# UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

# ARIANE FERNANDES BERTONHA

Construção do esqueleto 6-aril indolizidínico a partir de α-clorocetonas derivadas da (S)-prolina:
Síntese da (S)-desoxiipalbidina.

# **Ariane Fernandes Bertonha**

# Construção do esqueleto 6-aril indolizidínico a partir de α-clorocetonas derivadas da (S)-prolina: Síntese da (S)-desoxiipalbidina.

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

# **Exemplar revisado**

O exemplar original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca do IQSC-USP

São Carlos

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura: Ariane F. Bertala Data: 17 de abril de 2014

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Bertonha, Ariane Fernandes

Construção do esqueleto 6-aril indolizidínico a partir de alfa-clorocetonas derivadas da (S)-prolina: Síntese da (S)-desoxiipalbidina. / Ariane Fernandes Bertonha. – São Carlos, 2014.

239 f.

Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica) – Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Carlos, 2014. Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Desoxiipalbidina. 2. Ipalbidina. 3. Esqueleto indolizidínico. 4. Alfaclorocetonas. I. Título.

\*\*Referências Bibliográficas conferidas pelo SB1/1QSC\*\*

A meus pais, Laerte	e Tania, e ao meu irmão compreensão e comp	o Arian pelo amor, dedicaç panheirismo de todos os di	ão, ias.

#### **Agradecimentos**

Tenho muito a agradecer aos meus pais, Laerte e Tania, que sempre depositaram em mim amor, carinho e confiança. Ao meu irmão Arian pela amizade, companheirismo e amor. E a todos os outros membros da nossa família, sejam eles de sangue ou de coração. Nossa família é nosso maior bem.

Não poderia deixar de agradecer também a todos os professores com quem cruzei durante a minha caminhada, que contribuíram com meu conhecimento e minha educação em toda sua plenitude. Os professores e ex-professores dos colégios E. M. E. F. "Maestro Antônio Amato" e E.E. "Achiles Malvezzi" de Potirendaba e também os professores do Instituto de Química de São Carlos que me abriram as portas para a química. Em especial ao professor Antonio Burtoloso pela paciência, dedicação, pelos ensinamentos e pela oportunidade oferecida.

Aos meus amigos de aqui e de acolá, pela ajuda, suporte, força e ombro amigo. Aos amigos do laboratório de Síntese Orgânica Professor Warner Bruce Kover: Barbara, Anna Maria, Meire, Edson, Rafael e Isac. Agradeço também o meu amigo Ives pela ajuda, pela companhia noites adentro e finais de semana no laboratório, pelo companheirismo e pelo carinho de sempre. Agradeço também aos ex-alunos do laboratório: Viviana, Leonardo e o titio Vagner; pelo suporte e amizade. E, não menos, aos técnicos do laboratório: João Pedro e Marília. A companhia de todos vocês é insubstituível.

Agradeço as organizações financiadoras pelo suporte e, em especial, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa concedida (2011/15903-0).

À CAQUI (Central de Análises Químicas Instrumentais) do IQSC, em particular, à Sylvana e ao André (responsáveis pelas análises e pelo equipamento de RMN), e ao Aldimar (responsável pelos equipamentos de Espectroscopia na região do IV). Ao professor Daniel e ao aluno Leandro Arrivetti, pelas análises de massas de alta resolução.

E ao Instituto de Química de São Carlos e funcioários, pelo apoio e estrutura. Bem como pela convivência destes 7 anos.

## O sonho

Sonhe com aquilo que você quer ser, porque você possui apenas uma vida e nela só se tem uma chance de fazer aquilo que quer.

Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.

Dificuldades para fazê-la forte.

Tristeza para fazê-la humana.

E esperança suficiente para fazê-la feliz.

As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.

Elas sabem fazer o melhor das oportunidades

que aparecem em seus caminhos.

A felicidade aparece para aqueles que choram.

Para aqueles que se machucam

Para aqueles que buscam e tentam sempre.

E para aqueles que reconhecem

a importância das pessoas que passaram por suas vidas.

(Clarice Lispector)

#### Resumo

A estrutura básica dos alcaloides indolizidínicos é formada por anéis bicíclicos de cinco e seis membros contendo um átomo de nitrogênio compartilhado na posição 4. Esse sistema de anéis possui grande destaque dentre os alcaloides, pois está presente em um grande número de compostos e apresenta um interessante perfil biológico. A ipalbidina, por exemplo, é um alcaloide indolizidínico com propriedades analgésicas e antioxidantes. Este composto possui estrutura química relativamente simples, entretanto, poucas são as rotas que apresentam sínteses curtas e divergentes, sendo apenas quatro delas enantiosseletivas. Assim, este trabalho de dissertação visa o estudo de uma nova estratégia sintética que permite a preparação da (+)-ipalbidina, bem como de outros alcaloides que possuem o sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3. Uma rota promitente para a síntese desses alcaloides (objetivo deste trabalho) é a obtenção do esqueleto indolizidínico a partir da reação de ciclização de uma α-clorocetona funcionalizada derivada do (S)-prolinal protegido (Boc e Cbz). As etapas chaves dessa estratégia são: uma reação de olefinação (Wittig), a preparação de αclorocetonas, adição do grupo aril a α-clorocetona e a conversão destas no esqueleto indolizidínico por uma reação de ciclização. A α-clorocetona pode ser preparada com rendimentos globais de 56% (Cbz) e 81% (Boc) a partir do (S)prolinal protegido em apenas 3 etapas: reação de olefinação, seguida de uma reação de redução da olefina obtida e a preparação da α-cloroacetona a partir do éster. A adição do grupo aril a α-clorocetona foi obtida tanto para o grupo Boc (40%) quanto para o grupo Cbz (42%). O α-cloroálcool protegido com Boc foi convertido no esqueleto indolizidínico por meio de uma reação "one-pot" de desproteção seguida de ciclização (80%). O produto de ciclização, por sua vez, foi convertido ao análogo inédito da (+)-ipalbidina, a (S)-desoxiipalbidina (30%). Essa estratégia levou a síntese da (S)-desoxiipalbidina em 6 etapas e com rendimento global de 8%. Cabe ressaltar que este tipo de abordagem utilizando α-clorocetonas nunca foi empregado na síntese de alcaloides indolizidínicos, sendo que esta estratégia também poderá ser aplicada a síntese total da (+)-ipalbidina e de outros alcaloides indolizidínicos tais como as fenantroindolizidinas.

#### **Abstract**

The basic structure of indolizidine alkaloids is formed by a five and sixmembered bicyclic ring containing one nitrogen atom shared at the 4 position. This ring system has great prominence among the alkaloids, it is present in a large number of compounds and possess interesting biological profiles. Ipalbidine, for example, is an indolizidine alkaloid with analgesic and anti-oxidant properties. Although this compound has a relatively simple chemical structure, only four enantioselective synthesis are described for this compound. Thus, this dissertation aims to study a new synthetic strategy that allows the preparation of (+)-ipalbidine, as well as other alkaloids having the system 4- azabicyclo[4.3.0]non-3-ene with a phenolic substituent in position 3. A possible interesting route for the synthesis of these alkaloids is to obtain the indolizidine skeleton from a cyclization reaction using a functionalized α-chloroketone (derivative of protected (S)-prolinal (Boc and Cbz)). The key steps of this strategy are: an olefination reaction (Wittig), the preparation of  $\alpha$ -chloroketones, addition of aryl group to the  $\alpha$ -chloroketones and converting them into the indolizidine skeleton by a cyclization reaction. The  $\alpha$ -chloroketones were prepared with overall yields varying from 56 % (Cbz) to 81% (Boc) starting from protected (S)-prolinal in just three steps: olefination reaction, followed by a reduction reaction of the obtained olefin and preparation of the  $\alpha$ -chloroketone from an ester . The addition step of the aryl group to α-chloroketone was obtained for both Boc (40%) and Cbz (42%) groups. The Boc-protected α-chloroalcohol was converted to indolizidine skeleton through an "one-pot" deprotection reaction, followed by a cyclization reaction (80 %). The cyclization product, in turn, was converted to the novel (+)-ipalbidine analog, (S)-desoxyipalbidine (30 %). This strategy led to the synthesis of (S)-desoxyipalbidine in 6 steps and overall yield of 8 %. It is noteworthy that this type of approach using α-chloroketones was never employed in the synthesis of indolizidine alkaloids, and that strategy can be applied also to the total synthesis of (+)-ipalbidine and other indolizidine alkaloids such phenanthroindolizidine.

# Lista de Esquemas

Esquema 1. Rota biossintética para alcaloides indolizidínicos27
Esquema 2. Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Zhujin Liu e colaboradores
Esquema 3. Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores38
Esquema 4. Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores39
Esquema 5. Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Georg e Niphakis40
Esquema 6. Estratégia empregada para a síntese da (+)-ipalpidina de Pansare e colaboradores41
Esquema 7. Reação de Arndt-Eistert para a preparação de α-clorocetonas43
<b>Esquema 8.</b> Reação para a preparação de α-clorocetonas sem o uso de diazometano44
Esquema 9. Análise retrossintética da proposta para obtenção do sistema indolizidínico presente na (+)-ipalbidina46
Esquema 10. α-Clorocetonas sintetizadas nesse trabalho
Esquema 11. Preparação do α-bromo-éster (23)50
Esquema 12. Preparação da fosforana (22)50
Esquema 13. Estruturas de ressonância para os ilídeos estabilizados e para os ilídeos não estabilizados
Esquema 14. Preparação do aldeido protegido com Cbz (26)53
Esquema 15. Mecanismo da reação de Wittig para ilídeos estabilizados55
<b>Esquema 16.</b> Reação de Wittig, preparação do éster α.β-insaturado ( <b>27</b> )

Esquema 17. Reações de hidrogenação com Mg <sup>0</sup> /MeOH, formação do éster (28)
Esquema 18. Reação de conversão do éster (28) na α-clorocetona (29)63
<b>Esquema 19.</b> Proposta para o mecanismo de formação da α-clorocetona64
Esquema 20. Conversão da α-clorocetona (29) na aminocetona (30)68
Esquema 21. Modelo utilizado para avaliação metodológica, (S)-desoxiipalbidina (31)
<b>Esquema 22.</b> Diastereoisomeros formados pela inserção do anel aromático a α-clorocetona e a formação da ( <i>S</i> )-desoxiipalbidina ( <b>31</b> )69
<b>Esquema 23.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>32</b> ) utilizando fenillítio em Et <sub>2</sub> O
Esquema 24. Possível reação lateral da adição do organolítio, reação de enolização
<b>Esquema 25.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>32</b> ) utilizando fenillítio, CeCl <sub>3</sub> em THF
Esquema 26. Equilíbrio do reagente de Grignard em solução, "Equilíbrio de Schlenk"
Esquema 27. Propostas mecanísticas para a reação de Grignard74
<b>Esquema 28</b> . Reação para obtenção do composto ( <b>32</b> ) utilizando brometo de fenil magnésio em THF
<b>Esquema 29.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>20</b> ) utilizando brometo de fenil magnésio (0,95 equivalentes) em Et <sub>2</sub> O
<b>Esquema 30.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>32</b> ) utilizando brometo de fenil magnésio (1,0 equivalente) em Et <sub>2</sub> O
<b>Esquema 31.</b> Diastereosseletividade da adição de nucleófilos a aldeídos e cetonas quirais: modelo de Felkin-Anh

Esquema 32. Reação de remoção do grupo de proteção Cbz seguida d ciclização83
Esquema 33. Reação de ciclização a partir do α-cloroálcool (32)83
Esquema 34. Reação de ciclização a partir do α-cloroálcool (32)84
Esquema 35. Preparação do aminoaldeído protegido com Boc
<b>Esquema 36.</b> Reação de Wittig, preparação do éster α,β-insaturado ( <b>37</b> )86
Esquema 37. Reações de hidrogenação com Ni2B, formação do éster (39)92
<b>Esquema 38.</b> Reação para a obtenção da α-clorocetona ( <b>40</b> )9
Esquema 39. Estratégia para caracterizar o produto de ciclização100
<b>Esquema 40.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>44</b> ) utilizando brometo d fenilmagnésio (1,0 equivalentes) em Et <sub>2</sub> O10
<b>Esquema 41.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>44</b> ) utilizando brometo d fenilmagnésio (1,1 equivalente) em Et <sub>2</sub> O102
<b>Esquema 42.</b> Reação para obtenção do composto ( <b>44</b> ) utilizando brometo d fenilmagnésio (1,2 equivalente) em Et <sub>2</sub> O102
<b>Esquema 43.</b> Reação de adição a carbonila utilizando brometo de fenil magnési (1,5 equivalente), CeCl <sub>3</sub> (1,5 equivalente) em Et <sub>2</sub> O108
<b>Esquema 44.</b> Proposta do estado de transição para a adição do reagente d Grignard a α-clorocetona ( <b>40</b> ) na presença de CeCl <sub>3</sub> 109
Esquema 45. Reação de remoção do grupo de proteção Boc seguida d ciclização11
Esquema 46. Reação de desproteção com TMSCI e MeOH, e ciclização a partir d α-cloroálcool (32)11
Esquema 47. Reação de desproteção com TMSOTf em DCM, e ciclização a part do α-cloroálcool (44)11.

Esquema 48. Reação de desproteção com TMSCI, PhOH e DCM, e ciclização a
partir do α-cloroálcool (44)113
<b>Esquema 49.</b> Reação de desproteção do α-cloroálcool ( <b>44</b> ) com TMSCI e MeOH114
Esquema 50. Reação de ciclização a partir do cloridrato (45), método A117
Esquema 51. Reação de ciclização a partir do cloridrato (45), método B117
Esquema 52. Reação de eliminação, síntese da (S)-desoxiipalbidina121
Esquema 53. Proposta para síntese do reagente de Grignard (55)125
Esquema 54. Proposta alternativa para síntese do reagente de turbo Grignard (56)
Esquema 55. Mecanismo de troca Mg/Br para a formação de reagentes turbo Grignard
Esquema 56. Proposta para a síntese da (+)-ipalbidina (1)
Esquema 57. Preparação do fosfonato (5)127
Esquema 58. Reação de HWE para obtenção do composto (48)
Esquema 59. Estratégia sintética para obtenção da (+)-antofina129

# Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura básica de alcaloides indolizidínicos, 4-aza-biciclo-[4.3.0]
nonano2
Figura 2. Comparativo entre as suas estruturas básicas
Figura 3. Principais estratégias para a síntese do esqueleto indolizidínico29
Figura 4. Exemplos de síntese do esqueleto indolizidínico
Figura 5. Estrutura da (+)-ipalbidina e da (+)-ipalbina33
Figura 6. Flor e semente da <i>Ipomoea alba L</i>
Figura 7. Estrutura da ipomina e seus derivados34
<b>Figura 8.</b> Sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico n posição 3 presente nas fenantroindolizidinas e na ipalbidina35
Figura 9. Exemplos de fenantroindolizidinas3
Figura 10. Abordagens sintéticas para a (+)-lpalbidina3
Figura 11. Configuração cisóide de α-halocetonas42
Figura 12. Configuração Cis de α-halocetonas43
Figura 13. Sítios reativos de α-halocetonas45
<b>Figura 14.</b> Produtos naturais que podem ser obtidos com a aplicação da estratégi estudada
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do éster α,β-insaturado ( <b>27</b> ) (mistura d rotâmeros em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).
<b>Figura 16.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do éster α,β-insaturado ( <b>27</b> (mistura de rotâmeros em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)
<b>Figura 17.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do éster α,β-insaturado ( <b>27</b> (mistura de rotâmeros em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)

<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do éster ( <b>28</b> ) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)61
<b>Figura 19.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do éster ( <b>28</b> ), relação entre os diastereoisômeros obtidos
<b>Figura 20.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do éster ( <b>28</b> ) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)62
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do diastereoisômero mais polar da α-clorocetona ( <b>29</b> ) (em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)66
<b>Figura 22.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do diastereoisômero mais polar da α-clorocetona ( <b>29</b> ) (em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)67
Figura 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do α-cloroálcool (32) (em CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)78
Figura 24. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do α-cloroálcool (32) (em CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz)
Figura 25. Espectro de IV do α-cloroálcool (32) (pastilha de KBr)79
Figura 26. Aplicação do modelo de Felkin-Ahn para os dois diastereoisômeros da α-clorocetona: produto de Felkin e Anti-Felkin82
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do éster α,β-insaturado ( <b>37</b> ) (em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)87
<b>Figura 28.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do éster α,β-insaturado ( <b>37</b> ) (em CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz)88
<b>Figura 29.</b> Cromatograma do éster α,β-insaturado protegido com Boc ( <b>38</b> ) obtido a partir da (±)-prolina90
Figura 30. Cromatograma do éster α,β-insaturado protegido com Boc (37) obtido a partir da (S)-prolina91
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do éster ( <b>39</b> ) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)94

<b>Figura 32.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do éster ( <b>39</b> ) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 101 MHz)95
<b>Figura 33.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do éster ( <b>39</b> ) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)96
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o diastereoisômero mais polar da α-clorocetona ( <b>40</b> ) (em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)98
<b>Figura 35.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C para o diastereoisômero mais polar da α-clorocetona ( <b>40</b> ) (em CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz)99
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do α-cloroálcool ( <b>44</b> ) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)
<b>Figura 37.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do α-cloroálcool ( <b>44</b> ) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 101 MHz)105
Figura 38. Aplicação do modelo de Felkin-Ahn para os dois diastereoisômeros da α- clorocetona: produto de Felkin e Anti-Felkin105
<b>Figura 39.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C da α-clorocetona ( <b>44</b> ) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 101 MHz)106
Figura 40. Espectro de IV do α-cloroálcool (44) (pastilha de KBr)107
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H cloridrato ( <b>45</b> ) (mistura de diastereoisômeros, em CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)115
<b>Figura 42.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do cloridrato (45) (em CDCl <sub>3</sub> , 101 MHz)116
Figura 43. Espectro de IV do cloridrato (45) (pastilha de KBr)116
Figura 44. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do aminoálcool (32) (em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)120
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da ( <i>S</i> )-desoxiipalbidina ( <b>31</b> ) (em CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz)
<b>Figura 46.</b> Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C da (S)-desoxiipalbidina ( <b>31</b> ) (em CD <sub>3</sub> OD, 101 MHz)124

Figura 47. Espectro de IV da (S)-desoxiipalbidina (31) (filme líquido sobre pastilh	າa
de silício)12	4
Figura 48. Obtenção de várias fenantroindolizidinas a partir de um mesm	10
intermediário em comum13	0

# Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação entre as sínteses existentes e as propostas do trabalho para         a síntese da (+)-ipalbidina
Tabela 2. Fatores que influenciam a formação de olefinas E ou Z55
<b>Tabela 3.</b> Valores de $\delta^H$ (ppm) e $J$ (Hz) para o éster α,β-insaturado (27) (mistura de rotâmeros em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)56
<b>Tabela 4.</b> Valores de $\delta^{H}$ (ppm) e $J$ (Hz) para o composto ( <b>28</b> ) (mistura de diastereoisômeros DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)60
<b>Tabela 5.</b> Valores de $\delta^{H}$ (ppm) e $J$ (Hz) para o diastereoisômero mais polar do composto ( <b>29</b> ) (em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)65
Tabela 6. Resumo das condições avaliadas para inserção do anel aromático ac         composto (29)
<b>Tabela 7.</b> Valores de $\delta^{H}$ (ppm) e $J$ (Hz) para o α-cloroálcool ( <b>32</b> ) (em CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)78
<b>Tabela 8.</b> Valores de $\delta^{H}$ (ppm) e $J$ (Hz) para o composto (37) (mistura de rotâmeros em CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)86
Tabela 9. Dados do cromatograma da figura 3290
Tabela 10. Dados do cromatograma da figura 3491
<b>Tabela 11.</b> Valores de $\delta^H$ (ppm) e $J$ (Hz) para o éster ( <b>39</b> ) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)93
<b>Tabela 12.</b> Valores de $\delta^H$ (ppm) e $J$ (Hz) para o diastereoisômero mais polar da $\alpha$ -clorocetona ( <b>40</b> ) (em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)97
<b>Tabela 13.</b> Valores de $\delta^H$ (ppm) e $J$ (Hz) para o α-cloroálcool ( <b>44</b> ) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D <sub>6</sub> , 90°C, 400 MHz)

Tabela 14. Condições avaliadas para inserção do anel aromático ao compo           (44)1	
<b>Tabela 15.</b> Valores de $\delta^H$ (ppm) e $J$ (Hz) para o composto (45) (mistura diastereoisômeros, em CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)1	de
<b>Tabela 16.</b> Valores de δ <sup>H</sup> (ppm) e <i>J</i> (Hz) para o aminoálcool (32) (em CDCl <sub>3</sub> , 5 MHz)1	
<b>Tabela 17.</b> Valores de $\delta^H$ (ppm) e $J$ (Hz) para a (S)-desoxiipalbidina (31) (em CD0 400 MHz)1	

# Lista de Abreviaturas e Siglas

2d - dois dubletos AcOH - ácido acético AcOEt - acetato de etila Bn - benzil Boc - terc-butoxicarbonil Cbz - carbobenziloxi CCD - cromatografia em camada delgada d - dubleto dd - duplo dubleto ddd - duplo duplo dubleto DCM - diclorometano DIBAL - diisobutil alumínio hidreto DMF - dimetilformamida DMSO - dimetilsulfóxido dq - duplo quarteto dt - duplo tripleto eq. - equivalente Et - grupo etila Et<sub>2</sub>O – éter dietílico Hz - Hertz IC<sub>50</sub> - concentração necessária para inibir 50% da atividade IV - infravermelho J - constante de acoplamento LDA - diisopropilamideto de lítio major. - majoritário minor. - minoritário MHz - Megahertz m - multipleto

PMA - Phosphomolybdic Acid (ácido fosfomolíbdico)

Me - grupo metila

Ph - grupo fenila

ppm - partes por milhão

Py - Piridina

Rf - fator de retenção

RMN de <sup>13</sup>C - ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de <sup>1</sup>H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s - singleto

s/ - singleto largo

t - tripleto

THF - tetraidrofurano

TMS - tetrametilsilano

TMSCI - cloreto de trimetilsilano

TMSOTf – triflato de trimetilsilano

UV - ultravioleta

δ - deslocamento químico

# Sumário

1 Introdução	25
1.1 Alcaloides indolizidínicos	25
1.1.2 Abordagens sintéticas para esqueletos indolizidínicos	28
1.2 O alcaloide indolizidínico (+)-lpalbidina e compostos relacionados	33
1.2.1 Abordagens síntéticas para a (+)-Ipalbidina	36
1.2.1.1 Síntese de Zhunjin Liu e colaboradores	36
1.2.1.2 Síntese de Honda e colaboradores	37
1.2.1.3 Síntese de Georg e Niphakis	39
1.2.1.4 Síntese de Pansare e colaboradores	41
1.3 α-Clorocetonas: síntese e reatividade	42
2. Objetivos	46
2.1 Justificativa do objetivo	48
2.2 Considerações gerais	49
3. Resultados e Discussão	50
3.1 Reagente de olefinação	50
3.2 Rota para a síntese da (+)-ipalbidina: Cbz como grupo de proteção	51
3.2.1 Preparação do <i>N</i> -Cbz-S-prolinal	51
3.2.2 Reação de olefinação	54
3.2.3 Reação de hidrogenação	59
3.2.4 Formação da ligação C-C: preparação da α-clorocetona	63
3.2.5 Avaliação da ciclização a partir da α-clorocetona	67

3.2.6 Reação de inserção do anel aromático a α-clorocetona68
3.2.6.1 Organolítio69
3.2.6.2 Reação de Grignard72
3.2.7 Reação de remoção do grupo de proteção e ciclização "one-pot"82
3.3 Rota para a síntese da (+)-ipalbidina: Boc como grupo de proteção85
3.3.1 Preparação do <i>N</i> -Boc-S-prolinal85
3.3.2 Reação de olefinação86
3.3.2.1 Estudo de epimerização para o éster α,β-insaturado88
3.3.3 Reação de hidrogenação92
3.3.4 Formação da ligação C-C: preparação da α-clorocetona96
3.3.5 Avaliação da ciclização a partir da α-clorocetona99
3.3.6 Reação de inserção do anel aromático a α-clorocetona100
3.3.6.1 Reação de Grignard sem aditivo101
3.3.6.2 Reação de Grignard com CeCl <sub>3</sub> 107
3.3.7 Reação de remoção do grupo de proteção e ciclização "one-pot"110
3.3.8 Reação de eliminação, síntese da (S)-desoxiipalbidina120
3.4. Perspectivas125
3.4.1. (+)-Ipalbidina125
3.4.2. (+)-Antofina
<b>4 Conclusões</b>
5 Parte experimental132
5.1 Preparação do reagente de olefinação (Reagente de Wittig)133
5.1.1 Síntese do éster (±) 2-bromopropanoato de etila <sup>61</sup>

	5.1.2 Preparação da fosforana (reagente de Wittig) <sup>59</sup>	133
5.2 C	ompostos protegidos com o grupo Cbz	135
	5.2.1 Síntese do Cbz-prolinal	135
	5.2.1.1 Reação de proteção da (S)-prolina com Cbz <sup>62</sup>	135
	5.2.1.2 Reação de redução com NaBH <sub>4</sub> /BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub> <sup>63</sup>	136
	5.2.1.3 Reação de oxidação de Swern <sup>64</sup>	137
	5.2.2 Reação de Wittig	138
	5.2.3 Reação de hidrogenação com Mg <sup>0</sup> /MeOH <sup>69</sup>	139
	5.2.4 Reação de formação de α-clorocetona <sup>53</sup>	140
	5.2.5 Reação de formação do <i>N</i> -Cbz-α-cloroálcool	141
	5.2.5.1 Reação de adição de organolítio a <i>N</i> -Cbz-α-clorocetona	141
	5.2.5.2 Reação sem aditivo	142
	5.2.5.3 Reação utilizando CeCl <sub>3</sub> como aditivo <sup>71</sup>	142
	5.2.5.4 Reação de adição do reagente de Grignard a clorocetona	
	5.2.6 Reações de desproteção e ciclização "one-pot" a partir do cloroálcool	
	5.2.6.1 Método com Pd(OH <sub>2</sub> )/C <sup>78</sup>	144
	5.2.6.2 Método com Pd/C <sup>79</sup>	144
5.3 C	ompostos protegidos com o grupo Boc	145
	5.3.1 Síntese do Boc-prolinal	145
	5.3.1.1 Reação de proteção da (S)-prolina com Boc <sup>80</sup>	145
	5.3.1.2 Reação de redução com NaBH <sub>4</sub> /BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub> <sup>63</sup>	146

	5.3.1.3 (	Oxidação de	Parikh	-Doering <sup>81</sup>				147	
	5.3.2 Re	ação de Wi	ttig		•••••			148	
	5.3.3 (Ni <sub>2</sub> B) <sup>82</sup> .	•		hidrogenação				•	
	5.3.4 Re	ação de for	mação	de α-clorocetona <sup>s</sup>	53			149	
	5.3.5 Re	ação de cic	lização	a partir da N-Boo	:-α-cloroc	etona <sup>83</sup>		150	
	5.3.6 Reação de adição do reagente de Grignard a N-Boc-α-clorocetona15								
	5.3.6.1 F	Reação sem	aditivo	·				151	
	5.3.6.2 F	Reação utiliz	ando C	CeCl <sub>3</sub> como aditivo	o <sup>73</sup>			151	
		•	-	teção e ciclizaçã	•	•			
	5.3.7.1 N	Método com	PhOH/	TMSCI/solução d	e NaOH	10% <sup>85</sup>		153	
	5.3.7.2 N	Método com	MeOH	/TMSCI/solução d	de NaHC	O <sub>3</sub> <sup>84</sup>		154	
	5.3.7.3 N	Método com	TMSO	Tf/solução de Na	HCO3 <sup>85</sup>			155	
	5.3.7.4 N	Método com	MeOH	/TMSCI e Na <sub>2</sub> CO	₃, NaI, Cl	H₃CN em r	efluxo	155	
	5.3.8 Re	ação de elir	ninação	o: formação da de	esoxiipalb	oidina <sup>86</sup>		157	
6 Ref	erências.							158	
7 Ane	exo							168	

# 1 Introdução

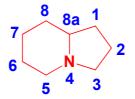
#### 1.1 Alcaloides indolizidínicos

Os alcaloides, termo introduzido em 1818 pelo químico alemão Wilhelm Meissner, são compostos de caráter básico que possuem normalmente um átomo de nitrogênio ligado a um anel e compõem um grupo de substâncias naturais. A IUPAC Recommendations (1995) define o termo alcaloides como: "Um alcaloide é um composto básico contendo um átomo de nitrogênio (principalmente heterocíclico) ocorrendo principalmente no reino vegetal (mas não excluindo os de origem animal). Aminoácidos, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açucares aminados e os antibióticos não são normalmente considerados como alcaloides. Por extensão, certos compostos neutros biogeneticamente relacionados com alcaloides básicos estão incluídos".

Esta classe de compostos possui uma vasta variabilidade tanto em sua origem quanto em sua estrutura química ou ação farmacológica. Os esqueletos mais comuns encontrados entre os alcaloides são os sistemas bicíclicos. Dentre eles, estão os alcaloides indolizidínicos.

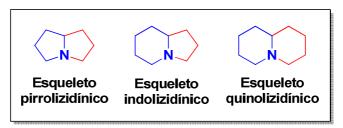
Dentre a vasta variedade de alcaloides presentes na natureza, os alcaloides indolizidínicos estão entre a mais importante classe de heterocíclicos nitrogenados. A estrutura básica desses alcaloides é formada por anéis bicíclicos de cinco e seis membros contendo um átomo de nitrogênio na fusão dos anéis, podendo apresentar diferentes estados de oxidação (figura 1).

**Figura 1.** Estrutura básica de alcaloides indolizidínicos, 4-aza-biciclo-[4.3.0]-nonano.



Os esqueletos indolizidínicos são encontrados em grande profusão na natureza e constituem a maior classe de inibidores de glicosidases.<sup>1</sup> Juntamente com os alcaloides quinilizidínicos (anéis bicíclicos de 6 membros, figura 2), os alcaloides indolizidínicos formam a base estrutural de muitos outros alcaloides de maior complexidade (esqueletos policíclicos) e cerca de 25 a 30% de todos os alcaloides conhecidos incorporam a substrutura desses anéis bicíclicos à sua estrutura.<sup>2</sup> Em termos estruturais, os alcaloides indolizidínicos aparecem como um híbrido entre os alcaloides pirrolizidínicos e quinolizidínicos<sup>3</sup> (figura 2).

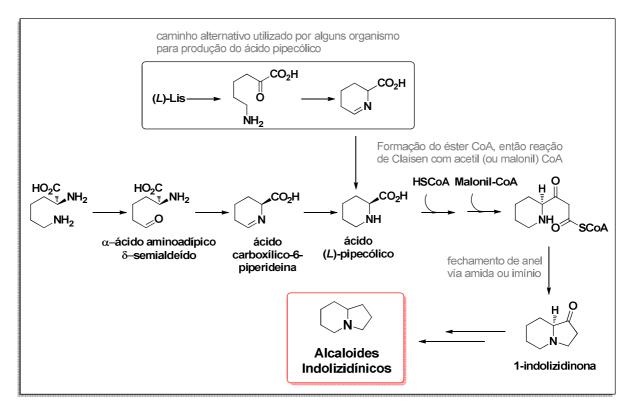
Figura 2. Comparativo entre as suas estruturas básicas.



Os alcaloides indolizidínicos possuem um interessante perfil biológico, o qual inclui propriedades antibacterianas, antitumorais, antivirais e antidiabéticas.<sup>3</sup> Dentre os alcaloides indolizidínicos, destacam-se as fenantroindilizidinas (pertencentes às famílias *Asclepiadaceae* e *Moraceae*), a ipalbidina (*Ipomoea alba L.*) e indolizidinas mais simples, tais como: a castanospermina (*Castanospermun australe*), a swainsonina (*Swainsona canescen*) e a lentiginosina (*Astragalus lentiginosus*).<sup>4</sup> As indolizidinas podem ainda ser encontradas em uma miríade de fontes. A maioria das indolizidinas naturais conhecidas foram isoladas de espécies do gênero *Dendrobates* (sapos), *Monomorium* (formigas), *Dendrobium* (orquídeas) e plantas das famílias *Tylophora* e *Leguminosae*.<sup>2</sup>

Em sua grande maioria, os alcaloides tem sua origem biossintética fundamentada em  $\alpha$ -aminoácidos. Os alcaloides indolizidinicos tem como percursor natural para sua biossíntese o aminoácido (L)-lisina, porém a sua origem deriva do ácido (L)-pipecólico que é um derivado. O ácido (L)-pipecólico é o primeiro intermediário chave da biossíntese. Duas rotas para a obtenção do ácido pipecólico são conhecidas na natureza e estas diferem no que diz respeito à origem do átomo de nitrogênio (esquema 1), o qual pode ser originário do grupo  $\alpha$ - ou  $\epsilon$ -amino da (L)-

lisina. Para a biossíntese dos alcaloides indolizidínicos, o ácido pipecólico é formado através da reação entre os grupos aldeido e amina com retenção do átomo de nitrogênio do grupo α-amino. O ácido pipecólico atua como um iniciador para a extensão de cadeia do malonato, incorporando uma unidade de carbono. A indolizidinona pode então ser produzida por meio de reações simples como mostrado no esquema 1.



Esquema 1. Rota biossintética para alcaloides indolizidínicos.

Fonte: DEWICK, P. M. Medicinal natural products:a biosynthetic approach. 3rd Edition. New York: John Wiley. 250p.<sup>3</sup>

Devido a grande diversidade estrutural dos alcaloides indolizidínicos e suas relevantes atividades biológicas, essa classe de alcaloides é alvo de inúmeros esforços sintéticos e diversas revisões sobre a preparação dessas substâncias estão disponíveis na literatura.<sup>5–21</sup>

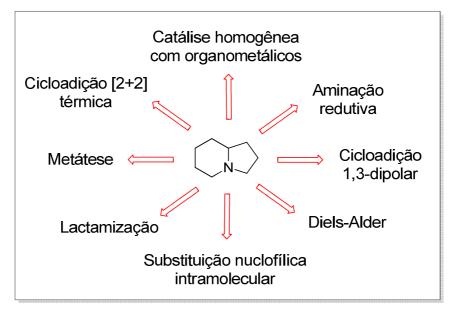
#### 1.1.2 Abordagens sintéticas para esqueletos indolizidínicos

Devido à variada e frequentemente intensa atividade biológica, essas substâncias são alvos de interesse farmacológico e medicinal. No entanto, a maioria dos alcaloides são obtidos em apenas pequenas quantidades a partir de fontes naturais.<sup>22</sup> Em muitos casos, a realização de estudos farmacológicos mais completos só é possível após a síntese total do composto natural.

No entanto, o interesse sintético da preparação de alcaloides indolizidínicos se estende muito além das suas atividades biológicas. Alvos sintéticos populares, os alcaloides indolizidinicos auxiliam no desenvolvimento de novos métodos sintéticos e estratégias para a construção de sistemas heterocíclicos de nitrogênio. Esforços consideráveis estão sendo investidos no desenvolvimento de métodos para preparar estes sistemas bicíclicos, em especial, para a fixação estereocontrolada de substituintes no anel.

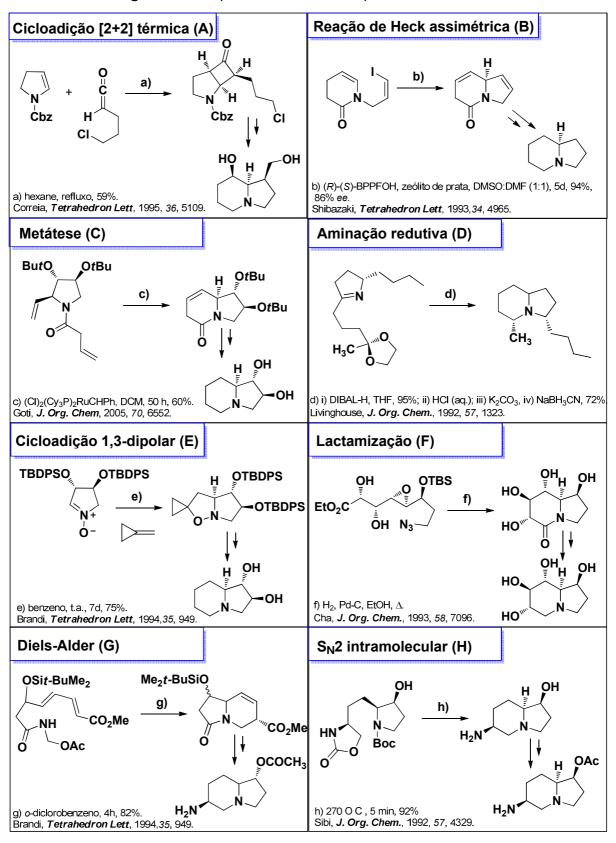
Como a amplitude da química de alcaloides indolizidínicos é vasta, várias são as estratégias utilizadas para a construção deste esqueleto. Realizando uma busca na literatura, pode-se observar que os métodos mais usuais para a formação de indolizidínas são: metátese de olefinas na presença de catalisadores de Grubbs, catálise homogênea com organometálicos, cicloadição [2+2] térmica a partir de cetenos, aminação redutiva, reação de Diels-Alder, lactamização, cicloadição 1,3-dipolar via nitronas e sulfonas e substituição nucleofílica intramolecular (figura 3).

Figura 3. Principais estratégias para a síntese do esqueleto indolizidínico.



Alguns desses métodos poderiam se encaixar tanto em uma classe de reações quanto em outra, ou mesmo pertencer a mais de uma. Entretanto, para fins didáticos, optou-se por classificá-las tendo como base a etapa de fechamento de anel. Na figura 4 é mostrado exemplos para cada uma dessas estratégias.

Figura 4. Exemplos de síntese do esqueleto indolizidínico.



Das diversas ferramentas sintéticas que estão disponíveis, a construção de esqueletos indolizidínicos através de cicloadições [2+2] térmicas merece destaque. Uma variante bastante interessante neste caso é a utilização de cetenos em reações de cicloadição a olefinas. <sup>22</sup> Os cetenos apresentam uma larga faixa de reatividade, a qual é afetada diretamente por substituintes ligados a função cumuleno. <sup>22</sup> Um exemplo de aplicação da química de cetenos na construção de indolizidinas é o trabalho desenvolvido por Correia *et al.* <sup>23</sup> Utilizando reações de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e alquilcetenos funcionalizados obteve-se a formação do aduto endo-azabiciclo ciclobutanona que, após outras transformações, leva a síntese racêmica de alcaloides indolizidínicos e pirrolizidínicos (figura 4, A).

O emprego de organometálicos em catálise homogênea também é bastante usual na química de indolizidinas, principalmente para a formação de ligações C-C entre dois carbonos  $sp^2$ . A regiosseletividade das reações de Heck depende fundalmentalmente das condições da reação, as quais determinam se a reação ocorre via mecanismo cátionica ou neutra. Um exemplo importante dessa classe de reações é a reação de Heck. Em 1993, Shibasaki *et al.*<sup>24</sup> realizaram a síntese do esqueleto indolizidínico utilizando reação de Heck intramolecular assimétrica com enantiosseletividade de 86% de *ee* (figura 4, B).

Outro poderoso método de preparação de compostos carbociclos e heterociclos é a reação de fechamento de anel por metátese intramolecular, utilizando catalisadores de Grubbs. Um exemplo de emprego dessa classe de reações é a síntese do alcaloide indolizidico (+)-lentiginosina, realizada por Goti *et al.*<sup>25</sup> Neste trabalho, o esqueleto indolizidino é obtido pela reação de fechamento de anel utilizando catalisadores de Grubb's de primeira geração (figura 4, C).

Não menos importante, as reações envolvendo o ataque nucleofílico de aminas livres também são amplamente utilizadas na química de alcaloides indolizidinicos. A figura 4 trás dois exemplos de aminas agindo como nucleófilos nas reações de aminação redutiva (D) e lactamização (F). A aminação redutiva envolve a redução de uma imina à amina. Livinghouse *et al.*<sup>26</sup> utilizaram a redução de uma imina para a formação do esqueleto de 6 membros do indolizidina (+)-monomorina em uma reação de substituição nucleofílica. As reações de lactamização por sua vez envolvem o ataque nucleofílico de aminas a grupos funcionais carbonílicos levando a formação de lactamas. As aminas envovolvidas em reações de lactamização podem ser provenientes de iminas ou não. Um exemplo interessante da formação de

lactamas para a síntese de indolizidinas é a descrita por Cha *et al.*<sup>27</sup> Neste caso, o anel biciclo é formado pela reação em cascata iniciada pela redução da função azida do intermidiário chave à amina, a qual resultou em duas ciclizações consecutivas (lactamização e abertura de epóxido) levando a formação da indolizidina de interesse (figura 4, D e F).

As cicloadições 1,3-dipolar envolvendo nitronas ou sulfonas ciclícas e alquenos terminais com bons grupos de saída levam a formação de isoxazolidinas. Esses compostos, por sua vez, podem ser convertidos por rearranjo térmico em pirrolidinas, indolizidinas e quinolizidinas. Bradi *el al.*<sup>28</sup> utilizaram a reação entre nitronas protegidas com TBDPS e metilenociclopropano para a obtenção de isoxazolidinas, as quais foram convertidas em alcaloides poliidroxilados com bons rendimentos e excesso enantiomério (figura 4, E).

A reação de Diels-Alder ou cicloadição do tipo [4+2], como também é conhecida, é uma das metodologias mais empregadas na síntese de alcaloides, especialmente a versão hetero Diels-Alder. No trabalho de Wenreib et al.<sup>29</sup> a etapa chave da rota de síntese do alcaloide saframina envolve uma ciclo adição imino Diels-Alder intramoelcular (figura 4, G).

O último exemplo a ser destacado é a formação de anéis indolizidinicos via reações de substituição nucleofílica intramolecular. Em geral, este tipo de estratégia envolve a utilização de α-aminoácidos protegidos os quais são levados a intermediários chave onde também estão presentes bons grupos de saída. A remoção do grupo de proteção leva a formação da amina livre a qual ataca o carbono ligado ao grupo abandonador. Esta é uma abordagem bastante versátil já que a amina ligada a um grupo protetor (tal como: Cbz, Boc, Fmoc, entre outros) é estável a diversas transformações químicas. E as condições de remoção dos grupos de proteção podem ser ajustadas de forma a não interferirem nas outras funções presentes na molécula. Um exemplo de obtenção do esqueleto indolizidínico via S<sub>N</sub>2 é a síntese da (-)-saframina realizada por Sibi *et al.*<sup>30</sup> Neste caso, a ultima ligação para a obtenção do esqueleto indolizidinico é feita pela remoção térmica do grupo de proteção Boc seguida de ciclização com a perda de dióxido de carbono.

#### 1.2 O alcaloide indolizidínico (+)-lpalbidina e compostos relacionados

Um alcaloide que vem ganhando destaque dentro dos alcaloides indolizidínicos é a (+)-ipalbidina (1) (sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3<sup>31</sup>). Este alcaloide é isolado do extrato de sementes de *Ipomoea alba L.* (família *Convolvulacea*) juntamente com a (+)-ipalbina (2). A (+)-ipalbina é a forma gliconada da (+)-ipalbina, na qual a molécula da (+)-ipalbidina aparece ligada a uma molécula de *D*-glicose<sup>2</sup> (figura 5). No Brasil, a *Ipomoea alba L.* é conhecida como dama-da-noite e tem como característica marcante o odor exalado durante a abertura das flores (figura 6).

Figura 5. Estrutura da (+)-ipalbidina e da aglicona ipalbidina.

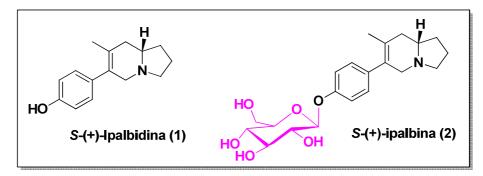
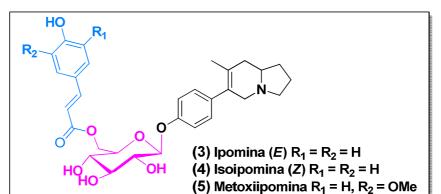


Figura 6. Flor e semente da Ipomoea alba L.



A (+)-ipalbidina também foi encontrada em extratos de sementes da *Ipomoea* muricata como produto minoritário, juntamente com o majoritário, a ipomina (3) e seus derivados (4, 5 e 6) (figura 7).<sup>2</sup> A hidrólise em meio ácido da ipomina leva a

formação de (+)-ipalbidina, β-D-glicose e ácido *p*-cumárico. A ipalbidina, a ipalbina, a ipomina e derivados podem ser agrupados como os Ipomoea alcaloides.<sup>32</sup>



(6) Dimetoxiipomina  $R_1 = R_2 = OMe$ 

**Figura 7.** Estrutura da ipomina e seus derivados.

A ipalbidina é conhecida como um analgésico não aditivo, ou seja, que não causa dependência. Também mostrou efeito de inibição na "explosão respiratória (explosão oxidativa)" dos leucócitos e ação contra radicais livres. A "explosão respiratória" consiste na aceleração do consumo de oxigênio molecular, convertendo-o a compostos e metabólitos derivados desta espécie. Este processo é uma resposta imunológica e produz elevadas quantidades de derivados reativos, tais como O2. (ânion superóxido), H2O2 (peróxido de hidrogênio), OH. (radical hidroxila), OCI. (íon hipoclorito) e O2 (oxigênio singlete) que são potentes agentes antimicrobianos.

Outro grupo de alcaloides indolizidínicos que também possuem o sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3 como base estrutural geral são as fenantroindolizidinas (figura 8).

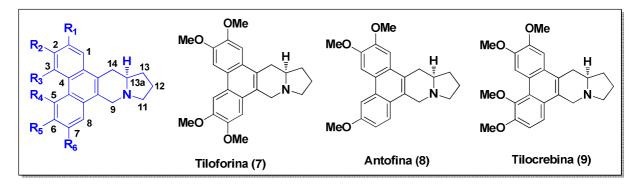
**Figura 8.** Sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3 presente nas fenantroindolizidinas e na ipalbidina.

$$R_1$$
 $R_2$ 
 $R_3$ 
 $R_4$ 
 $R_5$ 
 $R_6$ 
Fenantroindolizidinas

Ipalbidina

Essa classe de alcaloides já é representada por mais de 60 substâncias e sua grande maioria é isolada de plantas das famílias *Moraceae* e *Asclepiadaceae*. Os principais representantes desta classe são: tiloforina (7), antofina (8) e tilocrebina (9) (figura 9). Basicamente, outros representantes naturais dessa classe diferem destes três compostos no grau de oxidação do anel fenantreno, na presença de um grupo hidroxil na posição C14 ou estão na forma de derivados *N*-óxido.

