UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Viviana da Silva Prado

Estudos visando a síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina

São Carlos

2012

Viviana da Silva Prado

Estudos visando a síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina

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

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

São Carlos

2012

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

Prado, Viviana da Silva

Estudos visando a síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina. /
Viviana da Silva Prado. -- São Carlos, 2012.
257 p.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos /
Universidade de São Paulo, 2012.
Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Síntese de alcaloide ipalbidina. 2. Alcaloides. 3. Reação de Wittig.
I. Título.

*Referências Bibliográficas
conferidas pelo SBI/IQSC*

à Minha Mãe Maria e à Minha Avó Tereza

Agradecimentos

Sempre agradecerei aos meus professores, aos meus colegas, aos meus amigos e à minha família.

Em especial, agradeço às Professoras Silvana e Vera pela amizade e pelo incentivo (desde o ensino fundamental).

Ao Professor Adalberto Perdigão, sem suas aulas e o seu jeito de ensinar eu não teria descoberto a química.

À Professora Eny Maria Vieira, por sua contribuição para o desenvolvimento e conclusão da minha graduação.

Ao Instituto de Química de São Carlos (e seus funcionários) e à Universidade de São Paulo, pela infra-estrutura e pela oportunidade de desenvolver o trabalho de mestrado.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela concessão da bolsa de mestrado. E à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro aos projetos do grupo.

À CAQI (Central de Análises Químicas Instrumentais) do IQSC, em especial, à Sylvana (responsável pelas análises e pelo equipamento de RMN), ao Thiago e ao André (responsáveis pelos equipamentos de Espectroscopia na região do IV).

Ao Departamento de Química e ao grupo de Síntese Orgânica da UFSCar, em especial, ao professor Kleber T. de Oliveira e seu aluno Francisco pelas análises de RMN (^1H 400 MHz e ^{13}C 100 MHz).

Aos professores da banca, Profa. Arlene G. Corrêa e Prof. Giuliano Clososki, por aceitarem o convite e pela colaboração no resultado final desta dissertação.

Ao pessoal da secretaria da pós-graduação do IQSC-USP, Andréia, Silvia e Gustavo.

Ao pessoal da biblioteca do IQSC, em especial, à Bernadete e à Eliana.

Aos amigos do Laboratório de Síntese Orgânica Warner Bruce Kover: Vagnerrrr, Adriana, Silvia, Ariane, Meire, Daniel, Filipe, Isac, Barbara, Rafael Mafra, Leonardo. Aos técnicos João e Marília.

Ao meu orientador, Prof. Antonio Burtoloso, por sua paciência, dedicação e ensinamentos.

À minha avó Tereza e à minha mãe Maria Célia pela ajuda nesta batalha que é a vida.

*"Two roads diverged in a yellow wood,
And sorry I could not travel both
And be one traveler, long I stood
And looked down one as far as I could
To where it bent in the undergrowth.*

*Then took the other, as just as fair,
And having perhaps the better claim,
Because it was grassy and wanted wear;
Though as for that the passing there
Had worn them really about the same.*

*And both that morning equally lay
In leaves no step had trodden black.
Oh, I kept the first for another day!
Yet knowing how way leads on to way,
I doubted if I should ever come back.*

*I shall be telling this with a sigh
Somewhere ages and ages hence:
Two roads diverged in a wood, and I
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference."*

(The Road Not Taken, Robert Frost)

*“Dos valores que tenho não me desfaço
Das belezas que vi não me esqueço...
Com os experimentos que realizei muito aprendi
A ciência ensina
O que jamais será roubado...
O conhecimento revela um mundo invisível
A química transforma
A partir do indivisível
Um universo infinito...”*

(Viviana da Silva Prado)

Resumo

A ipalbidina é um alcaloide indolizidínico com propriedades analgésica e antirradicais livres. Este alcaloide possui como fonte natural a *Ipomoea alba* L., uma espécie de dama-da-noite, sendo isolado das suas sementes na forma de aglicona da ipalbina (ligada à *D*-glicose). A ipalbidina possui estrutura química relativamente simples, porém sua síntese na forma enantiomericamente pura se apresenta como um desafio sintético. Dentre as inúmeras rotas de síntese da ipalbidina, apenas quatro são enantiosseletivas. Neste trabalho de dissertação é apresentada uma nova estratégia sintética visando a preparação da S-(+)-ipalbidina. A estratégia tem como etapas chaves: uma reação de olefinação (Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons); a preparação de uma diazocetona e de α -clorocetonas; e a conversão destas no esqueleto indolizidínico por uma reação de ciclização. Como material de partida para a reação de olefinação foi empregado o S-prolinal protegido (Boc e Cbz). Este aminoaldeído foi empregado como fonte do centro estereogênico e de um dos anéis presentes na estrutura final. A partir das reações de olefinação, foram obtidos compostos carbonílicos α,β -insaturados que, em seguida, sofreram redução da dupla ligação (28-94%). A partir dos produtos hidrogenados, foram preparados ácidos carboxílicos (66-83%) que, em seguida, foram convertidos na diazocetona (32%) e nas α -clorocetonas (34-70% a partir de íldeos β -ceto sulfoxônios). As α -clorocetonas também foram preparadas a partir de ésteres com bons rendimentos (60-70%). O esqueleto indolizidínico foi obtido a partir da reação de ciclização da diazocetona e das α -clorocetonas, porém os rendimentos não foram satisfatórios e a metodologia deve ser melhorada. Uma α -clorocetona mais simples foi reduzida ao álcool correspondente. A β -cloridrina obtida foi convertida no aminoálcool cíclico (indolizidina monoidroxilada, 16%). A preparação deste aminoálcool cíclico sugere que a metodologia desenvolvida é promissora. A nova estratégia sintética pode levar à síntese da (+)-ipalbidina em seis ou sete etapas (uma rota curta). A funcionalização da α -clorocetona e o melhoramento do método a partir da diazocetona podem também levar à síntese outras indolizidinas.

Abstract

Ipalbidine is an indolizidine alkaloid with analgesic and antioxidant properties. This alkaloid is isolated from the seeds of *Ipomoea alba* L., as the aglycone of ipalbine (associated to the *D*-glucose). The ipalbidine has a relatively simple chemical structure, but its synthesis in the enantiomerically pure form is a synthetic challenge. Although a great number of synthetic routes of ipalbidine have been reported, only four are enantioselective. This dissertation reports new studies toward the synthesis of (+)-ipalbidine. The key steps of the synthetic strategy are: olefination reaction (Wittig or Horner-Wadsworth-Emmons); preparation of a diazoketone and α -chloroketones; and the cyclization reaction from the diazoketone and α -chloroketones. A (Boc and Cbz) protected-S-prolinal was used as the initial reagent. This amino aldehyde was employed as the chiral pool and it provides one the rings necessary to build the indolizidine skeleton. A Wittig reaction (88-94%) and a Horner-Wadsworth-Emmons reaction (60-70%) were evaluated for the first step of the synthesis. α,β -Unsaturated carbonyl compounds were prepared from the olefination reactions and, after that, double bond reduction was carried out under some hydrogenation conditions (28-90%). The carboxylic acids were prepared from the hydrogenated compounds (66-83%). The carboxylic acids were used to prepare the diazoketone (32%) and the α -chloroketones (34-70% from sulfoxonium ylides). The cyclization reaction from the diazoketone and α -chloroketones afforded the indolizidine skeleton, but the yields were not satisfactory. The reaction conditions, in this case, need to have to be improved. The α -chloroketones were also prepared from esters in good yields (60-70%). A simple α -chloroketone was reduced to the corresponding β -chlorohydrin. After the preparation of this β -chlorohydrin, the cyclization afforded a cyclic amino alcohol (a mono hydroxylated indolizidine, in 16% yield). These results suggest a promising methodology. The present strategy on the synthesis of (+)-ipalbidine can provide this alkaloid in six or seven steps (a short route) and can also be applicable to the syntheses of other indolizidine alkaloids.

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Rota biossintética dos alcaloides indolizidínicos.....	31
Esquema 2 - Análise retossintética da (±)-ipalbidina proposta por Wick e colaboradores. ...	36
Esquema 3 - Análise retossintética da (±)-ipalbidina proposta por Danishefsky e Vogel.....	36
Esquema 4 - Análise retossintética da (±)-ipalbidina proposta por Padwa e colaboradores.	37
Esquema 5 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Zhujin Liu e colaboradores.	38
Esquema 6 - Análise retossintética da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores.	39
Esquema 7 - Rota sintética para a preparação amida olefínica 14 e do brometo alílico 16..	40
Esquema 8 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores.	41
Esquema 9 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Georg e Niphakis.....	42
Esquema 10 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Pansare e colaboradores.	44
Esquema 11 - Análise retossintética proposta para a (+)-ipalbidina, como uma nova estratégia sintética.....	45
Esquema 12 - Proposta de rota sintética para o esqueleto pirrolizidínico.	48
Esquema 13 - Proposta de rota sintética para o esqueleto indolizidínico.	48
Esquema 14 - Reação de olefinação proposta como a primeira etapa da rota sintética.	49
Esquema 15 - Reações de esterificação a partir do ácido (±)-bromopropanóico.....	49
Esquema 16 - Reação de Michaelis-Arbuzov para a preparação do fosfonato.	50
Esquema 17 - Reação de hidrogenólise do fosfonoéster 23.....	50
Esquema 18 - Reação de hidrólise do fofonoéster.....	50
Esquema 19 - Preparação da fosforana 26.....	51
Esquema 20 - Preparação do <i>N</i> -Boc- <i>S</i> -prolinal 29.	53
Esquema 21 - Mecanismo para a reação de olefinação de HWE.	54
Esquema 22 - Reação de HWE, obtendo como produto o éster α,β -insaturado 30.	55
Esquema 23 - O ácido carboxílico 34, como um importante bloco de construção, para a formação da ligação carbono-carbono.	55
Esquema 24 - Reação de HWE, o ácido α,β -insaturado foi obtido como uma mistura de isômeros <i>E</i> (32) e <i>Z</i> (31).....	56
Esquema 25 - Mecanismo para a reação de Wittig.....	58
Esquema 26 - Reação de Wittig, preparação do éster α,β -insaturado 33.....	59
Esquema 27 - Reações de olefinação a partir do aminoaldeído 29.	60
Esquema 28 - Reação de hidrogenação dos compostos carbonílicos α,β -insaturados.....	61
Esquema 29 - Reação de hidrogenação/hidrogenólise.....	61
Esquema 30 - Reação de hidrogenação dos ácidos α,β -insaturados 32 e 31	62
Esquema 31 - Preparação do ácido 34 carboxílico a partir do éster α,β -insaturado 33.....	64
Esquema 32 - Caso geral para a hidrogenação catalisada por boreto de níquel pré-formado.	65
Esquema 33 - Proposta de mecanismo para a hidrogenação catalisada por boreto de níquel formado <i>in situ</i> , um caso geral de composto carbonílico α,β -insaturado.	66
Esquema 34 - Diazocetona 37 como precursor para a preparação do esqueleto indolizidínico.	67
Esquema 35 - Proposta de mecanismo para a reação de esterificação usando diazometano.	67
Esquema 36 - Preparação da diazocetona 37 via anidrido misto.	69
Esquema 37 - Proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico via anidrido misto.	69

Esquema 38 - Mecanismo proposto para a reação de Vilsmeier para a formação de cloreto de ácido.	69
Esquema 39 - Proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico via brometo de aciloxifosfônio.	70
Esquema 40 - Proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico usando CDI. .	71
Esquema 41 - Proposta de mecanismo para a formação da diazocetona a partir de espécies ativadas.	71
Esquema 42 - Reação de ciclização a partir da diazocetona 37 na presença de excesso de TFA.	74
Esquema 43 - Preparação da α -clorocetona 40 a partir do ácido carboxílico 34.	77
Esquema 44 - Proposta de mecanismo para a reação de formação de ílideo β -ceto sulfoxônio a partir da ativação do ácido carboxílico e reação com metílideo dimetilsulfoxônio.	78
Esquema 45 - Proposta de mecanismo para a reação de preparação de α -clorocetona a partir de ílideo β -ceto sulfoxônio.	78
Esquema 46 - Ciclização a partir da <i>N</i> -Boc- α -clorocetona 40.	81
Esquema 47 - Preparação do <i>N</i> -Cbz-S-prolinal.	82
Esquema 48 - Reação de Wittig.	83
Esquema 49 - Reação de hidrogenação com Ni_2B gerado <i>in situ</i>	85
Esquema 50 - Reação de hidrólise do éster α,β -insaturado.	85
Esquema 51 - Reação de hidrogenação com Mg^0/MeOH	86
Esquema 52 - Proposta de mecanismo para a reação de hidrogenação do éster α,β -insaturado, usando magnésio metálico em metanol.	87
Esquema 53 - Hidrólise do éster etílico 46.	88
Esquema 54 - Preparação da α -clorocetona a partir do ílideo β -ceto sulfoxônio.	89
Esquema 55 - Preparação da α -clorocetona 50 a partir do éster 46.	90
Esquema 56 - Proposta de mecanismo para a reação de formação de α -clorocetona a partir de éster e cloriodometano.	90
Esquema 57 - Reação de remoção do grupo Cbz seguida de ciclização.	95
Esquema 58 - Reação de Wittig.	97
Esquema 59 - Redução da dupla ligação com Mg^0/MeOH	99
Esquema 60 - Reação de hidrogenação catalisada por Pt.	99
Esquema 61 - Preparação da α -clorocetona a partir do éster.	101
Esquema 62 - Reação de ciclização a partir da α -clorocetona 55.	103
Esquema 63 - Reação de redução da α -clorocetona 55.	104
Esquema 64 - Preparação do aminoálcool cíclico 58.	106
Esquema 65 - Proposta de funcionalização da α -clorocetona 50 para a síntese da (+)-ipalbidina 1.	110
Esquema 66 - Reação de ciclização a partir da α -clorocetona 40.	110
Esquema 67 - Proposta para a síntese da (+)-ipalbidina 1.	111

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da morfina, primeiro alcaloide isolado.	17
Figura 2 - Exemplos de alcaloides isolados de salamandra e de sapo ((-)-batrachotoxina A e pulmiliotoxina 209 F, respectivamente).	19
Figura 3 - Exemplo de alcaloide verdadeiro. A usambarensina, alcaloide derivado da L-tirosina, possui potencial ação anti-malária.	20
Figura 4 - Estrutura de dois protoalcaloides.	20
Figura 5 - Estruturas de dois alcaloides da categoria de pseudoalcaloides.	21
Figura 6 - Alcaloides aporfinóides.	22
Figura 7 - Ergolinas.	22
Figura 8 - β -carbolinas.	23
Figura 9 - Alcaloides indólicos.	23
Figura 10 - Isoquinolinas.	23
Figura 11 - Quinolizidinas.	24
Figura 12 - Feniletilaminas.	24
Figura 13 - Purinas.	24
Figura 14 - Piridinas e piperidinas.	25
Figura 15 - Pirrolinas e pirrolidinas.	25
Figura 16 - Alcaloides azetidínicos.	26
Figura 17 - Alcaloides aziridínicos.	26
Figura 18 - Alcaloides pirrolizidínicos.	27
Figura 19 - Quinolinas.	27
Figura 20 - Alcaloides esteroidais.	28
Figura 21 - Tropanos.	28
Figura 22 - Alcaloides indolizidínicos.	28
Figura 23 - Estrutura geral de alcaloides indolizidínicos.	29
Figura 24 - Esqueletos de fenantroindolizidinas das famílias <i>Asclepiadaceae</i> e <i>Moraceae</i>	30
Figura 25 - Alcaloides indolizidínicos poliidroxiados.	30
Figura 26 - Estrutura química da (+) ipalbidina 1 e da forma aglicona ipalbina.	32
Figura 27 - Flor de <i>Ipomoea alba</i> L.	33
Figura 28 - Esquema da função biológica das enzimas NADPH oxidases.	34
Figura 29 - Esqueletos pirrolizidínico e indolizidínico.	47
Figura 30 - a) Formas de ressonância para os derivados carbamato. b) Equilíbrio entre os isômeros rotacionais dos derivados de carbamato.	52
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H obtido para a mistura de isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> do ácido carboxílico α,β -insaturado (31 e 32), mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz.	57
Figura 32 - Expansão da região de 5,2-6,9 ppm do espectro de RMN ^1H da mistura de isômeros 31 e 32.	58
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H obtido para a mistura de isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> do éster α,β -insaturado 33 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	60
Figura 34 - Diastereoisômeros do ácido carboxílico 34.	63
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do ácido carboxílico 34, como uma mistura de diastereoisômeros	64
Figura 36 - Trimetilsildiazometano.	72
Figura 37 - Espectro vibracional na região do IV para a diazocetona 37 (filme líquido sobre janela de Si).	72

Figura 38 - Espectro de RMN ^1H da diazocetona 37 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	73
Figura 39 - Reação de hidrólise do éster metílico.	74
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H obtido para o produto de ciclização a partir da α -diazocetona 37 (em CDCl_3 , 200 MHz).	75
Figura 41 - Expansão da região de 4,0-5,0 ppm do espectro de RMN ^1H do produto da reação de ciclização a partir da α -diazocetona 37.	75
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H da α -clorocetona 40 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	79
Figura 43 - Expansão da região de 4,0-4,7 ppm do espectro de RMN ^1H da α -clorocetona 40.	80
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do éster α,β -insaturado 45 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	84
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do éster etílico 46 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	88
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H da α -clorocetona 50 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	91
Figura 47 - Expansão da região de 3,7-4,5 ppm do espectro de RMN ^1H da α -clorocetona 50.	92
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H de um dos diastereoisômeros da α -clorocetona 50 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	92
Figura 49 - Expansão da região de 3,7-4,5 ppm do espectro de RMN ^1H de um dos diastereoisômeros da α -clorocetona 50.	93
Figura 50 - Caracterização da α -clorocetona 50: a) Expansão da região de 185-220 ppm do espectro de RMN ^{13}C (em CDCl_3 , 100 MHz) b) Expansão da região de 1300-2000 cm^{-1} do espectro na região do IV.	94
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do éster α,β -insaturado 53 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	98
Figura 52 - Expansão da região de 5,7-7,0 ppm do espectro de RMN ^1H do éster α,β -insaturado 53.	99
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H do éster 54 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).	100
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H da α -clorocetona 55 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 400 MHz).	102
Figura 55 - Expansão da região de 3,8-4,2 ppm do espectro de RMN ^1H da α -clorocetona 55.	102
Figura 56 - Caracterização da α -clorocetona 55: a) Expansão da região de 194-210 ppm do espectro de RMN ^{13}C (em CDCl_3 , 100 MHz); b) Expansão da região de 1300-2200 cm^{-1} do espectro na região do IV.	103
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do álcool 57 (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 400 MHz).	105
Figura 58 - a) Expansão da região de 3,3-4,4 ppm b) Expansão da região de 1,4-2,0 ppm do espectro de RMN ^1H da β -cloridrina 57.	106
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H obtido para o aminoálcool cíclico 58 (em CDCl_3 , 400 MHz).	107
Figura 60 - Expansão da região de 2,7-4,2 ppm do espectro de RMN ^1H do aminoálcool cíclico 58.	108

Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C obtido para o aminoálcool cíclico 58 (em CDCl_3 , 100 MHz).	108
Figura 62 - Diastereoisômeros do produto de ciclização, aminocetona 41.	111

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para os isômeros 31 e 32 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).....	57
Tabela 2 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 33 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).....	59
Tabela 3 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o ácido carboxílico 34 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)	63
Tabela 4 - Resultados obtidos na preparação da diazocetona 37	68
Tabela 5 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para a diazocetona 37 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros, 200 MHz, $CDCl_3$)	73
Tabela 6 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para a α -clorocetona 40 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)	79
Tabela 7 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 45 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)	83
Tabela 8 - Resultados obtidos para reação de hidrogenação do éster α,β -insaturado 45....	86
Tabela 9 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 46 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)	87
Tabela 10 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para a α -clorocetona 50 (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).....	91
Tabela 11 - Condições avaliadas para a reação de ciclização a partir da α -clorocetona 50	95
Tabela 12 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 53 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).....	97
Tabela 13 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 54 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).....	100
Tabela 14 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 55 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 400 MHz).....	101
Tabela 15 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto 57 (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).....	105
Tabela 16 - Comparação entre os valores de δ_C (ppm) obtidos e os valores da literatura para o aminoálcool cíclico 58.....	109

Lista de abreviaturas e siglas

AcOEt - acetato de etila

Bn - benzil

Boc - *tert*-butoxicarbonil

Cbz - carbobenziloxi

CCD - cromatografia em camada delgada

CDI - 1,1'-carbonildiimidazol

DCM - diclorometano

d - dubleto

dd - duplo dubleto

ddd - duplo duplo dubleto

DIPA - diisopropilamina

DMF - dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

dq - duplo quarteto

dt - duplo tripleto

eq - equivalente

Hz - Hertz

IV - infravermelho

J - constante de acoplamento

LDA - diisopropilamideto de lítio

MHz - Megahertz

m - multipeto

Me - grupo metila

Ph - grupo fenila

PMA - *Phosphomolybdic Acid* (ácido fosfomolibdico)

ppm - partes por milhão

Py - Piridina

R_f - fator de retenção

RMN ^{13}C - ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ^1H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s - singleto

s/ - singleto largo

t - tripleto

tt - triplo tripleto

TEA - trietilamina

TFA - ácido trifluoroacético

THF, thf - tetraidrofurano

TMS - tetrametilsilano

TMSCl - cloreto de trimetilsilano

UV - ultravioleta

δ - deslocamento químico

Sumário

1 Introdução	17
1.1 Alcaloides.....	17
1.1.1 Classificação dos alcaloides	19
1.1.2 Alcaloides indolizidínicos.....	29
1.2 O Alcaloide indolizidínico ipalbidina	32
1.2.1 Sínteses da ipalbidina	35
1.2.2 Considerações gerais.....	44
2 Objetivos	45
2.1 Justificativa do objetivo	45
3 Resultados e discussão.....	47
3.1 Reagentes de olefinação	50
3.2 Rota para a síntese da (+)-ipalbidina: Boc como grupo de proteção.....	51
3.2.1 Preparação do <i>N</i> -Boc- <i>S</i> -prolinal	51
3.2.2 Reação de olefinação.....	54
3.2.3 Reação de hidrogenação	61
3.2.4 Formação da ligação C-C: preparação de diazocetona	67
3.2.5 Reação de ciclização a partir da diazocetona.....	74
3.2.6 Preparação da α -clorocetona.....	77
3.2.7 Reação de ciclização a partir da α -clorocetona	81
3.3 Rota para a síntese da (+)-ipalbidina: Cbz como grupo de proteção.....	82
3.3.1 Preparação do <i>N</i> -Cbz- <i>S</i> -prolinal	82
3.3.2 Reação de olefinação.....	82
3.3.3 Reação de hidrogenação e hidrólise.....	84
3.3.4 Formação da ligação C-C	89
3.3.5 Reação de ciclização a partir da α -clorocetona.....	94
3.4 Rota para um análogo.....	97
3.4.1 Reação de olefinação.....	97
3.4.2 Reação de hidrogenação	99
3.4.3 Preparação da α -clorocetona.....	101
3.4.4 Funcionalização da α -clorocetona	104
3.4.5 Ciclização a partir da β -cloridrina	106
3.5 Perspectivas.....	110
4 Conclusões	112
5 Parte experimental.....	113
5.1 Esterificação do ácido ($\pm$) bromo-propanóico	113
5.2 Preparação dos reagentes de olefinação: fosfonatos (reagente de Horner-Wadsworth-Emmons) e fosforana (Reagente de Wittig).....	115
5.2.1 Reação de Michaelis-Arbuzov.....	115
5.2.2 Reação de Hidrogenólise	116
5.2.3 Reação de Hidrólise	117
5.2.4 Preparação da fosforana (reagente de Wittig)	118
5.3 Compostos protegidos com o grupo Boc	119
5.3.1 Derivados da <i>S</i> -prolina.....	119
5.3.2 Reação de olefinação.....	122
5.3.3 Reação de hidrogenação	125

5.3.4 Reação de hidrólise.....	127
5.3.5 Preparação da diazocetona 37	128
5.3.6 Reação de ciclização via diazocetona 37	133
5.3.7 Preparação do ilídeo β -ceto sulfoxônio 39	134
5.3.8 Preparação da α -clorocetona 40 a partir do ilídeo β -ceto sulfoxônio 39	135
5.3.9 Reação de ciclização a partir da α -clorocetona 40	136
5.4 Compostos protegidos com o grupo Cbz	138
5.4.1 Derivados da Prolina	138
5.4.2 Reação de olefinação de Wittig (preparação do éster α,β -insaturado 45)	141
5.4.3 Reação de hidrogenação do éster α,β -insaturado 45.....	142
5.4.4 Reação de hidrólise.....	147
5.4.5 Preparação do ilídeo β -ceto sulfoxônio 49	148
5.4.6 Preparação da α -clorocetona 50.....	150
5.4.7 Ciclização a partir da <i>N</i> -Cbz- α -clorocetona 50	152
5.5 Preparação do análogo 58.....	153
5.5.1 Reação de Wittig (preparação do éster α,β -insaturado 53).....	153
5.5.2 Reação de hidrogenação (preparação do éster 54)	154
5.5.3 Preparação da α -clorocetona 55.....	155
5.5.4 Ciclização a partir da <i>N</i> -Cbz- α -clorocetona 55	156
5.5.5 Redução da α -clorocetona 55 (preparação da β -cloridrina 57)	157
5.5.6 Reação de ciclização a partir da β -cloridrina 57	158
6 Referências bibliográficas	160
7 Anexo.....	168

1 Introdução

Este trabalho aborda a importância dos alcaloides como alvos sintéticos, em especial, a (+)-ipalbidina. Destacam-se as propriedades farmacológicas dessa classe de compostos e o desafio sintético para sua preparação, como aspectos fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho de dissertação. Além disso, nesta introdução, será apresentada a química dos alcaloides, mostrando exemplos e algumas estratégias sintéticas.

1.1 Alcaloides

Definir o termo alcaloide não é uma tarefa fácil, pois em muitos casos as definições dadas são controversas. Porém, assim como ocorre para uma grande variedade de moléculas, a necessidade de definir o termo “alcaloide” surgiu com a sua descoberta. A morfina (Figura 1) foi o primeiro alcaloide identificado e cristalizado, sendo isolada do ópio pelo químico Friedrich Sertürner, em 1805¹. Bem antes disso, os alcaloides já faziam parte da história, porém sem o devido conhecimento. Por exemplo, a morte de Sócrates (filósofo grego) em 399 A.C. é atribuída ao consumo de extrato de cicuta (*Conium maculatum*), planta tóxica que contém o alcaloide coniina (de estrutura simples, porém muito tóxico). Por outro lado, Cleópatra (rainha egípcia) usava meimendo egípcio (*Hyoscyamus muticus*), uma planta tóxica fonte de diversos alcaloides, para dilatar sua pupila e aumentar sua beleza. Muitos outros fatos históricos se entrelaçam com a história dos alcaloides, inclusive o uso na medicina antiga^{1,2}.

Figura 1 - Estrutura da morfina, primeiro alcaloide isolado.

Para entender um pouco da química dos alcaloides, nesta introdução, foram reunidas algumas definições e características dessa classe de compostos.

Dentre as várias definições, os alcaloides são metabólitos secundários farmacologicamente ativos e podem ser de origem vegetal, microbiana ou animal. Biossinteticamente, a maioria dos alcaloides é derivada de aminoácidos. Por definição, a estrutura química dos alcaloides deve conter um átomo de nitrogênio que pode fazer parte, ou não, de um heterociclo.

Em outra definição, o termo alcaloide deriva da palavra “alcalina” que significa uma base solúvel em água. Um ou mais átomos de nitrogênio que estão presentes em um alcaloide (tipicamente como aminas primárias, secundárias ou terciárias) contribuem para a basicidade do alcaloide. O grau de basicidade varia consideravelmente, dependendo da estrutura da molécula, da presença e da posição dos grupos funcionais. Os alcaloides, na sua maioria, são sólidos cristalinos e de sabor amargo³.

De acordo com a IUPAC, “alcaloides são: compostos de nitrogênio básico (a maioria heterocíclico) que ocorrem, principalmente, no reino vegetal (mas não exclui a origem animal). Aminoácidos, peptídeos, nucleotídeos, amino-açúcares e antibióticos, normalmente, não são considerados alcaloides. Além disso, certos compostos neutros biogeneticamente relacionados com alcaloides básicos são considerados alcaloides”⁴.

Além de definir o que é um alcaloide, é interessante classificá-los como uma forma de organização que pode facilitar o estudo. Vários estudos já realizados mostraram que diversos alcaloides naturais e seus derivados sintéticos têm sido desenvolvidos como fármacos (analgésicos, anestésicos, hipnóticos, cardiotônicos, hipotensores, tranquilizantes, entre outros). Alguns exemplos de alcaloides que atuam como fármacos são: a morfina (potente analgésico), a reserpina (usada no tratamento da hipertensão arterial) e a atropina (usada, por exemplo, no combate às arritmias)³.

