UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

EVELYN PUCCI SCHEVCIW

**Reações de Acoplamento-A³ Visando a Síntese
da Desoxicastanospermina e Swainsonina**

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890
O original encontra-se disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

03/12/2014

EVELYN PUCCI SCHEVCIW

**Reações de Acoplamento-A³ Visando a Síntese
da Desoxicastanospermina e Swainsonina**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Ciências
(Química)*

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

São Paulo

2014

Ithaca has given you the beautiful voyage.

Without her you would never have taken the road.

But she has nothing more to give you.

And if you find her poor, Ithaca has not defrauded you.

With the Great Wisdom you have gained, with so much experience,

You must surely have understood by then what Ithacas mean.

C. P. Cavafy

A meus pais, Oleg e Flávia

AGRADECIMENTOS

A meus pais, por terem estado a meu lado em todos os momentos da minha vida, fazendo tudo quanto possível para que eu atingisse meus objetivos e minha felicidade. Obrigada pelo carinho e apoio que sempre me deram, sem os quais eu nada seria; por me ensinarem o valor do conhecimento e do esforço pessoal, por toda a dedicação à minha formação, e por serem o meu maior exemplo. Amo muito vocês.

Ao meu orientador, Alcindo A. Dos Santos, pela oportunidade oferecida ao me aceitar em seu grupo de pesquisa e pela confiança depositada em mim. Alce, não tenho palavras para expressar a gratidão que sinto por tudo o que fez por mim e pelo que aprendi desde então. Obrigada pelo apoio incondicional, paciência e orientação. Agradeço por proporcionar uma atmosfera de trabalho dinâmica e extremamente agradável, pelos inúmeros momentos de descontração, por ter mantido a porta de sua sala sempre aberta, especialmente nos momentos mais difíceis; por ser um amigo além de uma inspiração como profissional. Desejo-lhe muito sucesso!

Ao Professor Comasseto, por partilhar conosco a estrutura de seu laboratório, pelas conversas e conselhos, e pelo exemplo de trabalho e inspiração.

Aos amigos do início do mestrado: ML, Rafa, Rebeca e Plk, pelas inúmeras cervejas que dividimos juntos, pelas viagens, conversas, risadas, churrascos e cafés; enfim, por terem estado sempre presentes. Agradecimentos especiais à Rafa por tudo o que me ensinou, no pouco tempo que teve disponível no final de seu mestrado.

Aos membros e ex-membros do laboratório: Lelê, Tati, Bruno, George, João Peteca, Antônio, Marcão, Javier, Cleverson, Augusto, Nayara, Jamila, Victor e Mônica, por toda a convivência e companheirismo, e por terem sido uma verdadeira família para mim. Agradeço especialmente ao Javier, pelo entusiasmo pela ciência e animação inspiradores, e também pelo apoio nas horas difíceis; e ao Lelê por estar sempre disponível para me ajudar e escutar, discutindo química comigo mesmo por e-mail, quando estava no Japão.

Ao Alex, por me ajudar a resolver inúmeros problemas burocráticos e de gerenciamento do laboratório, por todo o estímulo e pela agradável convivência ao longo deste período.

À Dona Rosa, pessoa extremamente íntegra e de excelente coração. Obrigada por todos os maravilhosos cafés, sem os quais eu não teria feito nem metade do meu trabalho, pelas conversas e conselhos.

Aos funcionários da Central Analítica, em especial ao Mixa pela amizade e ajuda com os RMNs.

Aos funcionários do Almojarifado e Central de Solventes, especialmente ao David, por todo o auxílio prestado.

Aos amigos de graduação: Juliana, Aninha, Maiara, Boza, Pepeu, Allan, Samuca, Marininha e Vi; por estarem há 12 anos comigo e pelos inúmeros momentos de felicidade que compartilhamos ao longo deste tempo: festas, cervejadas, churrascos, viagens, conversas e risadas. Mas também pelo mais importante: por terem permanecido ao meu lado em todos os momentos ruins, por me escutarem e aconselharem, por estarem lá nas vezes em que liguei tarde demais, nas horas em que parecia que nada iria dar certo. Agradecimentos especiais ao Bobó, por me estimular a seguir minha vontade de retornar para a Universidade como pós-graduanda e por acreditar em mim - sem você, este trabalho não existiria.

À Merê e a todas as minhas outras amigas, que me deram o apoio e estímulo necessários para completar este trabalho.

Aos Profs. Drs. Jonas Gruber, Rômulo A. Ando, Massuo J. Kato, Liane M. Rossi, Leandro H. de Andrade, Luiz H. Catalani e Luiz F. da Silva Jr.; bem como a todos os membros de seus laboratórios, pela agradável convivência, amizade, conversas e companheirismo, e também pela colaboração. Agradecimentos especiais ao Rômulo pela ajuda com os infravermelhos, à Lydia pelas análises de massas de alta e a Marco e Fernanda por toda a ajuda com as hidrogenações.

Aos Profs. Drs. Cassius V. Stevani, Reinaldo C. Bazito, Massuo J. Kato e Giuliano C. Clososki por participarem das bancas de qualificação e defesa. Obrigada por todas as correções e sugestões que contribuíram para a melhoria deste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa concedida e à FAPESP, à CAPES e ao NAP-CatSínQ pelo apoio financeiro.

A todos os funcionários do IQ, especialmente da Biblioteca e das seções de Graduação e Pós-Graduação, pelos serviços prestados aos longo dos anos.

Ao meu irmão André, cunhada Ana Cláudia e sobrinhos Daniel, Gabriel e Alex, por me darem força mesmo de longe; e por terem vindo para perto quando precisei. Amo muito vocês!

À minha avó, tios, tias, primos e primas, por estarem sempre ao meu lado, por compreenderem minha ausência durante este período, e por todo o carinho.

A todos os professores que um dia me ensinaram algo, seja relacionado à Química ou não.

À Universidade de São Paulo pela estrutura fornecida, pela formação que tive a oportunidade de receber, e por ter me concedido os melhores anos da minha vida.

Ao Instituto de Química, por ser o lugar em que me sinto em casa.

À Dona Neide, pelo carinho que me dedicou durante esses últimos dois anos. Nunca me esquecerei da senhora e do querido Theo. Obrigada por me abrir a porta de sua casa, pelas conversas nos fins de tarde, pelos inúmeros rangos deliciosos, por sempre ter me tratado tão bem. Obrigada pelas palavras nos momentos mais difíceis. Obrigada por me escutar, quando já não havia mais ninguém.

Sem estas pessoas, este trabalho não teria sido possível.

A todos, a minha sincera gratidão.

RESUMO

SCHEVCIW, E. P. **Reações de Acoplamento-A³ Visando a Síntese da Desoxicastanospermina e Swainsonina**. 2014. 172 p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Esta dissertação de mestrado descreve os resultados obtidos acerca da aplicação de reações de acoplamento entre aldeídos, aminas e alquinos (A³) visando a síntese de alcalóides indolizidínicos de ocorrência natural, como a desoxicastanospermina e a swainsonina. A reação de acoplamento-A³ é uma poderosa ferramenta de construção de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo, permitindo a preparação de propargilaminas que podem ser exploradas como intermediários de grande potencial sintético. A proposta está baseada na reação de acoplamento de um reagente organometálico, gerado *in situ* a partir de um alquino e um sal ou complexo metálico, e um eletrófilo nitrogenado, que consiste em uma imina ou sal de imínio também gerado *in situ* a partir de uma amina e um aldeído. Hidroxialdeídos apropriados foram preparados e empregados no acoplamento-A³ juntamente com alquinoís não-protégidos, de modo que a propargilamina resultante contivesse funcionalizações estrategicamente posicionadas visando permitir duas ciclizações via nitrogênio e a conseqüente formação de esqueletos indolizidínicos. Para este mesmo fim, diversas aminas foram testadas no acoplamento, de forma que fosse possível uma *N*-desproteção compatível com os demais grupos funcionais necessários à síntese dos alcalóides. Dentre estas, dibenzilamina e dialilamina levaram a bons resultados no acoplamento, utilizando um α -hidroxialdeído *O*-protégido ou um δ -hidroxialdeído livre. Tal metodologia possibilitou a síntese de três propargilaminas a serem utilizadas como intermediários sintéticos na síntese de alcalóides indolizidínicos hidroxilados: 5-(dibenzilamino)-6-((2-metoxietoxi)metoxi)-8-((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)oct-3-in-1-ol, 4-(dibenzilamino)oct-2-ino-1,8-diol e 4-(dialilamino)oct-2-ino-1,8-diol; em rendimentos globais de 39% (6 etapas reacionais), 68% (2 etapas) e 57% (2 etapas), respectivamente. Entretanto, no caso específico da propargilamina derivada da dibenzilamina, não obteve-se sucesso nas tentativas de desproteção do nitrogênio e concomitante redução seletiva da ligação tripla à dupla por hidrogenação.

Palavras-chave: Reação Multicomponente, Propargilaminas, Reação de Acoplamento-A³, Alcalóides, Swainsonina, Desoxicastanospermina.

ABSTRACT

SCHEVCIW, E. P. **A³-Coupling Reactions Aiming the Synthesis of Deoxycastanospermine and Swainsonine**. 2014. 172 p. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Chemistry Institute, University of São Paulo, São Paulo.

This Masters thesis concerns the results obtained toward the application of amine-aldehyde-alkyne coupling reactions (A³) aiming at the synthesis of naturally occurring indolizidine alkaloids, such as deoxycastanospermine and swainsonine. The A³-coupling reaction is a powerful tool for the construction of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds, allowing the preparation of functionalized propargylamines that may be explored as synthetically useful intermediates. The proposal is centered on the coupling reaction between an organometallic reagent, generated *in situ* from an alkyne and a metallic salt or complex, and a nitrogenated electrophile, consisting of an imine or iminium salt that is also generated *in situ* from an amine and an aldehyde. Appropriate hydroxyaldehydes were prepared and used in the A³-coupling along with unprotected alkynols, so that the resulting propargylamine contained strategically placed functionalizations aiming to allow two annulations to occur *via* the nitrogen atom and the consequent formation of indolizidine skeletons. For the same end, several amines were tested in the coupling reaction, so that a *N*-deprotection compatible with the other functional groups necessary to the synthesis of the alkaloids would be possible. Among these, dibenzylamine and diallylamine led to satisfactory results in the coupling reaction, using either a *O*-protected α -hydroxyaldehyde or an unprotected δ -hydroxyaldehyde. This methodology led to the preparation of three propargylamines to be used as synthetic intermediates in the synthesis of hydroxylated indolizidine alkaloids: 5-(dibenzylamine)-6-((2-methoxyethoxy)methoxy)-8-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)oct-3-yn-1-ol, 4-(dibenzylamine)oct-2-yne-1,8-diol and 4-(diallylamine)oct-2-yne-1,8-diol; in overall yields of 39% (6 synthetic steps), 68% (2 steps) and 57% (2 steps), respectively. However, in the particular case of the dibenzylamine-derived propargylamine, no success was achieved in the attempts of nitrogen deprotection and concomitant selective reduction of the triple to double bond via hydrogenation.

Keywords: Multicomponent Reaction, Propargylamines, A³-Coupling Reaction, Alkaloids, Swainsonine, Deoxycastanospermine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
$[\alpha]_D^T$	Rotação óptica a 589 nm (raia D do espectro de sódio) e temperatura T	
A^3	Amina-aldeído-alquino	
AA^3	Acoplamento A^3 assimétrico	
Ac	Grupo acetila
Acetona-d6	Acetona deuterada
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida	
Al	Grupo alila
Ap	aparente	
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>	
B^-	Base	
Bn	Grupo benzila
Boc	Grupo terc-butiloxycarbonila

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
CAN	Nitrato cérico de amônio, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>	
Cat.	Catalisador	
CCD	Cromatografia em camada delgada	
CG	Cromatografia gasosa	
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	
c-Hex	Grupo ciclohexila
18-Coroa-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
COSY	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i>	
Δ	Aquecimento	
δ	Deslocamento químico	
DCM	Diclorometano

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> , ângulo do pulso final de ^1H a 135 graus	
DHP	Dihidropirano
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMP	Periodinana de Dess-Martin
DMS	Dimetilsulfeto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonuclêico	
d	Dubleto	

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
dd	Duplo dubleto	
ddd	Duplo duplo dubleto	
dddd	Duplo duplo duplo dubleto	
dq	Duplo quarteto	
ddt	Duplo duplo tripleto	
dt	Duplo tripleto	
e.e.	Excesso enantiomérico	
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução	
eq.	Equivalente	
Et	Grupo etila
E.T.	Estado de transição	
FID	<i>Free Induction Decay</i> ou <i>Flame Ionization Detector</i>	
FT-IR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>	
Hex	<i>n</i> -Hexano

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana, subtipo 1	
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy</i>	
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>	
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy</i>	
<i>i</i> -Bu	Grupo isobutila
IBX	Ácido 2-iodoxibenzóico
IES	Ionização por eletrospray	
<i>i</i> -Pr	Grupo isopropila
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>	
IV-TF	Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier	
<i>J</i>	Constante de acoplamento	
λ	Comprimento de onda	
LDA	Diisopropilamida de lítio

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
L-DOPA	Ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanóico
m	Multipleto ou massa	
[M]	Metal	
[M+H]	Íon molecular mais hidrogênio	
[M+Na]	Íon molecular mais sódio	
MAO-B	Monoamina oxidase, subtipo B	
MEM	Grupo 2-metoxietoximetila
Me	Grupo metila
M-O	Microondas	
<i>n</i>-Bu	Grupo <i>n</i> -butila
NDMBA	Ácido <i>N,N'</i> -dimetilbarbitúrico
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
<i>n</i>-Pr	Grupo <i>n</i> -propila

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
n.r.	Não reagiu	
OTf	Grupo triflato
P	Grupo protetor ou pressão	
PCC	Clorocromato de piridínio
PF	Ponto de fusão	
Ph	Grupo fenila
PM	Peneira molecular	
ppm	Partes por milhão	
PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonato de piridínio
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
Py	Piridina
q	Quarteto	

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
qt	Quarteto de tripleto	
(<i>R</i>)-Quinap	(<i>R</i>)-1-(2-(difenilfosfanil)naftalen-1-il)isoquinolina
R	Grupo orgânico	
RG	Rendimento global	
RMC	Reação multicomponente	
RMN	Ressonância magnética nuclear	
(<i>S</i>)-Quinap	(<i>S</i>)-1-(2-(difenilfosfanil)naftalen-1-il)isoquinolina
s	Singleto	
sl	Singleto largo	
solv.	Solvente	
t	Tripleto ou tempo	
T	Temperatura	

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
t.a.	Temperatura ambiente	
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBDMS ou TBS	Grupo <i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPS	Grupo <i>tert</i> -butildifenilsilano
<i>t</i> -Bu	Grupo <i>tert</i> -butila
td	Triplo dubleto	
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Grupo tetrahidropiranila
TIPS	Grupo triisopropilsilano
TMS	Tetrametilsilano ou grupo trimetilsilano

Símbolo ou abreviatura	Significado	Estrutura
TP	Tubo de pressão	
Tr	Grupo tritila
tt	Triplo tripleto	
UV	Ultravioleta	
Vis	Visível	
[]	Concentração	

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação multicomponente de Strecker	35
Esquema 2. Exemplos de reações multicomponentes	37
Esquema 3. Reação de Mannich na síntese da tropinona	39
Esquema 4. Reação de Ugi na síntese do Indinavir.....	41
Esquema 5. Reação genérica de formação de propargilaminas	43
Esquema 6. Reação multicomponente de acoplamento-A ³	45
Esquema 7. Mecanismo proposto para o acoplamento-A ³	46
Esquema 8. Exemplo de RMC A ³ enantiosseletiva	48
Esquema 9. Síntese de imidazopiridinas por acoplamento-A ³ e cicloisomerização <i>in tandem</i>	48
Esquema 10. Síntese enantiosseletiva da (S)-(+)-coniina utilizando RMC A ³	50
Esquema 11. Exemplos de produtos de acoplamento-A ³ de alquinóis e derivados	51
Esquema 12. Resolução cinética enzimática de produto de acoplamento-A ³	52
Esquema 13. Produtos de acoplamento-A ³ com alquinóis utilizados na síntese de alcalóides	52
Esquema 14. Síntese da (-)-swainsonina a partir de D-manose	57
Esquema 15. Síntese da (-)-swainsonina a partir de (E)-2,4-pentadien-1-ol	58
Esquema 16. Análise retrosintética para a swainsonina e desoxicastanospermina via reação de acoplamento-A ³	61
Esquema 17. Preparação dos aldeídos (S)- 20 e (R)- 25	62
Esquema 18. Preparação do esqueleto indolizidínico a ser empregado na síntese da desoxicastanospermina.....	62
Esquema 19. Preparação do esqueleto indolizidínico a ser empregado na síntese da swainsonina.....	63
Esquema 20. Síntese do α-hidroxialdeído modelo para o acoplamento-A ³ (37)	66
Esquema 21. Proteção do 3-buten-1-ol.....	66
Esquema 22. Dihidroxilação de 17 para síntese do diol 18	67
Esquema 23. Possível reação de formação de aziridinas a partir de propargilaminas resultantes do acoplamento-A ³	68
Esquema 24. Exemplo de indução assimétrica por efeito de quelação	69
Esquema 25. Reação de proteção <i>one-pot</i> do diol 18 com grupos ortogonais.....	71

Esquema 26. Desproteção da hidroxila primária de 44	77
Esquema 27. Oxidação do álcool primário 45 para o aldeído 46	78
Esquema 28. Reação de acoplamento-A ³ com dibenzilamina	82
Esquema 29. Reação geral de acoplamento-A ³ de α-hidroxi aldeídos com dibenzilamina	82
Esquema 30. Formação de produto de homoacoplamento de Glaser	85
Esquema 31. Reação de acoplamento-A ³ com o α-hidroxi aldeído 46	86
Esquema 32. Análise retrosintética para a lentiginosina via reação de acoplamento- A ³	89
Esquema 33. Síntese do 5-hidroxi valeraldeído (49) e equilíbrio tautomérico	89
Esquema 34. Reação de acoplamento-A ³ com o hidroxi aldeído 49	91
Esquema 35. Reação de hidrogenação da propargilamina 50	97
Esquema 36. Desproteção do nitrogênio e posterior redução para obtenção do intermediário 48	99
Esquema 37. Rota alternativa utilizando <i>p</i> -metoxianilina como fonte de amina na reação A ³	100
Esquema 38. Condições testadas no acoplamento-A ³ com o hidroxi aldeído 49 e <i>p</i> - metoxianilina	100
Esquema 39. Formação de produto de ciclização intramolecular da imina intermediária.....	103
Esquema 40. Rota alternativa utilizando acetamida como fonte de amina na reação A ³	104
Esquema 41. Condições testadas no acoplamento-A ³ com o hidroxi aldeído 49 e acetamida	104
Esquema 42. Rota alternativa utilizando tritilamina como fonte de nitrogênio na reação A ³	104
Esquema 43. Reação de Ugi utilizando tritilamina para a síntese de tetrazóis.....	105
Esquema 44. Síntese da tritilamina	106
Esquema 45. Condições testadas no acoplamento-A ³ com o hidroxi aldeído 49 e tritilamina	106
Esquema 46. Rota alternativa utilizando dialilamina como fonte de amina na reação A ³	107
Esquema 47. Acoplamento-A ³ assimétrico e influência da demanda estérica da amina no excesso enantiomérico	107

Esquema 48. Reação de acoplamento A^3 com o hidroxialdeído **49** e dialilamina.. 108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tropinona e alguns de seus derivados.....	38
Figura 2. Resolução da estrutura da tropinona em seus componentes	39
Figura 3. Exemplos de propargilaminas bioativas	43
Figura 4. Classes representativas de alcalóides saturados cíclicos e bicíclicos	53
Figura 5. Estrutura da swainsonina	55
Figura 6. Estruturas da desoxicastanospermina e castanospermina	59
Figura 7. Possíveis estados de transição para a A ³ utilizando α -hidroxialdeídos	70
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H de 44 e atribuição de sinais (500 MHz, CDCl_3)..	72
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C de 44 e atribuição de sinais (125 MHz, CDCl_3)	74
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de 44 (125 MHz, CDCl_3)	75
Figura 11. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear por múltiplas ligações ^1H - ^{13}C (HMBC) de 44 (500 x 125 MHz, CDCl_3)	76
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H de 45 e atribuição de sinais (200 MHz, CDCl_3)	77
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C de 45 e atribuição de sinais (50 MHz, CDCl_3)	78
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de 46 e atribuição de sinais (200 MHz, CDCl_3)	79
Figura 15. Ampliações dos sinais de H_a e H_b de 46	80
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de 46 e atribuição de sinais (50 MHz, CDCl_3)	80
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de 47 e atribuição de sinais (200 MHz, CDCl_3)	86
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de 47 e atribuição de sinais (50 MHz, CDCl_3)	87
Figura 19. Estrutura da lentiginosina	88
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de 50 e atribuição de sinais (500 MHz, CDCl_3)	92
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de 50 , expansão da região de 3,3-7,5 ppm (500 MHz, CDCl_3).....	92
Figura 22. Mapa de contorno de RMN por correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de 50 (500 x 500 MHz, CDCl_3).....	93
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de 50 e atribuição de sinais (125 MHz, CDCl_3)	94
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de 50 (125 MHz, CDCl_3)	94
Figura 25. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de 50 (500 x 125 MHz, CDCl_3).....	95
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H de 53 (200 MHz, CDCl_3).....	101
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de 53 (50 MHz, CDCl_3)	101

Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de 53 (50 MHz, acetona- d_6) .	102
Figura 29. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de 53 (200 x 50 MHz, acetona- d_6).....	103
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de 55 e atribuição de sinais (500 MHz, CDCl_3)	109
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de 55 , expansão da região 4,3-5,9 ppm (500 MHz, CDCl_3)	110
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H de 55 , expansão da região 2,8 - 3,7 ppm (500 MHz, CDCl_3)	111
Figura 33. Mapa de contorno de RMN por correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de 55 (500 MHz x 500 MHz, CDCl_3).....	112
Figura 34. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de 55 (500 x 125 MHz, CDCl_3).....	113
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C de 55 e atribuição de sinais (125 MHz, CDCl_3)	114
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de 55 (125 MHz, CDCl_3)	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições reacionais testadas no acoplamento-A ³ com α -hidroxialdeídos	83
Tabela 2. Condições reacionais testadas nas hidrogenações.....	97

SUMÁRIO

RESUMO	viii
ABSTRACT	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xii
LISTA DE ESQUEMAS	xxii
LISTA DE FIGURAS	xxv
LISTA DE TABELAS	xxvii
1 Introdução	33
1.1 Reações Multicomponentes	33
1.2 Propargilaminas	42
1.3 Acoplamento-A ³	45
1.4 Alcalóides inibidores de glicosidases	53
1.4.1 Swainsonina	55
1.4.2 Desoxicastanospermina	59
2 Objetivos	60
3 Estratégia sintética	61
4 Resultados e Discussão	65
4.1 Síntese de α -hidroxialdeído modelo para o acoplamento-A ³	66
4.2 Síntese do α -hidroxialdeído para a desoxicastanospermina	66
4.3 Otimização do acoplamento-A ³ para a desoxicastanospermina	81
4.4 Síntese de δ -hidroxialdeído para a lentiginosina	88
4.5 Otimização do acoplamento-A ³ para a lentiginosina	90
4.6 Testes realizados para a etapa de hidrogenação	96
4.7 Alternativas de fontes de amina testadas no acoplamento-A ³	99
5 Conclusões e Perspectivas	116
6 Materiais e Métodos	119
6.1 Generalidades	119
6.2 Preparação de (S)-etil-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)propanoato (36)	121
6.3 Preparação de (S)-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)propanal (37)	122
6.4 Preparação de 2-(but-3-en-1-iloxi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pirano (17)	123
6.5 Preparação de 4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)oxi)butano-1,2-diol (18)	124
6.6 Preparação de 11,11,12,12-tetrametil-8-(2-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)oxi)etil)-2,5,7,10-tetraoxa-11-silatridecano (44)	125

6.7	Preparação de 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol (45).....	127
6.8	Preparação de 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanal (46)	128
6.9	Preparação de 5-(dibenzilamino)-6-((2-metoxietoxi)metoxi)-8-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)oct-3-in-1-ol (47)	129
6.10	Preparação de 5-hidroxipentanal (49).....	130
6.11	Preparação de 4-(dibenzilamino)oct-2-ino-1,8-diol (50).....	131
6.12	Preparação de 4-(dialilamino)oct-2-ino-1,8-diol (55).....	132
6.13	Preparação de trifenilmetanamina (54).....	133
7	Anexos	135
7.1	(S)-etil 2-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)propanoato (36)	135
7.1.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	135
7.1.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	135
7.2	(S)-etil 2-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)propanal (37).....	136
7.2.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 300 MHz	136
7.2.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz	136
7.3	2-(but-3-en-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (17)	137
7.3.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	137
7.3.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	137
7.4	4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butano-1,2-diol (18)	138
7.4.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	138
7.4.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	138
7.5	11,11,12,12-tetrametil-8-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5,7,10-tetraoxa-11-silatridecano (44).....	139
7.5.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 500 MHz	139
7.5.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz	139
7.5.3	RMN de ^{13}C por DEPT-135, CDCl_3 , 125 MHz	140
7.5.4	RMN de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY), CDCl_3 , 500 MHz x 500 MHz	140
7.5.5	RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), CDCl_3 , 500 MHz x 125 MHz	141
7.5.6	RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C por múltiplas ligações (HMBC), CDCl_3 , 500 MHz x 125 MHz	141

7.5.7	IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}	142
7.5.8	EMAR (IES)	142
7.6	2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)oxi)butan-1-ol (45)... 143	
7.6.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	143
7.6.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	143
7.6.3	IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}	144
7.6.4	EMAR (IES)	144
7.7	2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)oxi)butanal (46)	145
7.7.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	145
7.7.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	145
7.7.3	IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}	146
7.7.4	EMAR (IES)	146
7.8	5-(dibenzilamino)-6-((2-metoxietoxi)metoxi)-8-((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)oxi)oct-3-in-1-ol (47).....	147
7.8.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	147
7.8.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	147
7.8.3	IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}	148
7.8.4	EMAR (IES)	148
7.9	5-hidroxipentanal (49)	149
7.9.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	149
7.9.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	149
7.10	4-(dibenzilamino)oct-2-ino-1,8-diol (50)	150
7.10.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 500 MHz	150
7.10.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz	150
7.10.3	RMN de ^{13}C por DEPT-135, CDCl_3 , 125 MHz	151
7.10.4	RMN de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY), CDCl_3 , 500 MHz x 500 MHz	151
7.10.5	RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), CDCl_3 , 500 MHz x 125 MHz	152
7.10.6	IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}	152
7.10.7	EMAR (IES)	153
7.11	4-(dialilamino)oct-2-in-1,8-diol (55)	154
7.11.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 500 MHz	154
7.11.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz	154

7.11.3	RMN de ^{13}C por DEPT-135 CDCl_3 , 125 MHz	155
7.11.4	RMN de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY), CDCl_3 , 500 MHz x 500 MHz	155
7.11.5	RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), CDCl_3 , 500 MHz x 125 MHz	156
7.11.6	IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}	156
7.11.7	EMAR (IES)	157
7.12	<i>N</i> -(4-metoxifenil)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-amina (53)	158
7.12.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	158
7.12.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	158
7.12.3	RMN de ^{13}C por DEPT-135, acetona- d_6 , 50 MHz	159
7.12.4	RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), acetona- d_6 , 200 MHz x 50 MHz	159
7.13	Trifenilmetanamina (54)	160
7.13.1	RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz	160
7.13.2	RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz	160
8	Referências	161
	SÚMULA CURRICULAR	168

O presente trabalho foi desenvolvido pela mestranda Evelyn Pucci Schevciw, sob orientação do Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Organocatálise e Síntese Orgânica, situado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo - SP.

1 Introdução

1.1 Reações Multicomponentes

Em química orgânica, a busca por rotas eficazes de preparação de novas moléculas e produtos naturais é uma atividade constante, e o século XX testemunhou um profundo avanço no desenvolvimento da lógica de síntese e de novas metodologias. Desde a síntese da uréia por Wöhler, um longo caminho foi percorrido pelos pioneiros da síntese orgânica tal como a conhecemos hoje, construindo um arcabouço que permite ao químico contemporâneo a preparação de praticamente qualquer molécula orgânica, desde que disponíveis tempo, esforços e recursos suficientes. Atualmente, o maior desafio da síntese orgânica já não está na questão de ser ou não possível preparar determinado alvo sintético, mas sim na eficiência com que tal processo é conduzido.¹ Em outras palavras, no quanto este se aproxima da "síntese ideal",² uma questão originalmente endereçada por Hendrickson em 1975, e atualmente definida como o procedimento que leva ao produto desejado no mínimo de etapas possível, utilizando reagentes amplamente disponíveis, em alto rendimento e de forma ambientalmente correta, rápida, simples e econômica.³

A complexidade estrutural de uma molécula afeta de maneira decisiva o número de etapas necessárias à sua obtenção, pois a quantidade de transformações requeridas para conversão do material de partida no produto final é consequência direta do grau com que tal complexidade é desenvolvida em cada passo. Este fator está intrinsecamente relacionado ao número de ligações formadas em uma

¹ Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657.

² Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784.

³ Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765, 767.

seqüência,⁴ e por essa razão, reações que promovem a formação de múltiplas ligações em uma única etapa caracterizam-se como metodologias ideais para obtenção de produtos através de rotas sintéticas mais econômicas.⁵ Para estarem alinhadas aos preceitos da síntese ideal, reações com esta característica devem também atender a alguns requisitos fundamentais, tais como a utilização de matéria prima amplamente disponível, facilidade operacional, serem passíveis de automação, apresentarem economia atômica⁶ e serem ecologicamente corretas. Nesse sentido, uma das estratégias sintéticas que mais tem ganhado destaque nos últimos anos é o emprego de reações multicomponentes (RMC).

Reações multicomponentes são, por definição, reações convergentes onde três ou mais materiais de partida reagem para formação de um único produto, o qual incorpora a maioria dos átomos dos reagentes.⁷ Neste tipo de reação o produto é formado a partir de reações químicas elementares seqüenciais, sendo que o termo não deve ser confundido com as chamadas reações em cascata, *tandem* ou dominó, em que uma reação inicial utilizando apenas um ou dois materiais de partida (normalmente ricos em grupos funcionais) gera uma sucessão de eventos intramoleculares, resultando em produtos policíclicos complexos.⁸ É possível também obter produtos de reações multicomponentes através de adições sucessivas de materiais de partida em um mesmo frasco reacional para a formação do produto final, conceito conhecido como união de RMCs.⁹ Um exemplo deste tipo de

⁴ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

⁵ Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.

⁶ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

⁷ a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168 b) Dömling, A. *Org. Chem. Highlights* **2005**, 5 de abril (jornal eletrônico); c) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2005**.

⁸ Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 318.

⁹ a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 563; b) Brauch, S.; Gabriel, L.; Wertermann, B. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3387; c) Elders, N.; Van Der Born, D.; Hendricks, L. J. D.; Timmer, B. J. J.; Krause, A.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5856.

procedimento é uma primeira reação tricomponente (3-RMC) cujo produto desempenha a função de material de partida, juntamente com três reagentes adicionados posteriormente, em uma segunda reação tetracomponente (4-RMC). A eficiência das reações multicomponentes é determinada pela reatividade relativa dos materiais de partida, de tal maneira que os reagentes empregados não venham a sofrer reações paralelas *in situ*, fato que acarretaria na formação de subprodutos.

Reações multicomponentes são amplamente difundidas nos dias atuais, porém seus primeiros relatos datam do século XIX. A síntese de aminoácidos de Strecker, descoberta em 1850,¹⁰ é considerada a primeira reação multicomponente descrita em literatura. Na tentativa de preparar o ácido láctico por tratamento de acetaldeído com solução de amônia, seguido da adição de HCN e hidrólise da α -aminonitrila intermediária, a alanina foi isolada ao invés do ácido láctico desejado (Esquema 1).

Esquema 1. Reação multicomponente de Strecker

A importância da descoberta de Strecker adquire significado especial quando se considera a proposta de alguns autores, segundo a qual essa reação pode ter

¹⁰ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

estado envolvida na síntese prebiótica de aminoácidos, e portanto estaria relacionada à origem da vida. O "caldo primordial" é uma hipótese baseada em idéias apresentadas independentemente por Alexander Oparin,¹¹ em 1924, e John Haldane,¹² em 1929. De acordo com esta proposta, a Terra primitiva possuiria uma atmosfera redutora, na qual a exposição de precursores inorgânicos a diferentes formas de energia poderia levar à formação de compostos orgânicos simples. Estes "monômeros" se acumulariam em uma "sopa" que seria mais concentrada em diversos locais (praias, fendas oceânicas, etc.) e por transformações subseqüentes, polímeros orgânicos mais complexos, e por fim a vida, teriam sido gerados. Em um experimento realizado em 1952, Miller e Urey demonstraram a viabilidade desta hipótese ao submeterem um sistema fechado e estéril contendo metano, amônia, hidrogênio e água sob refluxo a descargas elétricas durante uma semana.¹³ Ao final do experimento, foram isolados da mistura aminoácidos tais como glicina, ácido aspártico, α -alanina e β -alanina, formados a partir de reações multicomponentes de Strecker.

A partir de 1882, observou-se um grande desenvolvimento na área de reações multicomponentes e outras importantes descobertas foram reportadas, dentre as quais podemos citar a síntese de di-hidropiridinas de Hantzsch (1882),¹⁴ a reação para obtenção de di-hidropirimidinas de Biginelli (1891),¹⁵ a reação de Mannich (1912),¹⁶ a reação de Passerini (1921)¹⁷ e a reação tetracomponente de Ugi

¹¹ Oparin, A. I. *Proiskhozhedenie Zhizni*; Moscow, 1924. Reimpresso e traduzido in Bernal, J. D. *The Origin of Life*; Weidenfeld and Nicolson: London, 1967.

¹² Haldane, J. B. S. *Rationalist Annual* **1929**, 148, 3.

¹³ Miller, S. L. *Science* **1953**, 117, 528.

¹⁴ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

¹⁵ a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317.

¹⁶ Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

¹⁷ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

(1959),¹⁸ entre outras (Esquema 2).

Esquema 2. Exemplos de reações multicomponentes

Um exemplo particularmente elegante e significativo da aplicação de RMCs é a utilização da reação de Mannich na síntese total da tropinona por Sir Robert Robinson, em 1917.¹⁹ O isolamento de alcalóides havia começado no fim do século XIX e a tropinona, um membro da classe dos alcalóides tropanos, era considerado um alvo sintético crucial, pois a partir dela poderiam ser feitos inúmeros outros congêneros pertencentes a esta mesma classe. Dentre estes derivados estão a

¹⁸ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

¹⁹ Robert, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, 762.

cocaína, conhecida por seus efeitos estimulantes e analgésicos, e a atropina, um veneno mortal que também possui aplicações médicas, tais como relaxante muscular ocular e antídoto para envenenamento por cogumelos, morfina e gás asfixiante (Figura 1).²⁰

Figura 1. Tropinona e alguns de seus derivados

Em sua análise da tropinona, Robinson conclui que

" [...] uma inspeção da fórmula [...] revela um grau de simetria e uma arquitetura que justificam a esperança de que a base seja obtida em bons rendimentos a partir de uma reação simples e de materiais de fácil acesso. Por hidrólise imaginária nos pontos indicados por linhas pontilhadas, a substância pode ser resolvida em succindialdeído, metilamina e acetona, e essa observação sugere uma linha de ataque do problema que resultou em uma síntese direta."²¹

A "hidrólise imaginária" proposta por Robinson (Figura 2) foi a precursora do que seria mais tarde aperfeiçoado e sistematizado como análise retrossintética.

²⁰ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. In *Molecules that Changed the World*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008, pp. 42-48.

²¹ Robert, R. J. *Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, p. 763, em tradução livre.

Figura 2. Resolução da estrutura da tropinona em seus componentes

A reação entre os componentes propostos levou à formação da tropinona em uma única etapa, em uma seqüência envolvendo duas reações multicomponentes de Mannich. Entretanto, para ativar a formação do enolato intermediário envolvido e melhorar o rendimento, Robinson também realizou a síntese substituindo a acetona por ácido acetonodicarboxílico (utilizado na forma do sal de cálcio). A síntese segue o mecanismo apresentado no Esquema 3.

Esquema 3. Reação de Mannich na síntese da tropinona

Primeiramente ocorre a adição nucleofílica da metilamina ao succinaldeído, com a perda de uma molécula de água resultando na formação de uma imina. A adição desta à outra carbonila do dialdeído fecha o primeiro anel do alcalóide, formando um sal de imínio que é atacado pelo enolato do ácido acetonodicarboxílico. A seguir ocorre a formação de outra imina, com a perda de mais uma molécula de água, e a formação de um segundo enolato, resultando em um novo ataque intramolecular que leva ao fechamento do segundo anel. Por fim, a descarboxilação feita em meio ácido sob aquecimento leva à formação da tropinona.

Mesmo após um século, a síntese de Robinson da tropinona permanece como um marco na síntese de alcalóides. Este elegante exemplo de síntese biomimética ilustra com perfeição o grau de complexidade estrutural que pode ser alcançado com o uso de reações multicomponentes, a partir de precursores simples.

O interesse na utilização de reações multicomponentes não se limita ao âmbito acadêmico, tendo rapidamente encontrado aplicações práticas. Com o advento de técnicas como a química combinatória e síntese paralela para o segmento farmacêutico, a utilização de RMCs tornou-se uma importante ferramenta no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, pois possibilita fácil acesso a uma vasta quantidade de compostos para a construção de bibliotecas de moléculas potencialmente bioativas. Este potencial foi reconhecido por Ivar Karl Ugi já em 1961, ao postular que utilizando-se 1000 materiais de partida de cada classe de compostos em uma reação tetracomponente, podem teoricamente ser obtidas $1000 \times 1000 \times 1000 \times 1000$ estruturas diferentes através da mesma reação, gerando potencialmente 10^{12} moléculas distintas a partir de apenas 4000 materiais de

partida.²² Protocolos bem estabelecidos de reações multicomponentes são também de grande interesse na indústria farmacêutica por caracterizarem-se como reações robustas, de fácil automação, escaláveis e que levam a compostos altamente funcionalizados, com rendimento elevado e pureza apreciável, em uma única etapa reacional.

Uma boa forma de atestar o sucesso de determinada linha de pesquisa, de uma metodologia, de uma reação ou reagente é o quanto a mesma é aplicada em escala industrial, e um exemplo de que reações multicomponentes têm encontrado aplicação prática é a síntese do fármaco Indinavir (**2**, Crixivan[®]), desenvolvido pela Merck & Co. em 1997. A primeira etapa da síntese foi uma reação de Ugi (tetra-componente) em rendimento quantitativo, sendo o substrato obtido empregado na preparação da piperazina **1**, intermediário-chave na síntese do antirretroviral ativo contra o HIV-1 (**2**), utilizado no tratamento da AIDS (Esquema 4).²³

Esquema 4. Reação de Ugi na síntese do Indinavir

²² Ugi, I.; Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734.

²³ a) Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183; b) Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823; c) Vacca, J. P.; Dorsey, B. D.; Guare, J. P.; Holloway, M. K.; Hungate, R. W.; Levin, R. B. *United States Patent Office*, US 5413999, 1995.

A nova rota sintética foi considerada vantajosa em relação à síntese linear previamente descrita, em que a piperazina **1** foi preparada em rendimento global de apenas 26%.²⁴

1.2 Propargilaminas

Propargilaminas são precursoras de uma grande variedade de moléculas biologicamente ativas, incluindo herbicidas, fungicidas, β -lactamas, análogos oxotremorínicos, peptídeos isósteros, alilaminas, oxazóis e outros produtos naturais.²⁵ Além de sua inerente versatilidade como intermediários sintéticos, algumas propargilaminas apresentam interessantes propriedades biológicas, tais como atividade preventiva do colapso de potencial de membranas mitocondriais, ativação de caspase e fragmentação de DNA nucleossomal.²⁶ Com a descoberta destas características, o potencial farmacológico desta classe de compostos passou a ser explorado, e muitos dos derivados desenvolvidos apresentaram atividade expressiva como inibidores seletivos e irreversíveis da monoamina oxidase do tipo B (MAO-B).²⁷ Alguns desses inibidores vêm sendo testados e/ou utilizados no tratamento de desordens neurodegenerativas relacionadas a apoptose, tais como doença de Parkinson e mal de Alzheimer.²⁸ Dentre as propargilaminas já ensaiadas e aprovadas, a Rasagilina (**3**, Azilect[®]) apresenta a maior potência na prevenção de morte celular, e a Selegilina (**4**, Deprenyl[®]) é utilizada como adjuvante do L-DOPA no

²⁴ Askin, D.; Eng, K. K.; Rossen, K.; Purick, R. M.; Wells, K. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 673.

²⁵ a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599; b) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3715.

²⁶ Naoi, M.; Maruyama, W.; Youdim, M. B. H.; Yu, P.; Boulton, A. A. *Inflammopharmacology* **2003**, 11, 175.

²⁷ Yu, P. H.; Davis, B. A.; Boulton, A. A. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3705.

²⁸ Naoi, M.; Maruyama, W.; Shamoto-Nagai, M.; Yi, H.; Akao, Y.; Tanaka, M. *Mol. Neurobiol.* **2005**, 31, 81.

tratamento do mal de Parkinson.²⁹ Estes e outros agentes neuroprotetores semelhantes, como a 2-HMP (**5**)³⁰ e o Ladostigil (**6**),³¹ estão representados na Figura 3.

Figura 3. Exemplos de propargilaminas bioativas

Com base na importância desses compostos, metodologias versáteis de preparação de propargilaminas são necessárias, de forma a acessar a uma grande variedade destas moléculas. Das diversas metodologias conhecidas de preparação dessa classe de compostos, a maioria é baseada no acoplamento de um composto organometálico, gerado a partir de um alquino, e um eletrófilo nitrogenado tal como iminas,³² nitronas³³ e sais de imínio³⁴ (Esquema 5).

Esquema 5. Reação genérica de formação de propargilaminas

²⁹ a) Birkmayer, W.; Knoll, J.; Riederer, P.; Ham, V.; Marton, J. *J. Neural Transm.* **1985**, *64*, 113; b) Chen, J. J.; Swope, D. M.; Dashtipour, K. *Clin. Ther.* **2007**, *29*, 1825.

³⁰ Berry, M. D.; Boulton, A. A. *Neurotoxicol. Teratol.* **2002**, *24*, 667.

³¹ Weinstock, M.; Bejar, C.; Wang, R. H.; Poltyrev, T.; Gross, A.; Finberg, J. P.; Youdim, M. B. *J. Neural. Transm. Suppl.* **2000**, *60*, 157.