Figura 9. Exemplos de fenantroindolizidinas.



O grupo das fenantroindolizidinas é conhecido por sua atividade citotóxica e seu potencial terapêutico para aplicação como agentes anticancerígenos. Este tipo de alcaloide também demonstrou possuir efeito anti-inflamatório, antiasmático, e propriedades anti-anafiláticas. Estudos demonstraram que a (-)-antofina (8) (enantiômero natural), mostrou-se eficiente no controle de linhagens de células humanas cancerígenas resistentes a drogas, sendo que os valores de IC<sub>50</sub> para este composto situaram-se na faixa nanomolar-picomolar. Para células do tipo KB (do inglês, "human nasopharyngeal carcinoma"), o valor de GI<sub>50</sub> obtido foi de 1,5 x 10<sup>-8</sup>. 35

A (-)-antofina exerce sua citotoxicidade por meio da inibição da síntese proteica e de ácidos nucléicos.<sup>36</sup>

# 1.2.1 Abordagens síntéticas para a (+)-lpalbidina.

Um número considerável de sínteses totais foram descritas para a ipalbidina na forma racêmica<sup>32,37–44</sup> porém, até a data de elaboração dessa dissertação (novembro de 2013), apenas quatro sínteses descrevem sua obtenção na forma enantiomérica pura (figura 10). <sup>31,45–48</sup>

Zhujin Liu (1985)

Honda et al. (2003)

8 steps

HOND

Pensare et al. (2011)

8 steps

HOND

HOND

13 steps

HOND

Figura 10. Abordagens sintéticas para a (+)-Ipalbidina.

A seguir serão detalhados todos os exemplos descritos na literatura para a síntese assimétrica da (+)-ipalbidina.

# 1.2.1.1 Síntese de Zhunjin Liu e colaboradores<sup>46</sup>

A primeira rota enantiosseletiva descrita para a síntese da (+)-ipalbidina foi publicada em 1985 por Zhujin Liu e colaboradores (esquema 2).

Esquema 2. Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Zhujin Liu e colaboradores.

A rota proposta é uma síntese linear, onde a (*S*)-prolina é utilizada como material de partida. A partir da prolina protegida com Cbz foi realizada a homologação de Arndt-Eistert (rearranjo de Wolff na presença de benzoato de prata) seguida de reação de desproteção para preparar o éster (**10**). A etapa principal do trabalho, o fechamento do anel, ocorre por reação de condensação do tipo Dieckmann a partir do intermediário (**11**) com 59% de rendimento. O composto **12** foi então convertido em um enol éter que em seguida teve a carbonila da função amida reduzida, fornecendo a cetona (**13**). A esta cetona foi adicionado MeLi e o álcool correspondente sofreu eliminação (com 35% de rendimento). O produto da eliminação foi submetido à condição de desmetilação levando à síntese da (+)-ipalbidina. O rendimento global desta rota é de 6,2%.

# 1.2.1.2 Síntese de Honda e colaboradores<sup>31,45</sup>

A segunda rota sintética para a preparação da (+)-ipalbidina foi descrita por Honda e colaboradores em 2003. Esta estratégia evolve a rota convergente de

preparação do intermediário (14) a partir da alquilação do derivado do ácido (S)-piroglutâmico funcionalizado (15) com o brometo alílico (16). A rota tem como etapa chave para o fechamento de anel o acoplamento de McMurry.

O centro estereogênico da molécula final é obtido do ácido (S)-piroglutâmico utilizado como material de partida. A amida olefínica (15) é obtida em 3 etapas: o ácido é convertido no ácido correspondente; que então é tratado com cloreto de tosila; o tosilato formado é então acoplado com o reagente cuprato formando a amida com 82% de rendimento a partir do álcool (esquema 3). O brometo alílico (16) é obtido em 3 etapas (38% de rendimento) a partir do acetato de metil 4-benziloxifenila: condensação com paraformaldeído na presença de tris-[2-(2-metoetoxi)etil]amina (TDA-1), seguida de redução do éster com DIBAL e bromação do álcool obtido com CBr<sub>4</sub> e PPh<sub>3</sub> (esquema 3).

**Esquema 3.** Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores.

Como já mendionado, a etapa chave do trabalho é o acoplamento de McMurry a partir do composto (14). Para esta reação verifica-se a formação de três compostos, sendo que o intermediário de interesse (A) é obtido com um rendimento de 30%. Como forma de contornar o baixo rendimento obtido, o subproduto (B) é convertido no composto A com 75% de rendimento. A (+)-ipalbidina é então obtida

em 8 etapas com 17% de rendimento global a partir do álcool derivado do ácido piroglutâmico.

**Esquema 4.** Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores.

# 1.2.1.3 Síntese de Georg e Niphakis<sup>47</sup>

O aminoácido (S)-prolina, que foi material de partida para a síntese da (+)ipalbidina descrita por Zhujin Liu e colaboradores, também foi material de partida na
rota descrita por Georg e Niphakis. A rota sintética do trabalho desse tem como
intermediário chave a enaminoenona (17) (esquema 5). Este intermediário foi obtido
por uma reação de ciclização 6-endo-trig (com 96% de rendimento após duas etapas
realizadas one-pot). A partir desse mesmo intermediário foi possível a primeira
aplicação do protocolo de Suzuki-Miyaura modificado por Buchwald para arilação C-

H catalisada por Pd(II). Esta descoberta foi usada na preparação de arilindolizidinas. Além da (+)- ipalbidina, também foi sintetizada a (+)-antofina.

A amida de Weinreb (18) foi obtida pelo tratamento da diazoacetona com CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag (trifluoracetato de prata) catalítico na presença de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina. Então foi convertida a inona (19) com a adição de excesso de brometo de etinilmagnésio. Para preparar a enaminoenona (17), o grupo de proteção Boc foi removido com ácido fórmico e a inona foi ativada com NaI, provocando uma ciclização 6-*endo*-trig. Após oito etapas, a (+)-ipalbidina foi obtida com razão enantiomérica de (98:2) e rendimento global a partir da *N*-Boc-*S*-prolina de 23% (esquema 5).

**Esquema 5.** Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Georg e Niphakis.

# 1.2.1.4 Síntese de Pansare e colaboradores<sup>48</sup>

A publicação mais recente com a síntese da (+)-ipalbidina é a de Pansare e colaboradores. A estratégia usada foi à preparação de indolizidinas funcionalizadas a partir da γ-nitrocetona (21) enantiomericamente enriquecida. A nitrocetona foi obtida por uma adição de Michael de uma cetona a um nitro-alceno, via organocatálise, com rendimento de 61%. Uma expansão de anel oxidativa (oxidação de Baeyer-Villiger) da nitrocetona e subsequente metanólise promoveu a síntese do composto (22) o qual foi convertido na indolizidina funcionalizada (23), estereosseletivamente. A (+)-ipalpidina é sintetizada com rendimento global de 12%, em 9 etapas.

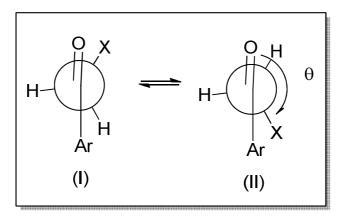
**Esquema 6.** Estratégia empregada para a síntese da (+)-ipalpidina de Pansare e colaboradores.

#### 1.3 α-Clorocetonas: síntese e reatividade

Cetonas substituídas na posição α representam alvos importantes na química sintética. α-Halocetonas como, por exemplo, as α-clorocetonas, estão atraindo cada vez mais atenção como blocos construtores devido a sua alta reatividade e a seletividade frente a diferentes transformações. Essas cetonas podem reagir seletivamente em reações de olefinação; acoplamento cruzado; adições 1,2; reações via enolato; entre outros. 22

Embora as  $\alpha$ -halocetonas possam existir na forma de dois estereoisômeros, a repulsão eletrônica entre o átomo de cloro e o átomo de oxigênio é muito menor que a repulsão estérica entre o átomo de cloro e o grupo alquil. Ambos os átomos tendem a assumir a conformação *cisóide* ( $\theta \approx 0$ , figura 10 (I)), a qual é mais estável que a conformação *transóide*<sup>49</sup> ( $\theta \neq 0$ , figura 11 (II)).

Figura 11. Configuração Cis de α-halocetonas.



Estudos de interação conformacional e eletrônica para compostos carbonílicos α-substituídos indicaram que as α-halocetonas tem total preferência pela conformação *cis*. Valores das constantes de acoplamento para os hidrogênios geminais de algumas halometil cetonas indicam e fomentam a preferência que o átomo de oxigênio e o halogênio possuem pela forma eclipsada<sup>49</sup> (figura 12).

**Figura 12.** Conformação *cis* de α-halocetonas.

Em geral, a reação de cetonas alifáticas com halogênios proporciona a formação de halocetonas mono-substituídas conjuntamente com alguns produtos secundários (equação 1)<sup>49</sup>. Durante a monocloração de cetonas, por exemplo, uma pequena quantidade de diclorocetona é sempre formada.

O método clássico para preparação de α-clorocetonas é a reação de Arndt-Eistert. Essa reação envolve a conversão de um ácido carboxílico ativado (haletos de acila, ésteres ou amida de Weinreb, por exemplo) na correspondente α-diazocetona pela reação com diazometano.<sup>57</sup> A α-diazocetona em presença de HCl anidro leva então a formação da clorometilcetona correspondente com altos rendimentos (esquema 7). Este método também é conhecido pela ausência de racemização quanto utilizado cetonas quirais.

**Esquema 7.** Reação de Arndt-Eistert para a preparação de α-clorocetonas.

No entanto devido à alta instabilidade do diazometano, é desejável o desenvolvimento de rotas alternativas a sua utilização. Em 1985, Kowalski *et al.*<sup>58</sup>

descreveram uma homogolação de éster para α-bromocetonas utilizando o sistema de reagentes Br<sub>2</sub>Me/LDA/*n*-BuLi. O mesmo procedimento foi utilizado por Polniaszek *et al.*<sup>54</sup> para a obtenção de α-clorocetonas sendo o composto Br<sub>2</sub>Me substituído por CIIMe. Este é um método alternativo para a obtenção direta de α-clorocetonas sem o uso de diazometano. Além disso, este método também apresenta elevados rendimentos e ausência de racemização quando utilizado cetonas quirais (a proposta mecanística para esta reação será abordada na seção Resultados e Discussão).

**Esquema 8.** Reação para a preparação de α-clorocetonas sem o uso de diazometano.

Outros métodos utilizados para a síntese de  $\alpha$ -clorocetonas são as reações entre compostos carbonílicos e agentes de halogenação, como por exemplo: o complexo de antimónio ( $S_4N_4SbCl_5$ ) e os organolítios formados a partir do cloroiodometano, bem como a partir das reações de Hell-Volhard-Zelinsky e Nierenstein.  $^{49,57}$ 

As  $\alpha$ -halocetonas possuem em sua estrutura cinco sítios reativos (figura 13). Esses são: o carbono da função carbonila (posição 1), o carbono ligado ao halogênio (posição 2) e os átomos de hidrogênios nas posições  $\alpha$ ,  $\alpha$ ' e  $\beta$ , que são susceptíveis ao ataque de bases.

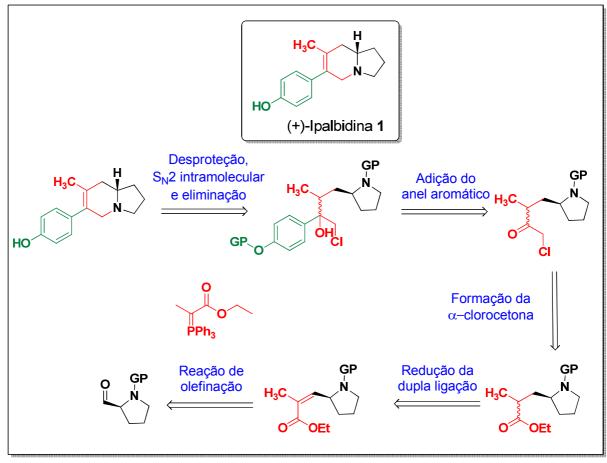
**Figura 13.** Sítios reativos de  $\alpha$ -halocetonas.

Estudos demonstraram<sup>49</sup> que a interação do grupo carbonila de  $\alpha$ -halocetonas e nucleófilos ocorre principalmente governada por efeitos eletrostáticos. A preferência da reação do nucleófilo com a carbonila em relação ao carbono  $\alpha$  ao halogênio se dá devido ao maior impedimento estérico apresentado por este. Entretanto, o átomo de carbono- $\alpha$  apresenta maior nucleofilicidade devido ao efeito indutivo retirador de elétrons que o grupo carbonila exerce sobre esse. Esse efeito aumenta a polaridade da ligação carbono-halogênio, aumentando a deficiência de elétrons no átomo de carbono- $\alpha$ .

Além das reações de adição nucleofílica, outras reações importantes para as α-halocetonas são: rearranjo de Favorskii, onde uma base abstrai um hidrogênio ácido e o carbânion formado ataca o átomo de carbono ligado ao cloro eliminando-o, como produto desta reação obtém-se um ácido carboxílico; reações aldólicas cruzadas com aldeídos, onde o produto final são as haloidrinas que podem formar um oxirano em meio básico; reação de Perkow, onde o produto formado é fosfato enol; epoxidação; rearranjo semipinacol; e reações de desalogenação redutora.<sup>49,57</sup>

### 2. Objetivos

Este trabalho de mestrado tem como objetivo o desenvolvimento de uma estratégia inédita e enantiosseletiva para a obtenção do esqueleto indolizidínico a partir de α-clorocetonas derivadas do aminoácido (*S*)-prolina, levando a síntese da (+)-ipalbidina (esquema 9). As etapas chaves da estratégia estudada envolvem: uma reação de olefinação (reação de Wittig), a preparação de α-clorocetonas e conversão desta no esqueleto indolizidínico.



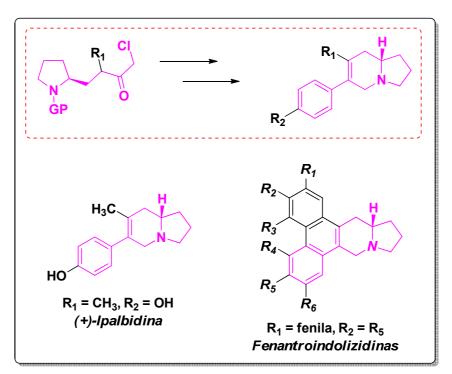
**Esquema 9.** Análise retrossintética da proposta para a obtenção do sistema indolizidínico presente na (+)-ipalbidina.

A estratégia sintética se inicia pela reação de olefinação do aminoaldeído protegido com a fosforana em destaque. A reação fornecerá um composto carbonílico α,β-insaturado que, após a reação de hidrogenação da dupla ligação,

será convertido na α-clorocetona (composto chave para rota, o qual apresenta o número de carbonos necessários para a obtenção do esqueleto indolizidínico). Em seguida, será adicionado um reagente de aril-Grignard *para*-substituído à cetona obtida. O α-cloroálcool formado será então submetido a uma reação de ciclização para a formação do anel indolizidínico e o produto ciclizado sofrerá eliminação levando ao produto final, a (+)-ipalbidina.

Esta abordagem apresenta uma rota curta e divergente que permite a obtenção de diversos outros alcaloides indolizidínicos que também possuem o sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3 (figura 14). Esses compostos podem ser obtidos pela variação dos grupos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, os quais são provenientes do reagente de olefinação e do grupo fenólico, respectivamente. Assim, a estratégia divergente permite a obtenção de um vasto número de moléculas com uma base estrutural semelhante de uma maneira rápida e versátil. Esta proposta pode ser aplicada para a síntese da (+)-ipalbidina e de seus derivados, bem como para a síntese dos compostos do grupo das fenantroindolizidinas.

**Figura 14.** Produtos naturais que podem ser obtidos com a aplicação da estratégia estudada.



### 2.1 Justificativa do objetivo

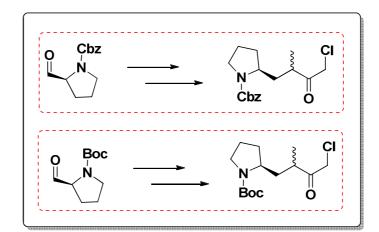
Como já mencionado, os alcaloides possuem um grande e diversificado potencial terapêutico que pode ser utilizado no desenvolvimento de novos fármacos para as mais variadas enfermidades. Deste modo, há grande interesse no estudo da utilização de compostos como a (+)-ipalbidina e outros alcaloides indolizidínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos. Entretanto, a obtenção destes compostos a partir de fontes vegetais é um processo caro, demorado e de baixo rendimento, sendo economicamente e ecologicamente inviável. Apesar de existirem vários relatos interessantes para a síntese da (+)-ipalbidina, poucas estratégias apresentam rotas curtas e de forma divergente. Como pode ser observada na tabela 1, a (+)-ipalbidina é obtida nestes trabalhos em um número maior de etapas do que na prospota apresentada nesse trabalho. Além disso, rotas divergentes que possam levar à síntese de vários alcaloides indolizidínicos a partir de um mesmo intermediário comum são de extrema valia e se fazem necessárias para aplicações em química medicinal e biologia-química.

**Tabela 1.** Comparação entre as sínteses existentes e as propostas do trabalho para a síntese da (+)-ipalbidina.

Síntese da (+)-lpalbidina	Número de Etapas
Zhujin Liu (1985)	10
Honda <i>et al.</i> (2003)	8
Georg e Niphakis (2010)	8
Pensare et al. (2011)	13
Rota proposta	6

#### 2.2 Considerações gerais

É importante ressaltar que este trabalho de mestrado é parte do projeto de avaliação da utilização de α-clorocetonas para a obtenção de esqueletos indolizidínicos o qual já havia sido iniciado dentro do grupo de pesquisa. Este projeto foi estudado primeiramente pela aluna Viviana da Silva Prado como seu trabalho de mestrado<sup>34</sup>. Neste caso, os estudos foram focados na avaliação da obtenção direta do esqueleto indolizidínico a partir das α-clorocetonas. Suas avaliações indicaram que a etapa crítica para a formação da indolizidina era a reação de ciclização e que a funcionalização da função cetona previamente a esta reação poderia facilitar a obtenção do esqueleto. Com base em seus resultados prévios, o objetivo deste trabalho consiste na inserção do anel aromático anteriormente a reação de ciclização. A preparação de alguns intermediários iniciais, tais como as αclorocetonas (esquema 10), foi baseada nos resultados obtidos pela dissertação supracitada, bem como em trabalhos já descritos na literatura. Devido à dificuldade apresentada pela etapa de desproteção seguida de ciclização, dois grupos de proteção foram utilizados com o intuito de ampliar a gama de condições experimentais avaliadas para a sua remoção. Sendo eles: carbobenzilóxi (Cbz) e terc-butiloxicarbonil (Boc).



**Esquema 10.** α-Clorocetonas sintetizadas nesse trabalho.

#### 3. Resultados e Discussão

O desafio desse trabalho é a obtenção da (+)-ipalbidina de maneira enantiosseletiva e em um número reduzido de etapas. Nessa seção serão discutidas as condições reacionais e o rendimento obtido em cada etapa do trabalho, bem como a caracterização dos produtos obtidos por meio de análises espectroscópicas e espectrométricas.

## 3.1 Reagente de olefinação

Para o desenvolvimento da rota, primeiramente realizou-se a síntese do reagente de Wittig, a fosforana **22**, utilizando um procedimento já descrito na literatura<sup>59</sup>. Os ilídeos de fósforo são preparados pela desprotonação de sais de fosfônio. Já os sais de fosfônio, por sua vez, são obtidos pela substituição nucleofílica entre fosfinas e haletos de alquila primários ou secundários. Quando o sal de fosfônio é tratado com bases ocorre à formação da fosforana, cuja forma canônica dipolar é chamada de ilídeo e a forma neutra é conhecida como ileno.<sup>60</sup>

A fosforana **22** foi obtida a partir da reação entre o α-bromo-éster **23** (obtido por uma reação já descrita, 61 esquema 11) e a trifenilfosfina, com posterior tratamento com base (esquema 12).

Esquema 11. Preparação do α-bromo-éster (23).

$$PPh_{3} + Br = 0$$

$$Br =$$

Esquema 12. Preparação da fosforana (22).

A estabilidade da fosforana está, em parte, associada à capacidade de utilização de orbitais σ\* das ligações C-P, para dispersar o par de elétrons localizado no carbono α.<sup>60</sup> Quando esta é a única fonte de estabilização, estes ilídeos são chamados de *ilídeos não-estabilizados*. Por outro lado, quando estes compostos apresentam grupos retiradores de elétrons (tais como: CHO, COR, CO<sub>2</sub>R, CN, NO<sub>2</sub>) que auxiliam na dispersão da carga negativa por ressonância, são chamados de *ilídeos estabilizados* (esquema 13). A fosforana **22** é assim um ilídeo estabilizado devido à presença do grupo éster (CO<sub>2</sub>Et).

**Esquema 13.** Estruturas de ressonância para os *ilídeos estabilizados* e para os ilídeos *não estabilizados*.

### 3.2 Rota para a síntese da (+)-ipalbidina: Cbz como grupo de proteção

### 3.2.1 Preparação do N-Cbz-S-prolinal

A estratégia sintética desenvolvida para a preparação do alvo de interesse em sua forma quiral envolve a utilização dos chamados "chiral pool". Esta é uma técnica bastante utilizada na preparação de alcaloides e N-heterociclos e consiste em utilizar carboidratos e α-aminoácidos em suas formas enantioméricas puras como fonte do centro quiral.<sup>22</sup> Esses compostos são utilizados como materiais de partida e sua quiralidade é mantida durante as transformações químicas, sendo observado o mesmo estereocentro no produto final. Esses materiais são baratos e

estão, em sua maioria, disponíveis comercialmente. Além disso, a química envolvendo a sua utilização está bem desenvolvida devido a anos de utilização.<sup>22</sup>

Desta maneira, estratégia iniciou-se pela preparação do aminoaldeído protegido com uma sequência de reações já descritas na literatura<sup>62–64</sup> a partir do α-aminoácido (*S*)-prolina. Este composto será responsável por fornecer o anel de cinco membros do esqueleto indolizidínico. Além disso, a (*S*)-prolina possui baixo custo e é geralmente fabricada por processos fermentativos a partir de fontes de carboidrato, ou por meio da extração de hidrolisados de proteína animal.

A proteção da função α-amino do aminoaldeído deve ser realizada devido à alta reatividade apresentada por estes compostos<sup>65</sup>. Para a escolha do grupo de proteção deve-se levar em consideração a sua estabilidade frente às condições experimentais empregadas no trabalho, este deve ser removível em condições brandas e deve apresentar bons rendimentos tanto na inserção quanto na remoção. Como mencionado, os dois grupos de proteção avaliados neste trabalho foram: carbobenzilóxi (Cbz) e *terc*-butiloxicarbonil (Boc). Durante a escolha dos grupos de proteção, levou-se em consideração o fato de estes possuírem diferentes condições de remoção. Assim, esses dois grupos possibilitam o estudo da reação de ciclização em uma maior abrangência de condições experimentais (o que é de grande importância para este trabalho já que uma das etapas chave da rota envolve a remoção do grupo de proteção e ciclização "*one-pot*").

Devido às brandas condições de remoção, o primeiro grupo protetor a ser avaliado foi o Cbz. Tanto o Cbz quanto o Boc, protegem a amina frente a reações eletrofílicas pela formação de um carbamato, o qual diminui sua reatividade. Além disso, esses grupos são bem volumosos o que dificulta a aproximação de eletrófilos. Estes grupos de proteção são facilmente removíveis. O Cbz, por exemplo, pode ser removido utilizando-se reações de hidrogenação catalisadas com paládio. Nestas condições ocorre a formação de um ácido carbâmico terminal que sofre uma descarboxilação, regenerando a amina e gerando gás carbônico.

Como mostrado no esquema 13, a estratégia sintética para a obtenção do *N*-Cbz-S-prolinal possui 3 etapas a partir da (*S*)-prolina. Para a preparação da prolina protegida com o grupo Cbz (**24**)<sup>62</sup> obteve-se um rendimento de 83% (esquema 14). Após a reação de proteção, a prolina protegida foi reduzida a

álcool para posterior transformação em aldeído. A redução foi realizada pela geração *in situ* da borana ( $B_2H_6$ ), através da reação entre boroidreto de sódio ( $NaBH_4$ ) e trifluoreto de boro dietil eterado ( $BF_3$  em éter etílico, equação 2)<sup>63</sup>. O Cbz-prolinol (**25**) foi obtido com 89% de rendimento.

$$3 \text{ NaBH}_4 + 4 \text{ BF}_3 \longrightarrow 2 \text{ B}_2 \text{H}_6 + 3 \text{ NaBF}_4$$
 (Equação 2)

Em seguida, o amino-álcool foi oxidado a aldeído, utilizando-se o método conhecido como reação de Swern<sup>64</sup> (esquema 14). O aminoaldeídos (**26**) foi obtido com 95% de rendimento. A transformação da (*S*)-prolina no *N*-Cbz-*S*-prolinal em três etapas ocorreu com um rendimento global de 70% sem a necessidade de etapas de purificação.

Esquema 14. Preparação do aldeído protegido com Cbz (26).

Como discutido nessa sessão, o aminoaldeído (**26**) é o responsável por fornecer o centro estereogênico ao produto final. Sendo extremamente desejável que não ocorra a epimerização deste composto. Em avaliações prévias dentro do grupo de pesquisa<sup>65</sup>, determinou-se a pureza deste material fazendo uso da medida da rotação óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>. O valor obtido foi de -82,7 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>), o qual está de acordo com o valor descrito na literatura, <sup>66</sup> -83,1 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

### 3.2.2 Reação de olefinação

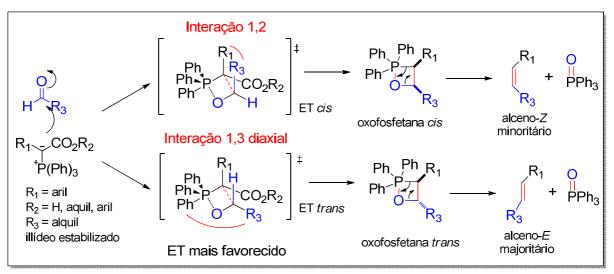
Após a obtenção do aldeído (26) e da fosforana (22) realizou-se a reação de olefinação de Wittig. Essa reação é uma das mais importantes metodologias para formação de ligações C-C. Envolve a reação entre um ilídeo de fósforo com um aldeído ou uma cetona. (esquema 15).

A reação ocorre através de dois processos distintos: formação da oxafosfetanas e sua decomposição, fornecendo a olefina e o óxido de trifenilfosfina. A formação do óxido de trifenilfosfina é a força motriz para a decomposição da oxafosfetanas, já que este composto tem uma elevada estabilidade termodinâmica devido à formação da dupla ligação entre o átomo de fósforo e o átomo de oxigênio.

A estereosseletividade da reação de Wittig está diretamente relacionada com seu mecanismo. O primeiro passo do processo, a formação da oxafosfetanas, é reconhecido como a etapa determinante para a seletividade na maioria dos casos.<sup>67</sup> A reação do ílideo com compostos carbonílicos produz ambas oxafosfetanas, cis e trans. A etapa de decomposição desses compostos é um processo estereoespecífico e irreversível. As eliminações syn estereoespecíficas das oxafosfetanas trans e cis leva, respectivamente, a olefina E e Z. O alceno Z tende a predominar sobre condições cinéticas, enquanto sob condições termodinâmicas o produto predominante é o alceno E.68 A preferencia, por sua vez, para a formação do alceno Z ou E está relacionada principalmente as características dos ilídeos utilizados. Ilideos não-estabilizados (Ph<sub>3</sub>PCHR, onde R = alquil) tendem a levar a uma alta seletividade Z; já os ilídeos estabilizados (Ph<sub>3</sub>PCHR, onde R = grupo retirador de elétrons) tendem a levar a uma alta seletividade E.67 Entretanto, devese assumir essa tendência apenas para ilídeos de trifenilfosfónio, já que a mesma não pode ser extendida diretamente para outros exemplos de ilídeos como observado por Harvey et al.67

Uma das propostas mecanísticas mais aceitas para a reação de Wittig com ilídeos estabilizados está exemplificada no esquema 15. No caso de ilídeos estabilizados, o estado de transição tem geometria e energia semelhante à oxafosfetanas, favorecendo a formação de um estado de transição planar de quatro

centros. Uma vez que o átomo de fósforo possui geometria próxima a trigonal bipiramidal, as interações 1,3 diaxial entre  $R_1$  e o grupo fenil no  $[ET_{trans}]$  são menores. As interações 1,2 entre  $R_1$  e  $R_3$  no  $[ET_{cis}]$ , por sua vez, controlam a seletividade da reação já que as ligações estão eclipsadas e apresentam maior energia em relação a anterior.  $^{67,68}$ 



Esquema 15. Mecanismo da reação de Wittig para ilídeos estabilizados.

Apesar da característica estrutural do ilídeo ser o principal fator norteador da estereoquímica do produto de olefinação, outros fatores também podem ter influência na distribuição *E/Z* do produto de olefinação.<sup>57</sup>

**Tabela 2.** Fatores que influenciam a formação de olefinas *E* ou *Z*.

llídeos estabilizados		
Fatores que favorecem a olefina E	Fatores que desfavorecem a olefina E	
Condições apróticas	Sais de Li e Mg utilizando DMF como	
	solvente	
	Uso de aldeídos α-oxigenados ou	
	metanol como solvente	

#### Ilídeos não-estabilizados

Olefinas alifáticas e/ou volumosas
Ligantes volumosos no átomo de fósforo
Temperaturas baixas
Ilídeos estericamente impedidos

Fatores que favorecem a olefina Z

Ligantes de fósforo pequenos Aldeídos aromáticos e α,β-insaturados Utilização da modificação de Schlosser

Fatores que desfavorecem a olefina Z

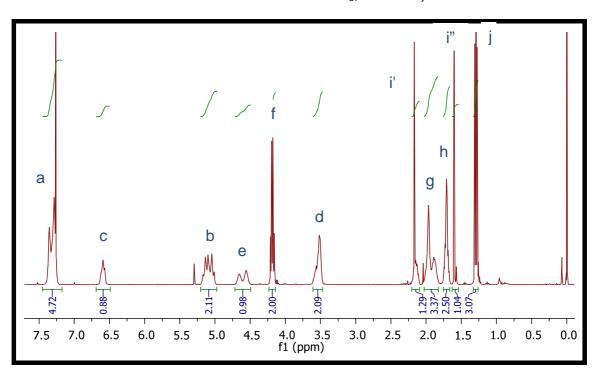
O esquema 16 apresenta a reação entre o aldeído (26) e a fosforana (22), o qual fornece o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (27) com 78% de rendimento.

**Esquema 16.** Reação de Wittig, preparação do éster α,β-insaturado (27).

O espectro e os dados de deslocamento químico do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do éster α,β-insaturado (27) podem ser observados na figura 15 na tabela 3. Destaca-se a presença de sinais característicos aos hidrogênios olefínicos.

**Tabela 3.** Valores de δH (ppm) e J (Hz) para o éster α,β-insaturado (27) (mistura de rotâmeros em CDCl3, 500 MHz).

grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
а	7,35-7,29 (m; 5H)
b	5,17 – 5,01 (m; 2H)
С	6,59 (m; 1H)
d	3,56-3,52 (m; 2H)
е	4,65-4,56 (m; 1H)
f	4,19 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H)
g	1,97-1,87 (m; 3H)
h	1,74 – 1,67 (m; 2H)
i'	2,18-2,11 (m; 1H)
i"	1,60-1,57 (m; 1H)
j	1,29 (t; $J = 7;1$ Hz; 3H)

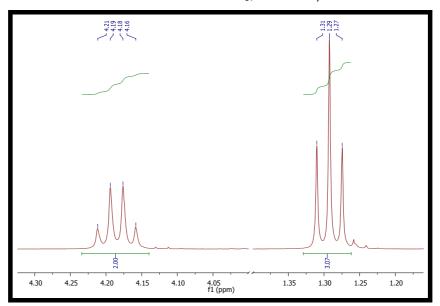


**Figura 15.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do éster α,β-insaturado (**27**) (mistura de rotâmeros em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

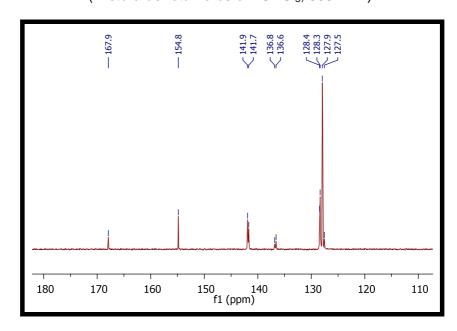
Como pode ser verificado através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, a reação de formação da olefina (**27**) foi bem sucedida. Pode-se observar a presença de um sinal em 6,59 ppm que corresponde ao núcleo do átomo de hidrogênio olefínico. A utilização de uma fosforana estabilizada e a presença de grupos volumosos no produto, tais como a metila em posição α à carboxila do éster e o grupo de proteção, levam a crer que este sinal seja referente ao isômero *E*. Esta informação poderia ser confirmada pela análise de RMN bi-dimensional do tipo COSY. Entretanto, como esta configuração será eliminada na etapa de hidrogenação, a mesma não foi realizada.

Além do sinal olefínico, pode-se também observar os hidrogênios do grupo etóxi do éster. Os quais apareceram na forma de um quarteto em 4,19 ppm (-CH<sub>2</sub>-) e um tripleto em 1,29 ppm (-CH<sub>3</sub>), ambos com constante de acoplamento igual a 7,1 Hz (figura 16).

**Figura 16.** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do éster α,β-insaturado (**27**) (mistura de rotâmeros em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Na figura 17 pode-se observar a expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do éster α,β-insaturado (**37**). Esta região de deslocamento químico é característica para carbonos carboxílicos e olefínicos (região de 110 a 180 ppm). Nota-se a presença de oito sinais, que correspondem aos carbonos carboxílicos da porção éster do composto e do grupo protetor (167,9 e 154,8 ppm, respectivamente), aos carbonos olefínicos gerados pela reação de Wittig (141,8 e 136,7 ppm) e aos carbonos do anel aromático (128,4; 128,3; 127,9 e 127,5 ppm).



**Figura 17.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do éster α,β-insaturado (**27**) (mistura de rotâmeros em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

### 3.2.3 Reação de hidrogenação

Como sequência da estratégia proposta, a próxima etapa a ser realizada é a etapa de hidrogenação da dupla ligação. No entanto, neste caso devido à presença do grupo proteção Cbz, deve-se escolher com atenção o método a ser utilizado (já que algumas condições de hidrogenação, tais como H<sub>2</sub>/Pd, levam à remoção do grupo Cbz por reação de hidrogenólise). Em estudos prévios realizados dentro do grupo de pesquisa<sup>34</sup> determinou-se que a melhor metodologia neste caso é a utilização de magnésio metálico em metanol (Mg<sup>0</sup>/MeOH),<sup>69</sup> o qual levou ao produto desejado em menor tempo de reação (5 h) e com 83% de rendimento (esquema 17).

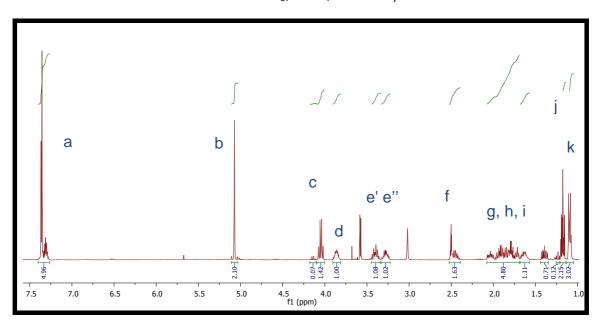
Esquema 17. Reações de hidrogenação com Mg<sup>0</sup>/MeOH, formação do éster (28).

O espectro e os dados de deslocamento químico do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto da reação hidrogenação (o éster **28**) podem ser observados na figura 18

na tabela 4. Destaca-se a ausência de sinais característicos que hidrogênios olefínicos e a presença dos sinais nominados como **g** e **f**, os quais foram inseridos pela reação de hidrogenação. Além disso, com o espectro em alta temperatura pode-se observar a presença dos dois diastereoisômeros obtidos sem a influência dos rotâmeros.

**Tabela 4.** Valores de δH (ppm) e *J* (Hz) para o composto (**28**) (mistura de diastereoisômeros DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
а	7,40 – 7,26 (m, 5H)
b	5,07 (m, 2H)
С	4,18 – 4,13; 4,11 – 4,02
	(m; minor.; major.; 2H)
d	3,90 – 3,81 (m; 1H)
e'	3,42 - 3,36 (m; 1H)
е''	3,32 – 3,24 (m; 1H)
f	2,52 – 2,39 (m; 1H)
g, i', h'	2,09 – 1,69 (m; 4H)
i''	1,68 – 1,57 (m; 1H)
h''	1,43 - 1,36 (m; 1H)
j	1,28 - 1,23; 1,22 – 1,16
	(m; minor.; major.; 3H)
k	1,10 – 1,08 (m; 3H)

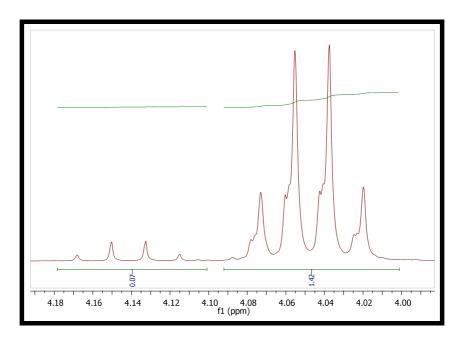


**Figura 18.** Espectro de RMN<sup>1</sup>H do éster (**28**) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).

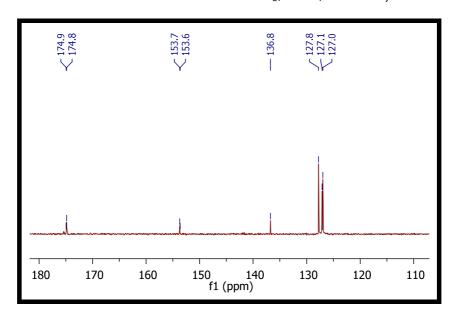
Como mencionado, a alta temperatura, neste caso 90°C, elimina-se a influência dos rotâmeros permitindo a visualização dos diastereoisômeros. Estes foram obtidos pela reação na razão de 20:1 (figura 19). Não foi possível realizar a separação dos dois compostos, pois estes apresentaram o mesmo valor de Rf para os diversos eluente avaliados para a cromatografia em camada delgada (CCD). No entanto, o fato do produto da reação de hidrogenação ter sido obtido como mistura de diastereoisômeros não influencia na estereoquímica do produto final (já que a reação de eliminação, proposta como a última etapa da rota, forma uma dupla ligação justamente com o carbono estereogênico gerado nesta reação).

A figura 20 mostra a expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C na região de deslocamento químico característico de carbonos carboxílicos e olefínicos (região de 110 a 180 ppm). Nota-se a ausência dos sinais dos carbonos olefínicos do composto (27) (verificados na figura 15), o que corrobora com os dados obtidos com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Outro fator que pode ser verificado nessa expansão é a presença do par de diastereoisômeros obtidos pela reação de hidrogenação.

**Figura 19.** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do éster (**28**), relação entre os diastereoisômeros obtidos.



**Figura 20.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do éster (**28**) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).



## 3.2.4 Formação da ligação C-C: preparação da α-clorocetona

Conforme avaliado anteriormente,<sup>34</sup> a formação da α - clorocetona (**29**) pode ser realizada diretamente a partir do éster (**28**). Para esta reação utilizou-se o íon de lítio do cloroiodometano, gerado pela reação entre diisopropilamida de lítio (LDA) e cloroiodometano<sup>53</sup> (esquema 18).

Esquema 18. Reação de conversão do éster (28) na α-clorocetona (29).

Uma proposta de mecanismo para a reação do ânion de lítio com o éster (28) para a formação da α-clorocetona (29) é apresentado no esquema 19.

Esquema 19. Proposta para o mecanismo de formação da α-clorocetona. 54,58

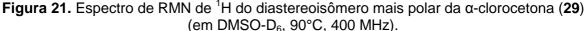
No mecanismo proposto, o LDA formado reage por uma reação ácido-base com o cloroiodometano abstraindo um próton deste composto, gerando a espécie de lítio (lítiocloroiodometano). A baixa temperatura (-78°C) a espécie de lítio gerada atua como nucleófilo e ataca a carboxíla do éster, formando o intermediário tetraédrico estabilizado pelo íon lítio. O excesso de LDA presente no meio reacional, por sua vez, realiza uma troca halogênio-metal com o intermediário provocando a liberação do íon etóxido e a formação do enolato. Com a adição do ácido ao final da reação, toda a base presente no meio é neutralizada e o enolato retorna para a sua

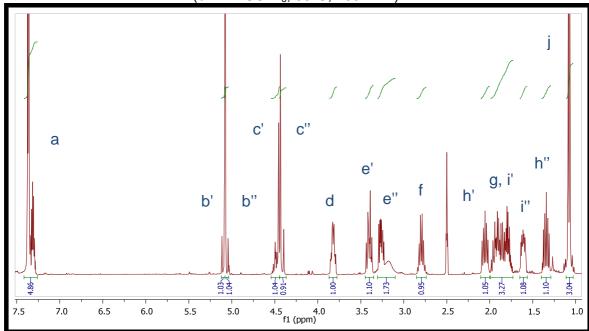
forma cetônica, formando a α-clorocetona. 54,58

Para esta reação utilizou-se o éster (28) como mistura de diastereoisômeros e, por consequência, a α-clorocetona (29) também foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros. Porém, neste caso, foi possível realizar a separação dos dois compostos. Verificou-se que diastereoisômero mais polar é o mais abundante. O espectro e os dados de deslocamento químico do espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o diastereoisômero mais polar da α-clorocetona (29) podem ser observados na figura 21 e na tabela 5.

**Tabela 5.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o diastereoisômero mais polar do composto (29) (em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
а	7,42 – 7,26 (m; 5H)
b'	5,10 (d; <i>J</i> = 12,6 Hz; 1H)
b''	5,06 (d; <i>J</i> = 12,6 Hz; 1H)
С	4,54 – 4,45 (m; 1H)
<b>C</b> ''	4,41 (d; <i>J</i> = 16,1 Hz; 1H)
d	3,86 - 3,78 (m; 1H)
e'	3,45 – 3,35 (m; 1H)
e''	3,31 – 3,10 (m; 1H)
f	2,85 – 2,74 (m; 1H)
h'	2,10 – 2,00 (m; 1H)
g, i'	1,99 – 1,73 (m; 3H)
i"	1,64 - 1,59 (m; 1H)
h''	1,40 – 1,29 (m; 1H)
j	1,08 (d; $J = 6.9$ Hz; 3H)

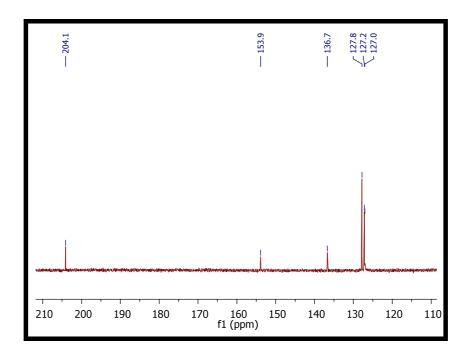




Como pode ser observado na figura 21 e na tabela 5, os sinais correspondentes ao grupo etóxi na região de 4,2 ppm (-CH<sub>2</sub>-) e 1,3 ppm (-CH<sub>3</sub>), com integrais para dois e três hidrogênios, respectivamente, não são mais observados. Além disso, na região de 5,2 – 4,4 ppm verifica-se a resolução dos sinais correspondentes ao (-CH<sub>2</sub>-) do grupo protetor Cbz e ao (-CH<sub>2</sub>-) do carbono ligado ao átomo de cloro. Estes sinais foram definidos como dois dubletos cada, com constantes de acoplamento de 12,6 e 16,1 Hz, respectivamente. O desdobramento destes sinais ocorre devido ao acoplamento geminal dos núcleos de hidrogênio ligados ao mesmo átomo de carbono e está relacionado ao ângulo H-C-H, a hibridização do átomo de carbono ao qual estão ligados e ao ambiente químico.

A expansão da região de 110 a 210 ppm do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto (**29**) é mostrado na figura 22. Além dos carbonos aromáticos, observa-se um único sinal na região de 150 – 175 ppm, que corresponde a região de carbonos carboxílicos de éster. Esse sinal em 153,9 ppm, é atribuído ao carbono carboxílico do grupo de proteção (Boc). Em contrapartida, nota-se a presença de um sinal na região de 195 – 220 ppm que corresponde a carbonos carbonílicos de cetonas (nesse caso, 204,1 ppm). Esta observação confirma a transformação do éster (**28**) na α-clorocetona (**29**).

**Figura 22.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do diastereoisômero mais polar da α-clorocetona (**29**) (em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).



### 3.2.5 Avaliação da ciclização a partir da α-clorocetona

O trabalho de mestrado realizado previamente a este trabalho avaliou diversas metodologias para a obtenção do esqueleto indolizidínico a partir das α-clorocetonas.<sup>34</sup> Porém, os resultados obtidos não levaram a síntese do produto desejado. É citado na literatura que aminocetonas livres similares a aminocetona (30) não são estáveis e podem se decompor com facilidade. Neste sentido, é desejável que as condições de ciclização envolvam a remoção do grupo de proteção com concomitante ciclização, e que a aminocetona seja obtida de uma forma protegida (por exemplo, na forma de um cloridrato) no intuito de evitar reações laterais. No caso do grupo de proteção ser o Cbz, realizou-se avaliações das condições de remoção empregando-se H₂ com Pd/C ou Pd(OH)₂, os quais foram utilizados em proporções que variaram de 20 a 5 mol%, utilizando como solvente metanol ou etanol em concentrações que variaram de 0,05 à 0,001 mol L-1 (esquema 20).<sup>34</sup> Porém, apesar da remoção do grupo, não se obteve êxito na obtenção do produto ciclizado. Diante dessa dificuldade, optou-se por avaliar neste

trabalho a adição de reagentes de Grignard a carbonila, previamente a reação de ciclização.

Esquema 20. Conversão da α-clorocetona (29) na aminocetona (30).

