UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

João Victor Santiago da Silva

**APLICAÇÃO DE DIAZOCETONAS COMO BLOCOS DE
CONSTRUÇÃO NA SÍNTESE DE *N*-HETEROCICLOS
MONOCÍCLICOS E BICÍCLICOS**

São Carlos

2019

João Victor Santiago da Silva

**APLICAÇÃO DE DIAZOCETONAS COMO BLOCOS DE
CONSTRUÇÃO NA SÍNTESE DE *N*-HETEROCICLOS
MONOCÍCLICOS E BICÍCLICOS**

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

Área de concentração: Química Orgânica e
Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender
Burtoloso

São Carlos

2019

*Aos meus pais Wanderley Pereira e Vera Santiago,
pela dedicação e sacrifícios realizados
na criação de seus filhos*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, e acima de tudo, agradeço aos meus pais Wanderley Pereira e Vera Santiago. Se não fosse pela dedicação e sacrifícios que vocês fizeram por mim e por minha irmã, eu não teria chegado onde cheguei. Agradeço também a minha irmã Vanessa, que durante esse período de doutorado se preocupou comigo todos os dias, sempre sendo muito amável. A Família Santiago também deixo registrado meus agradecimentos, por me ajudarem quando foi preciso, e por tornarem os meus dias em Brasília mais felizes. Ao Faísca, o felino mais orgânico sintético que conheci também deixo meus agradecimentos.

Agradeço ao professor Antonio Burtoloso por me aceitar no seu grupo de pesquisa e me orientar ao longo desses anos. Obrigado pelos conselhos dados, momentos de descontração no laboratório e principalmente por acreditar no meu potencial em momentos que eu mesmo tive dúvidas.

Aos colegas de Laboratório Warner Bruce Kover, companheiros de luta, que estiveram presentes durante essa jornada: Rafael Mafra, Patrícia, Bruna, Anees, Gustavo, Alexander, Edson, Gabriela, Barbara, Meire, Juliana, Nikolas, Rafael Gallo, Lucas, Camila, Evandro, Clarice, Orlando, Larissa, Fernanda, Eduardo, Tharik, Matheus e aos técnicos João Pedro e Marília. Agradeço pelos momentos de descontração, risadas e pastuças.

Aos meus amigos de Brasília da época de LITMO, Saulo, Thiago, Fernanda, Felipe e Tiago, por acompanharem essa jornada e torcerem para que tudo desse certo.

Aos colegas do laboratório de Biocatálise, em especial David, Lucas e Irlon, pelas conversas e ajuda quando foi necessário.

Aos professores que contribuíram de alguma forma para que eu chegasse a esse momento, em especial ao prof. Angelo Machado.

À Central de Análises Químicas e Instrumentais (CAQI) do IQSC, em especial a Sylvanna e André, pelas análises realizadas e o treinamento no equipamento de RMN.

Ao Instituto de Química de São Carlos - IQSC da Universidade de São Paulo - USP pela infraestrutura fornecida, apoio técnico e institucional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pela concessão da bolsa de doutorado (PROEX-1480644), e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP pelo suporte ao grupo.

"Good things come to those who wait"

B.B. King - Bluesman

RESUMO

O trabalho da tese apresentada é focado na aplicação de diazocetonas como intermediários avançados na síntese de sistemas *N*-heterocíclicos. No primeiro capítulo foi avaliada a reação de aza-Michael sobre as diazocetonas α,β -insaturadas, com o emprego de hidrazinas e hidroxilaminas como nucleófilos. Essa abordagem leva a formação de adutos de aza-Michael, que quando submetidos as reações de inserção N-H ou o rearranjo fotoquímico de Wolff, permitem o acesso aos núcleos de hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas. Esses núcleos são encontrados em uma série de produtos naturais, apresentando diferentes tipos de atividades biológicas. Tendo isso em vista, foi planejada a aplicação da metodologia desenvolvida nesse capítulo na síntese da 1-(-)-Azafagomina e análogos. O capítulo 2 é focado na síntese de *N*-heterocíclis bicíclicos a partir de diazocetonas como blocos de construção, sendo esse capítulo foi dividido em duas partes. Na primeira parte foi avaliada a aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais na síntese de diferentes classes de núcleos *N*-heterocíclis, como as indolizidinas e pirrolizidinas. A estratégia sintética aplicada nesse tópico foi baseada na remoção de um grupo protetor de nitrogênio, a realização de uma reação de aza-Michael intramolecular, e um rearranjo de Wolff fotoquímico para a construção da unidade bicíclica. Essa abordagem permitiu a obtenção de um escopo variado de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos em bons rendimentos, e para alguns casos com boa diastereosseletividade. A segunda parte desse capítulo teve como foco a síntese de núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos a partir de γ -amino diazocetonas. A estratégia empregada para a construção da unidade bicíclica tem como etapa principal a formação *in situ* de um intermediário α -diazolimina, que via uma ciclização do tipo 5-*endo*-dig forma o núcleo triazólico bicíclico. A partir dessa abordagem foi possível a sintetizar um escopo variado de triazóis bicíclicos em bons rendimentos.

ABSTRACT

This work is focused on the application of diazoketones as advanced intermediates in the synthesis of *N*-heterocyclic systems. In the first chapter the aza-Michael reaction was evaluated on α,β -unsaturated diazoketones with the use of hydrazines and hydroxylamines as nucleophiles. This approach leads to the formation of aza-Michael adducts, which upon submission to the N-H insertion or the photochemical Wolff rearrangement, allows the access to hexahydropyridazine and 1,2-oxazinane cores. These units are found in a variety of natural products with different types of biological activities. Considering that we aimed the application of the developed methodology in the synthesis of the 1-(-)-Azafagomine and their analogues. The Chapter 2 is focused on the synthesis of bicyclic *N*-heterocyclic from diazoketones as building blocks. This chapter is divided in two parts. In the first part, the α,β -unsaturated *N*-terminal diazoketones were evaluated in the synthesis of different classes of *N*-heterocycles, such as indolizidines and pyrrolizidines. The methodology is based on the removal of a nitrogen protecting group, an intramolecular aza-Michael addition, and a photochemical Wolff rearrangement for the construction of the bicyclic unit. This approach not only allowed the synthesis of a broad scope of indolizidines and pyrrolizidines in good yields, but also good diastereoselectivity in some examples. The second part of this chapter was focused on the synthesis of bicyclic [1,2,3] triazolic cores from γ -amino diazoketones. The strategy employed for the construction of the bicyclic unit is based on the *in situ* formation of a α -diazo imine intermediate, which upon a 5-*endo*-dig cyclization provide the bicyclic triazole core. The developed methodology allowed the synthesis of a varied scope of bicyclic triazoles in good yields.

LISTAS DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Exemplos de aplicação dos compostos diazocarbonílicos em Síntese Orgânica	21
Esquema 2 - Metodologias clássicas para a síntese de diazocompostos.....	22
Esquema 3 - Tentativa de preparo de diazocetonas α,β -insaturadas realizada por Grundmann.....	23
Esquema 4 - Preparo de diazocetonas α,β -insaturadas por Wotiz-Buco e Chapman-Rosenquist.....	24
Esquema 5 - Metodologias de Regitz e Gupta para o preparo de diazocetonas α,β -insaturadas	25
Esquema 6 - Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas via reação de diazo transfer detrifluoroacetilativa	26
Esquema 7 - Mecanismo para a reação de transferência de grupo diazo detrifluoroacetilativa	27
Esquema 8 - Metodologia para o preparo de diazocetonas realizada por Aller e colaboradores	28
Esquema 9 - Síntese dos reagentes de olefinação de HWE 1 e 2	28
Esquema 10 - Escopo de diazocetonas α,β -insaturadas sintetizadas por Burtoloso e colaboradores	30
Esquema 11 - Primeira aplicação de uma diazocetona α,β -insaturada na síntese de um <i>N</i> -heterociclo	31
Esquema 12 - Síntese de núcleos di-hidro- γ -piridonas realizada por Danishefsky e colaboradores	31
Esquema 13 - Síntese de pirrolidinonas 2,5-disubstituídas a partir de diazocetona α,β -insaturada via intermediários de ilídeos de amônio.....	32
Esquema 14 - Aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas na síntese 2-pirrolidinonas e indolizidinas por Pinho e Burtoloso	33
Esquema 15 - Síntese da Indolizidina 167B por Pinho e Burtoloso.....	33
Esquema 16 - Síntese de pirazolidinonas complexas realizada por Doyle e colaboradores	34
Esquema 17 - Síntese de 2,5- <i>cis</i> pirrolidinonas disubstituídas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas	35
Esquema 18 - Obtenção do alcaloide ($\pm$)-Preussina por Burtoloso e colaboradores	35
Esquema 19 - Síntese de núcleos quinolínicos substituídos por Danheiser e colaboradores	36
Esquema 20 - Síntese de pirrolidinonas por Burtoloso e colaboradores.....	37
Esquema 21 - Primeiras avaliações da reação de adição conjugada 1,4	40
Esquema 22 - Primeira reação de aza-Michael relada e primeira aplicação em síntese total	40
Esquema 23 - Síntese da Lobelanina e Tropinona por Parker e Wilkinson	41
Esquema 24 - Reação de Aza-Michael assimétrica na síntese diastereosseletiva de β -amino ésteres realizada por Hawkins e Fu.	42
Esquema 25 - Síntese de quatro <i>N</i> -heterocíclis naturais por Davies e colaboradores	43
Esquema 26 - Síntese da (+)- <i>epi</i> -Hipodamina e (-)-Hipodamina por Fustero e colaboradores	44

Esquema 27 - Síntese de núcleos de espiro pirrolidina-pirazolonas por Du e colaboradores	45
Esquema 28 - Síntese de núcleos pirazólicos por Sutherland e colaboradores.....	46
Esquema 29 - Síntese de isoindol e 3,4-diidroisoquinolina nitronas.....	47
Esquema 30 - Abordagem realizada por Bols e colaboradores para síntese da 1-Azafagomina racêmica	50
Esquema 31 - Síntese assimétrica da Azafagomina por Bols e colaboradores	51
Esquema 32 - Síntese da (-)-1-Azafagomina por Alves e colaboradores	52
Esquema 33 - Análise retrossintética da (-)-1-Azafagomina.....	54
Esquema 34 - Estratégia para obtenção do núcleo de hexaidropiridazina	55
Esquema 35 - Olefinação de HWE para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas....	56
Esquema 36 - Reação de aza-Michael entre o cloridrato de hidrazinas e diazocetonas	62
Esquema 37 - Estratégia para síntese dos núcleos de hexaidropiridazinas via inserção N-H e reação de aza-Michael intramolecular.....	64
Esquema 38 - Estratégias para obtenção dos núcleos hexaidropiridazinas via inserção N-H e rearranjo de Wolff	66
Esquema 39 - Possibilidades de ciclização a partir do intermediário ceteno formado no rearranjo de Wolff	67
Esquema 40 - Síntese dos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos mais simples	73
Esquema 41 - Síntese da indolizidina 107a e (+/-)-Platinecina 107b por Correia e colaboradores.....	74
Esquema 42 - Síntese dos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos por Vassilikogiannakis e colaboradores.....	75
Esquema 43 - Metodologia de Yang e colaboradores para a síntese de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos	76
Esquema 44 - Síntese de indolizidinas hidroxiladas por Klitzke e Pilli.....	77
Esquema 45 - Metodologia de preparo e exemplos de núcleos indolizidínicos sintetizados por Seidel e colaboradores	78
Esquema 46 - Síntese de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos por Gansäuer e colaboradores.....	79
Esquema 47 - Síntese de núcleos indolizidínicos hidroxilados por Burtoloso e colaboradores	81
Esquema 48 - Metodologia de Huisgen para a síntese de triazóis	83
Esquema 49 - Abordagem de Sharpless e colaboradores para síntese de núcleo triazólicos	84
Esquema 50 - Mecanismo simplificado para a reação click.....	85
Esquema 51 - Metodologia de Bauer e Katritzky para síntese de um [1,2,3]-triazol bicíclico	85
Esquema 52 - Metodologia de Augusti e Kascheres para síntese de [1,2,3]-triazóis bicíclicos	86
Esquema 53 - Metodologia de Fiandanese e colaboradores para síntese de [1,2,3]-triazóis bicíclicos	87
Esquema 54 - Síntese em fluxo de [1,2,3]-triazóis por Vaccaro e colaboradores	87
Esquema 55 - Síntese em fluxo de [1,2,3]-triazóis bicíclicos por Wang e colaboradores	88
Esquema 56 - Estratégia sintética para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais	91
Esquema 57 - Síntese dos amino álcoois <i>N</i> -protegidos	91

Esquema 58 - Síntese dos amino aldeídos <i>N</i> -protegidos	92
Esquema 59 - Condições de HWE testadas para obtenção de diazocetona 166c	92
Esquema 60 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais	93
Esquema 61 - Síntese do núcleo indolizidínico 136c a partir de uma diazocetona α,β -insaturada	95
Esquema 62 - Síntese de <i>N</i> -heterocíclis bicíclicos a partir de diazocetonas α,β -insaturadas	96
Esquema 63 - Análises retróssintéticas para obtenção de diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais com maior grau de complexidade	97
Esquema 64 - Estratégia para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 139a e 139b	98
Esquema 65 - Resultados obtidos para a obtenção dos anidridos de interesse	98
Esquema 66 - Resultados obtidos para a reação de aminólise	99
Esquema 67 - Teste de redução empregando LiAlH_4 como agente redutor	99
Esquema 68 - Diferentes condições de redução avaliadas	100
Esquema 69 - Testes realizados para reações de redução e trifluoroacetilação	100
Esquema 70 - Otimização das reações de redução/proteção para obtenção de 170a e 170b	101
Esquema 71 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 9a e 9b	102
Esquema 72 - Estratégia para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 171c e 171d	103
Esquema 73 - Síntese do diazofosfonato 1b	103
Esquema 74 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 171c e 171d	104
Esquema 75 - Estratégia sintética para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas 171e e 171f	105
Esquema 76 - δ -Síntese do -nitro éster 176a'	106
Esquema 77 - Síntese dos amino-álcoois <i>N</i> protegidos 170c e 170d	106
Esquema 78 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 171e e 171f	107
Esquema 79 - Estratégia sintética para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas 139g e 139h	107
Esquema 80 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 171g e 171h	107
Esquema 81 - Escopo de <i>N</i> -heterocíclis bicíclicos com maior grau de substituição	109
Esquema 82 - Estados de transição para etapa da reação de aza-Michael intramolecular para as diazocetonas 171b e 171f	112
Esquema 83 - Análise retróssintética para obtenção de produtos naturais de interesse. ..	114
Esquema 84 - Síntese do aminoálcool protegido 184	114
Esquema 85 - Síntese do nitro composto 182	115
Esquema 86 - Síntese do nitro aldeído 183	115
Esquema 87 - Síntese do amino álcool protegido 184	116
Esquema 88 - Síntese da diazocetona α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais 186	118
Esquema 89 - Tentativa de obtenção da indolizidina 187	119
Esquema 90 - Estratégia sintética para a síntese do amino álcool 170d a partir da diazocetona 189a	123
Esquema 91 - Estratégia para obtenção dos núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos	124
Esquema 92 - Análise retróssintética da γ - <i>N</i> -(trifluoroacetil) amino diazocetona 189a	124
Esquema 93 - Síntese do γ - <i>N</i> -(trifluoroacetil) amino ácido 155a	125

Esquema 94 - Síntese da γ - <i>N</i> -(trifluroacetil) amino diazocetona 189a	125
Esquema 95 - Aplicação da diazocetona 189a na síntese do núcleo biciclo 1,2,3-triazol 190a	127
Esquema 96 - Síntese dos γ -nitro-ésteres 176a-j	128
Esquema 97 - Escopo de γ -nitro-ácidos sintetizados	129
Esquema 98 - Escopo de γ - <i>N</i> -(trifluroacetil) amino diazocetonas 189a-f	129
Esquema 99 - Tentativas de obtenção de γ - <i>N</i> -(trifluroacetil) amino diazocetonas substituídas	130
Esquema 100 - Síntese de núcleos [1,2,3]-triazólicos a partir das γ -amino diazocetonas 190a-k	131
Esquema 101 - Proposta de mecanismo para a formação do núcleo [1,2,3]-triazólico bicíclico	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Versatilidade da aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas em síntese	22
Figura 2 - Doadores e aceptores de Michael mais empregados.....	38
Figura 3 - Aspectos teóricos e mecanismo da reação de adição de Michael.....	39
Figura 4 - Metodologias para a preparação de piridazinas, 1,2-oxazinas e derivados.....	48
Figura 5 - Atividades biológicas encontradas no núcleos de hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas	49
Figura 6 - Comparação dos dados espectroscópicos entre o produto isolado 91 e os núcleos de hexaidropiridazinas e pirrolidinonas	68
Figura 7 - Exemplos de atividades biológicas encontradas em núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos	72
Figura 8 - Exemplos de <i>N</i> -heterocíclis bicíclicos	81
Figura 9 - Exemplos de atividades biológicas encontradas em compostos triazólicos.....	82
Figura 10 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C da diazocetona 166c	94
Figura 11 - Comparação entre os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para indolizidinona 168c e os dados relatados na literatura	96
Figura 12 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do diazofosfonato 1b	104
Figura 13 - Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da cis-179b obtido e o relatado na literatura.....	110
Figura 14 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do amino álcool 184	117
Figura 15 - Expansões do espectro de HMBC do amino álcool 184	117
Figura 16 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C da diazocetona 189a	126
Figura 17 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do [1,2,3]-triazol bicíclico diazocetona 190	127

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Testes para a reação de aza-Michael entre a diazocetona 81 e diferentes hidrazinas	57
Tabela 2 - Testes para a reação de aza-Michael entre a diazocetona 80 e diferentes hidrazinas	58
Tabela 3 - Condições experimentais testadas na reação de Aza-Michael com hidroxilamina	58
Tabela 4 - Otimização da reação de aza-Michael entre a diazocetona 81 e fenilidrazina	60
Tabela 5 - Testes da reação de aza-Michael entre diferentes hidrazinas e diazocetonas....	62
Tabela 6 - Abordagem <i>one-pot</i> para a síntese dos núcleos de hexaidropiridazinas	63
Tabela 7 - Testes da reação de inserção N-H a partir do aduto de aza-Michael 82a	64
Tabela 8 - Testes para a reação de inserção N-H intermolecular entre diazocetonas e hidrazinas	65
Tabela 9 - Comparação entre os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C da trans-179f obtida e o relatado na literatura	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN - acetonitrila

AcOEt - acetato de Etila

APT - *Attached Proton Test*

Bn - benzil

Boc - *tert*-butoxicarbonil

Cbz - carbobenzilóxi

CCD - cromatografia de camada delgada

Coil - 2,4,6-colidina

Cu(acac)₂ - acetilacetionato de cobre II

d - duplete

DABCO - 1,4-diazabíciclo[2.2.2]octano

DBU - 1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno

dd - duplo duplete

ddd - duplo duplo duplete

dddd - duplo duplo duplo duplete

dddt - duplo duplo duplo tripleto

DIPEA - *N,N*-disopropiletilamina

DMF - dimetilformamida

DMSO - demetilsulfóxido

dt - duplo tripleto

dtd - duplo tripleto de duplete

equiv. - equivalentes

Et - etil

Et₃N - trietilamina

Et₂O - éter etílico

EtOH - etanol

GDE - grupo doador de elétrons

GRE - grupo retirador de elétrons

HMBC - *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HRMS - *High Resolution Mass Spectrometry*

HSQC - *Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy*

HWE - Horner Wadsworth Emmons

Hz - hertz

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento (RMN)

Lit. - literatura

m-CPBA - ácido *m*-cloroperbenzóico

m - multiplete

m/z - razão massa carga

Me - metil

MeOH - metanol

MHz - mega-hertz

Nu - nucleófilo

P. F.- ponto de fusão

Ph - fenil

PMB- grupo *p*-metóxibenzil

PMP - grupo *p*-metóxifenil

ppm - partes por milhão

Py - piridina

q - quarteto

qd - quartetos de duplete

quint - quinteto

R_f - fator de retenção

Rh₂(AOc)₄ - acetato de ródio II

RMN - ressonância magnética nuclear

Rh₂(Tfa)₄ - trifluoroacetato de ródio II

s - simpleto

sept - septeto

septd - septeto de duplete

sext - sexteto -

t - tripleto

TBS - *t*-butildimetilsilil

td- tripleto de dupleto

TFA - trifluoroacetamida ou ácido trifluoroacético

TFAA - anidrido trifluoroacético

TMS - tetrametilsilano

tq - tripletos de quartetos

Ts - tosíl

TsN₃ - tosíl azida

tt - tripleto de tripletos

UV - ultravioleta

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	20
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Diazocetonas α,β -insaturadas: Um breve histórico	21
1.2. O emprego das diazocetonas α,β -insaturadas como blocos de construção na síntese de sistemas <i>N</i> -heterocíclicos	31
1.3. Reação de aza-Michael: Conceitos e aplicações na síntese de <i>N</i> -heterocíclos	38
1.4. Hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas: Síntese da 1-Azafagomina	47
2. OBJETIVOS	53
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
3.1. Análise retrosintética da (-)-1-Azafagomina e possíveis análogos.....	54
3.2. Avaliação da reação de Aza-Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e hidrazinas e hidroxilaminas.....	55
3.3. Estudos visando a síntese de núcleos hexaidropiridazinas	63
4. CONCLUSÃO	69
CAPÍTULO II	70
1. INTRODUÇÃO	71
1.1. Alcaloides indolizidínicos e pirrolizidínicos: Propriedades e aplicações em síntese.....	71
1.2. Núcleos triazólicos bicíclicos: Métodos de preparo e aplicações em síntese	82
Parte A:	89
2. OBJETIVOS: PARTE A	90
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
3.1. Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas <i>N</i> -terminais e primeiras avaliações para síntese de sistemas <i>N</i> -heterocíclicos bicíclicos.....	91
3.2. Preparo de diazocetonas α,β -insaturada <i>N</i> -terminais substituídas: Síntese de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos com maior grau de complexidade.....	97
3.2.1. SÉRIE A:.....	98
3.2.2. SÉRIE B:.....	102
3.2.3. SÉRIE C:	105
3.2.4. SÉRIE D:	107
3.3. Aplicação das diazocetonas α,β -insaturada <i>N</i> -terminais substituídas na construção de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos mais complexos.....	108

3.4. Estudos visando a síntese de alcaloides indolizidínicos.....	113
4. CONCLUSÃO	120
Parte B:.....	121
5. OBJETIVOS: PARTE B.....	122
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	123
6.1. Síntese das γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas a partir de γ -nitro-ésteres	123
6.2. Síntese dos núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos: Expansão do escopo.....	128
7. CONCLUSÃO	133
CAPÍTULO III	134
1. PARTE EXPERIMENTAL.....	134
1.1. INFORMAÇÕES GERAIS.....	134
1.2. Preparação do reagente de olefinação diazofosfonato 1.....	135
1.3. Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	136
1.4. Reação de aza-Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e hidrazinas	138
1.5. Síntese da 1-(fenilamino) pirrolidinona 91 via rearranjo de Wolff fotoquímico	139
1.6 Proteção dos amino-álcoois comerciais como trifluoroacetamida	140
1.7. Procedimento geral para a síntese dos amino álcoois N-protegidos 170a e 170b	143
1.8. Síntese dos amino álcoois N-protegidos 170c e 170d a partir dos nitro-ésteres 176a e 176a'.....	145
1.9. Síntese dos amino aldeídos N-protegidos 165a-d via oxidação de Parikh-Doering	146
1.2.0. Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (<i>Protocolo C</i>).....	148
1.2.1. Procedimento para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas N-terminais substituídas em 2 etapas a partir de seus respectivos amino álcoois	150
1.2.2. Procedimento para síntese do dietil (4-diazo-3-oxobutan-2-il)fosfonato 1b	154
1.2.3 Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas N-terminais 171c e 171d	155
1.2.4. Procedimento geral para a síntese de núcleos de N-heterocíclicos bicíclicos ...	156
1.2.5. Síntese dos sistemas 1,5-dicarbonílicos 173a e 173b	161
1.2.6. Síntese do intermediário 178 via acilação do diazometano a partir do nitro-ácido 177 ativado	162
1.2.7. Síntese do nitro éster 176a' via rearranjo de Wolff fotoquímico a partir da γ -nitro diazocetona 178	163

1.2.8. Síntese da nitro olefina (<i>E</i>)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno 181	164
1.2.9. Síntese do nitro composto 1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetil)benzeno 182	164
1.3.0. Síntese do nitro aldeído 183 via formilação de Rieche	165
1.3.1. Síntese do amino álcool <i>N</i> -protegido 184	166
1.3.2. Síntese do amino aldeído <i>N</i> -protegido 185	167
1.3.3. Síntese de diazocetona α,β -insaturada <i>N</i> -terminal 186	168
1.3.4. Síntese do 4-nitro-3-phenilbutanoata de etila 176a	169
1.3.5. Procedimento geral para a síntese dos γ -nitro-ésteres 176b-j	169
1.3.6. Procedimento geral para a síntese dos γ - <i>N</i> -(trifluoroacetil) amino ácidos 188a-j	175
1.3.7. Síntese das γ - <i>N</i> -(trifluoroacetil) amino diazocetonas 189a-k	181
1.3.8. Procedimento geral para a síntese dos núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos 190a-k	187
REFERÊNCIAS	194
ANEXOS	208
PUBLICAÇÕES E APRESENTAÇÕES DE TRABALHOS DO DOUTORADO	400

CAPÍTULO I

Estudos visando a síntese de núcleos de hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas a partir da reação de aza-Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e hidrazinas/hidroxilaminas

1. INTRODUÇÃOⁱ

1.1. Diazocetonas α,β -insaturadas: Um breve histórico

Desde o trabalho pioneiro de Theodor Curtius¹ em 1883, na síntese do diazoacetato de etila, o emprego de compostos diazocarbonílicos como ferramenta sintética continua sendo amplamente difundido. O principal interesse na aplicação desses compostos está na versatilidade que estes apresentam, podendo ser utilizados em diferentes classes de reações.²⁻⁵ Dependendo das condições empregadas, os compostos diazocarbonílicos podem reagir de forma térmica, fotoquímica ou catalisada por metais para a geração de intermediários carbenos (ou metal carbenos). Estes por sua vez, podem ser utilizados nas reações de inserção em ligações C-H e X-H (X = N, O, S, P, Se), reações de ciclopropanação, cicloadições 1,3-dipolar, formação de ilídeos e rearranjo de Wolff (Esquema 1).

Esquema 1 - Exemplos de aplicação dos compostos diazocarbonílicos em Síntese Orgânica

Apesar do primeiro relato na literatura referente à preparação de um composto diazocarbonílico ter sido realizado por Curtius, a aplicação desses compostos em metodologias sintéticas somente foi explorada em 1902 por Ludwig Wolff, no conhecido rearranjo de Wolff.⁶ A partir de 1927 a química envolvendo compostos diazocarbonílicos

ⁱ Reproduzido em partes com permissão (incluindo figuras e esquemas) a partir de Santiago, J. V.; Caiuby, C.A.D.; Burtoloso, A.C.B. Synthesis of Heterocyclic Systems from α,β -Unsaturated Diazoketones. *Targets in Heterocyclic Systems*, 2018, v. 22, p. 377-408.

Reproduced in part with permission (including figures and schemes) from Santiago, J. V.; Caiuby, C.A.D.; Burtoloso, A.C.B. Synthesis of Heterocyclic Systems from α,β -Unsaturated Diazoketones. *Targets in Heterocyclic Systems*, 2018, v. 22, p. 377-408.
Copyright© 2019 Royal Chemical Society

passou a ser mais investigada, isso pode ser atribuído ao desenvolvimento de protocolos experimentais que permitiram a síntese de compostos α -diazocarbonílicos de forma mais abrangente. Nesse intuito, Arndt e Eistert foram os pioneiros a relatar a reação de acilação do diazometano com ácidos carboxílicos previamente ativados na forma de cloretos de ácido.⁷ Logo depois Bradley e Robinson otimizaram esse método com a ativação de ácidos carboxílicos na forma de anidrido misto, uma abordagem branda que pôde ser utilizada em substratos mais sensíveis (Esquema 2).⁸

Ainda que o protocolo de acilação do diazometano tenha sido de grande importância para impulsionar a química dos compostos diazocarbonílicos, algumas limitações da metodologia não permitiram o acesso a essas classes específicas de compostos, como as α -diazocetonas cíclicas e as diazocetonas α,β -insaturadas. A metodologia de transferência de grupo diazo, comumente chamada de “*Diazo transfer*”, desenvolvida por Regitz em 1964, foi uma das abordagens utilizadas que resolveu em parte esse problema, sendo aplicada na síntese de diferentes compostos α -diazocarbonílicos e 1,3-diazocarbonílicos (Esquema 2).^{9–}

11

Esquema 2- Metodologias clássicas para a síntese de diazocompostos

Das classes de compostos diazocarbonílicos as diazocetonas α,β -insaturadas apresentam um grande potencial sintético. A versatilidade está em sua multifuncionalidade: A presença da porção olefínica, da carbonila e do grupo diazo, possibilitam que uma série de transformações subsequentes possam ser realizadas nesses compostos (Figura 1).

Figura 1 - Versatilidade da aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas em síntese

Apesar da variedade de transformações possíveis sobre as diazocetonas α,β -insaturadas, inicialmente sua aplicação em síntese foi bem discreta devido à dificuldade de preparo dessas pelas metodologias disponíveis na época. Uma das primeiras tentativas foi realizada por Grundmann em 1936, com a utilização do protocolo de acilação do diazometano a partir de cloretos de ácidos derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados (Esquema 3).¹² Entretanto essa abordagem não foi eficiente para a obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas, sendo obtido as pirazolin-diazocetonas como produto majoritário a partir de uma reação de cicloadição [3+2] entre o diazometano e a ligação dupla.

Esquema 3 - Tentativa de preparo de diazocetonas α,β -insaturadas realizada por Grundmann

1936: Grundmann

Em 1955, Wotiz e Bucu exploraram com mais detalhes o protocolo de acilação do diazometano com diferentes tipos de cloretos de cinamoíla.¹³ Todavia, como anteriormente relatado por Grundmann, as diazocetonas α,β -insaturadas não foram obtidas para maior parte dos substratos testados, sendo apenas isolada uma diazocetona α,β -insaturada com rendimento de 24% (Esquema 4).

Uma vez que a formação de pirazolin-diazocetonas ocorre devido à reação entre o diazometano e a ligação dupla, Chapman e Rosenquist realizaram uma abordagem diferente visando resolver este problema, e ainda obter as diazocetonas α,β -insaturadas em rendimentos satisfatórios (Esquema 4).¹⁴ Os autores instalaram primeiramente a porção diazo em diferentes cloretos de β -bromoácido, para a obtenção das β -bromo diazocetonas como intermediários, seguido por uma reação de eliminação na última etapa para acessar a porção olefínica. A partir dessa estratégia, Chapman e Rosenquist não só resolveram o problema da formação de pirazolin-diazocetonas mas também sintetizaram quatro exemplos de diazocetonas α,β -insaturadas com rendimento entre 32-77%.

Esquema 4 - Preparo de diazocetonas α,β -insaturadas por Wotiz-Buco e Chapman-Rosenquist**1955: Wotiz e Buco** **1976: Chapman e Rosenquist**

Apesar da contribuição de Chapman e Rosenquist, ainda se fazia necessário o desenvolvimento de uma metodologia geral que abrangesse um maior escopo de diazocetonas α,β -insaturadas com rendimentos satisfatórios. Nesse intuito a reação de transferência de grupo diazo deformilativa foi aplicada como um método alternativo para a síntese destes compostos. Esta abordagem teve como base o emprego de metil cetonas α,β -insaturadas como precursores diretos para obtenção de sistemas 1,3-dicarbonílicos como intermediários, seguida da reação desses compostos com derivados de sulfonil azidas para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas.

Um dos primeiros relatos da aplicação dessa estratégia para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas foi relatada em 1970 por Regitz e colaboradores.¹⁰ Neste trabalho, os autores empregaram uma pequena série de metilcetonas α,β -insaturadas na síntese de compostos 1,3-dicarbonílicos, via uma reação de condensação de Claisen com formiato de etila. Na etapa seguinte os enolatos de sódio destes compostos de 1,3-dicarbonílicos reagiram com a *p*-toluenossulfonil azida, sendo obtidos oito exemplos de diazocetonas α,β -insaturadas com rendimentos entre 45-85% (Esquema 5).

Uma metodologia semelhante foi descrita anos mais tarde por Gupta e colaboradores, baseados no mesmo protocolo de transferência de grupo diazo deformilativa.¹⁵ A abordagem dos autores seguiu a mesma estratégia para obtenção de compostos 1,3-dicarbonílicos como intermediários a partir de metilcetonas α,β -insaturadas. O único diferencial, no entanto, foi a substituição do formiato de etila pelo dietil oxalato (além da troca de solvente) na etapa inicial da condensação de Claisen. Sendo assim, os autores realizaram a síntese de 3 exemplos de diazocetonas α,β -insaturadas anteriormente reportadas, embora em melhores rendimentos (Esquema 5).

Esquema 5 - Metodologias de Regitz e Gupta para o preparo de diazocetonas α,β -insaturadas

Ainda que os protocolos desenvolvidos por Regitz e por Gupta possibilitaram a síntese de um maior escopo de diazocetonas α,β -insaturadas, em comparação com as metodologias descritas na época, certas restrições ainda estavam associadas aos mesmos. Em outras palavras, as condições experimentais rigorosas, como o emprego de sódio metálico por longos períodos de reação, limitam o tipo de substratos que poderiam ser explorados por essa metodologia. Assim, no intuito de explorar uma abordagem para síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com maior grau de complexidade, Danheiser e colaboradores^{16,17} investigaram a reação de transferência de grupo diazo detrifluoroacetilativa, baseados em um único exemplo de diazocetona α,β -insaturada sintetizada com essa abordagem por Doyle e colaboradores,¹⁸ porém pouco explorada na época (Esquema 6).

Em vista disso, a metodologia de Danheiser se fundamentou na síntese de sistemas 1,3-dicarbonílicos como intermediários, porém os autores utilizaram condições experimentais que favorecem a formação do enolato de lítio cinético das metilcetonas empregadas. Com esta estratégia, os autores resolveram o problema da enolização regioseletiva na etapa de condensação de Claisen encontrada nas abordagens de Regitz e Gupta. Portanto, através do

emprego do 2,2,2-trifluoroetil trifluoroacetato como um forte agente de acetilação, e com a subsequente reação com mesil azida (MsN_3), a síntese de diazocetonas mais complexas foi realizada com bons a excelentes rendimentos (48-95%), incluindo seis exemplos de diazocetonas α,β -insaturadas.

Esquema 6- Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas via reação de diazo transfer detrifluoroacetilativa

1990: Danheiser

Ambas as metodologias de Regitz, Gupta e Danheiser empregam uma transferência de grupo diazo em um sistema 1,3-dicarbonílico como uma etapa chave para a obtenção das respectivas diazocetonas α,β -insaturadas. Assim como para a síntese de compostos α -diazocarbonílicos via *Diazo transfer*, o mecanismo começa com a geração de um enolato, neste caso derivado de metilcetonas α,β -insaturadas. Em seguida, o enolato formado ataca o reagente acetilante ou formilativo para fornecer o sistema 1,3-dicarbonílico como intermediário, através de uma reação de condensação de Claisen. Na presença de uma base, forma-se um enolato 1,3-dicarbonílico, que por sua vez realiza um ataque nucleofílico no nitrogênio terminal do grupo azida. Em sequência, a porção *N*-tosil realiza um ataque sobre o grupo carbonila mais eletrofílico, no exemplo mostrado o da função aldeído. Um intermediário triazina é formado, e rapidamente se decompõem para a obtenção da diazocetona α,β -insaturada (Esquema 7).

Apesar das metodologias de Regitz, Gupta e Danheiser solucionarem o problema para a obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas em rendimentos consideráveis, essas ainda se mostram limitadas com relação ao escopo que poderia ser preparado. Tais limitações estão

relacionadas principalmente a utilização específica de metilcetonas α,β -insaturadas, uma vez que a preparação de determinadas metilcetonas não é um procedimento trivial, dependendo do substrato desejado.

Esquema 7 - Mecanismo para a reação de transferência de grupo diazo detrifluoroacetilativa

A metodologia desenvolvida por Danheiser é considerada até os dias atuais uma das melhores abordagens para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas. Após o seu primeiro relato em 1990, o protocolo de transferência de grupo diazo detrifluoroacetilativa foi o mais empregado para a síntese desses compostos. Uma década depois, novas abordagens para obtenção de diazocetonas α,β -insaturadas voltaram a ser investigadas.

Em 2000, Aller e colaboradores relataram uma abordagem diferente para a obtenção de diazocetonas, tendo como base a síntese de cloretos de α -cetohidrazidoíla como intermediários avançados. Uma vez sintetizados esses compostos, os mesmos são tratados com base e quantidades catalíticas de cloreto de tosila, fornecendo as diazocetonas de interesse (Esquema 8).¹⁹ A metodologia de Aller chama a atenção por não haver a necessidade de utilizar diazometano ou derivados de sulfonil azida para a instalação do grupo diazo. No entanto, essa metodologia foi mais efetiva para obtenção de α -diazocetonas, sendo sintetizado apenas um exemplo de uma diazocetona α,β -insaturada.

Esquema 8 - Metodologia para o preparo de diazocetonas realizada por Aller e colaboradores

2000: Aller

Buscando uma maior diversidade estrutural de diazocetonas α,β -insaturadas, especialmente, com controle da geometria da dupla ligação, Burtoloso e colaboradores relataram a síntese de um escopo variado de *E*- e *Z*-diazocetonas α,β -insaturadas, a partir da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre diazofosfonatos e uma série de aldeídos.²⁰⁻²² Os reagentes de olefinação de HWE, os diazofosfonatos **1** e **2**, foram desenvolvidos em 2012 e 2013, respectivamente, pelo grupo de pesquisa de Burtoloso. Ambos os diazofosfonatos foram preparados refluxando o correspondente ácido fosforilacético com cloreto de oxalila $[(COCl)_2]$ para ativação da porção ácido, seguido da reação de acilação do diazometano. Com essa abordagem os diazofosfonatos **1** e **2** foram sintetizados com rendimentos entre 60-70% e 50%, respectivamente.

Esquema 9 - Síntese dos reagentes de olefinação de HWE **1** e **2**

2012-2013: Burtoloso e colaboradores

Reagentes de olefinação de HWE

A principal contribuição da abordagem de Burtoloso foi a preparação de reagentes de olefinação que fornecem a porção diazo e ainda permitem a formação estereoespecífica da dupla ligação, dependendo do fosfonato utilizado (Esquema 10). Desse modo, a síntese

estereoespecífica de diazocetonas *E*- α,β -insaturadas foi realizada a partir do diazofosfonato **1**, sendo a condição otimizada o uso de dois equivalentes do diazofosfonato, hidreto de sódio (NaH) como base e tetraidrofurano (THF) como solvente à -78 °C. Esta condição experimental fornece apenas as diazocetonas *E*- α,β -insaturadas, não sendo observada a formação do isômero *Z*.²⁰

Vale ressaltar que a necessidade de utilizar o excesso de diazofosfonato **1** é para evitar a formação do produto de acoplamento entre a diazocetona e o aldeído empregado (subproduto), além de garantir a obtenção das desejadas diazocetonas α,β -insaturadas como produtos majoritários. Posteriormente, a questão do excesso de diazofosfonato foi resolvida com uma condição mais suave na qual se emprega hidróxido de sódio (NaOH) como base, uma mistura de EtOH/água (1:1) como solvente, e apenas um equivalente do diazofosfonato. O diazofosfonato **2**, por sua vez, proporcionou a síntese estereoespecífica de diazocetonas *Z*- α,β -insaturadas. A condição experimental utilizando *tert*-butoxido de potássio (*t*-BuOK) como base e tetraidrofurano (THF) como solvente a -78 °C forneceu as diazocetonas *Z*- α,β -insaturadas como estereoisômeros majoritários em bons rendimentos e estereosseletividade.²¹

Por meio dessa estratégia diferentes diazocetonas α,β -insaturadas foram sintetizadas a partir de aldeídos simples à mais complexos, incluindo amino aldeídos enantiomericamente puros, um grande progresso alcançado por essa metodologia (Esquema 10). A reação de olefinação com o diazofosfonato **1** foi realizada sem racemização do centro assimétrico derivado dos amino aldeídos, como mostrado por estudos de HPLC realizados pelo grupo.²³ Mesmo quando as reações foram realizadas com excesso de base as diazocetonas foram obtidas com excessos enantioméricos superiores à 99%. Por sua vez, as olefinações de HWE com o diazofosfonato **2** mostraram ser dependentes do grupo protetor de nitrogênio presente no amino aldeído. Os principais grupos de proteção utilizados foram -CBz, -Boc ou -Ts, dependendo do tamanho do grupo de proteção, e também dos substituintes no carbono α ao grupo carbonila, diferentes estereosseletividades foram observadas (geralmente em boas proporções).

Os reagentes de olefinação HWE de Burtoloso foram uma contribuição importante na síntese de diazocetonas α,β -insaturadas, aprimorando o escopo e também as possibilidades de aplicação destes compostos. Devido a multifuncionalidade que esses compostos possuem sua aplicação em síntese como bloco de construção é bem variada. A utilização dessas diazocetonas como plataformas sintéticas para a obtenção de sistemas heterocíclicos vem sendo uma das principais aplicações desses compostos, especialmente no que se diz respeito a obtenção de compostos *N*-heterocíclicos.