³² Harwood, L. M.; Vines, K. J.; Drew, M. G. B. *Synlett* **1996**, 1051.

³³ Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054.

³⁴ Fischer, E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1497.

Entretanto, a síntese tradicional de propargilaminas sofre de uma série de desvantagens. Devido à fraca acidez da ligação C-H de alquinos terminais, ela requer a preparação de acetiletos metálicos a partir destes alquinos utilizando reagentes organometálicos altamente reativos e fortemente básicos (tais como *n*-BuLi,³⁵ reagentes de Grignard³⁶ ou LDA³⁷), e sua subsequente adição a um eletrófilo nitrogenado, que deve ser sintetizado separadamente em uma outra etapa reacional. Estas reações, sendo altamente sensíveis a ar e água, requerem a utilização de solventes anidros, atmosfera inerte e baixas temperaturas, havendo também a necessidade de *work-up* ácido da reação. As condições reacionais de alta basicidade são incompatíveis com um grande número de substratos e dependendo das funcionalizações presentes nas moléculas, podem requerer passos adicionais de proteção e posterior desproteção de grupos funcionais. A alta reatividade do acetileto metálico formado tende a dificultar reações estereosseletivas, a economia atômica do processo global é baixa e a síntese envolve muitas etapas de difícil operacionalização, especialmente quando contemplada escala industrial. Por fim, ocorre a produção de uma quantidade estequiométrica de rejeitos.

Uma alternativa para contornar estes problemas é a ativação da ligação C-H através do uso de quantidades catalíticas de metais de transição que possam formar complexos π com alquinos terminais.³⁸ A formação do complexo resulta no enfraquecimento da ligação C-H do alquino, de forma a facilitar a formação da espécie organometálica pretendida. A adição deste organometálico ao eletrófilo regenera o metal, que pode participar de um novo ciclo de reação, sendo que a

³⁵ Takahashi, T.; Bao, F.; Gao, G.; Ogasawara, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3479.

³⁶ Tuulmets, A.; Pallin, V.; Tammiku-Taul, J.; Burk, P.; Raie, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 701.

³⁷ Rosas, N.; Sharma, P.; Alvarez, C.; Gomez, E.; Gutierrez, Y.; Mendez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8019.

³⁸ Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1698.

escolha do metal adequado permite também modular a reatividade do nucleófilo gerado. Desta forma, reações em condições mais brandas e seletivas tornam-se possíveis. Estes conceitos constituíram a base para o desenvolvimento do acoplamento-A³, descrito a seguir.

1.3 Acoplamento-A³

A adição de alquinos a eletrófilos nitrogenados para obtenção de propargilaminas mostra-se uma importante transformação sintética, permitindo a preparação de compostos nitrogenados com potencial aplicação como blocos sintéticos na preparação de intermediários avançados ou substâncias bioativas.

Nos últimos anos os esforços de diversos grupos de pesquisa têm se concentrado em promover a formação de propargilaminas em sua versão multicomponente, onde são utilizados alquinos, aminas (ou anilinas) e aldeídos. As reações tricomponentes de acoplamento entre estes compostos são denominadas de A³. A proposta está baseada na reação de acoplamento entre um composto organometálico gerado *in situ*, a partir de um alquino e um sal ou complexo metálico, e um eletrófilo nitrogenado, também gerado *in situ* a partir de uma amina e um aldeído, resultando em iminas ou sais de imínio.

Esquema 6. Reação multicomponente de acoplamento-A³

O mecanismo proposto³⁹ para a transformação está representado no Esquema 7. Inicialmente ocorre a interação do catalisador metálico com a tripla ligação presente no alquino, aumentando a acidez da ligação C-H terminal de maneira que uma base relativamente fraca presente no meio reacional possa abstrair este próton, dando origem à espécie organometálica. Paralelamente, o aldeído e a amina reagem formando uma imina (quando aminas primárias são utilizadas) ou sal de imínio (originado a partir de aminas secundárias), e a seguir ocorre a adição do acetileto metálico a esta espécie, com a regeneração do catalisador e formação irreversível da propargilamina.

Esquema 7. Mecanismo proposto para o acoplamento-A³

Os catalisadores mais comumente empregados são os sais de cobre (I), porém a literatura relacionada descreve também o uso de rutênio, irídio, ouro, prata, mercúrio, ferro, níquel, índio, cobalto e zinco, entre outros.⁴⁰ Algumas investigações

³⁹ Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Synlett* **2004**, 1472.

⁴⁰ Aqui são citados apenas alguns exemplos selecionados: a) Gommermann, N.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5763; b) Wei, C.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 268; c) Satoshi, S.; Takashi, K.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2534; d) Carreira, E. M.; Fischer, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4319; e) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9584; f) Li, Z.; Wei, C.; Chen, L.; Varna, R. S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2443; g) Maggi, R.; Bello, A.; Oro, C.; Sartori, G.; Soldi, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1435; h) Li, P.-H.; Wang, L. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 1076; i) Zeng, T.; Chen, W.-W.; Cirtiu, C. M.; Moores, A.; Song, G.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2010**,

focaram-se em sistemas catalíticos heterogêneos passíveis de reciclagem, tais como nanopartículas,⁴¹ e dentre as diversas metodologias descritas, verifica-se o emprego de solventes orgânicos, água, líquidos iônicos como meios dispersantes, microondas como fonte de aquecimento e reações na ausência de solventes.⁴²

Uma das variantes de maior popularidade atualmente é o acoplamento-A³ em sua versão assimétrica, conhecido como AA³. Tais reações podem ser diastereosseletivas, em que o próprio material de partida age como indutor de assimetria e dirige a formação seletiva do novo centro estereogênico;⁴³ ou enantiosseletivas, em que a formação de um complexo entre a espécie organometálica e um auxiliar quiral, ou ainda a interação deste com um estado de transição ou intermediário da reação, resulta na formação de propargilaminas em bom excesso enantiomérico.⁴⁴ Um exemplo deste tipo de metodologia é o trabalho reportado em 2003 por Knochel *et al.*, em que a reação A³ conduzida em tolueno e catalisada por CuBr, utilizando (*R*)-Quinap como auxiliar quiral, gerou propargilaminas em até 99% de rendimento e 96% de excesso enantiomérico

12, 570; j) Namitharan, K.; Pitchumani, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3, 411; k) Zhang, Y.; Li, P.; Wang, M.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4364; l) Chen, W-W.; Bi, H-P.; Li, C-J. *Synlett* **2010**, 3, 475; m) Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7184.

⁴¹ a) Sreedhar, B.; Kumar, A. S.; Reddy, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1891; b) Dulle, J.; Thirunavukkarasu, K.; Mittelmeijer-Hazeleger, M. C.; Andreeva, D. V.; Shiju, N. R.; Rothenberg, G. *Green Chem.* **2013**, 15, 1238; c) Islam, S. M.; Jana, N. R.; Mondal, P.; Roy, A. S.; Sinha, A.; Salam, N. *RSC Adv.* **2014**, 4, 10001.

⁴² a) Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2405; b) Yao, X.; Li, C-J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4395; c) Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2005**, 10, 1315; d) Ju, Y.; Li, C-J.; Varma, R. S. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 891.

⁴³ a) Huang, B.; Yao, X.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1528; b) Deshmukh, S. H.; Roy, A.; Talukdar, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7536; c) Gurubrahamam, R.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1463; d) Periasamy, M.; Reddy, P. O.; Edukondalu, A.; Dalai, M.; Alakonda, L. M.; Udaykumar, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6067.

⁴⁴ a) Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2535; b) Koradin, C.; Gommemann, N.; Polborn, K.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2797; c) Gommemann, N.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11418; d) Gommemann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4380; e) Knöpfel, T.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971; f) Aschwanden, P.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2437; g) Shao, Z.; Pu, X.; Li, X.; Fan, B.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 225; h) Gurubrahamam, R.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1463; i) Naeimi, H.; Moradian, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 429.

(Esquema 8).⁴⁵ **Esquema 8.** Exemplo de RMC A³ enantiosseletiva

Outro campo de interesse é o desenvolvimento de reações *in tandem* à A³, buscando maximizar a eficiência de rotas sintéticas. Em trabalho reportado por Chernyak e Gevorgyan,⁴⁶ 11 exemplos de imidazopiridinas foram sintetizados via acoplamento A³ seguido de cicloisomerização, sem a necessidade de isolar a propargilamina intermediária.

Esquema 9. Síntese de imidazopiridinas por acoplamento-A³ e cicloisomerização *in tandem*

⁴⁵ Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5763.

⁴⁶ Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2743.

Neste tipo de reação tricomponente há 4 reações consecutivas acontecendo em um único frasco reacional, ocorrendo a formação da propargilamina conforme descrito anteriormente e em seguida a ciclização intramolecular pela ação de um nucleófilo adicional presente em um dos materiais de partida, que ataca o carbono da porção propargílica. Os autores propõem que o CuCl participa da formação do acetileto de cobre, ao passo que o triflato de cobre age como ácido de Lewis, facilitando a formação da imina e ativando a tripla ligação para o ataque nucleofílico intramolecular pelo nitrogênio. Esse protocolo permitiu a preparação *one-pot* das moléculas alpidem e zolpidem, medicamentos utilizados no tratamento de ansiedade e insônia, em excelentes rendimentos (Esquema 9).

A reação de acoplamento A^3 é uma poderosa ferramenta de construção de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo, permitindo a preparação de esqueletos funcionalizados de grande potencial sintético. Entretanto, em levantamento bibliográfico, poucos exemplos da aplicação da referida metodologia na preparação de compostos de interesse sintético e/ou biologicamente ativos foram encontrados.⁴⁷

Uma possível explicação para o emprego limitado do acoplamento- A^3 em sínteses totais parece ser o reduzido escopo de funcionalizações dos materiais de partida investigados neste tipo de reação, o que limita a posterior manipulação da propargilamina resultante para obtenção do produto final. A maioria dos aldeídos testados neste tipo de reação são aromáticos simples ou heteroaromáticos, com alguns exemplos empregando aldeídos alifáticos e aromáticos *o*-substituídos. Um

⁴⁷ Para alguns exemplos, veja: a) Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10804; b) Xu, Q.; Rozners, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2821; c) Lo, V. K.-Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1529; d) Giles, R. L.; Sullivan, J. D.; Steiner, A. M.; Looper, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3116; e) Giles, R. L.; Nkansah, R. A.; Looper, R. E. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 261; f) Ramesh, S.; Nagarajan, R. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4890.

bom número de aminas primárias e secundárias foram testadas, sendo que a maior parte dos processos utiliza anilinas e aminas secundárias tais como pirrolidina, piperidina, morfolina, dibenzilamina, entre outras. Do ponto de vista da síntese de moléculas bioativas, um dos aspectos mais interessantes do acoplamento-A³ é a introdução do nitrogênio na molécula. Entretanto, para atingir alvos sintéticos variados, é preciso usar aminas que permitam a posterior *N*-desproteção sem afetar as outras funcionalidades da molécula. Em 2004, Knochel e Gommermann publicaram um trabalho relatando a síntese de propargilaminas enantiomericamente enriquecidas utilizando dibenzilamina como fonte de nitrogênio, trimetilsililacetileno e diversos aldeídos, sendo que um dos derivados preparados pôde ser utilizado como intermediário-chave na síntese enantiosseletiva da (S)-(+)-coniina, um dos mais simples alcalóides (Esquema 10).⁴⁸ A propargilamina obtida no acoplamento-A³ com trimetilsililacetileno foi desprotonada com *n*-BuLi e alquilada utilizando óxido de etileno na presença de BF₃·OEt₂. Após proteção do derivado resultante com TIPSCI, a *N*-debenzilação foi realizada através de hidrogenólise, procedimento que levou também à redução total da tripla ligação. A seguir o grupo protetor de silício foi removido e uma reação de Mitsunobu intramolecular levou à formação da (S)-(+)-coniina.

Esquema 10. Síntese enantiosseletiva da (S)-(+)-coniina utilizando RMC A³

⁴⁸ Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324.

A grande maioria dos trabalhos reportados acerca do acoplamento-A³ demonstra a utilização de alquinos não funcionalizados, tais como fenilacetileno, trimetilsililacetileno, isopropilacetileno, etc. Há poucos relatos do uso de alquinóis nesse tipo de reação,⁴⁹ a maioria dos quais descrevendo o emprego de aldeídos aromáticos para formação de iminas ou sais de imínio. Devido a esta escassez de exemplos, estudos foram desenvolvidos no grupo de pesquisa do Prof. Alcindo A. Dos Santos visando a síntese de hidroxipropargilaminas derivadas de alquinóis e aldeídos alifáticos.⁵⁰ Os estudos de preparação dessa classe de compostos foram iniciados partindo-se de álcoois protegidos, que após reação de acoplamento e desproteção, permitiriam obter os compostos **7-9**. Contudo, não foram observadas diferenças significativas nos rendimentos das reações, seja empregando o álcool livre ou sua forma protegida, na presença de CuCl a 5 mol % (Esquema 11).

Esquema 11. Exemplos de produtos de acoplamento-A³ de alquinóis e derivados

Na metodologia desenvolvida empregou-se acetato de etila, solvente inédito para esse tipo de reação, e os produtos foram obtidos em bons rendimentos. Um dos derivados propargilamino-piperidônicos preparados (**7**) foi submetido a estudo de resolução cinética enzimática e teve o centro carbinólico resolvido por CAL-B com

⁴⁹ a) Huma, H. Z. S.; Halder, R.; Kalra, S. S.; Das, J.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6485; b) Wei, C.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749; c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naveenkumar, V.; Rao, S. R.; Nagaiah, K. *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 335; d) Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001; e) Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184.

⁵⁰ Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1155.

ótima enantiodiferenciação.⁵¹

Esquema 12. Resolução cinética enzimática de produto de acoplamento-A³

Utilizando aldeídos e alquinoís apropriados, hidroxipropargilaminas foram preparadas de acordo com a metodologia descrita no Esquema 11, utilizando benzilamina como fonte de nitrogênio. Os produtos foram submetidos a hidrogenação, removendo a benzila do nitrogênio e reduzindo totalmente a tripla ligação, e os aminoálcoois resultantes foram submetidos a ciclização de Mitsunobu, permitindo assim a síntese de um alcalóide pirrolidínico (2-isopropilpirrolidina) e dois piperidínicos (coniina e dihidropinidina),⁵² conforme Esquema 13:

Esquema 13. Produtos de acoplamento-A³ com alquinoís utilizados na síntese de alcalóides

⁵¹ Melgar, G. Z.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2271.

⁵² Carmona, R. C.; Wendler, E. P.; Sakae, G. H.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 117.

Levando-se em consideração estes resultados, nos quais alcalóides cíclicos foram sintetizados a partir de aminoálcoois preparados via acoplamento- A^3 , pode-se propor que a preparação de aminodióis adequados poderia permitir duas ciclizações via nitrogênio. Dessa forma, seria possível a obtenção de alcalóides bicíclicos, a exemplo de derivados indolizidínicos, quinolizidínicos e pirrolizidínicos.

Figura 4. Classes representativas de alcalóides saturados cíclicos e bicíclicos

De uma maneira geral, pode-se concluir que é necessário expandir o escopo das funcionalizações presentes nos materiais de partida utilizados em A^3 , como forma de aumentar a aplicação destas reações em sínteses mais elaboradas e permitir acesso a alvos sintéticos de maior complexidade estrutural.

1.4 Alcalóides inibidores de glicosidases

Alcalóides polihidroxilados contendo ao menos duas hidroxilas e um átomo de nitrogênio heterocíclico são comumente conhecidos como iminoaçúcares, por mimetizarem a estrutura de carboidratos, onde o átomo de oxigênio do anel está substituído por um nitrogênio. Como resultado desta semelhança estrutural, diversos destes compostos podem agir como inibidores de glicosidases, classe de enzimas envolvidas em uma série de processos biológicos essenciais ao funcionamento de organismos vivos, tais como digestão de polissacarídeos, catabolismo lisossomal de glicoconjugados, processamento de glicoproteínas e biossíntese de oligossacarídeos

presentes em glicoproteínas ou glicolipídios.⁵³

Estes alcalóides estão classificados em cinco classes estruturais principais: piperidinas, pirrolidinas, indolizidinas, pirrolizidinas e nortropanos polihidroxiados. As atividades biológicas destes alcalóides variam de acordo com o número, a posição e a estereoquímica das hidroxilas presentes no esqueleto de cada uma dessas classes, acarretando em uma seletividade no tipo de enzimas com que a molécula interage, bem como em um aumento ou diminuição dessa atividade. Suas propriedades representam potencial terapêutico para uma série de enfermidades, tais como infecções virais, câncer, obesidade e diabetes; o que levou ao aumento do interesse e demanda para estes compostos.⁵⁴

Sendo produtos naturais de difícil isolamento e que ocorrem em quantidades muito pequenas, há grande demanda para o desenvolvimento de rotas sintéticas para essas moléculas, bem como seus isômeros e outros alcalóides de estrutura semelhante. Devido à semelhança estrutural destes compostos com açúcares e à presença de quatro centros quirais definidos, a grande maioria das sínteses utiliza plataformas quirais como diversos tipos de carboidratos. A inserção do nitrogênio é normalmente obtida com azida de sódio e é também bastante comum o uso de materiais de partida cíclicos. Outra estratégia recorrente é o uso de metátese de olefinas para o fechamento de pelo um dos anéis presentes no produto final, contendo uma olefina de maneira a permitir a instalação de hidroxilas vicinais.⁵⁵ Dentre estes alcalóides, dois derivados que despertam bastante interesse são a desoxicastanospermina e swainsonina.

⁵³ a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; b) Melo, E. B.; Gomes, A. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277.

⁵⁴ Watson, A. A.; Fleet, G. W.; Asano, N.; Molyneux, R.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.

⁵⁵ Para revisões veja a) Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579; b) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39.

1.4.1 Swainsonina

A swainsonina (**13**, Figura 5) é um alcalóide indolizidínico tri-hidroxiado encontrado na natureza em várias espécies de plantas florais e alguns fungos. Foi isolada pela primeira vez em 1973 por Broquist de fungos *Rhisoctonia leguminicola*,⁵⁶ porém sua estrutura correta foi determinada apenas em 1983, por revisão dos dados de RMN.⁵⁷ Desde então, tem sido isolada de diversos fungos tais como *Embellisia*⁵⁸ e *Metharhizium anisopliae* F-3622⁵⁹ e de plantas de *Swainsona*⁶⁰ (planta floral australiana), *Astragalus* e espécies do gênero *Oxytropis*⁶¹ (ervas e pequenos arbustos americanos).

13: (-)-Swainsonina

Figura 5. Estrutura da swainsonina

Por causarem intoxicação crônica, com variedade de desordens neurológicas em bovinos, essas plantas são consideradas ervas daninhas. Dentro os diversos efeitos de intoxicação que têm sido extensivamente verificados estão redução de fertilidade, aborto e redução de apetite levando a diminuição de crescimento em animais jovens ou perda de peso em adultos.⁶² Apesar dessas propriedades, a (-)-swainsonina exibe expressiva atividade contra algumas linhas de células mamárias

⁵⁶ Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.

⁵⁷ Schneider, M. J.; Ungermach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 29.

⁵⁸ McLain-Romero, J.; Creamer, R.; Zepeda, H.; Strickland, J.; Bell, G. *J. Anim. Sci.* **2004**, *82*, 2169.

⁵⁹ Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 926.

⁶⁰ Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.

⁶¹ Molyneux, R. J.; James, L. F. *Science* **1982**, *216*, 190.

⁶² Panter, K. E.; James, L. F.; Stegelmeier, B. L.; Ralphs, M. H.; Pfister, J. A. *J. Nat. Toxins* **1999**, *8*, 53.

tumorais e possui atividades imunomodulatória⁶³ e antiviral.⁶⁴ Também está comprovado seu potencial uso como coadjuvante em drogas anticâncer e outras terapias atualmente em uso.⁶⁵ Devido a essas propriedades biológicas, tanto a (-)-swainsonina quanto alguns de seus epímeros, incluindo a (-)-8-*epi*-swainsonina, têm sido alvo de síntese de muitos grupos de pesquisa. Mais de 4 dezenas de trabalhos reportando sua síntese foram publicados e aqui são citados alguns deles.⁶⁶

Um exemplo representativo é a síntese da (-)-swainsonina por Smith e colaboradores, a partir de D-manose.⁶⁷ O material de partida foi transformada no intermediário **56**, com a hidroxila do carbono C-4 livre e as demais protegidas. O álcool é então submetido a oxidação com clorocromato de piridínio para uma cetona intermediária, que a seguir é reduzida com borohidreto de sódio, com o ataque do hidreto ocorrendo pela face menos impedida da carbonila e acarretando em uma inversão de configuração. A seguir o intermediário **57** é transformado no éster tríflico e em seguida tratado com azida de sódio, ocorrendo assim uma segunda inversão no C-4 do açúcar. O grupo protetor de silício é removido e a hidroxila livre oxidada para o aldeído, sendo feita uma reação de Wittig para obtenção do azidoenal **62**. Este é submetido a hidrogenação, ocorrendo a redução da dupla ligação, a redução da azida para uma amina e uma subsequente aminação redutiva intramolecular. O

⁶³ Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 936.

⁶⁴ Elbein, A. D.; Dorling, P. R.; Vosbeck, K.; Horisberger, M. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 1573.

⁶⁵ a) Oredipe, O. A.; Furbert-Harris, P. M.; Laniyan, I.; Green, W. R.; White, S. L.; Olden, K.; Parish-Gause, D.; Vaughn, T.; Shrihar, R. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 445; b) Oredipe, O. A.; Furbert-Harris, P. M.; Laniyan, I.; Griffin, W. M.; Sridhar, R. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 1537.