## 3.2.6 Reação de inserção do anel aromático a α-clorocetona

Como os estudos iniciais visando à reação de ciclização de α-clorocetonas foram infrutíferos, avaliou-se a adição do anel aromático ao composto (29) previamente à reação de ciclização da molécula. Esta adição levaria a formação de um α-cloroálcool, o qual apresenta maior estabilidade para a formação do produto de ciclização. A funcionalização da α-clorocetona é uma alternativa para evitar que ocorram reações indesejadas de ataque nucleofílico à carbonila da cetona levando a formação de uma mistura complexa de produtos para a etapa de ciclização.

Para as avaliações metodológicas, optou-se por utilizar um modelo mais simples, análogo a (S)-Ipalbidina, com o grupo aril sem substituintes. Este modelo corresponde ao derivado não natural (S)-desoxiipalbidina (31) (esquema 21). Os reagentes organometálicos que levam a este composto estão disponíveis comercialmente ou podem ser facilmente sintetizados por protocolos bem conhecidos.

**Esquema 21.** Modelo utilizado para avaliação metodológica, (S)-desoxiipalbidina (31).

É importante ressaltar que a etapa de redução do produto originado pela reação de Wittig leva a formação de um centro quiral (esquema 22, posição a). E que, por consequência, a inserção do anel aromático à cetona leva a formação de quatro diastereoisômeros como produto. Apesar da maior dificuldade, a geração desses dois centros não influencia no rendimento ou na pureza enantiomérica do produto final. Já que, para a obtenção do produto final, a (S)-desoxiipalbidina, é necessária a formação de uma dupla ligação entre os carbonos quirais gerados pela rota (esquema 22, posição a e b). Devido a isto, com o objetivo de padronizar o estudo, todas as avaliações descritas foram realizadas para o isômero menos polar da α-clorocetona levando a formação de apenas dois diastereoisômeros.

**Esquema 22.** Diastereoisomeros formados pela inserção do anel aromático a α-clorocetona e a formação da (*S*)-desoxiipalbidina (31).

# 3.2.6.1 Organolítio

Uma opção para a adição de nucleófilos a compostos carbonílicos é a utilização de reagentes organolítio. Os compostos organolítio são extremamente reativos devido a forte polarização resultante do caráter eletropositivo do lítio. Esses reagentes são extensivamente utilizados na química orgânica como base ou nucleófilo.

Para a reação da α-clorocetona (29) com o fenil-lítio, duas metodologias foram avaliadas: sem a utilização de aditivos<sup>70</sup> e outra na presença de CeCl<sub>3</sub>.<sup>71</sup> A solução de fenil-lítio utilizada em ambas as reações foi preparada no mesmo dia da

utilização, de acordo com um protocolo já descrito.<sup>72</sup> O fenil-lítio foi obtido pela troca halogênio-metal entre o bromofenol e o *n*-butil lítio em THF.

A reação com fenil-lítio sem a utilização de aditivos foi realizada pela adição gota a gota da solução de reagente de lítio recém-preparado (0,95 equivalentes) a uma solução da α-clorocetona (29) em Et<sub>2</sub>O e a temperatura de -78°C (esquema 23). Esta adição deve ser realizada estequiometricamente ou com apenas um pequeno excesso do nucleófilo, já que há a possibilidade de ocorrer concomitantemente à reação de adição uma reação de substituição no átomo de carbono com eliminação do átomo de cloro.

A evolução da reação foi acompanha por CCD e observou-se a formação de um composto com Rf diferente do observado para os materiais de partida. Este composto obtido foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, porém obteve-se um espectro complexo onde seus sinais não correspondiam ao produto esperado resultante da adição do organolítio a carbonila. O produto desta reação ainda não teve sua estrutura elucidada. Entretanto, grande parte do material de partida foi recuperado após a etapa de purificação da reação. Isso leva a crer que parte do reagente de lítio atuou como base na reação, abstraindo o próton ácido vizinho a carbonila e ao átomo de cloro formando a espécie enólica da α-clorocetona. Com a adição da solução aquosa para finalizar a reação, esta foi regenerada para a forma cetônica.

**Esquema 23.** Reação para obtenção do composto (32) utilizando fenillítio em Et<sub>2</sub>O.

A presença do átomo de cloro na posição β a carbonila é um ponto de atenção na avaliação das adições de organometálicos à carbonila. A presença desse átomo aumenta a acidez dos hidrogênios da posição α favorecendo a formação do produto resultante da reação de enolização (esquema 24).

**Esquema 24.** Possível reação lateral da adição do organolítio, reação de enolização.

Além da reação de enolização, outras reações laterais também podem ocorrer durante a adição de organometálicos a compostos carbonílicos. Essas reações são: condensação, adição conjugada e, devido à presença do átomo de cloro ligado ao carbono α a carbonila, epoxidação, rearranjo de Favorskii e o rearranjo semipinacol.<sup>73</sup> Essas reações competem com a reação de adição, resultando em baixos rendimentos ou até mesmo na não formação do produto de interesse.

Devido à dificuldade relacionada com as reações paralelas que ocorrem nas reações de adição de organometálicos a compostos carbonílicos, diversas variações metodológicas vem sendo desenvolvidas. Essas variações envolvem a troca do solvente e a utilização de aditivos. Um aditivo bastante utilizado para este tipo de reação é o CeCl<sub>3</sub>. <sup>23,71,73,74</sup> A adição de CeCl<sub>3</sub> a solução de organolítio leva a formação do organocério. Este organometálico é menos básico que o correspondente organolítio, o que desfavorece a formação do subproduto de enolização.

A metodologia descrita por Fang *et al.*<sup>71</sup> foi utilizada para a preparação da solução de CeCl<sub>3</sub> em THF e para a reação do fenil-lítio (1,1 eq.) com a α-clorocetona (em THF e a -78°C), na presença do sal de cério (1,5 eq.) (esquema 25). A evolução da reação foi acompanhada por CCD e observou-se a formação de um composto com Rf mais polar do que a α-clorocetona. A mistura reacional foi purificada e o composto formado foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H. Entretanto obteve-se um espectro complexo, diferente do obtido com a reação sem aditivo, onde seus sinais não correspondiam ao produto de adição do grupo fenil a carbonila. Tanto neste caso como no anterior, grande parte da α-clorocetona utilizada foi recuperada após purificação.

Esquema 25. Reação para obtenção do composto (32) utilizando fenillítio, CeCl<sub>3</sub> em THF.

Com o insucesso das metodologias avaliadas, iniciou-se a avaliação da aplicação de reagentes de Grignard para a reação de inserção à carbonila da α-clorocetona (29). Os reagentes de Grignard são compostos menos básicos e menos reativos do que seus correspondentes organolítio, o que pode favorecer a reação de adição à carbonila.

### 3.2.6.2 Reação de Grignard

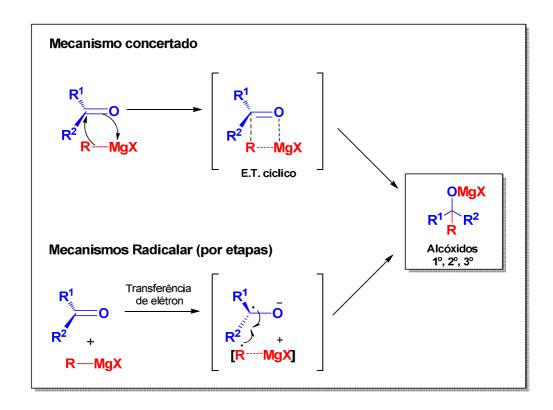
A reação de Grignard é uma das metodologias mais versáteis para a formação de ligações C-C. Durante os últimos 100 anos, os reagentes de Grignard foram, provavelmente, os reagentes organometálicos mais amplamente utilizados. A maioria deles são facilmente preparados por meio da reação de um haleto orgânico com magnésio metálico (equação 3). Os reagentes de Grignard são estáveis em condições inertes, porém são instáveis quando em contato com umidade e são incompatíveis com grupos funcionais ácidos (por exemplo: álcoois, tióis, ácidos carboxílicos, fenóis, aminas primárias e secundárias e alcinos terminais). 57

Em solução, os reagentes de Grignard não se apresentam unicamente na forma da espécie monomérica RMgX. Neste caso, a espécie RMgX está em

equilíbrio com mais duas espécies simétricas, o diorganomagnésio e o dihaleto de magnésio.<sup>75</sup> A relação entre estas espécies é descrito pelo "Equilibrio de Schlenk" (esquema 26) e está relacionada ao solvente do meio. Os reagentes de Grignard podem ainda estar associados na forma de dímeros e trímeros em diversos solventes, dependendo da interação entre o solvente e o halogênio.<sup>77</sup>

**Esquema 26.** Equilíbrio do reagente de Grignard em solução, "Equilíbrio de Schlenk". 77

O mecanismo de adição de reagentes de Grignard a compostos carbonílicos ainda não está totalmente elucidado. As propostas mais aceitas são a de que a reação ocorre por um mecanismo concertado ou via radical (esquema 27). Estudos mostraram que substratos com baixa afinidade por elétrons reagem de forma concertada passando por um estado de transição cíclico. Por outro lado, substratos e reagentes de Grignard volumosos e estericamente impedidos tendem a reagir via radical, o qual se inicia pela transferência de elétrons do reagente de Grignard para o substrato.57



**Esquema 27.** Propostas mecanísticas para a reação de Grignard.

Fonte: Kurti, L.; CZAKO, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis. New York: Academic Press, 2005. 188p.

A primeira condição reacional avaliada está representada no esquema 28. Para as reações de Grignard utilizou-se o reagente comercial brometo de fenil magnésio. O reagente de Grignard comercial (0,95 eq., a concentração do reagente de Grignard foi determinada pela titulação com bispiridina) foi adicionado a uma solução da α–clorocetona (29) em THF anidro, gota a gota, a temperatura de -5°C. A reação permaneceu a esta temperatura por 2 horas e como não se verificou consumo do material de partida, a temperatura da reação foi elevada para 25°C. A mesma permaneceu, sob agitação, a esta temperatura por mais 2 h. A reação foi acompanha por CCD e observou-se a formação de uma espécie com Rf mais polar do que a α-clorocetona. A reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e a mistura reacional foi purificada. O composto formado foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H. No entanto, não se verificou a formação do produto (32).

Cl i) 0,95 eq. PhMgBr, THF seco,  
-5°C, 2 h 
$$\rightarrow$$
 0°C, 2h  
Cbz O ii) sol. sat. NH<sub>4</sub>Cl Cbz OH

**Esquema 28.** Reação para obtenção do composto (**32**) utilizando brometo de fenil magnésio em THF.

Com o insucesso da reação anterior, optou-se por avaliar a adição do reagente de Grignard a  $\alpha$ -clorocetona utilizando como solvente  $Et_2O$  (esquema 29). Como mencionado anteriormente, a proporção das espécies dos reagentes de Grignard e sua reatividade estão diretamente relacionadas ao solvente utilizado para a reação. O reagente de Grignard comercial (0,95 eq.) foi adicionado a uma solução da  $\alpha$ -clorocetona (29) em  $Et_2O$  anidro, gota a gota, a temperatura de -20°C. A reação permaneceu a esta temperatura por 2 horas e como não se verificou um aumento no consumo do material de partida, a temperatura da reação foi elevada para 0°C. A mesma permaneceu, sob agitação, a esta temperatura por mais 2 h. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de ácido acético 10%. Também neste caso, observou-se a formação de um composto com valor de Rf mais polar do que o verificado para a  $\alpha$ -clorocetona. A mistura reacional foi purificada e o composto formado foi caracterizado por RMN de  $^1$ H,  $^{13}$ C, massas e IV como o  $\alpha$ -cloroálcool (32). Para esta reação obteve-se um rendimento de 15%.

Cl i) 0,95 eq. PhMgBr, Et<sub>2</sub>O seco, 
$$-20^{\circ}$$
C, 2 h  $\rightarrow$  0°C, 2h  $-20^{\circ}$ C, 2 h  $\rightarrow$  0°C, 2h  $-20^{\circ}$ C ii) sol. AcOH 10%  $-20^{\circ}$ Cbz OH  $-20^{\circ}$ Cbz OH  $-20^{\circ}$ Cbz OH  $-20^{\circ}$ Cbz OH  $-20^{\circ}$ Cbz OH

**Esquema 29.** Reação para obtenção do composto (**20**) utilizando brometo de fenil magnésio (0,95 equivalentes) em Et<sub>2</sub>O.

Com o intuito de melhorar o rendimento da reação, repetiu-se a reação utilizando 1 equivalente do reagente de Grignard (esquema 30). A adição do reagente sobre a solução da  $\alpha$ -clorocetonas (29) em  $Et_2O$  anidro, gota a gota, foi

realizada a temperatura de -78°C. A reação permaneceu a esta temperatura por 2 horas e então a temperatura da reação foi elevada para 0°C. A mesma permaneceu, sob agitação, a esta temperatura por mais 2 h. Neste caso, observou-se a formação de dois compostos com valores de Rf diferentes do valor da α-clorocetona. A mistura reacional foi purificada e um dos compostos formados foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, massas e IV como o α-cloroálcool (32). O outro composto obtido também foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, porém seu espectro não correspondia ao do produto de adição. Para esta reação obteve-se um rendimento de 42%.

Cl i) 1 eq. PhMgBr, 
$$Et_2O$$
 seco,  $-78^{\circ}C$ ,  $2 \text{ h} \rightarrow 0^{\circ}C$ ,  $2 \text{ h}$ 

Cbz O ii) sol. AcOH 10%

Cbz OH

32

**Esquema 30.** Reação para obtenção do composto (**32**) utilizando brometo de fenil magnésio (1,0 equivalente) em Et<sub>2</sub>O.

As condições avaliadas para a adição do grupo fenil a α-clorocetona protegida com Cbz (**29**) encontram-se resumidas na tabela 6. A melhor condição encontrada até o momento para este composto é a adição de 1,0 equivalentes de brometo de fenil magnésio sobre a solução da α-clorocetona em éter, a temperatura de -78°C. A reação permanece a esta temperatura por 2 horas e, então, 2 horas a 0°C.

**Tabela 6.** Resumo das condições avaliadas para inserção do anel aromático ao composto (29).

Nucleófilo/Solvente	Equivalentes	Temperatura	Rendimento
PhLi/Et₂O	0,95	-78°C → 0°C	
PhLi/CeCl <sub>3</sub> /THF	0,95	-78°C → 0°C	
PhMgBr/THF	0,95	-5°C→30°C	
PhMgBr/Et₂O	0,95	-20°C → 0°C	15%
PhMgBr/Et₂O	1,0	-78°C → 0°C	42%

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H e os dados de deslocamento químico para o α-cloroálcool (**32**) podem ser observados na figura 23 e na tabela 7. O principal indicativo da formação do produto de adição do Grignard a α-clorocetona (**29**) é o multipleto em 7,34 -7,24 ppm, com integral igual a dez hidrogênios.

**Tabela 7.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o  $\alpha$ -cloroálcool (32) (em CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
а	7,34 - 7,24 (m, 10H)
b	<b>5,</b> 28 – <b>4,</b> 92 (m; 2H)
c, d	4,13 – 3,62 (m; 3H)
е	3,53 – 3,21 (m; 2H)
f	2,72 – 2,38 (m; 1H)
g, h	2,00 – 1,15 (m; 5H)
i	1,03 (s; 2H)
j	0,82 (s; 2H)

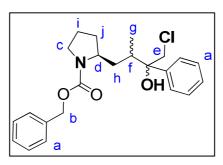
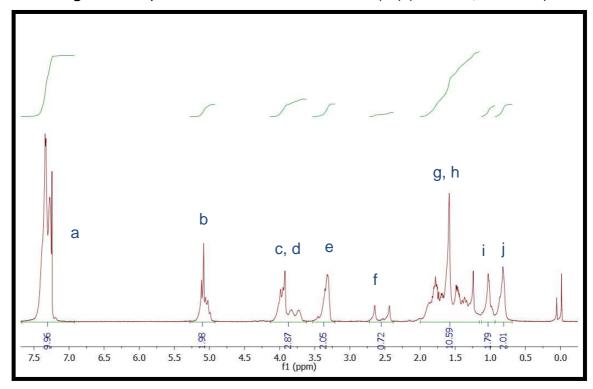


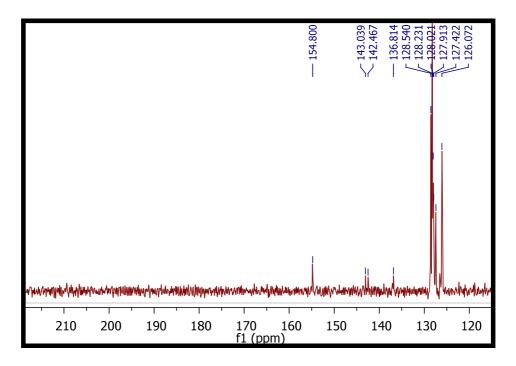
Figura 23. Espectro de RMN<sup>1</sup>H do α-cloroálcool (32) (em CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



A análise de RMN de  $^{13}$ C e na região do infravermelho (Figura 24 e 25) corroborou para a confirmação da estrutura do  $\alpha$ -cloroálcool (32). No espectro de RMN de  $^{13}$ C observa-se um único sinal na região de carbonos carbonílicos que foi

atribuído ao C da carbonila do grupo protetor. Já no espectro de IV, a banda em 1732<sup>cm-1</sup> atribuída ao estiramento da carbonila da cetona (C=O) não é mais observada, sendo verificada unicamente nesta região a banda em 1686<sup>cm-1</sup> referente a carboxíla do grupo protetor. A banda em 3433<sup>cm-1</sup> é atribuída ao estiramento da ligação O-H de álcoois.

**Figura 24.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do α-cloroálcool (**32**) (em CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz).



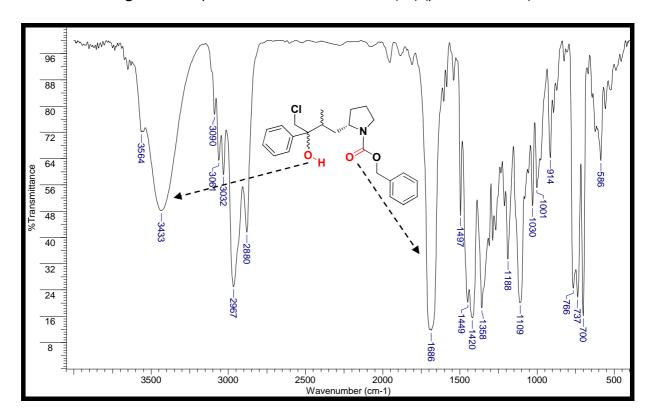


Figura 25. Espectro de IV do α-cloroálcool (32) (pastilha de KBr).

Pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C realizado a temperatura ambiente (25°C), não se pode concluir se a reação de adição do reagente de Grignard levou a formação de dois diastereoisômeros ou não. Isso, pois, a esta temperatura, verifica-se a influência dos rotâmeros sobre os sinais dos espectros, o qual pode provocar o seu duplicamento. A influência dos rotâmeros pode levar a falsa impressão de formação de dois diastereoisômeros. Como já mencionado, uma forma de evitar os desdobramentos causados pelos rotâmeros é a obtenção de espectros a temperatura de 90°C. Essa técnica foi utilizada para a maioria dos compostos nesse trabalho, no entanto, neste caso não foi possível realizá-lo, pois o α-cloroálcool não se solubilizou no solvente adequado para a aquisição de espectros a esta temperatura (o DMSO-D<sub>6</sub>).

A formação de dois diastereoisômeros para reações de adição de nucleófilos à carbonila ocorre quando a cetona utilizada na reação de Grignard é quiral. Como mencionado nas considerações gerais, neste caso as duas faces da carbonila são diastereotópicas e a adição do nucleófilo pode conduzir à formação de dois novos produtos diastereoisoméricos (produto de Felkin, principal, e anti-Felkin, secundário). É importante destacar novamente que a reação de Grignard foi realizada para

apenas um dos diastereoisômeros da α-clorocetona, o que leva a formação de dois produtos diastereoisoméricos.

O modelo de Felkin-Ahn é bastante utilizado para prever o curso estereoquímico observado para este tipo de reação. Esse modelo parte do princípio de que os estados de transição se assemelham, em sua geometria e energia, aos reagentes e não aos produtos e de que as conformações mais estáveis são aquelas que apresentam as menores repulsões estéricas. No esquema 31 pode-se observar a aplicação do modelo de Felkin-Ahn para um dos diastereoisômeros em estudos. Como a estereoquímica dos diastereoisômeros da α-clorocetona não foi determinada, o modelo foi aplicado arbitrariamente para o diastereoisômero (S),(S) da α-clorocetona como ilustração.

$$\begin{array}{c} R_{m} & O \\ NuM & R_{p} \end{array} \begin{array}{c} NuM \\ R_{p} \end{array} \begin{array}{c} R_{m} & O \\ Nu \\ R_{p} \end{array} \begin{array}{c} R_{m} & R_{p} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & MO \\ R_{m} & R_{p} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & Nu \\ R_{m} & R_{m} & R_{p} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & Nu \\ R_{m} & R_{m} & R_{m} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & Nu \\ R_{m} & R_{m} & R_{m} & R_{m} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & Nu \\ R_{m} & R_{m} & R_{m} & R_{m} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & Nu \\ R_{m} & R_{m} & R_{m} & R_{m} & R_{m} & R_{m} \end{array} \begin{array}{c} R_{g} & R_{m} &$$

**Esquema 31.** Diastereosseletividade da adição de nucleófilos a aldeídos e cetonas quirais: modelo de Felkin-Anh.<sup>68</sup>

Fonte: COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. Substâncias carboniladas e derivados. Porto Alegre: Bookman, 2003. 130p.

Como visualizado no esquema 31, aproximação do nucleófilo pelo lado do grupo R<sub>m</sub> provoca uma aumento da energia do estado de transição devido à repulsão estérica entre eles. Esta aproximação é feita com um ângulo entre 95° a 105° com relação à dupla ligação carbono-oxigênio. Este aumento de energia desfavorece a formação do produto, sendo este produto obtido em quantidades secundárias. O produto principal é denominado produto de Felkin enquanto o produto secundário é o produto Anti-Felkin. Na figura 26 encontram-se os produtos de Felkin e Anti-Felkin para cada um dos diastereoisômeros da α-clorocetona.

**Figura 26.** Aplicação do modelo de Felkin-Ahn para os dois diastereoisômeros da α-clorocetona: produto de Felkin e Anti-Felkin.

Estereoquímica do produto de adição dependente da estereoquímica do material de partida					
Material de	Produto	Produto Anti-			
Partida	Felkin	Felkin			
H CH <sub>3</sub> CI	H CH <sub>3</sub> CI	H CH <sub>3</sub> CI			
Cbz O	N (S) (S) (S) (HO	N (S) (S) (OH			
H <sub>3</sub> C H CI	H <sub>3</sub> C H CI	H <sub>3</sub> C H Cl			
N Cbz O	N (S) (R) (OH	N (R)			

# 3.2.7 Reação de remoção do grupo de proteção e ciclização "one-pot"

Com o sucesso da reação de adição do brometo de fenilmagnésio às α-clorocetonas iniciou-se a avaliação das reações de remoção do grupo de proteção, seguido da reação de ciclização da amina formada (esquema 32). A remoção do grupo de proteção Cbz é realizada em condições brandas e os subprodutos (CO<sub>2</sub> e

tolueno) são inertes no meio reacional. O α-cloroálcool (**32**) foi submetido à condição de remoção do grupo Cbz para a obtenção do cloridrato da aminoálcool (**33**).

Esquema 32. Reação de remoção do grupo de proteção Cbz seguida de ciclização.

As primeiras condições experimentais avaliadas para a remoção do grupo de proteção foram as de hidrogenólise com ciclização direta, sem a utilização de meio básico. Na primeira reação foi utilizado uma solução 0,03 M de MeOH, com 5 mol% de Pd(OH<sub>2</sub>) 20% sob carvão ativado e atmosfera de H<sub>2</sub><sup>78</sup> (esquema 33). Verificou-se a remoção do grupo de proteção, porém o cloridrato do aminoálcool, produto de ciclização, não foi caracterizado devido à obtenção de uma mistura complexa de produtos.

Esquema 33. Reação de ciclização a partir do α-cloroálcool (32).

Outra metodologia avaliada foi a de remoção do grupo Cbz e formação da amina livre (esquema 34). A remoção do grupo de proteção foi feita em uma solução 0,01 M de MeOH, com 10 mol% de Pd em C (10%), 1 equivalente de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e atmosfera de H<sub>2</sub>.<sup>79</sup> Novamente verificou-se a remoção do grupo de proteção, porém a formação do produto de ciclização não foi verificado.

Esquema 34. Reação de ciclização a partir do α-cloroálcool (32).

Uma das possibilidades levantadas para o insucesso das reações de hidrogenação é a de que, juntamente com o grupo de proteção, o átomo de cloro do α-cloroálcool (32) também poderia estar sendo removido. Esta remoção impossibilita a reação de ciclização já que o grupo de saída não estará mais presente na molécula. Diante da dificuldade de obtenção do produto de ciclização, iniciou-se as investigações da rota aplicada para o grupo de proteção Boc.

## 3.3 Rota para a síntese da (+)-ipalbidina: Boc como grupo de proteção

## 3.3.1 Preparação do N-Boc-S-prolinal

Para iniciar a nova rota, agora utilizando como grupo protetor o grupo Boc, preparou-se o *N*-Boc-*S*-prolinal utilizando reações já descritas na literatura. <sup>63,80,81</sup> Para a preparação do aminoaldeído (**34**) foi utilizada a mesma sequência de reações descrita para a preparação do *N*-Cbz-*S*-prolinal (esquema 15). A estratégia iniciou-se pela proteção da (*S*)-prolina com o grupo Boc (**35**)<sup>80</sup> com 92% de rendimento. Após a reação de proteção, a Boc-prolina protegida foi reduzida a álcool (**36**)<sup>63</sup> com 89% de rendimento. Em seguida, o amino-álcool foi oxidado a aldeído, utilizando-se o método conhecido como reação de Parikh-Doering<sup>81</sup> com 85% de rendimento, sendo esta a única etapa que necessita de processos de purificação. O *N*-Boc-*S*-prolinal (**34**) pode ser obtido em três etapas a partir do aminoácido (*S*)-prolina (esquema 35), com 73% de rendimento global.

Esquema 35. Preparação do aminoaldeído protegido com Boc.

Após a preparação do *N*-Boc-S-prolinal, realizou-se a reação de olefinação.

## 3.3.2 Reação de olefinação

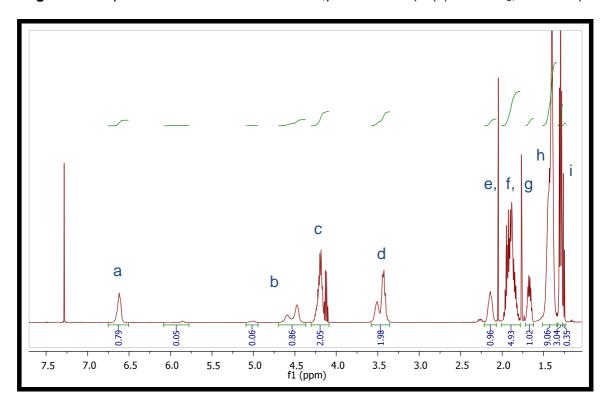
O esquema 36 apresenta a reação entre o aminoaldeído (**34**) e a fosforana (**22**), o qual fornece o éster α,β-insaturado (**37**) com 95% de rendimento.

**Esquema 36.** Reação de Wittig, preparação do éster α,β-insaturado (**37**).

O espectro de RMN $^1$ H e os dados de deslocamento químico para o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **20** podem ser observados na figura 27 e na tabela 8.

**Tabela 8.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o composto (37) (mistura de rotâmeros em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
а	6,62 (m; 1H)
b	4,59 – 4,46 (m; 1H)
С	4,30 – 4,09 (m; 2H)
d	3,51 – 3,36 (m; 2H)
e'	2,14 (m; 1H)
e'', f, g'	1,98 – 1,82 (m; 5H)
g"	1,71 – 1,64 (m; 1H)
h	1,44 – 1,40 (m; 9H)
i	1;30 (t; $J = 7,1$ Hz; major.; 3H)
-	1,26 (t; $J = 7,1$ Hz; minor.; 3H)



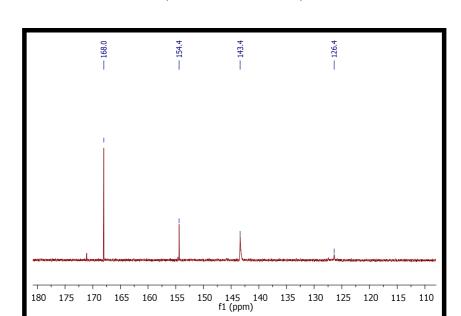
**Figura 27.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do éster α,β-insaturado (**37**) (em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

Como pode ser verificado através do espectro de RMN de  $^1$ H, a reação de formação da olefina (37) foi bem sucedida. Entretanto, na região entre 7,0 – 4,7 ppm observa-se três sinais. Sabe-se que dois deles correspondem aos átomos de hidrogênio olefínicos, isômeros E e Z, e o outro a um dos rotâmeros. Como não foram realizadas análises de RMN a alta temperatura (90°C) para este composto, não podemos afirmar sobre a relação entre os isômeros E e Z. O sinal em 6,62 ppm possui um deslocamento químico muito semelhante ao observado para o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado protegido com Cbz (6,59 ppm). Essa semelhança nos indica de que este sinal possivelmente seja o correspondente ao isômero E, o qual se acredita que seja o produto majoritário (indicando que a reação de Wittig também apresenta uma boa seletividade para o N-Boc-S-prolinal). Para dados mais completos, este espectro deve ser obtido à alta temperatura para eliminar a influência do rotâmeros.

Além dos sinais olefínicos, pode-se também observar os hidrogênios do grupo etóxi do éster em 4,30 – 4,09 ppm com integral para dois hidrogênios (-CH<sub>2</sub>-) e em 1;30 ppm com integral para três hidrogênios (-CH<sub>3</sub>), com constantes de acoplamento

igual a 7,1 Hz. Esses sinais corroboram com os já destacados indicando que houve a formação do composto (37).

Na figura 28 pode-se observar a expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do éster α,β-insaturado (**37**). Esta região de deslocamento químico é característica para carbonos carboxílicos e olefínicos (região de 110 a 180 ppm). Nota-se a presença de quatro sinais, que correspondem aos carbonos olefínicos gerados pela reação de Wittig (143,4 e 126,4 ppm) e aos carbonos carboxílicos da porção éster do composto e do grupo protetor (168,1 e 154,4 ppm, respectivamente).



**Figura 28.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do éster α,β-insaturado (**37**) (em CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz).

#### 3.3.2.1 Estudo de HPLC para o éster α,β-insaturado

Como mencionado anteriormente, alguns aminoaldeídos são instáveis e podem epimerizar com facilidade o hidrogênio na posição α a carbonila. Etapas reacionais utilizando condições básicas ou ácidas e, até mesmo, etapas de purificação utilizando sílica gel (devido ao caráter ácido da fase estacionária) podem facilitar a perda, mesmo que parcial, do centro estereogênico. Como a manutenção deste centro é essencial para a enantiosseletividade desta rota, realizou-se um estudo em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para a determinação da

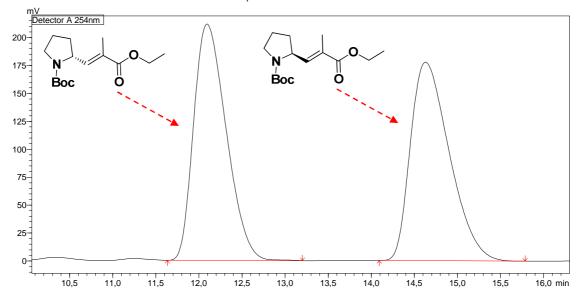
pureza enantiomérica de algumas das etapas críticas utilizadas na rota. Avaliações para o *N*-Boc-*S*-prolinal foram realizadas, porém não foi estabelecida até o momento condições que proporcionassem a separação dos picos relativos ao par de enantiômeros: *N*-Boc-*S*-prolinal e *N*-Boc-*R*-prolinal.

Diante disso, avaliou-se a pureza enantiomérica para o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (37). Além da possibilidade de racemização do aminoaldeído durante a purificação ou o armazenamento, a conjugação da dupla ligação com a carbonila do composto (37) também pode contribuir para a perda da pureza enantiomérica. Utilizando os procedimentos descritos nesse trabalho, realizou-se a síntese do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado protegido com Boc racêmico (38) e desenvolveu-se o método de análise. O cromatograma obtido para éster  $\alpha,\beta$ -insaturado racêmico, bem como os dados do método utilizado, estão descritos na figura 29. Na tabela 10 podem ser observados os dados para o par de enantiômeros.

Na figura 30 e na tabela 11, estão o cromatograma e os respectivos dados para o N-Boc-(S)-éster  $\alpha$ , $\beta$ -insaturado ( $\mathbf{37}$ ). Nesse caso, um único pico foi observado indicando uma razão de 1:0 entre o enantiômero de interesse e seu par correspondente. Isso indica que tanto o N-Boc-S-prolinal ( $\mathbf{34}$ ) quanto o N-Boc-S-éster  $\alpha$ , $\beta$ -insaturado ( $\mathbf{37}$ ) não sofreram racemização durante os processos de síntese, purificação e armazenamento.

**Figura 29.** Cromatograma do éster  $\alpha$ ,β-insaturado protegido com Boc (38) obtido a partir da ( $\pm$ )-prolina

Datafile Name:afb231.lcd Sample Name:afb231 Sample ID:afb231



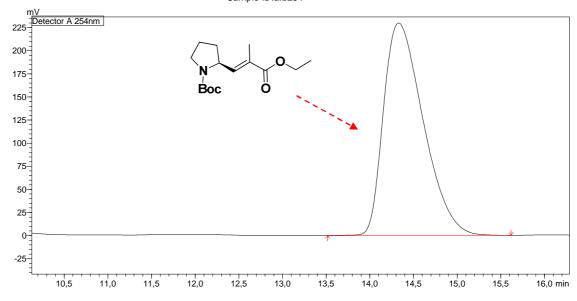
**Condições de análise:** coluna DAICEL – Chiralpak AD-H; 4,6 mm ø x 25 mL; particle size 5 μm; Part. No. 19325; e fase móvel haxano e isopropanol (92:8; v/v); vazão da fase móvel 0,4 mLmin<sup>-1</sup>. Detecção em 254 nm. Tempo de corrida 25 minutos. Temperatura 25°C.

Tabela 9. Dados do cromatograma da figura 27.

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Mark	Conc.	Unit	ID#	Name	Area%
1	12,093	5563515	211602		49,890				49,890
2	14,630	5588122	177732		50,110				50,110
Total		11151637	389335		100,000				100,000

**Figura 30.** Cromatograma do éster  $\alpha$ ,β-insaturado protegido com Boc (**37**) obtido a partir da (*S*)-prolina.

Datafile Name:afb234.lcd Sample Name:afb234 Sample ID:afb234



**Condições de análise:** coluna DAICEL – Chiralpak AD-H; 4,6 mm ø x 25 mL; particle size 5 µm; Part. No. 19325; e fase móvel haxano e isopropanol (92:8; v/v); vazão da fase móvel 0,4 mLmin<sup>-1</sup>. Detecção em 254 nm. Tempo de corrida 25 minutos. Temperatura 25°C.

Tabela 10. Dados do cromatograma da figura 28.

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Mark	Conc.	Unit	ID#	Name	Area%
1	14,330	7262270	229770		100,000				100,000
Total		7262270	229770		100,000				100,000

## 3.3.3 Reação de hidrogenação

O éster α,β-insaturado (**37**) foi então convertido no éster (**38**). Em estudos prévios,<sup>34</sup> determinou-se que a melhor metodologia neste caso é a utilização de uma reação de geração de boreto de níquel (Ni<sub>2</sub>B) *in situ*, a partir de NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (cloreto de níquel (II) hexaidratado) e NaBH<sub>4</sub> (borohidreto de sódio)<sup>82</sup> (equação 3). O éster (**39**) foi obtido com 95% de rendimento (esquema 37).

4 NaBH<sub>4</sub> + 2 NiCl<sub>2</sub> + 9 H<sub>2</sub>O 
$$\longrightarrow$$
 Ni<sub>2</sub>B + H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> + 4 NaCl + 12,5 H<sub>2</sub> (Equação 3)

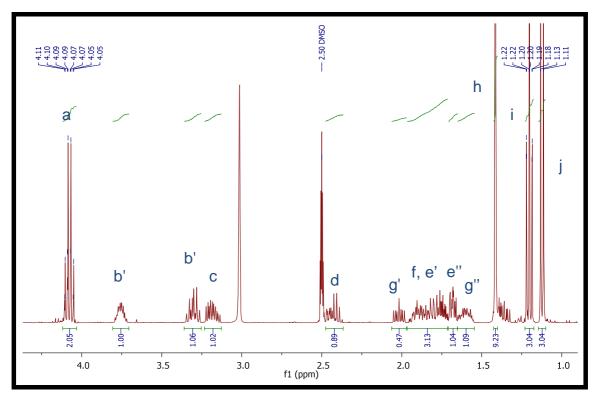
Esquema 37. Reações de hidrogenação com Ni<sub>2</sub>B, formação do éster (39).

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H e os dados de deslocamento químico para o éster (**39**) podem ser observados na figura 31 e na tabela 11. Os sinais em 1,97 – 1,71 ppm, com integral igual a três hidrogênios corresponde aos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono na posição β à carboxila e ao de um dos hidrogênios do heterociclo; e o sinal em 2,48 – 2,37 ppm, com integral igual a um hidrogênio, corresponde ao hidrogênio ligado ao átomo de carbono na posição α a carbonila. Esses sinais indicam que o éster α,β-insaturado (**37**) foi reduzido ao composto de interesse.

**Tabela 11.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o éster (39) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).

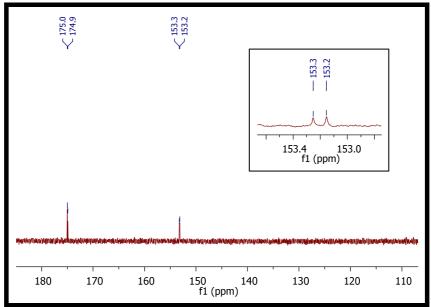
Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)		
а	4,08 (qd; J = 7,1; 1H)		
b'	3,81 – 3,70 (m; 1H)		
b''	3,35 - 3,26 (m; 1H)		
С	3,23 – 3,13 (m; 1H)		
d	2,48 – 2,37 (m; 1H)		
g'	2,02 (m; 1H)		
f, e'	1,97 – 1,71 (m; 3H)		
e''	1,70 - 1,64 (m; 1H)		
g''	1,65 – 1,55 (m; 1H)		
h	1,42 (s; 9H)		
i	1,20 (td; J = 7,1; 3H)		
j	1,12 (d; J = 7,1 Hz; 3H)		





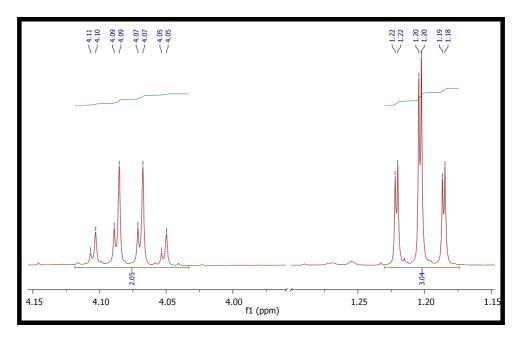
A figura 32 mostra a expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C na região de deslocamento químico característico de carbonos carboxílicos e olefínicos (região de 110 a 180 ppm). Nota-se a ausência dos sinais dos carbonos olefínicos, o que corrobora com os dados obtidos com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Outro fator que pode ser verificado nessa expansão é a presença do par de diastereoisômeros obtidos pela reação de hidrogenação.

**Figura 32.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do éster (**39**) (mistura de diastereoisômeros em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 101 MHz).



A presença dos dois diastereoisômeros também pode ser verificada por meio do espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Como pode ser visto na figura 33, sinais característicos do composto, tais como os correspondentes ao grupo etóxi do éster apresentam-se duplicados no espectro de RMN de <sup>1</sup>H devido à presença dos dois diastereoisômeros. A razão estre os dois compostos não pode ser determinada devido à proximidade de deslocamentos químicos apresentado pelos seus sinais. Também neste caso não foi possível realizar a separação dos dois compostos, pois estes apresentaram o mesmo valor de Rf para os diversos eluente avaliados para a cromatografia em camada delgada (CCD).





## 3.3.4 Formação da ligação C-C: preparação da α-clorocetona

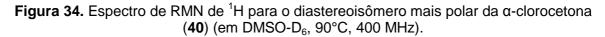
Assim como para a rota com o grupo de proteção Cbz, a formação da  $\alpha$ -clorocetona se deu pela reação do éster (**39**) com o íon de lítio do clorometano, gerado pela reação entre diisopropilamida de lítio (LDA) e cloroiodometano<sup>53</sup> (esquema 38). A  $\alpha$ -clorocetona (**40**) foi obtida com 90% de rendimento.

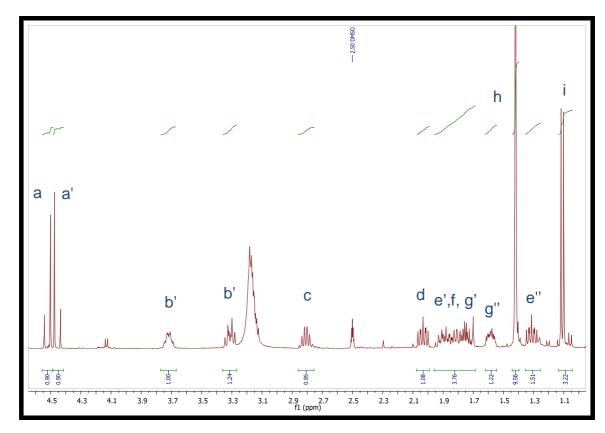
Esquema 38. Reação para a obtenção da α-clorocetona (40).

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H e os dados de deslocamento químico para o diastereoisômero mais polar da α-clorocetona (**40**) podem ser observados na figura 34 e na tabela 12. No espectro da figura 19, pode-se notar a ausência dos sinais referentes ao grupo etóxi (4,08 e 1,12 ppm). Outro indicativo da formação da α-clorocetona (**40**) é o desdobramento dos sinais dos hidrogênios ligados ao carbono em posição α à carbonila e ao átomo de cloro. Devido à influência do átomo de cloro, esses hidrogênios apresentam acoplamento geminal.

**Tabela 12.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o diastereoisômero mais polar da clorocetona (**40**) (em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).

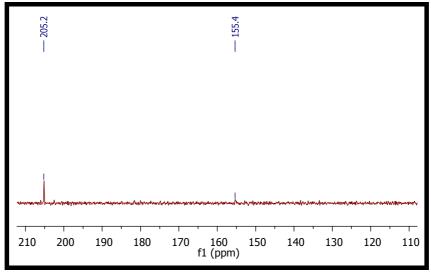
Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
а	4,52 (d; <i>J</i> = 16,1 Hz; 1H)
a'	4,46 (d; <i>J</i> = 16,1 Hz; 1H)
b'	3,75 – 3,69 (m; 1H)
b''	3,34 – 3,28 (m; 1H)
С	2,86 – 2,76 (m; 1H)
d	2,07 – 1,98 (m; 1H)
e', f, g'	1,96 – 1,69 (m; 4H)
g''	1,62 – 1,54 (m; 1H)
h	1,42 (s; 9H)
e''	1,35 – 1,26 (m; 1H)
i	1,11 (d; $J = 6.9$ Hz; 3H)





A expansão da região de 110 a 210 ppm do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto (**40**) é mostrado na figura 35. Observa-se um único sinal na região de 165 – 175 ppm, em 155,4 ppm, o qual é atribuído ao carbono carboxílico do grupo de proteção. Nota-se também a presença de um sinal na região de 195 – 220 ppm que corresponde a carbonos carbonílicos de cetonas (nesse caso, 205,2 ppm). Esta observação indica a transformação do éster (**39**) na α-clorocetona (**40**).

Figura 35. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o diastereoisômero mais polar da α-clorocetona (40) (em CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz).



#### 3.3.5 Avaliação da ciclização a partir da α-clorocetona

Com o intuito de complementar as avaliações já realizadas anteriormente a este trabalho de mestrado,<sup>34</sup> um breve estudo de remoção do grupo protetor e ciclização foram realizados para a α-clorocetona protegida com Boc (**40**). Avaliouse a remoção do grupo protetor pela geração *in situ* de ácido clorídrico (reação entre TMSCI/MeOH) e, após a remoção do grupo, adição de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) para a concomitante ciclização.<sup>83</sup>

Entretanto (como nos casos anteriores), apesar da remoção do grupo de proteção foi obtida uma mistura complexa de produtos e não foi possível a caracterização da aminocetona (30). Neste caso acredita-se que o produto durante o processo de isolamento e purificação sofreu decomposição. Com o intuito de comprovar isso, alguns pequenos experimentos foram realizados logo após o fim da reação de ciclização: 1) uma parte da mistura de produtos obtida (material bruto) foi imediatamente submetida a condições redutoras (NaBH<sub>4</sub>/THF) para redução da carbonila (41); 2) a uma outra parte gerou-se ácido clorídrico gasoso *in situ* para a tentativa de formação do sal (42); 3) e uma outra parte do material bruto foi submetida a condições de adição de um reagente de Grignard (43). No entanto, em todos os casos, não foi possível verificar e caracterizar os respectivos produtos

esperados (esquema 39). Diante destes dados, retornou-se a estratégia de funcionalização da carbonila previamente a reação de ciclização.

**Esquema 39.** Estratégia para caracterizar o produto de ciclização.

## 3.3.6 Reação de inserção do anel aromático a α-clorocetona

Assim como para a rota com o grupo protetor Cbz, as avaliações metodológicas com o grupo de proteção Boc foram realizadas utilizando um modelo mais simples, com o grupo aril sem substituintes, que leva a síntese do derivado (S)-desoxiipalbidina (composto 19). O reagente de Grignard utilizado no estudo, brometo de fenilmagnésio, está disponível comercialmente.

Com o objetivo de padronizar o estudo, também nesse caso todas as avaliações descritas foram realizadas para o isômero menos polar da α-clorocetona.