Esquema 10 - Escopo de diazocetonas α,β -insaturadas sintetizadas por Burtoloso e colaboradores**Burtoloso e colaboradores** **Escopo de diazocetonas α,β -insaturadas**

* Recentemente sintetizados a partir da reação de HWE empregando DBU como base e LiCl como aditivo

1.2. O emprego das diazocetonas α,β -insaturadas como blocos de construção na síntese de sistemas *N*-heterocíclicos

O primeiro trabalho relacionado à aplicação sintética de uma diazocetona α,β -insaturada na síntese de um sistema *N*-heterocíclico foi realizado por Regitz e colaboradores em 1981 (Esquema 11).²⁴ Nesse trabalho os autores empregaram a diazocetona **7** na reação de Diels-Alder com um derivado pirazolona, fornecendo o *N*-heterociclo bicíclico **9** em 90% de rendimento.

Esquema 11 - Primeira aplicação de uma diazocetona α,β -insaturada na síntese de um *N*-heterociclo

1981: Regitz

Primeira aplicação das diazocetonas α,β -insaturadas

Anos mais tarde Danishefsky e colaboradores descreveram a síntese de núcleos de di-hidro- γ -piridonas via reação de anulação de aza-Robinson entre a diazometilvinilcetona **10** e tiolactamas (Esquema 12).²⁵ A primeira etapa reacional consistiu na reação de adição conjugada entre esses compostos para fornecer os adutos de aza-Michael com rendimento entre 12-95%. Em seguida, esses intermediários foram submetidos à formação de uma espécie metalcarbêno de ródio como intermediário para etapa de aza-Robinson, seguido de uma reação de redução com Niquel-Raney, fornecendo uma série de di-hidropiridonas **13a-e** com rendimentos entre 65-73%. A partir dessa abordagem os autores ainda realizaram a síntese do composto iso-A58365A em poucas etapas a partir do núcleo de di-hidropiridona.

Esquema 12- Síntese de núcleos diidro- γ -piridonas realizada por Danishefsky e colaboradores

No que se diz respeito à síntese de diferentes aminas cíclicas, Clark e colaboradores utilizaram uma estratégia onde foi aplicado um rearranjo sigmatrópico [2,3], a partir de intermediários íldeos de amônio (Esquema 13).²⁶ Dos exemplos sintetizados, duas aminas cíclicas foram obtidas a partir de uma diazocetona α,β -insaturada, as pirrolidinonas 2,5-disubstituídas **16a** e **16b**. A abordagem utilizada pelos autores foi baseada na reação de aza-Michael entre aminas secundárias e a diazocetona **14**, para a formação de adutos de Michael **15a** e **15b** com rendimentos de 64% e 85%, respectivamente. Os intermediários íldeos de amônio foram formados a partir de uma catálise por cobre, ocorrendo em sequência o rearranjo sigmatrópico [2,3] para a formação das pirrolidinonas **16a** e **16b** com rendimento de 70% e 84%, respectivamente (porem com baixa razão diastereoisomérica).

Esquema 13 - Síntese de pirrolidinonas 2,5-disubstituídas a partir de diazocetona α,β -insaturada via intermediários de íldeos de amônio

Visando a síntese de diferentes tipos de sistemas *N*-heterocíclicos, Burtoloso e colaboradores investigaram a versatilidade das diazocetonas α,β -insaturadas como blocos de construção na síntese de núcleos de indolizidina, quinolizidina, piperidina, entre outros.²² Em 2011, quando a preparação do reagente de olefinação diazofosfonato **1** foi relatada, os autores também realizaram a síntese de dois exemplos de pirrolidinonas (Esquema 14).²⁰ As diazocetonas **17** e **18** foram empregadas na reação de aza-Michael com benzilamina para obtenção dos adutos de Michael **19** e **20** com rendimentos de 73% e 53%, respectivamente. Na etapa seguinte foi realizada uma reação de inserção de N-H catalisada por Rh, fornecendo as 3-pirrolidinas **21** e **22** com rendimento de 52% e 53% de rendimento, respectivamente.

Esquema 14- Aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas na síntese 2-pirrolidinonas e indolizidinas por Pinho e Burtoloso

2012: Pinho e Burtoloso:

Anos mais tarde, Pinho e Burtoloso aplicaram uma diazocetona α,β -insaturada, derivada do aminoácido prolina, na síntese total da (-)-indolizidina 167B, empregando o rearranjo de Wolff fotoquímico como uma das etapas chave na construção do esqueleto indolizidínico (Esquema 15).²³ Para a primeira etapa da abordagem foi realizada a reação de HWE entre diazofosfonato **1** e o (*S*)-*N*-Cbz-prolinal, fornecendo a diazocetona **23** em 70% de rendimento. Na etapa do rearranjo de Wolff, a condição ótima alcançada foi com o emprego de uma luz UV gerada por uma lâmpada de xenônio Osram 150. A reação foi realizada utilizando metanol como solvente, sendo fornecido o amino-éster β,γ -insaturado **24** com rendimento de 97%. Com a realização de uma reação de hidrogenação, a lactama **25** foi sintetizada com um rendimento de 92%.

Por meio desse intermediário foi realizada uma reação de adição do brometo de propilmagnésio ao grupo carboxila, seguida de uma redução para fornecer a indolizidina (-)-167B, em um rendimento de 42% como um único diastereoisômero. A partir da **25** os autores também relataram a síntese formal da (-)-indolizidina 209D e (-)-coniceína

Esquema 15 - Síntese da Indolizidina 167B por Pinho e Burtoloso

Síntese da Indolizidina 167B

Em 2013, Doyle e colaboradores empregaram diazocetonas α,β -insaturadas para a construção de pirazolidinonas bicíclicas complexas. Os autores realizaram a reação de cicloadição [3+2+1] diastereosseletiva entre iminas azometinas, e duas moléculas da diazocetona **27**, via catalise por ródio (Esquema 16).²⁷ Para as condições otimizadas, os autores encontraram que o $\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ foi o melhor catalisador, após serem testados diferentes catalisadores ródio. A partir da condição otimizada a pirazolidinona bicíclica **28a** foi obtida com excelente conversão (>99%) e rendimento (90%). Realizando uma mudança nos substituintes aril no reagente azometina, uma série de pirazolidinonas bicíclicas complexas **28a-k** foram sintetizadas com rendimentos entre 57-90%.

Esquema 16 - Síntese de pirazolidinonas complexas realizada por Doyle e colaboradores

Visando metodologias práticas para obtenção de *N*-heterocíclis Burtoloso e colaboradores relataram em 2014 uma rota sintética curta para obtenção do alcaloide ($\pm$)-Preussina, em uma sequência de três etapas a partir do decanal (Esquema 17).²⁸ O trabalho realizado pelos autores teve como alicerce duas etapas principais: A reação de aza-Michael intermolecular entre aminas secundárias e diferentes diazocetonas α,β -insaturadas e um rearranjo [1,2] de Stevens estereosseletivo, catalisado por cobre. Na primeira etapa reacional, uma série de β -amino diazocetonas foram sintetizadas via reação de aza-Michael, empregando DBU como base em THF, fornecendo o adutos de Michael **29a-i** com rendimentos entre 51-95%. As β -amino diazocetonas obtidas foram submetidas ao rearranjo de Stevens, empregando $\text{Cu}(\text{acac})_2$ em tolueno, sob refluxo por apenas um minuto. Deste modo foram sintetizadas quatro 2,5-*cis* pirrolidinonas disubstituídas **30a-d** com rendimentos entre 44-57%.

Para a síntese do alcalóide de Preussina foi realizada a redução da pirrolidinona **30c**, empregando *L*-selectride com um agente redutor, sendo obtido o alcaloide de interesse com um rendimento de 80% (rd: 10:0). A síntese da Preussina também foi realizada por um protocolo *one-pot*, apresentando um rendimento global de global de 46% (rd: 10:0), a partir do aduto de aza-Michael **29h** (Esquema 17).

Esquema 17 - Síntese de 2,5-*cis* pirrolidinonas dissubstituídas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas **Esquema 18** - Obtenção do alcaloide ($\pm$)-Preussina por Burtoloso e colaboradores

Em 2015, Danheiser e colaboradores relataram uma diferente abordagem para a síntese de quinolinas substituídas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas e inamidas (Esquema 19).²⁹ O trabalho teve como base a formação de um intermediário de ceteno a partir de diazocetonas, através de uma clivagem eletrocíclica ou um rearranjo fotoquímico de Wolff. Uma vez formado, o ceteno reage com a inamida via uma cicloadição [2+2], e em algumas etapas depois leva a formação de um intermediário *N*-propargil anilina. A partir desse intermediário, a iodociclização de Larock pode ocorrer para obtenção do núcleo quinolina.

A primeira etapa reacional foi realizada com a irradiação de uma solução contendo a diazocetona e inamidas em diclorometano por cerca de 30 horas, seguido de um refluxo em tolueno durante 2,5 horas. Com essa abordagem os intermediários fenólicos **32a-c** foram obtidos com rendimentos entre 55-86%. Na etapa seguinte foi realizada uma reação de

trifluorometilsulfonilação com anidrido trifílico ($\text{ Tf}_2\text{O}$), seguida da iodociclização utilizando iodo molecular. Dessa forma foram sintetizadas uma série de quinolinas substituídas com rendimento entre 40-84%. Ademais, os autores também aproveitaram o iodo presente na quinolinas sintetizadas para realizar diferentes transformações como, reações de acoplamento cruzado, deiodinação e alilação.

Esquema 19 - Síntese de núcleos quinolínicos substituídos por Danheiser e colaboradores

Recentemente, Burtoloso e colaboradores descreveram uma metodologia para a síntese de 2- e 3-pirrolidinonas, de forma direta, a partir de diazocetona insaturadas.³⁰ Nessa abordagem os autores utilizaram a reação de aza-Michael intermolecular com diferentes aminas, seguida de um processo de ciclização intramolecular (Esquema 20). A primeira etapa do trabalho consistiu na obtenção de um escopo de adutos de aza-Michael, que após um processo de otimização foram sintetizados com rendimentos entre 71-94%.

Uma vez estabelecida uma metodologia para a obtenção dos adutos de aza-Michael os autores desenvolveram um protocolo *one-pot* para obtenção das pirrolidinonas de interesse. Para a síntese das 2-pirrolidinonas foi empregado a metodologia descrita para a obtenção dos adutos, seguida da exposição do bruto reacional a uma luz UV gerada por uma

lâmpada de xenônio Osram 150, para a realização do rearranjo de Wolff. Com essa abordagem uma série de 2-pirrolidinonas foram obtidas com rendimentos entre 42-81%.

Para obtenção das 3-pirrolidinonas foi realizada estratégia semelhante, entretanto realizando na etapa de ciclização intramolecular a inserção N-H catalisada por cobre. Dessa forma foram sintetizadas uma série de 3-pirrolidinonas com rendimento entre 44-54%. Os autores ainda realizaram a síntese total do alcaloide Barmumicina a partir da 3-pirrolidinona **35** em duas etapas, com um rendimento global de 15%.

Esquema 20 - Síntese de pirrolidinonas por Burtoloso e colaboradores

2017: Burtoloso e colaboradores

Síntese da Barmumicina

As diferentes transformações possíveis de serem realizadas sobre as diazocetonas deixam em evidência o seu potencial na aplicação em síntese, de forma especial na obtenção de diversos sistemas N-heterocíclicos. Na construção desse tipo de sistema pode ser observado que a reação de aza-Michael tem realizado um importante papel, sendo utilizada

muitas vezes como a fonte principal para obtenção do átomo de nitrogênio presente nesses sistemas.

1.3. Reação de aza-Michael: Conceitos e aplicações na síntese de *N*-heterocíclos

Uma vez que a reação de aza-Michael é uma das variantes da reação clássica de adição de Michael é importante entender alguns aspectos intrínsecos dessa reação (Figura 2). A adição de Michael se trata de uma reação de adição conjugada 1,4 de um nucleófilo (doador de Michael) à um sistema α,β -insaturado (aceptor de Michael), sendo comumente utilizada em Síntese Orgânica na formação de diferentes tipos de ligações, como ligações C-X (N, O, P, S, Se) e principalmente a ligação C-C.

Figura 2 - Doadores e aceptores de Michael mais empregados

A reação de adição de Michael ocorre com a adição de um nucleófilo na posição 4 de um sistema α,β -insaturado. A preferência para a adição no carbono eletrofílico 4 com relação ao carbono 2 é governada por diferentes fatores, sendo os de maior destaque as características eletrônicas dos aceptores e doadores de Michael empregados.^{31,32}

Por se tratar de um sistema α,β -insaturado os aceptores de Michael possuem duas posições eletrofílicas, os carbonos referentes as posições 2 e 4 (Figura 3). O carbono 2 possui um maior caráter eletrofílico, em comparação ao carbono 4, por estar diretamente ligado a um átomo de oxigênio, o que acaba atribuindo a esse carbono uma maior densidade de carga

positiva. Quando observado os orbitais de fronteira (LUMO ψ_3) do sistema α,β -insaturado, é possível observar por sua vez que o carbono 4 possui um maior coeficiente orbitalar, em comparação com o carbono 2. Dessa forma a preferência para as reações de adição 1,2 ocorre com nucleófilos que possuam forte caráter eletrostático (nucleófilos duros), onde a interação eletrostática é de grande relevância. As adições 1,4 por sua vez são favorecidas com nucleófilos com que possuam menor caráter eletrostático (nucleófilos moles), sendo regidos pela interação de orbitais.

Figura 3 - Aspectos teóricos e mecanismo da reação de adição de Michael

Mecanismo:

Deste modo a adição de heteroátomos na posição 4 é favorecida, principalmente de nucleófilos de nitrogênio e enxofre, sendo essa característica amplamente empregada na formação de ligações C-heteroátomo.

Apesar da reação de adição de Michael ser nomeada em homenagem Arthur Michael^{33,34} pela investigação dessa reação durante os anos de 1887-1894, o primeiro relato desta reação foi realizado em 1883 por Kommenos e Claisen, durante a investigação da reação do dietilmalonato com aldeídos (Esquema 21).³⁵ Nesse trabalho os autores realizaram a reação clássica de condensação de Knoevenagel para a obtenção de ésteres α,β -insaturados, sendo observado como subproduto um tetra éster, resultante da reação de adição conjugada 1,4 entre o sistema α,β -insaturados formado e o dietilmalonato remanescente. Somente com os trabalhos publicados por Michael alguns anos mais tarde que

a formação desse subproduto foi melhor investigada, onde o autor explorou diferentes sistemas α,β -insaturados na reação com o enolato formado a partir do dietilmalonato.

Esquema 21 - Primeiras avaliações da reação de adição conjugada 1,4

1883: Kommenos

1887-1894: Michael

A reação de aza-Michael por sua vez começa a ser explorada a partir do século XIX, sendo utilizada principalmente como uma das formas de se realizar a formação da ligação C-N na síntese total de sistemas *N*-heterocíclicos (Esquema 22). Apesar do primeiro relato da reação de aza-Michael ter sido realizada em 1874 por Sokoloff e Latschinoff³⁶, a primeira aplicação dessa reação em síntese total foi realizada em 1959, por Parker e Wilkinson na síntese total dos alcaloides Tropinona e Lobelanina.³⁷

Esquema 22 - Primeira reação de aza-Michael relatada e primeira aplicação em síntese total

1874: Sokoloff e Latschinoff

1959: Parker e Wilkinson

Nesse trabalho os autores empregaram os sistemas α,β -insaturados simétricos na reação de aza-Michael dupla com a metilamina, para fechamento dos anéis piperidínicos e pirrolidínicos, respectivamente (Esquema 23). Para síntese da Lobelanina os autores apenas realizaram a reação de aza-Michael, que forneceu a Lobelanina *cis*-disubstituída de forma exclusiva com rendimento de 84%. Por sua vez, para a síntese da Tropinona os autores realizaram a reação de aza-Michael com rendimento de 71%, o produto obtido foi então reduzido e submetido a reação de condensação de Dieckmann, para obtenção da Tropinona com um rendimento de 52% para a última etapa.

Esquema 23 - Síntese da Lobelanina e Tropinona por Parker e Wilkinson

Uma das grandes vantagens do emprego da reação de aza-Michael em Síntese Orgânica é a possibilidade de controle da formação da ligação C-N, principalmente no que diz respeito a sua versão assimétrica. Um dos primeiros trabalhos com essa abordagem foi realizado por Hawkins e Fu em 1986, a partir da reação de aza-Michael entre uma amina quiral em um ester α,β -insaturado (Esquema 24).³⁸ Os autores investigaram a reação de adição da amina quiral tanto em sua forma livre, quanto na forma de um amideto de lítio, que apresentou melhores excessos diastereoisoméricos para o substrato testado. Ao ser empregada a amina livre a reação teve um rendimento de 58% (55% *ed*), por sua vez quando o amideto de lítio foi empregado a reação passou a ter um rendimento de 88% (98% *ed*). O aumento do rendimento e do excesso diastereoisomérico pode ser explicado pela complexação entre o átomo de lítio com a amina empregada e o sistema α,β -insaturado em questão. Apesar dos autores explorarem apenas um exemplo da reação de aza-Michael, esse trabalho se mostra importante pelo ineditismo e o precedente levantado para o desenvolvimento da reação de aza-Michael diastereosseletiva com aminas quirais.

Esquema 24 - Reação de Aza-Michael assimétrica na síntese diastereosseletiva de β -amino ésteres realizada por Hawkins e Fu.

A realização da reação de Aza-Michael de forma assimétrica possui uma vasta aplicabilidade na construção de sistemas *N*-heterocíclicos, podendo ser encontrada na literatura diversos trabalhos relacionados à construção desses sistemas. Vale ressaltar que para a realização desta reação de forma assimétrica existem diferentes metodologias, empregando desde aminas, substratos e auxiliares quirais a organocatalisadores.

Em 2014, Davies e colaboradores realizaram a síntese de quatro *N*-heterocíclicos naturais, a partir de adutos de aza-Michael como intermediários chaves. Nesse trabalho foram sintetizados a (R,R)-1-(hidroximetil)octahidroindolizina **46a**, (-)-Lupinina **46b**, (+)-isoretronecanol **46c** e (+)-5-*epi*-tashiromina **46d** (Esquema 25).³⁹ A estratégia empregada pelos autores foi a realização de uma reação de aza-Michael intermolecular entre a chamada “amina de Davies”, uma amina quiral bastante utilizada na reação de aza-Michael diastereosseletiva, e os sistemas α,β -insaturados **41a** e **41b**. Os adutos **42a** e **42b** foram submetidos a uma reação de ciclização intramolecular catalisada por iodeto de sódio, formando assim os núcleos piperidínico **43a** e pirrolidínico **43b** com rendimento de 88% e 63%, respectivamente. A partir desses dois núcleos, a síntese dos *N*-heterocíclicos de interesse foi realizada em poucas etapas reacionais. As piperidinas **43a** e **43b** levaram a formação de **46a** e **46b** com rendimento global de 18% e 42%, respectivamente a partir de **43a**, com razão diastereoisomérica superior à 99:1. Por sua vez as pirrolidinas **45a** e **45b** levaram a formação da **46c** e **46d** com rendimento de 36% e 26%, a partir de **43b**, com razão diastereoisomérica superior à 99:1 para **46c** e de 94:6 para **46d**.

Esquema 25 - Síntese de quatro *N*-heterocícos naturais por Davies e colaboradores

Almejando a síntese de *N*-heterocícos tricíclicos Fustero e colaboradores realizaram a síntese da (+)-*epi*-Hipodamina e (-)-Hipodamina, utilizando como estratégia duas reações de aza-Michael intramolecular diastereosseletivas para a construção de um núcleo quinolizidínico **49** como intermediário avançado (Esquema 26).⁴⁰ A síntese desse núcleo foi realizada a partir do sistema α,β -insaturado **47**, com a presença de um grupo auxiliar quiral na posição δ . Os autores então realizaram a primeira reação de aza-Michael diastereosseletiva sendo formado o núcleo piperidínico **48** em 85% de rendimento e razão *cis/trans* de 3:1. Ao ser realizada a segunda reação de aza-Michael intramolecular os dois isômeros *cis/trans* da piperidina **48** levaram a formação do núcleo quinolizidínico **49**, com um rendimento de 85% e excesso enantiomérico superior à 99%. Uma vez assegurada a síntese de **49** foram realizadas as reações de condensação de Dieckmann/descarboxilação, seguida de uma reação de olefinação de Wittig para obtenção do tricíclico **50**, com rendimento de 52% para as duas etapas. Em sequência os autores empregaram diferentes catalisadores nas condições testadas para a reação de hidrogenação da ligação dupla. Das condições testadas o uso de Níquel/Raney como catalisador forneceu uma mistura dos *N*-heterocícos de

interesse com rendimento de 93%, favorecendo a (-)-Hipodamina como produto majoritário na proporção de 2:1. Quando hidróxido de paládio (II) foi empregado a mistura dos *N*-heterocíclis apresentou um rendimento de 95%, com o favorecimento da (+)-*epi*-Hipodamina na proporção de 10:1.

Esquema 26 - Síntese da (+)-*epi*-Hipodamina e (-)-Hipodamina por Fustero e colaboradores

2015: Fustero e colaboradores

Em 2016, Du e colaboradores desenvolveram uma elegante metodologia para construção dos núcleos de espiro pirrolidina-pirazolonas, de forma diastereo- e enantiosseletiva a partir do emprego de esquaramidas como organocatalisadores (Esquema 27).⁴¹ A estratégia utilizada foi baseada a realização de uma reação de aza-Michael intermolecular, explorando em um sistema γ -amino- α,β -insaturado **52** seu caráter nucleofílico e eletrofílico. A partir desse sistema, os autores realizaram uma reação de aza-Michael entre a porção amino de **52** e o sistema α,β -insaturado da pirazolona **51**, sendo realizada de forma concomitante uma adição de Michael entre o enolato gerado na primeira etapa e o sistema α,β -insaturado de **52**. Esse processo realizado na presença da esquaramida **54** como catalisador forneceu uma série de espiro pirrolidina-pirazolonas com rendimento de 49-98%.

Esquema 27 - Síntese de núcleos de espiro pirrolidina-pirazolonas por Du e colaboradores

Apesar de na literatura serem encontrados mais exemplos para a reação de aza-Michael com aminas, outros exemplos de nucleófilos nitrogenados também são utilizados nessa reação. A utilização de hidrazinas e hidroxilaminas, por exemplo, é bastante explorada nas reações de aza-Michael devido ao seu maior caráter nucleofílico em comparação com as aminas. Essa diferença na reatividade está relacionada ao efeito alfa, onde compostos que possuam dois heteroátomos adjacentes apresentam um aumento de sua nucleofilicidade devido a interação entre os pares de elétrons livres desses átomos (aumento na energia de seus orbitais moleculares ocupados de maior energia).^{42,43}

No intuito de explorar a reatividade de hidrazinas como nucleófilo na síntese de sistemas *N*-heterocíclos, Sutherland e colaboradores realizaram uma reação de aza-Michael intramolecular, para a construção de núcleos pirazolínicos, a partir de um intermediário hidrazona (Esquema 28).⁴⁴ Foram sintetizadas uma série de cetonas β -aril α,β -insaturadas para a avaliação da reação com a fenilhidrazina. A etapa inicial consistiu na reação de condensação para formação de um intermediário hidrazona e concomitante reação de aza-Michael intramolecular para a formação do intermediário **56**, que após uma reação de oxidação com DDQ forma o núcleo pirazolínico.

Com essa abordagem os autores sintetizaram 5 exemplos de pirazóis contendo α -amino ácidos com rendimentos entre 73-84%. Os autores ainda realizaram a síntese do fluoreto de sulfonila **58**, um potencial inibidor de serino protease, com um rendimento global de 48% a partir do pirazol **57d**.

Esquema 28 - Síntese de núcleos pirazólicos por Sutherland e colaboradores

Bull e colaboradores utilizaram uma estratégia semelhante para construção de núcleos isoindol nitronas e 3,4-diidroisoquinolina nitronas, empregando hidroxilamina como nucleófilo em uma reação de aza-Michael intramolecular (Esquema 29).⁴⁵ Pela estratégia dos autores uma série de aldeídos aromáticos, contendo como substituintes na posição *orto* derivados de ácido carboxílico α,β -insaturados, foram submetidos primeiramente a uma reação de adição nucleofílica da hidroxilamina à função aldeído, para formação de um intermediário *N*-hidróxi-carbinolamina **60**. Uma vez formado, a reação de aza-Michael intramolecular ocorre via uma ciclização 5- ou 6-*exo*-trig, dependendo do substrato avaliado.

A partir dessa abordagem, um total de 20 exemplos de isoindol nitronas e 3,4-diidroisoquinolina nitronas foram sintetizados com rendimentos entre 59-94%. Os autores ainda conseguiram aplicar alguns substratos em transformações posteriores para obtenção de derivados amina, enamina e hidroxilaminas cíclicas.

Esquema 29 - Síntese de isoindol e 3,4-diidroisoquinolina nitronas

Como apresentado até o presente momento, a possibilidade de obtenção de sistemas *N*-heterocíclicos a partir a reação de aza-Michael como etapa sintética determinante é amplo, sendo aplicada na síntese de diferentes espécies de *N*-heterocíclicos. Dos diferentes tipos desses sistemas as piridazinas e 1,2-oxazinas e suas respectivas formas reduzidas (os núcleos de hexaidropiridazinas e 1,2-Oxazinanas) chamam atenção devido à variedade de produtos naturais contento esses núcleos, e a reação de aza-Michael se apresenta como uma interessante ferramenta sintética para a obtenção desses núcleos.

1.4. Hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas: Síntese da 1-Azafagomina

Compostos como as piridazinas e 1,2-oxazinas são heterocíclos de 6 membros contendo dois heteroátomos unidos entre si. Os derivados desses núcleos em suas formas reduzidas (como por exemplo os núcleos de Hexaidropiridazinas e 1,2-Oxazinanas, respectivamente) podem apresentar a mesma ou maior importância que seus núcleos derivados. As metodologias comumente encontradas na literatura para a formação desses núcleos geralmente empregam dois protocolos principais, condensação de compostos 1,4-dicarbonílicos com hidrazinas ou oximas, ou reações de cicloadição [4+2] entre um dieno e compostos do tipo azo ou nitroso (Figura 4).⁴⁶

Figura 4 - Metodologias para a preparação de piridazinas, 1,2-oxazinas e derivados

Metodologias de preparo

Cicloadição [4+2] entre dienos e compostos do tipo azo ou nitroso

Condensação de compostos 1,4-dicarbonílicos com hidrazinas ou oximas

Uma das principais características dos núcleos de hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas que chamam atenção são as diferentes atividades biológicas encontradas nessas classes de compostos, como por exemplo atividades antibióticas, anticâncer, anticolinesterase, antileishmaniana entre outras (Figura 5).⁴⁷⁻⁵¹ Dentre as várias moléculas contendo o núcleo piridazina e/ou 1,2-oxazina, merece destaque a 1-azafagomina, um aza-açúcar polihidroxiado que se apresenta como inibidor da atividade de α - e β -glicosídes.

Figura 5 - Atividades biológicas encontradas no núcleos de hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinas

Sistemas *N*-heterocíclicos poliidroxilados são conhecidos por possuírem acentuadas atividades biológicas, como a inibição de glicosidades citada anteriormente. Alcaloides com essa atividade inibidora são variados, como os alcaloides pirrolizidínicos, indolizidínicos, piperidínicos, dentre outros. Estes tipos de *N*-heterocíclicos poliidroxilados são denominados aza-açúcares (iminoaçúcares, poliidroxialcaloides, aminoaçúcares), estando diretamente envolvidos em vários processos bioquímicos como, por exemplo, metátases, processamento de glicoproteínas viralmente codificadas, reconhecimento celular, digestão de carboidratos complexos e etc.

Com relação a 1-Azafagomina sua primeira síntese foi realizada inicialmente por Bols e colaboradores na sua forma racêmica, sendo empregada quatro etapas sintéticas para a sua obtenção a partir do derivado pirazolona **62** (Esquema 30).⁵² A primeira etapa consistiu na reação de Diels-Alder intermolecular entre o 2,4-pentadienol e a pirazolona citada, sendo formado o triazabíclo **63** como um rendimento de 88%. A partir desse intermediário os autores realizaram um estudo para a reação de epoxidação da ligação dupla favorecendo a formação do epóxido **64a** como produto majoritário. A melhor condição encontrada foi utilizando o dimetil dioxirano (DMD) como agente oxidante, sendo obtida uma mistura dos epóxidos **64a** e **64b** em 96% de rendimento e proporção de 3:1. O epóxido **64a** foi então submetido a uma reação de hidrólise para a realização de uma abertura de anel, sendo assim

obtido o triol **65** em 73% de rendimento a partir do emprego de uma solução diluída de HClO_4 . A quarta e última etapa consistiu em uma reação de hidrazinólise do triol **65**, sendo assim obtida a 1-azafagomina racêmica em 84% de rendimento.

Esquema 30 - Abordagem realizada por Bols e colaboradores para síntese da 1-Azafagomina racêmica

1997: Bols e colaboradores

Síntese racêmica da 1-Azafagomina

Alguns anos mais tarde o mesmo grupo de pesquisa relatou a síntese dos dois enantiômeros da 1-Azafagomina empregando uma abordagem semelhante à realizada em sua síntese racêmica, porém utilizando uma resolução quimioenzimática como etapa chave (Esquema 31).⁵³ Nessa nova abordagem Bols e colaboradores os autores prepararam o triazabícclo **67** (análogo de **63**) a partir da reação de Diels-Alder com a pirazolona **62**, sendo este obtido com um rendimento de 88%. Na etapa seguinte foram avaliadas diferentes enzimas para a reação de transesterificação catalisada por lipase.

Das condições testadas a que apresentaram melhores resultados foram com as lipases R e Novozym 435, que na presença do acetato de vinila, forneceram o acetato (**S**)-**68** com 38% de rendimento e 86% ee (via lipase R), e o triazabícclo (**R**)-**69** com 48% de rendimento e 99% ee (via Novozyme 435). Após o processo de resolução o acetato (**S**)-**68** foi convertido no triazabícclo (**S**)-**69** a partir de uma reação de saponificação com rendimento de 76%. Os compostos (**R**)-**69** e (**S**)-**69** foram então submetidos às reações de epoxidação, hidrólise e hidrazinólise descritas no trabalho anterior, sendo assim a síntese dos enantiômeros (-) e (+)-1-azafagomina foi realizada com rendimento global de 35% e 99% ee (para cada enantiômero) a partir dos intermediários (**R**)- e (**S**)-**69**. A partir da obtenção da 1-azafagomina em suas formas enantiomericamente puras ainda foi avaliado que o isômero (-) apresentou-se como o mais potente como inibidor de α - e β -glucosidade ($K_i = 6,9$ e $0,32 \mu\text{M}$, respectivamente), sendo o isômero (+) praticamente inativo ($K_i = 2,900$ e $>10.000 \mu\text{M}$).

Esquema 31 - Síntese assimétrica da Azafagomina por Bols e colaboradores**1999: Bols e colaboradores**

Síntese assimétrica da (+)- e (-)-1-Azafagomina

A síntese assimétrica mais recente da 1-azafagomina foi realizada por Alves e colaboradores em 2011 (Esquema 32). Nesse trabalho os autores exploram a utilização de um dieno quiral **73** (preparado em 6 etapas⁵⁴) na etapa da reação de Diels-Alder intermolecular, sendo obtido o cicloaduto **74** em 70% de rendimento e alta diastereosseletividade.

A partir de **74** foram necessárias 5 etapas reacionais para síntese da (-)-1-Azafagomina. A estratégia utilizada foi semelhante as relatadas anteriormente nos trabalhos de Bols e colaboradores. A diferença na estratégia empregada foi a adição de uma etapa de clivagem com trietilsilano para obtenção do triazabíciclo **75** em 61% de rendimento. As etapas seguintes envolveram as reações de epoxidação, hidrólise para abertura de epóxido, uma redução com boroidredo de sódio e por último uma etapa de hidrazinólise. Por essa abordagem (-)-1-azafagomina foi sintetizada com um rendimento global de 15% e de forma enantiomericamente pura a partir do cicloaduto.

Esquema 32 - Síntese da (-)-1-Azafagomina por Alves e colaboradores

2011: Alves e colaboradores

Tendo em vista os resultados descritos para as sínteses da 1-azafagomina e considerando as atividades biológicas apresentadas, novas propostas de síntese ainda seriam de grande valia. Devido ao grande potencial e diferentes atividades biológicas que os núcleos *N*-heterocíclicos apresentam, faz-se também necessário o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção desses compostos. Das metodologias disponíveis na literatura, as diazocetonas α,β -insaturadas se apresentam como uma alternativa, tendo em vista a variada aplicabilidade que esses blocos de construção podem apresentar.

2. OBJETIVOS

Considerando o potencial das diazocetonas α,β -insaturadas como blocos de construção versáteis na obtenção de sistemas *N*-heterocíclicos, tem-se como objetivo deste capítulo avaliar novas transformações a partir destes compostos. Sendo os focos principais:

- 1) A reação de adição de Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e hidrazinas ou hidroxilaminas, visando à preparação de hexaidropiridazinas e 1,2-oxazinanas, respectivamente.

- 2) A aplicação da metodologia descrita acima na síntese total da ($\pm$)-1-azafagomina, da (-)-1-azafagomina e de análogos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Análise retrossintética da (-)-1-Azafagomina e possíveis análogos

No intuito de realizar a síntese da (-)-1-Azafagomina e seus análogos foi realizada uma análise retrossintética de suas estruturas, a fim de se encontrar um intermediário avançado em comum. Baseado nessa análise, o núcleo de hexaidropiridazina chama a atenção devido a possibilidade de transformações que podem ser realizadas em sua estrutura. A síntese da (-)-1-Azafagomina pode ser realizada a partir desse núcleo pelas etapas chaves de formação de um sililenol éter, seguido de uma reação de hidroboração, ou pela formação de um enolato com uma concomitante α -hidroxilação (Esquema 33).

Esquema 33 - Análise retrossintética da (-)-1-Azafagomina

Tendo em vista a química que vem sendo desenvolvida em nosso grupo de pesquisa com as diazocetonas α,β -insaturadas, foi planejado usufruir da versatilidade que esses compostos apresentam na síntese de núcleos de hexaidropiridazinas, permitindo o acesso a (-)-1-Azafagomina e análogos. Imaginamos que realizando uma reação de aza-Michael com nucleófilos do tipo hidrazina sobre a diazocetona α,β -insaturada **34**, seria possível a obtenção de um aduto de aza-Michael **77** como intermediário avançado, e a partir de uma reação de inserção N-H catalisada por metal forneceria o núcleo de hexaidropiridazina **78** (Esquema 34).

Esquema 34 - Estratégia para obtenção do núcleo de hexaidropiridazina

Aplicando essa mesma abordagem com diferentes tipos de diazocetonas α,β -insaturadas seria possível a síntese de diferentes núcleos de hexaidropiridazina, isso tendo sido desenvolvida uma metodologia para a reação de aza-Michael entre as diazocetonas α,β -insaturada e hidrazinas.

3.2. Avaliação da reação de Aza-Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e hidrazinas e hidroxilaminas

Para a avaliação da reação de aza-Michael com os nucleófilos propostos, foi decidido investigar essa reação com as diazocetonas **80** e **81**. As diazocetonas em questão foram escolhidas no intuito de avaliar a influência dos grupos ligados diretamente ao sistema α,β -insaturado. Dessa forma, a síntese das diazocetonas de interesse pode ser realizada a partir de uma abordagem bem estabelecida em nosso grupo de pesquisa. A metodologia em questão é baseada na reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o composto diazofosfonato **1**, desenvolvido por Pinho e Burtoloso, e uma série variada de aldeídos.^{20,21}

Tendo isso em vista, o diazofosfonato **1** foi sintetizado a partir desse protocolo experimental com rendimento de 55%, e a sua aplicação na reação de HWE pôde ser realizada. Dois protocolos experimentais para a reação de HWE são empregados em nosso grupo de pesquisa, o primeiro utilizando NaH como base e THF como solvente à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, que apresenta bons rendimentos para uma série aldeídos, mas emprega dois equivalentes do diazofosfonato **1** (Protocolo A). O segundo protocolo emprega uma solução 0,5 M de NaOH como base e uma mistura EtOH/Água (1:1) como solvente, e apresenta melhores resultados para aldeídos aromáticos, entretanto apenas um equivalente de **1** é necessário (Protocolo B).

Com aplicação desses protocolos, a diazocetona α,β -insaturada **80** foi sintetizada a partir do butiraldeído, apresentando melhores resultados com protocolo A (rendimento de 50%). Por sua vez, a síntese da diazocetona **81** foi realizada com o emprego do benzaldeído, sendo obtida com um rendimento de 73% pelo protocolo B (Esquema 35).

Esquema 35 - Olefinação de HWE para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas.

Protocolo A: **1** (2,0 equiv.), NaH (1,0 equiv.), THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min; depois Aldeído (1,0 equiv.) $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h
Protocolo B: **1** (1,0 equiv.), NaOH (0,5 M), Aldeído (1,0 equiv.), EtOH/ H_2O (1:1)

O emprego do diazofosfonato **1** na reação de olefinação de HWE é seletivo para a formação exclusiva das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *E*, sendo esse resultado já observado com fosfonatos semelhantes na literatura.^{55–57} A formação das diazocetonas **80** e **81** foi evidenciada pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de próton e ^{13}C . Pela técnica de infravermelho é possível observar o estiramento da ligação C-N₂ característico da função diazo, próximo a 2100 cm^{-1} para as duas diazocetonas. O RMN ^1H além de apresentar os sinais condizentes para a formação das diazocetonas de interesse, ainda confirma a formação da olefina com geometria *E*, a partir dos valores da constante de acoplamento (*J*) dos hidrogênios presentes nesta ligação.²⁰ Foram observadas as constantes de acoplamento com valores de $^3J_{\text{C-H}} = 15,5\text{ Hz}$ e $15,8\text{ Hz}$, para as diazocetonas **80** e **81**, respectivamente. Sendo essas constantes de acordo com os valores relatados na literatura para olefinas *E* ($^3J_{\text{C-H}} = \sim 16,0\text{ Hz}$).

Uma vez preparadas as diazocetonas α,β -insaturadas **80** e **81**, foi dado início aos estudos da reação de aza-Michael com hidrazinas. A diazocetona **81** foi escolhida para esses testes iniciais devido ao seu fácil preparo, sendo primeiramente testadas a fenilidrazina (na sua forma livre e como cloridrato) e também o cloridrato de hidrazina (Tabela 1). Foram avaliadas diferentes bases, de levemente básicas à moderadas, para evitar uma possível degradação da diazocetona α,β -insaturada.

Tabela 1 - Testes para a reação de aza-Michael entre a diazocetona **81** e diferentes hidrazinas

Reaction scheme: Diazocetone **81** (Ph-CH=CH-C(=O)-CHN₂) reacts with a hydrazine derivative $\text{R}-\text{NH}-\text{NH}-\text{R}'$ in the presence of a base and solvent to form the aza-Michael adduct **82** (Ph-CH(R-NH-NH-R')-CH₂-C(=O)-CHN₂).

Entrada ^a	Hidrazina ^b	Base (equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento
1		-	Et ₂ O	48	<10%
2	Ph H ₂ N-NH	Et ₃ N (1,5)	THF	24	<10%
3		Et ₃ N (1,5)	Et ₂ O	48	20%
4		DBU (0,5)	THF	12	Mistura complexa
5	Ph H ₂ N-NH · HCl	Et ₃ N (6,5)	THF	24	0
6		DBU (1,5)	THF	12	Mistura complexa
7		Et ₃ N (6,5)	CH ₂ Cl ₂	24	0
8		DBU (10,5)	THF	12	Mistura complexa
9	H ₂ N-NH ₂ · 2HCl	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂	20	0
10		Na ₂ CO ₃ (10,5)	EtOH	24	0
11 ^c		Et ₃ N/NaHCO ₃	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH	24	0
12 ^c		Et ₃ N/NaHCO ₃	H ₂ O/MeOH	24	0

[a]= Reações realizadas à temperatura ambiente | [b]= Testes realizados com 5,0 equivalentes da hidrazina | [c]= Testes realizados com 1,5 equivalentes de Et₃N e 10,5 de NaHCO₃.

A realização da reação aza-Michael sem a presença de base (Entrada 1) levou a formação do aduto **82a** com um rendimento inferior a 10%, sendo que no período de 48 horas ainda era observado o material de partida. Uma variação dos solventes foi realizada de maneira a se obter uma solução reacional homogênea, principalmente quando foram empregados cloridratos de hidrazinas (Entrada 11 e 12). Para as condições testadas foi observada a formação de misturas complexas (Entradas 4, 6 e 8) ou a recuperação do material de partida, sem a evidência da formação de outros produtos (Entradas 5, 7, 9, 10, 11 e 12).

A condição experimental empregada na entrada 3 não apresentou a formação de uma mistura complexa de produtos, como observado em outras entradas, sendo ainda constatada a formação do aduto de aza-Michael desejado por análise de RMN de ¹H. Entretanto, quando a mistura reacional foi submetida a purificação por cromatografia *flash* de coluna (Silica gel 60/basificada com Et₃N) foi observada a formação de novos produtos por análise de placa de CCD, possivelmente resultantes da degradação do produto de interesse na fase estacionária.

Na tentativa de solucionar o problema da purificação foram realizadas diferentes purificações, variando parâmetros como o fluxo de solvente, a acidez da sílica e a fase estacionária utilizada (Alumina neutra). Foi observado um padrão de degradação bem próximo ao já observado, sendo o aduto **76** isolado com um rendimento de 20% para a melhor purificação realizada (Silica gel, 2% Et₃N).