⁶⁶ a) Bashyal, B. P.; Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3083; b) Bennett, R. B.; Choi, J. R.; Montgomery, W. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580; c) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7217; d) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281; e) Buschmann, N.; Ruckert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325; f) Lindsay, K.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774; g) Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609; h) Cecon, J.; Greene, A.; Poisson, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739; i) Au, C. W.; Pyne, S. G.; Horne, G.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Kato, A.; Besra, G. S.; Gurcha, S.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 179; j) Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12555.

⁶⁷ Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853.

solvente é removido e é feita uma segunda hidrogenação em ácido acético, ocorrendo então a remoção da benzila, a abertura da estrutura cíclica e uma segunda aminação redutiva levando ao intermediário **64**, que é por fim hidrolisado para a (-)-swainsonina (Esquema 14).

(a) 1 – BnOH·HCl, 83%; 2 – TBDPSCI, imidazol, DMF, ta, 6 h, 89 - 97%; 3 – DMP, CSA, acetona, 100%; (b) 1 – PCC, DCM, -50 a 20°C; 2 – NaBH₄, EtOH, 81% (2 passos); (c) 1 – Tf₂O, Py, DCM, -50 a 20°C; (d) NaN₃, DMF, ta, 68% (2 passos); (e) TBAF, THF, ta, 4 h; (f) 1 – PCC, P.M. 3Å, DCM, 45 min; 2 – Ph₃P=CHCHO, 45 min, 68% (2 passos); (g) H₂, Pd-C, CH₃OH, 6 h; (h) H₂, Pd-C, AcOH, ta, 3 dias, 60 - 87%; (i) TFA, D₂O, ta, 50 h, 74%

Esquema 14. Síntese da (-)-swainsonina a partir de D-manose

Outro exemplo de síntese é a realizada por Riera e colaboradores.⁶⁸ A preparação do epóxido **65** a partir do (E)-2,4-pentadien-1-ol, disponível comercialmente, foi feita através de epoxidação de Sharpless. O produto foi transformado no carbamato **66** através de reação com isocianato de alila na presença de trietilamina. A abertura intramolecular do epóxido utilizando bis(trimetilsilil)amida de sódio como base forneceu a oxazolidinona **67**. Metátese de fechamento de anel no composto bis-olefínico levou à oxazolidinilpiperidina **68** em

⁶⁸ Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325.

98% de rendimento.

(a) epox. Sharpless; (b) $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NCO}$, éter, 94%; (c) $\text{NaN}(\text{TMS})_2$, THF, 93%; (d) cat. Grubbs, DCM, 98%; (e) H_2 , Pd/C, 99%; (f) NaH, BnBr, DMF, refluxo, 97%; (g) 1. NaOH 6 mol/L, MeOH:H₂O (9:1); 2. Boc₂O, AcOEt, NaHCO₃, 87% (2 passos); (h) DMP, NaHCO₃, 98%; (i) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOMe}$, $\text{KN}(\text{TMS})_2$, 18-Corona-6, THF, -78°C, 94%; (j) OsO₄, acetona, H₂O, NMO, 70%; (k) 1. Et₂O·HCl 2. DIPEA, THF, 65% (2 passos); (l) 2,2-dimetoxipropano, acetona, PTSA (cat.), 70%; (m) BH₃·DMS, THF, 75%; (n) 1. H₂, PdCl₂; 2. HCl 6 mol/L

Esquema 15. Síntese da (-)-swainsonina a partir de (E)-2,4-pentadien-1-ol

Após hidrogenação e proteção da hidroxila na forma do éter benzílico, realizou-se hidrólise básica do carbamato e proteção da amina livre com Boc. Oxidação do álcool primário com periodinana de Dess-Martin levou à formação do intermediário **72**, e após olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons sob condições de Still, a **73**. Este foi dihidroxilado e ciclizado através de hidrólise do carbamato Boc e tratamento com DIPEA. A amida cíclica foi reduzida com complexo borana-dimetilsulfeto, e por fim o acetonídeo foi hidrolisado, resultando na (-)-swainsonina.

1.4.2 Desoxicastanospermina

A desoxicastanospermina (**14**, Figura 6) é também um alcalóide indolizidínico que, assim como a swainsonina, trata-se de uma molécula tri-hidroxilada. Foi isolada por Molyneux de *Castanospermum australe*, espécie de árvore nativa da Austrália, em 1990.⁶⁹ Devido a atividade inibitória de glicosidases, tanto a castanospermina (**15**, Figura 6) quanto a desoxicastanospermina são promissores agentes quimioterápicos para o tratamento de diabetes, obesidade, câncer e AIDS.⁷⁰ Apesar dessas atividades positivas, a castanospermina causa distúrbios intestinais, resultando em diarreia osmótica.⁷¹ Com o objetivo de verificar se estes efeitos colaterais podem ser minimizados ou extintos, muitos estudos acerca da síntese de isômeros não naturais e produtos de modificação desses alcalóides são desenvolvidos. Na Figura 6 são apresentadas as estruturas da desoxicastanospermina e castanospermina.

Figura 6. Estruturas da desoxicastanospermina e castanospermina

⁶⁹ Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 609.

⁷⁰ a) Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, 1987; Vol. 5, pp. 1–54; b) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.

⁷¹ Robinson, K. M.; Rhinehart, B.L.; Ducep, J.-B.; Danzin, C. *Drugs Future* **1992**, 17, 705.

2 Objetivos

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de metodologias mais gerais relacionadas a reações de acoplamento- A^3 , onde aminas, alquinóis e aldeídos estratégicos foram empregados de modo que o produto contivesse funcionalizações apropriadas para a síntese de alcalóides indolizidínicos de ocorrência natural, como a swainsonina e desoxicastanospermina. Os objetivos pontuais do trabalho foram: 1) preparação dos aldeídos que deveriam ser empregados na síntese de ambos os alcalóides; 2) empregar a melhor amina na reação de acoplamento A^3 , de modo que houvesse compatibilidade com as etapas subsequentes da síntese de ambos os alcalóides; 3) estudar estratégias de di-hidroilação do anel indolizidínico insaturado; 4) Sintetizar ambos os alcalóides.

3 Estratégia sintética

Em trabalho realizado anteriormente no grupo de pesquisa do Prof. Alcindo A. Dos Santos, desenvolveu-se metodologia referente ao acoplamento- A^3 onde alquinóis foram empregados como fonte de alquino, sendo esta empregada na preparação de três alcalóides naturais.⁴⁵ A rota desenvolvida é uma das mais abreviadas para a síntese dessa classe de compostos, pois a construção do esqueleto carbônico contendo os grupos funcionais apropriados para a construção do anel nitrogenado foi feita em uma única etapa pela reação A^3 . Procedimentos similares foram delineados para a síntese da desoxicastanospermina e swainsonina. No Esquema 16 está descrita a rota retrossintética idealizada.

Esquema 16. Análise retrossintética para a swainsonina e desoxicastanospermina via reação de acoplamento- A^3

Como pode ser observado no esquema acima, os aldeídos (**20** e **25**) a serem empregados na reação de acoplamento A^3 para a síntese dos alcalóides devem ser preparados, pois não são comerciais. Ambos podem ser preparados por rota bastante similar, onde os alquenóis (O-protegidos) correspondentes são submetidos a di-hidroxilação assimétrica de Sharpless. Os dióis devem ser monoprotetidos e os álcoois primários resultantes convertidos aos aldeídos correspondentes (Esquema 17).

Esquema 17. Preparação dos aldeídos (S)-20 e (R)-25

Uma vez preparados esses aldeídos, pode-se proceder à reação A³, em que serão formados os esqueletos carbônicos necessários para a síntese dos alcalóides. É possível que o centro estereogênico presente nos aldeídos α-hidróxi-funcionalizados induza enantiosseletividade na formação do novo centro na reação A³, sendo esse um dos principais pontos para que seja feita a síntese enantiosseletiva dos alcalóides.

Para a síntese da desoxicastanospermina, o aldeído (S)-20 e o 3-butin-1-ol podem ser empregados juntamente com a dibenzilamina, de forma que na etapa de redução da tripla à dupla por hidrogenação, também seja feita a dupla de-benzilação por hidrogenólise (Esquema 18).

Esquema 18. Preparação do esqueleto indolizidínico a ser empregado na síntese da desoxicastanospermina

Após a hidrogenação, o produto **27** deverá ser convertido ao di-iodeto **28**, que poderá ser imediatamente convertido no esqueleto indolizidínico. Em seguida deverá ser feita a epoxidação de Sharpless, seguido de abertura do epóxido por OH^- . Neste caso específico devem ser estudadas as melhores condições reacionais a fim de obter as hidroxilas com as estereoquímicas desejadas. No caso do produto ser formado com as estereoquímicas opostas, dupla inversão de Mitsunobu deverá ser empregada. Por fim será feita a desproteção da hidroxila para a obtenção da desoxicastanospermina (**14**).

Procedimento similar será adotado para a síntese da swainsonina (**13**). Neste caso, serão empregados na reação A^3 o aldeído (*R*)-**25** (oriundo do álcool (*R*)-**24**), álcool propargílico e amina apropriada. No Esquema 19 está apresentada a seqüência que deverá ser seguida.

Esquema 19. Preparação do esqueleto indolizidínico a ser empregado na síntese da swainsonina

Como neste caso as duas hidroxilas que serão introduzidas na dupla ligação têm relação *syn*, deverá ser feita uma di-hidroxilação de Sharpless.⁷² A di-hidroxilação também poderá ser feita empregando procedimento em que acetato de

⁷² Archibald, G.; Lin, C.-P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7968.

paládio catalisa a conversão de olefinas a 1,2-di-acetatos com estereoquímica relativa *syn*.⁷³ A etapa de desproteção poderá ser feita antes ou depois da di-hidroxilação.

As rotas de ambos os alcalóides são bastante similares e boa parte das reações feitas para um deles pode servir de base para o outro.

⁷³ Park, C. P.; Lee, J. H.; Yoo, K. S.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2450.

4 Resultados e Discussão

Iniciou-se o trabalho pela síntese dos aldeídos necessários à preparação dos alcalóides. Como as rotas sintéticas de ambos são semelhantes e eventuais problemas em etapas reacionais futuras poderiam levar à necessidade de modificações na rota (uso de diferentes grupos protetores, por exemplo), decidiu-se preparar inicialmente apenas um dos alcalóides, a desoxicastanospermina. Após todas as condições estarem otimizadas, as reações necessárias à síntese da swainsonina poderiam ser conduzidas de maneira análoga.

Além disso, idealizou-se a síntese de um α -hidroxialdeído modelo para o acoplamento-A³, com um centro estereogênico semelhante (i.e., α -carbonílico) definido. Este composto deveria ser derivado de materiais de partida mais econômicos e facilmente disponíveis, com um número menor de etapas reacionais necessárias à sua síntese, de maneira que os estudos acerca do acoplamento fossem feitos com um material enantiomericamente puro de simples obtenção. A utilização de tal modelo teve dois objetivos distintos, sendo um deles a investigação da reatividade de α -hidroxialdeídos e otimização de condições reacionais no acoplamento-A³, e o outro determinar se ocorre epimerização do centro estereogênico de interesse, pois as condições básicas da reação podem favorecer o fenômeno de enolização. Esta investigação é fundamental para validar a rota sintética proposta para a síntese enantiosseletiva de alcalóides indolizidínicos hidroxilados, semelhantes à desoxicastanospermina e swainsonina.

4.1 Síntese de α -hidroxialdeído modelo para o acoplamento-A³

A síntese desse aldeído foi feita a partir da reação do (S)-lactato de etila com TBDMSCl. A reação de proteção da hidroxila foi conduzida em diclorometano na presença de imidazol. O composto obtido foi purificado por destilação a pressão reduzida e, a seguir, foi realizada a redução do éster **36** diretamente para o aldeído **37** utilizando-se DIBAL-H a -78 °C,⁷⁴ conforme mostrado no Esquema 20.

Esquema 20. Síntese do α -hidroxialdeído modelo para o acoplamento-A³ (**37**)

4.2 Síntese do α -hidroxialdeído para a desoxicastanospermina

O material de partida (3-buten-1-ol, **16**) foi protegido através de reação com 3,4-dihidro-2H-pirano, catalisada por ácido *p*-toluenosulfônico,⁷⁵ conforme apresentado no Esquema 21:

Esquema 21. Proteção do 3-buten-1-ol

Com a obtenção do produto, prosseguiu-se para a etapa seguinte, envolvendo a di-hidroxilação da dupla ligação presente no composto **17** para a

⁷⁴ Marshall, J. A.; Yanik, M. W.; Adams, N. D.; Ellis, K. C.; Chobanian, H. R. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 157.

⁷⁵ Parham, W. E.; Anderson, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4187.

síntese do composto (S)-**18**. Originalmente fora planejada uma di-hidroxilação assimétrica de Sharpless,⁷⁶ de maneira a definir já nesta etapa um dos centros estereogênicos presentes na desoxicastanospermina. Contudo, conforme mencionado anteriormente, existe a possibilidade de epimerização deste centro em etapas reacionais posteriores. Por esta razão, e também pela necessidade de se obter padrões racêmicos para análise, optou-se inicialmente pela síntese racêmica (*R/S*) de **18** através de dihidroxilação de Upjohn,⁷⁷ com tetróxido de ósmio catalítico regenerado por *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (Esquema 22).

Esquema 22. Dihidroxilação de **17** para síntese do diol **18**

Para obtenção do aldeído α -hidróxi-funcionalizado, o diol **18** deve ser submetido a uma mono-proteção de forma a deixar o álcool primário livre para a oxidação; enquanto que a hidroxila secundária deverá ser mantida, bem como a sua estereoquímica. A estratégia para obtenção do aldeído necessário à síntese da desoxicastanospermina consistiu na utilização de dois grupos protetores ortogonais. A reação do diol **18** com apenas um equivalente de cloreto de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSCl)⁷⁸ resultaria na reação preferencial deste com a hidroxila primária, devido ao impedimento estérico e também à maior acidez do álcool primário, e a posterior reação da hidroxila secundária com cloreto de 2-metoxietoximetila (MEMCl)⁷⁹

⁷⁶ Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

⁷⁷ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.

⁷⁸ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

⁷⁹ Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809.

colaboradores durante a síntese da Taxusina,⁸⁰ em uma etapa reacional de acilação nucleofílica em THF a baixa temperatura. A transformação resultou em uma mistura 1:1 do produto de adição do α -metoxivinillítio à carbonila, mesmo com um considerável impedimento estérico ao ataque pela face *Re* devido à presença do anel de 6 membros adjacente ao de 8 em conformação cadeira-barco (Esquema 24).

Esquema 24. Exemplo de indução assimétrica por efeito de quelação

Os pesquisadores sugeriram que o grupo MEM estava coordenando a espécie organometálica e dirigindo sua adição à face mais impedida da molécula. Para comprovar esta hipótese, o solvente da reação foi modificado de THF (bom complexante da espécie de lítio) para hexano (não complexante), de maneira a forçar a coordenação da espécie organometálica pelo grupo MEM. Após esta modificação, verificou-se a formação do produto **42** pelo ataque ao lado mais impedido (face *Re*) exclusivamente, em 90% de rendimento.⁸¹

As propriedades acima descritas deste grupo protetor podem ser interessantes no acoplamento- A^3 , que utiliza uma espécie organometálica de cobre para a adição ao eletrófilo nitrogenado. O Cu (I) pode assumir diferentes estados de coordenação, e quando α -hidroxialdeídos enantiopuros e aminas primárias são

⁸⁰ Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558.

⁸¹ Holton, R. A. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Lindberg, T., Ed.; Academic Press: San Diego, 1991; Vol. 3, pp. 165-197.

utilizando condições que foram reportadas na literatura com bons rendimentos.⁸⁴

Para tal transformação, o diol **18** foi solubilizado em uma solução de CH₂Cl₂ contendo DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina, base de Hünig) em excesso, de maneira a neutralizar o HCl gerado nas reações de proteção (Esquema 25). Também adicionou-se DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalisador da reação de sililação. O uso de DMAP em diclorometano como solvente para esta reação, ao invés do sistema usual de imidazol em dimetilformamida originalmente proposto por Corey e Venkateswarlu,⁷⁸ leva a maior seletividade para o álcool primário,⁸⁵ em parte devido à maior estabilidade do intermediário sililpiridínio.⁸⁶ Estas condições também inibem a migração do grupo de silício, enquanto que o uso de imidazol favorece a migração.⁸⁷ A solução foi resfriada a 0°C e adicionou-se o TBDMSCl, mantendo-se a mistura sob agitação durante um período de 18 horas, em que a maior parte do diol **18** foi convertido no álcool monosililado **43** (não isolado). A seguir a solução foi novamente resfriada a 0°C e MEMCl foi lentamente adicionado. Após *work-up* e purificação por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, o éter **44** foi isolado em 71% de rendimento.

Esquema 25. Reação de proteção *one-pot* do diol **18** com grupos ortogonais

⁸⁴ Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 377.

⁸⁵ Chaudary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99.

⁸⁶ Patschinski, P.; Zhang, C.; Zipse, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8348.

⁸⁷ Halmos, T.; Montserret, R.; Filippi, J.; Antonakis, K. *Carbohydr. Res.* **1987**, 170, 57.

A formação do produto **44** foi confirmada por RMN de ^1H a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. Na região de menor deslocamento químico do espectro de ^1H pode-se observar um singlete em 0,05 ppm, correspondente aos hidrogênios das metilas ligadas diretamente ao silício, e a seguir o singlete referente aos hidrogênios do grupo *terc*-butila, em 0,89 ppm (Figura 8). Em 0,07 e 0,90 ppm podem ser observados singletos correspondentes a impurezas que não puderam ser removidas através de purificação cromatográfica.

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H de **44** e atribuição de sinais (500 MHz, CDCl_3)

Outro sinal importante é o singlete em 3,39 ppm, referente aos hidrogênios metoxílicos H_{e} do grupo MEM, seguido por um multiplete entre 3,46 e 3,90 ppm, correspondente aos hidrogênios carbinólicos restantes deste grupo. Na região de maior deslocamento do espectro estão os sinais dos hidrogênios vizinhos a dois

oxigênios dos grupos THP (H_f em 4,58 ppm) e MEM (H_g em 4,78 e $H_{g'}$ em 4,86 ppm). Os sinais destes últimos correspondem a duplos dubletos referentes ao acoplamento entre si e com $H_{c'}$. H_g e $H_{g'}$ acoplam entre si com uma constante de acoplamento geminal $J = 6,95$ Hz. H_g acopla com $H_{c'}$ com uma constante de 10,05 Hz e $H_{g'}$ acopla com $H_{c'}$ com $J = 2,85$ Hz.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9) alguns sinais importantes são os correspondentes aos dois carbonos das metilas ligadas diretamente ao silício, situados em um deslocamento químico negativo de -5,3 ppm, e dos três carbonos alifáticos do grupo *terc*-butila, em 26,0 ppm. O carbono quaternário deste grupo aparece em 18,4 ppm, com um deslocamento bem menor do que seria normalmente esperado, devido à blindagem causada pelo silício. Estão presentes também os sinais dos carbonos alifáticos e carbinólicos, bem como dos carbonos dos cetais dos grupos MEM e THP em 95,5 e 98,9-99,1 ppm, respectivamente. Por tratar-se de uma mistura diastereomérica, alguns sinais encontram-se duplicados.

Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C de **44** e atribuição de sinais (125 MHz, CDCl_3)

No espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 (Figura 10), pode-se destacar a ausência do sinal do carbono quaternário *C_p* em 18,4 ppm. É possível confirmar que os sinais em 99,1-98,9 ppm são de $-\text{CH}$ e correspondem a *C_g*, e da mesma forma confirma-se que os sinais em 76,1-76,0 ppm correspondem a *C_d*. Na mesma fase do espectro estão os sinais de $-\text{CH}_3$ correspondentes a *C_a*, *C_b* e *C_o*, este último em região de maior deslocamento (59,2 ppm).

Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de **44** (125 MHz, CDCl_3)

A análise por HSQC (Anexo 7.5.5) confirma os sinais mencionados anteriormente, mas não permite realizar a atribuição inequívoca dos demais carbonos alifáticos e carbinólicos. Para elucidar a correspondência destes sinais, realizou-se análise de RMN por HMBC (Figura 11), que mostra a correlação entre prótons e carbonos localizados a duas e três ligações de distância (2J e 3J), ou até quatro ligações no caso de sistemas conjugados. Não serão discutidos todos os sinais, mas esta análise permitiu diferenciar carbonos com deslocamentos bastante próximos, como por exemplo C_k e C_e . Nota-se que o carbono em 30,9 ppm acopla apenas com hidrogênios alifáticos, portanto corresponde a C_k , ao passo que C_e (32,1 ppm) acopla somente com hidrogênios carbinólicos. Também é possível distinguir C_m de C_n , pois C_n (71,9 ppm) acopla com hidrogênios carbinólicos e com o singlete dos três hidrogênios metoxílicos H_e , ao passo que C_m (67,0 - 67,1 ppm) acopla com

hidrogênios carbinólicos e também com os hidrogênios de cetil H_g . O sinal em 25,6 ppm corresponde a C_i , pois acopla com hidrogênios alifáticos e carbinólicos, ao passo que C_j (19,7-19,8 ppm) correlaciona-se com hidrogênios alifáticos, carbinólicos e com o hidrogênio de cetil H_f .

Figura 11. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear por múltiplas ligações 1H - ^{13}C (HMBC) de **44** (500 x 125 MHz, $CDCl_3$)

Tendo-se realizado a confirmação estrutural do produto **44**, a seguir procedeu-se à desproteção da hidroxila primária, sendo o grupo protetor de silício removido com solução de fluoreto de tetrabutilamônio (Esquema 26). O produto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, fornecendo o álcool **45** em rendimento praticamente quantitativo.

Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C de **45** e atribuição de sinais (50 MHz, CDCl_3)

O álcool monoprotetido resultante foi submetido a oxidação com IBX (ácido 2-iodoxibenzóico), em condições brandas (refluxo em acetato de etila),⁸⁸ conforme mostrado no Esquema 27. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, o aldeído **46** foi isolado em 87% de rendimento.

Esquema 27. Oxidação do álcool primário **45** para o aldeído **46**

No espectro de RMN de ^1H do aldeído (Figura 14) observa-se os sinais referentes ao composto, tais como os hidrogênios alifáticos do grupo THP e do $-\text{CH}_2$ na posição β à carbonila, entre 1,50 e 2,08 ppm. A seguir há o singlete referente aos

⁸⁸ More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001.

hidrogênios do $-\text{CH}_3$ contido no grupo MEM, e os sinais referentes aos demais hidrogênios carbinólicos, entre 3,39 e 3,83 ppm. Em 4,19 ppm está centrado um tripleto aparente, referente ao hidrogênio H_b na posição α à carbonila ($J = 6,0$ Hz), e entre 4,58 e 4,88 ppm situam-se os sinais dos hidrogênios de cetais presentes na molécula. O hidrogênio do aldeído apresenta dois sinais em 9,66 e 9,69 ppm. A duplicidade de sinais deve-se aos dois centros estereogênicos presentes na molécula, um deles α à carbonila, uma vez que trata-se de análise da mistura diastereoisomérica.

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de **46** e atribuição de sinais (200 MHz, CDCl_3)

Nos sinais referentes ao hidrogênio do aldeído, é possível também observar um desdobramento praticamente resolvido, referente a um acoplamento de longa distância de $^3J = 1,2$ Hz com o hidrogênio α à carbonila (H_b). Embora o desdobramento do sinal deste último não esteja bem resolvido, pode-se verificar o alargamento do tripleto aparente decorrente desse acoplamento (Figura 15).

Figura 15. Ampliações dos sinais de H_a e H_b de **46**.

No espectro de RMN de ^{13}C , nota-se claramente os sinais de carbonos da carbonila, dos cetais, dos carbinólicos e dos alifáticos restantes (Figura 16).

Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de **46** e atribuição de sinais (50 MHz, CDCl_3)

Outra técnica que auxiliou na caracterização dos compostos foi a espectroscopia no infravermelho (vide Anexos 7.5.7, 7.6.3 e 7.7.3). As

transformações puderam ser claramente visualizadas pelo surgimento (após a remoção do grupo TBDMS) da banda localizada em 3441 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação O-H do álcool **45**, e seu posterior desaparecimento e surgimento da banda situada em 1731 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila (C=O) do aldeído **46**.

Desta forma, o aldeído necessário à síntese de desoxicastanospermina foi sintetizado em 5 etapas reacionais, em rendimento global de 46%.

4.3 Otimização do acoplamento- A^3 para a desoxicastanospermina

Paralelamente, iniciou-se a otimização das condições experimentais a serem utilizadas na A^3 com o α -hidroxialdeído, uma vez que esse tipo de substrato ainda não havia sido testado no acoplamento- A^3 . Os primeiros testes foram baseados em condições reacionais previamente estabelecidas pelo grupo de pesquisa. Em estudos metodológicos algumas aminas e diferentes alquínóis foram testados, bem como solventes, catalisadores, temperaturas e tempos reacionais distintos.⁸⁹ Entretanto, é importante ressaltar que a maioria destes estudos envolveu a utilização de aldeídos alifáticos, variando-se apenas o tamanho da cadeia carbônica, sem a presença de outras funcionalizações. Dentre os sais metálicos empregados, CuBr e CuCl apresentaram os melhores resultados, e entre os solventes, acetato de etila e tolueno levaram aos maiores rendimentos. Após otimização das condições reacionais para o caso específico da dibenzilamina como fonte de nitrogênio, a reação A^3 utilizando 3-butin-1-ol e butiraldeído em acetato de etila como solvente,

⁸⁹ Wendler, E. P. *Reações Multicomponentes na Preparação de Compostos Nitrogenados Polifuncionalizados*. 2010. 261 p. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.

CuCl como catalisador e temperatura de 100 °C em tubo de pressão levou à formação do produto de acoplamento em apenas 2 h, em rendimento de 88% (Esquema 28).⁹⁰ A reação foi conduzida na presença de peneira molecular 4 Å, para remover a água gerada como co-produto da formação do sal de imínio.

Esquema 28. Reação de acoplamento-A³ com dibenzilamina

Como tanto a amina (dibenzilamina) quanto o alquínol (3-buten-1-ol) a serem utilizados na reação A³ para síntese da desoxicastanospermina eram os mesmos, as condições acima descritas foram utilizadas como base para otimização das reações com os α -hidróxialdeídos sintetizados (Esquema 29), conforme apresentado na Tabela 1.

Esquema 29. Reação geral de acoplamento-A³ de α -hidroxialdeídos com dibenzilamina

⁹⁰ Carmona, R. C. *Estratégias Assimétricas em Reações de Acoplamento A³*. 2013. 169 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo - SP. São Paulo, 2013.

Entrada ^a	Aldeído	Solvente	Temp. (°C)	t (h)	Resultado
1 ^b	(S)- 37	PhMe	100	2	n. r.
2	(S)- 37	PhMe	100	2	n. r.
3	(S)- 37	PhMe	100	4	n. r.
4	(S)- 37	PhMe	100	6	n. r.
5	(S)- 37	PhMe	100	8	n. r.
6	46	AcOEt	100	2	n. r.
7	46	AcOEt	100	4	n. r.
8	46	AcOEt	100	5	n. r.
9	46	AcOEt	100	6	n. r.
10 ^c	46	AcOEt	100	2	n. r.
11 ^c	46	AcOEt	100	5	n. r.
12 ^c	46	AcOEt	100	8	n. r.
13 ^d	46	AcOEt	77	10	n. r.
14 ^d	46	AcOEt	77	12	n. r.
15 ^d	46	AcOEt	77	72	n. r.
16 ^{d,e}	46	AcOEt	77	72/12	n. r.
17 ^{d,e,f}	46	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48/12	n. r.

a) Todas as reações foram realizadas na presença de peneira molecular 4 Å, exceto 17; com CuBr·DMS (10 mol %) como catalisador, com exceção de 1; e em tubo de pressão, com exceção das entradas 13 a 17. b) Reação feita com CuCl (5 mol %); c) O tubo de pressão foi purgado com N₂ antes do início das reações; d) Reações realizadas em balão sob N₂. e) Reações feitas com adição de amina e aldeído e posterior adição de catalisador e alquínol. f) Reação conduzida na presença de MgSO₄. n.r. = não reagiu

Tabela 1. Condições reacionais testadas no acoplamento-A³ com α-hidroxi aldeídos

Os testes iniciais foram feitos utilizando o aldeído **37**, (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal, e tolueno como solvente. Não foi observada a formação do produto de acoplamento em tempos reacionais que variaram de 2 a 8 horas em tubo de pressão a 100°C, tanto utilizando CuCl quanto CuBr·DMS como catalisador (Tabela 1, entradas 1 a 5).

Para **46** foram usadas condições reacionais bastante semelhantes às apresentadas no Esquema 28, empregando acetato de etila como solvente. A escolha do catalisador foi a única diferença, tendo sido utilizado CuBr·DMS. Porém observou-se que mesmo após 6 horas de reação em tubo de pressão, o produto de acoplamento não estava sendo formado (Tabela 1, entradas 6 a 9). Outras tentativas foram realizadas, com tempos reacionais que variaram de 2 a 8 horas, em um tubo de pressão que havia sido purgado previamente com nitrogênio (Tabela 1, entradas 10 a 12). Tal procedimento teve por objetivo eliminar a possibilidade de o aldeído, a amina ou o cobre (I) estarem oxidando no meio reacional, impedindo a reação de ocorrer. Entretanto, essas condições também não levaram a resultados positivos.

Durante a síntese do aldeído **46**, verificou-se que o mesmo é instável, sendo observada sua rápida degradação. Devido a esta labilidade, o composto foi armazenado na forma de seu álcool precursor (**45**) e a oxidação para o aldeído feita imediatamente antes da etapa reacional de acoplamento A³. Sendo as condições de pressão e temperatura utilizadas relativamente altas, levantou-se a hipótese de que o aldeído estivesse degradando no meio reacional. Testes em condições reacionais mais brandas foram então realizados, como uma reação em acetato de etila mantido sob refluxo e gás inerte (N₂), conforme Tabela 1 (entradas 13 a 15). Mesmo após 3 dias de reação, não houve formação da propargilamina de interesse.

Um teste foi feito mantendo-se apenas o aldeído e a amina sob refluxo em acetato de etila, para que houvesse formação da imina, com tempos reacionais de até 3 dias (Tabela 1, entrada 16). Posteriormente adicionou-se o catalisador e o alquínol, para formação da espécie organometálica e a adição da mesma à imina. Novamente, não foi observada a formação do produto de acoplamento.

Outro método de formação da imina foi testado, utilizando sulfato de magnésio em diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 dias, e após este período o álcool homopropargílico e o catalisador foram adicionados, procedimento que também não gerou o composto desejado (Tabela 1, entrada 17).

Após estes resultados negativos, modificou-se o solvente de acetato de etila para tolueno, visto que em precedentes de literatura este último apresenta os melhores resultados nesse tipo de reação.⁹¹ A quantidade de catalisador foi diminuída de maneira a minimizar a formação do produto de homoacoplamento de Glaser.⁹² Este trata-se de um subproduto comum na reação A³, resultante do homoacoplamento oxidativo de alquinos terminais catalisado por sais de Cu (I), conforme Esquema 30:

Esquema 30. Formação de produto de homoacoplamento de Glaser

Outras medidas adotadas foram a adição de trietilamina ao meio reacional como base auxiliar, visando favorecer a desprotonação do alquino e formação da espécie organometálica, e o emprego de temperatura alta e tempos reacionais mais longos. Com estas modificações, a propargilamina desejada (**47**) foi formada após 29 h de aquecimento a 110°C em tubo de pressão, em rendimento de 85% (Esquema 31).

⁹¹ Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3790

⁹² Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422.

Esquema 31. Reação de acoplamento-A³ com o α -hidroxialdeído **46**

Após *work-up* da reação e purificação por cromatografia rápida em coluna de sílica gel, a propargilamina isolada foi analisada por RMN de ¹H e ¹³C. Dado que a molécula possui três centros estereogênicos e por tratarem-se de análises da mistura diastereomérica, os espectros são complicados pela indefinição da multiplicidade ou duplicidade de sinais. Mesmo assim, pode-se observar os principais sinais referentes à formação do produto. No espectro de RMN de ¹H (Figura 17) estão os sinais dos hidrogênios aromáticos, dos cetais, dos carbinólicos e alifáticos.

Figura 17. Espectro de RMN de ¹H de **47** e atribuição de sinais (200 MHz, CDCl₃)

Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de **47** e atribuição de sinais (50 MHz, CDCl_3)

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) destacam-se os sinais dos carbonos aromáticos, de cetais dos grupos THP e MEM, e dos carbonos quaternários da porção propargílica. Também estão presentes os sinais dos carbonos carbinólicos e pseudo-carbinólicos, bem como dos carbonos alifáticos restantes. A formação do produto foi confirmada pelas análises de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução (anexos 7.8.3 e 7.8.4).

Com a obtenção deste intermediário, foi possível prosseguir com os testes para a etapa seguinte da síntese (desproteção do nitrogênio e redução da ligação tripla à olefina através de hidrogenação). Entretanto, diante da dificuldade na síntese do aldeído **46** e dos resultados negativos que estavam sendo observados inicialmente no acoplamento-A³, um modelo de propargilamina para poder otimizar as etapas sintéticas posteriores fez-se necessário. Dentre os pré-requisitos para a

escolha do mesmo estavam a facilidade na obtenção da molécula e a compatibilidade com todas as etapas da rota originalmente proposta para os outros alcalóides.

4.4 Síntese de δ -hidroxialdeído para a lentiginosina

Dentre os alcalóides inibidores de α -glicosidases, a lentiginosina (**48**), isolada em 1989 de *Astragalus lentiginosus*,⁹³ apresenta estrutura bastante semelhante à swainsonina e à desoxicastanospermina (Figura 19).

48: (-)-Lentiginosina

Figura 19. Estrutura da lentiginosina

Trata-se também de um alcalóide indolizidínico, mas diferentemente da swainsonina e da desoxicastanospermina, que são tri-hidroxiladas, esta molécula possui apenas duas hidroxilas vicinais com relação estereoquímica *anti*. Nota-se que neste produto não está presente a hidroxila que, de acordo com a estratégia proposta para as outras moléculas, seria proveniente de um α -hidroxialdeído.

Com base em uma análise retrossintética semelhante à realizada para as outras moléculas, julgou-se que este produto poderia ser obtido a partir do acoplamento-A³ de 5-hidroxicetaldeído com álcool propargílico e amina apropriada, conforme apresentado no Esquema 32:

⁹³ Patsuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, 29, 1886.

Esquema 32. Análise retrossintética para a lentiginosina via reação de acoplamento- A^3

Portanto, a síntese deste composto poderia seguir exatamente os mesmos passos sintéticos posteriores à A^3 que foram delineados para as outras moléculas, servindo não apenas como um interessante alvo sintético, mas também como uma maneira de otimizar estas reações com um material de partida passível de ser obtido de maneira simples e em maior quantidade. A síntese proposta também constitui uma nova abordagem para a preparação deste alcalóide, para o qual inúmeras sínteses já foram reportadas, estando o uso de plataformas quirais e metátese de olefinas entre as estratégias mais utilizadas.⁹⁴

Para tal fim, sintetizou-se o aldeído necessário (**49**) através da hidrólise de dihidropirano catalisada por ácido (Esquema 33).⁹⁵

Esquema 33. Síntese do 5-hidroxivaleraldeído (**49**) e equilíbrio tautomérico

É importante observar que o aldeído sofre imediatamente uma reação intramolecular pelo ataque da hidroxila à carbonila, gerando o hemiacetal cíclico

⁹⁴ Para revisão da síntese deste e outros alcalóides indolizidínicos, veja Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139 e revisões anteriores.

⁹⁵ Woods, G. F. J.; *Org. Synth.* **1947**, 27, 43.

correspondente (lactol). Dessa maneira, estabelece-se um equilíbrio que está bastante deslocado para a direção da formação do anel estável de 6 membros, sendo a distribuição entre as formas aberta e cíclica do composto de aproximadamente 5:95%, respectivamente.⁹⁶ Também são possíveis reações intermoleculares, gerando outras espécies presentes no meio. Nas condições reacionais de A³, espera-se um deslocamento desse equilíbrio pelo consumo do aldeído na formação da imina.

4.5 Otimização do acoplamento-A³ para a lentiginosina

Um teste inicial foi feito com o aldeído **49**, dibenzilamina e álcool propargílico, na presença de 10 mol % de CuBr·DMS, peneira molecular e AcOEt como solvente, em tubo de pressão aquecido a 100 °C. Nestas condições, não houve consumo total da dibenzilamina, mesmo após 15 horas de reação. Entretanto, notou-se a formação de um produto que após isolamento e caracterização, verificou-se ser o produto de acoplamento desejado, obtido em 38% de rendimento. Observou-se também a formação de diversos subprodutos, indicando que a reação estava sendo pouco seletiva.

Após este teste, a reação foi repetida modificando-se algumas condições. Adicionou-se trietilamina ao meio reacional como base auxiliar, de maneira a deslocar o equilíbrio de **49** no sentido do aldeído e facilitar a desprotonação do alquínol. O solvente foi substituído por tolueno e a quantidade de catalisador foi diminuída pela metade. Com isso, foi possível uma reação mais rápida e seletiva,

⁹⁶ Belitz, H. D.; Grosch, W.; Schieberle, P. *Lehrbuch der Lebensmittelchemie* **2001**, 5ª edição, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

com consumo total da dibenzilamina em apenas 8 h e formação do produto de acoplamento **50** em 86% de rendimento (Esquema 34).

Esquema 34. Reação de acoplamento-A³ com o hidroxialdeído **49**

O espectro de RMN de ¹H da propargilamina **50** (Figura 20) apresenta os sinais característicos da molécula, tais como os hidrogênios aromáticos entre 7,22 e 7,38 ppm e um dubleto em 4,37 ppm integrando para 2 H, referente aos hidrogênios H_f. Este desdobramento é devido ao acoplamento a longa distância de H_f com H_a, com ⁵J = 1,8 Hz. A seguir está um dubleto referente a dois hidrogênios pseudo-carbinólicos H_g em 3,80 ppm, e um tripleto referente aos hidrogênios carbinólicos H_e em 3,56 ppm, que acoplam com os hidrogênios H_d (¹J = 6,0 Hz). Segue um triplo tripleto em 3,43 ppm referente a H_a (acoplamento com os hidrogênios H_b e a longa distância com com H_f, com ¹J = 7,8 Hz e ⁵J = 1,8 Hz) e um dubleto em 3,39 referente aos outros dois hidrogênios pseudo-carbinólicos H_g'. Por fim, em 1,53 ppm, está o multiplete referente aos hidrogênios alifáticos. A Figura 21 mostra a ampliação dos sinais discutidos.

Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de **50** e atribuição de sinais (500 MHz, CDCl_3)

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de **50**, expansão da região de 3,3-4,4 ppm (500 MHz, CDCl_3)

Nota-se que os quatro hidrogênios pseudo-carbinólicos dos grupos benzílicos (H_g e $H_{g'}$) saíram divididos em 2 sinais, cada um sendo um dubleto integrando para 2 H, referente ao acoplamento geminal de 13,7 Hz. Isto foi confirmado pela análise de COSY (Figura 22), em que pode-se perceber que os sinais de H_g e $H_{g'}$ correlacionam-se entre si (A).

Figura 22. Mapa de contorno de RMN por correlação homonuclear 1H - 1H (COSY) de **50** (500 x 500 MHz, $CDCl_3$)

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), estão os sinais dos carbonos aromáticos, mais deslocados (127 a 140 ppm), e dos dois quaternários da tripla ligação, com deslocamentos bastante próximos (83,9 e 83,5 ppm). A seguir estão os sinais dos carbonos carbinólicos e pseudo-carbinólicos na região de 50 a 65 ppm e dos três alifáticos na região de 20 a 35 ppm.

Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de **50** e atribuição de sinais (125 MHz, CDCl_3)

Figura 24 Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de **50** (125 MHz, CDCl_3)

A correlação inequívoca dos sinais de carbono foi confirmada por análises de DEPT-135 e HSQC. Na análise de RMN por DEPT-135 (Figura 24), os sinais dos carbonos quaternários aromáticos em 139,8 (C_g) e propargílicos em 83,9 e 83,5 (C_k e C_l) desaparecem. Pode-se também verificar que o sinal em 51,7 é um -CH, portanto corresponde a C_a .

Na análise por HSQC (Figura 25), nota-se que os sinais dos carbonos quaternários não encontram correlação, ao passo que a atribuição dos sinais de carbonos carbinólicos e pseudo-carbinólicos pode ser feita com base na correlação com os hidrogênios correspondentes. Fica evidente que o sinal dos carbonos C_f , em 55,0 ppm, correlaciona-se com os dois sinais referentes aos pares de H_g e $H_{g'}$ (B).

Figura 25. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de **50** (500 x 125 MHz, CDCl_3)

Com a obtenção desta propargilamina, foram iniciados os testes para a etapa reacional seguinte.

4.6 Testes realizados para a etapa de hidrogenação

De acordo com a estratégia delineada, a hidrogenação serviria a um duplo propósito: desproteger o nitrogênio da propargilamina através de hidrogenólise das benzilas e reduzir a ligação tripla até a dupla (necessária para instalação das outras duas hidroxilas presentes na molécula-alvo) em uma única etapa. A debenzilação do nitrogênio é comumente efetuada através de hidrogenólise catalisada por Pd/C,⁸² porém tal procedimento geralmente conduz também à redução total da tripla ligação, impossibilitando o uso da olefina para a oxidação. O uso de catalisador de Lindlar permitiria potencialmente a redução quimio- e estereosseletiva da mesma até a dupla Z, sem reduzi-la até a simples.⁹⁷ O catalisador de Lindlar consiste de Pd suportado em CaCO₃ ou BaSO₄ e envenenado com chumbo, de maneira a diminuir os sítios ativos do paládio. A adição de quinolina ao meio reacional visa diminuir ainda mais estes sítios, de maneira que a redução da dupla até a simples seja dificultada pela baixa adsorção do alqueno à superfície do catalisador.⁹⁸

Uma primeira condição foi testada com catalisador de Lindlar (Pd⁰ 5% m/m em CaCO₃/Pb) e H₂ a pressão atmosférica (1 atm), com EtOH como solvente e quinolina recém-destilada (5% em massa do catalisador),⁹⁹ conforme Esquema 35:

⁹⁷ Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 2, 446.

⁹⁸ García-Mota, M.; Gómez-Díaz, J.; Novell-Leruth, G; Vargas-Fuentes, C.; Bellarosa, L; Bridier, B.; Pérez-Ramírez, J.; López, N. *Teor. Chem. Acc.* **2011**, 128, 663.

⁹⁹ Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.* **1966**, 46, 89.

Esquema 35. Reação de hidrogenação da propargilamina **50**

O etanol e a quinolina foram purgados previamente com N_2 e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 4 dias, porém não houve consumo do material de partida.