#### 3.3.6.1 Reação de Grignard sem aditivo

Com o insucesso da transformação direta da α-clorocetona (40) na aminocetona (30), optou-se por avaliar a adição do reagente de Grignard a αclorocetona utilizando como solvente Et<sub>2</sub>O (esquema 40). Como mencionado anteriormente, a proporção das espécies dos reagentes de Grignard e sua reatividade estão diretamente relacionadas ao solvente utilizado para a reação. E como foi determinado durante os estudos realizados com a α-clorocetona protegida com Cbz (32), os melhores resultados foram obtidos com a utilização de Et<sub>2</sub>O como solvente. O reagente de Grignard comercial (1,0 eq.) foi adicionado a uma solução da α-clorocetona (40) em Et<sub>2</sub>O anidro, gota a gota, a temperatura de -78°C. A reação permaneceu a esta temperatura por 2 horas e como não se verificou um aumento no consumo do material de partida, a temperatura da reação foi elevada para 0°C. A mesma permaneceu, sob agitação, a esta temperatura por mais 2 h. A reação foi acompanha por CCD e, como nos casos anteriores, observou-se a formação de um composto com Rf mais polar do que a α-clorocetona. A reação foi finalizada pela adição de uma solução de ácido acético 10%. Também neste caso, observou-se a formação de uma espécie com valor de Rf mais polar do que o verificado para a α-clorocetona. A mistura reacional foi purificada e o composto formado foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, massas e IV como o α-cloroálcool (44). Para esta reação obteve-se um rendimento de 30%. Avaliou-se também a realização da adição inversa, ou seja, adição da α-clorocetona sobre a solução de Grignard em Et<sub>2</sub>O. No entanto, o mesmo resultado foi verificado para este caso.

Boc O i) 1,0 eq. PhMgBr, Et<sub>2</sub>O seco, 
$$-78^{\circ}$$
C, 2 h  $\rightarrow$  0°C, 2h  $\rightarrow$  0°C, 2h Boc OH

**Esquema 40.** Reação para obtenção do composto (**44**) utilizando brometo de fenilmagnésio (1,0 equivalentes) em Et<sub>2</sub>O.

Com o intuito de melhorar o rendimento da reação, repetiu-se a reação utilizando 1,1 e 1,2 equivalentes do reagente de Grignard (esquema 41 e 42, respectivamente). A adição e a finalização da reação foram feitas como descrito anteriormente. Nesses casos, observou-se a formação de duas substâncias com valores de Rf diferentes do valor da α-clorocetona. Uma delas correspondia ao produto de adição do reagente de Grignard à carbonila e a outra era um segundo composto que não teve sua estrutura elucidada, porém não corresponde ao produto de adição do reagente de Grignard. Esse segundo composto possui valor de Rf muito próximo ao do produto 31, o que dificulta a sua separação do produto de interesse. Sendo verificada a presença deste sempre nas últimas frações recolhidas das purificações em coluna cromatográfica. No caso do uso de 1,1 equivalentes, verificou-se a formação deste, porém em pequenas quantidades. No entanto, com a utilização de 1,2 equivalentes do reagente de Grignard, observou-se a formação de uma quantidade relevante do sub-produto com relação ao composto (44). Isso dificultou o estabelecimento do rendimento reacional para a reação, já que a separação total dos dois compostos não foi concretizada. Para a reação utilizando 1,1 equivalentes do reagente de Grignard, obteve-se um rendimento de 40%.

Boc O i) 1,1 eq. PhMgBr, Et<sub>2</sub>O seco, 
$$-78^{\circ}$$
C, 2 h  $\rightarrow$  0°C, 2h  $\rightarrow$  0H Boc OH 40 40%

**Esquema 41.** Reação para obtenção do composto (**44**) utilizando brometo de fenilmagnésio (1,1 equivalente) em Et<sub>2</sub>O.

Boc O i) 1,2 eq. PhMgBr, Et<sub>2</sub>O seco, 
$$-78^{\circ}$$
C, 2 h  $\rightarrow$  0°C, 2h  $\rightarrow$  0 ii) sol. AcOH 10% Boc OH  $\rightarrow$  0 (grande quantidade de subproduto)

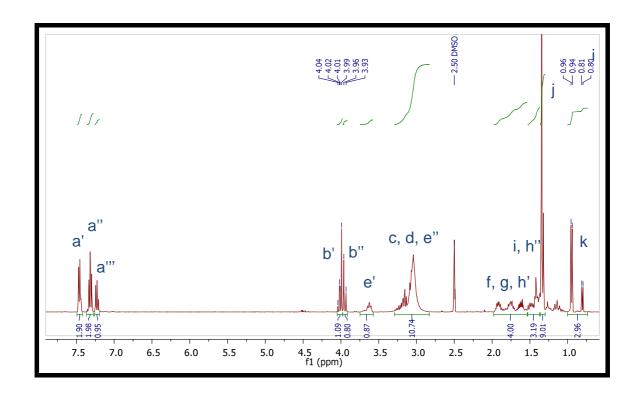
**Esquema 42.** Reação para obtenção do composto (**44**) utilizando brometo de fenilmagnésio (1,2 equivalente) em Et₂O.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H e os dados de deslocamento químico para o α-cloroálcool (**44**) podem ser observados na figura 36 e na tabela 13. O principal indicativo da formação do produto de adição do Grignard à α-clorocetona são os multipletos na região de 7,49 -7,18 ppm, com integral igual a cinco hidrogênios. Esses sinais são referentes ao anel aromático inserido a carbonila.

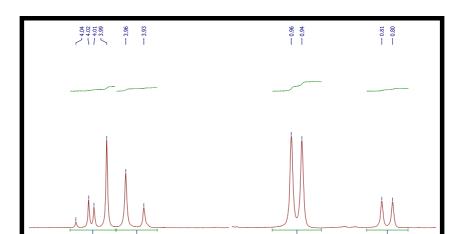
**Tabela 13.** Valores de δH (ppm) e *J* (Hz) para o α-cloroálcool (**44**) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
a'	7,49 – 7,42 (m; 2H)
a''	7,36 – 7,27 (m; 2H)
a'''	7,25 – 7,18 (m; 1H)
b	4,03 e 4,01 (dd; <i>J</i> = 11,4; 11,4 Hz; 1H)
b'	3,95 (d; $J = 11,4$ Hz; 1H)
e'	3,75 – 3,57 (m; 1H)
c, d, e''	3,29 – 2,83 (m; 3H)
f, g, h'	1,98 – 1,54 (m; 4H)
i, h''	1,53 – 1,37 (m; 3H)
j	1,33 (d; $J = 8.9 \text{ Hz}$ ; 9H)
k	0,95 e 0,81 (2d; <i>J</i> = 6,7; 6,7 Hz; 3H)

**Figura 36.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do α-cloroálcool (**44**) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz).



A presença de dois diastereoisômeros pode ser verificada por meio do espectro de RMN de <sup>1</sup>H a alta temperatura (90°C). Como pode ser visto na figura 37, sinais característicos do composto, vizinhos ao centro estereogênico, tais como os correspondentes a metila e aos hidrogênios na posição α ao átomo de cloro, apresentam-se duplicados no espectro de RMN de <sup>1</sup>H devido à presença dos dois diastereoisômeros. Não foi possível realizar a separação dos dois compostos, pois estes apresentaram o mesmo valor de Rf para os diversos eluentes avaliados para a cromatografia em camada delgada (CCD). Também nesse caso, a acetona utilizada na reação de Grignard é quiral. Portanto, as duas faces da carbonila são diastereotópicas e a adição do nucleófilo pode conduzir à formação de dois novos produtos diastereoisoméricos (produto de Felkin, principal, e anti-Felkin, secundário; figura 38).



**Figura 37.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do α-cloroálcool (**44**) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 101 MHz).

**Figura 38.** Aplicação do modelo de Felkin-Ahn para os dois diastereoisômeros da α-clorocetona: produto de Felkin e Anti-Felkin.

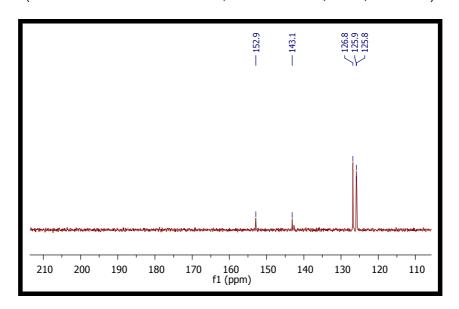
f1 (ppm)

Estereoquímica do produto de adição dependente da estereoquímica do material de partida					
Material de Partida	Produto Felkin	Produto Anti- Felkin			
H CH <sub>3</sub> CI N Boc O	H CH <sub>3</sub> CI N (S) (S) (S) (HO	N (S) (S) (S) (OH			
H <sub>3</sub> C H CI N Boc O	H <sub>3</sub> C H CI N C N C N C N C N C N C N C N C N C	H <sub>3</sub> C H Cl N (S) (R) (R) HO			

A análise da região de 110 a 210 ppm do espectro de RMN de <sup>13</sup>C e da região do infravermelho (figura 39 e 40) corroboraram para a confirmação da estrutura do α-cloroálcool (**44**). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observa-se um único sinal na região de carbonos carboxílicos que foi atribuído ao C da carbonila do grupo protetor (152,9 ppm). Nesta região, nota-se ainda os sinais correspondentes aos carbonos do anel

aromático (143,1; 126,8; 125,9 e 125,8ppm). Já no espectro de IV, verifica-se a banda referente à carboxíla do grupo de proteção em 1666 <sup>cm-1</sup> e a banda em referente ao estiramento da ligação O-H de álcoois em 3455 <sup>cm-1</sup>.

**Figura 39.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C da α-clorocetona (**44**) (mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D6, 90°C, 101 MHz).



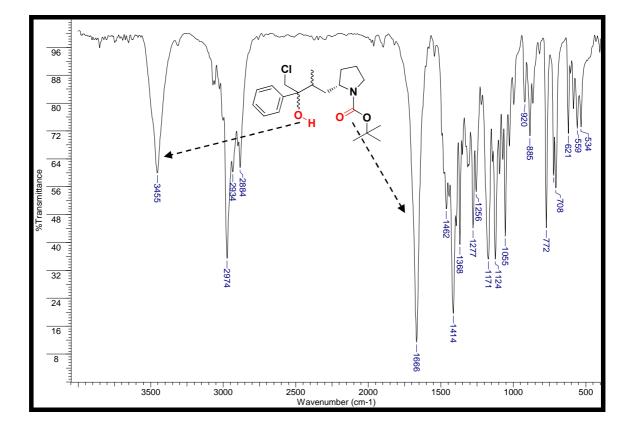


Figura 40. Espectro de IV do α-cloroálcool (44) (pastilha de KBr).

#### 3.3.6.2 Reação de Grignard com CeCl<sub>3</sub>

Como uma tentativa de supressão de reações laterais e, por consequência, aumento de rendimento, avaliou-se as duas metodologias descritas por Imamoto *et al.*<sup>73</sup> para a adição do reagente de Grignard utilizando como aditivo sal de cério. Assim como para reações de adição de organolítio a compostos carbonílicos, a aplicação de CeCl<sub>3</sub> anidro em reações de Grignard utilizando como substrato esta classe de composto é bastante difundido.

A etapa chave do método desenvolvido por Imamoto é, primeiramente, a secagem do sal hidratado CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O em vácuo, a temperatura de 135-140°C. Após a secagem, o sal de cério anidro é agitado em THF a temperatura ambiente para a formação da suspensão do complexo CeCl<sub>3</sub>.*n*THF.<sup>23</sup> A partir deste ponto, duas metodologias são descritas. O método A consiste na adição do reagente de Grignard

sobre a suspensão do complexo CeCl<sub>3</sub>.*n*THF e, após agitar a mistura por 1,5 hora a 0°C, adicionou-se o composto carbonílico a mesma temperatura. Já no método B, o composto carbonílico é adicionado sobre a suspensão do complexo CeCl<sub>3</sub>.*n*THF e, após agitar por 1 hora a temperatura ambiente, a temperatura é baixada para 0°C e o reagente de Grignard é adicionado com vigorosa agitação. Também neste caso utilizou-se como reagente de Grignard o brometo de fenilmagnésio para adição à α-clorocetona (40) (esquema 43). Após 2 horas, a reação foi finalizada, em ambos os métodos, pela adição uma solução de ácido acético 10%. Porém, em ambos os métodos, não verificou-se consumo do material de partida.

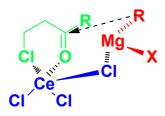
i) 1,5 eq. CeCl<sub>3</sub>, THF, 0°C 
$$\rightarrow$$
 t.a.  
ii) 1,5 eq. PhMgBr, THF seco,  
-78°C, 2 h  $\rightarrow$  0°C, 2h  
Boc O ii) sol. AcOH 10%  
Boc OH

**Esquema 43.** Reação de adição a carbonila utilizando brometo de fenil magnésio (1,5 equivalente), CeCl<sub>3</sub> (1,5 equivalente) em Et<sub>2</sub>O.

O cloreto de cério possui uma elevada oxofilicidade e é capaz de ativar compostos carbonílicos por coordenação. Esta ativação por coordenação é a força motriz para que o sal de cério promova adição a carbonila. Outro fator, é que a basicidade apresentada pelos reagentes de Grignard é diminuída quando este é misturado com sal de cério.<sup>73</sup> Quando a suspensão de cloreto de cério em THF é adicionada sobre o composto carbonílico acredita-se que ocorra a formação de um complexo com a função carbonila. A formação desse complexo provoca um aumento na eletrofilicidade dos grupos carbonílicos, o que facilita o ataque de reagentes de Grignard.<sup>74</sup>

Alguns estudos, como os realizados por Bartoli *et al*<sup>74</sup> para a adição de reagentes de Grignard em 1,3-dicetonas utilizando como aditivo CeCl<sub>3</sub>, sugerem que o estado de transição do ataque do reagente de Grignard ao composto carbonílico, envolve a formação de um anel de seis membros favorecido pela presença do agente quelante cloreto de cério. O reagente de Grignard se aproxima então da face

menos impedida da carbonila gerando o produto de adição com elevada seletividade. O esquema 44 traz uma proposta para o estado de transição formado para a adição de reagentes de Grignard à α-clorocetonas na presença de cloreto de cério.



**Esquema 44.** Proposta do estado de transição para a adição do reagente de Grignard a α-clorocetona (**40**) na presença de sal de cério.<sup>74</sup>

Neste mesmo trabalho, Bartoli *et al*<sup>74</sup> afirmam que fatores estéricos influenciam significativamente a reatividade dos compostos carbonílicos sob estas condições. Sendo que apenas grupos carbonila pouco impedidos são reativos. Desta forma, o insucesso do emprego desta metodologia para o sistema em avaliação pode ser atribuída ao impedimento da metila sobre a carbonila, dificultado a formação do estado de transição e, assim, a adição do reagente de Grignard.

As condições avaliadas para a adição do grupo fenil a α-clorocetona protegida com Boc (**40**) encontram-se resumidas na tabela 14. A melhor condição encontrada até o momento para este composto é a adição de 1,1 equivalente de brometo de fenilmagnésio em éter a temperatura de -78°C. Mantendo a reação a esta temperatura por 2 horas e, então, 2 horas a 0°C.

Tabela 14. Condições avaliadas para inserção do anel aromático ao composto (44).

Nucleófilo/Solvente	Equivalentes	Temperatura	Rendimento
PhMgBr/Et₂O	1,0	-78°C → 0°C	30%
PhMgBr/Et₂O	1,1	-78°C → 0°C	40%
PhMgBr/Et₂O	1,2	-78°C → 0°C	
PhMgBr, CeCl₃/THF	1,5	-78°C	

## 3.3.7 Reação de remoção do grupo de proteção e ciclização "one-pot"

Tendo o α-cloroálcool (44), iniciaram-se as avaliações para a reação de remoção do grupo de proteção seguida de ciclização para a obtenção do aminoálcool (32). A remoção do grupo de proteção Boc é realizada em condições brandas e os subprodutos (CO<sub>2</sub> e isobutileno) são gases que podem ser facilmente removíveis do meio reacional (esquema 45).

Esquema 45. Reação de remoção do grupo de proteção Boc seguida de ciclização.

A primeira avaliação consistiu da remoção do grupo de proteção pela adição gota a gota, a temperatura ambiente, de TMSCI (5 eq.) sobre uma solução do α-cloroálcool (44) em MeOH<sup>84</sup> (esquema 46). A remoção nesse caso ocorre pela geração de ácido clorídrico *in situ*, pela reação entre o TMSCI e o MeOH. Após 12 horas de reação, verificou-se a remoção do grupo de proteção. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> até que o meio reacional atingisse pH maior que 8 a fim de favorecer a forma livre da amina. A reação foi acompanhada por CCD e verificou-se a formação de uma mistura complexa de compostos. A reação foi isolada e purificada com Dowex 50 e placa preparativa. O produto obtido foi caracterizado com RMN de <sup>1</sup>H. O produto de interesse foi obtido, no entanto com um rendimento de apenas 10%.

**Esquema 46.** Reação de desproteção com TMSCI e MeOH, e ciclização a partir do α-cloroálcool (**32**).

Uma metodologia alternativa é a de remoção do grupo de proteção pela adição gota a gota, a -30°C, de triflato de TMS (TMSOTf, 10 eq.) sobre uma mistura do α-cloroálcool (44) em DCM<sup>85</sup> (esquema 47). Após a adição, o banho de gelo e sal foi removido e a reação permaneceu a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi acompanhada por CCD e, durante este período, verificou-se a remoção do grupo de proteção. Entretanto, a reação levou a formação de uma mistura complexa de compostos. A purificação do produto foi feita com placa preparativa e os produtos obtidos foram caracterizados com RMN de <sup>1</sup>H. Porém, nenhum dos espectros obtidos corresponde ao do produto de ciclização.

**Esquema 47.** Reação de desproteção com TMSOTf em DCM, e ciclização a partir do α-cloroálcool (**44**).

A remoção do grupo de proteção também foi obtida pela adição, à temperatura ambiente, de uma solução de PhOH (30 eq.) e TMSCI (10 eq.) em DCM à uma mistura do α-cloroálcool (44) em DCM<sup>85</sup> (esquema 48). Após 30 minutos de reação verificou-se a remoção do grupo de proteção. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 10% até que pH do meio reacional estivesse básico (pH =12). A reação foi acompanhada por CCD e verificou-se a formação de uma mistura complexa de compostos. A reação foi isolada e purificada com Dowex 50 e placa preparativa. O produto foi caracterizado com RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e CG-MS e os dados correspondem com a estrutura da molécula esperada. No entanto, o rendimento obtido para esta reação também foi de 10%.

**Esquema 48.** Reação de desproteção com TMSCI, PhOH e DCM, e ciclização a partir do α-cloroálcool (**44**).

Todos os métodos avaliados para a remoção do grupo de proteção Boc foram eficientes, entretanto, apesar de verificar a sua formação, as condições reacionais ideias para a obtenção do produto de ciclização ainda não haviam sido determinadas. Diante das dificuldades apresentadas, optou-se por avaliar separadamente a reação de desproteção do α-cloroálcool (gerando o cloridrato correspondente) e, a partir deste composto, avaliar as condições de formação do produto ciclizado.

A escolha por um dos métodos de remoção do grupo de proteção foi realizada com base nas características dos subprodutos gerados. Já que a ideia central é a realização da desproteção e ciclização "one-pot", os subprodutos da reação de desproteção devem ser inertes no meio reacional da reação de ciclização ou serem removidos sem a necessidade de work-up. Tendo isso em vista, optou-se por remover o grupo de proteção pela geração in situ de HCI oriundo da reação entre TMSCI e MeOH. E os subprodutos dessa reação podem ser facilmente removidos sob vácuo. Neste sentido, esta é a condição reacional que melhor se encaixa na ideia proposta.

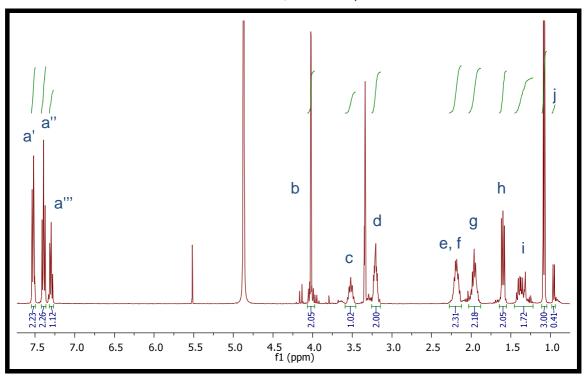
A reação de remoção do grupo de proteção foi realizada como descrito anteriormente. Adicionou-se, à temperatura ambiente, o TMSCI sobre a solução do α-cloroálcool (44) em MeOH (esquema 49). Após 24 h de reação verificou-se a remoção do grupo de proteção e então o solvente e os outros compostos presentes no meio foram removidos sob vácuo.

Esquema 49. Reação de desproteção do α-cloroálcool (44) com TMSCI e MeOH.

O espectro de RMN<sup>1</sup>H e os dados de deslocamento químico para o cloridrato (**45**) podem ser observados na figura 41 e na tabela 15. O principal indicativo da remoção do grupo de proteção é a ausência dos sinais correspondentes ao grupo de proteção na região de 1,30 ppm, com integral igual a nove hidrogênios.

**Tabela 15.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o composto (**45**) (mistura de diastereoisômeros, em CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
a'	7,55 – 7,50 (m; 2H)
a''	7,44 - 7,37 (m; 2H)
a'''	7,32 – 7,27 (m; 1H)
b	4,02 (s; 2H)
С	3,59 – 3,46 (m; 1H)
d	3,26 – 3,15 (m; 2H)
e, f	2,28 – 2,12 (m; 2H)
g	2,03 – 1,88 (m; 2H)
h	1,65 – 1,55 (m; 2H)
i	1,45 – 1,22 (m; 2H)
j	1,08 (d; major.; $J = 6.9$ Hz; 3H);
	0,96 (d; minor.; $J = 6,9$ Hz; 3H)



**Figura 41.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H cloridrato (**45**) (mistura de diastereoisômeros, em CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

A análise da região de 110 a 280 ppm do espectro de RMN de <sup>13</sup>C e da região do infravermelho (figura 42 e 43) reforçaram a confirmação da obtenção do cloridrato (**45**). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observa-se unicamente os sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático. O sinal correspondente ao carbono da carbonila do grupo protetor (152,9 ppm) não foi observado. E no espectro de IV, não há picos correspondentes ao estiramento da ligação (C=O) de éster.

**Figura 42.** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do cloridrato (**45**) (em CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz).

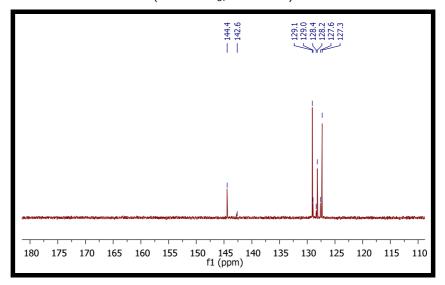
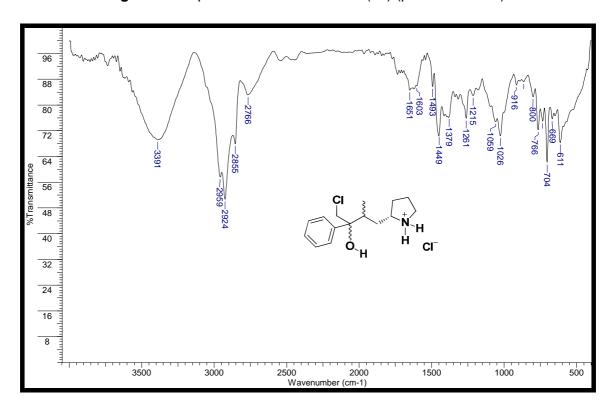


Figura 43. Espectro de IV do cloridrato (45) (pastilha de KBr).



Os resultados obtidos para as avaliações de remoção seguida de ciclização do α-cloroálcool (44) indicaram que a formação da amina livre não possui reatividade suficiente para promover a eliminação do átomo de cloro. Diante deste resultado,

avaliou-se a possibilidade de substituir o átomo de cloro por um melhor grupo abandonador. Essa substituição facilitaria o ataque da amina ao átomo de carbono gerando o produto de interesse. Um bom substituinte para o átomo de cloro é o iodo. O átomo de iodo é mais nucleofílico e polarizável que o átomo de cloro. A força para uma ligação C-I está na ordem de 54 KJmol<sup>-1</sup>, enquanto a força da ligação C-CI é de 81 KJmol<sup>-1</sup>, o que torna o átomo de iodo um melhor grupo abandonador que o átomo de cloro.

Avaliou-se duas metodologias para promover a troca cloro-iodo e, por consequência, a formação do produto de substituição. Na primeira metodologia (método A, esquema 50), o material resultante da reação de desproteção (composto **45**) foi então rediluído em acetona anidra. À solução adicionou-se carbonato de lítio (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 eq.) e iodeto de sódio (NaI, 1 eq.); a reação permaneceu em refluxo por 18 horas. Na segunda metodologia (método B, esquema 51), o material resultante da reação de desproteção (composto **45**) foi rediluído em acetonitrila anidra e, ao meio reacional, adicionou-se carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1 eq.) e iodeto de sódio (NaI, 1 eq.). A reação também permaneceu em refluxo por 18 horas.

$$CI$$
 $H$ 
 $Nal, Li_2CO_3$ 
 $Acetona, refluxo, 18 h$ 
 $NH$ 
 $OH$ 
 $Acetona, refluxo, 18 h$ 
 $NH$ 
 $OH$ 
 $Acetona, refluxo, 18 h$ 
 $Acetona, refluxo, 18 h$ 

Esquema 50. Reação de ciclização a partir do cloridrato (45), método A.

Esquema 51. Reação de ciclização a partir do cloridrato (45), método B.

Em ambas as reações obteve-se o produto ciclizado, porém o método A resultou em uma mistura complexa de produtos, dificultando os processos de separação. Já para o método B obteve-se o produto ciclizado (32) e algumas poucas impurezas na origem, sendo o composto (32) obtido quase que como único produto da reação. Após purificação por coluna cromatográfica obteve-se o produto de ciclização com 80% de rendimento, considerando a etapa de desproteção e o método B para a ciclização realizados *one-pot*.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H e os dados de deslocamento químico para o aminoálcool (32) podem ser observados na figura 44 e na tabela 16. O principal indicativo da formação do produto de ciclização é o deslocamento dos sinais referentes aos hidrogênios em posição α ao carbono carbinólico. No cloridrato (45), esses sinais eram vistos com deslocamento químico de 4,02 ppm. Já no produto ciclizado (32), esses hidrogênios aparecem com deslocamento entre 3,05 – 2,91 ppm; já que estão mais blindados devido a perda do átomo de cloro. Devido ao sistema rígido do anel, esses hidrogênios encontram-se em ambientes químicos diferentes e, por consequência, apresentam deslocamento químicos diferentes e acoplamento geminal.

**Tabela 16.** Valores de  $\delta H$  (ppm) e J (Hz) para o aminoálcool (32) (em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)	
a'	7,42 – 7,37 (m; 2H)	
a''	7,36 – 7,31 (m; 2H)	
a'''	7,28 – 7,21 (m; 1H)	
b	4,29 (sl; 1H)	
c'	3,05 (td; $J = 8,7$ ; 2,0 Hz; 1H)	
ď'	3,00 (dd; $J = 10,7; 1,0 Hz; 1H$ )	
c"	2,91 (d; <i>J</i> = 10,7 Hz; 1H)	
е	2,35 (q; $J = 8.8 \text{ Hz}$ ; 1H)	
ď"	2,25 – 2,15 (m; 1H)	
f'	2,15 – 2,07 (m; 1H)	
f", h', h", i'	1,97 – 1,68 (m; 4H)	
i"	1,68 - 1,64 (m; 1H)	
j'	1,47 – 1,34 (m; 1H)	
j"	1,31 – 1,13 (m; 1H)	
k	0,68 (d; $J = 7,4$ Hz; 3H)	

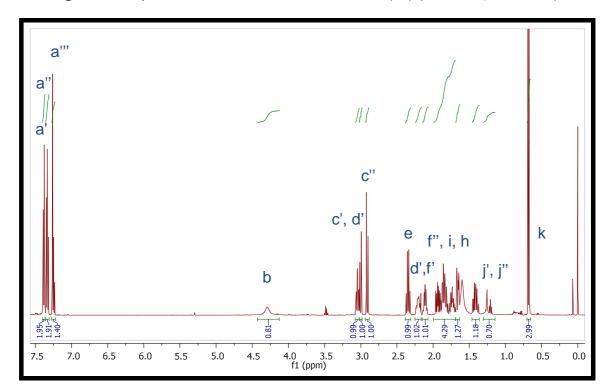


Figura 44. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do aminoálcool (32) (em CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

## 3.3.8 Reação de eliminação, síntese da (S)-desoxiipalbidina

Tendo em vista os resultados obtidos, a última etapa a ser avaliada é a reação de eliminação do álcool para a formação da olefina. Vários são os métodos descritos na literatura para esse tipo de reação e, dentre eles, está à desidratação com ácido sulfúrico. Apesar da reação de desidratação com ácido sulfúrico ser um método relativamente agressivo, Bøegesøe et. al<sup>86</sup> o utilizaram para a eliminação de um álcool e formação de uma dupla ligação em um sistema muito similar ao estudado nesse trabalho.

Como no protocolo descrito por Bøegesøe *et. al*<sup>86</sup>, o produto de ciclização (**32**) foi refluxado por 18 horas com uma solução aquosa 25% de ácido sulfúrico. Após este período, o pH do meio reacional foi basificado com hidróxido de amônio para a obtenção da amina na forma livre. A (*S*)-desoxiipalbidina (**31**) foi obtida com

30% de rendimento (esquema 52). Como se trata de uma avaliação preliminar, realizada em escala de µmol, acredita-se que este rendimento ainda possa ser melhorado.

Esquema 52. Reação de eliminação, síntese da (S)-desoxiipalbidina.

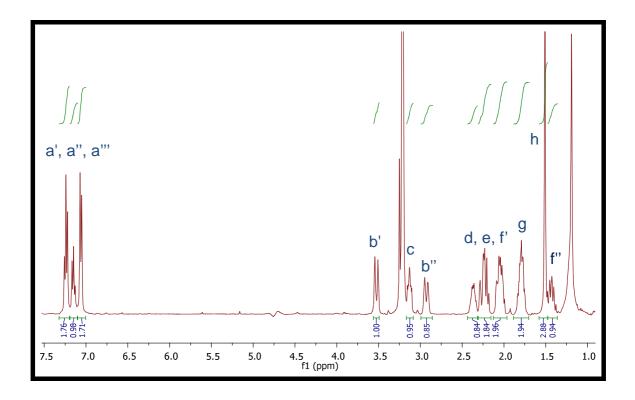
O espectro de RMN¹H e os dados de deslocamento químico para o aminoálcool 32 podem ser observados na figura 45 e na tabela 17. Dentre o sinais presentes no espectro, destaca-se o singleto em 1,51 ppm que corresponde aos hidrogênios da metila. Nos espectros de RMN de ¹H anteriores, este sinal se apresentava na forma de dubleto, devido ao acoplamento com o átomo de hidrogênio ligado ao carbono da posição 7 do anel. Com a formação da olefina, este átomo de hidrogênio não está mais presente e, por consequência, o sinal que correspondem aos hidrogênios da metila devem aparecer como um singlete e não um duplete.

Outros sinais que merecem destaque são os 3,53 e 2,90 ppm. Esses sinais correspondem aos átomos de hidrogênios ligados ao carbono na posição 5 do anel. Com a formação da dupla ligação, esses hidrogênios geminais devem apresentar deslocamentos químicos com uma maior diferença de valor.

Tabela 17. Valores de δH (ppm) e J (Hz) para a (S)-desoxiipalbidina (31) (em CDCl $_3$ , 400 MHz).

Grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
a'	7,26 - 7,22 (m; 2H)
a''	7,17 - 7,13 (m; 1H)
a'''	7,06 - 7,05 (m; 2H)
b'	3,53 (d; <i>J</i> = 15,2 Hz; 1H)
С	3,17 – 3,08 (m; 1H)
b"	2,90 (d; <i>J</i> = 15,2 Hz; 1H)
ď'	2,43 - 2,32 (m; 1H)
d", e'	2,31 – 2,15 (m; 2H)
e", f	2,12 - 1,96 (m; 2H)
g', g''	1,88 – 1,70 (m; 2H)
h	1,51 (s; 3H)
f"	1,47 – 1,36 (m; 1H)

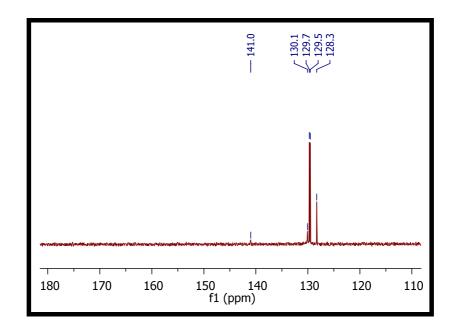
**Figura 45.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (*S*)-desoxiipalbidina (**31**) (em CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz).



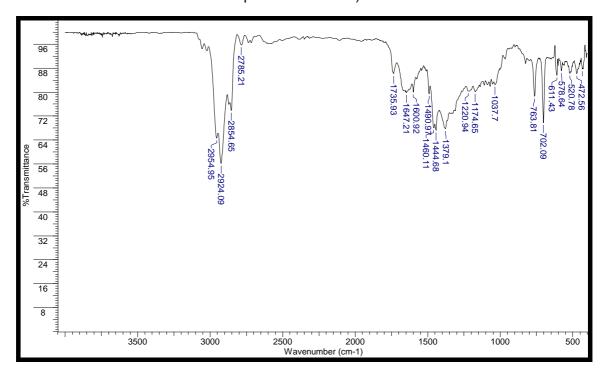
A análise da região de 110 a 280 ppm do espectro de RMN de <sup>13</sup>C e da região do infravermelho (figura 46 e 47) corroboraram para a confirmação da síntese da (*S*)-desoxiipalbidina. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observam-se os sinais correspondentes dos carbonos do anel aromático e o sinal referente a um dos carbonos olefínicos. A não observação do outro carbono olefínico pode ser justificada pela baixa concentração da solução utilizada para a análise acrescido ao fato de que átomos de carbono olefínicos possuem baixa resposta a incidência do campo magnético

Com relação ao espectro de IV, verifica que não há picos correspondentes ao estiramento da ligação (O-H) de álcoois. O que indica que de fato esse grupamento foi removido durante a reação de eliminação.

**Figura 46.** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}$ C da (S)-desoxiipalbidina (**31**) (em CD<sub>3</sub>OD, 101 MHz).



**Figura 47.** Espectro de IV da (*S*)-desoxiipalbidina (**31**) (filme líquido sobre pastilha de silício).



## 3.4 Perspectivas

#### 3.4.1 (+)-lpalbidina

Como o produto de ciclização e eliminação a partir do *N*-Boc-(*S*)-α-cloroálcool (**44**) foi obtido satisfatoriamente, têm-se como objetivo futuro para este projeto a síntese e inserção do reagente de Grignard que levará a obtenção da (+)-ipalbidina. Este reagente poderá ser sintetizado por procedimentos já descritos<sup>87,88</sup> na literatura, como mostra o esquema 53.

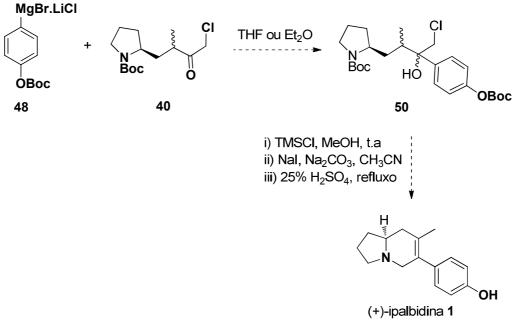
Esquema 53. Proposta para síntese do reagente de Grignard (48).

A proteção da função fenol é necessária devido à incompatibilidade de reagentes de Grignard com essa função. A presença de ambos em solução faria com que os reagentes de Grignard atuassem como base. A reação de proteção do bromo fenol com Boc já foi reproduzida para uma avaliação prévia e o produto (47) foi obtido satisfatoriamente (50% de rendimento). A etapa seguinte para a obtenção do reagente de Grignard é a troca Br/Mg catalisada por LiCl, formando o composto (48). Caso haja problemas com a etapa de formação do reagente de Grignard via catálise direta com LiCl, outra metodologia alternativa é a obtenção deste reagente pela troca com o reagente conhecido como turbo Grignard (*I*PrMgCl.LiCl)<sup>89</sup>, originando o reagente de turbo Grignard (49) (esquema 54). A troca isopropil/anel aromático ocorre devido à formação de um reagente de maior estabilidade (esquema 55).

Esquema 54. Proposta alternativa para síntese do reagente de turbo Grignard (49).

Esquema 55. Mecanismo de troca Mg/Br para a formação de reagentes turbo Grignard.

De posse deste reagente, será avaliado a sua adição à *N*-Boc-(*S*)-α-clorocetona (**40**). Como neste caso a reatividade do reagente de Grignard está alterada pela presença de LiCl, um novo estudo para as reações de adição do reagente de Grignard deve ser realizado para a obtenção do α-cloroálcool (**50**). Tendo sucesso nesta etapa, será aplicada a metodologia desenvolvida neste trabalho para remoção do grupo de proteção do nitrogênio e ciclização "one-pot", seguido da reação de eliminação em meio ácido, a qual elimina a função álcool e remove o grupo de proteção do anel aromático, levando a obtenção da (+)-ipalbidina (**1**) (esquema 56).



Esquema 56. Proposta para a síntese da (+)-ipalbidina (1).

Esta rota deverá ser expandida para a (+)-antofina (8) e outras fenantroindolizidinas (sendo que no caso da (+)-antofina o reagente de Grignard que leva a formação de seu esqueleto está disponível comercialmente). Para a síntese do enantiômero natural (-)-antofina, a única modificação necessária é a alteração do material de partida para a (*R*)-prolina. Assim, é possível também sintetizar ambos enantiômeros destes alcaloides a partir da escolha entre (*S*) ou (*R*)-prolina. Um ponto negativo com relação ao uso da (*R*)-prolina é o seu custo, que é bem mais elevado do que a de seu enantiômero natural.

## 3.4.2 (+)-Antofina

Como dito anteriormente, a rota desenvolvida neste trabalho é uma forma rápida e versátil de obtenção de esqueletos indolizidínicos. Além do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina, outro alcaloide que pode ser obtido em poucas etapas a partir desta rota é a (+)-antofina. A diferença básica entre as duas sínteses dãose devido ao tipo de reação de olefinação utilizada e ao reagente de Grignard adicionado à carbonila. O material de partida utilizado seria o prolinal protegido sintetizado a partir da (*S*)-prolina obtido conforme descrito anteriormente e o fosfonato (51). A síntese deste fosfonato já foi descrita por Waldvogel e lanni<sup>90</sup> (esquema 57) e foi reproduzida por mim como parte do meu trabalho de conclusão do curso.

Esquema 57. Preparação do fosfonato 51.

A partir desses dois compostos, realizarou-se avaliações preliminares da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons para obtenção do alceno (**52**) (esquema 58). Duas condições foram avaliadas: LiCl e DBU em acetonitrila<sup>90</sup>; e NaH em THF. Em ambos os casos verificou-se a formação da olefina  $\alpha,\beta$ -inasaturada, porém em rendimentos que devem ser otimizados (30 e 35%, respectivamente).

Esquema 58. Reação de HWE para obtenção do composto (52).

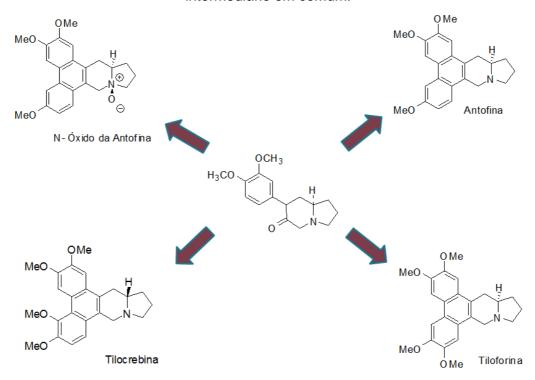
Após a otimização da reação, o alceno (**52**) deve ser empregado para a síntese da (+)-antofina (**8**) (esquema 59). Conforme mostrado na análise retrosintética do esquema 47, o alceno (**52**) deverá ser convertido no éster (**53**) e na α-clorocetona (**54**). Uma vez preparada a α-clorocetona, será adicionado o reagente de Grignard à carbonila e o α-cloroálcool (**55**) gerado será levado ao produto de ciclização pela desproteção com TMSCI em MeOH e ciclização com carbonato de sódio e iodeto de sódio em acetonitrila sob refluxo.

Após a reação de ciclização o composto será eliminado com ácido sulfúrico 25% em refluxo<sup>86</sup> (composto **56**). A etapa final da síntese será o acoplamento entre os anéis aromáticos, conforme já descrito por Pansare *et al*<sup>48</sup> (esquema 59). A (+)-antofina (8) será então sintetizada em apenas 7 etapas.

**Esquema 59.** Estratégia sintética para obtenção da (+)-antofina.

Além de um número reduzido de etapas, esta abordagem sintética ainda apresenta uma rota divergente que a partir de um intermediário comum permite a síntese de outros alcaloides que possuem como base estrutural o sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3. Assim, além da (+)-antofina (8), outros alcaloides fenantroindolizidínicos que também podem ser sintetizados pela rota são: a tiloforina e a tilocrebrina, entre outros (figura 46).

**Figura 48.** Obtenção de várias fenantroindolizidinas a partir de um mesmo intermediário em comum.



#### 4 Conclusões

A abordagem inédita proposta foi estudada utilizando dois grupos de proteção para o aminoaldeído derivado do aminoácido (S)-prolina (foram avaliados os grupos Cbz e Boc). As  $\alpha$ -clorocetonas foram obtidas em 3 etapas: reação de olefinação, entre o (S)-prolinal protegido e a fosforana; reação de hidrogenação do éster  $\alpha$ , $\beta$ -insaturado obtido; e a transformação do éster resultante da hidrogenação à  $\alpha$ -clorocetona pelo método desenvolvido por Kowaslki. As  $\alpha$ -clorocetonas foram obtidas com rendimentos globais de 56% e 81% para os grupos de proteção Cbz e Boc, respectivamente, a partir dos respectivos aminoaldeidos.

A adição do reagente de Grignard as  $\alpha$ -clorocetonas protegidas com Cbz e Boc também foi realizada satisfatoriamente. A melhor condição encontrada foi a adição de 1,1 equivalente do reagente de Grignard à -78°C, sobre uma solução da  $\alpha$ -clorocetona em Et<sub>2</sub>O. Obteve-se os respectivos  $\alpha$ -cloroálcoois com rendimentos de 42% para o Cbz e 40% para o Boc.

Apesar das diversas tentativas, não foi possível converter o *N*-Cbz-(*S*)-α-cloroálcool no produto de ciclização (**32**). Entretanto, o *N*-Boc-(*S*)-α-cloroálcool foi convertido a este com 80% de rendimento considerando as etapas de desproteção e ciclização. O composto (**32**) por sua vez, levou a síntese do análogo (*S*)-desoxiipalbidina pela reação de eliminação com ácido sulfúrico e refluxo, com um rendimento de 30%. O composto inédito, (*S*)-desoxiipalbidina, foi então obtido em 6 etapas e com rendimento global de 8%. Este composto foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, IV e espectroscopia de massas de alta resolução (espectros disponíveis na seção de anexos).

Portanto, a estratégia proposta utilizando α-cloroálcoois, provenientes da adição de reagentes de Grignard à α-clorocetona, para a síntese do sistema 4-azabiciclo[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3 é efetiva. Apesar de alguns pontos ainda necessitarem de aperfeiçoamento, tais como as reações de adição do reagente de Grignard e de eliminação, as quais apresentaram baixos rendimentos, o sistema de interesse foi sintetizado em um número reduzido de etapas. Este resultado é promitente e indica que esta estratégia pode ser eficientemente aplicada para a síntese de outros alcaloides indolizidínicos, tais como: a (+)-ipalbidina e a (+)-antofina.

#### 5 Parte experimental

Para os experimentos que necessitavam de atmosfera inerte, utilizou-se argônio como gás. As vidrarias utilizadas nos experimentos com atmosfera inerte foram secas sob alto-vácuo e aquecimento com o uso de uma pistola de ar quente. Todos os solventes foram secos e destilados antes da sua utilização por meio de processos padrão. Todos os outros reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e usados sem prévia purificação, salvo indicação em contrário. As reações foram monitoradas por Cromatografia em Camada Fina (placa CCD, Fluka, matriz sílica gel, suporte de alumínio, com indicador fluorescente 254 nm e espessura de 200μm), utilizando reveladores de KMnO<sub>4</sub> (permanganato de potássio em solução aquosa de KOH), H<sub>3</sub>P[(Mo<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)<sub>4</sub>] (solução 7% de ácido fosfomolíbdico em etanol), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> (solução de nitrato cérico de amônia em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aquoso) e lâmpada de UV (luz ultravioleta em 254 nm). Para purificação em coluna cromatográfica utilizou-se sílica gel 60 Å (tamanho de partícula 0,063-0,210 mm). Salvo quando especificado, todos os rendimentos referem-se a produtos isolados após purificação. As misturas de solventes empregadas nas análises por CCD e em purificações por cromatografia flash são apresentadas como volume/volume e em percentagens. Para análise estrutural dos produtos obtidos, utilizou-se a técnica de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Agilent Technoligies, Campo 500/54 e 400/52) a temperatura ambiente e aquecido a 90°C, com os valores de deslocamento químico reportados em partes por milhão (ppm). Para RMN <sup>1</sup>H foram utilizados equipamentos de 400 ou 500 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são referenciados em relação ao padrão interno TMS (0,00 ppm) quando realizadas em CHCl<sub>3</sub>, e aos resíduos de MeOH (3,31 ppm) ou DMSO (2,50 ppm), no caso dos espectros realizados a 90°C. As constantes de acoplamento (J) são reportadas em Hz. As multiplicidades são apresentadas como: s, singleto, d, dubleto, t, tripleto, q, quarteto, m, multipleto; dd, duplo dupleto; sl, singleto largo. Os espectros de RMN <sup>13</sup>C foram registrados usando equipamentos de 101 ou 126 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são dados a partir de CDCl<sub>3</sub> (77,0 ppm), MeOH (49,0 ppm) ou DMSO (39,52). Os dados foram tratados utilizando os Softwares MestreNova 6.0 (para tratamento de espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e *ACD Labs 6.0* (para tratamento de espectros de IV). Outra técnica utilizada foi a espectrometria vibracional com absorção na região do infravermelho

(em espectrofotômetro com transformada de Fourier, FTIR, BOMEN HARTMANN & BRAUN, modelo MB-102) e a obtenção de espectros de massa de alta resolução (EMAR) utilizando ionização por "electronspray" (IES-EM) (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM).

