UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

BARBARA BERNARDIM DE SOUZA

**Síntese de Indolizidinas e Quinolizidinas Diidroxiladas a partir de
Diazocetonas α,β -Insaturadas**

São Carlos

2012

Barbara Bernardim de Souza

**Síntese de Indolizidinas e Quinolizidinas Diidroxiladas a partir de
Diazocetonas α,β -Insaturadas**

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

Área de Concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso.

Exemplar revisado

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

São Carlos

2012

A minha mãe

Cirlene,

Pelo amor, compreensão, confiança, sacrifícios... Por acreditar na realização dos meus sonhos e principalmente por ter me motivado a continuar.

Agradecimentos

Primeiramente a **DEUS**, a quem amo e confio. Por ter guiado meus passos até agora e pela certeza de que continuará guiando. Por sempre ter sido atendida, seja nos momentos em que precisei de ajuda ou naqueles em que agradei por todas as bênçãos recebidas.

À minha mãe, a quem agradeço e dedico esta dissertação, por todo esforço e sacrifício a fim de prover recursos para que eu chegasse até aqui. Pelo carinho, atenção, paciência, incentivo, referência e orientação, por estar sempre ao meu lado, aconselhando, corrigindo e proporcionando forças para que eu continue.

Ao meu pai, pela atenção.

Aos meus avós, a minha vovó Maria de Lurdes (Dona Nenê), pelo incentivo, carinho, atenção e preocupação. Por todas as noites rezar em meu nome, e ao meu avô, José Bernardim.

Ao Professor Antonio, pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório, por ter me acolhido mesmo sem experiência alguma em síntese orgânica e ter cuidadosamente me passado noções de uma vida científica, por ter se esforçado tanto com o compromisso de oferecer uma formação de qualidade, por toda a paciência e dedicação, por ter me repreendido; ter compreendido minhas dificuldades quando ingressei no mestrado; pelos seus conselhos tanto profissionais quanto pessoais. Por ter conseguido me prover à motivação necessária para continuar. Agradeço por tudo, em especial os valiosos ensinamentos. Levarei comigo para onde for.

Ao Tiago Teodoro, pela confiança e amizade, por estar sempre ao meu lado me ajudando de todas as formas, por sempre me acompanhar. Ao **João Benhur Mokochinski**, meu antidepressivo, minha alegria, a pessoa mais positiva e bem humorada que conheço, que mais combina com a minha personalidade. Ao **Silvano** e a **Bruna**.

Ao pessoal do laboratório, Leonardo, Ariane, Rafael, Isac, Ives, Vagner, Edson e aos técnicos, Marília e João. Queria agradecer em especial o Leonardo Lordello por ter me suportado por tanto tempo perguntando e tirando as mais variadas dúvidas, agradeço, pois sempre me atendeu com a maior atenção e sem nenhum preconceito. Admiro muito seu vasto conhecimento, admiro mais ainda sua capacidade e boa vontade para compartilhá-lo. Agradeço também ao Rafael Mafra, nos momentos difíceis em que estamos confusos sempre nos escuta, aconselha, tem uma boa palavra e uma conversa amiga para proporcionar, valorizo muito sua amizade. Ao Isac, por ter me ajudado tantas vezes, ter acreditado e me incentivado de todas as formas, por ter me recriminado quando falhei e por me mostrar que eu era capaz. A Ariane, por ser muito amiga e companheira. Admiro muito sua personalidade e a forma justa como julga os fatos, principalmente o respeito ao próximo! Ao Vagner, pelas dicas. Aos demais, tive pouco tempo de trabalho, mas gostaria de agradecer a excelente convivência no laboratório, pessoas fundamentais que me ajudaram durante o mestrado.

Ao Instituto de Química de São Carlos (IQSC) e à Universidade de São Paulo (USP), pela infraestrutura e pela oportunidade de desenvolver o trabalho de mestrado.

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

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

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

Ao Departamento de Química e ao grupo de Síntese Orgânica da UFSCar, em especial, o professor **Kleber. T. de Oliveira** e seu aluno **Francisco (Chiko)** pelas análises de RMN. Ao professor **Timothy Brocksom** e a aluna **Marciana Uliana**

pelas análises de rotação óptica. Agradeço a aluna **Anna Maria Deobald** pela ajuda e também o pessoal do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da UFSCar, em especial a **Luciana Vizzoto**.

Ao Professor Daniel Cardoso pela ajuda com o sistema fotoquímico, bem como pelas análises de massa de alta resolução. Gostaria de agradecer também seu aluno, **Eduardo Sanches Pereira do Nascimento**, pela ajuda com a realização das análises de RMN bem como pelas valiosas dicas para interpretação dos espectros.

Ao Laboratório de Cromatografia (CROMA/IQSC/USP), em especial, ao **Guilherme Miola Titato** pelas análises de massas de alta resolução.

A todos os professores do Instituto de Química de São Carlos, por contribuírem para a minha formação, pelo compromisso com a educação e exemplo de profissionalismo.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser,
mas graças a Deus,
não sou o que era antes.”*

Martin Luther King

Resumo

Alcaloides indolizidínicos, quinolizidínicos e piperidínicos poliidroxilados representam classes de compostos amplamente investigados atualmente. Este fato se deve às pronunciadas atividades biológicas como inibidores de glicosidases expressadas por estes heterociclos, o que significa um grande atrativo para que muitos grupos de pesquisas desenvolvam metodologias sintéticas para a sua obtenção de forma efetiva e em poucas etapas. Neste trabalho de dissertação é apresentada uma rota sintética para a preparação de alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos diidroxilados a partir de diazocetonas α,β -insaturadas. A estratégia para a síntese destes alcaloides baseia-se na mesma metodologia, tendo como etapas chaves: uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) a partir de aminoaldeídos, seguida de um Rearranjo de Wolff. Como material de partida para o esqueleto indolizidínico foi empregado o Cbz-S-prolinal. Este aminoaldeído foi empregado como fonte do centro estereogênico e de um dos anéis presentes na estrutura final. O acoplamento (reação de HWE) entre o Cbz-S-prolinal e um diazofosfonato recentemente descrito por nosso grupo de pesquisa forneceu um composto diazocarbonílico α,β -insaturado (67%), que em seguida, foi submetido a um rearranjo de Wolff fornecendo um éster β,γ -insaturado (96%). Este intermediário avançado foi funcionalizado através de uma reação de diidroxilação, a qual forneceu uma lactona (66%). A síntese foi completada através de uma reação de ciclização intramolecular (94%) seguida de uma reação de redução para fornecer a indolizidina diidroxilada em 71% de rendimento. Para o esqueleto quinolizidínico, foi empregado o aminoaldeído racêmico Cbz-($\pm$)-pipecolinal como material de partida. A partir da reação de olefinação, foi obtida uma diazocetona α,β -insaturada (91%), que após Rearranjo de Wolff (95%), diidroxilação (75%), ciclização (54-74%) e reação de redução (87-90%), forneceu duas novas quinolizidinas diidroxiladas. Estes alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos poderão ser avaliados como inibidores de glicosidases.

Abstract

Polyhydroxylated Indolizidine, quinolizidine and piperidine alkaloids represent classes of compounds widely investigated in the chemical community. This fact is due to their pronounced biological activities as glycosidase inhibitors. Considering that, many research groups have been developing new synthetic methodologies to obtain these alkaloids and analogs effectively and in few steps. This work presents a synthetic route for the preparation of dihydroxylated indolizidine and quinolizidine alkaloids from α,β -unsaturated diazoketones. The strategy for the synthesis of these compounds is based on the same methodology to construct the indolizidine and quinolizidine skeleton. The key steps involve a Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) olefination reaction from aminoaldehydes, followed by a Wolff Rearrangement. As the starting material to construct the indolizidine skeleton, Cbz-S-prolinal was employed. This aminoaldehyde is also the source of the stereogenic center and one of the rings present in the final structure. The coupling reaction (HWE reaction) between Cbz-S-prolinal and a diazophosphonate (methodology recently described by our research group) has provided an α,β -unsaturated diazoketone in 67% yield. This compound was then subjected to a Wolff Rearrangement, providing a β,γ -unsaturated ester in 96% yield. This advanced intermediate was functionalized through a high selective dihydroxylation reaction, furnishing a hydroxylated lactone in 66% yield. The synthesis was then completed employing an intramolecular cyclization reaction (94% yield), followed by lactam reduction to provide the dihydroxylated indolizidine (1,6-dideoxyepicastanospermine) in 71% yield. For the construction of the quinolizidine skeleton, was employed racemic Cbz-pipecolinal as the starting material. From the olefination reaction, the corresponding α,β -unsaturated diazoketone was obtained in 91% yield. After a Wolff Rearrangement (95%), dihydroxylation reaction (75%), cyclization (54-74%) and lactam reduction (87-90%), two novel dihydroxylated quinolizidines could be synthesized. These indolizidine and quinolizidine alkaloids may be evaluated as new inhibitors of glycosidases.

Lista de Esquemas

Esquema 1 Rota biossintética dos alcaloides indolizidínicos	33
Esquema 2 Rota sintética proposta por Koskinen	37
Esquema 3 Rota biossintética dos alcaloides quinolizidínicos	39
Esquema 4 Rota para a síntese de alcaloides quinolizidínicos diidroxilados	41
Esquema 5 Análise retrossintética proposta para a síntese de indolizidinas e quinolizidinas diidroxiladas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas	42
Esquema 6 Possível rota sintética para o esqueleto pirrolizidínico	45
Esquema 7 Síntese de indolizidinas poliidroxiladas	45
Esquema 8 Síntese de quinolizidinas poliidroxiladas	46
Esquema 9 Diazofosfonato como reagente em ambas as sínteses	47
Esquema 10 Reação de hidrólise do trietilfosfeno acetato	47
Esquema 11 Obtenção do diazofosfonato 3 - reagente de olefinação	48
Esquema 12 Mecanismo para a formação do diazofosfonato 3	48
Esquema 13 Proposta de mecanismo para a reação de esterificação utilizando diazometano	49
Esquema 14 a) Precursores de diazometano b) mecanismo para sua formação.	50
Esquema 15 Rota para a síntese das indolizidinas diidroxiladas	50
Esquema 16 Preparação do <i>N</i> -Cbz-S-prolinal	53
Esquema 17 Formação de diazo pirazolininas a partir de olefinas	54
Esquema 18 Reação de HWE, obtendo a diazocetona α,β -insaturada 10	55
Esquema 19 Mecanismo para a reação de HWE	57
Esquema 20 Mecanismo de HWE - Formação de olefinas <i>Z</i>	58
Esquema 21 Rearranjo de wolff a partir da diazocetona 10	61
Esquema 22 Mecanismo para a reação de diidroxilação com tetróxido de ósmio	62
Esquema 23 Cicloadição [3+2] vs [2+2]	63
Esquema 24 Reação de diidroxilação no éster 11 com tetróxido de Ósmio	63
Esquema 25 Produtos de diidroxilação formados a partir da reação com Osmano de Potássio	71
Esquema 26 Modelo mnemônico para prever a seletividade da reação assimétrica de diidroxilação de Sharpless	74
Esquema 27 Condições testadas para a diidroxilação de Sharpless	75

Esquema 28 Reação de epoxidação/abertura de forma a propiciar diferentes indolizidinas.....	76
Esquema 29 Reação de epoxidação a partir do intermediário 11	76
Esquema 30 Tentativas de reação de epoxidação seguida de abertura.....	77
Esquema 31 Condições reacionais para a etapa de hidrogenólise.....	77
Esquema 32 Mecanismo para a remoção do grupo protetor Cbz seguida de ciclização.....	78
Esquema 33 Redução da lactama utilizando LiAlH_4	80
Esquema 34 Redução da amida 15 na presença de Borana	80
Esquema 35 Espectro de RMN ^1H e expansão para a indolizidina 16.....	81
Esquema 36 Espectro de RMN ^{13}C e expansão para a molécula 16.....	82
Esquema 37 Rota sintética para as quinolizidinas poliidroxiladas.....	84
Esquema 38 Rota para a preparação do <i>N</i> -Cbz-pipecolinal	85
Esquema 39 Obtenção da diazocetona 20 a partir da reação de olefinação de HWE	85
Esquema 40 Obtenção do éster 21 através do rearranjo de Wolff.....	87
Esquema 41 Reação de diidroxilação Upjohn para a molécula 21	90
Esquema 42 Reação de ciclização para obtenção das lactamas 24 e 25.....	91
Esquema 43 Reação de redução das lactamas 24 e 25 na presença de borana	95

Lista de Figuras

Figura 1 Exemplos de alcaloides.....	20
Figura 2 Diversidade de compostos nitrogenados isolados	21
Figura 3 Exemplos de alcaloides de origem animal	22
Figura 4 Pirrolinas e Pirrolidinas.....	23
Figura 5 Exemplos de alcaloides indólicos	24
Figura 6 Piridinas e Piperidinas.....	25
Figura 7 Alcaloides tropânicos	25
Figura 8 Isoquinolinas	26
Figura 9 Alcaloides aporfinóides	26
Figura 10 Quinolinas	27
Figura 11 Alcaloides pirrolizidínicos	28
Figura 12 Purinas	28
Figura 13 Feniletilaminas	29
Figura 14 alcaloides esteroidais	29
Figura 15 Alcaloides Indolizidínicos e Quinolizidínicos	31
Figura 16 Estrutura geral do esqueleto indolizidínico	32
Figura 17 As configurações das ligações α e β -glicosídicas.	34
Figura 18 Exemplos de inibidores de glicosidases disponíveis na terapêutica	35
Figura 19 Alcaloides indolizidínicos poliidroxilados	35
Figura 20 Exemplos de indolizidinas com atividades inibidoras de glicosidases.....	36
Figura 21 Esqueleto quinolizidínicos	38
Figura 22 Alcaloides quinolizidínicos mono, di, tri e poliidroxilados obtidos sinteticamente	40
Figura 23 Alcaloides quinolizidínicos diidroxilados previamente sintetizados	40
Figura 24 Esqueletos pirrolizidínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos	44
Figura 25 Exemplos de grupos de proteção para aminas	51
Figura 26 a) Formas de ressonância para os derivados carbamato. b) Equilíbrio entre os isômeros rotacionais.....	52
Figura 27 Espectro de RMN ^1H obtido para a diazocetona 10, mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz	56
Figura 28 Expansão da região 5,55-6,95 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN ^1H da diazocetona 10	56

Figura 29 Espectro vibracional na região do IV para a diazocetona 10 (filme líquido sobre janela de Si)	59
Figura 30 Homologação de Arndt-Eistert.	59
Figura 31 Mecanismo do rearranjo de Wolff.....	60
Figura 32 Cromatograma obtido através de análise por CG-MS para a mistura de lactamas.....	64
Figura 33 Espectro de massas para as lactonas.....	65
Figura 34 Espectro de RMN ^{13}C para os produtos de diidroxilação majoritário 13 e minoritário.....	66
Figura 35 Modos de ataque do tetróxido de ósmio a olefina.....	66
Figura 36 Geometria otimizada através de cálculos teóricos <i>ab initio</i> para 11.....	68
Figura 37 Espectro de RMN ^1H para a lactona 13	69
Figura 38 Espectro de IV para o composto 13	70
Figura 39 Cromatograma referente ao produto bruto da diidroxilação com osmato de potássio.....	72
Figura 40 Reagentes componentes da mistura AD-Mix- α e β	73
Figura 41 Espectro de RMN ^1H e de ^{13}C para a lactama 15 (MeOH, 400 MHz)	79
Figura 42 a) Expansão do espectro de RMN ^1H para a lactama 15 b) expansão do espectro de IV	79
Figura 43 Espectro de RMN ^1H para a diazocetona 20.....	86
Figura 44 a) Expansão da região entre 5,75-6,90 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN ^1H da diazocetona 20 b) expansão do espectro de IV para 20.....	87
Figura 45 Espectro de RMN ^1H para o éster 21	88
Figura 46 Espectro de infravermelho na região do visível para o composto 21	89
Figura 47 Geometria otimizada para a molécula 21	90
Figura 48 Espectro de RMN ^1H e expansões para o isômero 1 (400 MHz, CDCl_3) ..	92
Figura 49 Espectro de RMN ^1H e expansões para o isômero 2 (400 MHz, MeOD) ..	93
Figura 50 Espectros de RMN ^{13}C para os isômeros 1 e 2.....	94
Figura 51 isômeros 1 e 2.....	94
Figura 52 Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para as quinolizidinas diidroxiladas 26 e 27 ..	96

Lista de Tabelas

Tabela 1 Comparação entre os dados de RMN ^1H obtidos para 16 e os descritos na literatura.	81
Tabela 2 Comparação entre os valores de deslocamento obtidos e os valores descritos na literatura para 16	83

Lista de abreviaturas e siglas

mCPBA – Ácido metacloroperbenzóico
AcOH - ácido acético
EtOAc - acetato de etila
Bn - benzil
Cbz - carbobenziloxi
CCD - cromatografia em camada delgada
CG - cromatografia gasosa
d – dubleto
dd - duplo dubleto
ddd - duplo duplo dubleto
dt - duplo tripleto
e.d. - excesso diastereoisomérico
Equiv. - equivalentes
Et - grupo etila
Et₂O - éter dietílico
HRMS - espectrometria de massas de alta resolução
IE - impacto eletrônico
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento
Maj – majoritário
Min - minoritário
m - multiplete
Me - grupo metila
MHz – Megahertz
NMO – N-metilmorfolina-N-óxido
Ph - grupo fenil
ppm - partes por milhão
R_f - fator de retenção
RMN de ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s - singleto
sl - singleto largo

t – tripleto

td - tripleto de dubletos

THF - tetraidrofurano

UV - ultravioleta

δ - deslocamento químico

Sumário

1 Introdução	19
1.1 O termo “Alcaloide”	19
1.2 Classificação dos Alcaloides	22
1.3 Indolizidinas e Quinolizidinas	30
1.3.1 Alcaloides Indolizidínicos poliidroxilados	32
1.3.2 Alcaloides Quinolizidínicos poliidroxilados	38
2 Objetivos	42
2.1 Justificativa do objetivo	43
3 Resultados e Discussão	44
3.1 Reagente de Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons	47
3.2 Rota para a síntese da indolizidina diidroxilada	50
3.2.1 Preparação do <i>N</i> -Cbz-Prolinal	51
3.2.2 Formação da ligação C-C: preparação da diazocetona α,β -insaturada 10	54
3.2.3 Rearranjo de Wolff – obtenção do éster β,γ -insaturado 11	59
3.2.4 Funcionalização da dupla ligação - reação de diidroxilação e epoxidação	61
3.2.5 Reação de ciclização	77
3.2.6 Reação de Redução da Lactama	80
3.3 Rota para a síntese da quinolizidina diidroxilada	84
3.3.1 Preparação do <i>N</i> -Cbz-Pipecolinal	84
3.3.2 Formação da ligação C-C: preparação da diazocetona α,β -insaturada 20	85
3.3.3 Rearranjo de Wolff – obtenção do éster β,γ -insaturado 21	87
3.3.4 Reação de diidroxilação com OsO ₄	89
3.3.5 Reação de ciclização	91
3.3.6 Reação de redução das lactamas	95
4 Conclusão	97
5 Parte experimental	98

5.1	Preparação do Reagente de Olefinação: Reagente de Horner-Wadsworth-Emmons.....	99
5.1.1	Reação de Hidrólise do trietilfosfonoacetato.....	99
5.1.1	Preparação do Diazofosfonato	100
5.2	Rota para a síntese da Indolizidina	101
5.2.1	Reação de proteção da S-prolina com o grupo Cbz	101
5.2.2	Reação de redução da N-Cbz- <i>L</i> -prolina com NaBH ₄ /BF ₃ .OEt ₂	102
5.2.3	Reação de oxidação de Swern – obtenção do N-Cbz- <i>L</i> -Prolinal	103
5.2.4	Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons	104
5.2.5	Rearranjo de Wolff	105
5.2.6	Reação de Diidroxilação	106
5.2.7	Reação de Remoção do Cbz/Ciclização.....	108
5.2.8	Reação de redução da Carboxila.....	109
5.3	Rota para a síntese das quinolizidinas.....	110
5.3.1	Reação de proteção do ácido pipecolínico com o grupo Cbz	110
5.3.2	Reação de redução do ácido N-Cbz- <i>DL</i> -pipecolínico	111
5.3.3	Reação de oxidação de Swern – Obtenção do N-Cbz- <i>DL</i> -Pipecolinal	112
5.3.4	Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons	113
5.3.5	Rearranjo de Wolff – obtenção do éster β,γ-insaturado 21	114
5.3.5	Reação de Diidroxilação	115
5.3.6	Reação de Ciclização do isômero 1.....	117
5.3.6	Reação de Ciclização do isômero 2.....	118
5.3.7	Reação de redução da carboxila para o isômero 1.....	119
5.3.7	Reação de redução da carboxila para o isômero 2.....	120
6	Referências Bibliográficas	121
7	Anexo	129

1 Introdução

Este trabalho aborda a importância dos alcaloides como alvos sintéticos, em especial, os alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos. Para entender um pouco da química dos alcaloides, nesta introdução foram reunidas algumas definições e características dessa classe de compostos, abordando suas propriedades farmacológicas bem como o desafio envolvido para sua preparação.