Entrada	Solvente	[50] (mol·L ⁻¹)	Catal. (mol %)*	Quinolina, (% m/m cat.)	P (atm)	Temp. (°C)	t (h)	Resultado
1 ^a	EtOH	0,146	30	0,023 (5%)	1	t.a.	96	d, e
2 ^b	EtOH	0,104	30	0,022 (3,3%)	6	t.a.-70	24/42	d, e, f
3 ^b	EtOH	0,355	30	0,044 (4,5%)	6	70	85	e, f
4 ^b	EtOH	0,218	30	0,664 (48%)	6	t.a.	0,25	d, e, f
5 ^{a,c}	Hex	0,103	10	-	1	t.a.	48	e, f, g

a) Reação realizada em balão sob H_2 ; b) Reações conduzidas em reator pressurizado; c) Reação feita com 3 eq. de Et_3N . d) Não houve consumo total da propargilamina **50**. e) Não houve a formação de **48**. f) Decomposição dos materiais de partida. g) Material de partida totalmente consumido, formação de produto de monodebenzilação e redução total da tripla ligação. *Calculado com relação a conteúdo de Pd^0 .

Tabela 2. Condições reacionais testadas nas hidrogenações

Frente à baixa conversão observada, outras tentativas foram feitas utilizando um reator de vidro pressurizado com H_2 a 6 atm, em um sistema que permitia monitorar a variação no consumo de hidrogênio. Na primeira condição testada, a concentração da propargilamina no solvente foi diminuída, bem como a quantidade de quinolina, e inicialmente o consumo de hidrogênio muito baixo. Após 24 h de reação, a temperatura foi aumentada para 70°C. Mesmo havendo o risco de isomerização da dupla *Z* para a dupla *E*, este procedimento visou aumentar a

conversão, e resultou em um aumento na taxa de consumo de H_2 . A reação foi acompanhada até que esta taxa diminuísse (42 horas), sendo então interrompida. Entretanto, a propargilamina não foi totalmente consumida e houve a formação de muitos subprodutos, não sendo observada a formação do produto de interesse.

Uma nova condição foi testada aumentando a concentração da propargilamina na reação, à temperatura de $70^\circ C$ e com tempo reacional mais prolongado (Tabela 2, entrada 3). Neste caso, o material de partida foi totalmente consumido, porém novamente verificou-se a formação de diversos subprodutos e o composto desejado não foi isolado.

Visto que as condições reacionais pareciam estar sendo muito vigorosas, uma última tentativa utilizando este sistema foi realizada aumentando radicalmente a quantidade de quinolina, visando assim uma maior desativação do catalisador. A reação foi conduzida a temperatura ambiente e com um tempo reacional de apenas 15 minutos (Tabela 2, entrada 4). Não obstante, a análise por CCD mostrou que ainda havia material de partida residual, novamente uma mistura reacional bastante impura resultou do procedimento, e o produto de interesse não foi isolado.

Em todas as condições testadas à pressão de 6 atm, notou-se também o escurecimento do meio reacional. Particularmente, quando uma maior quantidade de quinolina foi empregada (Tabela 2, entrada 4), este adotou uma coloração vermelha bastante intensa. Devido a tais observações, imaginou-se ser possível que a quinolina estivesse reagindo com o substrato ou produto da reação. Seu uso também poderia estar interferindo na adsorção do grupo $-NBn_2$ à superfície do catalisador, dificultando a hidrogenólise das benzilas. Portanto, uma outra tentativa foi feita utilizando trietilamina ao invés de quinolina. O solvente foi modificado para

hexano, e a reação foi conduzida a 1 atm de pressão de H₂ e temperatura ambiente. A propargilamina foi totalmente consumida apenas após 2 dias de reação, e houve a formação de um único produto (ativo no UV), que foi isolado e caracterizado. A análise por RMN mostrou que tratava-se do produto mono-debenzilado e com a tripla ligação totalmente reduzida para a simples.

4.7 Alternativas de fontes de amina testadas no acoplamento-A³

Frente aos resultados negativos obtidos com as hidrogenações, outras aminas passaram a ser consideradas para o acoplamento-A³, de forma que a desproteção do nitrogênio e a redução da tripla à dupla fossem feitas em dois passos separados. Assim, primeiramente seria obtido o propargilaminodiol com o grupo -NH₂ livre, que a seguir seria reduzido para o intermediário **51** (Esquema 36):

Esquema 36. Desproteção do nitrogênio e posterior redução para obtenção do intermediário **48**

A primeira alternativa considerada foi a *p*-metoxianilina, que permitiria a desproteção do nitrogênio com CAN (nitrato cérico de amônio),¹⁰⁰ gerando o precursor de **51** conforme Esquema 37:

¹⁰⁰ Fustero, S.; Bartolomé, A.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; Soler, J. G.; de Arellano, C. R. Fuentes, A. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2523.

Esquema 37. Rota alternativa utilizando *p*-metoxianilina como fonte de amina na reação A³

O acoplamento foi testado a 110°C, com CuBr·DMS a 5 mol % como catalisador e presença de Et₃N (Esquema 38). A *p*-metoxianilina utilizada na reação foi purificada previamente através de sublimação a vácuo. Entretanto, esta reação levou à formação de inúmeros subprodutos de difícil isolamento, devido à complexidade da mistura reacional.

Esquema 38. Condições testadas no acoplamento-A³ com o hidroxialdeído **49** e *p*-metoxianilina

Perante esta observação, a reação foi testada à temperatura ambiente, e após 3 dias houve total consumo da *p*-metoxianilina. Formou-se um produto (**53**) que foi isolado por cromatografia em sílica gel e analisado por RMN, porém não correspondia ao produto de acoplamento. No espectro de RMN de ¹H (Figura 26), 8 hidrogênios carbinólicos eram esperados na região entre 3,0 e 5,0 ppm, mas apenas 6 foram observados.

Figura 26. Espectro de RMN de ^1H de **53** (200 MHz, CDCl_3)

Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de **53** (50 MHz, CDCl_3)

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27), a região de 40 a 90 ppm deveria compreender os 2 carbonos quaternários da tripla ligação e os 4 carbinólicos. Entretanto, esta faixa de deslocamento químico apresentou apenas 2 carbonos com deslocamento químico típico de carbinólicos e um carbono em 83,4 ppm, situado em uma região mais típica de carbonos quaternários. Degradação do produto também foi observada, conforme evidenciado pelo espectro de RMN de ^{13}C e posterior análise por CCD.

Para elucidar a estrutura do composto, este foi purificado novamente e submetido a análises de DEPT-135 e HSQC. Pela análise do espectro de DEPT-135 (Figura 28) percebe-se que o sinal em 83,8 ppm não é de um carbono quaternário e sim correspondente a um -CH. No espectro de HSQC (Figura 29) é possível ver que o sinal deste carbono correlaciona-se com o sinal situado em 4,66 ppm e integrando para 1 hidrogênio. Além disso, os dois sinais em 3,57 e 4,01 ppm, integrando para 1 H cada, correlacionam-se ao sinal do mesmo -CH₂ carbinólico situado em 65,5 ppm.

Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de **53** (50 MHz, acetona-d₆)

Figura 29. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de **53** (200 x 50 MHz, acetona- d_6)

Tais características evidenciaram que o produto isolado correspondia ao N,O-cetal (**53**) formado pela cicização intramolecular da base de Schiff (**52**), resultante do ataque da hidroxila livre ao carbono pseudo-carbonílico (Esquema 39):

Esquema 39. Formação de produto de cicização intramolecular da imina intermediária

Diante deste resultado, foi considerado o emprego de acetamida como fonte de nitrogênio, visando a desproteção por hidrólise da propargilamida correspondente.

Esquema 40. Rota alternativa utilizando acetamida como fonte de amina na reação A³

Uma reação teste foi feita utilizando *p*-toluenosulfonato de piridínio (PPTS) como catalisador ácido de formação da imina, enquanto que a piridina gerada como base conjugada poderia servir como base para formação da espécie organometálica. A mistura foi aquecida a 110°C durante 18 horas, porém não observou-se formação do produto desejado (Esquema 41).

Esquema 41. Condições testadas no acoplamento-A³ com o hidroxialdeído **49** e acetamida

Uma outra fonte de nitrogênio considerada para o acoplamento A³ foi a tritilamina (TrNH₂), que permitiria a obtenção do aminodiol correspondente através de clivagem com ácido trifluoroacético, conforme esquema a seguir:

Esquema 42. Rota alternativa utilizando tritilamina como fonte de nitrogênio na reação A³

Derivados de tritilamina são geralmente sólidos cristalinos, o que facilita seu isolamento e purificação. A ligação tritil-nitrogênio é bastante lábil e suscetível a hidrólise, e esta última gera como subproduto o tritilcarbinol, que pode ser facilmente recuperado e reconvertido em cloreto de tritila. Por estas razões, tritilamina é comumente utilizada na indústria farmacêutica como um sinton de amônia ambientalmente correto e de fácil manipulação.

O uso de tritilamina em reações multicomponentes já foi reportado por Dömling e colaboradores como equivalente de amônia na reação de Ugi para a síntese de tetrazóis, conforme representado no Esquema 43.¹⁰¹ Apesar do considerável impedimento estérico da amina para a formação da base de Schiff intermediária, os pesquisadores tiveram bons resultados quando aldeídos foram utilizados. Quando cetonas foram utilizadas, não foi observada a formação da imina proveniente da reação de condensação, possivelmente por conta do impedimento estérico dos dois reagentes.

Esquema 43. Reação de Ugi utilizando tritilamina para a síntese de tetrazóis

A tritilamina foi sintetizada a partir de cloreto de tritila e NH_4Cl , que foram mantidos sob agitação vigorosa em tubo de pressão, na presença de 2 equivalentes de Et_3N , durante 24h (Esquema 44).

¹⁰¹ Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639.

Esquema 44. Síntese da tritilamina

Com a obtenção da amina, uma reação teste foi feita de acordo com o esquema abaixo. A mistura foi aquecida a 110°C durante 24 horas, porém mesmo após este período notou-se que a amina não estava sendo consumida e o produto desejado não estava sendo formado (Esquema 45), sendo os materiais de partida recuperados.

Esquema 45. Condições testadas no acoplamento-A³ com o hidroxialdeído **49** e tritilamina

Outra alternativa de amina considerada para a reação A³ foi a dialilamina, que permitiria a desproteção do nitrogênio por redução com Pd e etanolamina¹⁰² ou através do procedimento reportado por Guibé e colaboradores,¹⁰³ que utiliza Pd(PPh₃)₄ como catalisador de Pd(0), de forma a promover a isomerização da dupla ligação, e ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico como espécie nucleofílica para capturar o grupo alila (Esquema 46).

¹⁰² Karpf, M.; Trussardi, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2044.

¹⁰³ Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibé, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6109.

Esquema 46. Rota alternativa utilizando dialilamina como fonte de amina na reação A³

Knochel e Gommermann reportaram a utilização de dialilamina como fonte de nitrogênio em acoplamento-A³ assimétrico, em rendimentos de 43 a 91% (para dibenzilamina, os valores variaram de 60 a 99%),¹⁰⁴ porém seu uso levou a menores excessos enantioméricos, em comparação com a dibenzilamina.¹⁰⁵ Para realizar a desproteção do nitrogênio sem afetar a tripla ligação e manter bons excessos enantioméricos na síntese das propargilaminas, os pesquisadores investigaram a influência do impedimento estérico de outros sistemas alílicos (Esquema 47).

Esquema 47. Acoplamento-A³ assimétrico e influência da demanda estérica da amina no excesso enantiomérico

¹⁰⁴ Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.

¹⁰⁵ Gommerman, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2005**, *33*, 4175.

Com o uso de bis(fenilalil)amina no acoplamento, encontrou-se um compromisso entre um bom excesso enantiomérico e um procedimento brando de desproteção, pois a propargilamina resultante pode ser transformada na amina primária pelo mesmo procedimento de substituição alílica catalisada por Pd(0) descrito por Guibé.

Para utilizar a abordagem descrita no Esquema 46, efetuou-se a síntese do propargilaminodiol correspondente através da reação com dialilamina. É importante salientar que a reação foi testada a temperatura ambiente, porém verificou-se que mesmo após 2,5 dias de reação, a amina não estava sendo totalmente consumida e uma baixa seletividade no acoplamento foi observada, levando à formação de subprodutos. A reação efetuada a 110°C, entretanto, levou a um bom resultado, com o produto de interesse **55** sendo obtido após 9 h em 72% de rendimento (Esquema 48).

Esquema 48. Reação de acoplamento A³ com o hidroxialdeído **49** e dialilamina

A análise de ressonância magnética nuclear de ¹H a 500 MHz (Figura 30) mostra os sinais correspondentes à molécula, com algumas particularidades interessantes.

Figura 30. Espectro de RMN de ^1H de **55** e atribuição de sinais (500 MHz, CDCl_3)

Na região de maior deslocamento químico, entre 5,85 e 5,75 ppm, há um sinal integrando para dois hidrogênios, correspondente aos hidrogênios olefínicos internos H_c . Tais hidrogênios acoplam com os hidrogênios olefínicos externos H_a e H_b , com constantes de acoplamento $^3J_{\text{cis}}$ e $^3J_{\text{trans}}$, respectivamente; e devem acoplar também com os dois hidrogênios do grupo $-\text{CH}_2$ vizinho. Desta forma, esperaria-se um duplo duplo tripleto com um desdobramento em 12 picos. Entretanto, um total de 16 picos é observado, indicando que estes hidrogênios sofrem um desdobramento adicional por outra constante de acoplamento. A seguir, em 5,20 e 5,11 ppm, encontram-se dois sinais integrando para 2 H cada, correspondentes aos hidrogênios olefínicos terminais H_a e H_b , respectivamente. É possível observar a definição em duplos duplos tripletos, sendo que H_a acopla com H_c com $^3J_{\text{trans}} = 17,2$ Hz e com H_b com $^2J_{\text{gem}} = 2,0$ Hz, sendo o último desdobramento em um tripleto resultante do

acoplamento com os hidrogênios H_d e H_e (constante de aproximadamente 1,0 Hz). Por sua vez, H_b acopla com H_c com $^3J_{cis} = 10,2$ Hz, com H_a com $^2J_{gem} = 2,0$ Hz, e com os hidrogênios H_d e H_e . Em 4,30 ppm está um dubleto integrando para dois hidrogênios com uma pequena constante de acoplamento. Este sinal corresponde aos hidrogênios carbinólicos H_i e seu acoplamento a longa distância com H_f pela tripla ligação, com uma constante de acoplamento homopropargílico $^5J = 1,8$ Hz. A Figura 31 mostra os sinais discutidos acima em maiores detalhes.

Figura 31. Espectro de RMN de 1H de **55**, expansão da região 4,3-5,9 ppm (500 MHz, $CDCl_3$)

Em 3,64 ppm está centrado um tripleto correspondente aos hidrogênios carbinólicos H_h e seu acoplamento com os hidrogênios alifáticos H_g diretamente vicinais, com a constante $^3J = 6,3$ Hz. Em 3,55 ppm está um triplo tripleto integrando para 1 H correspondente ao hidrogênio pseudo-carbinólico H_f , que acopla com os hidrogênios alifáticos H_g vizinhos com $^3J = 7,5$ Hz e a longa distância com os

hidrogênios carbinólicos H_i com $^5J = 1,8$ Hz. Inesperadamente, em 3,25 ppm observa-se um duplo duplo triplete correspondente a 2 H ($J_1 = 14,1$ Hz; $J_2 = 4,8$ Hz e $J_3 = 1,5$ Hz), e em 2,89 ppm um duplo duplo triplete praticamente resolvido, também integrando para 2 H ($J_1 = 14,1$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz e $J_3 = 1,1$ Hz), conforme observado na Figura 32. Nesta região, esperaria-se apenas um conjunto de sinais integrando para 4 H, correspondente aos hidrogênios dos grupos $-CH_2$ ligados diretamente ao nitrogênio. Por fim há o multipletto entre 1,68 e 1,43 ppm, correspondente aos hidrogênios alifáticos H_g . O singlete largo presente em 1,90 ppm corresponde aos hidrogênios das hidroxilas e não foi integrado, devido à possibilidade de troca parcial com deutério.

Figura 32. Espectro de RMN de 1H de **55**, expansão da região 2,8 - 3,7 ppm (500 MHz, $CDCl_3$)

Visando solucionar estas questões, experimentos de ressonância magnética nuclear bidimensionais foram realizados. O espectro de correlação homonuclear 1H -

^1H (COSY) feito a 500 MHz (Figura 33) mostra que os sinais em 3,25 ppm e 2,89 ppm são de hidrogênios acoplando com os hidrogênios olefínicos (**A**) e também entre si (**B**).

Portanto, estes sinais correspondem de fato aos hidrogênios H_d e H_e , com uma diferença de deslocamento químico resultando em dois sinais integrando para 2 hidrogênios cada. Este fenômeno demonstra que há uma diferenciação entre os hidrogênios H_d versus H_e . É possível que uma interação intramolecular confira rigidez à molécula tornando estes hidrogênios diastereotópicos, gerando a constante de acoplamento geminal $J = 14,2$ Hz observada. Essa diferenciação também é responsável pelo desdobramento adicional do sinal dos hidrogênios olefínicos internos H_c , resultando em um duplo duplo duplo dubleto.

Figura 33. Mapa de contorno de RMN por correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) de **55** (500 MHz x 500 MHz, CDCl_3)

Outro experimento realizado foi de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) (Figura 34), em que nota-se que os sinais entre 3,25 ppm e 2,89 ppm correlacionam-se de fato com o sinal em 54,0 ppm (**C**), correspondente aos dois carbonos alílicos ligados diretamente ao nitrogênio. A correlação dos demais sinais também está condizente com o esperado.

Figura 34. Mapa de contorno de RMN por correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC) de **55** (500 x 125 MHz, CDCl_3)

A Figura 35 mostra a análise de ressonância magnética nuclear de ^{13}C a 125 MHz e a atribuição de sinais, que é suportada pelas análises de HSQC e RMN de ^{13}C por DEPT-135 (Figura 36). Neste último espectro pode-se destacar que os sinais dos carbonos quaternários (C_i e C_j) em 83,5 e 83,9 estão ausentes, e que os sinais em 136,5 e 52,6 correspondem a carbonos -CH (C_b e C_d , respectivamente).

Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C de **55** e atribuição de sinais (125 MHz, CDCl_3)

Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C por DEPT-135 de **55** (125 MHz, CDCl_3)

Com a obtenção deste produto, a desproteção do nitrogênio pode ser feita de acordo com métodos descritos na literatura, permitindo o acesso ao intermediário **51**.

5 Conclusões e Perspectivas

A reação de acoplamento A^3 foi otimizada permitindo a utilização do α -hidroxialdeído protegido **42**, pertencente a uma classe de substratos pouco investigada neste tipo de reação. Em comparação com os aldeídos mais simples testados anteriormente, observou-se uma reatividade diminuída que pode estar relacionada à instabilidade do sal de imínio formado após a adição da dibenzilamina à carbonila. Sendo a dibenzilamina uma molécula relativamente volumosa, assim como o substituinte em α do aldeído, é possível que a expulsão da mesma após a formação do intermediário tetraédrico seja mais favorecida do que a expulsão de H_2O , deslocando o equilíbrio no sentido dos materiais de partida em detrimento da formação do sal de imínio.

O acoplamento A^3 também foi otimizado para o δ -hidroxialdeído **45**, empregando dibenzilamina e dialilamina como fontes nitrogenadas. Quando *p*-metoxianilina foi utilizada, isolou-se o produto do ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila ao carbono pseudo-carbonílico, o que impediu o ataque da espécie organometálica para formação da propargilamina de interesse.

Embora o acetato de etila tenha sido utilizado com sucesso em condições reacionais investigadas anteriormente no grupo de pesquisa, seu uso como solvente para a reação A^3 com os substratos empregados não levou a resultados satisfatórios, interferindo no tempo reacional, seletividade e rendimento do acoplamento.

A literatura relacionada ao acoplamento A^3 reporta principalmente o uso de aldeídos alifáticos e alguns aromáticos, e poucos exemplos descrevem aldeídos com outras funcionalizações. Este trabalho enriquece o escopo das reações de

acoplamento A³ com relação a aldeídos O-funcionalizados e abre perspectivas para a síntese de compostos nitrogenados de maior potencial sintético.

A dibenzilamina foi investigada como fonte de nitrogênio no acoplamento A³ visando a síntese de precursores insaturados de alcalóides indolizidínicos. Entretanto, não obteve-se sucesso nas tentativas de desproteção do nitrogênio e concomitante redução seletiva da ligação tripla à dupla por hidrogenação, sendo necessário testar outras aminas no acoplamento. Dentre estas, a dialilamina levou a bons rendimentos, embora menores do que com dibenzilamina.

A síntese total dos alcalóides não foi completada, sendo necessária a otimização de mais 5 etapas reacionais. Entretanto, uma vez validado, o protocolo proposto seria suficientemente geral para a síntese não apenas destes, como de outros alcalóides indolizidínicos hidroxilados a partir de blocos sintéticos simples e acíclicos. Isso permitiria que, com pequenas mudanças no número de carbonos dos materiais de partida, surjam novas alternativas para a síntese de compostos com esqueletos indolizidínicos, pirrolizidínicos e quinolizidínicos.