## 5.1 Preparação do reagente de olefinação (Reagente de Wittig)

## 5.1.1 Síntese do éster (±) 2-bromopropanoato de etila<sup>61</sup>

Álcool etílico (20 mL, 0,6 mol, 4,3 eq.), ácido 2-bromopropanóico (12 mL, 0,1 mol, 1 eq.), ácido *p*-toluenosulfônico (0,6 g, 3,1 mmol, 2,4 mol%) e tolueno (80 mL) foram agitados e aquecidos sob refluxo. A água formada na reação foi continuamente removida (na forma do azeótropo água/tolueno) usando um instrumento de Dean-Stark. Após a mistura reacional ser agitada durante 12 h, a solução de tolueno foi resfriada a temperatura ambiente e lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 25 mL) e depois com água destilada (25 mL). A solução de tolueno foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O produto foi obtido como um óleo de baixa viscosidade (16,32 g, 90,2 mmol, 70 % de rendimento).

# 5.1.2 Preparação da fosforana (reagente de Wittig)<sup>59</sup>

15,5 g de trifenilfosfina (59 mmol, 1 eq.) foram adicionadas sobre o bromoéster (23) (16,0 g, 88 mmol, 1,5 eq.) e a mistura foi aquecida a 60°C na ausência de solvente. A solução foi mantida sob agitação e atmosfera de argônio durante 12 h. Após este período, um sólido branco (sal brometo de fosfônio, P.F. 117-119°C) foi obtido, triturado e lavado com hexano. Este sólido foi seco e macerado. Em seguida, o sólido foi dissolvido em DCM (75 mL) e a esta solução formada adicionou-se, lentamente, uma solução aquosa de NaOH (4,58 g em 150 mL de água) a 0°C. A mistura tornou-se amarela e foi mantida a temperatura ambiente por 1 h com agitação vigorosa. Após este período, as fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com DCM (30 mL). A fase orgânica combinada foi extraída com solução saturada de NaCl (2 x 75 mL). A fase orgânica foi então seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada usando rotaevaporação. O ilídeo (22) foi obtido como um sólido amarelo (20,29 g, 95%).

Ponto de fusão: 148-150°C

**RMN** <sup>1</sup>**H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 7,73-7,40 (m, 15 H); 4,06 (q; J = 7,0 Hz, 2 H minor.); 3,72 (q; J = 7,0 Hz, 2H major.); 1,62 (d, J = 16.7, 3 H major.); 1,60 (d; J = 16.7; 3H minor.), 1,25 (t; J = 7,0; 3H minor.); 0,45 (t; J = 7,0; 3H major.).

**RMN** <sup>13</sup>**C (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 170,6 (d, J = 13,1 Hz); 133,6 (d; J = 9,5 Hz); 132,1 (d; J = 9,5 Hz); 131,9 (d; J = 2,7 Hz); 131,5 (d; J = 2,7 Hz); 128,7 (d; J = 34,5 Hz); 128,2 (d; J = 34,7 Hz); 57,7 (d; J = 69,6 Hz); 31,8 (d; J = 120,3 Hz); 14,7 (d; J = 121,8 Hz); 12,9 (d; J = 13,0 Hz); 12,2 (d; J = 12,3 Hz).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3076; 3051; 2978; 2926; 2883; 2854; 1627; 1589; 1483; 1435; 1365; 1309; 1190; 1089; 773; 750; 694; 576; 543; 518.

#### 5.2 Compostos protegidos com o grupo Cbz

#### 5.2.1 Síntese do Cbz-prolinal

## 5.2.1.1 Reação de proteção da (S)-prolina com Cbz<sup>62</sup>

2,5 g de (*S*)-prolina (21,7 mmol) foram adicionados em 11 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2 mol L<sup>-1</sup>). Após, adicionou-se, gota a gota e a temperatura de 0°C, 3,66 mL (26,0 mmol, 1,2 eq.) de cloroformiato de benzila e 7,66 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (4 mol L<sup>-1</sup>), mantendo a temperatura de forma que não ultrapasse os 0°C. A reação permaneceu sob agitação, a esta temperatura, por 90 min.

Após determinado o termino da reação por CCD (eluente metanol), a solução foi acidificada com a adição gota a gota de uma solução aquosa de ácido clorídrico concentrado até o meio reacional atingir pH igual a 2. A mistura resultante foi saturada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e em seguida extraída com acetato de etila (3x15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, e o produto concentrado no rotaevaporador, resultando em 6,44 g da *N*-Cbz-S-prolina (24) (83%).

**NMR** <sup>1</sup>**H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>):**  $\delta$ = (ppm, mistura de rotâmeros) 9,73 (sl; 1H), 7,36-7,29 (m; 5H), 5,21-5,12 (m; 2H), 4,44-4,36 (m; 1H), 3,61-3,45 (m; 2H), 2,29-2,10 (m; 2H), 1,99-1,91 (m; 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3458; 2980; 2885; 1701; 1684; 1499; 1429; 1360; 1273; 1182; 1124; 1090; 1030; 984; 918; 878; 826; 770; 737; 698; 648; 611; 557; 490; 430.

**CCD:** Rf = 0.12 (50% AcOEt/hexano).

## 5.2.1.2 Reação de redução com NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub> ·OEt<sub>2</sub><sup>63</sup>

Uma suspensão de 0,72 g de NaBH<sub>4</sub> (18,9 mmol, 1,6 eq.) em 5,2 mL de acetato de etila seco (solução 3,6 mol L<sup>-1</sup>) adicionou-se em uma única porção, com a temperatura entre -5 e 0°C, 11,8 mmol da prolina protegida dissolvida em 5 mL de AcOEt seco, sendo observado a liberação de H<sub>2</sub>. Após a adição, a reação permaneceu sob esta temperatura e agitação por 1 h. Após este período, adicionouse, gota a gota, 3 mL de trifluoreto de boro eterado (BF<sub>3</sub>EtO<sub>2</sub>, 2 eq.) durante 90 minutos, controlando a temperatura entre -5 e 5°C. A reação foi agitada a esta temperatura por 3 h.

A reação foi finalizada pela adição, gota a gota, de uma solução 0,5 N de NaOH (17 mL), mantendo-se a temperatura entre 0 – 10°C até resultar em 2 fases límpidas separadas. A camada aquosa foi extraída com 15 mL de AcOEt (3x). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 15 mL de solução de NaCl 5% e 15 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e o produto concentrado no rotaevaporador. A purificação foi realizada utilizando como eluente 50% de acetato de etila em hexano. O *N*-Cbz-S-prolinol (25) foi obtido como um óleo (2,48 g, 89% de rendimento).

**NMR** <sup>1</sup>**H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>)**:  $\delta$ = (mistura de rotâmeros) 7,37-7,32 (m; 5H); 5,15 (s; 1H); 4,37 (m; 1H); 4,02-3,94 (m; 1H); 3,69-3,61 (m; 2H); 3,57-3,52 (m; 1H); 3,42-3,37 (m; 1H); 2,06-1,99 (m; 1H); 1,90 – 1,77 (m; 3H); 1,64-1,57 (m; 1H).

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3429; 3065; 3034; 2955; 2880; 1692; 1676; 1452; 1420; 1339; 1388; 1194; 1105; 1050; 982; 914; 770; 698; 600.

**CCD:** Rf = 0,20, 50% AcOEt/hexano.

## 5.2.1.3 Reação de oxidação de Swern<sup>64</sup>

À temperatura de -78°C, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,2 mL de cloreto de oxalila (2,3 mmol, 1,1 eq.) dissolvidos em 2,34 mL de DCM a uma mistura de 0,36 mL de DMSO e 0,94 mL de DCM. A solução permaneceu sob agitação a esta temperatura por aproximadamente 30 minutos. Em seguida, adicionou-se vagarosamente 500 mg (2,1 mmol) do prolinol protegido (26) dissolvidos em 0,56 mL de DCM. A mistura permaneceu sob agitação a esta temperatura por 90 minutos. Após este período, 1,2 mL de trietilamina (8,48 mmol, 4 eq.) foram adicionados à reação, a qual permaneceu em agitação por mais 1 h a esta temperatura. Passado este período, deixou-se que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente naturalmente. A reação foi finalizada pela acidificação do meio com 7,8 mL de HCl (1 mol L-1), a fase aquosa separada foi extraída com DCM (3x10mL) e as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 10 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 10 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, e, após filtração, o produto foi concentrado no rotaevaporador. O *N*-Cbz-S-prolinal (26) foi obtido como um óleo (0,47 g, 95% de rendimento).

**NMR** <sup>1</sup>**H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)**:  $\delta$ = (mistura de rotâmeros) 9,59 e 9,49 (dd; J = 1,2 e 2,0 Hz; 1H); 7,34-7,30 (m; 5H); 5,18-5,13 (ds; 2H); 4,32-4,19 (m; 1H); 3,63-3,51 (m; 2H); 2,18-1,99 (m; 2H); 1,96-1,83 (m; 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3435; 3090; 3065; 3034; 2976; 2955; 2884; 2814; 2720; 1734; 1697; 1499; 1418; 1358; 1267; 1211; 1184; 1123; 1104; 1028; 989; 916; 770; 754; 698; 609.

**CCD:** Rf = 0,17, 30% AcOEt/hexano.

## 5.2.2 Reação de Wittig

A uma solução do prolinal protegido (26) (5 mmol, 1 eq.) em DCM (25 mL) adicionou-se a fosforana (22) (2,05 g, 5,7 mmol, 1,1 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 12 h. Então o solvente foi removido sob pressão reduzida e produto foi purificado utilizando como eluente 15% AcOEt/hexano. O éster  $\alpha,\beta$ -insaturado foi obtido como um óleo amarelo pálido (1,24 g, 78% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 7,35-7,29 (m; 5H); 6,59 (m; 1H), 5,17 – 5,01 (m; 2H); 4,65-4,56 (m; 1H); 4,19 (q; J = 7,1 Hz, 2H); 3,56-3,52 (m; 2H); 2,18-2,11 (m; 1H); 1,97-1,87 (m; 3H); 1,74 – 1,67 (m; 2H); 1,60-1,57 (m; 1H); 1,29 (t; J = 7,1 Hz, 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 167,9; 154,8; 141,9; 141,7; 136,8; 136,6; 128,4; 128,4; 127,9; 127,5; 67,0; 66,8; 60,6; 55,6; 55,13; 46,9; 46,5; 32,5; 31,7; 24,5; 23,8; 14,3; 12,4.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3065; 3034; 2978; 2878; 1701; 16545; 1499; 14467; 1412; 1354; 1314; 1354; 1314; 1258; 1238; 1175; 1111; 1099; 1030; 982; 970; 922; 872; 770; 748; 698; 608; 559; 528.

**CCD:** Rf = 0,36; 30% AcOEt/hexano.

# 5.2.3 Reação de hidrogenação com Mg<sup>0</sup>/MeOH<sup>69</sup>

A uma solução do éster α,β-insaturado (27) (51 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) em MeOH seco (2,8 mL) sob atmosfera de argônio a 0°C foi adicionado Mg<sup>0</sup> em pedaços (3,9 g, 1,6 mmol, 10 eq.). A mistura reacional foi agitada a 0°C por 3 h e então, à temperatura ambiente por 3 h. AcOEt (6 mL) foi adicionado à mistura reacional e então resfriada a 0°C. Uma solução aquosa de HCl 1M (3,5 mL) resfriada em gelo foi adicionada à mistura e a mistura resultante extraída com AcOEt (3x 15mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com água e seco com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido fornecendo um óleo, o qual foi purificado com 30% AcOEt/hexano como eluente. O produto (28) foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros, razão de 20:1 (43 mg, 83% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 7,40 – 7,26 (m; 5H); 5,07 (m; 2H); 4,18 – 4,13 (m; minor.; 2H); 4,11 – 4,02 (m; major.; 2H); 3,90 – 3,81 (m; 1H); 3,42 - 3,36 (m; 1H); 3,32 – 3,24 (m; 1H); 2,52 – 2,39 (m; 1H); 2,09 – 1,69 (m; 4H); 1,68 – 1,57 (m; 1H); 1,43 - 1,36 (m; 1H); 1,28 - 1,23 (m; minor.; 3H); 1,22 – 1,16 (m; major.; 3H); 1,10 – 1,08 (m; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 174,9; 153,7; 136,8; 127,8; 127,1; 127,0; 65,4; 59,2; 55,1; 45,5; 37,8; 37,4; 36,0; 29,6; 22,4; 17,0; 16,5; 13,5.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3524; 3090; 3065; 3032; 2974; 2878; 1732; 1705; 1587; 1541; 1499; 1456; 1412; 1358; 1261; 1261; 1186; 1101; 1030; 920; 860; 770; 754; 698; 596; 556.

**CCD:** Rf = 0,50; 50% AcOEt/hexano.

## 5.2.4 Reação de formação de α-clorocetona<sup>53</sup>

A uma solução do éster (28) (1,6 g, 5,0 mmol, 1 eq.) em THF seco (38 mL) resfriada a -78°C, adicionou-se uma solução de cloroiodometano (1,89 mL, 25,2 mmol, 4 eq.) em THF seco (12,6 mL, solução preparada com peneira molecular ativada), sob agitação e atmosfera de argônio. Em seguida, solução de LDA recém preparada (30,2 mmol, 5 eq.) em 40 mL de THF foi adicionada via cânula, de forma que a temperatura não se elevave além de -68°C. Após a adição de LDA, a mistura foi agitada por mais 2 h, mantendo a temperatura a mesma temperatura da adição (-78°C). Após este período, a reação foi cuidadosamente finalizada pela adição de ácido acético glacial (5,7 mL) em THF (5,7 mL) enquanto a temperatura foi mantida abaixo de -65°C. Após a solução agitar por 15 min, a temperatura foi levada a 0°C e uma solução aquosa saturada de NaCl (40 mL) foi adicionada. A mistura então foi extraída com AcOEt (3 x 60 mL), a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 1M (60 mL), solução de sulfito de sódio 1M (60 mL) e água (60 mL), em seguida seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O óleo marrom resultante foi purificado utilizando 20% AcOEt/hexano como eluente. Os dois diastereoisômeros foram obtidos com um rendimento total de 87% (1,42 g), sendo que estes puderam ser separados durante a purificação.

#### -Diastereoisômero menos polar (B):

**RMN** <sup>1</sup>**H (400 MHz; DMSO-D<sub>6</sub>; 90°C)**  $\delta$  (ppm): 7,42 – 7,25 (m; 5H); 5,08 (s; 2H); 4,51 (d; J = 16,2 Hz; 1H); 4,46 (d; J = 16,2 Hz; 1H); 3,85 – 3,77 (m; 1H); 3,44 - 3,28 (m; 2H); 2,81 – 2,71 (m; 1H); 1,97 – 1,58 (m; 6H); 1,03 (d; J = 6,9 Hz; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C)** δ (ppm): 204,1; 153,9; 136,7; 127,8; 127,2; 127,0; 65,5; 55,0; 47,2; 45,5; 40,1; 36,5; 29,6; 22,5; 15,7.

#### -Diastereoisômero mais polar (A):

**RMN** <sup>1</sup>**H** (**400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C**)  $\delta$  (ppm): 7,42 – 7,26 (m; 5H); 5,10 (d; J = 12,6 Hz; 1H); 5,06 (d; J = 12,6 Hz; 1H); 4,54 – 4,45 (m; 1H); 4,41 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 3,86 - 3,78 (m; 1H); 3,45 – 3,35 (m; 1H); 3,31 – 3,10 (m; 1H); 2,85 – 2,74 (m; 1H); 2,10 – 2,00 (m; 1H); 1,99 – 1,73 (m; 3H); 1,64 - 1,59 (m; 1H); 1,40 – 1,29 (m; 1H); 1,08 (d; J = 6,9 Hz; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C)** δ (ppm): 204,1; 153,9; 136,7; 127,8; 127,2; 127,0; 65,4; 55,1; 47,1; 45,4; 40,5; 37,0; 30,1; 22,4; 16,4.

#### -Diastereoisômeros A e B:

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3090; 9065; 3032; 2968; 2880; 1732; 1697; 1499; 1456; 1412; 1358; 1339; 118; 1101; 1030; 989; 918; 770; 698; 606; 542; 486; 468.

**CCD:** Rf = 0,21 e 0,15; 20% AcOEt/hexano.

## 5.2.5 Reação de formação do N-Cbz-α-cloroálcool

#### 5.2.5.1 Reação de adição de organolítio a N-Cbz-α-clorocetona

# - Preparação do organolítio:<sup>72</sup>

Sob atmosfera de argônio e a temperatura de -78°C; 0,23 mmol de *n*Bu-Li (0,42 mmol; 2 eq.; solução 1,75 M em hexano) foram adicionados a uma solução de bromobenzeno (21 µL; 0,4 mmol) em THF (1 mL). A solução permaneceu a esta temperatura por 30 minutos e, posteriormente, foi mantida em banho de gelo até a utilização.

#### 5.2.5.2 Reação sem aditivo

A uma solução do diastereoisômeros menos polar da  $\alpha$ -clorocetona (**29**) (50 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) em Et<sub>2</sub>O anidro recém destilado (0,75 mL) sob atmosfera de argônio, com agitação e a -78°C, adicionou-se gota a gota a solução de fenil-lítio recém-preparada (0,71 mL; 0,14 mmol; 0,95 eq.). A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 4 h e então a temperatura foi elevada a -20°C e adicionou-se a suspensão 1 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura reacional foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e as fases orgânicas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob vácuo. A reação forneceu uma mistura de compostos sob a forma de um óleo marrom o qual foi purificado utilizando como eluente 40% Et<sub>2</sub>O/hexano. O  $\alpha$ -cloroálcool não foi identificado como produto desta reação e grande parte do material de partida foi recuperado após a purificação.

## 5.2.5.3 Reação utilizando CeCl<sub>3</sub> como aditivo<sup>71</sup>

#### -Preparação da solução de CeCl<sub>3</sub>:

Em um balão acoplado a um sistema de alto vácuo, 302 mg de CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O (0,81 mmol) foi seco a temperatura de 140°C por 4 h. Após isso, o balão foi resfriado a t.a., e, com atmosfera de argônio, adicionou-se THF anidro (4 mL). A suspensão formada foi agitada sob estas condições por 2 ho antes da utilização, 1,1 mL de solução de CeCl<sub>3</sub> em THF recém-preparada (0,225 mmol, 1,5 eq., 0,2 M) foi transferida a um balão sob atmosfera de argônio, agitação e a temperatura de -78°C. A este balão, adicionou-se gota a gota uma solução de fenil-lítio recém-preparada (0,16 mmol; 1,1 eq.). A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 40 minutos e então adicionou-se rapidamente uma solução da α-clorocetona (45 mg; 0,15 mmol) em 0,75 mL de THF. A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 2 h e foi finalizada pela adição de 0,5 mL de uma solução aquosa de ácido acético 10%. Diluiu-se a reação com uma solução saturada de NaCl e esta foi extraída com AcOEt (3x). As fases orgânicas foram secas com NaSO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob vácuo. A reação forneceu uma mistura de compostos sob a forma de um óleo marrom o qual foi purificado utilizando como eluente 40% Et<sub>2</sub>O/hexano.

O α-cloroálcool não foi identificado como produto desta reação e grande parte do material de partida foi recuperado após a purificação.

### 5.2.5.4 Reação de adição do reagente de Grignard a N-Cbz-α-clorocetona

A uma solução do diastereoisômeros menos polar da  $\alpha$ -clorocetona (**29**) (150 mg; 0,46 mmol; 1 eq., lavada previamente com benzeno para a remoção da humidade) em Et<sub>2</sub>O anidro recém destilado (1,5 mL) sob atmosfera de argônio, agitação e a -78°C, adicionou-se gota a gota o reagente de Grignard comercial bromo fenil magnésio (0,19 mL; 0,46 mmol; 1 eq. solução 2,5 M em Et<sub>2</sub>O). A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 2 h e então a temperatura foi elevada lentamente a 0°C, permanecendo a reação a esta temperatura por mais 2 h. Após este período, adicionou-se a suspensão 2 mL de uma solução aquosa de ácido acético 10%. A mistura reacional foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e as fases orgânicas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob vácuo. A reação forneceu uma mistura de compostos sob a forma de um óleo marrom o qual foi purificado utilizando como eluente 40% Et<sub>2</sub>O/hexano. O produto **16** foi obtido como um sólido branco (74 mg; 40% de rendimento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 7,34 - 7,24 (m, 10H); 5,28 - 4,92 (m; 2H); 4,13 - 3,62 (m; 3H); 3,53 - 3,21 (m; 2H); 2,72 - 2,38 (m; 1H); 2,00 - 1,15 (m; 5H); 1,03 (s; 2H); 0,82 (s; 2H).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 154,8; 143,0; 142,5; 136,8; 128,5; 128,2; 128,0; 127,9; 127,4; 126,1; 78,7; 78,6; 67,0; 66,6; 56,5; 55,9; 52,5; 52,2; 46,5; 46,2; 40,0; 39,9; 36,1; 35,4; 30,1; 29,8; 29,6; 23,6; 22,8; 13,9; 13,6.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3564; 3551; 3433; 3090; 3061; 3032; 2966; 2880; 1686; 1497; 1448; 1420; 1358; 1310; 1288; 1267; 1188; 1109; 1030; 1001; 914; 893; 874; 766; 737; 700; 623; 586.

**CCD:** Rf = 0.15; 40% Et<sub>2</sub>O/hexano.

# 5.2.6 Reações de desproteção e ciclização one-pot a partir do N-Cbz-α-cloroálcool

# 5.2.6.1 Método com Pd(OH<sub>2</sub>)/C<sup>78</sup>

A uma solução do α-cloroálcool (20 mg; 0,05 mmol) em 1,7 mL de MeOH, adicionou-se 0,35 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2,5 μmol; 5 mol%). A suspensão resultante foi desgaseificada com hidrogênio por aproximadamente 10 min e então foi deixada sob agitação com atmosfera de hidrogênio comprimida em balões até que houvesse a completa remoção do grupo de proteção. Neste caso, a reação permaneceu sob agitação por 7 h. O material bruto foi filtrado em Celite com MeOH, o solvente foi evaporado em vácuo e o material resultante foi purificado utilizando como eluente 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. Verificou-se a remoção do grupo de proteção, porém o produto de ciclização não foi caracterizado como produto da reação.

### 5.2.6.2 Método com Pd/C<sup>79</sup>

A uma solução do  $\alpha$ -cloroálcool (20 mg; 0,05 mmol) em 5 mL de AcOEt, adicionou-se 3,7 mg de Li $_2$ CO $_3$  (0,05 mmol; 1 eq.) e 0,27 mg de Pd/C 10% (2,5  $\mu$ mol; 5 mol%). A suspensão resultante foi desgaseificada com hidrogênio por aproximadamente 10 min e então foi deixada sob agitação com atmosfera de hidrogênio comprimida em balões até que houvesse a completa remoção do grupo

de proteção. A remoção completa do grupo de proteção foi obtida depois de 12 h. O material bruto foi filtrado em Celite com AcOEt, o solvente foi evaporado em vácuo e o material resultante foi purificado utilizando como eluente 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. Verificou-se a remoção do grupo, porém o produto de ciclização não foi caracterizado.

#### 5.3 Compostos protegidos com o grupo Boc

#### 5.3.1 Síntese do Boc-prolinal

#### 5.3.1.1 Reação de proteção da (S)-prolina com Boc<sup>80</sup>

Dicarbonato de di-*terc*-butila (9,6 g; 44 mmol; 1,1 eq.) foi adicionado a uma solução de (*S*)-prolina (5,0 g; 43 mmol; 1 eq.) em THF (28,6 mL) e solução aquosa de NaOH 2M (28,6 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante a noite (25°C, 20h). O THF foi evaporado, e a mistura resultante foi lavada com Et<sub>2</sub>O. A fase aquosa foi resfriada em banho de gelo e acidificada a pH 2-3 pela adição de de HCI concentrado, em seguida foi extraída com DCM (3 x 50 mL). A fase orgânica resultante da extração foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo a *N*-Boc-S-prolina (35) (8,62 g; 92%) como um sólido branco.

**P.F.** = 133 - 135°C

**RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 8,96 (s/; 1H); 4,36-4,24 (m; 1H); 3,56-3,37 (m; 2H); 2,30 (m; 1H); 2,08 (m; 1H); 1,97-1,89 (m; 2H); 1,49-1,43 (ds; 9H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2974; 2934; 2897; 2720; 2654; 2612; 2592; 2536; 1740; 1640; 1479; 1431; 1366; 1331; 1217; 1188; 1163; 1130; 1088; 978; 899; 852; 793; 775; 729; 638; 586; 556; 449.

**CCD:** Rf = 0,61; EtOAc/AcOH 95:5.

## 5.3.1.2 Reação de redução com NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub><sup>63</sup>

Procedimento idêntico ao descrito no item 5.2.1.2. Obteve-se o *N*-Boc-S-prolinol (**36**) na forma de um sólido branco (93% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 4,75 (s; 1H); 3,96-3,88 (m; 1H); 3,62-3,58 (m; 2H); 3,46-3,44 (m; 1H); 3,33-3,28 (m; 1H); 2,04-1,97 (m; 1H); 1,85-1,79 (m; 2H); 1,55-1,47 (ds; 9H).

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 3437; 2980; 2932; 2876; 1664; 1481; 1456; 1412; 1356; 1342; 1256; 1171; 1128; 1068; 1049; 935; 910; 866; 787; 772; 575.

**CCD:** Rf = 0,28; AcOEt/Hexano (50:50).

## 5.3.1.3 Oxidação de Parikh-Doering<sup>81</sup>

Uma solução do álcool (**36**) (0,72 g; 3,6 mmol; 1 eq.) em 18 mL de DCM/DMSO (5:1) foi resfriada a 0°C e a esta solução foi adicionada trietilamina (5 mL, 36 mmol, 10 eq.). Em seguida foi adicionado SO<sub>3</sub>·Py (2,29 g; 14,4 mmol; 4 eq.) em uma porção. A mistura reacional resultante foi agitada a 0°C por 6 h e o consumo do álcool foi acompanhado por CCD. Ao final da reação, a mistura foi particionada com a adição de uma solução aquosa saturada de (20 mL) NaHCO<sub>3</sub> e (20 mL) hexano/Et<sub>2</sub>O (2:1). A fase aquosa foi extraída com hexano/Et<sub>2</sub>O (2:1) (3x). A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1M (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Após isto, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado utilizando como solvente 30% AcOEt/hexano e o *N*-Boc-S-prolinal (**34**) foi obtido como um óleo amarelo pálido (0,61 g; 85% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 9,56 (s; minor.); 9,46 (d; J = 2,9 Hz; major.) (1H); 4,21 (s; minor.); 4,05 (s; major.) (1H); 3;59-3;43 (m; minor. e major.; 2H); 2;15-1;93 (m; minor. e major.; 2H); 1,91-1,87 (m; minor. e major.; 2H); 1,48 (s; minor.); 1,43 (s; major.) (9H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2978; 2932; 2882; 1738; 1695; 1479; 1456; 1398; 1367; 1256; 1165; 1124; 912; 856; 773; 611; 548.

**CCD**: Rf = 0,49; AcOEt/Hexano (50:50); Rf = 0,25; AcOEt/hexano (20:80).

#### 5.3.2 Reação de Wittig

Procedimento idêntico ao descrito no item 5.2.2. O éster  $\alpha,\beta$ -insaturado foi obtido como um óleo amarelo pálido (95% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>**H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 6,62 (m; major.; 1H); 5,86 (m; minor.; 1H); 4,59 – 4,46 (m; 1H); 4,30 – 4,09 (m; 2H); 3,51 – 3,36 (m; 2H); 2,14 (m; 1H); 1,98 – 1,82 (m; 5H); 1,71 – 1,64 (m; 9H); 1,44 – 1,40 (m; 9H); 1,30 (t; J = 7,1; major.; 3H); 1,26 (t; J = 7,1; minor.; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>; mistura de rotâmeros)** δ (ppm): 168,1; 154,4; 143,4; 126,4; 79,5; 60,5; 55,4; 46,5; 32,4; 28,4; 23,9; 12,6.

**IV (cm<sup>-1</sup>):** 2976; 2934; 2876; 1697; 1655; 1477; 1454; 1394; 1366; 1315; 1256; 1238; 1169; 1099; 1032; 926; 879; 860; 773; 750; 667; 556; 526; 461; 426;

**CCD:** Rf = 0,43; 30% AcOEt/hexano; Rf = 0,34; 20% AcOEt/hexano.

## 5.3.3 Reação de hidrogenação com boreto de níquel (Ni<sub>2</sub>B)<sup>82</sup>

Uma solução do éster α,β-insaturado (37) (3,48 g; 12,3 mmol; 1 eq.) em THF/MeOH (2:7) (13 mL/48 mL) foi resfriada a 0°C em banho de gelo/água. A esta solução, adicionou-se 2,19 g de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>0 (12,3 mmol; 1 eq.) e, em seguida, 1,86 g

de NaBH<sub>4</sub> (49,2 mmol; 4 eq. em quatro porções). Enquanto foi feita a adição de NaBH<sub>4</sub>, a mistura reacional foi mantida em banho de gelo, após isto, a mistura de coloração preta foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Para isolar o produto os solventes foram removidos sob pressão reduzida e material resultante foi suspenso em Et<sub>2</sub>O e filtrado em celite. O solvente foi removido e o produto foi purificado utilizando como solvente 20% AcOEt/hexano. O éster **39** foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros (3,37 g; 96% de rendimento). Não foi possível determinar a razão diastereoisomérica.

**RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 4,08 (qd; J = 7,1; 1H); 3,81 - 3,70 (m; 1H); 3,35 - 3,26 (m; 1H); 3,23 - 3,13 (m; 1H); 2,48 - 2,37 (m; 1H); 2,02 (m; 1H); 1,97 - 1,71 (m; 3H); 1,70 - 1,64 (m; 1H); 1,65 - 1,55 (m; 1H); 1,42 (s; 9H); 1,20 (td; J = 7,1; 3H); 1,12 (d; J = 7,1 Hz; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C** (126 MHz; DMSO-D<sub>6</sub>; 90°C; mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 175,0; 153,2; 153,1; 77,8; 59,2; 59,1; 54,8; 54,6; 45,4; 45,3; 37,9; 37,5; 36,0; 29,8; 29,5; 27,8; 22,4; 22,4; 17,1; 16,4; 13,5; 13,5.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2976; 2936; 2878; 1734; 1695; 1456; 1394; 1368; 1252; 1175; 1107; 1053; 1028; 922; 862; 773; 669; 556; 461; 422.

**CCD:** Rf = 0,37; 20% AcOEt/hexano.

## 5.3.4 Reação de formação de α-clorocetona<sup>53</sup>

Procedimento idêntico ao descrito no item 5.2.4. Os dois diastereoisômeros foram obtidos com um rendimento total de 90% (0,931 g) e puderam ser separados durante a purificação.

#### -Diastereoisômero menos polar (B):

**RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C)  $\delta$  (ppm): 4,55 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 4,50 (m; J = 16,1 Hz; 1H); 3,77 – 3,70 (m; 1H); 3,34 – 3,26 (m; 1H); 3,24 – 3,15 (m; 1H); 2,82 – 2,67 (m; 1H); 1,94 – 1,55 (m; 6H); 1,42 (s; 9H); 1,09 e 1,05 (dd; J = 6,9; 6,9 Hz; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 204,1; 153,4; 77,9; 54,6; 47,2; 45,4; 36,6; 29,6; 27,8; 22,4; 15,6.

#### -Diastereoisômero mais polar (A):

**RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C)  $\delta$  (ppm): 4,52 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 4,46 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 3,75 – 3,69 (m; 1H); 3,34 – 3,28 (m; 1H); 2,86 – 2,76 (m; 1H); 2,07 – 1,98 (m; 1H); 1,96 – 1,69 (m; 4H); 1,62 – 1,54 (m; 1H); 1,42 (s; 9H); 1,35 – 1,26 (m; 1H); 1,11 (d; J = 6,9 Hz; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (126 MHz, CDCI<sub>3</sub>)** δ (ppm): 205,2; 155,4; 79,6; 55,7; 47,5; 46,8; 41,5; 40,9; 38,5; 31,4; 28,7; 23,5; 18,1.

#### -Diastereoisômeros A e B:

**IV (cm<sup>-1</sup>)**: 2974; 2934; 2878; 1690; 1479; 1454; 1396; 1366; 1253; 1169; 1109; 1045; 964; 922; 887; 862; 773; 696; 636; 540.

**CCD:** Rf = 0.48 e Rf = 0.52; 30% AcOEt/hexano.

## 5.3.5 Reação de ciclização a partir da *N*-Boc-α-clorocetona<sup>83</sup>

A uma solução de  $\alpha$ -clorocetona (0,17 mmol; 1eq.) em MeOH (0,83 mL) foi adicionado cloreto de trimetilsilano (TMSCI; 105  $\mu$ L; 0,83 mmol; 5 eq.) à temperatura

ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à esta temperatura por 18 h. A reação foi finalizada com a adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> até pH >8. A mistura foi diluída com DCM, as duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com DCM. A fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Não verificou-se a formação do produto.

#### 5.3.6 Reação de adição do reagente de Grignard a N-Boc-α-clorocetona

#### 5.3.6.1 Reação sem aditivo

A uma solução do diastereoisômero menos polar da α-clorocetona (**40**) (321 mg; 1,11 mmol; 1 eq., lavado previamente com benzeno para a remoção da água residual) em Et<sub>2</sub>O anidro recém destilado (4 mL) sob atmosfera de argônio, agitação e a -78°C, adicionou-se gota a gota o reagente de Grignard comercial brometo de fenilmagnésio (0,49 mL; 1,22 mmol; 1,1 eq.; solução 2,5 M em Et<sub>2</sub>O). A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 2 h. Após este período, adicionou-se a suspensão 2 mL de uma solução aquosa de ácido acético 10%. A mistura reacional foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e as fases orgânicas foram secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentradas sob vácuo. A reação forneceu uma mistura de compostos sob a forma de um óleo marrom o qual foi purificado utilizando como eluente 40% Et<sub>2</sub>O/hexano. O produto (**44**) foi obtido como um sólido branco (164 mg; 40% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 7,49 – 7,42 (m; 2H); 7,36 – 7,27 (m; 2H); 7,25 – 7,18 (m; 1H); 4,03 e 4,01 (dd; J = 11,4; 11,4 Hz; 1H); 3,95 (d; J = 11,4 Hz; 1H); 3,75 – 3,57 (m; 1H); 3,29 – 2,83 (m; 3H); 1,98 – 1,54 (m; 4H); 1,53 – 1,37 (m; 3H); 1,33 (d; J = 8,9 Hz; 9H); 0,95 e 0,81 (dd; J = 6,7; 6,7 Hz; 3H).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 152,9; 143,2; 126,8; 125,9; 125,8; 77,6; 77,3; 54,9; 54,2; 52,0; 52,0; 45,3; 45,2; 38,1; 37,9; 35,2; 34,5; 29,0; 28,8; 27,8; 22,0; 13,8; 12,6.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3454; 3071; 3057; 2974; 2934; 2884; 1666; 1462; 1414; 1368; 1310; 1277; 1256; 1171; 1124; 1096; 1055; 1026; 995; 920; 885; 864; 772; 721; 708; 621; 586; 559; 534.

**CCD:** Rf = 0.48 e Rf = 0.52; 30% AcOEt/hexano.

## 5.3.6.2 Reação utilizando CeCl<sub>3</sub> como aditivo<sup>73</sup>

#### -Preparação da solução de CeCl<sub>3</sub>:

Em um balão acoplado a um sistema de alto vácuo, 64 mg de CeCl<sub>3</sub>,7H<sub>2</sub>O (0,26 mmol), macerado previamente, foi seco a temperatura de 140°C por 1 h. Para a completa secagem do CeCl<sub>3</sub>, secou-se o sistema por mais 1 h com uma barra magnética agitando o sal. Com o balão ainda quente, introduziu-se argônio e este foi então resfriado em banho de gelo. Após isso, adicionou-se THF anidro (0,85 mL) e o banho de gelo foi removido. A suspensão permaneceu "overnight" sob agitação, atmosfera de argônio e temperatura ambiente.

#### - Método A:

Ao balão com a solução de CeCl<sub>3</sub> em THF recém-preparada (0,26 mmol; 1,5 eq.), em banho de gelo, adicionou-se gota a gota o reagente de Grignard comercial brometo de fenilmagnésio (0,1 mL; 0,26 mmol; 1,5 eq.; solução 2,5 M em Et<sub>2</sub>O). A suspenção foi agitada a esta temperatura por 1,5 h. Em seguida adicionou-se uma solução do diastereoisômero menos polar da α-clorocetona (40) (50 mg; 0,17 mmol; 1,0 eq.) em 0,5 mL de Et<sub>2</sub>O. A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 2 h e, como não verificou-se o consumo do material de partida, a mesma foi agitada a t.a. por mais 2 h. Após, a mistura reacional foi tratada com uma solução aquosa de ácido acético 10%. A reação foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e as fases orgânicas foram

lavadas com uma solução saturada de NaCl e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob vácuo. Não houve consumo do material de partida.

#### - Método B:

Ao balão com a solução de CeCl<sub>3</sub> em THF recém-preparada (0,26 mmol; 1,5 eq.), a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução do diastereoisômero menos polar da α-clorocetona (40) (50 mg; 0,17 mmol; 1,0 eq.) em 0,5 mL de Et<sub>2</sub>O. A mistura foi agitada a esta temperatura e então o balão reacional foi resfriado a 0°C. Em seguida, adicionou-se com agitação vigorosa o reagente de Grignard comercial bromo fenil magnésio (0,1 mL; 0,26 mmol; 1,5 eq. solução 2,5 M em Et<sub>2</sub>O). A mistura reacional foi agitada a esta temperatura por 2 h e, como não verificou-se o consumo do material de partida como no método A, a mesma foi agitada a t.a., por mais 2 h. Após, a mistura reacional foi tratada com uma solução aquosa de ácido acético 10%. A reação foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e as fases orgânicas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl e uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. O extrato orgânico foi seco com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrado sob vácuo. Não houve consumo do material de partida.

# 5.3.7 Reações de desproteção e ciclização one-pot a partir do N-Boc-α-cloroálcool

## 5.3.7.1 Método com PhOH/TMSCI/solução de NaOH 10%85

Em um balão contendo uma solução do α-cloroálcool (23,6 mg; 0,065 mol) em 0,1 mL de DCM, adicionou-se a t.a., uma solução de 0,18 g de PhOH (1,95 mmol; 20

eq.) e 82 μL de TMSCI (0,65 mmol; 10 eq.) em 0,6 mL de DCM. Após 30 min de reação verificou-se a remoção do grupo de proteção. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 10% até que pH do meio reacional estivesse básico (pH =12). A reação permaneceu sob agitação por mais 30 min. A solução foi então extraída com DCM (3x), a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. A purificação do produto foi feita com resina Dowex 50 e, após, com placa preparativa utilizando como eluente MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> (3:2:95). O produto obtido foi caracterizado como o produto de ciclização porém foi obtido com baixo rendimento (2 mg; 10% de rendimento).

## 5.3.7.2 Método com MeOH/TMSCI/solução de NaHCO<sub>3</sub><sup>84</sup>

Em um balão contendo uma solução do α-cloroálcool (30 mg; 0,08 mol) em 0,8 mL de MeOH adicionou-se, gota a gota e a t.a., 50 μL de TMSCI (0,4 mmol; 5 eq.), Após 12 h de reação verificou-se a remoção do grupo de proteção. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> até que o meio reacional atingisse pH maior que 8. A reação permaneceu sob agitação por mais 30 min. A mistura reacional foi então diluída em DCM e as fases separadas. A fase aquosa foi então extraída com DCM (3x) e as fases orgânicas resultantes foram secas com MgSO<sub>4</sub> e o produto foi concentrado sob vácuo. A purificação do produto foi feita com resina Dowex 50 e, após, com placa preparativa utilizando como eluente MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> (3:2:95). O produto obtido foi caracterizado como o produto de ciclização, porém, foi obtido com baixo rendimento (2 mg; 10% de rendimento).

## 5.3.7.3 Método com TMSOTf/solução de NaHCO<sub>3</sub><sup>85</sup>

Em um balão contendo uma solução do α-cloroálcool (17,3 mg; 0,075 mol) em 0,75 mL de DCM anidro adicionou-se, gota a gota e a -30°C, 0,13 mL de TMSOTf (0,75 mmol; 10 eq.). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação permaneceu a t.a. por 2 h, período que verificou-se a remoção do grupo de

proteção. Em seguida, a reação foi diluída com DCM e foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e então seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. A purificação do produto foi feita com placa preparativa. O produto obtido foi caracterizado com RMN <sup>1</sup>H porém o espectro não corresponde ao produto de ciclização.

#### 5.3.7.4 Método com MeOH/TMSCI e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, CH<sub>3</sub>CN em refluxo

À uma solução do α-cloroálcool (44) (29,3 mg; 0,08 mol) em 1 mL de MeOH, adicionou-se, gota a gota e a 25°C, 100 μL de TMSCI (0,8 mmol; 10 eq.). Após 24 h de reação verificou-se a remoção do grupo de proteção e então o solvente foi removido do meio reacional sob vácuo. O material resultante foi então rediluído em 4 mL de CH<sub>3</sub>CN anidra e adicionou-se 8,5 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,08 mol; 1 eq.) e 12 mg de NaI (0,08 mmol; 1 eq). A reação permaneceu em refluxo por 18 h. Após o fim da reação, adicionou-se solução aquosa saturada de NaCI e AcOEt e as fases foram separadas. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (3x) e as fases orgânicas resultantes foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o produto foi concentrado sob vácuo. A reação forneceu um óleo amarelo o qual foi purificado utilizando como eluente MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> (3:2:95). O produto ciclizado (32) foi obtido como um óleo amarelo (14,3 mg; 80% de rendimento).

#### - Amina Livre:

O composto **45** foi isolado pela remoção do solvente sob vácuo e então enviado para análise sem purificação.

**RMN** <sup>1</sup>**H (400 MHz, CDCI**<sub>3</sub>, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$  (ppm): 7,55 – 7,50 (m; 2H); 7,44 - 7,37 (m; 2H); 7,32 – 7,27 (m; 1H); 4,02 (s; 2H); 3,59 – 3,46 (m; 1H); 3,26

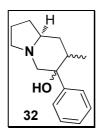
-3,15 (m; 2H); 2,28 - 2,12 (m; 2H); 2,03 - 1,88 (m; 2H); 1,65 - 1,55 (m; 2H); 1,45 - 1,22 (m; 2H); 1,08 (d; major.; J = 6,9 Hz; 3H); 0,96 (d; minor.; J = 6,9 Hz; 3H).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de diastereoisômeros): 144,45; 142,74; 129,06; 128,96; 128,37; 128,18; 127,61; 127,32; 79,35; 60,65; 60,41; 52,95; 52,84; 46,05; 45,82; 40,18; 39,49; 35,22; 34,77; 30,56; 30,37; 24,35; 24,05; 15,01; 13,53.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3391; 2959; 2924; 2855; 2766; 1651; 1603; 1493; 1448; 1379; 1261; 1215; 1059; 1026; 916; 866; 800; 766; 735; 704; 669; 611.

**CCD:** Rf = 0.41; MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> (9:1:90).

#### - Produto de ciclização:



**RMN** <sup>1</sup>**H** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 7,42 – 7,37 (m; 2H); 7,36 – 7,31 (m; 2H); 7,28 – 7,21 (m; 1H); 4,29 (sl; 1H); 3,05 (td; J = 8,7; 2,0 Hz; 1H); 3,00 (dd; J = 10,7; 1,0 Hz; 1H); 2,91 (d; J = 10,7 Hz; 1H); 2,35 (q; J = 8,8 Hz; 1H); 2,25 – 2,15 (m; 1H); 2,15 – 2,07 (m; 1H); 1,97 – 1,68 (m; 4H); 1,68 - 1,64 (m; 1H); 1,47 – 1,34 (m; 1H); 1,31 – 1,13 (m; 1H); 0,68 (d; J = 7,4 Hz; 3H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mistura de rotâmeros)**  $\delta$  (ppm): 144,2; 128,0; 127,0; 125,4; 73,9; 57,8; 56,2; 53,7; 39,8; 34,5; 30,7; 21,4; 16,2.

**IV (cm<sup>-1</sup>)**: 3462; 3059; 3030; 2961; 2932; 2874; 2814; 1497; 1454; 1379; 1362; 1308; 1271; 1211; 1165; 1072; 1026; 924; 766; 700; 669; 590; 548; 505; 476.

**CCD:** Rf = 0,21; 10% MeOH/DCM.

#### 5.3.8 Reação de eliminação: formação da desoxi-ipalbidina<sup>86</sup>

Uma solução do produto de ciclização (32) (8,4 mg; 36 μmol) em 25% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em água (91 μL de ácido em 0,27 mL de água) foi refluxada por 18 h; Após este período, adicionou-se NH<sub>4</sub>OH concentrado até obter pH básico. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e as fases orgânicas resultantes foram lavadas com água, secas com MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido sob vácuo. A reação forneceu um óleo amarelo o qual foi utilizando como eluente 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. A (*S*)-desoxiipalbidina foi obtido como um óleo amarelo (3 mg, 30% de rendimento).

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm): 7,26 - 7,22 (m; 2H); 7,17 - 7,13 (m; 1H); 7,06 - 7,05 (m; 2H); 3,53 (d; J = 15,2 Hz; 1H); 3,17 - 3,08 (m; 1H); 2,90 (d; J = 15,2 Hz; 1H); 2,43 - 4,32 (m; 1H); 2,31 - 2,15 (m; 2H); 2,12 - 1,96 (m; 2H); 1,88 - 1,70 (m; 2H); 1,51 (s; 3H); 1,47 - 1,36 (m; 1H).

**RMN** <sup>13</sup>**C (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD, mistura de rotâmeros)**  $\delta$  (ppm): 141,0; 130,1; 129,7; 129,5; 128,3; 62,4; 56,9; 54,4; 37,1; 30,7; 21,7; 20,0.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2955; 2924; 2855; 2785; 1736; 1647; 1601; 1491; 1460; 1445; 1379; 1221; 1175; 1038; 764; 702; 611; 579; 521; 472; 434.

**CCD:** Rf = 0.43; 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>.

#### 6 Referências

1 WATSON, A.A.; FLEET, G.W.J.; ASANO, N.; MOLYNEUX, R.J.; NASH, R.J. Polyhydroxylated alkaloids — natural occurrence and therapeutic applications. **Phytochemistry**, v. 56, n. 3, p. 265–295, 2001.

2 BROSSI, A. **The alkaloids:** chemistry and pharmacology. London: Academic Press, 1986. v. 28.

3 DEWICK, P.M. **Medicinal natural products biosynthetic approach**. Chichester: Wiley, 2009. 546 p.

4 GELLERT, E. The indolizidine alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 45, n. 1, p. 50–73, 1982.

5 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 7, n. 6, p. 485–513, 1990.

