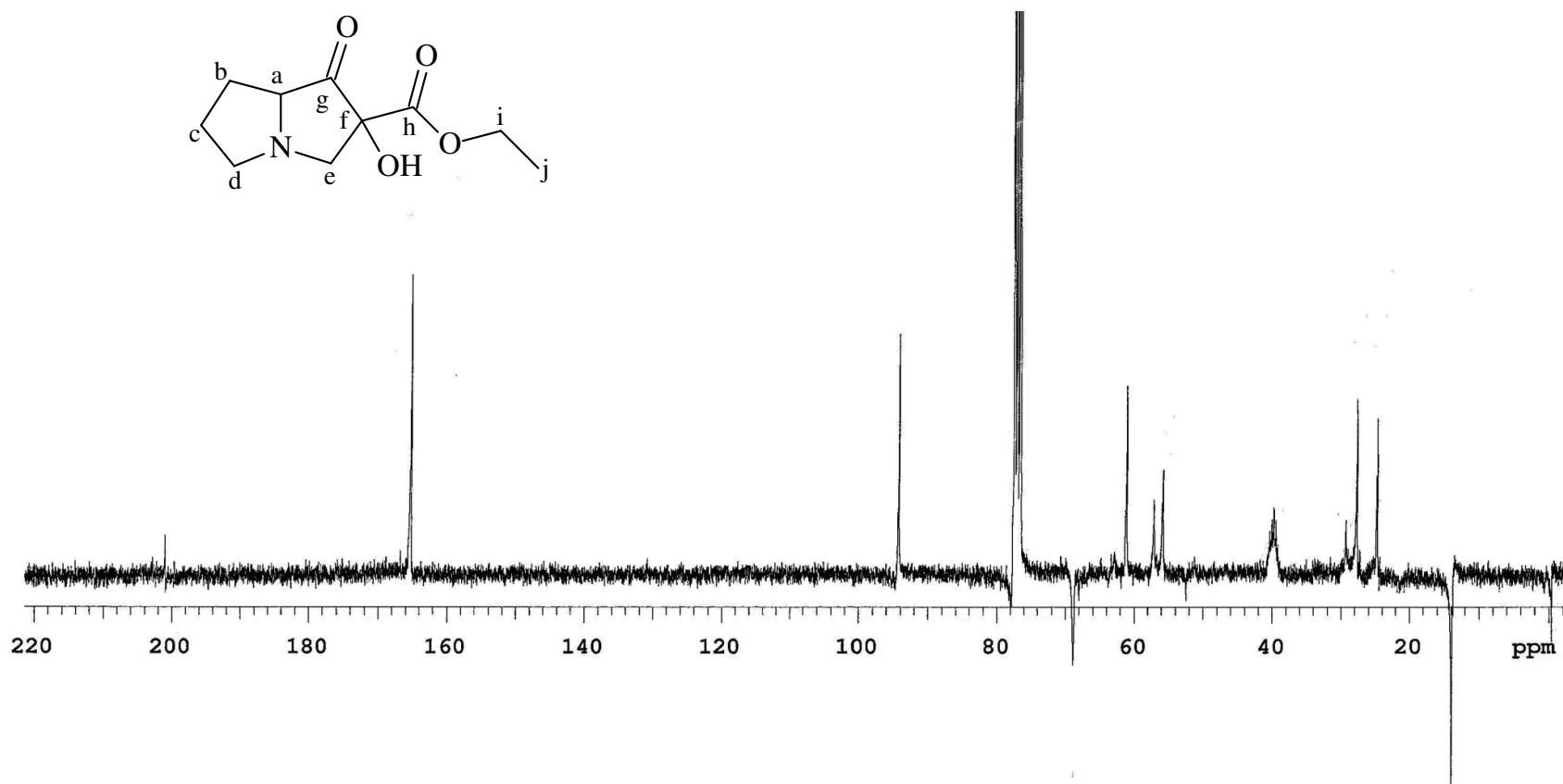
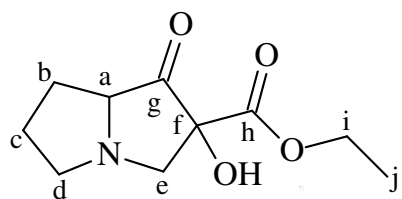


Espectro de RMN HMQC do composto **154b** (diastereoisômero majoritário).





Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **159**.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do composto **159**.