Outra perspectiva do trabalho é a utilização de α -hidroxialdeídos enantiopuros no acoplamento A³, visando determinar se ocorre epimerização do centro estereogênico de interesse. Em caso negativo, a metodologia proposta também deve permitir que a instalação das hidroxilas seja modulada de acordo com a estereoquímica desejada, visando a síntese de análogos com diferentes atividades biológicas. Neste particular, um outro aspecto a ser investigado no acoplamento A³ com α -hidroxialdeídos enantiopuros diz respeito à possibilidade do oxigênio na posição α coordenar-se ao cobre e resultar em diastereosseletividade na reação. Isso constituiria uma alternativa de controle do centro estereogênico gerado no

acoplamento que não envolva o uso de ligantes quirais, fornecendo alternativas interessantes para a síntese assimétrica de compostos nitrogenados.

Por fim, por conta das propriedades das propargilaminas descritas na seção 1.2, ensaios utilizando as propargilaminas sintetizadas neste trabalho podem ser realizados visando estudar sua atividade biológica.

6 Materiais e Métodos

6.1 Generalidades

Os reagentes e solventes utilizados foram de grau comercial e tratados de acordo com a literatura.¹⁰⁶

O N₂ gasoso utilizado nas atmosferas inertes de reação foi deoxigenado e seco através de passagem por filtro Trigon Technologies® Excelsorb.

As análises em cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas utilizando cromatoplasmas comerciais Merck® de Sílica gel 60 F₂₅₄ suportadas em alumínio. Os sistemas de revelação empregados foram:

- câmara de iodo molecular;
- solução reveladora de vanilina contendo 15 g de vanilina, 2,5 mL de H₂SO₄ e 250 mL de etanol 96%;
- solução reveladora de ninidrina contendo 500 mg de ninidrina e 100 mL de etanol 96%;
- solução reveladora de ácido fosfomolibdico contendo 10 g de ácido fosfomolibdico e 100 mL de etanol 96%;
- solução reveladora de permanganato de potássio em meio básico, contendo 1,5 g de KMnO₄, 10 g de K₂CO₃, 1,25 mL de solução 10% de NaOH e 200 mL de H₂O;
- solução reveladora de Ehrlich contendo 1,0 g de *p*-dimetilaminobenzaldeído em 75 mL de MeOH and 50 mL de HCl concentrado;

¹⁰⁶ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals* **2003**, 5ª edição, Butterworth-Heinemann, Amsterdam.

- lâmpada U.V. com emissão em 254 nm.

As peneiras moleculares utilizadas nas reações foram previamente ativadas por aquecimento em mufla a 300°C, durante 20 h.

As purificações em coluna de sílica foram realizadas empregando sílica gel *flash* (230-400 mesh) Acros® Organics.

As análises de massa de baixa resolução foram feitas em um equipamento Shimadzu® GCMS-17A-QP5050A operando com uma fonte de impacto eletrônico.

As análises de cromatografia gasosa foram feitas em equipamentos Shimadzu® GC-2010 e GC-2014, utilizando detector por ionização de chama (FID) e N₂ como gás de arraste.

As colunas utilizadas para as análises de CG e CG/EM foram J&W Scientific® modelos DB-5HT (5% fenil-metilpolisiloxano) com dimensões 30 m x 0,320 mm x 0,10 µm, e HP-5MS (5% fenil-metilpolisiloxano) com dimensões 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm; respectivamente.

As análises de desvio óptico foram realizadas em um polarímetro Perkin-Elmer® modelo 343 equipado com lâmpada de sódio (Na), raia D; empregando-se célula de 100 mm de caminho óptico.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H a 200 MHz e de ¹³C a 50 MHz foram registrados em um espectrômetro Bruker® Avance III 200. Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H a 300 MHz e de ¹³C a 75 MHz foram registrados em um espectrômetro Varian® Inova. Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H a 500 MHz e de ¹³C a 125 MHz foram registrados em um espectrômetro Bruker® Avance III 500. Para determinação dos deslocamentos

químicos foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão.¹⁰⁷ Os solventes utilizados foram CDCl₃ ou acetona-d₆.

As análises de massas de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro de massas Bruker[®] Daltonics MicroTOF QII, por inserção direta de amostras puras (IES+, energia de colisão 12 eV, energia do quadrupolo 6 eV, temperatura de secagem 180 °C, nebulizador 2 bar, gás de secagem 4 L/min).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um instrumento de IV-TF Bruker[®] Alpha com amostrador por ATR, utilizando amostras puras e varrendo-se o espectro de 400 a 4000 cm⁻¹.

Os desenhos das estruturas químicas e nomenclatura IUPAC dos compostos foram obtidos utilizando-se o software ChemBioDraw[®] versão 13.0, CambridgeSoft.

Os sinais de decaimento livre de indução (FID) das análises por RMN foram transformados e processados através dos softwares MestReNova[®] versões 6.0.2 - 5475 ou 10.0.1 - 14719, ou ainda iNMR[®] versão 5.3.0, todos da MestreLab Research SL.

6.2 Preparação de (S)-etil-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propanoato (36)

Em um balão com capacidade para 250 mL e agitação magnética, adicionou-se imidazol (150 mmol; 9,25 g), (S)-lactato de etila (100 mmol; 11,81 g) e 100 mL de diclorometano. Resfriou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se TBDMSCI (150 mmol; 10,21 g) em três porções a cada 30 minutos, resultando na formação de uma suspensão branca. Após a terceira e última porção, permitiu-se que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente, mantendo-se a agitação durante 20

¹⁰⁷ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

horas. Ao término deste período, 60 mL de H₂O foram adicionados ao meio reacional e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl (3 x 25 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado a pressão reduzida (90°C a 0,7 mmHg), fornecendo 21,98 g do composto **36** puro.

Líquido incolor

Rendimento isolado: 95%

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,04 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,25 (t, *J*₁ = 7,2 Hz, 3H); 1,37 (d, *J*₁ = 6,8 Hz, 3H); 4,15 (dq, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 2H); 4,28 (q, *J*₁ = 6,8 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): -5,4; -5,0; 14,1; 18,2; 21,2; 25,7 (3C); 60,5; 68,4; 173,8.

[α]_D²² = - 24,6° (*c* = 1,56; CHCl₃)

Número CAS: 106513-42-2

6.3 Preparação de (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal (**37**)

Em um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL e agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de N₂, adicionou-se 20 mL de hexano seco e o éster **36** (10 mmol; 2,32 g). Resfriou-se a mistura a -78°C e adicionou-se 25 mL de uma solução de DIBAL-H a 1,5 mol/L em tolueno (12 mmol; 8,0 mL) utilizando um funil de adição, ao longo de um período de 1 h. A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78°C durante 2 h. Após este tempo, foram

adicionados 1,5 mL de MeOH à mistura reacional, que foi mantida sob agitação a -78°C durante 15 min. A solução foi transferida para um Erlenmeyer de 150 mL contendo 20 mL de solução saturada de sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio) e a mistura foi mantida sob agitação magnética intensa durante uma noite. A fase aquosa foi separada e extraída com hexano (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com 10 mL de solução saturada de NaCl, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em evaporador rotatório a temperatura inferior a 35°C. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano / acetato de etila (9:1), fornecendo 1,39 g do composto **37**.

Líquido incolor

Rendimento isolado: 74%

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,07-0,12 (m, 9H); 0,89-0,94 (m, 14H); 1,28 (d, *J*₁ = 6,8 Hz, 3H); 4,10 (dq, *J*₁ = 6,8 Hz, *J*₂ = 1,3 Hz, 2H); 9,62 (s, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): -4,7; -4,6; 18,3; 18,6; 25,9 (3C); 74,0; 204,4.

Número CAS: 87727-28-4

6.4 Preparação de 2-(but-3-en-1-iloxi)tetrahidro-2H-pirano (**17**)

Em um balão com capacidade para 50 mL, sob agitação magnética, adicionou-se 3,4-dihidro-2H-pirano (110 mmol; 9,25 g). O líquido foi resfriado a 0 °C e adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (0,5 mmol; 0,09 g). A seguir, 3-buten-1-ol (**16**) (100 mmol; 7,21 g) foi adicionado lentamente ao meio reacional. A solução resultante foi mantida sob agitação durante 4 h, permitindo-se que atingisse a

temperatura ambiente. Ao término deste período, o meio reacional foi diluído com éter etílico e neutralizado através da adição de solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL), secas com Na_2SO_4 e concentradas em evaporador rotatório, fornecendo 14,48 g do composto **17** puro.

Líquido incolor

Rendimento isolado: 93%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,52-1,85 (m, 8H); 2,37 (qt, $J_1 = 6,8$ Hz; $J_2 = 1,4$ Hz; 2H); 3,40-3,56 (m, 2H); 3,74-3,93 (m, 2H); 4,59-4,62 (m, 1H); 5,00-5,16 (m, 2H), 5,87 (ddt, $J_1 = 17,0$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, $J_3 = 6,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 19,6; 25,6; 30,8; 34,3; 62,3; 66,8; 98,8; 116,3; 135,4.

Número CAS: 59574-65-1

6.5 Preparação de 4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butano-1,2-diol (**18**)

Em um balão com capacidade para 100 mL, com agitação magnética, adicionou-se *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (24 mmol; 2,81 g), *tert*-butanol (20 mL), H_2O (20 mL) e solução comercial de OsO_4 em *tert*-butanol a 2,5% em massa (2,51 mL; 1 mol %). A solução foi resfriada a 0 °C e adicionou-se o éter tetrahidropiranílico **17** (20 mmol; 3,12 g; 3,25 mL), causando escurecimento da solução. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 18 horas, permitindo-se que esta chegasse à temperatura ambiente. Ao término deste período, solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10mL) foi adicionada à mistura reacional e o *t*-BuOH foi removido em

evaporador rotatório. Adicionou-se Florisil® (60-100 mesh) ao resíduo e manteve-se a mistura resultante sob agitação durante 1 h. A solução foi filtrada, saturada com NaCl e extraída com 10 x 15 mL de AcOEt. O combinado de fases orgânicas foi seco com Na₂SO₄ e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se acetato de etila como eluente, fornecendo 3,16 g do composto **18**.

Óleo incolor

Rendimento isolado: 83%

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,56-1,85 (m, 9H); 3,53-3,64 (m, 4H); 3,90-3,99 (m, 3H); 4,60 (m, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 19,6; 19,8; 25,3; 30,6; 30,7; 32,9; 33,0; 62,5; 62,9; 64,7; 65,0; 66,5; 66,6; 70,1; 70,5; 99,2.

Número CAS: 1357580-65-4

6.6 Preparação de 11,11,12,12-tetrametil-8-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-2,5,7,10-tetraoxa-11-silatridecano (**44**)

A um balão de duas bocas com capacidade para 125 mL, sob agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de N₂, adicionou-se o diol **22** (16,6 mmol; 3,16 g), CH₂Cl₂ (15 mL), diisopropiletilamina (15 mL) e 4-dimetilaminopiridina (30 mg). A solução foi resfriada a 0 °C e adicionou-se TBDMSCl (19,9 mmol; 3,00 g). Em seguida o banho refrigerante foi retirado e permitiu-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente, sendo mantida sob agitação durante 18 h. Após este período a solução foi novamente resfriada a 0 °C e a seguir adicionou-se,

lentamente, MEMCI (33,2 mmol; 3,79 mL). O banho refrigerante foi removido e permitiu-se que a mistura atingisse novamente a temperatura ambiente, sendo mantida sob agitação durante mais 24 h. Após este período, o meio reacional foi diluído com CH₂Cl₂ (20 mL) e adicionou-se H₂O (40 mL). A fase orgânica foi lavada novamente com H₂O (40 mL) e as fases aquosas combinadas foram extraídas com CH₂Cl₂ (5 x 25 mL). O combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (2 x 25 mL), seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano / acetato de etila (4:1), fornecendo 4,64 g do composto **44** puro.

Líquido amarelo-esverdeado

Rendimento isolado: 71%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 0,05 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,46-1,93 (m, 10H); 3,39 (s, 3H); 3,45-3,90 (m, 12H); 4,58 (m, 1H); 4,78 (dd, *J*₁ = 10,1 Hz, *J*₂ = 6,95 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J*₁ = 6,95 Hz, *J*₂ = 2,85 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: -5,3 (2C); 18,4; 19,7; 19,8; 25,4; 26,0 (3C); 30,9; 30,7; 32,1; 32,2; 59,2; 62,4; 62,5; 64,2; 66,0; 66,1; 67,0; 67,1; 71,9; 76,0; 76,1; 95,5; 98,9; 99,1.

EMAR (IES): calculado para C₁₉H₄₀O₆SiNa 415,2492 [M+Na], encontrado 415,2486 [M+Na].

IV (ATR, amostra pura), ν (cm⁻¹): 667; 775; 814; 834; 906; 938; 985; 1021; 1032; 1078; 1094; 1117; 1176; 1200; 1253; 1362; 1463; 2857; 2928.

6.7 Preparação de 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol (**45**)

A um balão de duas bocas com capacidade para 100 mL, sob agitação magnética, previamente flambado e sob atmosfera de N₂, adicionou-se o éter **44** (11,8 mmol; 4,64 g), e THF (15 mL). A solução foi resfriada a 0°C e adicionou-se, lentamente, solução 1 mol/L de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (20 mmol; 20 mL). O banho refrigerante foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 1 hora, permitindo-se que esta chegasse à temperatura ambiente. Ao término deste período, o bruto reacional foi concentrado em evaporador rotatório e filtrado em um *pad* de sílica gel, lavando-se o mesmo com AcOEt (2 x 25 mL). O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório e purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se acetato de etila como eluente, fornecendo 3,15 g do composto **45** puro.

Óleo amarelado

Rendimento isolado: 96%

45

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 1,51-1,85 (m, 8H); 3,40 (s, 3H); 3,44-3,90 (m, 10H); 4,58 (m, 1H); 4,74-4,86 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 19,6; 25,4; 30,7; 31,9; 32,0; 59,0; 62,4; 63,7; 65,4; 65,5; 67,4; 71,7; 79,4; 79,5; 95,8; 95,9; 99,8; 99,1.

EMAR (IES): calculado para C₁₃H₂₆O₆Na 301,1627 [M+Na], encontrado 301,1623 [M+Na].

IV (ATR, amostra pura), ν (cm^{-1}): 424; 539; 666; 670; 776; 812; 846; 868; 905; 934; 980; 1019; 1075; 1118; 1159; 1174; 1200; 1259; 1282; 1323; 1365; 1454; 1640; 2875; 2937; 3441.

6.8 Preparação de 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanal (**46**)

A um balão de duas bocas com capacidade para 50 mL, sob agitação magnética e equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o álcool **45** (2,07 mmol; 0,58 g), acetato de etila (10 mL) e IBX (6,0 mmol, 1,68 g). A mistura foi aquecida até refluxo, que foi mantido durante 3,5 h. O bruto reacional foi filtrado em *pad* de sílica gel e Celite[®] 545, que foi lavado com acetato de etila (3 x 25 mL). O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório e o resíduo obtido purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando acetato de etila como eluente, fornecendo 0,50 g do composto **46** puro.

Líquido incolor

Rendimento isolado: 87%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 1,50-2,08 (m, 10H); 3,39 (s, 3H); 3,46-3,59 (m, 4H); 3,68-3,95 (m, 4H); 4,19 (t ap, $J_1 = 6,0$ Hz, 1H); 4,58 (m, 1H); 4,79-4,88 (m, 2H); 9,66 e 9,69 (d, $J_1 = 1,2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 19,2; 19,4; 25,4; 30,5; 30,6; 30,8; 30,9; 59,1; 62,0; 62,2; 62,3; 67,6; 71,7; 79,5; 79,6; 95,6; 95,7; 98,7; 98,9; 202,1; 202,5.

EMAR (IES): calculado para $C_{14}H_{24}O_6Na$ 299,1471 [M+Na], encontrado 299,1465 [M+Na].

IV (ATR, amostra pura), ν (cm^{-1}): 427; 537; 634; 736; 784; 813; 847; 868; 905; 934; 972; 1019; 1075; 1119; 1158; 1175; 1201; 1242; 1282; 1323; 1353; 1366; 1454; 1731; 2876; 2938.

6.9 Preparação de 5-(dibenzilamino)-6-((2-metoxietoxi)metoxi)-8-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)oct-3-in-1-ol (**47**)

Em um tubo de pressão com capacidade para 15 mL e agitação magnética adicionou-se o aldeído **46** (1,8 mmol; 0,50 g), dibenzilamina (1,2 mmol; 0,24 g; 0,23 mL), trietilamina (2,4 mmol; 0,24 g; 0,34 mL), peneira molecular 4 Å triturada (0,4 g), 3-butin-1-ol (2,4 mmol; 0,17 g; 0,18 mL), CuBr·DMS (0,06 mmol; 0,01 g; 5 mol %) e tolueno (2 mL). O tubo foi fechado e aquecido a 105°C, sob agitação, durante 29 horas. Ao término deste período a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (10 mL) e filtrada em *pad* de sílica gel e Celite® 545, que foi lavado com AcOEt (4 x 10 mL). Ao filtrado foram adicionados 15 mL de solução de NH_4OH (10%) em solução saturada de NH_4Cl e a mistura foi agitada exposta ao ar durante 30 minutos. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (5 x 10 mL) e o combinado de fases orgânicas foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando mistura de acetato de etila / hexano (2:1) como eluente, fornecendo 0,53 g do composto **47** puro.

Óleo alaranjado

Rendimento isolado: 85%

47

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 1,26-2,61 (m, 13H); 3,26-4,02 (m, 20H); 4,32-4,58 (m, 1H), 4,75-4,93 (m, 2H); 7,18-7,40 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 19,4; 19,7; 23,4; 25,5; 30,5; 30,7; 32,7; 32,9; 35,3; 56,0; 59,0; 61,3; 62,2; 62,4; 62,5; 62,8; 64,0; 64,1; 67,4; 71,8; 83,8; 83,9; 89,4; 96,2; 96,3; 98,9; 99,1; 127,0; 128,3; 128,8; 128,9; 139,5.

EMAR (IES): calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Na}$ 548,2988 [M+Na], encontrado 548,2996 [M+Na].

IV (ATR, amostra pura), ν (cm^{-1}): 419; 472; 610; 698; 747; 812; 847; 867; 906; 983; 1022; 1117; 1174; 1200; 1259; 1323; 1366; 1453; 1494; 1603; 1657; 1733; 2877; 2936; 3028; 3061; 3442.

6.10 Preparação de 5-hidroxipentanal (49)

A um Erlenmeyer de 1 L, sob agitação magnética, adicionou-se 209 mL de H_2O e 17,73 g de HCl. A seguir adicionou-se dihidropirano (1,006 mol, 84,63 g) lentamente. A mistura foi mantida sob agitação até ficar homogênea (aproximadamente 20 min) e o ácido foi neutralizado com NaHCO_3 . O bruto reacional foi concentrado em evaporador rotatório, sendo o resíduo diluído com CH_2Cl_2 e filtrado para remover o sal formado. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, fornecendo 80,73 g do composto **49** puro.

Líquido incolor

Rendimento isolado: 79%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura tautomérica: 1,48-1,92 (m, 9H); 3,12 (s, 1H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,86-4,08 (m, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,34 (0,1H); 9,81 (t, $J_1 = 2,0$ Hz, 0,05H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura tautomérica: 19,5; 20,2; 25,1; 25,3; 30,5; 31,8; 62,7; 63,7; 94,2; 94,4; 98,7.

Número CAS: 4221-03-8

6.11 Preparação de 4-(dibenzilamino)oct-2-ino-1,8-diol (**50**)

Em um tubo de pressão com capacidade para 15 mL e agitação magnética adicionou-se o aldeído **49** (2,6 mmol; 0,27 g; 0,28 mL), dibenzilamina (2,0 mmol; 0,39 g; 0,4 mL), trietilamina (4,0 mmol; 0,40 g; 0,56 mL), peneira molecular 4 Å triturada (0,6 g), álcool propargílico (4,0 mmol; 0,22 g; 0,23 mL), CuBr·DMS (0,1 mmol; 0,02 g; 5 mol %) e tolueno (2 mL). O tubo foi fechado e aquecido a 110°C, sob agitação, durante 8 horas. Ao término deste período a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (10 mL) e filtrada em *pad* de sílica gel e Celite® 545, que foi lavado com AcOEt (4 x 10 mL). Ao filtrado foram adicionados 10 mL de solução de NH_4OH (10%) em solução saturada de NH_4Cl e a mistura foi agitada exposta ao ar durante 30 minutos. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (5 x 5 mL) e o combinado de fases orgânicas foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando mistura de acetato de etila / hexano (2:1) como eluente, fornecendo 0,58 g do composto **50** puro.

Xarope alaranjado

Rendimento isolado: 86%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,33-2,01 (m, 9H); 3,39 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H); 3,43 (tt, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H) 3,56 (t, $J_1 = 5,9$ Hz, 2H); 3,80 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H); 4,37 (d, $J_1 = 1,8$ Hz, 2H); 7,23 (t ap, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,30 (t ap, $J = 7,7$ Hz, 4H); 7,37 (d ap, $J = 7,3$ Hz, 4H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22,6; 32,2; 33,5; 51,3; 51,7; 55,0; 62,8; 83,5; 83,9; 127,0 (2C); 128,5 (4C); 128,9 (4C); 139,8 (2C).

EMAR (IES): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ 338,2120 [M+H], encontrado 338,2111 [M+H].

IV (ATR, amostra pura), ν (cm^{-1}): 404; 466; 527; 576; 616; 642; 696; 743; 844; 909; 1026; 1070; 1116; 1207; 1241; 1322; 1362; 1453; 1494; 1603; 2861; 2935; 3028; 3061; 3085; 3333.