6 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 8, n. 6, p. 553–572, 1991.

7 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 10, n. 1, p. 51–70, 1993.

8 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 11, n. 0, p. 17–39, 1994.

9 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 11, n. 6, p. 639–657, 1994.

10 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 12, n. 5, p. 535–552, 1995.

12 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 14, n. 6, p. 619–636, 1997.

13 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 15, n. 6, p. 571–594, 1998.

14 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 16, n. 6, p. 675–696, 1999.

15 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 6, p. 579–602, 2000.

16 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 18, n. 5, p. 520–542, 2001.

17 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 19, n. 6, p. 719–741, 2002.

18 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 20, n. 5, p. 458–475, 2003.

19 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 21, n. 5, p. 625–649, 2004.

20 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 24, n. 1, p. 191–222, 2007.

21 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 25, n. 1, p. 139–165, 2008.

- 22 CORREIA, C. R. D. **Síntese estereosseletiva de alcaloides e N-heterociclos**. São Carlos: Editora UFScar, 2001. p. 97.
- 23 CORREIA, C.R.D.; FARIA, A.R.; CARVALHO, E.S. Synthesis of indolizidine and pyrrolizidine alkaloids by the [2+2] cycloaddition of endocyclic enecarbamates to alkyl ketenes. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 29, p. 5109–5112, 1995.
- 24 NUKUI, S.; SODEOKA, M.; SHIBASAKI, M. Catalytic asymmetric synthesis of a functionalized indolizidine derivative. A useful intermediate suitable for the synthesis of various glycosidase inhibitors. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 31, p. 4965–4968, 1993.
- 25 CARDONA, F.; MORENO, G.; GUARNA, F.; VOGEL, P.; SCHUETZ, C.; MERINO, P.; GOTI, A. New concise total synthesis of (+)-lentiginosine and some structural analogues. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 16, p. 6552–6555, 2005.
- 26 MCGRANE, P.L.; LIVINGHOUSE, T. Synthetic applications of group IV metalimido complex alkyne [2+2] cycloadditions. A concise total synthesis of (+-)-monomorine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 5, p. 1323–1324, 1992.
- 27 KIM, N.S.; CHOI, J.R.; CHA, J.K. A concise, enantioselective synthesis of castanospermine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 25, p. 7096–7099, 1993.
- 28 CORDERO, F.M.; CICCHI, S.; GOTI, A.; BRANDI, A. Synthesis of lentiginosine by stereoselective chiral nitrone cycloaddition and thermal rearrangement of strained spiroisoxazolidine. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 6, p. 949–952, 1994.
- 29 GOBAO, R.A.; BREMMER, M.L.; WEINREB, S.M. A new total synthesis of the fungal toxin slaframine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 25, p. 7065–7068, 1982.
- 30 SIBI, M.P.; CHRISTENSEN, J.W.; LI, B.; RENHOWE, P.A. A novel thermolytic annulation of an oxazolidinone: an enantiospecific synthesis of (-)-slaframine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 16, p. 4329–4330, 1992.

- 31 HONDA, T.; MIZUTANI, H. Total synthesis of an indolizidine alkaloid, (+)-ipalbidine, by means of an intramolecular McMurry coupling reaction. **ARKIVOC**, v. 8, p. 188–198, 2003.
- 32 IIDA, H.; WATANABE, Y.; KIBAYASHI, C. A formal total synthesis of ipalbidine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 2, p. 261–266, 1985.
- 33 HONDA, T.; NAMIKI, H.; NAGASE, H.; MIZUTANI, H. Enantiospecific synthesis of an indolizidine alkaloid, (+)-ipalbidine. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 15, p. 3035–3038, 2003.
- 34 PRADO, V. S. Estudos visando à síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina. 2012. 258 f .Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica): Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2012.
- 35 CHEMLER, S. Phenanthroindolizidines and phenanthroquinolizidines: promising alkaloids for anti-cancer therapy. **Current Bioactive Compounds**, v. 5, n. 1, p. 2–19, 2009.
- 36 SU, C.-R.; DAMU, A.G.; CHIANG, P.-C.; BASTOW, K.F.; MORRIS-NATSCHKE, S.L.; LEE, K.-H.; WU, T.-S. Total synthesis of phenanthroindolizidine alkaloids (±)-antofine, (±)-deoxypergularinine, and their dehydro congeners and evaluation of their cytotoxic activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 11, p. 6233–6241, 2008.
- 37 DANISHEFSKY, S.J.; VOGEL, C. A concise total synthesis of (+-)-ipalbidine by application of the aldimine-diene cyclocondensation reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 20, p. 3915–3916, 1986.
- 38 PADWA, A.; SHEEHAN, S.M.; STRAUB, C.S. An isomünchnone-based method for the synthesis of highly substituted 2(1H)-pyridones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 23, p. 8648–8659, 1999.
- 39 HOWARD, A.S.; GERRANS, G.C.; MICHAEL, J.P. Use of vinylogous urethanes in alkaloid synthesis: formal synthesis of ipalbidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 9, p. 1713–1715, 1980.

- 40 SHEEHAN, S.M.; PADWA, A. New synthetic route to 2-pyridones and its application toward the synthesis of (±)-ipalbidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 3, p. 438–439, 1997.
- 41 SHEEHAN, S.M.; PADWA, A. New synthetic route to 2-pyridones and its application toward the synthesis of (±)-ipalbidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 3, p. 438–439, 1997.
- 42 CRAGG, J.E.; HEDGES, S.H.; HERBERT, R.B. Synthesis of the alkaloids julandine and ipalbidine-use of silicon (IV) chloride. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 22, p. 2127–2130, 1981.
- 43 GOUINDACHARI, T. R.; SIDHAYE, A. R.; VISWANATHAN, N. **Synthesis of ipalbidine**. Oxford: Pergamon Press, 1970. v. 26, p. 3829–3831.
- 44 DAWIDAR, A.M.; WINTERNITZ, F.; JOHNS, S.R. Structure of ipomine, a new alkaloid from Ipomoea muricata jacq. **Tetrahedron**, v. 33, n. 14, p. 1733–1734, 1977.
- 45 WENKERT, E.; BINDRA, J.S.; CHANG, C.-J.; COCHRAN, D.W.; REARICK, D.E. General methods of synthesis of indole alkaloids. XIII. Oxindole alkaloid models. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 1662–1666, 1974.
- 46 LIU, Z.; LU, R.; CHEN, Q.; HONG, H. Total synthesis of (*S*)-(+)-ipalbidine. **Acta Chimica Sinica**, v. 43, n. 10, p. 992-995, 1985.
- 47 NIPHAKIS, M.J.; GEORG, G.I. Synthesis of tylocrebrine and related phenanthroindolizidines by VOF<sub>3</sub>-mediated oxidative aryl-alkene coupling. **Organic Letters**, v. 13, n. 2, p. 196–199, 2011.
- 48 PANSARE, S.V.; LINGAMPALLY, R.; DYAPA, R. A simple enantioselective route to functionalized indolizidines: synthesis of (+)-ipalbidine and (+)-antofine. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 12, p. 2235–2238, 2011.
- 49 HATEM, M.; GABER, A. W. E. D. The chemistry of α-haloketones and their utility in heterocyclic synthesis. **Molecules**, v. 8, p. 793–865, 2003.

- 50 SHIN, J. A.; CHOI, K. I.; PAE, A. N.; KOH, H. Y.; KANG, H. Y.; CHO, Y. S. Indium-mediated allylation reactions of  $\alpha$ -chlorocarbonyl compounds and preparation of allylic epoxides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 9, p. 946–948, 2001.
- 51 YASUDA, M.; TSUJI, S.; SHIGEYOSHI, Y.; BABA, A. Cross-coupling reaction of α-chloroketones and organotin enolates catalyzed by zinc halides for synthesis of γ-diketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 25, p. 7440–7447, 2002.
- 52 MALOSH, C.F.; READY, J.M. Catalytic cross-coupling of alkylzinc halides with  $\alpha$ -chloroketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 33, p. 10240–10241, 2004.
- 53 WANG, D.; SCHWINDEN, M.D.; RADESCA, L.; PATEL, B.; KRONENTHAL, D.; HUANG, M.-H.; NUGENT, W.A. One-carbon chain extension of esters to α-chloroketones: a safer route without diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 2004.
- 54 CHEN, P.; CHENG, P.T.W.; SPERGEL, S.H.; ZAHLER, R.; WANG, X.; THOTTATHIL, J.; BARRISH, J.C.; POLNIASZEK, R.P. A practical method for the preparation of α-chloroketones of *N*-carbamate protected-α-aminoacids. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 18, p. 3175–3178, 1997.
- 55 DURANDETTI, M.; SIBILLE, S.; NÉDÉLEC, J.-Y.; PÉRICHON, J. A novel method of arylation of α-chloroketones. **Synthetic Communications**, v. 24, n. 2, p. 145–151, 1994.
- 56 VANBRUNT, M.P.; AMBENGE, R.O.; WEINREB, S.M. A mild, convenient, and inexpensive procedure for conversion of vinyl halides to α-haloketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 8, p. 3323–3326, 2003.
- 57 KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms**. Amsterdam: Elsevier, 2005. p. 810.
- 58 KOWALSKI, C.J.; HAQUE, M.S. Bromomethyl ketones and enolates: alternative products from ester homologation reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 25, p. 5140–5142, 1985.

- 59 DENMARK, S.E.; KOBAYASHI, T.; REGENS, C.S. Total synthesis of (+)-papulacandin D. **Tetrahedron**, v. 66, n. 26, p. 4745–4759, 2010.
- 60 GILHEANY, D.G. Ylides, phosphonium, d orbitals but walsh diagrams and maybe banana bonds: chemical bonding in phosphines, phosphine oxides, and phosphonium ylides. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 5, p. 1339–1374, 1994.
- 61 BLACK, P.J.; CAMI-KOBECI, G.; EDWARDS, M.G.; SLATFORD, P.A.; WHITTLESEY, M.K.; WILLIAMS, J.M.J. Borrowing hydrogen: iridium-catalysed reactions for the formation of C–C bonds from alcohols. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 116–125, 2006.
- 62 COREY, E.J.; SHIBATA, S.; BAKSHI, R.K. An efficient and catalytically enantioselective route to (S)-(-)-phenyloxirane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2861–2863, 1988.
- 63 ZHAO, D.; KUETHE, J.T.; JOURNET, M.; PENG, Z.; HUMPHREY, G.R. Efficient and practical synthesis of (R)-2-methylpyrrolidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 11, p. 4336–4338, 2006.
- 64 QUINTARD, A.; BELOT, S.; MARCHAL, E.; ALEXAKIS, A. Aminal–pyrrolidine organocatalysts highly efficient and modular catalysts for  $\alpha$ -functionalization of carbonyl compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 5, p. 927–936, 2010.
- 65 DE SOUZA, B. B. **Síntese de indolizidinas e quinolizidinas diidroxiladas a partir de diazocetonas** α,**β-insaturadas**. 2013. 210 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica): Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2013.
- 66 DEI, S.; BELLUCCI, C.; BUCCIONI, M.; FERRARONI, M.; GUALTIERI, F.; GUANDALINI, L.; MANETTI, D.; MATUCCI, R.; ROMANELLI, M.N.; SCAPECCHI, S.; TEODORI, E. Synthesis and cholinergic affinity of diastereomeric and enantiomeric isomers of 1-methyl-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-4-yl)- pyrrolidine, 1-methyl-2-(2-methyl-1,3-oxathiolan-5-yl)pyrrolidine and of their iodomethylates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 14, p. 3153–3164, 2003.

- 67 VEDEJS, E., PETERSON, M.J. Stereochemistry and mechanism in the wittig reaction. In: ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. (Ed.); Topics in stereochemistry. New York: John Wiley, 2007. p. 1–157.
- 68 PILLI, R.; PINHEIRO, S.; COSTA, P.R.R.; VASCONCELLOS, M. Substâncias carboniladas e derivados. Porto Alegre: Bookman, 2003. 411 f.
- 69 UNG, A.T.; PYNE, S.G.; BATENBURG-NGUYEN, U.; DAVIS, A.S.; SHERIF, A.; BISCHOFF, F.; LESAGE, A.S.J. Synthesis and antagonist activities of 4-arylsubstituted conformationally restricted cyclopentenyl and cyclopentanyl-glutamate analogues. **Tetrahedron**, v. 61, n. 7, p. 1803–1812, 2005.
- 70 GILMAN, H.; WANSER, C.C. Some 2-substituted-4-methylmorpholines. Journal of the American Chemical Society, v. 73, n. 8, p. 4030-4031, 1951.
- 71 CHEN, S.-T.; FANG, J.-M. An improved method for the addition reactions of 1,3dichloroacetone with combined organolithium-cerium trichloride reagents. Journal of the Chinese Chemical Society, v. 50, n. 4, p. 927–930, 2003.
- 72 CHEN, C.H.; KELTS, L.W.; LUSS, H.R. Thiopyranothiopyran chemistry. 4. Synthesis and characterization of 2,4,10-triphenylbenzo[e]thiopyrano[3,4-b]thiopyran. The Journal of Organic Chemistry, v. 50, n. 15, p. 2727–2729, 1985.
- 73 IMAMOTO, T.; TAKIYAMA, N.; NAKAMURA, K.; HATAJIMA, T.; KAMIYA, Y. Reactions of carbonyl compounds with Grignard reagents in the presence of cerium chloride. Journal of the American Chemical Society, v. 111, n. 12, p. 4392–4398, 1989.
- 74 BARTOLI, G.; MARCANTONI, E.; PETRINI, M. CeCl<sub>3</sub>-Mediated addition of grignard reagents to 1,3-diketones. Angewandte Chemie International Edition in **English**, v. 32, n. 7, p. 1061–1062, 1993.
- 75 SEYFERTH, D. The Grignard reagents. Organometallics, v. 28, n. 6, p. 1598-1605, 2009.
- 76 GARST, J.F.; SORIAGA, M.P. Grignard reagent formation. Coordination Chemistry Reviews, v. 248, n. 7–8, p. 623–652, 2004.
- 77 SMITH, M. B. Organic synthesis. London: Academic Press, 2010. p. 488.

- 78 FARIA, A.R. DE; SALVADOR, E.L.; CORREIA, C.R.D. Synthesis of indolizidines and pyrrolizidines through the [2 + 2] cycloaddition of five-membered endocyclic enecarbamates to alkyl ketenes. unusual regioselectivity of baeyer–villiger ring expansions of alkyl aza-bicyclic cyclobutanones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 11, p. 3651–3661, 2002.
- 79 BROWN, J.D.; FOLEY, M.A.; COMINS, D.L. A highly stereocontrolled, four-step synthesis of (+-)-lasubine II. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 22, p. 7445–7447, 1988.
- 80 SCHJØTH-ESKESEN, C.; JENSEN, H.H. Efficient Arndt–Eistert synthesis of selective 5-HT7 receptor antagonist SB-269970. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 18, p. 3243–3253, 2009.
- 81 MOLANDER, G.A.; ROMERO, J.A.C. Investigations concerning the organolanthanide and group 3 metallocene-catalyzed cyclization–functionalization of nitrogen-containing dienes. **Tetrahedron**, v. 61, n. 10, p. 2631–2643, 2005.
- 82 ABE, N.; FUJISAKI, F.; SUMOTO, K.; MIYANO, S. Reduction of five-membered α,β;-unsaturated lactones and related compounds with the Ni<sup>2+</sup>/BH<sup>4-</sup> system. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, n. 5, p. 1167–1170, 1991.
- 83 BARLUENGA, J.; BARAGAÑA, B.; ALONSO, A.; CONCELLÓN, J.M. The first direct preparation of chiral functionalized ketones and their synthetic uses. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 8, p. 969–970, 1994.
- 84 DIETER, R.K.; CHEN, N.; WATSON, R.T. Copper mediated scalemic organolithium reagents in alkaloid syntheses. **Tetrahedron**, v. 61, n. 13, p. 3221–3230, 2005.
- 85 DIETER, R.K.; LU, K. α-(N-Carbamoyl)alkylcuprate chemistry in the synthesis of nitrogen heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 3, p. 847–855, 2002.
- 86 BØGESØ, K.P.; ARNT, J.; LUNDMARK, M.; SUNDELL, S. Indolizidine and quinolizidine derivatives of the dopamine autoreceptor agonist 3-(3-hydroxyphenyl)-

N-n-propylpiperidine (3-PPP). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 1, p. 142–150, 1987.

87 CHEBOLU, R.; CHANKESHWARA, S.; CHAKRABORTI, A. Triphenylphosphine as a novel organocatalyst for chemoselective o- tert -butoxycarbonylation of phenols. **Synthesis**, v. 2008, n. 9, p. 1448–1454, 2008.

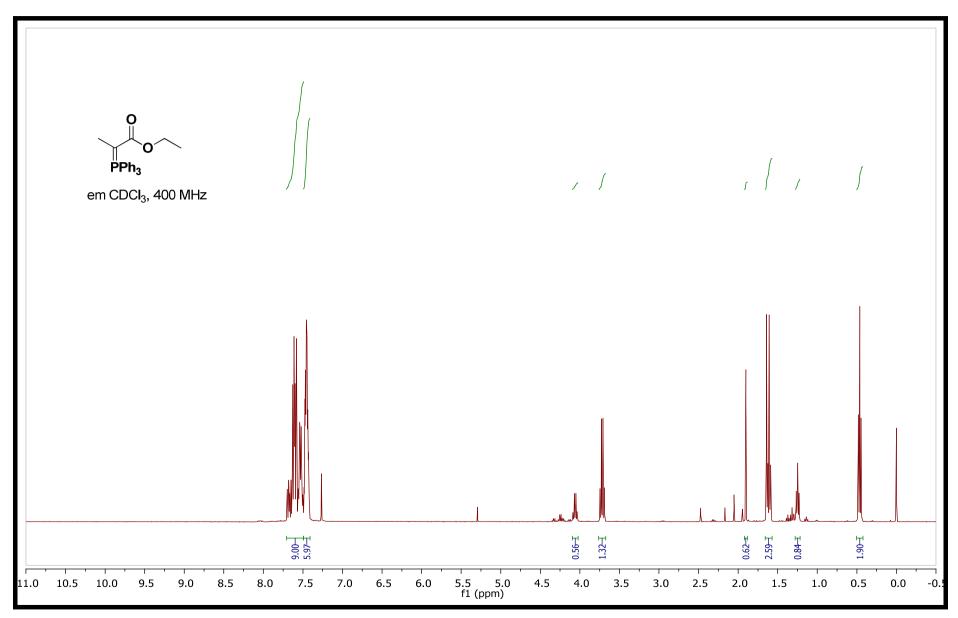
88 PILLER, F.M.; METZGER, A.; SCHADE, M.A.; HAAG, B.A.; GAVRYUSHIN, A.; KNOCHEL, P. preparation of polyfunctional arylmagnesium, arylzinc, and benzylic zinc reagents by using magnesium in the presence of LiCl. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, n. 29, p. 7192–7202, 2009.

89 KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-Mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 25, p. 3333–3336, 2004.

90 IANNI, A.; WALDVOGEL, S. Reliable and versatile synthesis of 2-aryl-substituted cinnamic acid esters. **Synthesis**, v. 2006, n. 13, p. 2103–2112, 2006.

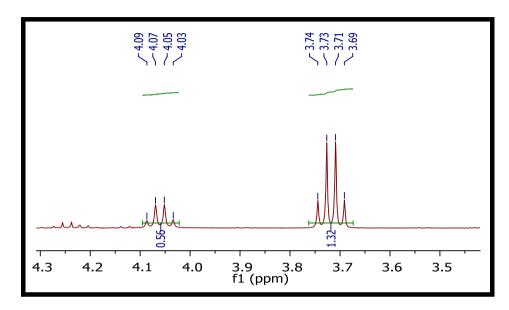
#### **Anexo**

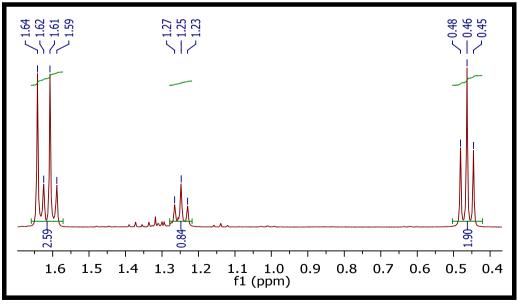
São anexos os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, os espectros na região de IV bem como os espectros de espectrometria de massas de alta resolução. Deve-se ressaltar que os compostos protegidos com Boc ou Cbz se apresentam como mistura de rotâmeros para os espectros obtidos à temperatura ambiente e, por isso, são observados sinais alargados ou mesmo duplicados. Em alguns casos, obtiveram-se também espectros com mistura de diastereoisômeros. Para diferenciar a presença de rotâmeros e de diastereoisômeros, alguns espectros foram obtidos a temperatura de 90°C.