Os testes realizados para a reação de aza-Michael de hidrazinas sobre a diazocetona α,β -insaturada **80** apresentaram resultados semelhantes (Tabela 2). Foram avaliados

diferentes solventes com relação aos previamente testados, mas tal mudança não acarretou na formação do produto de interesse em melhores rendimentos (Entradas 5, 6, 9, 10). Utilizando a fenilidrazina em sua forma livre, com solventes como THF e Et₂O foi observado a formação do aduto de aza-Michael **83a** em quantidade muito pequena, com um rendimento inferior a 10% (Entradas 7 e 8).

Tabela 2 - Testes para a reação de aza-Michael entre a diazocetona **80** e diferentes hidrazinas

80 $\xrightarrow[\text{Base, Solvente}]{\text{R-NH-NH-R'}}$ 83

Entrada ^a	Hidrazina ^b	Base (Equiv.)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento
1		Et ₃ N (5,0)	THF	48	<10%
2		DBU (5,0)	THF	12	Mistura complexa
3		Et ₃ N (5,0)	THF	48	<10%
4		DBU (5,0)	THF	12	0
5		Et ₃ N (5,0)	MeOH	48	0
6		Et ₃ N (5,0)	MeCN	48	0
7		Et ₃ N (5,0)	THF	48	<10%
8		Et ₃ N (5,0)	Et ₂ O	48	<10%
9		Et ₃ N (5,0)	MeOH	48	0
10		Et ₃ N (5,0)	MeCN	48	0

[a]= Reações realizadas à temperatura ambiente | [b]= Testes realizados com 5,0 equivalentes da hidrazina

A avaliação da reação de aza-Michael em diazocetonas α,β -insaturadas empregando hidroxilamina como nucleófilo foi realizada de forma paralela ao estudo com hidrazinas. Para realização desses testes foi escolhido cloridrato de hidroxilamina (NH₂OH·HCl), sendo a reação de aza-Michael investigada sobre a diazocetona α,β -insaturada **81** (Tabela 3).

Tabela 3 - Condições experimentais testadas na reação de Aza-Michael com hidroxilamina

81 $\xrightarrow[\text{Base, Solvente}]{\text{H}_2\text{N-OH} \cdot \text{HCl}}$ 84

Entrada ^{a,b}	Base	Solvente	Concentração	Tempo (h)	Rendimento
1	Et ₃ N	Et ₂ O	0,1 M	48	0
2	Et ₃ N	MeOH/H ₂ O (2:1)	0,1 M	48	0
3 ^c	Et ₃ N/NaHCO ₃	MeOH/H ₂ O (2:1)	0,1 M	48	Mistura complexa
4 ^c	Et ₃ N/NaHCO ₃	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH (2:1)	0,1 M	48	Mistura complexa
5 ^c	Et ₃ N/NaHCO ₃	MeOH/H ₂ O (2:1)	0,3 M	16	Mistura complexa
6	NaHCO ₃	MeOH/H ₂ O (2:1)	0,1 M	16	Mistura complexa

[a]= Reações realizadas à temperatura ambiente | [b]= Testes realizados com 5,0 equivalentes da hidroxilamina | [c]= Testes realizados com 1,5 equivalentes de Et₃N e 5,1 de NaHCO₃.

Em um primeiro teste com o cloridrato de hidroxilamina, foi empregada a condição experimental testada com as hidrazinas onde foi possível se observar a formação do aduto de aza-Michael. Com o emprego dessa condição (Entrada 1) não foi observada a formação de nenhum produto, sendo recuperado o material de partida. Cogitando que ausência da formação de produtos poderia estar relacionada a solubilidade do cloridrato de hidroxilamina, passou a ser empregado misturas de solventes em que fosse possível a solubilização tanto da hidroxilamina quanto da diazocetona **81**.

Utilizando trietilamina (Et_3N) como base e uma mistura de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) como solvente, ainda não foi possível observar a formação de nenhum produto, sendo também recuperado o material de partida (Entrada 2). Na tentativa de neutralizar o cloridrato de hidroxilamina, foi empregado bicarbonato de sódio (NaHCO_3) como aditivo as reações (Entradas 3-6), entretanto para estas condições foi observado a formação de mistura complexas e de difícil separação. Análise de RMN de ^1H da mistura reacional de algumas dessas reações apresentaram sinais que indicam a formação do produto desejado, mas quando foram submetidas a purificação por cromatografia de coluna (Sílica gel 60/basificada com Et_3N) novos produtos de degradação foram observados.

Os baixos rendimentos encontrados para as reações de aza-Michael com hidrazinas e hidroxilaminas sobre as diazocetonas α,β -insaturadas nos surpreenderam, uma vez que esta mesma reação quando realizada como aminas primárias e secundárias apresentou bons resultados.^{28,30} Imaginamos que a reação com hidrazinas e hidroxilaminas seria realizada com resultados ainda melhores devido ao maior caráter nucleofílico que essas moléculas apresentam (em comparação com aminas) devido ao efeito alfa.^{42,43}

Uma vez que as melhores condições reacionais para a formação dos adutos de aza-Michael nos testes com hidrazinas apresentaram baixos rendimentos, não ficou evidente se isso seria algo intrínseco da reação ou resultante de um processo de degradação durante a purificação. Foram então planejados novos testes de otimização para a reação em questão, todavia foi decidido realizar uma abordagem alternativa para o cálculo do rendimento das reações testadas, utilizando a análise de RMN ^1H quantitativo (Tabela 4).

Inicialmente diferentes bases para a reação de aza-Michael foram reavaliadas, das bases testadas Et_3N (Entrada 1), DIPEA (Entrada 3) e DABCO (Entrada 4) apresentaram os melhores resultados para a formação do aduto **82a**, com rendimentos de 46%, 44% e 50%, respectivamente. Fazendo uma comparação entre o rendimento obtido para **82a**, via RMN quantitativo, com o uso de Et_3N (Entrada 1) e o rendimento isolado dessa condição (Entrada 3, Tabela 1) é possível observar uma queda significativa no rendimento, possivelmente devido a degradação do aduto de Michael na fase estacionária.

Em seguida procurou-se diminuir os equivalentes de fenilidrazina empregados na reação. Quando três equivalentes da hidrazina foram empregados, houve um aumento no

rendimento para obtenção do aduto **82a** utilizando Et₃N como base (Entrada 5), mas quando DIPEA e DABCO foram empregados houve uma queda no rendimento (Entradas 6 e 7).

Tabela 4 - Otimização da reação de aza-Michael entre a diazocetona **81** e fenilidrazina

Entrada	Hidrazina	Base (equiv)	Solvente	Tempo	Temperatura	Rendimento ^c
1^a	5,0	Et ₃ N (1,5)	Et ₂ O	48 h	t.a.	46%
2^a	5,0	DBU (1,5)	THF	24 h	t.a.	<10%
3^a	5,0	DIPEA (1,5)	Et ₂ O	48 h	t.a.	44%
4^a	5,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	24 h	t.a.	50%
5^a	3,0	Et₃N (1,5)	Et₂O	48 h	t.a.	58%
6^a	3,0	DIPEA (1,5)	Et ₂ O	48 h	t.a.	38%
7^a	3,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	24 h	t.a.	47%
8^a	1,5	Et₃N (1,5)	Et₂O	48 h	t.a.	51%
9^b	0,8	Et ₃ N (1,5)	Et ₂ O	48 h	t.a.	33%
10^a	2,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	24 h	t.a.	54%
11^a	1,5	DABCO (1,5)	Et ₂ O	24 h	t.a.	48%
12^b	5,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	24 h	t.a.	48%
13^b	1,5	DABCO (1,5)	Et ₂ O	18 h	65 °C	52%
14^b	3,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	18 h	65 °C	48%
15^b	5,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	18 h	65 °C	57%
16^b	1,5	DABCO (1,5)	Et ₂ O	20 h	95 °C	34%
17^b	3,0	DABCO (1,5)	Et₂O	5 h	95 °C	57%
18^b	5,0	DABCO (1,5)	Et ₂ O	3 h	95 °C	56%
19^b	5,0	DABCO (1,5)	ACN	3 h	95 °C	14%
20^b	5,0	DABCO (1,5)	Tolueno	3 h	95 °C	Mistura complexa

[a]= reação realizada à concentração de 0,8 M | [b]= reação realizada à concentração de 0,4 M | [c]= Calculado por RMN de ¹H quantitativo, padrão interno= 1,3,5-trimetóxi-benzeno

A quantidade mínima de hidrazina necessária para a obtenção do aduto **82a** sem decair de forma considerável o rendimento foi de 1,5 equivalentes para as bases Et₃N (Entrada 8) e DABCO (Entrada 11), com rendimentos de 51% e 48%, respectivamente.

Uma vez assegurada a quantidade mínima de hidrazina e a melhor base a ser empregada na reação de aza-Michael, foi então decidido avaliar diferentes condições para tentar diminuir o tempo reacional. Decidiu-se então realizar a reação sob aquecimento com emprego de um tubo selado. Para realizar tal abordagem primeiramente foi avaliado se uma diluição da reação afetaria de alguma forma o rendimento, no intuito de poder trabalhar com

uma quantidade razoável de solvente a ser refluxado. Dessa forma a reação de aza-Michael foi realizada com o dobro de solvente, e por comparação das entradas 4 e 13 a diferença de rendimento foi pequena.

A reação foi inicialmente realizada à 65 °C, baseada na entrada 11, sendo observado um leve aumento no rendimento (52%) e uma diminuição no tempo reacional para 18 horas (Entrada 13). Com o aumento da temperatura para 95 °C houve uma queda significativa no rendimento da reação (34%), provavelmente devido ao aquecimento a uma temperatura elevada por um longo período reacional (Entrada 16). Na tentativa de diminuir o tempo reacional sem o decaimento do rendimento da reação, foi decidido aumentar o número de equivalentes de hidrazina. Foi observado uma diminuição no tempo reacional da reação quando 3 ou 5 equivalentes da hidrazina foram empregados (Entradas 17 e 18).

Das condições testadas as entradas 5, 8, 10 e 17 apresentaram os melhores resultados. Com relação ao número de equivalentes de hidrazina foi possível realizar a reação com 1,5 à 2,0 equivalentes, nos períodos de 24 e 48 horas, dependendo da base empregada (Entradas 8 e 10). Quando realizada sob aquecimento à 95 °C foi observada uma diminuição no tempo de reação para 3 ou 5 horas, entretanto mais equivalentes de hidrazinas foram necessários (Entrada 17 e 18).

Uma vez que a mistura reacional foi devidamente purificada, o aduto **82a** foi isolado com um rendimento de 46% (Condição da Entrada 17). Diferente das outras purificações, o diferencial foi o aumento do fluxo de solvente durante a cromatografia *flash* de coluna em Silica gel 60, diminuindo a degradação de **82a** por um menor tempo de retenção dentro da coluna.

A partir dos resultados de otimização obtidos na tabela 4, o cloridrato de hidrazina foi submetido a condição da entrada 17, visando a expansão do escopo de possíveis adutos de aza-Michael. Imaginamos que devido ao aquecimento empregado nessa condição uma melhor solubilização da hidrazina ocorreria, diferente do que observado em outras tentativas (Entrada 5, Tabela 1). Entretanto, a reação não levou a formação do aduto de aza-Michael desejado em bons rendimentos, onde foi observado a sua formação com um rendimento inferior à 10% (Esquema 36).

Esquema 36 - Reação de aza-Michael entre o cloridrato de hidrazinas e diazocetonas

As diazocetonas **80** e **85** também foram avaliadas nas condições previamente otimizadas da reação de aza-Michael (Tabela 5). Para essas diazocetonas a condição experimental utilizando DABCO como base e aquecimento à 95 °C não apresentou um comportamento semelhante ao da diazocetona **81** (Entradas 1 e 4). Foi observada a formação de uma mistura complexa de compostos, provavelmente resultantes de um processo de degradação das diazocetonas e seus respectivos adutos de aza-Michael. Quando realizada a uma menor temperatura (65 °C) foi observado o mesmo resultado para a diazocetona **80** (Entrada 2). Quando as reações foram realizadas à temperatura ambiente (Entradas 3 e 4) foi observada a formação de produtos correspondentes aos aduto **83a** e **86a**, porém com um rendimento inferior à 10%.

Tabela 5 - Testes da reação de aza-Michael entre diferentes hidrazinas e diazocetonas

Entrada	Diazocetona	Condição	Rendimento
1	 80	DABCO Et ₂ O, 95 °C, 5 h	Mistura complexa
2		DABCO Et ₂ O, 65 °C, 5 h	Mistura complexa
3		DABCO Et ₂ O, t.a., 24 h	<10%
4	 85 R = <i>p</i> -NO ₂ -Ph	DABCO Et ₂ O, 95 °C, 5 h	Mistura complexa
5		DABCO Et ₂ O, t.a., 24 h	<10%

Devido os resultados obtidos para a reação de aza-Michael foi decidido avaliar a construção do núcleo de hexaidropiridazinas utilizando como modelo o aduto de aza-Michael derivado da diazocetona α,β -insaturada **81**.

3.3. Estudos visando a síntese de núcleos hexaidropiridazinas

A primeira abordagem investigada para a síntese dos núcleos de hexaidropiridazinas foi a realização de um processo “one-pot” para as reações de aza-Michael, e inserção N-H intramolecular catalisada por metal. Por essa abordagem a reação de aza-Michael seria realizada até ser observado o total consumo da diazocetona α,β -insaturada, em sequência o bruto reacional seria submetido as condições experimentais para a reação de inserção N-H. A reação de aza-Michael foi realizada para as diazocetonas **80** e **81**, com base na condição experimental previamente otimizada. As condições testadas para inserção N-H foram baseadas em protocolos experimentais já descritos para substratos semelhantes (Tabela 6).

Tabela 6 - Abordagem *one-pot* para a síntese dos núcleos de hexaidropiridazinas

Entrada	Condição	Tempo (min)	Concentração	Rendimento
1	Cu(acac) ₂ (10 mol%) Benzeno, refluxo	5	0,07 M	Mistura complexa
2	Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	120	0,07 M	Mistura complexa
3	Rh ₂ (tfa) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	60	0,07 M	Mistura complexa

Para a diazocetona **81** as condições testadas para a reação de inserção N-H não apresentaram bons resultados. Foram testados catalisadores metálicos de cobre e ródio, que são conhecidos por sua aplicação em diferentes tipos de inserções. Para as condições empregando Cu(acac)₂ foi necessário o aquecimento da reação devido a sua menor reatividade, mesmo com pouco tempo sobre refluxo (aproximadamente 5 minutos) já era observada uma mistura complexa de compostos (Entrada 1). Por sua vez quando a reação foi realizada a temperatura ambiente não foi observado o consumo das diazocetonas **81**, nem a formação de novos produtos (Entradas 2 e 3).

A formação de misturas complexas nas condições testadas para a reação de inserção N-H para a diazocetona **81** pode ser atribuída a quantidade excessiva de reagentes vindos da

reação de aza-Michael. Dessa forma também foram avaliadas condições para a reação de inserção N-H com o aduto de aza-Michael **82a** isolado (Tabela 7).

Das condições testadas, as reações realizadas sobre aquecimento ou a temperatura ambiente apresentaram um resultado semelhante para os catalisadores testados (Entradas 1 à 3), sendo observada a formação de uma mistura complexa de produtos. Apesar purificação dessas reações não foi possível afirmar com certeza a formação do núcleo de hexaidropiridazina.

Tabela 7 - Testes da reação de inserção N-H a partir do aduto de aza-Michael **82a**

Entrada	Condição	Tempo (min)	Concentração	Rendimento
1	Cu(acac) ₂ (10 mol%) Benzeno, refluxo	5	0,07 M	Mistura complexa
2	Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%) benzeno, refluxo	5	0,07 M	Mistura complexa
3	Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	120	0,07 M	Mistura complexa

Devido os resultados obtidos para os testes de inserção, foi decidido inverter abordagem inicial para a síntese dos núcleos de hexaidropiridazinas, realizando primeiramente uma inserção N-H intermolecular para obtenção de intermediários β-cetodrazinas, seguida da reação de aza-Michael intramolecular (Esquema 37).

Esquema 37 - Estratégia para síntese dos núcleos de hexaidropiridazinas via inserção N-H e reação de aza-Michael intramolecular

Os testes para a reação de inserção N-H intermolecular entre a fenilhidrazina e as diazocetonas α,β -insaturadas **80** e **81** foram realizados, sendo avaliadas diferentes condições experimentais (Tabela 8). As condições de inserção N-H testadas não apresentaram resultados promissores para a versão intermolecular. Para os testes realizados foi observado o mesmo padrão de mistura complexa, mesmo quando foram utilizadas condições brandas (Entradas 3, 4 e 6). Algumas dessas misturas foram submetidas à purificação por cromatografia de coluna, mas produtos foram isolados em quantidades pequenas e os espectros de RMN ^1H se mostraram inconclusivos.

Tabela 8 - Testes para a reação de inserção N-H intermolecular entre diazocetonas e hidrazinas

Entrada	Diazocetona	Condição	Concentração	Rendimento
1		Cu(acac) ₂ (10 mol%) Benzeno, refluxo	0,07 M	Mistura complexa
2		Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%) Benzeno, refluxo	0,07 M	Mistura complexa
3		Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	0,07 M	Mistura complexa
4		Rh ₂ (tfa) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	0,07 M	Mistura complexa
5		Cu(acac) ₂ (10 mol%) Benzeno, refluxo	0,07 M	Mistura complexa
6		Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%) DCM, t.a.	0,07 M	Mistura complexa

Uma que vez os resultados para a inserção N-H tanto na versão intramolecular quanto na versão intermolecular não foram promissores para síntese dos intermediários desejados, foi realizada uma diferente abordagem para a obtenção dos núcleos de hexaidropiridazinas. Foi cogitado que a mudança da etapa de inserção N-H pelo rearranjo Wolff fotoquímico poderia fornecer um análogo do núcleo hexaidropiridazina, cuja aplicabilidade na síntese da Azafagomina e análogos ainda seria factível (Esquema 38).

Esquema 38 - Estratégias para obtenção dos núcleos hexaidropiridazinas via inserção N-H e rearranjo de Wolff

Dessa forma foi empregada a condição experimental otimizada para a reação de aza-Michael com a diazocetona α,β -insaturada **81**, entretanto com uma pequena mudança no processo de tratamento da reação *work-up*. Uma vez que o total consumo da **81** foi observada por CCD, a mistura reacional foi filtrada rapidamente em uma pequena quantidade de Silica gel 60, apenas para a remoção do excedente de hidrazina e DABCO. Uma vez sendo realizado esse procedimento, o material obtido foi filtrado e submetido ao rearranjo de Wolff em uma bancada fotoquímica, com irradiação de luz UV gerada por uma lâmpada de arco de xenônio Osram 150.

Diferente das condições de inserção N-H, o rearranjo de Wolff fotoquímico não apresentou a formação de uma mistura complexa de produtos, sendo observado o total consumo do aduto de aza-Michael e a formação de um produto majoritário que pode ser isolado por cromatografia de coluna. Devido a presença dos dois nitrogênios provenientes da hidrazina, a ciclização a partir do intermediário ceteno formado pode ocorrer por duas vias reacionais: Uma ciclização do tipo 6-exo-dig, para a formação do núcleo hexaidropiridazina **80**, ou uma ciclização 5-exo-dig para a formação de uma *N*-fenil pirrolidinona **91** (Esquema 39).

Esquema 39 - Possibilidades de ciclização a partir do intermediário ceteno formado no rearranjo de Wolff

Pelas análises de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foi possível confirmar o isolamento do produto de forma pura, com um rendimento de 61%. Apesar da similaridade estrutural entre o núcleo de hexaidropiridazina **90** e da *N*-fenil pirrolidinona **91**, a análise de espectroscopia de infravermelho foi de grande importância para a determinação da estrutura formada. Quando foi realizada a análise de infravermelho do produto isolado foi observada uma banda de absorção em 1698 cm^{-1} , sendo referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ da função carbonila presente na estrutura da molécula. Realizando uma busca na literatura^{30,58-64} de alguns análogos de núcleos hexaidropiridazina e *N*-fenil pirrolidinona, foi observado que para os núcleos de hexaidropiridazina o estiramento característico da ligação $\text{C}=\text{O}$ é na faixa $1658\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ para diferentes exemplos encontrados. Já para os núcleos análogos *N*-fenil pirrolidinona apresentaram esse estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ na faixa de $1680\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$, na qual o estiramento equivalente encontrado para o produto isolado se insere (Figura 6).

Para comparação dos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C foram empregados como modelos os núcleos de hexaidropiridazina e pirrolidinonas. Para os exemplos encontrados na literatura os dois núcleos apresentam um padrão de espectro muito similar, quando averiguado as informações no espectro de RMN de ^1H de alguns análogos pirrolidinonas foi possível observar a presença de um sinal característico com multiplicidade de duplete de duplete (dd), com deslocamento químico (δ) na faixa de $4,50\text{--}4,30\text{ ppm}$ e constantes de acoplamento (J) na média de $8,1$ e $5,4\text{ Hz}$. Esse sinal é referente ao hidrogênio presente no carbono que apresenta o grupo fenil como substituinte. No produto isolado foi observado um sinal em $4,88\text{ ppm}$ como um dd, $^3J_{\text{C-H}} = 7,6$ e $4,6\text{ Hz}$, e apesar da pequena diferença nos valores de deslocamento químico e constante de acoplamento, com relação às pirrolidinonas ($^3J_{\text{C-H}} = 8,1$ e $5,5\text{ Hz}$), estes se apresentaram mais próximos quando comparados

por exemplo com um análogo de hexaidropiridazina que para um hidrogênio similar apresenta-se como um dd, $^3J_{C-H} = 10,0$ e $7,0$ Hz.

Figura 6 - Comparação dos dados espectroscópicos entre o produto isolado **91** e os núcleos de hexaidropiridazinas e pirrolidinonas⁶⁵⁻⁶⁷

Tendo em vista a comparação dos dados espectroscópicos do produto isolado e os núcleos de hexaidropiridazina, pirrolidinona e *N*-fenil pirrolidinona foi concluído que o rearranjo de Wolff fotoquímico levou a formação do núcleo de *N*-fenil pirrolidinona **91**, via uma reação de ciclização 5-*exo*-dig. O núcleo obtido ainda pode ser convertido em pirrolidinonas a partir da clivagem da porção hidrazina, apesar dessa abordagem ser interessante, nosso grupo de pesquisa já havia descrito a aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas na síntese de pirrolidinonas.³⁰ Dessa forma não se julgou viável o emprego do aduto de aza-Michael **82a** e possíveis análogos na síntese de pirrolidinonas, uma vez que essa abordagem seria mais longa do que a previamente descrita.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na utilização de hidrazinas e hidroxilaminas como nucleófilos na reação de Aza-Michael sobre diazocetonas α,β -insaturadas apresentou melhores resultados para as hidrazinas. Foi possível a síntese de um aduto de aza-Michael **82a**, com um rendimento considerável de 46%, entretanto, sua aplicação nas reações para a formação do núcleo de hexaidropiridazinas não ocorreu como planejado inicialmente, sendo ainda necessárias novas investigações para o seu favorecimento.

Para a reação da ciclização via inserção N-H, mistura complexas de compostos foram observadas para as condições testadas, isso pode ser atribuído à competição pelas reações de ciclização 5- e 6-exo-trig pela presença dos dois átomos de nitrogênio provenientes da função hidrazina, além disso, ainda seria possível a competição pelas reações de inserção N-H intra e intermolecular.

A estratégia de obtenção do núcleo de hexaidropiridazina via o rearranjo de Wolff fotoquímico favoreceu a formação da *N*-fenil pirrolidinona **91**, com um rendimento de 61% a partir de uma ciclização 5-exo-dig. Apesar do potencial da aplicação de **91** na síntese de derivados de pirrolidinonas, essa abordagem não se mostrou promissora, uma vez que a aplicação de diazocetonas para construção desse núcleo já havia sido realizada em nosso grupo de pesquisa.

Tendo isto em vista os núcleos de hexaidropiridazinas não foram obtidos pela estratégia planejada, e a síntese da 1-Azafagomina e análogos não foi realizada. Entretanto com o desenvolvimento de uma metodologia que favoreça a ciclização 6-exo-dig, no rearranjo de Wolff, a estratégia planejada ainda se mostra possível para a obtenção desses núcleos.

CAPÍTULO II

**Síntese de sistemas *N*-heterocíclicos bicíclicos a partir do
emprego de diazocompostos como intermediários
avançados**

1. INTRODUÇÃO

1.1. Alcaloides indolizidínicos e pirrolizidínicos: Propriedades e aplicações em síntese

Os alcaloides, de uma forma geral, são substâncias conhecidas por sua atividade biológica desde o princípio da civilização mundial, sendo encontradas em diversas espécies de organismos terrestre e marinhos.⁶⁸ Desde os primeiros relatos do isolamento desses compostos, nos trabalhos pioneiros de Sertürner⁶⁹ (isolamento da morfina) e Pelletier-Caventou⁷⁰ (isolamento da cafeína, estriquinina e a quinina), o interesse pela síntese de diferentes classes de alcaloides vem chamando à atenção de diversas áreas da ciência. Tal interesse pode ser atribuído a diversidade de atividades biológicas encontrada nesses compostos.

A primeira definição do termo “alcaloide” foi realizada no ano de 1819 pelo químico alemão Carl F. W. Meissner, e desde essa época diferentes definições foram estabelecidas para esses compostos dependendo das áreas de conhecimento. Meissner definiu alcaloides como compostos que aparentam ser alcalinos, e o nome alcaloide foi atribuído por essa comparação, “*Like Alkali*” = “*Alkaloid*”.^{71,72} Apesar da definição de Meissner ter a sua importância na história da química de alcaloides, esta se apresenta é muito abrangente, de tal forma que em 1995 a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) definiu alcaloides como:

Compostos nitrogenados básicos (principalmente heterocíclicos) que ocorrem principalmente no reino vegetal (mas não excluem aqueles de origem animal). Aminoácidos, peptídeos, proteínas, nucleotídeos, ácidos nucléicos, amino açúcares e antibióticos normalmente não são considerados alcaloides. Por extensão, certos compostos neutros biogeneticamente relacionados aos alcaloides básicos são incluídos.⁷³

Das diversas classes de alcaloides existentes na natureza, os que possuem os núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos chamam a atenção pela variedade de compostos encontrados e o seu potencial biológico e medicinal (Figura 7). As indolizidinas são *N*-heterocíclis do tipo azabíclo[4.3.0]nonano que são encontrados em diferentes fontes na natureza, como na secreção na pele de anfíbios, plantas, fungos e etc. Essa classe de *N*-heterocíclo apresenta atividades biológicas diversificadas, como por exemplo anticâncer, antioxidante, inibidora do HIV, entre outras.^{74,75}

As pirrolizidinas por sua vez apresentam uma estrutura similar aos núcleos indolizidínicos, sendo classificadas como um azabiciclo[3.3.0]octano. Estas se apresentam de forma mais variada na natureza, sendo encontrada principalmente em espécies de plantas leguminosas e flores, mas também em espécies de sapos e insetos. As principais atividades biológicas comumente encontradas nesses núcleos são as propriedades antifúngica, antimicrobiana e inibidora de β -glicosidase, entre outras.⁷⁵⁻⁷⁹

Figura 7 - Exemplos de atividades biológicas encontradas em núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos

A complexidade dos alcaloides indolizidínicos e pirrolizidínicos é variada, sendo encontrada compostos com estrutura simples a mais complexa. Com relação aos núcleos indolizidínicos a Coniceína é a que apresenta a estrutura mais simples, sendo um biciclo de nitrogênio com anéis de 6 e 5 membros insaturados fundidos (Esquema 40). A primeira síntese desse alcaloide foi realizada por Löffler e Fluegel⁸⁰ em 1909, a partir da reação da piperidina substituída **98** com pentóxido de fosforo sob aquecimento, desde então diferentes estratégias sintéticas foram realizadas na obtenção de núcleo.

No que se diz respeito aos núcleos pirrolizidínicos o que apresenta estrutura mais simples encontrada é a pirrolizidina **100**, contendo apenas dois anéis de 5 membros insaturados fundidos (Esquema 40). Sua primeira síntese foi realizada em 1939 por Prelog e Heimbach⁸¹, a partir da reação entre o hidrobrometo **99** e hidróxido de sódio.

Esquema 40 - Síntese dos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos mais simples**1909: Löffler e Fluegel***Síntese da δ -Coniceína* **1939: Prelog e Heimbach***Síntese do núcleo azabiciclo[3.3.0]octano*

Com o desenvolvimento de diferentes abordagens para a construção desses *N*-heterocíclicos, sínteses de alcaloides mais complexos começaram a realizadas, permitindo que novas metodologias fossem desenvolvidas ao longo dos anos. Um dos pontos de maior importância na síntese desses compostos é a estratégia empregada na construção da unidade bicíclica. Devido ao significativo número de metodologias e trabalhos de síntese envolvendo a construção desses núcleos, serão abordadas metodologias gerais que permitam a sua síntese de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos de forma direta, e com uma possível aplicação na síntese total de alcaloides naturais.

Correia e colaboradores relataram uma estratégia interessante para construção dos núcelos indolizidínicos e pirrolizidínicos, mostrando a sua versatilidade na síntese de total de dois alcaloides (Esquema 41).⁸² No trabalho em questão, foi realizada a síntese da indolizidina **107a** e da pirrolizidina (+/-)-Platinecina **107b**, a partir do emprego de uma reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e alquil cetenos.

Para a síntese da indolizidina **107b** os autores realizaram a reação de cicloadição [2+2] entre o enecarbamato **103** e o ceteno **102a**, formado *in situ* a partir de **101a**, sendo formado o aza-biciclo **104a** formado com rendimento de 59% e de forma majoritária para obtenção do cicloaduto **endo-104a**. Esse intermediário foi submetido a reação de expansão de anel de Baeyer-Villiger, sendo obtido γ -butirolactona **105a** com um rendimento de 83%. Com a realização da remoção do grupo Cbz, para formação do aza-triciclo **106a**, e reação de redução, a indolizidina **107a** foi sintetizada com um rendimento global de 57% a partir o cicloaduto **104a**.

A síntese da (+/-)-Platinecina **107b** foi realizada a partir de uma estratégia análoga, sendo obtido esse alcaloide pirrolizidínico com um rendimento global de 31%, a partir do ciclo aduto **104b**.

Esquema 41 - Síntese da indolizidina **107a** e (+/-)-Platinecina **107b** por Correia e colaboradores

No intuito de desenvolver uma metodologia direta para obtenção de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos, Vassilikogiannakis e colaboradores se basearam na reação de foto-oxidação de furilalquil-aminas, através de uma elegante reação em cascata (Esquema 42).⁸³ Para a avaliação da reação a condição inicial avaliada foi irradiação da solução reacional com luz visível, na presença de um fotossensibilizador (FS), uma base, dimetilsulfeto (SMe₂) e um fluxo de oxigênio pela reação. Os autores observaram que dependendo do fotossensibilizador empregado os núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos poderiam ser obtidos na forma de pirrolizidinonas **110** e indolizidinona **111**, ou nas suas formas análogas oxidadas **112** e **113**, respectivamente.

Ao ser empregado o fotossensibilizador *Rose Bengal* na condição mencionada, as pirrolizidinonas **110a-f** e indolizidinonas **11a-f** foram obtidas com rendimentos de 62-71% e 52-62%, respectivamente. Para obtenção desses mesmo núcleos em sua forma oxidada foi

utilizado o fotossensibilizador azul de metileno. A partir da metodologia estabelecida, os autores ainda realizaram a síntese de 7 produtos naturais contendo os núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos, em três etapas a partir de suas respectivas indolizidinonas e pirrolizidinonas

Esquema 42 - Síntese dos núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos por Vassilikogiannakis e colaboradores

Aplicação em sínteses totais:

Outra abordagem direta para a construção rápida de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos foi recentemente desenvolvida por Yang e colaboradores.⁸⁴ Tendo como base a catálise metálica, os autores se basearam na reação de ciclização oxidativa aeróbica de

alquenil amidas, catalisada por paládio, na síntese direta de derivados desses núcleos (Esquema 43). O conceito principal do trabalho foi a realização de ciclizações em cascata com assistência do catalisador de paládio, utilizando oxigênio molecular como um oxidante verde. A partir da condição experimental otimizada os autores realizaram a síntese de 14 exemplos de *N*-heterocíclicos, incluindo os núcleos bicíclicos indolizidínicos (58-73%), pirrolizidínicos (38-74%) e um sistema azatricíclico.

Esquema 43 - Metodologia de Yang e colaboradores para a síntese de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos

Klitzke e Pilli utilizaram uma interessante estratégia para a construção de núcleos indolizidínicos hidroxilados.⁸⁵ Os autores realizaram a síntese de três alcaloide indolizidínicos, a (1*S*,8*aR*) 1-hidroindolizidina **121**, Lentiginosina **122a** e 8*a-epi*-lentiginosina **122b**, tendo como etapa chave uma reação de alilação diastereosseletiva de um intermediário *N*-aciliminio cíclico (Esquema 44). Os intermediários chaves **118a** e **118b** foram preparados em poucas etapas a partir dos ácidos maléico e tartárico, respectivamente, passando por intermediários do tipo *N*-alil lactamas (**117a/117b**) e por reações redução e acetilação.

Para a etapa de alilação, os autores realizaram um estudo extenso de fatores que poderiam favorecer a formação do diastereoisômero *trans* de interesse para síntese das indolizidininas. Foram avaliados a influência de grupos protetores (Acil e TBS), diferentes ácidos de Lewis e nucleófilos. O melhor resultado obtido foi para o substrato **118a**, sendo obtido seu respectivo produto alilado com um rendimento de 83% e razão *cis:trans* de 1:7.

Uma vez obtido, esse intermediário foi submetido às reações de metátese de olefinas e hidrogenação/redução para obtenção da indolizidina **121** com um rendimento global de 38% a partir do intermediário **117a**.

As indolizidinas **122a** e **122b** foram obtidas com uma estratégia semelhante, a partir do intermediário **119b**, obtido após a etapa de alilação com um rendimento de 89%. A mistura na proporção de 1:1 dos diastereoisômeros *cis/trans* de **119b** foi submetida à reação de metátese de olefinas, seguida da etapa de hidrogenação/redução. Com essa abordagem as indolizidinas **122a** e **122b** foram obtidas com rendimento global de 24 e 18%, respectivamente, a partir da imida **117b**.

Esquema 44 - Síntese de indolizidinas hidroxiladas por Klitzke e Pili

O desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitam a obtenção desses núcleos de forma enantio- e/ou diastereosseletiva também apresenta uma grande relevância. Com o foco na síntese de núcleos indolizidínicos, Seidel e colaboradores⁸⁶ relataram uma

metodologia direta para a construção de *N*-heterocícos bicíclicos em apenas uma etapa reacional.

Os autores realizaram a síntese de um escopo variado de núcleos indolizidínicos e quinolizidínicos, a partir de uma reação de anelação descarboxilativa de α -amino ácidos com β -cetoaldeídos (Esquema 45). O trabalho teve como base a formação de um ílideo azometino como intermediário reativo, a partir de um processo de descarboxilação. Em sequência via reações de protonação, formação de um intermediário enolato e uma adição nucleofílica, o segundo anel da unidade bicíclica é formado.

Para a síntese das indolizidinas **124a-k**, os autores empregaram o amino ácido *L*-prolina na melhor condição experimental otimizada, sendo obtido uma série de indolizidinonas com rendimento entre 54-86%, e em alguns casos boas razões diastereoisoméricas.

Esquema 45 - Metodologia de preparo e exemplos de núcleos indolizidínicos sintetizados por Seidel e colaboradores

Visando a síntese assimétrica de alcaloides indolizidínicos e pirrolizidínicos, Gansäuer e colaboradores recentemente relaram a síntese de 1-hidroximetil indolizidinas e pirrolizidinas, a partir de pirróis contendo um grupo alifático com um grupo epóxido terminal (Esquema 46).⁸⁷

A estratégia empregada pelos autores foi baseada em dois métodos para a construção da unidade bicíclica, via catalise com titânio. Uma das formas empregadas foi a utilização de $\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ como ácido de Lewis para o favorecimento de uma reação de substituição nucleofílica tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ para abertura de epóxido. A outra abordagem foi o emprego do catalisador de $\text{Cp}_2\text{Ti(III)Cl}$ para a formação de radicais, como intermediários reativos, que a

partir das reações de ciclização, transferência de elétrons e rearomatização levam a formação da unidade bicíclica.

Das condições avaliadas foram obtidas a diidropirrolizidina **126a** e a tetraidroindolizidina **126b** com rendimentos de 21% e 75%, respectivamente, pelo emprego de $\text{Cp}_2\text{Ti(III)Cl}$ como catalisador. Entretanto para a síntese enantiosseletiva de **(R)-126b**, a metodologia empregando TiCl(Oi-Pr)_3 apresentou melhores resultados, com rendimento de 86% e razão enantiomérica de 99:1.

Com a realização da síntese desses dois intermediários, três alcaloides *N*-heterocíclicos bicíclicos foram obtidos após um processo de redução. A Traquelantamidina **128a** e Isoretronecanol **128b** foram obtidos como uma mistura de produtos na proporção 3:2, com rendimento superior à 95% a partir de **126a**. Por sua vez a Tashiromina foi obtida com rendimento de 57% e razão enantiomérica de 99:1 a partir **(R)-126b**.

Esquema 46 - Síntese de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos por Gansäuer e colaboradores

No que se diz respeito a síntese de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos as diazocetonas α,β -insaturadas vem demonstrando ser um interessante bloco de construção na síntese de *N*-heterocíclicos bicíclicos, especialmente os núcleos indolizidínicos.^{23,88}

Burtoloso e colaboradores realizaram a síntese de indolizidinas complexas, utilizando uma diazocetona α,β -insaturada derivada do amino aldeído da *L*-prolina como intermediário

avançado. Nesse trabalho foi realizada a síntese estereosseletiva de três indolizidinas hidroxiladas: A 1,6-didesoxi-*epi*-castanospermina **132**, 1-desoxi-8,8*a-diepi*-castanospermina **138** e octaidroindolizidin- 8-ol **135** (Esquema 47).

Com a realização de um rearranjo de Wolff fotoquímico na presença de MeOH, sobre a diazocetona **23**, foi obtido o intermediário éster β,γ -insaturado **24**. Para a síntese da indolizidina **132**, o éster **24** que submetido a uma reação de diidroxilação estereosseletiva catalisada por tetróxido de ósmio (OsO₄). Em seguida, a formação do núcleo indolizidínico foi realizada em duas etapas pelas reações de remoção do grupo de proteção Cbz e uma reação de lactamização no mesmo pote reacional, seguido de um processo de redução promovido por borana. Por essa abordagem a indolizidina **132** foi sintetizada com um rendimento de 71% de rendimento.

Uma estratégia diferente foi aplicada para obter a indolizidina **138**. Os éteres hidroxilados α,β -insaturados **133a/133b** foram sintetizados a partir de **24** pelas reações de epoxidação e eliminação, sendo obtidos em 67% de rendimento na proporção **133a:133b** de 4:1. As etapas seguintes consistiram nas reações de diidroxilação e hidrogenação anteriormente mencionadas, sendo obtida a indolizidina **138** em 70% de rendimento.

Para realizar a síntese dos indolizidinas monohidroxiladas **135a/135b**, os intermediários avançados **133a/133b** foram submetidos as reações de redução, desproteção do grupo Cbz, e lactamização no mesmo pote reacional, fornecendo **134a** e **134b** com um rendimento de 76% na proporção de 4:1, respectivamente. A partir desses intermediários os autores relataram a síntese formal de octaidroindolizidin-8-ol **135a/135b** e a pumiliotoxina 251 D **136**.

Figura 8 - Ejemplos de *N*-heterocíclos bicíclicos

Dos núcleos apresentados, os [1,2,3]-triazóis bicíclicos são os menos explorados em comparação com os demais núcleos. Dessa forma o desenvolvimento de diferentes metodologias para a construção dessa unidade bicíclica se mostra como algo interessante, especialmente diferentes abordagens para a obtenção do anel triazólico.

1.2. Núcleos triazólicos bicíclicos: Métodos de preparo e aplicações em sínteseⁱⁱ

Dos diferentes compostos *N*-heterocíclicos que apresentam interessante atividade biológica encontrados na natureza, os que apresentam a unidade triazólica tem recebido destaque ao longo dos anos. Os triazóis têm sido amplamente explorados em múltiplas áreas da ciência devido às interessantes atividades biológicas que possuem, como o anticâncer, anti-HIV, antilíesmania, antitripssoma e antibiótico, por exemplo (Figura 9).^{89,90}

Figura 9 - Exemplos de atividades biológicas encontradas em compostos triazólicos

ⁱⁱ Reproduzido em partes com permissão (incluindo figuras e esquemas) a partir de Santiago, J. V.; Burtoloso, A.C.B. Synthesis of Fused Bicyclic [1,2,3]-Triazoles from γ -Amino Diazoketones. *ACS Omega* **2019**, *4*, 159–168.

O interesse na síntese dos núcleos triazólicos é relatado na literatura desde o trabalho pioneiro de Huisgen para obtenção de heterocíclis de 5 membros, a partir da reação de cicloadição entre diferentes compostos 1,3-dipolo e alcenos ou alcinos (Esquema 48).⁹¹ Com a realização dessa reação entre azidas e alcinos, Huisgen conseguiu a formação de núcleos triazólicos em rendimentos consideráveis, abrindo um importante precedente para que anos mais tarde seria conhecida como a “reação Click”.