1.1.1 Classificação dos alcaloides

Os alcaloides compõem um grupo de substâncias naturais com estrutura molecular bastante diversificada contendo pelo menos um nitrogênio básico em sua estrutura, como já foi mencionado. Esses compostos apresentam atividade farmacológica pronunciada em um largo espectro de ação. O grande interesse em estudar os alcaloides advém, muito provavelmente, dessas ações farmacológicas intensas - mesmo quando ainda não se sabia sequer o que era um alcaloide nos primórdios da civilização⁵.

Por volta de 1820, vários alcaloides já haviam sido isolados de plantas por Pelletier e Caventou, tais como a estricnina, quinina, emetina e colchicina⁵.

A coniina foi o primeiro alcaloide a ter a sua estrutura elucidada, um alcaloide que embora de estrutura simples é bastante tóxico e apresenta valor histórico por ser o princípio tóxico presente no extrato de cicuta (*Conium maculatum* L.). A coniina foi também o primeiro alcaloide a ser sintetizado, em 1886, por A. Ladenburg⁵.

Os alcaloides são encontrados principalmente em angiospermas (vegetais superiores que apresentam flores), porém não são limitados ao reino vegetal. Animais, insetos e microorganismos também podem ser fontes de alcaloides, por exemplo, anfíbios (como sapos e salamandras, exemplos na Figura 2)⁶⁻⁹, formigas¹⁰, fungos e bactérias¹¹.

Figura 2 - Exemplos de alcaloides isolados de salamandra e de sapo ((-)-batrachotoxinina A e pulmiliotoxina 209 F, respectivamente).

Os alcaloides também são divididos em categorias (de acordo com G. A. Cordell)⁵:

(i) Alcaloides verdadeiros (exemplo na Figura 3): são substâncias tóxicas que apresentam uma grande gama de atividade fisiológica; são invariavelmente básicos; contém um átomo de nitrogênio em um heterociclo; são derivados de aminoácidos (AAs); são limitados quanto à distribuição taxonômica (ocorrem somente em algumas famílias vegetais) e se apresentam normalmente na forma de sais (sais orgânicos ou N-óxidos).

Figura 3 - Exemplo de alcaloide verdadeiro. A usambarensina, alcaloide derivado da *L*-tirosina, possui potencial ação anti-malária.

(ii) Protoalcaloides (exemplos na Figura 4): são aminas simples, onde o nitrogênio não se encontra em um heterociclo. São derivados de AAs e tem propriedades básicas. O termo “aminas biológicas” é frequentemente empregado para definir estas substâncias.

Figura 4 - Estrutura de dois protoalcaloides.

(iii) Pseudoalcaloides: são substâncias básicas, mas não derivadas de AAs, exemplos na Figura 5.

Figura 5 - Estruturas de dois alcaloides da categoria de pseudoalcaloides.

Com a divisão em categorias (alcaloides verdadeiros, protoalcaloides e pseudoalcaloides), um alcaloide pode ser classificado avaliando suas propriedades físico-químicas ou estruturais.

Além de serem divididos em categorias, os alcaloides podem ser classificados de acordo com o aminoácido de origem (que fornece tanto o átomo de nitrogênio quanto o esqueleto fundamental do alcaloide). Os alcaloides também podem ser agrupados com base em suas similaridades estruturais genéricas, como será mostrado nos exemplos a seguir³.

1) Alcaloides derivados da aporfina (derivado de tirosina). Como exemplos deste grupo de alcaloides se pode citar a dicentrina e a boldina, Figura 6. A dicentrina pode ser isolada da espécie *Cassytha filiformis*, uma planta trepadeira. Relata-se que a dicentrina possui atividade citotóxica para algumas células tumorais e inibe a biossíntese de DNA e RNA. A boldina pode ser isolada do *Peumus boldo*, apresenta propriedade similar à da morfina e pode ser usada no tratamento do desconforto estomacal e como estimulante metabólico^{1,3}.

Figura 6 - Alcaloides aporfinóides.

2) Ergolinas. Os fungos *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Penicillium* and *Claviceps* produzem os alcaloides ergolina e ergotamina. Alcaloides do ergot são derivados do aminoácido *L*-triptofano a partir do fungo *Claviceps purpurea*, se desenvolvem no esporão do centeio (*Secale cereale*), no trigo (*Triticum aestivum*), ou no triticosecale (*Triticale*, um cereal híbrido gerado a partir de trigo e centeio), e são altamente tóxicos. A ergotamina e o ácido lisérgico são exemplos dessa classe de alcaloides (Figura 7). A ergotamina tem sido usada como um medicamento alternativo para o tratamento de enxaquecas, porém com várias ressalvas, uma delas é que não deve ser utilizado em mulheres grávidas, pois pode causar danos ao feto, ou mesmo levar ao aborto. O ácido lisérgico, precursor do LSD (dietilamida do ácido lisérgico), também pertence ao grupo das ergolinas e possui propriedade alucinógena, porém em pequenas quantidades, é usado no tratamento da esquizofrenia^{1,3}.

Figura 7 - Ergolinas.

3) β -carbolinas. Este grupo de alcaloides tem sido encontrado em plantas da espécie *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) e possui propriedades psicoativas¹, a harmina é um exemplo desta classe de alcaloides (Figura 8).

Figura 8 - β -carbolinas.

4) Alcaloides indólicos (derivados de triptofano). Esse grupo engloba, na verdade, alcaloides que possuem o indol como núcleo simples, e alcaloides estruturalmente mais complexos, como as β -carbolinas, quinolinas, terpenóides, pirroloindóis e ergolinas¹. Ou seja, seria um grupo mais amplo de alcaloides, que a partir deste surgiriam subgrupos, porém alguns livros os colocam como um grupo a parte³. O alcaloide reserpina pode ser incluído neste grupo Figura 9.

Figura 9 - Alcaloides indólicos.

5) Isoquinolinas (derivados de tirosina). Nesse grupo, podemos encontrar a papaverina, alcaloide extraído da papoula (*Papaver somniferum*) a partir do ópio, Figura 10.

Figura 10 - Isoquinolinas.

6) Quinolizidinas. São alcaloides derivados, biossinteticamente, do aminoácido *L*-lisina. Um exemplo dessa classe de alcaloides é a esparteína, Figura 11. Alguns alcaloides desta classe podem ser encontrados em peles de sapos e a ocorrência destes alcaloides em sapos pode ser proveniente da dieta (por exemplo, dieta a base de formigas) como é o caso da quinolizidina 195C, Figura 11⁹.

Figura 11 - Quinolizidinas.

7) Feniletilaminas. São alcaloides derivados, biossinteticamente, do aminoácido *L*-fenilalanina. Pode-se observar que o átomo de nitrogênio não faz parte de um heterociclo, ou seja, de acordo com a divisão por categoria de alcaloides, são protoalcaloides. A Figura 12 apresenta a efedrina como exemplo de alcaloide da classe das feniletilaminas.

Figura 12 - Feniletilaminas.

8) Purinas (xantinas, hipoxantinas). Esses alcaloides tem como precursores as bases nitrogenadas adenina e guanina. A cafeína, uma molécula muito conhecida por estar presente em bebidas como chás e café, Figura 13, pode ser classificada como uma purina.

Figura 13 - Purinas.

9) Piridinas e piperidinas (derivados do ácido nicotínico). O primeiro alcaloide sintetizado em laboratório, a coniina, pertence a esse grupo de alcaloides e é muito simples estruturalmente. A nicotina, alcaloide encontrado no tabaco (na espécie de tabaco comum *Nicotiana tabacum*, ou em plantas do gênero *Nicotiana*), pode ser classificado neste grupo, porém observa-se um núcleo pirrolidina, Figura 14.

Figura 14 - Piridinas e piperidinas.

10) Pirrolinas e pirrolidinas. A estrutura desse grupo de alcaloides é proveniente dos aminoácidos *L*-ornitina (em vegetais) e *L*-arginina (em animais). A higrina é um alcaloide presente nas folhas de coca bem como em uma variedade de outras plantas. A higrina é precursora de moléculas de interesse farmacêutico como a hiosciamina e escopolamina¹². A higrina possui como esqueleto básico a pirrolidina, Figura 15.

Figura 15 - Pirrolinas e pirrolidinas.

11) Azetidinas. As penaresidinas A e B são alcaloides azetidínicos e foram os primeiros alcaloides desta classe a serem isolados de esponjas marinhas (por exemplo, a partir de espécies *Penares* sp)^{13,14}. As estruturas desses alcaloides são apresentadas na Figura 16.

Figura 16 - Alcaloides azetidínicos.

12) Aziridinas. São heterociclos de três membros e são moléculas altamente reativas, devido à tensão do anel. Devido à alta reatividade, os compostos aziridínicos desempenham um papel importante na química orgânica como intermediários de síntese. O alcaloide mais simples desta classe, a etilenimina (aziridina ou azaciclo-propano), foi detectada em vários alimentos incluindo fermento de pão, nos constituintes voláteis de temperos de frango, carne e porco cozidos. O alcaloide **A** é um alcaloide aziridínico de fonte natural¹¹. Alguns alcaloides desta classe são considerados potenciais agentes terapêuticos e podem atuar, por exemplo, como antitumorais. O alcaloide isomitomicina A é um alcaloide aziridínico isolado de *Streptomyces caespitosus* (espécie de bactéria) e atua como um inibidor de neoplasma. A Figura 17 apresenta a estrutura química desses alcaloides.

Figura 17 - Alcaloides aziridínicos.

13) Pirrolizidinas. Tem sua biossíntese baseada na reação de duas moléculas de ornitina (que podem ser obtidas a partir da degradação da arginina)

para a formação do esqueleto bicíclico. Possuem um papel muito importante nas plantas, pois conferem às plantas propriedades ecológicas como mediadores das relações planta-inseto-predador (proteção química)^{1,15}. Um exemplo de alcaloide desta classe é a retronecina, Figura 18.

Figura 18 - Alcaloides pirrolizidínicos.

14) Quinolinas (derivadas de triptofano/ácido antranílico). Esse grupo de alcaloides possui duas origens estruturais distintas. Uma delas é encontrada no gênero *Cinchona* (Rubiaceae) e é derivada do aminoácido *L*-triptofano. Alguns exemplos de alcaloide com essa origem são: a quinina (estrutura na Figura 19), a quinidina, a cinchonidina e a cinchonina. A outra origem para estes alcaloides é derivada do ácido antranílico e é, especialmente, encontrada na família *Rutaceae* e alguns exemplos são: a edulitina, a halfordamina, a folifidinae e a folinina. Alguns alcaloides dessa classe apresentam atividade antimicrobiana¹.

Figura 19 - Quinolinas.

15) Esteroidais. A maioria desses alcaloides é comum em *Solanaceae* (batatas, berinjela, tomates), *Apocynaceae* (como derivados de colesterol) e *Liliaceae*¹. Comparados aos outros alcaloides já descritos, os esteroidais possuem estrutura mais complexa, como mostra o exemplo solanina, Figura 20.

Figura 20 - Alcaloides esteroidais.

16) Tropanos (derivado de ornitina). Possuem atividades biológicas marcantes como, por exemplo, neurotransmissores¹. A cocaína pode ser classificada como um alcaloide tropano, Figura 21.

Figura 21 - Tropanos.

17) Indolizidinas. Algumas características desta classe de alcaloides serão discutidas mais adiante. A ipalbidina (molécula alvo deste trabalho) pertence a esta classe, assim como a antofina, Figura 22.

Figura 22 - Alcaloides indolizidínicos.

A partir da variedade de exemplos e a diversidade estrutural dos alcaloides, verifica-se a grande importância dessa classe de compostos. Por exemplo, a aplicação dos alcaloides na medicina vai desde um analgésico até um antitumoral¹⁶.

Dentre os diversos grupos de alcaloides já mencionados, a partir deste momento será dado destaque às indolizidinas, classe a qual a ipalbidina faz parte.

1.1.2 Alcaloides indolizidínicos

Os alcaloides indolizidínicos são caracterizados por anéis de cinco e de seis membros com um átomo de nitrogênio na fusão dos anéis, podendo apresentar diferentes padrões de oxidação. A numeração dos átomos que constituem o esqueleto indolizidínico pode ser dada como mostra a Figura 23, de acordo com trabalhos descritos na literatura^{17,18}.

Figura 23 - Estrutura geral de alcaloides indolizidínicos.

O sistema de anel indolizidínico está presente em muitos alcaloides isolados de plantas de diferentes famílias. No entanto, alguns desses alcaloides têm sido classificados como membros de outros grupos de alcaloides por considerações estruturais e biogênicas indicarem preferência por outro sistema heterocíclico. Os alcaloides contendo um sistema de anel indolizidínico podem ser encontrados entre espécies das famílias Amaryllidaceae (cancetrina) e Erytrina (alcaloides dos tipos indol e mesembrina). Dentre a variedade de alcalóides indolizidínicos podem ser destacados: as fenantroindolizidinas das famílias Asclepiadaceae e Moraceae e as indolizidinas mais simples, por exemplo, a castanospermina, a swainsonina e a lentiginosina (isoladas de *Castanospermum australe*, *Swainsona canescens* e *Astragalus lentiginosus*, respectivamente)¹⁹. As estruturas químicas desses alcaloides são apresentadas na Figura 24 e Figura 25.

Figura 24 - Esqueletos de fenantroindolizidinas das famílias *Asclepiadaceae* e *Moraceae*.

Em função das atividades biológicas apresentadas pelas indolizidinas, diversas estratégias sintéticas têm sido desenvolvidas para a síntese desses compostos na forma enantiomericamente pura. Por exemplo, os alcaloides poliidroxilados como a castanospermina, a swainsonina e a lentiginosina (Figura 25) possuem potencial atividade biológica como inibidores de glicosidases²⁰. Esses inibidores podem apresentar potencial para tratamento de diabetes, obesidade, câncer, infecções virais, incluindo HIV-1 e dengue¹⁵.

Figura 25 - Alcaloides indolizidínicos poliidroxilados.

Para ilustrar as etapas necessárias para a biossíntese de alcaloides indolizidínicos, no Esquema 1 apresenta-se a rota biossintética dos alcaloides castanospermina e swainsonina. Neste exemplo, o precursor natural para a biossíntese é o aminoácido *L*-lisina. Derivado da *L*-lisina, o ácido *L*-pipecólico é o primeiro intermediário chave do caminho que leva à biossíntese dessas indolizidinas. Na natureza, são conhecidas duas rotas que levam ao ácido pipecólico e essas diferem com respeito à origem do átomo de nitrogênio da sua estrutura e que fará parte do esqueleto indolizidínico ao final da biossíntese. O átomo de nitrogênio pode ser originário do grupo α - ou ε -amino da lisina. Para a biossíntese de alcaloides indolizidínicos, o ácido pipecólico é formado via aldeído e imina com retenção do átomo de nitrogênio do grupo α -amino da lisina. O ácido pipecólico pode então atuar

como iniciador para a extensão de cadeia do malonato, incorporando uma unidade de carbono. Em seguida, a indolizidinona pode ser produzida por meio de reações simples. Esse composto leva à castanospermina por uma sequência de reações de hidroxilação, mas também é um composto que leva a outros alcaloides, tais como a swainsonina, a qual possui configuração oposta na fusão de anel (comparado à castanospermina). Essa mudança de estereoquímica pode ser justificada pelo envolvimento de íon imínio, que possui uma geometria planar²¹.

Esquema 1 - Rota biossintética dos alcaloides indolizidínicos.

A castanospermina e a swainsonina são indolizidinas poliidroxiladas e apresentam atividade de inibição de glicosidases. Os alcaloides que possuem esta atividade de inibição de glicosidases (pirrolizidínicos, indolizidínicos, dentre outros) são denominados iminoaçúcares, poliidroxialcaloides, azaçúcares, aminoaçúcares

ou ainda, alcalóides em forma de açúcares (devido a sua semelhança estrutural aos açúcares)¹⁵.

A molécula alvo deste trabalho é a (+)-ipalbidina, da qual serão destacadas as características estruturais, algumas atividades biológicas e metodologias de síntese.

1.2 O Alcaloide indolizidínico ipalbidina

Os alcaloides indolizidínicos, uma grande classe de produtos naturais, são alvos sintéticos populares por exibirem atividade biológica atrativa e também por proporcionarem o desenvolvimento de novos métodos sintéticos e estratégias para os sistemas heterocíclicos de nitrogênio. Entre os alcaloides indolizidínicos, a (+)-ipalbidina **1** será destacada. Este alcaloide pode ser isolado de sementes de *Ipomoea alba* L. (uma planta conhecida no Brasil como dama-da-noite, que exala um odor característico, Figura 27), como a aglicona ipalbina, estrutura na qual a ipalbidina está ligada à uma molécula de açúcar, a *D*-glicose (Figura 26). A ipalbidina tem característica estrutural relativamente simples, que contém um sistema 1-azabibclo-[4.3.0]-non-3-eno com um substituinte fenólico na posição 3²².

Figura 26 - Estrutura química da (+) ipalbidina **1** e da forma aglicona ipalbina.

Figura 27 - Flor de *Ipomoea alba* L.

A ipalbidina, composto 1, é conhecida como sendo um analgésico não aditivo (que não causa dependência). Este alcaloide também mostrou efeito de inibição na “explosão respiratória” dos leucócitos e ação contra radicais livres^{22,23}. A “explosão respiratória”, do inglês, *respiratory burst*, consiste na aceleração do consumo de oxigênio molecular, convertendo-o a compostos e metabólitos derivados desta espécie de oxigênio. Por exemplo, quando neutrófilos ou fagócitos ingerem bactérias, eles exibem um rápido aumento no consumo de oxigênio. Esse fenômeno reflete na rápida utilização de oxigênio (intervalo de 15 a 60 segundos) e na produção de altas quantidades de derivados reativos, tais como $O_2^{\cdot-}$ (ânion superóxido), H_2O_2 (peróxido de hidrogênio), $OH^{\cdot}$ (radical hidroxila), OCI^- (íon hipoclorito) e 1O_2 (oxigênio singlete). Esta é uma resposta imunológica e alguns destes produtos são potentes agentes antimicrobianos. Deve-se mencionar que o sistema da cadeia de transporte de elétron é responsável pela “explosão respiratória”, que tem como componente-chave deste processo biológico a enzima NADPH-oxidase (NADPH, do inglês, *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase*, fosfato de dinucleotídeo adenina e nicotinamida-oxidase reduzida). Esta enzima catalisa a reação que converte o oxigênio molecular a ânion superóxido, no processo via um elétron, como mostra a Equação (1) da Figura 28^{24,25}.

Equação (1)

Figura 28 - Esquema da função biológica das enzimas NADPH oxidases.

Os processos biológicos nem sempre são simples de se entender, pois envolvem, muitas vezes, reações que ocorrem em paralelo ou mesmo em cascata, porém de maneira relacionada. O entendimento de processos biológicos é um passo para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Por exemplo, entender como ocorre a “explosão respiratória”, e qual o efeito para o organismo, auxilia na elucidação de um possível mecanismo de ação e fornece as características que uma molécula deve apresentar para se tornar, por exemplo, um candidato a fármaco, seja estimulando este processo ou mesmo, inibindo-o. Este tipo de estudo requer diferentes áreas do conhecimento e envolve, por exemplo, a interação entre químicos, físicos, biólogos, farmacêuticos e médicos.

Uma das ferramentas da química medicinal é o estudo da relação estrutura-atividade na interação enzima-substrato. Esta ferramenta auxilia no entendimento de como um fármaco interage com o sítio-ativo de uma enzima.

Portanto, além de conhecer os processos biológicos, é importante conhecer a estrutura das pequenas moléculas (os fármacos), para que se possam fazer modificações estruturais, sempre que seja necessário. O objetivo dessas modificações é o melhoramento molecular, seja para potencializar uma ação, ou para suprimir algum efeito colateral (e diminuir a toxicidade).

Devido à sua atividade biológica, foi descrito um número considerável de sínteses totais para a ipalbidina racêmica por diversos grupos de pesquisa^{26–35}. Por

outro lado, apenas quatro sínteses da ipalbidina enantiomericamente pura foram apresentadas até o momento^{22,23,36–38}. As propostas de síntese da ipalbidina serão apresentadas mais adiante.

1.2.1 Sínteses da ipalbidina

Para a ipalbidina na forma racêmica existem diversas rotas de síntese e nestas propostas não se faz necessário o controle do centro esterogênico. A seguir, serão apresentados três exemplos descritos na literatura para a síntese racêmica da ipalbidina e todas as sínteses assimétricas. Cabe mencionar que são exemplos muito interessantes do ponto de vista sintético, pois possibilitam a preparação da ipalbidina e de compostos análogos de maneira rápida e eficiente.

1.2.1.1 Sínteses da ($\pm$)-ipalbidina

*Síntese de Wick e colaboradores*³²

Um dos primeiros trabalhos com a síntese da ($\pm$)-ipalbidina foi uma proposta feita por Wick e colaboradores, publicado em 1971³², Esquema 2. A rota se inicia pela condensação de **2** com acetoacetato de metila, formando o ceto-éster **3**. O material de partida para a síntese proposta é o composto **2**, a 2-metóxi-1-pirrolina, que pode ser preparado a partir da alquilação da 2-pirrolidona com dimetil sulfato³³. A etapa chave do trabalho de Wick é a preparação da piridona **6** pela reação de acilação do composto **3** com cloreto de *p*-metóxifenilacetila. O composto **5** é obtido como um subproduto, mas que também pode ser convertido no intermediário desejado, piridona tetrassubstituída **4**, por reação de desmetilação e descarboxilação. A ipalbidina pode ser obtida pela reação de redução da piridona **4** usando excesso de cloreto de lítio/hidreto de alumínio e lítio em THF. Após a síntese da ipalbidina na forma racêmica, foi realizada a resolução dos enantiômeros, a partir da obtenção dos sais cristalinos derivados do composto O-acetil com (+)-ou (-)-ácido di-O-*p*-toluol- tartárico³². O Esquema 2 apresenta a análise retrossintética da ipalbidina a partir do trabalho de Wick e colaboradores.

Esquema 2 - Análise retossintética da (±)-ipalbidina proposta por Wick e colaboradores.

Síntese de Danishefsky e Vogel³¹

Outra abordagem bastante interessante que também leva à síntese da (±)-ipalbidina foi publicada por Danishefsky e Vogel, em 1986 (Esquema 3)³¹.

Esquema 3 - Análise retossintética da (±)-ipalbidina proposta por Danishefsky e Vogel.

A proposta consiste na aplicação da reação de ciclocondensação da aldimina-dieno para a síntese rápida da (±)-ipalbidina. Seguindo esta estratégia, a reação de ciclocondensação da aldimina **8** com o acetal siliceteno **7** derivado de 2-*p*-anisil-3-metilcrotonato de etila é a etapa chave (40-45% de rendimento) da proposta de Danishefsky e Vogel³¹. A estratégia sintética proposta por Danishefsky e Vogel leva à síntese da ipalbidina de uma maneira rápida (seis etapas).

Síntese de Padwa e colaboradores²⁹

No trabalho publicado por Padwa e colaboradores²⁹, Esquema 4, a etapa inicial é a reação entre α -diazoimida e o *cis*-1-(fenil-sulfonil)-1-propreno na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ catalítico em benzeno a 80°C que leva ao produto **9** com 51 % de rendimento. A etapa inicial, na verdade, é a etapa chave do trabalho de Padwa, uma vez que a metodologia foi baseada na funcionalidade e versatilidade do composto **10**. A partir deste mesmo composto **10**, Padwa preparou outros alcaloides²⁹.

Esquema 4 - Análise retossintética da ($\pm$)-ipalbidina proposta por Padwa e colaboradores.

A partir da metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa de Padwa, foi possível preparar a ipalbidina na forma racêmica em oito etapas com rendimento global de 17%²⁹.

Existem muitos outros trabalhos publicados com a síntese da ipalbidina na forma racêmica e os exemplos apresentados foram escolhidos para mostrar a variedade de estratégias sintéticas. Inclusive, os exemplos apresentados são de diferentes décadas: o trabalho de Wick e colaboradores foi publicado no início da década 70 (1971)³²; o trabalho de Danishefsky e Vogel foi publicado em 1986, década de 80³¹; enquanto no final dos anos 90, mais precisamente em 1999, foi publicada a síntese de Padwa e colaboradores²⁹.

1.2.1.2 Sínteses da (+)-ipalbidina

Apesar das diversas propostas de síntese da ipalbidina, existem apenas quatro rotas que levam à ipalbidina de forma enantiopura^{22,23,36-38}.

Síntese de Zhujin Liu e colaboradores³⁶

A primeira rota enantiosseletiva descrita para a síntese da (+)-ipalbidina foi publicada em 1985. O Esquema 5 apresenta este trabalho publicado por Zhujin Liu e colaboradores³⁶.

a) BnOCOCl , NaOH , H_2O (~100%); b) $i\text{-BuOCOCl}$, Et_3N , Et_2O ; c) CH_2N_2 , Et_2O (86%, b-c); d) PhCO_2Ag , Et_3N , MeOH (98%); e) H_2 , Pd , MeOH (63%); f) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COCl}$, K_2CO_3 , CH_3CN (96%); g) NaH , THF (59%); h) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, HCl , EtOH (98%); i) AlH_3 , THF ; j) HCl , H_2O (59%, i-j); k) MeLi , Et_2O (56%); l) H_2SO_4 , H_2O (63%); m) AlBr_3 , CS_2 .

Esquema 5 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Zhujin Liu e colaboradores.

A rota proposta por Zhujin Liu e colaboradores é uma síntese linear, cujo material de partida é a S-prolina. A partir deste aminoácido protegido foi realizada a homologação de Arndt-Eistert (na qual, o rearranjo de Wolff foi feito na presença de benzoato de prata) seguida de reação de desproteção para preparar o éster **13** com 53% de rendimento. Uma das etapas chave do trabalho, a preparação do intermediário avançado **12**, ocorre por reação de condensação do tipo Dieckmann

para fechamento do anel com 59% de rendimento. O composto **12** foi convertido em um enol éter em seguida foi realizada redução da carbonila da amida, fornecendo a cetona **11**. À cetona **11** foi adicionado MeLi e o álcool correspondente sofreu eliminação (com 35% de rendimento a partir de **11**). O produto da eliminação foi submetido à condição de desmetilação levando à síntese da (+)-ipalbidina. O rendimento global desta rota foi de 6,2%³⁶.

Síntese de Honda e colaboradores^{22,23}

Em 2003, foi descrita uma segunda rota sintética para a preparação da (+)-ipalbidina, utilizando como etapa chave o acoplamento de McMurry para fechamento de anel, Esquema 6. Esta estratégia sintética foi proposta por Honda e colaboradores, a partir de uma rota convergente para o intermediário avançado **15**. Este intermediário pode ser obtido pela alquilação do ácido S-pirolglutâmico funcionalizado **14**, com o brometo alílico **16** (com 90% de rendimento, Esquema 8)^{22,23}.

Esquema 6 - Análise retróssintética da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores.

A funcionalização do éster derivado do ácido S-pirolutâmico (responsável por fornecer o centro estereogênico da molécula final) é feita: pela conversão ao álcool correspondente; tratamento com cloreto de tosilato, formando o tosilato correspondente; o tosilato então é acoplado com reagente cuprato de mais alta ordem. Com a funcionalização do ácido pirolutâmico se obtém então a amida olefínica desejada **14**, com 82% de rendimento a partir do álcool (Esquema 7). O brometo alílico **16** foi obtido por uma sequência de três reações a partir do acetato de metil 4-benziloxifenila (com 38% de rendimento): por uma condensação com paraformaldeído na presença de tris-[2-(2-metoetoxi)etil]amina (TDA-1), seguida de redução do éster com hidreto de diisobutila e alumínio (DIBAL); e bromação do álcool resultante com CBr_4 e PPh_3 ^{22,23}.

a) TsCl , Et_3N , DMAP, DCM, t.a. (88%); b) THF- Et_2O , -78 a 0°C (93%); c) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, CsCO_3 , TDA-1, tolueno, 85°C (54%); d) DIBAL, DCM, -78°C; e) CBr_4 , PPh_3 , DCM, t.a. (71%, d-e).

Esquema 7 - Rota sintética para a preparação da amida olefínica **14** e do brometo alílico **16**.

O Esquema 8 apresenta as condições detalhadas da rota descrita por Honda e colaboradores.

a) NaH, THF-HMPA, t.a. (90%); b) O₃, MeOH, -78°C, *então* Me₂S, -78°C à t.a. (99%); c) TiCl₃(thf)₃, Zn-Cu, DME, 80°C (30% para **A**, 15% para **B**, 15% para **C**); d) LiAlH₄, THF, t.a. (86%); e) H₂, 5% Pd(OH)₂/C, MeOH, t.a. (100%).

Esquema 8 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores.

A etapa chave do trabalho consiste no acoplamento de McMurry para fechamento de anel. Observa-se um baixo rendimento para o produto desejado **A** (30%) e a formação dos subprodutos **B** e **C**. Como uma forma de contornar o baixo rendimento, o subproduto **B** foi convertido no composto **A** com 75% de rendimento. Considerando as etapas realizadas a partir do álcool derivado do ácido piroglutâmico, o rendimento global foi de 17% para a síntese da (+)-ipalbidina descrita por Honda e colaboradores^{22,23}.