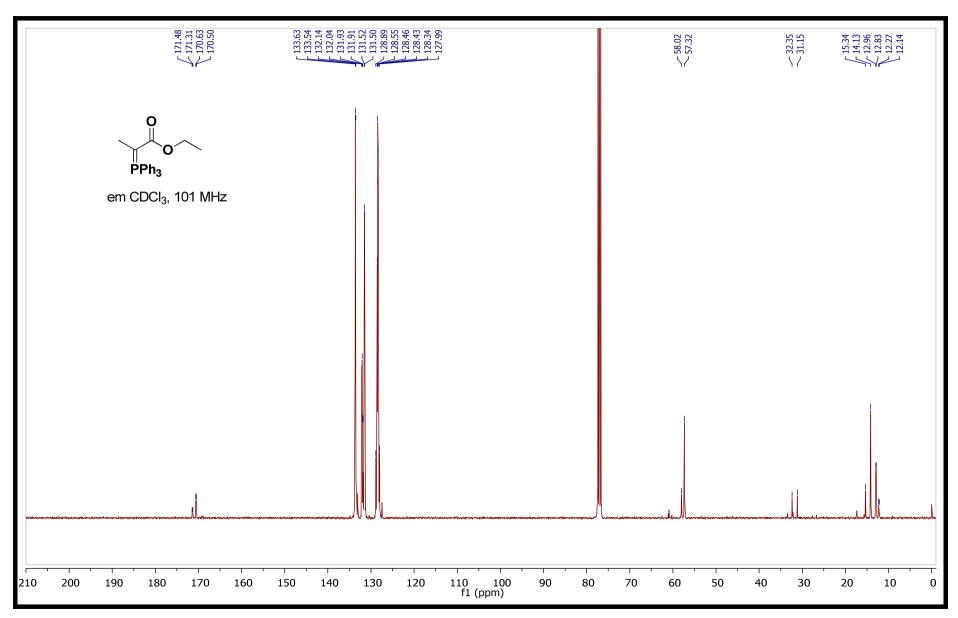


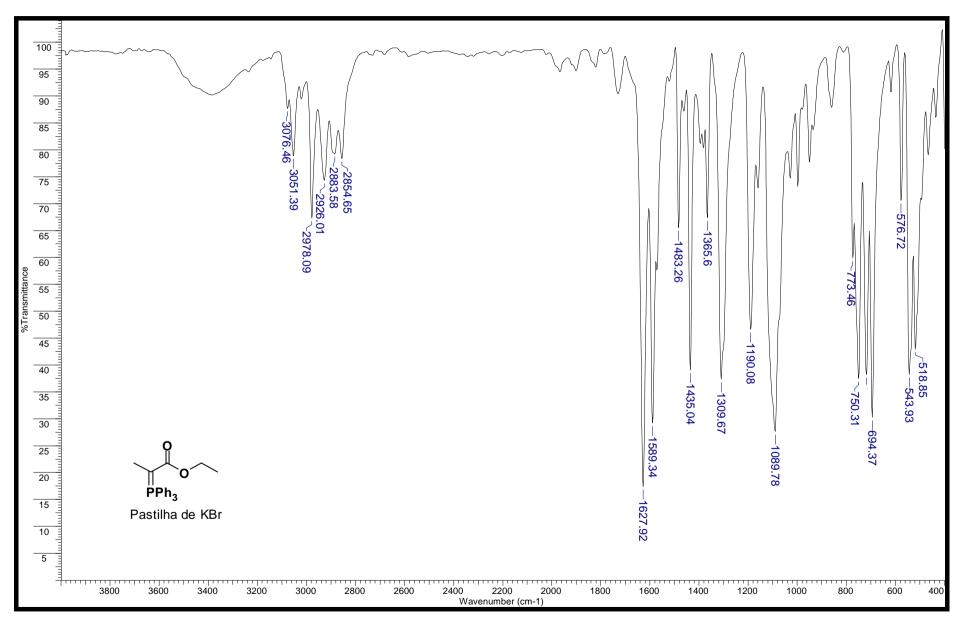
## Expansões

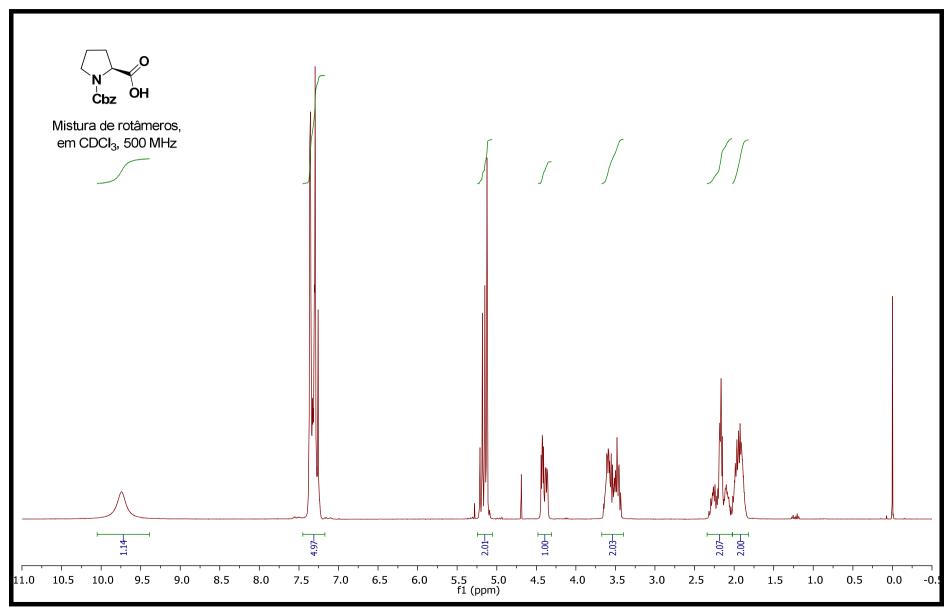
em  $CDCI_3$ , 400 MHz

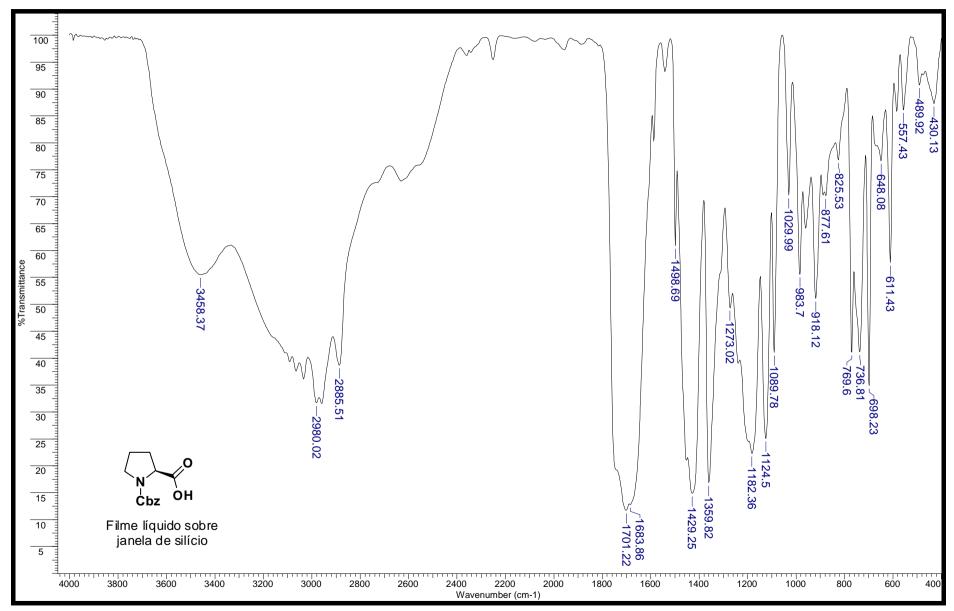


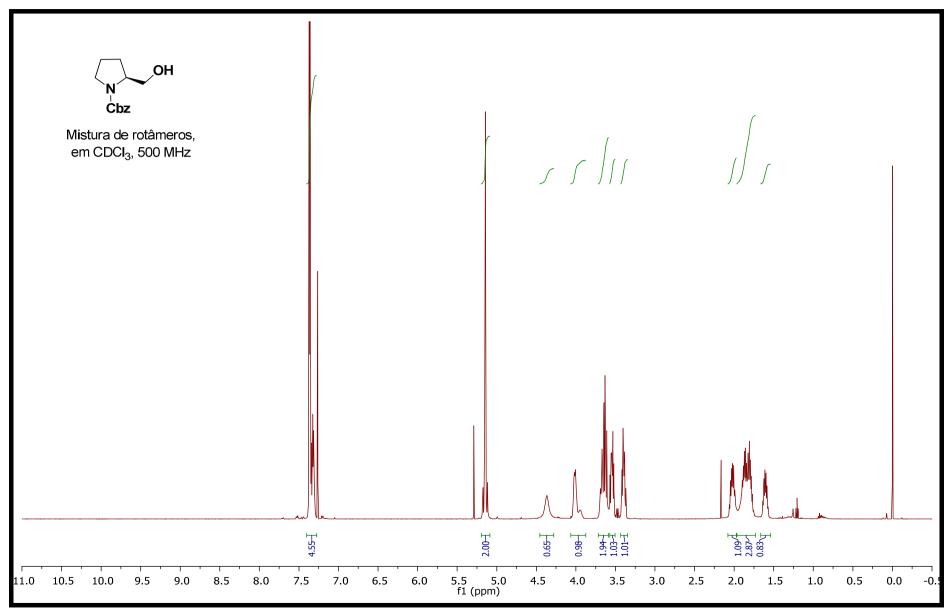


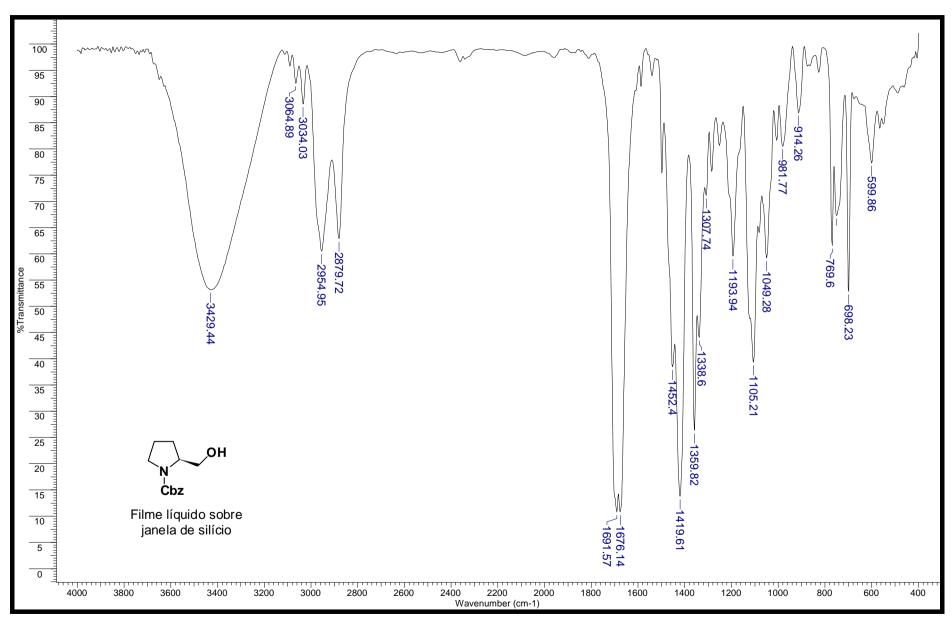


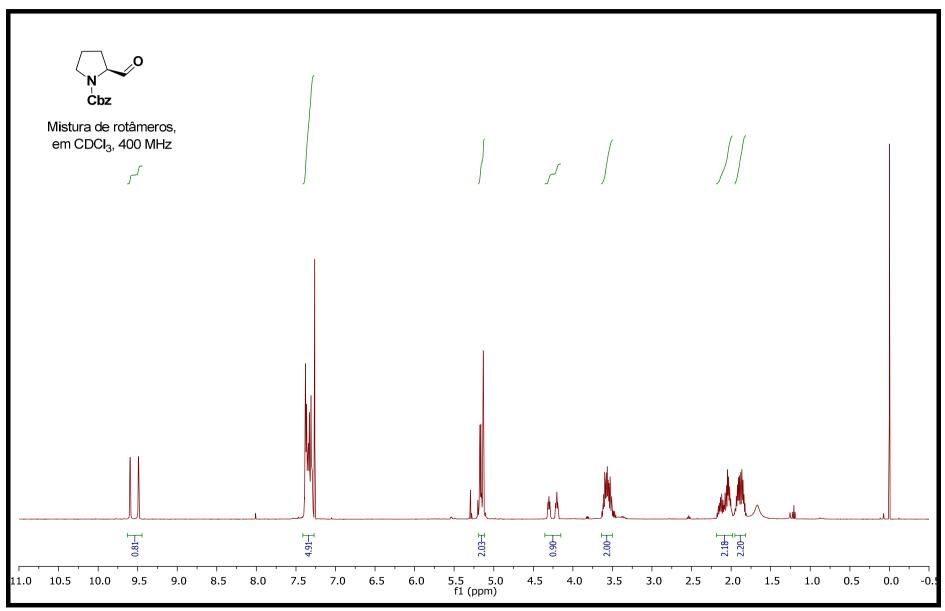


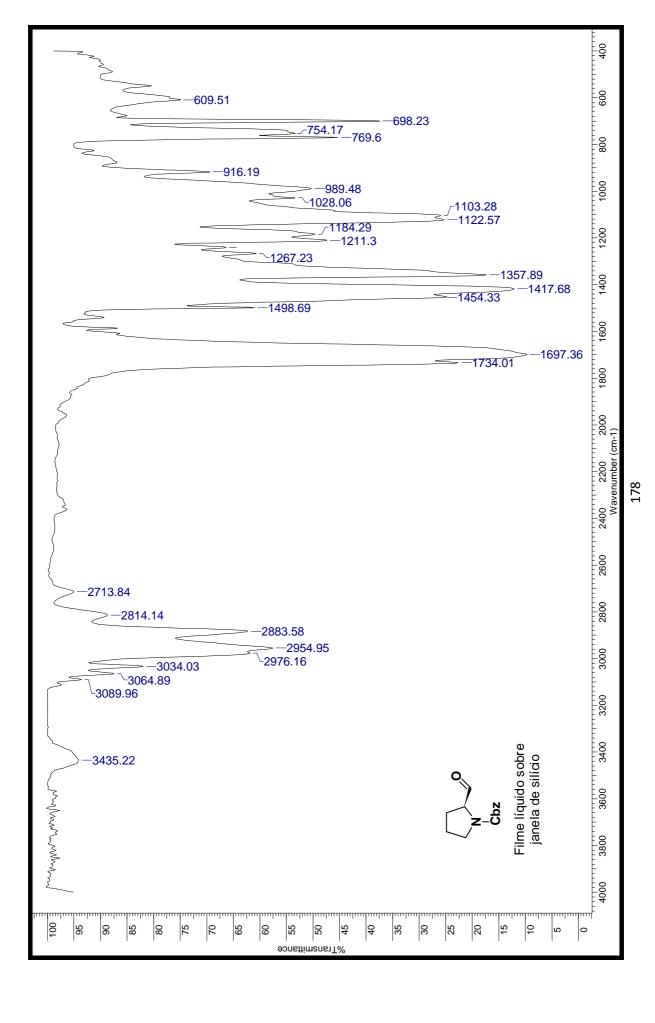


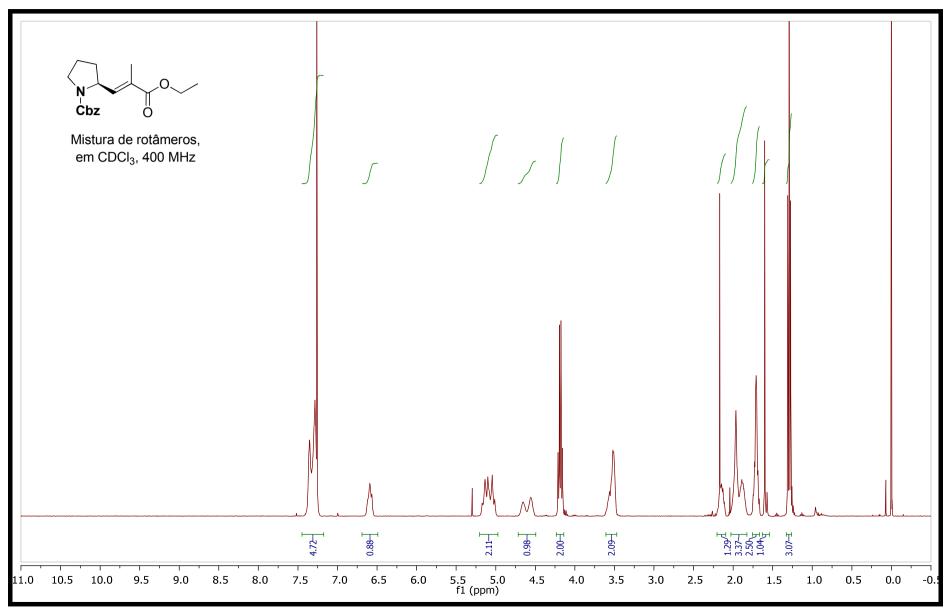


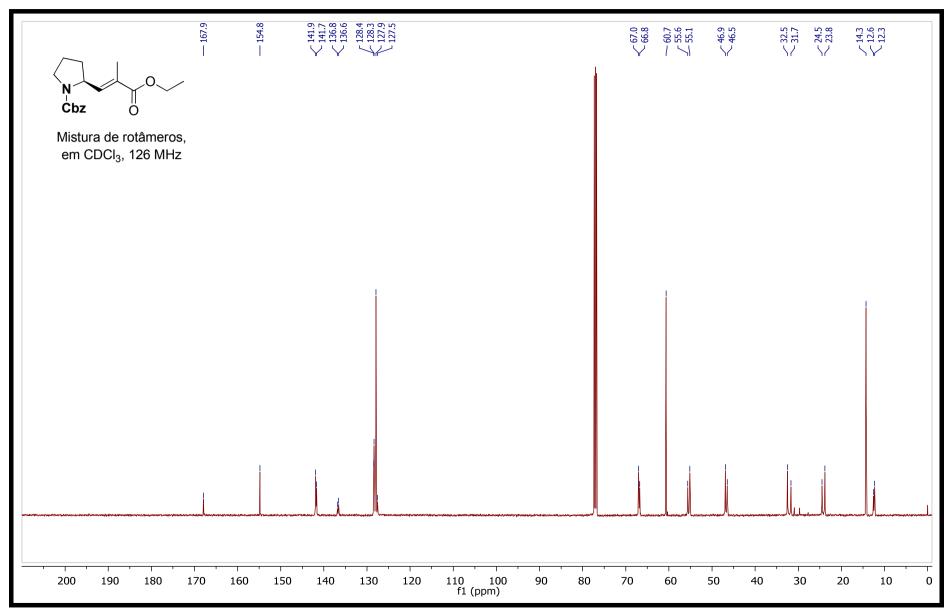


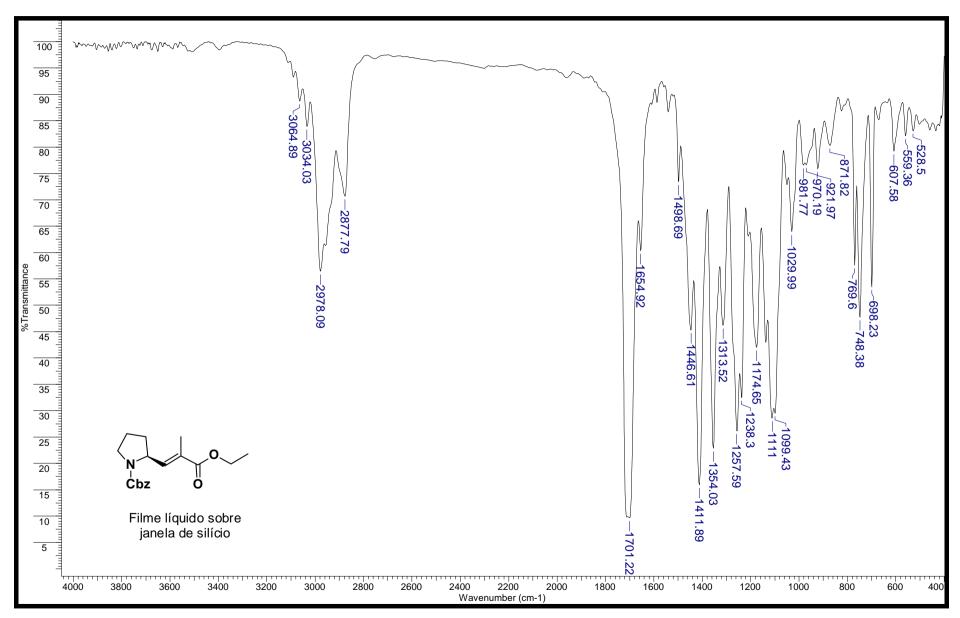


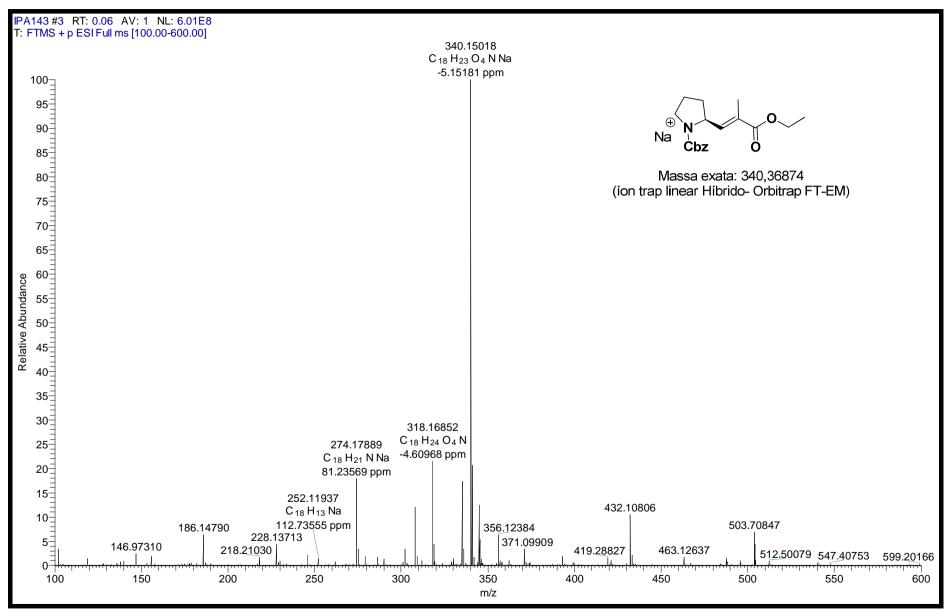


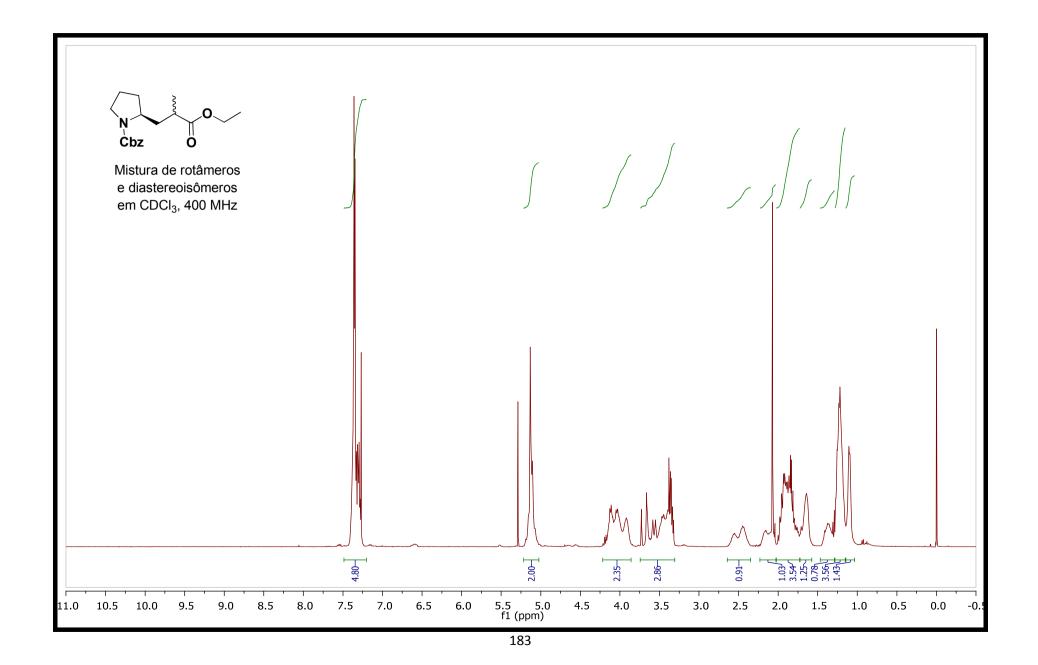


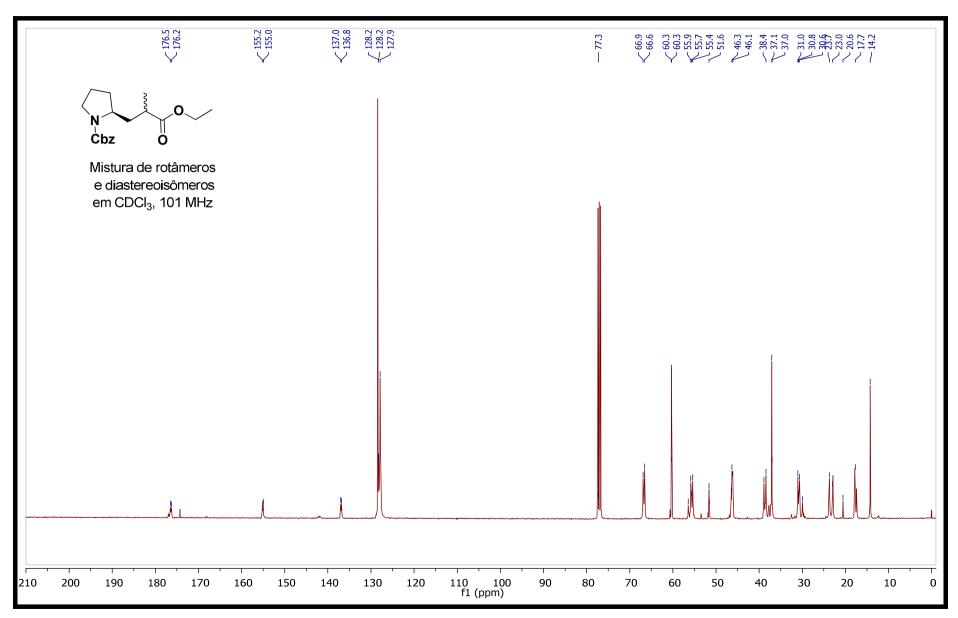


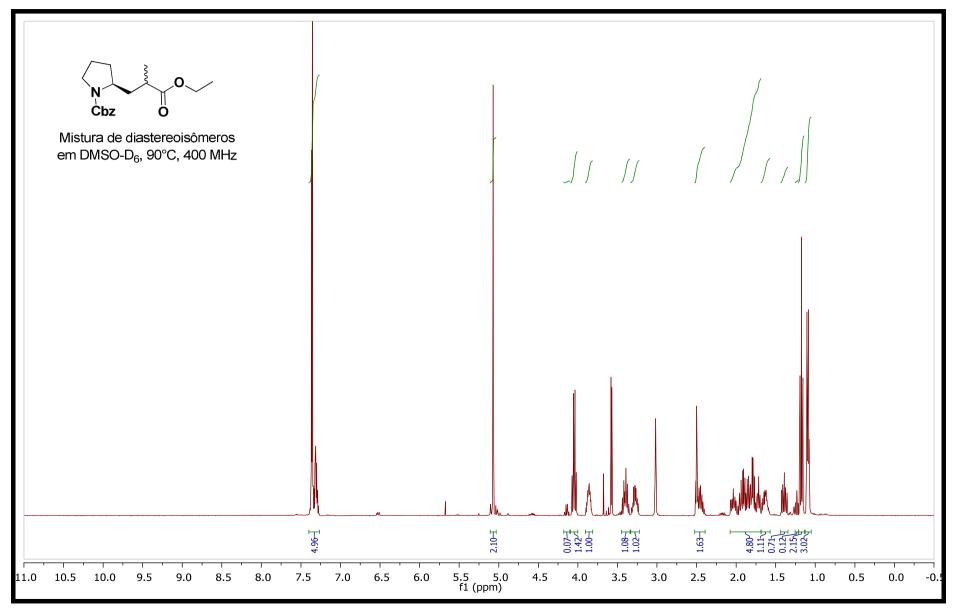


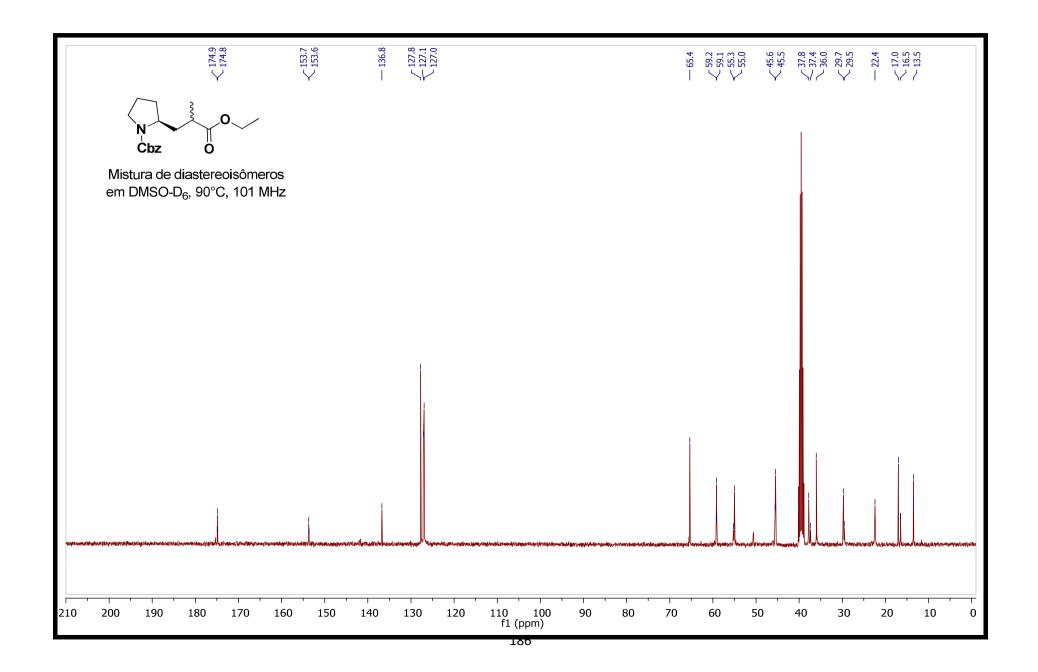


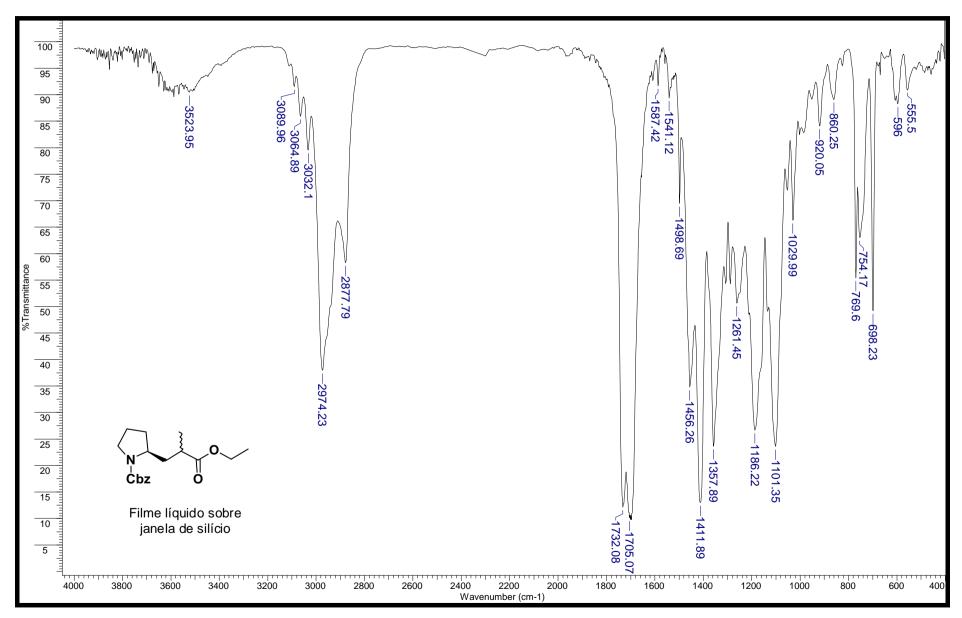


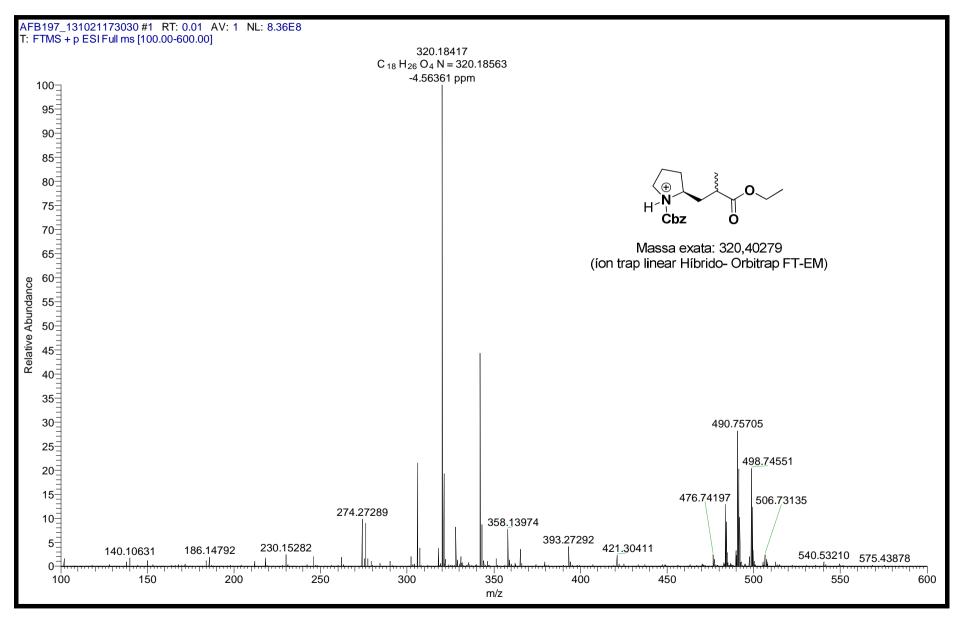


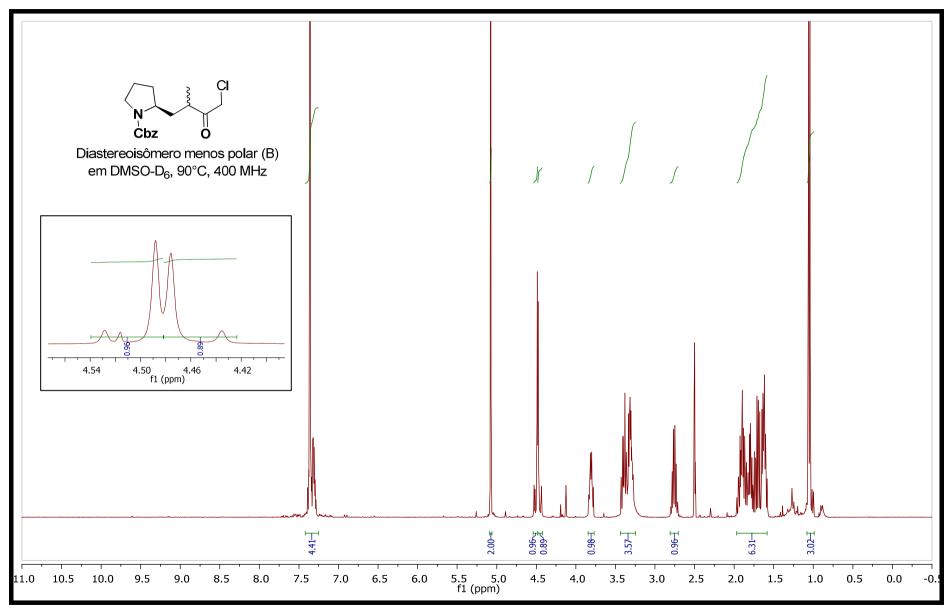


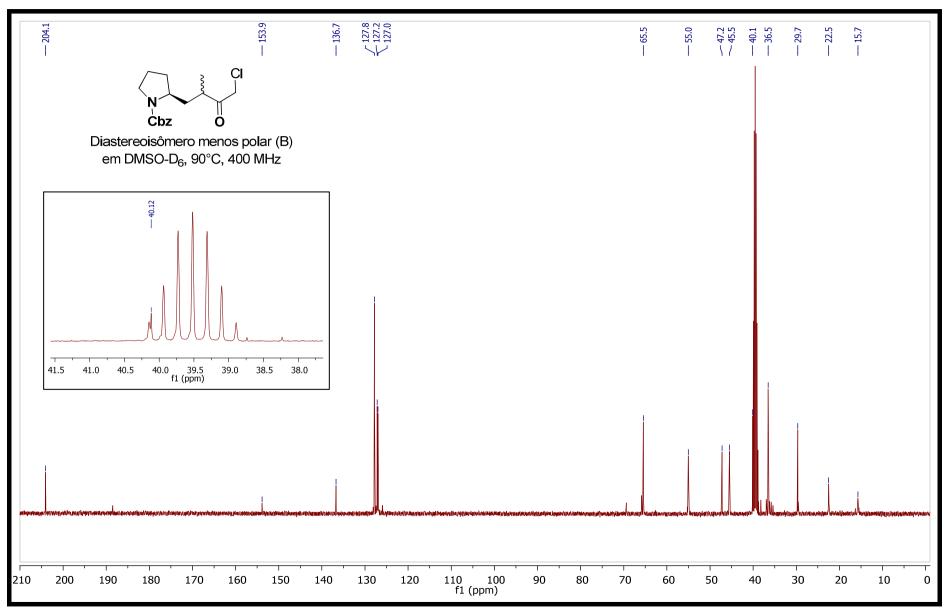


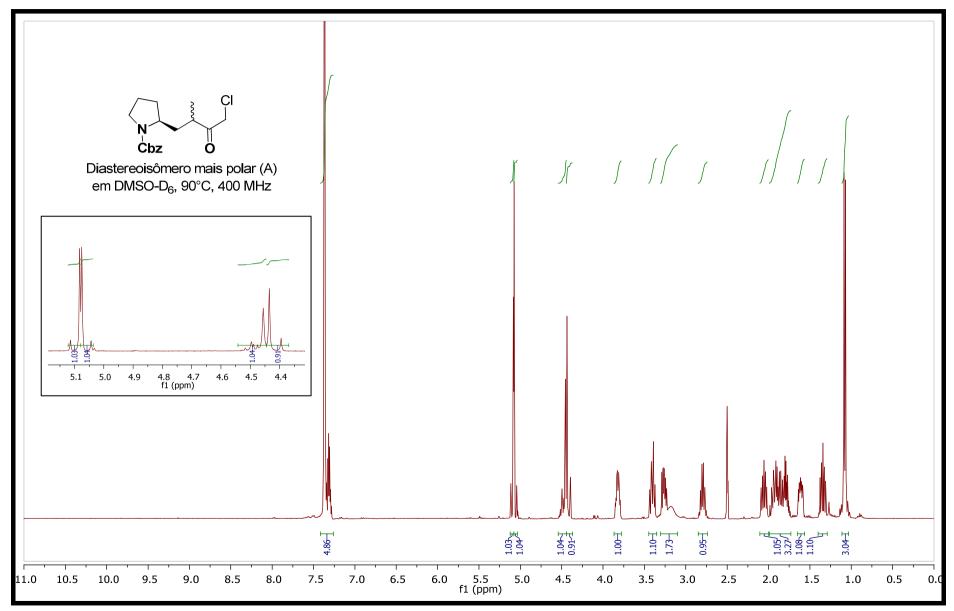


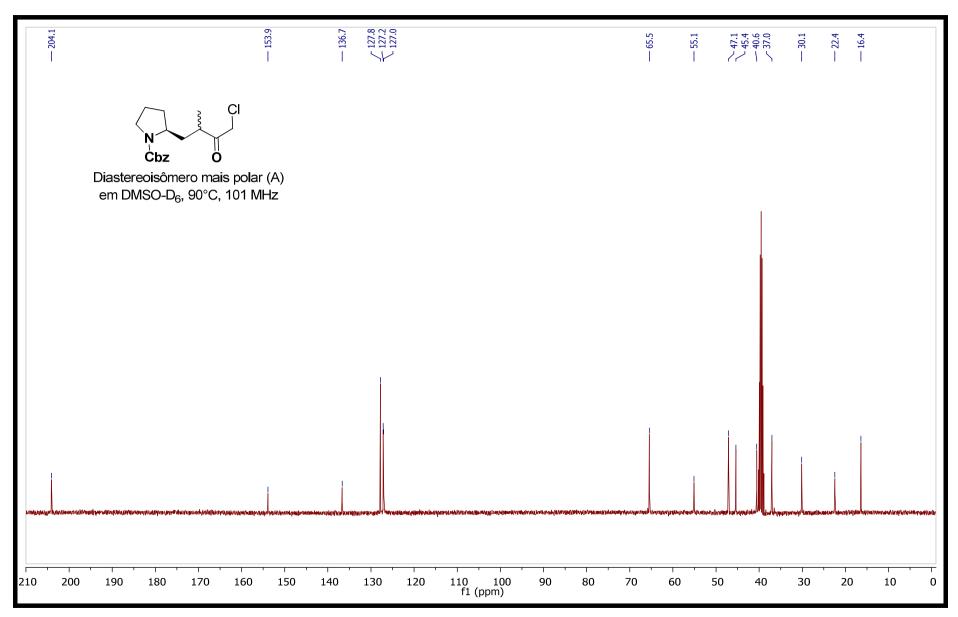


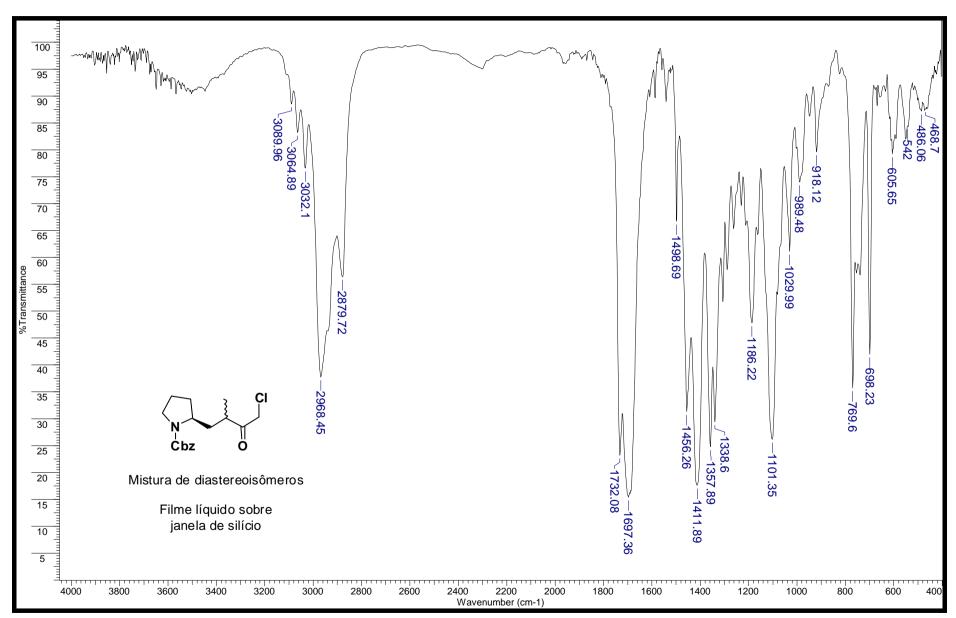


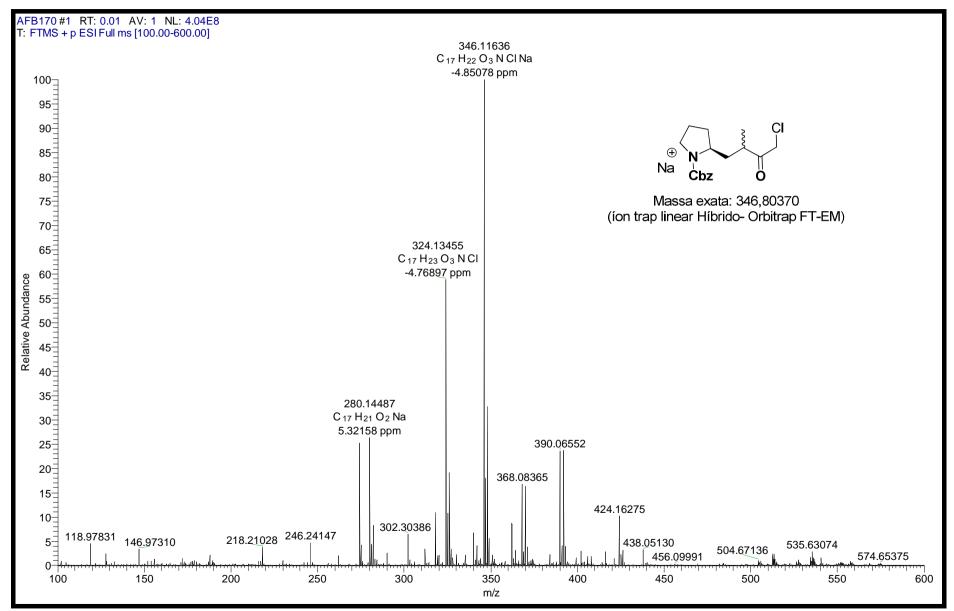


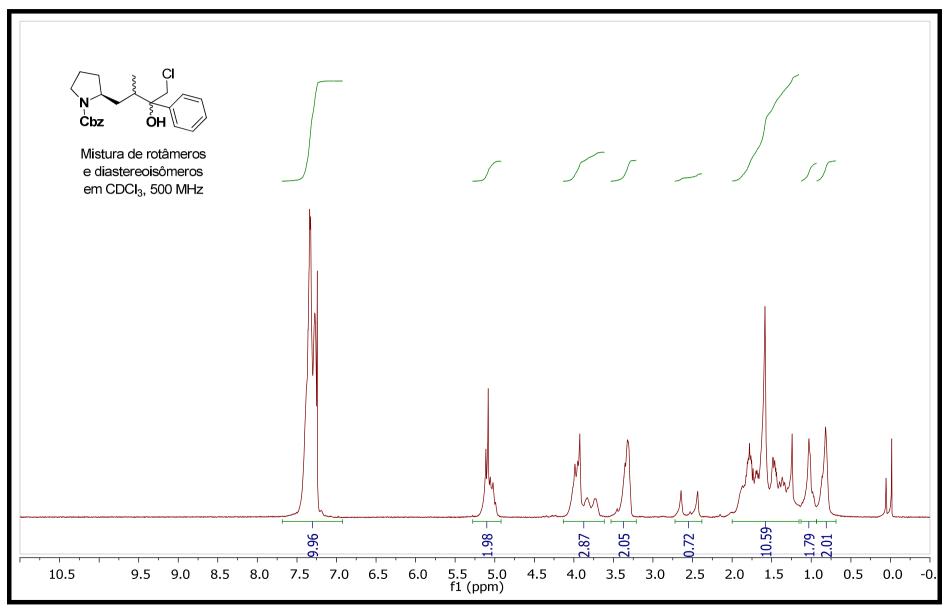


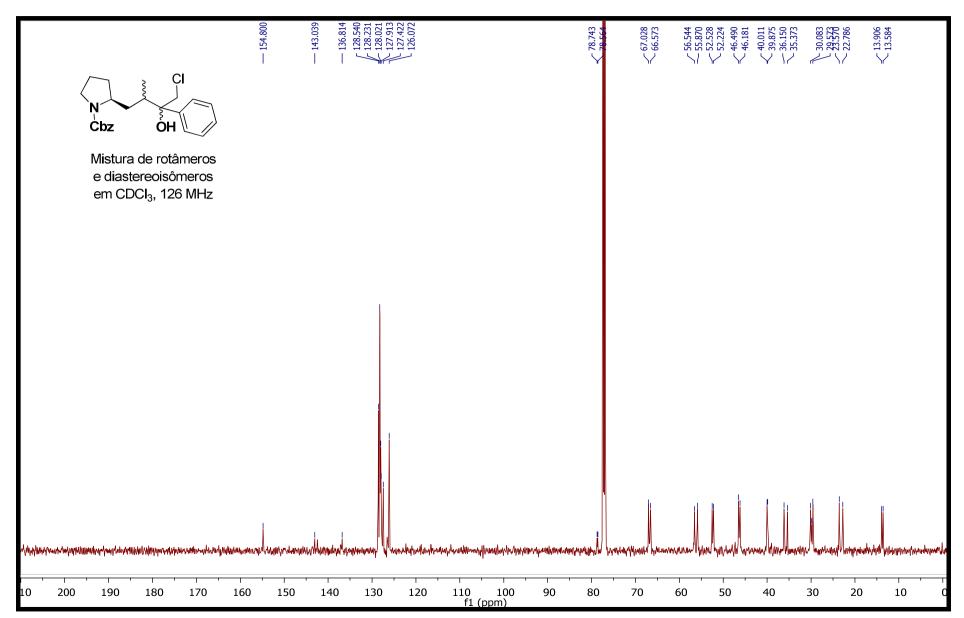


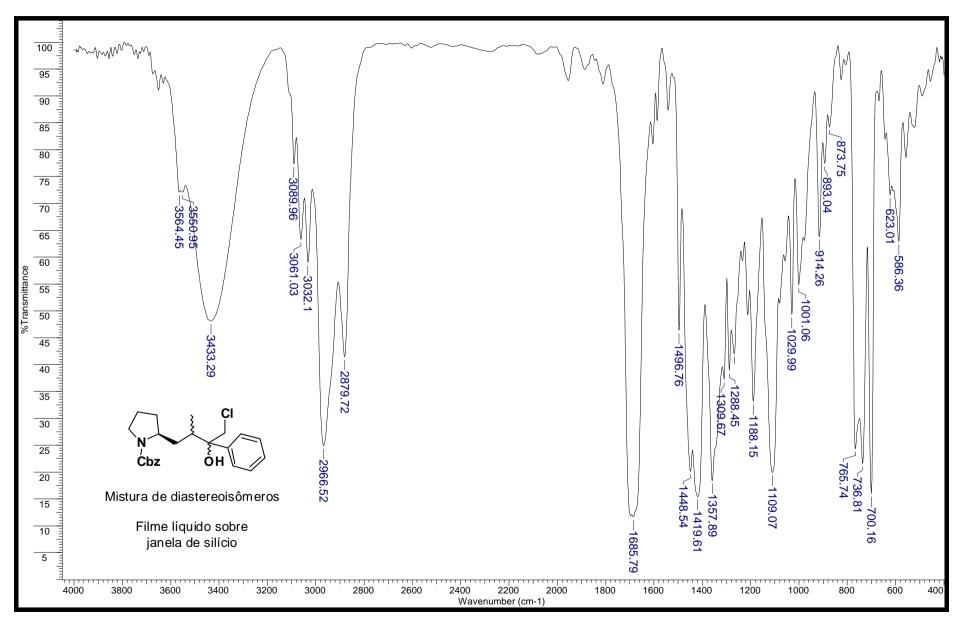


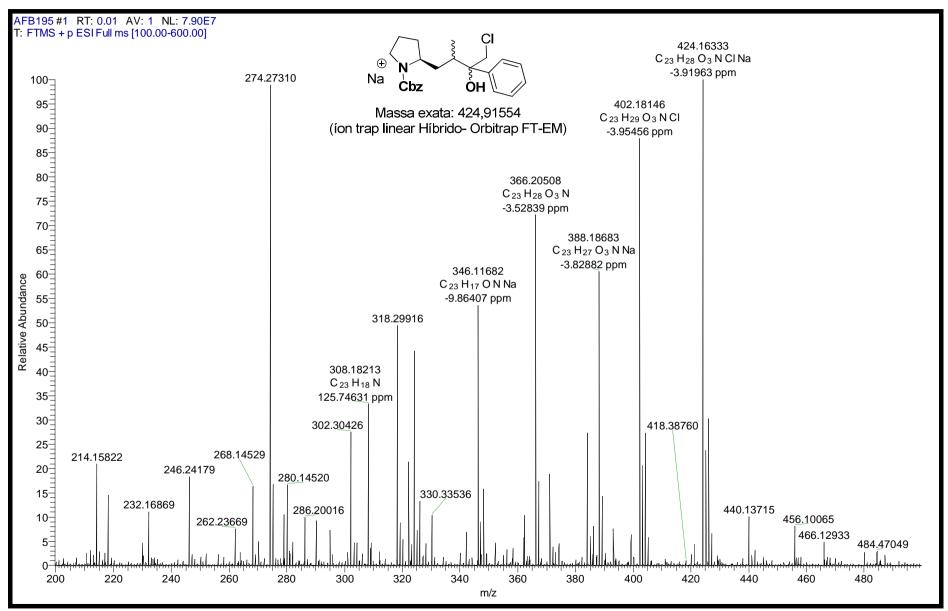


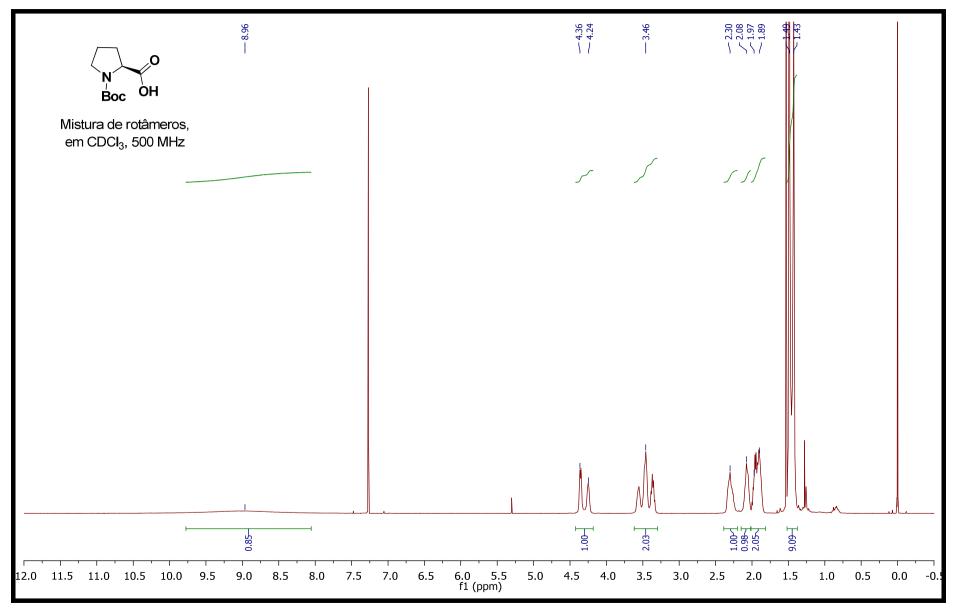




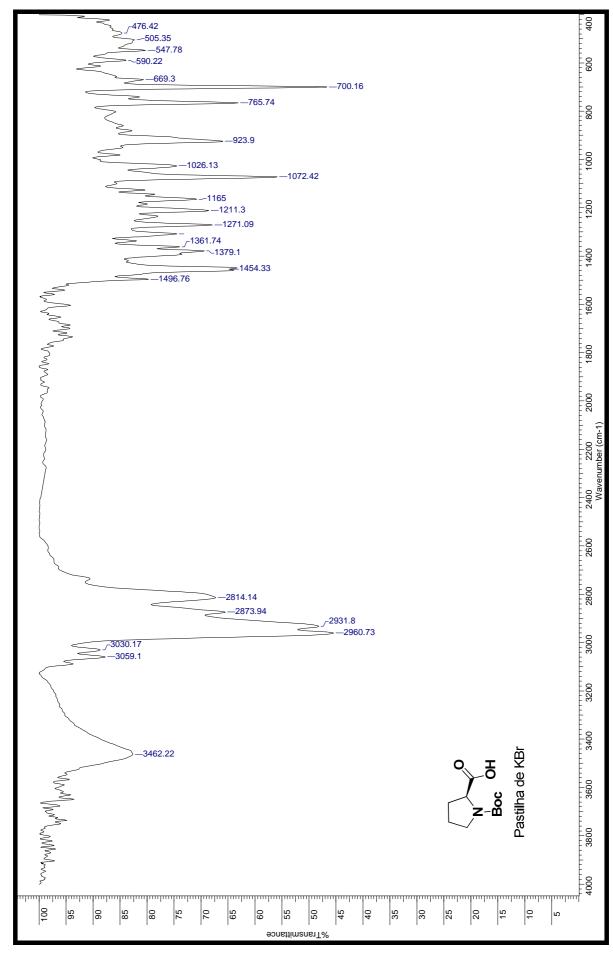


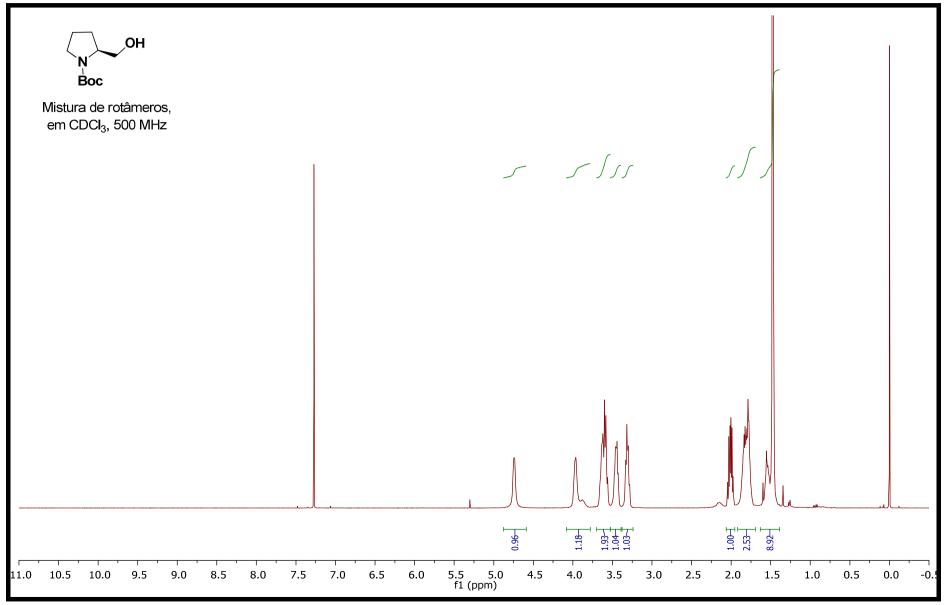


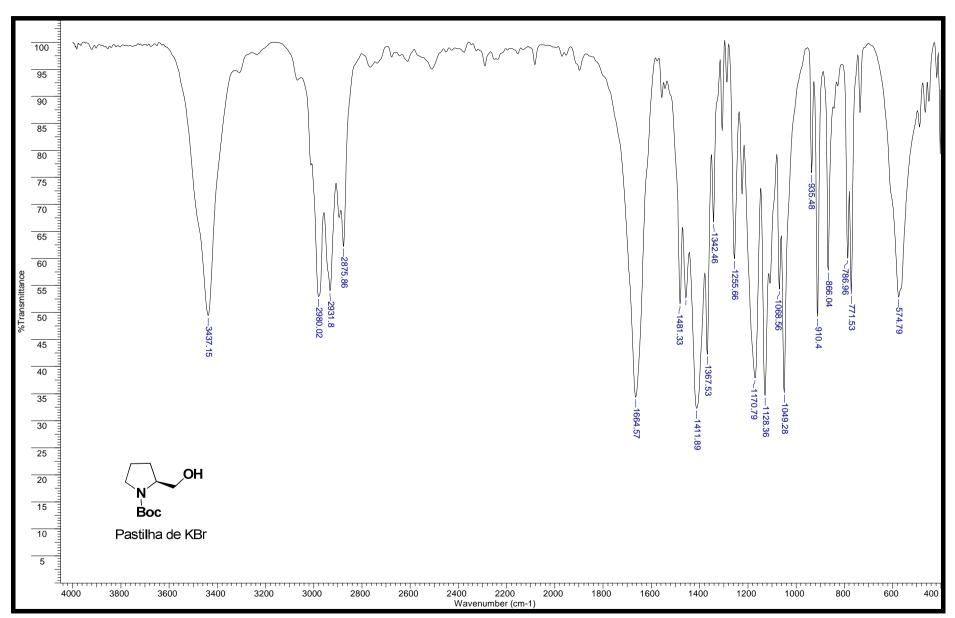


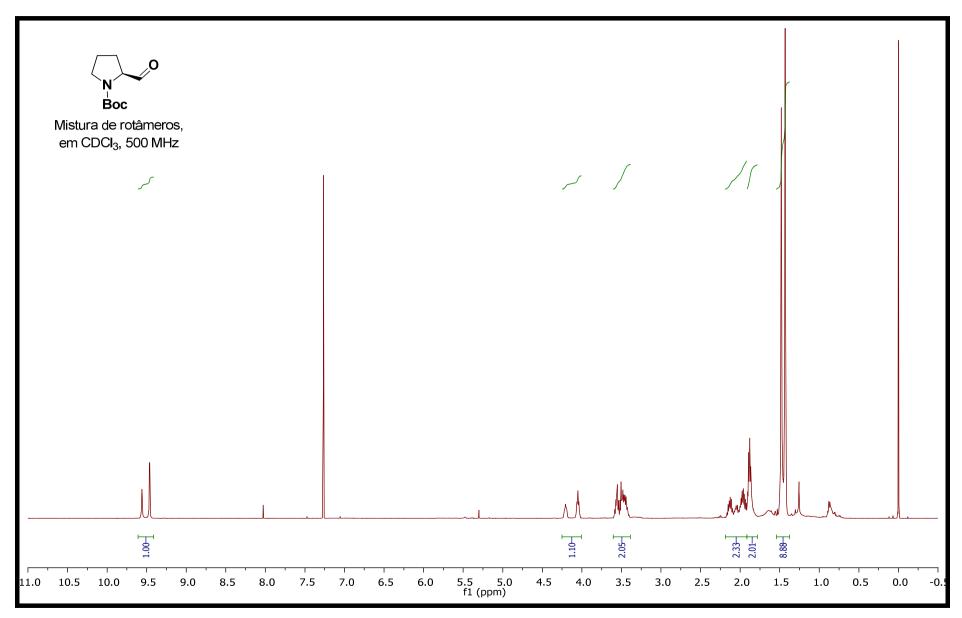


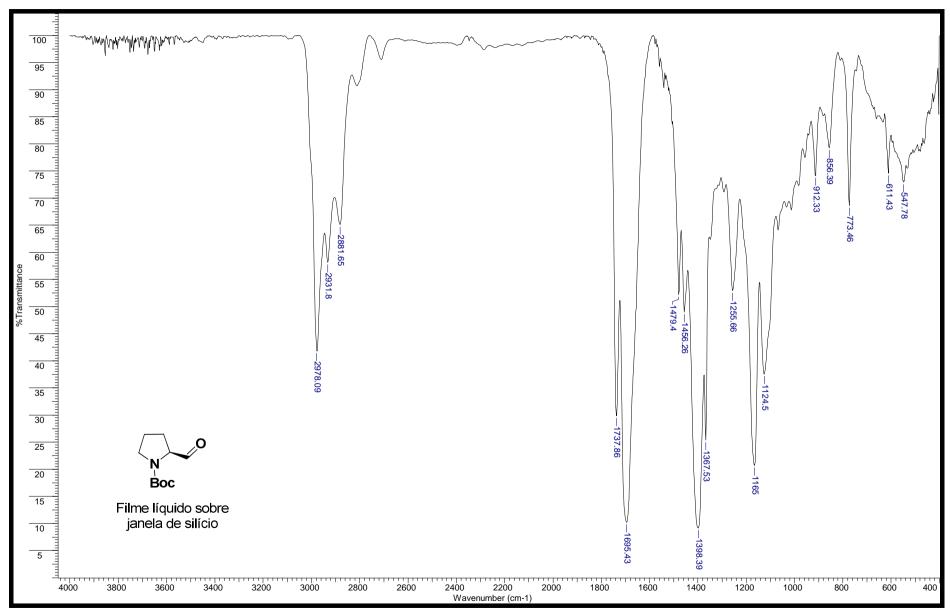