Esquema 48 - Metodologia de Huisgen para a síntese de triazóis

1963: Huisgen

Cicloadição 1,3-dipolar

Após este trabalho Sharpless e colaboradores aperfeiçoaram a metodologia desenvolvida por Huisgen para a construção de núcleos triazólicos, através de uma elegante metodologia baseada nas cicloadições entre azidas e alcinos catalisadas por cobre (*Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition - CuAAC*) (Esquema 49).^{92,93} Nesse trabalho os autores empregaram o cobre (I) como catalisador, sendo a sua geração realizada *in situ* a partir da reação entre o sulfato de cobre (II) (CuSO₄) e o agente redutor ascorbato de sódio.

Diferente da metodologia de Huisgen, a condição experimental para a formação dos núcleos triazólicos é mais branda, podendo ser realizada em meio aquoso e a temperatura ambiente. Além disso, a abordagem de Sharpless e colaboradores se mostrou regioseletiva para a formação de [1,2,3]-triazóis 1,4-disubstituídos, um revés encontrado no método de Huisgen. A partir do protocolo desenvolvido os autores obtiveram uma série de núcleos triazólicos com rendimentos entre 82-94%.

Esquema 49 - Abordagem de Sharpless e colaboradores para síntese de núcleo triazólico**2002: Sharpless e colaboradores**

Cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos catalisada por cobre (CuAAC)

Exemplos selecionados:

Desde estas contribuições, a síntese e avaliação biológica de triazóis têm crescido exponencialmente.^{94–96} Devido à sua versatilidade, a reação CuAAC tem sido empregada como uma das principais estratégias para a construção de núcleos [1,2,3]-triazólicos. Conhecida como *reação Click*, esta metodologia permite a síntese de núcleos triazólicos substituídos em *N1*, *C4* e/ou *C5* de forma intramolecular ou intermolecular.⁹⁷

O mecanismo dessa reação foi amplamente estudado por Fokin e colaboradores^{93,97} por estudos isotópicos e computacionais de DFT (*Density functional theory*). Acredita-se que o caminho reacional prossiga via uma cicloadição formal 1,3-dipolar, não concertada, entre azida e um acetilídeo de cobre (I) (Esquema 50).

O ciclo catalítico para essa reação inicia-se com complexação do alcino com o catalisador de cobre para a geração *in situ* do acetilídeo de cobre, que interage com outro complexo de cobre para formação do intermediário **A**. Em sequência o grupo azida se complexa com esse intermediário **A** para a formação do complexo **B**, e a partir do ataque nucleofílico do carbono β do acetilídeo é formada a ligação covalente C-N, fornecendo assim o intermediário cobre triazolil **C**. Esse por sua vez passa por uma reação de fechamento de anel para formação da segunda ligação C-N e geração do intermediário **D**, seguido de um processo de protonação para obtenção do núcleo triazólico.

Esquema 50 - Mecanismo simplificado para a reação click

Além da reação de cicloadição entre azida e alcinos, são poucas as metodologias encontradas na literatura para a síntese de compostos triazólicos, particularmente de [1,2,3]-triazóis bicíclicos fundidos.⁹⁸ Tendo o foco na síntese de triazóis bicíclicos, uma interessante metodologia foi desenvolvida por Katritzky e colaboradores.⁹⁹ Os autores realizam uma reação intramolecular entre um sal de diazônio gerado *in situ* e um grupo azo presente na mesma molécula, para a obtenção do 1-aminobenzotriazol **147** (Esquema 51). Na primeira etapa foi utilizada uma condição comumente empregada em reações de diazotização, nitrito de sódio em uma solução ácida. O intermediário diazônio **146** foi submetido a uma reação de ciclização catalisada por estanho ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$), sendo obtido **147** com rendimento de 89%.

Esquema 51 - Metodologia de Bauer e Katritzky para síntese de um [1,2,3]-triazol bicíclico**Bauer e Katritzky**

Outra abordagem empregada na síntese de triazóis bicíclicos foi relatada por Kascheres e colaboradores, baseada no emprego da 5,7-dinitroindolin-2-ona **149** como reagente de transferência de grupo diazo na construção da unidade bicíclica, a partir de enaminonas cíclicas (Esquema 52).¹⁰⁰ Nesse trabalho os autores avaliaram enaminonas com diferentes tamanhos de anel na reação de *diazo transfer* com **149**, sendo assim obtidos os triazóis bicíclicos **150a-c** com rendimentos de 73-83%.

Esquema 52 - Metodologia de Augusti e Kascheres para síntese de [1,2,3]-triazóis bicíclicos

Augusti e Kascheres

Uma estratégia alternativa comumente aplicada na síntese de [1,2,3]-triazóis bicíclicos é o emprego núcleos triazólicos já construídos em reações sequenciais para a formação do segundo anel. Normalmente, a unidade triazólica é sintetizada pela reação de cicloadição [3+2] entre azidas e alcinos, sendo o segundo anel formado a partir das reações de acoplamento carbono-carbono.^{101–105}

Fiandanese e colaboradores utilizaram essa estratégia na síntese de uma série de núcleos triazólicos bicíclicos a partir de (2-haloaril)alquilazidas (Esquema 53).¹⁰⁶ A construção da unidade triazólica foi realizada a partir de uma reação Click intramolecular, fornecendo os triazóis 1,4-disubstituídos **152** com rendimentos entre 71-99%. Em sequência, esses intermediários foram submetidos a reação de Heck intramolecular para a formação do segundo anel, fornecendo 14 exemplos de triazóis bicíclicos com rendimentos entre 68-98%.

Esquema 53 - Metodologia de Fiandanese e colaboradores para síntese de [1,2,3]-triazóis bicíclicos**Fiandanese e colaboradores** **Exemplos selecionados:**

Recentemente, Vaccaro e colaboradores¹⁰⁷ empregaram uma estratégia semelhante para a síntese de [1,2,3]-triazóis, incluindo núcleos bicíclicos (Esquema 54). O trabalho foi baseado na funcionalização C-H intra- e intermolecular de triazóis 1,4-disubstituídos, empregando uma abordagem verde para obtenção desses núcleos. Foi utilizado γ -valerolactona (GVL) como solvente, em uma metodologia em regime de fluxo contínuo.

A funcionalização C-H ocorreu a partir da passagem de uma solução contendo o triazol, ácido trimetilbenzóico (MesCO_2H) e uma base (TBAc ou TBAI) em GVL, por uma coluna compacta de Pd/C sob aquecimento. Quando realizada a versão intramolecular dessa metodologia, 15 exemplos de triazóis bicíclicos foram obtidos (**157a-g** e **158a-g**), com rendimentos entre 79-93%.

Esquema 54 - Síntese em fluxo de [1,2,3]-triazóis por Vaccaro e colaboradores**Vaccaro e colaboradores:** **Exemplos selecionados:**

Base: TBAc ou TBAc/TBAI (1:0,6)

Com o objetivo de explorar as propriedades fotoquímicas dos triazóis bicíclicos, Wang e colaboradores⁹⁰ realizaram a síntese de um escopo abrangente desses compostos visando a sua aplicação como agentes fotoprotetores (Esquema 55). Os autores empregaram derivados alquínicos **159** e **160** como precursores dos triazóis bicíclicos, a partir de uma metodologia livre de metal, via aquecimento por micro-ondas, para a realização de uma reação de cicloadição [3+2]. Na condição otimizada foi utilizada a difenilfosforilazida (DPPA) como fonte de N₃, DBU como base e DMF como solvente. Por essa abordagem os autores realizaram síntese de 34 exemplos de [1,2,3]-triazóis bicíclicos com rendimentos entre 40-85%.

Esquema 55 - Síntese em fluxo de [1,2,3]-triazóis bicíclicos por Wang e colaboradores

Fazendo uma comparação entre os métodos utilizados para a construção de núcleos triazólicos, pode ser observado que a metodologia de cicloadição [3+2] é a mais empregada. Apesar da variedade de aplicações realizadas com essa metodologia, o desenvolvimento de estratégias alternativas para a obtenção de triazóis ainda se faz necessário. Nesse intuito, as diazocetonas se apresentam como interessantes blocos sintéticos na para síntese desses compostos, principalmente com o aproveitamento da função diazo.

CAPÍTULO II

Parte A: Construção dos núcleos indolizínicos e pirrolizidínicos:
Uma abordagem direta a partir de diazocetonas α,β -
insaturadas N-Terminais¹⁰⁸

2. OBJETIVOS: PARTE A

Esta seção específica tem como objetivo central a avaliação de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais como intermediários avançados para a construção de sistemas *N*-heterocíclicos bicíclicos, como por exemplo núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos. A estratégia sintética apresentada tem como principais etapas a remoção de um grupo protetor de nitrogênio, a realização de uma reação de adição de aza-Michael intramolecular, e um rearranjo de Wolff fotoquímico para a construção da unidade bicíclica. Dessa forma tem-se como base dois objetivos principais:

1. Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais a partir de amino álcoois.

2. Síntese de sistemas *N*-heterocíclicos bicíclicos via reação de desproteção/adição de Michael/rearranjo de Wolff fotoquímico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais e primeiras avaliações para síntese de sistemas *N*-heterocíclicos bicíclicos

Inicialmente para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais foram escolhidos os amino álcoois **163a-d**, disponíveis comercialmente, como precursores sintéticos. Tal abordagem teve como objetivo a avaliação da melhor rota sintética para obtenção dessa classe de diazocetonas α,β -insaturadas. A estratégia empregada teve como base três etapas principais: Proteção da porção amino, reação de oxidação para obtenção de um amino aldeído e uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com o reagente de olefinação **1** (Esquema 56).

Esquema 56 - Estratégia sintética para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais

A primeira etapa da rota proposta consistiu na proteção da porção amino presente nos amino álcoois na forma de trifluoroacetamida, a partir do emprego de anidrido trifluoroacético (TFAA) como agente protetor (Esquema 57). O grupo TFA foi escolhido como protetor de nitrogênio devido a sua fácil remoção em meios levemente básicos, que para as diazocetonas α,β -insaturadas é de extrema importância devido a possibilidade de decomposição da porção diazo em meio ácido. Dessa forma, empregando um protocolo para a reação de proteção com TFAA previamente descrito na literatura¹⁰⁹, foi realizada a síntese dos amino álcoois *N*-protegidos **164a-d** com rendimentos entre 94-96%.

Esquema 57 - Síntese dos amino álcoois *N*-protegidos

A etapa seguinte consistiu na reação de oxidação dos amino álcoois sintetizados e obtenção de seus respectivos amino aldeídos *N*-protegidos. Para realização dessa etapa foi empregado o método clássico de oxidação de Parikh-Doering, utilizando o complexo de

trióxido de enxofre piridina ($\text{SO}_3\cdot\text{Py}$) como agente oxidante, Et_3N como base e uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ (5:1) como solvente (Esquema 58).¹¹⁰ Empregando esse protocolo uma série de amino aldeídos *N*-protegidos **165a-d** foram sintetizados em 30-91% de rendimento

Esquema 58 - Síntese dos amino aldeídos *N*-protegidos

Dos amino aldeídos sintetizados apenas o **165a** apresentou um rendimento abaixo do esperado. Isso pode ser atribuído a volatilidade que esse composto apresentou, dificultando o seu isolamento após purificação por coluna cromatográfica. Apesar do rendimento a quantidade obtida do composto permitiu que as etapas seguintes fossem realizadas.

Em sequência foi realizada a avaliação da reação de olefinação de HWE entre os amino aldeídos sintetizados e o diazofosfonato **1**, para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais de interesse. Utilizando como modelo o amino aldeído **165c** foram testadas as duas condições reacionais comumente utilizadas em nosso laboratório para síntese de diazocetonas α,β -insaturadas (Esquema 59).

Na primeira condição reacional testada foi empregado hidreto de sódio (NaH) como base, THF como solvente e 2.0 equivalentes do reagente de olefinação **1** (protocolo A). A condição testada apresentou um baixo rendimento para a obtenção da diazocetona α,β -insaturada **166c**, sendo obtida com um rendimento de 30%. Para segunda condição reacional testada foi utilizada uma solução de NaOH em água/etanol (1:1) e 1.0 equivalentes do reagente **1** (protocolo B). Apesar de ser um método mais brando para a obtenção de diazocetonas α,β -insaturadas, a aplicação desse protocolo experimental não forneceu a diazocetonas de interesse, sendo assim necessário a realização de novos testes.

Esquema 59 - Condições de HWE testadas para obtenção de diazocetona **166c**

Protocolo A: **1** (2,0 equiv.), NaH , THF, 0 °C, 15 min; depois **165c**, -78 °C, 1 h; 0 °C, 1 h
Protocolo B: **1** (1,0 equiv.), NaOH (0,5 M), **165c**, $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)

Realizando uma busca na literatura foi encontrada como alternativa o protocolo experimental de Masamune-Roush¹¹¹ para a reação de olefinação de HWE, sendo empregado DBU como base, LiCl como aditivo e acetonitrila (ACN) como solvente (protocolo C). A ideia dessa metodologia é permitir a complexação do cátion de lítio com o diazofosfonato **1**, formando um complexo de lítio onde os hidrogênios enolizáveis são mais ácidos, permitindo que bases mais brandas sejam utilizadas para a formação do carbânion fosfonoacetato necessário.

Essa abordagem se mostrou satisfatória, quando comparada com as demais testadas, sendo possível a síntese da diazocetona α,β -insaturada *N*-terminal **166c** com um rendimento de 78%. Aplicando o mesmo protocolo para os demais amino aldeídos foi possível realizar a síntese das demais diazocetonas α,β -insaturadas em uma faixa de rendimento de 61-79% (Esquema 60).

Esquema 60 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais

Pela análise dos espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C é possível concluir a formação da diazocetona **166c** desejada. Primeiramente pela presença de uma banda no espectro de infravermelho em 2101 cm^{-1} característica de compostos com grupo diazo. Pelo espectro de RMN ^1H a presença de dois sinais na região de hidrogênios olefínicos, um duplete (d) com deslocamento químico em 6,01 ppm ($^3J_{\text{C-H}} = 15,8\text{ Hz}$) e um duplete de tripleto (dt) em 6,79 ppm ($^3J_{\text{C-H}} = 15,5\text{ Hz}$ e $7,0\text{ Hz}$), respectivos aos hidrogênios dos carbonos C9 e C8 (Figura 10). Outro sinal particular que corrobora para a formação da diazocetona de interesse é a presença de um singlete (s) em 5,31 ppm, referente ao hidrogênio da porção diazo (C11). Por sua vez o espectro de RMN de ^{13}C apresentou um sinal em 184,5 ppm referente ao carbono C10 do grupo carbonila, dois sinais na região olefínica em 143,8 e 127,8 ppm referentes aos carbonos da ligação dupla presente no sistema α,β -insaturado, e um sinal característico de grupo diazo em 55,4 ppm referente a C11.

Vale ressaltar que o espectro de RMN ^1H ainda forneceu informação que evidencia a geometria *E* da ligação dupla da porção α,β -insaturada, a partir dos valores das constantes de acoplamento $^3J_{\text{C-H}}$ dos hidrogênios da ligação dupla (15,5 e 15,8 Hz), valores característicos de hidrogênios em ligações com geometria *E*.

Figura 10 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C da diazocetona **166c**

Uma vez que a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **166a-d** foi assegurada, as primeiras avaliações para a construção dos sistemas *N*-heterocíclicos bicíclicos foram realizadas. Pela estratégia apresentada, a construção desses sistemas pode ser realizada em uma única etapa a partir das reações de desproteção do grupo trifluoroacetamida, com a concomitante realização de uma reação de aza-Michael intramolecular, e um rearranjo de Wolff fotoquímico.

Inicialmente a diazocetona α,β -insaturada **166c** foi utilizada como modelo para avaliar a viabilidade da formação dos sistemas *N*-heterocíclicos. A realização da reação de desproteção do grupo trifluoroacetamida foi baseada em um protocolo experimental descrito por Hoshino e colaboradores¹¹², onde foi empregado uma solução aquosa de carbonato de potássio (K_2CO_3 , 5%) em metanol sob refluxo. Uma vez que o grupo protetor de nitrogênio é removido a amina livre apresenta-se apta para a realização de uma adição conjugada 1,4 para obtenção do aduto de Michael **167c**, via uma ciclização do tipo 6-*exo*-trig.

Por análise de CCD da reação foi possível observar o total consumo da diazocetona empregada e a formação de um produto mais polar, que seria correspondente ao aduto de Michael. Uma vez que reação não se apresentou como uma mistura complexa, foi decidido submeter o bruto reacional a seguinte etapa sem o prévio isolamento do intermediário da

reação de aza-Michael. O rearranjo de Wolff foi então realizado em uma bancada fotoquímica com a geração de luz UV a partir de uma lâmpada de arco de Xenônio Osram 150.

A condição experimental empregada para o rearranjo de Wolff foi baseada em um protocolo previamente otimizado em nosso grupo de pesquisa.²³ Sendo assim, a reação foi realizada utilizando acetonitrila como solvente em uma concentração de 0,025 Molar, e após cerca de 4 horas de irradiação a indolizidina **168c** foi obtida com rendimento de 57%. Vale ressaltar que o rendimento obtido para essa etapa foi satisfatório tendo em vista que foram realizadas três transformações químicas em uma mesma etapa sintética (Esquema 61).

Esquema 61 - Síntese do núcleo indolizidínico **136c** a partir de uma diazocetona α,β -insaturada

A confirmação da formação do núcleo indolizidínico **168c** de interesse pôde ser confirmada a partir da comparação dos espectros de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C descritos na literatura para este núcleo (Figura 11).¹¹³

Uma vez que o protocolo empregado forneceu a indolizidina **168c** em rendimentos satisfatórios, a mesma abordagem foi aplicada para as demais diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais sintetizadas **166a-d** (Esquema 62). A formação do *N*-heterociclo bicíclico **168a** ($n=1$; anel de quatro membros) não foi observada com a abordagem empregada, além disso o bicíclico **168d** ($n=4$; anel de sete membros) foi formado apenas com 15% de rendimento. A dificuldade para obtenção desses dois núcleos é compreensível devido os fatores estéricos envolvidos em ciclizações para anéis de quatro e sete membros. No caso da diazocetona α,β -insaturada **168b** ($n=2$) o *N*-heterociclo bicíclico **168b** foi obtido em 40% de rendimento como um núcleo pirrolizidínico, que para um processo de três transformações em uma etapa sintética também se mostra como um resultado interessante.

satisfatórios, no caso o pirrolizidinona **168b** e a indolizidinona **168c**. Dessa forma para mostrar a versatilidade desta metodologia, se fez necessária a síntese de diferentes núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos a partir de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais com maior grau de complexidade.

3.2. Preparo de diazocetonas α,β -insaturada *N*-terminais substituídas: Síntese de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos com maior grau de complexidade

Para a síntese de novas diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais com maior grau de complexidade, precisou ser realizada a síntese de amino álcoois com diferentes substituintes como precursores sintéticos. Dessa forma a síntese de 4 pares de diazocetonas α,β -insaturadas foram planejadas, visando a expansão do escopo de *N*-heterocíclos bicíclicos que poderiam ser obtidos por esse protocolo (Esquema 63).

Esquema 63 - Análises retróssintéticas para obtenção de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais com maior grau de complexidade

A seguir, serão abordadas as estratégias sintéticas utilizadas para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas propostas nas análises retróssintéticas apresentadas.

3.2.1. SÉRIE A:

Ao realizar uma análise das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171a/171b** é possível observar que esses compostos poderiam ser sintetizados a partir de seus respectivos amino álcoois *N*-protegidos **170a/170b**, utilizando a mesma abordagem já descrita de oxidação seguida de uma olefinação de HWE. Por sua vez, esses amino álcoois *N*-protegidos podem ser sintetizados a partir de precursores do tipo 1,5-dicarbonílicos **169a/169b**, passando por intermediários do tipo anidrido e ácidos 4-(aminocarbonil) butanóico **172a/172b** (Esquema 64).

Esquema 64 - Estratégia para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais 139a e 139b

Portanto, para a obtenção dos dois amino álcoois substituídos propostos, na primeira etapa reacional consistiu na formação de seus respectivos anidridos a partir da reação dos ácidos 1,5-dicarbonílicos **169a/169b** com anidrido acético (Ac₂O), baseado em um protocolo experimental previamente descrito (Esquema 65).¹¹⁴ Essa etapa apresentou bons rendimentos para obtenção dos anidridos de interesse, em alto grau de pureza após processo de recristalização (Éter de Petróleo/Etér etílico 1:1).

Esquema 65 - Resultados obtidos para a obtenção dos anidridos de interesse

A segunda etapa consistiu na reação de aminólise dos anidridos preparados. Inicialmente foram testadas duas condições reacionais para a formação das amidas de interesse, uma empregando uma solução de amônia (NH_3) em metanol e outra amido de sódio (NH_2Na) como base em THF. Na reação empregando solução de NH_3 não foi observada a formação do produto de interesse, sendo recuperado o material de partida. Isso sugere que a amônia não é um nucleófilo forte o suficiente para reagir com a porção anidrido para os substratos estudados. Por sua vez a condição reacional empregando amida de sódio apresentou melhores resultados, onde foram obtidos os sistemas 1,5-dicarbonílicos **173a/173b** com rendimentos de 95% e 85%, respectivamente (Esquema 66).

Esquema 66 - Resultados obtidos para a reação de aminólise

Com as amidas de interesse preparadas iniciaram-se os testes de redução para obtenção dos amino álcoois de interesse. A primeira condição de redução testada foi baseada no emprego de um agente redutor forte, o hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4). Para os dois substratos testados foi observada a formação de uma mistura complexa de produtos, por análise de CCD. A purificação dessas reações por cromatografia *flash* de coluna (Silica gel) apresentou-se como um desafio, isso devido aos valores próximos de *R_f* dos produtos formados e a sua grande polaridade (Esquema 67).

Esquema 67 - Teste de redução empregando LiAlH_4 como agente redutor

Decidiu-se então avaliar outros protocolos de redução empregando borana (BH_3) como agente redutor, sendo a sua utilização realizada de duas formas diferentes. A primeira foi a

geração da borana *in situ* a partir da reação entre de borohidreto de sódio (NaBH_4) e trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Outra forma avaliada foi o emprego de uma solução do complexo de borana com dimetilsulfeto ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) em THF (Esquema 68). Das duas condições testadas a reação empregando a formação de borana *in situ* resultou na formação de vários produtos, e além disso o material de partida não foi totalmente consumido. Esse padrão foi observado para os dois substratos testados. Por sua vez a reação com o complexo de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ apresentou-se mais limpa, sem a formação de muitos produtos, sendo possível a obtenção do amino álcool **174b** com rendimento de 30%.

Esquema 68 - Diferentes condições de redução avaliadas

Devido à dificuldade de purificação dos amino álcoois formados, uma nova abordagem foi avaliada. Decidiu-se submeter o material bruto obtido da etapa de redução, diretamente reação de trifluoroacetilação, sem uma prévia purificação. O intuito dessa abordagem foi facilitar o isolamento do produto desejado na forma de um amino álcool *N*-protegido, uma vez que sendo menos polar seu isolamento seria mais fácil de ser realizado. Para a síntese dos dois amino álcoois protegidos **170a/170b** foram empregadas as duas condições de redução previamente mencionadas, seguidas da etapa de trifluoroacetilação (Esquema 69).

Esquema 69 - Testes realizados para reações de redução e trifluoroacetilação

Das condições testadas foi possível obter o amino álcool protegido **170b**, mas a sua formação foi realizada em um rendimento baixo de 20%. Como a condição de redução com LiAlH_4 , seguida da reação de trifluoroacetilação foi a única condição testada onde foi possível observar o amino álcool protegido, foram investidos esforços na tentativa de otimização dessa condição. Foi observado que um maior tempo reacional era necessário para formação do amino álcool, uma vez que duas funções carboxilas pouco eletrofílicas são reduzidas na mesma etapa. Outro ponto avaliado foi o “*work-up*” da primeira etapa, onde se fez necessário neutralizar o excedente de LiAlH_4 e extrair o amino álcool de interesse da fase aquosa. Devido a polaridade desses amino álcoois diversas extrações com éter etílico e acetato de etila foram necessárias, além de extrações ao final com uma mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i$ -propanol (3:1) para a remoção da maior parte do amino álcool da fase aquosa.

Com essas medidas a reação de redução/trifluoroacetilação foi otimizada, sendo os amino álcoois *N*-protegidos **170a** e **170b** obtidos com rendimentos de 53% e 55%, respectivamente, para um processo de duas transformações em uma etapa (Esquema 70).

Esquema 70 - Otimização das reações de redução/proteção para obtenção de **170a** e **170b**

Uma vez que os amino álcoois *N*-protegidos **170a/170b** foram sintetizados, a próxima etapa sintética consistiu na realização da reação de oxidação para os seus respectivos amino aldeídos. Para os amino álcoois mais simples, anteriormente testados, a oxidação com SO_3 /Piridina apresentou bons rendimentos. Entretanto, no intuito de condensar as reações de oxidação e olefinação de HWE na mesma etapa reacional, foi decidido utilizar uma abordagem diferente.

Baseado em um protocolo de oxidação utilizando o ácido 2-iodobenzóico (IBX) como agente oxidante¹¹⁵, os amino aldeídos de interesse foram obtidos de forma quantitativa, uma vez que por análise de RMN ^1H do bruto reacional foi observado somente os sinais respectivos ao amino aldeído. Tendo isto em vista, julgou-se viável a realização da reação de olefinação (HWE) de forma concomitante para a obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas de interesse. Aplicando essa estratégia as diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171a** e

171b foram sintetizadas com rendimentos de 31% e 56%, respectivamente, a partir dos seus respectivos amino álcoois *N*-protegidos (Esquema 71).

Esquema 71 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171a** e **171b**

Uma vez que a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **170a** e **170b** foi assegurada passou-se para a síntese das diazocetonas da série seguinte.

3.2.2. SÉRIE B:

A estratégia de síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171c** e **171d** foi baseada nos mesmos amino álcoois *N*-protegidos **164b** e **164c** como precursores. A diferença na abordagem está na troca do reagente de olefinação de HWE **1**, por um novo diazofosfonato com maior grau de substituição (Esquema 72). Foi então decido realizar a síntese do diazofosfonato **1b**, com substituinte metila na posição α . Pela análise retrosintética desse diazofosfonato é possível observar que seu preparo poderia ser realizado a partir do trietilfosfito e do etil 2-bromopropionato **175**, via a reação de clássica de Arbuzov. Com a obtenção do intermediário **3b** o diazofosfonato de interesse pode ser obtido em duas etapas reacionais, via as reações de hidrólise, seguida da ativação de ácido carboxílico/acilação do diazometano.

Esquema 72 - Estratégia para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171c** e **171d** Diazofosfonato **1b**: Análise retrossintética

Em um primeiro momento a reação de Arbuzov foi realizada com base em um procedimento experimental previamente descrito na literatura, a partir do aquecimento do trietilfosfite e etil 2-bromopropionato por 8 horas à 170°C, onde foi possível a obtenção do fosfonoacetato **3b** em 51% após processo de destilação a pressão reduzida (Esquema 73).¹¹⁶

As etapas seguintes foram realizadas com base no mesmo protocolo experimental para síntese do diazofosfonato **1**, a partir do trietilfosfonoacetato de etila.²⁰ A reação de hidrólise com solução aquosa de NaOH teve um rendimento de 95% para obtenção do ácido fosfonoacético **4b**, em sequência a reação de ativação de ácido carboxílico e acilação do diazometano forneceram o diazofosfonato **1b** com rendimento de 30% para as duas transformações.

Esquema 73 - Síntese do diazofosfonato **1b**

A formação do diazofosfonato **1b** foi evidenciada pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (Figura 12). Pelo espectro de infravermelho a presença do grupo diazo foi confirmada pelo estiramento em 2101 cm^{-1} e uma banda em 1244 cm^{-1} para o estiramento da ligação $\text{P}=\text{O}$, característico de diaquilfosfonatos. Alguns sinais nos espectros de ^1H e ^{13}C apresentaram uma multiplicidade mais complexa do que a esperada, devido a presença de um átomo de fósforo. No RMN de ^1H foi observado um simpleto 5,66 ppm referente ao hidrogênio presente no carbono *C1* do grupo diazo, e em 1,41 ppm um duplete de duplete (dd) com constantes de acoplamento de $J = 17,9$ e $7,2\text{ Hz}$,

referentes aos hidrogênios do grupo metila (C6). No espectro de RMN de ^{13}C foi observado o sinal característico do grupo diazo em 55,8 ppm e um duplete em 44,6 ppm com constante de acoplamento de 128,8 Hz, referente ao acoplamento entre o carbono C3 e o átomo de fósforo ($^1J_{\text{C-P}}$).

Figura 12 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do diazofosfonato **1b**

Para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais de interesse **171c/171d** foi realizada a oxidação dos amino álcoois **164b/164c** com IBX como descrito previamente, seguido da reação de olefinação de HWE com o diazofosfonato **1b**. Com essa abordagem as amino diazocetonas α,β -insaturadas **171c** e **171d** foram sintetizadas com rendimentos de 40% e 35%, respectivamente (Esquema 74).

Esquema 74 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171c** e **171d**

Uma vez que a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171c** e **171d** foi assegurada passou-se para a síntese das diazocetonas da série seguinte.

3.2.3. SÉRIE C:

Para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171e** e **171f** foi empregada uma abordagem divergente de síntese, tendo como intermediário comum para as duas rotas sintéticas o γ -nitro éster **176a**. A rota sintética para obtenção da amino diazocetona **171e** (Rota a) se inicia com obtenção do γ -nitro éster **176a** via uma reação de adição de Michael entre nitrometano e cinamato de etila. Por sua vez, a rota para obtenção da amino diazocetona **171f** (Rota b) tem como etapa inicial a síntese do δ -nitro éster **176a'** por uma reação de hidrólise, seguida da homologação de Arndt-Eistert.^{7,13} Com base nesses dois intermediários os amino álcoois **170c/170d** podem ser obtidos como precursores diretos das amino diazocetonas de interesse, via redução dos grupos nitro e éster, seguida da reação de trifluoroacetilação (Esquema 75).

Esquema 75 - Estratégia sintética para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas **171e** e **171f**

Iniciou-se a rota proposta com a reação de adição de Michael para obtenção do γ -nitro éster **176a**. A condição reacional empregada foi baseada em um protocolo previamente descrito na literatura, utilizando DBU como base e acetonitrila como solvente.¹¹⁷ A partir dessa abordagem **176a** foi sintetizado com um rendimento de 84% (Esquema 76).

As etapas seguintes consistiram na reação de hidrólise do **176a**, seguido da reação de homologação Arndt-Eistert. A reação de hidrólise com uma solução aquosa de NaOH [1,0M] apresentou rendimento quantitativo para a obtenção do γ -nitro ácido **177**. Na etapa

seguinte foi realizada a ativação do ácido carboxílico com cloreto de oxalila, seguida da reação de acilação com diazometano fornecendo a γ -nitro diazocetona **178** em 65% de rendimento.

A última etapa para a homologação de Arndt-Eistert foi a realização de um rearranjo de Wolff fotoquímico, a partir da irradiação da solução reacional de **178** em metanol com uma lâmpada de UV por 20 horas. Com essa abordagem o homólogo δ -nitro éster **176a'** foi obtido com um rendimento de 61% (rendimento global de 40% a partir do produto de γ -nitro ácido **177**).

Esquema 76 - δ -Síntese do -nitro éster **176a'**

Uma vez que os nitro-ésteres **176a/176a'** foram sintetizados a próxima etapa consistiu na aplicação do protocolo de redução/trifluoroacetilação anteriormente descrito para a síntese dos amino álcoois **170a/170b** (Série A). Com a aplicação desse protocolo, os amino álcoois *N*-protegidos **170c** e **170d** foram sintetizados com rendimentos de 35 e 51%, respectivamente (Esquema 77).

Esquema 77 - Síntese dos amino-álcoois *N* protegidos **170c** e **170d**

A partir dos amino álcoois sintetizados as diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171e** e **171f** foram obtidas com rendimentos de 52 e 32%, respectivamente, a partir das reações de oxidação com IBX e olefinação de HWE anteriormente descritas. (Esquema 78).

Esquema 78 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171e** e **171f**

Uma vez que a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171e** e **171f** foi assegurada passou-se para a síntese das diazocetonas da série seguinte.

3.2.4. SÉRIE D:

Diferente das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais anteriormente descritas, as amino diazocetonas **171g** e **171h** não possuem substituintes ligados em sua estrutura, entretanto essas diazocetonas chamam a atenção devido a presença de heteroátomos em sua cadeia. A síntese dessas diazocetonas pode ser realizada a partir dos amino álcoois **163e** e **163f** que são disponíveis comercialmente. Realizando a reação de trifluoroacetilação, seguido do protocolo de oxidação/olefinação anteriormente relatados, as diazocetonas α,β -insaturadas de interesse podem ser obtidas em poucas etapas (Esquema 79).

Esquema 79 - Estratégia sintética para obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas **139g** e **139h**.

Primeiramente realizou-se a proteção do grupo amino presente nos amino álcoois **163e/163f** com anidrido trifluoroacético, sendo obtidos os amino álcoois *N* protegidos **170e/170f** com rendimentos de 98% e 90%, respectivamente (Esquema 80). Para a etapa seguinte foi aplicado o protocolo de oxidação com IBX, seguido da reação de olefinação de HWE. A partir dessa abordagem as diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171g** e **171h** foram obtidas com rendimentos de 45% e 30%, respectivamente.

Esquema 80 - Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171g** e **171h**

Uma vez que as diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais **171a-h** foram sintetizadas, foi possível então avaliar o emprego dessas diazocetonas como intermediários na síntese de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos com maior grau de complexidade

3.3. Aplicação das diazocetonas α,β -insaturada *N*-terminais substituídas na construção de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos mais complexos

A partir das rotas sintéticas planejadas no **Esquema 63** foi possível a obtenção de um moderado escopo de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais a serem avaliadas na construção de núcleos *N*-heterocíclicos bicíclicos. As amino diazocetonas sintetizadas **171a-h** foram submetidas ao protocolo de desproteção, aza-Michael intramolecular e rearranjo de Wolff fotoquímico. Com a aplicação dessa abordagem uma série de indolizidinonas e pirrolizidinonas foram sintetizadas com rendimento de 29-56%, o que pode ser considerado como bons rendimentos se tratando de um processo de três transformações em uma única etapa (Esquema 81).

Com o escopo de indolizidinas e pirrolizidinas sintetizados é válido ressaltar alguns aspectos. O núcleo indolizidínico **179h** não foi obtido com o emprego da metodologia estabelecida, quando a sua respectiva amino diazocetona precursora **171h** foi submetida ao protocolo descrito foi observada a formação de uma mistura complexa de compostos (análise do bruto por RMN ^1H).

A dificuldade de obtenção da indolizidinona **179h** pode ser atribuída a uma possível competição entre os átomos de nitrogênio e enxofre nas reações de aza-Michael e rearranjo de Wolff. Uma vez sendo o enxofre mais nucleofílico do que o nitrogênio tal competição seria plausível, o que não foi observado, por exemplo, com a amino diazocetona **171g**.

Esquema 81 - Escopo de *N*-heterocíclis bicíclicos com maior grau de substituição **Escopo de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais substituídas** **Escopo de *N*-heterocíclis bicíclicos substituídos**

Devido a presença de centro estereogênicos e carbonos pro-quirais em algumas das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais, a formação de diastereoisômeros *cis* e *trans* se torna possível. Para os *N*-heterocíclis **179c**, **179d** e **179e**, foram observadas proporções iguais dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, a partir da comparação com os dados espectroscópicos descritos na literatura para essas moléculas.^{118,119} A proporção igual de diastereoisômeros *cis* e *trans* formados, sugere que o substituinte presente nesses compostos não teve um efeito significativo na ciclização 6-*exo*-trig, na etapa de aza-Michael intramolecular.

Por outro lado, as indolizidinonas **179b** e **179f** foram obtidas com boa diastereosseletividade. Com relação a indolizidinona **179b**, o diastereoisômero *cis* foi formado como produto majoritário na proporção de 3:1. A determinação da razão diastereoisomérica foi determinada por RMN de ^1H , sendo comparado o espectro obtido para **179b**, com os dados espectroscópicos relatados na literatura para os diastereoisômeros *cis* e *trans*. Ao ser comparado o espectro de **179b** com o relatado na literatura para o composto *cis*-**179b**¹²⁰ foi possível observar o mesmo padrão de sinais, com deslocamentos químicos muito próximos. Os sinais minoritário presente no espectro, por sua vez, foram condizentes com os relatados na literatura para o composto *trans*-**179b** (Figura 13).¹²¹

Uma vez sendo determinado o diastereoisômero majoritário e minoritário, a razão diastereoisomérica foi calculada a partir da proporção entre os valores das integrais dos sinais em 4,26 e 3,99 ppm, referentes aos hidrogênios de *cis*-**179b** e *trans*-**179b** respectivamente, apresentando uma proporção de 3:1.

Figura 13^{iv} - Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da *cis*-**179b** obtido e o relatado na literatura¹²⁰

^{iv} Espectros de RMN reproduzidos em partes a partir de Chio, F. K. I.; Guesné, S. J. J.; Hassall, L.; McGuire, T.; Dobbs, A. P. Synthesis of Azabicycles via Cascade Aza-Prins Reactions: Accessing the Indolizidine and Quinolizidine Cores. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (20), 9868–9880.

A indolizidinona **179f**, por sua vez, foi formada com diastereosseletividade oposta, sendo o diastereoisômero *trans* favorecido com relação ao *cis* em uma proporção de 4:1. A razão diastereoisomérica foi calculada a partir da identificação dos diastereoisômeros *cis* e *trans* pela comparação dos valores de deslocamento químico obtidos para **179f** com os valores relatados na literatura^{121,122} (Tabela 9). Foi possível observar o mesmo padrão de sinais, com deslocamentos químicos muito próximos aos dos sinais majoritários presentes no RMN de ¹H de **179f**. A razão diastereoisomérica foi calculada a partir da proporção entre os valores das integrais dos sinais em 4,46 e 4,10 ppm, referentes aos hidrogênios de *cis*-**179f** e *trans*-**179f** respectivamente, apresentando uma proporção de 1:4.

Tabela 9 - Comparação entre os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C da *trans*-**179f** obtida e o relatado na literatura¹²²

RMN- ¹ H ^a 179f (δ ppm) (Sinais majoritários)	RMN- ¹ H ^b <i>Trans</i> - 179f (δ ppm) (Relatado)	RMN- ¹³ C ^c 179f (δ ppm) (Sinais majoritários)	RMN- ¹³ C ^d <i>Trans</i> - 179f (δ ppm) (Relatado)
7,57-7,06 (m, 5H)	7,31 (tt, <i>J</i> = 7,4, 1,6 Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,22 (tt, <i>J</i> = 1,4, 7,3 Hz, 1H)	176,1	176,1
4,10 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 4,5, 1,8 Hz, 1H)	4,09 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 4,5, 1,7 Hz, 1H)	144,1	144,2
3,67-3,59 (m, 1H)	3,62 (tdd, <i>J</i> = 7,7, 11,3, 3,8 Hz, 1H)	129,7	129,7
2,77 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H)	2,76 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H)	128,1	128,2
2,66-2,57 (m, 1H)	2,61 (tt, <i>J</i> = 12,1, 3,9 Hz, 1H)	127,9	127,9
2,52-2,33 (m, 2H)	2,44-2,36 (m, 2H)	58,6	58,6
2,37-2,21 (m, 1H)	2,29 (dddd, <i>J</i> =12, 6, 9,8, 7,2, 2,6 Hz), 1H),	47,6	47,6
2,14-1,94 (m, 2H)	2,03 (qd, <i>J</i> = 13,1, 3,6, Hz, 1H) + 2,00 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 6,5, 3,4, 2,0 Hz, 1H)	43,4	43,4
1,88-1,75 (m, 1H)	1,81(dq, <i>J</i> = 12,8, 3,2 Hz, 1H)	34,4	34,4
1,75-1,61 (m, 1H)	1,72-1,66 (m, 1H)	32,1	32,2
1,49-1,34 (m, 1H)	1,40(ddt, <i>J</i> = 12,9, 11,6, 3,3 Hz, 1H)	31,5	31,5
-	-	25,7	25,7

[a]= RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) | [b]= RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) | RMN ¹³C: (101 MHz, CD₃OD) | RMN ¹³C (150 MHz, CD₃OD).

A mudança na diastereosseletividade se mostra interessante e pode ser entendida observando o estado de transição para a reação de aza-Michael intramolecular para as duas amino diazocetonas **171b** e **171f** (Esquema 82). Para essa etapa, a adição do nitrogênio ao sistema α,β-insaturado pode ocorrer pelas duas faces da ligação dupla, levando aos estados de transição **TS1** e **TS2**.

Esquema 82 - Estados de transição para etapa da reação de aza-Michael intramolecular para as diazocetonas **171b** e **171f**

Para as duas amino-diazocetonas o estado de transição que será favorecido é aquele com o menor impedimento estérico do tipo 1,3-diaxial, ou seja, com menor número de substituintes volumosos na posição axial. Para as duas amino diazocetonas **171b/171f** o estado de transição mais favorecido é o **TS1**, uma vez que os agrupamentos mais volumosos (grupo fenil e porção diazocetona) estão na posição equatorial, diferente do estado de transição **TS2**, onde a porção diazocetona se encontra na posição axial. No caso da amino diazocetona **171b** o estado de transição **TS1** leva do intermediário piperidínico *cis*-**171b'**, que após sofrer o rearranjo de Wolff leva a indolizidinona *cis*-**179b**. Para a amino diazocetona **179f** os possíveis estados de transição para a reação de aza-Michael intramolecular são diferentes devido a mudança de posição do grupo fenil em sua cadeia. Para essa amino diazocetona o estado de transição **TS1** leva a formação do intermediário piperidínico *trans*-**171f'**, que quando submetido ao rearranjo de Wolff fornece a indolizidina *trans*-**179f** como produto majoritário.

3.4. Estudos visando a síntese de alcaloides indolizidínicos

Uma vez que a metodologia para a construção de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos foi desenvolvida, pensamos na possibilidade de expandir os resultados obtidos na síntese produtos naturais que possuísem essas unidades bicíclicas em sua estrutura. Tendo em vista que os melhores resultados foram obtidos para os núcleos indolizidínicos, foi realizada uma busca na literatura com o objetivo de se encontrar indolizidinas com propriedades interessantes. Dentre os diversos alcaloides contendo esse núcleo, a Crispina A, (S)-(-)-trolina e a (R)-(+)-oleraceína chamaram a atenção devido as suas atividades biológicas e similaridade estrutural.

A Crispina A foi isolada por Zhao e colaboradores em uma série com outros quatro alcaloides (Crispinas A-E) a partir da erva *Carduus crispus*, apresentando propriedades biológicas como atividade citotóxica e anticâncer.^{123,124} A (S)-(-)-trolina e a (R)-(+)-oleraceína E são enantiômeros isolados das espécies de flores *Trollius chinensis* e *Portulaca oleracea*, respectivamente. A (-)-trolina apresenta um interessante atividade antibacteriana e antiviral, e a (+)-oleraceína E uma forte atividade antioxidante.¹²⁵⁻¹²⁷

Através de uma análise retrosintética foi possível identificar um intermediário comum para a síntese racêmica da Crispina A e dos enantiômeros (S)-(-)-trolina e a (R)-(+)-oleraceína E. O intermediário em questão se trata da diazocetona α,β -insaturada N-terminal **186**, que pode ser sintetizada em algumas etapas reacionais tendo o Veratraldeído como material de partida. A partir da amino diazocetona em questão o núcleo indolizidínico **187** pode ser obtido via o protocolo de desproteção/aza-Michael/rearranjo de Wolff desenvolvido. Uma vez sintetizada, a indolizidina **187** leva diretamente a Crispina A, mediante a uma reação de descaboxilação, e também dos enantiômeros (S)-(-)-trolina, (R)-(+)-Oleraceína E por meio de uma reação de demetilação (Esquema 83).

Esquema 83 - Análise retrossintética para obtenção de produtos naturais de interesse.

A partir de uma análise retrossintética mais detalhada de **186** foi planejada a sua síntese em 5 etapas reacionais. Para a síntese do seu precursor direto, o amino álcool *N*-protegido **184**, a primeira etapa consistiria na reação de Henry¹²⁸ entre o Veratraldeído e o nitrometano para obtenção da nitro olefina **181**. As etapas seguintes seriam a redução da ligação dupla, uma formilação no anel aromático, redução das funções nitro e aldeído existentes, e por último a aplicação do protocolo de redução/trifluoroacetilação anteriormente mencionado. Uma vez sintetizado, o amino álcool **184** poderia ser submetido a um processo de oxidação e olefinação de HWE como realizado em outros casos (Esquema 84).

Esquema 84 - Síntese do aminoálcool protegido **184**.

As primeiras etapas reacionais foram realizadas com base em protocolos experimentais reportados na literatura para substratos semelhantes. A reação de Henry com

o Veratraldeído e nitrometano foi realizada em uma solução tampão de acetato de amônio (NH_4Ac)/ácido acético, para obtenção da nitro olefina **181** com um rendimento de 88%.¹²⁹ Na etapa seguinte foi realizada a redução da porção olefina utilizando borohidreto de sódio (NaBH_4) suportado em sílica gel em um mistura de isopropanol/ CHCl_3 (5:1), fornecendo nitro composto **182** com rendimento de 98% (Esquema 85).^{130,131}

Esquema 85 - Síntese do nitro composto **182**

Para a realização da etapa de formilação diferentes abordagens foram utilizadas com intuito de obtenção do nitro aldeído **183**. A primeira condição testada foi a reação de Vilsmeier-Haack, com o emprego de oxicloreto de fósforo (POCl_3) em dimetilformamida (DMF) (Esquema 86, condição A). Apesar das tentativas realizadas, a obtenção do nitro aldeído de interesse não foi realizada, sendo recuperado somente o material de partida. Ainda foi realizada a troca do POCl_3 por outro agente desidratante, o cloreto de oxalila, mas não foi obtido um resultado diferente (Esquema 86, condição B). Uma segunda abordagem utilizada foi a reação de Duff, a partir do emprego de hexa metilenotetramina ($(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$) em ácido trifluoroacético (TFA) como solvente (Esquema 86, condição C). Diferente da abordagem anterior foi possível observar a formação de **183**, entretanto com um rendimento inferior a 10%. A terceira condição testada foi uma variação da formilação de Rieche, sendo empregado diclorometil metil éter (DMME) como agente formilante, cloreto de estanho (SnCl_4) como catalisador e diclorometano como solvente (Esquema 86, condição D).¹³²

De todas as abordagens testadas para essa etapa a reação de Rieche apresentou o melhor resultado, sendo possível a obtenção do nitro aldeído **183** com rendimento de 50%.

Esquema 86 - Síntese do nitro aldeído **183**

Uma vez sintetizado, o nitro aldeído **183** foi submetido a um protocolo de redução com LiAlH_4 , mas diferente de casos anteriores essa redução foi realizada de forma mais branda e rápida.¹²⁹ Em sequência, foi realizada a reação de trifluoroacetilação com o material obtido da etapa de redução, fornecendo o amino álcool protegido **184** com um rendimento de 47% (Esquema 87).

Esquema 87 - Síntese do amino álcool protegido **184**

A formação do amino álcool **184** foi evidenciada pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Pelo espectro de infravermelho foi observado a presença de uma banda em 3478 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, e também uma banda em 1706 cm^{-1} referente a função trifluoroacetamida. Pelo espectro de RMN de ^1H foram observados sinais condizentes a formação do produto desejado, entre eles foi possível observar um sinal em 7,91 ppm com um simpleto largo, referente ao hidrogênio da função trifluoroacetamida, um sinal em 4,67 ppm com um simpleto, referente aos hidrogênios carbinólicos do carbono C12, e um sinal em 2,13 ppm também como um simpleto largo referente ao hidrogênio da porção OH. Pelo espectro de RMN de ^{13}C foi observado dois sinais em 157,6 e 115,9 ppm, como quartetos com constante de acoplamento de 36,8 ($^2J_{\text{C-F}}$) e 287,6 ($^1J_{\text{C-F}}$) Hz, respectivamente, referentes aos carbonos da função trifluoroacetamida. (Figura 14)

A partir das informações obtidas com as análises de HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) de **184** foi possível ainda confirmar que na etapa de formilação de **182** a entrada do grupo formil ocorreu na posição desejada C4 ao invés da C3 ou C6. A partir do espectro de HSQC foi realizada a atribuição dos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H com os seus respectivos sinais no espectro de RMN de ^{13}C . O espectro de HMBC apresentou dois sinais importantes (Figura 15), que indicam a posição dos substituintes no anel aromático. Com aparecimento de um sinal correspondente à interação entre o hidrogênio H3 e o carbono C12, podemos confirmar que esses átomos estão em uma distância de até três ligações. Caso o grupo formil (posteriormente transformado em $-\text{CH}_2\text{OH}$) houvesse entrado em C6 ao invés do C4 as interações (H3, C12) e (H12, C3) não seriam observadas no espectro de HMBC. A ausência da interação (H3, C7) mostra que esses átomos estão em uma distância superior a

três ligações, o que evidência que a entrada do grupo formil também não ocorreu no carbono C4, uma vez que essa interação de H3 (em posição meta à H6) deveria aparecer no espectro de HMBC (Figura 15).

Figura 14 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do amino álcool **184**

Figura 15 - Expansões do espectro de HMBC do amino álcool **184**

Assegurada a síntese do amino álcool **184**, foi então aplicado o protocolo de oxidação e olefinação de HWE anteriormente citado. Na primeira etapa de oxidação com IBX foi

observado o total consumo do material de partida e a formação de um novo produto correspondente ao amino aldeído desejado. Entretanto quando a olefinação de HWE foi realizada empregando DBU como base em acetonitrila, não foi observada a formação da amino diazocetona α,β -insaturada **186**, sendo somente recuperado o intermediário amino aldeído **185**.

Para contornar esse resultado foram testados os dois protocolos experimentais já mencionados para a reação de HWE. Na primeira tentativa foi empregado NaH como base em THF como solvente (Protocolo A), sendo obtida **153** com um rendimento de 20%. Por sua vez, quando a reação de HWE foi realizada com uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) água/etanol (1:1) (Protocolo B), não foi observada a formação da amino diazocetona de interesse (Esquema 88).

Esquema 88 - Síntese da diazocetona α,β -insaturadas *N*-terminais **186**

Apesar do baixo rendimento para a formação da amino diazocetona **186**, foi possível aplicar o protocolo desenvolvido para a síntese de sistemas *N*-heterocíclicos bicíclicos. Na primeira etapa da reação de aza-Michael foi observado o total consumo de **186** e a formação de um produto mais polar que possivelmente seria correspondente ao aduto de aza-Michael.

Quando a mistura reacional concentrada e submetida ao rearranjo de Wolff fotoquímico foi observada a formação de uma mistura complexa de produtos, não constatada a formação da indolizidina **187**. Imaginamos que o problema encontrado poderia estar relacionado a menor reatividade da diazocetona **186** frente a reação de aza-Michael, por se tratar de uma diazocetona α,β -insaturada com substituinte aromático com grupos doadores de elétrons. Por esse critério a reação de aza-Michael intramolecular seria menos favorecida, e o produto mais polar observado poderia ser correspondente a amina livre resultante da

reação de desproteção do grupo trifluoroacetamida, ao invés do intermediário piperidina (Esquema 89).

Esquema 89 - Tentativa de obtenção da indolizidina **187**

Apesar das tentativas realizadas para contornar esse revés, como por exemplo a realização da etapa de aza-Michael por um longo período reacional (12 e 24 h) foi observado o mesmo comportamento. O baixo rendimento para obtenção **186** associado a sua aparente baixa reatividade frente a reação de aza-Michael dificultou a realização da síntese da Crispina A, (*S*)-(-)-trolina e a (*R*)-(+)-oleraceína E, apesar da interessante rota sintética proposta.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, descrevemos um novo método para a construção de núcleos de *N*-heterocíclicos bicíclicos em uma etapa reacional a partir de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais. Nos testes iniciais realizados para a reação de desproteção, aza-Michael e o rearranjo de Wolff fotoquímico foram obtidos melhores resultados para a construção dos núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos, com rendimentos de 40% e 57%, respectivamente, para um processo de três transformações.

Para a expansão do escopo de indolizidinas e pirrolizidinas que poderiam ser sintetizadas pela metodologia desenvolvida, foi realizada a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais com diferentes substituintes a partir das propostas sintéticas das séries A-D. A partir da realização dessas estratégias foram sintetizadas oito exemplos de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais com maior grau de substituição, com rendimento entre 30-56%. As diazocetonas foram então submetidas ao protocolo desenvolvido para a formação de *N*-heterocíclis bicíclicos, fornecendo uma série de núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos com rendimento entre 33-56%. Ainda foi possível realizar obtenção de duas indolizidinonas **179b** e **179f** com boas diastereosseletividade, com inversão do isômero majoritário *cis* ou *trans* dependendo da posição de um substituinte fenil.

Na tentativa da aplicação da metodologia na síntese de alcaloides com o núcleo indolizidínico foi planejada uma rota sintética para a síntese total dos alcaloides Crispina A, (S)-(-)-trolina e a (R)-(+)-oleraceína E. Apesar da síntese do intermediário avançado comum nas rotas sintéticas propostas, a amino diazocetona **186** ter sido realizada, a sua aplicação na reação de desproteção, aza-Michael e rearranjo de Wolff não apresentou bons resultados, o que inviabilizou a síntese desses compostos.

CAPÍTULO II

Parte B: Síntese de núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos a partir de γ -amino-diazocetonas: Uma diferente abordagem para a construção de triazóis¹³³

5. OBJETIVOS: PARTE B

O específico capítulo tem como objetivo central a avaliação de γ -*N*-(trifluoroacetil) amino-diazocetonas como intermediário avançados para a construção de núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos de maneira branda e direta. A estratégia sintética proposta tem como etapa principal a remoção de um grupo protetor de nitrogênio com a concomitante formação *in situ* de um intermediário α -diazó imina, que via uma ciclização do tipo 5-*endo*-dig forma o núcleo triazólico bicíclico. Tendo isso em vista esse capítulo tem como base dois objetivos principais:

1. Síntese de γ -amino-diazocetonas como intermediários avançados a partir de γ -nitro-ésteres

2. Síntese de núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos via formação de um intermediário α -diazó imina e uma concomitante ciclização do tipo 5-*endo*-dig.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Síntese das γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas a partir de γ -nitro-ésteres

Durante a realização dos experimentos referentes a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais com maior grau de complexidade foram realizadas diferentes abordagens para a obtenção desses produtos. Em uma das tentativas para obtenção dos amino álcoois *N*-protegidos **170c** e **170d**, foi realizada a síntese da γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189a** como um intermediário chave, visando o seu emprego na síntese da diazocetona α,β -insaturada *N*-terminal **171f**. Apesar dos esforços realizados essa abordagem não apresentou sucesso, as tentativas de redução da porção carbonila na presença do grupo trifluoroacetamida levaram, na maioria dos testes, a remoção do grupo protetor com as condições experimentais empregadas (Esquema 90).

Esquema 90 - Estratégia sintética para a síntese do amino álcool **170d** a partir da diazocetona **189a**

Devido a relativa facilidade de preparo da γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189a** e seu potencial como bloco de construção em síntese, foi então planejada a sua aplicação em algum sistemas *N*-heterocíclicos de interesse, no caso os núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos. A estratégia sintética empregada para síntese desses núcleos é baseada em uma abordagem direta para obtenção da unidade bicíclica triazólica, a partir da remoção do grupo trifluoroacetamida e concomitante geração de um intermediário α -diao-imina.²⁶ Uma vez formado, esse intermediário fornece o anel triazólico a partir de uma ciclização do tipo 5-*endo*-dig, sendo assim obtido o núcleo [1,2,3]-triazólico bicíclico (Esquema 91).

Esquema 91 - Estratégia para obtenção dos núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos fundidos

Para a realização da síntese da γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189a** a estratégia empregada foi baseada na síntese de um intermediário γ -nitro éster **176a**, que a partir das reações de redução do grupo nitro, hidrólise de porção éster e uma reação de trifluoroacetilação, levam à formação do γ -nitro ácido **188a** como precursor direto da amino diazocetona de interesse. Uma vez obtido, **188a** pode ser submetido as reações de ativação de ácido carboxílico, seguido da reação de acilação do diazometano para fornecer a amino diazocetona **189a** (Esquema 92).

Esquema 92 - Análise retrossintética da γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189a**

A síntese do γ -nitro éster **176a** já foi relatada anteriormente, sendo realizada a partir da reação de adição de Michael entre o nitrometano e o cinamato de etila, com um rendimento de 84%. A etapa seguinte consistiu na redução do grupo nitro, para tal objetivo, foi realizada a combinação do agente redutor NaBH_4 com o sal $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. A mudança no poder redutor do NaBH_4 de sódio pela combinação com sais inorgânicos é um método bem conhecido.^{134–137} A geração *in situ* do borohidreto de níquel, como um agente redutor mais potente, permite que grupos que não reagiriam facilmente com NaBH_4 possam ser reduzidos. Para a redução

do grupo nitro, a mistura reacional obtida dessa etapa de redução foi em sequência submetida a uma reação de hidrólise em meio ácido da porção éster, utilizando uma solução aquosa de HCl [6.0N] sobre refluxo, para obtenção de um intermediário cloridrato de amina.

Uma vez obtido, esse sal foi submetido a condição de trifluoroacetilação, mas dessa vez como uma maior quantidade de Et₃N no intuito de neutralizar o cloridrato de amina no processo de proteção. Aplicando essas abordagens de forma sequencial, o γ -N-(trifluoroacetil) amino ácido **188a** foi sintetizado com um rendimento de 73% para as três etapas sintéticas (Esquema 93).

Esquema 93 - Síntese do γ -N-(trifluoroacetil) amino ácido **155a**

Com a síntese de **188a** assegurada, a etapa seguinte consistiu na reação de ativação do ácido carboxílico com cloreto de oxalila, seguido da reação de acilação do diazometano, como mencionado em alguns procedimentos anteriores. Aplicando esse protocolo a γ -N-(trifluoroacetil) amino-diazocetona **189a** foi sintetizada com um rendimento de 94% (Esquema 94).

Esquema 94 - Síntese da γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189a**

Pela análise dos espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C é possível concluir a formação da diazocetona **189a** desejada. Primeiramente pela presença de uma banda no espectro de infravermelho em 2105 cm⁻¹ característica de compostos com grupo diazo. Pela análise do espectro de RMN ¹H os sinais observados são

condizentes ao que seria esperado para a diazocetona **189a**. (Figura 16) A presença de um sinal deslocamento químico em 5,24 ppm como um simpleto que corrobora para a formação da diazocetona de interesse. Por sua vez o espectro de RMN de ^{13}C apresentou os sinais que evidenciam a formação do produto em 193,2 ppm referente ao carbono C2 do grupo carbonila, dois sinais em 157,3 ppm (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,0$ Hz) e 115,8 ppm (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), referentes aos carbonos C11 e C12 do grupo trifluoroacetamida, respectivamente, e por último um sinal em 55,9 ppm referente ao carbono C1 da função diazo.

Figura 16 - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C da diazocetona **189a**

Uma vez obtida, a diazocetona **189a** foi então submetida ao protocolo de desproteção do grupo trifluoroacetamida, empregando uma solução aquosa de K_2CO_3 5% em metanol sobre refluxo por 75 minutos. A partir dessa abordagem foi possível a obtenção do núcleo [1,2,3]-triazólico bicíclico **190a** com um rendimento de 90%, sendo observado o total consumo da γ -amino diazocetona precursora e apenas a formação do núcleo triazólico desejado (Esquema 95).

Esquema 95 - Aplicação da diazocetona **189a** na síntese do núcleo biciclo 1,2,3-triazol **190a**

A obtenção do núcleo [1,2,3]-triazólico bicíclico **190a** foi confirmada pelos dados de infravermelho, RMN de 1H e ^{13}C (Figura 17). Pelos espectros de infravermelho foi observada a presença das bandas em 1603 e 1455 cm^{-1} , características da formação de um núcleo triazólico. Pelo espectro de RMN de 1H foi observado um sinal em 7,48 ppm como um simpleto, referente ao hidrogênio do carbono $C4$ do núcleo triazólico. Os hidrogênios diastereotópicos do carbono $C6$ foram observados como duplete de dupletos aparentes em 3,40 e 3,03 ppm. Pelos dados do espectro de RMN de ^{13}C , associado as informações retiradas do espectro bidimensionais de HQSC e HMBC, foi possível atribuir os sinais de 140,8 e 127,1 ppm aos carbonos $C5$ e $C4$ do núcleo triazólico, sendo condizente com os valores de descolamento químico relatado na literatura.¹³⁸

Figura 17- Espectros de ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C do [1,2,3]-triazol bicíclico diazocetona **190**

6.2. Síntese dos núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos: Expansão do escopo

Tendo em vista o bom rendimento para a obtenção do núcleo [1,2,3]-triazólico bicíclico **190a**, foi decidido aumentar o escopo de triazóis que poderiam ser obtidos por essa metodologia. Para realização desse objetivo primeiramente foi necessária a síntese de uma série de γ -nitro-ésteres, a abordagem utilizada foi a realização de uma reação de olefinação de HWE entre o trietilfosfonoacetato de etila e uma série de aldeídos. O bruto reacional da reação de HWE foi submetido as condições da reação de adição de Michael com nitrometano anteriormente citadas, para obtenção dos γ -nitro-ésteres por duas transformações em uma só etapa. Aplicando essa estratégia uma série de γ -nitro-ésteres **176a-j** foram sintetizados com rendimentos entre 50-83% (Esquema 96).

Esquema 96 - Síntese dos γ -nitro-ésteres **176a-j**.

A confirmação da formação dos γ -nitro-ésteres foi realizada a partir da comparação dos dados espectrais das moléculas obtidas com os dados previamente reportados na literatura, estando os dados espectrais obtidos de acordo com os relatados.^{139–141}

A etapa seguinte consistiu no protocolo de redução do grupo nitro, hidrólise da porção éster e trifluoroacetilação em uma etapa reacional. Com a aplicação dessa abordagem uma série de γ -nitro-ácidos **188a-j** foram sintetizados como rendimentos entre 40 e 73% (Esquema 97).

Uma vez sintetizados os γ -nitro-ácidos, a etapa seguinte consistiu na realização da reação de ativação da função ácido carboxílico, seguida da reação de acilação do diazometano. Com essa abordagem uma série de γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas **189a-j** foram sintetizadas com rendimentos entre 30-94% (Esquema 98).

Esquema 97 - Escopo de γ -nitro-ácidos sintetizados

 Esquema 98 - Escopo de γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas **189a-f**

A tentativa de síntese de γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetonas mais substituídas foi realizada visando a obtenção de [1,2,3]-triazóis bicíclicos fundidos mais complexos. Para este propósito aplicamos o mesmo protocolo representado no Esquema 98 para a ativação do γ -amino ácidos **188a-j**, entretanto alterando o diazometano para uma solução etérea de diferentes diazoalcanos. Foram empregadas as soluções de diazoetano e diazobutano na etapa de acilação, sendo as soluções desses diazoalcanos preparadas a partir de protocolos já descritos na literatura.^{142,143}

Dos testes realizados para acilação do diazoetano foi possível observar a formação das amino diazocetonas de interesse, entretanto em rendimentos baixos. Dos três substratos inicialmente testados apenas a γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189k** foi isolada em um rendimento considerável de 21%, as γ -amino diazocetonas **189l** e **189m** foram isoladas em rendimentos inferiores a 10%, o que dificultou a obtenção de quantidades manipuláveis de massa (Esquema 99).

Esquema 99 - Tentativas de obtenção de γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetonas substituídas

O baixo rendimento para obtenção das γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetonas derivadas do diazoetano e diazobutano pode estar relacionada a quantidade de água presente na solução etérea desses diazoalcanos. Diferente do método empregado para o preparo do diazometano¹⁴⁴, via destilação, o método empregado para o preparo desses diazoalcanos foi baseado em uma extração com éter de uma solução aquosa contendo *N*-alquil *N*-nitrosouréia e hidróxido de sódio (KOH). Uma vez que esses diazoalcanos não foram destilados a quantidade de água presente na solução etérea pode ser maior em comparação

com a solução de diazometano. A presença de água na etapa de acilação levaria a formação de γ -amino ácidos que na presença desses diazoalcanos formam γ -amino ésteres como subprodutos.

Uma vez assegurado a síntese de uma série de γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetonas, o próximo foi a aplicação do protocolo de desproteção do grupo trifluoroacetamida e concomitante formação do núcleo triazólico. A partir da aplicação desse protocolo uma série de núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos **190 a-k** foram sintetizados com rendimentos variando entre 63-95% (Esquema 100).

Esquema 100 - Síntese de núcleos [1,2,3]-triazólicos a partir das γ -amino diazocetonas **190a-k**

Escopo de [1,2,3]-triazóis bicíclicos fundidos

De uma forma geral os rendimentos para obtenção dos núcleos triazólicos bicíclicos se apresentaram muitos próximos, não sendo observada uma diferença significativa para os rendimentos entre os núcleos com substituintes alquílicos ou aromáticos.

Considerando o mecanismo envolvido durante a construção dos [1,2,3]-triazóis bicíclicos fundidos, acreditamos que após a geração da amina livre pela hidrólise do grupo trifluoroacetamida, ocorra a formação de um intermediário α -diazoiimina (Esquema 101). Uma

vez formado, a etapa seguinte consistiria numa ciclização 5-*endo*-dig, pelo ataque nucleofílico da imina ao nitrogênio terminal da porção diazo, fornecendo assim o núcleo triazólico bicíclico observado.

Esquema 101 - Proposta de mecanismo para a formação do núcleo [1,2,3]-triazólico bicíclico

7. CONCLUSÃO

Em resumo, foi descrito um método direto para a síntese de [1,2,3]-triazóis bicíclicos fundidos a partir de γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetonas como intermediários avançados. Para obtenção desses compostos partiu-se de um escopo de γ -nitro ésteres, sintetizados em sua maior parte a partir da reação de olefinação de HWE entre o trietilfosfonoacetato e aldeídos, seguido da reação de adição de Michael com nitrometano.

Os γ -nitro ésteres foram obtidos com rendimentos entre 50-70%, sendo em sequência submetidos a um protocolo de redução do grupo nitro, hidrólise da porção éster e trifluoroacetilação do grupo amino formado. Por essa abordagem uma série de γ -*N*-(trifluoroacetil) amino ácidos foram sintetizados como precursores diretos das diazocetonas de interesse, com rendimento entre 40-83%. A partir desses compostos as γ -*N*-(trifluoroacetil) amino diazocetonas foram obtidas com rendimentos entre 30-94%, via reação de ativação de ácido carboxílico seguida da acilação do diazometano (ou diazoetano, **189k**).

Diferente dos protocolos encontrados na literatura para a construção no núcleo triazólico (reação de cicloadição de Huisgen), a estratégia empregada foi baseada na desproteção de um grupo de trifluoroacetamida, seguida da formação *in situ* de um intermediário α -diazoimina. Dessa forma foi empregado um protocolo brando para a reação de desproteção do grupo trifluoroacetamida, sendo assim obtido uma série de [1,2,3]-triazóis bicíclicos fundidos com rendimentos entre 63-95% de rendimento, através de uma ciclização com 5-*endo*-dig.

CAPÍTULO III

1. PARTE EXPERIMENTAL

1.1. INFORMAÇÕES GERAIS

Os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente em alto grau de pureza e utilizados sem prévia purificação, a menos que seja informado. Todos os solventes foram secos e destilados antes de serem utilizados com base em protocolos previamente descritos na literatura.¹⁴⁵

As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada (CCD), em placas de sílica gel de 0,25 mm usando luz UV como agente para visualização e permanganato de potássio (KMnO_4) em solução aquosa de hidróxido de sódio (KOH) como agente revelador. As colunas cromatográficas foram realizadas utilizando sílica gel 60 (tamanho das partículas 0,063-0,210 mm). Os rendimentos relatados são referentes aos produtos isolados após cromatografia de coluna “Flash”.^v

Ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) foram realizadas utilizando equipamentos de 400 e 500 MHz. Para os espectros de RMN de ^1H os deslocamentos químicos (δ) foi referenciado a partir do TMS (0,00 ppm). As constantes de acoplamento (J) são reportadas em Hz. Para as multiplicidades foram atribuídas as seguintes abreviações: sl, simpleto largo; s, simpleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; sept, septeto; dd, duplo duplete; dt, duplo tripleto; dtd, duplo tripleto de dupletos; ddd, duplo duplo duplete; dddd, duplo duplo duplo duplete; td, tripleto de dupletos; dddt, duplo duplo duplo tripleto; tt, tripleto de tripletos; tq, tripletos de quartetos; qd, quartetos de dupletos; septd, septeto de duplete; e m, multiplete. Para a ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) os espectros foram realizados utilizando espectrômetros de RMN de 101 e 126 MHz. Para os espectros de RMN de ^{13}C os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados a partir do CDCl_3 (77,0 ppm) ou CD_3OD (49,0 ppm).

Os espectros de infravermelho foram adquiridos utilizando um FT-IR de $4,0\text{ cm}^{-1}$ de resolução e foram reportados em número de ondas. Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparato de ponto de fusão digital *Fisatom* com termômetro não aferido.

Os espectros de massa de alta resolução foram realizados utilizando o método de ionização por “*electrospray*” (ESI), sendo as análises realizadas utilizando uma solução dos compostos em acetonitrila.

^v Em alguns exemplos o rendimento foi calculado por RMN- ^1H quantitativo, sendo especificado nesses casos.

1.2. Preparação do reagente de olefinação diazofosfonato **1**²⁰

Em um balão de fundo redondo de 300 mL com uma barra de agitação magnética foram adicionados 12,0 g (61,18 mmol, 1,0 equiv.) do ácido dietilfosfonoacético **4**. Ao sistema foram adicionados 30,0 mL de tolueno seco para remoção de traços de água, via destilação azeotrópica, por intermédio de um rotaevaporador (esse processo é repetido 3x). Após um processo de secagem na bomba de alto vácuo, foi acoplado ao balão reacional um condensador, e o sistema foi submetido a uma atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado à 0 °C e em sequência foram adicionados 120,0 mL de clorofórmio seco e 16,1 mL (23,29 mmol, 3,0 equiv.) de cloreto de oxalila previamente destilado. A solução reacional foi refluxada por 2,5 horas apresentando uma coloração castanha ao final do processo. Após esse período o sistema foi resfriado a temperatura ambiente, sendo realizada a remoção dos voláteis no rotaevaporador.^{vi} O material obtido da primeira etapa foi então diluído em 70,0 mL de THF seco e adicionado via cânula à 370,0 mL (42,04 mmol, 2,4 equiv.) de uma solução etérea de diazometano (0,4 M), previamente resfriada à 0 °C. A solução reacional foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas, e após esse período o excesso de diazometano foi removido com um fluxo de argônio. O solvente e voláteis foram então removidos por intermédio de um rotaevaporador e o material bruto obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna, Sílica Gel, Hexano/AcOEt 1:1→AcOEt 100%, seguido de uma coluna segunda coluna em Sílica Gel, Et₂O/MeOH 95:5 para fornecer o diazofosfonato **1** em 53% de rendimento (7,37 g, 33,48 mmol) como um óleo amarelado.

Dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1**

Rendimento: 55%

Óleo amarelo.

^{vi} O cloreto de ácido formado é muito instável, deve-se ter cuidado durante a sua manipulação para evitar a hidrólise do mesmo. Ao ser rotaevaporado aliviar o vácuo sobre atmosfera de argônio.

CCD: $R_f = 0,25$ (Et₂O/MeOH 95:5).

IV ν_{max} : 3088, 2984, 2910, 2103, 1629, 1352, 1246, 1014, 959, 935 cm⁻¹.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,61 (s, 1H), 4,36-3,91 (m, 4H), 2,96 (d, $^2J_{H-P} = 21,8$ Hz, 2H), 1,35 (td, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 6H) ppm.

RMN ¹³C: (101 MHz, CDCl₃) δ 184,9, 62,7 (d, $^2J_{C-P} = 6,4$ Hz), 56,5, 40,2 (d, $^1J_{C-P} = 130,0$ Hz), 16,3 (d, $^3J_{C-P} = 6,1$ Hz) ppm.

1.3. Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons

Protocolo A foi baseado no procedimento experimental descrito por Pinho e Burtoloso.²⁰ A diazocetona **80** foi obtida com rendimento de 50%.

Protocolo B:

Em um balão de 50 mL com uma barra de agitação magnética foram adicionados 500,0 mg (2,27 mmol, 1,0 equiv.) do diazofosfonato **1** e 6,30 mL de etanol. Em seguida foram adicionados 0,23 mL (2,27 mmol, 1,0 equiv.) de benzaldeído, e a solução reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Por intermédio de um adicionador automático “Syringe pump” foram adicionados 4,54 mL de uma solução 0,5 M de NaOH (etanol/água 1:1) por uma hora. Após a adição da base a solução reacional foi agitada por 15 minutos adicionais, seguida da adição de 10,0 mL de uma solução saturada de NaCl e extrações com CH₂Cl₂ (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna (Sílica Gel, Hexano/AcOEt 9:1 → Hexano/AcOEt 7:3), sendo obtida a diazocetona **81** com rendimento de 73% (285,4 mg, 1,66 mmol).

(E)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona 81

Rendimento: 75% (Protocolo A) | 73% (Protocolo B).

Sólido amarelo; P.F. = 61-64 °C (lit. 63-66 °C).

CCD: R_f = 0,28 (Hexano/AcOEt 8:2).

IV ν_{max} : 3082, 3062, 2091, 1640, 1587, 1495, 1449, 1352, 1193, 1142, 1081, 971, 757 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,60 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 184,2, 140,7, 134,4, 130,3, 128,9, 128,2, 123,6, 56,2 ppm.

(E)-1-diazohept-3-en-2-ona 80

Rendimento: 50% (Protocolo A) | 40% (Protocolo B).

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,25 (Hexano/AcOEt 8:2).

IV ν_{max} : 2960, 2927, 2873, 2851, 2109, 1697, 1656, 1621, 1462, 1377, 1092, 979 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (dt, J = 15,5, 7,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,49 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 184,8, 145,2, 127,4, 55,0, 34,3, 21,4, 13,7 ppm.

(E)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona 85

Rendimento: 69% (Protocolo B).

Sólido amarelo; P.F. = 136-139 °C (lit. 135-137 °C).

CCD: $R_f = 0,20$ (Hexano/AcOEt 7:3).

IV v_{max} : 3107, 2924, 2850, 2099, 1645, 1603, 1589, 1512, 1357, 1339, 1140, 1105, 990 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 183,1, 148,4, 140,7, 137,7, 128,7, 127,4, 124,2, 57,2 ppm.

1.4. Reação de aza-Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e hidrazinas

Em tubo selado com uma barra de agitação magnética foram adicionados 20,0 mg (0,12 mmol, 1,0 equiv.) da (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **81** e 0,30 mL de éter etílico. Em sequência foram adicionados 34,0 μL (0,35 mmol, 3,0 equiv.) da fenilidrazina e 19,5 mg (0,17 mmol, 1,5 equiv.) do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), o tubo foi fechado e aquecido à 95 °C por um período de 5 horas. Após esse período o tubo foi resfriado e o solvente removido por intermédio de um rotaevaporador. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna (Sílica Gel, Hexano/AcOEt 7:3), sendo obtido o aduto de aza-Michael **82a** com um rendimento de 46% (15,0 mg, 0,053 mmol).

1-diazo-4-fenil-4-(2-fenilidrazinil)butan-2-ona **82a**

Rendimento: 46%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,26$ (Hexano/AcOEt 7:3 corrido 2x).

IV v_{max} : 3305, 3089, 3054, 3031, 2917, 2849, 2103, 1632, 1600, 1494, 1368, 1265, 1142, 993, 732, 694 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,27 (m, 5H), 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,49 (dd, $J = 8,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,13 (sl, 1H), 2,91-2,76 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 192,8, 148,9, 140,7, 129,1, 128,8, 128,0, 127,3, 119,2, 113,1, 60,4, 55,4, 46,2 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304,12946; encontrado 304,29520.

1.5. Síntese da 1-(fenilamino) pirrolidinona **91** via rearranjo de Wolff fotoquímico

Em tubo selado com uma barra de agitação magnética foram adicionados 20,0 mg (0,12 mmol, 1,0 equiv.) da (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **81** e 0,30 mL de éter etílico. Em sequência foram adicionados 34,0 μL (0,35 mmol, 3,0 equiv.) da fenilidrazina e 19,54 mg (0,17 mmol, 1,5 equiv.) do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), o tubo foi fechado e aquecido à 95 °C por um período de 5 horas. Após esse período o tubo foi resfriado e o solvente removido por intermédio de um rotaevaporador. Posteriormente, em um balão de 10,0 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado uma solução do material bruto da primeira etapa em acetonitrila seca (4,8 mL, 0,025 M), sob atmosfera de argônio. A solução foi irradiada com uma lâmpada de arco de Xenônio Osram 150 e agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas. Após esse período a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o material obtido purificado por cromatografia flash em uma curta coluna de Sílica gel (CHCl_3 como o eluente), fornecendo a 1-(fenilamino) pirrolidinona **91** em 61% (18,5 mg, 0,073) de rendimento como um óleo amarelado.

5-fenil-1-(fenilamino)pirrolidin-2-ona **91**

Rendimento: 61%

Óleo castanho

CCD: R_f = 0,35 (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x)

IV ν_{max} : 3270, 3089, 3059, 2953, 2924, 2853, 1697, 1601, 1495, 1176, 1065, 751, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,30 (m, 3H), 7,25-7,13 (m, 4H), 6,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,98-4,81 (m, 1H), 2,78-2,50 (m, 3H), 2,14-2,03 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 174,1, 145,3, 139,8, 129,3, 129,2, 128,5, 126,6, 121,4, 114,0, 61,7, 27,9, 26,0 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 275,11548; encontrado 275,11558.

1.6 Proteção dos amino-álcoois comerciais como trifluoroacetamida

A reação de proteção dos amino-álcoois comerciais foi baseada no protocolo experimental descrito por Nicolau e colaboradores.¹⁰⁹ A partir desse protocolo foi sintetizada uma série de *N*-(trifluoroacetil) amino-álcoois com rendimentos entre 95-98%.

2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxipropil)acetamida **164a**

Rendimento: 98%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,40$ (Hexano/ AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3300, 3101, 2954, 2891, 1701, 1558, 1148, 1061 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (sl, 1H), 3,80 (dd, $J = 5,6, 5,5$ Hz, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,35 (sl, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 157,6 (q, $J = 36,7$, 1C), 115,8 (q, $J = 287,5$, 1C), 61,1, 38,3, 30,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_5\text{H}_8\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 194,0399; encontrado 194,0403.

2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxibutil)acetamida **164b** **Rendimento:** 95%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,44$ (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).**IV ν_{max} :** 3299, 3096, 2944, 2881, 1702, 1561, 1448, 1376, 1149, 1055, cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (sl, 1H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,39 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,61-2,41 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 157,5 (q, $J = 36,8$, 1C), 115,9 (q, $J = 287,5$, 1C), 62,1, 39,7, 29,4, 25,6 ppm.**HRMS (ESI-Orbitrap):** Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 208,05558; encontrado 208,05528.2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxipentil)acetamida **164c** **Rendimento:** 96%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,41$ (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).**IV ν_{max} :** 3446, 3301, 3096, 2941, 2868, 1701, 1560, 1149, 1054 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 6,74 (sl, 1H), 3,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,38 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,71-1,51 (m, 4H), 1,51-1,35 (m, 2H) ppm.**RMN ^{13}C :** (101 MHz, CDCl_3) δ 157,4 (q, $J = 36,8$, 1C), 115,9 (q, $J = 287,7$ Hz, 1C), 62,4, 39,8, 31,8, 28,5, 22,9 ppm.**HRMS (ESI-Orbitrap):** Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 222,07123; encontrado 222,07103.

2,2,2-trifluoro-*N*-(6-hidróxi-hexil)acetamida **164d** **Rendimento:** 98%

Sólido branco; P.F. = 54–56°C.

CCD: R_f = 0,64 (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).**IV ν_{max} :** 3446, 3298, 3095, 2937, 2863, 1702, 1562, 1150, 1055 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 6,53 (sl, 1H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,51-1,66 (m, 4H), 1,49-1,27 (m, 4H) ppm, [OH ausente].**RMN ^{13}C :** (101 MHz, CDCl_3) δ 157,3 (q, J = 36,7 Hz, 1C), 116,0 (q, J = 287,14 Hz, 1C), 62,6, 39,8, 32,3, 28,8, 26,3, 25,2 ppm.**HRMS (ESI-TOF):** Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 236,0869; encontrado 236,0880.2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(2-hidróxi-eto)etil)acetamida **170e** **Rendimento:** 98%

Óleo incolor.

CCD: R_f = 0,47 (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).**IV ν_{max} :** 3297, 3094, 2938, 2881, 1708, 1561, 1447, 1357, 1130, 1060 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (sl, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,66- 3,62 (m, 2H), 3,62- 3,59 (m, 2H), 3,57 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 157,5 (q, J = 37,1 Hz, 1C), 115,9 (q, J = 287,5 Hz, 1C), 72,2, 68,8, 61,6, 39,8 ppm.

2,2,2-trifluoro-*N*-(2-((2-hidróxi-etil)tio)etil)acetamida **170f**

Rendimento: 90%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,21$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3304, 3095, 2927, 2884, 1703, 1557, 1148, 1044 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (sl, 1H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,58 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,84-2,68 (m, 4H), 2,44 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 157,5 (q, $J = 37,2$ Hz), 115,8 (q, $J = 287,6$ Hz), 61,3, 39,2, 34,9, 31,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_3\text{KNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 256,00159; encontrado 256,02212.

1.7. Procedimento geral para a síntese dos amino álcoois *N*-protegidos **170a** e **170b**¹⁴⁶

Em um balão fundo redondo de 125 mL contendo duas bocas, acoplado com um condensador, foram adicionados 1,43 g (37,69 mmol, 3,0 equiv.) de LiAlH_4 e 83,8 mL de THF anidro sob atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado a -10°C com um banho de NaCl/gelo e depois foram adicionados (em porções) 2,0 g (12,56 mmol, 1,0 equiv.) do ácido 5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanóico **173a** (ATENÇÃO: violenta extrusão de gás). Após a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min, depois em refluxo durante 48 horas. Após este período, a reação foi resfriada com um banho de gelo e finalizada com água fria. A solução reacional foi filtrada e a fase aquosa foi extraída com Éter Etílico (10x 20,0 mL), AcOEt (5x 20,0 mL) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ (3:1) (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. Posteriormente, em um balão de fundo redondo de 50,0 mL com a mistura reacional bruta da primeira etapa foram adicionados 10,5 mL de metanol anidro, logo após o sistema foi resfriado a -10°C com um banho de NaCl/gelo. Em sequência 4,2 mL de Et_3N (30,2 mmol, 2,4 equiv.) e 4,5 mL de TFAA (31,4 mmol, 2,5 equiv.) foram adicionados (gota à gota) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após este

período a reação foi concentrada e a mistura reacional foi purificada por cromatografia flash em coluna (Sílica Gel, Hexano/AcOEt 7:3→1:1) para fornecer amino álcool *N*-protegido **170a** em 53% de rendimento (1,52 g, 6,70 mmol) como um óleo incolor.

2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)acetamida **170a**

Rendimento: 53%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,46$ (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3447, 3301, 3099, 2960, 2876, 1702, 1560, 1149 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (sl, 1H), 3,76 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,48-3,28 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 1,62-1,52 (m, 4H), 0,96 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 157,3 (q, $J = 36,8$, 1C), 115,8 (q, $J = 288,4$, 1C), 59,4, 43,0, 39,8, 36,4, 31,9, 27,7 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228,12059; encontrado 228,11937.

2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3-fenilpentil)acetamida **170b**

Rendimento: 55%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,45$ (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3333, 3083, 3060, 2927, 2866, 1568, 1493, 1432, 1319, 1049, 1028 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,28 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,34 (sl, 1H), 3,56 (dt, $J = 10,8, 5,8$ Hz, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 1H), 2,81 (tt, $J = 10,0, 5,1$ Hz, 1H), 2,07-1,77 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 157,1 (q, $J = 37,0$ Hz, 1C), 143,3, 129,0, 127,4, 127,0, 115,7 (q, $J = 287,8$ Hz, 1C), 60,4, 40,3, 39,2, 38,6, 35,4 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_{13}H_{17}F_3NO_2$ $[M+H]^+$ 276,12059; encontrado 276,11876.

1.8. Síntese dos amino álcoois *N*-protegidos **170c** e **170d** a partir dos nitro-ésteres **176a**¹¹⁷ e **176a'**

A síntese dos amino álcoois *N*-terminais **170c** e **170d** foi realizada de acordo com o protocolo experimental previamente descrito para os amino-álcoois *N*-terminais **170a** e **170b**. Com a aplicação desse método o amino álcool *N*-terminal **170c** foi obtido com um rendimento de 55%, a partir do nitro-éster **176a**. Por sua vez, o amino álcool *N*-terminal **170d** foi obtido com um rendimento de 51% a partir do nitro éster **176a'**.

2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxi-2-fenilbutil)acetamida **170c**

Rendimento: 55%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,16$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3304, 3068, 3029, 2937, 2883, 1708, 1454, 1375, 1156, 1002 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,93 (sl, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,51 (ddd, $J = 13,4, 8,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,44 (ddd, $J = 13,5, 8,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,14 (sl, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 157,3 (q, $J = 36,9$ Hz, 1C), 141,3, 129,0, 127,5, 127,3, 115,8 (q, $J = 287,7$ Hz, 1C), 60,3, 45,2, 42,0, 36,1 ppm.

2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-2-fenilpentil)acetamida **170d** **Rendimento:** 51%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,37$ (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).**IV ν_{max} :** 3310, 3087, 3031, 2940, 2884, 1707, 1554, 1454, 1209, 1156 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,19 (sl, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,34 (ddd, $J = 13,9, 9,2, 5,1$ Hz, 1H), 2,85 (tt, $J = 9,3, 5,4$ Hz, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,56 -1,40 (m, 2H) ppm, [OH ausente].**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 157,1 (q, $J = 36,9$ Hz, 1C), 141,1, 129,1, 127,6, 127,4, 115,7 (q, $J = 287,9$ Hz, 1C), 62,5, 45,3, 45,0, 30,1, 29,5 ppm.**HRMS (ESI-TOF):** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298,1025; encontrado 298,1026.**1.9. Síntese dos amino aldeídos *N*-protegidos 165a-d via oxidação de Parikh-Doering**

A síntese dos amino-aldeídos **165a-d** foi realizada de acordo com o protocolo experimental descrito por Parikh-Doering.¹¹⁰ A partir desse protocolo foi sintetizada uma série de *N*-(trifluoroacetil) amino-aldeídos com rendimentos entre 30-91%.

2,2,2-trifluoro-*N*-(3-oxopropil)acetamida **165a** **Rendimento:** 30%

Sólido branco; P.F.= 82-86 °C.

CCD: $R_f = 0,46$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1); IV $\nu_{max} = 2934, 2864, 1703, 1559, 1448, 1154$ cm^{-1} . **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 7,03 (sl, 1H), 3,65 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 200,6, 157,3 (q, $J = 37,2$ Hz), 115,7 (q, $J = 287,5$ Hz), 42,6, 33,3 ppm;

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 170,0423; encontrado 170,0427.

2,2,2-trifluoro-*N*-(4-oxobutil)acetamida **165b**

Rendimento: 70%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,43$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1);

IV ν_{max} : 3106, 2954, 2897, 2844, 1705, 1557, 1449, 1139 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H), 7,20 (sl, 1H), 3,39 (q, 6,6 Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 201,7, 157,5 (q, $J = 36,7$ Hz, 1C), 115,8 (q, $J = 287,5$ Hz, 1C), 41,2, 39,3, 21,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_3\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 206,03993; encontrado 206,03979.

2,2,2-trifluoro-*N*-(5-oxopentil)acetamida **165c**

Rendimento: 91 %

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,43$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3096, 2941, 2868, 1701, 1560, 1148, 1054 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,83 (sl, 1H), 3,38 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,54 (td, $J = 6,7, 1,1$ Hz, 2H), 1,72-1,59 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 202,0, 157,4 (q, $J = 37,0$ Hz, 1C), 115,8 (q, $J = 287,7$ Hz, 1C), 43,1, 39,4, 28,2, 18,7 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_7H_{10}F_3NNaO_2$ $[M+Na]^+$ 220,05558; encontrado 220,05525.

2,2,2-trifluoro-*N*-(6-oxohexil)acetamida **165d**

Rendimento: 83%

Sólido branco; P.F.= 99-104 °C.

CCD: R_f = 0,51 (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3115, 2923, 2861, 1697, 1563, 1348, 1177, 1150 cm^{-1} .

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,60 (sl, 1H), 3,38 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,48 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, $CDCl_3$) δ 202,3; 157,3 (q, J = 36,5 Hz, 1C); 115,8 (q, J = 288,5 Hz, 1C); 43,5; 39,6; 28,6; 26,0; 21,3 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $C_8H_{12}F_3NNaO_2$ $[M+Na]^+$ 234,0712; encontrado 234,0724.

1.2.0. Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (*Protocolo C*)

O *protocolo C* para a reação de HWE foi baseado no procedimento experimental descrito por Masamune-Roush.¹¹¹ A partir desse protocolo foi sintetizada uma série de diazocetonas α,β -insaturadas *N*-protegidas com rendimentos entre 61-71%.

(*E*)-*N*-(6-diazo-5-oxohex-3-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166a**

Rendimento: 70%

Sólido amarelo; P.F.= 88-90 °C.

CCD: $R_f = 0,29$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 3087, 2105, 1709, 1656, 1594, 1561, 1365, 1149 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (sl, 1H), 6,74 (dt, $J = 15,4, 7,1$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,52 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,52 (qd, $J = 6,8, 1,5$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 184,3, 157,5 (q, $J = 37,1$ Hz, 1C), 139,8, 129,5, 115,7 (q, $J = 287,4$ Hz, 1C), 55,9, 38,4, 31,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258,0461; encontrado 258,0454.

(*E*)-*N*-(7-diazo-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166b**

Rendimento: 61%

Sólido amarelo; P.F. = 61-63 °C.

CCD: $R_f = 0,35$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2940, 2852, 2101, 1706, 1653, 1596, 1558, 1361, 1143 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (dt, $J = 15,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,59 (sl, 1H), 6,03 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,40 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,78 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 184,6, 157,4 (q, $J = 36,8$ Hz), 143,0, 128,0, 115,8 (q, $J = 287,8$ Hz), 55,6, 39,3, 29,2, 27,4 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 272,06173; encontrado 272,06161.

(*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166c**

Rendimento: 79%

Sólido amarelo; P.F. = 64-67 °C.

CCD: $R_f = 0,31$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3089, 2937, 2864, 2101, 1707, 1652, 1598, 1558, 1362, 1143 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (dt, $J = 15,4, 7,0$ Hz, 1H), 6,51 (sl, 1H), 6,00 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,38 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,25 (qd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 184,5, 157,3 (q, $J = 36,9$ Hz), 143,8, 127,8, 115,8 (q, $J = 287,8$ Hz), 55,4, 39,6, 31,5, 28,5, 25,2 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264,09544; encontrado 264,09521.

(*E*)-*N*-(9-diazo-8-oxonon-6-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166d**

Rendimento: 71%

Semi-sólido laranja.

CCD: $R_f = 0,37$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3093, 2935, 2862, 2102, 1706, 1652, 1598, 1558, 1365, 1149 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 6,79 (dt, $J = 15,4, 7,0$ Hz, 1H), 6,54 (sl, 1H), 5,99 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,36 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,22 (qd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 2H), 1,60 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,51 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 184,7, 157,2 (q, $J = 36,8$ Hz, 1C), 144,5, 127,6, 115,8 (q, $J = 287,8$ Hz, 1C), 55,2, 39,8, 31,9, 28,7, 27,6, 26,1 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 300,0930; encontrado 300,0944.

1.2.1. Procedimento para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas *N*-terminais substituídas em 2 etapas a partir de seus respectivos amino álcoois

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo duas bocas, acoplado com um condensador foram adicionados 100,0 mg (0,44 mmol, 1,0 equiv.) do 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidroxi-3,3-dimetilpentil)acetamida **170a** e 4,5 mL de acetato de etila (AcOEt) anidro. Em seguida, 370,0 mg de ácido 2-iodoxibenzoico (1,64 mmol, 3,0 equiv.) foram adicionados (em

porções) e a reação foi agitada sob por 5 horas. Após este período, a solução reacional foi resfriada até temperatura ambiente, filtrada em Celite e concentrada. Posteriormente, em um balão de fundo redondo de 25,0 mL com a mistura reacional bruta obtida na primeira etapa, foram adicionados 6,40 mL de acetonitrila (ACN) e 24,5 mg (0,58 mmol, 1,30 equiv.) de cloreto de lítio (LiCl) seco. A reação foi resfriada à 0° C e a solução de diazofosfonato **1** em acetonitrila (127,1 mg, 0,6 M, 1,3 equiv.) foi adicionada gota a gota. Logo após, adicionaram-se 54,1 mg de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) (0,36 mmol, 0,8 equiv.) e a reação foi agitada por 2 horas. Após este período a reação foi concentrada e a mistura reacional purificada por cromatografia flash em coluna (Sílica Gel, Hexano/AcOEt 7:3→1:1) fornecendo a diazocetona **171a** em 31% de rendimento (40,0 mg, 0,14 mmol) como um óleo amarelo viscoso.

(*E*)-*N*-(8-diazo-3,3-dimetil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171a**

Rendimento: 31%

Óleo amarelo viscoso.

CCD: R_f = 0,39 (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2959, 2917, 2873, 2851, 2103, 1708, 1652, 1601, 1557, 1155 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (dt, J = 15,4, 7,7 Hz, 1H), 6,57 (sl, 1H), 6,02 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,51-3,24 (m, 2H), 2,14 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 2H), 1,55 -1,47 (m, 2H), 0,98 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 184,4, 157,1 (q, J = 36,9 Hz, 1C), 141,0, 130,0, 115,7 (q, J = 287,5 Hz, 1C), 55,6, 44,6, 40,3, 36,1, 33,4, 27,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292,12674; encontrado 292,12485.

(*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxo-3-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171b**

Rendimento: 56%

Óleo amarelo viscoso.

CCD: R_f = 0,41 (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3064, 2928, 2104, 1709, 1557, 1364, 1150 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,30 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,62 (dt, $J = 15,4, 7,7$ Hz, 1H), 6,30 (sl, 1H), 5,92 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,29 (dq, $J = 13,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 184,3, 157,0 (q, $J = 36,9$ Hz), 142,4, 141,8, 129,0, 128,8, 127,2, 127,2, 115,7 (q, $J = 287,4$ Hz), 55,4, 43,4, 39,5, 38,5, 34,8 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,12674 encontrado 340,12453.

(*E*)-*N*-(7-diazo-6-oxo-2-fenilhept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171e**

Rendimento: 52%

Sólido amarelo; P.F. = 75-78 $^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,32$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3089, 3031, 2954, 2923, 2850, 2102, 1709, 1653, 1362, 1144 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,32 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,64 (dt, $J = 15,5, 7,2$ Hz, 1H), 6,26 (sl, 1H), 5,98 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,39 (ddd, $J = 13,7, 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 184,1, 157,2 (q, $J = 37,2$ Hz), 140,8, 139,8, 129,4, 129,2, 127,7, 127,4, 115,7 (q, $J = 288,5$ Hz), 55,5, 44,7, 44,3, 36,0 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 348,0930; encontrado 348,0944.

(*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxo-2-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171f**

Rendimento: 32%

Óleo amarelo viscoso.

CCD: $R_f = 0,43$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3089, 3065, 3031, 2951, 2856, 2104, 1713, 1653, 1365, 1266, 1207, 1152 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,32 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,72 (dt, $J = 15,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,19 (sl, 1H), 5,90 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,34 (ddd, $J = 13,8, 9,2, 5,0$ Hz, 1H), 2,84 (tt, $J = 9,5, 5,5$ Hz, 1H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,92-1,71 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 184,4, 157,1 (q, $J = 37,1$ Hz, 1C), 143,6, 140,3, 129,2, 128,9, 127,6, 127,6, 115,7 (q, $J = 287,8$ Hz, 1C), 55,3, 45,1, 44,7, 31,6, 29,7 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362,1087; encontrado 362,1085.

(*E*)-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)oxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida **171g**

Rendimento: 45%

Óleo amarelo viscoso.

CCD: $R_f = 0,37$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2942, 2876, 2107, 1714, 1658, 1602, 1558, 1363, 1178, 1151 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (dt, $J = 15,6, 4,4$ Hz, 1H + sl, 1H, N-H), 6,19 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,19 (dd, $J = 4,4, 2,0$ Hz, 2H), 3,68-3,54 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 183,9, 157,3 (q, $J = 37,1$ Hz), 139,1, 126,9, 115,8 (q, $J = 287,7$ Hz), 69,8, 68,4, 56,0, 39,6 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 288,0567; encontrado 288,0577.

(*E*)-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)tio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida **171h**

Rendimento: 30%

Sólido amarelo; P.F. = 56-59 $^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,35$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2955, 2924, 2854, 2105, 1706, 1555, 1365, 1149 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,87 (sl, 1H), 6,72 (dt, $J = 15,1, 7,4$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,53 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 183,8, 157,3 (q, $J = 37,2$ Hz), 138,3, 129,2, 115,7 (q, $J = 287,7$ Hz), 56,0, 38,6, 32,4, 29,7 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 304,03380; encontrado 304,03292.

1.2.2. Procedimento para síntese do dietil (4-diazo-3-oxobutan-2-il)fosfonato **1b**

O diazofosfonato **1b** foi preparado em 2 etapas, a partir da reação de Arbuzov para a síntese do ácido 2-(dietóxfosforil)propanoico **4b**¹¹⁶, seguido da metodologia descrita por Pinho e Burtoloso para a síntese do diazofosfonato **1**.²⁰ A partir desse protocolo o diazofosfonato **1b** foi obtido com rendimento de 30% como um óleo amarelo.

Dietil (4-diazo-3-oxobutan-2-il) fosfonato **1b**

Rendimento: 30%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,33$ (Sílica gel, $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95:5).

IV ν_{max} : 2984, 2941, 2909, 2101, 1733, 1634, 1352, 1244, 1013 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 5,66 (s, 1H), 4,23-4,03 (m, 4H), 3,10-2,87 (m, 1H), 1,41 (dd, $J = 17,9, 7,2$ Hz, 3H), 1,34 (td, $J = 7,0, 2,6$ Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 189,4, 62,8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6,8$ Hz), 62,6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6,9$ Hz), 55,8, 44,6 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 129,8$ Hz), 16,3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6,1$ Hz), 11,2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6,1$ Hz) ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257,0662; encontrado 257,0657.

1.2.3 Síntese das diazocetonas α,β -insaturadas N-terminais **171c** e **171d**

As diazocetonas α,β -insaturadas N-terminais **139c** e **139d** foram preparadas a partir do protocolo previamente descrito para “*Procedimento para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas N-terminais substituídas em 2 etapas a partir de seus respectivos amino álcoois*”, sendo empregado na etapa de olefinação de HWE o diazofosfonato **1b**.

(*E*)-*N*-(7-diazo-5-metil-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171c**

Rendimento: 40%

Sólido amarelo; P.F. = 66-69 °C.

CCD: $R_f = 0,32$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 2933, 2103, 1709, 1647, 1594, 1556, 1344, 1147 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 6,57 (sl, 1H), 6,27 (tq, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,40 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 3H), 1,76 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 188,3, 157,3 (q, $J = 37,1$ Hz), 136,3, 135,7, 115,8 (q, $J = 287,9$ Hz), 53,3, 39,5, 28,0, 25,6, 12,2 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 286,0774; encontrado 286,0779.

(*E*)-*N*-(8-diazo-6-metil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171d**

Rendimento: 35%

Sólido amarelo; P.F. = 47-50 °C.

CCD: $R_f = 0,27$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 2953, 2852, 2104, 1709, 1596, 1557, 1368, 1342, 1152 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,44 (sl, 1H), 6,26 (tq, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,39 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 188,5, 157,3 (q, $J = 36,8$ Hz), 136,9, 135,9, 115,8 (q, $J = 288,0$ Hz), 53,1, 39,7, 28,7, 28,0, 25,7, 12,2 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 300,0930; encontrado 300,0943.

1.2.4. Procedimento geral para a síntese de núcleos de *N*-heterocíclicos bicíclicos^{23,147}

Em balão de fundo redondo de 10 mL equipado com uma barra de agitação magnética foram adicionados 20,0 mg (0,075 mmol, 1,0 equiv.) da diazocetona α,β -insaturada *N*-terminal **166c** e 1,5 mL de metanol. Em seguida, foram adicionados 0,32 mL de solução aquosa de K_2CO_3 5% (0,11 mmol, 1,5 equiv.) e a reação foi agitada sob refluxo por 45 minutos. Após este período, a solução reacional foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada. Posteriormente, em uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico, contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado uma solução do material bruto da primeira etapa em acetonitrila seca (2,5 mL, 0,025 M), sob atmosfera de argônio. A solução foi irradiada com uma lâmpada de arco de Xenônio Osram 150 e agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após esse período a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o material obtido purificado por cromatografia flash em uma curta coluna de Sílica gel (CHCl_3 como o eluente), fornecendo a hexa-hidroindolizina-3 (2H)-ona **168c** em 57% de rendimento (6,0 mg, 0,043 mmol) como um óleo amarelado.

Hexaidroindolizin-3(2H)-ona **168c**

Rendimento: 57%

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,35$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 2925, 2854, 1657, 1445, 1423, 1370, 1260, 1057 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4,17-4,06 (m, 1H), 3,40 (dtd, $J = 10,8, 7,2, 3,4$ Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 2H), 1,23-1,08 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 173,7, 57,3, 40,2, 33,6, 30,3, 25,3, 24,4, 23,7 ppm.

Tetraidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **168b**

Rendimento: 40%

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,33$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1);

IV ν_{max} : 2962, 2925, 2881, 1664, 1421, 1308, 1204 cm^{-1} ;

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,95-3,83 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,74 (dddt, $J = 16,6, 11,4, 9,1, 1,3$ Hz, 1H), 2,44 (ddd, $J = 16,6, 9,5, 2,0$ Hz, 1H), 2,30 (dddd, $J = 12,7, 8,9, 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,17-1,95 (m, 3H), 1,73 (dddd, $J = 12,7, 11,1, 9,4, 7,7$ Hz, 1H), 1,41-1,24 (m, 1H) ppm;

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 174,8, 62,1, 41,0, 35,4, 32,2, 27,2, 27,0 ppm,

Hexaidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona **168d**

Rendimento: 15%

Óleo castanho.

CCD: $R_f = 0,45$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 2925, 2854, 1651, 1458, 1436, 1171, 1126, 1093 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,80-3,65 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 8H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 172,5, 59,3, 42,5, 35,2, 31,1, 29,8, 27,8, 26,4, 25,0 ppm.

7,7-dimetilhexahidroindolizin-3(2H)-ona **179a** **Rendimento:** 37%

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,39$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).**IV ν_{max} :** 2950, 2923, 2869, 1669, 1457, 1295, 1128 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 3,98 (ddd, $J = 13,5, 5,3, 2,0$ Hz, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H) ppm.**RMN ^{13}C :** (101 MHz, CDCl_3) δ 173,5, 53,2, 46,4, 37,1, 36,3, 32,6, 30,5, 30,0, 25,5, 23,0 ppm.**HRMS (ESI-TOF):** Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168,1383; encontrado 168,1387.(7*R*,8*aR*)-7-phenilhexahidroindolizin-3(2H)-ona **179b** **Rendimento:** 49% [mistura de diastereoisômeros: *cis:trans* (3:1)].

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,52$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).**IV ν_{max} :** 3084, 3060, 2927, 2856, 1673, 1452, 1421, 1282, 1269, 1122 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) [diastereoisômero majoritário] δ 7,36-7,29 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 4,26 (ddd, $J = 13,3, 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,71-3,54 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,39 (q, $J = 12,5$ Hz, 1H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) [diastereoisômero majoritário] δ 173,6, 145,0, 128,6, 126,6, 126,5, 57,2, 41,9, 41,0, 39,9, 32,0, 30,4, 25,1 ppm.

1-metiltetrahidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **179c**

Rendimento: 30% [mistura de diastereoisômeros *cis:trans* (1:1)]

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,39$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 2956, 2924, 2873, 1666, 1456, 1377, 1234 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) [mistura de diastereoisômeros] δ 3,97 (dt, $J = 9,7, 6,4$ Hz, 1H), 3,59-3,46 (m, 3H), 3,11 -3,00 (m, 2H), 2,90 (ddt, $J = 16,4, 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 2,62-2,48 (m, 2H), 2,40 (ddt, $J = 16,1, 11,2, 1,3$ Hz, 1H), 2,19-1,98 (m, 6H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) [mistura de diastereoisômeros] δ 174,3, 174,3, 69,0, 65,1, 43,9, 43,1, 41,4, 41,2, 38,0, 30,8, 29,6, 27,0, 26,9, 25,1, 18,0, 16,0 ppm.

1-metilhexahidroindolizin-3(2*H*)-ona **179d**

Rendimento: 56% [mistura de diastereoisômeros *cis:trans* (1:1)].

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,45$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 2924, 2853, 1670, 1454, 1377, 1200, 1126 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) [mistura de diastereoisômeros] δ 4,15-4,06 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,90 (ddd, $J = 10,9, 7,0, 3,5$ Hz, 1H), 2,68-2,44 (m, 5H), 2,06-1,85 (m, 6H), 1,74-1,57 (m, 3H), 1,47-1,19 (m, 6H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) [mistura de diastereoisômeros] δ 173,5, 173,3, 64,2, 60,7, 40,6, 40,1, 39,1, 38,7, 34,6, 31,8, 28,9, 26,6, 24,6, 24,3, 23,9, 23,6, 18,2, 15,1 ppm.

6-feniltetrahidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **179e**

Rendimento: 35% [mistura de diastereoisômeros *cis:trans* (1:1)].

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,36$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 2924, 2854, 1683, 1454, 1376, 1286, 1203, 1178, 1047 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) [mistura de diastereoisômeros] δ 7,37-7,29 (m, 4H), 7,28-7,19 (m, 6H), 4,22-4,05 (m, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,47 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,07 (ddd, $J = 11,9, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,56-2,30 (m, 5H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,97 (ddd, $J = 12,9, 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 1,86 (dddd, $J = 12,7, 11,2, 9,5, 7,7$ Hz, 1H), 1,75 (tt, $J = 12,1, 8,8$ Hz, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) [mistura de diastereoisômeros] δ 175,9, 174,6, 142,5, 141,3, 128,7, 128,7, 127,1, 127,0, 127,0, 126,8, 62,5, 60,3, 48,9, 47,9, 47,3, 45,2, 41,5, 39,9, 35,1, 34,7, 28,9, 27,0 ppm.

6-fenilhexahidroindolizin-3(2*H*)-ona **179f**

Rendimento: 51% [mistura de diastereoisômeros *cis:trans* (1:4)].

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,44$ (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 3084, 3060, 2927, 2854, 1666, 1446, 1310, 1031 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CD_3OD) [diastereoisômero majoritário] δ 7,57-7,06 (m, 5H), 4,10 (ddd, $J = 12,9, 4,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 2,77 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CD_3OD) [diastereoisômero majoritário] δ 176,1, 144,1 129,7, 128,1, 127,9, 58,6, 47,6, 43,4, 34,4, 32,1, 31,5, 25,7 ppm.

Tetrahydro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(7*H*)-ona **179g**

Rendimento: 47%

Óleo amarelado.

CCD: R_f = 0,41 (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 2933, 2857, 1664, 1450, 1364, 1267, 1196, 1059 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (dd, J = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 11,8, 11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 173,3, 72,8, 66,0, 54,9, 40,2, 29,9, 20,7 ppm.

1.2.5. Síntese dos sistemas 1,5-dicarbonílicos **173a** e **173b**

Os compostos **173a** e **173b** foram preparados com base em protocolos experimentais previamente descritos na literatura,^{148,149} sendo os mesmos obtidos como sólidos brancos com rendimentos de 95% e 85%, respectivamente.

Ácido 5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanóico **172a**

Rendimento: 95%

Sólido branco; P.F. = 82-87 °C

CCD: R_f = 0,36 (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 3381, 3219, 2958, 2876, 1714, 1650, 1591, 1557, 1389, 1318, 1223, 1125, 902 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CD_3OD) δ 2,38 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,12 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CD_3OD) δ 177,3, 175,9, 47,3, 46,7, 33,7, 28,4 ppm.

Ácido 5-amino-5-oxo-3-fenilpentanóico **173b**¹⁴⁹

Rendimento: 85%

Sólido branco; P.F.= 160-162 °C (lit. 163-164 °C).

CCD: R_f = 0,21 (Sílica gel, AcOEt/Metanol 9:1).

IV ν_{max} : 3427, 3338, 3208, 2968, 2920, 1703, 1650, 1590, 1406, 1306, 1265, 1193, 1156, 1114, 1024, 902, 763 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29-7,26 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,80-3,41 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 15,5, 6,3 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 14,2, 8,4 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, D_2O) δ 180,6, 177,7, 142,8, 128,6, 127,4, 126,8, 44,4, 41,9, 40,3 ppm.

1.2.6. Síntese do intermediário **178** via acilação do diazometano a partir do nitro-ácido **177** ativado

O 1-diazo-5-nitro-4-fenilpentan-2-ona **178** foi preparado a partir da metodologia descrita por Pinho e Burtoloso²⁰, sendo obtido com rendimento de 65% como um óleo amarelo viscoso.

1-diazo-5-nitro-4-fenilpentan-2-ona **178**

Rendimento: 65%

Óleo amarelo viscoso.

CCD: $R_f = 0,33$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 3106, 3032, 2920, 2104, 1788, 1729, 1633, 1547, 1376, 1139 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,77 (dd, $J = 12,5, 6,6$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,6, 8,0$ Hz, 1H), 4,04 (quint, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,85-2,67 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 191,1, 138,5, 129,1, 128,0, 127,3, 79,4, 55,6, 43,3, 40,1 ppm,

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256,0693; encontrado 256,0681.

1.2.7. Síntese do nitro éster 176a' via rearranjo de Wolff fotoquímico a partir da γ -nitro diazocetona 178

O 5-nitro-4-fenilpentanoato de metila **10b** foi preparado a partir da metodologia descrita por Pinho e Burtoloso²³, sendo obtido com rendimento de 61% como um óleo incolor.

5-nitro-4-fenilpentanoato de metila **176'**

Rendimento: 61%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,58$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 3062, 3031, 2953, 2923, 2869, 2852, 1732, 1551, 1378, 1265, 1162 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 4,65-4,51 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,56-3,43 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H).

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 173,0, 138,1, 129,1, 128,0, 127,6, 80,5, 51,7, 43,6, 31,3, 28,0 ppm.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 260,0893; encontrado 260,0901.

1.2.8. Síntese da nitro olefina (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno **181**

A nitro olefina **181** foi preparada com base na metodologia descrita por Liu e colaboradores¹²⁹, sendo obtida com rendimento de 88% como um sólido dourado.

(*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno **181**

Rendimento: 88%

Sólido dourado; P.F.= 138-140 °C.

CCD: $R_f = 0,46$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3127, 2990, 2941, 2850, 1627, 1599, 1517, 1489, 1359, 1274, 1259, 1230, 1019, 807 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 152,8, 149,5, 139,3, 135,1, 124,6, 122,8, 111,3, 110,2, 56,1, 56,0 ppm.

1.2.9. Síntese do nitro composto 1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetil)benzeno **182**

O nitro composto **182** foi preparado com base na metodologia descrita por Blanch e colaboradores¹³⁰, sendo obtida com rendimento de 98% como um óleo viscoso amarelado.

1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetil)benzeno **182** **Rendimento:** 98%

Óleo viscoso amarelado.

CCD: $R_f = 0,44$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1).**IV v_{max} :** 3003, 2959, 2937, 2917, 2837, 1592, 1546, 1513, 1453, 1377, 1259, 1235, 1156, 1140, 1023, 808, 764 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 149,2, 148,3, 128,0, 120,6, 111,7, 111,5, 76,5, 55,9 (2C), 33,1 ppm.**1.3.0. Síntese do nitro aldeído 183 via formilação de Rieche**

O nitro aldeído **183** foi preparado com base na metodologia descrita por Ruchirawat e colaboradores¹³², sendo obtida com rendimento de 50% como um sólido amarelo.

4,5-dimetóxi-2-(2-nitroetil)benzaldeído **183** **Rendimento:** 50%

Sólido amarelo; P.F.= 101-104 °C.

CCD: $R_f = 0,27$ (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3 corrido 2x).**IV v_{max} :** 3059, 3011, 2968, 2941, 2919, 2846, 1687, 1601, 1551, 1518, 1464, 1379, 1266, 1242, 1113, 1000, 875 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,66 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 191,3, 153,4, 148,4, 132,3, 126,7, 116,8, 114,5, 76,0, 56,3, 56,2, 30,9 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,08665; encontrado 240,08455.

1.3.1. Síntese do amino álcool *N*-protegido **184**

A síntese do amino álcool *N*-protegido **184** foi realizada a partir do procedimento experimental descrito para “*Síntese dos amino álcoois N-protegidos 170c e 170d a partir dos nitro-ésteres 176a e 176a*”, sendo a etapa de redução realizada em um tempo reacional de 2 horas. Dessa forma **184** foi obtido com um rendimento de 47% como um sólido levemente amarelado.

2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxfenetil)acetamida **184**

Rendimento: 47%

Sólido levemente amarelo; P.F.= 116-119 °C.

CCD: R_f 0,30 (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3478, 3316, 3086, 3003, 2941, 2837, 1706, 1610, 1562, 1518, 1465, 1273, 1209, 1181, 1155, 1105, 1009, 994, 865 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (sl, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,13 (s, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 157,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36,8 Hz), 149,3, 147,6, 130,2, 129,8, 115,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287,6 Hz), 113,2, 112,8, 63,3, 56,0, 55,9, 41,7, 30,2 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 330,09236; encontrado 330,08962.

1.3.2. Síntese do amino aldeído *N*-protegido **185**

A síntese do amino aldeído **185** foi realizada a partir do protocolo experimental descrito por Ma e colaboradores¹¹⁵, sendo **185** obtido com um rendimento de 60% como um sólido levemente castanho.

2,2,2-trifluoro-*N*-(2-formil-4,5-dimetóxfenil)acetamida **185**

Rendimento: 60%

Sólido levemente castanho; P.F.= 110-113 °C.

CCD: R_f 0,21 (Sílica gel, Hexano/AcOEt 7:3 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3084, 3008, 2942, 2847, 1710, 1673, 1598, 1567, 1514, 1464, 1354, 1268, 1208, 1175, 1151, 1101, 999, 873 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (sl, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 192,0, 157,4 (q, J = 36,9 Hz), 153,7, 148,1, 134,9, 127,1, 115,9, 115,8 (q, J = 287,6 Hz), 114,0, 56,2, 56,1, 41,6, 31,2 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,09477; encontrado 306,09203.

1.3.3. Síntese de diazocetona α,β -insaturada *N*-terminal **186**

A síntese da diazocetona **186** foi realizada a partir do **Protocolo A** descrito por Pinho e Burtoloso²⁰, sendo obtida com um rendimento de 20% como um sólido amarelo.

(*E*)-*N*-(2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-4,5-dimetóxfenetil)-trifluoroacetamida **186**

Rendimento: 20%

Sólido amarelo; P.F.= 119-123 °C.

CCD: R_f 0,27 (Sílica gel, Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3093, 3065, 2955, 2925, 2855, 2101, 1712, 1637, 1512, 1373, 1347, 1267, 1205, 1177, 1145, 1103, 973, 856, 731 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (sl, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,47 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (m, 3H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 184,6, 157,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37,1 Hz), 151,2, 148,3, 136,7, 131,6, 125,3, 123,6, 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,1 Hz), 113,0, 108,9, 56,1, 56,0 (2C), 41,3, 32,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394,09851; encontrado 394,09257.

1.3.4. Síntese do 4-nitro-3-phenilbutanoato de etila **176a**

O γ -nitro éster **176a** foi preparado a partir do procedimento experimental descrito por Li e colaboradores¹⁴¹, sendo obtido com rendimento de 84% como um óleo incolor.

4-nitro-3-fenilbutanoato de etila **176a**

Rendimento: 84%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,43$ (Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 3033, 2938, 2908, 1724, 1550, 1376, 1277, 1172, 1073, 1021, 764, 699 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,19 (m, 5H), 4,73 (dd, $J = 12,6, 7,1$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 12,6, 7,9$ Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,98 (quint, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 7,4, 2,4$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 170,5, 138,3, 129,0, 128,0, 127,3, 79,4, 60,9, 40,2, 37,8, 14,0 ppm.

1.3.5. Procedimento geral para a síntese dos γ -nitro-ésteres **176b-j**¹³⁹⁻¹⁴¹

Em balão de fundo redondo de 250 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, foram previamente secos 685,0 mg de LiCl (16,2 mmol, 1,1 equiv.) sob vácuo, e 100 mL de acetonitrila anidra foram adicionados ao sistema sob atmosfera de Argônio. Em seguida, 2,9 mL de trietilfosfonoacetato (14,7 mmol, 1,0 equiv.) e 2,1g de 4-clorobenzaldeído (14,7 mmol, 1,0 equiv.) foram adicionados, e a solução foi agitada à 0 °C durante 5 minutos.

Após este período, 2,2 mL de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) (14,7 mmol, 1,0 equiv.) foram adicionados gota a gota. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e deixada a agitar por 16 horas. Após esse período a reação foi diluída em éter dietílico e lavada com uma solução saturada de NH_4Cl e NaCl . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Posteriormente, em um balão de fundo redondo de 25 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, foram adicionadas a mistura reacional bruta da primeira etapa e 4,2 mL de acetonitrila anidra. O sistema foi resfriado à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ com um banho de NaCl /gelo, em seguida foram adicionados 1,6 mL de nitrometano (29,4 mmol, 2,0 equiv.) e a solução foi agitada à $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos. Após este período, 1,1 mL de DBU (7,4 mmol, 0,5 equiv.) foi adicionado gota a gota, a reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada por 16 horas. Após este período a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o material obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna (Sílica Gel, Hexano/ AcOEt 9: 1), fornecendo o γ -nitro-éster **176b** em 53% de rendimento (2,1 g, 7,7 mmol) como um óleo incolor.

3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176b**

Rendimento: 53%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,44$ (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2983, 2939, 2908, 2874, 1728, 1550, 1493, 1374, 1245, 1188, 1165, 1094, 1026, 828, 733, 718 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 2H), 4,72 (dd, $J = 12,7, 6,7\text{ Hz}$, 1H), 4,61 (dd, $J = 12,6, 8,2\text{ Hz}$, 1H), 4,15-4,02 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 170,3, 136,8, 133,9, 129,2, 128,7, 79,2, 61,0, 39,6, 37,6, 14,0 ppm.

3-(4-fluorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176c**

Rendimento: 65%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,44$ (Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 2956, 2924, 2870, 2853, 1729, 1606, 1550, 1511, 1376, 1225, 1160, 1103, 1024, 835, 732 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,17 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 2H), 4,72 (dd, $J = 12,6, 6,7$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 12,6, 8,2$ Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 4,03-3,89 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 162,3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246,6$ Hz), 134,0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz), 129,0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz), 116,0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,4$ Hz), 79,4, 61,0, 39,5, 37,8, 14,0 ppm.

3-(4-metóxfenil)-4-nitrobutanoato de etila **176d**

Rendimento: 50%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,57$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2956, 2924, 2853, 1730, 1612, 1551, 1514, 1376, 1249, 1179, 1029, 831, 730 cm^{-1} ;

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,69 (dd, $J = 12,4, 7,0$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 12,4, 8,1$ Hz, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,93 (quint, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,78-2,67 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 159,2, 130,2, 128,4, 114,4, 79,7, 60,8, 55,2, 39,5, 37,9, 14,0 ppm.

4-nitro-3-(*p*-tolil)butanoato de etila **176e**

Rendimento: 51%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,19$ (Hexano/AcOEt 7:3).

IV ν_{max} : 3025, 2983, 2825, 2872, 1729, 1549, 1516, 1434, 1374, 1249, 1163, 1024, 817, 720 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,08 (m, 4H), 4,70 (dd, $J = 12,5, 7,0$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 12,5, 7,9$ Hz, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 137,7, 135,2, 129,7, 127,1, 79,6, 60,8, 39,9, 37,8, 21,0, 14,0 ppm.

3-(naftalen-2-il)-4-nitrobutanoato de etila **176f**

Rendimento: 67%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,62$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3056, 2958, 2925, 2870, 1727, 1548, 1433, 1374, 1349, 1256, 1245, 1177, 1096, 1023, 947, 894, 857, 819, 746, 684 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,67 (m, 4H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 12,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 12,6, 7,9$ Hz, 1H), 4,15 (quint, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 170,5, 135,6, 133,3, 132,9, 129,0, 127,8, 127,6, 126,5 (2C), 126,3, 124,9, 79,4, 60,9, 40,3, 37,8, 14,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310,10498; encontrado 310,10548.

3-(nitrometil)hexanoato de etila **176g** **Rendimento:** 83%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,56$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 2962, 2935, 2875, 1729, 1548, 1377, 1178, 1027, 736 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 4,51 (dd, $J = 12,3, 6,5$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 12,3, 6,1$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,00-0,88 (m, 3H), ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 171,4, 78,5, 60,7, 35,8, 33,9, 33,5, 19,6, 14,1, 13,8 ppm4-metil-3-(nitrometil)pentanoato de etila **176h** **Rendimento:** 50%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,62$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 2965, 2918, 2878, 1730, 1550, 1375, 1178, 1108, 1030, 712 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 4,56-4,37 (m, 2H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,60 (dt, $J = 8,0, 6,7, 5,3$ Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 16,3, 5,3$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J = 16,3, 8,1$ Hz, 1H), 1,83 (septd, $J = 7,0, 5,1$ Hz, 1H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 (dd, $J = 6,5, 6,4$ Hz, 6H), ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 171,8, 77,1, 60,8, 39,8, 33,3, 28,8, 19,3, 18,6, 14,1 ppm.

3-(nitrometil)decanoato de etila **176i** **Rendimento:** 62%

Óleo amarelado.

CCD: $R_f = 0,71$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 2956, 2927, 2857, 1731, 1550, 1465, 1377, 1180, 1029, 891, 722 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 4,51 (dd, $J = 12,2, 6,5$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 12,2, 6,1$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,62 (sept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,45-2,41 (m, 2H), 1,46-1,22 (m, 15H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz 3H), ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 171,5, 78,6, 60,7, 35,9, 34,2, 31,7, 31,4, 29,3, 29,0, 26,4, 22,6, 14,2, 14,0 ppm.**HRMS (ESI-Orbitrap):** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 282,16758, encontrado 282,16425.3-ciclohexil-4-nitrobutanoato de etila **176j** **Rendimento:** 70%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,65$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 2981, 2927, 2854, 1730, 1549, 1447, 1375, 1209, 1177, 1093, 1029, 890, 729, 648 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CDCl_3) δ 4,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,50 (dd, $J = 16,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 16,3, 7,9$ Hz, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 3H), 1,52-1,37 (m, 1H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26-1,16 (m, 2H), 1,18-1,05 (m, 1H), 1,06-0,91 (m, 2H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 171,9, 77,1, 60,8, 39,4, 39,0, 33,6, 29,8, 29,3, 26,3, 26,2 (2C), 14,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_{12}H_{21}NNaO_4$ $[M+Na]^+$ 266,13628; encontrado 266,13608.

1.3.6. Procedimento geral para a síntese dos γ -N-(trifluoroacetil) amino ácidos **188a-j**^{109,150,151}

a) $NaBH_4$, $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, MeOH, 16 h; b) HCl [6.0M], refluxo, 20 h; c) TFAA, Et_3N , MeOH, 16h

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 1,90 g do γ -Nitro-éster **176a** (8,0 mmol, 1,0 equiv.) e 40,0 mL de metanol anidro sob atmosfera de Argônio. À solução reacional foram adicionados 1,90 g de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (8,0 mmol, 1,0 equiv.) e a suspensão foi agitada à $-10\text{ }^{\circ}C$ durante 5 minutos. Em sequência, foram adicionados 3,63 g de $NaBH_4$ (96,0 mmol, 12,0 equiv.) em porções (CUIDADO: Violenta extrusão de gás). Após a adição a reação foi agitada a temperatura ambiente por um período de 16 horas. Após este período, a reação foi resfriada $0\text{ }^{\circ}C$ e finalizada com adição de uma solução saturada de NH_4Cl , seguida de extrações com $CHCl_3$. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. Posteriormente, em um balão de fundo redondo de 100 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, foram adicionados o material bruto obtido da primeira etapa, e 40 mL de uma solução aquosa de HCl 6,0 M. A reação foi agitada sob refluxo por 20 horas, e após esse período a foi resfriada e extraída com Et_2O . A fase aquosa foi concentrada sob vácuo, fornecendo um sal de cloridrato de amina como um sólido levemente amarelado. Na última etapa, em um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se o cloridrato obtido na segunda etapa e 13,0 mL de metanol anidro sob atmosfera de argônio. Em seguida, a reação foi resfriada à $0\text{ }^{\circ}C$ e 5,57 mL de Et_3N (40,0 mmol, 5,0 equiv.) foram adicionados. A reação agitada à mesma temperatura por 10 minutos, depois 3,38 mL de TFAA (24,0 mmol, 3,0 equiv.) foram adicionados gota à gota (CUIDADO: Extrusão de gás) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Após este período, a reação foi concentrada sob vácuo e o material obtido foi purificado por cromatografia flash em coluna (Sílica Gel, Hexano/AcOEt 1:1), fornecendo o γ -N-(trifluoroacetil) aminoácido **188a** em 73% de rendimento (1,61 g, 5,85 mmol) como um sólido branco.

Ácido 3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188a** **Rendimento:** 73%

Sólido branco; P.F.= 97-99 °C.

CCD: $R_f = 0,21$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 3301, 3093, 3067, 3032, 1703, 1604, 1560, 1209, 1160, 762, 700 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,17 (m, 5H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 15,8, 6,2$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J = 15,8, 8,4$ Hz, 1H) ppm.**RMN ^{13}C :** (101 MHz, CD_3OD) δ 175,4, 159,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,9$ Hz), 142,4, 129,6, 128,8, 128,1, 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286,8$ Hz), 45,8, 42,7, 39,1 ppm.**HRMS (ESI-Orbitrap):** Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NaNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298,06615; encontrado 298,06714.Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188b** **Rendimento:** 40%

Sólido branco; P.F.= 110-114 °C.

CCD: $R_f = 0,30$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 3301, 3106, 3033, 2942, 1704, 1559, 1494, 1415, 1209, 1161, 1093, 1014, 824, 720 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CD_3OD) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 2,72 (dd, $J = 16,0, 6,0$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 15,9, 8,7$ Hz, 1H), ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CD_3OD) δ 175,1, 159,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,9$ Hz), 141,1, 133,9, 130,5, 129,6, 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286,7$ Hz), 45,6, 42,1, 38,9 ppm.**HRMS (ESI-Orbitrap):** Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 332,02718; encontrado 332,02814.

Ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188c** **Rendimento:** 51%

Sólido branco; P.F. = 89-93 °C.

CCD: $R_f = 0,34$ (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).**IV ν_{max} :** 3308, 3110, 2955, 2925, 2851, 1707, 1606, 1558, 1512, 1212, 1161, 833, 723 cm^{-1} .**RMN ^1H :** (500 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,23 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 2H), 3,52-3,48 m, 2H), 3,43 (tt, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 15,9, 6,1$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 15,9, 8,6$ Hz, 1H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CD_3OD) δ 175,2, 163,3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 243,6$ Hz), 159,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,9$ Hz), 138,3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz), 130,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz), 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), 116,2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,5$ Hz), 45,7, 42,0, 39,1 ppm.**HRMS (ESI-Orbitrap):** Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 316,05673; encontrado 316,05756.Ácido 3-(4-metóxfenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188d** **Rendimento:** 40%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 66-69 °C.

CCD: $R_f = 0,21$ (Hexano/AcOEt 1:1).**IV ν_{max} :** 3301, 3106, 2955, 2938, 1705, 1612, 1560, 1514, 1211, 1178, 1161, 830, 724 cm^{-1} ;**RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,45 (sl, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,34 (quint, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 2H) ppm.**RMN ^{13}C :** (126 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 159,1, 157,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,1$ Hz), 131,6, 128,3, 115,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), 114,5, 55,3, 44,8, 40,1, 38,2 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_{13}H_{14}F_3NNaO_4$ $[M+Na]^+$ 328,07671; encontrado 328,07527.

Ácido 3-(*p*-tolil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188e**

Rendimento: 55%

Sólido branco; P.F.= 130-135 °C.

CCD: R_f = 0,42 (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3321, 3028, 3011, 2948, 2925, 2872, 1697, 1559, 1455, 1302, 1174, 1153, 924, 809, 703 cm^{-1} .

RMN 1H : (500 MHz, CD_3OD) δ 7,16-7,07 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,69 (dd, J = 15,7, 6,2 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CD_3OD) δ 175,5, 159,0 (q, $^2J_{C-F}$ = 36,9 Hz), 139,2, 137,8, 130,2, 128,6, 117,4 (q, $^1J_{C-F}$ = 286,7 Hz), 45,9, 42,2, 39,2, 21,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_{13}H_{14}F_3NNaO_3$ $[M+Na]^+$ 312,08180; encontrado 312,08992.

Ácido 3-(naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188f**

Rendimento: 61%

Semi-sólido branco.

CCD: R_f = 0,37 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3296, 3056, 2980, 2971, 1698, 1558, 1439, 1411, 1151, 858, 817, 747 cm^{-1} .

RMN 1H : (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,76 (m, 3H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 3,76-3,49 (m, 3H), 2,87-2,66 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CD_3OD) δ 175,4, 159,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,8$ Hz), 139,7, 134,9, 134,2, 129,3, 128,7, 128,6, 127,6, 127,1, 126,8, 126,7, 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286,7$ Hz), 45,8, 42,8, 39,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 348,08180; encontrado 348,08282.

Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)hexanóico **188g**

Rendimento: 83%

Sólido branco; P.F. = 79-83 °C.

CCD: $R_f = 0,24$ (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3307, 3102, 2962, 2921, 2877, 1690, 1558, 1443, 1164, 940, 724 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (sl, 1H), 3,47 (dt, $J = 13,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,48 (dd, $J = 16,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 16,2, 7,8$ Hz, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 178,9, 157,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,0$ Hz), 115,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,8$ Hz), 43,7, 36,9, 34,4 (2C), 19,8, 13,9 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 264,08180; encontrado 264,08860.

Ácido 4-metil-3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)pentanóico **188h**

Rendimento: 65%

Sólido branco; P.F. = 85-89 °C.

CCD: $R_f = 0,45$ (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3301, 3109, 2963, 2929, 2880, 1701, 1560, 1393, 1157, 726 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (sl, 1H), 3,48 (ddd, $J = 13,8, 5,1, 5,0$ Hz, 1H), 3,33 (ddd, $J = 13,8, 8,8, 5,9$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 16,5, 3,7$ Hz, 1H), 2,31 (dd, $J = 16,5, 8,8$ Hz, 1H), 2,08-1,97(m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 0,95 (dd, $J = 7,5, 7,1$ Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 179,4, 157,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,8$ Hz), 115,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,8$ Hz), 42,4, 40,3, 34,7, 29,9, 19,5, 18,8 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 264,08180; encontrado 264,08246.

Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)decanóico **188i**

Rendimento: 65%

Sólido branco; P.F.= 65-69 °C.

CCD: $R_f = 0,39$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3303, 3108, 2956, 2928, 2858, 1705, 1561, 1456, 1445, 1210, 1181, 1164, 936, 724 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 9,44 (s, 1H), 7,14 (sl, 1H), 3,46 (ddd, $J = 13,8, 5,9, 5,4$ Hz, 1H), 3,31 (ddd, $J = 13,8, 7,9, 6,4$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 16,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 16,2, 7,8$ Hz, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 12H), 0,92-0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 178,9, 157,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,0$ Hz), 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), 43,7, 37,0, 34,6, 32,2, 31,7, 29,5, 29,1, 26,6, 22,6, 14,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320,14440; encontrado 320,14448.

Ácido 3-ciclohexil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188j**

Rendimento: 40%

Sólido branco; P.F.= 96-99 °C.

CCD: $R_f = 0,37$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3303, 3106, 2926, 2855, 1701, 1560, 1449, 1203, 1154, 893, 725 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CD_3OD) δ 3,40 (dd, $J = 13,5, 6,0$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 13,5, 8,2$ Hz, 1H), 2,36 (dd, $J = 16,0, 5,9$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 16,0, 7,3$ Hz, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,33-1,02 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CD_3OD) δ 177,0, 159,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz), 117,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286,8$ Hz), 42,5, 41,4, 40,8, 35,2, 31,0, 30,3, 27,8 (2C), 27,6 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 304,11310; encontrado 304,11290.

1.3.7. Síntese das γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas **189a-k**

As γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas **189a-j** foram preparadas de acordo com o procedimento descrito por Pinho e Burtoloso²⁰ para a ativação do ácido carboxílico, seguido da acilação do diazometano. A partir desse protocolo uma série de γ -N-(trifluoroacetil) amino diazocetonas foram sintetizadas com rendimento entre 30-94%. A diazocetona **189k** em especial foi preparada com base no mesmo protocolo, entretanto empregando uma solução etérea de diazoetano na etapa de acilação, sendo obtida com um rendimento de 21%.

N-(5-diazo-4-oxo-2-fenilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189a**.

Rendimento: 94%

Sólido amarelo; P.F. = 88-91 °C.

CCD: $R_f = 0,47$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3092, 3032, 2918, 2850, 2105, 1709, 1625, 1556, 1372, 1207, 1151, 724, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,29 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 193,2, 157,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,0$ Hz), 140,6, 129,1, 127,6, 127,2, 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), 55,9, 45,1, 44,7, 40,8 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322,07738; encontrado 322,07876.

N-(2-(4-clorofenil)-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189b**.

Rendimento: 74%

Sólido amarelo; P.F.= 107-111 °C.

CCD: $R_f = 0,47$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3300, 3099, 2932, 2105, 1709, 1626, 1556, 1493, 1373, 1177, 1153, 1014, 825, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,26 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 2,83-2,55 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 192,8, 157,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,8$ Hz), 139,1, 133,4, 129,2, 128,6, 116,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,8$ Hz), 56,0, 44,9, 44,5, 40,3 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356,03841; encontrado 356,03658.

N-(5-diazo-2-(4-fluorofenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189c**

Rendimento: 51%

Sólido amarelado; P.F.= 99-104 °C.

CCD: $R_f = 0,39$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3098, 2929, 2855, 2105, 1709, 1625, 1557, 1510, 1373, 1208, 1178, 1151, 834, 722 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,12 (m, 3H), 7,08-6,97 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 2,84-2,55 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 193,0, 162,0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246,4$ Hz), 157,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37,1$ Hz), 136,4 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 128,8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz), 115,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,4$ Hz), 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,2$ Hz) 55,9, 45,1, 44,7, 40,2 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340,06796; encontrado 340,06860.

N-(5-diazo-2-(4-metóxfenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189d**.

Rendimento: 80%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 100-104 °C.

CCD: $R_f = 0,37$ (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3098, 2938, 2839, 2105, 1711, 1613, 1557, 1514, 1373, 1178, 1154, 1033, 830, 723 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,05 (sl, 1H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 193,3, 158,9, 157,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,9$ Hz), 132,5, 128,3, 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,0$ Hz), 114,4, 55,8, 55,3, 45,2, 45,0, 40,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 352,08795; encontrado 352,08655.

N-(5-diazo-4-oxo-2-(*p*-tolil)pentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189e**

Rendimento: 81%

Sólido amarelo; P.F. = 94-96 °C.

CCD: $R_f = 0,48$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3096, 2980, 2971, 2927, 2104, 1709, 1625, 1557, 1371, 1207, 1152, 815, 721 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,12-7,03 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 3,65 (ddd, $J = 13,8, 7,9, 6,1$ Hz, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,43 (quint, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,79-2,61 (m, 2H), 2,33 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 193,3, 157,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,9$ Hz), 137,5, 137,3, 129,7, 127,1, 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), 55,8, 45,2, 44,8, 40,4, 21,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336,09303; encontrado 336,09289.

N-(5-diazo-2-(naftalen-2-il)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189f**

Rendimento: 30%

Sólido amarelo; P.F. = 114-117 $^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,41$ (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3090, 2955, 2924, 2853, 2104, 1710, 1629, 1556, 1367, 1333, 1207, 1151, 858, 747, 725 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,89-7,76 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 2,91-2,71 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 193,1, 157,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz), 138,0, 133,4, 132,7, 129,0, 127,7 (2C), 126,6, 126,2 (2C), 125,0, 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$ Hz), 55,9, 45,0, 44,8, 40,9 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372,09303; encontrado 372,09437.

N-(5-diazo-4-oxo-2-propilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189g**.

Rendimento: 50%

Sólido amarelado; P.F.= 55-58 °C.

CCD: R_f = 0,45 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3080, 2959, 2926, 2875, 2103, 1706, 1621, 1466, 1373, 1149, 722 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (sl, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,42 (dt, J = 13,8, 4,7 Hz, 1H), 3,25(ddd, J = 13,8, 8,4, 6,0 Hz, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,44-1,24 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 195,1, 157,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37,0 Hz), 116,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287,5 Hz), 56,0, 44,2, 43,9, 34,9, 34,5, 20,0, 14,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 288,09303; encontrado 288,09299.

N-(5-diazo-2-isopropil-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189h**.

Rendimento: 50%

Sólido amarelo; P.F.= 65-68 °C.

CCD: R_f = 0,53 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3089, 2966, 2930, 2880, 2106, 1712, 1625, 1557, 1372, 1359, 1149, 721 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (sl, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,27 (ddd, J = 13,8, 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 16,3, 8,9 Hz, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 0,93 (dd, J = 6,9, 4,5 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 195,6, 157,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36,7 Hz), 116,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 286,7 Hz), 55,9, 42,9, 41,6, 40,0, 30,4, 19,6, 19,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_{10}H_{14}F_3N_3NaO_2$ $[M+Na]^+$ 288,09303; encontrado 288,09296.

N-(2-(3-diazo-2-oxopropil)nonil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189i**.

Rendimento: 72%

Sólido amarelo; P.F. = 39-43 °C.

CCD: R_f = 0,56 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3094, 2955, 2925, 2856, 2105, 1709, 1626, 1556, 1460, 1376, 1351, 1207, 1178, 1152, 722 cm^{-1} .

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (sl, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,42 (ddd, J = 13,8, 5,4, 4,8 Hz, 1H), 3,24 (ddd, J = 13,8, 8,3, 5,7 Hz, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 15,8, 8,3 Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,43-1,16 (m, 12H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, $CDCl_3$) δ 195,1, 157,5 (q, $^2J_{C-F}$ = 36,7 Hz), 116,0 (q, $^1J_{C-F}$ = 287,7 Hz), 56,0, 44,2, 43,9, 34,7, 32,8, 31,7, 29,5, 29,1, 26,8, 22,6, 14,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $C_{14}H_{22}F_3N_3NaO_2$ $[M+H]^+$ 344,15563; encontrado 344,15700.

N-(2-ciclohexil-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189j**

Rendimento: 30%

Sólido amarelo; P.F. = 76-79 °C.

CCD: R_f = 0,43 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3096, 2926, 2854, 2105, 1714, 1638, 1556, 1359, 1257, 1177, 1151, 1015, 724 cm^{-1} .

RMN 1H : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (sl, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,42 (dt, J = 13,7, 4,5 Hz, 1H), 3,29 (ddd, J = 14,1, 9,5, 5,5 Hz, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 16,3, 8,8 Hz, 1H), 2,12-1,96

(m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,13 (tt, $J = 12,8, 3,3$ Hz, 1H), 1,09-0,97 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 195,8, 157,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,7$ Hz), 116,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,6$ Hz), 55,9, 42,9, 42,1, 40,8, 39,6, 29,9, 29,8, 26,4 (2C), 26,3 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328,12433; encontrado 328,12290.

N-(5-diazo-4-oxo-2-fenilhexil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189k**

Rendimento: 21%

Óleo amarelo viscoso.

CCD: $R_f = 0,47$ (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3089, 3066, 2953, 2870, 2854, 2079, 1709, 1614, 1555, 1376, 1207, 1153, 1044, 760, 701 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,04 (sl, 1H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 2H), 2,96-2,72 (m, 2H), 1,91 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 192,6, 157,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36,9$ Hz), 140,7, 129,1, 127,6, 127,2, 115,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287,9$ Hz), 63,8, 45,0, 41,9, 40,6, 8,1 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336,09303; encontrado 336,09642.

1.3.8. Procedimento geral para a síntese dos núcleos [1,2,3]-triazólicos bicíclicos **190a-k**

Em um balão de fundo redondo de 5 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 25,0 mg da *N*-(trifluoroacetil) amino diazocetona **189a** (0,084 mmol, 1,0 equiv.) e 1,7 mL de metanol. Em seguida, foram adicionados 0,35 mL de solução aquosa de K_2CO_3 5% (0,13 mmol, 1,5 equiv.) e a reação foi agitada sob refluxo por 75 minutos.

Após este período, a solução reacional foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sobre pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia flash com uma curta coluna de Sílica (CHCl_3 como eluente), fornecendo o [1,2,3]-triazol bicíclico **190a** em 91% de rendimento (14,0 mg, 0,08 mmol) como um sólido levemente amarelo.

5-fenil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190a**

Rendimento: 91%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 64-68 °C.

CCD: R_f = 0,19 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3134, 3085, 3061, 3029, 2959, 2919, 2850, 1602, 1548, 1496, 1455, 1309, 1211, 1092, 995, 821, 762, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 140,8, 140,5, 129,2, 127,8, 127,1, 126,8, 53,2, 48,5, 29,6 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186,10257; encontrado 186,10208.

5-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190b**

Rendimento: 85%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 64-68 °C.

CCD: R_f = 0,23 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2956, 2923, 2851, 1646, 1599, 1548, 1494, 1454, 1377, 1311, 1212, 1090, 1014, 995, 820, 760 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 2H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 140,6, 139,0, 133,6, 129,3, 128,1, 127,1, 53,0, 47,8, 29,6 ppm;
HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220,06360; encontrado 220,06245.

5-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190c**

Rendimento: 94%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 55-59 °C.

CCD: R_f = 0,15 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2956, 2923, 2851, 1688, 1658, 1604, 1511, 1453, 1377, 1312, 1220, 1161, 1095, 996, 834, 809, 721 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 2H), 4,86-4,67 (m, 1H), 4,45-4,24 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 162,1 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 246,6 Hz), 140,6, 136,3 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz), 128,4 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,0 Hz), 127,1, 116,0 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,4 Hz), 53,2, 47,7, 29,7 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 204,09315; encontrado 204,09297.

5-(4-metóxfenil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190d**

Rendimento: 92%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 44-48 °C.

CCD: R_f = 0,19 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2958, 2919, 2850, 1613, 1514, 1462, 1455, 1306, 1290, 1247, 1212, 1029, 827, 795, 726, 690, 652 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, 15,9, 7,8 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 159,0, 140,8, 132,4, 127,9, 127,0, 114,4, 55,3, 53,4, 47,8, 29,8 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216,11314; encontrado 216,11290.

5-(*p*-tolil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190e**

Rendimento: 94%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 91-94 °C.

CCD: R_f = 0,25 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3048, 3022, 2921, 2861, 1651, 1548, 1518, 1451, 1307, 1229, 1212, 1092, 996, 816, 719, 692, 654 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 140,9, 137,5, 137,4, 129,7, 127,0, 126,7, 53,3, 48,1, 29,7, 21,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 200,11822; encontrado 200,11777.

5-(naftalen-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190f**

Rendimento: 80%

Sólido levemente amarelado; P.F. = 121-125 °C.

CCD: R_f = 0,24 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 3020, 2956, 2924, 2852, 1689, 1667, 1548, 1508, 1377, 1307, 1213, 1126, 996, 860, 820, 750 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,77 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 4,53 (quint, J = 8,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 15,9, 8,4 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 15,9, 7,5 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 140,8, 137,7, 133,3, 132,7, 129,2, 127,7 (2C), 127,1, 126,7, 126,3, 125,6, 124,5, 53,1, 48,6, 29,6 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,11822; encontrado 236,11805.

5-propil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190g**

Rendimento: 95%

Óleo viscoso levemente amarelado.

CCD: R_f = 0,33 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2958, 2927, 2871, 1725, 1548, 1454, 1380, 1309, 1212, 1093, 994, 813, 743, 692, 651 cm^{-1} .

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 7,6 Hz, 1H), 3,19 (hept, J = 7,6 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 15,6, 8,2 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 141,1, 127,0, 51,8, 43,4, 36,5, 27,3, 20,7, 13,9 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 174,10017; encontrado 174,10791.

5-isopropil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190h**

Rendimento: 88%

Óleo viscoso levemente amarelado.

CCD: R_f = 0,21 (Hexano/AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2959, 2918, 2872, 2850, 1694, 1666, 1558, 1466, 1389, 1371, 1285, 1216, 1143, 1093, 995, 814, 758 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,5, 8,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,5, 8,4 Hz, 1H), 2,94 (sext, J = 8,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 15,4, 8,0 Hz, 1H), 1,95-1,78 (m, 1H), 1,01 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 3,5 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 141,3, 126,9, 50,8, 50,2, 32,3, 25,5, 20,5, 20,2 ppm

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 152,11822; encontrado 152,11717.

5-heptil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190i**

Rendimento: 93%

Óleo viscoso levemente amarelado.

CCD: R_f = 0,25 (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2955, 2923, 2853, 1548, 1456, 1377, 1310, 1213, 1094, 994, 814, 723, 692 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 11,5, 7,6 Hz, 1H), 3,17 (sept, J = 7,6 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 15,6, 8,2 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 10H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 141,1, 127,0, 51,8, 43,6, 34,4, 31,7, 29,4, 29,1, 27,5, 27,3, 22,6, 14,0 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 230,16277; encontrado 230,16119.

5-ciclohexil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190j**

Rendimento: 86%

Óleo viscoso levemente amarelado.

CCD: R_f = 0,24 (Hexano/ AcOEt 1:1).

IV ν_{max} : 2921, 2851, 1638, 1548, 1449, 1312, 1214, 1092, 978, 889, 813, 674 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,5, 8,8 Hz, 1H), 3,07-2,89 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 15,4, 8,3 Hz, 1H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,34-1,14 (m, 3H), 1,11-0,94 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 141,3, 126,9, 50,2, 49,8, 42,0, 31,2, 30,7, 26,2, 25,8, 25,4, ppm;

HRMS (ESI-Orbitrap): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,14952; encontrado 192,14848.

3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190k**

Rendimento: 63%

Sólido levemente amarelo; P.F. = 54-58 °C.

CCD: R_f = 0,20 (Hexano/AcOEt 1:1 corrido 2x).

IV ν_{max} : 3086, 3061, 2956, 2924, 2863, 1603, 1590, 1496, 1455, 1387, 1337, 1315, 1282, 1208, 1160, 1101, 1081, 1030, 809, 759, 699, 630 cm^{-1} .

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 4,79-4,66 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,29 (dd, J = 15,7, 8,5 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,7, 7,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 140,7, 137,8, 135,8, 129,1, 127,7, 126,8, 53,4, 48,5, 29,1, 10,6 ppm.

HRMS (ESI-Orbitrap): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 222,10017 encontrado 222,10530.

REFERÊNCIAS

- (1) CURTIUS, T. Ueber Die Einwirkung von Salpetriger Säure Auf Salzsauren Glycocolläther. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 16, p. 2230–2231, 1883.
- (2) CANDEIAS, N. R.; PATERNA, R.; GOIS, P. M. P. Homologation Reaction of Ketones with Diazo Compounds. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 5, p. 2937–2981, 2016.
- (3) FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R.; MCKERVEY, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 18, p. 9981–10080, 2015.
- (4) DEANGELIS, A.; PANISH, R.; FOX, J. M. Rh-Catalyzed Intermolecular Reactions of α -Alkyl- α -Diazo Carbonyl Compounds with Selectivity over β -Hydride Migration. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 1, p. 115–127, 2016.
- (5) DOYLE, M. P.; DUFFY, R.; RATNIKOV, M.; ZHOU, L. Catalytic Carbene Insertion into C–H Bonds. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 2, p. 704–724, 2010.
- (6) WOLFF, L. Ueber Diazoanhydride. **Justus Liebigs Ann. Chem.**, v. 325, p. 129–195, 1902.
- (7) ARNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazo-methan und o-Nitroverbindungen, II.: N-Oxy-isatin aus o-Nitro-benzoylchlorid. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 60, n. 6, p. 1364–1370, 1927.
- (8) BRADLEY, W.; ROBINSON, R. The interaction of benzoyl chloride and diazomethane together with a discussion of the reactions of the diazenes. **Journal of the Chemical Society**, v. 0, p. 1310–1318, 1928.
- (9) REGITZ, M. Reaktionen aktiver Methylenverbindungen mit Aziden, I. Eine neue Synthese für α -Diazo- β -dicarbonylverbindungen aus Benzolsulfonylaziden und β -Diketonen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 676, n. 1, p. 101–109, 1964.
- (10) REGITZ, M.; MENZ, F.; LIEDHEGENER, A. Reaktionen CH-aktiver Verbindungen mit Aziden, XXVIII1) Synthese α . β -ungesättigter Diazoketone durch entformylierende Diazogruppen-Übertragung. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 739, n. 1, p. 174–184, 1970.
- (11) REGITZ, M. Recent Synthetic Methods in Diazo Chemistry. **Synthesis**, v. 1972, n. 7, p. 351–373, 1972.

- (12) GRUNDMANN, C. Ein Neues Verfahren Zur Überführung von Carbonsäuren in Aldehyde. **Justus Liebigs Ann. Chem.**, v. 524, p. 31–48, 1936.
- (13) WOTIZ, J. H.; BUCO, S. N. The Arndt-Eistert synthesis of unsaturated acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 210–214, 1955.
- (14) ROSENQUIST, N. R.; CHAPMAN, O. L. A general method for the synthesis of reactive. α,β -unsaturated diazomethyl ketones: allenyl diazomethyl ketone and vinyl diazomethyl ketone. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 20, p. 3326–3327, 1976.
- (15) HARMON, R. E.; SOOD, V. K.; GUPTA, S. K. A New Synthesis of α,β -Unsaturated Diazo-Ketones: An Improved Synthesis of 4-Diazo-3- Oxo-1-Phenyl-1-Butene (Diazomethyl Styryl Ketone). **Synthesis**, n. 1974, p. 577–578, 1974.
- (16) DANHEISER, R. L.; MILLER, R. F.; BRISBOIS, R. G.; PARK, S. Z. An Improved Method for the Synthesis of α -Diazo Ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1959–1964, 1990.
- (17) DANHEISER, R. L.; MILLER, R. F.; BRISBOIS, R. G. Detrifluoroacetylative diazo group transfer: (E)-1-diazo-4-phenyl-3-buten-2-one. **Organic Syntheses**, v. 73, p. 134, 1996.
- (18) DOYLE, M. P.; DOROW, R. L.; TERPSTRA, J. W.; RODENHOUSE, R. A. Synthesis and catalytic reactions of chiral N-(diazoacetyl)oxazolidones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 10, p. 1663–1666, 1985.
- (19) ALLER, E.; MOLINA, P.; LORENZO, Á. N-Isocyanotriphenyliminophosphorane; a Convenient Reagent for the Conversion of Acyl Chlorides into α -Diazoketones. **Synlett**, v. 2000, n. 04, p. 526–528, 2000.
- (20) PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of α,β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 289–292, 2011.
- (21) ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Preparation of Z- α,β -unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 18, p. 9464–9470, 2013.
- (22) (a) BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015. (b) SANTIAGO, J. V.; CAIUBY, C.A.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Synthesis of Heterocyclic Systems from α,β -Unsaturated Diazoketones. **Targets in Heterocyclic Systems**, v. 22, p. 377-408, 2018.

- (23) PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Total synthesis of (–)-indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketone. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 876–878, 2012.
- (24) BETHÄUSER, W.; REGITZ, M.; THEIS, W. Über die reaktivität von 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion mit diazoverbindungen. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 27, p. 2535–2538, 1981.
- (25) FANG, F. G.; PRATO, M.; KIM, G.; DANISHEFSKY, S. J. The Aza-Robinson Annulation: An application to the synthesis of ISO-A58365A. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 28, p. 3625–3628, 1989.
- (26) CLARK, J. S.; HODGSON, P. B.; GOLDSMITH, M. D.; STREET, L. J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 1. Synthesis of cyclic amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 24, p. 3312–3324, 2001.
- (27) XU, X.; XU, X.; ZAVALIJ, P. Y.; DOYLE, M. P. Dirhodium(ii)-catalyzed formal [3+2+1]-annulation of azomethine imines with two molecules of a diazo ketone. **Chemical Communications**, v. 49, n. 27, p. 2762–2764, 2013.
- (28) ROSSET, I. G.; DIAS, R. M. P.; PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Three-Step Synthesis of (±)-Preussin from Decanal. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 14, p. 6748–6753, 18, 2014.
- (29) WILLUMSTAD, T. P.; BOUDREAU, P. D.; DANHEISER, R. L. Synthesis of Highly Substituted Quinolines via a Tandem Ynamide Benzannulation/Iodocyclization Strategy. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 23, p. 11794–11805, 2015.
- (30) DIAS, R. M. P.; MOMO, P. B.; BURTOLOSO, A. C. B. One-step syntheses of substituted 2-pyrrolidinones and 3-pyrrolidinones from α,β -unsaturated diazoketones and amines. Application in the synthesis of barmumycin. **Tetrahedron**, v. 73, n. 26, p. 3720–3729, 2017.
- (31) CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. G. Conjugate addition. In: **Organic Chemistry**. USA: Oxford University Press, 2000. v. 1p. 227–240.
- (32) Costa, P. R. R.; Pilli, R.; Vasconcellos, M.; Pineiro, S. COSTA, P. R. R. et al. **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookman, p. 412, 2003.
- (33) MICHAEL, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig-und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. **Journal für Praktische Chemie**, v. 35, n. 1, p. 349–356, 1887.

- (34) MICHAEL, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäther zu den Aethern ungesättigter Säuren. **Journal für Praktische Chemie**, v. 49, n. 1, p. 20–25, 1894.
- (35) KOMNENOS, T. Ueber die Einwirkung von Fettaldehyden auf Malonsäure und Aethylmalonat. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 218, n. 2, p. 145–167, 1883.
- (36) SOKOLOFF, N.; LATSCHINOFF, P. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Aceton. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 7, n. 2, p. 1384–1387, 1874.
- (37) PARKER, W.; RAPHAEL, R. A.; WILKINSON, D. I. 438. Acetylenic routes to tropinone, pseudopelletierine, and lobelanine. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v. 0, n. 0, p. 2433–2437, 1959.
- (38) HAWKINS, J. M.; FU, G. C. Asymmetric Michael Reactions of 3, 5-Dihydro-4H-dinaphth [2, 1-c: 1', 2'-e] azepine with Methyl Crotonate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 14, p. 2820–2822, 1986.
- (39) DAVIES, S. G.; FLETCHER, A. M.; FOSTER, E. M.; HOULSBY, I. T. T.; ROBERTS, P. M.; SCHOFIELD, T. M.; THOMSON, J. E. The asymmetric syntheses of pyrrolizidines, indolizidines and quinolizidines via two sequential tandem ring-closure/N-debenzylation processes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 45, p. 9223–9235, 2014.
- (40) GUEROLA, M.; SÁNCHEZ-ROSELLÓ, M.; MULET, C.; DEL POZO, C.; FUSTERO, S. Asymmetric Intramolecular Aza-Michael Reaction in Desymmetrization Processes. Total Synthesis of Hippodamine and epi -Hippodamine. **Organic Letters**, v. 17, n. 4, p. 960–963, 20, 2015.
- (41) LI, J-H., WEN, H.; LIU, L.; DU, D-M. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Spiro-Pyrrolidine-Pyrazolones by Squaramide-Catalyzed Cascade Aza-Michael/Michael Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 14, p. 2492-2499, 2016.
- (42) JENCKS, W. P.; CARRIUOLO, J. General Base Catalysis of the Aminolysis of Phenyl Acetate 1. **The Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 3, p. 675–681, 1960. .
- (43) JENCKS, W. P.; CARRIUOLO, J. Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters. **The Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 7, p. 1778–1786, 1960. .
- (44) GILFILLAN, L.; ARTSCHWAGER, R.; HARKISS, A. H.; LISKAMP, R. M. J.; SUTHERLAND, A. Synthesis of pyrazole containing α -amino acids via a highly regioselective condensation/aza-Michael reaction of β -aryl α,β -unsaturated ketones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 15, p. 4514–4523, 2015.

- (45) PEACOCK, L. R.; CHAPMAN, R. S. L.; SEDGWICK, A. C.; MAHON, M. F.; AMANS, D.; BULL, S. D. Simple Aza -Conjugate Addition Methodology for the Synthesis of Isoindole Nitrones and 3,4-Dihydroisoquinoline Nitrones. **Organic Letters**, v. 17, n. 4, p. 994–997, 2015.
- (46) KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. London: Elsevier Science Ltd, 2003.
- (47) YU, Q-S; ZHU, X.; HOLLOWAY, H. W.; WHITTAKER, N. F.; BROSSI, A.; GREIG, N. H. Anticholinesterase Activity of Compounds Related to Geneserine Tautomers N-Oxides and 1,2-Oxazines. **Journal of the Medicinal Chemistry**, 17, 3684-3691, 2002.
- (48) MORAES, L.; DONZA, M.; RODRIGUES, A.; SILVA, B.; BRASIL, D.; ZOGHBI, M.; ANDRADE, E.; GUILHON, G.; SILVA, E.; MORAES, L. S.; et al. Leishmanicidal Activity of (+)-Phyllanthidine and the Phytochemical Profile of *Margaritaria nobilis* (Phyllanthaceae). **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22157–22169, 2015.
- (49) OGITA, T.; SATO, A.; ENOKITA, R.; SUZUKI, K.; ISHII, M.; NEGISHI, T.; OKAZAKI, T.; TAMAK, K.; TANZAWA, K. Matlystatins, new inhibitors of typeIV collagenases for *Actinomadura atramentaria*. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and physico-chemical properties of matlystatin-group compounds. **The Journal of Antibiotics**, v. 45, n. 11, p. 1723–1732, 1992.
- (50) SUN, Q.; SHEN, Y.-H.; TIAN, J.-M.; TANG, J.; SU, J.; LIU, R.-H.; LI, H.-L.; XU, X.-K.; ZHANG, W.-D. SUN, Q. Chemical Constituents of *Crinum asiaticum* L. var. *sinicum* Baker and Their Cytotoxic Activities. **Chemistry & Biodiversity**, v. 6, n. 10, p. 1751–1757, 2009.
- (51) SATO, T.; TAKEBAYASHI, Y.; TOKUNAGA, T.; OZASA, T. YM-24074, a New Peptide Antibiotic. II. Structural Elucidation. **The Journal of Antibiotics**, v. 49, n. 8, p. 811–814, 1996.
- (52) BOLS, M.; HAZELL, R. G.; THOMSEN, I. B. 1-Azafagomine: A Hydroxyhexahydropyridazine That Potently Inhibits Enzymatic Glycoside Cleavage. **Chemistry - A European Journal**, v. 3, n. 6, p. 940–947, 1997.
- (53) LIANG, X.; BOLS, M. Chemoenzymatic Synthesis of Enantiopure 1-Azafagomine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 23, p. 8485–8488, 1999.
- (54) LUBINEAU, A.; QUENEAU, Y. Aqueous cycloadditions using glyco-organic substrates. 1. Stereochemical course of the reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 6, p. 1001–1007, 1987.
- (55) HORNER, L.; HOFFMANN, H.; WIPPEL, H. G. Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien. **Chemische Berichte**, v. 91, n. 1, p. 61–63, 1958.

- (56) WADSWORTH, W. S.; EMMONS, W. D. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. **The Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 7, p. 1733–1738, 1961.
- (57) ANDO, K.; YAMADA, K. Highly E-selective solvent-free Horner–Wadsworth–Emmons reaction catalyzed by DBU. **Green Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 1143, 2011.
- (58) EĚE, S. N.; CARTER, M. L. C.; ORTWINE, D. F.; CHOU, S.-S. P.; RICHMAN, J. F. Ring expansion and photochemical ring contraction reactions of tetrahydropyridazinones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 11, p. 1252–1257, 1977.
- (59) BLOKHINA, A. V.; BORONIN, V. G.; DRUZHININA, V. V.; ZHESTKOV, V. P.; PORTNOV, Y. N. Preparation of N-arylamino-2-pyrrolidones from arylhydrazides of α -chlorobutyric acid. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 23, n. 4, p. 395–399, 1987.
- (60) DOWLATSHAHI, H. A. 1,4,5,6-Tetrahydro - 1 - Phenylpyridazin-3(2H)-One, A Homologue of Phenidone. **Synthetic Communications**, v. 17, n. 10, p. 1253–1259, 1987.
- (61) FATEEN, A. K.; ISMAIL, M. F.; KADDAH, A. M.; SHAMS, N. A. The Behaviour of 4,5-Dihydropyridazin-3(2H)-one Derivatives towards Organometallic Compounds. **Journal für Praktische Chemie**, v. 322, n. 4, p. 617–622, 1980.
- (62) HLASTA, D. J.; CASEY, F. B.; FERGUSON, E. W.; GANGELL, S. J.; HEIMANN, M. R.; JAEGER, E. P.; KULLNIG, R. K.; GORDON, R. J. 5-Lipoxygenase inhibitors: the synthesis and structure-activity relationships of a series of 1-phenyl-3-pyrazolidinones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 5, p. 1560–1570, 1991.
- (63) BREUKELMAN, S. P.; MEAKINS, G. D.; ROE, A. M. Preparation and some reactions of 4- and 5-aryl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 0, p. 1627, 1985.
- (64) TAYLOR, E. C.; HINKLE, J. S. New routes to 1,2-diazetidines-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 18, p. 4107–4110, 1987.
- (65) KAKIMOTO, S.; TONOOKA, S. Antituberculous Compounds. XXVII. Synthesis of 7,8-Dihydropyrido-[2.3 d]pyridazin-(6 H)-one. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 42, n. 10, p. 2996–2997, 1969.
- (66) EĚE, S. N.; CARTER, M. L. C.; ORTWINE, D. F.; CHOU, S.-S. P.; RICHMAN, J. F. Ring Expansion and Photochemical Ring Contraction Reactions of Tetrahydropyridazinones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1** 1977, 0 (11), 1252–1257.
- (67) TAYLOR, E. C.; HINKLE, J. S. New routes to 1,2-diazetidines-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 18, p. 4107–4110, 1987.

- (68) ANISZEWSKI, T. Alkaloids - Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role. [s.l.] Elsevier, 2007.
- (69) KLOCKGETHER-RADKE, A. P. F. W. SERTÜRNER. Und die Entdeckung des Morphins - 200 Jahre Schmerztherapie mit Opioiden -. **ains Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie**, v. 37, n. 5, p. 244–249, 31, 2002.
- (70) DELEPINE, M. Joseph Pelletier and Joseph Caventou. **Journal of Chemical Education**, v. 28, n. 9, p. 454, 1951.
- (71) MEISSNER, C. F. W. Uber ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid). **The Journal of Chemical Physics**, n. 25, p. 379, 1819.
- (72) HESSE, M. Alkaloids: nature's curse or blessing? [s.l.] **Verlag Helvetica Chimica Acta**, 2002.
- (73) MOSS, G. P.; SMITH, P. A. S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n. 8–9, p. 1307–1375, 1995.
- (74) DALY, J. W.; SPANDE, T. F.; GARRAFFO, H. M. Alkaloids from Amphibian Skin: A Tabulation of Over Eight-Hundred Compounds. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 10, p. 1556–1575, 2005.
- (75) BHAT, C.; TILVE, S. G. Recent advances in the synthesis of naturally occurring pyrrolidines, pyrrolizidines and indolizidine alkaloids using proline as a unique chiral synthon. **RSC Advances**, v. 4, n. 11, p. 5405, 2014.
- (76) GORDON, C. P.; CULVER, D. B.; CONLEY, M. P.; EISENSTEIN, O.; ANDERSEN, R. A.; COPÉRET, π -Bond Character in Metal-Alkyl Compounds for C–H Activation: How, When, and Why? **The Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 1, p. 648–656, 2019.
- (77) SINGH, B.; SAHU, P. M.; SINGH, S. Antimicrobial activity of pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium subulatum*. **Fitoterapia**, v. 73, n. 2, p. 153–155, 2002.
- (78) LIDDELL, J. R. Pyrrolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 18, n. 4, p. 441–447, 2001.
- (79) SHIBANO, M.; TSUKAMOTO, D.; KUSANO, G. A New Pyrrolizidine Alkaloid, Broussonetine N, as an Inhibitor of Glycosidase, from *Broussonetia kazinoki* SIEB. and Absolute Stereostructures of Broussonetines A and B. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, n. 6, p. 907–908, 1999.