1.1 O termo “Alcaloide”

Definir o termo alcaloide não é uma tarefa fácil. Composto pelas palavras “alcali” e “*ειδος*” (do Grego “tipo”, “similaridade”), essencialmente diz respeito a uma substância com caráter alcalino. Os alcaloides fazem parte da história humana desde os primórdios da civilização. A morte do filósofo Sócrates em 399 a.C, por exemplo, é atribuída ao consumo de extrato de cicuta (*Conium maculatum*), planta tóxica que contém o alcaloide coniina¹. Por outro lado, a busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas pode ter sido uma das primeiras formas de sua utilização, sendo que a necessidade de descrição do termo “alcaloide” surgiu talvez, com a sua descoberta.

Sua definição foi primeiramente proposta por W. Meissner em 1819. De forma simplificada, Meissner descreveu os alcaloides como sendo substâncias básicas derivadas de plantas². Nesta época, a percepção sobre plantas com propriedades básicas ainda era bastante limitado. Por volta de 1820, poucas eram as substâncias conhecidas, como por exemplo, morfina, estricnina, quinina, emetina, colchicina (figura 1) e alguns compostos na sua forma impura³. Este fato fez com que a definição apresentada por Meissner fosse fomentada durante alguns anos. Até 1890, enquanto os termos flavonoides, esteroides, sacarídeos, peptídeos e hidrocarbonetos permitiam um panorama geral acerca das propriedades das classes de moléculas pela qual representavam, as “plantas básicas”, ainda possuíam grande controvérsia em sua descrição².

Figura 1 Exemplos de alcaloides

Um ponto central envolvendo esta classe de substâncias é a sua basicidade. Ainda assim, analisar os alcaloides segundo esta designação pode ser problemático. O grau de basicidade varia consideravelmente, dependendo da estrutura da molécula, da presença e da posição dos grupos funcionais⁴. Deve-se levar em conta que, na natureza, além de compostos nitrogenados primários, secundários e terciários (como por exemplo, tenuilobina, iodeto de felodendrina e ricinina, figura 2, há também a ocorrência de sais internos (estachidrina), *N*-óxidos (copsinolina), derivados de hidroxilaminas (narelina), compostos nitro (ácido aristolóquico I) e amino acetais (samandarina), como representado na figura 2.

Figura 2 Diversidade de compostos nitrogenados isolados

Fonte: Hesse, M. **Alkaloids: Nature's Curse or Blessing**. John Wiley & Sons, 2002.²

A maioria dos alcaloides tem sua origem biossintética derivada de α -aminoácidos. Os principais Aas envolvidos são: *L*-ornitina, *L*-lisina, *L*-fenilalanina, *L*-tirosina, ácido antralínico, *L*-triptofano, *L*-histidina e ácido nicotídico¹. Ainda que largamente distribuídos nas plantas, os alcaloides não estão limitados somente ao reino vegetal, podem ser encontrados em animais, insetos e microorganismos, como por exemplo, a (-)-agroclavina, adalina e a nitropolizonamina (figura 3). A partir de todas as observações acerca de suas características estruturais, bem como de suas acentuadas atividades biológicas foi possível fazer com que essas substâncias, ainda sem classificação, fossem agrupadas sob o termo “alcaloide”. De modo geral, o termo atualmente é definido como:

“Substâncias orgânicas de origem natural, contendo pelo menos um átomo de nitrogênio com maior ou menor grau de basicidade.”

A definição do termo alcaloide estabeleceu-se de forma lenta na literatura. Dessa forma, assim como apresentar uma abrangente descrição, classificá-los também representa uma complexa função.

Figura 3 Exemplos de alcaloides de origem animal

1.2 Classificação dos Alcaloides

A classificação dos alcaloides se procede (entre outros critérios) de acordo com a família, ocorrência ou semelhanças em relação as suas propriedades químicas e espectroscópicas. Tal como ocorre com outras classes de produtos naturais (flavonoides, terpenoides), não existe um sistema unificado trivial para sua nomenclatura. Ainda que a IUPAC sugira uma orientação, em muitos casos, o nome é parcialmente baseado na planta de origem. Dessa forma, alcaloides obtidos de espécies *Papaver* recebem o nome *papaverina*. Termos como *atropina* (de *Atropa belladonna*), *cocaína* (de *Erythroxylum coca*) e *espegazinina* (de SPEGAZZINI, nome do autor que descobriu a planta), aparecem de forma análoga, (o sufixo -ina é comumente utilizado). A mesma forma de atribuição ocorre com os compostos de origem animal. Os nomes de alcaloides contêm pouca informação acerca da estrutura. A partir do nome "estricnina", por exemplo, é possível saber que o composto se origina de *Strychnos*, mas inferir a estrutura do composto é uma tarefa um pouco mais árdua².

Essencialmente, os alcaloides são divididos em cinco grandes classes, de acordo com a posição do átomo de nitrogênio no elemento estrutural principal:

- Alcaloides heterocíclicos
- Alcaloides com o átomo de N em posição exocíclica, incluindo aminas alifáticas
- Alcaloides do tipo putrescina, espermidina e espermina
- Alcaloides Peptídicos
- Alcaloides terpênicos e esteroidais

De modo geral, os critérios utilizados para classificação dos alcaloides são: biogênese, relação estrutural, origem biológica, propriedades espectrométricas e espectroscópicas (cromóforos na espectroscopia UV ou sistemas de anéis em espectrometria de massas). Estes compostos são subdivididos de acordo com grupo cromóforo ou o tipo de esqueleto básico, que inclui alcaloides indolizidínicos, quinolizidínicos e indólicos, os quais, entre outros, serão apresentados nos exemplos a seguir². Os alcaloides constituem uma vasta classe de compostos, sendo que neste trabalho, foram selecionadas apenas algumas classes principais como exemplo.

1) Pirrolinas e pirrolidinas. A estrutura desse grupo de alcaloides é proveniente dos aminoácidos *L*-ornitina (em vegetais) e *L*-arginina (em animais). São exemplos, a higrina, o mesembrenol e a (-)-Dendronina, como demonstrado na figura 4. A higrina, por exemplo, é precursora de moléculas de interesse biológico como a hiosciamina e a escopolamina⁵.

Figura 4 Pirrolinas e Pirrolidinas

2) Indólicos. De modo geral, este grupo representa os alcaloides derivados do triptofano. O número total desses compostos na literatura é de aproximadamente 1500². Este número engloba os compostos que incluem o grupo cromóforo indol, bem como seus derivados (β -carbolinas, indolinas, oxindolinas entre outros). Alguns exemplos são apresentados na figura 5.

Figura 5 Exemplos de alcaloides indólicos

3) Piridinas e piperidinas. Estes alcaloides, derivados do ácido nicotínico, possuem o átomo de N como parte de um anel de seis membros. A primeira elucidação estrutural de um alcaloide, bem como a primeira síntese em laboratório ocorreu com a coniina⁶, figura 6. A nicotina, alcaloide encontrado no tabaco (*Nicotiana tabacum*, ou em plantas do gênero *Nicotiana*), pode ser classificado neste grupo, porém como um núcleo pirrolidínico⁴, figura 6.

Figura 6 Piridinas e Piperidinas

4) Tropanos. Derivados da ornitina, possuem atividades biológicas marcantes, como por exemplo, neurotransmissores³. A cocaína pode ser classificada como um alcaloide tropano. Alguns outros alcaloides tropanos, como por exemplo, atropina, escopolamina, tropinona, ψ -peletierina, são apresentados na figura 7.

Figura 7 Alcaloides tropânicos

5) Isoquinolinas. O aminoácido *L*-tirosina, com a sua cadeia lateral aromática, é um precursor de alcaloides isoquinolínicos. Neste grupo destaca-se a papaverina, alcaloide extraído da papoula (*Papaver Somniferum*), a partir do ópio, figura 8. Derivados como os alcaloides laudanosina (também da papoula), sendaverina e peioglutama são também encontrados.

Figura 8 Isoquinolinas

6) Aporfinas. Como exemplos deste grupo de alcaloides (derivados da tirosina) se pode citar a dicentrina e a boldina, figura 9. A dicentrina pode ser isolada da espécie *Cassytha filiformis*, uma planta trepadeira⁴. A boldina, isolada do *Peumus boldo*, apresenta propriedades analgésicas, podendo ser utilizada no tratamento de desconforto estomacal e como estimulante metabólico^{3,7}.

Figura 9 Alcaloides aporfinóides

7) Quinolinas. Alcaloides quinolínicos possuem variação de acordo com o cromóforo, figura 10. Este grupo possui origens estruturais distintas. Uma delas é encontrada no gênero *Cinchona* (Rubiaceae) e é derivada do aminoácido *L*-triptofano. Alguns exemplos de alcaloides com essa origem são: quinina, quinidina, cinchonidina e a cinchonina. A outra origem é derivada do ácido antralínico sendo especialmente encontrada na família *Rutaceae*. Alguns exemplos: a edulitina, a

hafordamina, a folifidinae e a folinina⁴. Alguns destes alcaloides possuem atividade antimicrobiana³.

Figura 10 Quinolinas

8) Pirrolizidinas. Tem sua biossíntese baseada na reação de duas moléculas de ornitina (que podem ser obtidas a partir da degradação da arginina) para a formação do esqueleto bicíclico. Variações estruturais como *N*-óxidos e derivados são também encontradas, assim como anéis pirrolizidínicos abertos (clivorina), demonstrado na figura 11. Vários derivados são conhecidos por possuírem atividade contra vários tumores, como por exemplo, a indicina *N*-óxido⁸ (figura 11). Nas plantas, possuem importante papel de defesa, mediando relações planta-inseto-predador (proteção).

Figura 11 Alcaloides pirrolizidínicos

9) Purinas. Esses alcaloides têm como precursores as bases nitrogenadas adenina e guanina. A este grupo pertencem os derivados hidroxilados e metilados da purina: xantina, ácido úrico e hipoxantina, figura 12. A cafeína, uma molécula muito conhecida por estar presente em chás e cafés, pode ser inserida neste grupo.

Figura 12 Purinas

10) Alcaloides N-exocíclicos. Derivam biossinteticamente do aminoácido *L*-fenilalanina. Nesta classe, o átomo de nitrogênio pertence a um sistema exocíclico.

Compondo este grupo, destacam-se as fenilalquilaminas, benzilaminas e colchicinas. As feniletilaminas, por exemplo, são alcaloides extraídos das plantas do gênero *Ephedra* (Ephedraceae). Drogas *Ephedra* são utilizadas na medicina tradicional chinesa para tratar problemas de asma e infecções respiratórias há séculos. A efedrina, figura 13, possui interessantes propriedades simpatomiméticas.

Figura 13 Feniletilaminas

11) Esteroidais. Alcaloides esteroidais constituem uma classe de compostos que se distinguem de seus esqueletos esteróides pela conjunção de uma funcionalidade amina. O átomo de nitrogênio pode estar presente tanto como parte do sistema de anéis, ou ligado ao esqueleto principal como cadeias laterais. Podem ocorrer tanto no reino animal como no reino vegetal. Alguns exemplos desses alcaloides são ilustrados na figura 14.

Figura 14 alcaloides esteroidais

Entre os esqueletos mais frequentemente encontrados entre os alcaloides, tem-se os sistemas bicíclicos contendo um átomo de nitrogênio na fusão de anéis.

Especialmente, as indolizidinas, quinolizidinas e seus análogos insaturados. Ocorrem em organismos como bactérias, fungos, plantas superiores, invertebrados e vertebrados e, em ambas as fontes, terrestres e marinhas⁹. A presença destes alcaloides em plantas, na maioria das vezes, promove a defesa contra os predadores, devido a considerável toxicidade apresentada por essas substâncias. No caso de insetos, muitas vezes essas substâncias agem como feromônios.

Como fontes de inspiração para o desenvolvimento deste trabalho, serão melhor apresentadas e discutidas nas sessões que se seguem. Serão abordadas informações sobre suas características, origem biossintética e atividades biológicas.

1.3 Indolizidinas e Quinolizidinas

O interesse em indolizidinas e quinolizidinas, embora inspirado em alcaloides, se estende muito além da química de produtos naturais. Esforços consideráveis estão sendo investidos no desenvolvimento de métodos inovadores para preparar estes sistemas bicíclicos, mais especialmente, para a fixação estereocontrolada de substituintes. Avaliações biológicas dos compostos que contêm estes blocos de construção azabíclicos têm atraído bastante atenção¹⁰. Estudos estruturais, espectroscópicos e computacionais de ambas indolizidinas e quinolizidinas naturais ou sintéticas também estão sendo relatados regularmente⁹. Dentro dessa classe de alcaloides, as versões poliidroxiladas, como por exemplo a castanospermina (figura 15), fazem parte de um dos grupos mais conhecidos e estudados pela comunidade científica. Este fato se deve principalmente as suas pronunciadas atividades biológicas como inibidores de glicosidases¹¹, as quais serão discutidas na subseção seguinte. Na figura 15, são apresentados alguns exemplos de indolizidinas e quinolizidinas. Representando a classe dos alcaloides indolizidínicos, destaca-se a slaframina (do fungo *Rhizoctonia*), elaeokanina E (da angiosperma *Elaeocarpus* (Elaeocarpaceae)), elaeocarpina (de *Elaeocarpus*), crepidamina (da orquídea *Dendrobium* (Orchidaceae)), a serratinina (da planta *Lycopodium* (Lycopodiaceae))². Na categoria dos alcaloides quinolizidínicos, pode-se destacar os sistemas bicíclicos, como a lupinina (das espécies *Anabasis* (Chenopodiaceae) e *Lupinus* (Leguminosae)), o sistema tricíclico, como por exemplo a cistina (um forte veneno amplamente distribuído na família Leguminosae), e os sistemas tetracíclicos, como a

esparteína (amplamente distribuídos em Leguminosae, também a partir de *Chelidonium* (Papaveraceae) e Leonticaceae)². Ambas as formas enantioméricas da esparteína são encontradas na natureza.

Figura 15 Alcaloides Indolizidínicos e Quinolizidínicos

1.3.1 Alcaloides Indolizidínicos poliidroxilados

Os alcaloides indolizidínicos compreendem uma vasta classe de substâncias que possuem dois anéis de cinco e seis membros fundidos com um átomo de nitrogênio. A numeração dos átomos que constituem o esqueleto principal pode ser dada como mostra a figura 16, constituindo um 4-aza-biciclo-[4.3.0]-nonano¹². O sistema indolizidínico está presente em muitos alcaloides isolados de plantas de diferentes famílias. No entanto, alguns desses alcaloides têm sido classificados como membros de outros grupos, devido principalmente, às preferências estruturais e biogênicas por outro sistema heterocíclico. A peioglutama (figura 8) e a rubijervina (figura 14), apresentadas anteriormente, apesar de conter o esqueleto indolizidínico, pertencem ao grupo dos alcaloides isoquinolínicos e esteroidais, respectivamente. Os alcaloides contendo um sistema de anel indolizidínico podem apresentar diferentes padrões de substituição, sendo a classe das indolizidinas poliidroxiladas, como por exemplo a castanospermina e a swainsonina (esquema 1), uma das mais investigadas atualmente. Este fato se deve às pronunciadas atividades biológicas como inibidores de glicosidases apresentadas por estes heterociclos¹³.

Figura 16 Estrutura geral do esqueleto indolizidínico

Os alcaloides indolizidínicos poliidroxilados possuem origem biossintética partindo do aminoácido *L*-lisina. Seu derivado, o ácido *L*-pipecólico é o primeiro intermediário chave do caminho que leva a biossíntese das indolizidinas (esquema 1). Na natureza, são conhecidas duas rotas que levam ao ácido pipecólico e essas diferem com respeito à origem do átomo de nitrogênio presente na sua estrutura e que fará parte do esqueleto indolizidínico no final da biossíntese. O ácido pipecólico pode atuar como iniciador para a extensão de cadeia via malonato, incorporando uma unidade de carbono. Em seguida, a indolizidinona pode ser produzida por meio de reações simples. Esse composto leva à castanospermina por uma sequência de reações de hidroxilação, mas também é um composto que pode levar a outros

alcaloides, tais como a swainsonina, a qual possui configuração oposta na fusão de anel (comparada a castanospermina). Essa mudança de estereoquímica pode ser justificada pelo envolvimento do íon imínio, que possui uma geometria planar¹⁴.

Esquema 1 Rota biossintética dos alcaloides indolizidínicos

Fonte: DEWICK, P.M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3rd Edition. New York: John Wiley, 2009. 520 p.¹⁴

Como mencionado anteriormente, estes alcaloides indolizidínicos poliidroxilados possuem acentuada atividade biológica como inibidores de glicosidases. As enzimas conhecidas como glicosidases são responsáveis pela clivagem hidrolítica das ligações α ou β -glicosídicas (Figura 17), as quais unem dois açúcares simples através de um átomo de oxigênio. Esta família de enzimas atua durante a digestão na degradação dos oligossacarídeos e dos polissacarídeos provenientes da alimentação, liberando as unidades monossacarídicas de carboidratos, as quais são

absorvidas e utilizadas pelo organismo como nutrientes. Adicionalmente, estas enzimas promovem hidrólise de polissacarídeos estruturais altamente insolúveis, como quitina e celulose¹⁵. As glicosidases específicas (como α -manosidases) estão diretamente envolvidas em vários processos bioquímicos como, por exemplo: metástases, processamento de glicoproteínas viralmente codificadas, reconhecimento celular, digestão de carboidratos complexos etc. As α -glucosidases apresentam atividade em diversos substratos, sendo representadas pelas enzimas intestinais α -amilase, trealose-6-fosfato hidrolase, sacarase e maltase. Defeitos ou deficiências genéticas nestas enzimas estão associados a graves desordens do metabolismo de carboidratos, como diabetes e obesidade¹⁵.

Figura 17 As configurações das ligações α e β -glicosídicas.

Compostos que atuam inibindo estas enzimas possuem grande interesse terapêutico. Inibidores de glicosidases são agentes que atuam modificando processos enzimáticos. Dessa forma, podem desempenhar as mais variadas atividades biológicas, como por exemplo, ação contra vírus^{16,17}, crescimento tumoral e metástases, diabetes, doença de Gaucher e outras síndromes associadas ao armazenamento lisossomal de glicoesfingolípídios¹⁵ e osteoartrite¹⁶. São também descritos como inibidores da rejeição de órgãos transplantados¹³, agentes agroquímicos¹⁶ e no tratamento da cárie dentária¹⁸. Os fármacos acarbose, miglitol e *N*-butil-1-desoxi-nojirimicina, figura 18, são exemplos de inibidores de glucosidases disponíveis na terapêutica¹⁵. A acarbose e o miglitol, por exemplo, são indicados para tratamento de diabetes mellitus tipo II, assim como a desoxi-nojirimicina, utilizada no controle da doença de Gaucher^{19,20}. A inibição da α -glicosidase pela acarbose atua reduzindo a absorção intestinal de amido, dextrina e dissacarídeos, lentificando a absorção de carboidratos.

Figura 18 Exemplos de inibidores de glicosidases disponíveis na terapêutica

Fonte: MELO, E.B. de; CARVALHO, I. alpha and beta-glucosidases as molecular targets for drug development. *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 840–843, 2006¹⁵

No que diz respeito aos alcaloides indolizidínicos que apresentam capacidade de inibição de glicosidases, pode-se citar a castanospermina, swainsonina e letiginosina²¹, como representado na figura 19. A modificação dos estereocentros da castanospermina pode causar alterações significativas nas atividades biológicas exibidas por esse alcaloide²². Por exemplo, a 1-desoxicastanospermina inibe a *N*-acetil- β -D-glucosaminidase, enquanto que a castanospermina não possui capacidade de inibição. Da mesma forma, a 1-desoxi-6,8a-diepicastanospermina e a 1-desoxi-6-epi-castanospermina exibem maior inibição para as α -mannosidases e para as α -fucosidases quando comparadas com a castanospermina. Como resultado, muitos análogos, bem como outros sistemas cíclicos hidroxilados, foram desenvolvidos nas últimas décadas para serem avaliados quanto as suas atividades biológicas²³.

Figura 19 Alcaloides indolizidínicos poli-hidroxilados

Os alcaloides indolizidínicos monoidroxilados e diidroxilados também são conhecidos por possuírem propriedades de inibição de glicosidases. A 1-hidroxiindolizidina **A** e a 1-hidroxiindolizidina **B** (figura 20), foram reconhecidas respectivamente, como precursores biossintéticos dos alcaloides slaframina e swainsonina no fungo *leguminicola*²⁴. A 2-epi-lentiginosina **C**, isolada do fungo *R. leguminicola* e de *Astragalus lentiginosus*²⁵ foi também considerada como um precursor biossintético da swainsonina. A (+)-lentiginosina **D**, isolada de folhas de *A. lentiginosus*, mostrou ser um potente inibidor da α -glicosidase amiloglicosidase²⁶. Esta é a primeira indolizidina diidroxilada reconhecida como inibidora de glicosidases. A partir destes estudos, emana a importância da descoberta e a síntese de novas classes de inibidores de glicosidases. Alcaloides que possuem esta atividade (indolizidínicos, quinolizidínicos entre outros) são denominados como iminoaçúcares, poliidroxialcaloides, azaaçúcares, aminoaçúcares ou ainda, alcaloides em forma de açúcares (devido a sua semelhança estrutural com os açúcares).

Figura 20 Exemplos de indolizidinas com atividades inibidoras de glicosidases.

Ao longo dos últimos 20 anos, muitas modificações estruturais acerca dos centros estereogênicos destes alcaloides poliidroxilados têm sido investigadas e publicadas, assim como novas rotas sintéticas para obtenção estereocontrolada de seus isômeros não naturais. Numerosos análogos estereoquimicamente modificados foram sintetizados e avaliados biologicamente quanto a sua atividade de inibição de glicosidases. Muitos métodos sintéticos para a preparação de alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos publicados até a data envolvem a etapa de fechamento de anel, utilizando metátese de olefinas na presença dos catalisadores de Grubb's²⁷⁻²⁹. Algumas outras estratégias sintéticas, como por exemplo, aminação redutiva^{30,31}, hetero-Diels-Alder^{32,33}, reações S_N2 intramoleculares, utilizando

mesilato como grupo de saída³⁴, cicloadição [1,3] intramolecular via nitronas e sulfonas^{35,36} e adição de Michael³⁷ também foram relatadas.

A síntese de alcaloides indolizidínicos poliidroxilados é bastante diversificada e amplamente descrita na literatura, o que não acontece com os análogos diidroxilados. Sua obtenção sintética será ilustrada através da primeira síntese de uma indolizidina diidroxilada com as hidroxilas nas posições 7 e 8 do anel (conforme numeração apresentada na figura 16), a qual foi realizada por Koskinen³⁸. A transformação fundamental desenvolvida neste trabalho é a diidroxilação seletiva anti-Kishi, que procede por meio da participação intramolecular do grupo de proteção do nitrogênio para fornecer a estereoquímica desejada para as estruturas do tipo castanospermina. As etapas chaves, as desconexões estratégicas, bem como a rota sintética proposta no trabalho de Koskinen estão representadas no esquema 2. A didesoxicastanospermina (7S,8S,8aS)-octahidroindolizidina-7,8-diol foi obtida em um rendimento global de 1,1% em 10 etapas³⁸.

Esquema 2 Rota sintética proposta por Koskinen

1.3.2 Alcaloides Quinolizidínicos poliidroxilados

No que diz respeito as quinolizidinas, as mesmas destacam-se também pela sua diversidade estrutural e por suas acentuadas atividades biológicas^{9,39}. Como mencionado anteriormente, sua semelhança estrutural com açúcares os tornam alvos sintéticos de bastante interesse. O esqueleto básico é composto pela fusão de dois anéis de seis membros, obtendo numeração segundo a figura 21.

Figura 21 Esqueleto quinolizidínicos

Representando os alcaloides quinolizidínicos, destacam-se os alcaloides Lupin, os quais foram descritos na figura 15. Estes, encontrados em espécies como a *Lupinus* (Leguminosae/ Fabaceae), são responsáveis pelas propriedades tóxicas associadas com esta planta. Este sistema de anel bicíclico é formado a partir de duas moléculas do aminoácido lisina. A biossíntese dos alcaloides quinolizidínicos será ilustrada usando-se como exemplo a biossíntese da (-)-lupinina. Este alcaloide, extraído da espécie *Lupinus luteus* é uma estrutura relativamente simples, muito semelhante ao sistema de anel básico do alcaloide pirrolizidínico retronecina. Outros alcaloides, como por exemplo a esparteína (figura 15), contém um sistema de anel tetracíclico bis-quinolizidina e são formados pela incorporação de uma terceira molécula de lisina. O alcaloide citisina (figura 15), um componente tóxico da espécie *Laburnum* (Leguminosae / Fabaceae), contém um sistema de anel tricíclico. A origem biossintética a partir da lisina é apresentada no esquema 3. A evidência experimental mostra que a lisina deve ser incorporada à lupinina via cadaverina. Os dois tautômeros da piperideína, análogos de nitrogênio dos sistemas ceto-enólicos, são capazes de se conectar por um mecanismo do tipo aldólico. Este acoplamento ocorre em solução com valores de pH fisiológicos, embora o acoplamento estereoespecífico mostrado no esquema 3 exija a participação de uma enzima apropriada. Após o acoplamento, sugere-se que o sistema imínico seja hidrolisado, a

amina primária seja então oxidada e a formação do anel de quinolizidinico seja obtida pela formação da imina¹⁴. A Lupinina é então sintetizada por uma etapa redutiva, como demonstrado no esquema 3.

Esquema 3 Rota biossintética dos alcaloides quinolizidínicos

Em comparação à grande variedade de metodologias descritas para a obtenção de análogos naturais e não naturais de alcaloides indolizidínicos poliidroxilados, no que se refere aos alcaloides quinolizidínicos poliidroxilados, poucos são os relatos encontrados. Os análogos de anel expandido como as quinolizidinas, ainda permanecem pouco exploradas. Este fato se deve principalmente a dificuldade de obtenção dos dois anéis de seis membros. Entretanto, não se deve descartar as importantes características biológicas que estes compostos podem apresentar. Em comparação aos esqueletos indolizidínicos que estão intimamente relacionados com os açúcares naturais, as quinolizidinas poliidroxiladas podem levar a uma melhor compreensão dos mecanismos de ação e de metabolismo, sendo possível ainda, a síntese de novas classes de potentes inibidores de glicosidases. Quinolizidinas poliidroxiladas com até cinco grupos hidroxilas foram alcançadas sinteticamente^{35,40,41}, (figura 22).

Figura 22 Alcaloides quinolizidínicos mono, di, trii e poliidroxlados obtidos sinteticamente

Apenas três sínteses de diidroxiquinolizidinas foram relatadas até o momento. Marquart et al. descreveram a síntese de **I** e **II**, em nove etapas a partir de um ftalimida de bromobutila⁴² em 0,80% e 0,92% de rendimento total, respectivamente. Posteriormente, o derivado **II**, assim como **III** foram sintetizados por West e Vanecko utilizando um rearranjo [1,2] de Stevens a partir de íldeos de amônio em seis etapas e rendimento global de 17% a partir de Boc-pirrolidina⁴³. Recentemente, foi descrita por Tite et al. uma nova síntese para alcaloides quinolizidínicos diidroxlados⁴⁴, como representado por **IV** na figura 23.

Figura 23 Alcaloides quinolizidínicos diidroxlados previamente sintetizados

A síntese de quinolizidinas diidroxladas será apresentada utilizando-se como exemplo o trabalho descrito por Tite. Para a obtenção de 3,4-diidroxiquinolizidinas, Tite et al. utiliza um *D*-gliceraldeído protegido como material de partida numa síntese enantiomericamente pura realizada em quatro etapas. As etapas-chave da síntese constituem uma reação de Mitsunobu para fechamento de anel e subsequente redução de um anel de piridínio, conforme ilustrado no esquema 4.

Reagentes e condições: (i) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , D-gliceraldeído protegido, -78°C , durante a noite; (ii) HBF_4 (OCH_2CH_3)₂ (1.1equiv), CH_3OH , 20 h, t.a; (iii) PPh_3 (1.1 equiv), DIAD (1.1 equiv), CH_3CN , 24 h, rt; (iv) (a) H_2 , PtO_2 , 1 atm, 22 h; (b) Et_3N ; (v) NaH , BnBr , THF; (vi) H_2 , PdCl_2 , 1 atm, 3 h.

Esquema 4 Rota para a síntese de alcaloides quinolizidínicos dihidroxilados

2 Objetivos

O objetivo deste trabalho de dissertação consiste no desenvolvimento de uma rota sintética, em poucas etapas, para a preparação de alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos diidroxilados a partir de diazocetonas α,β -insaturadas. Considerando este objetivo, o esquema 5 apresenta a retrosíntese proposta nesta dissertação.

Esquema 5 Análise retrosintética proposta para a síntese de indolizidinas e quinolizidinas diidroxiladas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas

A estratégia sintética para a construção dos esqueletos indolizínicos e quinolizidínicos baseia-se na mesma metodologia, iniciando com a reação de olefinação a partir de aminoaldeídos protegidos e um reagente de Horner-Wadsworth-Emmons contendo um grupo diazo. Esta reação fornecerá uma diazocetona α,β -insaturada que, após passar por um Rearranjo de Wolff, será convertida em um intermediário chave da proposta: um éster β,γ -insaturado. Em seguida, após transformações clássicas descritas na literatura como reações de dihidroxilação, hidrogenólise e reação de deslactamização, será possível realizar a síntese de indolizidinas e quinolizidinas dihidroxiladas.

2.1 Justificativa do objetivo

Considerando a importância da síntese de produtos naturais em laboratório, bem como a importância de se desenvolver novas rotas eficientes para a síntese de compostos de interesse, justifica-se o objetivo deste trabalho. O fato de que os compostos aqui apresentados possuem propriedades de interesse biológico quanto à inibição de glicosidases também colabora para o desenvolvimento desta dissertação.

3 Resultados e Discussão

Como mencionado nos objetivos, este trabalho propõe uma nova metodologia para a síntese de alcaloides dihidroxilados. O esquema 5, apresentado nos objetivos, esboça uma metodologia que pode ser aplicada para ambos alcaloides: indolizidínicos, quinolizidínicos e inclusive piperidínicos.

É interessante ressaltar o desafio sintético envolvido na preparação desses compostos. Esqueletos indolizidínicos e quinolizidínicos caracterizam-se por possuir um anel de seis membros (em azul, figura 24), enquanto que em comparação com os alcaloides pirrolizidínicos, por exemplo, é presente um anel de cinco membros (em vermelho na figura 24). Neste sentido, de maneira simples, a preparação do esqueleto pirrolizidínico poderia ser feita a partir do mesmo material de partida (S-prolinal) descrito para o esqueleto indolizidínico, como apresentado no esquema 6. Para esta abordagem, uma simples reação de olefinação poderia ser utilizada como primeira etapa. A partir de um fosfonato comercial (trietilfosfono acetato), seria possível obter o número de carbonos necessários para a construção do esqueleto pirrolizidínico (ou seja, sem a necessidade da extensão da cadeia carbônica).

Figura 24 Esqueletos pirrolizidínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos

A partir da rota sintética proposta no esquema 6, o esqueleto pirrolizidínico, hidroxilado ou não, seria preparado em três ou quatro etapas, a partir de um intermediário comum e de fácil acesso. Entretanto, o aumento de um carbono na cadeia carbônica faz com que a síntese de esqueletos indolizidínicos e quinolizidínicos seja um desafio sintético maior. Neste sentido, uma etapa fundamental seria a extensão da cadeia carbônica. Com esta observação, talvez, se possa mencionar que a homologação de carbonos seja uma etapa chave desta

metodologia. A extensão de cadeia pode ser feita através de uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons a partir de um diazofosfonato, seguida de um rearranjo de Wolff. Recentemente, essa transformação foi demonstrada por nosso grupo de pesquisa⁴⁵.

Esquema 6 Possível rota sintética para o esqueleto pirrolizidínico

Para a rota sintética envolvendo as indolizidinas diidroxiladas, foi proposta uma metodologia a partir do aldeído derivado do aminoácido S-prolina, como apresentado no esquema 7. Este material de partida além de fornecer um dos anéis do alvo proposto (o anel de cinco membros) também é responsável pelo centro esterogênico (na fusão dos dois anéis) do produto final.

Esquema 7 Síntese de indolizidinas poliidroxiladas

Como mencionado anteriormente, a metodologia pode ser estendida para a síntese de quinolizidinas, esquema 8. Neste caso, o material de partida escolhido foi um derivado do ácido pipicolínico, na forma racêmica. Este material de partida é responsável pelo segundo anel de seis membros presente nas quinolizidinas.

Esquema 8 Síntese de quinolidizinas poliidroxiladas

3.1 Reagente de Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons

Para desenvolvimento da rota sintética proposta, primeiramente foi preparado o precursor para a reação de olefinação, etapa inicial tanto para o esqueleto indolizidínico, quanto para o esqueleto quinolizidínico. Neste trabalho, foi proposta a utilização de um diazofosfonato como reagente de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, conforme ilustrado no esquema 9.

Esquema 9 Diazofosfonato como reagente em ambas as sínteses

A preparação do diazofosfonato foi descrita recentemente por nosso grupo de pesquisa.⁴⁶ A síntese foi iniciada com uma reação de hidrólise, em meio básico, a partir do trietilfosfona acetato **1**, um éster comercialmente disponível (esquema 10). Utilizando estas condições o (dietilfosfona) ácido **2** foi obtido com 80% de rendimento sem necessidade de purificação.

Esquema 10 Reação de hidrólise do trietilfosfona acetato

O ácido carboxílico obtido é então ativado na forma de cloreto de ácido¹, seguido da acilação do diazometano para fornecer o diazofosfonato **3**, com 62% de rendimento, conforme ilustrado no esquema 11. O mecanismo para esta transformação⁴⁷ é dado no esquema 12.

Esquema 11 Obtenção do diazofosfonato **3** - reagente de olefinação

Esquema 12 Mecanismo para a formação do diazofosfonato **3**

Fonte: CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. New York: Oxford University Press, 2000. 1536 p.⁴⁷

O intermediário cloreto de ácido é uma espécie bastante instável, hidrolisa facilmente com a umidade do ar. Dessa forma, a acilação do diazometano deve ser realizada imediatamente após a sua síntese⁴⁶ (esquema 11). Além disso, deve-se ter a precaução de utilizar-se um excesso de diazometano em relação ao halogeneto de ácido, pois o ácido (HCl) produzido reagirá por substituição nucleofílica com α -diazocetona formada, fornecendo uma α -clorocetona⁴⁸.

¹ Este cloreto de ácido em específico é bastante instável, hidrolisando facilmente com a umidade do ar.

A ativação do ácido carboxílico é necessária para evitar uma reação de esterificação entre o ácido carboxílico e o diazometano. O mecanismo para tal transformação é apresentado no esquema 13.

Esquema 13 Proposta de mecanismo para a reação de esterificação utilizando diazometano

O diazometano pode ser gerado em laboratório, através da decomposição de *N*-nitro-*N*-alquil derivados de uréias, carbamatos, amidas, sulfonamidas e cetonas, em meio básico (esquema 14a)⁴⁹. O precursor mais utilizado é o Diazald, esquema 14a, o qual foi utilizado em nosso laboratório. O mecanismo⁴⁷ para sua formação está representado no esquema 14b. Devido aos perigos associados ao diazometano, principalmente pela toxicidade e pela característica explosiva, ele deve ser manuseado com cuidado, por exemplo, não utilizando vidrarias com juntas esmerilhadas⁴⁹. Apesar de ser descrito como um reagente tóxico e explosivo⁵⁰, ainda assim continua sendo amplamente empregado devido à sua importância e versatilidade⁵¹. É um reagente altamente reativo e seletivo para a síntese de produtos farmacêuticos e de química fina. Métodos para sua *geração in-situ* em reatores de fluxo contínuo têm sido desenvolvidos para aplicações industriais^{52,53}.

O reagente diazofosfonato foi utilizado na primeira etapa da rota sintética proposta, em ambas as sínteses. Em um primeiro momento dessa discussão, serão apresentados os resultados referentes ao esqueleto indolizidínico.

Esquema 14 a) Precusores de diazometano b) mecanismo para sua formação.

Fonte: CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. New York: Oxford University Press, 2000. 1536 p.⁴⁷

3.2 Rota para a síntese da indolizidina diidroxilada

O esquema 15 apresenta a rota proposta para a obtenção das indolizidinas diidroxiladas.

Esquema 15 Rota para a síntese das indolizidinas diidroxiladas

3.2.1 Preparação do *N*-Cbz-Prolinal

De acordo com a rota proposta no esquema 15, o aminoaldeído precursor deve conter um grupo de proteção no nitrogênio. O uso do grupo protetor se faz necessário para evitar reações laterais indesejadas, como por exemplo, a oxidação do grupo amino ou a atuação do átomo de nitrogênio como nucleófilo. Vários são os grupos utilizados para proteção de aminas, podendo ser na forma de amidas, carbamatos ou sulfonamidas, conforme ilustrado na figura 25. Cada um desses grupos possuem diferentes estabilidades e podem ser utilizados de acordo com o substrato e as condições reacionais na qual a molécula é submetida.

Figura 25 Exemplos de grupos de proteção para aminas

A utilização de grupos de proteção é uma medida necessária para muitas rotas sintéticas. Entretanto, sua utilização aumenta em duas etapas a rota proposta, sendo uma para proteção e outra para sua remoção. Na abordagem descrita neste trabalho, foi escolhido o grupo Cbz (benzil carbamato) como protetor do grupo funcional amino. Além de possuir boa tolerância frente condições básicas, pode ser removido facilmente através de condições de hidrogenação. Neste trabalho, durante a etapa de hidrogenólise, almeja-se que a condição reacional promova tanto a

remoção do grupo Cbz quanto a reação intramolecular de ciclização. Estas duas etapas ocorriam de forma *one-pot*², reduzindo assim, uma etapa na rota sintética.

O grupo de proteção Cbz transforma o grupo amino em carbamato. Nesta forma, o par de elétrons do átomo de nitrogênio é deslocalizado (como apresentado na figura 26a). Na forma de carbamato, a capacidade de rotação livre da ligação N-C (C=O) confere isômeros rotacionais (rotâmeros) à estrutura, como apresentado na figura 26b. Este efeito pode ser observado através de técnicas de RMN, em que é possível constatar o alargamento ou mesmo a duplicação de alguns sinais. O aumento da temperatura influencia na velocidade de rotação das ligações, dessa forma, são observados os sinais médios no espectro de RMN e o resultado é obtido como se houvesse apenas um isômero. Cabe mencionar que para a variação de temperatura nas análises de RMN é necessário utilizar equipamentos que possuam controladores de temperatura. Durante o desenvolvimento deste trabalho, houve limitações para obter aquisições neste tipo de equipamento. Dessa forma, os espectros foram obtidos na temperatura padrão, entre 20-25°C.

Figura 26 a) Formas de ressonância para os derivados carbamato. b) Equilíbrio entre os isômeros rotacionais

² duas ou mais reações que ocorrem dentro do mesmo meio reacional.