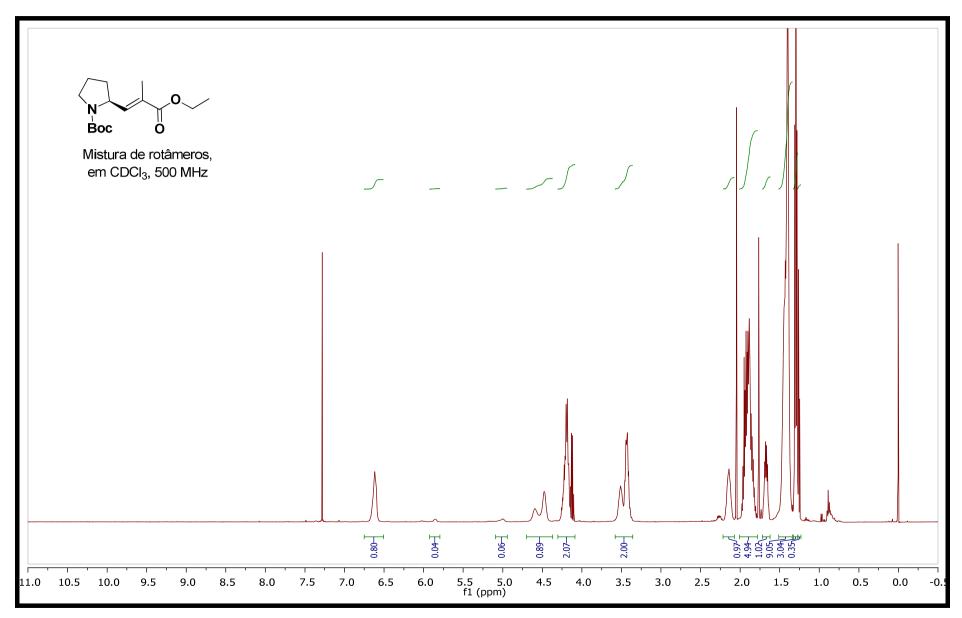


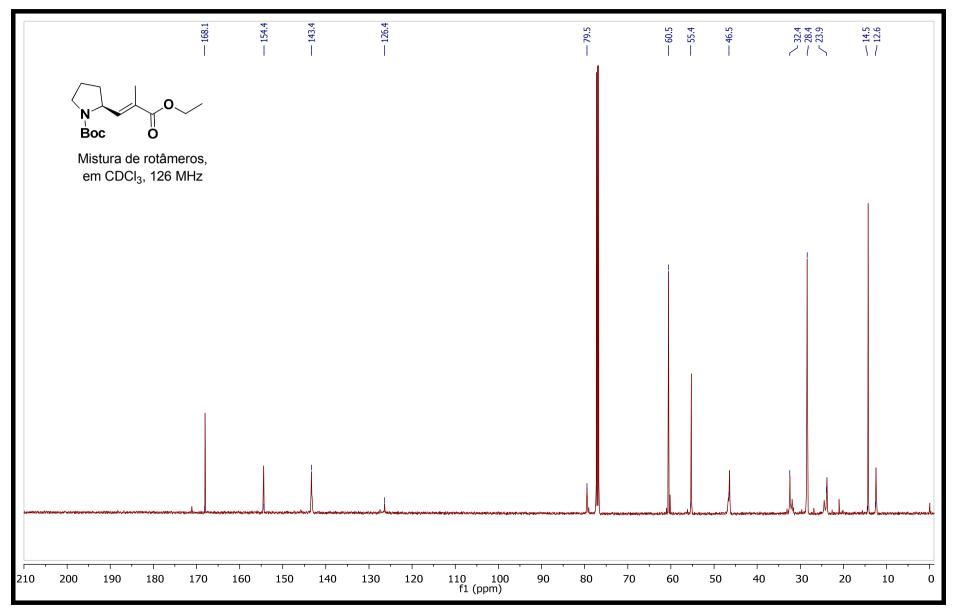


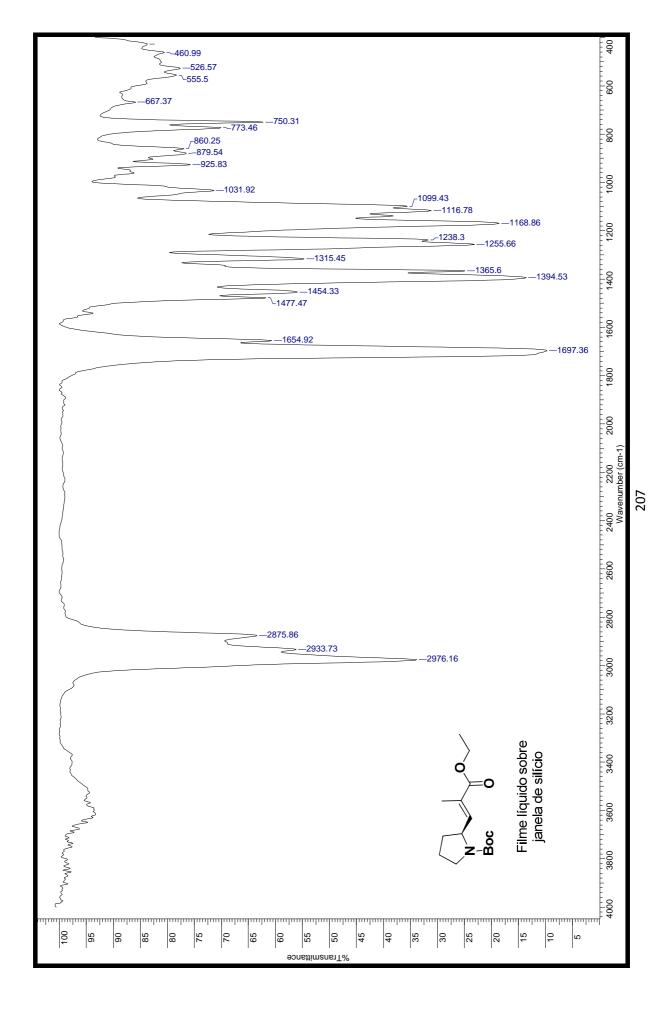


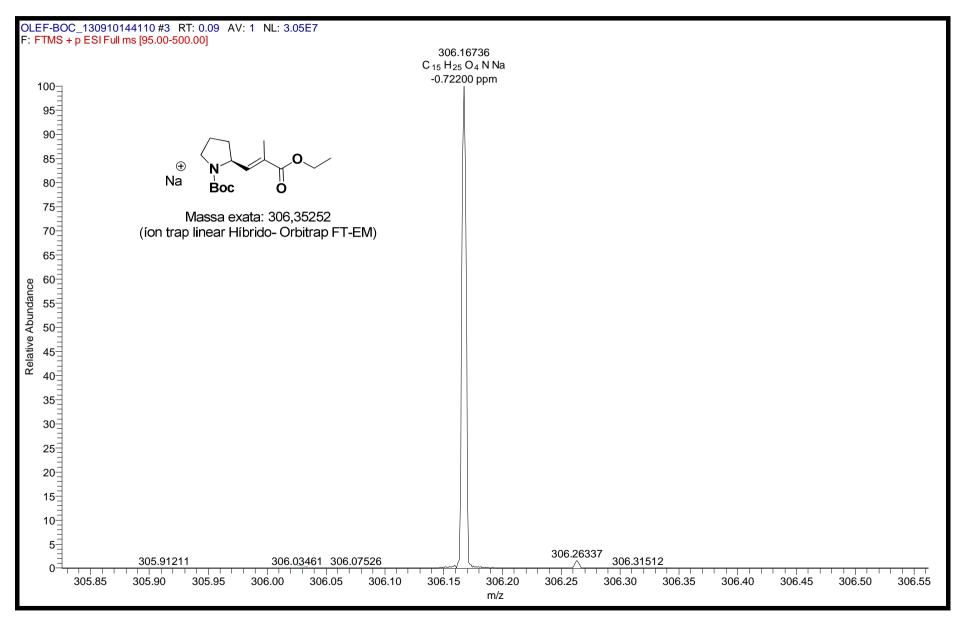


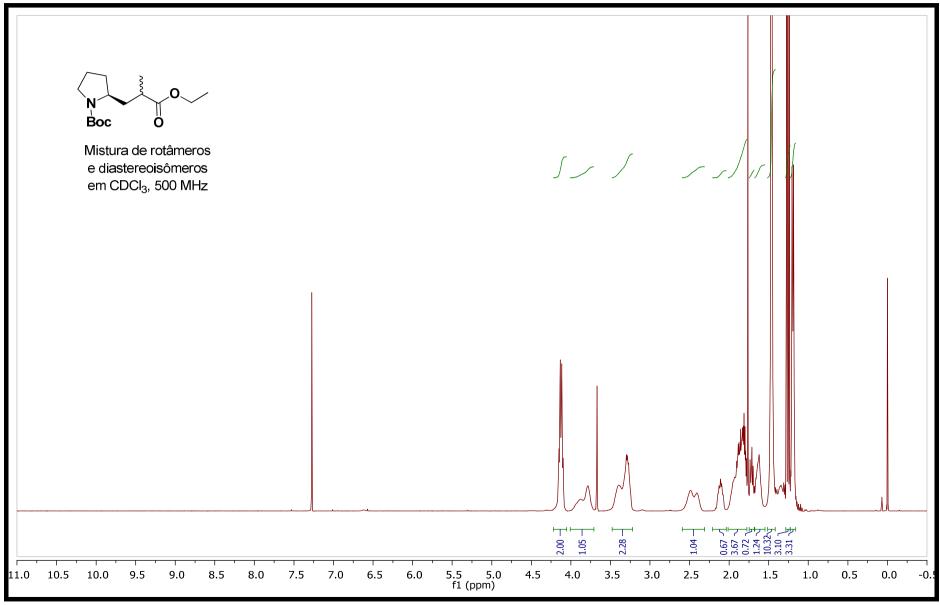


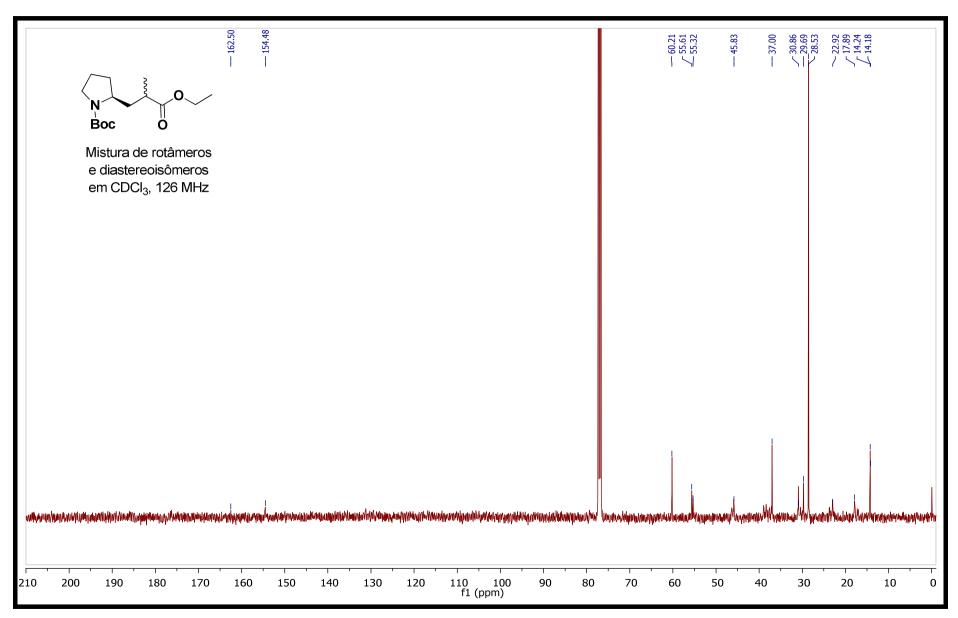


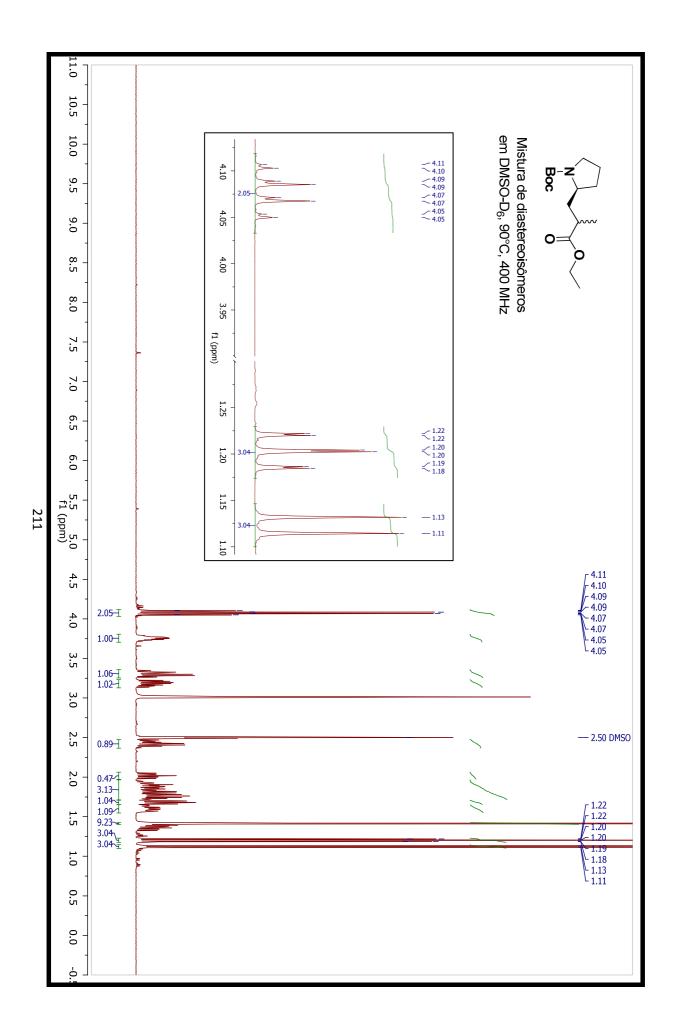


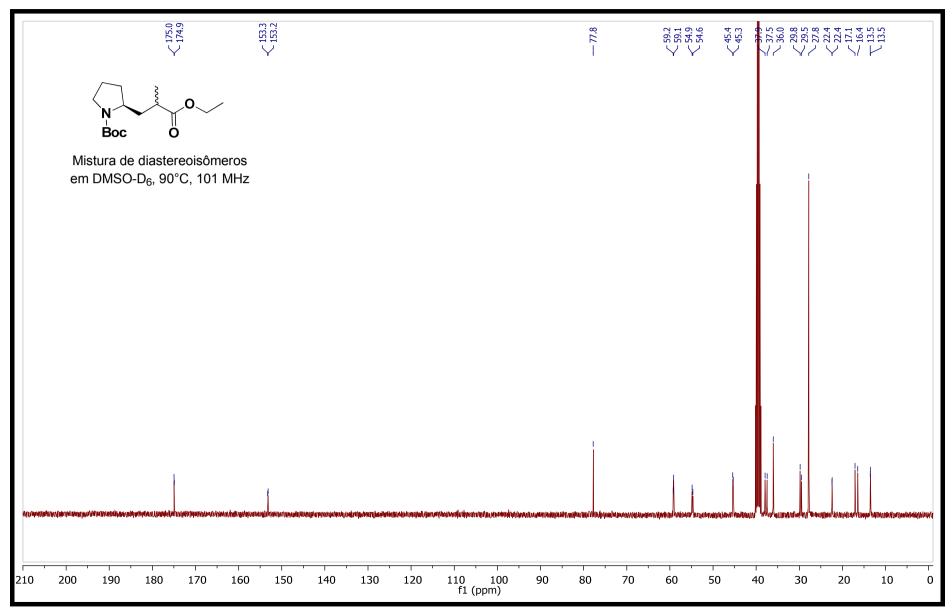


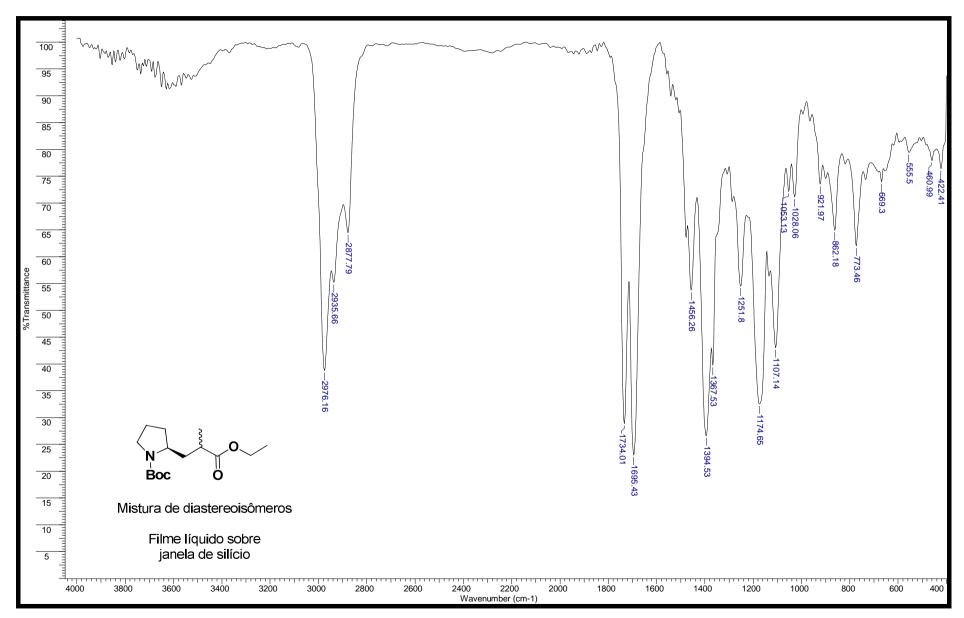


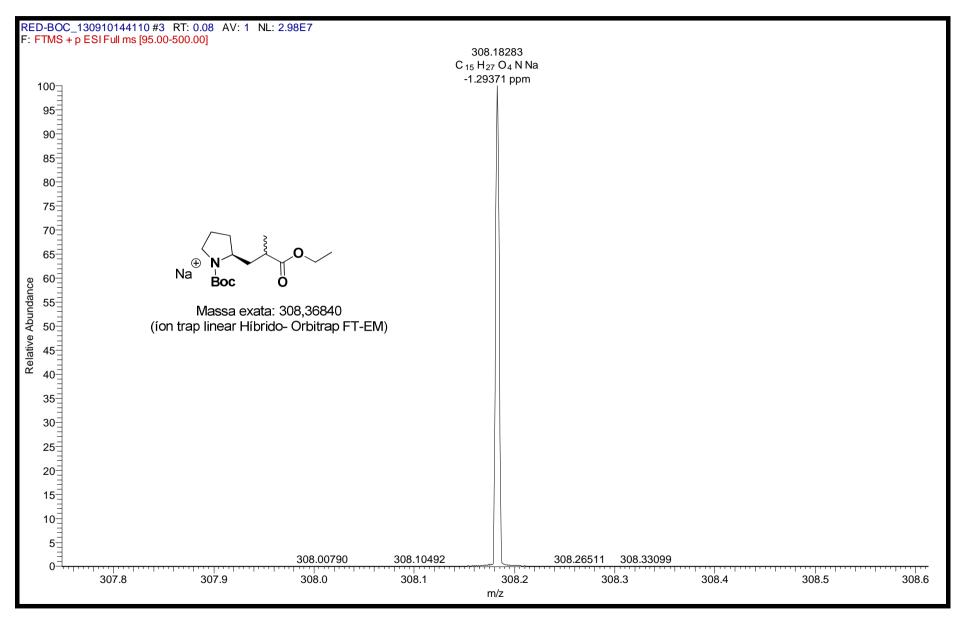


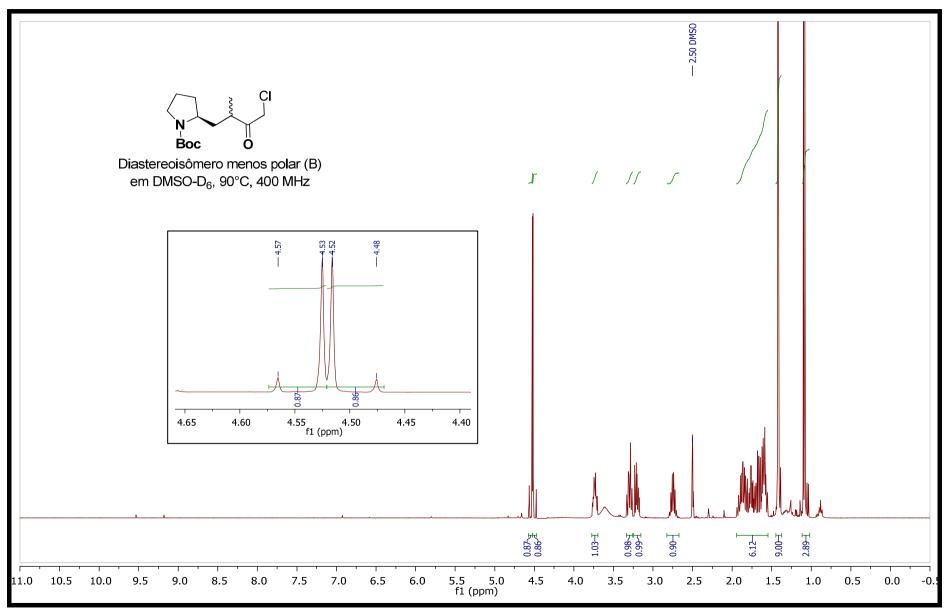


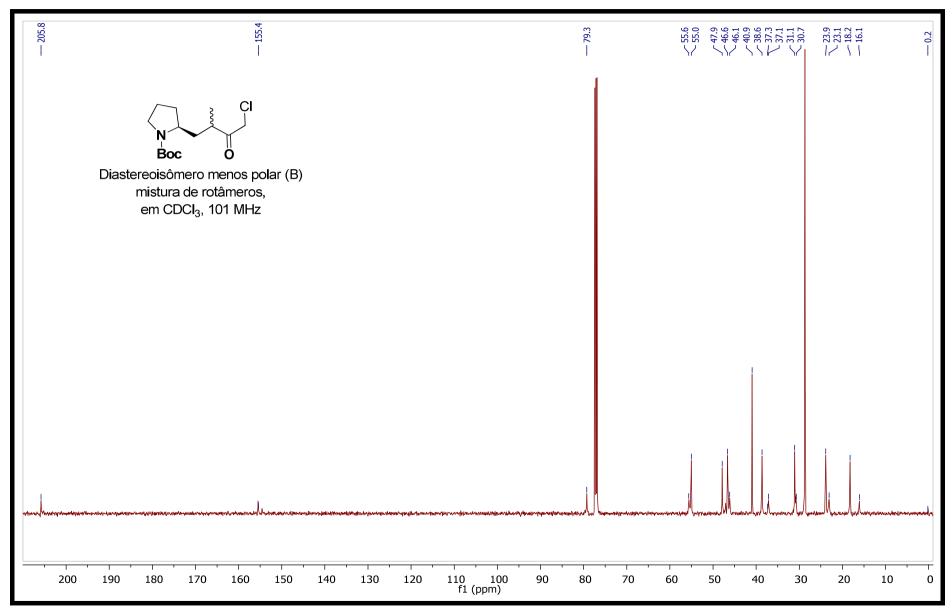


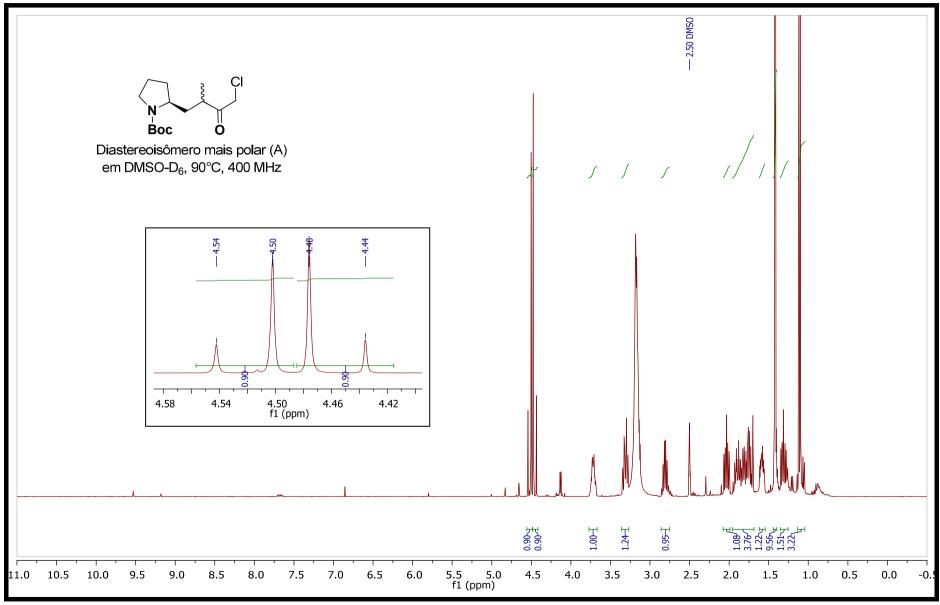


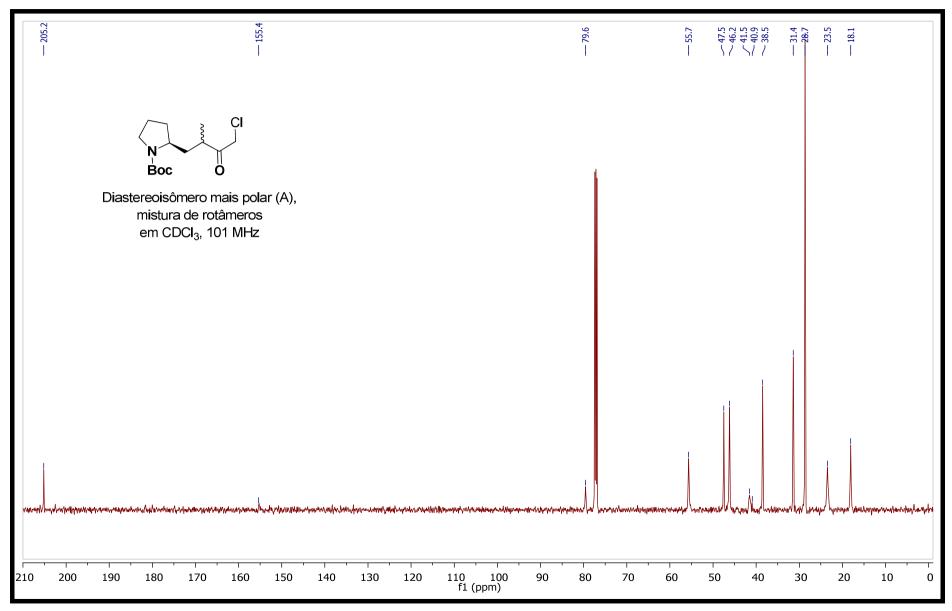


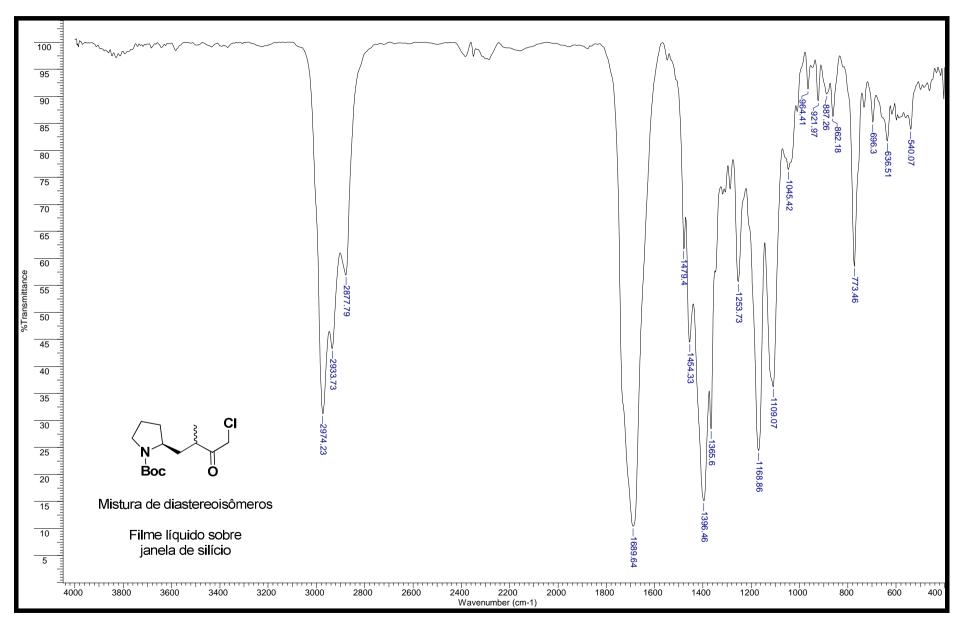


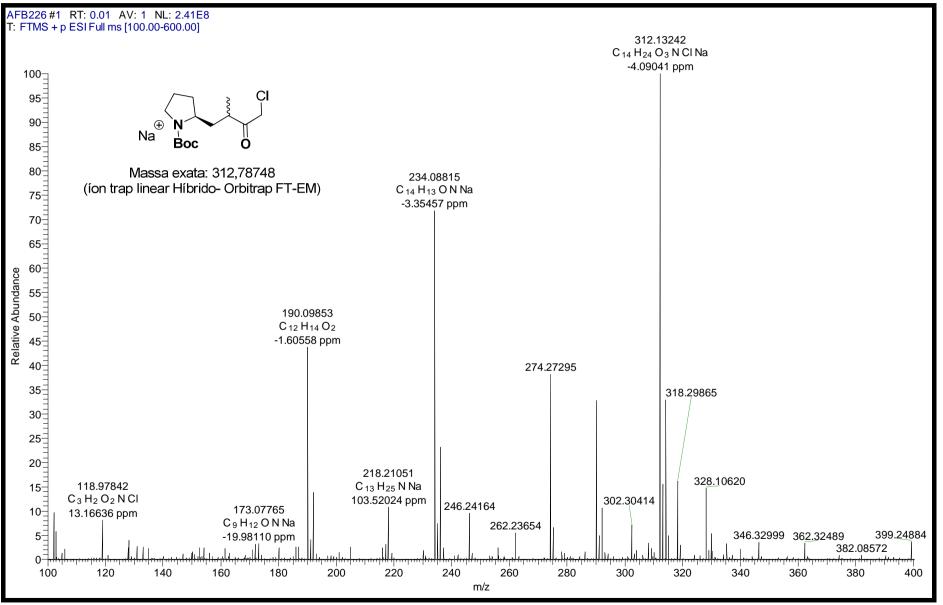


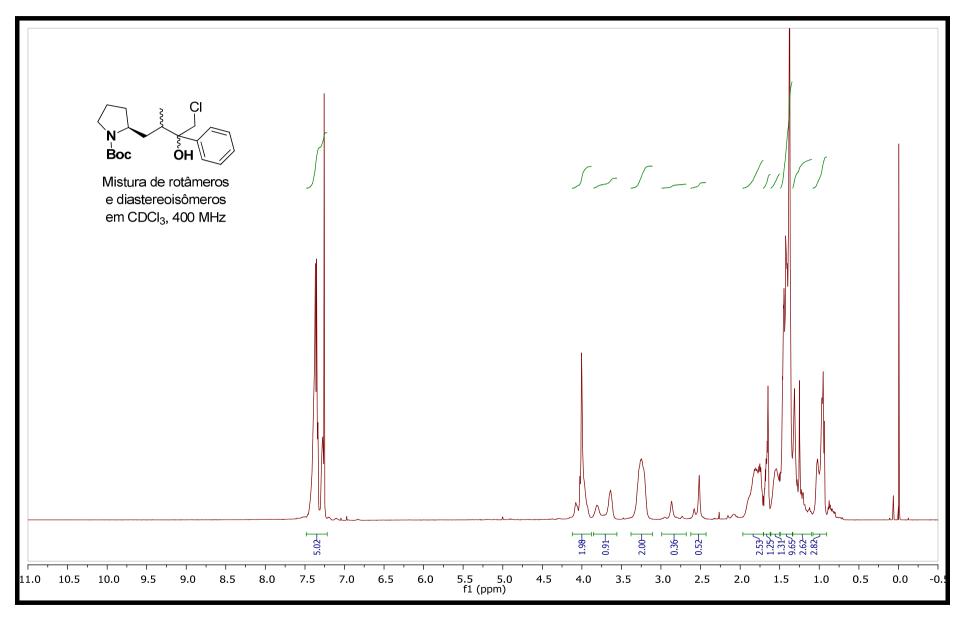


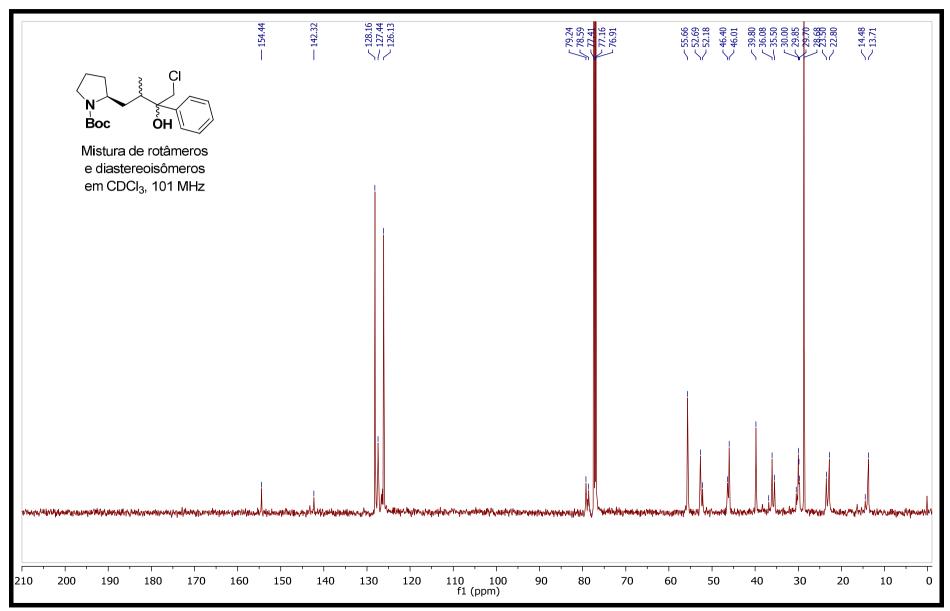


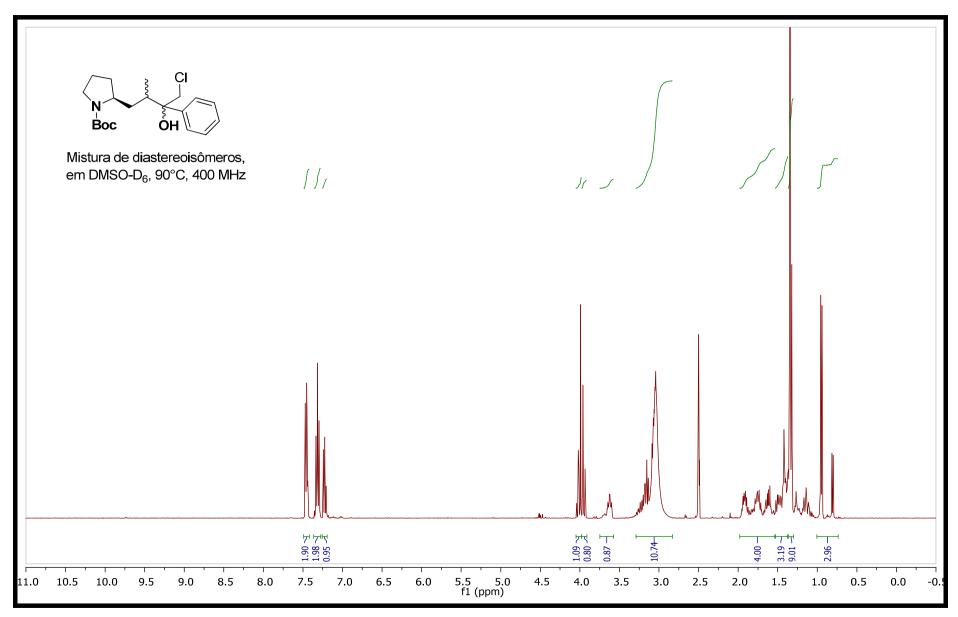






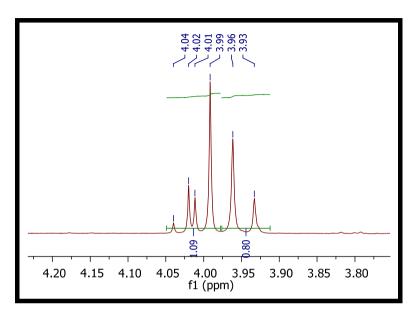


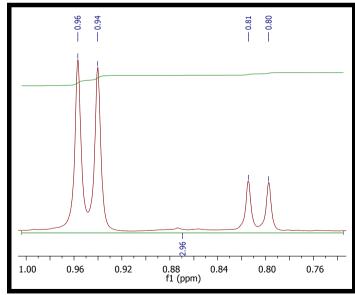


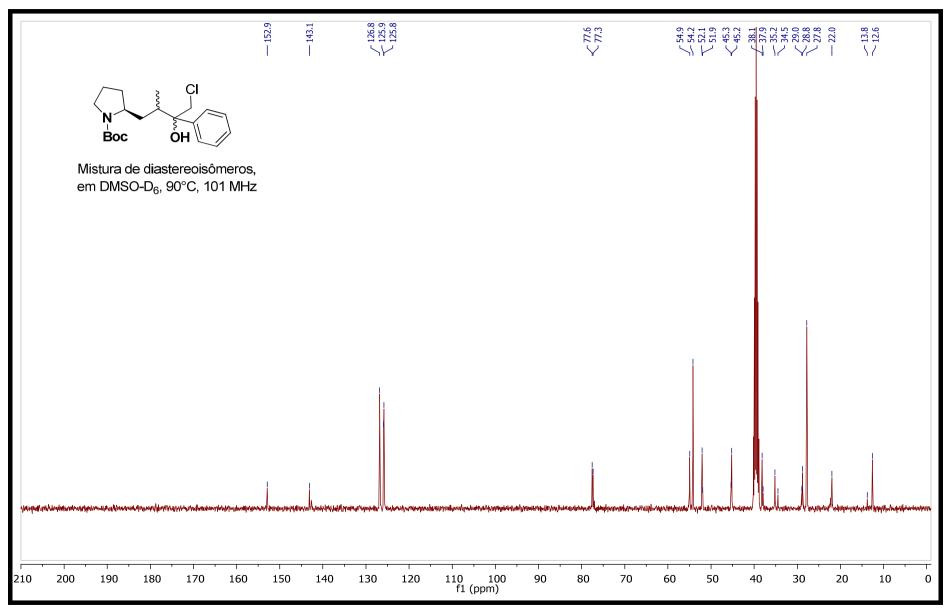


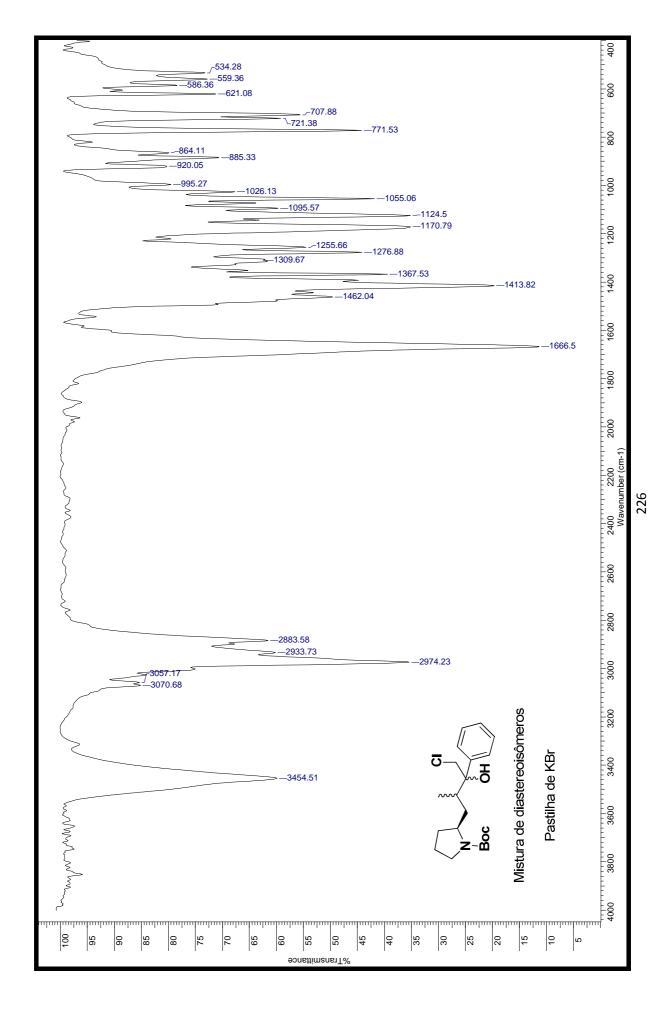
## Expansões

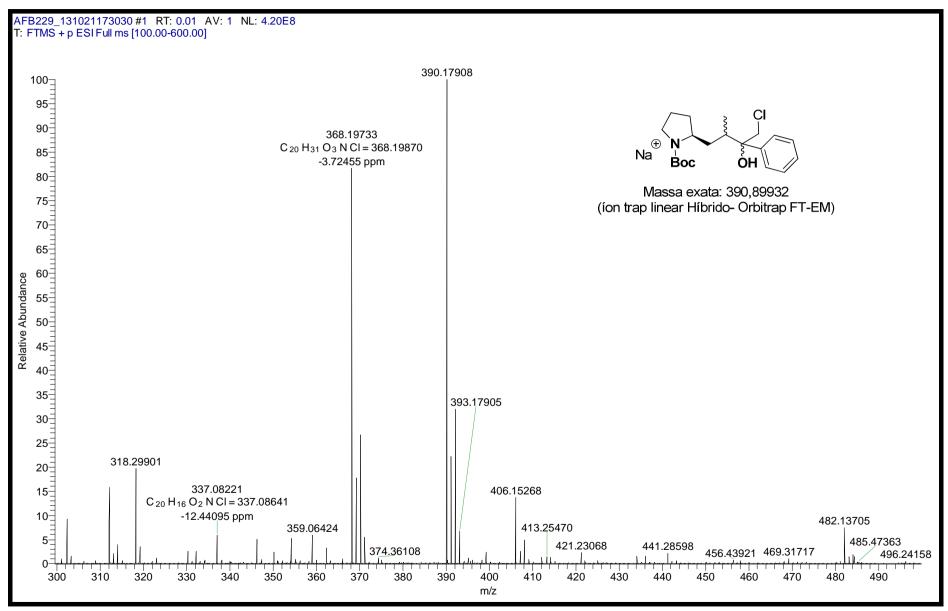
Mistura de diastereoisômeros, em DMSO-D<sub>6</sub>, 90°C, 400 MHz

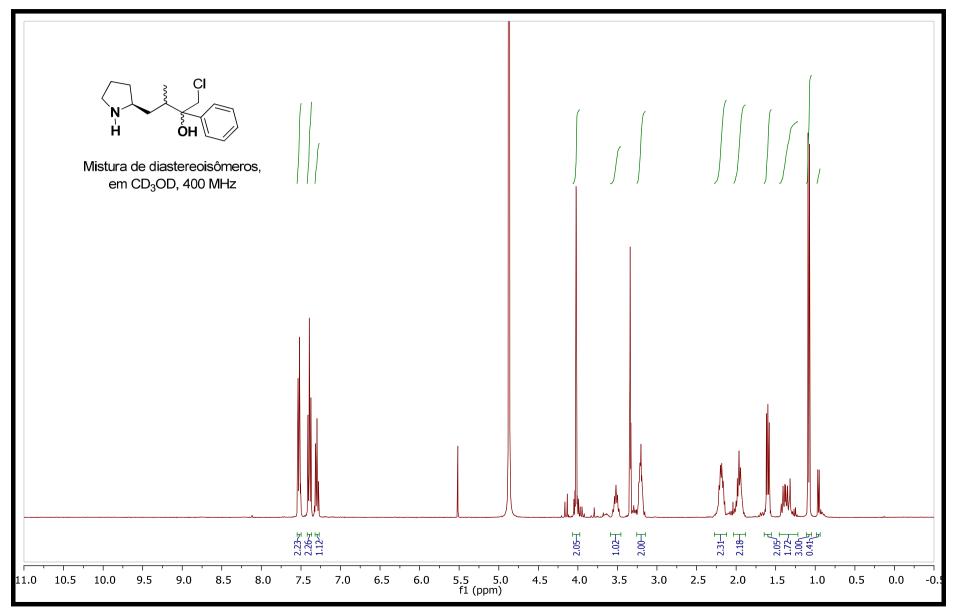


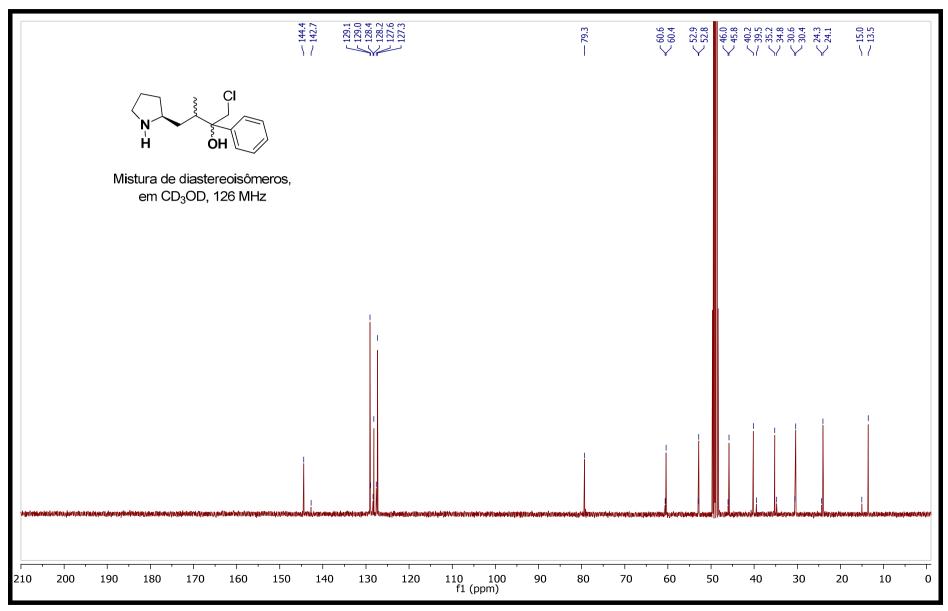


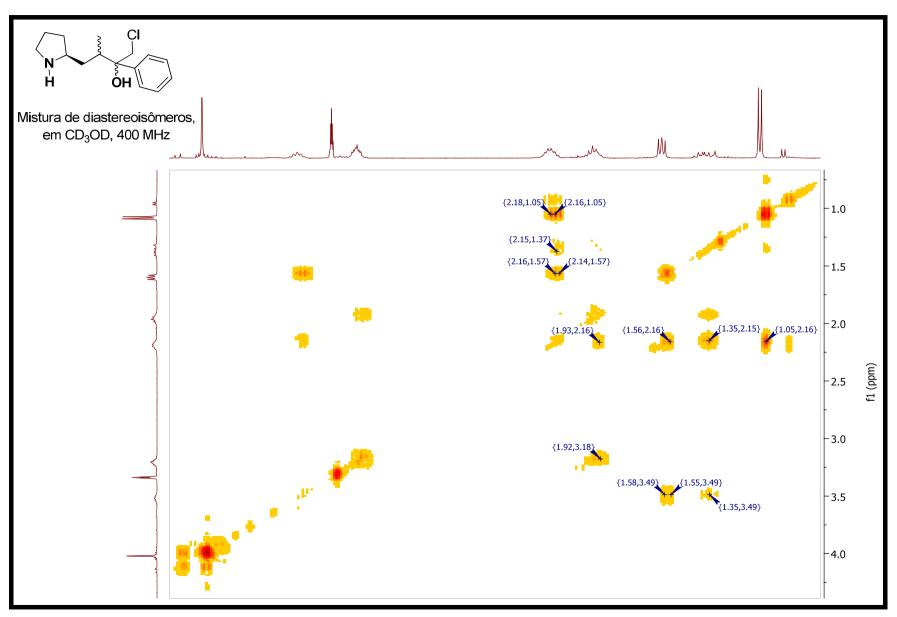


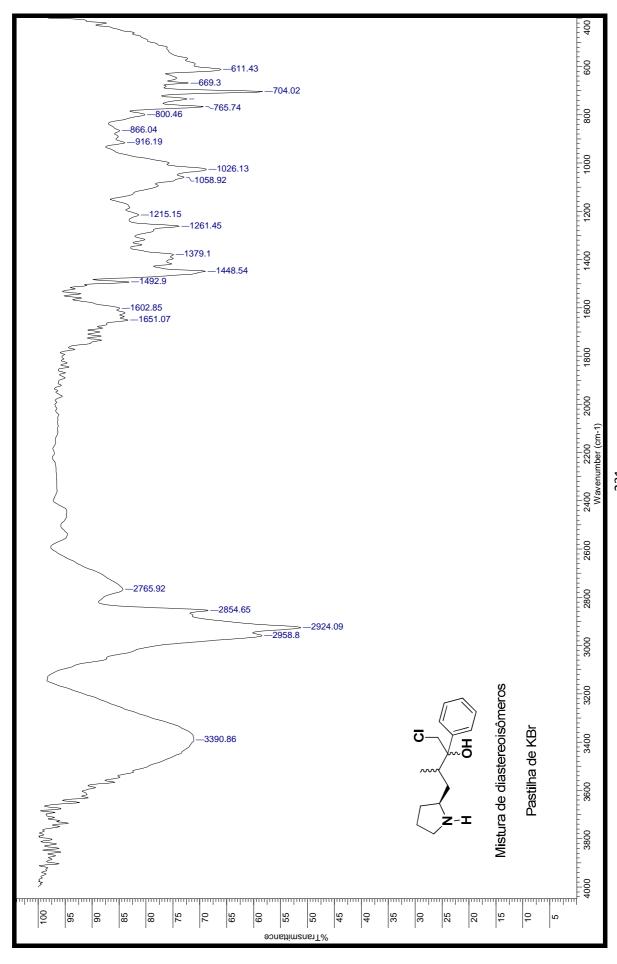


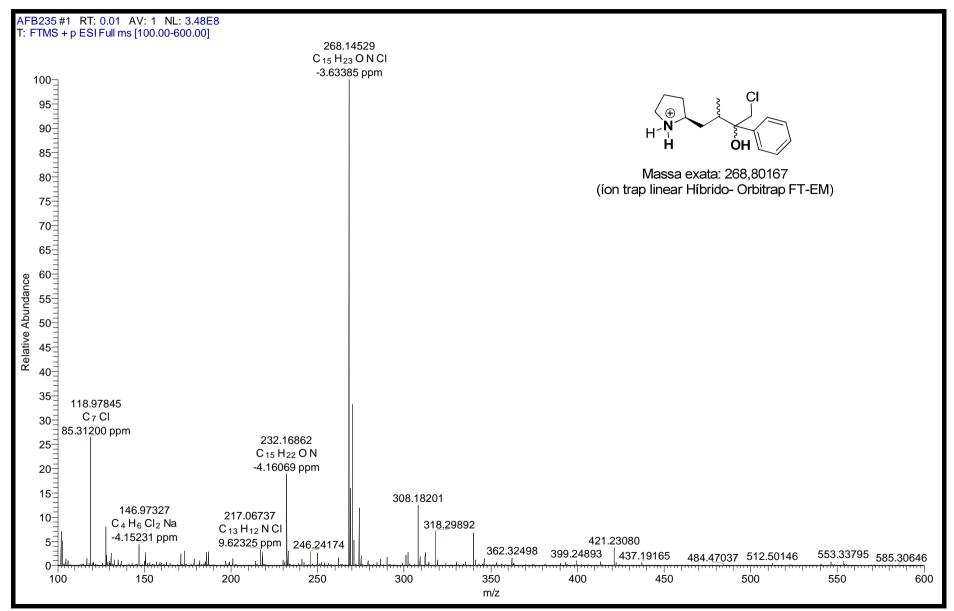


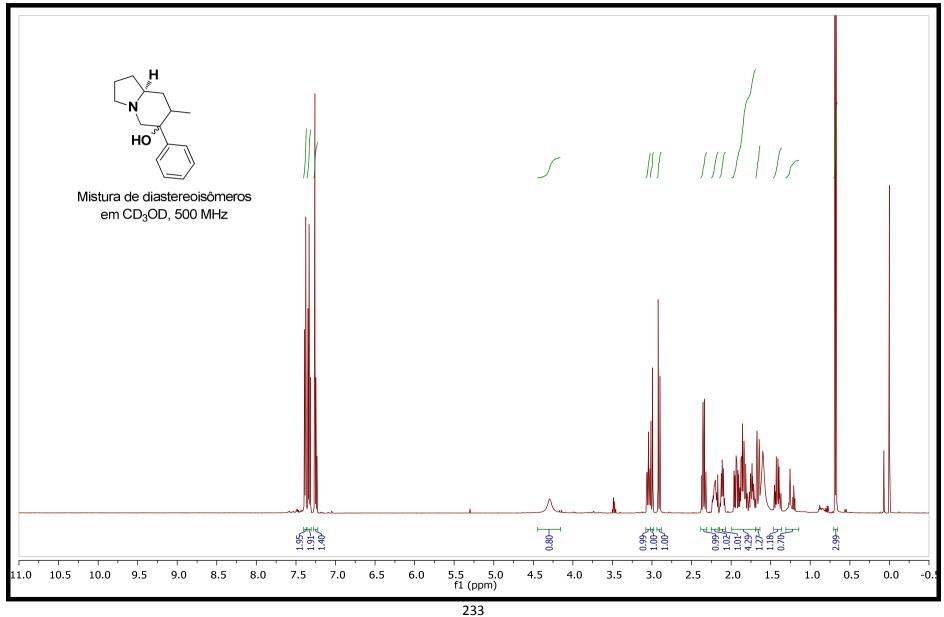












Mistura de diastereoisômeros em CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz

