Universidade de São Paulo
Instituto de Química de São Carlos

Isac George Rosset

**Diazocetonas α,β -insaturadas como reagentes multifuncionais:
Aplicação na síntese de alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos**

São Carlos

2015

Exemplar revisado

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

Isac George Rosset

**Diazocetonas α,β -insaturadas como reagentes multifuncionais:
Aplicação na síntese de alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos**

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

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio C. B. Burloso

São Carlos

2015

Aos meus queridos pais Isac Sérgio Rosset e Hirma Grecco Rosset, pelas palavras de conforto e sabedoria que me sustentaram em meio às tempestades, pelo apoio, dedicação, compreensão e por sempre acreditar que eu poderia chegar até aqui: realizar um sonho.

Ao meu grande e especial irmão Jean Sérgio Rosset, companheiro e fiel amigo, uma pessoa composta dos melhores e mais nobres elementos existentes.

Agradecimentos

Primeiramente àquele que vive por toda a eternidade, que está dentro de mim; Deus, obrigado pelo dom da vida, saúde, sabedoria e oportunidades. Tu és minha maior motivação, o meu sustento. Palavras não descrevem o que faz por mim.

Ao Prof. Dr. Antonio C. B. Burtoloso, pelo apoio, dedicação, ensinamentos e orientação durante a realização desse trabalho e também pelos conselhos de vida, que foram muitos. Sempre que me encontrava na situação de aluno/orientado, me sentia um pouco desorientado, precisando que alguém me indicasse o norte a seguir. Alguém que me dissesse palavras que gerariam os famosos "desequilíbrios". Palavras que me incentivasse a seguir em busca de algo maior, novo e maior. Que me mostrasse novos horizontes, ou eu diria que não necessariamente mostre estes horizontes, mas que nos diga que eles existem e, assim, posso partir em busca deles, inicialmente tateando no escuro, mesmo não tendo muita certeza que eles existam, mas acreditando no que foi dito, portanto, eles devem existir. Até que encontrasse o caminho para este novo, lindo, curioso, instigante e surpreendente horizonte, e posso dizer que...o horizonte foi vislumbrado.

Ao Instituto de Química de São Carlos (IQSC) e a Universidade de São Paulo (USP) pelo oferecimento da estrutura e pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado.

Aos meus queridos colegas do Laboratório de Síntese Orgânica Professor Warner Bruce Kover: Rafael Mafra, Gabriela Pilli, Ives Leonarczyk, Edson Vilca, Alexander Garay, Gustavo Metzker, Meire Kawamura, Barbara Bernardim, Cécile Santos, Anna Deobald e Ariane Bertonha, pelas conversas, discussões e pela grande contribuição em meu trabalho e aos técnicos João e Marília pelo apoio.

Os professores Kleber T. de Oliveira e Thimoty Brockson do DQ da UFSCar pelas análises extras de RMN e de Rotação Óptica.

Ao pessoal da secretária da pós-graduação do IQSC-USP, em especial a Silvia, Andréia, Gustavo e Gislei. E também a Edivânia.

Aos meus grandes colegas da República Blackout: Carlos e Camilo pelo agradável tempo de convivência. E também ao Tiago Chimenez pelas discussões e amizade.

A todos os outros meus amigos do IQSC-USP, em especial ao Irlon Maciel (Biocatálise) e também a Renata Bueno do IFSC-USP pela inspiração, sendo uma das pessoas que mais admiro. E a todos os outros que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho e também pela amizade.

Aos meus queridos amigos Ronaldo Junior Fernandes (IQSC-USP) e Viviani Nardini (FFLCH-USP) pelo apoio e incentivo na parte de Química Teórica e pela amizade.

Às grandes mentes que me inspiraram para que eu possa inspirar outras pessoas. Aos cientistas do LHC e equipes do CMS e ATLAS por ter descoberto experimentalmente o Bóson de Higgs, pois a experimentação é a coroação de todo um processo teórico e a equipe do Projeto Rosetta/Phillae pela missão ao

67P/Churyumov-Gerasimenko. Pois, na minha opinião foram os dois maiores feitos científicos dos últimos quatro anos.

"I've got the dreamer's disease."

New Radicals

Resumo

O primeira parte do trabalho descreve a preparação de um novo reagente de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) para o preparo de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z e aplicação na síntese de núcleos piperidínicos funcionalizados. Através da otimização da reação de HWE empregando o benzaldeído como aldeído padrão foi possível maximizar a obtenção do isômero Z desejado (92%, Z:E 9:1). As reações-chave para a formação dos núcleos piperidínicos foram a de olefinação de HWE utilizando amino-aldeídos, obtendo-se bons rendimentos e boa seletividade, seguida de uma reação de inserção N-H intramolecular catalisada por metais. A versatilidade da metodologia foi demonstrada com a aplicação na síntese total de um produto natural: ($\pm$)-3,4,5-triidroxipiperidina e em estudos visando a síntese de outro produto natural, a (-)-1-deoxi-altronojirimicina. A química das diazocetonas α,β -insaturadas como intermediários avançados foi também empregada na síntese de um outro produto natural, a ($\pm$)-preussina. A rota empregada apresentou alta estereosseletividade na reação-chave (Rearranjo de Stevens) e posteriormente na redução da cetona formada com um redutor volumoso (L-selectride), resultando em um rendimento global de 40% em três etapas. Tentou-se também estender a metodologia para o preparo de diazocetonas α,β -insaturadas trissubstituídas, aplicando os reagentes de olefinação em reações com cetonas. No entanto, diversas tentativas foram feitas e não foi obtido as olefinas de interesse.

Abstract

The first part of this work describes the preparation of a new HWE olefination reagent to prepare diazoketones α,β -unsaturated with *Z* geometry and its application in the synthesis of functionalized piperidine cores. After the optimization of the HWE reaction using benzaldehyde as a standard it was possible to prepare the desired *Z* isomer in 92% (*Z:E* 9:1). The key reaction for formation of the piperidine cores, N-H metal-catalyzed insertion performed to give a yield of up to 70%. The versatility of the methodology was demonstrated by an application to the synthesis of the natural product ($\pm$)-3,4,5-trihydroxypiperidine and studies in the synthesis of (-)-1-deoxy-altronojirimicine. The chemistry of α,β -unsaturated diazoketones was also employed in the synthesis of another natural product, the alkaloid ($\pm$)-preussine. The employed route showed high stereoselectivity in the key-reaction (Stevens Rearrangement) as well as in the subsequent reduction of the formed ketone with a reducing agent (L-Selectride) giving an overall yield of 40%. We also tried to extend the methodology to prepare trisubstituted α,β -unsaturated diazoketones from the reaction with the olefination reagent and ketones. However, after several attempts no fruitful results were obtained.

Índice de Esquemas

Esquema 1. Abordagem baseada na síntese de produtos naturais.	28
Esquema 2. Estruturas do Helavan® e da Elicodrina B.	29
Esquema 3. Síntese divergente de produtos naturais.	30
Esquema 4. Abordagem divergente na síntese da Pactamicina.	31
Esquema 5. Biossíntese de alguns alcaloides piperidínicos a partir da L-lisina.	42
Esquema 6. Reação de Staudinger para a formação da amina seguida de ciclização a formação de anéis piperidínicos.	44
Esquema 7. Uso da função amino alilsilanos para a formação de anéis piperidínicos.	45
Esquema 8. Reações de substituição e aza-Michael intramolecular a formação de anéis piperidínicos.	46
Esquema 9. Abertura de anéis de N,O-acetais com ácidos de Lewis e ciclização para a formação de anéis piperidínicos.	46
Esquema 10. Reação de aza-anelação para a formação de anéis piperidínicos.	46
Esquema 11. Síntese de piperidinas poli-hidroxiladas empregando reação de metátese por fechamento de anel como etapa determinante.	47
Esquema 12. RCM aplicada na síntese da (+)-sedamina.	47
Esquema 13. Síntese da (-)-Halosalina e a (-)-8-epi-Halosalina através de reação de metátese.	48
Esquema 14. Metátese cruzada aplicada na síntese de alcaloides piperidínicos.	48
Esquema 15. Síntese da (-)-prosofilina.	49
Esquema 16. Mecanismos aceitos para α -glicosidases.	50
Esquema 17. Primeira síntese da NJ realizada por Inouye.	53
Esquema 18. Primeira síntese assimétrica da (+)-nojirimicina e seu isômero (+)-1-deoxinojirimicina.	54
Esquema 19. Emprego dos diazofosfonatos do tipo A para a reação de olefinação de HWE.	56
Esquema 20. Mecanismo geral para a reação de HWE.	57
Esquema 21. Metodologia de Danheiser para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas.	58
Esquema 22. Reação de ácidos α,β -insaturados ativados com diazometano.	58
Esquema 23. Acesso ao esqueleto de alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos através das diazocetonas α,β -insaturadas.	59
Esquema 24. Reação de inserção X-H.	60
Esquema 25. Rápida construção de blocos funcionalizados de interesse para a síntese de produtos naturais empregando diazocetonas α,β -insaturadas.	61
Esquema 26. Mecanismo de inserção X-H com X sendo halogênio.	61
Esquema 27. Mecanismo da reação fotoquímica de inserção O-H.	62
Esquema 28. Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais.	63
Esquema 29. Síntese do antibiótico tienamicina descrita pela Merck.	64
Esquema 30. Objetivos: Capítulo 1.	66
Esquema 31. Estratégia empregada para a síntese do difenildiazofosfonato 160	68

Esquema 32. Síntese dos diazofosfonatos 235 e 236	74
Esquema 33. Método desenvolvido para a síntese do diazofosfonato com substituintes etila.	74
Esquema 34. Esquema geral de otimização da reação de HWE com o difenildiazofosfonato e benzaldeído.	77
Esquema 35. Teste das reações de HWE para os diazofosfonatos.....	81
Esquema 36. Rendimentos das reações de proteção (Ts e TBDPS), esterificação, redução e oxidação para a serina.	91
Esquema 37. Redução de Luche.	96
Esquema 38. Mecanismo proposto para a Redução de Luche.	97
Esquema 39. Mecanismo de diidroxilação catalisado por OsO ₄	100
Esquema 40. Reação de diidroxilação e remoção de grupo Ts.	102
Esquema 41. Esquema retrossintético para a síntese assimétrica da 1-deoxi-altro nojirimicina.	105
Esquema 42. Reação de HWE para a síntese da diazocetona α,β -insaturada.	106
Esquema 43. Reação de inserção N-H intramolecular catalisada por cobre da diazocetona 269	108
Esquema 44. Redução de Luche.	110
Esquema 45. Comparação entre o possível produto obtido 275 e o produto não observado na reação de redução de Luche.	111
Esquema 46. Produto da reação de diidroxilação.	115
Esquema 47. Desproteção do TBDPS.	117
Esquema 48. Síntese da (-)-codonopsinina.....	122
Esquema 49. Síntese da (-)-codonopsinina por Correia.....	123
Esquema 50. Síntese de Arévalo do alcaloide (+)-higrina.....	123
Esquema 51. Síntese da radcamina B.	124
Esquema 52. Síntese da (S)-nicotina.	125
Esquema 53. Síntese do alcaloide pirrolidínico (-)-197B.	126
Esquema 54. Síntese de pirrolidinas poliidroxiladas a partir da D-frutose.....	126
Esquema 55. Estratégia de síntese de derivados de pirrolidinas a partir de uma nucleopalação intramolecular.....	127
Esquema 56. Síntese de pirrolidinonas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas.	128
Esquema 57. Primeira síntese da (+)-preussina, realizada por Pak.....	131
Esquema 58. Síntese de Huang para o preparo de alguns alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos [(+)-preussina].	132
Esquema 59. Estratégia empregada por Britton para a síntese da (+)-preussina e seu epímero.	132
Esquema 60. Síntese de pirrolidinonas e da preussina empregando diazocetonas α,β -insaturadas como reagentes multifuncionais.	133
Esquema 61. Rearranjo de Stevens.....	134
Esquema 62. Possíveis mecanismos para o rearranjo de Stevens.....	134
Esquema 63. Rearranjo de Stevens para a síntese de ligantes quirais.	135
Esquema 64. Rearranjo de Stevens em reações de expansão de anel.....	135

Esquema 65. Rearranjo de Stevens empregado na síntese de alguns compostos nitrogenados.....	136
Esquema 66. Rearranjo de Stevens para a síntese de (±)-preussina 339	137
Esquema 67. Objetivos: Capítulo 2.	138
Esquema 68. Análise retrossintética da (±)-preussina.	139
Esquema 69. Reação de redução da carbonila para a síntese da (±)-preussina. ..	147
Esquema 70. Síntese one pot de formação do íldio/rearranjo de Stevens/redução da carbonila para a síntese da (±)-preussina 339	148
Esquema 71. Redução da carbonila com L-selectride.	148
Esquema 72. Preparo da Alpine Borana.	154
Esquema 73. Esquema geral de uma reação de HWE.	158
Esquema 74. Síntese de olefinas trissubstituídas empregando a reação de HWE.	160
Esquema 75. Esquema da síntese de moléculas com atividade biológica empregando a reação de HWE com cetonas.	162
Esquema 76. Versão intramolecular da reação de HWE com cetona para a síntese da 3-(hidroximetil)carbacefalosporina 407	163
Esquema 77. Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas tri e tetrassubstituídas através de uma reação de olefinação de HWE com cetonas.	164
Esquema 78. Objetivos: Capítulo 3.	165

Índice de Figuras

Figura 1. Atorvastatina e seus análogos.	24
Figura 2. Alguns exemplos de produtos comerciais (em vermelho) inspirados em produtos naturais (em preto).	27
Figura 3. Primeiros alcaloides isolados.	32
Figura 4. Alguns exemplos de alcaloides.	37
Figura 5. Exemplos de alcaloides.	37
Figura 6. Estrutura da ciclopamina.	38
Figura 7. Alguns medicamentos sintéticos que possuem o núcleo piperidínico.	41
Figura 8. (A) Cicuta; (B) Sócrates; (C) alcaloides presentes em alta concentração em plantas do gênero Cicuta.	43
Figura 9. Semelhanças estruturais entre a D-glucose e as nojirimicinas.	50
Figura 10. Primeiras nojirimicinas isoladas.	51
Figura 11. Recentes exemplos de iminoaçúcares sintetizados ⁷⁰⁻⁷⁷	52
Figura 12. Novas moléculas sintetizadas baseadas no núcleo da nojirimicina.	54
Figura 13. Diazofosfonato como reagente multifuncional.	55
Figura 14. Potencial das diazocetonas α,β -insaturadas em síntese orgânica.	59
Figura 15. Produtos naturais sintetizados usando como etapa chave a reação de HWE para formar a olefina com geometria Z.	60
Figura 16. Algumas moléculas de interesse biológico sintetizadas empregando inserção N-H.	65
Figura 17. Isômeros conformacionais de diazocetonas s-cis e s-trans.	67
Figura 18. Estruturas otimizadas para os isômeros das diazocetonas.	67
Figura 19. Espectro de IV do diazofosfonato.	70
Figura 20. RMN ^1H do diazofosfonato 160	71
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do difenil diazofosfonato.	72
Figura 22. Diazofosfonatos com diferentes substituintes no anel aromático.	73
Figura 23. Diazofosfonatos do tipo Ando preparados.	75
Figura 24. Curvas de TG e DTG para os quatro diazofosfonatos.	75
Figura 25. Ampliações dos espectros de RMN ^1H dos produtos da reação de HWE entre o difenildiazofosfonato 160 e o benzaldeído 237	79
Figura 26. Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura das olefinas Z 239 e E 238 da reação de HWE entre o difenildiazofosfonato 160 e o benzaldeído 237 (entrada 1,	80
Figura 27. Outras diazocetonas preparadas.	80
Figura 28. Comparação dos IV entre a diazocetona 246 e o produto de inserção 247	87
Figura 29. Comparação dos espectros de RMN ^1H entre a diazocetona α,β -insaturada 246 e o seu respectivo produto de inserção 247	88
Figura 30. Ampliação dos espectros de RMN ^{13}C da diazocetona α,β -insaturada 246 e do produto de inserção N-H 247 (-1,0 – 70,0 ppm).	89
Figura 31. Cromatograma do produto racêmico derivado da leucina (($\pm$)-(Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenesulfonamida) 277	94

Figura 32. Cromatograma do produto quiral derivado da leucina (S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenesulfonamida) 271 .	94
Figura 33. Cromatograma do produto racêmico derivado da leucina (±)-6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona 278 .	95
Figura 34. Cromatograma do produto quiral derivado da leucina (S)- 6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona 276 .	95
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H do produto da redução de Luche.	97
Figura 36. Espectro de RMN ¹³ C do produto da redução de Luche.	98
Figura 37. Comparação dos espectros de IV do produto de inserção e da redução de Luche.	99
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H do produto de diidroxilação 280 .	100
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C do produto de diidroxilação 280 .	101
Figura 40. Diferença entre carbonos no produto obtido e não obtido.	101
Figura 41. Estruturas otimizadas para os produtos de inserção, redução de Luche e diidroxilação.	102
Figura 42. Estrutura da 3,4,5-triidroxipiperidina otimizada.	103
Figura 43. RMN ¹ H e ¹³ C do produto natural 3,4,5-triidroxipiperidina.	103
Figura 44. Reações chave mostrando as desconexões na síntese da 1-deoxi-altro nojirimicina.	106
Figura 45. Espectro de RMN ¹ H da diazocetona α,β-insaturada 269 com geometria Z derivada da L-serina.	107
Figura 46. Espectro de IV da diazocetona α,β-insaturada 269 derivada da L-serina.	108
Figura 47. Espectro de RMN ¹ H do produto de inserção N-H intramolecular 274 .	109
Figura 48. Estrutura do produto de inserção N-H depois da otimização de energia.	109
Figura 49. Espectro de RMN ¹³ C do produto de redução de Luche 275 .	110
Figura 51. Estrutura otimizada para o produto de inserção 275 mostrando as faces para o ataque da carbonila.	112
Figura 52. Espectro de RMN ¹ H do produto da redução de Luche.	113
Figura 53. Espectro de HSQC e ampliação mostrando as relações entre os hidrogênios olefínicos e seus respectivos carbonos.	114
Figura 54. Espectro de RMN ¹ H do produto de diidroxilação 276 .	116
Figura 55. RMN ¹³ C do produto triidroxilado.	116
Figura 56. Espectro de RMN ¹ H do produto da reação de desproteção do TBDPS.	117
Figura 57. Espectro de RMN ¹³ C do produto da reação de desproteção do TBDPS 277 .	118
Figura 58. Exemplos de alcaloides pirrolidínicos.	121
Figura 59. Pirrolidinas cis e trans.	128
Figura 60. Exemplos de alcaloides pirrolidínicos 2,5-dissubstituídos.	129
Figura 61. Exemplos de alcaloides pirrolidínicos 2,5-cis-dissubstituídos.	130
Figura 62. Estrutura da (±)-preussina.	131

Figura 63. Rearranjo de Stevens para a síntese de α -arilaminoácido-N- α -alílicos.	135
Figura 64. Espectro de RMN ^1H do produto de olefinação de HWE entre o decanal e o dietildiazofosfonato.....	141
Figura 65. Espectro de RMN ^1H do produto 373 de adição de Michael.....	143
Figura 66. Espectros de RMN ^{13}C do produto de adição de Michael 373 e da pirrolidinona 375	145
Figura 67. Estruturas das pirrolidinona cis e trans.....	146
Figura 68. Estruturas otimizadas para os isômeros cis e trans das pirrolidinonas.	146
Figura 69. Seletividade na reação de redução da carbonila.	147
Figura 70. Estruturas otimizadas para a ($\pm$)-preussina 339 e seu isômero ($\pm$)-3-epi-preussina 339B usando o nível de teoria DFT/B3LYP/6-31G.	149
Figura 71. Análise de HPLC com coluna quiral para a separação dos isômeros da ($\pm$)-preussina.	151
Figura 72. Catalisadores empregados na redução de cetonas via CBS.	152
Figura 73. Exemplos de catalisadores quirais de Noyori empregados no trabalho.	153
Figura 74. Alguns medicamentos usados atualmente que empregam a redução de Noyori em suas sínteses.	153
Figura 75. Alguns produtos naturais sintetizados empregando a reação de HWE em pelo menos uma das etapas.	159
Figura 76. Potencial das diazocetonas α,β -insaturadas tri e tetrassubstituídas em síntese orgânica.	164
Figura 77. Diazofosfonatos empregado nas reações de olefinação de HWE com cetonas.....	166
Figura 78. Cetonas empregadas no estudo metodológico para a reação de HWE.	166
Figura 79. Energias de HOMO e LUMO dos reagentes da olefinação de HWE.....	171
Figura 80. Numeração das moléculas representadas no diagrama da Figura 78 ..	172

Índice de Tabelas

Tabela 1. Fármacos de origem natural que estavam no mercado antes de drogas sintéticas.	25
Tabela 2. Tipos de núcleos e exemplos de alcaloides.	33
Tabela 3. Condições estudadas para o preparo do difenildiazofosfonato 160	69
Tabela 4. Temperatura de início de decomposição (onset) para cada diazofosfonato.	76
Tabela 5. Condições da otimização da reação de HWE entre o difenildiazofosfonato e o benzaldeído.	78
Tabela 6. Rendimentos das reações de oxidação por três diferentes métodos.	82
Tabela 7. Reação de HWE entre o diazofosfonato 160 e aldeídos com diferentes grupos de proteção.	83
Tabela 8. Principais dados espectroscópicos e espectrométricos que caracterizam as diazocetonas α,β -insaturadas 244 , 245 e 246 preparadas a partir da reação de HWE.	84
Tabela 9. Teste das condições reacionais nas reações de inserção N-H.	85
Tabela 10. Proteção, redução e oxidação dos aldeídos usados.	90
Tabela 11. Reação de HWE entre os aldeídos derivados de aminoácidos e o diazofosfonato 160	91
Tabela 12. Reações de inserção N-H intramolecular para as diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de aminoácidos.	93
Tabela 13. Dados cromatográficos das análises de HPLC para o produto racêmico e quiral da diazocetona α,β -insaturada derivada da leucina.	94
Tabela 14. Dados cromatográficos das análises de HPLC para o produto racêmico e quiral do produto de inserção N-H derivados da leucina.	96
Tabela 15. Comparação dos δ (ppm) e J (Hz) da 3,4,5-triidroxipiperidina 281 preparada com os dados da literatura.	104
Tabela 16. Comparação dos δ (ppm) da 3,4,5-triidroxipiperidina 281 preparada com os dados da literatura.	104
Tabela 17. Comparação entre as metodologias empregadas na reação de HWE ^a	140
Tabela 18. Variação dos rendimentos das reações de HWE entre o decanal 372 e o dietildiazofosfonato 161 de acordo com a escala.	140
Tabela 19. Otimização da reação de aza-Michael entre a benzilmetilamina 374 e o produto de olefinação de HWE 370	141
Tabela 20. Tabela da otimização da reação de formação do ilídio seguida do rearranjo de Stevens.	144
Tabela 21. Comparação dos δ (ppm) da ($\pm$)-preussina 339 preparada com os dados da literatura.	149
Tabela 22. Condições testadas para a redução da pirrolidinona com CBS.	152
Tabela 23. Condições empregadas na redução de Noyori.	154
Tabela 24. Testes de redução assimétrica da carbonila com Alpine Borana.	155

Tabela 25. Influência dos grupos na reação de HWE para a obtenção de olefinas trissubstituídas.	160
Tabela 26. Primeiro trabalho metodológico para a síntese de olefinas tetrassubstituídas através da reação de HWE ^a	161
Tabela 27. Preparo de (Z)-4,4-difluoropent-2-enoatos através da reação de HWE com cetona.	163
Tabela 28. Condições empregadas na reação de olefinação de HWE com cetonas e o dietildiazofosfonato.	167
Tabela 29. Condições empregadas na reação de olefinação de HWE com cetonas e o difenildiazofosfonato 160	169

Lista de Abreviaturas e Siglas

AcOEt	- acetato de etila
Boc	- <i>terc</i> -butoxicarbonil
CAN	- nitrato de cério e amônio
Cbz	- carbobenziloxi
CCD	- cromatografia em camada delgada
CG	- cromatografia gasosa
d	- duplete
dd	- duplo duplete
ddd	- duplo duplo duplete
DBU	- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	- diclorometano
DIBAL-H	- hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	- diisopropiletilamina
DMF	- dimetilformamida
DMSO	- dimetilsulfóxido
dq	- duplo quarteto
dt	- duplo tripleto
HPLC	- cromatografia líquida de alta performance
Hz	- Hertz
HWE	= Horner-Wadsworth-Emmons
IV	- infravermelho
<i>J</i>	- constante de acoplamento
KHMDS	- bis (trimetilsilil) amideto de potássio

MHz - mega hertz

NaHMDS - bis (trimetilsilil) amideto de sódio

NMO – *N*-óxido de *N*-metilmorfonlina

Ph - fenila

Py - piridina

quin - quinteto

rd - razão diastereoisomérica

re - razão enantiomérica

R_f - fator de retenção

RMN ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s - singleto

t - tripleto

TBAF - fluoreto de tetrabutilamônio

TEA - trietilamina

THF - tetraidrofurano

TMS - tetrametilsilano

Troc - cloroformato de tricloroetil

tt - triplo tripleto

UV - ultravioleta

Sumário

CAPÍTULO 1	22
1. Introdução Geral	23
1.1. Produtos Naturais e Síntese Orgânica	23
1.2. Alcaloides e suas propriedades	31
CAPÍTULO 2	39
1. Introdução	40
1.1. Alcaloides piperidínicos	40
1.2. Nojirimicinas	49
1.3. Reagentes Multifuncionais	55
1.4. Reações de inserção de carbenóides derivados de compostos diazocarbonílicos à ligações X-H	61
2. Objetivos	66
2.1. Objetivo geral	66
2.2. Objetivos específicos	66
3. Resultados e discussão	67
3.1. Preparo dos diazofosfonatos	67
3.2. Otimização da reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)	77
3.3. Síntese da 3,4,5-triidroxipiperidina	81
3.4. Otimização da reação de inserção N-H	84
3.5. Reação de HWE com os aldeídos derivados de aminoácidos	89
3.6. Reações de inserção N-H com as diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de aminoácidos	92
3.7. Síntese do produto natural ($\pm$)-3,4,5-triidroxipiperidina	96
3.8. Estudos visando a síntese total da (-)-1deoxi-altro nojirimicina	105
4. Conclusões: Capítulo 2	119
CAPÍTULO 3	120
1. Introdução	121
1.1. Alcaloides pirrolidínicos	121
1.1.1. Alcaloides pirrolidínicos 2,5- <i>cis</i> -dissubstituídos	128
1.2. Preussina	130
1.3. Rearranjo de Stevens	133

2. Objetivos.....	138
2.1. Objetivo geral	138
2.2. Objetivos específicos	138
3. Resultados e discussão	139
3.1. Síntese racêmica da preussina	139
3.2. Redução assimétrica.....	150
4. Conclusões: Capítulo 3.....	156
CAPÍTULO 4	157
1. Introdução.....	158
1.1. Reação de HWE	158
1.2. Olefinação de HWE com cetonas	160
2. Objetivos.....	165
2.1. Objetivo geral	165
2.2. Objetivos específicos	165
3. Resultados e discussão	166
4. Conclusão: Capítulo 4.....	173
CAPÍTULO 5	174
1. Conclusão geral	175
CAPÍTULO 6	176
REFERÊNCIAS.....	177
CAPÍTULO 7	191
Procedimentos experimentais e dados de caracterização molecular	192
CAPÍTULO 8	228
Análises de RMN	229
Espectros de Infravermelho	265
Espectros de Massas de Alta Resolução.....	282
CAPÍTULO 9	298
Publicações no Doutorado	299

Capítulo 1

INTRODUÇÃO GERAL

1. Introdução Geral

1.1. Produtos Naturais e Síntese Orgânica

Todo o conhecimento científico depende, em grande parte, dos instrumentos técnicos que se dispõe numa determinada época histórica. Tais instrumentos dependem das condições e restrições que a evolução da espécie humana vai encontrando e criando nos diferentes lugares. Analogicamente, pode ser observado a respeito da química de produtos naturais em relação ao seu objetivo fundamental, o desenvolvimento de fármacos¹.

Produtos naturais derivados de plantas, animais e microrganismos e que possuem atividade biológica, são utilizados pela humanidade por milênios para os mais diversos fins, sendo o uso terapêutico destas substâncias sua aplicação mais relevante².

Produtos naturais têm sido a fonte da maioria dos princípios ativos de medicamentos. Isto é verdade quando analisamos de forma global todo o processo de descoberta de uma nova molécula com fim terapêutico³. Carca de 50% dos fármacos são produtos naturais ou inspirados em produtos naturais, sendo estes a maior fonte de diversidade química para descoberta de novos agentes terapêuticos, quer seja por modificação química direta ou servindo de inspiração para a racionalização de moléculas mais eficientes e seguras⁴.

Um bom exemplo desta última abordagem é a descoberta do agente hipocolesterolêmico Atorvastatina **4** (Lipitor®), que foi baseada no composto natural Mevinolina **1** (Lovastatin®), isolado de culturas de fungos *Penicillium citrinum*⁵. Outros medicamentos também foram descobertos através de modificações químicas ou biotransformações da Mevinolina, como a Sinvastatina **2** (Zocor®) e a Pravastatina **3** (Pravachol®). A Atorvastatina atualmente é um dos medicamentos mais vendidos no mundo⁶ (Figura 1).

Figura 1. Atorvastatina e seus análogos.

Pesquisas do Risenstiel Basic Medicinal Sciences Research Center (Brandeis University, Massachusetts, USA), indicam que, para cada fármaco aprovado nos Estados Unidos, uma média de 6.300 compostos eram sintetizados. Destes, somente 21 foram testados para observar a toxicologia subaguda, sendo que 6,5 foram testados em humanos e apenas 2,5 passaram nos testes clínicos finais da fase III para, finalmente, um deles ser aceito como fármaco. Todo esse processo levou aproximadamente 12,5 anos e representou um custo de US\$ 350 milhões de dólares. Na realidade, no processo de desenvolvimento de um fármaco, a etapa limitante da velocidade é, frequentemente, a correspondente às sínteses químicas, gerando uma falta de compostos para serem testados⁷.

Existem algumas hipóteses que explicam os motivos de os produtos naturais continuarem sendo uma fonte de protótipos e de possíveis fármacos. A primeira é que grande parte de importantes fármacos é oriunda de produtos naturais ou foram obtidos considerando um produto natural como protótipo, como mostrado acima. A segunda é que para a maioria dos fármacos desenvolvidos por via sintética existem produtos naturais com o mesmo modo de ação já identificados e, terceiro, existem muitos alvos moleculares relacionados a problemas patológicos, para os quais os produtos naturais

podem ser considerados protótipos, possuindo um bom efeito, ainda que não tenham desenvolvidos os fármacos correspondentes⁸ (Tabela 1).

Tabela 1. Fármacos de origem natural que estavam no mercado antes de drogas sintéticas.

Composto Natural	Modo de ação	Fármaco sintético ou semissintético
Amfotericina B	Permeabilidade da membrana celular	Ainda não descrito
Artemisinina	Interação com heme	Artemeter
Atropine	Antagonista do receptor de acetilcolina muscarínico	Butilcopolamina
Avermectina B_{1a}	Ativador do canal de Cl ⁻	Selamectina
Camptotecina	Inibidor de topoisomerase	Irinotecana
Dicoumarol	Antagonista da vitamina K	Acenocoumarol
Digoxina	Inibidor Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Acetildigoxina
Ecteinascidina 743	Antagonista fator de transcrição	Ainda não descrito
Efedrina	Agonista β-Adrenoceptor	Isoprenalina
Ergocornina	Agonista do receptor de dopamina	Bromocriptina
Ácido fusídico	Antagonista de interleucina	Ainda não descrito
Gentamicina	Inibidor de síntese proteica	Metamicina
Griseofulvina	Inibidor de mitose	Ainda não descrito
Harmaline	Inibidor de MAO	Pargiline, deprenil
Heparina	Ativador antitrombina III	Ainda não descrito
Lovastatina	Inibidor HMG-CoA sintetase	Sinvastatina, pravastatina
Morfina	Receptor Agonista Opioide	Petidina, fentanil
Paclitaxel	Estabilização dos microtúbulos	Taxotere
Papaverina	Inibidor de Fosfodiesterase	Sildenafil
Penicilina G	Inibidor de Transpeptidase	Ampicilina, ciclacilina
Fisostigmina	Inibidor de Cholinesterase	Neostigmina
Podofilotoxina	Inibidor de Topoisomerase II	Etoposida
Rapamicina	Antagonista calcineurina	Ainda não descrito
Quinidina	Antagonista de canais de K ⁺	Disopiramida
Ácido salicílico	Inibidor de ciclooxigenase	Ácido acetilsalicílico
Teprotida	Inibidor de ACE	Captopril, elanapril
Tetraciclina	Inibidor de síntese proteica	Doxiciclina
d-Tubocurarina	Antagonista do receptor de acetilcolina nicotínico	Vecuronium, pancuronium

Yoimbine	Antagonista α_2 -Adrenoceptor	Idazoxana
Vincristine	Inibidor de polimerase de DNA	Vindesina

^aAbreviações: ACE, enzima angiotensina; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A; MAO, monoamina oxidase.

Neste contexto, a síntese orgânica possui papel fundamental como ferramenta para obtenção de novas moléculas de interesse biológico. A síntese de produtos naturais possui destacada importância como fonte de descoberta e revisão de novos padrões estruturais bem como de novas metodologias capazes de fornecer tais produtos. (Figura 2)^{4,9}.

Figura 2. Alguns exemplos de produtos comerciais (em vermelho) inspirados em produtos naturais (em preto).

Na última década, ferramentas de química medicinal, como a química combinatória, foram empregadas massivamente para a descoberta de novos padrões estruturais. Tal abordagem não logrou o sucesso desejado pela indústria farmacêutica, sendo ainda os produtos naturais a principal fonte de diversidade molecular. A abordagem baseada na síntese de produtos naturais é ilustrada no Esquema 1.

Esquema 1. Abordagem baseada na síntese de produtos naturais.

O desenvolvimento da síntese orgânica está intimamente ligado com a preparação destas substâncias. O grau de complexidade molecular de muitas destas moléculas, muitas vezes com relevantes atividades biológicas, é um verdadeiro desafio para os químicos orgânicos sintéticos⁹. Um exemplo da importância da síntese destas moléculas pode ser ilustrado no desenvolvimento do agente anticâncer Eribulina **16** (Helavan[®]), aprovado em 2010 pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) para o tratamento de câncer de mama metastático⁴. Apesar de simplificada quando comparada a Elicodrina B **15**, a Eribulina apresenta alto grau de complexidade, sendo preparada em mais de 60 etapas o qual foram 25 anos de estudos em laboratório para terminar sua síntese¹⁰ (Esquema 2).

Esquema 2. Estruturas do Helavan® e da Elicodrina B.

Este potente agente quimioterápico foi inspirado no produto natural mais complexo, Elicodrina B, isolado de esponjas do gênero *Elicondria* sp. Através da síntese total do produto natural e de análogos foi possível verificar quais os grupos farmacofóricos essenciais para atividade desejada¹⁰.

Uma vez que a natureza nos fornece essa enorme diversidade molecular, o planejamento de rotas e metodologias mais eficientes se faz necessário. Apenas obter o composto alvo não é mais o objetivo primário de uma rota sintética, mas sim, alcançá-lo da maneira mais eficiente e, se possível, de forma divergente. Assim, intermediários chave avançados podem ser preparados de forma mais rápida e consequentemente aplicados na preparação de diversos alvos, como o próprio produto natural de interesse e seus análogos⁹ (Esquema 3).

Esquema 3. Síntese divergente de produtos naturais.

Um exemplo recente desta abordagem foi descrito por Johnson¹¹, onde o antibiótico e antitumoral Pactamicina **18** foi preparado por uma abordagem inovadora em apenas 15 etapas (Esquema 4), em contraste às 32 etapas da rota previamente descrita por Hanessian¹². A abordagem divergente descrita por Johnson possibilitou a construção de análogos a partir de um intermediário avançado, procurando assim modular a atividade citotóxica desta substância na busca de substâncias mais eficazes.

Esquema 4. Abordagem divergente na síntese da Pactamicina.

1.2. Alcaloides e suas propriedades

A história dos alcaloides possui relação íntima com a história da civilização humana. Plantas contendo alcaloides são usadas pelo homem para fins medicinais desde tempos antigos. Relatos do uso destas substâncias pelos mesopotâmios por volta de 2000 a.C e livros de medicina tradicional chinesa, escritos entre o primeiro e o terceiro século a.C. mencionam o uso de *Ephedra* e papoulas para fins medicinais¹³.

Somente a partir do século XIX, foi possível isolar e experimentar essas substâncias em forma semi-pura. Um exemplo é a morfina **19**, isolada em sua forma pura em 1805 por Serturmer. Por volta de 1820 vários outros alcaloides, tais como a estricnina **20**, quinina **21**, emetina **22** e colchicina **23**, já haviam sido isolados de plantas por Pelletier e Caventou (Figura 3)¹³.

Figura 3. Primeiros alcaloides isolados.

A definição de alcaloides tem evoluído ao longo do tempo, mas a definição geralmente aceita é a de metabólitos secundários naturais contendo nitrogênio. Uma definição mais geral e abrangente é dada pela IUPAC, onde alcaloides são definidos como: *"Um alcaloide é um composto básico contendo nitrogênio (principalmente heterocíclico) ocorrendo principalmente no reino vegetal (mas não excluindo os de origem animal). Aminoácidos, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açúcares aminados e os antibióticos não são normalmente considerados como alcaloides. Por extensão, certos compostos neutros biogeneticamente relacionadas com alcaloides básicos estão incluídos"*¹⁴.

Um ou mais átomos de nitrogênio estão presentes, tipicamente como aminas primárias, secundárias ou terciárias, o que geralmente confere a basicidade destas substâncias, o que facilita seu isolamento e purificação, uma vez que os sais solúveis em água podem ser formados na presença de ácidos minerais. No entanto, o grau de basicidade é bastante variável, dependendo da estrutura da molécula de alcaloide, e da presença de outros grupos funcionais. Na verdade, alguns alcaloides são essencialmente neutros¹⁵.

Alcaloides contendo sais de amônio também são encontrados na natureza. A atividade biológica destas substâncias é muitas vezes dependente da função amina, que é transformada em sais de amônio por protonação em pHs fisiológicos. Alcaloides

são muitas vezes classificados de acordo com a natureza da estrutura contendo nitrogênio, por exemplo, pirrolidinas, piperidinas, indolizidinas, quinolizidinas, quinolinas, isoquinolinas, indoís, etc (Tabela 2)¹⁵.

Tabela 2. Tipos de núcleos e exemplos de alcaloides.

Tipo de núcleo	Núcleo	Exemplo
Aziridínico		FR 66979 24
Azetidínico		Penaresidina A 25
Pirrolidínico		Preussina 26
Piperidínico		3,4,5-Tridroxipiperidina 27
Indolizidínico		Castanospermina 28
Quinolizidínico		Lupinina 29

Pirrolizidínico		Retronecina 30
Tropano		Cocaína 31
Piridínico		Nicotina 32
Quinolínico		Cusparina 33
Isoquinolínico		Papaverina 34
Quinazolina		Febrifugina 35

<p>Acridina</p>		<p>Rutacridona 36</p>
<p>Oxazólico</p>		<p>Anubnina 37</p>
<p>Isoxazólico</p>		<p>Ácido ibotênico 38</p>
<p>Tiazólico</p>		<p>Nostociclamida 39</p>
<p>Imidazol</p>		<p>Histamina 40</p>
<p>Indólico</p>		<p>Seratonina 41</p>

Purina		Cafeína 42
--------	---	---

Os átomos de nitrogênio dos alcaloides são originários a partir de aminoácidos, e em geral, o esqueleto carbônico do aminoácido precursor é mantido intacto no alcaloide, embora o carbono da porção ácido carboxílico do aminoácido seja muitas vezes perdido através de descarboxilação. Relativamente poucos aminoácidos precursores são efetivamente envolvidos na biossíntese de alcaloides, sendo os principais: ornitina, lisina, ácido nicotínico, tirosina, triptofano, ácido antranílico, e histidina¹⁵.

Outros blocos de construção como os da via do acetato, chiquimato, também são frequentemente incorporados nas estruturas dos alcaloides. No entanto, um grande número de alcaloides pode adquirir o átomo de nitrogênio através de reações de transaminação, incorporando apenas o átomo de nitrogênio a partir de aminoácidos, enquanto que o resto da molécula pode ser derivada a partir da via do acetato ou chiquimato, ou ainda pode ter origem terpenoidal ou esteroidal. Estes alcaloides são às vezes designados como “pseudoalcaloides”¹⁵.

A maioria dos alcaloides contém oxigênio em sua estrutura molecular; esses compostos são normalmente cristais incolores em condições ambientais. Alcaloides livres de oxigênio, como a nicotina **32** ou coniina **45**, são tipicamente voláteis, incolores ou líquidos oleosos. Alguns alcaloides são coloridos, como berberina **46** (amarelo) e sanguinarina **47** (laranja)¹⁶ (Figura 4).

Figura 4. Alguns exemplos de alcaloides.

A maioria dos alcaloides são bases fracas, mas alguns, tais como teofilina **48** e teobromina **49**, são anfotéricos. Normalmente são compostos que possuem a característica de dissolver pouco em água, mas facilmente em solventes orgânicos, tais como o éter dietílico, clorofórmio ou 1,2-dicloroetano. Cafeína **42**, cocaína **31**, codeína **51** e nicotina **32** são solúveis em água (com uma solubilidade de $\geq 1\text{g/L}$), enquanto que os outros, incluindo morfina **19**, e ioimbina **50** são pouco solúveis em água ($0,1\text{-}1\text{ g/L}$)¹⁷ (Figura 5).

Figura 5. Exemplos de alcaloides.

A maioria dos alcaloides têm um gosto amargo ou são venenosos quando ingeridos. A produção de alcaloides nas plantas parece ter evoluído em resposta a alimentação por animais herbívoros; no entanto, alguns animais desenvolveram a capacidade de se desintoxicar de alcaloides¹⁸. Alguns alcaloides podem produzir defeitos no desenvolvimento na prole de animais que os consomem. Um exemplo é o alcaloide ciclopamina, produzido nas folhas de milho lírio. Durante a década de 1950, até 25% dos cordeiros nascidos por ovelha que pastavam no milho lírio, tinham sérias deformações faciais. Após décadas de pesquisas, nos anos 80, o composto responsável por essas deformidades foi identificado como o alcaloide deoxijervina, mais tarde renomeado para ciclopamina¹⁹ (Figura 6).

Figura 6. Estrutura da ciclopamina.

Alcaloides são gerados por vários organismos vivos, principalmente por plantas superiores²⁰. Devido a isso, no passado, o termo "alcaloide" foi associado com plantas²¹. O teor de alcaloides das plantas é geralmente dentro de poucos por cento e a distribuição não é homogênea sobre os tecidos da planta. Dependendo do tipo de plantas, a concentração máxima é observada nas folhas, frutos ou sementes de árvores (estricnina), raiz (serpentina) ou casca (quina)²². Além disso, os diferentes tecidos das mesmas plantas pode conter diferentes alcaloides²³.

Ao lado de plantas, os alcaloides são encontrados em determinados tipos de fungos, tais como a psilocibina, encontrada em fungos do gênero *Psilocybe*, e em animais, tais como bufotenina e pulmiliotoxinas na pele de alguns sapos²¹. Muitos organismos marinhos também contêm alcaloides¹⁸. Algumas aminas, tais como a adrenalina e serotonina, os quais desempenham um papel importante nos animais superiores, são semelhantes aos alcaloides na sua estrutura e biossíntese e são por vezes chamados alcaloides²⁰.

CAPÍTULO 2

**DIAZOFOSFONATOS NA SÍNTESE DE DIAZOCETONAS α,β -
INSATURADAS COM GEOMETRIA Z: SÍNTESE DA 3,4,5-
TRIIDROXIPIPERIDINA E ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA 1-
DEOXI-ALTRONOJIRIMICINA**

1. Introdução

1.1. Alcaloides piperidínicos

Dentre as classes de alcaloides conhecidas, os alcaloides piperidínicos destacam-se devido suas interessantes atividades biológicas. Os alcaloides piperidínicos, baseados em derivados da piperidina e pertencentes à classe de alcaloides monocíclicos, destacam-se pela sua imensa diversidade estrutural. Esses alcaloides podem ser encontrados em diversas plantas, como *Piper guineense*, *Sedum acre*, *Xanthocercis zambesiacu* sendo que nessa última espécie podem ser encontrados alcaloides piperidínicos poliidroxilados²⁴, *Piper retrofractum*²⁵, plantas do gênero *Senna* como *Senna spectabilis*^{26,27} além de *Conium maculatum*²⁸ e *Laburnum* spp²⁹.

Muitos alcaloides com o núcleo piperidínico são fundamentais como medicamentos e suas atividades biológicas são diversas, como: Paroxetina **52** (inibidor seletivo de receptação da serotonina)³⁰, Metilfenidato **53** (estimulante)³¹ e o Raloxifeno **59** (modulador seletivo de receptor de estrogênio)³², Minoxidil (vasodilatador)³³, Risperidona **56**, Tioridazina **54**, Haloperidol **57** (antipsicótico), Petidina **58** (opioíde – trabalha na ligação dos receptores opioídes que ajudam a controlar o sistema nervoso e o trato gastrointestinal)³⁴ (Figura 7).

Figura 7. Alguns medicamentos sintéticos que possuem o núcleo piperidínico.

Os alcaloides piperidínicos, quinolidínicos e indolizidínicos derivados da lisina são pertencentes aos chamados "alcaloides verdadeiros" porque os seus átomos de nitrogênio originam-se a partir de um aminoácido, e em geral, o esqueleto de carbono de um particular aminoácido precursor também é mantido intacto na estrutura do alcaloide. Relativamente poucos precursores de aminoácidos são realmente envolvidos na biossíntese de alcaloides, o principal dessa classe é a lisina **60**³⁵ (Esquema 5).

Esquema 5. Biossíntese de alguns alcaloides piperidínicos a partir da L-lisina.

Alcaloides piperidínicos ocupam um lugar especial na literatura sobre intoxicação humana e na pecuária. Talvez o primeiro exemplo notável de envenenamento por um membro deste grupo de alcaloides foi a morte de Sócrates em 399 a.C. De acordo com o famoso relato por Platão no Fédon, o filósofo ingeriu veneno de cicuta¹, um gênero de planta que contém altas concentrações de coniina **69** e γ-coniceína **68**³⁶ (Figura 8).

¹ É um gênero de plantas apiáceas que compreende quatro espécies muito venenosas, nativas das regiões temperadas do Hemisfério Norte, especialmente da América do Norte. São plantas herbáceas perenes, que crescem até 1-2 metros.

Figura 8. (A) *Cicuta*; (B) Sócrates; (C) alcaloides presentes em alta concentração em plantas do gênero *Cicuta*.

O consumo de plantas venenosas com altas concentrações de alcaloides piperidínicos pode produzir intoxicações agudas em animais adultos também³⁷. Os sinais clínicos de toxicidade aguda de alcaloides piperidínicos em gado incluem micção frequente, defecação não controlada, taquicardia, fraqueza muscular, fasciculações musculares, ataxia, colapso e, finalmente, a morte devido a falha respiratória³⁸.

As piperidinas são alvos para possíveis medicamentos, pois são comumente usadas em reações químicas de degradação, como na clivagem da sequência do DNA³⁹. É reportado que piperidinas e seus derivados têm potente e seletiva atividade de inibição contra enzimas envolvidas em processos de glicólise que estão envolvidas em diversas doenças como câncer, diabetes, infecções virais e desordens de armazenamento lisossomais⁴⁰. Em função das atividades biológicas apresentadas por produtos contendo o núcleo piperidínico, diversas estratégias sintéticas e reagentes têm sido desenvolvidos para a síntese desses compostos na forma racêmica e enantiopura^{39–47}.

Algumas das sínteses já reportadas na literatura demonstram que anéis piperidínicos podem ser construídos usando diferentes abordagens sintéticas, como através de reações de Staudinger⁴⁷ (Esquema 6).

Esquema 6. Reação de Staudinger para a formação da amina seguida de ciclização a formação de anéis piperidínicos.

Reação de Staudinger e ciclização

Um recente artigo de revisão mostra as aplicações de substratos funcionalizados como as funções amino alilsilanos **72** para a formação de anéis piperidínicos funcionalizados. Através de uma reação do tipo Mannich seguida de uma ciclização intramolecular foi possível a síntese de alcaloides piperidínicos⁴¹ (Esquema 7).

Esquema 7. Uso da função amino alilsilanos para a formação de anéis piperidínicos.

Outras duas estratégias muito empregadas para a síntese de anéis piperidínicos são através de reações de substituição nucleofílica intramolecular^{42,46,44} e reação aza-Michael⁴² (Esquema 8).

Esquema 8. Reações de substituição e aza-Michael intramolecular a formação de anéis piperidínicos.

Outra estratégia muito elegante para a síntese de núcleos piperidínicos foi realizada com o uso ácidos de Lewis (AL) em quantidade catalítica em reações de abertura de anéis de N,O-acetais semicíclicos⁴³ (Esquema 9).

Esquema 9. Abertura de anéis de N,O-acetais com ácidos de Lewis e ciclização para a formação de anéis piperidínicos.

Outra abordagem já empregada foi a formação de δ -lactamas por reações de aza-anelação/hidrogenação⁴⁵ (Esquema 10).

Esquema 10. Reação de aza-anelação para a formação de anéis piperidínicos.

Talvez a estratégia mais usada e de maior eficiência para a síntese de piperidinas é a baseada em reações de metátese. A grande vantagem das reações de metátese é o fácil acesso a moléculas altamente complexas que necessitem a

formação de uma ligação C-C. Para a síntese de muitos alcaloides piperidínicos usa-se a metátese por fechamento de anel (RCM - *Ring Closing Metathesis*). Usando essa metodologia, diversas piperidinas já foram sintetizadas, como a 1-deoxiallonojirimicina **98**, 1-deoximannonojirimicina **99**, 1-deoxigalactonojirimicina **103** e 1-deoxinojirimicina **106**⁴⁸ (Esquema 11).

Esquema 11. Síntese de piperidinas poliidroxiladas empregando reação de metátese por fechamento de anel como etapa determinante.

Empregando a RCM, foi possível a síntese de outros alcaloides com núcleos piperidínicos, como a (+)-sedamina **108**, como descrito por Cossy (Esquema 12)⁴⁹.

Esquema 12. RCM aplicada na síntese da (+)-sedamina.

Outras piperidinas recentemente sintetizadas empregando metátese por fechamento de anel, como a (-)-halosalina **112** e a (-)-8-*epi*-halosalina **115**, sintetizadas em 7 etapas a partir do *n*-butiraldeído⁵⁰ (Esquema 13).

Esquema 13. Síntese da (-)-Halosalina e a (-)-8-*epi*-Halosalina através de reação de metátese.

Industrialmente a metátese é utilizada para produção de algumas olefinas através do processo de metátese cruzada (CM – *Cross Metathesis*)⁴⁸. A metátese cruzada também pode ser utilizada para a síntese de alcaloides piperidínicos como descrito por Mix, para a síntese do derivado da (+)-*trans*-solenpsina **120**⁵¹ (Esquema 14).

Esquema 14. Metátese cruzada aplicada na síntese de alcaloides piperidínicos.

Cossy e autores também descreveram a síntese da (-)-prosofilina **127** a partir de uma reação de metátese cruzada, porém, dessa vez, a metátese foi empregada para a construção da cadeia lateral do núcleo piperidínico. Nesta síntese, o núcleo piperidínico foi preparado através de um derivado assimétrico com a função azida **121**,

o qual foi realizado em duas etapas (redução da azida para amina e posteriormente a ciclização) (Esquema 15)⁴⁹.

Esquema 15. Síntese da (-)-prosofilina.

1.2. Nojirimicinas

As nojirimicinas **129** (azaçúcares) são definidas como análogos da D-glucose **128** com um átomo de nitrogênio hemiacetal endocíclico ao invés do oxigênio como os açúcares, ou seja, as nojirimicinas podem ser consideradas como alcaloides piperidínicos poli-hidroxilados. Esta classe de produtos naturais é encontrada amplamente em plantas, mas também tem sido isoladas da fermentação de diversas cepas bacterianas⁵² (Figura 9).

Figura 9. Semelhanças estruturais entre a D-glucose e as nojirimicinas.

Esta substituição aparentemente simples levanta muitos desafios sintéticos e abre o caminho para notáveis propriedades biológicas. Como tal, nojirimicinas, sem dúvida, formam a classe mais atraente que imitam carboidratos relatados até agora. A origem de seu uso terapêutico remonta a tempos antigos e fitoterápicos tradicionais chineses. No Ocidente, o óleo de Haarlem, o primeiro medicamento produzido em escala industrial no século 17, foi recomendado para o tratamento de diabetes e para o clareamento da pele. Um dos principais componentes do óleo de Haarlem foi um extrato de folhas de *Morus alba*, a amoreira branca, uma fonte extremamente rica de iminoaçúcares⁵³.

Compostos dessa classe geralmente apresentam efeitos biológicos pronunciados, principalmente atuando como inibidores de α e β -glicosidases em virtude das semelhanças eletrônicas e estruturais com a molécula de α e β -glicose, resultando em um estado de transição semelhante (Esquema 16)^{52,54}.

Esquema 16. Mecanismos aceitos para α -glicosidases.

As glicosidases estão envolvidas em diversos processos biológicos, muitos dos quais associados a doenças e desordens, como por exemplo a diabetes. Dessa forma, inibidores dessas enzimas constituem alvos terapêuticos viáveis para o tratamento de várias condições médicas⁵⁵. Porém, a complexidade estereoquímica associada a essas moléculas faz com que sejam um desafio sintético^{56,57}.

Muitas ervas tradicionais contêm níveis consideráveis de iminoaçúcares e alguns trabalhos tem sugerido que, devido à presença dessas moléculas em determinadas plantas, causam os benefícios associados as mesmas⁵⁸.

A história científica das nojirimicinas começou no início dos anos 1960 com as publicações quase simultâneas da síntese de derivados de açúcares, contendo um átomo de nitrogênio no anel pelos grupos de Paulsen^{59,60}, Jones⁶¹ e Hanessian⁶². Naquele tempo, a substituição do átomo de oxigênio endocíclico em açúcares por heteroátomos (N, S, P)⁶³ para formar 'heteroses'⁶⁴ foi puramente um exercício acadêmico. Em 1966, Paulsen publica a primeira síntese de 1-desoxinojirimicina (DNJ) **140**⁶⁵ (Figura 10). No mesmo ano, Inouyeet *et al.* isolou a nojirimicina de bactérias (*Streptomyces*) e identificou suas propriedades antibióticas⁶⁶. O primeiro renascimento das nojirimicinas veio a partir do isolamento de DNJ **140** a partir de fontes naturais e a descoberta da sua atividade biológica como um inibidor de α -glicosidases por químicos da Bayer em 1976. Esta descoberta levou a um enorme interesse em análogos de carboidratos⁶⁷.

Figura 10. Primeiras nojirimicinas isoladas.

Assistimos atualmente a um segundo renascimento neste campo. Desde o final da década de 1990, a taxa de descobertas aumentou dramaticamente. Estruturas originais foram sintetizadas, com sete ou oito membros, bem como análogos estruturais de iminoaçúcares e complexos miméticos glicoconjugados. Estratégias inovadoras sintéticas têm sido desenvolvidas, incluindo abordagens combinatórias para bibliotecas de nojirimicinas⁶⁸. O novo conceito de química combinatória dinâmica

tem sido aplicado para acelerar a descoberta de inibidores de α e β -glicosidases (Figura 11)⁶⁹.

Figura 11. Recentes exemplos de iminoaçúcares sintetizados^{70–77}.

Além da promissora aplicação dessas moléculas no tratamento da diabetes (tipo II), outras aplicações terapêuticas estão sendo avaliadas e como resultados animadores, incluindo o uso no tratamento de tumores, doenças infecciosas (empregadas como antibióticos), doenças neurodegenerativas, doenças de distúrbio lisossômico (distúrbios metabólicos hereditários, como a doença de Gaucher) e fibrose cística^{78,79}. Devido todas essas aplicações, diversas sínteses dessa classe de moléculas já foram publicadas na literatura^{53,72,80–106}.

A NJ 1 **138** foi primeiramente isolada por Inouye e colaboradores em 1966⁶⁶ e o mesmo grupo de pesquisa publicou a sua síntese dois anos mais tarde¹⁰⁷. A molécula foi preparada em 12 etapas partindo da D-glucose **150** e tendo como o intermediário chave um aduto de bissulfito **151** (Esquema 17).

Esquema 17. Primeira síntese da NJ realizada por Inouye.

A primeira síntese assimétrica da (+)-nojirimicina **138** e seu análogo (+)-1-deoxinojirimicina **155** foi publicada apenas em 1987 por Kibayashi partindo de um intermediário comum derivado do bloco assimétrico dietil L-tartarato **152**, no qual possui a função silil¹⁰⁸.

A transformação do (+)-dietil-L-tartarato **152** em um derivado de silício através de uma silação com TBDMCl, o qual foi convertido no intermediário chave com a função epóxido **154** que, pôde ser empregado na síntese da (+)-nojirimicina **138** e (+)-1-deoxinojirimicina **155** (Esquema 18).

Esquema 18. Primeira síntese assimétrica da (+)-nojirimicina e seu isômero (+)-1-deoxinojirimicina.

Outras moléculas derivadas da NJ 1 **138** foram sintetizadas e avaliadas com relação a suas atividades biológicas, demonstrando dessa forma seus promissores usos no tratamento de diversas doenças (Figura 12).

Figura 12. Novas moléculas sintetizadas baseadas no núcleo da nojirimicina.

Assim, novas metodologias sintéticas vem sendo desenvolvidas para a síntese dessas moléculas. No entanto, devido à complexidade estereoquímica, a sínteses totais variam de 9 a 15 etapas.

1.3. Reagentes Multifuncionais

Reagentes multifuncionais, que permitam o fácil acesso a um determinado composto com certo grau de complexidade, e que sejam facilmente preparados, são uma alternativa atraente em síntese orgânica. Já contendo funcionalidades específicas que permitam a realização de duas ou mais reações distintas em sequência e/ou em cascata, estes reagentes podem reduzir significativamente o número de etapas numa rota sintética, tornando-a mais eficiente¹⁰⁹.

O desenvolvimento de reagentes multifuncionais para a aplicação na síntese dos alcaloides e congêneres é uma importante ferramenta para a rápida preparação desses compostos e análogos. Interessantes reagentes multifuncionais para a aplicação na síntese desses alcaloides seria os diazofosfonatos do tipo **A** (Figura 13). Estes reagentes contêm a função bistrifluoroetilfosfonato **159**, bisarilfosfonato **160** ou ainda bisetilfosfonato **161**, além do grupamento diazocarbonílico (grupo funcional extremamente versátil) que possibilita transformações como reações de inserção de carbenóides ou de substituição catalisadas por ácidos¹¹⁰.

Figura 13. Diazofosfonato como reagente multifuncional.

Reagentes deste tipo podem ser utilizados na reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)¹¹¹ para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas, intermediários com grandes potencialidades sintéticas (Esquema 19).

Esquema 19. Emprego dos diazofosfonatos do tipo A para a reação de olefinação de HWE.

A configuração da diazocetona α,β -insaturada dependerá do tipo de diazofosfonato utilizado. A reação de HWE com diazofosfonato **161** fornecerá a olefina *E*. Utilizando o diazofosfonato **159** na reação de HWE modificada por Still e Gennari¹¹² ou ainda o **160** utilizando o protocolo desenvolvido por Ando¹¹³ a olefina *Z* deverá ser obtida preferencialmente.

É geralmente aceito que a estereosseletividade em reações de HWE é resultado de ambos os controles, tanto cinético quanto termodinâmico sobre a formação dos adutos *cis* e *trans* e sua decomposição nas respectivas olefinas. Portanto, a estereoquímica é determinada por uma combinação da estereosseletividade na etapa inicial na formação da ligação carbono-carbono (ataque do carbânion ao carbono do aldeído ou cetona) e da reversibilidade dos adutos intermediários. A formação predominante das olefinas *E*, no caso dos reagentes do tipo **3A** (dialquilfosfonatos), pode ser explicada por fatores termodinâmicos. De outro lado, as olefinas *Z* são obtidas por fosfonatos do tipo **1A** e **2A** (Figura 13) devido a formação do aduto *cis*, o qual colapsa irreversivelmente em olefinas *Z*¹¹⁴ (Esquema 20).

Esquema 20. Mecanismo geral para a reação de HWE.

Olefinas *cis* obtidas majoritariamente podem ser resultado do aumento da eletrofilicidade do fósforo, devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes como nos casos envolvendo fosfonatos do tipo Still-Gennari **1A** [bis(trifluoroetil)fosfonatos, $\text{pK}_a \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH} = 12,4$] e fosfonatos do tipo Ando **2A** (diarilfosfonatos, $\text{pK}_a \text{PhOH} = 10,0$) vs $\text{pK}_a \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} = 16$.

A adição nucleofílica ao aldeído pode acontecer de forma *syn* ou *anti* formando dois possíveis estados de transição. No entanto, na reação de HWE para a formação da olefina *E*, a etapa determinante da reação é a formação da ligação O-P entre o fosfonato e o composto carbonílico para formar o intermediário oxafosfetana. Para fosfonatos do tipo Ando, o ataque ao aldeído é a etapa lenta. Com o aumento da eletrofilicidade do átomo de fósforo, a reatividade aumenta para a formação do intermediário oxafosfetana. O aumento da reatividade do intermediário resulta no abaixamento da taxa de decomposição para os materiais de partida, consequentemente favorecendo a formação de quantidades consideráveis da olefina *Z*¹¹⁵.

Apesar do grande potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturadas, sua utilização é pouco explorada, em grande parte pela sua dificuldade de preparação. Apenas um método geral é descrito na literatura, no qual as diazocetonas α,β -insaturadas são preparadas em duas etapas a partir de metilcetonas **174**, que nem sempre são facilmente disponíveis (Esquema 21)¹¹⁶.

Esquema 21. Metodologia de Danheiser para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas.

Cabe ressaltar que a metodologia clássica para preparação de diazocetonas saturadas (ativação do ácido carboxílico **183** e posterior reação com diazometano **184**) não pode ser empregada com sucesso a ácidos carboxílicos α,β -insaturados, uma vez que o produto majoritário da reação são pirazolinas **186**, produto de cicloadição heterodipolar [3+2]¹¹⁷ (Esquema 22).

Esquema 22. Reação de ácidos α,β -insaturados ativados com diazometano.

Sendo assim, novas metodologias para preparação desse potencial bloco de construção são desejáveis. A potencialidade sintética das diazocetonas α,β -

insaturadas deve-se à presença de dois sítios reacionais com grandes possibilidades de funcionalização, o grupo olefínico e o grupo diazocarbonílico, os quais podem ser alvos para inúmeras transformações (Figura 14)¹¹⁰.

Figura 14. Potencial das diazocetonas α,β -insaturadas em síntese orgânica.

As diazocetonas α,β -insaturadas provenientes da união de diazofosfonatos e de amino-aldeídos (derivados de aminoácidos) poderiam fornecer um fácil acesso a alcaloides pirrolidínicos e piperidínicos (Esquema 23).

Esquema 23. Acesso ao esqueleto de alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos através das diazocetonas α,β -insaturadas.

Das várias transformações que o grupamento diazocarbonílico permite, a reação de inserção de carbenóides à ligações X-H (inserção X-H) tem papel de destaque, onde X pode ser um átomo de carbono, silício, nitrogênio, oxigênio, enxofre, selênio, fósforo ou halogênio^{110,118,119} (Esquema 24).

Esquema 24. Reação de inserção X-H.

Esta transformação representa uma maneira regioespecífica de α funcionalização de cetonas e na maioria dos casos é realizada sob condições neutras, e uma vez que diazocetonas podem ser facilmente obtidas de derivados de ácidos, este método não depende diretamente da disponibilidade das cetonas de interesse¹¹⁰.

O emprego de fosfonatos modificados em reações de HWE para o preparo de olefinas com geometria *Z* para a síntese de produtos naturais, como a strictifoliona **190** e a tirandomicina **191** (Figura 15) já é difundido, mas apenas como fosfonoacetatos modificados. A importância da funcionalização dos fosfonatos (como por exemplo, diazofosfonatos) para outros tipos de funcionalizações como reações de inserção X-H são de fundamental importância para a construção de blocos de interesse de forma mais rápida.

Figura 15. Produtos naturais sintetizados usando como etapa chave a reação de HWE para formar a olefina com geometria *Z*.

As diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z* **194** apresentam vantagens comparadas com as olefinas *E* **192** devido a geometria favorável para a ciclização direta, principalmente para construção de blocos de interesse por reações de inserção N-H ou O-H (Esquema 25).

Esquema 25. Rápida construção de blocos funcionalizados de interesse para a síntese de produtos naturais empregado diazocetonas α,β -insaturadas.

1.4. Reações de inserção de carbenóides derivados de compostos diazocarbonílicos à ligações X-H

As reações de inserção em ligações não polares como C-H e Si-H possuem geralmente mecanismo concertado, enquanto para ligações polares o mecanismo por etapa é geralmente aceito, onde há a formação de intermediário do tipo íldio. Este mecanismo apresenta suporte experimental no caso de ligações O-H e N-H^{118,120,121}.

Nos casos em que X é halogênio, não é requerida catálise e o processo provavelmente se inicia pela protonação do composto diazocarbonílico **200** para formação do íon diazônio **201** e posterior extrusão de N_2 pelo haleto (Esquema 26)¹¹⁰.

Esquema 26. Mecanismo de inserção X-H com X sendo halogênio.

Nas reações com compostos X-H que possuem baixa acidez, como álcoois ou ainda básicos como aminas, é necessária assistência fotoquímica ou por catálise metálica, sendo este último o mais utilizado, uma vez que no processo fotoquímico há tendência de ocorrer Rearranjo de Wolff¹²² no carbeno intermediário formado, com migração. Na reação fotoquímica, o precursor do produto de inserção é considerado

um carbeno **206**, e a reação passa pela formação de íldio **208**, que através de uma migração [1,2] fornece o produto de inserção **209** (Esquema 23)¹¹⁰.

Esquema 27. Mecanismo da reação fotoquímica de inserção O-H.

Nas reações catalisadas por metais não há a formação de carbenos livres, e sim a formação de carbenóides (metal carbenos) **213**, menos reativos, possibilitando assim, reações mais controladas. Nestas condições, o mecanismo passa pelo ataque no carbenóide, formando o íldio **215**, que sofre rearranjo 1,2, fornecendo o produto de inserção **216** (Esquema 27)¹¹⁰.

Esquema 28. Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais.

Um dos exemplos de maior sucesso de aplicação de reações de inserção é a versão intramolecular da reação de inserção N-H, que possui aplicações industriais. Na verdade, muito do desenvolvimento das reações de inserção N-H deve-se à Merck, que após investigação intensa desenvolveu a síntese do núcleo beta lactâmico **221** via reação de inserção NH, exemplificada pela preparação comercial do antibiótico tienamicina **221B**, onde a construção do anel de cinco membros do esqueleto carbapênico foi obtido por reação de inserção N-H catalisada por ródio (Esquema 29)¹²³. A inserção N-H de azetidinonas tornou-se uma das metodologias mais eficientes na construção de esqueletos beta lactâmicos, e diversas outras moléculas importantes são obtidas desta maneira^{123–127}.

Esquema 29. Síntese do antibiótico tienamicina descrita pela Merck.

As reações de inserção são processos altamente versáteis que ocorrem cataliticamente pela geração de carbenos metálicos atuando na formação de ligações C-C, C-Si, C-O, C-S e C-N. No caso das inserções C-H e Si-H elas são particulares, pois envolvem baixa diferença de polaridade e as outras já envolvem heteroátomos¹²⁸.

Sínteses totais já foram publicadas na literatura empregando reações de inserção N-H como etapas-chave, como a Polioxina A **222** (antibiótico)¹²⁹, Amitoamicina C **225** (antibiótico)¹³⁰, Promotiocina A **226** (inibidor de síntese de proteínas em bactérias)¹³¹, Diazonamida A **224** (citotóxica)^{132,133} e o derivado do ácido Stefanótico **223**¹³⁴ (Figura 16).

Figura 16. Algumas moléculas de interesse biológico sintetizadas empregando inserção N-H.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Preparação de um novo reagente de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) e otimização da reação para aplicação na síntese de alcaloides piperidínicos.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Preparo dos reagentes multifuncionais (diazofosfonatos) do tipo e **2A** para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z.
- 2.2.2. Investigação das condições reacionais para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z a partir da reação de olefinação de HWE.
- 2.2.3. Aplicação da metodologia para a síntese de diversos núcleos de alcaloides piperidínicos através da reação de inserção N-H e aplicação na síntese total do produto natural 3,4,5-triidroxipiperidina.

Esquema 30. Objetivos: Capítulo 1.

3. Resultados e discussão

3.1. Preparo dos diazofosfonatos

As diazocetonas apresentam duas formas conformacionais, a *s-trans* **228** e a *s-cis* **227**, com relação a posição do grupo diazo em relação a carbonila (Figura 17).

Figura 17. Isômeros conformacionais de diazocetonas *s-cis* e *s-trans*.

Dados na literatura sugerem que o isômero de menor energia é o isômero *s-cis* sob o *s-trans*. Esta preferência está associada a diferença de momento dipolo entre os isômeros conformacionais^{135–138} (Figura 18). Cálculos computacionais com o nível de teoria DFT/B3LYP/6-31G+(d,p) foram realizados empregando o programa *Gaussian03* e foi constatado que a diferença de energia entre os isômeros é de apenas 1,0 kcal/mol, o que é pequena, mas os diazocompostos nesse texto serão representados na forma *s-cis* **227**.

Figura 18. Estruturas otimizadas para os isômeros das diazocetonas.

Inicialmente foi investigado o preparo dos diazofosfonatos modificados do tipo Ando (difenildiazofosfonato **160**) com o objetivo da síntese das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z. O preparo desse reagente iniciou-se através de uma reação de Michaelis-Becker entre o difenilfosfito **229** e o bromo acetato de benzila

230. Após a preparação do benzil 2-(difenoxifosforil) acetato **231**, a próxima etapa é a hidrogenólise do éster utilizando Pd/C como catalisador em atmosfera de H₂. Cabe ressaltar que essa estratégia de hidrogenólise é empregada devido a não possibilidade do uso de uma simples saponificação para a síntese do ácido **232**, isto porque fosfonatos de alquila contendo grupos OPh e/ou OCH₂CF₃ ligados ao átomo de fósforo são hidrolisados tanto na carboxila quanto na fosforila do éster, pois a presença de grupos retiradores de elétrons deixam o átomo de fósforo mais eletrofílico (Esquema 31). A reação de ativação do ácido **232**, seguida da adição de fonte de diazometano para o preparo do difenildiazofosfonato **160**, foi extensivamente estudada. As condições empregadas estão mostradas na Tabela 3.

Esquema 31. Estratégia empregada para a síntese do difenildiazofosfonato **160**.

Tabela 3. Condições estudadas para o preparo do difenildiazofosfonato **160**.

Entrada	Ativação	Condições	Rendimento
1	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo, 2h. 2. CH ₂ N ₂	24-28
2^a	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo, 2h. 2. CH ₂ N ₂	15
3^b	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo, 2h. 2. CH ₂ N ₂	12
4	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , benzeno, DMF (cat.), t.a., 1h. 2. CH ₂ N ₂	20
5	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ 0 °C, benzeno, DMF (cat.), t.a., 1h. 2. CH ₂ N ₂	18
6	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo, 2h. 2. TMSCHN ₂	0
7	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , ClCH ₂ CH ₂ Cl, refluxo, 2h. 2. CH ₂ N ₂	23
8	Anidrido misto	1. Difenilfosfonoácido (1 eq.), Et ₃ N (1,1 eq.) → 21 °C, Cloroformato de etila (1,1 eq.) → 0 °C, 15 min. 2. CH ₂ N ₂	0
9	DCC/HOBt	1. HOBt (1 eq.), Difenilfosfonoácido (1 eq.) CH ₂ Cl ₂ 0,8M, DCC (1,2 eq.), 24h, t.a. Diluído em THF (0,25 M). 2. CH ₂ N ₂	0
10	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo, 2h. 2. TMSCHN ₂	0
11	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , ClCH ₂ CH ₂ Cl, refluxo, 2h. 2. CH ₂ N ₂	23
12	DCC/HOBt	1. HOBt (1 eq.), Difenilfosfonoácido (1 eq.) CH ₂ Cl ₂ 0,8M, DCC (1,2 eq.), 24h, t.a. Diluído em THF (0,25 M). 2. TMSCHN ₂	0
13^c	Cloreto de acila	1. (COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo, 2h 2. CH ₂ N ₂	55

^aGeração de gás, sem secagem com peneira molecular; ^bGeração de gás, com secagem com peneira molecular; ^cEscala multigram (4,5 g de ácido).

Pode-se observar que o emprego de cloreto de oxalila em clorofórmio seco sob refluxo por duas horas em atmosfera de argônio, seguido do tratamento do respectivo cloreto de ácido com solução etérea de diazometano a -5 °C até 0 °C conduziu ao diazofosfonato **160** com 55% de rendimento. No entanto, para que esse rendimento

fosse alcançado, foi necessário realizar a reação em uma escala maior, partindo de 4,5 g do ácido carboxílico **232** (Entrada 13, Tabela 3). Estudos em pequena escala (200 mg) foram realizados e o rendimento foi de cerca de 24-28% (Entrada 1, Tabela 3).

O difenildiazofosfonato **160** pode ser facilmente caracterizado por espectroscopia de infravermelho (IV) pela presença da banda intensa em 2110 cm^{-1} característica do grupo diazo (Figura 19).

Figura 19. Espectro de IV do diazofosfonato.

O difenildiazofosfonato **160** também foi caracterizado por espectroscopia de RMN ^1H , onde apresenta um duplete para 2H em 3,25 ppm com uma constante de acoplamento de 22 Hz (referente ao metileno vizinho ao fósforo que se apresenta como duplete devido ao acoplamento com o átomo de fósforo) e o singlete para 1H em 5,68 ppm referente ao hidrogênio da diazocetona (Figura 20).

Figura 20. RMN ^1H do diazofosfonato **160**.

No espectro de RMN ^{13}C também se pode constatar a formação do difenildiazofosfonato **160** devido a presença de um duplete em 39,7 ppm com uma constante de acoplamento de 132,2 Hz referente ao carbono metilênico ao lado do fósforo e também é possível observar a presença do sinal em 57,1 ppm característico do C-H da diazocetona (Figura 21).

Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do difenil diazofosfonato.

Os baixos rendimentos observados em algumas reações na Tabela 3 podem ser explicados pela alta reatividade/instabilidade do cloreto de ácido formado. Outros métodos de ativação foram empregados, por exemplo, via anidrido misto (entrada 8,) e via DCC/HOBt (entrada 9 e 12, Tabela 3). Isto foi feito para observar se era possível diminuir a reatividade da espécie ativada para que fosse possível aumentar o rendimento, no entanto, nenhuma das metodologias logrou sucesso. Também foi empregado outra fonte de diazometano, o TMSCHN₂ (trimetilsilildiazometano) (entradas 10 e 12, Tabela 3). No entanto, o produto esperado não foi obtido.

A geração e utilização de diazometano na forma de gás também foi avaliada (entradas 2 e 3, Tabela 3), na qual o diazometano era produzido na forma de gás e borbulhado na solução do cloreto de ácido em THF seco. Na entrada 3 da Tabela 3, uma tentativa de secagem do gás de diazometano gerado foi realizada. O gás foi produzido em um recipiente separado, ao qual foi acoplado uma mangueira de silicone e um cano de vidro contendo peneira molecular ativada. O gás de diazometano preparado passava por essa tubulação, e então, borbulhado na solução do cloreto de ácido em THF seco. No entanto, baixo rendimento foi observado (12%, entrada 3, Tabela 3).

Uma vez identificada a melhor metodologia para preparação do difenildiazofosfonato **160**, foi investigada a preparação dos outros derivados do mesmo diazofosfonato com diferentes substituintes no anel aromático para a avaliação da reatividade em seu preparo quanto a seletividade (*Z:E*) na reação de HWE (Figura 22).

Figura 22. Diazofosfonatos com diferentes substituintes no anel aromático.

Os outros dois diazofosfonatos derivados do grupo arila (**235** e **236**) foram preparados seguindo procedimento similar (Esquema 32).

Esquema 32. Síntese dos diazofosfonatos **235** e **236**.

Para o preparo do dietildiazofosfonato do tipo **161** (com substituinte etila), foi empregado o método já descrito por nosso grupo de pesquisa¹⁰⁹ (Esquema 33).

Esquema 33. Método desenvolvido para a síntese do diazofosfonato com substituintes etila.

Com todos os diazofosfonatos do tipo Ando (**160**, **235** e **236**) preparados (Figura 23), a próxima etapa foi a investigação da reação de HWE.

Figura 23. Diazofosfonatos do tipo Ando preparados.

Todos os diazofosfonatos foram submetidos a análise térmica de TG e DTG para avaliar a estabilidade dos mesmos com relação a temperatura (Figura 24).

Figura 24. Curvas de TG e DTG para os quatro diazofosfonatos.

As temperaturas de decomposição inicial são mostradas na tabela abaixo (Tabela 4).

Tabela 4. Temperatura de início de decomposição (onset) para cada diazofosfonato.

Diazofosfonato	T onset (°C) ^a
<chem>CCOP(=O)(C#N)C(=O)N</chem> 161	110
<chem>c1ccccc1OP(=O)(C#N)C(=O)N</chem> 160	146

<p>235</p>	148
<p>236</p>	114

^aTemperatura em que inicia a degradação (1º evento).

Pode-se observar que todos os diazofosfonatos são estáveis em temperaturas abaixo de 100 °C, dessa forma podendo ser estocados em freezer por vários meses sem perdas. Esse fato também pôde ser observado por análise de TLC que não mostrou nenhuma degradação dos produtos quando estocados em freezer.

3.2. Otimização da reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

Com os três diazofosfonatos preparados, foi avaliada a reação de HWE a fim de obter a olefina *Z* como produto majoritário. O difenildiazofosfonato **160** foi escolhido para que a otimização fosse feita empregando o benzaldeído **237** como aldeído padrão nessa reação, para que posteriormente fosse possível a aplicação da mesma reação com diversos aldeídos. As condições avaliadas nessa reação foram o tipo de base, o solvente e a temperatura.

Esquema 34. Esquema geral de otimização da reação de HWE com o difenildiazofosfonato e benzaldeído.

Tabela 5. Condições da otimização da reação de HWE entre o difenildiazofosfonato e o benzaldeído.

Entrada	Base	Temperatura	Rend. (%) ^a	Razão Z:E ^b
1 ^c	NaH	0°C (15 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	45	6:4
2	NaH	-78°C (1h)→0°C (1h)	74	7:3
3	NaH	0°C (15 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	26	7:3
4	NaH	0°C (1h)	63	7:3
5 ^c	KHMDS	0°C (15 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	30	6:2
6 ^{d,e}	NaH	-78°C (1h)→0°C (1h)	97	7:3
7	DIPEA	-78°C (1h)→0°C (1h)	11	1:1
8	BuLi	-78°C (1h)→0°C (1h)	41	7:3
9	<i>t</i> -BuOK	0°C (10 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	92	9:1
10 ^f	<i>t</i> -BuOK	0°C (10 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	80	8:2

Condições reacionais padrão: NaH (1,1 eq., 0,3M em THF), diazofosfonato (1 eq., 0,05M em THF), benzaldeído (1 eq., 0,2M em THF). ^a Rendimento isolado somando as duas olefinas (*E* e *Z*); ^b Razão calculada por RMN ¹H; ^c 0,3M do diazofosfonato; ^d 2,2 eq. de base; ^e 2 eq. do diazofosfonato; ^f Adicionado 3 eq. de 18-Crown-6.

De todas as bases empregadas nessa reação, o *t*-BuOK apresentou-se como melhor opção levando a um bom rendimento (92%) e uma boa razão entre as olefinas *Z* e *E*, favorecendo a formação da olefina *Z* **239** (entrada **9**, Tabela 5). Um rendimento de 97% na reação de HWE foi obtido (entrada **6**, Tabela 5) no entanto para que esse resultado fosse alcançado foi necessário o empregado de 2 equivalentes do diazofosfonato. Assim, com o uso do *t*-BuOK com apenas 1 equivalente do diazofosfonato e além de se obter uma melhor razão entre os isômeros *Z* e *E*, preferiu-se aplicar a metodologia da entrada **9** nas demais reações com os outros aldeídos.

Pela análise dos espectros de RMN ¹H das olefinas formadas foi possível observar os dois produtos (*Z* e *E*). Nos espectros realizados com CDCl₃, a olefina *Z* apresenta os dois dubletos das duplas ligações bem resolvidos (6,03 ppm e 6,87 ppm) com uma constante de acoplamento de 12,5 Hz, característica de duplas ligações com geometria *Z*. Para a olefina *E*, (6,60 ppm e 7,60 ppm) foi observado uma constante de acoplamento de 15,9 Hz, o que caracteriza a formação da olefina com geometria *E* **238** (Figura 25).

Figura 25. Ampliações dos espectros de RMN ^1H dos produtos da reação de HWE entre o difenildiazofosfonato **160** e o benzaldeído **237**.

Para efetuar o cálculo das razões entre as olefinas formadas, os dois produtos eram purificados juntos, recolhidos em apenas uma fração e realizado o espectro de RMN ^1H . Para exemplificar o cálculo da razão $Z:E$, tomemos como exemplo a entrada 1 da tabela 5, onde a razão $Z:E$ é de 6:4 (Figura 26). Pode-se observar que as integrais dos sinais escolhidos (6,03 ppm para a olefina Z e 6,60 para a olefina E) apresentam a integral de 1,72 e 1,20 respectivamente. O cálculo da razão de $Z:E$ é de 6:4. Vale ressaltar que o ideal seria que o espectro de RMN fosse obtido antes da purificação por coluna, para se comprovar que não houve qualquer tipo de isomerização. No entanto, tentativas de se fazer isso foram realizadas, porém, devido a quantidade de sinais presentes no espectro bruto, não deu para identificar quais eram os sinais das duplas ligações.

Figura 26. Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura das olefinas **Z 239** e **E 238** da reação de HWE entre o difenildiazofosfonato **160** e o benzaldeído **237** (entrada 1,

Tabela 5).

Outras diazocetonas com a geometria *Z* também foram sintetizadas para a avaliação do método. Aldeídos arílicos com grupo doador e retirador de elétrons foram testados, bem como amino-aldeído derivados da prolina (Figura 27).

Figura 27. Outras diazocetonas preparadas.

Para os outros dois diazofosfonatos **235** e **236**, foram empregadas as duas metodologias que melhor forneceram resultados (entradas **2** e **9**, Tabela 5) a fim de comparação com o diazofosfonato **160** (Esquema 35).

Esquema 35. Teste das reações de HWE para os diazofosfonatos.

O intuito do emprego dos outros diazofosfonatos foi para comparação de rendimentos no preparo (estabilidade) e na seletividade Z:E nas reações de HWE. Como se pode observar pelos resultados obtidos, o melhor diazofosfonato foi o **160**, pois apesar dos rendimentos das reações de HWE com os outros diazofosfonatos terem sido bem parecidos ao do diazofosfonato **160**, as razões entre Z:E não foram muito boas quando comparadas ao mesmo.

3.3. Síntese da 3,4,5-triidroxipiperidina

O difenildiazofosfonato **160** apresentou o melhor rendimento para a reação de HWE, dessa forma ele foi usado para a otimização da mesma reação para o preparo de diazocetonas α,β -insaturadas a partir de um aldeído modelo derivado do 2-aminoetanol (foi escolhido esse aldeído por conter a função amina, necessária para a reação de inserção N-H). A síntese foi realizada com a proteção do 2-aminoetanol com diferentes grupos de proteção (Ts, Cbz e Boc) para avaliar o desempenho tanto nas reações de HWE e inserção N-H. Depois de protegido, a função álcool do mesmo foi oxidada para a função aldeído. Para esse processo foi empregado o álcool protegido com Cbz e testados os métodos de oxidação com SO_3 -piridina¹³⁹, oxidação de Swern¹⁴⁰ e com IBX (ácido 2-iodoxibenzóico)¹⁴¹.

Comparando esses métodos, o mais eficiente foi empregando IBX como agente oxidante, fornecendo um rendimento de 98%. A remoção do IBX remanescente (pois são empregados 3 equivalentes) foi feita apenas por decantação e filtração do sobrenadante restante. Apenas em alguns casos, quando a reação foi realizada em pequena escala, uma centrifugação foi realizada a 5.000 ppm por quatro minutos. Já utilizando SO₃-piridina, observou a formação do aldeído de interesse, no entanto apareceram alguns subprodutos. A reação de oxidação empregando a metodologia de Swern apresentou um rendimento de 82% (Tabela 6).

Tabela 6. Rendimentos das reações de oxidação por três diferentes métodos.

Reagente	Método	Produto	Rendimento (%)
240	SO ₃ -piridina	241	65 ^a
	Swern	241	82
	IBX	241	98

^aNecessidade de purificação.

A investigação da reação de HWE iniciou com o aldeído protegido com Cbz **240**, pois esse grupo de proteção pode ser facilmente removido com uma simples reação de hidrogenólise catalisada por Pd/C. No entanto, o rendimento da reação de inserção N-H pode ser afetado com a presença de diferentes grupos de proteção, dessa forma, os grupos Cbz, Boc e Ts foram estudados. Foram sintetizadas as três diazocetonas α,β -insaturadas com bons rendimentos (65-85%) e com boa seletividade quando empregados os grupos de proteção Ts e Cbz, já para o Boc, além da difícil separação dos isômeros (*Z* e *E*) a seletividade (razão *Z:E*) foi pequena (6:4) (Tabela 7).

Tabela 7. Reação de HWE entre o diazofosfonato **160** e aldeídos com diferentes grupos de proteção.

 Reação geral de HWE			
Aldeído	Produto (diazocetona α,β -insaturada)	Rendimento (%) ^a	Razão Z:E ^b
 241	 244	85	8:2
 242	 245	65	6:4
 243	 246	68	7:3

^a Rendimento somado os isômeros Z e E. ^b Razão calculada através do rendimento isolado.

As diazocetonas α,β -insaturadas (tanto a E quanto a Z) foram caracterizadas por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C além de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e por espectroscopia no infravermelho (Anexos).

No caso da diazocetona α,β -insaturada Z protegida com Boc **245**, a geometria foi confirmada pela análise do espectro de RMN ^1H onde é possível ver um duplete em 5,91 ppm de deslocamento com uma constante de acoplamento de 10 Hz o que é característico de olefinas com geometria Z. É possível observar que os sinais estão alargados, isso se deve a presença do grupo de proteção Boc, que forma rotâmeros. No caso da olefina E, como o grupo de proteção está mais distante dos outros hidrogênios da molécula, o efeito de rotâmero não foi tão pronunciado. Para essa última molécula, é possível ver pelo espectro de RMN ^1H que a geometria E foi obtida, pois apresenta um duplo tripleto na região de 6,75 ppm ($J = 14,4$ e $4,8$ Hz) e um

duplete em 6,09 ($J = 15,5$ Hz), mostrando a formação da olefina *E*. Para facilitar a descrição das caracterizações, os principais dados são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8. Principais dados espectroscópicos e espectrométricos que caracterizam as diazocetonas α,β -insaturadas **244**, **245** e **246** preparadas a partir da reação de HWE.

Entr.	Diazocetona α,β -insaturada	Principais dados que caracterizam a molécula ^a		
		RMN ^1H	HRMS [M+H ⁺]	FT-IR (sinal da função diazo) (cm ⁻¹)
1	244	δ 5,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H)	260,1125	2102
3	245	δ 5,91 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H)	226,1171	2102
5	246	δ 5,89 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H)	280,0733	2098

^aTodos os espectros estão reportados no anexo.

3.4. Otimização da reação de inserção N-H

De posse das três diazocetonas α,β -insaturadas (protegidas com Cbz, Boc e Ts), partiu-se para o teste das reações de inserção N-H catalisadas por Cu ou Rh (Tabela 9). A princípio iniciou-se os testes com a diazocetona *Z* protegida com Cbz (Entrada 1, Tabela 8). Inicialmente o catalisador empregado foi o acetato de ródio, pois ele já tinha sido empregado com sucesso por nosso grupo de pesquisa para a síntese de pirrolidinas¹⁴².

Tabela 9. Teste das condições reacionais nas reações de inserção N-H.

<div style="text-align: center;"> <p>(A. GP = Cbz) (B. GP = Boc) (C. GP = Ts)</p> <p>0-70%</p> </div>						
Entrada	Diazocetona	Catalisador (mol%)	Solvente	T (°C)	T (min)	Rendimento (%)
1	A	Rh ₂ (OAc) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Mistura complexa
2	B	Rh ₂ (OAc) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Mistura complexa
3	C	Rh ₂ (OAc) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Mistura complexa
4	A	Rh ₂ (TFA) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Mistura complexa
5	A	Rh ₂ (OAc) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	0-25	130	Mistura complexa
6	A	Rh ₂ (OAc) ₄ (5%)	Benzeno	Refluxo	5	Mistura complexa
7	A	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Sem reação
8	A	Cu(acac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Sem reação
9	B	Cu(acac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Sem reação
10	C	Cu(acac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Sem reação
11	A	Cu(tfacac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Sem reação
12	A	Cu(hfacac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	Mistura complexa
13	A	Cu(acac) ₂ (10%)	Benzeno	25	120	Sem reação
14	A	Cu(acac) ₂ (10%)	Benzeno	50	1	30
15	A	Cu(acac) ₂ (10%)	Benzeno	80	1	45

16	B	Cu(acac) ₂ (10%)	Benzeno	80	1	37
17	C	Cu(acac) ₂ (10%)	Benzeno	80	1	70
18	C	Cu(tfacac) ₂ (10%)	Benzeno	80	1	56
19	C	Cu(hfacac) ₂ (10%)	Benzeno	80	1	Mistura complexa
20	C	Cu(hfacac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25	120	45
21	C	Cu(acac) ₂ (10%)	Tolueno	Refluxo	1	40
22	C	Cu(acac) ₂ (10%)	Tolueno	80	1	55

Pode-se observar que o melhor grupo para as reações de inserção foi o Ts que, com benzeno, a 80°C forneceu um rendimento de 70% (Entrada 17, Tabela 9). Também é possível notar que o catalisador de acetilacetato de cobre [Cu(acac)₂] foi o melhor quando comparado ao Rh₂(OAc)₄ e também as condições reacionais diferentes (temperatura e solvente) quando comparada com as já empregados por nosso grupo de pesquisa para reações N-H¹⁴². A principal vantagem observada nessa reação foi o tempo, com menos de um minuto, todo o material de partida já tinha sido consumido.

O revelador empregado nesse tipo de reação foi o ácido fosfomolibdico. Apesar de a reação empregar 10 mol% do catalisador de cobre, ainda é mais vantajoso do que se empregar 5 mol% do catalisador de ródio, pois o catalisador de cobre é muito mais barato (R\$: 19,50/g vs R\$: 9.516,00/g, ou seja, 488 vezes mais barato, considerando a pureza de ambos de 99,99%, consultado no site sigma-aldrich.com/brazil no dia 16 de janeiro de 2015).

Em diazocetonas α,β-insaturadas derivadas de amino-aldeídos, a presença da ligação dupla deixa a molécula mais instável, quando comparados com os sistemas saturados, aumentando a possibilidade de reações secundárias tais como a ciclopropanação e inserções C-H.

Assim que o núcleo piperidínico **247** foi sintetizado e purificado, realizou-se a análise por espectroscopia no infravermelho, onde foi observado que o produto não continha mais a função diazo (por volta de 2100 cm⁻¹, destacado em amarelo, Figura

28) passando a apresentar uma banda de C=O da função da cetona α,β -insaturada (por volta de 1685 cm^{-1}) (Figura 28).

Figura 28. Comparação dos IV entre a diazocetona **246** e o produto de inserção **247**.

Também, o produto foi facilmente caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C . No caso da análise de RMN ^1H , não foi observado o sinal do hidrogênio da função diazo (COCHN_2 , 5,31 ppm) nem o sinal do hidrogênio da amina (NHTs , 5,46 ppm). O produto formado apresentou dois simples dupletos, cada um para dois hidrogênios (3,80 ppm e 3,95 ppm) que foram atribuídos aos dois CH_2 do anel piperidínico da cetona α,β -insaturada **247** (Figura 29).

Figura 29. Comparação dos espectros de RMN ^1H entre a diazocetona α,β -insaturada **246** e o seu respectivo produto de inserção **247**.

Por análise de RMN ^{13}C , a principal diferença é o desaparecimento do sinal do carbono perto do sistema diazo (COCHN_2 , 57,8 ppm) que o produto não apresenta, confirmando assim a ausência do grupo diazo no sistema piperidínico (Figura 30).

Figura 30. Ampliação dos espectros de RMN ^{13}C da diazocetona α,β -insaturada **246** e do produto de inserção N-H **247** (-1,0 – 70,0 ppm).

Diante do sucesso obtido na síntese de piperidinas empregando diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z*, antes de aplicarmos essa metodologia para a síntese de indolizidinas e pirrolidinas, a metodologia foi estendida para a síntese de diversos núcleos piperidínicos partindo de aminoácidos, mostrando a eficiência e a versatilidade do processo.

3.5. Reação de HWE com os aldeídos derivados de aminoácidos

Otimizada a reação de HWE com o diazofosfonato **160** e com os aldeídos com diferentes grupos de proteção derivados do 2-aminoetanol **248** e sabendo que o melhor grupo de proteção para as reações de inserção é o Ts, o próximo passo foi a síntese de diversas diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de diversos aminoácidos (alanina **251**, fenilglicina **255**, serina **267**, fenilalanina **259** e leucina **263**). Para isso, os aminoácidos foram adquiridos na forma enantiomericamente pura. Para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de amino-aldeídos, os aminoácidos foram protegidos com Ts, reduzidos para o respectivo álcool com hidreto de lítio alumínio e oxidados para a função aldeído com o agente oxidante IBX (Tabela 10).

Tabela 10. Proteção, redução e oxidação dos aldeídos usados.

Aminoácido	Proteção	Rend. (%)	Redução	Rend. (%)	Oxidação	Rend. (%)
248	249	70	-	-	250	98
251	252	75	253	97	254	96
255	256	79	257	95	258	95
259	260	72	261	96	262	97
263	264	68	265	85	266	95

Esse processo foi empregado para todos os aminoácidos, com exceção da serina **267**, pois a mesma, depois do grupo amino protegido com Ts, teve a hidroxila primária protegida com TBDPS. Para este aminoácido, foi realizada a reação de redução do ácido carboxílico para o respectivo álcool primário. No entanto, a redução não funcionou, dessa forma foi empregada uma diferente abordagem. Depois de protegido o nitrogênio com Ts **268** e o álcool com TBDPS **269**, como descrito anteriormente, a função ácido carboxílico foi transformada para éster **270** com uma simples reação entre o ácido carboxílico **269** com cloreto de tionila em metanol, sendo que o produto **270** foi purificado por recristalização. Posteriormente foi realizado a transformação do éster para álcool com DIBAL-H, porém sem sucesso. Dessa forma, o éster foi reduzido para o álcool **271** com boroidreto de lítio (LiBH₄) e oxidado para aldeído **272** com IBX (Esquema 36).

Esquema 36. Rendimentos das reações de proteção (Ts e TBDPS), esterificação, redução e oxidação para a serina.

Com todos os amino-aldeídos preparados, foi possível realizar a reação de HWE com o difenildiazofosfonato **160**. Para isso, foi empregada a melhor condição otimizada com benzaldeído, como já descrito acima (Entrada 9, Tabela 5). Desta vez, a razão *E* e *Z* foi calculada através do rendimento isolado, ou seja, ambos os isômeros foram obtidos na sua forma pura através da separação em cromatografia em coluna (Tabela 11).

Tabela 11. Reação de HWE entre os aldeídos derivados de aminoácidos e o diazofosfonato **160**.

Entrada	Aldeído	Diazocetona α,β -insaturada	Rendimento ^a	Razão <i>Z</i> : <i>E</i> ^a
1			68	7:3
2			73	1:0
3			70	9:1
4			65	7:3

5	266	271	65	8:2
---	--	--	----	-----

^a Rendimento e razão calculados após isolamento.

Os rendimentos de todas as reações de HWE foram parecidos, no entanto a razão *Z:E* variou muito de um aminoácido para outro. Quando usado a alanina **267** e a fenilalanina **262**, os rendimentos e as razões *Z* e *E* foram muito semelhantes. O uso da fenilglicina **258** somente resultou no isômero *Z*. Pode-se notar que a seletividade da reação segue de acordo com a presença de grupos volumosos, pois, a presença de um grande grupo, favorece a seletividade *Z*.

3.6. Reações de inserção N-H com as diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de aminoácidos

Depois de todas as diazocetonas α,β -insaturadas sintetizadas, partiu para realizar a reação de inserção N-H intramolecular empregando o protocolo já desenvolvido acima (Entrada 17, Tabela 9).

As reações de inserção N-H apresentaram bons rendimentos (45-55%), mostrando que essa metodologia pode ser aplicada para diversos tipos de diazocetonas α,β -insaturadas para a formação de anéis piperidínicos altamente funcionalizados (Tabela 12).

Tabela 12. Reações de inserção N-H intramolecular para as diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de aminoácidos.

Entrada	Diazocetona α,β -insaturada	Produto de inserção N-H	Rendimento (%) ^a
1	267	272	55
2	268	273	45
3	269	274	45
4	270	275	50
5	271	276	55

^aRendimento isolado.

Para verificar se a reação de HWE e de inserção N-H promovia a epimerização do centro estereogênico presente nos produtos, análises de HPLC foram conduzidas. Primeiramente foi sintetizado o mesmo produto, derivados da leucina, porém racêmico **227**, e o método cromatográfico otimizado em coluna quiral no HPLC. Para as análises para confirmar a epimerização na reação de HWE, o material racêmico **277** e o quiral **271** foram injetados, observando que houve uma pequena racemização do centro quiral de cerca de 1,5 % (considerando o aminoácido de partida com 99% ee) (Figura 31).

Figura 31. Cromatograma do produto racêmico derivado da leucina ((±)-(Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenesulfonamida) **277**.

Figura 32. Cromatograma do produto quiral derivado da leucina (S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenesulfonamida) **271**.

Tabela 13. Dados cromatográficos das análise de HPLC para o produto racêmico e quiral da diazocetona α,β -insaturada derivada da leucina.

Análise	Tempo de retenção (min)	re ^a
(±)-(Z)- N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenesulfonamida) 277	S = 7,59 e R = 9,55	50:50
(S,Z)- N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenesulfonamida) 271	S = 7,59	98:02

^aRazão enantiomérica

O produto de inserção N-H também foi sintetizado na forma racêmica **278** e quiral **276** para a verificação da epimerização do centro quiral durante a reação de inserção

N-H. A análise de HPLC mostrou que não houve epimerização do centro quiral durante a reação de inserção N-H, pois a mesma razão enantiomérica ($re = 98:02$) foi obtida quando feita a reação de HWE (Figura 33).

Figura 33. Cromatograma do produto racêmico derivado da leucina ($\pm$)-6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona **278**.

Figura 34. Cromatograma do produto quiral derivado da leucina (S)- 6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona **276**.

Tabela 14. Dados cromatográficos das análises de HPLC para o produto racêmico e quiral do produto de inserção N-H derivados da leucina.

Análise	Tempo de retenção (min)	re ^a
(±)-6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona 278	R = 6,62 e S = 8,95	50:50
(S)- 6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona 276	S = 8,95	98:02

^aRazão enantiomérica

3.7. Síntese do produto natural (±)-3,4,5-triidroxipiperidina

Com o produto de inserção protegido com Ts derivado do 2-aminoetanol (Entrada 17, Tabela 9) foi possível após 3 etapas chegar no produto natural (±)-3,4,5-triidroxipiperidina através de uma redução de Luche (a qual permite a redução da carbonila de uma cetona α,β -insaturada **247** sem a redução da dupla ligação, fornecendo o álcool alílico **279**) (Esquema 37).

Esquema 37. Redução de Luche.

O mecanismo da redução de Luche é controverso. Acredita-se que as espécies ativas durante a redução são alcóxidos de boroidretos, os quais, em combinação com o cátion Ce^{+3} atuam como agentes redutores. O envolvimento de boroidretos de cério têm sido discutidos através de evidências experimentais¹⁴³. O mecanismo é complexo pelo fato de mais de um boroidreto é formado. Um dos mecanismos proposto é a catálise para a formação de alcóxidos de boroidretos e a coordenação de moléculas de solventes com o Ce^{+3} e a carbonila, aumentando a eletrofilicidade do grupo carbonila, dessa forma, favorecendo a transferência do hidreto para o átomo de carbono carbonílico. Geralmente, lantanídeos preferem coordenar com um álcool do que com o oxigênio de uma carbonila¹⁴⁴, por isso foi proposto esse mecanismo (Esquema 38).

Esquema 38. Mecanismo proposto para a Redução de Luche.

O espectro de RMN ^1H mostra claramente a presença de um átomo de hidrogênio desblindado (4,21 ppm) ligado ao átomo de carbono carbinólico ($-\text{CH}-\text{OH}$).

Figura 35. Espectro de RMN ^1H do produto da redução de Luche.

Já no espectro de carbono, é possível observar a ausência do sinal da carbonila α,β -insaturada que estava presente no material de partida e a presença do sinal do carbono carbinólico em 63,4 ppm (mais blindado devido ser um álcool alílico) (Figura 36).

Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do produto da redução de Luche.

O produto **279** também foi facilmente caracterizado por espectroscopia vibracional de infravermelho (IV). É possível observar a ausência da banda do grupo carbonila em 1666 cm^{-1} no produto formado e a banda formada do OH em 3526 cm^{-1} do álcool alílico **279** formado.

Figura 37. Comparação dos espectros de IV do produto de inserção e da redução de Luche.

Posteriormente realizou-se uma diidroxilação catalisada por tetróxido de ósmio (OsO_4), na presença de acetona/água (9:1) e NMO atuando para oxidar o catalisador, para que ele entre novamente no ciclo catalítico. A diidroxilação se procedeu com bom rendimento (70%), fornecendo o produto triidroxilado **280**.

A diidroxilação é um processo no qual uma olefina é convertida em um diol vicinal. No mecanismo da reação, a olefina coordena com o metal através de uma reação de cicloadição [3+2]. Posteriormente, uma reação de hidrólise fornece um diol, sendo que o catalisador de ósmio é regenerado pelo agente oxidante estequiométrico NMO para continuar o ciclo catalítico (Esquema 39). Também existe a diidroxilação assimétrica, primeiramente desenvolvida por Sharpless e colaboradores¹⁴⁵.

Esquema 39. Mecanismo de diidroxilação catalisado por OsO₄.

A confirmação estrutural foi determinada por RMN ¹H principalmente pela ausência de sinais olefínicos na região entre 5,50 ppm e 6,60 ppm (Figura 38).

Figura 38. Espectro de RMN ¹H do produto de diidroxilação **280**.

Porém, foi observado pelos espectros de RMN ¹H e ¹³C que a entrada das hidroxilas poderia ser somente de uma forma, pois se as hidroxilas entrassem pela mesma face da hidroxila anterior, o produto iria ser simétrico. No entanto, analisando o espectro de RMN ¹³C podemos perceber a diferença (Figura 39).

Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C do produto de diidroxilação **280**.

A entrada das duas hidroxilas na reação de diidroxilação ocorreu *anti* a hidroxila já existente. Esse fato pode facilmente ser comprovado pela análise de RMN ^{13}C pois, se as duas hidroxilas estivessem se inserido no mesmo lado da hidroxila proveniente da redução da carbonila, teríamos uma molécula simétrica, ou seja, no espectro de RMN ^{13}C seria possível observar apenas 3 sinais do sistema piperidínico e não 5 sinais como foi observado (Figura 40).

Figura 40. Diferença entre carbonos no produto obtido e não obtido.

Posteriormente, o grupo tosil foi facilmente removido através de uma reação de redução promovida por sódio metálico e naftaleno, a qual promove a quebra da ligação N-S, removendo o grupo tosil, fornecendo o produto natural **281** (Esquema 40).

Esquema 40. Reação de diidroxilação e remoção de grupo Ts.

As estruturas otimizadas de algumas moléculas preparadas são mostradas no esquema abaixo empregando o nível de teoria DFT/B3LYP/6-31G (Figura 41).

Figura 41. Estruturas otimizadas para os produtos de inserção, redução de Luche e diidroxilação.

A remoção do grupo tosil se deu pelo método de Na/Naftaleno com geração de radical. A estrutura foi otimizada empregando o mesmo nível de teoria acima descrito, com o adicional do efeito da água (DFT/B3LYP/6-31G = (IEFPCM, Solvente=Água)), pois o espectro de RMN final foi realizado em D₂O.

Figura 42. Estrutura da 3,4,5-triidroxipiperidina otimizada.

Para comprovar a formação do produto **281**, as análises de RMN foram realizadas em D₂O com uma pequena quantidade de acetona para referência. É possível observar a total remoção do grupo tosil pelo desaparecimento do sinal do espectro de RMN ¹³C em 20,5 ppm característico da metila do tosil e dos sinais de carbonos do anel aromático em 128,8-145,3 ppm (Figura 43). Os dados das análises espectroscópicas coincidem com os da literatura¹⁴⁶.

Figura 43. RMN ¹H e ¹³C do produto natural 3,4,5-triidroxipiperidina.

Os dados espectroscópicos obtidos por análise de RMN ^1H e ^{13}C confirmam a obtenção do produto **281** desejado quando comparado com a literatura¹⁴⁶ (Tabela 15 e Tabela 16).

Tabela 15. Comparação dos δ (ppm) e J (Hz) da 3,4,5-triidroxipiperidina **281** preparada com os dados da literatura.

Comparação dos δ (ppm) e J (Hz) dos espectros de RMN ^1H obtido com os da literatura			
Obtido		Referência ¹⁴⁶	
δ encontrado (ppm)	J encontrado (Hz) ^a	δ referência ¹⁴⁶ (ppm)	J referência (Hz)
2,31	$J_1 = 13,2; J_2 = 9,6$	2,37	$J_1 = 12,9; J_2 = 9,5$
2,62	$J_1 = 14,0; J_2 = 2,0$	2,69	$J_1 = 14,1; J_2 = 2,0$
2,82	$J_1 = 14,0; J_2 = 4,0; J_3 = 1,2$	2,92	$J_1 = 13,9; J_2 = 3,4$
2,96	$J_1 = 13,2; J_2 = 4,8; J_3 = 1,2$	3,06	$J_1 = 13,7; J_2 = 4,4$
3,45	$J_1 = 8,8; J_2 = 3,2$	3,57	$J_1 = 8,5; J_2 = 3,2$
3,67	m	3,77	$J_1 = 9,0; J_2 = 4,5$
3,87	m	3,99	m

m = multipeto. ^aAnálise realizada em um equipamento de 400 MHz com D_2O como solvente.

Tabela 16. Comparação dos δ (ppm) da 3,4,5-triidroxipiperidina **281** preparada com os dados da literatura.

Comparação dos δ (ppm) dos espectros de RMN ^{13}C obtido com os da literatura	
δ encontrado (ppm) ^a	δ referência ¹⁴⁶ (ppm)
74,0	72,8
68,9	67,3
68,6	67,2
48,8	47,5
48,4	47,4

^aAnálise realizada em um equipamento operando a 100 MHz empregando D_2O como solvente.

Pode-se observar uma pequena diferença nos deslocamentos químicos do ^1H e ^{13}C nas análises de RMN. Isso deve-se ao fato de que as análises foram realizadas empregando como padrão interno a acetona. Outro fator que pode causar diferenças

no deslocamento químico de análises de RMN ^1H e ^{13}C é a qualidade do solvente deuterado empregado, ou seja, diferenças sútils no pH dos solventes podem levar a protonação do grupo amina e dessa forma alterar os deslocamentos químicos dos sinais.

3.8. Estudos visando a síntese total da (-)-1-deoxi-altro nojirimicina

A estratégia sintética empregada para os estudos visando a síntese da 1-deoxi-altro nojirimicina foi a mesma que a empregada para a síntese total da 3,4,5-triidroxipiperidina mostrada acima, apenas com algumas modificações. A síntese assimétrica da 1-deoxi-altro nojirimicina tem a L-serina como aminoácido de partida o qual foi convertido a seu respectivo aldeído e, empregando a diazocetona α,β -insaturada com geometria *Z* foi possível o preparo do núcleo piperidínico funcionalizado. A estratégia retrossintética é mostrada abaixo (Esquema 41).

Esquema 41. Esquema retrossintético para a síntese assimétrica da 1-deoxi-altro nojirimicina.

As principais desconexões dessa síntese são a formação da ligação dupla através de uma reação de olefinação de HWE para a formação da diazocetona α,β -insaturada **269**, para posterior funcionalização por uma reação de dihidroxilação e a formação da ligação C-N através de uma reação de inserção N-H intramolecular para a síntese do núcleo piperidínico **274** (Figura 44).

Figura 44. Reações chave mostrando as desconexões na síntese da 1-deoxi-altro nojirimicina.

Para a reação de olefinação de HWE foi empregado o difenildiazofosfonato **160** desenvolvido por nosso grupo de pesquisa¹⁴⁷. A diazocetona α,β -insaturada **269** foi preparada através de uma olefinação de HWE entre o difenildiazofosfonato **160** e o aldeído derivado da serina **272**. (Esquema 42).

Esquema 42. Reação de HWE para a síntese da diazocetona α,β -insaturada.

O produto **269** pode ser caracterizado por RMN ^1H onde pode-se observar a presença dos sinais dos hidrogênios da olefina em 6,00 e 5,78 ppm com uma constante de acoplamento de 11 Hz, caracterizando a formação da geometria Z. (Figura 45).

Figura 45. Espectro de RMN ^1H da diazocetona α,β -insaturada **269** com geometria Z derivada da L-serina.

Pela análise de IV é possível observar uma banda intensa em 2108 cm^{-1} característica do grupo diazocarbonílico (Figura 46).

Figura 46. Espectro de IV da diazocetona α,β -insaturada **269** derivada da L-serina.

A próxima etapa é uma reação de inserção N-H intramolecular catalisada por acetilacetato de cobre $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ em tolueno sob refluxo. Depois da adição do catalisador a reação se processa de forma instantânea fornecendo o produto de inserção **274** em 45% de rendimento (Esquema 43).

Esquema 43. Reação de inserção N-H intramolecular catalisada por cobre da diazocetona **269**.

O produto de inserção **274** pode ser caracterizado por RMN ^1H onde é possível observar os sinais da olefina em 6,70 ppm (sinal **a**) e 5,92 ppm (sinal **b**) além dos sinais dos hidrogênios diastereotópicos em 4,20 ppm (sinal **d**, dd) e 3,92 ppm (sinal **e**, ddd) (Figura 47).

Figura 47. Espectro de RMN ^1H do produto de inserção N-H intramolecular **274**.

Cálculo teórico usando o *Gaussian03* com o método e base DFT-B3LYP/6-31G mostra a molécula com sua estrutura otimizada (Figura 48).

Figura 48. Estrutura do produto de inserção N-H depois da otimização de energia.

A próxima etapa é uma redução do grupo carbonila em sistemas α,β -insaturados (redução de Luche) na presença de um ácido de Lewis (CeCl_3) (Esquema 44). A reação foi realizada a baixa temperatura, onde após a adição do boroidreto de sódio (NaBH_4) observou-se a evolução de gás e após o termino, uma análise de TLC confirmou o consumo de todo o material de partida.

Esquema 44. Redução de Luche.

Análise de RMN ^{13}C confirmou a redução da carbonila da cetona e a formação do respectivo álcool alílico **275** pelo desaparecimento do sinal característico a esse grupo e pelo espectro é possível observar um sinal em 65,8 ppm (sinal **a**) do carbono carbinólico (**CH-OH**) formado na reação (Figura 49).

Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do produto de redução de Luche **275**.

A redução da carbonila aconteceu de forma seletiva, ou seja, observou-se apenas a formação de um isômero, tanto pelo espectro de RMN ^{13}C e ^1H (Esquema 45).

Figura 50. Estrutura otimizada para o produto de inserção **275** mostrando as faces para o ataque da carbonila.

Outro detalhe na determinação da estrutura do produto formado na redução de Luche foi com relação aos sinais dos hidrogênios da dupla ligação, pois pelo espectro de RMN ^1H , apesar das integrais estarem corretas, era esperado que esses sinais fossem se separar, formando um duplo duplete para cada um. Mas no espectro de RMN ^1H foi observado apenas um singlete com integral para dois hidrogênios (Figura 51).

Figura 51. Espectro de RMN ^1H do produto da redução de Luche.

Para resolver a questão e provar que os dois hidrogênios da olefina **275** tinham se sobrepostos, realizou um experimento de HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy*), o qual é um experimento de RMN que fornece a relação direta C-H, ou seja, indica especificamente qual átomo de hidrogênio está ligado em cada átomo de carbono. Observando o espectro de HSQC é possível observar que o singlete para dois hidrogênios observado no espectro de RMN ^1H na verdade corresponde a dois hidrogênios diferentes (olefina) os quais estão ligados em diferentes átomos de carbono (Figura 52).

Figura 52. Espectro de HSQC e ampliação mostrando as relações entre os hidrogênios olefínicos e seus respectivos carbonos.

A próxima etapa foi a reação de dihidroxilação com tetróxido de ósmio (OsO_4) para a formação do produto trihidroxilado **276**. A reação forneceu um bom rendimento (70%) e foi seletiva, ou seja, formou apenas um isômero. Da mesma forma que a redução de Luche, não foi observado a formação do diastereoisômero correspondente,

pois se tivesse se formado, mesmo que em pequena quantidade, seria possível diferenciá-los no espectro de RMN ^1H , por apresentarem diferentes espectros (Esquema 46).

Esquema 46. Produto da reação de diidroxilação.

A formação de um único produto pode ser comprovada pela análise de RMN ^1H (Figura 53). A correta stereoquímica ainda não foi determinada. Será determinada por comparação quando o produto final for obtido. No entanto acredita-se que a entrada das hidroxilas foi pela face oposta, pois estas apresentam um menor impedimento estérico.

Figura 53. Espectro de RMN ^1H do produto de diidroxilação **276**.

No entanto, o espectro de RMN ^{13}C confirma a diidroxilação, pela presença de 3 carbonos carbinólicos na região de 60 a 75 ppm (Figura 54).

Figura 54. RMN ^{13}C do produto triidroxilado.

A próxima etapa foi a reação de desproteção do TBDPS com TBAF. A reação se procedeu com um bom rendimento (85%) levando a formação do produto tetraidroxilado **277**. A confirmação estrutural se deu pelas análises de RMN ^1H e ^{13}C , além de IV e EM de alta resolução (Esquema 47).

Esquema 47. Desproteção do TBDPS.

No espectro de RMN ^1H pode-se observar a ausência da maioria dos sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos, somente sendo observado dois conjuntos de sinais nessa região que são atribuídos aos hidrogênios aromáticos do grupo tosil, bem como a ausência do singlete para 9H pertencente ao grupo *t*-butila do TBDPS (Figura 55).

Figura 55. Espectro de RMN ^1H do produto da reação de desproteção do TBDPS.

O espectro de RMN ^{13}C não deixa dúvidas quanto a remoção do grupo TBDPS, pois os sinais dos carbonos do grupamento *t*-butila não estão presentes e, além de

aparecer apenas os sinais dos carbonos do anel aromático apenas do grupo tosil (Figura 56).

Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do produto da reação de desproteção do TBDPS **277**.

Para a confirmação final da estereoquímica proposta, os dados serão comparados com os da literatura para a molécula final.

4. Conclusões: Capítulo 2

O principal objetivo do Capítulo 1 foi atingido, o qual foi a síntese de um novo agente de olefinação **160** de HWE modificado para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z. As dificuldades iniciais foram superadas e esse novo reagente foi empregado com sucesso para a síntese de diversas diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z, o que foi inédito.

Foi possível a aplicação, com sucesso, das diazocetonas sintetizadas para a síntese de diversos núcleos de alcaloides piperidínicos, os quais foram funcionalizados, demonstrando assim a versatilidade do método.

Um produto natural foi sintetizado empregando a metodologia de olefinação de HWE e de inserção N-H (3,4,5-triidroxipiperidina **281**) e pode-se aplicar as mesmas metodologias na síntese de um produto natural mais complexo ((-)-1-deoxi-altronojirimicina).

CAPITULO 3

SÍNTESE TOTAL DA (±)-PREUSSINA

1. Introdução

1.1. Alcaloides pirrolidínicos

Os alcaloides pirrolidínicos, baseados em derivados da pirrolidina e pertencentes à classe de alcalóides monocíclicos, destacam-se pela sua imensa diversidade estrutural^{148,149} (Figura 57). Esses alcaloides podem ser encontrados em diversas plantas, como *Erythroxylum* (Erythroxylaceae), *Atropa*, *Datura*, *Hyoscyamus* e *Nicandra* (todas da família Solanaceae), *Dendrobium* (Orchidaceae) e *Cochlearia* (Cruciferaeae)¹⁴⁹ e também como constituintes traços em extratos de peles de sapo, como o *Dendrobates histrionicus* e a *Dendrobates speciosus*¹⁵⁰.

Figura 57. Exemplos de alcaloides pirrolidínicos.

As pirrolidinas também são valiosos blocos de construção para a síntese de muitos derivados complexos, incluindo alcaloides pirrolizidínicos e indolizidínicos¹⁴⁸. Pirrolidinas enantiomericamente puras também são úteis como auxiliares quirais e ligantes para síntese assimétrica^{151–153}. Desta forma, o desenvolvimento de métodos mais concisos e que produzam compostos enantiomericamente enriquecidos e funcionalizados são de grande valia¹⁵⁴.

Várias metodologias vêm sendo desenvolvidas para a síntese de pirrolidinas, como a síntese da (-)-codonopsinina **292**. Esta molécula foi preparada empregando a D-alanina **287** como bloco quiral inicial. As etapas chaves foram a dihidroxilação assimétrica de Sharpless e uma aminociclização intramolecular catalisada por ácido (Esquema 48)¹⁵⁵.

Esquema 48. Síntese da (-)-codonopsinina.

A (-)-codonopsinina também foi sintetizada em apenas sete etapas por Correia¹⁵⁶. A estratégia usa uma arilação de Heck endocíclica altamente eficiente e estereosseletiva de um enecarbamato com o tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzodiazônio e uma epoxidação/abertura de epóxido como etapas chave (Esquema 49).

Esquema 49. Síntese da (-)-codonopsinina por Correia.

Recentemente, o alcaloide pirrolidínico (+)-higrina **297** foi sintetizado por Arévalo. Sua síntese foi de forma assimétrica em apenas cinco etapas. Partindo-se do derivado *N*-metil prolina **293**, o qual foi tratado com DIBAL-H, resultou no aldeído **294**. Este foi transformado no metil vinil éter, sendo que através de uma reação de hidrólise, foi obtido o novo aldeído **295**. Após uma reação com brometo de metil magnésio e uma oxidação de Dess-Martin, o alcaloide (+)-higrina **297** foi obtido com um rendimento global de 35% (Esquema 50)¹⁵⁷.

Esquema 50. Síntese de Arévalo do alcaloide (+)-higrina.

O alcaloide pirrolidínico radicamina B **304** foi preparado de forma assimétrica em seis etapas a partir do (*R*)-(+)-aldeído de Garner, envolvendo como etapa-chave

a reação acoplamento de Stille. Através de uma sequência de etapas, o aldeído **298** é levado a uma vinil estanana **299**, a qual é submetida ao acoplamento de Stille. O produto de acoplamento **301** é tratado com ácido trifluoro acético e então submetido a uma reação dominó de epoxidação e formação do anel pirrolidínico **303**. O grupo de proteção Boc é removido e então é obtido a radicamina B **304** (Esquema 51)¹⁵⁸.

Esquema 51. Síntese da radicamina B.

Alcaloides pirrolidínicos provenientes do tabaco (*Nicotina tabacum*), foram sintetizados através de um intermediário avançado contendo a função azida homoalílica. A síntese iniciou com uma alilação enantiosseletiva do 3-piridinacarboxialdeído **305**, fornecendo o álcool homoalílico quiral **306**. O álcool foi convertido na azida homoalílica **308** com completa inversão do centro quiral. A etapa chave do processo é uma hidroboração-cicloalquilação da azida homoalílica **308** para a síntese da (S)-nornicotina **309**, que pôde ser levada a (S)-nicotina **311** através de uma N-metilação (Esquema 52)¹⁵⁹.

Esquema 52. Síntese da (S)-nicotina.

A pirrolidina (-)-197B **317** foi sintetizada após o seu isolamento do veneno de sapos da espécie *Dendrobates*. A síntese usa o D-manitol como bloco de construção quiral inicial e através de algumas etapas, ele é levado a um diepóxido assimétrico **312**. O composto **313** dihidroxilado foi tratado com cloreto de tionila e trietilamina, seguido de adição catalítica de óxido de rutênio (RuO_4), produzindo o sulfato ciclístico **314** com 88% de rendimento. Uma abertura nucleofílica do sulfato **314** com azida de lítio, seguida de hidrólise em condição ácida levou a formação do azido álcool **315**. A proteção do álcool seguida de ciclização catalisada por H_2 e Pd/C foi realizada resultando no alcaloide pirrolidínico (-)-197B **317** (Esquema 53)¹⁶⁰.

Esquema 53. Síntese do alcaloide pirrolidínico (-)-197B.

Outra síntese mostra que alcaloides pirrolidínicos podem ser obtidos a partir de derivados da D-frutose **318**, com proteção dos grupos hidroxílicos, seguida da introdução da função amino a partir de uma azida (com inversão de configuração) e posteriormente hidrogenação com catalisador de Raney¹⁵⁴ (Esquema 54).

Esquema 54. Síntese de pirrolidinas poliidroxiladas a partir da D-frutose.

Uma metodologia mais recente empregada na síntese de derivados pirrolidínicos é o emprego de paládio catalítico através de uma nucleopalação intramolecular,

seguida de uma adição de um segundo nucleófilo via intermolecular para fornecer o produto **326** de forma seletiva (Esquema 55).

Esquema 55. Estratégia de síntese de derivados de pirrolidinas a partir de uma nucleopaladação intramolecular.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou uma rota rápida e eficiente para a síntese de pirrolidinonas empregando como etapas chave as reações de olefinação de HWE e inserção N-H catalisada por ródio. Para essa síntese, partiu-se de um aldeído **327** e o dietildiazofosfonato **161** para oferecer uma diazocetona α,β -insaturada **328** que sofreu uma simples adição de Michael seguida de uma inserção N-H para a rápida síntese de diversas pirrolidinonas¹⁰⁹ (Esquema 56).

Esquema 56. Síntese de pirrolidinonas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas.

1.1.1. Alcaloides pirrolidínicos 2,5-*cis*-dissubstituídos

Alcaloides pirrolidínicos 2,5-dissubstituídos são uma classe de compostos que podem ser encontrados no mundo animal, vegetal e em fungos. Esses alcaloides podem ocorrer tanto nas formas *cis* quanto *trans*¹⁵⁰ (Figura 58).

Figura 58. Pirrolidinas *cis* e *trans*.

Determinadas atividades biológicas, como antifúngica e antitumoral dependem exclusivamente da geometria nas posições 2,5 do anel pirrolidínico. De acordo da geometria *cis* e *trans* da molécula, esses alcaloides podem ser usados com grande

utilidade em organocatálise¹⁶¹, como ligantes quirais para catálise assimétrica¹⁶¹, e como auxiliares quirais¹⁵² (Figura 59).

Figura 59. Exemplos de alcaloides pirrolidínicos 2,5-dissubstituídos.

Além das atividades biológicas, esses alcaloides podem ser úteis como blocos de construção quiral para o preparo de derivados mais complexos, como alcaloides pirrolidínicos e indolizidínicos¹⁶². Diversas trabalhos mostram a síntese dessa classe

de alcaloides pirrolidínicos, a maioria delas na forma assimétrica^{160,163}, e também aplicando biocatálise¹⁶⁴.

Dentro dessa classe, as pirrolidinas 2,5-*cis*-dissubstituídas se destacam devido a inúmeras atividades biológicas¹⁶⁵. Alguns exemplos desses alcaloides podem ser vistos abaixo (Figura 60).

Figura 60. Exemplos de alcaloides pirrolidínicos 2,5-*cis*-dissubstituídos.

Dentre essas pirrolidinas 2,5-*cis*-dissubstituídas, destaca-se a cocaína **31**, exibindo atividades estimulantes e supressoras de apetite¹⁶⁶, no entanto pode causar hipertensão arterial e distúrbios psiquiátricos¹⁶⁷. Já o trandolapril **341** é um medicamento usado no tratamento de hipertensão arterial, porém pode causar alguns efeitos colaterais, como hipotensão arterial, fadiga e náuseas¹⁶⁸. Outro alcaloide com destaque é a preussina **339**, que exibe interessantes propriedades biológicas como atividade fungicida¹⁶⁹, bactericida¹⁷⁰ e antitumoral¹⁷¹.

1.2. Preussina

A preussina **339** é um exemplo de pirrolidina 2,5-*cis*-dissubstituída, a qual foi primeiramente isolada em 1988 da fermentação do caldo de *Aspergillus ochraceus* e *Preussia* sp¹⁷² (Figura 61). Todos os oito estereoisômeros possíveis da preussina possuem alguma atividade biológica¹⁷³.

Figura 61. Estrutura da (±)-preussina.

Diversas sínteses já foram descritas para essa substância, e o número de etapas varia de 12 a 3^{170,172–181}. A primeira síntese da preussina foi realizada por Pak, que a partir da D-glucose **342**, obteve a (+)-preussina **339** em 12 etapas. Nessa estratégia empregou-se como intermediário chave um azido triflato **343** seguida de redução e ciclização para o preparo de um biciclo **344** com a estereoquímica necessária para a síntese do isômero (+)-preussina **339** (Esquema 57).

Esquema 57. Primeira síntese da (+)-preussina, realizada por Pak.

Um trabalho publicado em 2010 por Huang e colaboradores, demonstra a síntese da (+)-preussina e outros alcaloides piperidínicos empregando uma metodologia para a transformação de β-lactamas em aminas α alquiladas através de uma alquilação redutiva de lactamas envolvendo adição de Grignard *one pot* (Esquema 58)¹⁸².

Esquema 58. Síntese de Huang para o preparo de alguns alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos [(+)-preussina].

Porém, uma das sínteses mais curtas para a (+)-preussina **339** é a realizada por Britton e publicada em 2010, a qual envolve uma anulação redutiva de β-iminoclorodirinas para a rápida obtenção de 2,5-*cis*-pirrolidinas, no entanto, a diastereosseletividade foi baixa nas duas etapas-chave (*dr* = 6:1)¹⁷³ (Esquema 59).

Esquema 59. Estratégia empregada por Britton para a síntese da (+)-preussina e seu epímero.

As diazocetonas α,β-insaturadas podem ser empregadas como reagentes multifuncionais para a síntese de pirrolidinonas, como mostrado recentemente por

nosso grupo¹⁰⁹, no caso do presente trabalho. Dessa forma, a síntese da preussina e seus isômeros podem ser realizadas de forma concisa empregando esse reagente multifuncional (Esquema 60).

Esquema 60. Síntese de pirrolidinonas e da preussina empregando diazocetonas α,β -insaturadas como reagentes multifuncionais.

1.3. Rearranjo de Stevens

A nossa estratégia para a rápida síntese da (±)-preussina **339** usando a química de diazocetonas α,β -insaturadas é necessário empregar como etapa chave o rearranjo de Stevens (Esquema 61). Esta reação é conhecida como sendo a conversão de sais quaternários de amônio, íldios de nitrogênio, sais de sulfônio ou íldios de enxofre para as correspondentes aminas ou sulfetos¹⁸³. Esta reação é mais conhecida na presença de uma base forte, no entanto pode ser obtida através da decomposição de diazocompostos para a formação de íldios¹¹⁰.

Esquema 61. Rearranjo de Stevens.

O rearranjo de Stevens é uma das reações que possuem um dos mecanismos mais controversos. Sabe-se que não pode ocorrer de forma concertada devido ser um rearranjo do tipo [1,2] que mantém a configuração, assim não pode ocorrer de forma antarafacial¹⁸³. Os dois principais caminhos que essa reação pode seguir é através do mecanismo iônico ou radicalar, os quais levam ao mesmo produto¹¹⁴ (Esquema 62).

Esquema 62. Possíveis mecanismos para o rearranjo de Stevens.

O rearranjo de Stevens apresenta diversas aplicações sintéticas e têm sido explorados recentemente para sínteses enantio e diastereosseletivas como na produção de ligantes quirais (Esquema 63).

Esquema 63. Rearranjo de Stevens para a síntese de ligantes quirais.

O rearranjo de Stevens também foi aplicado em um estudo metodológico para a síntese de α -aril aminoácido-*N*-alílicos partindo de sais de amônio quaternários através de um rearranjo do tipo [2,3] (Sommelet–Hauser) (Figura 62).

Figura 62. Rearranjo de Stevens para a síntese de α -arilaminoácido-*N*-alílicos.

Alguns trabalhos usam o rearranjo de Stevens em reações de expansão de anel, o que é importante dentro da síntese orgânica (Esquema 64).

Esquema 64. Rearranjo de Stevens em reações de expansão de anel

Existem alguns trabalhos na literatura envolvendo o rearranjo de Stevens na síntese de compostos nitrogenados¹⁸⁴. (Esquema 65).

Esquema 65. Rearranjo de Stevens empregado na síntese de alguns compostos nitrogenados.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou a síntese da ($\pm$)-preussina **339** empregando o rearranjo de Stevens como etapa-chave¹⁸⁵. Para a síntese da ($\pm$)-preussina, realizamos o emprego da reação de formação de íldio através da decomposição de um composto diazocarbonílico. Após, um rearranjo do grupo benzil para a posição 2 do anel pirrolidínico formado acontece, seguido de redução seletiva da carbonila (Esquema 66). Para isso, diversos catalisadores deveriam ser testados bem como a seletividade da reação com relação a estereoquímica da migração.

Esquema 66. Rearranjo de Stevens para a síntese de (±)-preussina **339**.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Investigação de metodologias de olefinação, adição conjugada e rearranjo de Stevens para aplicação na síntese total da ($\pm$)-preussina.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Investigação da reação de HWE com o dietildiazofosfonato e decanal para a síntese do fragmento alifático da ($\pm$)-preussina.
- 2.2.2. Otimização da reação de adição conjugada 1,4 (Michael) com amina secundária em diazocetonas α,β -insaturadas.
- 2.2.3. Otimização da reação-chave (rearranjo de Stevens) para a síntese de núcleos de pirrolidinonas e redução simples e *one pot*.
- 2.2.4. Tentativa de redução assimétrica do grupamento carbonila para a síntese quiral da ($\pm$)-preussina.

Esquema 67. Objetivos: Capítulo 2.

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese racêmica da preussina

Pela análise retrossintética é possível observar a síntese da (±)-preussina em apenas três etapas partindo do decanal e do dietil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato **161** usando a química das diazocetonas α,β -insaturadas¹⁰⁹. A seguir, a função amina é inserida através de uma reação aza-Michael e a estrutura é finalizada com uma reação *tandem* de formação de ílídio/rearranjo de Stevens/redução da carbonila (Esquema 68).

Esquema 68. Análise retrossintética da (±)-preussina.

Inicialmente foi realizada uma modificação da reação de HWE entre o decanal e o dietil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato **161** já proposta pelo nosso grupo de pesquisa. A modificação da metodologia visou apenas nas concentrações dos reagentes (Tabela 17).

Tabela 17. Comparação entre as metodologias empregadas na reação de HWE^a.

Reagente	[] descrita (mol/L ⁻¹)	[] atual (mol/L ⁻¹)
0,3	0,2
0,3	0,2
NaH	0,2	0,1
Rendimento	72%	92%

^aReações realizadas na mesma escala (50 mg do diazofosfonato).

Outro fator importante a se destacar nessa reação é o rendimento de acordo com a escala reacional (Tabela 18). Possivelmente, esse efeito deve-se ao fato da transferência de calor ser melhor em reações em pequenas escalas, onde o ΔT é menor.

Tabela 18. Variação dos rendimentos das reações de HWE entre o decanal **372** e o dietildiazofosfonato **161** de acordo com a escala.

Massa diazofosfonato (g)	Rendimento (%)
0,05	92
0,50	78
1,50	60

A diazocetona α,β -insaturada **370** pôde ser caracterizada pela análise de RMN ¹H mostrando a presença dos sinais correspondentes da olefina (duplete **c** e duplo tripleto **d** em 5,98 e 6,81 ppm, $J = 15,4$ Hz) além do sinal do hidrogênio do grupo da diazocetona (singlete **b**, 5,32 ppm) (Figura 63).

Figura 63. Espectro de RMN ^1H do produto de olefinação de HWE entre o decanal e o dietildiazofosfonato.

Com o produto de olefinação, iniciou-se os testes da reação de aza-Michael com a benzilmetilamina **374**. Foram testadas várias condições alterando as concentrações, equivalentes molares e bases (Tabela 19).

Tabela 19. Otimização da reação de aza-Michael entre a benzilmetilamina **374** e o produto de olefinação de HWE **370**.

Entr.	Amina (eq.)	Base (eq.)	T (h)	Rend (%)	MP (%) ^a
1	2	-	48	22	40
2	2	TEA (0.5 eq.)	36	45	22
3	5	TEA (0.5 eq.)	12	60	-
4	2	DBU (0.5 eq.)	36	50	15
5	5	DBU (0.5 eq.)	12	97	-
6	10	DBU (0.5 eq.)	12	97	-

^aMaterial de partida recuperado.

Para a adição de Michael é necessária uma quantidade catalítica de base, no caso foi empregado DBU. A reação mostrou bom rendimento quando 5 equivalentes molar da amina foram usados (entrada 5, Tabela 19). Para que a reação alcance esse rendimento foi observado que é necessário proteger o balão reacional da luz com o auxílio de papel alumínio, pois quando o mesmo não é empregado, a reação escurece rapidamente e foi observado queda no rendimento (20-30%). Outro cuidado observado é na purificação, pois é necessário a adição de trietilamina no eluente (*n*-hexano:acetona:TEA 93:05:02) na passagem do material por cromatografia *flash*, pois o produto é decomposto em seus materiais de partida (reação de retro Michael).

O produto de adição de Michael foi caracterizado por RMN ^1H onde foi possível observar o desaparecimento dos prótons da ligação dupla, o surgimento de 6 sinais correspondentes a hidrogênios metilênicos diastereotópicos, com destaque aos dupletos mais desblindados em 3,52 e 3,60 ppm (sinal **b**, Figura 64) referentes aos hidrogênios do CH_2 do substituinte benzil. Outro sinal que caracteriza a formação do produto é o singlete em 2,14 ppm (sinal **c**), além da presença de sinais de hidrogênio do anel aromático.

Figura 64. Espectro de RMN ^1H do produto **373** de adição de Michael.

A etapa-chave da síntese (formação do íldio seguida de rearranjo de Stevens para formação da pirrolidinona **375**) foi investigada como o próximo passo. Inicialmente foram investigados catalisadores a base de Cu e Rh que são os mais comuns nesse tipo de reação. O solvente e a temperatura também foram fatores determinantes para a reação (Tabela 20).

Tabela 20. Tabela da otimização da reação de formação do íldio seguida do rearranjo de Stevens.

Entr.	Cat. (eq.)	Sol.	Temp. (°C)	T (min.)	Rend. (%)
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	5	Mistura complexa
2	Cu(acac) ₂ (10%)	Benzeno	Refluxo	1	45
3	Cu(acac) ₂ (10%)	Tolueno	Refluxo	0.1	58
4	Rh ₂ (TFA) ₄ (5%)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	1	Mistura complexa
5	Cu(tfacac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	60	Mistura complexa
6	Cu(hfacac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	1	32
7	Cu(acac) ₂ (10%)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	120	Sem reação
8	Cu(AcO) ₂ .H ₂ O (10%)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	120	Sem reação
9	Cu(tfacac) ₂ (10%)	Benzeno	Refluxo	1	Mistura complexa
10	Cu(hfacac) ₂ (10%)	Benzeno	Refluxo	1	Mistura complexa

Como pode-se observar pela Tabela 20, diversas condições foram empregadas, sendo que novamente, assim como na formação dos anéis piperidínicos, o catalisador acetilacetato de cobre [Cu(acac)₂] foi o que apresentou melhores resultados. A melhor condição é empregando 10 mol% do catalisador de cobre em tolueno e refluxo (entrada **3**, Tabela 20) sendo que a reação se processa de forma muito rápida com liberação de N₂. Para a purificação, o solvente é removido por pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia *flash* (*n*-hexano:acetona 95:05).

A formação da pirrolidinona pôde ser comprovada por RMN ¹³C onde é possível observar o desaparecimento do sinal do carbono CHN₂ da função diazo em 58,0 ppm (sinal **a**, espectro **A**, Figura 65) e o sinal do carbono da carbonila do grupo da diazocetona C=O, que é um sinal mais blindado, em 194,6 ppm (sinal **b**, espectro **A**), do que uma cetona comum. Na pirrolidinona **375** formada, o sinal do carbono da carbonila da cetona aparece bem mais desblindado, em 214,8 ppm (sinal **d**, espectro

B) do que o da diazocetona **273** e também o sinal correspondente ao carbono α -carbonílico ligado ao benzil em 74,4 ppm (sinal **e**, espectro **B**).

Figura 65. Espectros de RMN ^{13}C do produto de adição de Michael **373** e da pirrolidinona **375**.

A formação da cetona foi totalmente seletiva para a formação do isômero *cis*, não sendo observado nenhuma formação do isômero *trans*. Isso deve-se ao fato de que em anéis de cinco membros, as substituições nas posições 1,3 preferem ficar na posição *pseudo* equatorial, deixando os hidrogênios na posição *pseudo* axial, resultando numa diminuição dos efeitos estéricos. Já um hidrogênio no isômero *trans* fica na *pseudo* equatorial, deixando um dos substituintes de maior tamanho na posição *pseudo* axial, o que leva a um aumento de energia. Além do mais, entre os substituintes existe um átomo de nitrogênio com uma metila, logo, os substituintes na posição 1,3 preferem ficar *trans* em relação a metila, por isso o isômero *cis* é mais estável termodinamicamente (Figura 66).

Figura 66. Estruturas das pirrolidinona *cis* e *trans*.

Isso corrobora com os cálculos teóricos de otimização de energia pelo método DFT-B3LYP/6-31G para os dois isômeros com uma diferença de 6,08 kcal/mol (Figura 67). Esse fato pode ser comprovado tanto pela análise de RMN ¹H e ¹³C, pois essas cetonas já são conhecidas na literatura¹⁸⁶.

Figura 67. Estruturas otimizadas para os isômeros *cis* e *trans* das pirrolidinonas.

Para finalizar a molécula, foi realizado a redução da cetona com NaBH₄. Esta reação foi feita dissolvendo-se a cetona em THF e adicionando-se uma solução do agente redutor em MeOH. Logo após a adição observou-se a saída de H_{2(g)} e a redução completou-se em 5 minutos. Por análise de TLC viu-se a formação de dois produtos com R_f próximos. O material foi purificado por cromatografia *flash* com um sistema solvente *n*-hexano:acetona (1:1) resultando em uma mistura diastereoisomérica na proporção de 7:1 do isômero desejado (Esquema 69).

Esquema 69. Reação de redução da carbonila para a síntese da (±)-preussina.

Esta diastereosseletividade pode ser explicada devido a posição *cis* dos substituintes alqui e benzil, levando o ataque do hidreto à face menos impedida (face posterior aos substituintes, dessa forma, deixando a hidroxila formada na redução na mesma face dos substituintes (Figura 68).

Figura 68. Seletividade na reação de redução da carbonila.

No entanto, as duas últimas reações foram também realizadas *one pot*, ou seja, uma reação *tandem* envolvendo a formação de ílídio/rearranjo de Stevens/redução da carbonila. A sequência de reações se procedeu com um bom rendimento e com a mesma diastereosseletividade (7:1), dessa forma reduzindo a síntese para três etapas (Esquema 70).

Esquema 70. Síntese *one pot* de formação do íldio/rearranjo de Stevens/redução da carbonila para a síntese da (±)-preussina **339**.

Para obter total seletividade na redução no isômero desejado, foi realizada a redução com um redutor volumoso conhecido com L-selectride (*lithium tri-sec-butyl(hydrido)borate*). Esta metodologia foi empregada diretamente na redução da cetona para o álcool como também na redução da carbonila feita *one pot* após a formação do íldio seguida do rearranjo de Stevens. Em ambos os casos a seletividade foi total (10:0) (Esquema 71).

Esquema 71. Redução da carbonila com L-selectride.

Tanto a redução com NaBH_4 quanto com L-Selectride levou a formação majoritariamente do isômero desejado **339**, no caso com o redutor volumoso (L-Selectride) levou apenas a formação de um isômero, embora racêmico. As estruturas otimizadas estão mostradas abaixo (Figura 69).

Figura 69. Estruturas otimizadas para a (±)-preussina **339** e seu isômero (±)-3-*epi*-preussina **339B** usando o nível de teoria DFT/B3LYP/6-31G.

Os dados espectroscópicos da (±)-preussina **339** sintetizada foram comparados com os da literatura, como mostrado abaixo (Tabela 21).

Tabela 21. Comparação dos δ (ppm) da (±)-preussina **339** preparada com os dados da literatura.

Comparação dos δ (ppm) dos espectros de RMN ^{13}C obtido com os da literatura	
δ encontrado (ppm)	δ referência ¹⁷⁴ (ppm)
14,1	14,1
22,7	22,7
26,3	26,3
29,3	29,3
29,6	29,5
29,6	29,6
29,9	29,9
31,9	31,9
33,5	33,6
34,9	34,9
38,5	38,6
39,3	39,3
66,0	65,8
70,4	70,4
73,7	73,6
126,1	126,0

128,4	128,3
129,3	129,3
139,3	139,4

3.2. Redução assimétrica

A redução enantiosseletiva de cetonas é o processo em que uma cetona proquiral é convertida em um álcool quiral. Álcoois quirais são importantes blocos de construção para fármacos e outras moléculas de interesse biológico.

Os diastereoisômeros foram separados e analisados por HPLC com coluna quiral. Para essa análise foi empregado o detector de espalhamento de luz, pois a mesma molécula não é detectada no UV (Figura 70).

Figura 70. Análise de HPLC com coluna quiral para a separação dos isômeros da (±)-preussina.

A intenção da separação seria para a caracterização dos compostos obtidos após a redução assimétrica.

No caso da preussina, três diferentes estratégias de redução quiral foram empregadas para a redução da carbonila do grupamento cetona em álcool. A redução de CBS (Corey-Bakshi-Shibata) é um dos métodos mais empregados para a obtenção dos dois isômeros desejados. Outra metodologia empregada é a redução de Noyori, na qual emprega um catalisador de rutênio com ligantes quirais na presença de $H_{2(g)}$ ou produzido *in situ* para a redução da carbonila. Uma terceira estratégia também é usada empregando *Alphine* Borana como reagente, neste último caso, a borana é um reagente assimétrico, dessa forma induzindo a assimetria na redução.

No caso da redução assimétrica da preussina, foi executada as três metodologias para a obtenção do produto reduzido, as quais são descritas abaixo. A redução de CBS (Corey-Bakshi-Shibata) foi empregada utilizando os dois isômeros do catalisador, a *R* e a *S* oxazaborolidina quiral (Figura 71).

Figura 71. Catalisadores empregados na redução de cetonas via CBS.

Diversas condições foram testadas na redução da pirrolidinona **375** precursora da preussina, no entanto, em nenhuma condição testada foi obtido o produto de redução, apenas foi observado a decomposição do material de partida (Tabela 22).

Tabela 22. Condições testadas para a redução da pirrolidinona com CBS.

Entr.	CBS (eq.)	Borana (eq.)	Solv. (M) ^a	T (°C)	Rend.
1^b	S (0,75)	BH ₃ .SMe ₂ (1)	THF (0,1)	0	Decomp.
2	S (1,0)	BH ₃ .SMe ₂ (1,5)	THF (0,02)	25	Decomp.
3	<i>R</i> (0,2)	BH ₃ .SMe ₂ (1)	THF (0,1)	25	Decomp.
4	<i>R</i> (0,8)	BH ₃ .SMe ₂ (5)	THF (0,2)	25	Decomp.
5	S (0,5)	BH ₃ .SMe ₂ (2)	THF (0,1)	0	Decomp.
6	S (1,0)	BH ₃ .SMe ₂ (2)	THF (0,1)	25	Decomp.
7	<i>R</i> (1,0)	BH ₃ .SMe ₂ (2)	THF (0,05)	25	Decomp.
8	<i>R</i> (2,0)	BH ₃ .SMe ₂ (2)	THF (0,1)	25	Decomp.
9	<i>R</i> (1,0)	BH ₃ .SMe ₂ (1)	EtOEt (0,1)	25	Decomp.
10	S (1,0)	BH ₃ .SMe ₂ (1)	THF (0,1)	0	Decomp.

^aConcentração da cetona. ^bReação *one pot* (Stevens e redução).

Como pode-se observar pela tabela acima, em todas as condições ocorreu a decomposição do material de partida. Dessa forma, uma outra metodologia foi testada, através da redução de Noyori.

A redução assimétrica de Noyori de compostos carbonílicos (cetonas) é a reação química para a hidrogenação enantiosseletiva de cetonas, aldeídos e iminas. Esta reação emprega como catalisador, complexos assimétricos de rutênio com vários ligantes quirais (Figura 72).

Figura 72. Exemplos de catalisadores quirais de Noyori empregados no trabalho.

Essas reações de hidrogenação são importantes devido ao uso na síntese de diversas moléculas bioativas como o agente antibacteriano levofloxacina **380**, o antibiótico carbapenem **381** e o agente antipsicótico BMS181100 **382**¹⁸⁷ (Figura 73).

Figura 73. Alguns medicamentos usados atualmente que empregam a redução de Noyori em suas sínteses.

No caso da preussina, a redução de Noyori foi efetuada variando diversas condições como a cetona, o catalisador, solvente e aditivo adicionado (Tabela 23). Nesta reação, uma cetona mais simples, mas também de anel de cinco membros foi empregada como cetona modelo para o estudo, pois no caso, seria interessante achar uma condição ideal primeiro para depois aplicar no material de interesse (pirrolidinona precursora da preussina).

Tabela 23. Condições empregadas na redução de Noyori.

<p> 1 = R = H, R₁ = benzil, R₂ = H 2 = R = derivado do decanal, R₁ = metil, R₂ = benzil </p>					
Ent.	Cetona	Cat. (eq.)	Solv.	Aditivo	Rend. (%)
1	2	R (0,05)	Isopropanol	KOH	Decomp.
2	2	S (0,05)	Isopropanol	KOH	Decomp.
3	1	R (0,05)	DCM	Ácido fórmico:TEA (5/7)	Decomp.
4	1	S (0,05)	DCM	Ácido fórmico:TEA (5/7)	Decomp.
5^a	1	R (0,05)	DCM	Ácido fórmico:TEA (5/7)	Decomp.
6	1	S (0,05)	DCM	Ácido fórmico:TEA (5/7)	Decomp.
7	1	S (0,01)	DCM:H ₂ O	Ácido fórmico:TBAB	Decomp.
8	1	S (0,05)	Isopropanol	Ácido fórmico:TEA (5/7)	Decomp.

^aReação realizada a -20 °C.

Novamente, em todas as tentativas feitas não se obteve sucesso na redução da cetona para o álcool. Logo, partiu-se para uma outra metodologia de redução de carbonila de forma assimétrica, a redução de Midland, também conhecida como redução de Midland empregando *Alpine* borana **385**. Essa reação foi desenvolvida pelo professor M. Mark Midland da Universidade da Califórnia em Riverside na década de 70 e aplicada eficientemente na redução de diversas cetonas de forma assimétrica¹⁸⁸.

Esta metodologia apresenta vantagens pois não usa catalisador metálico e o ligante quiral é derivado do α -pineno, e ambos os enantiômeros são baratos e disponível comercialmente (Esquema 72).

Esquema 72. Preparo da Alpine Borana.

Diversos testes foram realizados com a cetona modelo **386** para a redução da carbonila (Tabela 24).

Tabela 24. Testes de redução assimétrica da carbonila com Alpine Borana.

Entr.	Cat.	Solv ^a .	Temp. (°C)	T. (h)	Rend. (%)
1	R	Sem solvente	25	48	Decomposição
2	R	THF (0,5M)	25	24	Decomposição
3	R	Sem solvente	0 (4h)-25 (24h)	28	A 0°C não reage e a 25°C decomposição
4	R	THF (0,5M)	0 (4h)-25 (24h)	28	A 0°C não reage e a 25°C decomposição
5	R	Sem solvente	Refluxo	4	Decomposição
6	S	Sem solvente	Refluxo	2	Decomposição
7	S	Sem solvente	25	24	Decomposição
8	S	Com solvente	25	48	Decomposição
9 ^b	R	Com solvente	25	0,5	Decomposição

^aO solvente empregado foi o THF seco. ^bFoi adicionado 2 eq. de CeCl₃.

Como pode-se observar, em todos os testes houve a decomposição do material de partida. Possivelmente devido a instabilidade do ânion fosfonato formado após a desprotonação com a base.

4. Conclusões: Capítulo 3

Foi desenvolvido um método altamente estereosseletivo para a síntese da ($\pm$)-preussina a partir do decanal em três etapas com um rendimento global de 40%. Este trabalho empregou diazocetonas α,β -insaturadas como os principais blocos de construção, provando como essa estratégia pode ser útil na síntese de moléculas de interesse biológico.

A expansão do trabalho para a síntese assimétrica do produto natural não foi alcançada, mesmo tentando-se três métodos de redução assimétrica da cetona. Uma alternativa seria o centro quiral vir definido já na adição de Michael com o emprego de aminas quirais.

CAPÍTULO 4

REAÇÕES DE HWE COM CETONAS

1. Introdução

1.1. Reação de HWE

A reação de HWE (Horner–Wadsworth–Emmons) é a reação entre carbânions estabilizados de fósforo com aldeídos ou cetonas para a formação de olefinas¹⁸⁹. Como já discutido anteriormente, a estereoquímica (*Z* ou *E*) irá depender do tipo de reagente de fósforo empregado (Esquema 73).

Esquema 73. Esquema geral de uma reação de HWE.

Essa reação foi primeiramente descrita em 1958 por L. Horner, o qual é uma modificação da reação clássica de Wittig, com a diferença de usar carbânions de fosfonatos estabilizados. Posteriormente, W. S. Wadsworth e W. D. Emmons expandiram e propuseram um mecanismo para a reação, então ela ficou conhecida como reação de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons ou simplesmente HWE¹¹¹.

Inúmeros produtos naturais foram sintetizados empregando essa reação como reação-chave, tanto na versão intermolecular como intramolecular, podemos destacar as moléculas Forboxazole A **338**¹⁹⁰, Lankaciclinal 1 **339**¹⁹¹, Fitoprostana E **391**¹⁹², precursor macrocíclico da (-)-Cilindrociclofana A **390**¹⁹³, Callipeltosida A **395**¹⁹⁴, 1233A **392**¹⁹⁵ e Al-77B **394**¹⁹⁶ (Figura 74).

Figura 74. Alguns produtos naturais sintetizados empregando a reação de HWE em pelo menos uma das etapas.

Em contraste com os íldios de fósforo usados na reação de Wittig, carbânions de fosfonatos estabilizados, geralmente são mais nucleofílicos e menos básicos, dependendo do reagente de Wittig. Da mesma forma, esse carbânions de fosfonatos podem ser alquilados. Essa reação apresenta a vantagem de que o subproduto (sal de dialquil ou diarilfosfonato) é facilmente removido por extração em fase aquosa¹⁹⁷.

Portanto, olefinas dissustituídas podem ser sintetizadas, tanto na geometria *E* quanto *Z* empregando esses fosfonatos com aldeídos. Olefinas trissustituídas também podem ser sintetizadas dessa maneira, através de uma prévia reação de alquilação do fosfonato em questão. Novamente, a estereoquímica (*Z* ou *E*) vai depender dos substituintes dos fosfonatos, como grupos que promovem impedimento estérico e retiradores ou doadores de elétrons¹⁹⁸ (Tabela 25).

Tabela 25. Influência dos grupos na reação de HWE para a obtenção de olefinas trissubstituídas.

Entr.	R ₁	R ₂	Razão (E:Z)
1	Metil	Metil	05:95
2	Metil	Etil	10:90
3	Etil	Etil	40:60
4	Isopropil	Etil	90:10
5	Isopropil	Isopropil	95:05

1.2. Olefinação de HWE com cetonas

Olefinas trissubstituídas também podem ser sintetizadas através de um fosfonato e uma cetona, como demonstrado por Sano et al.¹⁹⁹ (Esquema 74).

Esquema 74. Síntese de olefinas trissubstituídas empregando a reação de HWE.

A primeira descrição desse tipo de reação aconteceu em 1974 onde foi empregada para a síntese de acrilatos tetrassubstituídos usando trietil α -fosfonopropionato com diversos substituintes na cetona (Tabela 26).

Tabela 26. Primeiro trabalho metodológico para a síntese de olefinas tetrassubstituídas através da reação de HWE^a.

$\text{EtO}-\text{P}(=\text{O})(\text{EtO})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}_2\text{Et} + \text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2 \xrightarrow[\text{temperatura, tempo}]{\text{base, solvente}} \text{R}_1-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})=\text{CH}-\text{R}_2 + \text{EtO}-\text{P}(=\text{O})(\text{EtO})-\text{O}^-$								
Entr.	R ₁	R ₂	Base	Solv.	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	Razão (E:Z)
1		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	24h	65	2:1
2		CH ₃	<i>n</i> -BuLi	Benzeno	Refluxo	2,5	70	2:1
3		CH ₃	NaH	DME	Refluxo	18	29	2:1
4		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	6h	75	2:1
5		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	<i>n</i> -hexano	Refluxo	3h	47	2:1
6		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	18h	40	2:1
7		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	24h	52	2:1
8		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	14h	40	1:1
9		CH ₃	NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	4h	60	1:1
10			NaOC ₂ H ₅	Etanol	Refluxo	2h	85	-

^aOs isômeros foram purificados por cromatografia.

A primeira aplicação na síntese de um composto de interesse biológico empregando a metodologia da reação de HWE com cetonas foi realizada em 1990 onde foi sintetizado ambos os isômeros (*R*) **403** e (*S*)-β-fenil-gaba **404** (Esquema 75).

Esquema 75. Esquema da síntese de moléculas com atividade biológica empregando a reação de HWE com cetonas.

Versões intramoleculares para esse tipo de reação também podem ser encontradas na síntese de produtos naturais complexos, como a síntese do potente antibiótico 3-(hidroximetil)carbacefalosporina **407** realizada em 1998. Nesta síntese, o anel β -lactâmico foi construído através de uma reação de Mitsunobu e o anel de seis membros foi preparado através da reação de olefinação de HWE intramolecular entre o grupo fosfonato e a cetona (Esquema 76).

Esquema 76. Versão intramolecular da reação de HWE com cetona para a síntese da 3-(hidroximetil)carbacefalosporina **407**.

No entanto, na literatura não se encontram muitos exemplos de HWE com cetonas, primeiro porque as cetonas são menos reativas que os aldeídos e segundo devido a essa baixa reatividade são necessárias condições mais “drásticas” de reação, o que pode inviabilizar a execução devido a sensibilidade de alguns grupos funcionais a altas temperaturas ou a presença de base muito forte.

Recentemente foi publicado um trabalho que se faz a reação de olefinação de HWE com cetonas e um fosfonato derivado de Still-Gennari para a obtenção de uma olefina trissubstituída com a geometria *Z* sob condições amenas (-40 °C e 0 °C) (Tabela 27).

Tabela 27. Preparo de (*Z*)-4,4-difluoropent-2-enoatos através da reação de HWE com cetona.

Entrada	R	Rendimento (%)
1	Ph	94
2	4-MeO-Ph	85
3	<i>p</i> -Tol	80
4	3-MeO-Ph	81
5	2,6-Me ₂ -Ph	88
6	PhCH ₂ CH ₂	72

A realização da reação de olefinação de HWE entre cetonas e diazofosfonatos é uma estratégia interessante para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com

geometrias *E* e *Z* trissubstituídas e se o diazofosfonato for alquilado na posição α -carbonila é possível obter também diazocetonas α,β -insaturadas tetrassubstituídas (Esquema 77).

Esquema 77. Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas tri e tetrassubstituídas através de uma reação de olefinação de HWE com cetonas.

A possibilidade de síntese desse tipo de molécula apresenta significativa importância, pois além da dupla ligação funcionalizada, ainda tem o grupamento diazo (grupo funcional extremamente versátil) que possibilitaria transformações como reações de inserção de carbenóides ou de substituição catalisadas por ácidos¹¹⁰ (Figura 75).

Figura 75. Potencial das diazocetonas α,β -insaturadas tri e tetrassubstituídas em síntese orgânica.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Otimização da reação de HWE para a síntese de diversas diazocetonas α,β -insaturadas.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Otimização da reação de HWE com diazofosfonatos e cetonas para a obtenção de olefinas trissubstituídas.

2.2.2. Aplicação das diazocetonas α,β -insaturadas na síntese de núcleos de moléculas de interesse biológico.

Esquema 78. Objetivos: Capítulo 3.

3. Resultados e discussão

Primeiramente foram preparados ambos diazofosfonatos **160** e **161** para a síntese de isômeros *E* e *Z* das diazocetonas α,β -insaturadas (Figura 76).

Figura 76. Diazofosfonatos empregado nas reações de olefinação de HWE com cetonas.

Esses fosfonatos foram escolhidos pois a metodologia para a reação de HWE com aldeídos já estava estabelecida para os mesmos.

Diversas cetonas foram empregadas nesse estudo, incluindo cetonas alifáticas, com substituintes aromáticos com grupos retiradores e doadores de elétrons (Figura 77).

Figura 77. Cetonas empregadas no estudo metodológico para a reação de HWE.

Nos estudos, foram variadas diversas condições reacionais, como a base empregada, tempo reacional, solvente e temperatura. Os testes se iniciaram com o dietildiazofosfonato **161** (Tabela 28).

Tabela 28. Condições empregadas na reação de olefinação de HWE com cetonas e o dietildiazofosfonato.

Ent.	Cetona	Base	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	411	NaH	THF	0°C (15 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	Sem reação
2	411	NaH	THF	25°C (2h)	Sem reação
3	411	DBU	THF	0°C (15 min)→25°C (18h)	Sem reação
4	411	<i>t</i> -BuOK	Benzeno	0°C (15 min)→30°C (24h)	Decomp.
5	411	<i>t</i> -BuOK	Benzeno	0°C (12h)	Decomp.
6	411	KHMDS	THF	0°C (15 min)→-78°C (1h)→0°C (1h)	Sem reação
7	411	NaH	Benzeno	Refluxo (2h)	Decomp.

8		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (2h)	Decomp.
9		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Decomp.
10		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (24h)	Decomp.
11		K ₂ CO ₃	THF	25°C (24h)	Sem reação
12		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Mistura complexa
13		<i>t</i> -BuOK	THF	25 °C (2h)	Decomp.
14		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Decomp.
15		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Decomp.
16		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Decomp.
17		NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Decomp.

18	418	NaH	THF	0°C (15 min) → 25°C (12h)	Decomp.
----	--	-----	-----	---------------------------	---------

Todas as reações foram acompanhadas por análises de TLC regularmente. Foi possível observar, que em nenhuma das tentativas logrou-se êxito. Portanto, partiu-se para o teste com o outro diazofosfonato (Tabela 29).

Tabela 29. Condições empregadas na reação de olefinação de HWE com cetonas e o difenildiazofosfonato **160**.

Ent.	Cetona	Base	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	413	NaH	THF	0°C (12h)	Decomp.
2	413	NaH	Benzeno	0°C (15 min) → 0°C (1h)	Decomp.
3	413	K ₂ CO ₃	THF	0°C (15 min) → 25°C (24h)	Sem reação
4	413	<i>t</i> -BuOK	THF	25°C (24h)	Decomp.
5	411	NaH	THF	25°C (24h)	Decomp.

6	411	<i>t</i> -BuOK	THF	25°C (24h)	Decomp.
7	411	DBU	THF	0°C (15 min)→25°C (18h)	Sem reação
8	412	NaH	THF	0°C (15 min)→0°C (1h)	Decomp.
9	414	NaH	THF	0°C (15 min)→0°C (1h)	Decomp.
10	415	NaH	THF	0°C (15 min)→0°C (1h)	Decomp.
11	417	NaH	THF	0°C (15 min)→ 25°C (12h)	Decomp.
12	418	NaH	THF	0°C (15 min)→ 25°C (12h)	Decomp.

Novamente, em todas as tentativas não foi obtido o produto de interesse, apenas observou a não reação ou a decomposição do material de partida (decomposição do ânion de fosfonato).

Como discutido na introdução, diversos artigos mencionam a reação de olefinação de HWE com cetonas, porém, a grande maioria dos trabalhos usam fosfonatos com a função éster e não com a função diazo. E como a reação precisa de condições de temperaturas mais altas para acontecer, possivelmente o ânion do diazofosfonato está sendo degradado no meio reacional.

Conforme descrito na literatura e através de cálculos simples de energia de orbitais de fronteira (HOMO e LUMO), é possível observar a menor reatividade das cetonas quando comparadas com os aldeídos. No caso, os cálculos foram realizados com o nível de teoria DFT/B3LYP/6-31G e a comparação foi feita entre o HOMO do ânion fosfonato com a energia de LUMO do benzaldeído e das cetonas empregadas no estudo (Figura 78).

Figura 78. Energias de HOMO e LUMO dos reagentes da olefinação de HWE.

Figura 79. Numeração das moléculas representadas no diagrama da Figura 78

Pode-se observar pelo diagrama acima, que a maioria das cetonas tem uma energia orbitalar de LUMO acima do benzaldeído, no entanto, as duas últimas cetonas do diagrama, apresentam uma energia de LUMO mais próxima da energia de HOMO do ânion do fosfonato, assim poderíamos esperar que fossem mais reativas quando comparadas com o benzaldeído. No entanto, não foi observado a formação dos produtos com nenhuma das cetonas, o que nos leva a crer que fatores estéricos também apresentam uma grande influência para esse tipo de reação.

4. Conclusão: Capítulo 4

Diversos métodos foram empregados com o intuito da síntese de diazocetonas α,β -insaturadas trissubstituídas a partir de cetonas. Os dois diazofosfonatos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa foram empregados, porém sem nenhum sucesso.

Acredita-se que devido à baixa reatividade das cetonas quando comparadas com aldeídos e a sensibilidade do grupo diazo às condições de reações mais drásticas (ânion do diazofosfonato) como em temperaturas maiores podem provocar a decomposição do material de partida (diazofosfonato).

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO GERAL

1. Conclusão geral

Novos reagentes para a reação de olefinação de HWE foram desenvolvidos para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z, as quais foram aplicadas na síntese de dois produtos naturais com núcleos piperidínicos. O produto natural ($\pm$)-3,4,5-triidroxipiperidina foi sintetizado em 5 etapas e foram realizados estudos para a síntese do produto natural (-)-1-deoxi altronojirimicina.

O potencial da química das diazocetonas α,β -insaturadas foi demonstrado com a síntese de diversos núcleos de alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos, bem como a síntese de um outro produto natural a ($\pm$)-preussina, o qual possui interessantes atividades biológicas.

A ampliação do escopo da reação para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas trissubstituídas a partir de cetonas através da reação de olefinação de HWE com diazofosfonatos não foi alcançada devido a necessidade de condições mais drásticas para que a reação aconteça, quando comparadas com as reações com aldeídos.

CAPÍTULO 6

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- (1) Yunes, R. A.; Pedrosa, R. C.; Cechinel Filho, V. Pharmaceutics and Phytotherapies: The Need for Development of the Industry of Phytopharmaceutics and Phytotherapies in Brazil. *Quím. Nova* **2001**, 24 (1), 147–152.
- (2) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. The Value of Natural Products to Future Pharmaceutical Discovery. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24 (6), 1225–1244.
- (3) Harvey, A. L. Natural Products in Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2008**, 13 (19–20), 894–901.
- (4) Schreiber, S. L. Organic Synthesis toward Small-Molecule Probes and Drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, 2011.
- (5) Abe, Y.; Baba, S.; Suzuki, T.; Ono, C.; Iwamoto, K.; Hosobuchi, M. Molecular Basis of ML-236B Production in the High-Producing Mutant No. 41520 of *Penicillium Citrinum*. *J. Gen. Appl. Microbiol.* **2004**, 50 (3), 169–176.
- (6) Chast, F. Chapter 1 - A History of Drug Discovery: From First Steps of Chemistry to Achievements in Molecular Pharmacology. In *The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition)*; Wermuth, C. G., Ed.; Academic Press: New York, 2008; pp 1–62.
- (7) Yunes, R. A.; Calixto, J. B. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna: métodos de estudo, fitoterápicos e fitofármacos, biotecnologia, patente*; Argos, 2001.
- (8) Tulp, M.; Bohlin, L. Chemical Diversity: Independent of Functional Diversity. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, 23 (9), 405.
- (9) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. Small Molecule Natural Products in the Discovery of Therapeutic Agents: The Synthesis Connection†. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (22), 8329–8351.
- (10) Ledford, H. Complex Synthesis Yields Breast-Cancer Therapy. *Nat. News* **2010**, 468 (7324), 608–609.
- (11) Malinowski, J. T.; Sharpe, R. J.; Johnson, J. S. Enantioselective Synthesis of Pactamycin, a Complex Antitumor Antibiotic. *Science* **2013**, 340 (6129), 180–182.
- (12) Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Lecomte, F.; DelValle, J. R.; Zhang, J.; Deschênes-Simard, B. Total Synthesis of Pactamycin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (15), 3497–3500.
- (13) Correia, C. R. D. *Síntese Estereosseletiva de Alcaloides E N-Heterociclos.*; EDUFSCAR, 2001.
- (14) Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D.; International Union of Pure and Applied Chemistry; Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry; International Union of Pure and Applied Chemistry; Commission on Physical Organic Chemistry. *Glossary of Class Names of Organic Compounds and*

- Reactive Intermediates Based on Structure IUPAC Recommendations 1994*; IUPAC: London, 1995.
- (15) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3 edition.; Wiley: Hoboken, 2009.
 - (16) Yadav, R. N.; Agarwala, M. Phytochemical Analysis of Some Medicinal Plants. *J. Phytol.* **2011**, 3 (12).
 - (17) Spiller, G. A. *Caffeine*; CRC Press, 1997.
 - (18) Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis, and Biology*, 1 edition.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
 - (19) Acamovic, T.; Stewart, C. S.; Pennycott, T. W. *Poisonous Plants and Related Toxins*; CABI, 2004.
 - (20) Aniszewski, T. *Alkaloids - Secrets of Life:: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role*; Elsevier, 2007.
 - (21) Hesse, M. *Alkaloids: Nature's Curse Or Blessing?*; Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
 - (22) Lovkova YaY; Buzuk, G. N.; Grinkevich, N. I. Variability of Alkaloid Spectrum in Early Stages of Development of *Glaucium Flavum* Crantz. *Biol. Bull. Acad. Sci. USSR* **1980**, 7 (1), 77–82.
 - (23) Willaman, J. J.; Schubert, B. G. *Alkaloid-Bearing Plants and Their Contained Alkaloids*; Agricultural Research Service, U. S. Department of Agriculture, 1961.
 - (24) Pinder, A. R. Pyrrolidine, Piperidine, and Pyridine Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2 (2), 181–187.
 - (25) Pinder, A. R. Azetidine, Pyrrole, Pyrrolidine, Piperidine, and Pyridine Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9 (5), 491–504.
 - (26) Francisco, W.; Pivatto, M.; Danuello, A.; Regasini, L. O.; Baccini, L. R.; Young, M. C. M.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C.; Bolzani, V. S. Pyridine Alkaloids from *Senna Multijuga* As Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75 (3), 408–413.
 - (27) Viegas, J., Cláudio; Silva, D. H. S.; Pivatto, M.; de Rezende, A.; Castro-Gambôa, I.; Bolzani, V. S.; Nair, M. G. Lipoperoxidation and Cyclooxygenase Enzyme Inhibitory Piperidine Alkaloids from *Cassia Spectabilis* Green Fruits. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70 (12), 2026–2028.
 - (28) Reynolds, T. Hemlock Alkaloids from Socrates to Poison Aloes. *Phytochemistry* **2005**, 66 (12), 1399–1406.
 - (29) Schep, L. J.; Slaughter, R. J.; Beasley, D. M. G. Nicotinic plant poisoning <http://informahealthcare.com/doi/full/10.1080/15563650903252186> (accessed Nov 18, 2013).
 - (30) Baldwin, D.; Bobes, J.; Stein, D. J.; Scharwachter, I.; Faure, M. Paroxetine in Social Phobia/social Anxiety Disorder. Randomised, Double- Blind, Placebo-Controlled Study. Paroxetine Study Group. *Br. J. Psychiatry* **1999**, 175 (2), 120–126.

- (31) Heal, P. D. J.; Pierce, D. M. Methylphenidate and Its Isomers. *CNS Drugs* **2006**, 20 (9), 713–738.
- (32) Vogel VG; Costantino JP; Wickerham D; et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes: The Nsabp Study of Tamoxifen and Raloxifene (star) P-2 Trial. *JAMA* **2006**, 295 (23), 2727–2741.
- (33) Balakrishnan, P.; Shanmugam, S.; Lee, W. S.; Lee, W. M.; Kim, J. O.; Oh, D. H.; Kim, D.-D.; Kim, J. S.; Yoo, B. K.; Choi, H.-G.; Woo, J. S.; Yong, C. S. Formulation and in Vitro Assessment of Minoxidil Niosomes for Enhanced Skin Delivery. *Int. J. Pharm.* **2009**, 377 (1–2), 1–8.
- (34) Pandey, P.; Chawla, P. Syntheses, Characterization And Biological Activity Of Novel 2, 6-Di Substituted Piperidine-4-One Derivatives. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.*
- (35) *Natural Products*; Ramawat, K. G., Mérillon, J.-M., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013.
- (36) Green, B. T.; Lee, S. T.; Panter, K. E.; Brown, D. R. Piperidine Alkaloids: Human and Food Animal Teratogens. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, 50 (6), 2049–2055.
- (37) K E Panter, L. F. J. Lupines, Poison-Hemlock and Nicotiana Spp: Toxicity and Teratogenicity in Livestock. *J. Nat. Toxins* **1999**, 8 (1), 117–134.
- (38) Panter, K. E.; Keeler, R. F.; Baker, D. C. Toxicoses in Livestock from the Hemlocks (Conium and Cicuta Spp.). *J. Anim. Sci.* **1988**, 66 (9), 2407–2413.
- (39) Ahmeda, A.; Molvia, K. I.; Nazima, S.; Baigb, I.; Rahila, T. M. The Importance of Six Membered Saturated Nitrogen C Ontaining Ring in Psychological Disorders. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4 (1), 872–880.
- (40) Chang, Y.-F.; Guo, C.-W.; Chan, T.-H.; Pan, Y.-W.; Tsou, E.-L.; Cheng, W.-C. Parallel Synthesis of Natural Product-like Polyhydroxylated Pyrrolidine and Piperidine Alkaloids. *Mol. Divers.* **2010**, 15 (1), 203–214.
- (41) Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y. A Convenient Access to the Piperidine Ring by Cyclization of Allylsilyl Substituted N- Cyliminium and Iminium Ions: Application to the Synthesis of Piperidine Alkaloids. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, 5 (3), 193–208.
- (42) Ponpandian, T.; Muthusubramanian, S. A New Method of Synthesising (±)-Thalictroidine and (±)-Hygrine. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (13), 1520–1522.
- (43) Sugiura, M.; Hagio, H.; Hirabayashi, R.; Kobayashi, S. Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic N,O-Acetals Possessing an Exocyclic Nitrogen Atom: Mechanistic Aspect and Application to Piperidine Alkaloid Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (50), 12510–12517.
- (44) Celestini, P.; Danieli, B.; Lesma, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Passarella, D.; Viridis, A. Trans-6-Aminocyclohept-3-Enols, a New Designed Polyfunctionalized Chiral Building Block for the Asymmetric Synthesis of 2-Substituted-4-Hydroxypiperidines. *Org. Lett.* **2002**, 4 (8), 1367–1370.
- (45) Cook, G. R.; Beholz, L. G.; Stille, J. R. Construction of Hydroxylated Alkaloids (+/-)-Mannonolactam, (+/-)-Deoxymannojirimycin, and (+/-)-Prosopinine through Aza-Annulation. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (13), 3575–3584.

- (46) Löfstedt, J.; Pettersson-Fasth, H.; Bäckvall, J.-E. Stereoselective Route towards 2,5-Disubstituted Piperidine Alkaloids. Synthesis of (+)-Pseudoconhydrine and (±)-Epi-Pseudoconhydrine. *Tetrahedron* **2000**, *56* (15), 2225–2230.
- (47) Takahata, H.; Kubota, M.; Takahashi, S.; Momose, T. A New Asymmetric Entry to 2-Substituted Piperidines. A Concise Synthesis of (+)-Coniine, (-)-Pelletierine, (+)-Δ-Coniceine, and (+)-Epidihydropinidine. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (10), 3047–3054.
- (48) Dragutan, I.; Dragutan, V.; Demonceau, A. Targeted Drugs by Olefin Metathesis: Piperidine-Based Iminosugars. *RSC Adv.* **2012**, *2* (3), 719.
- (49) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. Enantioselective Allyltitanations and Metathesis Reactions. Application to the Synthesis of Piperidine Alkaloids (+)-Sedamine and (-)-Prosopphylline. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (7), 1982–1992.
- (50) Krishna, P. R.; Reddy, B. K.; Srinivas, P. Total Synthesis of 2-(2-Hydroxyalkyl)-Piperidine Alkaloids (-)-Halosaline and (-)-8-Epi-Halosaline via Iterative Asymmetric allylation/RCM Strategy. *Tetrahedron* **2012**, *68* (3), 841–845.
- (51) Mix, S.; Blechert, S. Diastereoselective Synthesis of 2,6-Trans-Disubstituted Piperidines via Sequential Cross-Metathesis–Cationic Cyclisation. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (1-2), 157–160.
- (52) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. Recent Insights into Inhibition, Structure, and Mechanism of Configuration-Retaining Glycosidases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (6), 750–770.
- (53) Cipolla, L.; Palma, A.; Ferla, B. L.; Nicotra, F. Synthesis of Nojirimycin C-Glycosides. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2002**, No. 19, 2161–2165.
- (54) Zechel, D. L.; Withers, S. G. Glycosidase Mechanisms: Anatomy of a Finely Tuned Catalyst. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (1), 11–18.
- (55) Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. Iminosugars Past, Present and Future: Medicines for Tomorrow. *Drug Discov. Today* **2011**, *16* (3–4), 107–118.
- (56) Davis, B. G. A Silver-Lined Anniversary of Fleet Iminosugars: 1984–2009, from DIM to DRAM to LABNAc. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20* (6–8), 652–671.
- (57) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (2), 515–554.
- (58) Asano, N.; Yamauchi, T.; Kagamifuchi, K.; Shimizu, N.; Takahashi, S.; Takatsuka, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Chuakul, W.; Kettawan, A.; Okamoto, T. Iminosugar-Producing Thai Medicinal Plants. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68* (8), 1238–1242.
- (59) Paulsen, H. Preparation of 5-Acetamido-5-Deoxy-D-Xylopiiperidinose. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1* (11), 597–597.
- (60) Paulsen, H. The Preparation of 5-Amino Sugars and Their Transformation into Pyridine Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1* (8), 454–454.
- (61) Jones, J. K. N.; Szarek, W. A. Synthesis of a Sugar Derivative with Nitrogen in the Ring. *Can. J. Chem.* **1963**, *41* (3), 636–640.

- (62) Hanessian, S.; Haskell, T. H. Synthesis of 5-Acetamido-5-Deoxypentoses. Sugar Derivatives Containing Nitrogen in the Ring1. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (10), 2604–2610.
- (63) H Paulsen, K. T. Cyclic Monosaccharides Having Nitrogen or Sulfur in the Ring. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1968**, 23, 115–232.
- (64) Vasella, A.; Voeffray, R. Totalsynthese von Nojirimycin. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65 (4), 1134–1144.
- (65) Paulsen, H. Carbohydrates Containing Nitrogen or Sulfur in the “Hemiacetal” Ring. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5 (5), 495–510.
- (66) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Nida, T. The Structure of Nojirimycin, a Piperidinose Sugar Antibiotic. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1966**, 19 (6), 288–292.
- (67) Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin & Beyond*, 1 edition.; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.
- (68) Gregori, M.; La Ferla, B.; Cipolla, L. Combinatorial Approaches to Iminosugars as Glycosidase and Glycosyltransferase Inhibitors. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2006**, 9 (8), 571–582.
- (69) Gerber-Lemaire, S.; Popowycz, F.; Rodríguez-García, E.; Asenjo, A. T. C.; Robina, I.; Vogel, P. An Efficient Combinatorial Method for the Discovery of Glycosidase Inhibitors. *ChemBioChem* **2002**, 3 (5), 466–470.
- (70) Li, H.; Blériot, Y.; Chantereau, C.; Mallet, J.-M.; Sollogoub, M.; Zhang, Y.; Rodríguez-García, E.; Vogel, P.; Jiménez-Barbero, J.; Sinaÿ, P. The First Synthesis of Substituted Azepanes Mimicking Monosaccharides: A New Class of Potent Glycosidase Inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2 (10), 1492–1499.
- (71) Godin, G.; Garnier, E.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. Synthesis and Biological Evaluation of the First Example of an Eight-Membered Iminoalditol. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (3), 579–581.
- (72) Wang, R.-W.; Qiu, X.-L.; Bols, M.; Ortega-Caballero, F.; Qing, F.-L. Synthesis and Biological Evaluation of Glycosidase Inhibitors: Gem-Difluoromethylenated Nojirimycin Analogues. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (10), 2989–2997.
- (73) García-Moreno, M. I.; Díaz-Pérez, P.; Mellet, C. O.; Fernández, J. M. G. Castanospermine–trehalosin Hybrids: A New Family of Glycomimetics with Tuneable Glycosidase Inhibitory Properties. *Chem. Commun.* **2002**, No. 8, 848–849.
- (74) Mitchell, M. L.; Tian, F.; Lee, L. V.; Wong, C.-H. Synthesis and Evaluation of Transition-State Analogue Inhibitors of A-1,3-Fucosyltransferase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (16), 3041–3044.
- (75) Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. Spirocyclopropyl Pyrrolidines as a New Series of A-L-Fucosidase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14 (12), 4047–4054.
- (76) Varrot, A.; Tarling, C. A.; Macdonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. Direct Observation of the Protonation State of an Imino Sugar Glycosidase Inhibitor upon Binding. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (25), 7496–7497.

- (77) Désiré, J.; Shipman, M. Imino Glycals in Synthesis: Preparation of Novel Deoxymannojirimycin Analogues. *Synlett* **2001**, 2001 (08), 1332–1334.
- (78) Winchester, B. G. Iminosugars: From Botanical Curiosities to Licensed Drugs. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20 (6–8), 645–651.
- (79) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; J. Wiley: Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ, USA, 2007.
- (80) Bini, D.; Cardona, F.; Forcella, M.; Parmeggiani, C.; Parenti, P.; Nicotra, F.; Cipolla, L. Synthesis and Biological Evaluation of Nojirimycin- and Pyrrolidine-Based Trehalase Inhibitors. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 514–521.
- (81) Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. Synthesis of Azepane and Nojirimycin Iminosugars: The Sharpless Asymmetric Epoxidation of D-Glucose-Derived Allyl Alcohol and Highly Regioselective Epoxide Ring Opening Using Sodium Azide. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, 21 (2), 163–170.
- (82) Best, D.; Chairatana, P.; Glawar, A. F. G.; Crabtree, E.; Butters, T. D.; Wilson, F. X.; Yu, C.-Y.; Wang, W.-B.; Jia, Y.-M.; Adachi, I.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. Synthesis of 2-Acetamido-1,2-Dideoxy-D-Galacto-Nojirimycin [DGJNAc] from D-Glucuronolactone: The First Sub-Micromolar Inhibitor of A-N-Acetylgalactosaminidases. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (17), 2222–2224.
- (83) Brumshtein, B.; Aguilar-Moncayo, M.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Silman, I.; Shaaltiel, Y.; Aviezer, D.; Sussman, J. L.; Futerman, A. H. 6-Amino-6-Deoxy-5,6-Di-N-(N'-Octyliminomethylidene)nojirimycin: Synthesis, Biological Evaluation, and Crystal Structure in Complex with Acid B-Glucosidase. *ChemBioChem* **2009**, 10 (9), 1480–1485.
- (84) Zhou, J.; Zhang, Y.; Zhou, X.; Zhou, J.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S.; Zhang, X.-L. An Expedient One-Pot Synthesis of 1,6-Dideoxy-N-Alkylated Nojirimycin Derivatives and Their Inhibitory Effects on the Secretion of IFN- γ and IL-4. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (4), 1605–1612.
- (85) Cipolla, L.; Fernandes, M. R.; Gregori, M.; Airoldi, C.; Nicotra, F. Synthesis and Biological Evaluation of a Small Library of Nojirimycin-Derived Bicyclic Iminosugars. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342 (12–13), 1813–1830.
- (86) Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. First Stereocontrolled Synthesis and Biological Evaluation of 1,6-Dideoxy-L-Nojirimycin. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14 (1), 47–51.
- (87) Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J. Asymmetric Dihydroxylation of D-Glucose Derived α,β -Unsaturated Ester: Synthesis of Azepane and Nojirimycin Analogues. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (14), 4760–4766.
- (88) Dubernet, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. Asymmetric Synthesis of the L-Fuco-Nojirimycin, a Nanomolar A-L-Fucosidase Inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (5), 1172–1174.
- (89) Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, O. R. A General Strategy for the Practical Synthesis of Nojirimycin C-Glycosides and Analogues. Extension to the First Reported Example of an Iminosugar 1-Phosphonate. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (20), 6960–6970.

- (90) D'Andrea, F.; Catelani, G.; Mariani, M.; Vecchi, B. Concise Synthesis of 1-Deoxy-4-O-B-D-Galactopyranosyl-D-Nojirimycin Avoiding a Glycosylation Step. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (6), 1139–1142.
- (91) Cipolla, L.; Ferla, B. L.; Peri, F.; Nicotra, F. A New Procedure for the Synthesis of C-Glycosides of Nojirimycin. *Chem. Commun.* **2000**, No. 14, 1289–1290.
- (92) Fuchss, T.; Schmidt, R. R. 5-Amino-5-Deoxy-1-Thioglucopyranosides-Synthesis of Thioglycoside Derivatives of Nojirimycin. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, 19 (6), 677–691.
- (93) Xu, Y.; Choi, S.-R.; Kung, M.-P.; Kung, H. F. Synthesis of Radioiodinated 1-Deoxy-Nojirimycin Derivatives: Novel Glucose Analogs. *Nucl. Med. Biol.* **1999**, 26 (7), 833–839.
- (94) Desai, V. N.; Saha, N. N.; Dhavale, D. D. Intramolecular Michael Addition of Benzylamine to Sugar Derived α,β -Unsaturated Ester: A New Diastereoselective Synthesis of a Higher Homologue of 1-Deoxy-L-Ido-Nojirimycin. *Chem. Commun.* **1999**, No. 17, 1719–1720.
- (95) Moutel, S.; Shipman, M. Synthesis of (+)-Nojirimycin from 2,3,4,6-Tetra-O-Benzyl-D-Glucopyranose. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1999**, No. 11, 1403–1406.
- (96) Kang, J.; Lee, C. W.; Lim, G. J.; Cho, B. T. A Concise Synthesis of Unnatural (+)-5-Epi-Nojirimycin- Δ -Lactam via Asymmetric Reduction of a Meso-Imide. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10 (4), 657–660.
- (97) Defoin, A.; Sarazin, H.; Streith, J. Synthesis of 1,6-Dideoxynojirimycin, 1,6-Dideoxy-D-Allo-Nojirimycin, and 1,6-Dideoxy-D-Gulo-Nojirimycin via Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79 (2), 560–567.
- (98) Legler, G.; Finken, M.-T.; Felsch, S. Synthesis, from Nojirimycin, of N1-Alkyl-D-Gluconamides as Potential Glucosidase Inhibitors. *Carbohydr. Res.* **1996**, 292, 91–101.
- (99) Lemaire, M.; Valentin, M. L.; Hecquet, L.; Demuynck, C.; Bolte, J. Chemo-Enzymatic Synthesis of New Protected Aldoketoses: Intermediates in the Biosynthesis and Chemical Synthesis of Nojirimycin and Mannojojirimycin. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6 (1), 67–70.
- (100) Chida, N.; Furuno, Y.; Ikemoto, H.; Ogawa, S. Synthesis of (+)- and (—)-Nojirimycin and Their 1-Deoxyderivatives from Myo-Inositol. *Carbohydr. Res.* **1992**, 237, 185–194.
- (101) Dondoni, A.; Merino, P.; Perrone, D. Totally Chemical Synthesis of Azasugars via Thiazole Intermediates. Stereodivergent Routes to (–)-Nojirimycin, (–)-Mannojojirimycin and Their 3-Deoxy Derivatives from Serine. *Tetrahedron* **1993**, 49 (14), 2939–2956.
- (102) Schueller, A. M.; Heiker, F.-R. Synthesis of 2-Acetamido-1,2-Dideoxy-D-Galacto-Nojirimycin (2-Acetamido-1,2,5-Trideoxy-1,5-Imino-D-Galactitol) from 1-Deoxynojirimycin. *Carbohydr. Res.* **1990**, 203 (2), 308–313.
- (103) Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Carpenter, N. M.; Peturssona, S.; Aplin, R. T. Some Comments on an Allegedly “facile Synthesis of Nojirimycin.” *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (3), 405–408.

- (104) Fleet, G. W. J.; Carpenter, N. M.; Petursson, S.; Ramsden, N. G. Synthesis of Deoxynojirimycin and of Nojirimycin Δ -Lactam. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (3), 409–412.
- (105) Anzeveno, P. B.; Creemer, L. J. Efficient Synthesis of (+)-Nojirimycin and (+)-1-Deoxynojirimycin. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (15), 2085–2088.
- (106) Chida, N.; Furuno, Y.; Ogawa, S. New Synthesis of (+)- and (–)-Nojirimycin from Myo-Inositol. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, No. 17, 1230–1231.
- (107) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. Structure and Synthesis of Nojirimycin. *Tetrahedron* **1968**, 24 (5), 2125–2144.
- (108) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. Total Synthesis of (+)-Nojirimycin and (+)-1-Deoxynojirimycin. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (15), 3337–3342.
- (109) Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. Preparation of α,β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (1), 289–292.
- (110) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley, 1998.
- (111) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83 (7), 1733–1738.
- (112) Still, W. C.; Gennari, C. Direct Synthesis of Z-Unsaturated Esters. A Useful Modification of the Horner–Emmons Olefination. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (41), 4405–4408.
- (113) Ando, K. Practical Synthesis of Z-Unsaturated Esters by Using a New Horner–Emmons Reagent, Ethyl Diphenylphosphonoacetate. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (23), 4105–4108.
- (114) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*; Elsevier Academic Press: Amsterdam [etc.], 2005.
- (115) Ando, K. Highly Selective Synthesis of Z-Unsaturated Esters by Using New Horner–Emmons Reagents, Ethyl (Diarylphosphono)acetates. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (7), 1934–1939.
- (116) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. An Improved Method for the Synthesis of α -Diazo Ketones. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (6), 1959–1964.
- (117) Moore, J. A. The reaction of α,β -unsaturated acid chlorides with diazomethane. *J. Org. Chem.* **1955**, 20 (11), 1607–1612.
- (118) Gillingham, D.; Fei, N. Catalytic X–H Insertion Reactions Based on Carbenoids. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (12), 4918–4931.
- (119) Ye, T.; McKervey, M. A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **1994**, 94 (4), 1091–1160.
- (120) Lu, C.-D.; Liu, H.; Chen, Z.-Y.; Hu, W.-H.; Mi, A.-Q. Three-Component Reaction of Aryl Diazoacetates, Alcohols, and Aldehydes (or Imines): Evidence of Alcoholic Oxonium Ylide Intermediates. *Org. Lett.* **2005**, 7 (1), 83–86.

- (121) Huang, H.; Wang, Y.; Chen, Z.; Hu, W. Rhodium-Catalyzed, Three-Component Reaction of Diazo Compounds with Amines and Azodicarboxylates. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347 (4), 531–534.
- (122) Tomioka, H.; Okuno, H.; Izawa, Y. Mechanism of the Photochemical Wolff Rearrangement. The Role of Conformation in the Photolysis of α -Diazo Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **1980**, 45 (26), 5278–5283.
- (123) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. A Stereocontrolled Synthesis of (+)-Thienamycin. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (19), 6161–6163.
- (124) Heck, J. V.; Christensen, B. G. Nuclear Analogs of β -Lactam Antibiotics I. The Synthesis of 6β -Amidocyclonocardicins. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (50), 5027–5030.
- (125) Heck, J. V.; Szymonifka, M. J.; Christensen, B. G. Nuclear Analogs of β -Lactam Antibiotics II. The Synthesis of 6α -(1-Hydroxylethyl)-Cyclonocardicins. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (15), 1519–1522.
- (126) Haubrich, D.; Hartwig, W. A Convergent Scheme for the Stereoselective Synthesis of 3'-nor-1-Oxacephems. *Tetrahedron* **1984**, 40 (19), 3667–3676.
- (127) Bodurow, C. C.; Boyer, B. D.; Brennan, J.; Bunnell, C. A.; Burks, J. E.; Carr, M. A.; Doecke, C. W.; Eckrich, T. M.; Fisher, J. W.; Gardner, J. P.; Graves, B. J.; Hines, P.; Hoying, R. C.; Jackson, B. G.; Kinnick, M. D.; Kochert, C. D.; Lewis, J. S.; Luke, W. D.; Moore, L. L.; Morin Jr., J. M.; Nist, R. L.; Prather, D. E.; Sparks, D. L.; Vladuchick, W. C. An Enantioselective Synthesis of Loracarbef (LY163892/KT3777). *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (18), 2321–2324.
- (128) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, 1st ed.; Wiley-Interscience, 1998.
- (129) Hanessian, S.; Fu, J. Total Synthesis of Polyoximic Acid. *Can. J. Chem.* **2001**, 79 (11), 1812–1826.
- (130) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. Total Synthesis of the Thiopeptide Antibiotic Amythiamicin D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (44), 15644–15651.
- (131) Bagley, M. C.; Bashford, K. E.; Hesketh, C. L.; Moody, C. J. Total Synthesis of the Thiopeptide Promothiocin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (14), 3301–3313.
- (132) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. The Diazo Route to Diazonamide A. Studies on the Indole Bis-Oxazole Fragment. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (18), 7305–7316.
- (133) Cruz-Monserrate, Z.; Vervoort, H. C.; Bai, R.; Newman, D. J.; Howell, S. B.; Los, G.; Mullaney, J. T.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Fenical, W. Diazonamide A and a Synthetic Structural Analog: Disruptive Effects on Mitosis and Cellular Microtubules and Analysis of Their Interactions with Tubulin. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63 (6), 1273–1280.
- (134) Bentley, D. J.; Slawin, A. M. Z.; Moody, C. J. Total Synthesis of Stephanotic Acid Methyl Ester. *Org. Lett.* **2006**, 8 (10), 1975–1978.

- (135) Piazza, G.; Sorriso, S.; Foffani, A. Dipole Moments and Molecular Conformation in Aliphatic Diazoketones. *Tetrahedron* **1968**, 24 (13), 4751–4758.
- (136) Sorriso, S.; Foffani, A. Molecular Conformation of Diazo-Compounds. Part IV. Dipole Moments and Infrared Spectra of Some Hindered A-Diazo-Ketones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, No. 15, 2142–2144.
- (137) Sorriso, S.; Stefani, F.; Flamini, A.; Semprini, E. Preferred Molecular Conformations of the Hindered A-Diazo Ketones $\text{CH}_2\text{ClCOCHN}_2$ and $\text{CH}_3\text{COCCH}_3\text{N}_2$ by Semiempirical Molecular Orbital Calculations. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2 Mol. Chem. Phys.* **1975**, 71 (0), 682–688.
- (138) Sorriso, S.; Piazza, G.; Foffani, A. Dipole Moments and Molecular Conformation in Aromatic Diazoketones. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1971**, No. 0, 805–809.
- (139) Nicolaou, K. C.; Peng, X.-S.; Sun, Y.-P.; Polet, D.; Zou, B.; Lim, C. S.; Chen, D. Y.-K. Total Synthesis and Biological Evaluation of Cortistatins A and J and Analogues Thereof. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (30), 10587–10597.
- (140) Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. Total Synthesis of Some Marasmane and Lactarane Sesquiterpenes. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (22), 5979–5989.
- (141) Bartlett, S. L.; Beaudry, C. M. High-Yielding Oxidation of B-Hydroxyketones to B-Diketones Using O-Iodoxybenzoic Acid. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (23), 9852–9855.
- (142) Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. Preparation of α,β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (1), 289–292.
- (143) Marks, T. J.; Kolb, J. R. Covalent Transition Metal, Lanthanide, and Actinide Tetrahydroborate Complexes. *Chem. Rev.* **1977**, 77 (2), 263–293.
- (144) Cockerill, A. F.; Davies, G. L. O.; Harden, R. C.; Rackham, D. M. Lanthanide Shift Reagents for Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Chem. Rev.* **1973**, 73 (6), 553–588.
- (145) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. Asymmetric Dihydroxylation via Ligand-Accelerated Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (6), 1968–1970.
- (146) Ouchi, H.; Mihara, Y.; Takahata, H. A New Route to Diverse 1-Azasugars from N-Boc-5-Hydroxy-3-Piperidene as a Common Building Block. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (13), 5207–5214.
- (147) Rosset, I. G.; Burtoloso, A. C. B. Preparation of $Z-\alpha,\beta$ -Unsaturated Diazoketones from Aldehydes. Application in the Construction of Substituted Dihydropyridin-3-Ones. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (18), 9464–9470.
- (148) O'Hagan, D. Pyrrole, Pyrrolidine, Pyridine, Piperidine and Tropane Alkaloids (1998 to 1999). *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17 (5), 435–446.
- (149) Hesse, M. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?*; Helvetica Chimica Acta, 2002.
- (150) Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Wiley: New York; Chichester, 1984.

- (151) Sweet, J. A.; Cavallari, J. M.; Price, W. A.; Ziller, J. W.; McGrath, D. V. Synthesis and Characterization of New Amine-Imine Ligands Based on Trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidines. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8 (2), 207–211.
- (152) Kim, B. H.; Lee, H. B.; Hwang, J. K.; Kim, Y. G. Asymmetric Induction in the Conjugate Addition of Thioacetic Acid to Methacrylamides with Chiral Auxiliaries. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16 (6), 1215–1220.
- (153) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. Nitrogen-Containing Ligands for Asymmetric Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (6), 2159–2232.
- (154) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Yáñez, V. Polyhydroxylated Pyrrolidines: Synthesis from D-Fructose of New Tri-Orthogonally Protected 2,5-Dideoxy-2,5-Iminohexitols. *Tetrahedron* **2007**, 63 (6), 1440–1447.
- (155) Reddy, J. S.; Rao, B. V. A Short, Efficient, and Stereoselective Total Synthesis of a Pyrrolidine Alkaloid: (–)-Codonopsinine†. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (6), 2224–2227.
- (156) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. Heck Arylation of Endocyclic Enecarbamates with Diazonium Salts. Improvements and a Concise Enantioselective Synthesis of (–)-Codonopsinine. *Org. Lett.* **2000**, 2 (20), 3039–3042.
- (157) Arévalo-García, E. B.; Colmenares, J. C. Q. A Short Synthesis of (+)-Hygrine. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (25), 3995–3996.
- (158) Mallesham, P.; Vijaykumar, B. V. D.; Shin, D.-S.; Chandrasekhar, S. Total Synthesis of Pyrrolidine Alkaloid, Radicamine-B via Stille Coupling. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (46), 6145–6147.
- (159) Felpin, F. X.; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villiéras, J.; Lebreton, J. Efficient Enantiomeric Synthesis of Pyrrolidine and Piperidine Alkaloids from Tobacco. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (19), 6305–6312.
- (160) Machinaga, N.; Kibayashi, C. Enantioselective Total Synthesis of (+)- and (–)-Pyrrolidine 197B, a New Class of Alkaloid from the Dendrobatid Poison Frog: Assignment of the Absolute Configuration. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (4), 1386–1393.
- (161) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (39), 5138–5175.
- (162) Miller, K. A. *Rhodium-Dicarbon Monoxide-Chloride-Catalyzed Allylic Substitution Reactions and Domino Sequences and Application of the Pauson-Khand Reaction to the Synthesis of Azabicyclic Structures: Total Synthesis of (–)-Alstonerine*; ProQuest, 2007.
- (163) Katritzky, A. R.; Cui, X.-L.; Yang, B.; Steel, P. J. A Short Asymmetric Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (13), 1697–1700.
- (164) Schrittwieser, J. H.; Resch, V. The Role of Biocatalysis in the Asymmetric Synthesis of Alkaloids. *RSC Adv.* **2013**, 3 (39), 17602–17632.
- (165) Daly, J. W. Ernest Guenther Award in Chemistry of Natural Products. Amphibian Skin: A Remarkable Source of Biologically Active Arthropod Alkaloids. *J. Med. Chem.* **2002**, 46 (4), 445–452.

- (166) Fattore, L.; Piras, G.; Corda, M. G.; Giorgi, O. The Roman High- and Low-Avoidance Rat Lines Differ in the Acquisition, Maintenance, Extinction, and Reinstatement of Intravenous Cocaine Self-Administration. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **2009**, *34* (5), 1091–1101.
- (167) Nutt, D.; King, L. A.; Saulsbury, W.; Blakemore, C. Development of a Rational Scale to Assess the Harm of Drugs of Potential Misuse. *The Lancet* **2007**, *369* (9566), 1047–1053.
- (168) Akpolat, T. G. Acute Effect of Trandolapril on Serum Erythropoietin in Uremic and Hypertensive Patients. *J. Nephrol.* **1998**, *11* (2), 94–97.
- (169) Fukuda, T.; Sudoh, Y.; Tsuchiya, Y.; Okuda, T.; Igarashi, Y. Isolation and Biosynthesis of Preussin B, a Pyrrolidine Alkaloid from *Simplicillium Lanosoniveum*. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77* (4), 813–817.
- (170) Bertrand, M. B.; Wolfe, J. P. A Concise Stereoselective Synthesis of Preussin, 3-Epi-Preussin, and Analogues. *Org. Lett.* **2006**, *8* (11), 2353–2356.
- (171) Achenbach, T. V.; Slater, E. P.; Brummerhop, H.; Bach, T.; Müller, R. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase Activity and Induction of Apoptosis by Preussin in Human Tumor Cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44* (10), 2794–2801.
- (172) Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. Facile and Efficient Total Synthesis of (+)-Preussin. *Org. Lett.* **2000**, *2* (25), 4041–4042.
- (173) Draper, J. A.; Britton, R. A Concise and Stereoselective Synthesis of Hydroxypyrrolidines: Rapid Synthesis of (+)-Preussin. *Org. Lett.* **2010**, *12* (18), 4034–4037.
- (174) Okue, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. A Concise Synthesis of (+)-Preussin. *Tetrahedron* **2001**, *57* (19), 4107–4110.
- (175) Overhand, M.; Hecht, S. M. A Concise Synthesis of the Antifungal Agent (+)-Preussin. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (17), 4721–4722.
- (176) Yoda, H.; Yamazaki, H.; Takabe, K. A Novel Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Antifungal Agent, (+)-Preussin. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (2), 373–374.
- (177) Verma, R.; Ghosh, S. K. Desymmetrization of 3-Dimethyl(phenyl)silyl Glutaric Anhydride with Evans' Oxazolidinone: An Application to Stereocontrolled Synthesis of the Antifungal Agent (+)-Preussin. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1999**, No. 3, 265–270.
- (178) Davis, F. A.; Zhang, J.; Qiu, H.; Wu, Y. Asymmetric Synthesis of Cis- and Trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidines from 3-Oxo Pyrrolidine 2-Phosphonates: Synthesis of (+)-Preussin and Analogs. *Org. Lett.* **2008**, *10* (7), 1433–1436.
- (179) Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. Practical Asymmetric Approach to Pyrrolidinones: Efficient Synthesis of (+)-Preussin and (–)-AHPA†. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (14), 4660–4663.
- (180) McGrane, P. L.; Livinghouse, T. Synthetic Applications of Imidotitanium-Alkyne [2+2] Cycloadditions. A Concise, Stereocontrolled Total Synthesis of the

- Antifungal Agent (+)-Preussin. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (24), 11485–11489.
- (181) Bach, T.; Brummerhop, H.; Harms, K. The Synthesis of (+)-Preussin and Related Pyrrolidinols by Diastereoselective Paternò–Büchi Reactions of Chiral 2-Substituted 2,3-Dihydropyrroles. *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6* (20), 3838–3848.
- (182) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Ye, K.-Y.; Huang, P.-Q. Versatile One-Pot Reductive Alkylation of Lactams/Amides via Amide Activation: Application to the Concise Syntheses of Bioactive Alkaloids (±)-Bgugaine, (±)-Coniine, (+)-Preussin, and (–)-Cassine. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (43), 12792–12796.
- (183) Stevens, T. S.; Creighton, E. M.; Gordon, A. B.; MacNicol, M. CCCCXXIII.—Degradation of Quaternary Ammonium Salts. Part I. *J. Chem. Soc. Resumed* **1928**, No. 0, 3193–3197.
- (184) Vanecko, J. A.; Wan, H.; West, F. G. Recent Advances in the Stevens Rearrangement of Ammonium Ylides. Application to the Synthesis of Alkaloid Natural Products. *Tetrahedron* **2006**, *62* (6), 1043–1062.
- (185) Rosset, I. G.; Dias, R. M. P.; Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. Three-Step Synthesis of (±)-Preussin from Decanal. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (14), 6748–6753.
- (186) Deng, W.; Overman, L. E. Enantioselective Total Synthesis of Either Enantiomer of the Antifungal Antibiotic Preussin (L-657,398) from (S)-Phenylalanine. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (25), 11241–11250.
- (187) Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2002**, *41* (12), 2008–2022.
- (188) Midland, M. M.; Lee, P. E. Efficient Asymmetric Reduction of Acyl Cyanides with B-3-Pinanyl 9-BBN (Alpine-Borane). *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (17), 3237–3239.
- (189) Wadsworth, W. S. Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- (190) Williams, D. R.; Kiryanov, A. A.; Emde, U.; Clark, M. P.; Berliner, M. A.; Reeves, J. T. Total Synthesis of Phorboxazole A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (11), 1258–1262.
- (191) Williams, D. R.; Cortez, G. S.; Bogen, S. L.; Rojas, C. M. Total Synthesis of Lankacyclinol. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (24), 4612–4615.
- (192) Pinot, E.; Guy, A.; Fournial, A.; Balas, L.; Rossi, J.-C.; Durand, T. Total Synthesis of the Four Enantiomerically Pure Diastereoisomers of the Phytosteranes E₁ Type II and of the 15-E_{2t}-Isoprostanes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (8), 3063–3069.
- (193) Hoyer, T. R.; Humpal, P. E.; Moon, B. Total Synthesis of (–)-Cylindrocyclophane A via a Double Horner-Emmons Macrocyclic Dimerization Event. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (20), 4982–4983.
- (194) Trost, B. M.; Dirat, O.; Gunzner, J. L. Callipeltoside A: Assignment of Absolute and Relative Configuration by Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (5), 841–843.

- (195) Bates, R. W.; Fernández-Megía, E.; Ley, S. V.; Rück-Braun, K.; Tilbrook, D. M. G. Total Synthesis of the Cholesterol Biosynthesis Inhibitor 1233A via a (π -Allyl)tricarbonyliron Lactone Complex. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1999**, No. 14, 1917–1926.
- (196) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. Total Synthesis of AI-77-B: Stereoselective Hydroxylation of 4-Alkenylazetidinones. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1999**, No. 8, 1083–1094.
- (197) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* **1989**, 89 (4), 863–927.
- (198) Nagaoka, H.; Kishi, Y. Further Synthetic Studies on Rifamycin S. *Tetrahedron* **1981**, 37 (23), 3873–3888.
- (199) Sano, S.; Takemoto, Y.; Nagao, Y. (E)-Selective Horner–Wadsworth–Emmons Reaction of Aryl Alkyl Ketones with bis(2,2,2-Trifluoroethyl)phosphonoacetic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (49), 8853–8855.
- (200) Boer, T.; Backer, H. P-Tolylsufonylmethylnitrosamide. *Org. Synth.* **1954**, 34, 96.
- (201) Boer, T.; Backer, H. Diazomethane. *Org. Synth.* **1956**, 36, 16.

CAPÍTULO 7

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais e dados de caracterização molecular

Para experimentos que necessitavam de atmosfera inerte foi utilizado argônio como gás de inerte. Vidrarias para reações em atmosfera inerte foram secas sob alto-vácuo e aquecimento utilizando-se pistola de ar quente e resfriadas sob atmosfera inerte. THF, éter etílico, tolueno, metanol e benzeno, foram secos por refluxo/destilação com sódio metálico, CaH_2 ou outros agentes dessecantes (Na_2SO_4 e MgSO_4). DCM, TEA, foram secos por refluxo/destilação com CaH_2 . Todos os outros reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e usados sem prévia purificação, salvo indicação. O reagente diazometano foi preparado a partir do Diazald® (comercial ou preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura)²⁰⁰ EtOH, éter etílico, água e KOH de acordo com procedimento descrito na literatura²⁰¹.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em equipamentos de 200, 300, 400, 500 e 600 MHz, com os valores de deslocamento químico reportados em partes por milhão (ppm), relativo ao TMS (0,0 ppm). Todas as constantes de acoplamento (J) estão reportadas em Hertz (Hz). Espectros de massas de baixa e de alta resolução, foram obtidos no modo positivo utilizando ionização por “*electrospray*” (ESI). Espectros no infravermelho foram obtidos utilizando espectrômetros FT-IV como filmes de amostras puras ou em pastilhas de KBr e são reportados em cm^{-1} . Análises de CCD foram realizadas em folhas cromatográficas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi obtida utilizando-se os seguintes reveladores: Ácido fosfomolibdico 7% em etanol, lâmpada de UV (254 nm), com solução de permanganato de potássio em KOH aquoso e solução de nitrato cérico de amônia em H_2SO_4 aquoso. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) utilizando sílica gel 230-400 “*mesh*”, Aldrich.

Preparação dos diazofosfonatos

2-(difenoxifosforil) acetato de benzila (**231**)²

Uma solução 1 M do difenilfosfito em CH₂Cl₂ destilado (1,92 mL, 10,0 mmol) foi preparada em um balão de 125 mL em atmosfera de argônio e resfriada a 0°C. Foi adicionado a essa solução bromo acetato de benzila (1 eq., 1,57 mL, 10,0 mmol) e trietilamina destilada (1,4 eq., 1,97 mL, 14 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 15 minutos e depois por mais 1 hora a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação, foi adicionado água (15 mL) e a mistura foi extraída com uma mistura de solvente *n*-hexano:acetato de etila (3:1) (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e com solução saturada de NaCl (30 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* com sílica gel como fase estacionária e um sistema solvente *n*-hexano:acetato de etila (70:30) obtendo o éster como um óleo incolor (57%, 2,18 g, 5,70 mmol).

2-(difenoxifosforil) acetato de benzila (**231**)

Óleo incolor, *R*_f = 0,60 (*n*-hexano:acetato de etila 70:30), FM: C₂₁H₁₉O₅P, IV (cm⁻¹): 3055, 3034, 2935, 1738, 1591, 1491, 1456, 1288, 1213, 1188, 1163, 1113, 1026, 1009, 947, 827, 766, 690, 494; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 7,26 (m, 15H); 5,21 (s, 2H); 3,31 (d, 2H, *J* = 21,67); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm), *J* (Hz): 8

² Todos os nomes das moléculas foram gerados com o programa ChemDraw 11.0

164,6 (d, $J_{C-P} = 6,5$ Hz), 149,9, 149,8, 135,0, 129,8, 129,8, 128,6, 128,5, 128,5, 125,5, 125,5, 120,6, 120,6, 67,7, 34,7, 34,0 (d, $J_{C-P} = 137,2$ Hz). HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{21}H_{20}O_5P$ $[M+H^+]$ 383,1048, encontrado 383,1077.

Reação de hidrogenólise

Foi preparada uma solução (0,3 M) do éster (4,0 g, 10,46 mmol) em acetato de etila em um balão de 125 mL. A essa solução foi adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10 mol %). O balão foi vedado e a solução permaneceu em atmosfera da H_2 . A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação, a mistura foi filtrada em celite com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi retirado sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Não foi necessária a purificação do produto que foi obtido como um sólido branco (96%, 2,93 g, 10,0 mmol).

Ácido-2-(difenoxifosforil)acético (**232**)

Sólido branco, $R_f = 0,10$ (*n*-hexano:acetato de etila 70:30), IV (cm^{-1}): 2961, 2918, 2694, 2590, 1732, 1587, 1491, 1306, 1238, 1192, 1178, 1163, 1149, 939, 922, 905, 777, 768, 692, 598, 494; RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 7,27 (m, 10H); 3,81 (s, 1H); 2,29 (d, 2H, $J = 21,62$); RMN ^{13}C (50 MHz, MeOD), δ (ppm), J (Hz): 176,98 (d, $J = 6,1$); 159,4 (d, $J = 8,4$); 139,7; 135,2; 130,2 (d, $J = 4,6$); 43,9 (d, $J = 135,8$); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{14}H_{14}O_5P$ $[M+H^+]$ 293,0579, encontrado 293,0621.

Preparação do diazofosfonato

4,5 g (15,40 mmol) do ácido foi pesado em um balão de 100 mL, previamente flambado em alto-vácuo, em seguida esse ácido foi “azeotropado” 3 vezes com 20 mL de tolueno seco para retirada total de umidade. Após esse procedimento foi acoplado um condensador de refluxo a este balão e em seguida o sistema foi mantido em atmosfera de argônio. Foram adicionados 38,5 mL de clorofórmio seco e o sistema foi mantido sob agitação, em seguida foram adicionados 4,0 mL de cloreto de oxalila (3 eq., 46,2 mmol) e o sistema foi aquecido a temperatura de refluxo sob agitação por 2 horas. Após este período, o sistema foi removido do aquecimento e esperou-se atingir a temperatura ambiente e, após foi concentrado em evaporador rotatório com o cuidado de se manter um vácuo prévio e após a evaporação, aliviou-se o vácuo sob atmosfera de argônio. O resíduo resultante foi solubilizado em THF seco e adicionado sobre 115 mL de uma solução de diazometano (0,4 M) a -5 até 0°C. Após o término da adição o sistema foi mantido sob agitação magnética por 10 minutos a 0°C. Após este período o solvente foi removido no evaporador rotativo, fornecendo um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna *flash* com um sistema solvente de éter:*n*-hexano (80:20), fornecendo um sólido amarelo (55%, 2,44 g, 7,70 mmol).

(3-diazo-2-oxopropil)difenilfosfonato (**160**)

Sólido amarelo, p.f. = 61-63 °C, R_f = 0,33 (*n*-hexano:acetato de etila 70:30), FM: $C_{15}H_{13}N_2O_4P$, IV (cm^{-1}): 3101, 3070, 2970, 2920, 2110, 1636, 1591, 1491, 1362, 1279, 1213, 1188, 1163, 945, 768, 690, 617; RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz)

7,49–7,09 (m, 10H), 5,68 (s, 1H), 3,25 (d, J_{H-P} = 21,8, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz) 183,6, 149,8 (d, J_{C-P} = 8,8), 129,8 (d, J_{C-P} = 0,7) 125,6 (d, J_{C-P} = 1,2), 120,6 (d, J_{C-P} = 4,4), 57,1, 39,8 (d, J_{C-P} = 132,2); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_4P$ $[M+H^+]$ 317,0686, encontrado 317,0671.

Preparação dos outros diazofosfonatos

Preparação dos fosfitos

Em um balão de 100 mL foi adicionada uma solução 5 M de PCl_3 (1 eq., 57,2 mmol, 5 mL) em diclorometano seco e resfriada a $0^\circ C$. A essa solução foi adicionada gota-a-gota uma solução 10 M de *t*-butanol (1 eq., 57,2 mmol, 5,43 mL) em diclorometano seco. A mistura reacional permaneceu sob agitação a essa temperatura por uma hora. Após esse período, uma solução 5 M do respectivo álcool em DCM seco (*o*-cresol ou *p*-metoxifenol, 2 eq., 114 mmol) foi adicionada gota-a-gota por 30 minutos. Após a adição, a mistura reacional foi levada a temperatura ambiente sob agitação por 12 horas. Após esse período, o solvente foi retirado por evaporação à pressão reduzida. O rendimento não foi calculado e os produtos foram usados sem purificação para a próxima etapa. Ambos os materiais foram obtidos como óleos incolores.

Preparação dos ésteres e através da reação de Michaelis-Becker

Uma solução 1 M do difenilfosfito (não purificado) (8,83 g, 34,1 mmol) em diclorometano destilado foi preparada em um balão de 125 mL em atmosfera de argônio e resfriada a 0 °C. Foi adicionado a essa solução bromo acetato de benzila (1 eq., 5,34 mL, 34,1 mmol) e trietilamina destilada (1,4 eq., 6,70 mL, 47,7 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C por 15 minutos e depois por mais uma hora a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação, foi adicionado água (30 mL) e a mistura foi extraída com uma mistura de solvente *n*-hexano:acetato de etila (3:1) (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (50 mL) e com solução saturada de NaCl (50 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* com sílica gel como fase estacionária e um sistema solvente *n*-hexano:acetato de etila (70:30) obtendo assim o éster **3** (50%, 6,99 g, 17,05 mmol) e o éster **4** (59%, 8,90 g, 20,12 mmol) respectivamente.

2-(bis(*o*-toliloxi)fosforil)acetato de benzila (**239**)

Óleo incolor, R_f = 0,60 (*n*-hexano:acetato de etila 70:30), FM: C₂₃H₂₃O₅P; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz) δ 7,14 (m, 8H), 5,20 (s, 1H), 3,38 (d, J = 21,8, 2H), 2,19 (s, 6H); HRMS (ESI-TOF) calculado para C₂₃H₂₄O₅P [M+H⁺] 411,1361, encontrado 411,1373.

2-(bis(4-metoxifenoxi)fosforil)acetato de benzila (240)

Óleo incolor, $R_f = 0,65$ (*n*-hexano:acetato de etila 70:30), FM: $C_{23}H_{23}O_7P$; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 7,35 (m, 5H); 7,06 (dd, 4H, $J^1=9,2$ e $J^2=1,5$); 6,79 (dd, 4H, $J^1=7,0$ e $J^2=2,0$); 5,21 (s, 2H); 3,76 (s, 1H); 3,27 (d, 2H, $J=21,4$) RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 164,7 (d, $J=6,0$); 156,9; 143,4 (d, 9,0); 135,0; 128,5 (d, $J=13,5$); 121,4 (d, $J=3,0$); 114,7; 67,6; 55,6; 33,7 (d, $J=135,5$); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{23}H_{24}O_7P$ $[M+H]^+$ 443,1260, encontrado 443,1297.

Reação de hidrogenólise para a síntese dos ácidos 243 e 244

Foram preparadas soluções (0,3 M) dos ésteres **3** (5,0 g, 12,19 mmol) e **4** (5,0 g, 11,31 mmol) em acetato de etila em balões de 125 mL. A essas soluções foi adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10 mol %). Os balões foram vedados e as soluções permaneceram em atmosfera de H_2 . As reações foram acompanhadas por CCD. Ao término das reações, as misturas foram filtradas em celite com a eluição de acetato de etila. As fases orgânicas foram secas com Na_2SO_4 e o solvente foi retirado sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Não foi necessária a purificação dos produtos que foram obtidos como sólidos brancos (92%, 3,59 g, 11,21 mmol) e (94%, 3,74 g, 10,63 mmol) respectivamente.

Ácido 2-(bis(*o*-toliloxi)fosforil)acético (243)

Sólido branco, $R_f = 0,10$ (acetato de etila 100:0), FM: $C_{16}H_{17}O_5P$; RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 8,92 (s, 1H); 7,15 (m, 8H); 3,36 (d, 2H, $J=22,0$); 2,21 (s, 6H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 168,3 (d, 6,5); 148,5 (d, $J=9,2$); 131,5; 129,5 (d, $J=5,5$); 127,1; 125,5; 120,2 (d, $J=2,8$); 34,2 (d, $J=137,8$); 16,2; HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_{16}H_{18}O_5P$ $[M+H]^+$ 321,0892, encontrado 321,0896.

Preparação dos diazofosfonatos 235 e 236

1,5 g (4,68 mmol) dos ácidos **5** e **6** foram pesados em balões de 50 mL, em seguida adicionado tolueno seco (15 mL) e “azeotropado” 3 vezes para total retirada de umidade. Após esse procedimento foi acoplado um condensador de refluxo a este balão e em seguida o sistema foi mantido em atmosfera de argônio. Foram adicionados 11,71 mL de clorofórmio seco e o sistema foi mantido sob agitação, em seguida foram adicionados 1,2 mL de cloreto de oxalila (3 eq., 14,05 mmol) e o sistema foi aquecido a temperatura de refluxo sob agitação por 2 horas. Após este período o sistema foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo resultante foi solubilizado em THF seco (5 mL) e adicionado sobre 48,8 mL de uma solução de diazometano (0,3 M) a -5 até 0°C. Após o término da adição o sistema foi mantido sob agitação magnética por 10 minutos a 0°C. Após este período o solvente foi removido no evaporador rotativo, fornecendo os produtos como óleos amarelos, que foram purificados por cromatografia em coluna *flash* com um sistema solvente de éter:*n*-

hexano (80:20), fornecendo sólidos amarelos (50%, 0,81 g, 2,34 mmol) e (59%, 0,95 g, 2,51 mmol) de rendimento respectivamente.

di-o-tolil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (235)

Sólido amarelo, p.f. = 59-61 °C, R_f = 0,32 (éter:*n*-hexano 80:20), IV (cm^{-1}): 3084, 3070, 2962, 2922, 2108, 1637, 1585, 1493, 1462, 1358, 1275, 1229, 1169, 1109, 1063, 1051, 951, 845, 806, 762, 708; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz) 7,29–7,05 (m, 8H), 5,71 (s, 1H), 3,29 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 21,8, 2H), 2,24 (s, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz) 183,6, 148,7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 9,1), 131,6, 129,5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5,4), 127,2, 125,5, 120,4, 56,9, 40,4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 132,4 Hz), 16,4; HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 345,0999, encontrado 345,0984.

bis(4-metoxifenil) (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (236)

Sólido amarelo, p.f. = 67-69 °C, R_f = 0,35 (éter:*n*-hexano 80:20), IV (cm^{-1}): 3107, 3078, 3003, 2957, 2941, 2912, 2837, 2110, 1736, 1634, 1502, 1466, 1443, 1360, 1273, 1252, 1207, 1186, 1103, 1034, 947, 835, 810; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz) 7,18–7,08 (m, 4H), 6,89–6,81 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,21 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 21,8 Hz, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz) 183,7, 157,1, 143,3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8,9 Hz), 121,5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4,1 Hz), 114,7, 57,0, 55,6, 39,5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 132,1 Hz), 30,5; HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 377,0897, encontrado 377,0918.

Reação de hidrólise para a preparação do ácido 248

Foi preparada uma solução aquosa de NaOH 2M (11,15 mL) e a essa solução foi adicionado gota-a-gota o éster (2,22 mL, 11,10 mmol). A mistura ficou sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas e a reação foi acompanhada por CCD. Ao término da reação, o balão reacional foi resfriado a 0 °C e o pH da solução foi ajustado para um com HCl concentrado. O produto foi extraído com diclorometano (5 vezes), seco com Na₂SO₄ e o solvente retirado sob pressão reduzida. O ácido foi obtido como um óleo incolor (75%, 1,65 g, 8,39 mmol). Não há a necessidade de purificação.

Preparação do dietilazofosfonato 161

O procedimento foi o mesmo empregado para a preparação dos fosfonatos descritos acima. O diazofosfonato, após a reação, foi purificado em coluna *flash* em um sistema éter:metanol (95:05) e obtido como um óleo amarelo (70%, 3,44 g, 15,6 mmol).

diethyl (3-diazo-2-oxopropyl)fosfonato (161)

Óleo amarelo, R_f = 0,22 (éter:*n*-hexano 80:20), ν (cm⁻¹): 2108, 1633, 1359, 1249, 1045, 972; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 5,61 (s, 1H), 4,36 – 4,01 (m, 4H), 2,96 (d, J_{H-P} = 21,7 Hz, 2H), 1,35 (td, J = 7,1, 0,5 Hz, 6H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ

(ppm), 185,1 (d, $J = 3,8$ Hz), 62,9 (d, $J_{C-P} = 6,4$ Hz), 56,6, 40,4 (d, $J_{C-P} = 130,1$ Hz), 16,4 (d, $J = 6,1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) calculado para $C_7H_{13}N_2NaO_4P$ $[M+Na^+]$ 243,0511, encontrado 243,0515.

Reação de HWE

Em um balão de 10 mL previamente flambado em alto-vácuo, foi adicionado 20,1 mg (1,1 eq., 0,174 mmol) de *t*-BuOK e em seguida foi mantido sob atmosfera de argônio, então foi adicionado 580 μ L de THF seco, e a suspensão resultante foi resfriada a 0°C em seguida foi adicionado uma solução 0,05 M do diazofosfonato **2A** em THF seco (1eq., 50 mg, 0,158 mmol). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 10 minutos. Após este período, a solução foi resfriada a -78°C e adicionada lentamente uma solução 0,2 M de benzaldeído em THF seco (1eq., 16,1 μ L, 0,158 mmol), após a adição o sistema foi mantido sob agitação a -78°C por 1 hora e depois a 0°C por mais 1 hora. Após este período foi adicionado 5 mL de solução saturada de NH_4Cl , e em seguida extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3x10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e em seguida foi lavada com água (10 mL) e depois com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna *flash* com um sistema solvente de éter:hexano (80:20) obtendo-se as diazocetonas α,β -insaturadas (*Z* e *E*) em 92% de rendimento e uma razão *Z*:*E* de 85:15. Os isômeros foram purificados juntos e a razão *Z*:*E* foi calculada por RMN 1H de acordo com as áreas dos sinais das olefinas (*Z*, 83%, 22,6 mg, 0,131 mmol) e (*E*, 9%, 2,8 mg, 0,016 mmol).

(Z)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona (239)

O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (silica gel, éter etílico:*n*-hexano = 8:2) para dar p (Z)-1-diazo-4-phenylbut-3-en-2-one (25,0 mg, 0,145 mmol, 92% yield) como um sólido amarelo: $R_f = 0,60$; IV (cm^{-1}) = 3099, 3088, 3024, 2096, 1634, 1603, 1493, 1450, 1423, 1391, 1339, 1148, 1103, 1067, 922, 843, 802, 698, 609, 561 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (m, 2H), 7,39–7,33 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,16 (s, 1H) ppm; RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 186,5; 139,5; 135,0; 129,7; 129,1; 128,3; 127,2; 103,2; 57,3 ppm; HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 173,0709; encontrado: 173,0998.

(E)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona (238)

Sólido amarelo, éter etílico:*n*-hexano = 80:20, $R_f = 0,45$; IV (cm^{-1}) = 3072, 2098, 1637, 1585, 1495, 1448, 1371, 1202, 1149, 974, 851, 758, 696, 677, 575, 530 cm^{-1} ; RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,56–7,52 (m, 2H), 7,39–7,37 (m, 3H), 6,60 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H). ppm; RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 184,2; 140,7; 134,4; 130,3; 128,9; 128,2; 125,8; 56,2 ppm.

(Z)-1-Diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona

Sólido amarelo (92%, 31,7 mg, 0.146 mmol); mp = 90–91 °C; R_f = 0,37 (éter etílico/*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3109, 2920, 2853, 2102, 1639, 1591, 1512, 1429, 1335, 1146, 1107, 874, 752, 704, 513 cm^{-1} ; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,23–8,15 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 183,1, 147,7, 141,5, 137,4, 130,8, 129,1, 123,3, 58,0 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 218,0560, encontrado 218,0562.

(Z)-1-Diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona

Sólido amarelo (72%, 23,0 mg, 0,114 mmol); p.f. = 120–121 °C; R_f = 0,38 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3062, 2090, 1643, 1587, 1512, 1421, 1367, 1551, 1172, 1093, 977, 827 cm^{-1} ; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 2H), 6,90–6,82 (m, 2H), 6,75 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 184,4, 161,5, 140,5, 129,9, 129,7, 127,1, 114,4, 55,9, 55,4 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 203,0815, encontrado 203,0812.

(Z)-1-Diazonon-3-en-2-ona

Óleo amarelo (78%, 20,5 mg, 0,123 mmol); R_f = 0,43 (acetona/*n*-hexano 2:8); IV (cm^{-1}) = 2956, 2927, 2102, 1652, 1367 cm^{-1} ; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,04 (dt, J = 11,1, 7,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,69 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47–1,41 (m, 2H), 1,36–1,17 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 185,7, 148,0, 124,8, 56,7, 31,5, 29,5, 28,9, 22,5, 14,2 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 167,1179, encontrado 167,1177.

(Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de benzila (244)

Óleo amarelo (68%, 28,0 mg, 0,108 mmol), $R_f = 0,35$ (éter etílico:*n*-hexano = 8:2); IV (cm^{-1}) = 3414, 3337, 3096, 3063, 3043, 2102, 1713, 1643, 1605, 1524, 1454, 1416, 1346, 1265, 1148, 739 cm^{-1} ; RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,36–7,34 (m, 3H), 7,33–7,30 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,31 (s, 2H); RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 185,1; 156,5; 143,6; 136,5; 128,6; 128,5; 128,5; 128,1; 126,1; 66,8; 57,4; 39,9; 39,7 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 260,1029, encontrado: 260,1025.

(Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

Óleo amarelo (40%, 14,2 mg, 0,063 mmol), $R_f = 0,43$ (éter etílico:*n*-hexano = 8:2); IV (cm^{-1}) = 3352, 3096, 3080, 2976, 2930, 2102, 1699, 1643, 1605, 1514, 1416, 1344, 1275, 1252, 1169, 1070, 862, 783 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,12 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,24 (td, $J = 6,1, 1,3$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 185,1; 156,0; 144,4; 125,8; 81,4; 57,2; 39,4; 28,4. ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 226,1186, encontrado: 226,1171.

(E)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245B)

Óleo amarelo, $R_f = 0,30$ (éter etílico:*n*-hexano = 8:2); IV (cm^{-1}) = 3333, 3078, 2976, 2930, 2872, 2106, 1697, 1659, 1603, 1522, 1454, 1367, 1279, 1252, 1169, 1055, 972, 864, 689, 582cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,75 (dt, $J = 15,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,45 (s, 9H); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184,1, 155,6, 140,6, 79,9, 55,6, 41,4, 28,3 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 226,1186, encontrado: 226,1207.

(Z)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (246)

Sólido amarelo (50%, 22,0 mg, 0,079 mmol), p.f. = 97-98°C, $R_f = 0,25$ (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3157, 3115, 2918, 2885, 2862, 2154, 2098, 1639, 1576, 1418, 1340, 1327, 1165, 1068, 883, 662cm^{-1} ; RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 2H), 6,13–6,08 (m, 1H), 5,89 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 185,0; 143,5; 142,0; 136,9; 129,8; 127,1; 126,7; 57,8; 41,7; 21,5 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 280,0750, encontrado: 280,0732.

(E)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (246B)

Sólido amarelo, p.f. = 97-98°C, $R_f = 0,10$ (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3219, 3103, 2951, 2908, 2862, 2110, 1657, 1591, 1493, 1443, 1381, 1354, 1325, 1290, 1234, 1159, 1119, 1092, 955, 816, 773, 698, 665, 581, 550cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,66 (dt, $J = 15,5, 5,0$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,27–5,15 (m, 1H), 3,83–3,69 (m, 2H), 2,43 (s, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 183,9, 143,9, 138,4, 136,6, 129,8, 129,8, 127,1, 61,2, 56,9, 43,8, 21,5.

(S,Z)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**267**)

Sólido amarelo (50%, 20,9 mg, 0,079 mmol), p.f. = 136-137 °C, R_f = 0,23 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3159, 3109, 2980, 2964, 2924, 2870, 2106, 1645, 1593, 1462, 1418, 1369, 1353, 1321, 1165, 1074, 978, 804, 579 cm^{-1} ; RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,96 (dd, J = 11,5, 8,1 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H); RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 184,7, 147,7, 143,3, 137,6, 129,6, 127,2, 124,1, 57,8, 48,2, 21,5, 20,7 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -94,6° (CHCl_3 , c = -8,2 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 294,0907, encontrado: 294,0899.

(S,Z)-N-(5-diazo-4-oxo-1-fenilpent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**268**)

Sólido amarelo (73%, 37,6 mg, 0,115 mmol), p.f. = 147-149 °C, R_f = 0,15 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3225, 3173, 3097, 3063, 3030, 2980, 2920, 2883, 2745, 2102, 1734, 1707, 1643, 1589, 1493, 1450, 1418, 1350, 1325, 1288, 1265, 1221, 1159, 1119, 1094, 1063, 1047, 939, 816, 700, 557 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27–7,22 (m, 7H), 6,18 (dd, J = 11,3, 8,8 Hz, 1H), 6,05–5,99 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,41 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 184,5, 144,7, 143,4, 138,8, 137,0, 129,6, 128,9, 128,1, 127,4, 127,1, 124,4, 58,0, 55,2, 21,5 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +165,6 (CHCl_3 , c = 8,2 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 356,1063, encontrado: 356,1064.

(R,Z)-N-(1-((*tert*-butildifenylsili)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**269**)

Sólido amarelo (63%, 51,4 mg, 0,099 mmol), p.f. = 90-92 °C, R_f = 0,45 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3227, 3117, 3070, 3038, 2947, 2924, 2853, 2108, 1643, 1616, 1593, 1489, 1448, 1423, 1360, 1317, 1232, 1188, 1155, 1111, 1074, 1009, 924, 822, 729, 706, 667, 501, 494 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 7,45–7,32 (m, 6H), 7,27–7,20 (m, 2H), 6,01 (dd, J = 11,1, 8,3 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,76–3,45 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,00 (d, J = 14,1 Hz, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 184,2, 144,5, 143,4, 136,9, 135,5, 135,4, 132,6, 129,9, 129,6, 127,8, 127,2, 65,2, 57,4, 53,7, 26,7, 21,5, 19,1 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -100,4 (CHCl_3 , c = 11,7 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 548,2033, encontrado: 548,2033.

(R,E)-N-(1-((*tert*-butildifenylsili)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**269B**)

Sólido amarelo, R_f = 0,30 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52–7,46 (m, 5H), 7,44–7,41 (m, 2H), 7,37–7,32 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 5H), 6,56 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,98–3,91 (m, 2H), 3,53 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 183.5, 143.7, 140.3, 137.3, 135.5, 135.4, 130.1, 130.1, 129.8, 127.9, 127.9, 127.1, 65.0, 56.0, 55.9, 26.8, 21.5, 19.2 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 548,2034, encontrado: 548,2034

(S,Z)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**270**)

Sólido amarelo (65%, 32,5 mg, 0,085 mmol), p.f. = 160-161 °C, R_f = 0,20 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3126, 3092, 3053, 3026, 2901, 2878, 2149, 2098, 1643, 1583, 1497, 1423, 1358, 1321, 1157, 1070, 955, 810, 582 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41–7,37 (m, 2H), 7,20–7,12 (m, 5H), 7,04 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 2H), 6,07 (dd, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,04–4,93 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 13,7, 8,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 184,7, 147,5, 143,1, 136,0, 129,6, 129,4, 129,1, 128,6, 128,6, 127,0, 126,8, 57,8, 53,3, 40,2, 21,5 ppm; $[\alpha]_D^{20}$ = -29,6 (CHCl_3 , c = 10,0 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 370,1219, encontrado: 370,1219.

(S,E)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**270B**)

Sólido amarelo, p.f. = 160-161 °C, R_f = 0,15 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3273, 3101, 3063, 3028, 2922, 2866, 2102, 1657, 1597, 1495, 1452, 1423, 1366, 1329, 1155, 1094, 968, 910, 814, 733, 702, 665, 548 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (m, 5H), 6,96 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 15,4, 5,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,40 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 183,8, 143,5, 142,2, 137,0, 135,3, 129,7, 129,3, 128,7, 128,6, 127,0, 126,9, 126,7, 55,5, 41,1, 21,5 ppm; $[\alpha]_D^{25}$ = -49,6 (CHCl_3 , c = 8,3 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 370,1219, encontrado: 370,1251.

(S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**271**)

Sólido amarelo (52%, 25,2 mg, 0,082), p.f. = 150-151°C, R_f = 0,25 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3165, 3088, 2947, 2924, 2866, 2147, 2098, 1649, 1591, 1421, 1367, 1315, 1302, 1169, 1153, 1142, 1097, 1068, 935, 808, 660, 581, 550, 486 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32–7,22 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,84–4,65 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,68–1,53 (m, 1H), 1,46–1,21 (m, 2H), 0,80 (dd, J = 18,3, 6,5 Hz, 6H) ppm; RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 184,7, 147,3, 143,1, 137,7, 129,4, 127,3, 124,2, 57,9, 50,3, 43,4, 24,4, 23,0, 21,5, 21,2 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -90,4 (CHCl_3 , c = 12,6 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 336,1376, encontrado: 336,1373.

(S,E)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**271B**)

Sólido amarelo, R_f = 0,20 (éter etílico:*n*-hexano 8:2); IV (cm^{-1}) = 3283, 3105, 2955, 2914, 2868, 2110, 1661, 1601, 1375, 1331, 1159, 1092, 991, 908, 814, 708, 675, 571 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,48 (dd, J = 15,4, 6,5 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,32 (td, J = 7,2 Hz, 2H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 183,8, 143,6, 142,8, 137,7, 129,6, 127,1, 55,9, 53,1, 44,3, 24,3, 22,4, 21,8, 21,5 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -47,1 (CHCl_3 , c = 15,1 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 336,1376, encontrado: 336,1370.

Reação de inserção N-H

Em um balão de 5 mL foi adicionado a diazocetona α,β -insaturada (Z)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (1,0 eq., 0,090 mmol, 25 mg) e benzeno destilado (1,8 mL, 0,05 mol/L). A mistura foi aquecida a refluxo e posteriormente adicionado o catalisador Cu(acac)_2 (0,1 eq., 8,95 μmol , 2,3 mg). Após um minuto de reação, desligou-se o aquecimento. O excesso de solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (*n*-hexano:éter etílico 2:8).

1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**247**)

Sólido branco, (70%, 15,7 mg, 0,063 mmol), $R_f = 0,60$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8), p.f. = 101-103°C, $\text{IV (cm}^{-1}\text{)} = 3157, 3115, 2918, 2885, 2862, 2154, 2098, 1639, 1576, 1450, 1418, 1340, 1327, 1230, 1165, 1111, 1095, 1068, 1041, 935, 883, 812, 798, 779, 735, 706, 662, 579, 554, 523 \text{ cm}^{-1}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 6,92 (dt, $J = 10,3, 3,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,06 (dt, $J = 10,3, 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,44 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,1, 144,9, 144,5, 132,8, 130,1, 128,0, 127,7, 52,8, 44,5, 21,6 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 252,0688, encontrado: 252,0527.

5-oxo-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de benzila (248)

Sólido branco (45%, 10,0 mg, 0,043 mmol), $R_f = 0,60$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42–7,33 (m, 1H), 7,14–6,90 (m, 1H), 6,20 (dt, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,36–4,29 (m, 1H), 4,21 (s, 1H) ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 232,0968, encontrado: 232,0955.

5-oxo-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butil (249)

Sólido branco (37%, 8,09 mg, 0,041 mmol), $R_f = 0,55$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}) = 2976, 2926, 2851, 1690, 1676, 1622, 1443, 1420, 1385, 1362, 1283, 1256, 1240, 1171, 1144, 1111, 991, 957, 883, 770, 604 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (s, 1H), 6,18 (dt, $J = 10,3, 2,3$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 1,48 (s, 11H) ppm; RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 193,4, 154,2, 147,2, 127,5, 81,1, 52,0, 42,5, 28,3 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 198,1125, encontrado: 198,1109.

(S)-6-metil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (272)

Sólido branco (55%, 9,9 mg, 0,038 mmol) p.f. = 85-86 °C, $R_f = 0,48$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}) = 2922, 2867, 2870, 2853, 1695, 1597, 1458, 1391, 1342, 1259,

1192, 1165, 1128, 1092, 999, 922, 814, 781, 708, 687, 555 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28–7,24 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,79–4,69 (m, 1H), 4,35 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,5, 150,3, 144,0, 136,2, 130,0, 127,1, 126,2, 49,7, 48,7, 21,5, 17,5 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -19,8 (CHCl_3 , c = 15,0 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 266,0845 encontrado: 266,0833.

(S)-6-fenil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (273)

Sólido branco (45%, 8,3 mg, 0,025 mmol) p.f. = 146-147 °C, R_f = 0,38 (n -hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}) = 3059, 3042, 3026, 2970, 2922, 2885, 2854, 1682, 1585, 1491, 1452, 1389, 1346, 1257, 1167, 1090, 1043, 982, 926, 910, 764, 706, 687, 550 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (s, 5H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,4, 163,7, 146,6, 144,1, 136,0, 134,6, 129,9, 129,0, 128,9, 128,3, 128,1, 127,2, 56,3, 49,5, 21,5 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = -105,5 (CHCl_3 , c = 8,0 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 328,1002, encontrado: 328,0996.

(R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (274)

Sólido branco (50%, 8,5 mg, 0,016 mmol), R_f = 0,40 (n -hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}) = 2951, 2928, 2889, 2856, 1693, 1595, 1470, 1427, 1393, 1350, 1261, 1186, 1163, 1111, 1095, 984, 908, 820, 773, 741, 706, 687, 646, 611, 548, 503, 494 cm^{-1} ; ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7,61–7,55 (m, 6H), 7,48–7,35 (m, 6H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,70 (dd, $J = 10,5, 5,0$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 10,5, 1,3$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 8,2, 3,9$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 10,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 10,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,00 (s, 9H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,7, 146,5, 143,9, 135,7, 135,5, 132,3, 130,1, 130,0, 129,9, 128,6, 127,9, 127,0, 65,4, 55,0, 51,3, 26,7, 21,5, 19,0 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = 120,3$ (CHCl_3 , $c = 6,0$ mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 520,1972, encontrado: 520.1972.

(S)-6-benzil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (275)

Sólido branco (50%, 11,6 mg, 0,032 mmol), p.f. = 96-98 °C, $R_f = 0,57$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}) = 3059, 3028, 2951, 2922, 2853, 1686, 1597, 1493, 1452, 1391, 1375, 1342, 1308, 1292, 1275, 1259, 1157, 1092, 1049, 941, 814, 743, 704, 685, 648, 598, 563, 544 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57–7,52 (m, 2H), 7,35–7,27 (m, 3H), 7,24–7,19 (m, 4H), 6,69 (dd, $J = 10,5, 4,9$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,91–4,82 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 18,7$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 18,7$ Hz, 1H), 3,08 (ddd, $J = 21,7, 13,3, 7,2$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,4, 148,7, 144,0, 136,1, 135,9, 129,9, 129,3, 128,8, 127,3, 127,1, 127,1, 55,0, 49,5, 39,6, 21,5 ppm; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +65,0$ (CHCl_3 , $c = 12,0$ mg/mL), HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 342,1158, encontrado: 342,1136.

(S)-6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (276)

Sólido branco (55%, 10,1 mg, 0,033 mmol), p.f. = 118-120°C, $R_f = 0,66$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}) = 2959, 2924, 2866, 1701, 1690, 1597, 1468, 1387, 1340, 1259, 1161, 1132, 1090, 1040, 978, 905, 816, 758, 689, 585, 555 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz,

CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 10,5, 4,9 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,94–1,86 (m, 1H), 1,63–1,55 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,03 (t, J = 8.0 Hz, 6H) ppm; RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 191,6, 149,5, 143,9, 136,1, 129,9, 129,1, 127,2, 126,4, 122,8, 52,2, 49,1, 40,5, 25,2, 23,0, 21,7, 21,5 ppm; $[\alpha]^{25}_D$ = +19,1 (CHCl₃, c = 18,0 mg/mL), HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₂NO₃S [M+H⁺]: 308,1315, encontrado: 308,1308.

Redução de Luche

Em um balão de 10 mL foi adicionado a cetona protegida com Ts proveniente da inserção N-H (1-tosyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one) (1 eq., 0,080 mmol, 20 mg) e dissolvida em 5,0 mL de DCM destilado. Em outro balão de 5 mL foi adicionado o cloreto de cério heptaidratado (1 eq., 0,08 mmol, 30,0 mg) e dissolvido em 200 μ L de MeOH destilado. A solução da cetona foi resfriada a -78 °C e foi canulada a solução de cloreto de cério para a solução da cetona. A mistura foi deixada sob agitação a essa temperatura por 20 min. Após esse período, foi adicionado o NaBH₄ (1,5 eq., 1,19 mmol, 45,0 mg) e deixou em agitação a -78°C por 1h. Após esse período, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e adicionado com H₂O (2,5 mL). A reação foi extraído com DCM (3 x 10 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida.

(±)-1-tosil-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-ol (279)

Sólido branco (98%, 0,097 mmol, 24,5 mg), R_f = 0,60 (*n*-hexano:acetato de etila 1:1); p.f. = 100-102 °C, IV (cm⁻¹) = 3063, 3047, 2980, 2885, 2853, 1595, 1493, 1458, 1400, 215

1335, 1310, 1290, 1259, 1225, 1161, 1138, 1095, 978, 945, 903, 831, 816, 729, 708, 685, 650, 571, 554, 536 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70–7,67 (m, 2H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 5,91 (ddt, $J = 9,8, 4,1, 2,1$ Hz, 1H), 5,81 (dddd, $J = 10,1, 3,7, 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,77 (ddd, $J = 16,8, 2,2, 1,6$ Hz, 1H), 3,40–3,33 (m, 2H), 3,06 (ddd, $J = 11,9, 3,7, 0,7$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), δ 2,03 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,9, 133,0, 129,8, 128,2, 127,7, 125,8, 63,4, 50,1, 44,9, 21,5. ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 254.08454, encontrado: 254.08345.

Reação de diidroxilação

Em um balão de 10 mL foi adicionado o produto da redução de Luche (±)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (1,0 eq., 0,059 mmol, 15 mg) e dissolvido em uma mistura de água:acetona (2,1 mL; 1:9). A essa mistura foi adicionada NMO (2,0 eq., 0,118 mmol, 13,9 mg) e uma solução aquosa de OsO_4 (19,8 μL , 5 mol %, 2,96 μmol). A reação foi agitada a 25°C por 48 h e então adicionado 270 μL de uma solução saturada de bissulfito de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (acetato de etila 100%) para fornecer o produto triidroxilado.

(±)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (**280**)

Sólido branco, (70%, 10,5 mg, 0,040 mmol), p.f. 158-160 °C; $R_f = 0,22$ (acetato de etila 100%); IV (cm^{-1}) = 3475, 3367, 3233, 2918, 2845, 1599, 1464, 1340, 1228, 1156, 1091, 1073, 1026, 961, 933, 850, 811, 710, 694, 653, 565, 549 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz,

MeOD) δ 7,70–7,67 (m, 2H), 7,46–7,42 (m, 2H), 3,97 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 6,5, 3,6 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,33 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 15,1, 11,6, 5,4 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 11,8, 6,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ 145,3, 134,7; 130,8; 128,8; 73,3; 69,0; 67,6; 49,6; 49,3; 21,5 ppm; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 288,0900, encontrado: 288,0901.

Remoção do grupo Ts

Em um balão de 10 mL foi adicionado sódio metálico (0,12 g, 5,0 mmol) e naftaleno (0,72 g, 5,5 mmol) e dissolvidos em THF seco (1,5 mL). A mistura foi agitada até a solução ficar com uma coloração verde escura. Uma outra solução foi preparada dissolvendo o produto triidroxilado (1-tosylpiperidine-3,4,5-triol, 1,0 eq., 0,077 mmol, 22 mg) em 320 μL de THF e resfriada a -78°C . A solução de sódio/naftaleno foi adicionada gota-a-gota na solução do produto triidroxilado até a cor verde escura persistir por 5 min. Foi adicionado 2-3 gotas de água (para sumir a coloração verde) e a reação foi diluída com éter (20 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi passado em coluna com Dowex® e como sobrou um pouco de material de partida, foi purificada por cromatografia *flash* (1:1 metanol:acetato de etila).

(3,4,5)-triidroxipiperidina (281)

Óleo incolor (65%, 6,6 mg, 0,077 mmol), RMN ^1H (400 MHz, D_2O , acetona como referências) δ 2,22) δ 3,99 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,06

(ddd, $J = 13,2, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 2,92 (ddd, $J = 14,0, 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 2,69 (dd, $J = 14,0, 2,0$ Hz, 1H), 2,37 (dd, $J = 13,2, 9,6$, 1H) ppm; RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O , acetona como referências δ 215,9) δ 74,0, 68,9, 68,6, 48,8, 48,4 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 288,0900, encontrado: 288,0901. Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura¹⁴⁶.

Redução de Luche

Em um balão de 10 mL foi adicionado a cetona protegida com Ts proveniente da inserção N-H (1-tosyl-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one) (1 eq., 0,084 mmol, 21 mg) e dissolvida em 1,41 mL de DCM destilado. Em outro balão de 5 mL foi adicionado o cloreto de cério heptaidratado (1 eq., 0,084 mmol, 31,4 mg) e dissolvido em 210 μ L de MeOH destilado. A solução da cetona foi resfriada a -78°C e foi canulada a solução de cloreto de cério para a solução da cetona. A mistura foi deixada sob agitação a essa temperatura por 20 min. Após esse período, foi adicionado o NaBH_4 (1,5 eq., 0,125 mmol, 4,81 mg) e deixou em agitação a -78°C por 1h. Após esse período, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e adicionado com H_2O (2,5 mL). A reação foi extraída com DCM (3 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. A reação é limpa e o rendimento foi de 98%.

(3*R*,6*R*)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oksi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (275)

Sólido branco, $R_f = 0,50$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); IV (cm^{-1}): 3063, 2980, 2886, 2853, 1595, 1493, 1458, 1400, 1335, 1310, 1290, 1259, 1225, 1161, 1138, 1095, 978, 945, 903, 831, 816, 729, 708, 685, 650, 571, 554, 536. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,66–7,59 (m, 6H), 7,46–7,35 (m, 6H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 4,9$

Hz, 1H), 3,95 (dd, $J = 13,1, 6,2$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 13,4, 6,6$ Hz, 1H), 3,78–3,75 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 13,1, 9,1$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 143,3, 137,8, 135,7, 135,6, 133,0, 133,0, 131,4, 129,8, 129,8, 129,7, 127,7, 127,7, 127,3, 126,9, 65,8, 62,2, 54,3, 46,4, 26,8, 21,5, 19,2 ppm.

Reação de diidroxilação

Em um balão de 10 mL foi adicionado o produto da redução de Luche ($\pm$)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (1,0 eq., 0,059 mmol, 15 mg) e dissolvido em uma mistura de água:acetona (2,1 mL; 1:9). A essa mistura foi adicionada NMO (2,0 eq., 0,118 mmol, 13,9 mg) e uma solução aquosa de OsO_4 (19,8 μL , 5 mol%, 2,96 μmol). A reação foi agitada a 25°C por 48 h e então adicionado 270 μL de uma solução saturada de bissulfito de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* (acetato de etila 100%) para fornecer o produto triidroxilado ($\pm$)-1-tosilpiperidine-3,4,5-triol com 70% de rendimento (0,040 mmol, 11,6 mg).

(2S,3S,4R,5S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (276)

Sólido branco (70%, 11,6 mg, 0,040 mmol), $R_f = 0,10$ (*n*-hexano:éter etílico 2:8); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,73–7,64 (m, 2H), 7,60–7,51 (m, 4H), 7,48–7,34 (m, 6H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,32–4,28 (m, 1H), 4,25–4,06 (m, 2H), 3,92–3,83 (m, 1H), 3,77–3,56 (m, 3H), 3,49 (dd, $J = 9,4, 3,4$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 13,5, 10,9$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (d, $J = 22,7$ Hz, 1H), 1,03 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,4, 137,2, 135,5, 135,5, 132,5, 132,5, 130,0, 130,0, 129,6, 127,9, 127,9, 127,3, 73,0, 69,0, 67,25, 62,2, 59,9, 45,7, 26,8, 21,5, 19,1.

Reação de Remoção do TBDPS

Em um balão de 25 mL foi adicionado 67 mg do produto da diidroxilação ainda com o TBDPS e THF seco (6,0 mL, 0,02 M). A essa solução foi adicionado uma solução de TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio, 1 M em THF, 241 μ L) a 0 °C e depois deixou alcançar a temperatura ambiente e mais duas horas de agitação. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia *flash* em acetato de etila 100%.

(2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (277)

Sólido branco (70%, 26,8 mg, 0,084 mmol), R_f = 0,50 (acetato de etila 100%); RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 – 7,84 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,23 (ddd, J = 7,7, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 3,0, 2,3 Hz, 1H), 3,73 – 3,51 (m, 5H), 2,87 (dd, J = 13,4, 10,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 144,6, 139,4, 130,4, 128,7, 73,4, 70,0, 67,2, 62,8, 60,8, 47,1, 21,4.

Reação de HWE entre o dietildiazofosfonato e o decanal

Em um balão de 10 mL previamente flambado em alto-vácuo, foi adicionado 9,1 mg (2 eq., 0,227 mmol) de NaH e em seguida foi mantido sob atmosfera de argônio, então foi adicionado 1,14 mL de THF seco, e a suspensão resultante foi resfriada a 0°C em seguida foi adicionado uma solução 0,2 M do diazofosfonato (2eq., 50 mg, 0,227 mmol) em THF seco. O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 10 minutos. Após este período, a solução foi resfriada a -78°C e adicionada lentamente uma solução 0,1 M do decanal em THF seco (1 eq., 21,5 µL, 0,114 mmol), após a adição o sistema foi mantido sob agitação a -78°C por 1 hora e depois a 0°C por mais 1 hora. Após este período foi adicionado 5 mL de solução saturada de NH₄Cl, e em seguida extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e em seguida foi lavada com água (10 mL) e depois com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna *flash*.

(E)-1-diazotridec-3-en-2-ona (370)

Sólido amarelo (92%, 23,3 mg, 0,104 mmol) p.f. 65-67°C; R_f = 0,43 (*n*-hexano:acetato de etila 95:05); IV (cm⁻¹) = 3072, 2955, 2918, 2870, 2847, 2118, 1661, 1603, 1470, 1460, 1389, 1340, 1151, 1109, 976, 943, 681, 584, 525 cm⁻¹; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (dt, *J* = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 2,19 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,53 – 1,38 (m, 2H), 1,37 – 1,20 (m, 12H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm; RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 184,8, 145,4, 127,1, 54,9, 32,2, 31,8, 29,4, 29,3, 29,2, 29,1, 28,1, 22,6, 14,0 ppm; HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₃H₂₃N₂O [M+H⁺] 223,1805, encontrado 223,1795.

Reação de adição de Michael

Em um balão reacional de 10 mL foi adicionado a diazocetona (1 eq., 0,091 mmol, 20 mg) e dissolvida em THF seco (1,29 mL, 0,07 M) e a essa solução foi adicionado a metil benzil amina (5 eq., 0,45 mmol, 60 μ L) e DBU (0,5 eq., 0,045 mmol, 7 μ L). O balão reacional foi abrigado da luz com papel alumínio e a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi removido por evaporação rotativa e o material remanescente foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente de *n*-hexano:acetona:TEA 94:04:02.

4-(benzil(metil)amino)-1-diazotridecan-2-ona (373)

Óleo amarelo (95%, 29,7 mg, 0,086 mmol), R_f = 0,25 (*n*-hexano:acetona 95:05); IV (cm^{-1}) = 2953, 2926, 2853, 2102, 1651, 1637, 1362 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,55 (d, 13,4 Hz, 2H), 3,21 – 3,02 (m, 1H), 2,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,23 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 14H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 194,6, 139,9, 128,6, 128,1, 126,8, 60,6, 57,9, 36,4, 31,9, 31,0, 29,6, 29,6, 29,3, 26,8, 22,7, 14,1 ppm. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 344,2696, encontrado 344,2672.

Formação de ilídio e rearranjo de Stevens

Em um balão reacional de 10 mL foi adicionado o aduto de Michael (1 eq., 20 mg, 0,0583 mmol) e dissolvido em 1,17 mL de tolueno seco (0,05 M). A sistema foi colocado sob aquecimento e quando atingiu a temperatura de refluxo foi adicionado o catalisador de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0,1 eq., 1,6 mg, 5,83 μmol) e a reação se processou instantaneamente com a saída de gás nitrogênio. O solvente foi removido por evaporação rotativa e o material resultante foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente *n*-hexano:acetona 95:05.

2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ona (**375**)

Óleo incolor (57%, 10,5 mg, 0,033 mmol), $R_f = 0,55$ (*n*-hexano:acetona 95:05); IV (cm^{-1}) = 2953, 2924, 2853, 1705, 1637, 1628, 1601, 1562, 1522, 1510, 1497, 1456, 1439, 1410, 1377, 1286, 1265, 700, 611 cm^{-1} ; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,11 (m, 5H), 3,05 (dd, $J = 14,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 14,4, 5,2$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,38 (dd, $J = 17,9, 6,1$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,77 (dd, $J = 17,8, 10,9$ Hz, 1H), 1,25 (m, 16H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 214,8, 138,5, 129,7, 128,0, 126,1, 74,4, 62,53 42,8, 39,3, 35,9, 32,9, 31,9, 29,8, 29,6, 29,5, 29,3, 25,6, 22,7, 14,1 ppm.

Reação de redução da carbonila com NaBH₄

Em um balão reacional de 5 mL foi adicionado a pirrolidinona (1 eq., 8,4 mg, 0,0266 mmol) e dissolvida em 530 μL de MeOH seco (0,05 M). A solução foi resfriada a -10°C e adicionado o NaBH₄ (2 eq., 0,052 mmol, 2,1 mg). A reação permaneceu por agitação a essa temperatura por 15 minutos até o consumo do material de partida. O solvente foi removido por evaporação rotativa e o material remanescente foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente *n*-hexano:acetona 50:50.

($\pm$)-preussina (339)

Óleo incolor (98%, 8,08 mg, 0,025 mmol), R_f = 0,20 (*n*-hexano:acetona 95:05); IV (cm^{-1})_x = 3369, 2855, 2924, 2853, 1456, 743, 700, 611 cm^{-1} ; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 – 2,29 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 15,8, 11,5, 6,8 Hz, 3H), 1,72 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,45 (dd, J = 13,7, 6,2 Hz, 1H), 1,45 – 1,20 (m, 14H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ppm; RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 139,3, 129,3, 128,4, 126,1, 73,7, 70,4, 66,0, 39,3, 38,5, 34,7, 33,5, 31,9, 29,9, 29,7, 29,6, 29,6, 29,3, 26,3, 22,7, 14,1 ppm. HRMS (ESI-TOF) calculado para C₂₁H₃₆NO [M+H⁺] 318,2791, encontrado 318,2774.

(±)-3-*epi*-preussina (339B)

Óleo incolor, $R_f = 0,30$ (*n*-hexano:acetona 95:05); IV $\nu_{\max} = 3423, 2951, 2924, 2853, 1458, 1026, 974, 879, 818, 743, 700, 671, 611 \text{ cm}^{-1}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 – 7,20 (m, 6H), 4,01 (s, 1H), 3,06 (d, $J = 9,7 \text{ Hz}$, 1H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 3,7 \text{ Hz}$, 1H), 1,68 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 1,26 (s, 16H), 0,88 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H) ppm; RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 139,2, 129,3, 128,6, 126,4, 74,8, 64,9, 39,1, 39,1, 33,9, 31, 9, 30,0, 29,7, 29,6, 29,6, 29,3, 26,4, 22,68, 14,1 ppm.

Reação *one pot* de formação de ilídio/rearranjo de Stevens/redução da carbonila

Em um balão reacional de 10 mL foi adicionado o aduto de Michael (1 eq., 0,0874 mmol, 30 mg) e dissolvido em 1,75 mL de tolueno seco (0,05 M). A mistura foi aquecida até a temperatura de refluxo e adicionado a mesma o catalisador de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0,1 eq., 8,74 μmol , 2,4 mg). A reação se processou instantaneamente com a saída de gás nitrogênio. A mistura foi resfriada a -10°C e adicionada uma solução etanólica de NaBH_4 (2 eq.). O solvente foi removido por evaporação rotativa e o material remanescente foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente de *n*-hexano:acetona 50:50.

Redução com L-selectride

Em um balão de 10 mL sob atmosfera de argônio foi adicionado 2-benzyl-1-methyl-5-nonylpyrrolidin-3-one (20 mg, 0,063 mmol, 1 eq.) em THF seco (2,6 mL). A solução foi resfriada a -78 °C e então uma solução 1 M de L-Selectride em THF (220 μL , 0,222 mmol, 3,5 equiv.) foi adicionado. A reação foi agitada a essa temperatura por 15 minutos. Após, a reação foi terminada com a adição de 100 μL de MeOH, 100 μL de H_2O , 100 μL de uma solução 40 % de H_2O_2 and 100 μL de uma solução de NaOH 2 M. A mistura foi então extraída com AcOEt (3 x 50 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia *flash* (silica gel, *n*-hexano:acetona = 50:50) para dar o 2-benzyl-1-methyl-5-nonylpyrrolidin-3-ol (80% de rendimento, *rd* = 100:0) como um óleo incolor.

Redução com L-selectride one pot

Em um balão acoplado com um destilador de refluxo e sob atmosfera de argônio foi adicionado a 4-(benzyl(methyl)amino)-1-diazotridecan-2-one (30 mg, 0,0874 mmol, 1 eq.) e dissolvida em tolueno seco (1,2 mL, 0,05 M). O sistema foi aquecido até o refluxo e então o catalisador $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ (2,4 mg, 8,74 μmol , 0,1 eq.) foi adicionado. Após, a reação de formação de íldio e rearranjo de Stevens se completar com a evolução gás nitrogênio. A reação foi resfriada a -78 °C. Uma solução de L-Selectride

1 M em THF (3,5 equiv.) foi adicionada. Após 15 minutos de reação, a mesma foi terminada com a adição de 1 mL de H₂O e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 50 mL), seco com Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia *flash* (silica gel, *n*-hexano:acetona = 50:50) para dar o 2-benzyl-1-methyl-5-nonylpyrrolidin-3-ol como um óleo incolor em 40% de rendimento (rd = 10:0).

CAPÍTULO 8

ANEXOS

Análises Espectroscópicas

RMN ^1H : 2-(difenoxifosforil) acetato de benzila (231)

RMN ^{13}C : 2-(difenoxifosforil) acetato de benzila (231)

RMN ^1H : (3-diazo-2-oxopropil)difenilfosfonato (160)

RMN ^{13}C : (3-diazo-2-oxopropil)difenilfosfonato (160)

RMN ^1H : di-o-tolil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (235)

RMN ^{13}C : di-o-tolil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (235)

RMN ^1H : bis(4-metoxifenil) (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (236)

RMN ^{13}C : bis(4-metoxifenil) (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (236)

RMN ^1H : (Z)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona (**239**)

RMN ^{13}C : (Z)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona (**239**)

RMN ^1H : (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de benzila (244)

RMN ^{13}C : (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de benzila (244)

RMN ^1H : (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

RMN ^{13}C : (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

RMN ^1H : (E)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245B)

RMN ^{13}C : (E)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

RMN ^1H : (Z)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**246**)

RMN ^{13}C : (Z)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**246**)

RMN ^1H : (E)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (246B)

RMN ^{13}C : (E)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (246B)

RMN ^1H : (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**267**)

RMN ^{13}C : (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**267**)

RMN ^1H : (S,Z)-N-(5-diazo-4-oxo-1-fenilpent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (268)

RMN ^{13}C : (S,Z)-N-(5-diazo-4-oxo-1-fenilpent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (268)

RMN ^1H : (R,Z)-N-(1-((tert-butildifenylsiliil)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (269)

RMN ^{13}C : (R,Z)-N-(1-((tert-butildifenylsiliil)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (269)

RMN ¹H: (R,E)-N-(1-((tert-butildifenylsilyl)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (269B)

RMN ¹³C: (R,E)-N-(1-((tert-butildifenylsilyl)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (269B)

RMN ^1H : (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270)

RMN ^{13}C : (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270)

RMN ¹H: (S,E)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270B)

RMN ¹³C: (S,E)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270B)

RMN ^1H : (S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (271)

RMN ^{13}C : (S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (271)

RMN ^1H : (S,E)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (271B)

RMN ^{13}C : (S,E)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (271B)

RMN ¹H: 1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (247)

RMN ¹³C: 1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (247)

RMN ^1H : (S)-6-metil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**272**)

RMN ^{13}C : (S)-6-metil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**272**)

RMN ^1H : (S)-6-fenil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**273**)

RMN ^{13}C : (S)-6-fenil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**273**)

RMN ^1H : (R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**274**)

RMN ^{13}C : (R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**274**)

RMN ¹H: (S)-6-benzil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (275)

RMN ¹³C: (S)-6-benzil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (275)

RMN ^1H : (S)-6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (276)

RMN ^{13}C : (S)-6-isobutil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (276)

RMN ¹H: (±)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (279)

RMN ¹³C: (±)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (279)

RMN ¹H: (±)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (280)

RMN ¹³C: (±)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (280)

RMN ^1H : (3,4,5)-triidroxipiperidina (**281**) RMN ^{13}C : (3,4,5)-triidroxipiperidina (**281**)

RMN ^1H : (3R,6R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (275)

RMN ^{13}C : (3R,6R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (275)

HSQC: (3R,6R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol
(275)

COSY: (3R,6R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol
(275)

NOESY: (3*R*,6*R*)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol
(275)

RMN ^1H : (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosipiperidine-3,4,5-triol
(275)

RMN ^1H : (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (277)

RMN ^{13}C : (2S,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (277)

RMN ^1H : (E)-1-diazotridec-3-en-2-ona (370) RMN ^{13}C : (E)-1-diazotridec-3-en-2-ona (370)

RMN ^1H : 4-(benzil(metil)amino)-1-diazotridecan-2-ona (**373**)

RMN ^{13}C : 4-(benzil(metil)amino)-1-diazotridecan-2-ona (**373**)

RMN ^1H : (2R,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ona (375)

RMN ^{13}C : (2R,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ona (375)

RMN ^1H : ($\pm$)-(2*R*,3*R*,5*S*)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol (**339**)

RMN ^{13}C : ($\pm$)-(2*R*,3*R*,5*S*)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol (**339**)

RMN ^1H : $(\pm)$ -(2R,3S,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpyrrolidin-3-ol (**339B**)

RMN ^{13}C : $(\pm)$ -(2R,3S,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpyrrolidin-3-ol (**339B**)

Espectros de Infravermelho

IV: 2-(difenoxifosforil)acetato de benzila (231)

IV: ácido 2-(difenoxifosforil)acético (232)

IV: difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (**160**) IV: di-o-tolil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (**235**)

IV: 2-(bis(4-metoxifenoxi)fosforil)acetato de benzila (**242**) IV: bis(4-metoxifenil) (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (**236**)

IV: (Z)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzonesulfonamida (**246**) IV: (E)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**246B**)

IV: 1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**247**) IV: (S)-1-tosil-1,2,3,6-tetraidropiridin-3-ol (**279**)

IV: (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**267**) IV: (R,E)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**267B**)

IV: (S)-6-metil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (272)

IV: (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270)

IV: (R,E)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270B)

IV: (S)-6-benzil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (275)

IV: (S,Z)-N-(5-diazo-4-oxo-1-fenilpent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**268**) IV: (S)-6-fenil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**273**)

IV: (S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**271**) IV: (S,E)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**271B**)

IV: (S)-6-isobutyl-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (276)

IV: (R,Z)-N-(1-((tert-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (269)

IV: (R)-6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (274)

IV: (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de benzila (244)

IV: (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

IV: (E)-tert-butil (5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245B)

IV: 5-oxo-5,6-diidropiridine-1(2H)-carboxilato de tert-butil (249)

IV: (2S,3S,4R,5S)-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosilpiperidina-3,4,5-triol (276)

IV: (E)-1-diazotridec-3-en-2-ona (370)

IV: 4-(benzil(metil)amino)-1-diazotridecan-2-ona (373)

IV: (2*R*,5*S*)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ona (**275**) IV: (2*R*,3*R*,5*S*)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol (**339**)

IV: (2R,3S,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol (339B)

Espectros de Massas de Alta Resolução

HRMS: 2-(difenoxifosforil)acetato de benzila (**231**)

HRMS: ácido 2-(difenoxifosforil)acético (**232**)

HRMS: difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (160) *HRMS: difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (239)*

HRMS: di-o-tolil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonate (235)

HRMS: 2-(bis(4-metoxifenoxi)fosforil)acetato de benzila (240)

HRMS: (Z)-N-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**244**)

HRMS: 1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (**247**)

HRMS: (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-yl)-4-metilbenzenosulfonamida (**267**)

HRMS: (R,E)-N-(6-diazo-5-oxohex-3-en-2-yl)-4-metilbenzenosulfonamida (**267B**)

HRMS: (S)-6-metil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (272)

HRMS: (S,Z)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270)

HRMS: (R,E)-N-(6-diazo-5-oxo-1-fenilhex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (270B)

HRMS: (S)-6-benzil-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (275)

HRMS: (S,Z)-N-(5-diazo-4-oxo-1-fenilpent-2-en-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (268)

HRMS: (S)-6-fenil-1-tosyl-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (273)

HRMS: (S,Z)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**271**)

HRMS: (R,E)-N-(8-diazo-2-metil-7-oxooct-5-en-4-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**271B**)

HRMS: (S)-6-isobutyl-1-tosil-1,6-diidropiridin-3(2H)-ona (276)

HRMS: (S,E)-N-(1-((tert-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (269B)

HRMS: (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de benzila (**244**)

HRMS: (E)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de benzila (**244B**)

HRMS: 5-oxo-5,6-diidropiridine-1(2H)-carboxilato de benzila (248)

HRMS: (Z)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

HRMS: (E)-(5-diazo-4-oxopent-2-en-1-il)carbamato de tert-butil (245)

HRMS: 5-oxo-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butil (249)

HRMS: (E)-1-diazotridec-3-en-2-ona (370) **HRMS: 4-(benzil(metil)amino)-1-diazotridecan-2-ona (373)**

HRMS: (2R,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ona (375)

HRMS: (2R,3R,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol (339)

HRMS: (2R,3S,5S)-2-benzil-1-metil-5-nonilpirrolidin-3-ol (339B)

CAPÍTULO 9

PUBLICAÇÕES NO DOUTORADO

Publicações no Doutorado

1. BURTOLOSO, ANTONIO; BERTONHA, ARIANE ; ROSSET, ISAC . Synthesis of Alkaloids: Recent Advances in the Synthesis of Phenanthroindolizidine Alkaloids. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 191-199, 2013.
2. ROSSET, ISAC G. ; BURTOLOSO, ANTONIO CARLOS BENDER . Preparation of Z-alpha,beta-Unsaturated Diazoketones from Aldehydes. Application in the Construction of Substituted Dihydropyridin-3-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 9464-9470, 2013.
3. ROSSET, ISAC G.; DIAS, RAFAEL M. P.; PINHO, VAGNER D.; BURTOLOSO, ANTONIO CARLOS BENDER. A Three-Step Synthesis of (+/-)-Preussin from Decanal. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 6748-6753, 2014.
4. Manuscrito para se fazer sobre a síntese total da 1-deoxi-altronojirimicina.