6.12 Preparação de 4-(dialilamino)oct-2-ino-1,8-diol (55)

Em um tubo de pressão com capacidade para 15 mL e agitação magnética adicionou-se o aldeído **49** (1,1 mmol; 0,11 g; 0,12 mL), dialilamina (1,0 mmol; 0,01 g; 0,12 mL), trietilamina (2,0 mmol; 0,20 g; 0,28 mL), peneira molecular 4 Å triturada (0,3 g), álcool propargílico (2,0 mmol; 0,11 g; 0,12 mL), $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$ (0,1 mmol; 0,02 g; 10 mol %) e tolueno (2 mL). O tubo foi fechado e aquecido a 110°C , sob agitação, durante 5,5 horas. Ao término deste período a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (10 ml) e filtrada em *pad* de sílica gel e Celite[®] 545, que foi lavado com AcOEt (4 x 15 mL). Ao filtrado foram adicionados 15 mL de solução de NH_4OH (10%) em solução saturada de NH_4Cl e a mistura foi agitada aberta ao ar durante 30 minutos. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (4 x 5 mL) e o combinado de fases orgânicas foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando mistura de

acetato de etila / hexano (2:1) como eluente, fornecendo 0,17 g do composto **55** puro.

Óleo amarelado

Rendimento isolado: 72%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,40-1,68 (m, 6H); 2,89 (ddt, $J_1 = 14,1$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, $J_3 = 1,1$ Hz, 2H); 3,25 (ddt, $J_1 = 14,1$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 2H); 3,55 (tt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H) , 3,64 (t, $J_1 = 6,3$ Hz, 2H); 4,30 (d, $J_1 = 1,8$ Hz, 2H); 5,11 (ddt, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 1,0$ Hz, 2H); 5,20 (ddt, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 1,0$ Hz, 2H); 5,82 (dddd, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz; $J_3 = 7,9$ Hz, $J_4 = 4,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22,9; 32,3; 33,3; 51,1; 52,6; 54,0 (2C); 62,7; 83,5; 83,9; 117,5 (2C); 136,5 (2C).

EMAR (IES): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 238,1807 [M+H]; encontrado 238,1804 [M+H].

IV (ATR, amostra pura), ν (cm^{-1}): 578; 652; 735; 853; 910; 995; 1024; 1111; 1228; 1262; 1354; 1418; 1448; 1642; 2862; 2933; 3007; 3078; 3317.

6.13 Preparação de trifenilmetanamina (54)

Em um tubo de pressão com capacidade para 35 mL e agitação magnética adicionou-se cloreto de tritila (10 mmol; 2,79 g), diclorometano (20 mL), NH_4Cl (10 mmol; 0,53 g) e trietilamina (20 mmol; 0,20 g; 2,80 mL). O tubo foi fechado e a mistura foi mantida sob agitação intensa durante 24 horas. Ao término deste período a mistura reacional foi diluída em diclorometano (30 ml) e lavada com H_2O (2 x 15

mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). O combinado de fases orgânicas foi lavado com solução saturada de NaCl (1 x 15 mL), seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado diluindo-se o mesmo em éter etílico, refriando-se a solução resultante a 0°C e borbulhando-se $\text{HCl}_{(\text{g})}$ seco (gerado a partir de NaCl e H_2SO_4), sob agitação intensa, durante 20 min. O sólido formado foi filtrado, lavado com Et_2O e diluído em H_2O . Esta solução foi neutralizada pela adição de NaOH (solução a 10%) e extraída com diclorometano (5 x 10 mL). O combinado de fases orgânicas foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado em evaporador rotatório, fornecendo 1,41 g do composto **54** puro.

Sólido branco

Rendimento isolado: 62%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,27 (sl, 2H); 7,11-7,41 (m, 15H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 66,2; 126,6 (3C); 127,9 (6C); 128,1 (6C); 148,5 (3C).

Número CAS: 5824-40-8

7 Anexos

7.1 (S)-etil 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanoato (36)

7.1.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.1.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.2 (S)-etil 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal (37)

7.2.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 300 MHz

7.2.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz

7.3 2-(but-3-en-1-iloxi)tetrahidro-2H-pirano (17)

7.3.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.3.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.4 4-((tetrahydro-2H-piran-2-yl)oxy)butano-1,2-diol (18)

7.4.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.4.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.5.7 IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1} **7.5.8 EMAR (IES)**

7.6 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butan-1-ol (45)

7.6.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.6.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.6.3 IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}

7.6.4 EMAR (IES)

7.7 2-((2-metoxietoxi)metoxi)-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanal (46)

7.7.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.7.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.7.3 IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1} **7.7.4 EMAR (IES)**

7.8 5-(dibenzilamino)-6-((2-metoxietoxi)metoxi)-8-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)oct-3-in-1-ol (47)

7.8.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.8.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.8.3 IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1} **7.8.4 EMAR (IES)**

7.9 5-hidroxipentanal (49)

7.9.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.9.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.10 4-(dibenzilamino)oct-2-ino-1,8-diol (50)

7.10.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 500 MHz

7.10.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz

7.10.3 RMN de ^{13}C por DEPT-135, CDCl_3 , 125 MHz **7.10.4 RMN de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY), CDCl_3 , 500 MHz x 500 MHz**

7.10.5 RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), CDCl_3 , 500 MHz x 125 MHz

7.10.6 IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}

7.10.7 EMAR (IES)

7.11 4-(dialilamino)oct-2-ino-1,8-diol (55)

7.11.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 500 MHz

7.11.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 125 MHz

7.11.5 RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), CDCl_3 , 500 MHz x 125 MHz

7.11.6 IV (ATR), 400 a 4000 cm^{-1}

7.11.7 EMAR (IES)

7.12 *N*-(4-metoxifenil)tetrahydro-2*H*-piran-2-amina (53)

7.12.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.12.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

7.12.3 RMN de ^{13}C por DEPT-135, acetona- d_6 , 50 MHz **7.12.4 RMN de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C (HSQC), acetona- d_6 , 200 MHz x 50 MHz**

7.13 Trifenilmetanamina (54)

7.13.1 RMN de ^1H , CDCl_3 , 200 MHz

7.13.2 RMN de ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz

8 Referências

1. Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657.
2. Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784.
3. Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765, 767.
4. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
5. Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.
6. Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.
7. a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168 b) Dömling, A. *Org. Chem. Highlights* **2005**, 5 de abril (jornal eletrônico); c) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2005**.
8. Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 318.
9. a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 563; b) Brauch, S.; Gabriel, L.; Wertermann, B. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3387; c) Elders, N.; Van Der Born, D.; Hendricks, L. J. D.; Timmer, B. J. J.; Krause, A.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5856.
10. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
11. Oparin, A. I. *Proiskhozhedenie Zhizni*; Moscow, 1924. Reimpresso e traduzido in Bernal, J. D. *The Origin of Life*; Weidenfeld and Nicolson: London, 1967.
12. Haldane, J. B. S. *Rationalist Annual* **1929**, 148, 3.
13. Miller, S. L. *Science* **1953**, 117, 528.
14. Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
15. a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317.
16. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
17. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.
18. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
19. Robert, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, 762.
20. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. In *Molecules that Changed the World*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008, pp. 42-48.
21. Robert, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, p. 763, em tradução livre.
22. Ugi, I.; Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734.

23. a) Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3183; b) Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6823; c) Vacca, J. P.; Dorsey, B. D.; Guare, J. P.; Holloway, M. K.; Hungate, R. W.; Levin, R. B. *United States Patent Office*, US 5413999, 1995.
24. Askin, D.; Eng, K. K.; Rossen, K.; Purick, R. M.; Wells, K. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 673.
25. a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599; b) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3715.
26. Naoi, M.; Maruyama, W.; Youdim, M. B. H.; Yu, P.; Boulton, A. A. *Inflammopharmacology* **2003**, 11, 175.
27. Yu, P. H.; Davis, B. A.; Boulton, A. A. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3705.
28. Naoi, M.; Maruyama, W.; Shamoto-Nagai, M.; Yi, H.; Akao, Y.; Tanaka, M. *Mol. Neurobiol.* **2005**, 31, 81.
29. a) Birkmayer, W.; Knoll, J.; Riederer, P.; Ham, V.; Marton, J. *J. Neural Transm.* **1985**, 64, 113; b) Chen, J. J.; Swope, D. M.; Dashtipour, K. *Clin. Ther.* **2007**, 29, 1825.
30. Berry, M. D.; Boulton, A. A. *Neurotoxicol. Teratol.* **2002**, 24, 667.
31. Weinstock, M.; Bejar, C.; Wang, R. H.; Poltyrev, T.; Gross, A.; Finberg, J. P.; Youdim, M. B. *J. Neural. Transm. Suppl.* **2000**, 60, 157.
32. Harwood, L. M.; Vines, K. J.; Drew, M. G. B. *Synlett* **1996**, 1051.
33. Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3054.
34. Fischer, E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1497.
35. Takahashi, T.; Bao, F.; Gao, G.; Ogasawara, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3479.
36. Tuulmets, A.; Pallin, V.; Tammiku-Taul, J.; Burk, P.; Raie, K. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 701.
37. Rosas, N.; Sharma, P.; Alvarez, C.; Gomez, E.; Gutierrez, Y.; Mendez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8019.
38. Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1698.
39. Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Synlett* **2004**, 1472.
40. Aqui são citados apenas alguns exemplos selecionados: a) Gommermann, N.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5763; b) Wei, C.; Li, C.-J. *Chem.*

- Commun.* **2002**, 268; c) Satoshi, S.; Takashi, K.; Ishii, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2534; d) Carreira, E. M.; Fischer, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4319; e) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9584; f) Li, Z.; Wei, C.; Chen, L.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2443; g) Maggi, R.; Bello, A.; Oro, C.; Sartori, G.; Soldi, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1435; h) Li, P.-H.; Wang, L. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 1076; i) Zeng, T.; Chen, W.-W.; Cirtiu, C. M.; Moores, A.; Song, G.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2010**, 12, 570; j) Namitharan, K.; Pitchumani, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3, 411; k) Zhang, Y.; Li, P.; Wang, M.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4364; l) Chen, W.-W.; Bi, H.-P.; Li, C.-J. *Synlett* **2010**, 3, 475; m) Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7184.
41. a) Sreedhar, B.; Kumar, A. S.; Reddy, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1891; b) Dulle, J.; Thirunavukkarasu, K.; Mittelmeijer-Hazeleger, M. C.; Andreeva, D. V.; Shiju, N. R.; Rothenberg, G. *Green Chem.* **2013**, 15, 1238; c) Islam, S. M.; Jana, N. R.; Mondal, P.; Roy, A. S.; Sinha, A.; Salam, N. *RSC Adv.* **2014**, 4, 10001.
42. a) Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2405; b) Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4395; c) Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2005**, 10, 1315; d) Ju, Y.; Li, C.-J.; Varma, R. S. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 891.
43. a) Huang, B.; Yao, X.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1528; b) Deshmukh, S. H.; Roy, A.; Talukdar, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7536; c) Gurubrahamam, R.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1463; d) Periasamy, M.; Reddy, P. O.; Edukondalu, A.; Dalai, M.; Alakonda, L. M.; Udaykumar, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6067.
44. a) Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2535; b) Koradin, C.; Gommermann, N.; Polborn, K.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2797; c) Gommermann, N.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11418; d) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4380; e) Knöpfel, T.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971; f) Aschwanden, P.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2437; g) Shao, Z.; Pu, X.; Li, X.; Fan, B.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 225; h) Gurubrahamam, R.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1463; i) Naeimi, H.; Moradian, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 429.

45. Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.
46. Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743.
47. Para alguns exemplos, veja: a) Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804; b) Xu, Q.; Rozners, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2821; c) Lo, V. K.-Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529; d) Giles, R. L.; Sullivan, J. D.; Steiner, A. M.; Looper, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3116; e) Giles, R. L.; Nkansah, R. A.; Looper, R. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 261; f) Ramesh, S.; Nagarajan, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4890.
48. Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324.
49. a) Huma, H. Z. S.; Halder, R.; Kalra, S. S.; Das, J.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6485; b) Wei, C.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5749; c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naveenkumar, V.; Rao, S. R.; Nagaiah, K. *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 335; d) Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001; e) Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184.
50. Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1155.
51. Melgar, G. Z.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2271.
52. Carmona, R. C.; Wendler, E. P.; Sakae, G. H.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 117.
53. a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; b) Melo, E. B.; Gomes, A. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277.
54. Watson, A. A.; Fleet, G. W.; Asano, N.; Molyneux, R.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.
55. Para revisões veja a) Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579; b) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39.
56. Guenguerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.
57. Schneider, M. J.; Ungermach, F. S.; Broquist, H. P.; Harris, T. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 29.

58. McLain-Romero, J.; Creamer, R.; Zepeda, H.; Strickland, J.; Bell, G. *J. Anim. Sci.* **2004**, *82*, 2169.
59. Hino, M.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Adachi, K.; Shibata, T.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 926.
60. Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.
61. Molyneaux, R. J.; James, L. F. *Science* **1982**, *216*, 190.
62. Panter, K. E.; James, L. F.; Stegelmeier, B. L.; Ralphs, M. H.; Pfister, J. A. *J. Nat. Toxins* **1999**, *8*, 53.
63. Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 936.
64. Elbein, A. D.; Dorling, P. R.; Vosbeck, K.; Horisberger, M. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 1573.
65. a) Oredipe, O. A.; Furbert-Harris, P. M.; Laniyan, I.; Green, W. R.; White, S. L.; Olden, K.; Parish-Gause, D.; Vaughn, T.; Shrihar, R. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 445; b) Oredipe, O. A.; Furbert-Harris, P. M.; Laniyan, I.; Griffin, W. M.; Sridhar, R. *Int. Immunopharmacol.* **2003**, *3*, 1537.
66. a) Bashyal, B. P.; Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3083; b) Bennett, R. B.; Choi, J. R.; Montgomery, W. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580; c) Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7217; d) Mukai, C.; Sugimoto, Y.; Miyazawa, K.; Yamaguchi, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281; e) Buschmann, N.; Ruckert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325; f) Lindsay, K.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7774; g) Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609; h) Ceccon, J.; Greene, A.; Poisson, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739; i) Au, C. W.; Pyne, S. G.; Horne, G.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Kato, A.; Besra, G. S.; Gurcha, S.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 179; j) Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12555.
67. Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853.
68. Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325.
69. Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 609.
70. a) Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, 1987; Vol. 5, pp. 1–54; b)

- Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.
71. Robinson, K. M.; Rhinehart, B.L.; Ducep, J.-B.; Danzin, C. *Drugs Future* **1992**, *17*, 705.
72. Archibald, G.; Lin, C.-P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7968.
73. Park, C. P.; Lee, J. H.; Yoo, K. S.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2450.
74. Marshall, J. A.; Yanik, M. W.; Adams, N. D.; Ellis, K. C.; Chobanian, H. R. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 157.
75. Parham, W. E.; Anderson, E. L. *J. Am. Chem Soc.* **1948**, *70*, 4187.
76. Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
77. VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.
78. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
79. Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809.
80. Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558.
81. Holton, R. A. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Lindberg, T., Ed.; Academic Press: San Diego, 1991; Vol. 3, pp. 165-197.
82. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* **2007**, 4^a edição, John Wiley & Sons, New York.
83. Mulzer, J.; Schöllhorn, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 431.
84. Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 377.
85. Chaudary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 99.
86. Patschinski, P.; Zhang, C.; Zipse, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8348.
87. Halmos, T.; Montserret, R.; Filippi, J.; Antonakis, K. *Carbohydr. Res.* **1987**, *170*, 57.
88. More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.
89. Wendler, E. P. *Reações Multicomponentes na Preparação de Compostos Nitrogenados Polifuncionalizados*. **2010**. 261 p. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.

90. Carmona, R. C. *Estratégias Assimétricas em Reações de Acoplamento A³*. **2013**. 169 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo - SP. São Paulo, 2013.
91. Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790
92. Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.
93. Patsuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.
94. Para revisão da síntese deste e outros alcalóides indolizidínicos, veja Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139 e revisões anteriores.
95. Woods, G. F. J.; *Org. Synth.* **1947**, *27*, 43.
96. Belitz, H. D.; Grosch, W.; Schieberle, P. *Lehrbuch der Lebensmittelchemie* **2001**, 5^a edição, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
97. Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *2*, 446.
98. García-Mota, M.; Gómez-Díaz, J.; Novell-Leruth, G; Vargas-Fuentes, C.; Bellarosa, L; Bridier, B.; Pérez-Ramírez, J.; López, N. *Teor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 663.
99. Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89.
100. Fustero, S.; Bartolomé, A.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; Soler, J. G.; de Arellano, C. R. Fuentes, A. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2523.
101. Zhao, T.; Boltjes, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 639.
102. Karpf, M.; Trussardi, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2044.
103. Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibé, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109.
104. Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.
105. Gommerman, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2005**, *33*, 4175.
106. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals* **2003**, 5^a edição, Butterworth-Heinemann, Amsterdam.
107. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome: Evelyn Pucci Schevciw

Local e Data de Nascimento: São Paulo, SP, 24 de maio de 1985

Nome em Citações Bibliográficas: SCHEVCIW, E. P.

Sexo: Feminino

Idade: 29 anos

Endereço Profissional: Instituto de Química da Universidade de São Paulo - SP

Avenida Professor Lineu Prestes, 748 - B5, Sala 501

CEP 05508-900 - São Paulo, SP - Brasil

Telefone: 3091-9172

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2139090679413886>

Atuação Profissional

2011-2012: *Química de Projetos*

NGS Inspeções, Serviços Técnicos e Consultoria Ltda.

Santo André - SP

2009-2011: *Analista de Pesquisa e Desenvolvimento*

Química III

Corplab Serviços Analíticos Ambientais Ltda.

São Paulo - SP

2007-2008: *Supervisora do Laboratório de Voláteis*

Analista Química do Laboratório de Semi-Voláteis

Estagiária do Laboratório de Voláteis

Ceimic Análises Ambientais Ltda.

São Paulo - SP

Formação e Titulação

Formação Concluída

1992-1999: *Ensino Fundamental*

Colégio Nossa Senhora do Rosário
São Paulo - SP

2000-2002: *Ensino Médio*

Colégio Nossa Senhora do Rosário
São Paulo - SP

2003-2007: *Bacharelado em Química*

Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas
Bacharelado em Química com Atribuições em Biotecnologia
Instituto de Química da Universidade de São Paulo - SP
São Paulo - SP

Titulação em Andamento

2012-2014: *Mestrado em Química, com Ênfase em Síntese Orgânica*

Instituto de Química da Universidade de São Paulo - SP
São Paulo - SP

Publicações

Artigos Científicos

- CARMONA, R. C.; SCHEVCIW, E. P.; ALBUQUERQUE, J. L. P.; WENDLER, E. P.; DOS SANTOS, A. A. Joint use of microwave and glycerol-zinc (II) acetate catalytic system in the synthesis of 2-pyridyl-2-oxazolines. *Green Process. Synth.* **2013**, 2, 35.

Comunicações em Congressos

- BHERING, D. L.; TRINTINALIA, F. M.; IMAGAWA, F.; KATSUOKA, L.; SCHEVCIW, E. P.; FUJI, L. E.; COLLAZO, R. Desenvolvimento de metodologias rápidas para determinação de compostos orgânicos em análises ambientais. *In*: 32a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza - CE.
- FOGAÇA, A. C.; SCHEVCIW, E. P.; DAFFRE, S.; SILVA, A. M. Differential expression of bacteriocin-related genes of *Xylella fastidiosa* grown in high glucose concentration medium. *In*: XXIV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2006, Águas de Lindóia - SP.

Participações em Congressos

- 15th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis. Campos do Jordão - SP, Brasil, 2013.
- 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ. Fortaleza - CE, Brasil, 2009.
- I Encontro Técnico sobre Análises Ambientais - Corplab. São Paulo - SP, Brasil, 2009.
- XXXV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular - SBBq. Águas de Lindóia - SP, Brasil, 2006.
- XXIII Encontro Nacional dos Estudantes de Química - A Multidisciplinaridade da Química. São Carlos - SP, Brasil, 2004.
- XXI Semana da Química - A Química das Sensações. São Paulo - SP, Brasil, 2004.
- XX Semana da Química - A Química da Guerra. São Paulo - SP, Brasil, 2003.

Atividades Didáticas

- SCHEVCIW, E. P. Monitoria para Curso de Graduação: QFL2309 - Reatividade de Compostos Orgânicos, oferecida para alunos do curso de Engenharia da Escola Politécnica - USP. Supervisor: Prof. Dr. Jonas Gruber. IQ USP - SP, 2014.
- SCHEVCIW, E. P. Monitoria para Curso de Graduação: QFL2308 - Introdução à Química Orgânica, oferecida para alunos do curso de Engenharia da Escola Politécnica - USP. Supervisor: Prof. Dr. Claudio Di Vitta. IQ USP - SP, 2013.
- SCHEVCIW, E. P. Monitoria para Curso de Graduação: QFL0314 - Química Orgânica Experimental, oferecida para alunos do curso Integral de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP. Supervisor: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos. IQ USP - SP, 2013.

Prêmios

2008: Prêmio Lavoisier do Conselho Regional de Química – IV Região (Diploma de Honra ao Mérito) – maior média do curso de Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas.

Bolsas Obtidas

2012-2014: Reações de Acoplamento-A³ na Síntese de Desoxicastanospermina e Swainsonina.

Situação: Concluída

Integrante: Evelyn Pucci Schevciw

Financiador: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Outros Idiomas:

Inglês: Compreende bem, fala bem, lê bem, escreve bem.

Alemão: Compreende bem, fala bem, lê bem, escreve bem.

Espanhol: Compreende bem, fala razoavelmente, lê bem, escreve razoavelmente.