O aminoaldeído **6** protegido com Cbz foi preparado através de uma sequência de reações já descritas na literatura^{54–56}. Iniciando pela proteção do grupo amino, seguida de redução do ácido carboxílico **4** ao álcool correspondente **5**, com posterior reação de oxidação (como descrito no esquema 16).

Esquema 16 Preparação do *N*-Cbz-*S*-prolinal

Na etapa de redução do ácido carboxílico **4**, borana *in situ* é gerada a partir de NaBH_4 (boroidreto de sódio) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (trifluoreto de boro eterado)⁵⁷, de acordo com a equação 1.

Em todas as etapas de preparação do aldeído, ocorre o consumo total dos reagentes sem a formação de subprodutos. Dessa forma, a partir das transformações descritas, o *N*-Cbz-*S*-prolinal **6** é obtido sem que nenhuma etapa de purificação seja necessária. O aminoaldeído fornece o centro estereogênico do produto final (H na junção dos anéis) e todos os cuidados devem ser tomados para evitar a epimerização do H α . Desse modo, foi realizado um estudo para determinação da pureza óptica deste material fazendo o uso da medida de rotação óptica, $[\alpha]_D^{20}$. O valor obtido, $-82,7$ (c 1,0, CHCl_3), está de acordo com o valor descrito na literatura⁵⁸, $-83,1$ (c 1,0, CHCl_3).

3.2.2 Formação da ligação C-C: preparação da diazocetona α,β -insaturada 10

Após obter o aldeído **6**, este foi submetido à primeira etapa da rota sintética proposta: a reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com o fosfonato **3** fornecendo uma diazocetona α,β -insaturada. Além de permitir a formação da ligação C-C formando uma olefina, a qual pode ser funcionalizada de diversas formas, esta reação mantém o grupamento diazocarbonílico, o qual possui função para o rearranjo de Wolff.

Compostos diazocarbonílicos insaturados, assim como a diazocetona α,β -insaturada proposta nesse trabalho, apesar de extremamente promissores como intermediários em síntese, são de uso bastante limitado, (poucos relatos na literatura)^{59–70}. Por outro lado, as diazocetonas *saturadas* são bem mais fáceis de serem preparadas, o que justifica o vasto relato destes compostos na literatura (milhares de trabalhos). Tal fato se deve à dificuldade na preparação das diazocetonas α,β -insaturadas pelos métodos usuais (acilação com diazometano na presença de cloretos de acila e anidridos mistos)^{51,71–74}. O diazometano reage paralelamente através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com a dupla ligação, levando a formação de uma pirazolina⁷⁵. Esta reação indesejada está exemplificada na reação do diazometano com o cloreto de cinamoila (**7**), produzindo a pirazolina **8**, que espontaneamente tautomeriza formando a pirazolina isomérica **9**, (Esquema 17)⁴⁹.

Esquema 17 Formação de diazo pirazolinas a partir de olefinas

Considerando a grande diversidade de transformações que os compostos diazocarbonílicos insaturados podem propiciar, métodos que forneçam estes

substratos de forma eficiente e com vasta diversidade estrutural são muito importantes. Recentemente, foi relatado por nosso grupo de pesquisa⁴⁶ um novo método para a síntese das raras e promissoras diazocetonas α,β -insaturadas. Esta metodologia foi aplicada neste trabalho, fazendo o uso do diazofosfonato **3** descrito na sessão 3.1 e do aldeído *N*-Cbz-S-prolinal **6**. A reação fornece a diazocetona α,β -insaturada **10** com 67% de rendimento, segundo esquema 18. Esta etapa da rota sintética poderia ser considerada como crítica. Alguns aminoaldeídos possuem baixa estabilidade e uma boa possibilidade de epimerização, devido a acidez do H α a carbonila. As condições reacionais dessa etapa, meio básico, poderiam levar a epimerização, ainda que parcial, do centro estereogênico do aldeído. Essa possibilidade foi cuidadosamente analisada recentemente por nosso grupo de pesquisa⁴⁵. Estudos de cromatografia líquida empregando coluna quiral mostraram que não ocorre epimerização do centro assimétrico nas condições reacionais aplicadas.

Esquema 18 Reação de HWE, obtendo a diazocetona α,β -insaturada **10**

Outro ponto interessante a ser destacado neste momento é a seletividade *E/Z* da dupla ligação do produto formado. Neste caso, nas condições realizadas a partir do diazofosfonato **3**, observa-se unicamente a formação do produto *E*, como pode ser observado no espectro da figura 27. O valor de 15,3 Hz para a constante de acoplamento entre os hidrogênios do sistema α,β -insaturado confirma esta geometria para **10**, como pode ser notado na ampliação da região entre 5,55-6,95 ppm da figura 28. Os sinais dos núcleos de hidrogênio olefínicos se apresentam em 6,68 e entre 5,89-6,12 ppm. É possível visualizar uma duplicação de sinais para o

hidrogênio olefínico α -carbonila Hc (dois dubletos), a qual é justificada pela presença de isômeros rotacionais (devido a presença do grupo Cbz).

Figura 27 Espectro de RMN ^1H obtido para a diazocetona 10, mistura de rotâmeros em CDCl_3 , 200 MHz

Figura 28 Expansão da região 5,55-6,95 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN ^1H da diazocetona 10

Esta estereosseletividade nas reações de Horner-Wadsworth-Emmons pode ser justificada por fatores cinéticos e termodinâmicos, os quais controlam a formação dos adutos *cis* e *trans*. Para entender um pouco melhor esta seletividade, o mecanismo para a reação de HWE é descrito no esquema 19⁷⁶. A formação predominante das olefinas *trans*, no caso dos reagentes dialquilfosfonoacetatos, pode ser explicada por fatores termodinâmicos. A adição do carbânion fosfonato à carbonila do aldeído ocorre de forma reversível, sendo a etapa que fornece o fosfato e a olefina (cicloversão [2+2]) a etapa determinante da reação. Neste caso, o produto depende apenas da estabilidade termodinâmica, sendo a formação da olefina *E* preferencial devido a menor repulsão estérica dos substituintes.

Esquema 19 Mecanismo para a reação de HWE

Fonte: Adaptado de KURTI, L.; CZAKO, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**. New York: Academic Press, 2005. 864 p.⁷⁶

Para uma questão de comparação, 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 de Still-Gennari⁷⁷ [bis(trifluoroetil)fosfonoacetatos] e fosfonatos de Ando⁷⁸

(diarilfosfonoacetatos). Estes fosfonatos (*Z*)-seletivos tornam a formação do aduto *cis* um intermediário irreversível (Esquema 20). Neste caso, a etapa determinante da reação será a adição do carbânion fosfonato. O ataque na face menos impedida do aldeído rapidamente leva à decomposição da oxofosfetana para olefinas *cis*, como demonstrado no esquema 20. O produto de uma reação irreversível depende apenas de velocidades relativas. Deste modo, essas reações estão sobre o controle cinético.

Esquema 20 Mecanismo de HWE - Formação de olefinas *Z*

Fonte: Adaptado de KURTI, L.; CZAKO, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**. New York: Academic Press, 2005. 864 p.⁷⁶

As diazocetonas apresentam bandas características nos espectros na região do infravermelho respectivas ao estiramento da ligação C=N=N. A banda se apresenta na região de 2106 cm⁻¹, e pode ser observada na figura 29 do espectro obtido para a diazocetona **10**. Após a obtenção da diazocetona α,β -insaturada **10**, esta molécula foi submetida ao rearranjo de Wolff.

Figura 29 Espectro vibracional na região do IV para a diazocetona 10 (filme líquido sobre janela de Si)

3.2.3 Rearranjo de Wolff – obtenção do éster β,γ -insaturado 11

O rearranjo de Wolff consiste na conversão das diazocetonas em cetenos e produtos derivados de cetenos. O rearranjo é a etapa chave na reação de homologação de Arndt-Eistert, a qual leva o aumento de um carbono na cadeia de um ácido carboxílico, como demonstrado na figura 30.

Figura 30 Homologação de Arndt-Eistert.

O rearranjo de Wolff pode ser promovido através do aquecimento de α -diazocetonas com sais de prata⁷⁹, ou sua exposição à luz⁸⁰, o qual leva à extrusão de nitrogênio e migração 1,2 do grupo α -carbonila. Com a saída do grupo N_2 , ocorre a formação de um intermediário ceteno, (figura 31). A extrusão do nitrogênio é favorecida por fatores entrópicos, liberação gasosa (aumentando a entropia do sistema) e por fatores entálpicos (formação de uma molécula termodinamicamente estável - N_2). Esse mecanismo pode ocorrer de forma concertada, ou passando pela formação de um intermediário α -cetocarbeno⁸⁰. O ceteno formado é uma espécie bastante reativa, podendo ser capturado por reações de cicloadição ou pelo ataque de um nucleófilo.

Figura 31 Mecanismo do rearranjo de Wolff

O rearranjo de Wolff a partir de diazocetonas α,β -insaturadas foi descrito recentemente por nosso grupo de pesquisa⁴⁵. Neste estudo, foram testadas diferentes condições térmicas, fazendo o uso de catalisadores de prata e de condições fotoquímicas. O processo fotoiniciado demonstrou rendimentos quantitativos, sem a necessidade de purificação. Além disso, o processo fotoquímico dispensa a utilização dos catalisadores de prata, os quais possuem alto custo. Dessa forma, neste trabalho, foram aplicadas as mesmas condições já estudadas por nosso grupo de pesquisa. O esquema 21 resume as condições necessárias para o Rearranjo de Wolff fotoquímico. A diazocetona é dissolvida em metanol (o qual irá capturar o ceteno formado) e então exposta à luz branca. Após 4 horas de

exposição, é possível observar a conversão total da diazocetona **10** no éster β,γ -insaturado **11**, obtido com 97% de rendimento. Sua caracterização foi feita através de técnicas espectroscópicas e espectrométricas.

Esquema 21 Rearranjo de wolff a partir da diazocetona **10**

Pela análise do espectro de RMN de ^1H de **11**, foi possível constatar a presença da metoxila através de um singlete com integral para três hidrogênios, em 3,66 ppm e a presença do grupo CH_2 α -carbonila em 3,04 ppm. Dados de espectrometria de massas são concordantes com o produto **11**.

O intermediário **11** (esquema 21) possui todos os átomos de carbono necessários para a construção do esqueleto indolizidínico, bem como todas as funcionalidades desejadas para proporcionar indolizidinas poliidroxiladas. As etapas seguintes, reação de dihidroxilação bem como as duas últimas etapas, ciclização e redução da carbonila, apesar de serem reações clássicas amplamente descritas na literatura, são inéditas para os substratos utilizados. A funcionalização da dupla ligação em **11** através de reações de dihidroxilação ou epoxidação/abertura de epóxido será discutida a seguir.

3.2.4 Funcionalização da dupla ligação - reação de dihidroxilação e epoxidação

A funcionalização do intermediário avançado β,γ -insaturado **11** pode ser realizada de diversas formas, como por exemplo, através de reações de dihidroxilação ou de epoxidação/abertura de epóxido. A escolha deve ser feita de acordo com a estereoquímica desejada para as hidroxilas (*cis* ou *trans*) no produto final. Reações de dihidroxilação utilizando tetróxido de ósmio como catalisador são conhecidas por fornecerem produtos com geometria *cis* entre as hidroxilas

formadas, enquanto que epoxidações seguidas de abertura levam a produtos com geometria *trans*. Neste trabalho, a funcionalização da dupla ligação foi primeiramente investigada através da diidroxilação Upjohn⁸¹, utilizando quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio (OsO_4).

3.2.4.1 Diidroxilação Upjohn

O mecanismo desta reação consiste na adição 1,3-dipolar do tetróxido de ósmio à dupla ligação, de forma *syn*, formando um derivado éter monomérico de ósmio que em seguida sofre hidrólise. O aditivo *N*-óxido de *N*-metilmorfolina atua como re-oxidante, ou seja, promove a oxidação da forma reduzida do ósmio, reintegrando-o ao ciclo catalítico. O mecanismo está descrito no esquema 22.

Esquema 22 Mecanismo para a reação de diidroxilação com tetróxido de ósmio

A etapa chave dessa reação é a cicloadição do OsO_4 à olefina. Existe uma certa especulação em relação ao mecanismo⁸², como mostrado no esquema 23. Dados experimentais indicam que o mecanismo se passa por uma cicloadição [2+2] seguida de uma expansão do ciclo formado, enquanto que cálculos quânticos teóricos indicam que uma cicloadição [3+2], (cicloadição 1,3-dipolar), é energeticamente mais favorável⁸². Ainda que exista certa especulação, o mecanismo mais descrito é a cicloadição 1,3-dipolar.

Esquema 23 Cicloadição [3+2] vs [2+2]

As condições experimentais aplicadas para a diidroxilação com tetróxido de ósmio para o éster **11** são apresentadas no esquema 24. O intermediário **12** não foi detectado após o término da reação, e provavelmente passe por uma reação intramolecular de ciclização para levar a lactona de cinco membros **13**.

Esquema 24 Reação de diidroxilação no éster **11** com tetróxido de Ósmio

Nessas condições reacionais, foi observado o completo consumo do material de partida e a formação de dois diastereoisômeros, com razão de 20:1, a qual foi

verificada através de análises de CG-MS (cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas), figura 32. Os isômeros foram facilmente separados por cromatografia *flash*, confirmando a razão diastereoisomérica de 20:1, obtendo-se o produto de diidroxilação majoritário **13** em 66% de rendimento. Ambos os produtos diidroxilados (diastereoisômeros majoritário e minoritário) foram caracterizados na forma de lactona. Cabe ressaltar que a estereoquímica dos produtos foi confirmada após a realização da última etapa da rota proposta. Os dados referentes ao produto final foram comparados aos dados previamente estudados e descritos na literatura, determinando assim a estereoquímica proposta para a lactona **13**. Os espectros de massas bem como os espectros de RMN ^{13}C para os dois diastereoisômeros são apresentados nas figuras 33 e 34, respectivamente.

Figura 32 Cromatograma obtido através de análise por CG-MS para a mistura de lactamas

Figura 33 Espectro de massas para as lactonas

Figura 34 Espectro de RMN ^{13}C para os produtos de dihidroxilação majoritário 13 e minoritário

A partir da reação de dihidroxilação Upjohn verificou-se uma diastereosseletividade de 20:1 para a formação dos diastereoisômeros. Foi observado experimentalmente um ataque preferencial pela face α da olefina, conforme ilustrado na figura 35.

Figura 35 Modos de ataque do tetróxido de ósmio a olefina

Para tentar entender um pouco melhor a seletividade encontrada para a reação de diidroxilação foi realizado um cálculo de otimização de geometria de forma a se encontrar a estrutura de menor energia para a molécula **11**³. O cálculo foi realizado através de método *ab initio* MP2 e função de base LANL2DZ, em pacote de programas GAUSSIAN 03. A palavra chave *density=current* também foi utilizada de maneira a fornecer como parâmetro de cálculo as densidades relaxadas calculadas pelo método MP2. As coordenadas cartesianas obtidas com a otimização são mostradas nos anexos. Os dados cartesianos foram plotados no programa ChemDraw3D Ultra 12.0, de forma a obter a figura 36. Interessantemente, através dos cálculos teóricos observa-se que a face α está sendo bloqueada pelo grupo metoxila e pelo grupo volumoso anel benzênico pertencente ao Cbz, ficando evidente a maior disponibilidade da face β frente ao ataque do tetróxido de ósmio. Este resultado não está de acordo com a observação experimental, uma vez que o produto formado é justificado pelo ataque pela face α da olefina. Cálculos teóricos envolvendo o estado de transição poderiam gerar dados mais precisos para um melhor entendimento da diastereosseletividade observada. Este estudo forneceria informações sobre a preferência de ataque através de dados como valores de energia livre e distância de ligação C-O. Neste sentido, os estudos foram iniciados, mas devido à dificuldade em se realizar cálculos de estado de transição, principalmente com elementos pesados como o ósmio, estes resultados não foram concluídos até o momento.

³ Estudo teórico estruturado pelo mestrando Tiago Quevedo Teodoro sob orientação do Prof. Dr. Roberto Luiz Andrade Haiduke. O trabalho foi realizado em parceria com o grupo de Química Quântica do Departamento de Físico-Química no Instituto de Química de São Carlos.

Figura 36 Geometria otimizada através de cálculos teóricos *ab initio* para 11

Analisando o espectro de RMN de ^1H (figura 37), não foi possível detectar hidrogênios olefínicos. Além disso, a ausência de um singlete integrando para três

núcleos, nas proximidades de 3,5 ppm, indicam que o produto após dihidroxilado, de fato passa por uma ciclização intramolecular formando uma lactona, conforme descrito no esquema 24. Além disso, através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho (figura 38), foi possível observar a formação de duas carbonilas, uma em 1774 cm^{-1} e outra em 1676 cm^{-1} . As vibrações $\text{C}=\text{O}$ de lactonas de cinco membros absorvem em aproximadamente 1770 cm^{-1} , enquanto que carbonilas de éster absorvem na região de $1735\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$. Estes dados corroboram com a formação da lactama após ciclização intramolecular. Outras caracterizações foram feitas através de espectrometria de massas obtendo-se dados concordantes com o produto proposto.

Figura 37 Espectro de RMN ^1H para a lactona 13

Figura 38 Espectro de IV para o composto 13

3.2.4.2 Diidroxilação com Osmato de Potássio

O catalisador tetróxido de ósmio, apesar de ser amplamente utilizado para fins de diidroxilação é um oxidante que possui toxicidade e deve ser manuseado com cautela. Nesse sentido, o reagente osmato de potássio pode ser utilizado como alternativa em reações de diidroxilação^{83,84}. Este oxidante possui a vantagem de ser um sólido estável, ao contrário do tetróxido de ósmio que é um reagente volátil. Os estudos de diidroxilação utilizando osmato de potássio como catalisador foram realizados visando melhores rendimentos e razões diastereoisoméricas.

As condições reacionais aplicadas no substrato **11** são basicamente as mesmas utilizadas com OsO₄, fazendo o uso de 0,05 mol% de K₂OsO₄, NMO e acetona/água 1:1 em temperatura ambiente⁸³. Após 48 h de reação não foi possível observar o total consumo da olefina. Além disso, foi constatado a formação de três

produtos, os quais foram separados por cromatografia *flash* e analisados por CG-MS. O esquema 25 ilustra os resultados obtidos a partir dessa reação.

Esquema 25 Produtos de diidroxilação formados a partir da reação com Osmato de Potássio.

Dos três produtos formados, dois foram comparados por R_f , condizendo com as lactonas anteriormente caracterizadas utilizando OsO_4 como catalisador. Dessa forma, foi suposto que o produto intermediário observado por CCD (esquema 25) poderia ser a mistura de diastereoisômeros do diol não ciclizado. Ainda que fosse esperado que o produto contendo as duas hidroxilas livres demonstrasse maior polaridade que as lactonas, a ideia não foi descartada. A hipótese foi confirmada através das análises dos cromatogramas obtidos através da técnica de CG-MS, (figura 39). Para as amostras de $R_f = 0,50$ e $0,15$, o cromatograma de fato apresentou um pico com o mesmo tempo de retenção (realizado no mesmo método) e mesmo padrão de fragmentação observado para os produtos obtidos na reação com OsO_4 . Interessantemente, quando se analisou o cromatograma referente ao produto de $R_f = 0,20$, foi possível observar quatro picos (dois referentes às lactonas e dois referentes aos produtos não ciclizados), como demonstrado na figura 39. No

espectro de massas, foi possível observar os picos de m/z 305 (lactonas) e m/z 337 (produto diol não ciclizado).

Figura 39 Cromatograma referente ao produto bruto da diidroxilação com osmato de potássio

A partir da análise desses dados, de fato ocorre a formação dos dois diastereoisômeros referentes ao produto diol. Entretanto, provavelmente este intermediário é parcialmente levado à lactona durante a passagem pela coluna cromatográfica. Considerando o rendimento obtido, a diidroxilação com osmato de potássio não demonstrou melhoras significativas em relação à reação com tetróxido de ósmio. Ainda que ambos os produtos (ciclizado ou diol livre) possam ser levados à lactona (reação seguinte), a razão diastereoisomérica obtida através da diidroxilação com osmato de potássio também demonstrou ser desvantajosa (2,5:1). Dessa forma, considerando-se o rendimento, a razão e a quantidade de produtos formados durante a reação, os quais necessitam ser totalmente caracterizados, considerou-se a diidroxilação Upjohn mais vantajosa para a rota sintética proposta.

Considerando o interesse na obtenção majoritária do outro diastereoisômero de diidroxilação, foram realizados estudos de diidroxilação assimétrica de Sharpless, os quais serão discutidos no tópico a seguir.

3.2.4.3 Diidroxilação de Sharpless

A diidroxilação de Sharpless é utilizada na preparação enantiosseletiva de 1,2-dióis a partir de olefinas proquirais^{85,86}. Este procedimento é realizado com um catalisador de ósmio e um oxidante estequiométrico [ex. $K_3Fe(CN)_6$ ou N-metilmorfolina-N-óxido (NMO)], na presença de ligantes quirais [(DHQD)₂PHAL (DHQ)₂PHAL]⁸⁷. Estes reagentes estão disponíveis comercialmente como misturas estáveis chamadas AD-mix- α e AD-mix- β ⁴, como representado na figura 40.

Figura 40 Reagentes componentes da mistura AD-Mix- α e β

Fonte: KATSUKI, T. **Asymmetric oxidation reactions** : a practical approach in chemistry. Oxford; New York: Oxford University Press, 2001. 264 p.⁸⁷

⁴ AD = *asymmetric dihydroxylation*

A seletividade da reação de dihidroxilação de Sharpless é prevista através de um "modelo mnemônico", conforme ilustrado no esquema 26. As exceções a este modelo são muito raras.

Esquema 26 Modelo mnemônico para prever a seletividade da reação assimétrica de dihidroxilação de Sharpless

Fonte: Adaptado de KATSUKI, T. **Asymmetric oxidation reactions** : a practical approach in chemistry. Oxford; New York: Oxford University Press, 2001. 264 p.⁸⁷

Primeiramente, foi realizada uma tentativa utilizando os reagentes comerciais AD-mix- α e AD-mix- β . As condições estão resumidas no esquema 27. Após 10 h de reação termostaticando a temperatura em 0°C, não foi observada a formação de produtos. A reação foi então mantida à temperatura ambiente por mais 48 h e após este período a análise por CCD revelou a olefina ainda intacta, sem nenhuma evidência de produtos sendo formados. As misturas comerciais de AD-Mix α e β contêm 0,07 mol% do reagentes catalisador Osmato de Potássio. É descrito que algumas dihidroxilações de Sharpless, partindo de substratos menos reativos, necessitam de maior temperatura (25°C) e maior quantidade de catalisador para efetividade da reação⁸⁷. Dessa forma, realizou-se uma segunda tentativa fazendo o uso de uma mistura sintetizada no laboratório contendo 1 mol% de K₂OsO₂. Entretanto, foi constatado o mesmo padrão reacional observado para a mistura comercial. A dihidroxilação assimétrica de Sharpless, com os reagentes de AD-mix- α e AD-mix- β para ambas as quantidades de osmato de potássio (0,07 e 1 mol %)

podem provavelmente estar limitadas ao elevado impedimento estérico entre o volumoso ligante do catalisador e o grupo protetor do substrato⁸⁸.

As possibilidades que estavam disponíveis durante a realização deste trabalho de dissertação, para realizar a adição *syn* de hidroxilas a uma olefina, foram testadas fazendo o uso dos oxidantes tetróxido de ósmio e osmato de potássio; e da versão assimétrica de dihidroxilação de Sharpless. Entretanto, nessa concepção, a reação que melhor apresentou desempenho foi a dihidroxilação Upjohn.

Esquema 27 Condições testadas para a dihidroxilação de Sharpless

3.2.4.4 Epoxidação/Abertura

Visando a síntese de diferentes indolizidinas poliidroxiladas, foi proposta uma reação de epoxidação, seguida de abertura em meio aquoso, de forma a proporcionar dióis com geometria *trans* das hidroxilas formadas, como ilustrado no esquema 28.

Esquema 28 Reação de epoxidação/abertura de forma a propiciar diferentes indolizidinas.

As reações de epoxidação a partir da olefina **11** foram estudadas previamente em nosso laboratório de pesquisa⁸⁹. As condições estão resumidas no esquema 29.

Esquema 29 Reação de epoxidação a partir do intermediário **11**

Estudos realizados em nosso grupo demonstraram que a reação de abertura a partir do epóxido **14** em meio básico propicia a formação do produto de eliminação, formando um álcool alílico⁸⁹. Dessa forma, foi proposta a realização da reação de abertura em meio ácido. Uma vez que o grupamento de proteção Cbz pode ser removido em condições ácidas, deve-se ter o cuidado de utilizar condições mais brandas. Uma primeira tentativa foi realizada segundo precedente na literatura.⁹⁰ Neste caso, o autor realiza uma reação de epoxidação com *m*CPBA e o ácido formado durante esta reação é de força suficiente para abrir o epóxido e promover o ataque nucleofílico da água. As condições reacionais estão resumidas no esquema 30. Após o consumo total da olefina, adicionou-se água e manteve-se a reação em refluxo durante 24 h. Após este período, a análise por CCD não demonstrou qualquer evidência de produto sendo formado, revelando o epóxido

ainda sem reagir. Foi testada uma segunda condição para reação de abertura de epóxido utilizando água e ácido sulfúrico em refluxo^{91,92}. Entretanto, antes mesmo do refluxo ser iniciado foi observada a degradação do produto (remoção do grupo Cbz). Outras condições devem ser testadas na tentativa de se obter os produtos de abertura de epóxido. A rota sintética foi seguida para a etapa de ciclização após a síntese do produto diidroxilado obtido através da reação de dihidroxilação Upjohn.

Esquema 30 Tentativas de reação de epoxidação seguida de abertura

3.2.5 Reação de ciclização

Realizada a etapa de funcionalização da dupla ligação em **11**, a qual foi obtida com maior rendimento e boa razão diastereoisomérica utilizando a dihidroxilação com tetróxido de ósmio, a lactona majoritária **13** isolada foi submetida a próxima etapa da rota sintética proposta, a reação de ciclização. Esta etapa consiste na reação de hidrogenólise catalisada em paládio Pd-C sob atmosfera de hidrogênio utilizando metanol como solvente⁹³, conforme demonstrado no esquema 31. A lactama **15** foi obtida com 94% sem a necessidade de purificação por cromatografia *flash*.

Esquema 31 Condições reacionais para a etapa de hidrogenólise

Conforme destacado anteriormente, devido às condições pela qual essa reação é submetida foi justificada a escolha do grupo de proteção do nitrogênio. Esta etapa, além de prover a remoção do Cbz, também promove uma ciclização intramolecular levando a lactama **15**, conforme descrito na proposta de mecanismo do esquema 32 abaixo.

Esquema 32 Mecanismo para a remoção do grupo protetor Cbz seguida de ciclização

Os espectros de RMN 1H e de ^{13}C , bem como a expansão para a lactama **15** são apresentados na figura 41 e 42a. Não foi detectada a presença de hidrogênios aromáticos e nem o característico sinal do CH_2 benzílico. Através do espectro de RMN ^{13}C , é possível verificar apenas um sinal de carbonila, o que está condizente com a estrutura esperada. O espectro de infravermelho, figura 42b, confirmou a estrutura proposta apresentando uma banda de estiramento $C=O$ em 1608 cm^{-1} , bastante característico para lactamas. A molécula foi ainda caracterizada por espectrometria de massas de alta resolução apresentando resultados condizentes com a estrutura proposta. Após a reação de ciclização, o produto obtido foi submetido a próxima etapa da síntese, na qual foram testadas condições de redução com $LiAlH_4$ ou borana para se obter o indolizidinol diidroxilado proposto neste trabalho.

Figura 41 Espectro de RMN ^1H e de ^{13}C para a lactama 15 (MeOH, 400 MHz)

Figura 42 a) Expansão do espectro de RMN ^1H para a lactama 15 b) expansão do espectro de IV

3.2.6 Reação de Redução da Lactama

A etapa de redução da lactama é a última reação da rota proposta. Neste estudo, foram testados protocolos clássicos de redução⁹⁴, utilizando por exemplo, LiAlH_4 , (esquema 33).

Esquema 33 Redução da lactama utilizando LiAlH_4

Em um primeiro teste realizado com pouca quantidade (10,0 mg) da lactama **15**, foi possível obter a indolizidina **16**. Entretanto, ao realizar a caracterização, foi possível observar impurezas juntamente ao produto **16**. Repetindo a reação com maior quantidade de **15**, não foi possível constatar o total consumo da lactama como havia sido observado em um primeiro momento. Foram realizadas mais duas tentativas mudando o modo de adição do LiAlH_4 , testando adicioná-lo como um sólido, também sem sucesso. Dessa forma, optou-se por realizar a redução utilizando Borana⁹⁵, (esquema 34).

Esquema 34 Redução da amida **15** na presença de Borana

Utilizando-se este protocolo experimental, foi possível obter a indolizidina **16** com 71% de rendimento após purificação em resina de troca iônica (Dowex50). A indolizidina diidroxilada foi caracterizada e confirmada. Seus dados foram comparados com a literatura previamente descrita por Koskinen³⁸. O espectro de

RMN ^1H bem como as expansões são ilustradas no esquema 35. Os sinais observados estão de acordo com a literatura, conforme descritos na tabela 1. O espectro de ^{13}C para **16** está apresentado no esquema 36.

Esquema 35 Espectro de RMN ^1H e expansão para a indolizidina **16**

Tabela 1 Comparação entre os dados de RMN ^1H obtidos para **16** e os descritos na literatura.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Obtido	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) literatura ³⁸
3,54 (bs, 2H)	-
3.44 (ddd, $J = 11.3, 8.6, 5.1$ Hz, 1H)	3.47 (ddd, $J = 11.4, 8.6, 5.1$ Hz, 1H)
3.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H)	3.28 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H)
3.09 (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H)	3.08 (dt, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H)
3.04 (ddd, $J = 11.4, 4.6, 2.3$ Hz, 1H)	3.04 (ddd, $J = 11.4, 4.6, 2.3$ Hz, 1H)
2.30 – 1.53 (m, 9H)	2.30 – 1.40 (m, 9H)

Esquema 36 Espectro de RMN ^{13}C e expansão para a molécula 16

O espectro de RMN ^{13}C da indolizidina **16** está de acordo com os dados descritos por Koskinen³⁸. Neste trabalho, a estereoquímica absoluta foi determinada por difração de raio-X de monocristal. A tabela 2 apresenta a comparação entre os valores de deslocamento químico obtidos e os descritos na literatura³⁸. Cabe ressaltar, que apesar de terem sido realizadas medidas de rotação óptica para a molécula ($[\alpha_D] = -21.5$ (c 1.00, CHCl_3)), essa informação não é descrita na literatura.

Tabela 2 Comparação entre os valores de deslocamento obtidos e os valores descritos na literatura para
16

RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) obtido	RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) literatura ³⁸
77,8	78,7
74,5	74,9
67,7	67,6
53,3	53,3
49,5	49,5
32,2	32,5
28,1	28,2
21,9	22,1

Nesta primeira etapa de discussão foram apresentados os dados relevantes para a síntese da 1,6-didesoxi-epi-castanospermina. Cabe mencionar que a estratégia aqui apresentada constitui a mais curta abordagem levando em consideração equivalentes matérias-primas com relação ao preço e acessibilidade. Ressalta-se que a rota apresentada neste trabalho possui metade do número de etapas comparada à rota descrita na literatura. A indolizidina diidroxilada foi obtida em apenas 5 etapas (a partir do Cbz-S-prolinal), enquanto que a rota proposta por Koskinen³⁸ apresenta 10 etapas.

Tendo em vista o sucesso na preparação da indolizidina através da rota proposta, na discussão a seguir, será demonstrado o uso da mesma metodologia descrita para se obter quinolizidinas diidroxiladas.

3.3 Rota para a síntese da quinolizidina diidroxilada

A rota sintética proposta para a obtenção das quinolizidinas poliidroxiladas é apresentada no esquema 37.

Esquema 37 Rota sintética para as quinolizidinas poliidroxiladas

3.3.1 Preparação do *N*-Cbz-Pipecolinal

Para preparar o aldeído necessário para a construção do segundo anel de seis membros presente na estrutura das quinolizidinas foi proposta uma sequência de proteção, redução e oxidação^{96,97} semelhantes às utilizadas para a preparação do *N*-Cbz-prolinal. Neste caso, entretanto, o material de partida utilizado é uma mistura racêmica do (±)ácido pipecolínico. A rota utilizada para a preparação de **19** é apresentada no esquema 38. Na etapa de redução, após duas tentativas insatisfatórias utilizando-se as mesmas condições empregadas para o prolinal (boroidreto de sódio e trifluoreto de boro), foi utilizada uma metodologia empregando borana⁹⁷. O aldeído **19**, obtido através de uma sequência de reações de proteção

17, redução **18**, e oxidação **19**, foi caracterizado e os dados estão de acordo com os reportados na literatura⁹⁸.

Esquema 38 Rota para a preparação do *N*-Cbz-pipecolinal

3.3.2 Formação da ligação C-C: preparação da diazocetona α,β -insaturada **20**

Como apresentando anteriormente, para a preparação da diazocetona α,β -insaturada foi empregado o mesmo reagente de HWE utilizado na rota sintética descrita na primeira etapa da discussão. A reação de olefinação entre o aldeído **19** e o diazofosfonato **3** levou ao produto desejado **20**, conforme ilustrado no esquema 39. As condições reacionais aplicadas nesta etapa foram levemente modificadas, utilizando-se por exemplo, metade da concentração da solução de aldeído a qual estava resfriada a 0°C no momento da adição. Além disso, a reação foi finalizada em -30°C, não sendo observados subprodutos. Dessa forma, a diazocetona **20** foi obtida com 91% de rendimento após uma rápida filtração em sílica para remoção do excesso de diazofosfonato na origem do sistema.

Esquema 39 Obtenção da diazocetona **20** a partir da reação de olefinação de HWE

O espectro de RMN ^1H confirmou a formação do produto desejado **20** e a formação exclusiva do isômero *E*. O espectro está representado na figura 43 abaixo.

Figura 43 Espectro de RMN ^1H para a diazocetona **20**

A partir do espectro de RMN ^1H foram observados os sinais característicos para a diazocetona α,β -insaturada **20**, dentre eles, os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (H_a), os benzílicos (H_e) e os sinais dos núcleos olefínicos (H_b e H_c). A figura 44a representa a expansão para esta região. É possível notar um duplo dubleto em 6,78 ppm referente ao H_b na posição β à carbonila. Esta multiplicidade se deve ao acoplamento vicinal com o H_c e ao acoplamento com o H_f. O dubleto em 5,91 ppm é atribuído ao H_c na posição α à carbonila. A confirmação da formação do isômero *E* advém da constante de acoplamento característica para sistemas *trans* entre os hidrogênios olefínicos H_b e H_c, (figura 44a). A banda em 2100 cm^{-1} referente ao estiramento C=N=N é apresentada na expansão do espectro de infravermelho da figura 44b.

Figura 44 a) Expansão da região entre 5,75-6,90 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN ^1H da diazocetona **20** b) expansão do espectro de IV para **20**

3.3.3 Rearranjo de Wolff – obtenção do éster β,γ -insaturado **21**

Após preparar a diazocetona α,β -insaturada **20**, foi avaliado o rearranjo de Wolff a partir de condições fotoquímicas. A reação procedeu de forma semelhante, ocorrendo o consumo total do material de partida após 12 h de reação, levando ao produto desejado **21** com 95% de rendimento, sem necessidade de purificação, (esquema 40).

Esquema 40 Obtenção do éster **21** através do rearranjo de Wolff

O produto foi caracterizado e o espectro de RMN ^1H obtido para o éster **21** é apresentado na figura 45. São observados os sinais da metoxila através de um

singleto em 3,7 ppm.e o grupo CH₂ homologado na posição α à carbonila em 3,1 ppm. O espectro de infravermelho na região do visível é mostrado na figura 46. Não é observada a banda característica correspondente ao estiramento C=N=N pertencente ao material de partida, ocorrendo a formação de duas bandas de carbonila em 1737 e 1695 cm⁻¹ referentes ao éster e ao grupo de proteção Cbz, respectivamente. Os dados de espectrometria de massas estão de acordo com o produto proposto.

Figura 45 Espectro de RMN 1H para o éster 21

Figura 46 Espectro de infravermelho na região do visível para o composto 21

3.3.4 Reação de dihidroxilação com OsO₄

Tendo em vista os resultados obtidos através das reações de dihidroxilação para a molécula **10** (rota indolizidina), nesta etapa foi testada apenas a reação de dihidroxilação Upjohn, a qual utiliza condições catalíticas de OsO₄. Ao realizar a reação a partir do éster **21**, foi constatada a formação de dois produtos, os quais foram facilmente separados por cromatografia *flash*. Os produtos foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas e espectrométricas como sendo as duas lactonas **22** e **23**, esquema 41, formadas após dihidroxilação e ciclização intramolecular, assim como ocorre com o sistema indolizidínico. Entretanto, interessante, a razão obtida foi de 1:1 (determinada a partir da separação dos diastereoisômeros por coluna cromatográfica), diferindo da razão 20:1 obtida anteriormente. Os rendimentos estão exemplificados no esquema 41. Este resultado foi avaliado através de cálculos teóricos objetivando obter a geometria de menor energia para o éster β,γ-insaturado **21**.

Esquema 41 Reação de dihidroxilação Upjohn para a molécula 21

O cálculo foi realizado através da combinação método/função de base dada por MP2/LANL2DZ, em pacote de programas GAUSSIAN 03. Os dados da otimização foram plotados no programa ChemDraw3D Ultra 12.0, de forma a se obter a figura 47.

Figura 47 Geometria otimizada para a molécula 21

A disposição dos grupos volumosos frente às faces α e β justifica a razão 1:1 obtida. É evidente a observação de que as duas faces da olefina estão igualmente disponibilizadas frente ao ataque do tetróxido de ósmio. Melhores conclusões seriam realizadas a partir de cálculos envolvendo o estado de transição para a transformação, os quais estão sendo apurados.

Obtendo-se uma proporção de 1:1 para as lactonas, ambas foram submetidas a próxima etapa da rota sintética proposta, a reação de ciclização.

3.3.5 Reação de ciclização

Nesta etapa foram utilizadas condições de hidrogenólise como demonstrado no esquema 42. As lactamas **24** (isômero 1) e **25** (isômero 2) foram obtidas com 54 e 74% de rendimento, respectivamente, após purificação em cromatografia *flash*.

Esquema 42 Reação de ciclização para obtenção das lactamas **24** e **25**.

A confirmação da formação dos produtos **24** e **25** foi realizada a partir de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C. As figuras 48 e 49 ilustram os espectros de RMN ¹H e as expansões para os isômeros 1 e 2, respectivamente. Devido a complexidade exibida no padrão de desdobramento dos sinais no espectro de RMN ¹H para estes isômeros, foi necessário realizar experimentos de COSY e HSQC para a atribuição dos hidrogênios. A análise destes espectros permitiu atribuir os sinais de acordo com as figuras 48 e 49. Os espectros de RMN ¹³C são apresentados na figura 50.

Figura 48 Espectro de RMN ¹H e expansões para o isômero 1 (400 MHz, CDCl₃)

Figura 49 Espectro de RMN ^1H e expansões para o isômero 2 (400 MHz, MeOD)

Figura 50 Espectros de RMN ^{13}C para os isômeros 1 e 2

Cabe ressaltar, que a quinolizidina diidroxilada desejada como alvo sintético neste trabalho de dissertação não é descrita na literatura. Além disso, nenhum dos intermediários da rota proposta se encontram com dados disponíveis. Dessa forma, a estereoquímica das lactamas **24** e **25** foi determinada através de experimentos de RMN, incluindo COSY, HSQC e nOe. Através de experimentos nOe, observou-se fortes picos de correlação entre H-e/H-c, confirmando uma relação *cis* entre estes prótons para o isômero 1. No caso do outro isômero, foi possível observar a intensificação de sinais entre H-e/H-d, como ilustrado na figura 51.

Figura 51 isômeros 1 e 2

3.3.6 Reação de redução das lactamas

Após obtidas as lactamas **24** e **25**, estas foram submetidas a etapa de redução. As condições reacionais estão ilustradas no esquema 43, foi possível obter as quinolizidinas diidroxiladas **26** e **27** com 90% e 87% de rendimento após purificação por cromatografia *flash*. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C confirmam a formação destas quinolizidinas, conforme ilustrados na figura 52. Como observa-se nos espectros de RMN ^{13}C , não é possível verificar o sinal em aproximadamente 170 ppm referente a carbonila das lactamas, confirmando assim a redução.

Esquema 43 Reação de redução das lactamas **24** e **25** na presença de borana

Figura 52 Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para as quinolizidinas dihidroxiladas 26 e 27

4 Conclusão

A síntese de indolizidinas e quinolizidinas diidroxiladas foi concluída com êxito. Foi possível obter uma indolizidina e duas quinolizidinas diidroxiladas em quatro etapas a partir de uma diazocetona α,β -insaturada. A 1,6-didesoxi-epi-castanospermina foi obtida em 29,9% de rendimento global, enquanto que as duas novas quinolizidinas diidroxiladas foram obtidas com 16,8 e 19,5% de rendimento global. Destaca-se o número de etapas envolvidas na metodologia desenvolvida. Em comparação ao único relato proposto na literatura para obtenção da didesoxicastanosperima³⁸ (a qual apresenta 10 etapas e 1,1%), a rota descrita neste trabalho apresenta a metade do número de etapas (considerando materiais de partida semelhantes). No que se refere as quinolizidinas diidroxiladas obtidas com as hidroxilas nas posições 1,2, não são encontrados relatos na literatura, constituindo assim uma importante contribuição. Cabe ressaltar que a metodologia proposta nesta dissertação mostra-se também promissora para a obtenção de análogos monoidroxilados, triidroxilados, bem como de outros esqueletos de alcaloides. Modificando o aminoaldeído utilizado na primeira etapa da rota, a reação de HWE, por exemplo, pode-se obter alcaloides piperidínicos e pirrolizidínicos poliidroxilados com os mais variados padrões de substituição (-mono, di e triidroxilados). A metodologia descrita se apresenta bastante promissora pois além da versatilidade para obtenção de outros esqueletos de alcaloides, representa uma estratégia competitiva quando levado em consideração o número de etapas necessárias para a síntese destes compostos N-heterocíclicos. Os alcaloides sintetizados nesta pesquisa poderão ter suas atividades biológicas avaliadas como inibidores de glicosidases. A importância biológica expressada por esses compostos, bem como o sucesso da metodologia proposta faz com que este trabalho apresente uma importante contribuição para a comunidade científica em geral.

5 Parte experimental

Todos os solventes foram secos e destilados antes da sua utilização por meio de processos padrão. Os reagentes foram comprados na mais alta qualidade comercial, sendo utilizados sem purificação adicional; a menos que indicado de outra forma. As reações foram monitoradas por Cromatografia em Camada Fina (placa CCD, Fluka, matriz sílica gel, suporte de alumínio, com indicador fluorescente 254 nm e espessura de 200µm), utilizando reveladores de KMnO₄ (permanganato de potássio em solução aquosa de KOH) e UV (luz ultravioleta). Para purificação em coluna cromatográfica utilizou-se sílica gel 60Å (tamanho de partícula 0,063-0,210 mm). Salvo quando especificado, todos os rendimentos referem-se a produtos isolados após purificação. As misturas de solventes empregadas nas análises por CCD e em purificações por cromatografia *flash* são apresentadas como volume/volume e em percentagens. Para análise estrutural dos produtos obtidos, utilizaram-se técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (RMN ¹H) e ¹³C (RMN ¹³C), espectrometria vibracional com absorção na região do infravermelho (em espectrofotômetro com transformada de Fourier, FTIR, BOMEN HARTMANN & BRAUN, modelo MB-102). Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram registrados usando ionização por electrospray (IES-EM) (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM e QqTOF/EM - Microtof - modelo QII). Para RMN ¹H, foram utilizados equipamentos 200, 400 ou 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são referenciados em relação ao padrão interno TMS, tetrametilsilano (0,00 ppm). As constantes de acoplamento (J) são reportadas em Hz. As multiplicidades são apresentadas como: s, singleto, d, dubleto, t, tripleto, q, quarteto, m, multiplete; dd, duplo duplete; bs; singleto largo. Os espectros de RMN ¹³C foram registrados usando equipamentos de 50, 100 ou 150 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são dados a partir de CDCl₃ (77,0 ppm) ou MeOH (49,0 ppm). Os dados foram tratados utilizando os *Softwares MestreNova 6.0* (para tratamento de espectros de RMN ¹H e ¹³C) e *ACD Labs 6.0* (para tratamento de espectros de IV). As reações fotoquímicas foram realizadas utilizando luz ultravioleta gerada por uma lâmpada de Xenon Osram 150 alojada em uma fonte Oriel Modelo 8500 Universal utilizando uma lente e quartzo como foco, um filtro de infravermelho e um suporte de célula termostatizada.

5.1 Preparação do Reagente de Olefinação: Reagente de Horner-Wadsworth-Emmons

5.1.1 Reação de Hidrólise do trietilfosfonoacetato

[ácido 2-(dietóxfosforil)-acético]

A um balão de fundo redondo foi adicionado 38,0 mL de uma solução aquosa 1 M de hidróxido de sódio. A esta solução foi adicionado gota a gota 7,6 mL (0,038 mol) de trietilfosfonoacetato. Depois de agitado por 3 h a temperatura ambiente, o etanol formado é parcialmente removido por rotoevaporação e a mistura reacional é tratada com HCl 2 M até pH 1. A camada aquosa é extraída com diclorometano (10 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de NaCl, secas em Na₂SO₄ e o solvente removido sob vácuo para fornecer o éster **2** como um óleo transparente (6,7 g, 0,034 mol, 90%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 – 4.15 (m, 4H, OCH₂), 2.99 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H, PCH₂), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃).

CCD: R_f 0,30 (MeOH). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.1.1 Preparação do Diazofosfonato

[Fosfonato de dietil-(3-diazo-2-oxopropil)]

A um balão previamente seco foi adicionado ácido 2-(dietóxfosforil)-acético **2** (6,0 g, 0,031 mol, 1 eq.), seguido da adição de tolueno seco (3 x 15,0 mL) para remoção azeotrópica de umidade. Em seguida, clorofórmio seco (78,0 mL) foi adicionado e o sistema resfriado a 0°C. Cloreto de oxalila recentemente destilado (8,0 mL, 0,093 mol, 3 eq.) foi então adicionado gota a gota ao frasco reacional e a solução foi agitada em refluxo durante duas horas. Após este período, os solventes foram removidos no rotoevaporador e o resíduo resultante foi dissolvido em tetraidrofurano seco (THF) (31,0 mL) (Cuidado: O cloreto de ácido formado a partir do (dietilfosfono)ácido é muito instável e deve ser manuseado com cuidado durante estas operações, para evitar a sua hidrólise). A solução de cloreto de ácido é canulada a uma solução 0,4 M, recém preparada, de diazometano etéreo (150,0 mL, 1.9 eq.). A reação é agitada em 0°C por 15 min. Após este período, o solvente é removido em evaporador rotativo e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (5% de MeOH / éter dietílico) para fornecer o diazofosfonato **3** (4,20 g, 0,019 mol, 62%) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (s, 1H, N₂CH), 4.23 – 4.10 (m, 4H, OCH₂), 2.95 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H, PCH₂), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 184.5, 62.8 (d, ²*J*_{C,P} = 6,2 Hz), 56.6, 41.5, 38.9 (d, ¹*J*_{C,P} = 128 Hz), 16.2 (d, ³*J*_{C,P} = 6,0 Hz).

IV (filme líquido sobre janela de silício): 2108, 1633, 1359, 1249, 1045, 972

CCD: R_f 0,27 (10% MeOH / EtOAc); R_f 0,25 (5% MeOH/Et₂O). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2 Rota para a síntese da Indolizidina

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

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

A um balão foi adicionado 12,0 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M e resfriado a -5°C em banho de gelo/NaCl. A esta solução foi adicionada a (S)-prolina (3,0 g, 0,026 mol) sob agitação constante. A solução resultante foi mantida entre -5 e 0°C e foram adicionados lentamente gota a gota 4,5 mL (0,0313 mol, 1,2 eq.) de cloroformato de benzila e 9,0 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4 M. A mistura reacional foi agitada vigorosamente por 2 h, mantendo a temperatura entre -5 e 0°C e então lavada com éter etílico (2 x 15 mL). A solução aquosa é acidificada até pH 2 utilizando HCl concentrado e então a mistura resultante é saturada com sulfato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos com sulfato de sódio anidro e concentrado em rotaevaporador para fornecer **4** como um óleo bastante viscoso e incolor (5,95 g, 0,0238 mol, 92%)⁵⁶.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ 7.45 – 7.25 (m, 5H), 5.26 – 5.11 (m, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 3.72 – 3.42 (m, 2H), 2.37 – 1.87 (m, 4H).

IV (filme líquido sobre janela de silício): 3427, 3062, 3031, 2977, 2956, 2885, 1745, 1706, 1674, 1427, 1357, 1180, 1124.

CCD: R_f 0,13 (50% AcOEt/Hexano) UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.2 Reação de redução da N-Cbz-L-prolina com NaBH₄/BF₃.OEt₂

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

A uma mistura heterogênea de boroidreto de sódio (0,70 g, 0,019 mol, 1,6 eq.) em acetato de etila (12 mL) foi adicionada uma solução de *N*-Cbz-*S*-prolina **4** (2,90 g, 0,012 mol, 1,0 eq.) dissolvida em acetato de etila seco (1,5 mL), mantendo a temperatura entre -5 e 0°C. Foi observada uma liberação de gás durante e após a adição. A mistura reacional foi agitada e mantida em atmosfera de argônio. Após 1 h, adicionou-se lentamente gota a gota (durante 15 min) trifluoreto de boro eterado (3,0 mL, 0,024 mol, 2 eq.). A mistura foi agitada por mais 2 horas em atmosfera de argônio na mesma temperatura e então finalizada pela adição lenta de uma solução 0,5 M de NaOH (17 mL), em banho de gelo. A mistura resultante foi mantida em temperatura ambiente por 10 min. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução de NaCl 5% (50 mL) e NaCl saturado (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo o álcool **5** como um óleo incolor (2,26 g, 9,60 mmol, 80%).⁵⁴

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ 7.52 – 7.22 (m, 5H), 5.26 – 5.09 (m, 2H), 4.39 (bs), 4.14 – 3.92 (m, 1H), 3.74 – 3.52 (m, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.11 – 1.55 (m, 4H).

IV (filme líquido sobre janela de silício): 3423, 2952, 2877, 1674, 1496, 1413, 1103, 769.

CCD: R_f 0,20 (50% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.3 Reação de oxidação de Swern – obtenção do N-Cbz-L-Prolinal

S-(N-benziloxicarbonil)-prolinal [(S)-1-benzil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato]

A uma solução de cloreto de oxalila (0,95 mL, 0,011 mol, 1,12 eq.) em diclorometano (47,0 mL) resfriada a -78°C foi adicionado lentamente 1,6 mL (0,022 mol, 2,2 eq.) de DMSO em diclorometano (2,5 mL), em atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 45 minutos. Após esse período, o álcool **5** (2,35 g, 0,01 mol, 1 eq.) foi adicionado lentamente e a reação mantida na mesma temperatura por mais 1h30min e então foi adicionada trietilamina (7,0 mL, 0,05 mol, 5,0 eq.). Após 1 hora a -78°C , a reação foi mantida a temperatura ambiente e agitada durante 20 minutos. Após este período HCl 1 M (40 mL) foi adicionado. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de NaHCO_3 (40 mL), solução aquosa saturada de NaCl (40 mL) e então seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido por rotoevaporação sob pressão reduzida e o aminoaldeído **6** obtido como um óleo amarelado (2,10 g, 9,0 mmol, 90%)⁵⁵.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ 9.73 – 9.35 (m, 1H) 7.58 – 7.14 (m, 5H), 5.37 – 4.95 (m, 2H), 4.42 – 4.10 (m, 1H), 3.76 – 3.35 (m, 2H), 2.33 – 1.63 (m, 4H).

IV (filme líquido sobre janela de silício): 2975, 2881, 1733, 1697, 1415, 1355, 1101.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -82,7 (c 1,0, CHCl_3), literatura⁵⁸: -83,1 (c 1,0, CHCl_3)

CCD: R_f 0,20 (30% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.4 Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons

Em uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 113,2 mg, 2,83 mmol, 2,2 eq.) em THF seco (4 mL) sob atmosfera de argônio e temperatura de 0°C, adicionou-se uma solução 0,15 M em THF seco de dietil (3-diazo-2-oxopropil) fosfonato **3** (567,6 mg, 2,58 mmol, 2,0 eq.). A solução foi agitada durante 15 min na mesma temperatura e o sistema foi então resfriado a -78°C e, em seguida, uma solução de 0,1 M em THF seco de (S)-prolinal (300,0 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq.) foi adicionado gota a gota. Após 1 h, a temperatura foi deixada elevar-se naturalmente a -30°C, quando uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL) foi adicionada a mistura reacional. Em seguida, a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A purificação por coluna de cromatografia *flash* (30% AcOEt / hexano) proporcionou a diazocetona **10** (258,4 mg, 0,86 mmol, 67%) como um óleo estável amarelo.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ 7.36–7.32 (m, 5H), 6.69 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1 H), 6.0–5.8 (2d (rotamers), J = 15.3 Hz, 1H), 5.32–5.01 (m, 3H), 4.54–4.51 (m, 1H), 3.50–3.47(m, 2H), 2.09–1.76 (m, 4H);

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros) δ 184.2, 154.7, 143.7, 143.1, 136.5, 128.4, 127.9, 126.2, 66.8, 58.1, 57.7, 55.8, 46.8, 46.4, 31.6, 30.9, 23.6, 22.7;

IV (filme líquido sobre janela de silício): 3085, 2972, 2879, 2106, 1704, 1691, 1656, 1608, 1448, 1413, 1184, 1107.

EMAR (QqTOF/MS – Microtof – QII model): calculado para C₁₆H₁₇N₃NaO₃ [M + Na]⁺ 322.1162, encontrado 322.1159.

CCD: R_f 0,15 (40% EtOAc/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.5 Rearranjo de Wolff

Uma solução de diazocetona **10** (150,0 mg, 0,50 mmol) em metanol seco (3,0 mL), numa célula de 1 cm de quartzo foi irradiada com uma lâmpada Osram 150 de Xenon em forma de arco (com filtro IV). A solução foi agitada durante 4 h a temperatura ambiente e em seguida, o solvente foi removido em evaporador rotativo para fornecer o éster **11** como um óleo incolor (148,0 mg, 0,48 mmol, 96%), sem necessidade de purificação.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 5.75 – 5.42 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 2.09 – 1.69 (m, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros) δ 172.0, 155.0, 137.0, 134.2, 133.9, 128.3, 127.7, 122.0, 66.7, 58.4, 51.8, 46.6, 46.4, 37.3, 32.2, 31.3, 29.7, 23.5, 22.8.

IV (filme líquido sobre janela de silício): 3029, 2950, 2877, 1739, 1701, 1411, 1353, 1170.

EMAR (QqTOF/MS – Microtof – QII model): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 326.1363, encontrado 326.1364.

CCD: R_f 0,40 (40% EtOAc/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.6 Reação de Diidroxilação

A uma solução da olefina **11** (157,0 mg, 0,52 mmol) em 20 mL de uma solução 4:1 de acetona/H₂O foram adicionados, sucessivamente, N-metilmorfolina-N-óxido (243,0 mg, 4,0 eq., 2,10 mmol) e uma solução aquosa 0,15 M de OsO₄ (0,26 mL, 0,075 equiv, 0,039 mmol). A solução foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. Em seguida, depois da adição de Na₂SO₃ (1,40 g), a mistura foi vertida sobre uma de solução aquosa saturada de NaCl e extraída com AcOEt (4 x 15 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O diastereoisômeros (*dr* = 20:1) foram separados por cromatografia em coluna (70% AcOEt/hexano) para fornecer a lactona pura **13** (104,0 mg, 0,34 mmol, 66%) como um sólido branco.

Diastereoisômero majoritário

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,31 (m, 5H), 5,76 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,95 (dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,67 (dd, *J* = 4,7, 2,2 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175,3, 157,1, 135,9, 128,6, 128,3, 128,0, 83,2, 67,8, 67,4, 54,9, 47,2, 38,6, 28,2, 23,0.

IV (cm⁻¹): 3301, 2962, 2887, 1774, 1676, 1419, 1359, 1178, 1122, 1027, 767, 734.

EMAR (QqTOF/MS – Microtof – QII model):) calculado para C₁₆H₁₉NNaO₅ [M + Na]⁺ 328,1155, encontrado 328,1167.

pf: 150 - 153 °C.

$[\alpha]^{20}_D$: -90,4 (c 0,70, CHCl_3)

CCD: R_f 0,50 (AcOEt /hexano 70%). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Diastereoisômero minoritário

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.29 (m, 5H), 5.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.70 – 4.51 (m, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 17.9, 8.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 157.4, 135.9, 128.6, 128.4, 127.9, 85.5, 68.6, 68.1, 55.5, 47.9, 35.1, 31.3, 23.7.

$[\alpha]^{20}_D$: -82,9 (c 0,92, CHCl_3).

CCD: R_f 0,15 (AcOEt /hexano 70%). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.7 Reação de Remoção do Cbz/Ciclização

A uma solução da lactona **13** (42,0 mg, 0,14 mmol) em MeOH seco (1,75 mL) foi adicionado Pd a 10% sobre carvão (8,4 mg, 7,9 mmol, 0,06 eq.). A reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante 12 h, e, em seguida, a solução foi filtrada através de papel de filtro. A evaporação do solvente em evaporador rotativo forneceu a lactama pura **15** (22,2 mg, 0,13 mmol) como um sólido branco com um rendimento de 94%.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,85-3,76 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,80 (dd, $J = 17,7, 7,0$ Hz, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,27 (dd, $J = 17,6, 9,4$ Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 169,7, 77,0, 70,8, 62,4, 46,7, 40,1, 32,4, 23,5.

IV (cm^{-1}): 3394, 1608, 1485, 1415, 1288, 1058.

EMAR (QqTOF/MS – Microtof – QII model): calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 172,09682, encontrado 172,09724.

pf: 142-145 ° C.

$[\alpha]_D^{20}$: -29,3 (c 1,27, MeOH).

CCD: 0,23 (MeOH / CH_2Cl_2 20%). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como revelador.

5.2.8 Reação de redução da Carboxila

A lactama **15** (20,0 mg, 0,12 mmol) foi dissolvida em THF seco (2,20 mL) e resfriada a 0°C. Uma solução 2 M de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ em tolueno (0,95 mL) foi adicionada gota a gota à solução, e a mistura foi agitada em 0°C durante 30 minutos, após este período, foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura reacional foi então resfriada a 0°C, e EtOH (4 mL) foi cuidadosamente adicionado. A mistura foi concentrada e o sólido branco resultante foi redissolvido em EtOH (8 mL). Depois, a mistura foi mantida em refluxo durante 24 h, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em resina de troca iônica (Dowex 50WX8-100, água e, em seguida, uma solução de NH_4OH 5%) para fornecer a indolizidina **16** como um óleo límpido (13 mg, 0,08 mmol, 71%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,54 (s, 2H), 3,44 (ddd, $J = 11,3, 8,6, 5,1$ Hz, 1H), 3,30 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,09 (dt, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,04 (ddd, $J = 11,4, 4,6, 2,3$ Hz, 1H), 2,30 -1,53 (m, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 77,8, 74,5, 67,7, 53,6, 49,5, 32,2, 28,1, 21,9.

IV (cm^{-1}): 3371, 2933, 2802, 1458, 1446, 1369, 1325, 1259, 1162, 1114, 1089, 1051, 987.

EMAR (QqTOF/MS – Microtof – QII model): calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 158,11756, encontrado 158,11747.

$[\alpha]_D^{20}$: -21,5 (c 1,00, CHCl_3).

CCD: R_f 0,45 (MeOH/ CHCl_3 50%). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como revelador.

5.3 Rota para a síntese das quinolizidinas

5.3.1 Reação de proteção do ácido pipercolínico com o grupo Cbz

[ácido (DL)-1-(benziloxycarbonil)piperidina-2-carboxílico]

Uma solução de ($\pm$)-Piperidina-2-ácido carboxílico (0,3 g, 2,32 mmol) em NaOH 2 M (1,2 mL) foi resfriada a 0°C. Cloroformato de benzila (0,4 mL, 2,80 mmol) e NaOH 2 M (1,2 mL) foram adicionados gota a gota ao mesmo tempo, a uma taxa que manteve a temperatura da reação abaixo de 5°C. Depois da adição dos reagentes, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente ao longo de um período de 1 h. A mistura reacional foi lavada com Et₂O (15 mL), a camada aquosa foi acidificada com 10% de ácido cítrico e em seguida extraída com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados, secos e concentrados para fornecer o ácido protegido **17** (0,58 g, 2,21 mmol, 95%) como um óleo transparente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.22 (m, 5H), 5.17 (s, J = 15.3 Hz, 2H), 5.05 – 4.87 (m, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 1H), 3.15 – 2.93 (m, 1H), 2.26 (t, J = 15.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.54 – 1.17 (m, 2H).

CCD: R_f 0,30 UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3.2 Reação de redução do ácido N-Cbz-DL-pipecolínico

[2-hidroximetil DL-1-(benziloxicarbonil)piperidina]

Uma solução 2 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ em tolueno (0,95 mL) foi adicionada lentamente gota a gota a uma solução de ácido N-Cbz-DL-pipecolínico **17** (0,25 g, 0,95 mmol) em THF (2,5 mL). A adição foi realizada a temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida em refluxo por 12 h e após este período, foi resfriada a temperatura ambiente e finalizada com a adição de metanol (1,0 mL). Uma solução aquosa de HCl 2 M (8 mL) foi adicionada lentamente e a mistura foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas e concentradas em rotoevaporador para o produto **18** como um óleo transparente (0,23 g, 0,93 mmol, 97%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.77 – 1.37 (m, 6H).

CCD: R_f 0,50 (5% MeOH/DCM). UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3.3 Reação de oxidação de Swern – Obtenção do N-Cbz-DL-Pipecolinal

[(DL)-1-benzil 2-formilpiperidina-1-carboxilato]

A uma solução de cloreto de oxalila (0,04 mL, 0,48 mol, 1,12 eq.) em diclorometano (2 mL) resfriada a -78°C foi adicionado lentamente 0,07 mL (0,95 mmol, 2,2 eq.) de DMSO em diclorometano (0,1 mL), em atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 45 minutos. Após esse período, o álcool **18** (100 mg, 0,43 mol, 1 eq.) em diclorometano (0,12 mL) foi adicionado lentamente e a reação mantida na mesma temperatura por mais 1h30min e então foi adicionada trietilamina (0,3 mL, 2,13 mol, 5,0 eq.). Após 1 hora a -78°C , a reação foi mantida à temperatura ambiente e agitada durante 20 minutos. Após este período foi adicionado HCl 1 M (1,7 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de NaHCO_3 (10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL) e então seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido por rotoevaporação sob pressão reduzida. O produto **19** foi obtido como um óleo amarelado (89 mg, 0,36 mmol, 90%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 5.22 – 5.11 (m, 2H), 4.79 – 4.64 (m, 1H), 4.27 – 3.98 (m, 1H), 3.09 – 2.81 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.34 (m, 1H), 1.35 – 1.14 (m, 1H).

CCD: R_f 0,23 (40% AcOEt/Hexano). UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3.4 Reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons

Em uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 114,0 mg, 2,85 mmol, 2,2 eq.) em THF seco (8 mL) sob atmosfera de argônio e temperatura de 0°C, adicionou-se uma solução 0,075 M em THF seco de dietil (3-diazo-2-oxopropil) fosfonato **3** (567,6 mg, 2,58 mmol, 2,0 eq.). A solução foi agitada na mesma temperatura, e após a evolução gasosa cessar (aproximadamente 5 minutos), o sistema foi resfriado a -78°C e, em seguida, uma solução (mantida em banho de gelo 0°C) de 0,05 M em THF seco de (S)-prolinal (320,0 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq.) foi adicionada gota a gota. Após 1 h, a temperatura foi deixada elevar-se naturalmente a -30°C (3 h), quando uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (25 mL) foi adicionada a mistura reacional. Em seguida, a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada em evaporador rotativo. A purificação por coluna de cromatografia *flash* (40% AcOEt / hexano) proporcionou a diazocetona **20** (371,2 mg, 1,18 mmol, 91%) como um óleo estável amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H), 6.78 (dd, *J* = 15.6, 4.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.91 – 1.36 (m, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 183.8, 155.6, 142.7, 136.6, 128.5, 128.0, 127.9, 67.26, 55.9, 52.0, 40.4, 29.1, 25.2, 19.7.

EMAR (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM) calculado para C₁₇H₁₉N₃NaO₃⁺: [M + Na]⁺ 336,13186, encontrado 336,13092.

IV (cm⁻¹): 3076, 3029, 2933, 2852, 2100, 1693, 1654, 1606, 1415, 1359, 1170.

CCD: R_f 0,33 (50% AcOEt/Hexano). UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3.5 Rearranjo de Wolff – obtenção do éster β,γ -insaturado **21**

Uma solução de diazocetona **20** (147,0 mg, 0,47 mmol) em metanol seco (3,0 mL), numa célula de 1 cm de quartzo foi irradiada com uma lâmpada Osram 150 de Xenon em forma de arco (com filtro IV). A solução foi agitada durante 7 h a temperatura ambiente e em seguida, o solvente foi removido em evaporador rotativo para fornecer o éster **21** (141,0 mg, 0,45 mmol, 95%) como um óleo incolor, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.29 (m, 5H), 5.69 – 5.53 (m, 2H), 5.17 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.05 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.09 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 1.86 – 1.34 (m, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 155.7, 136.9, 132.3, 128.4, 127.9, 127.7, 123.6, 66.9, 51.9, 51.8, 40.1, 37.6, 29.0, 25.5, 19.4.

EMAR (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 340,15193, encontrado 340,15051.

IV (cm^{-1}): 3029, 2937, 2858, 1737, 1665, 1421, 1257, 1170.

CCD: R_f 0,45 (40% AcOEt/Hexano). UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3.5 Reação de Diidroxilação

A uma solução da olefina **21** (198,0 mg, 0,62 mmol) em 20 mL de uma solução 4:1 de acetona/H₂O foram adicionados, sucessivamente, N-metilmorfolina-N-óxido (290,5 mg, 4,0 eq., 2,48 mmol) e uma solução aquosa 0,15 M de OsO₄ (0,33 mL, 0,075 equiv, 0,049 mmol). A solução foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. Em seguida, depois da adição de Na₂SO₃ (1,50 g), a mistura foi vertida em uma solução aquosa saturada de NaCl e extraída com AcOEt (4 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O diastereoisómeros (*dr* = 1.2:1) foram separados por cromatografia em coluna (50% AcOEt/hexano) para fornecer as lactonas **22** (79,0 mg, 0,25 mmol, 40%), um óleo viscoso transparente e **23** (66,0 mg, 0,21 mmol, 34%), como sólido branco.

Isômero 1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.27 (m, 5H), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.80 – 1.44 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 157.3, 136.0, 128.8, 128.6, 128.2, 79.4, 68.4, 67.5, 48.3, 41.1, 38.9, 25.4, 25.0, 18.9.

IV (cm⁻¹): 3342, 2937, 2864, 1784, 1662, 1427, 1261, 1157, 1025.

EMAR (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM) calculado para C₁₇H₂₁NNaO₅⁺: [M + Na]⁺ 342,13119 , encontrado 342,12994.

CCD: R_f 0,48 (40% AcOEt/Hexano). UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Isômero 2

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.77 – 4.45 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.13 – 2.89 (m, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.44 (bs, 1H), 1.92 – 1.41 (m, 6H).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 157.2, 136.3, 128.6, 128.1, 127.9, 83.4, 68.6, 67.8, 48.8, 41.1, 38.2, 27.4, 24.6, 19.3.

IV (cm^{-1}): 3477, 2935, 2869, 1776, 1687, 1433, 1255, 1166.

EMAR (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 342,13119 , encontrado 342,12988

pf: 147 – 150°C.

CCD: R_f 0,13 (40% AcOEt/Hexano). UV e Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3.6 Reação de Ciclização do isômero 1

A uma solução da lactona **22** (47,0 mg, 0,15 mmol) em MeOH seco (16,3 mL) foi adicionado Pd/C a 10% sobre carvão (31,5 mg, 0,03 mmol, 0,2 eq.). A reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante 24 h, e, em seguida, a solução foi filtrada através de papel de filtro. A mistura foi purificada por cromatografia *flash* utilizando 15% MeOH/CH₂Cl₂ como eluente para fornecer a lactama pura **24**, (15 mg, 0,08 mmol) como um sólido branco, com um rendimento de 54%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.72 (td, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 16.7, 5.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.24 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.43 – 1.07 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 76.1, 67.7, 60.0, 42.4, 38.4, 31.5, 24.8, 23.8.

IV (cm⁻¹): 3384, 2933, 2858, 1620, 1473, 1446, 1278, 1045.

EMAR (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM) calculado para C₉H₁₅NNaO₃⁺: [M + Na]⁺ 208,09441, encontrado 208,09372.

CCD: R_f 0,45 (15% MeOH/CH₂Cl₂). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como revelador.

5.3.6 Reação de Ciclização do isômero 2

A uma solução da lactona **23** (60,0 mg, 0,19 mmol) em MeOH seco (20,5 mL) foi adicionado Pd a 10% sobre carvão (30,1 mg, 0,038 mmol, 0,2 eq.). A reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante 24 h, e, em seguida, a solução foi filtrada através de papel filtro. A mistura foi purificada através de cromatografia flash utilizando 15% MeOH/CH₂Cl₂ como eluente para fornecer a lactama pura **25** (25 mg, 0,14 mmol), como um sólido branco e com um rendimento de 74%.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 4.66 – 4.56 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.4, 3.8 Hz, 1H), 2.49 (td, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 17.3, 3.4 Hz, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.27 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ 170.7, 70.2, 67.7, 58.0, 43.4, 34.0, 28.4, 26.6, 25.1.

IV (cm⁻¹): 3361, 2929, 2858, 1614, 1475, 1448, 1272, 1068.

EMAR (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM) calculado para C₉H₁₅NNaO₃⁺: [M + Na]⁺ 208,0944, encontrado 208,09380.

CCD: R_f 0,33 (15% MeOH/CH₂Cl₂). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como revelador.

5.3.7 Reação de redução da carboxila para o isômero 1

A lactama **24** (9,0 mg, 0,049 mmol) foi dissolvida em THF seco (0,90 mL) e resfriada a 0°C. Uma solução 2 M de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ em tolueno (0,5 mL, 16 eq.) foi adicionada gota a gota à solução, e a mistura foi agitada em 0°C durante 30 minutos, após este período, foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura reacional foi então resfriada a 0°C, e EtOH (2 mL) foi cuidadosamente adicionado. A mistura foi concentrada e o sólido branco resultante redissolvido em EtOH (6 mL). Depois, a mistura foi mantida em refluxo durante 24 h, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (30% MeOH/DCM) para proporcionar a quinolizidina **26**, como um óleo incolor (7,6 mg, 0,044 mmol, 90%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (ddd, $J = 11.4, 8.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.04 (td, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.51 (m, 4H), 1.32 – 1.12 (m, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 77.4, 73.7, 65.6, 55.6, 53.9, 31.2, 28.5, 25.2, 23.5.

CCD: R_f 0,15 (30% MeOH/DCM). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como revelador.

5.3.7 Reação de redução da carboxila para o isômero 2

A lactama **25** (13,4 mg, 0,072 mmol) foi dissolvida em THF seco (1,4 mL) e resfriada a 0°C. Uma solução 2 M de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ em tolueno (0,75 mL, 16 eq.) foi adicionada gota a gota à solução, e a mistura foi agitada em 0°C durante 30 minutos, após este período, foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura reacional foi então resfriada a 0°C, e EtOH (2 mL) adicionado cuidadosamente. A mistura foi concentrada e o sólido branco resultante foi redissolvido em EtOH (6 mL). Depois, a mistura foi mantida em refluxo durante 4 h, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado em coluna cromatográfica para proporcionar a quinolizidina **27** como um óleo incolor (10,61 mg, 0,062 mmol, 87%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.37 (bs, 1H), 2.86 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.77 – 2.52 (m, 2H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 1.86 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 4H), 1.41 – 1.20 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 72.0, 67.8, 59.9, 56.1, 50.1, 27.6, 27.4, 25.2, 24.1.

CCD: R_f 0,25 (MeOH/DCM 30%). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como revelador.

6 Referências Bibliográficas

- 1 CORREIA, C.R.D. **Síntese estereosseletiva de alcalóides e N-Heterociclos**. São Carlos: Editora da UFCar, 2001. 97 p.
- 2 HESSE, M. **Alkaloids: nature's curse or blessing**. New York: John Wiley, 2002. 438 p.
- 3 ANISZEWSKI, T. **Alkaloids - secrets of life: alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological Role**. Amsterdam: Elsevier, 2007. 336 p.
- 4 PRADO, Viviana da Silva. **Estudos visando a síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina**. 2012. 255 f. Dissertação de Mestrado - Universidade de São Paulo - USP, São Carlos, 2012.
- 5 ARÉVALO-GARCÍA, E.B.; COLMENARES, J.C.Q. A short synthesis of (+)-hygrine. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 25, p. 3995–3996, 2008.
- 6 LADENBURG, A. Synthese der activen Coniine. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 19, n. 2, p. 2578–2583, 1886.
- 7 SARKER, S.; NAHAR, L. **Chemistry for pharmacy students: general, organic and natural product chemistry**. New York: John Wiley, 2007. 397 p.
- 8 OGAWA, T.; NIWA, H.; YAMADA, K. An efficient enantioselective synthesis of indicine N-oxide, an antitumor pyrrolizidine alkaloid. **Tetrahedron**, v. 49, n. 8, p. 1571–1578, 1993.
- 9 MICHAEL, J.P. Indolizidines and quinolizidines: natural products and beyond. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 27, 2007.
- 10 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 25, n. 1, p. 139, 2008.
- 11 WATSON, A.A.; FLEET, G.W.J.; ASANO, N.; MOLYNEUX, R.J.; NASH, R.J. Polyhydroxylated alkaloids — natural occurrence and therapeutic applications. **Phytochemistry**, v. 56, n. 3, p. 265–295, 2001.
- 12 FARIA, Antonio RF. **Síntese de indolizidinas e pirrolizidinas via reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos com alquilcetenos e haloalquilcetenos**. 2006. 315 f. Tese de Doutorado (Química Orgânica) - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, 2006.
- 13 ASANO, N.; NASH, R.J.; MOLYNEUX, R.J.; FLEET, G.W.. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, n. 8, p. 1645–1680, 2000.

- 14 DEWICK, P.M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3rd Edition. New York: John Wiley, 2009. 520 p.
- 15 MELO, E.B. de; CARVALHO, I. alpha and beta-glucosidases as molecular targets for drug development. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 840–843, 2006.
- 16 ASANO, N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use. **Glycobiology**, v. 13, n. 10, p. 93R–104R, 2003.
- 17 ASANO, N.; KATO, A.; WATSON, A.A. Therapeutic applications of sugar-mimicking glycosidase inhibitors. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 1, n. 2, p. 145–154, 2001.
- 18 FIEHN, N.-E.; MOE, D. Effect of seven inhibitors on invertases in homogenates of human dental plaque. **European Journal of Oral Sciences**, v. 91, n. 3, p. 175–181, 1983.
- 19 HOLLANDER, P.; PI-SUNYER, X.; CONIFF, R.F. Acarbose in the treatment of type I diabetes. **Diabetes Care**, v. 20, n. 3, p. 248–253, 1997.
- 20 KORDIK, C.P.; REITZ, A.B. Pharmacological treatment of obesity: therapeutic strategies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 181–201, 1999.
- 21 GELLERT, E. The indolizidine alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 45, n. 1, p. 50–73, 1982.
- 22 WINCHESTER, B.G.; BELLO, I.C. DI; RICHARDSON, A.C.; NASH, R.J.; FELLOWS, L.E.; RAMSDEN, N.G.; FLEET, G. The structural basis of the inhibition of human glycosidases by castanospermine analogues. **Biochemical Journal**, v. 269, n. 1, p. 227, 1990.
- 23 CONEGERO, LS. **Estudos visando a síntese de alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos. Aproveitamento da (+)-retronecina e do ácido D-isoascórbico**. 2006. 207 f. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, 2006.
- 24 HARRIS, C.M.; SCHNEIDER, M.J.; UNGEMACH, F.S.; HILL, J.E.; HARRIS, T.M. Biosynthesis of the toxic indolizidine alkaloids slaframine and swainsonine in *Rhizoctonia leguminicola*: metabolism of 1-hydroxyindolizidines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 3, p. 940–949, 1988.
- 25 HARRIS, T.M.; HARRIS, C.M.; HILL, J.E.; UNGEMACH, F.S.; BROQUIST, H.P.; WICKWIRE, B.M. (1S,2R,8aS)-1,2-Dihydroxyindolizidine formation by *Rhizoctonia leguminicola*, the fungus that produces slaframine and swainsonine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 14, p. 3094–3098, 1987.
- 26 PASTUSZAK, I.; MOLYNEUX, R.J.; JAMES, L.F.; ELBEIN, A.D. Lentiginosine, a dihydroxyindolizidine alkaloid that inhibits amyloglucosidase. **Biochemistry**, v. 29, n. 7, p. 1886–1891, 1990.

- 27 WIJDEVEN, M.A.; BOTMAN, P.N.M.; WIJTMANS, R.; SCHOEMAKER, H.E.; RUTJES, F.P.J.T.; BLAAUW, R.H. Total synthesis of (+)-epiquinamide. **Organic Letters**, v. 7, n. 18, p. 4005–4007, 2005.
- 28 VERHELST, S.H.L.; PAEZ MARTINEZ, B.; TIMMER, M.S.M.; LODDER, G.; MAREL, G.A. VAN DER; OVERKLEEF, H.S.; BOOM, J.H. VAN A short route toward chiral, polyhydroxylated indolizidines and quinolizidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 25, p. 9598–9603, 2003.
- 29 CHANDRASEKHAR, B.; VENKATESWARA RAO, B.; VEERA MOHANA RAO, K.; JAGADEESH, B. A short and common stereoselective approach to 5/6, 6/6, 6/7 bicyclic aza sugars. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, n. 11, p. 1217–1223, 2009.
- 30 GRADNIG, G.; BERGER, A.; GRASSBERGER, V.; STÜTZ, A.E.; LEGLER, G. First synthesis of (1R,2R,3S,9S,9aR)-1,2,3,9-tetrahydroxy-quinolizidine, a novel isosteric homologue of the glucosidase inhibitor castanospermine. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 37, p. 4889–4892, 1991.
- 31 PEARSON, W.H.; HEMBRE, E.J. Synthesis of Tetrahydroxyquinolizidines: Ring-Expanded Analogs of the Mannosidase Inhibitor Swainsonine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 16, p. 5537–5545, 1996.
- 32 BARLUENGA, J.; MATEOS, C.; AZNAR, F.; VALDÉS, C. A concise and convergent route to 5,8-disubstituted indolizidine and 1,4-disubstituted quinolizidine ring cores by diastereoselective aza-Diels–Alder reaction. **Organic Letters**, v. 4, n. 11, p. 1971–1974, 2002.
- 33 HERCZEGH, P.; KOVÁCS, I.; SZILÁGYI, L.; SZTARICKAI, F.; BERECHIBAR, A.; RICHE, C.; CHIARONI, A.; OLESKER, A.; LUKACS, G. Cycloaddition reactions of carbohydrate derivatives. Part VI. Quinolizidine analogs of castanospermine. **Tetrahedron**, v. 51, n. 10, p. 2969–2978, 1995.
- 34 LIU, P.S.; ROGERS, R.S.; KANG, M.S.; SUNKARA, P.S. Synthesis of polyhydroxylated indolizidine and quinolizidine compounds--potent inhibitors of α -glucosidase I. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 42, p. 5853–5856, 1991.
- 35 DHAVAL, D.D.; JACHAK, S.M.; KARCHE, N.P.; TROMBINI, C. Synthesis of trihydroxy quinolizidine alkaloids: 1,3-addition reaction of allylmagnesium bromide to a sugar nitron. **Tetrahedron**, v. 60, n. 13, p. 3009–3016, 2004.
- 36 CARRETERO, J.C.; ARRAYÁS, R.G.; GRACIA, I.S. DE A stereoselective approach to polyhydroxylated quinolizidine alkaloids. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 49, p. 8537–8540, 1997.
- 37 ZOU, W.; SANDBHOR, M.; BHASIN, M. Stereoselective Synthesis of Polyhydroxylated Quinolizidines from C-Glycosides by One-Pot Double-Conjugate Addition. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 4, p. 1226–1234, 2007.
- 38 KOSKINEN, A.M.P.; KALLATSA, O.A.; NISSINEN, M. Polyhydroxylated indolizidine alkaloids—synthesis of dideoxycastanospermine. **Tetrahedron**, v. 65, n. 45, p. 9285–9290, 2009.

- 39 KING, F.D. A facile synthesis of quinolizidines and indolizidines. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 31, p. 3281–3282, 1983.
- 40 LESMA, G.; CRIPPA, S.; DANIELI, B.; PASSARELLA, D.; SACCHETTI, A.; SILVANI, A.; VIRDIS, A. Concise asymmetric synthesis of (–)-halosaline and (2R,9aR)-(+)-2-hydroxy-quinolizidine by ruthenium-catalyzed ring-rearrangement metathesis. **Tetrahedron**, v. 60, n. 31, p. 6437–6442, 2004.
- 41 VOIGTMANN, U.; BLECHERT, S. Variable and stereoselective synthesis of azasugar analogues by a ruthenium-catalyzed ring rearrangement. **Organic Letters**, v. 2, n. 25, p. 3971–3974, 2000.
- 42 MARQUART, A.L.; PODLOGAR, B.L.; HUBER, E.W.; DEMETER, D.A.; PEET, N.P.; WEINTRAUB, H.J.R.; ANGELASTRO, M.R. Synthesis of chiral hydroxylated quinolizidines via vinylogous bischler-napieralski nitrilium ion cyclizations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 8, p. 2092–2100, 1994.
- 43 VANECKO, J.A.; WEST, F.G. A novel, stereoselective silyl-directed stevens [1,2]-shift of ammonium ylides. **Organic Letters**, v. 4, n. 17, p. 2813–2816, 2002.
- 44 TITE, T.; JACQUELIN, F.; BISCHOFF, L.; FRUIT, C.; MARSAIS, F. An efficient approach to new dihydroxyquinolizidines. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, n. 16, p. 2032–2036, 2010.
- 45 PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Total synthesis of (–)-indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketone. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 876–878, 2012.
- 46 PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Preparation of α,β -unsaturated diazoketones employing a Horner–Wadsworth–Emmons reagent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 289–292, 2011.
- 47 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. New York: Oxford University Press, 2000. 1536 p.
- 48 THIJS, L.; SMEETS, F.L.M.; CILLISSEN, P.J.M.; HARMSSEN, J.; ZWANENBURG, B. Synthesis of α,β -epoxy diazomethyl ketones. **Tetrahedron**, v. 36, n. 14, p. 2141–2143, 1980.
- 49 FERREIRA, V.F.; PEREIRA, L.O.R.; SOUZA, M.C.B.V. de; CUNHA, A.C. Alpha-diazo carbonyl compounds: an attractive strategy in organic synthesis. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 540–553, 2001.
- 50 WANG, D.; SCHWINDEN, M.D.; RADESCA, L.; PATEL, B.; KRONENTHAL, D.; HUANG, M.-H.; NUGENT, W.A. One-carbon chain extension of esters to α -chloroketones: a safer route without diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 2004.
- 51 MAAS, G. New syntheses of diazo compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 44, p. 8186–8195, 2009.

- 52 ROSSI, E.; WOHL, P.; MAGGINI, M. Scalable in situ diazomethane generation in continuous-flow reactors. **Organic Process Research & Development**, v. 16, n. 5, p. 1146–1149, 2012.
- 53 PROCTOR, L.D.; WARR, A.J. Development of a continuous process for the industrial generation of diazomethane. **Organic Process Research & Development**, v. 6, n. 6, p. 884–892, 2002.
- 54 ZHAO, D.; KUETHE, J.T.; JOURNET, M.; PENG, Z.; HUMPHREY, G.R. Efficient and practical synthesis of (R)-2-methylpyrrolidine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 11, p. 4336–4338, 2006.
- 55 QUINTARD, A.; BELOT, S.; MARCHAL, E.; ALEXAKIS, A. Aminoalcohol-pyrrolidine organocatalysts – highly efficient and modular catalysts for α -functionalization of carbonyl compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 5, p. 927–936, 2010.
- 56 COREY, E.J.; SHIBATA, S.; BAKSHI, R.K. An efficient and catalytically enantioselective route to (S)-(-)-phenyloxirane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 2861–2863, 1988.
- 57 KANTH, J.V.B.; BROWN, H.C. Improved procedures for the generation of diborane from sodium borohydride and boron trifluoride. **Inorganic Chemistry**, v. 39, n. 8, p. 1795–1802, 2000.
- 58 DEI, S.; BELLUCCI, C.; BUCCIONI, M.; FERRARONI, M.; GUALTIERI, F.; GUANDALINI, L.; MANETTI, D.; MATUCCI, R.; ROMANELLI, M.N.; SCAPECCHI, S.; TEODORI, E. Synthesis and cholinergic affinity of diastereomeric and enantiomeric isomers of 1-methyl-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-4-yl)-pyrrolidine, 1-methyl-2-(2-methyl-1,3-oxathiolan-5-yl)pyrrolidine and of Their iodomethylates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 14, p. 3153–3164, 2003.
- 59 DENG, Y.; LEE, Y.R.; NEWMAN, C.A.; WULFF, W.D. Aziridinyl vinyl ketones from the asymmetric catalytic aziridination reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2007, n. 13, p. 2068–2071, 2007.
- 60 KAPFERER, T.; BRÜCKNER, R. Asymmetric dihydroxylation of β,γ -unsaturated carboxylic esters with trisubstituted C=C Bonds – enantioselective syntheses of trisubstituted γ -butyrolactones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2006, n. 9, p. 2119–2133, 2006.
- 61 KAPFERER, T.; BRÜCKNER, R.; HERZIG, A.; KÖNIG, W.A. Enantioselective syntheses and configuration assignments of γ -chiral butenolides from plagiomnium undulatum: butenolide synthesis from tetronic acids. **Chemistry – A European Journal**, v. 11, n. 7, p. 2154–2162, 2005.
- 62 CAINELLI, G.; GALLETTI, P.; GARBISA, S.; GIACOMINI, D.; SARTOR, L.; QUINTAVALLA, A. 4-Alkylidene-azetidin-2-ones: novel inhibitors of leukocyte elastase and gelatinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 24, p. 5391–5399, 2003.

- 63 ROWLANDS, G.J.; KENTISH BARNES, W. Studies on the [2,3]-stevens rearrangement of aziridinium ions. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 28, p. 5347–5350, 2004.
- 64 CAINELLI, G.; GIACOMINI, D.; GALLETTI, P.; QUINTAVALLA, A. Synthesis of novel 4-(2-oxoethylidene)azetid-2-ones by a Lewis acid mediated reaction of acyldiazo compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2003, n. 9, p. 1765–1774, 2003.
- 65 Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 1. Synthesis of cyclic amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 3312–3324, 2001.
- 66 DANHEISER, R.L.; CHA, D.D. Total synthesis of the host defense stimulant maesanin. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 11, p. 1527–1530, 1990.
- 67 UJVÁRY, I.; PRESTWICH, G.D. An efficient synthesis of the crustacean hormone [12-3H]-methyl farnesoate and its photolabile analog [13-3H]-farnesyl diazomethyl ketone. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 28, n. 2, p. 167–174, 1990.
- 68 FANG, F.G.; PRATO, M.; KIM, G.; DANISHEFSKY, S.J. The aza-robinson annulation: An application to the synthesis of iso-A58365A. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 28, p. 3625–3628, 1989.
- 69 CECCHERELLI, P.; CURINI, M.; MARCOTULLIO, M.C.; ROSATI, O.; WENKERT, E. A new, general cyclopentenone synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 1, p. 311–315, 1990.
- 70 MÜLLER, P.; MAÎTREJEAN, E. Rhodium(II)- and copper(I)-catalyzed intramolecular carbon-hydrogen bond insertions with metal carbenoids derived from diazoketones. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, v. 64, n. 11, p. 1807–1826, 1999.
- 71 YE, T.; MCKERVEY, M.A. Organic synthesis with alpha-diazo carbonyl compounds. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1091–1160, 1994.
- 72 DOYLE, M.P.; MCKERVEY, M.A.; YE, T. **Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds: from cyclopropanes to ylides**. New York: Wiley-Interscience, 1998. 652 p.
- 73 WOTIZ, J.H.; BUCO, S.N. The arnt-eistert synthesis of unsaturated acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 210–214, 1955.
- 74 HARMON, R.E.; SOOD, V.K.; GUPTA, S.K. A New Synthesis of α,β -Unsaturated Diazo-ketones: An Improved Synthesis of 4-Diazo-3-oxo-1-phenyl-1-butene (Diazomethyl Styryl Ketone). **Synthesis**, v. 1974, n. 08, p. 577–578, 1974.
- 75 HUISGEN, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 3, p. 403–419, 1976.

- 76 KURTI, L.; CZAKO, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**. New York: Academic Press, 2005. 864 p.
- 77 STILL, W.C.; GENNARI, C. Direct synthesis of Z-unsaturated esters. A useful modification of the horner-emmons olefination. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 41, p. 4405–4408, 1983.
- 78 ANDO, K. Practical synthesis of Z-unsaturated esters by using a new Horner-Emmons reagent, ethyl diphenylphosphonoacetate. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 23, p. 4105–4108, 1995.
- 79 NEWMAN, M.S.; BEAL, P.F. An improved wolff rearrangement in homogeneous medium. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 11, p. 5163–5165, 1950.
- 80 KIRMSE, W. 100 Years of the Wolff rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 14, p. 2193–2256, 2002.
- 81 VANRHEENEN, V.; KELLY, R.C.; CHA, D.Y. An improved catalytic OsO₄ oxidation of olefins to cis-1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. **Tetrahedron Letters**, v. 17, n. 23, p. 1973–1976, 1976.
- 82 VELDKAMP, A.; FRENKING, G. Mechanism of the enantioselective dihydroxylation of olefins by OsO₄ in the presence of chiral bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 11, p. 4937–4946, 1994.
- 83 CHEN, Z.-H.; CHEN, Z.-M.; ZHANG, Y.-Q.; TU, Y.-Q.; ZHANG, F.-M. Total Synthesis of (±)-maistemonine, (±)-stemonamide, and (±)-isomaistemonine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 24, p. 10173–10186, 2011.
- 84 MORO, A.V.; RODRIGUES DOS SANTOS, M.; CORREIA, C.R.D. Stereoselective synthesis of aza analogues of isoalcholactone and goniothaladiol – new applications of the Heck–Matsuda reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 36, p. 7259–7270, 2011.
- 85 JACOBSEN, E.N.; MARKO, I.; MUNGALL, W.S.; SCHROEDER, G.; SHARPLESS, K.B. Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 6, p. 1968–1970, 1988.
- 86 KOLB, H.C.; VANNIEUWENHZE, M.S.; SHARPLESS, K.B. Catalytic asymmetric dihydroxylation. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 8, p. 2483–2547, 1994.
- 87 KATSUKI, T. **Asymmetric oxidation reactions : a practical approach in chemistry**. Oxford; New York: Oxford University Press, 2001. 264 p.
- 88 CARMONA, A.T.; FUENTES, J.; ROBINA, I.; GARCÍA, E.R.; DEMANGE, R.; VOGEL, P.; WINTERS, A.L. Stereoselective syntheses of 1,4-dideoxy-1,4-imino-octitols and novel tetrahydroxyindolizidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 10, p. 3874–3883, 2003.

- 89 BERNARDIM, B.; PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. α,β -Unsaturated diazoketones as platforms in the asymmetric synthesis of hydroxylated alkaloids. total synthesis of 1-deoxy-8,8a-diepicastanospermine and 1,6-dideoxyepicastanospermine and formal synthesis of pumiliotoxin 251D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9926–9931, 2012.
- 90 LIU, C.; DOU, X.; LU, Y. Organocatalytic asymmetric aldol reaction of hydroxyacetone with β,γ -unsaturated α -keto esters: facile access to chiral tertiary alcohols. **Organic Letters**, v. 13, n. 19, p. 5248–5251, 2011.
- 91 GARCIA, A.L.L.; CORREIA, C.R.D. Synthesis of dihydroxylated prolines and iminocyclitols from five-membered endocyclic enecarbamates. Total synthesis of the potent glycosidase inhibitor (2R,3R,4R,5R)-2,5-dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidine (DMDP). **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 8, p. 1553–1557, 2003.
- 92 SEVERINO, E.A.; CORREIA, C.R.D. Heck arylation of endocyclic enecarbamates with diazonium salts. improvements and a concise enantioselective synthesis of (-)-codonopsinine. **Organic Letters**, v. 2, n. 20, p. 3039–3042, 2000.
- 93 MORIMOTO, Y.; NISHIDA, K.; HAYASHI, Y.; SHIRAHAMA, H. An efficient approach toward pyrrolidinylactone system characteristic of the *Stemona* alkaloids. Lewis acid catalyzed stereoselective reaction of N-benzoyloxycarbonyl-2-methoxypyrrolidine with 3-methyl-2-trimethylsilyloxyfuran. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 36, p. 5773–5776, 1993.
- 94 LESMA, G.; COLOMBO, A.; SACCHETTI, A.; SILVANI, A. Olefin metathesis based approach to diversely functionalized pyrrolizidines and indolizidines. total synthesis of (+)-monomorphine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 2, p. 590–596, 2009.
- 95 WEE, A.G.H.; FAN, G.-J.; BAYIRINOBA, H.M. Nonracemic bicyclic lactam lactones via regio- and cis-diastereocontrolled C–H insertion. Asymmetric synthesis of (8S,8aS)-octahydroindolizidin-8-ol and (1S,8aS)-octahydroindolizidin-1-ol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 21, p. 8261–8271, 2009.
- 96 GENIN, M.J.; GLEASON, W.B.; JOHNSON, R.L. Design, synthesis, and x-ray crystallographic analysis of two novel spiro lactam systems as β -turn mimics. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 4, p. 860–866, 1993.
- 97 FOOTE, M. **Quinazoline Derivatives**. US 2010/0168143 A1, 17 jan 2010.
- 98 MINATO, D.; NAGASUE, Y.; DEMIZU, Y.; ONOMURA, O. Efficient kinetic resolution of racemic amino aldehydes by oxidation with N-iodosuccinimide. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 49, p. 9458–9461, 2008.

7 Anexo

São anexos os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , os espectros na região do IV bem como os espectros de espectrometria de massas de alta resolução e os dados cartesianos referentes aos cálculos teóricos.

Dados cartesianos para 11

H	1.857555	-0.670407	-1.184998
C	1.301904	-1.611188	-1.252879
H	-0.524140	-0.786835	-0.378465
C	-0.043518	-1.678147	-0.788540
C	-0.767456	-2.901053	-0.863935
H	-1.798614	-2.956216	-0.501599
C	-0.160488	-4.060659	-1.433428
C	1.178288	-3.983098	-1.922318
H	1.638765	-4.865765	-2.380759
H	2.944607	-2.720421	-2.186995
C	1.913148	-2.766421	-1.821608
H	-0.865526	-5.927027	-0.504880
H	-0.502736	-6.045596	-2.276386
C	-0.896673	-5.401964	-1.472508
O	-2.377275	-5.221659	-1.677308
C	-2.742307	-4.895914	-3.014620
O	-1.903420	-4.785137	-3.958212
N	-4.104930	-4.733642	-3.129244
H	-5.476020	-4.210439	-1.558570
H	-4.691062	-5.818676	-1.384952
C	-5.124818	-5.108515	-2.102999
C	-6.260564	-5.718153	-2.987276
H	-6.037581	-6.780284	-3.198557
H	-7.249252	-5.653130	-2.498311
H	-6.553561	-5.446462	-5.185365
C	-6.204322	-4.871370	-4.308830
H	-6.838583	-3.974275	-4.225232
C	-4.693563	-4.451284	-4.480234
H	-4.182383	-5.102682	-5.216717
C	-4.455886	-2.999414	-4.921068
H	-4.500678	-2.811087	-6.004518
C	-4.083693	-1.991544	-4.073104
H	-4.035339	-2.188120	-2.993071
H	-4.107366	0.217625	-4.061565
H	-3.615650	-0.537617	-5.636485
C	-3.568031	-0.620767	-4.538577
C	-2.100393	-0.551177	-4.089902
O	-1.707591	-0.225378	-2.937069
O	-1.241677	-0.984956	-5.103802
C	0.173610	-1.275373	-4.679881
H	0.629881	-0.371457	-4.249449
H	0.662008	-1.577840	-5.613675
H	0.165721	-2.090299	-3.941250

Dados cartesianos para 21

O	8.015047	-1.869692	4.063557
C	7.748625	-0.644611	3.878451
C	7.677229	-0.815216	1.422860
H	7.907725	-1.853327	1.705043
H	6.787753	-0.807348	0.767687
C	8.914433	-0.117488	0.717829
H	9.560680	-0.891321	0.262057
H	8.561758	0.544884	-0.097581
C	9.738371	0.737850	1.747254
H	10.623842	1.171285	1.244382
H	10.110209	0.083516	2.559716
C	10.153964	-0.051212	5.704691
C	8.683456	-0.131475	6.099361
H	8.381076	-1.150636	6.383585
C	10.879305	-1.230202	5.351947
H	10.372903	-2.199163	5.382223
C	12.240218	-1.136676	4.939424
H	12.791380	-2.044284	4.673553
C	12.884061	0.133188	4.872946
H	13.929907	0.203242	4.556764
C	12.164447	1.313145	5.228256
H	12.658804	2.289166	5.191488
C	10.808245	1.219385	5.647605
H	10.253431	2.124186	5.922782
H	8.412502	0.594622	6.879591
O	7.832719	0.321354	4.926573
N	7.346963	-0.065531	2.685817
C	8.859824	1.897629	2.356637
H	8.902221	2.800370	1.715155
H	9.227291	2.168080	3.362283
C	7.360254	1.427256	2.443616
H	6.912051	1.522483	1.434838
C	6.493129	2.258751	3.379913
H	6.759742	2.275339	4.439906
C	5.445225	3.003822	2.912067
H	5.176574	2.981720	1.847887
C	4.579526	3.893717	3.813986
H	4.909337	3.814983	4.863541
H	3.518846	3.588918	3.741702
C	4.681748	5.369699	3.407577
O	5.096458	6.321216	4.119463
O	4.244071	5.546688	2.079194
C	4.302170	6.947853	1.545733
H	3.938809	6.849609	0.516084
H	3.651606	7.602188	2.145023
H	5.338210	7.316680	1.578156

Expansões

CDCl₃, 400 MHz

mistura de rotâmeros
CDCl₃, 400 MHz

Expansões

CDCl₃, 400 MHz

DIAZOCET6 (1)(+).121129135418 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.80E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]

Massa exata: 336,13186
(ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM)

LCN6_MIN(4)(+).121129135418 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.75E8

T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]

23 Isômero 2

Massa exata: 342,13119
(ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM)

Experimento de nOe

24 Isômero 1CDCl₃, 400 MHz

LCM6_MAJ(5)(+)_121129135418 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.32E7
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-500.00]

Isômero 2
MeOD, 400 MHz

Experimento de nOe

Isômero 2

LCM6_MIN (6) (+)_121129135418 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.10E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-500.00]