- (80) LÖFFLER, K.; FLÜGEL, M. Über das ω -Oxy- α -propyl-piperidin und eine neue Synthese des Piperolidins (δ -Coniceins). **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 42, n. 3, p. 3420–3427, 1909.
- (81) PRELOG, V.; HEIMBACH, S. Über Pyrrolizidin (l-Aza-bicyclo-[0.3.3]-octan). **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 72, n. 5, p. 1101–1103, 1939.
- (82) CORREIA, C. R. D.; DE 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.
- (83) KALAITZAKIS, D.; TRIANTAFYLLAKIS, M.; SOFIADIS, M.; NOUTSIAS, D.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. Photooxygenation of Furylalkylamines: Easy Access to Pyrrolizidine and Indolizidine Scaffolds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 14, p. 4605–4609, 2016.
- (84) LO, K.-Y.; YE, L.; YANG, D. Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of Aliphatic Alkenyl Amides for the Construction of Pyrrolizidine and Indolizidine Derivatives. **Synlett**, v. 28, n. 13, p. 1570–1575, 2017.
- (85) KLITZKE, C. F.; PILLI, R. A. Enhanced trans diastereoselection in the allylation of cyclic chiral N-acyliminium ions. Synthesis of hydroxylated indolizidines. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 33, p. 5605–5608, 2001.
- (86) PAUL, A.; THIMMEGOWDA, N. R.; GALANI CRUZ, T.; SEIDEL, D. Decarboxylative Annulation of α -Amino Acids with β -Ketoaldehydes. **Organic Letters**, v. 20, n. 3, p. 602–604, 2018.
- (87) HILDEBRANDT, S.; SCHACHT, J.; GANSÄUER, A. Epoxides as Precursors to 1-Hydroxymethyl Indolizidine and Pyrrolizidine. **Synthesis**, v. 49, n. 13, p. 2943–2948, 2017.
- (88) BERNARDIM, B.; PINHO, V. D.; BURTOLOSO, A. C. B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Platforms in the Asymmetric Synthesis of Hydroxylated Alkaloids. Total Synthesis of 1-Deoxy-8,8a-diepicastanospermine and 1,6-Dideoxyepicastanospermine and Formal Synthesis of Pumiliotoxin 251D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9926–9931, 2012.
- (89) DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 30–54, 2017.
- (90) HSIEH, H.-Y.; LEE, W.-C.; SENADI, G. C.; HU, W.-P.; LIANG, J.-J.; TSAI, T.-R.; CHOU, Y.-W.; KUO, K.-K.; CHEN, C.-Y.; WANG, J.-J. Discovery, Synthetic Methodology, and

Biological Evaluation for Antiphotaging Activity of Bicyclic[1,2,3]triazoles: In Vitro and in Vivo Studies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 13, p. 5422–5435, 2013.

(91) HUISGEN, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick. **Angewandte Chemie**, v. 75, n. 13, p. 604–637, 1963.

(92) ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.

(93) HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210–216, 2005.

(94) TRON, G. C.; PIRALI, T.; BILLINGTON, R. A.; CANONICO, P. L.; SORBA, G.; GENAZZANI, A. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal Research Reviews*, v. 28, n. 2, p. 278–308, 2008.

(95) MUDGAL, M. M.; BIRUDUKOTA, N.; DOKE, M. A. Applications of Click Chemistry in the Development of HIV Protease Inhibitors. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 2018, p. 1–9, 2018.

(96) TĂBĂCARU, A.; FURDUI, B.; GHINEA, I. O.; CÂRÂC, G.; DINICĂ, R. M. Recent advances in click chemistry reactions mediated by transition metal based systems. **Inorganica Chimica Acta**, v. 455, p. 329–349, 2017.

(97) WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science** (New York, N.Y.), v. 340, n. 6131, p. 457–60, 2013.

(98) MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. DE; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006.

(99) BAUER, H.; KATRITZKY, A. R. 843. N-oxides and related compounds. Part XXV. The so-called “dihydrobenzo-1,2,3,4-tetrazines”. **Journal of the Chemical Society**, v. 0, n. 0, p. 4394–4395, 1964.

- (100) AUGUSTI, R.; KASCHERES, C. Bicyclic triazoles from a diazo transfer reaction between cyclic enaminones and 5,7-dinitro-3-diazo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one. **Tetrahedron**, v. 50, n. 23, p. 6723–6726, 1994.
- (101) CHEN, W.; SU, C.; HUANG, X. An Efficient Access to 4-Alkylidene-5,6-dihydro-4 H -pyrrolo[1,2- c][1,2,3]triazoles. **Synlett**, v. 2006, n. 9, p. 1446–1448, 2006.
- (102) ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; BORN, R. Palladium-Catalyzed Direct Arylations of 1,2,3-Triazoles with Aryl Chlorides using Conventional Heating. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, n. 5, p. 741–748, 2008.
- (103) SCHULMAN, J. M.; FRIEDMAN, A. A.; PANTELEEV, J.; LAUTENS, M. Synthesis of 1,2,3-triazole-fused heterocycles via Pd-catalyzed cyclization of 5-iodotriazoles. **Chemical Communications**, v. 48, n. 1, p. 55–57, 2012.
- (104) QURESHI, Z.; KIM, J. Y.; BRUUN, T.; LAM, H.; LAUTENS, M. Cu/Pd-Catalyzed Synthesis of Fully Decorated Polycyclic Triazoles: Introducing C–H Functionalization to Multicomponent Multicatalytic Reactions ((MC) 2 R). **ACS Catalysis**, v. 6, n. 8, p. 4946–4952, 2016.
- (105) VERYSER, C.; STEURS, G.; VAN MEERVELT, L.; DE BORGGRAEVE, W. M. Intramolecular Carbonylative C-H Functionalization of 1,2,3- Triazoles for the Synthesis of Triazolo[1,5- a]indolones. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 8, p. 1271–1276, 2017.
- (106) FIANDANESE, V.; MARCHESE, G.; PUNZI, A.; IANNONE, F.; RAFASCHIERI, G. G. An easy synthetic approach to 1,2,3-triazole-fused heterocycles. **Tetrahedron**, v. 66, n. 46, p. 8846–8853, 2010.
- (107) TIAN, X.; YANG, F.; RASINA, D.; BAUER, M.; WARRATZ, S.; FERLIN, F.; VACCARO, L.; ACKERMANN, L. C–H arylations of 1,2,3-triazoles by reusable heterogeneous palladium catalysts in biomass-derived γ -valerolactone. **Chemical Communications**, v. 52, n. 63, p. 9777–9780, 2016.
- (108) SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Rapid Synthesis of Bicyclic N-Heterocyclic Cores from N-Terminal α,β -Unsaturated Diazoketones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 22, p. 2822–2830, 2018.
- (109) HIRSCHMANN, R.; NICOLAOU, K. C.; PIETRANICO, S.; LEAHY, E. M.; SALVINO, J.; ARISON, B.; CICHY, M. A.; SPOORS, P. G.; SHAKESPEARE, W. C. De novo design and synthesis of somatostatin non-peptide peptidomimetics utilizing .beta.-D-glucose as a novel scaffolding. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 26, p. 12550–12568, 1993.

- (110) PARIKH, J. R.; DOERING, W. V. E. Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethyl sulfoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 21, p. 5505–5507, 1967.
- (111) BLANCHETTE, M. A.; CHOY, W.; DAVIS, J. T.; ESSENFELD, A. P.; MASAMUNE, S.; ROUSH, W. R.; SAKAI, T. Horner-wadsworth-emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 21, p. 2183–2186, 1984.
- (112) ISHIZAKI, M.; KURIHARA, K.-I.; TANAZAWA, E.; HOSHINO, O. Radical-mediated synthesis of the 5,11-methanomorphanthridine ring system: formal total synthesis of montanine-type Amaryllidaceae alkaloids, (±)-montanine, (±)-coccinine and (±)-pancracine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 1, p. 101–110, 1993.
- (113) PHILIPPE PANCHAUD; CYRIL OLLIVIER; PHILIPPE RENAUD, A.; ZIGMANTAS, S. Radical Carboazidation: Expedient Assembly of the Core Structure of Various Alkaloid Families. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 8, p. 2755–2759, 2004.
- (114) PÍCHA, J.; VANĚK, V.; BUDĚŠÍNSKÝ, M.; MLÁDKOVÁ, J.; GARROW, T. A.; JIRÁČEK, J. The development of a new class of inhibitors for betaine-homocysteine S-methyltransferase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, p. 256–275, 2013.
- (115) ZI, W.; XIE, W.; MA, D. Total Synthesis of Akuammiline Alkaloid (–)-Vincorine via Intramolecular Oxidative Coupling. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 22, p. 9126–9129, 2012.
- (116) FERRABOSCHI, P.; GRISENTI, P.; CASATI, R.; FIECCHI, A.; SANTANIELLO, E. Biohydrogenation of unsaturated compounds by *Saccharomyces cerevisiae*. Part 1. Stereochemical aspects of the reaction and preparation of useful bifunctional chiral synthons. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 0, p. 1743, 1987.
- (117) LI, L.; CHEN, M.; JIANG, F.-C. Design, synthesis, and evaluation of 2-piperidone derivatives for the inhibition of β -amyloid aggregation and inflammation mediated neurotoxicity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 8, p. 1853–1865, 2016.
- (118) 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.
- (119) DAS, S.; DILEEP KUMAR, J. S.; SHIVARAMAYYA, K.; GEORGE, M. V. Formation of lactams via photoelectron-transfer catalyzed reactions of N-allylamines with α,β -unsaturated esters. **Tetrahedron**, v. 52, n. 10, p. 3425–3434, 1996.

- (120) CHIO, F. K. I.; GUESNÉ, S. J. J.; HASSALL, L.; MCGUIRE, T.; DOBBS, A. P. Synthesis of Azabicycles via Cascade Aza-Prins Reactions: Accessing the Indolizidine and Quinolizidine Cores. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 20, p. 9868–9880, 2015.
- (121) ŠAFÁŘ, P.; ŽÚŽIOVÁ, J.; MARCHALÍN, Š.; TÓTHOVÁ, E.; PRÓNAYOVÁ, N.; ŠVORC, L.; VRÁBEL, V.; DAĪCH, A. Highly diastereoselective approach to novel phenylindolizidinols via benzothieno analogues of tylophorine based on reductive desulfurization of benzo[b]thiophene. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, n. 5, p. 626–634, 2009.
- (122) ŠAFÁŘ, P.; ŽÚŽIOVÁ, J.; BOBOŠÍKOVÁ, M.; MARCHALÍN, Š.; PRÓNAYOVÁ, N.; COMESSE, S.; DAĪCH, A. Synthesis and reductive desulfurization of chiral non-racemic benzothienoindolizines. An efficient approach to a novel bioactive tylophorine alkaloid analogue and 6-phenylindolizidine. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, n. 18, p. 2137–2144, 2009.
- (123) ZHANG, Q.; TU, G.; ZHAO, Y.; CHENG, T. Novel bioactive isoquinoline alkaloids from *Carduus crispus*. **Tetrahedron**, v. 58, n. 34, p. 6795–6798, 2002.
- (124) SAHA, S.; VENKATA RAMANA REDDY, C.; PATRO, B. Facile two-step synthesis of crispine A and harmicine by cyclopropylimine rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 31, p. 4014–4016, 2011.
- (125) SELVAKUMAR, J.; RAO, R. S.; SRINIVASAPRIYAN, V.; MARUTHEESWARAN, S.; RAMANATHAN, C. R. S. Synthesis of Condensed Tetrahydroisoquinoline Class of Alkaloids by Employing TfOH-Mediated Imide Carbonyl Activation. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 10, p. 2175–2188, 2015
- (126) XIANG, L.; XING, D.; WANG, W.; WANG, R.; DING, Y.; DU, L. Alkaloids from *Portulaca oleracea* L. **Phytochemistry**, v. 66, n. 21, p. 2595–2601, 2005.
- (127) QING CAI, S.; FENG WANG, R.; WEI YANG, X.; MEI MA, C.; NONG LI, J.; SHOYAMA, Y. A Bioactive Alkaloid from the Flowers of *Trollius chinensis*. **HETEROCYCLES**, v. 63, n. 6, p. 1443, 2004.
- (128) KURTI, L.; CZAKO, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Burlington, MA: **Elsevier Academic Press**., 2005.
- (129) QIAN, W.; LU, W.; SUN, H.; LI, Z.; ZHU, L.; ZHAO, R.; ZHANG, L.; ZHOU, S.; ZHOU, Y.; JIANG, H. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel tetrahydroprotoberberine derivatives: Selective inhibitors of dopamine D1 receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 15, p. 4862–4871, 2012.

- (130) MUR BLANCH, N.; CHABOT, G. G.; QUENTIN, L.; SCHERMAN, D.; BOURG, S.; DAUZONNE, D. In vitro and in vivo biological evaluation of new 4,5-disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-constrained analogs of combretastatin A4. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 22–32, 2012.
- (131) YAKABE, S.; HIRANO, M.; MORIMOTO, T. Practical Reduction Of Carbonyl Compounds With NaBH₄ and Silica Gel In an Aprotic Solvent. **Synthetic Communications**, v. 29, n. 2, p. 295–302, 1999.
- (132) SAHAKITPICHAN, P.; RUCHIRAWAT, S. A practical and highly efficient synthesis of lennoxamine and related isoindolobenzazepines. **Tetrahedron**, v. 60, n. 19, p. 4169–4172, 2004.
- (133) SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of Fused Bicyclic [1,2,3]-Triazoles from γ -Amino Diazoketones. **ACS Omega**, v. 4, n. 1, p. 159–168, 2019.
- (134) ZEYNIZADEH, B.; SETAMDIDEH, D. NaBH₄ /Charcoal: A New Synthetic Method for Mild and Convenient Reduction of Nitroarenes. **Synthetic Communications**, v. 36, n. 18, p. 2699–2704, 2006.
- (135) HANAYA, K.; MURAMATSU, T.; KUDO, H.; CHOW, Y. L. Reduction of aromatic nitro-compounds to amines with sodium borohydride–copper(II) acetylacetonate. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 0, n. 0, p. 2409–2410, 1979.
- (136) SATOH, T.; SUZUKI, S.; SUZUKI, Y.; MIYAJI, Y.; IMAI, Z. Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems: Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 52, p. 4555–4558, 1969.
- (137) OSBY, J. O.; GANEM, B. Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 52, p. 6413–6416, 1985.
- (138) CREARY, X.; ANDERSON, A.; BROPHY, C.; CROWELL, F.; FUNK, Z. Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 19, p. 8756–8761, 2012.
- (139) ANDRUSZKIEWICZ, R.; SILVERMAN, R. B. A Convenient Synthesis of 3-Alkyl-4-aminobutanoic Acids. **Synthesis**, v. 1899, n. 12, p. 953–955, 1989.
- (140) BOUZIANE, A.; HÉLOU, M.; CARBONI, B.; CARREAUX, F.; DEMERSEMAN, B.; BRUNEAU, C.; RENAUD, J.-L. Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Allylic Alcohols: Boronic Acid as a Hydroxide Source. **Chemistry - A European Journal**, v. 14, n. 18, p. 5630–5637, 2008.

- (141) LI, L.; CHEN, M.; JIANG, F.-C. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Spiro-Pyrrolidine-Pyr-azolones by Squaramide-Catalyzed Cascade Aza-Michael/Michael Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 14, p. 2492–2499, 2016.
- (142) DYER, J. R.; RANDALL, R. B.; DEUTSCH, H. M. A Convenient Preparation of 1-Diazopropane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 11, p. 3423–3424, 1964.
- (143) MANSO, J. A.; PÉREZ-PRIOR, M. T.; GARCÍA-SANTOS, M. P.; CALLE, E.; CASADO, J. Steric effect in alkylation reactions by N -alkyl- N -nitrosoureas: a kinetic approach. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 932–938, 2008.
- (144) ARNDT, F. Diazomethane. **Organic Syntheses**, v. 15, p. 3, 1935.
- (145) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**, 4th ed.; Butterworth-Heinemann.
- (146) FUJII, T.; YOSHIFUJI, S. Quinolizidines—V : A novel synthetic route to Ipecac alkaloids through chemical incorporation of ethyl cincholoiponate derived from the cinchona alkaloid cinchonine. **Tetrahedron**, v. 36, n. 11, p. 1539–1545, 1980.
- (147) BERNARDIM, B.; BURTOLOSO, A. C. B. A two-step synthesis of the bioprotective agent JP4-039 from N-Boc-I-leucinal. **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3291–3296, 2014.
- (148) BROWN, R. F.; SCHMID, G. H. The Synthesis of Some Substituted 5-Bromopentylamine Hydrobromides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 1288–1294, 1962. .
- (149) REED, P. E.; KATZENELLENBOGEN, J. A. .beta.-Substituted .beta.-phenylpropionyl chymotrypsins. Structural and stereochemical features in stable acyl enzymes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 1162–1176, 1991.
- (150) OKINO, T.; HOASHI, Y.; FURUKAWA, T.; XU, X.; TAKEMOTO, Y. Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 119–125, 2005.
- (151) GUO, X.-T.; SHEN, J.; SHA, F.; WU, X.-Y. Highly Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Enones and Its Application in Syntheses of (R)-Baclofen and (R)-Phenibut. **Synthesis**, v. 47, n. 14, p. 2063–2072, 2015.

ANEXOS

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1** RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **81**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **81**

IV (E)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **81**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona **80** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona **80**

IV (E)-1-diazohept-3-en-2-ona **80**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **85**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **85**

IV ((*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **85**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-diazo-4-fenil-4-(2-fenilidrazinil)butan-2-ona **82a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-diazo-4-fenil-4-(2-fenilidrazinil)butan-2-ona **82a**

IV 1-diazo-4-fenil-4-(2-fenilidrazinil)butan-2-ona **82a** HRMS (ESI-TOF) 1-diazo-4-fenil-4-(2-fenilidrazinil)butan-2-ona **82a**

29-01-2018_JVS-01_MS #1-95 RT: 0.00-0.76 AV: 95 NL: 3.15E5
T: FTMS + p ESI Full ms [275.00-325.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-fenil-1-(fenilamino)pirrolidin-2-ona **91**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-fenil-1-(fenilamino)pirrolidin-2-ona **91**

IV 5-fenil-1-(fenilamino)pirrolidin-2-ona **91** HRMS (ESI-TOF) 5-fenil-1-(fenilamino)pirrolidin-2-ona **91**

12-06-18 ALEX JVSHYD #1-49 RT: 0.01-0.76 AV: 49 NL: 2.57E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-300.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxipropil)acetamida **164a.**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxipropil)acetamida **164a.**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxipropil)acetamida **164a**. HRMS (ESI-TOF) 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxipropil)acetamida **164a**.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxibutil)acetamida **164b** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxibutil)acetamida **164b**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxibutil)acetamida **164b** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxibutil)acetamida **164b**

4_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 8.07E6
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxipentil)acetamida **164c** RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxipentil)acetamida **164c**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxipentil)acetamida **164c** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxipentil)acetamida **164c**

1_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.41E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-hidróxi-hexil)acetamida **164d**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-hidróxi-hexil)acetamida **164d**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-hidróxi-hexil)acetamida **164d** HRMS (ESI-TOF) 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-hidróxi-hexil)acetamida **164d**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)acetamida **170a.**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)acetamida **170a.**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)acetamida **170a** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3,3-dimetilpentil)acetamida **170a**

06-07-2017 C9HH16F3NO2 #1-90 RT: 0.00-0.70 AV: 90 NL: 2.86E6
 T: FTMS + p ESI Full ms [50.00-300.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3-fenilpentil)acetamida **170b**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3-fenilpentil)acetamida **170b**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3-fenilpentil)acetamida **170b** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-3-fenilpentil)acetamida **170b**

06-07-2017 C₁₃H₁₆F₃NO₂ #1-86 RT: 0.00-0.69 AV: 86 NL: 1.78E6
 T: FTMS + p ESI Full ms [50.00-400.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxi-2-fenilbutil)acetamida **170c** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxi-2-fenilbutil)acetamida **170c**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hidróxi-2-fenilbutil)acetamida **170c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-2-fenilpentil)acetamida **170d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-2-fenilpentil)acetamida **170d**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-2-fenilpentil)acetamida **170d** HRMS (ESI-TOF) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-hidróxi-2-fenilpentil)acetamida **170d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(2-hidróxi)etoxi)etil)acetamida **170e** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(2-hidróxi)etoxi)etil)acetamida **170e**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(2-hidróxi)etoxi)etilacetamida **170e**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-((2-hidróxi)etil)tio)etil)acetamida **170f**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-((2-hidróxi)etil)tio)etil)acetamida **170f**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-((2-idróxietil)tio)etil)acetamida **170f** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-((2-idróxietil)tio)etil)acetamida **170f**

13-12 burtuloso JVS 214 #1-100 RT: 0.00-0.75 AV: 100 NL: 2.31E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-270.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-oxopropil)acetamida **165a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-oxopropil)acetamida **165a**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-oxopropil)acetamida **165a** HRMS (ESI-TOF) 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-oxopropil)acetamida **165a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-oxobutil)acetamida **165b** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-oxobutil)acetamida **165b**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-oxobutil)acetamida **165b** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-oxobutil)acetamida **165b**

5_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.59E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-oxopentil)acetamida **165c** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-oxopentil)acetamida **165c**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-oxopentil)acetamida **165c** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-oxopentil)acetamida **165c**

2_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.04E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-oxohexil)acetamida **165d** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-oxohexil)acetamida **165d**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-oxohexil)acetamida **165d** HRMS (ESI-TOF) 2,2,2-trifluoro-*N*-(6-oxohexil)acetamida **165d**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(6-diazo-5-oxohex-3-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(6-diazo-5-oxohex-3-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166a**

IV (E)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166a** HRMS (ESI-TOF) (E)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166a**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(7-diazo-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166b**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(7-diazo-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166b**

IV (E)-N-(7-diazo-6-oxohept-4-en-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamida **166b** HRMS (ESI-Orbitrap) (E)-N-(7-diazo-6-oxohept-4-en-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamida **166b**

6_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 5.82E8
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-300.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166c**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166c**

IV *(E)*-*N*-(8-diazo-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166c** HRMS (ESI-Orbitrap) *(E)*-*N*-(8-diazo-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166c**

3_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.92E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(9-diazo-8-oxonon-6-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(9-diazo-8-oxonon-6-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166d**

IV (E)-N-(9-diazo-8-oxonon-6-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166d** HRMS (ESI-TOF) (E)-N-(9-diazo-8-oxonon-6-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **166d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-3,3-dimetil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171a**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-3,3-dimetil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171a**

IV (E)-N-(8-diazo-3,3-dimetil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171a** HRMS (ESI-Orbitrap) (E)-N-(8-diazo-3,3-dimetil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171a**

06-07-2017 C12H16F3N3O2 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.75E6
T: FTMS + p ESI Full ms [90.00-400.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxo-3-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171b**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxo-3-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171b**

IV (E)-N-(8-diazo-7-oxo-3-phenyloct-5-en-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamida **171b** HRMS (ESI-Orbitrap) (E)-N-(8-diazo-7-oxo-3-phenyloct-5-en-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamida **171b**

06-07-2017 C16H16F3N3O2 #1-80 RT: 0.00-0.70 AV: 80 NL: 1.00E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-400.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(7-diazo-5-metil-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida 171c

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(7-diazo-5-metil-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida 171c

IV (E)-N-(7-diazo-5-metil-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171c** HRMS (ESI-TOF) (E)-N-(7-diazo-5-metil-6-oxohept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171c**

IV *(E)*-*N*-(8-diazo-6-metil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171d** HRMS (ESI-TOF) *(E)*-*N*-(8-diazo-6-metil-7-oxooct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(7-diazo-6-oxo-2-fenilhept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171e**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(7-diazo-6-oxo-2-fenilhept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171e**

IV (E)-N-(7-diazo-6-oxo-2-fenilhept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171e** HRMS (ESI-TOF) (E)-N-(7-diazo-6-oxo-2-fenilhept-4-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171e**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxo-2-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171f**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(8-diazo-7-oxo-2-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171f**

IV *(E)*-*N*-(8-diazo-7-oxo-2-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171f** HRMS (ESI-TOF) *(E)*-*N*-(8-diazo-7-oxo-2-feniloct-5-en-1-il)-2,2,2-trifluoroacetamida **171f**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)oxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida 171g

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)oxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida 171g

IV (E)-N-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)oxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida **171g** HRMS (ESI-TOF) (E)-N-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)oxi)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida **171g**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)tio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida 171h

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)tio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida 171h

IV *(E)*-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)tio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida **171h** HRMS (ESI-Orbitrap) *(E)*-*N*-(2-((5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)tio)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida **171h**

13-12 burtuloso JVS 215 #1-100 RT: 0.00-0.75 AV: 100 NL: 9.19E4
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-340.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Tetraidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **168b**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Tetraidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **168b.**

IV Tetraidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **168b**

IV Hexaidroindolizin-3(2H)-ona **168c**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Hexaidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one **168d**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Hexaidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one **168d**

IV Hexaidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one **168d**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,7-dimetilhexaidroindolizin-3(2H)-ona 179a

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 7,7-dimetilhexaidroindolizin-3(2H)-ona 179a

IV 7,7-dimetilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179a** HRMS (ESI-TOF) 7,7-dimetilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179a**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7-fenilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179b** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 7-fenilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179b**

IV 7-fenilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-metiltetraidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona **179c** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-metiltetraidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona **179c**

IV 1-metiltetraidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona **179c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-metilhexaidroindolizin-3(2H)-ona 179d

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-metilhexaidroindolizin-3(2H)-ona 179d

IV 1-metilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 6-feniltetraidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona **179e** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 6-feniltetraidro-1H-pirrolizin-3(2H)-ona **179e**

IV 6-feniltetraidro-1*H*-pirrolizin-3(2*H*)-ona **179e**

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 6-fenilhexaidroindolizin-3(2*H*)-ona 179f

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) 6-fenilhexaidroindolizin-3(2*H*)-ona 179f

IV 6-fenilhexaidroindolizin-3(2H)-ona **179f**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Tetraidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(7*H*)-ona 179g

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Tetraidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(7*H*)-ona 179g

IV Tetraidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(7*H*)-ona **179g**

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) Ácido 5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanóico 172a

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) Ácido 5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanóico 172a

IV Ácido 5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanoico **172a**

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) Ácido 5-amino-5-oxo-3-fenilpentanóico 173b

RMN ^{13}C (126 MHz, D_2O) Ácido 5-amino-5-oxo-3-fenilpentanóico 173b

IV Ácido 5-amino-5-oxo-3-fenilpentanóico **172b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-diazo-5-nitro-4-fenilpentan-2-ona 178

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-diazo-5-nitro-4-fenilpentan-2-ona 178

IV 1-diazo-5-nitro-4-fenilpentan-2-ona **178** HRMS (ESI-TOF) 1-diazo-5-nitro-4-fenilpentan-2-ona **178**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5-nitro-4-fenilpentanoato de metila **176a'** RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 5-nitro-4-fenilpentanoato de metila **176a'**

IV 5-nitro-4-fenilpentanoato de metila **176a'** HRMS (ESI-TOF) 5-nitro-4-fenilpentanoato de metila **176a'**

IV Dietil (4-diazo-3-oxobutan-2-il) fosfonato **1b** HRMS (ESI-TOF) Dietil (4-diazo-3-oxobutan-2-il) fosfonato **1b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno **181**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno **181**

IV (E)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno **181**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetil)benzeno **182** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetil)benzeno **182**

IV 1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetil)benzeno **182**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4,5-dimetóxi-2-(2-nitroetil)benzaléido **183**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4,5-dimetóxi-2-(2-nitroetil)benzaléido **183**

IV 4,5-dimetóxi-2-(2-nitroetil)benzaldeído **183** HRMS (ESI-Orbitrap) 4,5-dimetóxi-2-(2-nitroetil)benzaldeído **183**

29-01-2018_JVS-02_MS #1-84 RT: 0.00-0.76 AV: 84 NL: 1.37E5
T: FTMS + p ESI Full ms [235.00-285.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxifenetil)acetamida **184**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxifenetil)acetamida **184**

HSQC 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxiifenil)acetamida **184**

HMBC 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxiifenil)acetamida **184**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxfenetil)acetamida **184** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-(hidróximetil)-4,5-dimetóxfenetil)acetamida **184**

29-01-2018_JVS-03_MS #1-84 RT: 0.00-0.75 AV: 84 NL: 7.30E4
T: FTMS + p ESI Full ms [300.00-350.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-formil-4,5-dimetóxfenil)acetamida **185**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-formil-4,5-dimetóxfenil)acetamida **185**

IV 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-formil-4,5-dimetóxfenetil)acetamida **185** HRMS (ESI-Orbitrap) 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-formil-4,5-dimetóxfenetil)acetamida **185**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-4,5-dimetóxifenil)-trifluoroacetamida 186

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) (*E*)-*N*-(2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-4,5-dimetóxifenil)trifluoroacetamida 186

IV (E)-N-(2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-4,5-dimetóxifenetil)-trifluoroacetamida **186** HRMS (ESI-Orbitrap) (E)-N-(2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-4,5-dimetóxifenetil)-trifluoroacetamida **186**

29-01-2018_JVS-05_MS #1-98 RT: 0.01-0.75 AV: 98 NL: 3.10E6
T: FTMS + p ESI Full ms [360.00-420.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-nitro-3-fenilbutanoato de etila **176a** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-nitro-3-fenilbutanoato de etila **176a**

IV 4-nitro-3-fenilbutanoato de etila **176a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176b** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176b**

IV 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-(4-fluorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-(4-fluorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176c**

IV 3-(4-fluorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **176c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-(4-metóxiifenil)-4-nitrobutanoato de etila **176d** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-(4-metóxiifenil)-4-nitrobutanoato de etila **176d**

IV 3-(4-metóxfenil)-4-nitrobutanoato de etila **176d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-nitro-3-(*p*-tolil)butanoato de etila **176e** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-nitro-3-(*p*-tolil)butanoato de etila **176e**

IV 4-nitro-3-(*p*-tolil)butanoato de etila **176e**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3-(naftalen-2-il)-4-nitrobutanoato de etila **176f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-(naftalen-2-il)-4-nitrobutanoato de etila **176f**

IV 3-(naftalen-2-il)-4-nitrobutanoato de etila **176f** HRMS (ESI-Orbitrap) 3-(naftalen-2-il)-4-nitrobutanoato de etila **176f**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-(nitrometil)hexanoato de etila **176g** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-(nitrometil)hexanoato de etila **176g**

IV 3-(nitrometil)hexanoato de etila **176g**

RMH ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-metil-3-(nitrometil)pentanoato de etila **176h** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-metil-3-(nitrometil)pentanoato de etila **176h**

IV 4-metil-3-(nitrometil)pentanoato de etila **176h**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-(nitrometil)decanoato de etila **176i** RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-(nitrometil)decanoato de etila **176i**

IV 3-(nitrometil)decanoato de etila **176i** HRMS (ESI-Orbitrap) 3-(nitrometil)decanoato de etila **176i**

29-10-2018 JVS 11 #1-50 RT: 0.01-0.76 AV: 50 NL: 6.96E4
T: FTMS + p ESI Full ms [275.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-ciclohexil-4-nitrobutanoato de etila 176j

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-ciclohexil-4-nitrobutanoato de etila 176j

IV 3-ciclohexil-4-nitrobutanoato de etila **176j** HRMS (ESI-Orbitrap) 3-ciclohexil-4-nitrobutanoato de etila **176j**

23-10-2018 jvs 1 #1-34 RT: 0.01-0.74 AV: 34 NL: 1.89E5
T: FTMS + p ESI Full ms [240.00-284.00]

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) Ácido 3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188a**

RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) Ácido 3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188a**

IV Ácido 3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188a** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188a**

20-06-18 ALEX JVS10 #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 4.15E5
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-330.00]

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188b**

IV Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188b** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-(4-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188b**

19-06-18 ALEX JVS7 TERCEIRA VEZ #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 3.69E4
T: FTMS + p ESI Full ms [305.00-350.00]

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188c**

IV Ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188c** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188c**

19-06-18 ALEX JVS1 #1-41 RT: 0.01-0.73 AV: 41 NL: 2.38E5
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-350.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Ácido 3-(4-metóxfenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Ácido 3-(4-metóxfenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188d**

IV Ácido 3-(4-metóxfenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188d** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-(4-metóxfenil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188d**

23-10-2018 jvs 5 #1-36 RT: 0.00-0.75 AV: 36 NL: 8.73E5
T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-350.00]

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(*p*-tolil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188e**

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(*p*-tolil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188e**

IV Ácido 3-(*p*-tolil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188e** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-(*p*-tolil)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188e**

23-08-2018 JVS-10 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 4.60E6
T: FTMS + p ESI Full ms [285.00-330.00]

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) Ácido 3-(naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188f**

IV Ácido 3-(naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188f** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-(naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188f**

20-06-18 ALEX JVS8 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 3.13E5
T: FTMS + p ESI Full ms [300.00-380.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)hexanóico 188g

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)hexanóico 188g

IV Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)hexanóico **188g** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)hexanóico **188g**

19-11-2018 JVS 6 RPP6uL_Recal #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 4.92E5
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-274.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Ácido 4-metil-3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)pentanóico **188h**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Ácido 4-metil-3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)pentanóico **188h**

IV Ácido 4-metil-3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)pentanóico **188h** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 4-metil-3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)pentanóico **188h**

19-06-18 ALEX JVS4 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 3.31E5
T: FTMS + p ESI Full ms [230.00-300.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)decanóico **188i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)decanóico **188i**

IV Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)decanóico **188i** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)decanóico **188i**

19-11-2018 JVS 10 RPP4uL_Recal #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.17E5
T: FTMS + p ESI Full ms [130.00-350.00]

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) Ácido 3-ciclohexil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188j**

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) Ácido 3-ciclohexil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188j**

IV Ácido 3-ciclohexil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188j** HRMS (ESI-Orbitrap) Ácido 3-ciclohexil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanóico **188j**

23-10-2018 jvs 2 #1-34 RT: 0.01-0.74 AV: 34 NL: 2.11E5
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-400.00]

RMH ^1H (400 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189a**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189a**

IV *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189a** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189a**

12-11-2018 JVS-13 SEM PADRAO #1-71 RT: 0.01-0.75 AV: 71 NL: 9.46E5
T: FTMS + p ESI Full ms [130.00-540.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(2-(4-chlorofenil)-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(2-(4-chlorofenil)-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189b**

IV *N*-(2-(4-chlorofenil)-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189b** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(2-(4-chlorofenil)-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189b**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-(4-fluorofenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-(4-fluorofenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189c**

IV *N*-(5-diazo-2-(4-fluorofenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189c** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-2-(4-fluorofenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189c**

20-11-2018 JVS 3 RPP6uL terc vezz Recal #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.35E6
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-360.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-(4-metoxifenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189d**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-(4-metoxifenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189d**

IV *N*-(5-diazo-2-(4-metoxifenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189d** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-2-(4-metoxifenil)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189d**

20-11-2018 JVS 1 RPP6uL #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 5.79E5
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-370.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-(p-tolil)pentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189e**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-(p-tolil)pentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189e**

IV *N*-(5-diazo-4-oxo-2-(*p*-tolil)pentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189e** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-(*p*-tolil)pentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189e**

19-11-2018 JVS 8 RPP6uL_Recal #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.53E5
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-360.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-(naftalen-2-il)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-(naftalen-2-il)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189f**

IV *N*-(5-diazo-2-(naftalen-2-il)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189f** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-2-(naftalen-2-il)-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189f**

24-10-2018 jvs 6 #1-34 RT: 0.01-0.74 AV: 34 NL: 5.31E5
T: FTMS + p ESI Full ms [330.00-390.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-propilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189g**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-propilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189g**

IV *N*-(5-diazo-4-oxo-2-propilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189g** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-propilpentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189g**

19-11-2018 JVS 4 RPP6uL Recal #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.53E5
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-310.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-isopropil-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189h**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-2-isopropil-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189h**

IV *N*-(5-diazo-2-isopropil-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189h** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-2-isopropil-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189h**

19-11-2018 JVS 9 RPP6uL_Recal_Recal #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.05E6
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-400.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(2-(3-diazo-2-oxopropil)nonil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(2-(3-diazo-2-oxopropil)nonil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189i**

IV *N*-(2-(3-diazo-2-oxopropyl)nonyl)-2,2,2-trifluoroacetamida **189i** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(2-(3-diazo-2-oxopropyl)nonyl)-2,2,2-trifluoroacetamida **189i**

19-06-18 ALEX JVS5 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 1.07E6
T: FTMS + p ESI Full ms [290.00-400.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(2-ciclohexil-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189j**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) *N*-(2-ciclohexil-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189j**

IV *N*-(2-ciclohexil-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189j** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(2-ciclohexil-5-diazo-4-oxopentil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189j**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilhexil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189k**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilhexil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189k**

IV *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilhexil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189k** HRMS (ESI-Orbitrap) *N*-(5-diazo-4-oxo-2-fenilhexil)-2,2,2-trifluoroacetamida **189k**

20-11-2018 JVS 7 RPP6uL #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.52E4
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-360.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-fenil-5,6-diidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190a**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 5-fenil-5,6-diidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190a**

APT 5-fenil-5,6-diidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190a** HSQC 5-fenil-5,6-diidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190a**

HMBC 5-fenil-5,6-diidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol 190a

IV 5-fenil-5,6-diidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol 190a

HRMS (ESI-Orbitrap) 5-fenil-5,6-diidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol 190a

21-08-2018 JV1 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 3.36E6
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-225.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190b**

IV 5-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190b** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190b**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190c**

IV 5-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190c** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-(4-metóxiifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-(4-metóxiifenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190d**

IV 5-(4-metóxfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190d** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-(4-metóxfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190d**

21-08-2018 JV5 #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 2.42E6
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-260.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-(*p*-tolil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190e**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-(*p*-tolil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190e**

IV 5-(*p*-tolil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190e** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-(*p*-tolil)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190e**

21-08-2018 jv-2 #1-42 RT: 0.01-0.75 AV: 42 NL: 4.39E6
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-250.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-(naftalen-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-(naftalen-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190f**

IV 5-(naftalen-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190f** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-(naftalen-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190f**

21-08-2018 JV3 #1-42 RT: 0.00-0.74 AV: 42 NL: 3.21E6
T: FTMS + p ESI Full ms [225.00-280.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5-propil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190g**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 5-propil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190g**

IV 5-propil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190g** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-propil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190g**

27-08-2018 JVS-1 #1-42 RT: 0.00-0.75 AV: 42 NL: 3.47E6
T: FTMS + p ESI Full ms [140.00-200.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-isopropil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190h**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-isopropil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190h**

IV 5-isopropil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190h** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-isopropil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190h**

08-11-2018 JVS-12 #1-94 RT: 0.01-0.75 AV: 94 NL: 1.18E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-200.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-heptil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-heptil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190i**

IV 5-heptil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190i** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-heptil-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]triazol **190i**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-ciclohexil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190j**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-clclohexil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190j**

IV 5-ciclohexil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190j** HRMS (ESI-Orbitrap) 5-ciclohexil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190j**

23-10-2018 jvs 4 #1-36 RT: 0.00-0.74 AV: 36 NL: 6.36E5
T: FTMS + p ESI Full ms [180.00-240.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190k**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190k**

IV 3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190k** HRMS (ESI-Orbitrap) 3-metil-5-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol **190k**

PUBLICAÇÕES E APRESENTAÇÕES DE TRABALHOS DO DOUTORADO

ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS
1. SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of Fused Bicyclic [1, 2, 3]-Triazoles from γ -Amino Diazoketones. ACS Omega 2019, 4 (1), 159-168.
2. SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Rapid synthesis of bicyclic N-heterocyclic cores from N-terminal α,β -unsaturated diazoketones. European Journal of Organic Chemistry 2018 (22), 2822-2830.
3. KAWAMURA, M. Y.; TALERO, A. G.; SANTIAGO, J. V.; GARAMBEL-VILCA, E.; ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. B. Six-Step Syntheses of (-)-1-Deoxyaltronojirimycin and (+)-1-Deoxymannonojirimycin from <i>N</i> -Z-O-TBDPS-L-serinal. The Journal of Organic Chemistry 2016, 81 (21), 10569-10575.
4. BURTOLOSO, A. C. B.; SANTIAGO, J. V.; BERNARDIM, B.; TALERO, A. G. Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed NH and OH Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. Current Organic Synthesis 2015, 12 (5), 650-659.
5. SANTIAGO, J. V. <i>p</i> -Toluenesulfonyl azide. Synlett 2015, 26 (16), 2323-2324.
CAPÍTULOS DE LIVRO
1. SANTIAGO, J. V.; CAIUBY, C. A. D.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of Heterocyclic Systems from α,β -Unsaturated Diazoketones. Targets In Heterocyclic Systems , 2018, v. 22, p. 377-408.
APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS EM CONGRESSO
1. SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of fused bicyclic [1,2,3]-triazoles from gamma-N-protected amino diazoketones as advanced building blocks. In: 17th-Brazilian Meeting on Organic Synthesis - BMOS, 2018, Salvador - BA.
2. SANTIAGO, J. V.; BURTOLOSO, A. C. B. Synthesis of Bicyclic Nitrogen Heterocycles via Cascade Reaction from N-Terminal Alpha,Beta-Unsaturated Diazoketones. In: 46th World Chemistry Congress/40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química/IUPAC 49 th General Assembly, 2017, São Paulo - SP.