Síntese de Georg e Niphakis³⁷

O aminoácido prolina que foi material de partida para a síntese da (+)-ipalbidina descrita por Zhujin Liu e colaboradores, também foi material de partida na rota descrita por Georg e Niphakis. O Esquema 9 apresenta a rota sintética do trabalho de Georg e Niphakis, no qual se observa o intermediário chave, enaminona **18**. Este intermediário foi obtido por uma reação de ciclização 6-*endo*-trig (com 96%

de rendimento após duas etapas realizadas *one pot*, ou seja, no mesmo balão de reação). Com esse trabalho, os autores mostraram a primeira aplicação desta reação de ciclização para preparar esse tipo de bloco de construção, enaminona. Além disso, a partir desse mesmo intermediário **18** foi possível a primeira aplicação de uma reação de arilação C-H direta. Aplicando o protocolo de Suzuki-Miyaura modificado por Buchwald levou-se à descoberta da reação de arilação C-H catalisada por Pd(II), na qual organotrifluorboratos mostraram-se viáveis doadores arila. Esta descoberta foi usada na preparação de aril-indolizidinas, além da (+)-ipalbidina, também foi sintetizada a (+)-antofina³⁷.

a) Et₃N, ClCO₂Et, THF; então CH₂N₂ (72%); b) CF₃CO₂Ag (20 mol %), HN(OMe)Me, Et₃N, THF (97%); c) brometo de etilmagnésio (5 eq), THF, 0°C; NaHSO₄ (aq) (95%); d) NaI, HCO₂H; e) K₂CO₃, MeOH (96%, d-e); f) Pd(OAc)₂ (30 mol %), Cu(OAc)₂ (3 eq), PMP- BF₃K, K₂CO₃, *t*-BuOH/AcOH/DMSO (20:5:1), 60°C (70%); g) *L*-Selectride, THF, -78 a 0°C; reagente de Comins, -78 a 0°C (70%); h) Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), MeZnBr, THF, 60°C (91%); i) BBr₃, DCM, -78°C à t.a. (80%). PMP= *p*-metóxiifenil.

Esquema 9 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Georg e Niphakis.

Para iniciar a síntese os autores preparam a diazocetona a partir da Boc-S-prolina. Esta diazocetona foi então tratada com CF₃CO₂Ag (trifluoroacetato de prata)

catalítico na presença de *N,O*-dimetil-hidroxilamina. A amida de Weinreb foi convertida à inona com a adição de excesso de brometo de etinilmagnésio. Para preparar a enaminona **18**, o grupo de proteção Boc foi removido com ácido fórmico. O NaI atuou para ativar a inona e simultaneamente formar intermediário iodeto de vinila, o qual passou por ciclização 6-*endo*-trig. Após quatro etapas, a enaminona **18** foi convertida na (+)-ipalbidina com razão enantiomérica de (98:2) e rendimento de 36% (a final das quatro etapas). O rendimento global para a síntese da (+)-ipalbidina a partir da *N*-Boc-*S*-prolina foi de 23%³⁷. A rota sintética e os rendimentos das reações isoladas foram apresentados no Esquema 9.

*Síntese de Pansare e colaboradores*³⁸

A publicação mais recente com a síntese da (+)-ipalbidina foi descrita por Pansare e colaboradores, em 2011. A estratégia usada foi a preparação de indolizidinas funcionalizadas a partir de uma γ -nitrocetona enantiomericamente enriquecida. A nitrocetona foi obtida por uma adição de Michael de uma cetona a um nitro-alceno, via organocatálise, com rendimento de 61%. Uma expansão de anel oxidativa (oxidação de Baeyer-Villiger) da nitrocetona e subsequente metanólise promoveu a síntese do composto **19**. O composto **19** foi convertido, estereosseletivamente, na indolizidina funcionalizada **20**³⁸.

Diferente dos outros trabalhos descritos para a síntese da (+)-ipalbidina, os materiais de partida da rota de Pansare e colaboradores não são aminoácidos e nem se assemelham a um. O Esquema 10 apresenta as condições experimentais descritas pelos autores, que levaram à síntese da (+)-ipalbidina com rendimento global de 12%³⁸.

a) DMF, t.a., 48h, *er* 96/4, *dr* $\geq$ 19/1 (61%); b) *m*CPBA, DCM (98%); c) K_2CO_3 , MeOH; d) HCl aq., MeOH (88%, c-d); e) Zn, NH_4Cl , THF/ H_2O (93%); f) $Me_4NBH(OAc)_3$, $CH_3CN/AcOH$ (83%); g) In, NH_4Cl , EtOH; h) DIPEA, *i*PrOH; i) LAH, THF (54%, g-i); j) DMSO, $py \cdot SO_3$, *i*Pr₂EtN (95%); k) MeLi, Et₂O; l) $SOCl_2$, *py*; m) BBr_3 , DCM (57%, k-m).

Esquema 10 - Rota da síntese da (+)-ipalbidina descrita por Pansare e colaboradores.

1.2.2 Considerações gerais

A (+)-ipalbidina apresenta propriedades biológicas interessantes, porém apenas quatro rotas sintéticas levaram à sua preparação de maneira enantiosseletiva (ou enantioespecífica). A busca por novas metodologias estereosseletivas se apresenta como um desafio sintético. Com o desafio sintético, surgem novas estratégias de síntese. Cabe ressaltar que a partir da síntese da (+)-ipalbidina, é possível o desenvolvimento de metodologias que possam levar à síntese de alcaloides mais complexos.

2 Objetivos

O objetivo deste trabalho de dissertação consiste no desenvolvimento de uma nova rota sintética para a (+)-ipalbidina. Considerando este objetivo, o Esquema 11 apresenta a retrosíntese para a (+)-ipalbidina proposta nesta dissertação.

Esquema 11 - Análise retrosintética proposta para a (+)-ipalbidina, como uma nova estratégia sintética.

A estratégia sintética se inicia com a reação de olefinação a partir de um aminoaldeído protegido. Esta reação fornecerá um composto carbonílico α,β -insaturado que, após redução da dupla ligação, será convertido no intermediário chave da proposta: uma diazocetona ou uma α -clorocetona. Em seguida, estas cetonas serão submetidas a uma reação de ciclização para a formação do anel indolizidínico. À cetona obtida será adicionado um reagente de aril Grignard e o álcool terciário obtido sofrerá eliminação levando ao produto final, a (+)-ipalbidina.

2.1 Justificativa do objetivo

A importância da síntese de produtos naturais em laboratório e o desenvolvimento de rotas de síntese enantiospecíficas justificam o objetivo deste trabalho. O fato de que a ipalbidina apresenta propriedades de interesse biológico também corrobora com o desenvolvimento deste trabalho. Apesar do interesse

biológico, apenas quatro sínteses enantiosseletivas da ipalbidina são descritas na literatura, até o momento.

3 Resultados e discussão

Como foi apresentado nos objetivos, neste trabalho foi proposta uma nova rota de síntese para o alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina. O desafio deste trabalho é preparar o esqueleto indolizidínico de maneira enantiosseletiva e preparar a (+)-ipalbidina em um número reduzido de etapas se comparado ao que já foi descrito na literatura. O Esquema 11, apresentado nos objetivos, mostra a estratégia sintética proposta a partir do aldeído derivado do aminoácido *S*-prolina. Este material de partida além de fornecer um dos anéis do alvo proposto (o anel de cinco membros) também é responsável pelo centro esterogênico do produto final.

É interessante ressaltar o grande desafio sintético envolvido na preparação do esqueleto indolizidínico. Por exemplo, se for comparado ao esqueleto pirrolizidínico, há uma diferença de um átomo de carbono. Enquanto o esqueleto pirrolizidínico se caracteriza por apresentar a fusão de dois anéis de cinco membros, o esqueleto indolizidínico possui a fusão de anéis de cinco e seis membros, como ilustrado na Figura 29. Neste sentido, de maneira simples, a preparação do esqueleto pirrolizidínico poderia ser feita a partir do mesmo material de partida descrito para o esqueleto indolizidínico, como apresentado no Esquema 12. Para esta abordagem, a reação de olefinação de Wittig é comumente utilizada como primeira etapa. Com a reação de Wittig a partir de um ilídeo de fósforo estabilizado, a etapa de olefinação fornece o número de carbonos necessário para a construção do esqueleto pirrolizidínico (ou seja, não há necessidade da extensão da cadeia carbônica).

Figura 29 - Esqueletos pirrolizidínico e indolizidínico.

Esquema 12 - Proposta de rota sintética para o esqueleto pirrolizidínico.

A partir da rota sintética proposta no Esquema 12, o esqueleto pirrolizidínico seria preparado em duas ou três etapas, dependendo do grupo de proteção do aminoaldeído. Porém, para preparar o esqueleto indolizidínico são necessárias etapas adicionais, como pode ser observado no Esquema 13. Sendo que a etapa fundamental é a formação da ligação C-C para a extensão da cadeia. A formação de ligação carbono-carbono é um desafio sintético relevante, apesar de existir muitos métodos para este tipo de reação, a sua aplicação depende do sistema químico (o tipo de molécula alvo). Com esta observação, talvez, se possa mencionar que a formação da ligação C-C, juntamente com a reação de ciclização, é a etapa chave deste trabalho.

Esquema 13 - Proposta de rota sintética para o esqueleto indolizidínico.

Enquanto para preparar o esqueleto pirrolizidínico seriam necessárias duas ou três etapas, para preparar o esqueleto indolizidínico são necessárias cerca de quatro etapas (ou cinco, dependendo do grupo de proteção utilizado). Lembrando que a contagem de etapas foi feita a partir de um intermediário comum e considerando a estratégia sintética proposta neste trabalho de dissertação.

Para desenvolver a rota sintética proposta, primeiramente, foram preparados os precursores da reação de olefinação, primeira etapa da síntese, Esquema 14.

Esquema 14 - Reação de olefinação proposta como a primeira etapa da rota sintética.

É importante ressaltar que estes materiais de partida são comerciais ou mesmo podem ser preparados de maneira simples a partir de protocolos já descritos na literatura. A preparação destes precursores se iniciou com a síntese dos brometos **21** e **22** (usados na preparação dos reagentes de olefinação). Para isto foi realizada a reação de esterificação do ácido (±)-bromopropanóico^{39,40}, como apresentado no Esquema 15.

Esquema 15 - Reações de esterificação a partir do ácido (±)-bromopropanóico.

3.1 Reagentes de olefinação

Os reagentes de olefinação, fosforanas e fosfonatos, foram preparados utilizando protocolos experimentais já descritos na literatura, com exceção do ácido dimetilfosfonopropanóico **24** (para o qual foi desenvolvido um novo protocolo).

O fosfonato **23** foi preparado com 38% de rendimento utilizando a reação de Michaelis-Arbuzov entre o éster **21** e trimetilfosfito^{41,42}, Esquema 16. Este fosfonato **23** foi avaliado, em seguida, como um primeiro reagente de olefinação.

Esquema 16 - Reação de Michaelis-Arbuzov para a preparação do fosfonato.

A partir do fosfonato **23** foi possível preparar o fosfonoácido **24** por meio de uma reação de hidrogenólise catalisada por paládio com rendimento de 95%, Esquema 17.

Esquema 17 - Reação de hidrogenólise do fosfonoéster **23**.

O fosfonácido **25**, de estrutura similar ao fosfonoácido **24**, pode ser preparado a partir da hidrólise de um fosfonoéster etílico comercial⁴³ com rendimento de 86%, Esquema 18.

Esquema 18 - Reação de hidrólise do fosfonoéster.

Além de diferentes fosfonatos, a partir dos bromo-ésteres **21** e **22** também é possível preparar fosforanas (reagentes de olefinação de Wittig). Como, por exemplo, o composto **26** preparado a partir da reação entre o éster **22** e trifenilfosfina⁴⁴, Esquema 19.

Esquema 19 - Preparação da fosforana **26**.

Os reagentes de olefinação preparados foram avaliados na primeira etapa da rota sintética. A princípio, as reações tiveram como aldeído de partida o *N*-Boc-*S*-prolinal.

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

3.2.1 Preparação do *N*-Boc-*S*-prolinal

De acordo com a rota proposta, o aminoaldeído precursor deve conter um grupo de proteção no grupo amino. O uso do grupo de proteção se faz necessário para evitar reações laterais indesejadas (por exemplo, oxidação do grupo amino e atuação do grupo amino como nucleófilo). Como um estudo preliminar foi proposta uma rota sem a utilização de grupos de proteção baseada em protocolos experimentais descritos na literatura (a partir de derivados do ácido *S*-piroglutâmico), porém não houve sucesso e o material de partida foi modificado.

Para uma primeira abordagem foi avaliado o grupo Boc, como grupo de proteção do grupo funcional amino. A necessidade de proteção do grupo amino advem da instabilidade química de α -amino aldeídos⁴⁵. Alguns α -amino aldeídos inclusive são tão instáveis (possuem configurações lábeis) que impossibilitam manuseio para isolamento. Para os α -amino aldeídos muito instáveis são desenvolvidos protocolos experimentais de reações em cascata (o aminoaldeído é gerado e a reação seguinte é realizada no mesmo balão de reação para evitar

racemização, por exemplo)⁴⁶. A utilização do grupo de proteção Boc (e Cbz) transforma o grupo amino em carbamato. Na forma de carbamato, o par de elétrons do átomo de nitrogênio é deslocalizado (como é apresentado na Figura 30a). A deslocalização do par de elétrons do nitrogênio diminui a reatividade do grupo amino, ou seja, o protege frente diversas condições de reação. Além disso, o grupo funcional carbamato confere isômeros rotacionais (rotâmeros) à estrutura, devido à rotação da ligação N-C (C=O), como é apresentado na Figura 30b. A presença de rotâmeros pode ser observada por técnicas de RMN, nos espectros é possível observar o alargamento ou duplicação dos sinais. A temperatura durante a aquisição dos espectros de RMN é um dos fatores que contribui para a análise da presença de rotâmeros. A temperatura influencia na velocidade da rotação das ligações, e, por exemplo, o aumento da temperatura favorece o aumento da velocidade de rotação da ligação. Com o aumento na velocidade de rotação das ligações, observam-se os sinais médios no espectro de RMN, e o espectro é obtido como se houvesse apenas um isômero. Cabe mencionar que para a variação de temperatura nas análises de RMN é necessário utilizar equipamentos que possuam controladores de temperatura (durante o desenvolvimento deste trabalho, houve limitações para este tipo de análise e os espectros foram obtidos na temperatura padrão de 20-25°C).

Figura 30 - a) Formas de ressonância para os derivados carbamato. **b)** Equilíbrio entre os isômeros rotacionais dos derivados de carbamato.

O aminoaldeído **29** (comercialmente disponível) foi preparado com uma sequência de reações já descritas na literatura a partir do aminoácido *S*-prolina^{47–49}. Iniciando pela proteção do grupo amino, seguida de redução do ácido carboxílico **27** ao álcool correspondente **28**, com posterior reação de oxidação (como descrito no Esquema 20). O *N*-Boc-*S*-prolinal **29** foi preparado com 69 % de rendimento em três etapas a partir da *S*-prolina e com apenas uma etapa que necessitou purificação. Apenas na etapa de oxidação (reação de Parikh-Doering) foi necessária a purificação, neste caso, por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel⁴⁹. Apesar da acidez do H α ao grupo amino e ao grupo aldeído, é descrito na literatura procedimento que utiliza purificação por coluna de sílica gel⁴⁹ e com esse precedente, também se utilizou da purificação neste trabalho. Mas deve-se ressaltar a necessidade de confirmar a pureza óptica do produto (por exemplo, por análise de cromatografia líquida empregando coluna quiral e/ou medida de rotação óptica, $[\alpha]_D$, por polarimetria). A análise da pureza óptica do aminoaldeído **29**, e dos intermediários **27** e **28**, não foi realizada devido à indisponibilidade das técnicas adequadas, mas julga-se este procedimento necessário e ideal (para todas as etapas da rota sintética).

Esquema 20 - Preparação do *N*-Boc-*S*-prolinal **29**.

Na etapa de redução do ácido carboxílico **27**, a preparação do *N*-Boc-*S*-prolinol **28**, foi avaliada uma condição alternativa de redução. Nesta condição, foi gerada borana *in situ* a partir de NaBH₄ (boroidreto de sódio) e BF₃·OEt₂ (trifluoreto de boro eterado), de acordo com a Equação 2⁵⁰.

3.2.2 Reação de olefinação

Após obter o aldeído **29**, este foi submetido à primeira abordagem da reação de olefinação, a reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com o fosfonato **23** (o mecanismo para reação de HWE é apresentado no Esquema 21⁵¹). Esta reação forneceu o éster α,β -insaturado **30** (isômero *E* como produto majoritário) com 20% de rendimento, Esquema 22.

Esquema 21 - Mecanismo para a reação de olefinação de HWE.

De acordo com o mecanismo da reação (Esquema 21), observa-se que a reação de olefinação de HWE fornece uma mistura de alcenos *E* e *Z*. Apesar de ser possível favorecer um dos isômeros (*E* ou *Z*), neste trabalho esta não foi uma preocupação. A seletividade da reação de olefinação não foi uma preocupação, pois cabe ressaltar que a olefinação foi seguida da reação de redução da dupla ligação.

Esquema 22 - Reação de HWE, obtendo como produto o éster α,β -insaturado **30**.

O produto **30** foi obtido com apenas 20% de rendimento. Além disso, as condições para esta reação entre estes reagentes não estão descritas na literatura. Ou seja, conseguir obter o produto **30** na primeira tentativa pode ser considerado um resultado razoável. O composto **30** foi preparado visando o produto da etapa seguinte, a reação de redução da dupla ligação. Neste caso, as condições que levam à redução da dupla ligação (C=C), também levam à reação de hidrogenólise do éster benzílico **30**. Esta transformação diminui uma etapa de hidrólise adicional caso seja preparado, por exemplo, um éster etílico ou metílico (como será discutido mais adiante), uma vez que o produto desejado é o ácido carboxílico **34**. O ácido carboxílico **34** foi avaliado como um importante bloco de construção, que possibilita a formação da ligação carbono-carbono, como apresenta o Esquema 23. Porém a reação de hidrogenação/hidrogenólise do éster α,β -insaturado **30** se processou de maneira lenta, foram necessários 14 dias para obter o produto desejado **34**. Diante do baixo rendimento da reação de olefinação e principalmente, pela lentidão da reação de hidrogenação/hidrogenólise, foi usada outra abordagem para preparar o mesmo intermediário **34**.

Esquema 23 - O ácido carboxílico **34**, como um importante bloco de construção, para a formação da ligação carbono-carbono.

Visando a preparação direta do ácido carboxílico α,β -insaturado (neste caso, a mistura dos isômeros *Z* e *E*, **31** e **32**, respectivamente) como intermediário para preparar **34**, foi então aplicada a reação de HWE a partir do aldeído **29** e o fosfonácido **25** a partir de um experimental descrito na literatura⁵², Esquema 24.

Esquema 24 - Reação de HWE, o ácido α,β -insaturado foi obtido como uma mistura de isômeros *E* (**32**) e *Z* (**31**).

Esta mesma reação, do Esquema 24, já foi descrita na literatura, podendo assim comparar os resultados obtidos. O rendimento obtido para a mistura de isômeros foi de 60 a 70%, esta variação foi observada com a mudança da escala da reação. Esta reação necessita de condições especiais, ausência de umidade devido à reatividade da espécie aniônica gerada (ânion do fosfonato **25**) e da base empregada (*n*-BuLi, base forte que reage violentamente com água); devido a este fato pequenas escalas podem levar a rendimentos mais baixos. A partir dos espectros de RMN ¹H da mistura de isômeros (Tabela 1 e Figura 31), foi obtida a proporção dos isômeros *E* e *Z* (72:28); o resultado obtido mostrou a menor seletividade comparada ao já descrito na literatura⁵², que foi relatado *E/Z* (80:20). Apesar disso, diante da estratégia proposta neste trabalho, a menor seletividade por um isômero não seria problema, visando que a próxima etapa de síntese reduzirá a dupla ligação. A pureza óptica do produto obtido não foi investigada, mas para garantir que não houve epimerização (racemização) do centro quiral uma análise minuciosa deveria ser feita. Existe o precedente da literatura para esta reação⁵² e o emprego de aminoaldeído semelhante (*N*-Cbz-S-prolinal) na presença de ílideo não-estabilizado (gerado com *n*-BuLi) foi relatado com sucesso na síntese assimétrica da (-)-higrina⁵³.

Tabela 1 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para os isômeros **31** e **32** (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	6,76; (d, $^3J_{H,H} = 8,9$, 1H, isômero <i>E</i>)
b	5,44; (d, $^3J_{H,H} = 10,5$, 1H, isômero <i>Z</i>)
c	4,52 (m, 1H do isômero <i>E</i> , 1H do isômero <i>Z</i>)
d	3,40 (m, 2H do isômero <i>E</i> , 2H do isômero <i>Z</i>)
e-g	2,27-1,60 (conjunto de sinais sobrepostos, 7 H para cada isômero, <i>E</i> e <i>Z</i>)
h	1,47-1,41 (conjunto de singletos, 9H para cada isômero, <i>E</i> e <i>Z</i>)

Figura 31 - Espectro de RMN 1H obtido para a mistura de isômeros *E* e *Z* do ácido carboxílico α,β -insaturado (**31** e **32**), mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz.

Observa-se no espectro da Figura 31, a mistura de isômeros *E* e *Z*. Os sinais dos núcleos dos átomos de hidrogênio olefínicos se apresentam em 6,76 ppm (d,

$^3J_{H,H} = 8,9$ Hz, sinal aparece duplicado devido ao rotâmero, para o isômero *E*) e 5,44 ppm (d, $^3J_{H,H} = 10,5$ Hz, para o isômero *Z*). A ampliação da região de 5,2-6,9 ppm do espectro de RMN 1H é apresentada na Figura 32. Os outros sinais dos isômeros se apresentam com o deslocamento químico similar, o que pode ser observado no espectro a partir do assinalamento (Tabela 1).

Figura 32 - Expansão da região de 5,2-6,9 ppm do espectro de RMN 1H da mistura de isômeros **31** e **32**.

A reação de Wittig (mecanismo apresentado no Esquema 25⁵¹) também pode ser alternativa para a reação de olefinação que levará ao mesmo intermediário comum **34** após algumas transformações.

Esquema 25 - Mecanismo para a reação de Wittig.

De acordo com o Esquema 25, a reação de Wittig pode levar à mistura de alcenos *E* e *Z*. Porém, o emprego de ilídeos de fósforo estabilizados favorece a formação de olefinas com a geometria *E*.

O Esquema 26 apresenta a reação entre o aldeído **29** e a fosforana **26**, a qual fornece o éster α,β -insaturado **33**, com 90% de rendimento e o isômero *E* como produto majoritário (Tabela 2 e Figura 33).

Esquema 26 - Reação de Wittig, preparação do éster α,β -insaturado **33**.

Tabela 2 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto **33** (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	6,62 (d, $J = 8,8$, isômero <i>E</i> , 1 H)
a'	5,85 (d, $J = 7,8$, isômero <i>Z</i> , minoritário)
b	4,67-4,40 (m, 1H)
c	4,25-4,07 (q, $J = 7,0$, 2H)
d	3,58-3,33 (m, 2 H)
e-g	2,33-1,58 (sobreposição de sinais, 7 H)
h	1,41 (s, 9H)
i	1,29 (t, $J = 7,0$, 3H)

Figura 33 - Espectro de RMN ^1H obtido para a mistura de isômeros *E* e *Z* do éster α,β -insaturado **33** (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).

Para resumir o desenvolvimento da primeira etapa da rota sintética, o Esquema 27 apresenta os resultados obtidos.

Esquema 27 - Reações de olefinação a partir do aminoaldeído **29**.

A olefinação de Wittig foi a reação que apresentou o melhor rendimento (90%), inclusive com excelente seletividade *E/Z* (>90:<10).

3.2.3 Reação de hidrogenação

Após preparar os compostos carbonílicos α,β -insaturados a partir das reações de olefinação, foram avaliadas as condições para a reação de redução da dupla ligação, Esquema 28.

Esquema 28 - Reação de hidrogenação dos compostos carbonílicos α,β -insaturados.

A primeira abordagem da reação de olefinação foi a reação de HWE entre o aldeído **29** e o fosfonato **23** (Esquema 22), na qual foi obtido o éster benzílico α,β -insaturado **30**. Este éster foi submetido à reação de hidrogenação e hidrogenólise no mesmo meio reacional (*one-pot*), fornecendo o ácido carboxílico **34** como produto, Esquema 29.

Esquema 29 - Reação de hidrogenação/hidrogenólise.

A reação de hidrogenação/hidrogenólise do éster benzílico α,β -insaturado **30**, catalisada por paládio, levou ao produto desejado **34** com rendimento de 83% (Esquema 29), porém o tempo de reação para a redução completa da olefina foi longo, 14 dias. Esta reação levou ao produto desejado, porém outras metodologias

foram estudadas e esta abordagem não foi melhorada ou investigada novamente. A justificativa para o longo período de reação pode ser dada pela estabilidade da olefina (estável frente às condições empregadas). Para o melhoramento da reação poderia ser avaliado: o aumento da pressão (no estudo foi usada a pressão de um balão de gás H₂) ou a troca do sistema de solventes (a presença de DCM pode ter retardado o andamento da reação; esta escolha foi feita a partir de um experimental já descrito na literatura⁵⁴, no qual foi feita uma transformação similar).

A mistura de isômeros **31** e **32** também foi submetida à reação de hidrogenação. Numa primeira tentativa usando o sistema de solventes AcOEt/DCM, o mesmo empregado na reação de hidrogenação/hidrogenólise (Esquema 29) e também considerando que este mesmo ácido carboxílico **33** foi preparado a partir deste procedimento (segundo protocolo experimental descrito na literatura). Porém, a reação se processou lenta, foram necessários 4 dias de reação para que a olefina fosse consumida por completo. Tendo em vista diminuir o tempo de reação, o sistema de solventes foi alterado e apenas o AcOEt foi usado. Com esta mudança, o tempo de reação foi reduzido com sucesso de 4 dias para 2 dias. É importante ressaltar que em reações desse tipo, a pressão influencia de maneira significativa. Porém não havia disponibilidade de um equipamento de hidrogenação com pressão para realizar o experimento. Sendo assim, a reação foi realizada aplicando a pressão de um balão de gás hidrogênio. O produto desejado **34** foi obtido com 95% de rendimento para a mistura de diastereoisômeros, após 48 h de reação, Esquema 30.

Esquema 30 - Reação de hidrogenação dos ácidos α,β -insaturados **32** e **31**.

A seletividade da reação de hidrogenação não foi quantificada, porém por CCD e pelo espectro de RMN (Tabela 3 e Figura 35), foi observada a mistura de diastereoisômeros para o produto **34** (Figura 34). Considerando que os diastereoisômeros possuem reatividade similar, acredita-se que submeter a mistura

obtida às reações posteriores não será prejudicial para o desenvolvimento do trabalho.

Figura 34 - Diastereoisômeros do ácido carboxílico **34**.

O espectro de RMN ^1H (Figura 35) obtido para a mistura de diastereoisômeros do ácido carboxílico **34** apresenta sinais que caracterizam e confirmam a formação deste produto. Observa-se a ausência dos sinais dos H olefínicos na região 6,8-5,4 ppm, e a presença do dubleto em 1,7 ppm ($J = 7,0$ Hz) referente ao grupo metila (H-h) e o multipletto em 2,64-2,35 ppm referente ao átomo de hidrogênio adicionado na reação de hidrogenação (H-c, e com o qual os átomos de hidrogênio do grupo metila acoplam). Além da incorporação de 2H (H-f) na região de 1,5 ppm (valores descritos na Tabela 3).

Tabela 3 - Valores de δ_{H} (ppm) e J (Hz) para o ácido carboxílico **34** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	4,26-4,03 (m, 2H)
b	3,13- 3,06 (m, 1H)
c	2,56-2,37 (m, 1H)
d-g	1,86-1,25 (conjunto de sinais, sobreposição de multipletos e singleto, 15H)
h	1,17 (d, $J = 7,0$, 3H)

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do ácido carboxílico **34**, como uma mistura de diastereoisômeros (mistura rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).

Também foi proposta uma estratégia diferente para preparar o ácido **34**, a partir da redução da dupla ligação o éster α,β -insaturado **33** (preparado a partir da reação de Wittig apresentada no Esquema 26), seguida de reação hidrólise. A preparação do ácido carboxílico **34** a partir desta abordagem pode ser vista no Esquema 31.

Esquema 31 - Preparação do ácido **34** carboxílico a partir do éster α,β -insaturado **33**.

A partir da reação de Wittig com o *N*-Boc-*S*-prolinal, o rendimento para preparar o ácido **34** em três etapas é de 83%. Enquanto a estratégia anterior, na qual foi realizada reação de HWE seguida de hidrogenação da dupla ligação (Esquema 24 e Esquema 30, respectivamente) fornece rendimento de 67% para as duas etapas a partir também a partir do *N*-Boc-*S*-prolinal. Portanto, mesmo com uma

etapa adicional, a abordagem apresentada no Esquema 31 se mostrou mais vantajosa em relação ao rendimento.

Foi mencionado anteriormente, que houve dificuldade para realização a reação de hidrogenação da dupla ligação dos compostos α,β -insaturados anteriores. Portanto para este éster α,β -insaturado **33** foi avaliada uma nova metodologia. Nesta metodologia utilizou-se uma reação de geração de boreto de níquel *in situ*, a partir de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (cloreto de níquel (II) hexaidratado) e NaBH_4 (boroidreto de sódio). Com base em um estudo da literatura^{55,56} por marcação com deutério, foi sugerido que diferentes mecanismos operam durante as reações de redução envolvendo boreto de níquel pré-formado e boreto de níquel formado *in situ*. Durante a hidrogenação catalítica do cinamato de metila, o produto não-deuterado foi obtido quando o boreto de níquel pré-formado foi usado em MeOD, enquanto não foi observada especificidade da marcação com deutério quando o Ni_2B foi formado *in situ* usando NiCl_2 e NaBH_4 em MeOD. Alguns autores concluíram que para o caso do Ni_2B pré-formado, o Ni_2B contribui para uma ativação inicial do grupo carbonila α,β -insaturado no substrato e ocorre transferência de hidreto a partir do BH_4^- não coordenado seguida de uma possível marcação com deutério proveniente do MeOD, ou seja, este segundo átomo de hidrogênio pode ser transferido pelo solvente, mostrado no Esquema 32 (apresentado para um caso geral)^{55,56}.

Esquema 32 - Caso geral para a hidrogenação catalisada por boreto de níquel pré-formado.

Numa reação paralela usando NiCl_2 e NaBD_4 em MeOH, resultados obtidos a partir do boreto de níquel preparado *in situ*, indicaram que o hidrogênio adicionado na posição β à carbonila é proveniente diretamente do NaBD_4 inicial (porém não 100%; para o caso estudado a marcação foi de 84-90% - estudo baseado no cinamato de metila). Com base nesses resultados o mecanismo foi proposto envolvendo um complexo Ni pentacoordenado homogêneo contendo boroidreto

(Esquema 33). Deve-se mencionar que ambos os mecanismos resultam no produto de hidrogenação *cis* como observado pelos autores^{55,56}.

Esquema 33 - Proposta de mecanismo para a hidrogenação catalisada por boreto de níquel formado *in situ*, um caso geral de composto carbonílico α,β -insaturado.

A partir desses estudos e da proposta de mecanismo, acredita-se que se deva descartar a possibilidade da reação se processar por meio de adsorção (superfície do boreto de níquel) e transferência de hidreto proveniente do gás hidrogênio liberado durante a reação (Equação 3)⁵⁷, como ocorre na reação catalisada por Pd.

3.2.4 Formação da ligação C-C: preparação de diazocetona

Após a redução da dupla ligação e obtenção do ácido carboxílico **34**, foram avaliadas as condições para a preparação da diazocetona **37**, como intermediário-chave para a reação de ciclização, Esquema 34. Foram avaliadas diferentes condições para a preparação da diazocetona **37** (resultados na Tabela 4).

Esquema 34 - Diazocetona **37** como precursor para a preparação do esqueleto indolizidínico.

Para que seja formada a ligação carbono-carbono e conseqüentemente seja preparada a diazocetona, o ácido carboxílico deve ser ativado para a reação frente ao nucleófilo (neste caso, diazometano e trimetilsildiazometano). Existem inúmeros métodos para a ativação de ácido carboxílico e para este trabalho foram avaliadas as ativações via: anidrido misto, cloreto de ácido, fosfônio de acila e “éster ativado”^{47,58–60}.

Lembrando que quando o ácido carboxílico não sofre ativação, na presença de diazometano ocorre reação de esterificação (o mesmo ocorre para o trimetilsildiazometano). O mecanismo para tal transformação é apresentado no Esquema 35.

Esquema 35 - Proposta de mecanismo para a reação de esterificação usando diazometano.

Os resultados obtidos na preparação da diazocetona estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados obtidos na preparação da diazocetona **37**

Reação	Método de ativação	Condições de ativação	Rendimento (%)
1 ^a	anidrido misto	ClCO ₂ Et, TEA, THF, -10°C, 1 h	25
2 ^b	anidrido misto	ClCO ₂ Et, TEA, THF, -10°C, 1 h	12
3 ^a	anidrido misto	ClCO ₂ <i>i</i> -Bu, TEA, THF, -10°C, 1 h	32
4 ^{a,c}	anidrido misto	ClCO ₂ <i>i</i> -Bu, TEA, THF, -10°C, 1 h	0-10
5 ^b	anidrido misto	ClCO ₂ <i>i</i> -Bu, TEA, THF, -10°C, 1 h	7
6 ^a	cloreto de ácido	(COCl) ₂ , DMF cat., DCM, 25 °C, 2 h	15
7 ^{a,d}	cloreto de ácido	(COCl) ₂ , DMF, Py, DCM, 25 °C, 2 h	22
8 ^{a,e}	cloreto de ácido	(COCl) ₂ , DMF, Py, DCM, 25 °C, 2 h	18
9 ^a	cloreto de ácido	(COCl) ₂ , bz, 25 °C, durante a noite	*
10 ^b	cloreto de ácido	(COCl) ₂ , bz, 25 °C, durante a noite	*
11 ^a	fosfônio de acila	PPh ₃ , NBS, THF, 0°C a 25°C, 1 h	0
12 ^a	“éster ativado”	CDI, THF, refluxo, 2h	0

^a reação com CH₂N₂. ^b reação com TMSCHN₂

^c filtração em celite para remover o sal Et₃NCl, seguida da adição da solução de diazometano

^d adição rápida da solução de diazometano sobre a solução de cloreto de ácido

^e adição lenta da solução de cloreto de ácido sobre a solução de diazometano

*possível perda do grupo Boc, apresenta banda característica em 2100 cm⁻¹ no IV, mas o produto não foi totalmente caracterizado

O melhor rendimento obtido na preparação da diazocetona **37** a partir do ácido carboxílico **34** foi utilizando a ativação via anidrido misto, seguida da reação com solução diazometano, como mostra o Esquema 36. Neste caso, o ácido carboxílico reagiu com cloroformato de isobutila, formando o anidrido misto e em seguida foi adicionada solução de diazometano em éter em uma porção, após 18 h de reação, o produto desejado foi obtido com 32% de rendimento.

Esquema 36 - Preparação da diazocetona **37** via anidrido misto.

O Esquema 37 apresenta uma proposta de mecanismo para a reação de ativação do ácido carboxílico, na qual a espécie ativa é um anidrido misto.

Esquema 37 - Proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico via anidrido misto.

Outra possibilidade de ativação do ácido carboxílico é a via cloreto de ácido. Esta reação pode ser catalisada pela presença de DMF que gera uma espécie reativa, denominada reagente de Vilsmeier-Haack⁶¹.

Esquema 38 - Mecanismo proposto para a reação de Vilsmeier para a formação de cloreto de ácido.

A reação de preparação de cloreto de ácido a partir do reagente de Vilmeier-Haack também ocorre na presença de piridina, o que evita a formação de ácido clorídrico (por meio da reação ácido-base com a piridina, forma o cloreto de piridínio). Este método foi o que apresentou segundo melhor rendimento (22%). A presença de HCl no meio reacional pode justificar baixos rendimentos, devido à remoção do grupo de proteção Boc.

Diante dos baixos rendimentos obtidos a partir de métodos que podem ser considerados clássicos (cloreto de ácido e anidrido misto), utilizou-se de novas metodologias. Por exemplo, sais de aciloxifosfônio foram descritos para a preparação de diazocetonas e apresentaram bons resultados⁵⁸. Uma proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico via brometo de aciloxifosfônio está descrita no Esquema 39.

Esquema 39 - Proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico via brometo de aciloxifosfônio.

A reação a partir da ativação via brometo de aciloxifosfônio não forneceu o produto desejado. A seguir, então foi avaliada uma nova condição de ativação: a reação com 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). O Esquema 40 apresenta uma proposta de mecanismo para a reação de ativação empregando CDI. Neste esquema, observa-se a possível formação de dois “ésteres ativados” (destacados no Esquema 40), esses dois produtos fornecem bons grupos de saída (derivados de imidazol) para a reação de adição/eliminação à carbonila. Porém este procedimento também não levou ao produto desejado **37**.

Esquema 40 - Proposta de mecanismo para a ativação do ácido carboxílico usando CDI.

Após a ativação do ácido carboxílico, o produto ativado foi submetido à presença de diazometano para a formação da diazocetona, o mecanismo para esta etapa foi proposto (Esquema 41).

Esquema 41 - Proposta de mecanismo para a formação da diazocetona a partir de espécies ativadas.

O diazometano é descrito como um reagente extremamente tóxico e explosivo⁶², ainda assim continua sendo empregado devido à sua importância e versatilidade⁶³. Existem reagentes e metodologias alternativas à aplicação de

diazometano, um desses reagentes é o trimetilsildiazometano⁶⁰ (inclusive é disponível comercialmente, Figura 36). Na maioria dos casos este reagente não reproduz os bons rendimentos obtidos com diazometano.

Figura 36 - Trimetilsildiazometano.

As diazocetonas apresentam bandas características nos espectros na região do infravermelho respectiva ao estiramento da ligação C=N. A banda se apresenta na região de número de onda ($\tilde{\nu}$) de 2100 cm^{-1} , e pode ser observada no espectro obtido para a diazocetona **37** (Figura 37).

Figura 37 - Espectro vibracional na região do IV para a diazocetona **37** (filme líquido sobre janela de Si).

O espectro de RMN de ^1H obtido para a diazocetona **37**, como mistura de diastereoisômeros, é apresentado na Figura 38. Observa-se o sinal na região de 5,56-5,28 ppm (H-a), que é característico para a diazocetona, porém aparece como um conjunto de sinais (devido à mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) ao

invés de apenas um singlete (como seria esperado). A análise dos espectros obtidos confirmou a formação do produto desejado (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para a diazocetona **37** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros, 200 MHz, $CDCl_3$)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	5,56, 5,55 5,28 (três s/, 1H)
b	4,00-3,75 (m, 1 H)
c; d	3,50-3,20 (sobreposição de sinais, m, 3H)
e	2,50-2,25 (m, 2H)
f; g	2,20-1,5 (sobreposição de sinais, 4H)
h	1,46 (s, 9H)
i	1,17 (d, $J = 7$ Hz, 3H)

Figura 38 - Espectro de RMN 1H da diazocetona **37** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).

Em muitas das condições estudadas para a preparação da diazocetona **37**, ocorreu formação do éster metílico como subproduto (inclusive como produto majoritário). Este éster pode ser recuperado e convertido de volta ao ácido carboxílico por uma reação de hidrólise (Figura 39).

Figura 39 - Reação de hidrólise do éster metílico.

3.2.5 Reação de ciclização a partir da diazocetona

Mesmo com o baixo rendimento na preparação da diazocetona **37**, a reação de ciclização foi avaliada a partir de um protocolo experimental descrito na literatura para um composto similar⁵⁹. Esta reação foi realizada para avaliar a metodologia, observando que a diferença entre a diazocetona descrita neste trabalho de dissertação e a diazocetona descrita no trabalho de Yang e colaboradores é a presença do grupo metila α à carbonila.

Esquema 42 - Reação de ciclização a partir da diazocetona **37** na presença de excesso de TFA.

O espectro do produto de ciclização (na forma do sal trifluoracetato **38**) obtido a partir da diazocetona **37** se apresenta na Figura 40.

Figura 40 - Espectro de RMN ^1H obtido para o produto de ciclização a partir da α -diazocetona **37** (em CDCl_3 , 200 MHz).

No espectro da Figura 40, observam-se alguns sinais característicos para o sistema cíclico (por exemplo, os dois dubletos, $J = 16$ Hz, na região de 4,74-4,33 ppm), porém a região 1,60-1,25 ppm se apresenta complexa dificultando a análise do espectro. Um espectro melhor do que o apresentado ainda não foi obtido. Para identificar o produto de maneira concreta devem ser feitas outras análises.

Figura 41 - Expansão da região de 4,0-5,0 ppm do espectro de RMN ^1H do produto da reação de ciclização a partir da α -diazocetona **37**.

Foi observado que, experimentalmente, há dificuldades em purificar o produto da ciclização (aminocetona **38**) na forma do trifluoracetato. Por exemplo, observou-se que o produto sofre degradação ao ser purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel. Ou seja, a abordagem de ciclização a partir da diazocetona **37** precisa de melhoramento experimental, que pode ser feito em trabalhos futuros. Lembrando também que o rendimento para a preparação da diazocetona **37** não foi satisfatório (30%), mesmo após um estudo exaustivo de diversos protocolos experimentais. O baixo rendimento na preparação da diazocetona **37** e o insucesso nas reações de ciclização fizeram com que a estratégia sintética fosse reavaliada.

Após os resultados satisfatórios, a abordagem empregando a diazocetona **37** foi revisada e descartada (pelo menos para o desenvolvimento deste trabalho de mestrado). Diante do insucesso na estratégia empregando a diazocetona **37**, uma nova proposta foi avaliada. Desta vez, foi investigada uma α -clorocetona como intermediário chave para a reação de ciclização. A preparação da α -clorocetona e a aplicação na reação de ciclização serão discutidas a seguir.

3.2.6 Preparação da α -clorocetona

As α -clorocetonas podem ser obtidas a partir de ilídeos β -ceto sulfoxônios que, por sua vez, podem ser obtidos a partir de ácidos carboxílicos mediante ativação da carbonila. A α -clorocetona **40** foi obtida com 70% de rendimento a partir do ilídeo β -ceto sulfoxônio **39** em meio ácido (ácido metanossulfônico, MSA) e na presença de cloreto de lítio (LiCl)⁶², Esquema 43.

Esquema 43 - Preparação da α -clorocetona **40** a partir do ácido carboxílico **34**.

O ilídeo β -ceto sulfoxônio **39** foi preparado a partir do ácido carboxílico **34** com 85% de rendimento. Neste procedimento, a carbonila do ácido carboxílico foi ativada (neste caso, empregando CDI), em seguida a solução resultante foi adicionada ao balão reacional contendo o metilídeo de dimetilsulfoxônio (reagente de Corey-Chaykovsky). O reagente de Corey-Chaykovsky foi preparado empregando iodeto de trimetilsulfoxônio e hidreto de sódio (NaH). O mecanismo geral para a preparação de ilídeos β -sulfoxônios é descrito no Esquema 44.

Esquema 44 - Proposta de mecanismo para a reação de formação de ílideo β -ceto sulfoxônio a partir da ativação do ácido carboxílico e reação com metilídeo dimetilsulfoxônio.

O mecanismo para a reação de formação da α -clorocetona **40** a partir de ílideo β -ceto sulfoxônio **39** é descrito no Esquema 45.

Esquema 45 - Proposta de mecanismo para a reação de preparação de α -clorocetona a partir de ílideo β -ceto sulfoxônio.

O espectro obtido para a α -clorocetona **40** é apresentado na Figura 42. Observa-se que o espectro foi obtido para uma mistura de diastereoisômeros e que, devido à presença do grupo de proteção Boc, aparecem os rotâmeros (Tabela 6).

Tabela 6 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para a α -clorocetona **40** (mistura de diastereoisômeros e rotômeros em $CDCl_3$, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	4,53, 4,43, 4,16 (singletos, 2H)
b	3,20-3,00 (m, 2H)
c	1,90-1,81 (m, 1H)
d-h	1,75-1,30 (sobreposição de sinais, multipletos e singletos, 16H)
i	1,13 (d, $J = 7$ Hz, 3H)

Figura 42 - Espectro de RMN 1H da α -clorocetona **40** (mistura de diastereoisômeros e rotômeros em $CDCl_3$, 200 MHz).

Os singletos que aparecem na região de 4,16-4,53 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio ligados ao carbono (ligado ao átomo de cloro) da posição α à carbonila. Esperava-se o sinal (H-a) apenas como um único singletos (ou mesmo dois

dubletos devido à presença de um centro esterogênico próximo a estes núcleos, o que os tornariam diastereotópicos), porém o sinal apareceu como um conjunto de sinais (Figura 43). Numa tentativa de justificar o sinal, atribuiu-se o efeito à presença de rotâmeros e diastereoisômeros. A diferença de deslocamento dos sinais é de cerca de 0,35 ppm, como pode ser observado na expansão da região do espectro, Figura 43.

Figura 43 - Expansão da região de 4,0-4,7 ppm do espectro de RMN ^1H da α -clorocetona **40**.

A α -clorocetona **40** foi avaliada como intermediário de ciclização. Diferentes condições para a reação foram estudadas como será discutido a seguir.

3.2.7 Reação de ciclização a partir da α -clorocetona

Na tentativa de ciclização foi feita a reação de desproteção do grupo amino, de acordo com a proposta apresentada, para em seguida ocorrer uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) (Esquema 46).

Esquema 46 - Ciclização a partir da *N*-Boc- α -clorocetona **40**.

Como já mencionado anteriormente, a aminocetona livre não é estável, pelo que é descrito na literatura, podendo sofrer oxidação com facilidade. Após algumas tentativas de obter o produto ciclizado a partir da abordagem descrita no Esquema 46. Para a remoção do grupo Boc, foi avaliada a reação com excesso ácido trifluoracético, seguido de tratamento com base (DIPEA⁶⁴ e K_2CO_3), porém os resultados não foram promissores. Para tentar contornar o problema da instabilidade da amina livre, uma nova estratégia foi avaliada a partir da *N*-Cbz- α -clorocetona. Para esta nova abordagem, foi idealizada a reação de desproteção e ciclização na mesma condição do meio reacional. A remoção do grupo Cbz pode ser feita em condições brandas (por exemplo, H_2/Pd) e os subprodutos são CO_2 (gás) e tolueno (inerte para meio reacional). Após a desproteção, a amina livre estaria apta para o ataque nucleofílico e o íon cloreto seria eliminado. Com a eliminação do íon cloreto, o produto final seria o cloridrato da aminocetona cíclica **41** e acredita-se que este sal possa dar estabilidade ao produto (o que poderia facilitar a purificação). Para isso, a rota proposta a partir do *N*-Boc-*S*-prolinal foi refeita, agora a partir do *N*-Cbz-*S*-prolinal.

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

3.3.1 Preparação do *N*-Cbz-*S*-prolinal

Para iniciar a nova rota visando a síntese da (+)-ipalbidina, agora empregando o grupo de proteção Cbz, foi preparado o aminoaldeído **44** (*N*-Cbz-*S*-prolinal, que também pode ser obtido de fontes comerciais). Para a preparação do aminoaldeído **44** foi utilizada a mesma sequência de reações descritas para a preparação do *N*-Boc-*S*-prolinal. No entanto, a etapa de oxidação do álcool **43** para o aldeído **44** foi realizada aplicando reação de Swern⁶⁵ (que não necessita de purificação do produto obtido, enquanto, na anterior foi usada oxidação de Parikh-Doering para a qual foi necessária purificação por cromatografia *flash*). O aldeído *N*-Cbz-*S*-prolinal foi obtido com 74% a partir da *S*-prolina^{48,65,66} (Esquema 47) sem a necessidade de etapas de purificação.

Esquema 47 - Preparação do *N*-Cbz-*S*-prolinal.

Após preparar o *N*-Cbz-*S*-prolinal, foi realizada a reação de olefinação.

3.3.2 Reação de olefinação

A partir dos resultados obtidos na rota empregando o grupo de proteção Boc, se observou que, em termos práticos, a reação de olefinação de Wittig se mostra mais vantajosa. Portanto, para o desenvolvimento da rota de síntese da ipalbidina, usando o Cbz como grupo de proteção, foi empregada a reação de Wittig como primeira etapa.

A reação de olefinação entre o aminoaldeído **44** e a fosforana **26** forneceu o éster α,β -insaturado **45** com bons rendimentos (média de 90%), Esquema 48.

Esquema 48 - Reação de Wittig.

Da mesma maneira que foi obtido para o caso anterior, a reação de Wittig além de apresentar bons rendimentos, também apresentou boa seletividade *E* e *Z* (com a análise de RMN, apenas o isômero *E* foi observado), o produto majoritário foi o isômero *E*, Figura 44 e Tabela 7.

Tabela 7 - Valores de δ_H (ppm) e *J* (Hz) para o composto **45** (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
a	7,35-7,29 (m, Ar, 5H)
b	5,09 (s, 2H)
c	6,63-6,56 (m, 1H)
d	3,64-3,42 (m, 2H)
e	4,73-4,48 (m, 1H)
f	4,19 (q, <i>J</i> = 7,2, 2H)
g-i	2,29-1,59 (conjunto de multipletos e singletos, 7H)
j	1,29 (t, <i>J</i> = 7,2, 3H)

Figura 44 - Espectro de RMN¹H do éster α,β -insaturado **45** (mistura de rotâmeros em CDCl₃, 200 MHz).

Após a obtenção do éster α,β -insaturado **45**, a reação de hidrogenação foi realizada.

3.3.3 Reação de hidrogenação e hidrólise

Devido à presença do grupo de proteção Cbz, a escolha da condição de hidrogenação foi feita com mais cautela. Deve-se mencionar que algumas condições de hidrogenação levam à remoção do grupo Cbz por reação de hidrogenólise. Por isso, a condição H₂/Pd (usada anteriormente) não deveria ser utilizada, a princípio, pois levaria à desproteção do grupo amino.

Usando o mesmo procedimento descrito anteriormente, a reação de hidrogenação do éster α,β -insaturado catalisada por boreto de níquel (gerado *in situ*) foi realizada e o produto desejado foi obtido com 79% de rendimento, Esquema 49.

Esquema 49 - Reação de hidrogenação com Ni_2B gerado *in situ*.

O inconveniente deste procedimento foi que com o aumento da escala (de 100 mg para 1 g), a reação se processou mais lenta e o rendimento diminuiu consideravelmente (de 85% para 60%, o rendimento de 79% foi obtido na escala de 500 mg). Além disso, a adição de NaBH_4 à reação teve de ser feita de maneira mais lenta, pois a adição em intervalos curtos levou a degradação do material de partida (possível remoção do grupo de proteção).

Diante deste resultado, foram avaliadas diversas condições para a reação de hidrogenação (resultados na Tabela 8). Foram avaliadas condições empregando atmosfera de gás hidrogênio, nas quais foram avaliados dos catalisadores: Pd, Pt, PtO_2 , Rh e $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (catalisador de Wilkinson). Cabe mencionar que para as reações empregando gás H_2 , utilizou-se da pressão proveniente do balão de gás, não foi utilizado equipamento para inserir pressão (hidrogenador) e os resultados foram insatisfatórios. Foram avaliadas condições nas quais as espécies reativas foram geradas *in situ*, como foi para a utilização de $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$, $\text{CuBr}/\text{NaBH}_4$, $\text{CuCl}/\text{NaBH}_4$ ⁶⁷, Mg^0/MeOH ⁶⁸ e $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ⁶⁹. Além das condições avaliadas para a redução da dupla ligação do éster α,β -insaturado **45**, foi avaliada a reação de hidrólise do éster α,β -insaturado **45** (Esquema 50) seguida de hidrogenação do ácido α,β -insaturado **48** correspondente. A reação de hidrogenação do ácido α,β -insaturado **48** não ocorreu nas condições empregadas (boreto de níquel) e além disso houve dificuldade no isolamento do produto.

Esquema 50 - Reação de hidrólise do éster α,β -insaturado.

Tabela 8 - Resultados obtidos para reação de hidrogenação do éster α,β -insaturado **45**

<i>Reação</i>	<i>Método</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	NiCl ₂ ·6H ₂ O/NaBH ₄	79
2	CuBr/NaBH ₄	- ^a
3	CuCl/NaBH ₄	- ^a
4	H ₂ /Pd(OH) ₂	- ^b
5	H ₂ / Pt	- ^a
6	H ₂ / PtO ₂	- ^a
7	H ₂ / Pd	28 ^b
8	H ₂ / Rh	- ^a
9	H ₂ /RhCl(PPh ₃) ₃	- ^a
10	Et ₃ SiH/RhCl(PPh ₃) ₃	14
11	Mg ⁰ /MeOH	85

^a a reação de hidrogenação não foi completa e o produto hidrogenado não foi quantificado

^b remoção do grupo Cbz

Dentre os procedimentos experimentais avaliados, a reação empregando magnésio metálico em metanol (Mg⁰/MeOH)⁶⁸ apresentou o melhor rendimento (85%) e levou ao produto desejado em menor período de reação (5 h), Esquema 51.

Esquema 51 - Reação de hidrogenação com Mg⁰/ MeOH.

Como uma proposta de mecanismo para a reação de hidrogenação empregando Mg⁰ em metanol, descreve-se o processo como sendo uma reação via transferência de elétron seguida de protonação e equilíbrio enol éter-éster. Numa primeira etapa, o Mg transfere dois elétrons para a olefina (ao C- β), gerando um ânion estabilizado na forma de complexo com Mg (II). O ânion abstrai um próton do metanol (solvente), formando metóxido de magnésio e um enol éter que, por sua vez, está em equilíbrio com a forma éster. Ao final da reação o equilíbrio é deslocado para a forma éster e o produto reduzido (hidrogenado) é obtido. O Esquema 52 apresenta o mecanismo de reação proposto.

O espectro de RMN¹H do produto da reação hidrogenação (o éster **46**) pode ser observado na Figura 45 (e os valores de deslocamento químico na Tabela 9).

Tabela 9 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto **46** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl₃, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	7,35-7,30 (m, Ar, 5H)
b	5,13 (s, 2H)
c; f	3,75-3,25 (sobreposição de sinais, m e q, 3H)
d	2,75-2,30 (m, 1H)
e	4,25-3,80 (m, 2H)
h; i; k	2,25-1,5 (sobreposição de sinais, 6H)
g; j	1,48-1,00 (sobreposição de sinais, d e t, 6H)

Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do éster etílico **46** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).

O produto da reação de hidrogenação foi obtido como mistura de diastereoisômeros, o que se acredita não ser prejudicial para a continuidade da rota. Isto porque a reação de eliminação, proposta como a última etapa da rota, formaria uma dupla ligação justamente com o carbono estereogênico gerado com a reação de hidrogenação. Ou seja, o centro estereogênico gerado seria perdido ao final da rota sem prejudicar o produto final.

Após redução da dupla ligação, foi obtido o éster que pode atuar como intermediário para a preparação do ácido carboxílico (Esquema 53) ou da α -clorocetona.

Esquema 53 - Hidrólise do éster etílico **46**.

3.3.4 Formação da ligação C-C

3.3.4.1 Preparação da α -clorocetona a partir do ílideo β -ceto sulfoxônio.

Aplicando a mesma abordagem descrita para os N-Boc-compostos, a α -clorocetona **50** foi preparada com 34% de rendimento a partir do ílideo β -ceto sulfoxônio **49**, Esquema 54.

Esquema 54 - Preparação da α -clorocetona a partir do ílideo β -ceto sulfoxônio.

Diferente do que foi descrito anteriormente (o bom rendimento de 70%), a preparação da α -clorocetona **50** a partir do ílideo β -ceto sulfoxônio **49** teve rendimento baixo, apenas 34%.

Com o objetivo de melhorar o rendimento para a obtenção da α -clorocetona **50** e diminuir o número de etapas, foi realizado um protocolo experimental diferente do descrito anteriormente.

3.3.4.2 Preparação da α -clorocetona a partir do éster

A α -clorocetona **50** foi preparada a partir do éster **46** com rendimento de 70% (mistura de diastereoisômeros). Para esta reação foi usado o ânion de lítio do cloroiodometano, gerado pela reação com LDA (diisopropil amideto de lítio)^{70,71}, Esquema 55.

Esquema 55 - Preparação da α -clorocetona **50** a partir do éster **46**.

Uma proposta de mecanismo para a reação entre o ânion de lítio e o éster **46** para formar a α -clorocetona **50** é apresentada no Esquema 56.

Esquema 56 - Proposta de mecanismo para a reação de formação de α -clorocetona a partir de éster e cloroiodometano.

No mecanismo proposto (Esquema 56), ocorre a troca halogênio-metal entre o cloroiodometano e o LDA, com isso é formado o ânion de lítio e uma espécie instável (na qual o iodo está ligado ao nitrogênio). O ânion de lítio atua como nucleófilo (um nucleófilo forte) e ataca a carboxila do éster, formando o intermediário tetraédrico estabilizado pelo íon (cátion) lítio. Ao final da reação é adicionada uma fonte de próton (neste caso, ácido acético) e a α -clorocetona é formada.

A Figura 46 apresenta o espectro obtido para a α -clorocetona **50** como mistura de diastereoisômeros e de rotâmeros (Tabela 10).

Tabela 10 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para a α -clorocetona **50** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	7,36-7,30 (m, Ar, 5H)
b	5,10 (s, 2H)
c	4,26 (s, 1H, HC-Cl)
c; d	4,07-3,78 (sobreposição de sinais, HC-Cl, N-C*H-C, 2H)
e	3,58-3,21; 3,10-2,65 (m, 2H)
f-j	2,31-1,00 (sobreposição de sinais, multipletos e dubletos, 10H)

Figura 46 - Espectro de RMN 1H da α -clorocetona **50** (mistura de diastereoisômeros e rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz).

O espectro de RMN 1H obtido para o produto **50** se mostrou complexo para uma interpretação detalhada, porém os sinais na região de 3,7-4,5 ppm caracterizam obtenção do produto desejado.

Figura 47 - Expansão da região de 3,7-4,5 ppm do espectro de RMN ^1H da α -clorocetona **50**.

Na tentativa de obter um espectro melhor, os diastereoisômeros da α -clorocetona **50** foram separados. O espectro obtido para apenas um dos diastereoisômeros é apresentado na Figura 48.

Figura 48 - Espectro de RMN ^1H de um dos diastereoisômeros da α -clorocetona **50** (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).

A complexidade do espectro obtido para o produto α -clorocetona **50** foi atribuída à mistura de diastereoisômeros e rotâmeros. Quando o espectro foi obtido para apenas um dos diastereoisômeros (ainda com a presença de rotâmeros), foi

observada a resolução do sinal na região de 4,23-4,45 ppm, como pode ser observado na Figura 49. Este sinal foi definido como dois dubletos ($|^2J| = 16,3$ Hz), devido ao acoplamento geminal dos núcleos de hidrogênio (H-c) ligados ao átomo de carbono na posição α à carbonila e ligado ao átomo de cloro. Os átomos de hidrogênio foram definidos como diastereotópicos devido à proximidade do centro estereogênico ($C^* - CH_3$). O valor da integral sugere que o sinal (os dois dubletos) é característico para apenas um dos rotâmeros (o majoritário). O sinal para o outro rotâmero aparece sobreposto ao sinal do hidrogênio ligado ao carbono α ao átomo de nitrogênio (H-d) em 3,8-4,0 ppm, Figura 49.

Figura 49 - Expansão da região de 3,7-4,5 ppm do espectro de RMN 1H de um dos diastereoisômeros da α -clorocetona **50**.

Análise dos espectros de RMN ^{13}C e na região do infravermelho (vide anexo) corroborou para a confirmação da estrutura da α -clorocetona **50**. O sinal em 205 ppm no espectro de RMN ^{13}C foi atribuído ao C da carbonila da cetona. A banda em 1732 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da carbonila da cetona ($C=O$).

Figura 50 - Caracterização da α -clorocetona **50**: **a)** Expansão da região de 185-220 ppm do espectro de RMN ^{13}C (em CDCl_3 , 100 MHz) **b)** Expansão da região de 1300-2000 cm^{-1} do espectro na região do IV.

Após preparar a α -clorocetona **50** foi feita a avaliação da reação de ciclização. Os resultados obtidos serão discutidos a seguir.

3.3.5 Reação de ciclização a partir da α -clorocetona

Na tentativa de ciclização direta (sem a necessidade de meio básico), a α -clorocetona **50** foi submetida à condição de remoção do grupo Cbz em solução diluída. O Esquema 57 apresenta a estratégia de desproteção do grupo amino seguida de ciclização a partir da *N*-Cbz- α -clorocetona. O produto final desejado é o cloridrato da aminocetona **51**, com objetivo de obter um produto mais estável se comparado à amina livre ou mesmo se comparado ao sal trifluoracetato. Após avaliar diferentes condições para a reação de ciclização, com é mostrado na Tabela 11, os resultados não foram promissores. A remoção do grupo Cbz foi realizada com sucesso, porém foi obtida uma mistura complexa de produtos.

Esquema 57 - Reação de remoção do grupo Cbz seguida de ciclização.

Tabela 11 - Condições avaliadas para a reação de ciclização a partir da α -clorocetona **50**

Reação	Catalisador	Quantidade de catalisador (mol%)	Concentração da solução (mol de 50/ L)	Solvente	Tempo de reação (h)
1	Pd (0)	5	0,001	EtOH	72
2	Pd (0)	10	0,03	EtOH	48
3	Pd (0)	20	0,001	EtOH	72
4	Pd (0)	20	0,01	EtOH	48
5	Pd (0)	20	0,03	EtOH	24
6	Pd (0)	20	0,03	EtOH	18
7	Pd (0)	20	0,03	MeOH	18
8	Pd (0)	20	0,03	AcOEt	18
9	Pd (0)	20	0,05	EtOH	24
10	Pd(OH) ₂	10	0,01	EtOH	48
11	Pd(OH) ₂	20	0,05	EtOH	24

Os resultados obtidos para a ciclização a partir da α -clorocetona **50** sugerem que outras condições devam ser estudadas, como: diluição, solvente, quantidade de catalisador, entre outras. Ou mesmo se estas modificações não surtirem efeito, talvez seja mais vantajoso e eficiente fazer a funcionalização da cetona (pela adição de reagentes de Grignard, formando alcoóis). E o produto da funcionalização da cetona seria submetido à reação de ciclização.

A estratégia de funcionalização da cetona com posterior ciclização foi avaliada para um análogo mais simples. A escolha por um análogo foi feita observando a maior facilidade na preparação e que não leva à mistura de diastereoisômeros nas etapas iniciais (por exemplo, na redução da dupla ligação).

3.4 Rota para um análogo

Após as avaliações anteriores, utilizou-se das condições estudadas para a preparação de um análogo mais simples (um estudo modelo), com o qual não se obtém mistura de diastereoisômeros nas etapas iniciais. Com este análogo serão investigadas reações inéditas que poderão ser utilizadas para o desenvolvimento da síntese da (+)-ipalbidina.

3.4.1 Reação de olefinação

Para preparar os análogos mais simples foi empregado o ílideo **52** (com ausência do grupo metila). A primeira etapa, a reação de olefinação do ílideo **52** com *N*-Cbz-S-prolinal (o mesmo aldeído **44** usado na rota anterior) levou ao produto desejado **53** com 90% de rendimento e o isômero *E* como majoritário (Esquema 58).

O espectro de RMN ^1H confirmou a formação do produto desejado **53** e o isômero *E* como majoritário (Tabela 12 e Figura 51).

Tabela 12 - Valores de δ_{H} (ppm) e J (Hz) para o composto **53** (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	7,36-7,31 (m, Ar, 5H)
b	5,11 (s, 2H)
c	6,92-6,78 (sobreposição de dois dd, 1H)
d	5,89, 5,79 (dois d, $J = 16,4$, 1H)
e	3,56-3,45 (m, 2H)
f	4,61-4,45 (m, 1H)
g	3,37 (s, 3H)
h; i	2,17-1,72 (sobreposição de m, 4H)

Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do éster α,β -insaturado **53** (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz).

A partir do espectro de RMN ^1H foram observados os sinais característicos para o éster α,β -insaturado **53**, dentre eles os sinais da região de 5,7-7,0 ppm foram cruciais para a confirmação da estrutura desejada. Na região de 6,92-6,78 ppm (expansão feita na Figura 52), observa-se a sobreposição dos dois duplos dubletos devido à presença de rotâmeros, estes sinais foram atribuídos ao H na posição β à carbonila do éster (H-c). Esperavam-se dois dubletos devido ao acoplamento vicinal com o H α à carbonila (H-d) e o acoplamento à longa distância com o H-f. A presença dos rotâmeros conferiu uma complexidade para os sinais o que dificultou a resolução do sinal e termo multipletos poderia ser aplicado a este caso. Em 5,89 ppm e 5,79 ppm são observados dois dubletos com $J = 16,4$ Hz (Figura 52), estes sinais foram atribuídos ao H na posição α à carbonila do éster (H-d). Esperava-se o sinal como apenas um dubleto devido ao acoplamento vicinal com o H β (H-c), porém justifica-se a duplicação do sinal pela presença dos rotâmeros.

Figura 52 - Expansão da região de 5,7-7,0 ppm do espectro de RMN ^1H do éster α,β -insaturado **53**.

3.4.2 Reação de hidrogenação

Após preparar o éster α,β -insaturado **53**, foi avaliada a reação de hidrogenação. Com esta molécula mais simples, não houve dificuldade em reduzir a dupla ligação. O método $\text{Mg}^\circ/\text{MeOH}$ levou ao produto desejado **54** com 82% de rendimento, Esquema 59.

Esquema 59 - Redução da dupla ligação com $\text{Mg}^\circ/\text{MeOH}$.

A reação de hidrogenação catalisada por platina também levou ao produto desejado **54** com sucesso e rendimentos excelentes (94%), Esquema 60. Esta condição de hidrogenação também foi avaliada para a olefina tri-substituída, porém a reação não ocorreu.

Esquema 60 - Reação de hidrogenação catalisada por Pt.

O espectro de RMN¹H obtido para o éster **54** é apresentado na Figura 53 (os valores de deslocamento foram apresentados na Tabela 13).

Tabela 13 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto **54** (mistura de rotâmeros em CDCl₃, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	7,36-7,30 (m, Ar, 5H)
b	5,12 (s, 2H)
c	4,00-3,85 (m, 1H)
d	3,51-3,33 (m, 2H)
e	3,66, 3,61 (dois singletos, 3H)
f	2,44-2,10 (m, 2H)
g-i	1,90-1,70 (conjunto de multipletos, 6H)

Figura 53 - Espectro de RMN¹H do éster **54** (mistura de rotâmeros em CDCl₃, 200 MHz).

Um dos fatores que confirmam a realização da hidrogenação é a ausência dos sinais dos átomos de H olefínicos (na região de 5,7-7,0 ppm). Outro fator é a incorporação de quatro átomos de H na região 2,4-1,7 ppm.

3.4.3 Preparação da α -clorocetona

O éster **54** obtido com a reação de hidrogenação foi convertido com êxito na α -clorocetona **55** com rendimento de 65%, Esquema 61.

Esquema 61 - Preparação da α -clorocetona a partir do éster.

O espectro de RMN ^1H obtido para α -clorocetona **55** (Figura 54) forneceu os valores de deslocamento descritos na Tabela 14.

Tabela 14 - Valores de δ_{H} (ppm) e J (Hz) para o composto **55** (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 400 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	7,37-7,32 (m, Ar, 5H)
b	5,10 (s, 2H)
c	4,11 (s, rotâmero majoritário); 3,83 (s, rotâmero minoritário) (2H)
d	3,96-3,88 (m, 1H)
e	3,55-3,48 (m, rotâmero minoritário) e 3,44-3,35 (m, rotâmero majoritário) (2H)
f	2,63-2,60 (m, rotâmero majoritário), 2,55-2,49 (m, rotâmero minoritário) (2H)
g-i	1,99-1,83 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H); 1,81-1,70 (m, 1H); 1,68-1,59 (m, 1H)

Figura 54 - Espectro de RMN ^1H da α -clorocetona **55** (mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 400 MHz).

A confirmação da formação do produto na estrutura desejada foi feita pela análise do espectro de RMN ^1H , no qual se observa a ausência dos sinais em 3,66, 3,61 ppm (atribuídos aos núcleos de H do grupo OCH_3 do éster precursor). Além disso, observam-se os sinais em 4,11 ppm (para o rotâmero majoritário) e 3,83 ppm (para o rotâmero minoritário), estes dois singletos foram atribuídos aos H-c (expansão da região é apresentada na Figura 55). A diferença de 0,28 ppm de deslocamento químico para os sinais pode ser explicada pela mistura de rotâmeros e mostra que estes isômeros rotacionais influenciam, consideravelmente, no deslocamento químico destes núcleos de H.

Figura 55 - Expansão da região de 3,8-4,2 ppm do espectro de RMN ^1H da α -clorocetona **55**.

As análises do espectro de RMN ^{13}C e do espectro na região do IV também confirmaram a formação do produto desejado. Em especial, no espectro de RMN ^{13}C foi observado o sinal em 202,3 ppm atribuído ao C da carbonila da cetona. No espectro na região do IV, foi observada a banda em 1734 cm^{-1} para o estiramento $\text{C}=\text{O}$ da cetona (comparado o valor de 1738 cm^{-1} obtido para o éster precursor).

Figura 56 - Caracterização da α -clorocetona **55**: **a)** Expansão da região de 194-210 ppm do espectro de RMN ^{13}C (em CDCl_3 , 100 MHz); **b)** Expansão da região de 1300-2200 cm^{-1} do espectro na região do IV.

Mesmo com os resultados insatisfatórios já obtidos para a α -clorocetona **50**, a α -clorocetona **55** também foi avaliada na reação de ciclização. Porém, o produto **56** idealizado não foi obtido. Pelas análises de RMN, o produto da reação foi obtido como uma mistura complexa e ainda não foi identificado.

Esquema 62 - Reação de ciclização a partir da α -clorocetona **55**.

Os produtos da reação de ciclização ainda não foram identificados, porém podem ter sido formados produtos de reação intermolecular ou mesmo produtos do ataque nucleofílico do N à carbonila da cetona. As reações de ciclização foram realizadas em condições diluídas (0,01 M, condição mais diluída que muitos exemplos já descritos na literatura para reações intramoleculares), porém soluções mais diluídas poderão ser avaliadas em trabalhos futuros. A funcionalização da α -clorocetona é uma alternativa para evitar as reações indesejadas de ataque nucleofílico à carbonila da cetona. A α -clorocetona pode ser funcionalizada, por exemplo, pela redução da cetona ao álcool correspondente ou pela adição de reagente de Grignard (com a formação de um álcool terciário).

3.4.4 Funcionalização da α -clorocetona

Para avaliar a funcionalização da α -clorocetona **55** e posterior ciclização, primeiramente, a cetona **55** foi reduzida. A β -cloridrina **57** foi obtido com rendimento de 79% (médio), a partir da redução com NaBH_4 em metanol. Esperava-se que o produto fosse sido obtido como uma mistura de diastereoisômeros, porém por CCD foi observado apenas um “spot” homogêneo. Nos espectros de RMN ^1H observou-se o alargamento dos sinais que pode ser atribuído à mistura de diastereoisômeros, porém a presença de rotâmeros também pode fornecer este efeito (outras técnicas, cromatografia, por exemplo, e as etapas posteriores podem confirmar a formação de diastereoisômeros).

Esquema 63 - Reação de redução da α -clorocetona **55**.

O espectro de RMN ^1H da β -cloridrina **57** obtido está apresentado na Figura 57. A Tabela 15 mostra os valores de deslocamento químico.

Tabela 15 - Valores de δ_H (ppm) e J (Hz) para o composto **57** (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 200 MHz)

grupo	δ (ppm); J (Hz)
a	7,36-7,30 (m, Ar, 5H)
b	5,07 (s, 2H)
c	3,97-3,85 (m, 2H)
d-f	3,56-3,36 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H)
g-j	2,01-1,78 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H); 1,68-1,40 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H)

Figura 57 - Espectro de RMN 1H do álcool **57** (mistura de rotâmeros em $CDCl_3$, 400 MHz).

Os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C confirmaram a formação do produto desejado. Esta confirmação foi feita, principalmente, pela incorporação de 1 H na região de 3,6-4,0 ppm e de 2 H na região de 1,4-1,7 ppm no espectro de RMN 1H (Figura 58) e pela ausência do sinal em 202,3 ppm no espectro de RMN ^{13}C (por comparação com os espectros da α -clorocetona **55**).

Figura 58 - a) Expansão da região de 3,3-4,4 ppm **b)** Expansão da região de 1,4-2,0 ppm do espectro de RMN ^1H da β -cloridrina **57**.

3.4.5 Ciclização a partir da β -cloridrina

A β -cloridrina **57**, obtida com a redução da α -clorocetona **55**, foi submetida à condição de desproteção (atmosfera de H_2 na presença de paládio) em solução diluída. Após a remoção do grupo de proteção, a β -cloridrina foi mantida sob agitação e após isto foi tratado com base, obtendo-se o aminoálcool **58** com 16% de rendimento (não melhorado), Esquema 64.

Esquema 64 - Preparação do aminoálcool cíclico **58.**

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do produto aminoálcool cíclico **58** são apresentados na Figura 59 e Figura 61, respectivamente.

Figura 59 - Espectro de RMN ^1H obtido para o aminoálcool cíclico **58** (em CDCl_3 , 400 MHz).

Os sinais observados na região de 3,0-4,0 ppm apareceram bem resolvidos e por comparação com a literatura⁶⁴ auxiliaram na confirmação da obtenção do produto desejado **58**. Em 3,86 ppm, observa-se um triplo triplete (tt, $J = 5,0$ Hz, $J = 10,2$ Hz) para 1H. Em 3,29 ppm, observa-se um duplo duplo dubleto (ddd, $J = 1,8$ Hz, $J = 5$ Hz, $J = 10,2$ Hz) para 1 H. Em 3,04 ppm, observa-se um duplo triplete (dt, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,7$ Hz) para 1 H. Para a atribuição dos sinais aos respectivos átomos de H ligados na molécula pode ser feita por análise adicionais (técnicas de RMN 2D, por exemplo, COSY e NOE). Também por comparação, o produto foi obtido na forma de um diastereoisômero puro. Por CCD, a reação forneceu mais de um produto, porém estes necessitam de caracterização.

Figura 60 - Expansão da região de 2,7-4,2 ppm do espectro de RMN ^1H do aminoálcool cíclico **58**.

Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C obtido para o aminoálcool cíclico **58** (em CDCl_3 , 100 MHz).

A comparação com os espectros do produto descrito na literatura confirmou a obtenção do produto desejado **58**. A Tabela 16 apresenta a comparação entre os valores de deslocamento químico no espectro de RMN ^{13}C obtidos neste trabalho e os valores descritos na literatura⁷².

Tabela 16 - Comparação entre os valores de δ_c (ppm) obtidos e os valores da literatura para o aminoálcool cíclico **58**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) obtido	RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) literatura
68,1	68,3
63,6	64,3
59,8	60,6
53,7	54,3
34,0	34,6
29,6	30,2
28,5	29,1
21,7	22,2

As pequenas diferenças de deslocamento podem ser justificadas pelo valor usado como referência em ppm (CDCl_3 , 77,0 para o obtido e 77,7 para o da literatura⁷²). Portanto, após a análise dos espectros e comparação com os resultados descritos na literatura, foi confirmada a obtenção do aminoálcool cíclico **58**. Este resultado foi promissor e indica novas perspectivas para o futuro deste trabalho.

3.5 Perspectivas

Considerando os últimos resultados obtidos (produto amino álcool cíclico **58**), acredita-se que a funcionalização da α -clorocetona **50** possa ser uma alternativa viável para a preparação da (+)-ipalbidina. Esta funcionalização ocorreria com a adição do reagente de aril Grignard à cetona. O produto de adição, um álcool terciário, poderia ser empregado na reação de ciclização com posterior eliminação, Esquema 65. Ou seja, seria feita a inversão na ordem das reações finais sem alterar o produto final (a primeira estratégia foi a ciclização e depois adição, como foi apresentado nos objetivos).

Esquema 65 - Proposta de funcionalização da α -clorocetona **50** para a síntese da (+)-ipalbidina **1**.

Enquanto isso, para a reação de ciclização a partir da *N*-Boc- α -clorocetona, também se propõe uma nova perspectiva. Após algumas tentativas e com muitos insucessos (descrito na Parte experimental), uma nova condição foi avaliada a partir da α -clorocetona **40**, Esquema 66.

Esquema 66 - Reação de ciclização a partir da α -clorocetona **40**.

Na reação descrita no Esquema 66 o grupo Boc foi removido em condição branda, na qual HCl foi gerado *in situ* a partir de cloreto de trimetilsilano em metanol. Após a remoção do grupo de proteção, o produto foi submetido a meio básico. O produto de ciclização **41** foi obtido com 61% de rendimento e análise do espectro de

RMN ^1H do produto bruto sugere a formação da mistura de diastereoisômeros da aminocetona **41** (Figura 62).

Figura 62 - Diastereoisômeros do produto de ciclização, aminocetona **41**.

Deve-se ressaltar que esta reação foi realizada apenas uma vez e que análises mais detalhadas do produto devem ser feitas. A nova proposta se mostra promissora devido ao resultado obtido, porém a reação deve ser repetida para confirmar a obtenção do produto desejado. O produto poderá ser confirmado por meio de novas análises de RMN ^1H e com adicionais análises de RMN ^{13}C e espectrometria de massas. Além disso, poderá se utilizar de qualquer outra análise que julgar necessário para a caracterização do produto e confirmação da estrutura. A partir da confirmação da estrutura cíclica desejada, a (+)-ipalbidina poderá ser obtida a partir da estratégia original, adição de reagente de aril Grignard seguida de eliminação, Esquema 67.

Esquema 67 - Proposta para a síntese da (+)-ipalbidina **1**.

4 Conclusões

A estratégia sintética proposta foi estudada utilizando dois grupos de proteção para o aminoaldeído S-prolinal (foram avaliados os grupos Cbz, Boc), derivado do aminoácido S-prolina. Para a primeira etapa da rota, as duas alternativas de reação de olefinação realizadas foram realizadas com êxito: Wittig (88-94%) e Horner-Wadsworth-Emmons (70%). Para as reações de hidrogenação dos compostos carbonílicos α,β -insaturados foram testadas diversas metodologias, sendo que uso $Mg^0/MeOH$ se mostrou um procedimento eficiente (80-90%) na redução de dupla ligação trissubstituída. A partir dos produtos hidrogenados foram formados ácidos carboxílicos com rendimentos 66-83%. A partir dos ácidos carboxílicos, foram preparadas as diazocetonas (32%) e α -clorocetonas (52%), que levaram ao esqueleto indolizidínico, porém os rendimentos ainda não são satisfatórios e uma continuidade nos estudos se faz necessária. As α -clorocetonas também foram preparadas a partir de ésteres com bons rendimentos (60-70%). Além da rota de síntese da ipalbidina, a metodologia desenvolvida foi aplicada à síntese de uma indolizidina mais simples. Na síntese deste análogo, uma α -clorocetona, similar à preparada para a síntese da (+)-ipalbidina, foi reduzida ao álcool correspondente. A partir deste álcool, foi obtido um aminoálcool cíclico (indolizidina monoidroxilada). O rendimento da reação de ciclização foi modesto (16%), porém foi o primeiro exemplo da síntese de tal composto por esta abordagem (uma abordagem inédita). Mais do que a preparação deste aminoálcool cíclico, o resultado obtido sugere que a metodologia desenvolvida seja promissora. Além disso, o resultado demonstra que, talvez, seja possível preparar a (+)-ipalbidina (em 6 ou 7 etapas) e outros alcaloides indolizidínicos a partir da funcionalização da α -clorocetona. E por fim, um experimento isolado a partir da *N*-Boc- α -clorocetona se mostrou uma condição promissora que também pode levar à síntese da (+)-ipalbidina. Como uma perspectiva para o futuro do trabalho, pode-se concluir que apesar de não finalizar a síntese da (+)-ipalbidina, os estudos forneceram duas alternativas promissoras.

5 Parte experimental

Para análise estrutural dos produtos obtidos, utilizaram-se as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (Bruker-AC 200, frequências 200,13 MHz e 50,32 MHz, respectivamente; clorofórmio deuterado, CDCl_3 , foi utilizado como solvente e TMS, tetrametilsilano, como padrão interno) e espectrometria vibracional com absorção na região do infravermelho (em espectrofotômetro com transformada de Fourier, FTIR, BOMEN HARTMANN & BRAUN, modelo MB-102, acoplado a um computador). Também foram obtidos espectros de RMN em 400,1 MHz e 100,6 MHz (aparelho da marca Bruker). Os dados foram tratados com os *Softwares ACD Labs 12.0* e *MestreNova 6.0*. As reações foram monitoradas por Cromatografia em Camada Fina (placa de CCD, Fluka, matriz sílica gel, suporte de alumínio, com indicador fluorescente 254 nm e espessura da camada 200 μm). Para purificação em coluna cromatográfica utilizou-se sílica gel (0,035-0,070 mm, 60Å). Reveladores usados: PMA (ácido fosfomolibdico em etanol), CAM (cério molibdato de amônio), KMnO_4 (solução básica aquosa) e UV (luz ultravioleta).

5.1 Esterificação do ácido ($\pm$) bromo-propanóico

Preparação do éster ($\pm$) 2-bromopropanoato de benzila 21

Álcool benzílico (5,2 mL, 50 mmol, 1 eq.), ácido bromopropanóico (5,4 mL, 60 mmol, 1,2 eq.), ácido *p*-toluenosulfônico (0,2 g, 1,07 mmol, 2 mol%) e tolueno (80 mL) foram agitados e aquecidos sob refluxo. A água formada na reação foi continuamente removida (na forma do azeótropo água/tolueno) usando instrumento de Dean-Stark. Após 5 h de reação, a solução de tolueno foi resfriada à temperatura ambiente e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 25 mL) e depois com água destilada (25 mL). A solução de tolueno foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (sob aquecimento, 40°C, em seguida, colocou-se em sistema de alto vácuo)^{39,40}. O

produto **21** foi obtido como um óleo pouco viscoso (10,9 g, 44,9 mmol, rendimento 90%). Não foi necessária etapa de purificação, o produto foi obtido com pureza suficiente para etapa seguinte (vide espectro de RMN anexo). P.E. 104-107 °C (0,8 mmHg, literatura³⁹).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (s, 5H, Ar), 5,18 (s, 2H), 4,39 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3032, 1742, 1448, 1219, 1155, 735, 611.

CCD: R_f = 0,56, AcOEt/Hexano (30:70).

Preparação do éster ($\pm$) 2-bromopropanoato de etila **22**

Álcool etílico (20 mL, 555 mmol, 4,3 eq.), ácido bromopropanóico (12 mL, 129 mmol, 1 eq.), ácido *p*-toluenosulfônico (0,6 g, 3,1 mmol, 2,4 mol%) e tolueno (80 mL) foram agitados e aquecidos sob refluxo. A água formada na reação foi continuamente removida (na forma do azeótropo água/tolueno) usando instrumento de Dean-Stark. Após a mistura reacional ser agitada durante a noite, a solução de tolueno foi resfriada a temperatura ambiente e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 25 mL) e depois com água destilada (25 mL). A solução de tolueno foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida^{39,40} (com cuidado de não aquecer o banho para rotoevaporação, devido à volatilidade do produto, o banho foi resfriado e não passou dos 25°C). O produto **22** foi obtido como um óleo de baixa viscosidade (16,32 g, 90,2 mmol, 70 % de rendimento).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz), 1,31 (t, J = 7,2 Hz).

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2982, 1742, 1419, 1300, 1265, 1173, 1072, 656.

CCD: R_f 0,47, 10% AcOEt/Hexano (KMnO₄ como revelador).

5.2 Preparação dos reagentes de olefinação: fosfonatos (reagente de Horner-Wadsworth-Emmons) e fosforana (Reagente de Wittig)

5.2.1 Reação de Michaelis-Arbuzov

Preparação do 2-(dimetoxifosforil)propanoato de benzila 23

O éster benzílico **21** (4,01 g, 16,5 mmol, 1 eq.) e o trimetilfosfito (2,1 mL, 17,3 mmol, 1,05) foram misturados sob agitação e aquecidos a 120°C (em sistema com condensador de refluxo), numa reação sem solvente. Após 16 h, uma porção adicional de trimetilfosfito foi adicionada (3 mL, 25,4 mmol, 1,5 eq.). Mantendo a temperatura do banho a 120°C, com 31 h a reação foi cessada, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e o excesso de trimetilfosfito foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida^{41,42}. Com essa reação foi obtida a mistura de produtos que foram separados por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, AcOEt/Hexano (50:50) como eluente. O fosfonato **23** foi obtido como um óleo (1,71 g, 38% de rendimento).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36 (5H, Ar); 5,20 (d, J = 4,1 Hz, 2H); 3,74 (d, $^3J_{H,P}$ = 11,1 Hz, 6H) 3,11 (qd, $^2J_{H,P}$ = 23,5 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7,3 Hz, 1H); 1,47 (dd, $^3J_{H,P}$ = 17,8 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7,3 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169,4; 135,5; 128,6; 67,3; 54,4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6,5$ Hz); 52,1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6,5$ Hz); 38,9 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 134$ Hz); 11,7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6,5$ Hz).

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3032, 2953, 2953, 1736, 1456, 1259, 1051, 1032, 831, 740, 613.

CCD: $R_f = 0,16$, AcOEt/Hexano (50:50); $R_f = 0,13$, AcOEt/Hexano (30:70).
Reveladores: luz UV e PMA.

5.2.2 Reação de Hidrogenólise

Preparação do Ácido 2-(dimetoxifosforil) propanóico 24

A uma suspensão de Pd/C 10 % (0,137 g, 0,129 mmol, 10 mol%) em AcOEt (12 mL) foi adicionado o fosfonoéster benzílico **23** (0,351 g, 1,29 mmol), a temperatura ambiente e sob agitação. A suspensão resultante foi mantida em atmosfera de H_2 (balão de H_2) por 3h, por TLC foi observado o consumo do éster. Após este período o Pd/C foi removido por filtração em celite, após algumas lavagens da celite com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida e o ácido **24** (0,222 g, 95%) foi obtido como um óleo.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,98 (s/l, 1H); 3,84 (dd, $^3J_{\text{H,P}} = 11$ Hz, $^5J_{\text{H,H}} = 2,7$ Hz, 6H); 3,11 (qd, $^2J_{\text{H,P}} = 23,5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7,2$ Hz, 1H); 1,44 (dd, $^3J_{\text{H,P}} = 18,3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7,2$ Hz, 3H).

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3412, 2912, 1726, 1458, 1302, 1232, 1175, 1049, 1024, 858, 822, 602, 488.

5.2.3 Reação de Hidrólise

Preparação do Ácido 2-(dietoxifosforil) propanóico 25

Uma solução do fosfonoéster etílico (1 g, 0,9 mL, 4,2 mmol) em água (1,6 mL) foi resfriada a 0 °C e tratada com NaOH aq. 10 N (0,44 mL, 4,4 mmol), sob agitação. Após 1 h a 0°C, a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 2,5 h, então foi resfriada novamente a 0°C e acidificada a pH 1 pela adição de HCl concentrado. O banho de gelo foi removido e a solução foi saturada com NaCl sólido. A mistura foi então extraída com DCM (3 x 5mL)⁴³. Os extratos combinados foram concentrados e um sólido incolor foi obtido após manter em freezer (-20 °C), obtendo-se o produto **25** como um sólido incolor (0,76 g, 3,6 mmol, 86 %).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,37 (s/l, 1H); 4,28-4,11 (m, 4H); 3,07 (dq, ²J_{H,P} = 23,9 Hz, ³J_{H,H} = 7,3 Hz); 1,50 – 1,37 (1,44) (dd, ³J_{H,P} = 18,0 Hz, ³J_{H,H} = 7,3 Hz, 3H), (t, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 6H) (sinais aparecem sobrepostos). Os dados espectroscópicos correspondem aos descritos na literatura⁴².

IV (pastilha de KBr) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3423, 2986, 2673, 1730, 1458, 1394, 1238, 1175, 1051, 1024, 858, 625.

CCD: R_f = 0,44 AcOEt/MeOH (2:1), Iodo/sílica gel e solução de KMnO₄ como reveladores.

5.2.4 Preparação da fosforana (reagente de Wittig)

Trifenil (1-etoxicarboniletil)fosforana 26

A trifenilfosfina (15,5 g, 59 mmol, 1 eq.) foi adicionada ao bromo-éster **22** (16,0 g, 88,5 mmol, 1,5 eq.), a mistura foi aquecida a 60°C, na ausência de solvente, e mantida sob agitação e atmosfera de argônio durante a noite. Um sólido branco (sal brometo de fosfônio, P.F. 117-119°C) foi obtido, triturado e lavado com hexano. Este sólido foi seco e macerado. Após seco em alto-vácuo, o sólido foi dissolvido em DCM (75 mL) e adicionado lentamente a uma solução aquosa de NaOH (4,58 g em 150 mL de água) a 0°C. A mistura que foi se tornando amarela, foi mantida a temperatura ambiente após a adição do sal de fosfônio, por 1 h com agitação vigorosa. Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com DCM (30 mL). A fase orgânica combinada foi extraída com solução saturada de NaCl (2 x 75 mL). A fase orgânica foi então seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada usando rotaevaporação⁴⁴. O ílideo desejado **26** foi obtido como um sólido amarelo (19,65 g, 92%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,73-7,40 (m, 15 H), 4,06 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H minoritário), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H majoritário), 1,79 (s, 3 H minoritário), 1,62 (d, *J* = 16,7, 3H majoritário), 1,25 (t, *J* = 7,0, 3H minor), 0,45 (t, *J* = 7,0, 3H majoritário).

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3053, 2978, 1628, 1589, 1435, 1310, 1194, 1092, 750, 694, 519.

P.F. 147-149°C (não corrigido).

5.3 Compostos protegidos com o grupo Boc

5.3.1 Derivados da S-prolina

5.3.1.1 Reação de Proteção com o grupo Boc

Preparação da (S)-N-(terc-butoxicarbonil)-prolina

[(S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico 27]

Para a preparação deste composto, usou-se de um procedimento já descrito na literatura ⁴⁹. Dicarbonato de di-*terc*-butila (2,16 g, 9,9 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado a uma solução de S-prolina (1,00 g, 8,7 mmol, 1 eq.) em THF (6 mL) e uma solução aquosa de NaOH 2M (6 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante a noite (20h). O THF foi evaporado, e a mistura resultante foi lavada com Et₂O. A fase aquosa foi resfriada em banho de gelo e acidificada a pH 2-3 pela adição de de HCl concentrado, em seguida foi extraída com DCM (3 x 15 mL). A fase orgânica resultante da extração foi seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo a *N*-Boc-S-prolina **27** (1,61 g, 86%) como um sólido branco⁴⁷. Por CCD e RMN ¹H o produto foi puro o suficiente para a etapa seguinte sem necessidade de purificação.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ (ppm): 9,22 (*s*, 1H) 4,37–4,27 (*m*, 1H), 3,62–3,30 (*m*, 2H), 2,36–1,74 (conjunto de multipletos, 4H), 1,48-1,43 (dois singletos, 9H). Os dados espectroscópicos correspondem aos descritos na literatura.

CCD: R_f = 0,61 (EtOAc/AcOH 95:5).

Ponto de fusão: 133-135°C.

5.3.1.2 Reação de redução com $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Preparação do (S)-N-(terc-butoxicarbonil)-prolinol
[(S)-terc-butil 2-(hidroximetil)-pirrolina-1-carboxilato 28]

A uma mistura heterogênea de boroidreto de sódio (em pó, 0,282 g, 7,45 mmol, 1,6 eq.) em acetato de etila (4 mL) foi adicionado *N*-Boc-S-prolina **27** (1,00 g, 4,69 mmol, 1 eq.), em uma porção, mantendo a temperatura entre -5 a 0°C. Foi observada uma liberação de gás após a adição. Após isto, a mistura reacional foi agitada e mantida em atmosfera de argônio, mantendo a temperatura entre -5 e 0 °C, depois de 1h, o trifluoreto de boro eterado (1,2 mL, 9,3 mmol, 2 eq.) foi adicionado gota a gota (durante 15 min) mantendo a temperatura do banho entre -5 e 0°C. A mistura resultante foi agitada por 2h em atmosfera de argônio na mesma temperatura e a reação foi finalizada pela adição lenta de NaOH 0,5 M (6 mL), em banho de gelo. A mistura resultante foi aquecida a 45°C com agitação vigorosa por 10 min, para fornecer duas fases claras as quais foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10mL). Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução NaCl 5% (10 mL) e NaCl saturado (10 mL)⁴⁸. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo. Obteve-se então o produto **28** como um óleo que se torna um sólido branco após manter em *freezer* a -20°C (1,32 g, 88% de rendimento).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 9,22 (s/l, 1H) 4,37-4,27 (m, 1H), 3,62-3,30 (m, 2H), 2,36-1,74 (conjunto de multipletos, 4H), 1,48-1,43 (dois singletos, 9H).

IV (pastilha de KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3435, 2978, 2872, 1664, 1406, 1130, 1057, 908, 575.

CCD: R_f = 0,28, AcOEt/Hexano (50:50).

5.3.1.3 Oxidação de Parikh-Doering

Preparação do (S)-N-(terc-butoxicarbonil)-prolinal

[(S)-terc-butil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato 29]

Uma solução do álcool (0,72 g, 3,6 mmol, 1 eq.) em 18 mL de DCM/DMSO (5:1) foi resfriada a 0°C e a esta solução foi adicionada trietilamina (5 mL, 36 mmol, 10 eq.), em seguida foi adicionado SO₃·Py (2,29 g, 14,4 mmol, 4 eq.) em uma porção. A mistura reacional resultante foi agitada a 0°C por 6 h, o consumo do álcool foi acompanhado por CCD. Ao final da reação, a mistura foi particionada com a adição de uma solução aquosa saturada de (20 mL) NaHCO₃ e (20 mL) hexano/Et₂O (2:1). A fase aquosa foi extraída com hexano/Et₂O (2:1) (3 x 25 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa de NaH₂PO₄ 1M (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Após isto, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel⁴⁹ (30% AcOEt/hexano como eluente), e o produto **29** foi obtido como um óleo amarelo pálido (0,54 g, 75% de rendimento).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ (ppm): 9,56 (s, CHO, minoritário), 9,46 (d, *J* = 3 Hz, CHO, majoritário) (1H); 4,23 (m, CH, minoritário), 4,07 (m, CH, majoritário) (1H); 3,51 (m, majoritário e minoritário, C(CH₂)N (2H); 2,20-1,80 (m, majoritário e minoritário, C(CH₂)C e N(CH)C, 5H), 1,48 (s, C(CH₃)₃, minoritário), 1,42 (s, C(CH₃)₃, majoritário) (9H).

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2974, 2710, 1736, 1695, 1398, 1167, 771, 739, 611.

CCD: R_f = 0,49, AcOEt/Hexano (50:50); R_f = 0,25, AcOEt/hexano (20:80); KMnO₄ como revelador.

5.3.2 Reação de olefinação

5.3.2.1 Reação de Horner-Wadsworth-Emmons

(S)-terc-butil 2-(3-(benziloxi)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)pirrolidina-1-carboxilato **30**

30

A uma suspensão de NaH (dispersão 60% em óleo mineral, 7,8 mg, 0,195 mmol, 1,6 eq.) em THF seco (0,5 mL) foi adicionada uma solução do fosfonato **23** (33 mg, 0,121 mmol, 1,02 eq.) em THF seco (0,3 mL) mantendo agitação sob atmosfera de argônio e a 0°C. Após 30 min nesta temperatura, a mistura reacional foi resfriada a -76°C para adição da solução do aldeído **29** (23,6 mg, 0,118 mmol, 1 eq.) em THF seco (0,3 mL). Após a adição do aldeído, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2h. O material de partida não foi totalmente consumido. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (1,5 mL). A fase aquosa foi então extraída com DCM (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, AcOEt/hexano (20:80) como eluente. O produto **30** foi obtido como um óleo incolor (8,4 mg, 20% de rendimento). Por CCD foi observado um isômero majoritário e não é possível afirmar a proporção *E/Z* pelas análises realizadas (foi obtido apenas o espectro de RMN ¹H e para uma pequena quantidade de amostra).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de isômeros *E*, mistura de rotâmeros), δ (ppm): 7,39-7,32 (m, 5H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,61-4,42 (m, 1H), 3,54-4,32 (m, 2 H), 2,25-1,60 (conjunto de sinais, multipletos e singleto, 7H), 1,38(s, 9H).

Ácido (S)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-metilacrílico **32 e **31****

Foi preparada uma solução do fosfonato **25** (0,21 g, 1,0 mmol, 1 eq) em THF seco (3 mL), esta solução foi resfriada a -60°C (banho de N_2 líquido/hexano) e *n*-BuLi (1,33 M, 1,6 mL, 2,1 mmol, 2,1 eq) foi adicionado lentamente, sob agitação e atmosfera de argônio. Após 30 min, uma solução do aldeído **29** (0,20 g, 1,0 mmol, 1 eq) em THF seco (2 mL) foi adicionada lentamente, a mistura reacional resultante foi mantida a -60°C por mais 1h. Após este período o banho foi removido (deixou-se a mistura reacional à temperatura ambiente), manteve-se a agitação e a atmosfera de argônio por 3h adicionais. Então, foi adicionada água (5 mL), as fases foram separadas, a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa da NaHCO_3 10% (2 x 5 mL). A fase aquosa foi então acidificada com HCl 12M até pH 3,5 e extraída com Et_2O (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida⁵². O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica, eluente AcOEt/hexano (50:50). O produto foi obtido como um óleo (0,19 g, 75% de rendimento para a mistura de isômeros *E,Z*, os ácidos α,β -insaturados **32** e **31**, respectivamente).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de isômeros *E* e *Z*, mistura de rotâmeros), proporção *E/Z* (72:28) δ (ppm): 6,76 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,9$ Hz, 1H, isômero *E*), 5,44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10,5$ Hz, 1H, isômero *Z*), 4,52 (m, 1H do isômero *E*, 1H do isômero *Z*), 3,40 (m, 2H do isômero *E*, 2H do isômero *Z*), 2,27-1,60 (conjunto de sinais sobrepostos, multipletos e singletos, 7 H para cada isômero, *E* e *Z*), 1,47-1,41 (conjunto de singletos, 9H para cada isômero, *E* e *Z*).

Isômero *E* (mistura de rotâmeros). δ (ppm): 6,76 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,9$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Isômero *Z* (mistura de rotâmeros). δ (ppm): 5,44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10,6$ Hz, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 3,40 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6,6$ Hz), 2,14 (m, 1H), 1,98 (dois singletos, 3H), 1,92-1,63 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de isômeros (*E* e *Z*) e mistura de rotâmeros) δ (ppm): 172,8, 154,5, 145,8, 133,2, 79,7, 55,4, 46,5, 32,2, 28,4, 23,9, 20,7, 14,1, 12,1.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3074, 2974, 1693, 1657, 1418, 1396, 1167, 608.

CCD: R_f = 0,35 (para o isômero *E*) e R_f = 0,41 (para o isômero *Z*), AcOEt/hexano (50:50).

5.3.2.2 Reação de Wittig (preparação do éster α,β -insaturado **33**)

(*S*)-terc-butil 2-(3-etoxi-2-metil-3-oxoprop-1-enil)pirrolidina-1-carboxilato **33**

A uma solução do aldeído **29** (1 g, 5 mmol, 1 eq) em DCM (25 mL) foi adicionado a fosforana **26** (2,05 g, 5,7 mmol, 1,1 eq), após a adição da fosforana a solução ficou amarela. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 8 h, tempo determinado pelo consumo do aldeído, a reação foi monitorada por CCD. Então o solvente foi removido sob pressão reduzida e produto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, 15% AcOEt/hexano foi usado como eluente. O produto desejado **33** foi obtido como um óleo amarelo pálido (1,35 g, 93% de rendimento).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de isômeros *E* e *Z* e rotâmeros) δ (ppm): 6,62 (d, J = 8,8 Hz, isômero *E*, 1 H); 5,85 (d, J = 7,8 Hz, isômero *Z*, minoritário); 4,67-4,40 (m, 1H); 4,25-4,07 (q, J = 7 Hz, 2H); 3,58-3,33 (m, 2 H), 2,33-1,58 (sobreposição de sinais, 7 H); 1,41 (s, 9H); 1,29 (t, J = 7 Hz, 3H).

CCD: R_f = 0,43, 30% AcOEt/hexano. R_f = 0,34, 20% AcOEt/hexano. KMnO_4 e UV como reveladores.

5.3.3 Reação de hidrogenação

5.3.3.1 Método H_2 -Pd/C

Ácido 3-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2- metilpropanóico **34**

A uma solução da mistura das olefinas **31** e **32** (80 mg, 0,31 mmol) em AcOEt (3 mL), foi adicionado Pd/C 10% (35 mg, 10 mol%). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 (pressão de um balão). O consumo da olefina foi acompanhado por TLC, sendo que esta é sensível à luz ultravioleta (revela quando exposta a esta luz em câmara de U.V.), diferente do produto de hidrogenação. Ao final da reação, o Pd/C foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo incolor como produto **34** (75 mg, 93% de rendimento para a mistura de diastereoisômeros).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros) δ (ppm): 4,26-4,03 (m, 2H), 3,13- 3,06 (m, 1H), 2,56-2,37 (m, 1H), 1,86-1,25 (conjunto de sinais, sobreposição de multipletos e singleto, 15H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros) δ (ppm): 181,8; 67,0; 55,4; 40,5; 39,2; 37,0; 33,4; 30,8; 29,8; 28,4; 26,8; 26,6; 17,9; 16,9.

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3344, 2974, 1707, 1410, 1171, 733, 609.

CCD: $R_f = 0,38$ e $R_f = 0,29$, AcOEt/hexano (50:50). $KMnO_4$ como revelador.

5.3.3.2 Método boreto de níquel (Ni_2B)

(2S)-terc-butil 2-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidina-1-carboxilato **35**

Uma solução da olefina **33** (1,35 g, 4,75 mmol, 1 eq) em THF/MeOH (2:7) (5,3 mL/18,7 mL) foi resfriada a 0°C em banho de gelo/água, a esta solução foi adicionado $NiCl_2$ (hexaidratado, 1,13 g, 4,75 mmol, 1 eq) em seguida foi adicionado $NaBH_4$ (0,721 g, 19,05 mmol, 4 eq, em quatro porções). Enquanto foi feita a adição de $NaBH_4$, a mistura reacional foi mantida em banho de gelo, após isto, a mistura de coloração preta foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Para isolar o produto, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e material resultante foi suspenso em Et_2O e filtrado em celite. O solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, 20% AcOEt/hexano foi usado como eluente. O produto **35** (mistura de diastereoisômeros) foi obtido como um óleo amarelo pálido (1,28 g, 94% de rendimento).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros) δ (ppm): 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,98-3,71 (m, 1H); 3,51-3,19 (m, 2H); 2,64-2,31 (m, 2 H); 2,18-1,6 (sobreposição de sinais, multipletos, 5H); 1,47 (s, 9H); 1,29-1,18 (sobreposição de d, $J = 7$ Hz, e t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros) δ (ppm): 154,9; 60,5; 55,7; 46,2; 37,4; 31,2; 28,9; 23,3; 17,8; 14,5.

CCD: $R_f = 0,37$ (20% AcOEt/hexano). $KMnO_4$ com revelador (o produto não é sensível à luz UV).

5.3.4 Reação de hidrólise

Ácido 3-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2- metilpropanóico **34**

A uma solução do éster **35** (1,2 g, 4,3 mmol) em MeOH (22 mL) foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 10% (22 mL) em banho de gelo. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 h, o consumo do éster foi verificado por CCD. Após este período, o MeOH foi removido por rotaevaporação e a fase aquosa foi lavada com Et₂O, após as lavagens a fase aquosa foi acidificada a pH 2 com HCl concentrado (12M) em banho de gelo. A fase aquosa acidificada foi extraída com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica resultante das extrações foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto **34** foi obtido como um óleo (1,08 g, 97% de rendimento). Não foi necessária a purificação por coluna cromatográfica, o produto obtido mostrou pureza suficiente para a etapa seguinte, o que foi determinado por RMN.

O ácido **34** também foi obtido a partir do éster **36** com 94% a partir do mesmo procedimento de hidrólise descrito anteriormente.

5.3.5 Preparação da diazocetona 37

(2S)-terc-butil 2-(4-diazo-2-metil-3-oxobutil)pirrolidina-1-carboxilato 37

5.3.5.1 Procedimento A: ativação via anidrido misto

O ácido carboxílico **34** (100 mg, 0,39 mmol, 1 eq) foi dissolvido em THF (3 mL) e resfriado a -10°C , sob agitação e atmosfera de argônio. Trietilamina (0,17 mL, 1,25 mmol, 3 eq) foi adicionada seguida da adição gota a gota de cloroformato de isobutílica (65,3 μL , 0,50 mmol, 1,3 eq), com isso foi formado um sólido branco (o sal cloreto de trietilamônio). A mistura reacional foi então agitada a -10°C , mantendo atmosfera de argônio e a agitação, e uma solução de diazometano em éter foi adicionada em uma porção (10 mL de uma solução 0,4 M, 4 mmol, 10 eq). Observando a coloração amarelada da mistura reacional resultante da adição de diazometano, esta coloração é característica e indica o excesso de diazometano em solução. Após isto, o banho foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente e agitada por 18 h. Após este período a reação foi finalizada com a adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 mL) e as fases resultantes foram separadas. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x 10 mL), a fase orgânica resultante das extrações foi lavada com água (1x 10 mL), com solução aquosa saturada de NaCl (1x 10 mL), e então foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida⁵⁹. O material bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando AcOEt/hexano (30:70) como eluente. O produto desejado, a diazocetona **37**, foi obtido como um óleo amarelo (35,3 mg, 32% de rendimento para a mistura de diastereoisômeros). O éster metílico foi obtido como um óleo (42,8 mg, 41% de rendimento para a mistura de diastereoisômeros).

Observação: os experimentos realizados com cloroformato de etila seguiram este procedimento, simplesmente pela substituição do cloroformato de isobutílica pelo cloroformato de etila.

5.3.5.2 Procedimento B: ativação via cloreto de ácido

B1- em DCM

A uma solução do ácido **34** (0,302 g, 1,17 mmol, 1 eq) em DCM seco (6 mL), foi adicionado cloreto de oxalila (0,15 mL, 1,75 mmol, 1,5 eq) a 0°C e em seguida uma gota de DMF seco (catalisador), sob agitação e atmosfera de argônio. O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Após este período, o solvente, o excesso de cloreto de oxalila e o HCl formado foram removidos por evaporação sob pressão reduzida. Foi obtido um óleo amarelo e a este foi adicionado THF (6 mL), a solução resultante foi adicionada a uma solução de diazometano em éter (8,7 mL de uma solução 0,4 M, 3,48 mmol, 3 eq), a adição foi feita gota a gota. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Então, o solvente foi removido e produto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, AcOEt/hexano (30:70) como eluente. O produto desejado **37** foi obtido como um óleo amarelo (49,2 mg, 15% de rendimento para a mistura de diastereoisômeros).

B2- em benzeno

Uma solução do ácido carboxílico **34** (150 mg, 0,58 mmol, 1 eq) em benzeno seco (0,5 mL) foi resfriada a 0°C e o cloreto de oxalila (147 µL, 1,74 mmol, 3 eq) foi adicionado. Após a completa adição do cloreto de oxalila, a mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente sob agitação durante a noite (12 h). Após este, o benzeno, o excesso de cloreto de oxalila e o HCl formado foram removidos por rotaevaporação sob pressão reduzida. Ao óleo obtido foi adicionado THF (0,5 mL), a solução resultante foi resfriada a 0°C e uma solução de diazometano (4,4 mL de uma solução 0,4 M em Et₂O, 1,76 mmol, 3 eq) foi adicionada. Nestas condições o produto desejado **37** não foi obtido.

5.3.5.3 Procedimento C: ativação via cloreto de ácido (método Vilsmeier-Haack)

A uma solução de DMF seco (45 μ L, 0,58 mmol, 1 eq) em DCM seco (4,2 mL) a 0°C, foi adicionado cloreto de oxalila (49 μ L, 0,58 mmol, 1 eq). Um precipitado branco foi formado. Piridina (47 μ L, 0,58 mmol, 1 eq) foi adicionada gota a gota à mistura reacional; o precipitado foi dissolvido e a solução tornou-se amarela. O ácido carboxílico **34** (150 mg, 0,58 mmol, 1eq) em DCM (2 mL, o mínimo para dissolver) foi então adicionado à solução. A solução resultante foi agitada sob atmosfera de argônio a 0°C por 30 min⁷³. Após este período, em uma porção foi adicionada solução de diazometano 0,4 M em Et₂O (4,5 mL, 1,74 mmol, 3 eq) a 0°C, a mistura reacional foi então agitada por 1h e 30 min nesta temperatura e por mais 2 h à temperatura ambiente. Ao final, o material bruto foi concentrado por rotaevaporação sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia *flash*, AcOEt/hexano (30:70) como eluente. O produto **37** foi obtido como um óleo amarelo, 29,7 mg, com 18 % de rendimento para a mistura de diastereoisômeros. Foi obtido como produto lateral 85,4 mg do éster metílico **35** (54 %), foram obtidos produtos laterais não identificados e que não foram quantificados.

Esta reação também foi repetida algumas vezes, um rendimento melhor foi obtido, 26% para a diazocetona **37**, porém numa escala bem menor, 0,27 mmol (70 mg do ácido carboxílico **34**).

5.3.5.4 Procedimento D: ativação via fosfônio de acila

A uma solução de PPh₃ (82,5 mg, 0,31 mmol, 1 eq) e ácido carboxílico **34** (80,6 mg, 0,31 mmol, 1 eq) em THF seco (0,3 mL) a 0°C, uma solução de NBS (61,1 mg, 0,34 mmol, 1,1 eq) em THF seco (1,6 mL) foi adicionada lentamente (durante um período de aproximadamente 30 min). A mistura reacional resultante foi agitada sob atmosfera de argônio por 15 min a 0°C, em seguida a agitação foi mantida à temperatura ambiente por 15 min adicionais. A mistura foi novamente resfriada a 0°C. Então, uma solução de diazometano 0,4 M em éter (3,9 mL, 1,55 mmol, 5 eq) foi adicionada em uma porção. Foi observada a liberação de gás nitrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante a noite (14 horas). Por CCD, não foi observada a formação do produto **37** desejado, apenas o éster metílico **35** e subprodutos não caracterizados. O

procedimento para o isolamento da reação: após deixar a mistura reacional sob agitação, o solvente foi removido e o material foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel⁵⁸.

5.3.5.5 Procedimento E: ativação via “éster ativado”

O CDI (64,7 mg, 0,40 mmol, 1,2 eq) foi adicionado em uma porção a uma solução do ácido carboxílico **34** (85,4 mg, 0,33 mmol, 1 eq) em THF seco (1,5 mL), em atmosfera de argônio. A suspensão resultante foi aquecida até refluxo por 2h. Após este período, a mistura reacional foi permitida chegar à temperatura ambiente e então resfriada a 0°C, seguida da adição de solução de diazometano 0,4 M em éter (2,9 mL, 1,16 mmol, 3,5 eq). Após a adição do diazometano, a mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente sob agitação durante 20 h, porém o produto desejado **37** não foi formado (constatação feita por CCD). O isolamento da reação foi feito com a evaporação do solvente, em seguida o material foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel. Apenas foi observada a formação do éster metílico **35**.

5.3.5.6 Procedimentos empregando TMSCHN₂

a. Ativação do ácido carboxílico via anidrido misto

Cloroformato de isobutila (86 µL, 0,67 mmol, 1,3 eq) foi adicionado a uma solução do ácido carboxílico **34** (0,132 mg, 0,51 mmol, 1 eq) e trietilamina (0,21 mL, 1,55 mmol, 3 eq) em THF (2,6 mL) a -10°C, a mistura reacional foi agitada nessa temperatura por 1 h, sob atmosfera de argônio. O precipitado branco formado, Et₃NH⁺Cl⁻, foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. Acetonitrila (0,5 mL) e THF (0,5 mL) foram adicionados ao filtrado, à solução resultante foi adicionado TMSCHN₂ (0,76 mL de uma solução 2M em hexanos, 1,53 mmol, 3 eq) a 0°C. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 24 h sob agitação. Após este período, Et₂O (5 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com solução aquosa de ácido cítrico 10%, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl (4 mL cada). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi

removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando AcOEt/hexano (30:70) como eluente. O produto **37** foi como um óleo amarelo (9,8 mg, 7 % para a mistura de diastereoisômeros).

Observação: este procedimento foi usado para a preparação da diazocetona **37** a partir da ativação com cloroformato de etila. O tempo foi aumentado para 45 h e o produto **37** foi obtido com 12 % de rendimento. Este procedimento foi baseado em um experimental descrito na literatura⁶⁰.

b. Ativação do ácido carboxílico via cloreto de ácido

Uma solução do ácido carboxílico **34** (150 mg, 0,58 mmol, 1 eq) em benzeno seco (0,5 mL) foi resfriada a 0°C e o cloreto de oxalila (147 µL, 1,74 mmol, 3 eq) foi adicionado. Após a completa adição do cloreto de oxalila, a mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente sob agitação durante a noite (12 h). Após este, o benzeno, o excesso de cloreto de oxalila e o HCl formado foram removidos por rotaevaporação sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em THF (0,6 mL) e CH₃CN (0,6 mL), a solução foi então resfriada a 0°C e o TMSCHN₂ (0,88 mL de uma solução 2M em hexanos, 1,74 mmol, 3 eq) foi adicionado. Nestas condições, foi obtida uma mistura complexa de produtos.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,56, 5,28 (dois s/, 1H); 4,00-3,75 (m, 1 H), 3,50-3,20 (sobreposição de sinais, m, 3H), 2,50-2,25 (m, 2H), 2,20-1,5 (sobreposição de sinais, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 7 Hz, 3H) .

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3082, 2933, 2102, 1691, 1645, 1394, 1365, 1171.

CCD: R_f = 0,42 e R_f = 0,51, AcOEt/hexano (50:50). UV e KMnO₄ como reveladores.

5.3.6 Reação de ciclização via diazocetona **37**

*Trifluoracetato de (8a*S*)-7-metil-6oxooctaidro-1*H*-indolizínio **38***

A diazocetona **37** (28,4 mg, 0,1 mmol) foi dissolvida em DCM (23 mL), a solução foi resfriada a -78°C. Ácido trifluoracético (2,2 mL) foi adicionado gota a gota e então a mistura reacional foi agitada sob atmosfera de argônio por 2 h. Após este período o solvente e o excesso de ácido trifluoracético foram removidos por rotaevaporação sob pressão reduzida⁵⁹. O produto **38** foi obtido como sal de trifluoroacetato (26,7 mg, rendimento bruto quantitativo, 100%). Para auxiliar na remoção do excesso de ácido trifluoracético, benzeno seco foi adicionado, em seguida foi evaporado (3x). Pelos dados de RMN, o produto foi obtido, porém com impurezas, dessa forma o rendimento real deve ser considerado menor. O espectro mostrou uma mistura complexa.

Observação: tempo de reação descrito na literatura 5 min⁵⁹.

5.3.7 Preparação do ílideo β -ceto sulfoxônio **39**

O CDI (77 mg, 0,47 mmol, 1,2 eq) foi adicionado em uma porção a uma solução do ácido carboxílico **34** (0,1 g, 0,39 mmol, 1 eq) em THF seco (1,4 mL), em atmosfera de argônio. A suspensão resultante foi aquecida até refluxo por 2h. Em outro balão, NaH dispersão 60% em óleo mineral (32 mg, 0,79 mmol, 2 eq) foi resfriado a 0°C e o DMSO (1 mL) foi adicionado em uma porção, houve liberação de gás e uma suspensão branca foi formada, então o iodeto de trimetilsulfoxônio (0,17 g, 0,79 mmol, 2 eq) também foi adicionado em uma porção, tornando a mistura amarela. A solução do ácido ativado, preparada anteriormente, foi resfriada à temperatura ambiente e transferida lentamente via cânula para a mistura contendo o metilídeo de dimetilsulfoxônio, também à temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação e atmosfera de argônio por 3h. Após este período, a mistura foi vertida em água (2 mL) e extraída com AcOEt (3 x 5 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado por rotaevaporação sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um semi-sólido, após mantendo em alto-vácuo (97 mg, 74 % de rendimento). Não foi necessária a purificação por coluna cromatográfica, o ílideo β -ceto sulfoxônio **39** foi obtido com pureza suficiente para a etapa seguinte.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros) δ (ppm): 4,57 (minoritário), 4,37 (majoritário) (dois singletos, 1H); 3,50-3,25 (sobreposição de sinais, multipeto e singleto, 7 H); 3,20-3,00 (m, 2H); 2,25-2,20 (m, 1 H); 1,50-1,20 (sobreposição de sinais, multipletos e singleto, 15 H); 1,06 (d, J = 7 Hz, 3 H).

CCD: R_f = 0,39 e 0,32, 10% MeOH/AcOEt. Luz UV (composto sensível à luz) e KMnO₄ como reveladores.

5.3.8 Preparação da α -clorocetona **40** a partir do ílideo β -ceto sulfoxônio **39**

(2S)-terc-butil 2-(4-cloro-2-metil-3-oxobutil)pirrolidina-1-carboxilato **40**

Uma solução do ílideo β -ceto sulfoxônio **39** (0,31 g, 0,93 mmol, 1 eq) em THF seco (5 mL) foi resfriada a 0°C, e a esta foi adicionado cloreto de lítio (45,5 mg, 1,07 mmol, 1,15 eq) e ácido metanossulfônico (70 μ L, 1,08 mmol, 1,16 eq). A suspensão resultante foi aquecida lentamente, e então mantida sob refluxo por 2,5 h. Após este período, a reação foi finalizada pela adição de água (6 mL). As fases foram separadas e 2:1 hexano/AcOEt (10 mL) foi adicionado. Para remover o DMSO, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (8 mL), água (2 x 8 mL) e por fim, com solução aquosa saturada de NaCl (8 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida⁶². O material resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, eluente AcOEt/hexano (20:80). O produto **40** foi obtido como um óleo incolor que ao manter em freezer, -20°C se torna sólido branco, porém de baixo ponto de fusão e à temperatura ambiente se mantém como um óleo (0,19 g, 70% de rendimento).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros com mistura de rotâmeros) δ (ppm): 4,53, 4,43, 4,16 (singletos, 2 H); 3,20-3,00 (m, 2H); 1,90-1,81 (m, 1H); 1,75-1,30 (sobreposição de sinais, multipletos e singlete, 15 H); 1,13 (d, J = 7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205,0; 55,6; 55,0; 47,4; 46,0; 41,7; 40,7; 38,3; 31,2; 28,5; 23,3; 18,0. (os sinais dos C quaternários não foram identificados).

IV (filme liquido sobre janela de Si) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2976, 2933, 2860, 1705, 1697, 1173, 773.

CCD: R_f = 0,48 e R_f = 0,52, 30% AcOEt/hexano. KMnO₄ como revelador.

5.3.9 Reação de ciclização a partir da α -clorocetona **40**

(8a*S*)-7-metilexaidroindolizin-6(1*H*)-ona **41**

5.3.9.1 Procedimento A

A uma solução da α -clorocetona **40** (44,9 mg, 0,155 mmol, 1 eq) em DCM (1 mL) em banho de gelo foi adicionado ácido trifluoracético (0,15 mL, 2 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min. Foi observada a remoção do grupo Boc. O solvente e o excesso de ácido trifluoracético foram removidos por rotaevaporação sob pressão reduzida. O óleo obtido foi então dissolvido em CH₃CN (17 mL) e à solução resultante foi adicionada DIPEA (diisopropiletilamina, 0,33 mL, 1,89 mmol) bem lentamente. Após agitação à temperatura ambiente por 28 h, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo remanescente foi particionado entre uma solução aquosa semi-saturada de K₂CO₃ e clorofórmio-metanol (90:10). A fase aquosa foi extraída com clorofórmio-metanol (90:10), a fase orgânica resultante das extrações foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida⁶⁴. O material bruto foi obtido como um óleo marrom (23,3 mg, correspondente a 98% de rendimento). Por CCD, aparentemente, o produto **41** foi degradado durante o procedimento de isolamento. O espectro de RMN ¹H mostrou uma mistura complexa de produtos.

5.3.9.2 Procedimento B

A uma solução da α -clorocetona **40** (40 mg, 0,138 mmol) em DCM (1 mL) em banho de gelo foi adicionado ácido trifluoracético (0,15 mL, 2 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 1 h. Foi observada a remoção do grupo Boc. O solvente e o excesso de ácido trifluoracético foram removidos por rotaevaporação

sob pressão reduzida. O óleo obtido foi então dissolvido em CH₃CN (3 mL) e à solução resultante foi tratada com K₂CO₃ (271 mg, 2 mmol)⁷⁴. Após 72 h à temperatura e sob agitação, a reação foi cessada, e obteve-se 19,8 mg de uma mistura complexa (analisada por CCD e RMN¹H).

5.3.9.3 Procedimento C

A uma solução de α -clorocetona **40** (48,1 mg, 0,17 mmol, 1eq) em MeOH (0,83 mL) foi adicionado cloreto de trimetilsilano (TMSCl, 105 μ L, 0,83 mmol, 5 eq) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 h. A reação foi finalizada com a adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ até pH >8 (medido pH 13). A mistura foi diluída com DCM, as duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com DCM. A fase orgânica resultante foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida⁷⁵. Produto **41** foi obtido como um óleo (15,5 mg, 0,101 mmol, 61% atribuído para a mistura de diastereoisômeros).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 3,51 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 3,07 (dt, J = 2,8 Hz, J = 8 Hz, 1 H); 2,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 2,63-1,63 (sobreposição de sinais, conjunto de multipletos, 6 H); 1,57-1,15 (sobreposição de sinais, conjunto de multipletos, 3 H); 1,11 (d, J = 6,4 Hz).

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2993, 2706, 1693, 1678, 1406, 1202, 829, 800, 719.

CCD: R_f = 0,36 e R_f = 0,12, 10% MeOH/AcOEt, KMnO₄ como revelador.

5.4 Compostos protegidos com o grupo Cbz

5.4.1 Derivados da Prolina

5.4.1.1 Reação de proteção da S-prolina com o grupo Cbz

S-(N-benziloxicarbonil)-prolina
[(S)-1-(benziloxicarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico 42]

42

A um balão foi adicionado 109 mL (0,217 mol) de uma solução aquosa de hidróxido 2 M and resfriado a -5°C em banho de gelo/NaCl. A esta solução aquosa foi adicionada a (S)-prolina (25,0 g, 0,217 mol) sob agitação vigorosa. A solução resultante foi mantida entre 0 e -5°C e foram adicionados gota a gota 37,5 mL (0,261 mol) o cloroformato de benzila e 76,0 mL (0,304 mol) de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 M. A adição foi feita durante 1 h com agitação vigorosa. A mistura reacional foi agitada por mais uma 1 h, mantendo a temperatura entre 0 to -5°C , então lavada com éter etílico (2 X 50 mL). A solução aquosa foi acidificada até pH 2 (resfriando em banho de gelo) pela adição de ácido clorídrico 6 M e mistura resultante foi saturada com sulfato de sódio e extraída com acetato de etila (3 X 100 mL). Os extratos foram combinados, a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, e evaporado sob pressão reduzida fornecendo um óleo incolor, o qual foi dissolvido em 50 mL de acetato de etila e diluído com 200 mL éter de petróleo. A cristalização da mistura resultante foi induzida pelo resfriamento em freezer (-20°C) e com a perturbação do sistema com o auxílio de um bastão de vidro. O sólido foi coletado por filtração e lavado com 20 mL de éter de petróleo⁶⁶. Após secar sob vácuo, o produto **42** foi obtido como um sólido branco (51 g, 94%). Ponto de fusão: $69-74^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 9,05 (sl, 1H); 7,36-7,30 (m, Ar, 5H); 5,21-5,10 (conjunto de singletos, 2H); 4,45-4,35 (m, 1H); 3,68-3,40 (m, 2H); 2,34-1,82 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H).

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3018, 1759, 1651, 1441, 1188, 1124, 758, 704.

CCD: R_f = 0,12, 50% AcOEt/hexano. UV e PMA como reveladores.

5.4.1.2 Reação de redução com $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

***S*-(*N*-benziloxicarbonil)-prolinol [(*S*)-benzil 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato **43**]**

A uma mistura heterogênea de boroidreto de sódio (em pó, 2,00 g, 53 mmol, 1,6 eq.) em acetato de etila (33 mL) foi adicionada a *N*-Cbz-*S*-prolina **42** (8,26 g, 33 mmol, 1eq.) em uma porção, mantendo a temperatura entre -5 a 0°C. Foi observada uma liberação de gás após a adição. Após isto, a mistura reacional foi agitada e mantida em atmosfera de argônio, mantendo a temperatura entre -5 e 0 °C, depois de 1h, o trifluoreto de boro eterado (8,2 mL, 66 mmol, 2 eq.) foi adicionado gota a gota (durante 15 min) mantendo a temperatura do banho entre -5 e 0°C. A mistura resultante foi agitada por 2h em atmosfera de argônio na mesma temperatura e a reação foi finalizada pela adição lenta de NaOH 0,5 M (48 mL), em banho de gelo. A mistura resultante foi aquecida a 45°C com agitação vigorosa por 10 min, para fornecer duas fases claras as quais foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 60 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução NaCl 5% (100 mL) e NaCl saturado (100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo. Obteve-se então o produto **43** como um óleo incolor (7,2 g, 92 % de rendimento)⁴⁸.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, Ar, 5H); 5,15 (s, 2H); 4,54-4,29 (m, 1H); 4,11-3,88 (m, 1H); 3,79-3,27 (sobreposição de

sinais, conjunto de multipletos, 4H); 2,11-1,47 (sobreposição de sinais, conjunto de multipletos, 4H).

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3412, 2955, 2879, 1693, 1421, 1105, 770, 698.

CCD: $R_f = 0,20$, 50% AcOEt/hexano. UV e PMA como reveladores.

Observação: O acetato de isopropila (do experimental original) foi substituído por acetato de etila seco. Este experimental foi usado para o aminoácido *S*-prolina protegido com Boc e com Cbz.

5.4.1.3 Oxidação de Swern

***S*-(*N*-benziloxycarbonil)-prolinal**

[(*S*)-benzil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato 44]

A uma solução de cloreto de oxalila (2,5 mL, 28,6 mmol, 1,12 eq) em diclorometano (120 mL) resfriada a -78°C foi adicionado lentamente 4,0 ml (56,4 mmol, 2,21 eq) de DMSO em diclorometano (6 mL), em atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 45 minutos antes da adição do álcool **43** 6,0 g (25,5 mmol) em diclorometano (7 mL). A adição do álcool **43** foi feita lentamente e a solução foi agitada a -78°C durante mais 1h30min. Então foi adicionada a trietilamina (18 mL, 128 mmol, 5,02 eq.). Depois de 1h a -78°C , a reação foi mantida a temperatura ambiente e agitada durante 20 minutos. Após este período HCl 1M (100 mL) foi adicionado, A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica combinada foi lavada com solução de NaHCO_3 (100 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido por

rotaevaporação sob pressão reduzida e o produto **44** foi obtido como um óleo (5,41 g, 91% de rendimento)⁶⁵.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ (ppm): 9,60 e 9,50 (dois dubletos, $J = 1,4$ Hz e $J = 2,2$ Hz, respectivamente); 7,37-7,30 (m, Ar, 5H); 5,17-5,13 (dois singletos, 2H); 4,35-4,17 (m, 1H); 3,68-3,45 (m, 2H); 2,30-1,73 (sobreposição de multipletos, 4H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ (ppm): 200,0; 136,2; 128,4-127,9; 67,2; 65,0; 46,9; 27,1; 24,0.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2953, 2810, 2712, 1734, 1697, 1416, 1356, 1121, 1101, 698.

CCD: $R_f = 0,17$, 30% AcOEt/hexano. UV e PMA como reveladores.

5.4.2 Reação de olefinação de Wittig (preparação do éster α,β -insaturado **45**)

A uma solução do aldeído (1,1 g, 4,7 mmol, eq) em DCM (20 mL), foi adicionado a fosforana (1,8 g, 4,9 mmol, 1,05 eq). A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 20h, pela CCD observou-se o consumo de todo o aldeído. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, 20% AcOEt/Hexano como eluente. O produto **45** foi obtido como um óleo amarelo pálido, 1,34 g (rendimento 90%). Por CCD observou-se a formação de um isômero majoritário. E por RMN, confirmou-se o produto majoritário como o isômero *E*.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,35-7,29 (m, Ar, 5H); 6,63-6,56 (m, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,73-4,48 (m, 1H); 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,64-3,42 (m, 2H); 2,29-1,59 (conjunto de multipletos e singletos, 7H); 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 155,1; 142,2; 128,7-123,16; 67,3; 61,0; 55,4; 47,2; 32,4; 24,4; 14,6; 12,6.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3065, 2978, 2957, 2876, 1707, 1655, 1412, 1256, 1176, 748, 698.

CCD: $R_f = 0,36$, 30% AcOEt/hexano. UV, PMA e KMnO_4 como reveladores.

5.4.3 Reação de hidrogenação do éster α,β -insaturado 45

(2S)-benzil 2-(3-etoxi-2-metil-3-oxopropil)pirrolidina-1-carboxilato 46

5.4.3.1 Procedimento A: Mg^0/MeOH

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (51 mg, 0,16 mmol, 1 eq) em MeOH seco (2,8 mL) sob atmosfera de argônio a 0°C foi adicionado Mg em pedaços (39 g, 1,6 mmol, 10 eq). A mistura reacional foi agitada a 0°C por 3 h e então, à temperatura ambiente por 3 h. AcOEt (6 mL) foi adicionado à mistura reacional e então resfriada a 0°C . Uma solução aquosa de HCl 1M (3,5 mL) resfriada em gelo foi adicionada à mistura e a mistura resultante extraída com AcOEt (3x 15mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com água e seco com MgSO_4 ⁶⁸. Após filtração em papel de filtro, o solvente foi removido fornecendo um óleo, o qual foi purificado por coluna cromatográfica, 30% AcOEt/hexano. O produto **46** foi obtido como um óleo (44 mg, 85% de rendimento).

5.4.3.2 Procedimento B: catalisador de Wilkinson/trietilsilano

O catalisador de Wilkinson (6,4 mg, 6,9 μmol , 4,4 mol%), e trietilsilano (161 μL , 1 mmol) foram adicionados a uma solução do éster α,β -insaturado **45** (50 mg, 0,158 mmol, 1 eq) em benzeno (0,8 mL). Após agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio por 24 h, a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica gel⁶⁹. O produto desejado **46** foi obtido como um óleo amarelo pálido (22,1 mg, 14% de rendimento).

5.4.3.3 Procedimento C: H_2 /catalisador de Wilkinson

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (50 mg, 0,158 mmol) em benzeno (0,8 mL) foi adicionado o catalisador de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 7,1 mg, 7,7 μmol , 5 mol%), a mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 (pressão de um balão duplo) por 72 h. O benzeno foi removido e ao resíduo foi adicionado Et_2O , um precipitado foi formado. O precipitado foi removido na purificação por coluna de cromatografia *flash*, 30% AcOEt /hexano foi usado como eluente. Porém praticamente todo o material de partida foi recuperado (48,6 mg), confirmado por RMN ^1H .

5.4.3.4 Procedimento D: H_2 /Pd

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (51 mg, 0,16 mmol) em MeOH (1,6 mL), foi adicionado Pd/C 10% (16,9 mg, 10 mol%). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 . A análise por CCD apontou a remoção do grupo Cbz e a formação do produto desejado **46**. Ao final da reação, após o consumo da olefina, o Pd/C foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt , após isto o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. O óleo amarelo escuro obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando como eluente 30% AcOEt seguido de MeOH . Obteve-se um óleo amarelo pálido como o produto desejado **46** (14,3 mg, 28 % de rendimento para a mistura de diastereoisômeros). O MeOH foi usado como eluente para recuperar o produto polar formado na reação que foi caracterizado como o produto de redução

sem o grupo Cbz, a partir da análise do espectro de RMN ^1H , porém não foi confirmado como um produto de reação de ciclização (outras análises seriam necessárias para esta afirmação).

5.4.3.5 Procedimento E: H_2/Rh

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (51,2 mg, 0,16 mmol) em MeOH (1,6 mL), foi adicionado Rh/C 5% (32,6 mg, 10 mol%). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 . Após 24 h catalisador foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Obteve-se praticamente apenas o material de partida, confirmado por análise de RMN ^1H .

Observação: Esta reação também foi avaliada usando AcOEt como solvente.

5.4.3.6 Procedimento F: H_2/Pt

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (50,4 mg, 0,159 mmol) em AcOEt (1,6 mL), foi adicionado Pt/C 10% (5 mg, 1,6 mol%). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 . Após 72 h catalisador foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Obteve-se praticamente apenas o material de partida, confirmado por análise de RMN ^1H .

5.4.3.7 Procedimento G: H_2/PtO_2

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (50 mg, 0,15 mmol) em EtOH (1,6 mL), foi adicionado PtO_2 (0,3 mg, 1 mol%). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 (pressão de um balão). Após 48 h catalisador foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Obteve-se praticamente apenas o material de partida, confirmado por análise de RMN ^1H .

Esta reação também foi avaliada usando 15 mol% de catalisador e MeOH como solvente, após 48 h de reação também não houve sucesso.

5.4.3.8 Procedimento H: H_2 / $Pd(OH)_2$

A uma solução do éster α,β -insaturado **45** (50 mg, 0,15 mmol) em EtOH (1,6 mL), foi adicionado $Pd(OH)_2$ (22 mg, 20 mol%). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 (pressão de um balão). Após 24 h catalisador foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. **Ocorreu a remoção do grupo Cbz e o produto desejado não foi obtido.**

5.4.3.9 Procedimento I: $NiCl_2 \cdot 6 H_2O/NaBH_4$

Uma solução do éster α,β -insaturado (0,51 g, 1,6 mmol, 1 eq) em THF/MeOH (2:7) (8 mL) foi resfriada a 0°C em banho de gelo/água, a esta solução foi adicionado $NiCl_2$ (hexaidratado, 0,86 g, 3,6 mmol, 2,25 eq) em seguida foi adicionado $NaBH_4$ (em quatro porções, uma a cada 1h e deve ser lenta, 0,48 g, 12,7 mmol, 7,9 eq). Enquanto foi feita a adição de $NaBH_4$, a mistura reacional foi mantida em banho de gelo, após isto, a mistura de coloração preta (formação do precipitado preto, boreto de níquel) foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. Para isolar o produto, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e material resultante foi suspenso em Et_2O e filtrado em celite. O solvente foi removido e o produto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, 30% AcOEt/hexano foi usado como eluente. O produto (mistura de diastereoisômeros) foi obtido como um óleo amarelo pálido (0,41 g, 79 % de rendimento).

5.4.3.10 Procedimento J: $CuCl/NaBH_4$

$NaBH_4$ foi adicionado em quatro porções (24,5 mg, 0,653 mmol, 4,1 eq) a cada 30 min a uma solução de $CuCl$ (25,4 mg, 0,257 mmol, 1,6 eq) e **45** (50,6 mg, 0,159 mmol, 1 eq) em MeOH (0,5 mL) a 0°C⁶⁷. Nessa temperatura não houve consumo do material de partida, portanto, a mistura reacional foi mantida em

agitação à temperatura ambiente por mais tempo. Sem sucesso, o produto desejado **46** não foi obtido nestas condições.

5.4.3.11 Procedimento K: $\text{CuBr}/\text{NaBH}_4$

Procedimento semelhante ao descrito em 5.4.3.9 (procedimento J, usando $\text{CuCl}/\text{NaBH}_4$). A substituição de CuCl por CuBr também não levou ao produto desejado.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm): 7,35-7,30 (m, Ar, 5H); 5,13 (s, 2H); 4,25-3,80 (m, 2H); 3,75-3,25 (sobreposição de sinais, m e q, 3H); 2,75-2,30 (m, 1H); 2,25-1,5 (sobreposição de sinais, 6H); 1,48-1,00 (sobreposição de sinais, d e t, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm): 155,4; 128,4; 67,0; 60,6; 55,8; 46,5; 39,0; 37,3; 31,2; 23,6; 17,9; 14,5.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2975, 1731, 1699, 1412, 1358, 1186, 1101, 699.

CCD: $R_f = 0,50$, 50% AcOEt /hexano. UV, PMA e KMnO_4 como reveladores.

5.4.4 Reação de hidrólise

Ácido 3-((S)-1-(benziloxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-metilpropanóico 47

47

A uma solução do éster **46** (0,39 g, 1,2 mmol) em EtOH (8 mL) foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 10% (4 mL) em banho de gelo. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante a noite, o consumo do éster foi verificado por CCD. Após este período, o EtOH foi removido por rotaevaporação e a fase aquosa foi lavada com Et₂O, após as lavagens a fase aquosa foi acidificada a pH 2 com HCl concentrado (12M) em banho de gelo. A fase aquosa acidificada foi extraída com AcOEt (2 x 20 mL). A fase orgânica resultante das extrações foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto **47** foi obtido como um óleo (0,33 g, 92% de rendimento). Não foi necessária a purificação por coluna cromatográfica, o produto obtido mostrou pureza suficiente para a etapa seguinte, o que foi determinado por RMN. A análise de RMN também confirmou a mistura de diastereoisômeros.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, Ar, 5H); 5,15 e 5,12 (dois singletos, 2H); 4,18-3,88 (m, 1H); 3,62-3,28 (m, 2H); 2,73-2,40 (m, 1H); 2,30-1,57 (sobreposição de sinais, 7H); 1,47-1,03 (sobreposição de d, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm): 182,2; 128,4; 123,1; 67,3; 56,2; 46,6; 40,1; 38,8; 37,2, 31,2; 23,6; 17,7.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3192, 2972, 2852, 1703, 1676, 1456, 1416, 1111, 698.

CCD: R_f = 0,19, 50% AcOEt/hexano. UV e KMnO₄ como reveladores.

Ácido (S)-3-(1-(benziloxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-metilacrílico 48

A hidrólise do éster α,β -insaturado **45** foi realizada da mesma maneira usada para os outros ésteres. O ácido α,β -insaturado **48** (isômero *E*) foi obtido com 94% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,35-7,29 (m, Ar, 5H); 6,83-6,67 (m, 1H), 5,25-4,95 (conjunto de singletos, 2H); 4,77-4,47 (m, 1H); 3,69-3,40 (m, 2H); 2,35-1,52 (sobreposição de sinais, 7 H).

IV (filme líquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3175, 2980, 2937, 1715, 1666, 1437, 1358, 1184, 1136, 741.

Ponto de fusão: 73-75 °C.

CCD: $R_f = 0,31$, 50% AcOEt/hexano. UV e KMnO_4 como reveladores.

5.4.5 Preparação do ílideo β -ceto sulfoxônio 49

O CDI (0,28 g, 1,75 mmol, 1,2 eq) foi adicionado em uma porção a uma solução do ácido carboxílico (0,42 g, 1,44 mmol, 1 eq) em THF seco (7 mL), sob agitação e atmosfera de argônio. A suspensão resultante foi aquecida até refluxo por 2h. Em outro balão, NaH dispersão 60% em óleo mineral (69 mg, 2,9 mmol, 2 eq) foi resfriado a 0°C e o DMSO (4 mL) foi adicionado em uma porção, houve liberação de

gás e uma suspensão branca foi formada, então o iodeto de trimetilsulfoxônio (0,64 g, 2,9 mmol, 2 eq) também foi adicionado em uma porção, tornado a mistura amarela. A solução do ácido ativado, preparada anteriormente, foi resfriada à temperatura ambiente e transferida lentamente via cânula para a mistura contendo o metilídeo de dimetilsulfoxônio, também à temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi mantida sob agitação e atmosfera de argônio por 3h. Após este período, a mistura foi vertida em água (10 mL) e extraída com AcOEt (3 x 25mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado por rotaevaporação sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um semi-sólido, após mantendo em alto-vácuo (0,48 g, 90 % de rendimento). Não foi necessária a purificação por coluna cromatográfica, o ilídeo β-ceto sulfoxônio **49** foi obtido com pureza suficiente para a etapa seguinte.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros

e rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, Ar, 5H); 5,13 (s, 2H);

4,59-3,94 (conjunto de sinais, 1H); 3,65-3,09 (sobreposição

de singletos e multipeto, 9H); 2,41-1,59 (sobreposição de sinais, 6H); 1,19-0,95 (sobreposição de dubletos, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm):

194,7; 155,2; 137,3; 128,5; 123,2; 68,4; 66,8; 56,2; 46,4; 42,4; 39,2; 30,8; 30,2; 24,0; 23,3; 19,6; 18,5.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2924, 2854, 1693, 1553, 1458,

1414, 1182, 752, 698.

CCD: R_f = 0,14, 10% MeOH/AcOEt. UV e PMA como reveladores.

5.4.6 Preparação da α -clorocetona **50**

(2S)-benzil 2-(4-cloro-2-metil-3-oxobutil)pirrolidina-1-carboxilato **50**

5.4.6.1 A partir do ílideo β -ceto sulfoxônio **49**

Uma solução do ílideo β -ceto sulfoxônio **49** (0,25 g, 0,65 mmol, 1 eq) em THF seco (3,2 mL) foi resfriada a 0°C, e a esta foi adicionado cloreto de lítio (34 mg, 0,8 mmol, 1,2 eq) e ácido metanossulfônico (49 μ L, 0,75 mmol, 1,15 eq). A suspensão resultante foi aquecida lentamente, e então mantida sob refluxo por 2 h e 30 min. Após este período, a reação foi finalizada pela adição de água (5 mL). As fases foram separadas e 2:1 hexano/AcOEt (8 mL) foi adicionado. Para remover o DMSO, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), água (2 x 5 mL) e por fim, com solução aquosa saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida⁶². O material resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, eluente AcOEt/hexano (20:80). O produto **50** foi obtido como um óleo incolor que ao manter em freezer, -20°C se torna sólido branco, porém de baixo ponto de fusão e à temperatura ambiente se mantém como um óleo (71,8 mg, 34% de rendimento).

5.4.6.2 Preparação da α -clorocetona **50** a partir de éster **46**

Uma solução do éster **46** (0,39 g, 1,2 mmol, 1 eq) em THF seco (9 mL) foi resfriada a -78°C e a esta solução foi adicionada uma solução de cloroiodometano* (0,44 mL, 6,1 mmol, 5 eq) em THF (3 mL), sob agitação e atmosfera de argônio. Uma solução de LDA recém preparada* (7,3 mmol, 6 eq) foi adicionada enquanto a temperatura da mistura reacional foi mantida abaixo de -68°C. Após a adição de LDA, a mistura foi agitada por mais 2 h, mantendo a temperatura de -78°C. Após este período, a reação foi cuidadosamente finalizada pela adição de ácido acético

glacial (1,33 mL)/THF (1,33 mL) enquanto a temperatura foi mantida abaixo de -65°C . Depois disso, mantida a -78°C com agitação por 15 min e em seguida, a temperatura foi levada a 0°C e uma solução aquosa semi-saturada de NaCl (30 mL) foi adicionada. A mistura então foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL), a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO_3 1M (30 mL), solução de sulfito de sódio 1M (30 mL) e água 30 mL), em seguida seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada^{70,71}. O resíduo marrom resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando 40% Et_2O /hexano como eluente. O produto **50** foi obtido como um óleo (0,274 g, rendimento 70 % para a mistura de diastereoisômeros).

*a solução de cloriodometano em THF foi preparada em peneira molecular (para remover traços de água).

Solução de LDA preparada a partir de *n*-BuLi (3,8 mL de uma solução 2,5 M, 9,4 mmol) e diisopropilamina (1,5 mL, 10,3 mmol) em THF seco (12 mL), sob atmosfera de argônio e agitação a -78°C . Após a adição de *n*-BuLi, a solução resultante foi mantida em banho de gelo para posterior utilização.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, Ar, 5H); 5,10 (s, 2H); 4,26 (s/l, 1H, HC-Cl); 4,07-3,78 (sobreposição de sinais, s e m, HC-Cl, N-C*H-C, 2H); 3,58-3,21 (m, 2H); 3,10-2,65 (m, 1H); 2,31-1,00 (sobreposição de sinais, multipletos e dubletos, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros e rotâmeros) δ (ppm): 205,2; 155,9; 136,9; 128,4; 66,8; 56,4; 47,2; 41,9; 38,3; 31,3; 23,5; 17,9.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2966, 2879, 1732, 1695, 1412, 1103, 770.

CCD: R_f = 0,21 e 0,15, 20% AcOEt/hexano. UV e PMA como reveladores.

5.4.7 Ciclização a partir da *N*-Cbz- α -clorocetona **50**

*Cloridrato de (8a*S*)-7-metilexaidroindolizin-6(1*H*)-ona 51*

A uma solução da α -clorocetona **50** (50 mg, 0,15 mmol) em EtOH (3,1 mL) foi adicionado Pd/C 10% (32,5 mg, 20 mol%), a suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente em atmosfera de H₂ por 24 h. O catalisador foi removido por filtração em celite, lavando com DCM. Após isto, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando o gradiente de eluição 20% AcOEt/hexano seguido de MeOH. O produto desta reação foi obtido como um sólido branco. Os dados de RMN se mostraram complexos e não foi confirmada a obtenção da estrutura **51** desejada.

5.5 Preparação do análogo 58

5.5.1 Reação de Wittig (preparação do éster α,β -insaturado 53)

(S)-benzil 2-(3-metoxi3-oxoprop-1-enil)pirrolidina-carboxilato 53

A uma solução do aldeído **44** (0,57 g, 2,4 mmol, 1 eq) em DCM (24 mL), foi adicionado o ílide estabilizado **52** (Trifenil(1-metoxycarbonilmetil)fosforana 0,85 g, 2,54 mmol, 1,05 eq) sob agitação. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18h, a reação foi monitorada por CCD, observando o consumo do aldeído. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel 20% AcOEt/Hexano. O produto **53** foi obtido como um óleo amarelo pálido (0,64 g, rendimento de 92%). Por RMN, confirmou-se isômero *E* como produto majoritário.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,31 (m, Ar, 5H), 6,92-6,78 (sobreposição de dois duplos dubletos, 1H), 5,89, 5,79 (dois dubletos, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,61-4,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 2H), 2,17-1,72 (sobreposição de multipletos, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 166,8; 154,7; 148,3; 147,8; 128,5-127,9; 120,5; 67,0; 57,9; 51,6; 46,6; 31,3; 23,2.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2951, 2879, 1722, 1703, 1659, 1412, 1275, 700.

CCD: $R_f = 0,23$, 30% AcOEt/hexano, PMA e KMnO_4 como reveladores.

5.5.2 Reação de hidrogenação (preparação do éster 54)

(S)-benzil 2-(3-metoxi-3-oxopropil)pirrolidina-1-carboxilato 54

54

5.5.2.1 Método Mg^0 /Metanol

A uma solução do éster α,β -insaturado **53** (0,4 g, 1,4 mmol, 1 eq) em MeOH seco (28 mL) sob atmosfera de argônio a 0°C foi adicionado Mg em pedaços (0,34 g, 14 mmol, 10 eq). A mistura reacional foi agitada a 0°C por 3 h e então, à temperatura ambiente por 3 h. AcOEt (71 mL) foi adicionado à mistura reacional e então resfriada a 0°C. Uma solução aquosa de HCl 1M (36 mL) resfriada em gelo foi adicionada à mistura e a mistura resultante extraída com AcOEt (3 x 50 mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (100 mL) e seco com $MgSO_4$ ⁶⁸. Após filtração em papel de filtro, o solvente foi removido fornecendo um óleo, o qual foi purificado por coluna cromatográfica, 30% AcOEt/hexano. O produto **54** foi obtido como um óleo (0,34 g, 82 % de rendimento).

5.5.2.2 Método H_2 /Pt

A uma solução da mistura da olefina (0,6 g, 2,1 mmol) em AcOEt (20 mL), foi adicionado Pt/C 10% (60 mg, 10% m/m). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de H_2 . O consumo da olefina foi acompanhado por CDC. Ao final da reação, o Pt/C foi removido por filtração em celite, lavando com AcOEt, o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo incolor como produto **54** (0,59 g, 97% de rendimento).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, Ar, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,66, 3,61 (dois singletos, 3H), 3,51-3,33 (m, 2H), 2,44-2,10 (m, 2H), 1,90-1,70 (conjunto de multipletos, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 173,3; 154,8; 136,7; 127,8; 66,5; 56,6; 51,2; 46,2; 30,6; 29,4, 23,1.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2951, 1738, 1693, 1410, 1099, 770, 698.

CCD: R_f = 0,29, 30% AcOEt/hexano, PMA e KMnO_4 como reveladores.

5.5.3 Preparação da α -clorocetona **55**

(S)-benzil 2-(4-cloro-3-oxobutil)pirrolidina-1-carboxilato **55**

Uma solução do éster **54** (0,55 g, 1,9 mmol, 1 eq) em THF seco (11 mL) foi resfriada a -78°C e a esta solução foi adicionada uma solução de cloroiodometano* (0,55 mL, 7,5 mmol, 4 eq) em THF seco (8 mL), sob agitação e atmosfera de argônio. Uma solução de LDA recém preparada* (9,4 mmol, 5 eq) foi adicionada enquanto a temperatura da mistura reacional foi mantida abaixo de -68°C . Após a adição de LDA, a mistura foi agitada por mais 2 h, mantendo a temperatura de -78°C . Após este período, a reação foi cuidadosamente finalizada pela adição de ácido acético glacial (2,1 mL, 36 mmol, 19 eq) enquanto a temperatura foi mantida abaixo de -65°C . Depois disso, mantida a -78°C com agitação por 15 min e em seguida, a temperatura foi levada a 0°C e uma solução aquosa semi-saturada de NaCl (30 mL) foi adicionada. A mistura então foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL), a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO_3 1M (50 mL), solução de sulfito de sódio 1M (50 mL) e água (50 mL), em seguida seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada^{70,71}. O óleo marrom resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, 20% AcOEt/hexano como eluente, O produto obtido **55** foi obtido como um óleo amarelo (0,39 g, 67% de rendimento).

*a solução de cloriodometano em THF foi preparada em peneira molecular (para remover traços de água).

Solução de LDA preparada a partir de *n*-BuLi (3,8 mL de uma solução 2,5 M, 9,4 mmol) e diisopropilamina (1,5 mL, 10,3 mmol) em THF seco (12 mL), sob atmosfera de argônio e agitação a -78°C. Após a adição de *n*-BuLi, a solução resultante foi mantida em banho de gelo para posterior utilização.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,37-7,32 (m, Ar, 5H); 5,10 (s, 2H), 4,11 (s, 1H, rotâmero majoritário); 3,96-3,88 (m, 1H); 3,83 (s, 1H, rotâmero minoritário); 3,55-3,48 (m, rotâmero minoritário), 3,44-3,35 (m, rotâmero majoritário) (2H); 2,63-2,60 (m, rotâmero majoritário), 2,55-2,49 (m, rotâmero minoritário) (2H); 1,99-1,83 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H); 1,81-1,70 (m, 1H); 1,68-1,59 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ (ppm): 202,3; 155,7; 137,1; 128,6-127,9; 66,9; 56,7; 48,2; 46,6; 36,6; 31,0; 28,7; 23,4.

IV (filme liquido sobre janela de silício) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2955, 1734, 1693, 1412, 1358, 1103, 741.

CCD: R_f = 0,26, 30% AcOEt/hexano, PMA como revelador.

5.5.4 Ciclização a partir da *N*-Cbz- α -clorocetona **55**

Cloridrato de (S)-hexaidroindolizin-6(1H)ona **56**

A uma solução da α -clorocetona **55** (50 mg, 0,161 mmol) em EtOH (3,2 mL) foi adicionado Pd/C 10% (34,3 mg, 20 mol%), a suspensão resultante foi mantida sob agitação vigorosa e atmosfera de H_2 (pressão de um “balão triplo”). Após 2h, o grupo Cbz foi removido (acompanhado por CCD), e o balão de H_2 foi retirado. A

mistura reacional foi agitada por mais 16 h, o catalisador foi removido por filtração em celite, lavando com DCM, após isto o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. Foi obtido um produto sólido, porém que por RMN não confirmado como sendo o produto desejado **56**. Os dados de RMN se mostraram complexos e não foi confirmada a obtenção do produto desejado.

5.5.5 Redução da α -clorocetona **55** (preparação da β -cloridrina **57**)

(2S)-benzil 2-(4-cloro-3-hidroxibutil)pirrolidina-1-carboxilato **57**

Uma solução da α -clorocetona **55** (88,9 mg, 0,29 mmol, 1 eq) em MeOH (1,4 mL) foi resfriada a 0°C e a esta foi adicionado NaBH₄ (12 mg, 0,32 mmol, 1,1 eq). Houve liberação de gás H₂, assim que cessou, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 0°C em atmosfera de argônio por 3 h. Após este período, mantendo a temperatura a 0°C, foi adicionada uma solução aquosa de ácido cítrico 10% até pH 4. A agitação foi mantida por mais 5 min a 0°C, em seguida o MeOH foi removido sob rotaevaporação sob pressão reduzida. Então ao material resultante foi adicionada água (2 mL) e extraída com DCM (3 x 3 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando gradiente 30% AcOEt/hexano → 50% AcOEt/hexano. O produto desejado **57** foi obtido como um óleo incolor (78,3 mg, 87% de rendimento), como mistura de diastereoisômeros inseparáveis por CCD (vistos como um “spot” homogêneo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros e de rotâmeros) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, Ar, 5H); 5,07 (s, 2H); 3,97-3,85 (m, 2H); 3,72-3,68 (m, 1H); 3,56-3,36 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H); 2,01-1,78 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H); 1,68-1,40 (sobreposição de sinais, multipletos, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros e de rotâmeros) δ (ppm): 155,3, 136,9, 128,5, 127,9, 71,3, 66,7, 57,4, 50,1, 46,5, 30,7, 30,1, 23,7.

CCD: $R_f = 0,12$, 30% AcOEt/hexano, PMA como revelador.

5.5.6 Reação de ciclização a partir da β -cloridrina **57**

(8a*S*)-octaidroindolizin-6-ol **58**

58

A β -cloridrina **57** (70,4 mg, 0,226 mmol) foi dissolvida em EtOH (23 mL) e à solução resultante foi adicionado Pd/C 10% (20,8 mg, 8 mol%). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio (pressão de um balão triplo). Após 2 h o Cbz foi removido (verificado por CCD) e a atmosfera de hidrogênio foi retirada. Em seguida, a mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente sob agitação por 48 h. Após este período, foi feita filtração em celite para remover o catalisador e a celite foi lavada com DCM. O óleo obtido foi dissolvido numa quantidade mínima de uma solução aquosa saturada de K_2CO_3 , em seguida foi extraída com DCM (5x). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada. O solvente foi removido e óleo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel, usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:3) como eluente. O produto desejado **58** foi obtido como um óleo ligeiramente amarelado (5 mg, 16% para o diastereoisômero majoritário). Observação: o produto que se acredita ser o diastereoisômero minoritário (por CCD) foi isolado em pequena quantidade, insuficiente para caracterização a partir dos métodos disponíveis.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,86 (tt sobreposto, $J = 5$ Hz, 10,2 Hz, 1H); 3,29 (ddd, $J = 1,8$ Hz, $J = 5$ Hz, $J = 10,2$ Hz, 1H); 3,04 (dt, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,7$ Hz, 1H); 2,18 (dt sobreposto, $J = 9$ Hz, 1H), 2,09- 2,04 (m, 1H); 1,93-1,68 (sobreposição de

sinais, 6H), 1,43-1,24 (sobreposição de sinais, 3H). O sinal da OH não foi identificado.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 68,1; 63,6; 59,8; 53,7; 34,0; 29,6; 28,5; 21,7.

CCD: $R_f = 0,32$, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:3), KMnO_4 como revelador.

6 Referências bibliográficas

- 1 ANISZEWSKI, T. **Alkaloids - secrets of life**: alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role. Amsterdam: Elsevier, 2007. 316 p.
- 2 FATTORUSSO, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. **Modern alkaloids**: structure, isolation, synthesis and biology. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. 691 p.
- 3 SARKER, S. D.; NAHAR, L. **Chemistry for pharmacy students**. Chichester: John Wiley, 2007. 383 p.
- 4 NIČ, M.; JIRÁT, J.; KOŠATA, B.; JENKINS, A.; MCNAUGHT, A. Alkaloids In: **IUPAC Compendium of Chemical Terminology**. 2.1.0. Research Triangle Park, NC: IUPAC. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/A00220.html>>. Acesso em: 24 nov. 2011.
- 5 CORREIA, C. R. D. **Síntese estereosseletiva de alcalóides e N-heterociclos**. São Carlos: UFSCar, 2001. v. II. (Série de Textos da Escola de Verão em Química).
- 6 FITCH, R. W.; SPANDE, T. F.; GARRAFFO, H. M.; YEH, H. J. C.; DALY, J. W. Phantasmidine: an epibatidine congener from the ecuadorian poison frog *Epipedobates anthonyi*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 3, p. 331-337, 2010.
- 7 ANDRIAMAHARAVO, N. R.; GARRAFFO, H. M.; SAPORITO, R. A.; DALY, J. W.; RAZAFINDRABE, C. R.; ANDRIANTSIFERANA, M.; SPANDE, T. F. Roughing it: a mantellid poison frog shows greater alkaloid diversity in some disturbed habitats. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 3, p. 322-330, 2010.
- 8 WOODIN, K. S.; JAMISON, T. F. Total synthesis of pumiliotoxins 209F and 251D via late-stage, nickel-catalyzed epoxide-alkyne reductive cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 19, p. 7451-7454, 2007.
- 9 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.

- 10 JONES, T. H.; GARRAFFO, H. M.; SPANDE, T. F.; ANDRIAMAHARAVO, N. R.; GORMAN, J. S. T.; SNYDER, A. J.; JETER, A. W.; TORRES, J. A.; SNELLING, R. R.; DALY, J. W. Caste-specific tyramides from myrmicine ants. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 3, p. 313-316, 2010.
- 11 ISMAIL, F. M. D.; LEVITSKY, D. O.; DEMBITSKY, V. M. Aziridine alkaloids as potential therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3373-3387, 2009.
- 12 ARÉVALO-GARCÍA, E. B.; COLMENARES, J. C. Q. A short synthesis of (+)-hygrine. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 25, p. 3995-3996, 2008.
- 13 KOBAYASHI, J.; CHENG, J.-F.; ISHIBASHI, M.; WÄLCHLI, M. R.; YAMAMURA, S.; OHIZUMI, Y. Penaresidin A and B, two novel azetidone alkaloids with potent actomyosin ATPase-activating activity from the Okinawan marine sponge *Penares* sp. **Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 5, p. 1135-1137, 1991.
- 14 YODA, H.; UEMURA, T.; TAKABE, K. Novel and practical asymmetric synthesis of an azetidone alkaloid, penaresidin B. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 5, p. 977-979, 2003.
- 15 CONEGERO, L. S. **Estudos visando a síntese de alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos. Aproveitamento da (+)-retronecina e do ácido D-isoascórbico**. 2006. 238 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- 16 NIAN, Y.; ZHANG, Y.-L.; CHEN, J.-C.; LU, L.; QIU, M.-H.; QING, C. Cytotoxic chemical constituents from the roots of *Cimicifuga fetida*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 2, p. 93-98, 2010.
- 17 TEHRANI, K. A.; D'HOOGHE, M.; DE KIMPE, N. Novel synthesis of indolizidines and quinolizidines. **Tetrahedron**, v. 59, n. 17, p. 3099-3108, 2003.
- 18 CRABB, T. A.; NEWTON, R. F.; JACKSON, D. Stereochemical studies of nitrogen bridgehead compounds by spectral means. **Chemical Reviews**, v. 71, n. 1, p. 109-126, 1971.

- 19 GELLERT, E. The indolizidine alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 45, n. 1, p. 50-73, 1982.
- 20 ASANO, N.; NASH, R. J.; MOLYNEUX, R. J.; FLEET, G. W. J. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, n. 8, p. 1645-1680, 2000.
- 21 DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. Chichester: John Wiley, 2009. 520 p.
- 22 HONDA, T.; NAMIKI, H.; NAGASE, H.; MIZUTANI, H. Total synthesis of an indolizidine alkaloid, (+)-ipalbidine, by means of an intramolecular McMurry coupling reaction. **ARKIVOC**, v. 8, p. 188-198, 2003a.
- 23 HONDA, T.; NAMIKI, H.; NAGASE, H.; MIZUTANI, H. Enantiospecific synthesis of an indolizidine alkaloid, (+)-ipalbidine. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 15, p. 3035-3038, 2003b.
- 24 MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; RODWELL, V. W. **Harper's illustrated biochemistry**. New York: McGraw-Hill, 2006. 692 p.
- 25 GENKYOTEX. In: **Core technology: role of NOX family NADPH oxidases**. Disponível em: <<http://www.genkyotex.com/index.php?rubID=5>>. Acesso em: 20 nov. 2011.
- 26 IIDA, H.; WATANABE, Y.; KIBAYASHI, C. A formal total synthesis of ipalbidine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 261-266, 1985.
- 27 STEVENS, R. V.; LUH, Y. General methods of alkaloid synthesis. XIII: the total synthesis of (±)-ipalbidine and (±)-septicine. **Tetrahedron Letters**, v. 18, n. 11, p. 979-982, 1977.
- 28 MICHAEL, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 18, n. 5, p. 520-542, 2001.
- 29 PADWA, A.; SHEEHAN, S. M.; STRAUB, C. S. An isomunchnone-based method for the synthesis of highly substituted 2(1H)-pyridones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 23, p. 8648-8659, 1999.

- 30 SHEEHAN, S. M.; PADWA, A. New synthetic route to 2-pyridones and its application toward the synthesis of ($\pm$)-ipalbidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 3, p. 438-439, 1997.
- 31 DANISHEFSKY, S. J.; VOGEL, C. A concise total synthesis of ($\pm$)-ipalbidine by application of the aldimine-diene cyclocondensation reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 20, p. 3915-3916, 1986.
- 32 WICK, A. E.; BARTLETT, P. A.; DOLPHIN, D. The total synthesis of ipalbidine and ipalbine. **Helvetica Chimica Acta**, v. 54, n. 2, p. 513-522, 1971.
- 33 HOWARD, A. S.; GERRANS, G. C.; MICHAEL, J. P. Use of vinylogous urethanes in alkaloid synthesis: formal synthesis of ipalbidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 9, p. 1713-1715, 1980.
- 34 GOVINDACHARI, T. R.; SIDHAYE, A. R.; VISWANATHAN, N. Synthesis of ipalbidine. **Tetrahedron**, v. 26, n. 15, p. 3829-3831, 1970.
- 35 CRAGG, J. E.; HEDGES, S. H.; HERBERT, R. B. Synthesis of the alkaloids julandine and ipalbidine-use of silicon (IV) chloride. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 22, p. 2127-2130, 1981.
- 36 LIU, Z.; LU, R.; CHEN, Q.; HONG, H. Total synthesis of (S)-(+)-ipalbidine. **Acta Chimica Sinica**, v. 43, n. 10, p. 992-995, 1985.
- 37 NIPHAKIS, M. J.; GEORG, G. I. Total Syntheses of arylindolizidine alkaloids (+)-ipalbidine and (+)-antofine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 17, p. 6019-6022, 2010.
- 38 PANSARE, S. V.; LINGAMPALLY, R.; DYAPA, R. A simple enantioselective route to functionalized indolizidines: synthesis of (+)-ipalbidine and (+)-antofine. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 12, p. 2235-2238, 2011.
- 39 GUIEYSSE, D.; SALAGNAD, C.; MONSAN, P.; REMAUD-SIMEON, M. Lipase-catalyzed enantioselective transesterification toward esters of 2-bromo-tolylacetic acids. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 3, p. 317-323, 2003.

- 40 DEGRAW, J. I.; PAMELA H. CHRISTIE; ROY L. KISLIUK; YVETTE GAUMONT; FRANCIS M. SIROTNAK J. Synthesis and antifolate properties of 9-alkyl-10-deazaminopterins. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, p. 212-215, 1990.
- 41 BLACK, P. J.; CAMI-KOBECE, G.; EDWARDS, M. G.; SLATFORD, P. A.; WHITTLESEY, M. K.; WILLIAMS, J. M. J. Borrowing hydrogen: iridium-catalysed reactions for the formation of C-C bonds from alcohols. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 116-125, 2006
- 42 FILLION, E.; DUMAS, A. M. Synthesis of fused 4,5-disubstituted indole ring systems by intramolecular Friedel–Crafts acylation of 4-substituted indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 7, p. 2920-2923, 2008.
- 43 LUKE, G. P.; SEEKAMP, C. K.; WANG, Z.-Q.; CHENARD, B. L. An efficient preparation of β -aryl- β -ketophosphonates by the TFAA/H₃PO₄-mediated acylation of arenes with phosphonoacetic acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 16, p. 6397-6400, 2008.
- 44 DENMARK, S. E.; KOBAYASHI, T.; REGENS, C. S. Total synthesis of (+)-papulacandin D. **Tetrahedron**, v. 66, n. 26, p. 4745-4759, 2010.
- 45 REETZ, M. T. Synthesis and diastereoselective reactions of *N,N*-dibenzylamino aldehydes and related compounds. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 5, p. 1121–1162, 1999.
- 46 DENIS, J. N.; CORREA, A.; GREENE, A. E. Direct, highly efficient synthesis from (S)-(+)-phenylglycine of the taxol and taxotere side chains. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 24, p. 6939–6942, 1991.
- 47 SCHJØTH-ESKESEN, C.; JENSEN, H. H. Efficient Arndt–Eistert synthesis of selective 5-HT₇ receptor antagonist SB-269970. **Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, v. 39, n. 18, p. 3243, 2009.
- 48 ZHAO, D.; KUETHE, J. T.; JOURNET, M.; PENG, Z.; HUMPHREY, G. R. Efficient and practical synthesis of (*R*)-2-methylpyrrolidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 11, p. 4336-4338, 2006.

49 MOLANDER, G. A.; ROMERO, J. A. C. Investigations concerning the organolanthanide and group 3 metallocene-catalyzed cyclization-functionalization of nitrogen-containing dienes. **Tetrahedron**, v. 61, n. 10, p. 2631–2643, 2005.

50 KANTH, J. V. B.; BROWN, H. C. Improved procedures for the generation of diborane from sodium borohydride and boron trifluoride. **Inorganic Chemistry**, v. 39, n. 8, p. 1795–1802, 2000.

51 KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**: background and detailed mechanisms. Amsterdam: Elsevier, 2005. 758 p.

52 GRISON, C.; GENÈVE, S.; HALBIN, E.; COUTROT, P. Stereoselective synthesis of vinylogous peptides. **Tetrahedron**, v. 57, n. 23, p. 4903–4923, 2001.

53 MAJIK, M. S.; TILVE, S. G. Syntheses of (–)-hygrine and (–)-norhygrine via Wacker oxidation. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 21, p. 2900–2902, 2010.

54 GRISON, C.; GENÈVE, S.; CLAUDEL, S.; COUTROT, P.; MARRAUD, M. Catalytic hydrogenation of vinylogous peptides: a route towards [gamma]-peptide foldamers. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 11, p. 2297–2300, 2003.

55 KHURANA, J. M.; GOGIA, A. Synthetically useful reactions with nickel boride: a review. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 29, p. 1–32, 1997.

56 ABE, N.; FUJISAKI, F.; SUMOTO, K.; MIYANO, S. Reduction of five-membered α,β -unsaturated lactones and related compounds with the $\text{Ni}^{2+}/\text{BH}_4^-$ system. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, n. 5, p. 1167–1170, 1991.

57 MAGOO, D. Nickel Boride. **Synlett**, v. 2010, n. 16, p. 2525–2526, 2010.

58 CUEVAS-YAÑEZ, E.; GARCÍA, M. A.; DE LA MORA, M. A.; MUCHOWSKI, J. M.; CRUZ-ALMANZA, R. Novel synthesis of [alpha]-diazoketones from acyloxyphosphonium salts and diazomethane. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 26, p. 4815–4817, 2003.

- 59 YANG, H.; JURKAUSKAS, V.; MACKINTOSH, N.; MOGREN, T.; STEPHENSON, C. R. J.; FOSTER, K.; BROWN, W.; ROBERTS, E. Trifluoroacetic acid-mediated intramolecular formal N-H insertion reactions with amino- α -diazoketones: a facile and efficient synthesis of optically pure pyrrolidinones and piperidinones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 78, n. 6, p. 800-808, 2000.

- 60 CESAR, J.; SOLLNER DOLENC, M. Trimethylsilyldiazomethane in the preparation of diazoketones via mixed anhydride and coupling reagent methods: a new approach to the Arndt-Eistert synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 40, p. 7099–7102, 2001.

- 61 LI, J. J. **Name reactions**: a collection of detailed reaction mechanisms. Berlin: Springer, 2006. 652 p.

- 62 WANG, D.; SCHWINDEN, M. D.; RADESCA, L.; PATEL, B.; KRONENTHAL, D.; HUANG, M.-H.; NUGENT, W. A.. One-carbon chain extension of esters to α -chloroketones: a safer route without diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 2004.

- 63 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.

- 64 WALKER, D. P.; ACKER, B. A.; JON JACOBSEN, E.; WISHKA, D. G. Preparation of novel azabicyclic amines and $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activity of derived aryl amides. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 247–257, 2008.

- 65 QUINTARD, A.; BELOT, S.; MARCHAL, E.; ALEXAKIS, A. amina-pyrrolidine organocatalysts - highly efficient and modular catalysts for α -functionalization of carbonyl compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 5, p. 927–936, 2010.

- 66 COREY, E. J.; SHIBATA, S.; BAKSHI, R. K. An efficient and catalytically enantioselective route to (S)-(-)-phenyloxirane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2861–2863, 1988.

- 67 BARRETT, A. G. .; DOZZO, P.; WHITE, A. J. .; WILLIAMS, D. J. Synthesis of chiral bicyclic azetidine derivatives. **Tetrahedron**, v. 58, n. 36, p. 7303-7313, 2002.

- 68 UNG, A. T.; PYNE, S. G.; BATENBURG-NGUYEN, U.; DAVIS, A. S.; SHERIF, A.; BISCHOFF, F.; LESAGE, A. S. J. Synthesis and antagonist activities of 4-aryl-substituted conformationally restricted cyclopentenyl and cyclopentanyl-glutamate analogues. **Tetrahedron**, v. 61, n. 7, p. 1803-1812, 2005.
- 69 LIU, H.-J.; RAMANI, B. Improved procedure for hydrosilation of α,β -unsaturated esters and an extension to conjugated diene esters. **Synthetic Communications**, v. 15, p. 965-971, 1985.
- 70 AUBERSON, Y.; BETSCHART, C.; GLATTHAR, R.; LAUMEN, K.; MACHAUER, R.; TINTELNOT-BLOMLEY, M.; TROXLER, T. J.; VEENSTRA, S. J. **Preparation of macrocyclic lactams for treatment of neurological or vascular disorders related to β -amyloid generation and/or aggregation**. WO 2005049585, 04 nov. 2005.
- 71 ZUTPHEN, S. VAN; KRAUS, M.; DRIESSEN, C.; VAN DER MAREL, G. A.; OVERKLEEF, H. S.; REEDIJK, J. Probing the potential of platinum(II) complexes for the inhibition of thiol-dependent enzymatic activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 6, p. 1384-1389, 2005.
- 72 ARNONE, A.; BROGGINI, G.; PASSARELLA, D.; TERRANEO, A.; ZECCHI, G. Intramolecular cycloadditions of nitrones derived from 1-allyl-2-pyrrolicarbaldehyde as a route to racemic and enantiopure pyrrolizidines and indolizidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 25, p. 9279-9284, 1998.
- 73 MARTI, C.; CARREIRA, E. M. Total synthesis of (-)-spirotryprostatin B: synthesis and related studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 32, p. 11505-11515, 2005.
- 74 COMINS, D. L.; LAMUNYON, D. H. Preparation of 1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-dialkyl-2,3-dihydro-4-pyridones. A stereocontrolled synthesis of ($\pm$)-myrtine. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 38, p. 5053-5056, 1989.
- 75 DIETER, R. K.; CHEN, N.; WATSON, R. T. Copper mediated scalemic organolithium reagents in alkaloid syntheses. **Tetrahedron**, v. 61, n. 13, p. 3221-3230, 2005.

7 Anexo

São anexos os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros na região do IV. Deve-se ressaltar que os compostos protegidos com Boc ou Cbz se apresentam como mistura de rotâmeros, por isso, são observados sinais alargados ou mesmo duplicados. Alguns compostos foram obtidos como mistura de diastereoisômeros, isto também levou a espectros complexos.

21
em CDCl₃, 200 MHz

Expansão

23

em CDCl₃, 200 MHz

23
em CDCl₃, 200 MHz

Expansão

23

em CDCl₃, 50 MHz

Expansão

23

em CDCl_3 , 50 MHz

24
em CDCl₃, 200 MHz

Expansão

25
em CDCl₃, 200 MHz

Expansão

em CDCl_3 , 200 MHz

Expansão

34

mistura de diastereoisômeros

e rotâmeros

em CDCl₃, 200 MHz

Isômero *E*

45

mistura de rotâmeros

em CDCl₃, 50MHz

54

mistura de rotâmeros
em CDCl_3 , 200 MHz

58

apenas um diastereoisômero

em CDCl₃, 100 MHz