**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS**

MEIRE YASUKO KAWAMURA

**Emprego de Diazocetonas α,β -Insaturadas com Geometria Z na
Direta Construção de Esqueletos Indolizidínicos e Piperidínicos
Funcionalizados**

São Carlos
2016

Meire Yasuko Kawamura

Emprego de Diazocetonas α,β -Insaturadas com Geometria Z na Direta
Construção de Esqueletos Indolizidínicos e Piperidínicos Funcionalizados

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

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender
Burtoloso

São Carlos
2016

Aos meus pais, Ana e Marco.
E aos meus irmãos, Marcelo,
Mirian e Renan.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por iluminar meu caminho durante essa trajetória.

Ao professor Antonio, pela oportunidade de trabalhar em sua equipe, por todas as cobranças e ensinamentos que levarei comigo daqui para frente. E pelas oportunidades que me foram concedidas graças ao professor.

Aos meus queridos amigos que me acompanham desde a graduação, Pati, Brenda, Carol, Simone, Eli, Jonas, Camila, Tati e Helo.

À minha irmã Mirian por sempre estar presente para me apoiar e socorrer.

Aos colegas, atuais e ex-membros, do Laboratório de Síntese Orgânica Warner Bruce Kover: Rafael Mafra, João Victor, Alexander, Nikolas, Edson, Rafael Gallo, Patrícia, Annes, Barbara, Gustavo, João Henrique, Juliana, Gabriela, Ariane e Isac; e aos técnicos João Pedro e Marília. Agradeço pela ótima convivência, pelas ajudas e conselhos.

Ao Dr. Yves Génisson e Dra. Stéphanie Ballereau por me orientarem durante o estágio no exterior na Universidade de Toulouse III Paul Sabatier.

A todos os professores que participaram da minha formação acadêmica.

À Central de Análises Químicas e Instrumentais (CAQI) do IQSC pelas análises.

Ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo pela estrutura e oportunidade de ter mais um grau acadêmica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão de bolsa de mestrado (Processo: 2013/26399-7; Vigência: 01/04/2014 a 31/07/2016) e pelo suporte financeiro aos projetos do grupo.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro aos projetos do grupo.

Resumo

Pumiliotoxinas e seus congêneres são compostos isolados da pele de algumas espécies de sapos das famílias *Dendrobatidae*, *Mantellidae*, *Bufo* e *Myobatrachidae*, apresentando interessantes propriedades farmacológicas. As pumiliotoxinas, embora tóxicas, apresentam consideráveis atividades cardiotônicas. Um exemplo é a pumiliotoxina B que em concentrações de 6 μM causou um aumento de 3-5 vezes na força e um aumento de 2 vezes na velocidade dos batimentos de tiras do coração de cobaias (guinea pig). Assim, acredita-se que as homopumiliotoxinas, as desmetilpumiliotoxinas e as desidrodesmetilpumiliotoxinas também devam apresentar. As diazocetonas α,β -insaturadas são intermediários promissores para a síntese rápida e eficiente de diversos tipos de esqueletos químicos, entre eles, a construção do esqueleto indolizidínico presentes nas pumiliotoxinas. Para as diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z* provenientes de amino aldeídos, elas já apresentam a estereoquímica correta para uma direta ciclização para a construção de esqueletos indolizidínicos. Dessa forma, as etapas chaves do trabalho consistiram na preparação de amino aldeídos *N*-protegidos, na avaliação da reação de Horner-Wadsworth-Emmons para fornecer as diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z*, e na reação de inserção N-H intramolecular para a obtenção do ciclo indolizidínico. Este trabalho também consistiu na síntese de imino açúcares de esqueleto piperidínico com cadeias laterais alifáticas (aplicação na química medicinal) e da (-)-1-deoxi-altronojirimicina, utilizando-se a mesma metodologia (uso de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z*).

Abstract

Pumiliotoxins and their congeners are a class of compounds isolated from the skin of some frogs from the *Dendrobatidae*, *Mantellidae*, *Bufo* and *Myobatrachidae* families, possessing interesting pharmacological activities (cardiotonic activity in low concentrations). Because of the big number of compounds among these toxins (about 100), synthetic methodologies that provide the preparation of these compounds (as well as analogues) in great amounts and in a fast and efficient way using common intermediates, are very important for application in chemical-biology. The α,β -unsaturated diazoketones are promising intermediates for the rapid and efficient synthesis of a range of chemical skeletons, among them, the construction of indolizidine skeleton that pumiliotoxins present. It is important to note that α,β -unsaturated diazoketones with *Z* geometry (prepared from amino aldehydes) have already the correct stereochemistry for a direct cyclization to construct indolizidine skeletons. The key steps of the work consisted in the preparation of *N*-protected amino aldehydes, evaluation of Horner-Wadsworth-Emmons reaction in order to obtain α,β -unsaturated diazoketones with *Z* geometry, and the intramolecular N-H insertion reaction to provide the indolizidine cycle. Another part of the work consisted in the synthesis of iminosugars with piperidine core and aliphatic side chains (application in medicinal chemistry) and in the synthesis of (-)-1-deoxy-altronojirimycin, applying the same methodology (use of α,β -unsaturated diazoketones with *Z* geometry).

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplos de alcaloides.....	15
Figura 2. Esqueletos indolizidínico e quinolizidínico.....	18
Figura 3. Exemplos de alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos	18
Figura 4. Exemplos de pumiliotoxinas, homopumiliotoxinas e seus congêneres	19
Figura 5. Pumiliotoxina B.....	20
Figura 6. 8-desidrodesmetilpumiliotoxinas	20
Figura 7. Potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturadas	24
Figura 8. Espectro de IV do diazofosfonato 5B	41
Figura 9. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do diazofosfonato 5B	41
Figura 10. Grupos de proteção a serem avaliados.....	42
Figura 11. Representação dos rotâmeros presentes na molécula protegida ..	43
Figura 12. Periodinana de Dess-Martin	47
Figura 13. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 23	49
Figura 14. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -Fmoc-(<i>S</i>)-prolinal 27	51
Figura 15. Amino aldeídos sintetizados.....	52
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da diazocetona 30	55
Figura 17. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 90°C) da diazocetona 31	56
Figura 18. Ampliação do espectro de RMN ^1H da diazocetona 38	61
Figura 19. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aldeído 46	65
Figura 20. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 90°C) da diazocetona 47a	66
Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da diazocetona desprotegida 45	67
Figura 22. Catalisadores empregados na reação de inserção N-H	68
Figura 23. Série de inibidores de Cer (de)glucosilação já reportados	72
Figura 24. Grupos de proteção utilizados	74
Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído 50a	75
Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído 50b	76
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído 50c	76

Figura 28. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazocetona 51a	78
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO, 90°C) da diazocetona 51b	78
Figura 30. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazocetona 51c	79
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 52a	81
Figura 32. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 52b	81
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto (300 MHz, CDCl_3) 52c	82
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) do composto 70a ...	85
Figura 35. Comparação dos espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 69a e 70a	86
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) do composto 70a ...	87
Figura 37. Comparação dos espectros de RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) dos compostos 71a e 72a	88
Figura 38. Espectro de RMN 2D <i>HSQC</i> do composto 72a	89
Figura 39. Espectro de RMN 2D <i>COSY</i> do composto 72a	90
Figura 40. Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO, 90°C) do composto 73	95
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO, 90°C) do composto 73 e comparação com o material de partida 70b	96
Figura 42. Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO, 90°C) do composto 74	97

Lista de Esquemas

Esquema 1. Biossíntese de alcaloides indolizidínicos	17
Esquema 2. Síntese da pumiliotoxina 251D por Overman	21
Esquema 3. Síntese da pumiliotoxina 251D por Gallagher	22
Esquema 4. Síntese da 8-deoxipumiliotoxina 193H por Smits	23
Esquema 5. Principais métodos de preparo de compostos diazocarbonílicos	24
Esquema 6. Formação de pirazolinas como produtos principais quando cloretos de ácido α,β -insaturados reagem com diazometano	25
Esquema 7. Metodologias de Wotiz e Buco (primeira síntese) e Regitz para as diazocetonas α,β -insaturadas	26
Esquema 8. Método geral descrito por Danheiser para a preparação de diazocetonas α,β - insaturadas	27
Esquema 9. Método geral descrito por Burtoloso para a preparação de diazocetonas α,β - insaturadas	28
Esquema 10. Metodologia para formação de heterocíclicos nitrogenados por Regitz	28
Esquema 11. Metodologia para formação de heterocíclicos nitrogenados por Clark	29
Esquema 12. Metodologia para formação de heterocíclicos nitrogenados por Burtoloso	29
Esquema 13. Aplicação na síntese de piperidinas e extensão na síntese de indolizidinas e quinolizidinas	30
Esquema 14. Esquema geral para reação de inserção X-H.....	31
Esquema 15. Mecanismo de inserção X-H com halogênios	31
Esquema 16. Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais via processo concertado e por etapas	32
Esquema 17. Síntese do antibiótico Tienamicina descrita pela Merck	33
Esquema 18. Metodologia proposta para síntese das 8- desidrodesmetilpumiliotoxinas.....	34
Esquema 19. Retrossíntese para obtenção dos imino açúcares e a (-)-1deoxi- altro nojirimicina	35

Esquema 20. Reação de olefinação de HWE para obtenção das diazocetonas <i>E</i> e <i>Z</i>	38
Esquema 21. Estratégia empregada para a síntese do diazofosfonato 5B	39
Esquema 22. Mecanismo da reação de ativação do ácido seguida da adição do diazometano.....	40
Esquema 23. Estratégia empregada para a síntese do <i>N</i> -Fmoc-(<i>S</i>)-piroglutamato 14	44
Esquema 24. Estratégia empregada para a síntese do <i>N</i> -TBS-(<i>S</i>)-piroglutamato 17	45
Esquema 25. Condições de redução avaliadas para obtenção do composto 18	46
Esquema 26. Segunda estratégia empregada para a síntese do <i>N</i> -TBS-(<i>S</i>)-piroglutamato 17	46
Esquema 27. Síntese do (<i>S</i>)-piroglutamato 22	48
Esquema 28. Estratégia empregada para a síntese do <i>N</i> -Fmoc-(<i>S</i>)-prolina 27	50
Esquema 29. Síntese do amino aldeído 29	51
Esquema 30. Mecanismo de reação para formação de olefina de geometria <i>Z</i>	53
Esquema 31. Reações de HWE com os aldeídos 22 , 27 e 29	54
Esquema 32. Mecanismo de reação de desproteção do Fmoc.....	57
Esquema 33. Mecanismo proposto para a reação de isomerização	58
Esquema 34. Reação de desproteção seguida de inserção N-H	59
Esquema 35. Reação de desproteção seguida de rearranjo de <i>Wolff</i>	59
Esquema 36. Reação de ciclização intramolecular mediada por ácido trifluoroacético de Yang e extensão para a diazocetona 38	60
Esquema 37. Síntese do amino aldeído 37	61
Esquema 38. Síntese da diazocetona α,β -insaturadas 38	61
Esquema 39. Reação de ciclização intramolecular mediada por ácido trifluoroacético utilizando-se a diazocetona 38	62
Esquema 40. Rota sintética para a síntese da diazocetona 31	63
Esquema 41. Reação de inserção N-H intramolecular mediada por ácido trifluoroacético utilizando-se a diazocetona 36	63
Esquema 42. Mecanismo da reação de desproteção utilizando-se $Mg(OMe)_2$	64

Esquema 43. Rota sintética para preparação do aldeído 46	65
Esquema 44. Reação de HWE utilizando-se o aldeído 46	66
Esquema 45. Reação de desproteção utilizando-se $\text{Mg}(\text{OMe})_2$	67
Esquema 46. Reação de Inserção N-H seguida da reação de redução	69
Esquema 47. Rota sintética proposta para a síntese dos imino açúcares com cadeias alifáticas 54a e 54b	73
Esquema 48. Rota sintética para a preparação dos amino aldeídos 50a , 50b e 50c	74
Esquema 49. Reação de HWE utilizando-se os aldeídos 50a , 50b , 50c	77
Esquema 50. Reação de inserção N-H	80
Esquema 51. Redução de luche.....	84
Esquema 52. Reação de epoxidação	86
Esquema 53. Reação de abertura de epóxido seletiva	87
Esquema 54. Rota sintética utilizada para a síntese dos imino açúcares 54a e 54b	91
Esquema 55. Estratégica sintética empregada para a síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina	92
Esquema 56. Reações de inserção N-H utilizando-se $\text{Cu}(\text{tfac})_2$ e $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.	93
Esquema 57. Reação de dihidroxilação	95
Esquema 58. Reação de desproteção do TBDPS.....	96
Esquema 59. Rota sintética utilizada para a síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina	98

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições avaliadas para reação de redução do composto 12	44
Tabela 2. Condições avaliadas para reação de proteção com TBS	45
Tabela 3. Condições testadas para desproteção do composto 31	58
Tabela 4. Avaliação da reação de adição de Michael nas diidropiridin-3-onas	83
Tabela 5. Avaliação da reação de adição de Michael nas diazocetonas 51E ..	83
Tabela 6. Testes de adição do catalisador	93
Tabela 7. Condições avaliada de reação de inserção N-H realizadas no microondas.....	94

Lista de Abreviaturas e Siglas

DIPEA – diisopropiletilamina
DMAP – 4-*N,N*-dimetilaminopiridina
DMF – *N,N*-dimetilformamida
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
DIBAL-H – hidreto de diisobutilalumínio
LiHMDS – hexametildisilazida de lítio
DCC - Diciclohexilcarbodiimida
DMP - periodinana de Dess-Martin
IBX – ácido 2-iodoxibenzóico
CSA – ácido camforsulfônico
m-CPBA – ácido 3-cloroperbenzóico
TBAF - fluoreto de tetrabutilamônio
TEA – trietilamina
TMEDA – tetrametiletenodiamina
DMSO – dimetilsulfóxido
DCM – diclorometano
THF – tetraidrofurano
Fmoc- fluorenilmetiloxycarbonil
Cbz – carbobenziloxi
Ts – grupo tosil (*p*-toluenosulfonil)
Ns – grupo nosil (4-nitrobenzenesulfonil)
Bn – grupo benzil
Boc – *tert*-butoxicarbonil
Ph – grupo fenil
TBS – *tert*-butildimetilsilil
TBDPS - *tert*-butildifenilsilil
eq. – equivalentes
 α – alfa
 β – beta
 δ – deslocamento químico
RMN – ressonância magnética nuclear

s – singleto
d – dubleto
dd – duplo dubleto
ddd - duplo duplo dubleto
t – tripleto
tt – triplo tripleto
m – multipleto
Hz – Hertz
MHz – Megahertz
ppm – partes por milhão
 J – constante de acoplamento
CCD – cromatografia em camada delgada
 R_f – fator de retenção
IV – infravermelho
UV – ultravioleta
HWE – Horner-Wadsworth-Emmons

Sumário

1	Introdução	15
1.1	Alcaloides	15
1.1.1	Alcaloides Indolizidínicos	16
1.1.2	Pumiliotoxinas	19
1.1.3	Alguns Exemplos de Síntese de Pumiliotoxinas	21
1.2	Diazocetonas α,β -insaturadas	23
1.2.1	Breve Histórico	25
1.2.2	Aplicações na Síntese de Heterocíclicos Nitrogenados	28
1.3	Reações de Inserção X-H	30
2	Objetivos	34
3	Resultados e Discussão	36
3.1	Uso da Diazocetonas α,β -Insaturadas com Geometria Z na construção de Esqueletos Indolizidínicos	38
3.1.1	Preparação do reagente de olefinação diazofosfonato 5B	38
3.1.2	Estratégia para preparação dos amino aldeídos	42
3.1.3	Avaliação da Reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)	52
3.1.4	Avaliação da reação de desproteção	57
3.1.5	Investigação de novas abordagens	60
3.2	Síntese de imino açúcares com núcleo piperidínico a partir de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z	71
3.2.1	Preparação dos amino aldeídos	73
3.2.2	Reação de Horner Wadsworth Emmons (HWE)	77
3.2.3	Reação de Inserção N-H	79
3.2.4	Avaliação da reação de Adição de oxa-Michael	82
3.2.5	Estratégia alternativa	84
3.3	Síntese da (-)-1deoxi-altronojirimicina a partir de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z	92
4	Conclusão	99
	Parte Experimental	100
	Referência Bibliográfica	131
	Anexos	139

1 Introdução

1.1 Alcaloides

Produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos remotos para o tratamento de muitas doenças e enfermidades. Estes compostos apresentam atividades biológicas e podem ser encontrados em diversas fontes naturais, como em plantas, animais e microorganismos¹.

Os alcaloides formam um grande grupo dentro dos produtos naturais (Figura 1). A principal característica de um alcaloide é a presença de um nitrogênio em sua estrutura, sendo que a maioria apresenta apenas um nitrogênio, mas podem ocorrer mais. O nitrogênio pode estar na sua forma de amina primária, secundária ou terciária.²

Figura 1. Exemplos de alcaloides

Uma definição geral e abrangente para os alcaloides é dada pela IUPAC, em que são definidos como: *“Um alcaloide é um composto básico contendo nitrogênio (principalmente heterocíclico) ocorrendo principalmente no reino vegetal (mas não excluindo os de origem animal). Aminoácidos, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açúcares aminados e os antibióticos não são normalmente considerados como alcaloides. Por extensão, certos*

compostos neutros biogeneticamente relacionados com alcaloides básicos estão incluídos".³

A classificação dos alcaloides pode ser realizada de acordo com sua estrutura química, biogênese ou origem biológica. Em termos de estrutura química, os alcaloides podem ser divididos em heterocíclicos (apresentam nitrogênio no heterocíclico) e não-heterocíclicos (apresentam nitrogênio na cadeia lateral). Os alcaloides heterocíclicos, também chamados de alcaloides típicos, podem ser classificados de acordo com a estrutura do anel. Alcaloides não-heterocíclicos, também chamados de alcaloides atípicos ou protoalcaloides, geralmente são divididos de acordo com a sua origem biossintética, isso é possível porque o aminoácido de origem, em grande parte, permanece intacto no alcaloide resultante.²

Muitos alcaloides individuais apresentam a terminação -ina (Ex. indolizidina, quinolizidina, pirrolizidina, etc). Em muitos casos, são nomeados de acordo com o nome da planta ou animal de origem (Ex. atropina de *Atropa belladonna*; cocaína de *Erythroxylum coca*). Quando mais de um alcaloide é isolado de uma mesma fonte, um prefixo ou um sufixo é usado (Ex. quinina, hidroquinina, quinidina), ou alternativamente uma série de letras (Ex. epicoccarina A, epicoccarina B). Alcaloides também podem ser nomeados de acordo com a localização geográfica de sua fonte de origem, atividade farmacológica ou, em alguns casos, com o nome do seu descobridor.²

1.1.1 Alcaloides Indolizidínicos

Dentre os diversos tipos de alcaloides, os indolizidínicos estão entre as classes mais importantes de heterocíclicos nitrogenados e são amplamente distribuídos na natureza, sendo encontrados em plantas bem como em animais. A maioria das indolizidinas naturais foram isoladas de espécies do gênero *Dendrobates* (sapos), *Monomorium* (formigas), *Dendrobium* (orquídeas), plantas da família *Tylophora* e *Leguminosae*, *Amaryllidaceae* (cancentrina) e *Erythrina*.⁴

Esses alcaloides são derivados da lisina e representam em torno de 25-30% de todos os alcaloides encontrados na natureza. Apesar de serem

biossinteticamente derivados da lisina, a sua origem vem do ácido *L*-pipecólico (derivado da lisina). Na natureza, são conhecidas duas rotas que levam ao ácido *L*-pipecólico e esses diferem no que diz respeito à origem do átomo de nitrogênio da lisina que pode vir do grupo amino α ou ϵ . O ácido *L*-pipecólico atua como iniciador para a extensão da cadeia via malonato, incorporando unidades de carbono (Esquema 1).⁵

Esquema 1. Biossíntese de alcaloides indolizidínicos

As indolizidinas apresentam um esqueleto caracterizado por um anel de 5 membros fundido com outro anel de 6 membros e um átomo de nitrogênio como cabeça de ponte⁶, além disso, estão intimamente relacionados com os alcaloides quinolizidínicos que apresentam dois anéis de 6 membros fundidos e um átomo de nitrogênio na junção do bicíclico (Figura 2).

Figura 2. Esqueletos indolizidínico e quinolizidínico

Alguns exemplos de alcaloides indolizidínicos são slaframina (do fungo *Rhizoctonia*), elaeokanina E (da angiosperma *Elaeocarpus* (Elaeocarpaceae)), elaeocarpina (de *elaocarpus*), crepidamina (da orquídea *Dendrobium* (Orchideaceae)), serratinina (da planta *Lycopodium* (Lycopodiaceae)). Já na classe dos alcalóides quinolizidínicos, podem-se destacar os sistemas bicíclicos, como a lupinina (das espécies *Anabasis* (Chenopodiaceae) e *Lupinus* (Leguminosae)), o sistema tricíclico, como a citisina (um veneno amplamente distribuído na família *Leguminosae*), e os sistemas tetracíclicos, como a esparteína (amplamente distribuído em *Leguminosae*, *Chelidonium* (Papaveraceae) e *Leonticaceae*) (Figura 3).⁷

Figura 3. Exemplos de alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos

1.1.2 Pumiliotoxinas

Pumiliotoxinas são alcaloides indolizidínicos bicíclicos isoladas de espécies de sapos das famílias *Dendrobatidae*, *Mantellidae*, *Bufonidae* e *Myobatrachidae*. Alguns exemplos são as pumiliotoxinas (alcaloides indolizidínicos), homopumiliotoxinas (alcaloides quinolizidínicos) e seus congêneres (Figura 4).⁸

Figura 4. Exemplos de pumiliotoxinas, homopumiliotoxinas e seus congêneres

Apesar da toxicidade desses compostos, as pumiliotoxinas apresentam consideráveis atividades cardiotônicas.⁸⁻¹¹ Um exemplo é a pumiliotoxina B (PTX-B) (Figura 5) que em concentrações de 6 μ M causou um aumento de 3-5 vezes na força e um aumento de 2 vezes na velocidade dos batimentos de tiras do coração de cobaias (guinea pig).

Figura 5. Pumiliotoxina B

Compostos cardiotônicos são utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, condição ou um conjunto de sintomas em que o coração não bombeia sangue suficiente para todo o corpo. Dentre os vários sintomas da CHF pode-se destacar o acúmulo de líquidos nos pulmões, edemas nas pernas, fadiga, fraqueza e anorexia¹². Pumiliotoxinas, homopumiliotoxinas e congêneres reúnem-se em aproximadamente 100 diferentes tipos e apresentam-se como interessantes candidatos para estudos relacionados a falha congestiva do coração.

Devido às suas atividades farmacológicas e a dificuldade de se obter quantidades suficientes de material para avaliação biológica detalhada, as pumiliotoxinas vem sendo de grande interesse na comunidade sintética e vários estudos interessantes são encontrados na literatura.¹³⁻¹⁸ Contudo, são poucos os estudos que apresentam uma metodologia geral e aplicável para a síntese das pumiliotoxinas. Além disso, para o caso das 8-desidro desmetilpumiliotoxinas^{19,20} (Figura 6), nenhuma síntese foi realizada até o momento, o que deixa uma lacuna para o estudo biológico destas moléculas bem como para a elucidação estrutural de algumas delas.

Figura 6. 8-desidrodesmetilpumiliotoxinas

1.1.3 Alguns Exemplos de Síntese de Pumiliotoxinas

Overman²¹ foi o pioneiro na síntese de pumiliotoxinas. Em sua síntese foi aplicada uma reação de ciclização de vinilsilanos com íon imínio para a síntese da pumiliotoxina 251D (Esquema 2). Mais tarde, essa mesma metodologia foi aplicada para a síntese tanto da pumiliotoxina A quanto da pumiliotoxina B.

Esquema 2. Síntese da pumiliotoxina 251D por Overman

Gallagher²² utilizou outra metodologia para a síntese da pumiliotoxina 251D. Em sua abordagem a etapa chave consistia numa ciclização mediada por paládio para resultar na pirrolidina **1**, que após algumas transformações resultava na lactama bicíclica **2** e, por ultimo, uma reação aldólica foi realizada pra adicionar a cadeia lateral (Esquema 3).

Esquema 3. Síntese da pumiliotoxina 251D por Gallagher

Uma das mais recentes sínteses de pumiliotoxinas foi reportada por Smits²³ em 2015. Em seu trabalho é relatado a síntese da 8-deoxipumiliotoxina 193H, em que é aplicado um rearranjo de Ireland-Claisen do composto **3** para formação do ciclo indolizidínico **4** como etapa chave de sua síntese (Esquema 4).

Esquema 4. Síntese da 8-deoxipumiliotoxina 193H por Smits

1.2 Diazocetonas α,β -insaturadas

Considerando a grande variedade de alcaloides indolizidínicos e poucas aplicações sintéticas desenvolvidas, em especial para as pumiliotoxinas, o desenvolvimento de reagentes multifuncionais que permitem a rápida construção desses compostos e de seus análogos é de grande interesse para a comunidade científica. Nesse sentido, o uso das diazocetonas α,β -insaturadas seria uma potente ferramenta para a construção dessas estruturas.

Compostos diazocarbonílicos são bem conhecidos e largamente aplicados em uma série de transformações químicas devido a sua versatilidade e fácil preparo. As duas metodologias mais utilizadas para a preparação dos compostos diazocarbonílicos são: acilação do diazometano, desenvolvido por Arndt e Eistert²⁴; e transferência de diazo, desenvolvida por Regitz²⁵ (Esquema 5).

Esquema 5. Principais métodos de preparo de compostos diazocarbonílicos

As diazocetonas α,β -insaturadas formam uma importante subclasse dentro dos compostos diazocarbonílicos por apresentarem maiores possibilidades de transformações devido a presença de uma instauração em sua estrutura. Alguns exemplos de reações em que as diazocetonas α,β -insaturadas podem ser submetidas estão sumarizadas na Figura 7.

Figura 7. Potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturadas

Embora promissoras como intermediários em síntese, o uso das diazocetonas α,β -insaturadas é bastante limitado devido à dificuldade de prepará-las pelos métodos usuais existentes. Enquanto que para as α -diazocetonas saturadas encontram-se uma vasta quantidade de exemplos de

aplicações na literatura, para as diazocetonas α,β -insaturadas são raras as aplicações. Para entender um pouco a respeito dessa lacuna, em sequência, segue um breve histórico para a preparação das diazocetonas α,β -insaturadas e algumas aplicações.

1.2.1 Breve Histórico

A primeira tentativa para a síntese desse tipo de diazocetona foi realizada por Grundmann²⁶ em 1936, no qual foi utilizada a metodologia clássica para a preparação de diazocetonas saturadas (ativação do ácido carboxílico e posterior acilação do diazometano), mas ao invés de observar a formação das diazocetonas α,β -insaturadas, foi observado a formação de pirazolinas (Esquema 6).

Esquema 6. Formação de pirazolinas como produtos principais quando cloretos de ácido α,β -insaturados reagem com diazometano

Outros estudos feitos para a síntese dessas diazocetonas foram realizados por Wotiz e Bucu²⁷ em 1955, reportando a primeira síntese de diazocetonas α,β -insaturadas, porém com rendimentos muito baixos. Mais tarde, em 1970, Regitz²⁸ reportou a síntese desses compostos via método de

transferência de diazo, mas as condições drásticas empregadas eram uma restrição para substratos mais sensíveis (Esquema 7).

Esquema 7. Metodologias de Wotiz e Bucu (primeira síntese) e Regitz para as diazocetonas α,β -insaturadas

Foi somente em 1990 que Danhauser²⁹ desenvolveu uma metodologia geral e aplicável para a síntese das diazocetonas α,β -insaturadas. Em sua metodologia, as diazocetonas são preparadas em duas etapas (reação de transferência de diazo desfluoroacetilativa, seguida de diazotização ao composto 1,3-carbonilado formado) a partir de metilcetonas. A limitação desse método se dá pelo fato de que as metilcetonas (material de partida) nem sempre são facilmente disponíveis e, além disso, o método é realizado em duas etapas (Esquema 8).

Esquema 8. Método geral descrito por Danheiser para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas

Mecanismo:

Entre 2011³⁰ e 2013³¹, tendo em vista as limitações das metodologias existentes para a preparação das diazocetonas α,β -insaturadas, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um novo método para o seu preparo. Nesse método, a síntese destas diazocetonas pôde ser realizada em apenas 1 etapa, empregando aldeídos e dois reagentes novos de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (diazofosfonatos **5A** e **5B**) (Esquema 9). Esses reagentes permitiram a síntese de várias diazocetonas insaturadas de configuração *E*, bem como de configuração *Z*.³² Esses reagentes de olefinação **5A** e **5B** podem ser preparados a partir de seus ácidos fosforil acéticos correspondentes por uma reação de ativação do ácido carboxílico (cloreto de oxalila), seguida de adição de diazometano.

Esquema 9. Método geral descrito por Burtoloso para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas

Vários exemplos³² foram reportados para diferentes substratos com rendimentos entre 40-92%, demonstrando a maior aplicabilidade dessa metodologia quando comparado com as metodologias mencionadas anteriormente.

1.2.2 Aplicações na Síntese de Heterocíclicos Nitrogenados

A primeira síntese em que se utilizou as diazocetonas α,β -insaturadas para formação de heterocíclicos nitrogenados foi realizada por Regitz³³ em 1981. Em sua síntese, foi empregada uma reação de Diels-Alder com triazolindionas e dois exemplos foram descritos com bons rendimentos (Esquema 10).

Esquema 10. Metodologia para formação de heterocíclicos nitrogenados por Regitz

Mais tarde, Clark³⁴ descreveu a síntese de aminas cíclicas via rearranjo sigmatrópico [2,3], empregando sal de amônio. Em sua síntese, a adição de alilaminas em diazocetonas levou a aminocetonas em bons rendimentos (Esquema 11).

Esquema 11. Metodologia para formação de heterocíclicos nitrogenados por Clark

Recentemente, o nosso grupo de pesquisa³² descreveu a construção de vários heterocíclicos nitrogenados como piperidinas, pirrolidinas e indolizidinas utilizando-se diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *E* ou *Z*.

Cabe chamar atenção para as diazocetonas insaturadas de geometria *Z* provenientes de amino aldeídos. Estas diazocetonas já apresentam a estereoquímica correta para uma direta ciclização, conforme foi demonstrado na síntese de esqueletos piperidínicos³¹. Em apenas uma etapa, reação de inserção N-H, obteve-se piperidinas com bons rendimentos (Esquema 12). Esses heterocíclicos nitrogenados foram posteriormente aplicados na síntese de piperidinas poliidroxiladas.

Esquema 12. Metodologia para formação de heterocíclicos nitrogenados por Burtoloso

A extensão desta metodologia para esqueletos indolizidínicos e quinolizidínicos abriria um leque de aplicações sintéticas, como por exemplo, na síntese de pumiliotoxinas e congêneres (Esquema 13).

Esquema 13. Aplicação na síntese de piperidinas e extensão na síntese de indolizidinas e quinolizidinas

Dessa forma, o uso dessa metodologia seria uma poderosa ferramenta para a rápida construção de heterocíclicos nitrogenados com aplicação em uma variedade de produtos naturais.

1.3 Reações de Inserção X-H

Como já mencionado anteriormente, os compostos diazocarbonílicos permitem uma impressionante variedade de transformações, dentre elas cabe chamar a atenção para as reações de inserção X-H ($X = C, Si, N, O, S, P, Se$ e halogênios).³⁵

Nas reações de inserção X-H em compostos diazocarbonílicos ocorre a eliminação do N_2 , e a α funcionalização regioespecífica de cetonas, como representado no Esquema 14.

Esquema 14. Esquema geral para reação de inserção X-H

O mecanismo da reação de inserção X-H vai depender das condições utilizadas e da natureza do elemento X. Se X é um halogênio, não é necessário a presença de um catalisador e, o processo ocorre provavelmente pela protonação do composto diazocarbonílico para formação do íon diazônio e posterior extrusão do nitrogênio pelo halogênio levando ao produto de inserção (Esquema 15).³⁶

Esquema 15. Mecanismo de inserção X-H com halogênios

Nas reações de inserção catalisadas por metais, a decomposição do grupo diazo ocorre com a formação de um intermediário chamado metalocarbeno ou carbenóide. Para as reações em ligações não polares como

C-H e Si-H, o mecanismo de reação concertado é geralmente aceito. Enquanto para as reações em ligações polares como N-H e O-H, o mecanismo por etapas, onde há formação de intermediário tipo ílídio, é geralmente aceito (Esquema 16).³⁷

Esquema 16. Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais via processo concertado e por etapas

Dentre as diferentes reações de inserção, cabe chamar a atenção para as reações de inserção N-H catalisadas por metais. Esse tipo de inserção demonstrou-se muito eficiente para a síntese de aza-aneis de 4, 5 e 6 membros.³⁸

Em geral, os sais de ródio foram os catalisadores mais estudados para promover essas reações, mas recentemente muitos outros catalisadores tem sido reportado como formadores de metalocarbenos como cobre, rutênio, cobalto, paládio, prata, ouro e escândio.³⁹

Um exemplo muito conhecido e aplicado em escala industrial de inserções N-H catalisadas por metais é reportado pela Merck⁴⁰ para a síntese do antibiótico tienamicina (Esquema 17).

Esquema 17. Síntese do antibiótico Tienamicina descrita pela Merck

Esse exemplo de reação de inserção N-H intramolecular reportado pela Merck demonstra grande aplicabilidade que esses compostos diazocarbonílicos podem fornecer para a síntese de anéis fundidos nitrogenados, como por exemplo, alcaloides indolizidínicos.

2 Objetivos

O principal objetivo deste projeto consiste no estudo inédito da utilização das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z*, derivadas dos amino aldeídos prolinal ou piroglutamal protegidos, para a construção de indolizidinas funcionalizadas (Esquema 18).

Esquema 18. Metodologia proposta para síntese das 8-desidrodesmetilpumiliotoxinas

O segundo objetivo consiste na síntese de imino açúcares de núcleo piperidínico com cadeias laterais alifáticas, bem como da (-)-1-deoxi-altronojirimicina, a partir das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z (Esquema 19)

Esquema 19. Retrossíntese para obtenção dos imino açúcares e a (-)-1deoxi-altronojirimicina

3 Resultados e Discussão

Os resultados e discussão serão divididos em duas partes: Parte A e Parte B.

Na Parte A serão discutidos os resultados obtidos referentes ao projeto original do trabalho de mestrado que consistiu no uso das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z* na construção de esqueletos indolizidínicos.

Na parte B serão discutidos os resultados obtidos na síntese de imino açúcares de núcleo piperidínico com cadeias laterais alifáticas, bem como na síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina, a partir das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z*.

Parte A

3.1 Uso da Diazocetonas α,β -Insaturadas com Geometria *Z* na construção de Esqueletos Indolizidínicos

3.1.1 Preparação do reagente de olefinação diazofosfonato **5B**

Para dar início aos estudos visando à síntese das 8-desidrodesmetilpumiliotoxinas, é necessário que se prepare o reagente de olefinação **5B**, bem como os aldeídos para serem empregados na reação de HWE. A discussão será iniciada com a preparação do reagente **5B** e em sequência será discutido o estudo para a síntese dos aldeídos.

Como já mencionado anteriormente, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu dois reagentes de olefinação **5A** e **5B** que quando utilizados na reação de HWE com aldeídos, obtém-se as diazocetonas α,β -insaturadas tanto de geometria *E* quanto de geometria *Z* (Esquema 20).³²

Esquema 20. Reação de olefinação de HWE para obtenção das diazocetonas *E* e *Z*

No presente trabalho foi utilizado o diazofosfonato **5B** para obter preferencialmente a diazocetona insaturada com geometria *Z*. A sua síntese se dá em três etapas e está ilustrada no Esquema 21.

Esquema 21. Estratégia empregada para a síntese do diazofosfonato **5B**

A primeira etapa de reação envolveu uma reação de Michaelis-Becker entre o difenilfosfito **6** e o bromo acetato de benzila **7** para se obter o acetato de benzil-2-(difenoxifosforil) **8** em 40% de rendimento. Apesar do baixo rendimento desta etapa, essa reação é facilmente realizada e seus reagentes de partida são baratos.

Em sequência, foi feita uma reação de hidrogenólise, utilizando-se atmosfera de H_2 e 10% Pd/C, obtendo-se o ácido 2-(difenoxifosforil) acético **9** em 97% de rendimento. A escolha desse tipo de reação mais branda deve-se ao fato de que uma simples saponificação iria hidrolisar tanto a carboxila desejada quanto a fosforila do éster.

Por fim, a reação de ativação do ácido **9** utilizando-se cloreto de oxalila, seguida da reação com diazometano, resultou no diazofosfonato **5B** em 46% de rendimento. É importante ressaltar que a reação com diazometano deve ser feita imediatamente após a geração do cloreto de ácido devido à sua instabilidade (hidrolisa rapidamente com a umidade do ar). Outro ponto importante nessa reação é que se deve utilizar um excesso de diazometano em relação ao cloreto de ácido para evitar a formação de ácido clorídrico (HCl), pois ele poderá reagir por substituição nucleofílica com a diazocetona formada, fornecendo uma clorocetona. O mecanismo da reação está representado no Esquema 22.⁴¹

Esquema 22. Mecanismo da reação de ativação do ácido seguida da adição do diazometano

O diazofosfonato **5B** foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, em que foi observada a presença de uma banda intensa em 2106 cm^{-1} característico do grupo diazo (Figura 8). Foi caracterizado também por espectroscopia de RMN ^1H , e as principais correlações de hidrogênios estão assinaladas na Figura 9.

Figura 8. Espectro de IV do diazofosfonato **5B**

Figura 9. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do diazofosfonato **5B**

Sintetizado o reagente de olefinação, a próxima etapa consistiu na preparação de alguns amino aldeídos *N*-protegidos para serem avaliados na reação de HWE.

3.1.2 Estratégia para preparação dos amino aldeídos

Os reagentes de partida escolhidos para a síntese dos aldeídos foram os aminoácidos (*S*)-ácido piroglutâmico e (*S*)-prolina. A escolha de dois amino aldeídos equivalentes tem o intuito de aumentar o escopo do estudo durante a preparação das diazocetonas, bem como nas etapas críticas de desproteção e ciclização na presença do grupo diazo.

Um fator importante na preparação dos amino aldeídos é a escolha dos grupos de proteção, pois os mesmos deverão ser removidos na presença do grupo diazo, facilmente degradado em meio ácido. A proteção do nitrogênio se faz necessária devido a possíveis reações laterais indesejadas como, por exemplo, oxidação do grupo amino ou a atuação do nitrogênio como nucleófilo.

Nesse sentido, foram selecionados alguns grupos de proteção do nitrogênio tais como fluorenilmetil carbamato (Fmoc) **A**, trifluoroacetamida **B** e *tert*-butildimetilsilil (TBS) **C** para serem avaliadas (Figura 10). Estes grupos de proteção são removidos em condições brandas e levemente básicas de forma que o grupo diazo possa ser mantido intacto.

Figura 10. Grupos de proteção a serem avaliados

O grupo de proteção **A** foi utilizado para a proteção tanto do ácido piroglutâmico quanto da prolina, o grupo de proteção **B** foi utilizado somente para a proteção da prolina e o grupo de proteção **C** foi utilizado para proteção do ácido piroglutâmico.

3.1.2.1 Avaliação utilizando-se o (S)-ácido piroglutâmico

Iniciaram-se os estudos para a preparação dos amino aldeídos *N*-protegidos utilizando-se o ácido piroglutâmico como material de partida. O grupo de proteção **A** foi o primeiro a ser avaliado.

Neste tipo de proteção a função α -amino é protegida na forma de carbamato. No carbamato ocorre a deslocalização dos elétrons do átomo de nitrogênio e isso faz com que ocorra formação de isômeros rotacionais (rotâmeros) na estrutura (Figura 11). Este efeito pode ser visto na técnica de RMN em que é observado o alargamento ou mesmo a duplicação de alguns sinais (uma forma de se evitar o alargamento é fazer o espectro de RMN em alta temperatura).

Figura 11. Representação dos rotâmeros presentes na molécula protegida

A primeira etapa para a síntese do amino aldeído **14** consistiu numa reação de esterificação da (S)-prolina **10**, utilizando-se cloreto de tionila em metanol, fornecendo o amino éster **11** com um rendimento de 54%.⁴² Para a reação de proteção do átomo de nitrogênio utilizou-se FmocCl e uma base forte o suficiente para abstrair o hidrogênio da amida, o LHDMS (gerado *in situ*, a partir de HDMS e *n*-BuLi). Nesta etapa obteve-se o aduto **12** em 53% de rendimento (Esquema 23).⁴³

Esquema 23. Estratégia empregada para a síntese do *N*-Fmoc-(*S*)-piroglutamal **14**

A próxima reação seria a redução do amino éster protegido **12** para formar o álcool **13**, mas após algumas tentativas de redução utilizando-se NaBH_4 , LiBH_4 e DIBAL-H (Tabela 1), não se obteve o produto desejado.⁴⁴⁻⁴⁶ Nos dois primeiros casos, entrada 1 e 2, verificou-se o consumo do material de partida e formação de subprodutos que não correspondiam ao amino álcool de interesse. Acredita-se que as condições levemente básicas possam ter clivado o grupo de proteção. Já na entrada 3, que visava levar o éster **12** diretamente para o aldeído **14**, não observou-se o consumo do material de partida.

Tabela 1. Condições avaliadas para reação de redução do composto **12**

Entrada	Redutor	Solvente	T (°C)	Tempo	Rendimento
1	NaBH_4	EtOH	t.a.	2 h	mistura complexa
2	LiBH_4	THF	t.a.	20 h	mistura complexa
3	DIBAL-H	EtO_2	-78	1,5 h	não reagiu

Devido ao problema encontrado para síntese do amino aldeído derivado do ácido piroglutâmico protegido com Fmoc **14**, decidiu-se iniciar os estudos utilizando-se o grupo de proteção **C**, o TBS.

Como no caso anterior, primeiramente, foi feita uma reação de esterificação⁴⁷ obtendo-se o amino éster **15** em 82% de rendimento para

posterior proteção com TBS por uma reação de substituição nucleofílica em meio básico (Esquema 24).

Esquema 24. Estratégia empregada para a síntese do *N*-TBS-(*S*)-piroglutamal **17**

Para a reação de proteção com TBS, foram avaliadas 4 condições diferentes, e como descrito na Tabela 2, os rendimentos variaram de 0-57%.⁴⁸⁻

⁵¹ A entrada 4 demonstrou ser a melhor condição de proteção, seguida da entrada 2. Pode-se observar que o fator temperatura (entrada 4) foi muito importante para a velocidade da reação, enquanto que a presença de DMAP (entrada 3) não foi significativa.

Tabela 2. Condições avaliadas para reação de proteção com TBS

Entrada	TBSCI (eq.)	Base	Solvente	t (h)	T (°C)	Rend. (%)
1	1,3	TEA	DMF	3	t.a	-
2	1,1	DBU	DCM	48	t.a	54
3	1,5	TEA + DMAP	DCM	17	t.a	12
4	1,1	TEA	DCM	7	40°C	57

Apesar de se obter o produto com bons rendimentos, foi observado instabilidade no mesmo (após isolamento observa-se a clivagem do TBS no decorrer do tempo). Mesmo assim, deu-se sequência nas etapas reacionais para verificar se o amino éster *N*-protegido **16** resistiria às condições reacionais. Assim, foi feita uma reação de redução com NaBH_4 do éster utilizando-se duas condições diferentes^{44,52} representadas no Esquema 25. Em ambos os casos não se observou a formação do produto de redução **18**. No primeiro caso (condição 1), acredita-se que a reação de redução tenha ocorrido, mas que o grupo de proteção também tenha sido clivado (formação de composto muito polar). No segundo caso (condição 2), observou-se a

formação de dois subprodutos mais polares que o material de partida, mas nenhum deles foi identificado como o produto de interesse.

Esquema 25. Condições de redução avaliadas para obtenção do composto **18**

Diante do problema encontrado, foi feita uma pesquisa na literatura e, de acordo com o protocolo de Candy⁵², uma forma de se obter amino ésteres protegidos com derivados de silício é utilizar o amino éster benzílico ao invés do amino-éster etílico (utilizado anteriormente). Dessa forma, foi realizada uma reação de esterificação do amino ácido com álcool benzílico, seguida da reação de proteção com TBS (Esquema 26).⁵³ No entanto, este amino éster protegido com TBS também apresentou instabilidade. Uma reação de redução (utilizando-se a condição 2 do caso anterior) foi testada, mas não se obteve o produto desejado. Observou-se formação de quatro subprodutos diferentes, sendo que nenhum deles foi identificado como o produto de interesse.

Esquema 26. Segunda estratégia empregada para a síntese do *N*-TBS-(*S*)-piroglutamal **17**

Visto que não se obteve resultados muito promissores para a síntese do (*S*)-piroglutamal protegido com TBS e com Fmoc, uma alternativa seria fazer este amino aldeído sem grupo de proteção, uma vez que o mesmo, de certa maneira, está protegido na forma de amida.

Algumas tentativas para a síntese desse amino aldeído sem grupo de proteção já foram investigadas em nosso grupo de pesquisa, utilizando-se alguns tipos de oxidantes, como IBX, SO₃-piridina e oxidação de Swern, entretanto em nenhum dos casos verificou-se a formação o produto desejado.

Contudo, encontrou-se na literatura um protocolo em que Fürstner⁵⁴ obtém um aldeído muito similar ao (S)-piroglutamal, utilizando-se periodinana de Dess-Martin como oxidante (Figura 12), facilmente obtido a partir do IBX. A vantagem de se utilizar o DMP como agente oxidante são as condições reacionais brandas (reação à temperatura ambiente) quando comparado ao IBX (necessário refluxo).

Figura 12. Periodinana de Dess-Martin

Dessa forma, tendo-se o amino éster **11** (Esquema 27), foi feita uma reação de redução com boroidreto de sódio (NaBH₄), obtendo-se o amino álcool **21** correspondente com 80% de rendimento. Na sequência, foi feita a oxidação com a periodinana de Dess-Martin e, como já previsto, notou-se instabilidade no aldeído **22** formado. Com manipulações simples, como filtragem, já se observava início de degradação.

Esquema 27. Síntese do (S)-piroglutamal **22**

Assim, para confirmar a formação do amino aldeído **22** e evitar degradação, foi feita uma reação de *Wittig*⁵⁵ (simples e branda) imediatamente após seu isolamento (Esquema 27). Neste caso, felizmente, observou-se o produto de olefinação **23** com bons rendimentos (66% de rendimento nas duas etapas).

A confirmação da formação do produto de olefinação **23** foi feita por espectroscopia de RMN ^1H (Figura 13). Ao analisar seu espectro, observou-se os sinais dos hidrogênios olefínicos como dois duplo dubletos (um sinal em 6,68 ppm ($J = 15,6$ Hz e 6,3 Hz) e outro sinal em 5,98 ppm ($J = 15,6$ Hz e 1,3 Hz)).

Figura 13. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23**

Tendo em vista que foi possível utilizar o aldeído sem grupo de proteção na reação de *Wittig*, poderíamos aplicá-lo para a reação de *HWE* (será discutido posteriormente). A utilização de amino aldeídos sem grupo de proteção seria muito interessante devido ao menor numero de etapas envolvido.

3.1.2.2 Avaliação utilizando-se a (S)-prolina

Uma vez realizada as investigações empregando o ácido piroglutâmico como material de partida, avaliou-se a síntese de amino aldeídos derivados da prolina.

Primeiramente, empregou-se o Fmoc como grupo de proteção e a síntese do amino aldeído foi desenvolvida sem maiores complicações, em que foram utilizadas condições clássicas encontradas na literatura.

Dessa forma, a primeira etapa da síntese consistiu na reação de proteção da (S)-prolina **24**, fornecendo a prolina protegida com Fmoc **25** em 85% de rendimento⁵⁶. Após a reação proteção foi feita uma reação de redução

com um complexo de borana e dimetil sulfeto ($\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$), obtendo-se o amino álcool **26** correspondente com rendimento de 80%.⁵⁷ A ultima etapa consistiu na oxidação de Swern, obtendo-se o *N*-Fmoc-(*S*)-prolinal **27** de interesse em 95% de rendimento (Esquema 28).⁵⁸ Vale mencionar que não foi necessária purificação para nenhuma dessas reações e o rendimento global envolvendo as três etapas foi de 65%.

Esquema 28. Estratégia empregada para a síntese do *N*-Fmoc-(*S*)-prolinal **27**

A confirmação da formação do *N*-Fmoc-(*S*)-prolinal **27** foi realizada por RMN de ^1H (Figura 14). Ao analisar o espectro de RMN ^1H notou-se a presença de dois dubletos (devido a presença de rotâmeros), um dubleto em 9,55 ppm e outro dubleto em 9,22 ppm referentes ao hidrogênio ligado à carbonila do aldeído. A presença do grupo de proteção Fmoc foi evidenciada pelos sinais entre 8,00 ppm e 7,00 ppm característico de hidrogênios ligados a aromáticos.

Figura 14. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do *N*-Fmoc-(*S*)-prolinal **27**

O último aldeído proposto neste trabalho consistiu no amino aldeído protegido com trifluoroacetato. Este aldeído foi preparado conforme descrito por Clark⁵⁹, no qual é reportada a síntese do aldeído seguida de uma reação de HWE com rendimento moderado (29% em duas etapas). Apesar do baixo rendimento, optou-se por avaliar essa metodologia.

Para esse amino aldeído **29**, a síntese já foi iniciada a partir do amino álcool derivado da prolina protegida **28**, em que foi feita uma reação de oxidação de Swern fornecendo o aldeído de interesse (Esquema 29).

Esquema 29. Síntese do amino aldeído **29**

Nessa reação observou-se grande instabilidade do aldeído durante seu isolamento, que com um tempo foi se tornando mais escuro, resultando em um sólido preto. Devido a isso, a próxima etapa (HWE) foi feita imediatamente após seu preparo e será discutida no próximo tópico.

3.1.3 Avaliação da Reação de Honer-Wadsworth-Emmons (HWE)

O primeiro desafio desse projeto consistiu na síntese dos amino aldeídos, em que foi possível preparar três aldeídos diferentes (Figura 15). Dentre eles, apenas o **27** demonstrou-se estável, sendo assim, o mais promissor para dar sequência na síntese. Para os outros dois amino aldeídos **22** e **29**, devido à instabilidade, o produto cru da reação foi utilizado imediatamente após a síntese.

Figura 15. Amino aldeídos sintetizados

Dessa forma, o próximo desafio do projeto consistiu na reação de olefinação de HWE utilizando-se o diazofosfonato **5B** e os aldeídos previamente preparados.

A reação de HWE consiste em uma modificação da reação de *Wittig*, em que se emprega um carbânion de fosfonato e compostos carbonílicos para a síntese de olefinas. A configuração da olefina resultante vai depender do diazofosfonato utilizado. Para se obter preferencialmente olefinas de geometria *Z* utiliza-se fosfonatos que apresentem grupos retiradores de elétrons.⁶⁰

Apesar do mecanismo não ser totalmente compreendido, é aceito que o mecanismo de reação passa pela formação tanto da oxafosfetana *cis* quanto da oxafosfetana *trans*. No caso em que se utiliza fosfonato com grupos

retiradores de elétrons (facilitam a decomposição da oxafosfetana à respectiva olefina), a etapa determinante do mecanismo se dá pelo ataque do ânion ao aldeído e a formação da oxafosfetana ocorre de forma irreversível. Nesse sentido, a oxafosfetana *cis* é formada mais rapidamente que a *trans*, formando preferencialmente a olefina *Z* (Esquema 30).⁶⁰

Esquema 30. Mecanismo de reação para formação de olefina de geometria *Z*

Conforme já mencionado, a reação de HWE vem sendo estudada pelo nosso grupo de pesquisa e as condições reacionais empregadas foram de acordo com o procedimento já reportado.³² Os resultados obtidos estão sumarizados no Esquema 31. Todas as diazocetonas foram isoladas e as reações subsequentes foram realizadas apenas com o isômero *Z*.

Esquema 31. Reações de HWE com os aldeídos **22**, **27** e **29**

Para síntese da diazocetona **30** (derivada do piroglutamato) obteve-se rendimento de 26% (Z:E 6:4) (em duas etapas) que, apesar de ser considerado baixo, deve-se levar em consideração que neste caso não há grupo de proteção envolvido, reduzindo o número de etapas necessários para a sua síntese. Além disso, para essas diazocetonas, a reação de desproteção não se dá de forma fácil devido à necessidade de fazê-la na presença do grupo diazo. Infelizmente, o problema para essa reação foi a reprodutibilidade, em que se obteve o produto de interesse apenas uma vez nas 3 tentativas realizadas.

A formação da diazocetona **30** foi confirmada por RMN ^1H e suas principais correlações estão representadas na Figura 16. Geralmente, quando se tem o composto *cis* (Z) a constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos é em torno de 12 Hz, enquanto que, quando se tem o composto *trans* (E) o valor é próximo de 15 Hz. Ao calcular as constantes de acoplamento obteve-se um duplo dubleto em 5,97 ($J = 11,1; 7,6$ Hz) e um dubleto em 5,89 ($J = 11,2$ Hz) condizendo com olefinas de geometria Z.

Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da diazocetona **30**

Ao avaliar a reação de HWE empregando o amino aldeído **27**, obteve-se a diazocetona **31** em bons rendimentos (77%), com seletividade moderada (proporção *Z:E* de 6:4).

A formação da diazocetona **31** foi confirmada por RMN ^1H e suas principais correlações estão representadas na Figura 17. É possível observar os sinais da olefina e do hidrogênio ligado ao grupo diazo entre 6,00-5,84 ppm que, infelizmente, apesar de se fazer o espectro de RMN ^1H a alta temperatura (90°C), os sinais se sobrepuseram, dificultando a análise.

Figura 17. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 90°C) da diazocetona **31**

Como ocorre a formação das duas olefinas, ambos os espectros de RMN ^1H das diazocetonas *Z* e *E* foram analisados. E ao medir as constantes de acoplamento das olefinas da outra diazocetona formada, os valores encontrados foram próximos de 15 Hz, dessa forma, confirmou-se que a olefina formada em menor quantidade era a de geometria *E*. Assim, por exclusão, a olefina representada na Figura 16, só poderia ser a diazocetona de geometria *Z*.

Para a síntese da diazocetona **32**, obteve-se o menor rendimento (7,3% em duas etapas) quando comparada com as outras duas diazocetonas sintetizadas. Neste caso, observando-se apenas a formação do diastereoisômero de geometria *Z*. Contudo, devido ao baixo rendimento de reação, essa estratégia demonstrou-se inviável para dar continuidade nas reações.

Dentre as três diazocetonas preparadas, a diazocetona **31** foi a que apresentou melhores resultados, sendo assim, escolhida para dar sequência na rota sintética.

3.1.4 Avaliação da reação de desproteção

Tendo-se a diazocetona protegida com Fmoc **31** (isômero *Z*), a próxima etapa consistiu na reação de desproteção do Fmoc. Geralmente, reações de desproteção do Fmoc ocorrem facilmente através do uso de aminas secundárias e uma das aminas mais utilizadas é a piperidina.⁶¹ A condição levemente básica para a essa reação se dá devido à presença de um hidrogênio ácido em sua estrutura. O mecanismo dessa reação de desproteção está representado no Esquema 32.

Esquema 32. Mecanismo de reação de desproteção do Fmoc

Algumas condições reacionais de desproteção do Fmoc foram investigadas empregando-se aminas secundárias como base (dietilamina, piperidina e morfolina). As condições reacionais e os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Condições testadas para desproteção do composto **31**

Entrada	Base	Solvente	T (°C)	tempo	Rendimento
1	10 eq. dietilamina	MeCN	t.a.	1 h	mistura complexa
2	piperidina	-	t.a.	5 min	mistura complexa
3	8 eq. piperidina	DCM	t.a	3 h	mistura complexa
4	8 eq. piperidina	DCM	0°C	3 h	mistura complexa
5	10 eq. morfolina	DCM	0°C-t.a	3 h	mistura complexa
6	2 eq. morfolina	DCM	t.a.	24 h	mistura complexa
7	3 eq. morfolina	MeCN	t.a.	3,5 h	mistura complexa
8	10 eq. 2,6- <i>cis</i> -dimetilpiperidina	DCM	t.a.	1 dia	mistura complexa

Como observado na Tabela 3, em nenhum dos casos obteve-se o produto de desproteção desejado. Em todos os casos, notou-se o consumo do material de partida e formação de pelo menos três subprodutos. Um dos subprodutos foi identificado como o isômero *E*, acredita-se que a diazocetona insaturada na presença de uma amina pode estar levando a uma adição de aza-Michael com posterior reação de retro-Michael restaurando a diazocetona, mas desta vez na forma de seu isômero mais estável (diazocetona de geometria *E*) (Esquema 33).

Esquema 33. Mecanismo proposto para a reação de isomerização

Outra condição empregada para essa reação consistiu em uma reação de desproteção já na presença de um catalisador (acetato de ródio), que poderia promover uma reação de inserção N-H caso a reação de desproteção, de fato, estivesse ocorrendo (Esquema 34). Entretanto, como no caso acima,

observou-se o consumo do material de partida e formação de quatro subprodutos, sendo que um deles foi identificado como o isômero *E*.

Esquema 34. Reação de desproteção seguida de inserção N-H

Uma ultima tentativa foi fazer a reação de desproteção seguida de um rearranjo de *Wolff* (Esquema 35). Para isso, foram avaliadas duas condições diferentes. Na condição 1, foi adicionada morfolina e imediatamente levou-se para a capela fotoquímica para promover o rearranjo de *Wolff*. Na condição 2, primeiramente, adicionou-se a morfolina e esperou-se que o material de partida fosse consumido para só depois levar para a capela fotoquímica. Em ambos os casos observou-se a formação de vários subprodutos, pelo menos seis spots na placa de CDD e, novamente, observou-se a formação do isômero *E* como o produto majoritário.

Esquema 35. Reação de desproteção seguida de rearranjo de *Wolff*

Dessa forma, tendo em vista que até o momento nenhuma das estratégias propostas foram bem sucedidas, outras abordagens foram

avaliadas visando à síntese do esqueleto indolizidínico. Em sequência, seguem-se duas abordagens avaliadas.

3.1.5 Investigação de novas abordagens

3.1.5.1 Ciclização intramolecular de diazocetonas mediada por ácido

Diante dos problemas encontrados, avaliou-se uma estratégia baseada em um protocolo encontrado na literatura. Neste protocolo, Yang⁵⁵ e colaboradores reportam uma reação de ciclização intramolecular mediada por ácido trifluoroacético com concomitante remoção do grupo de proteção Boc utilizando-se α -diazocetonas **36**. Visto isso, investigou-se esse protocolo para aplicação em diazocetonas insaturadas **38** (Esquema 36).

Esquema 36. Reação de ciclização intramolecular mediada por ácido trifluoroacético de Yang e extensão para a diazocetona **38**

Dessa forma, fez-se necessário a síntese do *N*-Boc-(*S*)-prolinal **37** para ser empregado na reação de HWE e iniciar a investigação da ciclização mediada por ácida proposta por Yang.

Parra isso, empregou-se protocolos clássicos encontrados na literatura (Esquema 37). A primeira etapa consistiu na reação de proteção da função α -amino da (*S*)-prolina **24** com Boc_2O , obtendo-se o composto **39** em 90% de rendimento. Em seguida, fez-se uma reação de redução com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}$, fornecendo o amino álcool **40** em 92% de rendimento. Por último, a oxidação de Swern resultou no *N*-Boc-(*S*)-prolinal **41** em 83% de rendimento.

Esquema 37. Síntese do amino aldeído **37**

Tendo-se o aldeído **41**, a próxima etapa consistiu na reação de HWE, conforme protocolo já mencionado anteriormente, obtendo-se a diazocetona **38a** em 76% de rendimento e seletividade *Z:E* de 8:2 (Esquema 38).

Esquema 38. Síntese da diazocetona α,β -insaturadas **38**

A caracterização da diazocetona **38a** foi realizada por RMN ^1H , e devido a presença de rotâmeros, a análise foi feita em alta temperatura (90°C). Contudo, ocorreu degradação na molécula, mas apesar disso, foi possível identifica-la pela constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos presente na molécula, o valor medido foi de 11,8 Hz condizendo com o valor para olefinas de geometria *Z* (Figura 18).

Figura 18. Ampliação do espectro de RMN ^1H da diazocetona **38**

Sintetizada a diazocetona **38**, empregou-se a condição reportada por Yang para a reação de ciclização intramolecular mediada por ácido (Esquema 39). Nessa reação, observou-se rápido consumo do material de partida e formação de dois subprodutos majoritários, um mais polar e outro menos polar que o material de partida. Ao término da reação evaporou-se o solvente e enviou-se o bruto para análise de RMN ^1H , mas não foi observada a formação do produto de interesse.

Esquema 39. Reação de ciclização intramolecular mediada por ácido trifluoroacético utilizando-se a diazocetona **38**

Uma vez realizado esse primeiro teste sem sucesso, optou-se por reproduzir o protocolo experimental do artigo, empregando os mesmos substratos para verificar a reprodutibilidade da metodologia.

Dessa forma, tendo-se o amino aldeído **41** previamente preparado, fez-se uma reação de *Wittig*, obtendo-se o éster olefínico **42** em 88% de rendimento. Na sequência, foi feita uma reação de hidrólise básica para obter o ácido **43** com 95% de rendimento. Para a reação de redução da dupla ligação foi feita uma reação de hidrogenação com atmosfera de H_2 em 10% Pd/C (82% de rendimento). A última etapa consistiu em uma reação de ativação do aduto **44** (formando um anidrido) que por sua vez, reage com diazometano resultando na diazocetona **36** em 47% de rendimento (Esquema 40).

Esquema 40. Rota sintética para a síntese da diazocetona **31**

Após a síntese da diazocetona **36**, a reação de ciclização mediada por ácido foi avaliada utilizando-se exatamente o mesmo substrato, mas novamente, não se obteve o produto de interesse (Esquema 41). Neste caso, observou-se a formação de três subprodutos diferentes (não condizendo com o resultado reportado no protocolo de referência, o qual reporta formação de um único produto) que foram purificados e o produto majoritário foi enviado para análise de RMN ^1H . Ao analisar o espectro, não foram observados os sinais do produto de interesse.

Esquema 41. Reação de inserção N-H intramolecular mediada por ácido trifluoroacético utilizando-se a diazocetona **36**

Tendo em vista que essa metodologia para a construção do ciclo indolizidínico não foi bem sucedida, iniciaram-se estudos baseando-se em uma reação de desproteção de lactama protegida na forma de carbamato.

3.1.5.2 Abordagem envolvendo reação de desproteção de lactamas

A última abordagem investigada neste projeto foi pensando-se em formas de proteção e desproteção do nitrogênio. Uma das formas mais utilizadas de se proteger a porção N-H é na forma de carbamato, mas muitas vezes sua desproteção pode ser problemática devido à condição não brandas envolvidas. Assim, métodos em que se utilizam condições mais brandas para a reação de desproteção seriam muito interessantes em casos em que a molécula não apresenta muita estabilidade (como por exemplo, o grupo diazo).

Uma forma branda de se desproteger *N*-alcoxicarbonil lactamas consiste na utilização de metóxido de magnésio. A clivagem baseia-se na formação de um intermediário que passa por um anel de seis membros coordenado com o íon magnésio e o oxigênio da lactama (Esquema 42).⁶²

Esquema 42. Mecanismo da reação de desproteção utilizando-se $\text{Mg}(\text{OMe})_2$

Dessa forma, baseando-se nessa metodologia de reação de desproteção, selecionou-se o Boc como grupo de proteção (carbamato) para proteger o ácido piroglutâmico (lactama) e seguir com a rota sintética proposta neste trabalho.

Em um primeiro momento, preparou-se o amino aldeído protegido com Boc. A primeira etapa consistiu na conversão do ácido piroglutâmico **10** em seu tioéster correspondente **44**, seguida da reação de proteção com Boc para posterior reação de redução do tioéster, mediado por paládio (desenvolvida por Fukuyama), para resultar no aldeído **46** de interesse (Esquema 43).⁶³

Esquema 43. Rota sintética para preparação do aldeído **46**

A formação do aldeído **46** foi confirmada por RMN ^1H e suas principais correlações estão representadas na Figura 19. Ao analisar o espectro, observa-se um dubleto em 9,60 ppm ($J = 1,9$ Hz) referente ao hidrogênio do aldeído e os hidrogênios do grupo de proteção Boc como um singleto em 1,50 ppm confirmando a formação do aldeído protegido.

Figura 19. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aldeído **46**

Com a obtenção do aldeído **46**, a próxima etapa consistiu na reação de HWE com o diazofosfonato **5B**, resultando na diazocetona **47a** com 59% de rendimento (*Z:E* 7:3) (Esquema 44).

Esquema 44. Reação de HWE utilizando-se o aldeído **46**

A formação da diazocetona **47a** foi confirmada por espectroscopia de RMN ^1H , em que foram observados os hidrogênios da olefina como um duplo dubleto em 6,13 ($J = 11,4; 7,9$ Hz) e outro duplo dubleto em 6,07 ($J = 11,4; 0,7$ Hz), e o sinal do hidrogênio ligado a grupo diazo como um singleto em 6,06 ppm (Figura 20).

Figura 20. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 90°C) da diazocetona **47a**

Obtendo-se a diazocetona **47a** de interesse, iniciou-se a avaliação da reação de desproteção utilizando-se metóxido de magnésio como agente de desproteção. Nesta etapa, obteve-se a diazocetona insaturada com rendimento de 62% (Esquema 45).

Esquema 45. Reação de desproteção utilizando-se $\text{Mg}(\text{OMe})_2$

A formação da diazocetona desprotegida **30** foi confirmada por espectroscopia de RMN ^1H , em que foi observado o desaparecimento do sinal dos hidrogênios do Boc (singleto em 1,41 ppm) e o surgimento de um novo sinal em 6,07 ppm como um singleto referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (Figura 21).

Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da diazocetona desprotegida **45**

Com o sucesso na reação de desproteção da diazocetona, investigou-se a reação de inserção N-H intramolecular. Para essa reação, foi feito um acompanhamento por placa de CCD utilizando-se três catalizadores diferentes, o acetato de ródio, o acetilacetonato de cobre e o hexafluoracetilacetonato de

cobre (Figura 22). Em todos os casos, obteve-se formação de um spot majoritário, mas a placa de CCD que apresentou a formação de menos spots foi a que se utilizou o acetilacetato de cobre. Sendo assim, este catalisador foi selecionado para ser utilizado nas reações.

Figura 22. Catalisadores empregados na reação de inserção N-H

Ao realizar essa reação, durante seu isolamento, notou-se que o aduto **48** obtido era muito volátil e apresentava certa instabilidade, dificultando o seu isolamento e caracterização. Dessa forma, para confirmar a formação do produto, após a observação do consumo da diazocetona, foi adicionado no mesmo balão *L*-selectride e THF (a -78°C) para obter o produto reduzido **49**. Assim, foi possível isolar o produto com 31% de rendimento em duas etapas (Esquema 46).

Esquema 46. Reação de Inserção N-H seguida da reação de redução

Uma vez comprovada a formação do ciclo indolizidínico **48**, o mesmo pode ser aplicado na primeira síntese das 8-desidrodesmetilpumiliotoxinas. Cabe ressaltar que as etapas chaves do projeto (preparação dos aldeídos, reação de HWE e reação de inserção N-H) foram concluídas com sucesso demonstrando a viabilidade da proposta para a síntese destes produtos naturais.

Parte B

3.2 Síntese de imino açúcares com núcleo piperidínico a partir de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z*

Durante o mestrado foi realizado um estágio no exterior no período de setembro a dezembro de 2015. O estágio foi realizado em Toulouse, na Universidade de Toulouse III Paul Sabatier, sob orientação do Dr. Yves Génisson e Stéphanie Ballereau.

O trabalho realizado durante o estágio consistiu no uso das diazocetonas α,β -insaturadas com geometria *Z* na síntese de núcleos piperidínicos com cadeias alifáticas para aplicação medicinal.

Essas pequenas moléculas poderiam ser aplicadas para demonstrar a relevância da estratégia SRT (Substrate Reduction Therapy) no tratamento da doença de Niemann-Pick (NPD), definida como uma acumulação patológica lisossomal de esfingomilina (SM). Essa doença pertence a uma família de distúrbios metabólicos hereditários raros, referido como "doenças de depósito lisossômico" (LSDs).^{64,65}

Há três fenótipos distintos de NPD (A-C), nos tipos A e B ocorre mutação do ácido esfingomielinase (ASM) fazendo com que ele não consiga hidrolisar seu substrato causando acúmulo de SM dentro do lisossoma. O tipo C é conhecido pelo acúmulo concomitante de colesterol e SM, mas não está relacionado com deficiência do ASM.⁶⁶

O desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras da produção de SM celular preveniria o acúmulo de SM nas doenças ASM-deficiente. Dentre três proteínas que inibem a biossíntese de SM, a proteína Cer transfer (CERT) foi escolhida. A escolha de imino açúcares de seis membros com cadeias alifáticas foram escolhidas devido a estudos já reportados que demonstraram uma série de inibidores de Cer (de)glucosilação com essas características (Figura 24).⁶⁷⁻⁶⁹

Figura 23. Série de inibidores de Cer (de)glucosilação já reportados

Visto a importância desse tipo de estrutura para a aplicação medicinal é de grande interesse que se desenvolva uma metodologia geral para a síntese desses amino açúcares com cadeias laterais alifáticas de forma rápida e eficiente. Dessa forma, uma estratégia sintética para obter essas estruturas é o uso de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z.

Conforme se observa no Esquema 47, os imino açúcares podem ser obtidos através de uma reação de HWE entre o diazofosfonato **5B** e o aldeído **50** resultando na diazocetona **51** que, por sua vez, apresenta a geometria correta para uma reação de ciclização (inserção N-H). Tendo-se o núcleo **52**, após algumas transformações de hidroxilação, incorporação de cadeia alquílica e desproteção é possível obter os produtos de interesse **54a** e **54b**.

Esquema 47. Rota sintética proposta para a síntese dos imino açúcares com cadeias alifáticas **54a** e **54b**

Sendo assim, o primeiro passo consistiu na síntese dos reagentes da reação de HWE, o diazofosfonato **5B** e o aldeído **50**. Como a síntese do diazofosfonato **5B** já foi discutido anteriormente, não se faz necessário sua discussão novamente. Enquanto que a síntese do aldeído **50** será discutida adiante.

3.2.1 Preparação dos amino aldeídos

Os amino aldeídos foram preparados a partir da *L*-serina, e para aumentar o escopo das reações subsequentes foram escolhidos três grupos de proteção diferentes, Cbz, Tosil e Nosil (Figura 25). O grupo de proteção Tosil é muito estável podendo ser mantido intacto de possíveis reações laterais, mas em contra partida sua clivagem não ocorre tão fácil. Já o Cbz e o Nosil não são tão estáveis como o Tosil, mas são mais fáceis de serem removidos.

Figura 24. Grupos de proteção utilizados

Os aldeídos **50a**, **50b** e **50c** foram facilmente preparados com bons rendimentos utilizando-se procedimentos convencionais encontrados na literatura, a rota sintética para síntese de cada um deles está representada no Esquema 48.⁷⁰⁻⁷³

Esquema 48. Rota sintética para a preparação dos amino aldeídos **50a**, **50b** e **50c**

Os aldeídos foram caracterizados por RMN ^1H , e seus espectros e as correlações dos principais hidrogênios estão representados nas Figuras 26, 27 e 28 respectivamente. Ao analisar os espectros observa-se em todos eles o sinal do hidrogênio do aldeído como um singlete em torno de 9,5 ppm, e o sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio como um duplete em torno de 5,5 ppm.

Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído **50a**

Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído **50b**

Figura 27. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído **50c**

3.2.2 Reação de Horner Wadsworth Emmons (HWE)

Seguindo a mesma metodologia mencionada na Parte A, a reação de HWE foi realizada utilizando-se os três amino aldeídos previamente preparados **50a**, **50b**, **50c** e o diazofosfonato **5B**.

Assim como mostrado no Esquema 49, as diazocetonas foram obtidas em bons rendimentos, sendo o melhor rendimento para o aldeído protegido com Tosil (67%), seguido pelo Nosil (65%) e por último o Cbz (63%). Já quanto a seletividade, o melhor resultado foi para a diazocetona protegida com Cbz (*Z:E* 9:1), seguida pela diazocetona protegida com Tosil (*Z:E* 8:2), e por último a diazocetona protegida com Nosil (*Z:E* 7:3).

Esquema 49. Reação de HWE utilizando-se os aldeídos **50a**, **50b**, **50c**

A formação das diazocetonas **51a**, **51b**, e **51c** foram confirmadas por RMN ¹H, em que foi observado a presença do sinal do grupamento diazo (CH-N₂) como um singleto perto de 5 ppm e os sinais dos hidrogênios das olefinas (CH=CH) entre 6,5-5,5 ppm. Seus espectros e as correlações dos principais hidrogênios estão representados nas Figuras 29, 30 e 31 respectivamente.

Figura 28. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazocetona **51a**

Figura 29. Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO, 90°C) da diazocetona **51b**

Figura 30. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da diazocetona **51c**

Cabe ressaltar que o sucesso na obtenção dessas diazocetonas foi de grande importância porque elas apresentam a geometria correta para a direta ciclização (inserção N-H) fornecendo núcleos piperidínicos funcionalizados (diidropiridin-3-onas) em poucas etapas.

3.2.3 Reação de Inserção N-H

Com a intenção de se obter as diidropiridin-3-onas de interesse, a reação de inserção N-H intramolecular metal catalisada foi avaliada empregando-se $\text{Cu}(\text{acac})_2$. A escolha desse catalisador foi feita devido a estudos prévios realizados em nosso laboratório que demonstraram que esse catalisador teve o melhor desempenho quando comparados com diferentes catalisadores de ródio e cobre³¹.

Ao comparar os rendimentos das três diferentes diazocetonas observamos que os rendimentos das diazocetonas protegidas com Tosil e Cbz foram bem próximos (35% e 36% de rendimento respectivamente), enquanto

que para a diazocetona protegida com Nosil obteve-se rendimento bem menor (8,2% de rendimento) (Esquema 50). De maneira geral os rendimentos não foram bons, e podem ser atribuídos a reações laterais como reação de ciclopropanação e reação de inserção C-H.

Esquema 50. Reação de inserção N-H

As diidropiridin-3-onas **52a**, **52b**, **52c** foram caracterizadas por RMN ^1H , observando-se que os sinais do grupo diazo (CH-N_2) em torno de 5,25 ppm não estão mais presentes na molécula e ocorre o aparecimento do sinal α -carbonil (CH_2) perto de 4,0 ppm formado durante a ciclização. Seus espectros e as correlações dos principais hidrogênios estão representados nas Figuras 32, 33 e 34 respectivamente.

Figura 31. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52a**

Figura 32. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52b**

Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto (300 MHz, CDCl_3) **52c**

3.2.4 Avaliação da reação de Adição de oxa-Michael

Apesar de já saber da dificuldade de se proceder com a reação de adição oxa-Michael devido a baixa reatividade do grupo -OH como nucleófilo e da reversibilidade da reação, decidiu-se avaliar algumas condições devido ao fato de que foram encontradas algumas metodologias com diferentes substratos bem sucedidas para essa reação.⁷⁴

Dessa forma, iniciaram-se os estudos utilizando-se as diidropiridin-3-onas **52** preparadas anteriormente e os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 4. Infelizmente, depois de diversas tentativas não se obteve o produto desejado, em alguns casos ocorreu degradação do material de partida e em outros não ocorreu consumo do material de partida.

Para avaliar se o problema realmente era intrínseco à reatividade do álcool ou se poderia ser outros efeitos como impedimento estérico, fez-se um teste utilizando-se tiofenol (mais reativo) e obteve-se o aduto de Michael, porém com baixo rendimento (22%) (Entrada 3).

Tabela 4. Avaliação da reação de adição de Michael nas diidropiridin-3-onas

Entrada	GP	Nu	Condição	tempo	Rendimento
1	Tosil	BnOH	Et ₃ N	4 dias	Não reagiu
2	Tosil	BnOH	CSA	1 dia	Não reagiu
3	Tosil	PhSH	MeOH	5 h	22%
4	Cbz	BnOH	DBU, THF	16 h	degradação
5	Cbz	BnOH	NaH	30 min	degradação
6	Cbz	BnOH	Pirrolidina, CH ₃ SO ₃ H	1 dia	Não reagiu

Uma vez que tínhamos as diazocetonas de geometria *E* que não seriam utilizadas, avaliaram-se algumas condições de adição de Michael para essas diazocetonas também. E conforme sumarizado na Tabela 5, o aduto de Michael foi obtido apenas quando se utilizou uma amina como nucleófilo, nos demais casos, observou-se degradação ou não ocorreu consumo do material de partida.

Tabela 5. Avaliação da reação de adição de Michael nas diazocetonas **51E**

Entrada	GP	Nu	Condição	Tempo	Rendimento
1	Tosil	BnOH	DBU, THF	16 h	Degradação
2	Cbz	<i>N</i> -benzilmetilamina	DBU, THF	16 h	57%
3	Nosil	MeOH	DBU, THF	16 h	Degradação
4	CBz	BnOH	PMe ₃	1 dia	Não reagiu

3.2.5 Estratégia alternativa

Visto que a reação de adição oxa-Michael não foi bem sucedida, mudou-se a estratégia de hidroxilar a posição β -carbonila para uma reação de epoxidação seguida de uma reação de abertura de epóxido seletiva. Os substratos escolhidos para dar continuidade na rota sintética foram as diidropiridin-3-onas **52a** e **52b** devido ao maior rendimento para obtê-los.

Primeiramente, foi feita uma redução de Luche⁷⁵ (redução do grupo carbonila em sistemas α,β -insaturados na presença de um ácido de Lewis (CeCl_3)) obtendo-se os álcoois **70a** (64%) e **70b** (83%) (Esquema 51).

Esquema 51. Redução de Luche

A redução da carbonila aconteceu de forma seletiva, ou seja, observou-se apenas a formação de um isômero. Isso ocorreu devido ao impedimento estérico causado pelo grupo de proteção (TBDPS) da função álcool, a entrada do hidreto possivelmente aconteceu pela face α , deixando a hidroxila formada no mesmo lado do grupamento OTBDPS.

Para facilitar as análises, o aduto protegido com Tosil será utilizado para explicar a formação dos produtos, uma vez que é mais fácil de interpretá-los quando comparado com o aduto protegido com Cbz (presença de rotâmeros), mas de qualquer forma todos os espectros estão em anexos.

A análise por RMN ^{13}C confirmou a reação de redução pelo desaparecimento do sinal característico da carbonila perto de 210 ppm, e, além disso, é possível observar um sinal em 65,8 ppm referente ao carbono **CH-OH** formado na reação de redução (Figura 35).

Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) do composto **70a**

A próxima etapa consistiu na reação de epoxidação da olefina utilizando-se o método clássico com ácido *meta*-cloroperóxibenzóico (Esquema 52).⁷⁶ Apesar de não ter sido feito nenhuma análise comprobatória de que a reação de epoxidação tenha ocorrido de forma *trans* em relação aos substituintes, acredita-se que essa seja a estereoquímica obtida devido a presença do grupo volumoso (TBDPS) que impediria a formação do epóxido do mesmo lado. Nesta etapa obteve-se 67% de rendimento para o aduto protegido com Tosil **71a** e 56% de rendimento para o aduto protegido com Cbz **71b**.

Esquema 52. Reação de epoxidação

A formação do epóxido foi confirmada por RMN ^1H , em que foi possível notar o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios olefínicos em 5,71 ppm (Figura 36). Outra evidência de que o produto foi formado foi observado no espectro de RMN ^{13}C , em que se observa o aparecimento dos sinais do epóxido ($-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}-$) em 55,7 ppm e 54,9 ppm (Figura 37) .

Figura 35. Comparação dos espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **69a** e **70a**

Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) do composto **70a**

Para a abertura de epóxido foi utilizado um agente redutor impedido estericamente, o *L*-selectride, o qual se complexa com a hidroxila livre presente na molécula favorecendo a transferência do hidreto para o carbono α -hidroxila e, dessa forma, ocorre a abertura seletiva na posição de interesse.⁷⁷ Nesta etapa obteve-se 58% de rendimento para o aduto protegido com Tosil **72a** e 37% de rendimento para o aduto protegido com Cbz **72b** (Esquema 53).

Esquema 53. Reação de abertura de epóxido seletiva

A confirmação da formação do produto da abertura de epóxido foi feita por RMN ^{13}C , em que se observou o desaparecimento dos sinais característicos do epóxido (55,7 e 54,9 ppm) e o aparecimento dos sinais de CH-OH (66,8 ppm) e CH_2 (36,8 ppm) (Figura 38) formados na reação.

Figura 37. Comparação dos espectros de RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **71a** e **72a**

Para verificar se a abertura do epóxido ocorreu na posição correta, foram analisados RMNs 2D. No *HSQS* (*Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy*) foi possível associar os carbonos e seus respectivos hidrogênios. Dessa forma, descobriu-se o deslocamento do $-\text{CH}_2$ formado durante a abertura do epóxido ($\text{C}_3 = 36,8$ ppm; $\text{H}_3 = 1,97$ ppm, $1,58$ ppm) (Figura 39).

Figura 38. Espectro de RMN 2D *HSQC* do composto **72a**

Uma vez que os deslocamentos dos hidrogênios do CH₂ (**H₃** na Figura 30) foram encontrados, foi possível relacioná-los com seus hidrogênios vizinhos pelo *COSY* (*Correlation spectroscopy*). Ao analisar o espectro de *COSY*, nota-se que os hidrogênios **H₃** estão acoplado com ambos os hidrogênios ligados aos carbonos da hidroxila CH-OH (**H₂** and **H₄**) demonstrando que o CH₂ está entre os carbonos hidroxilados (Figura 40).

Figura 39. Espectro de RMN 2D COSY do composto **72a**

Devido ao limite de tempo do estágio (apenas 4 meses) as próximas etapas não foram concluídas, mas é importante ressaltar que as etapas mais importantes para o desenvolvimento do projeto foram realizadas e que em apenas algumas etapas (desproteção, mudança de estereoquímica e eterificação/alquilação) é possível finalizar a síntese dessas moléculas (Esquema 54).

Esquema 54. Rota sintética utilizada para a síntese dos imino açúcares **54a** e **54b**

3.3 Síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina a partir de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z

Visto a experiência adquirida para a síntese dos núcleos piperidínicos, decidiu-se dar continuidade num trabalho de um ex-aluno de doutorado (Dr. Isac Rosset) do nosso grupo de pesquisa. Esse trabalho consistia na síntese total da (-)-1-deoxi-altronojirimicina empregando diazocetonas de geometria Z.

A estratégia sintética empregada para a síntese da nojirimicina foi a mesma utilizada para a síntese dos compostos mostrada acima, com modificações a partir do composto **70b**. A estratégia retrosintética está representada no Esquema 55.

Esquema 55. Estratégia sintética empregada para a síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina

Como relatado no tópico anterior, os rendimentos para a reação de inserção N-H não foram muito satisfatórios (36% para o composto protegido com Cbz e 35% para o composto protegido com Tosil), e devido a isso, foram feitas algumas tentativas de otimização para essa reação.

Primeiramente, foram feitos alguns testes de adição do catalisador (Tabela 6). O procedimento usual realizado até o momento foi adicionar o catalisador após início de refluxo e manter a essa temperatura por 1 minuto (entrada 1 na Tabela 6). Os testes realizados foram: momento da adição do catalisador e tempo de refluxo. Ao manter o refluxo forte e diminuir o tempo de

reação (entrada 2) observou-se rendimento de 33%, sendo assim, muito parecido como já obtido anteriormente. Quando se adicionou o catalisador com refluxo fraco (adicionou-se o catalisador ao observar as primeiras gotas condensadas) e manteve-se por 30 segundos notou-se diminuição do rendimento (24%) (entrada 3). Enquanto que ao adicionar o catalisador antes do refluxo e manter sob refluxo por 1 minuto obteve-se o pior rendimento (16%) (entrada 4)

Tabela 6. Testes de adição do catalisador

Entrada	Momento de adição do catalisador	Tempo de refluxo (segundos)	Rendimento
1	Refluxo vigoroso	60	36%
2	Refluxo vigoroso	15	33%
3	Refluxo suave	30	24%
4	Antes do refluxo	60	16%

Visto que não foi possível aumentar o rendimento ao alterar o momento da adição do catalisador, foram feitos dois testes trocando-se o catalisador. Foram utilizados o dímero de acetato de ródio (II) e o trifluoroacetato de cobre (II), e como podemos observar no Esquema 56, em nenhum dos casos ocorreu aumento do rendimento da reação. Ao utilizar o $\text{Cu}(\text{tfac})_2$ obteve-se 24% de rendimento, enquanto que ao utilizar o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ não observou formação do produto de inserção N-H, e acredita-se que o subproduto obtido tenha sido resultado de uma reação de inserção C-H.

Esquema 56. Reações de inserção N-H utilizando-se $\text{Cu}(\text{tfac})_2$ e $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Esquema 57. Reação de dihidroxilação

O produto **73** foi caracterizado por RMN ¹H e por RMN ¹³C, e devido a presença de rotâmeros a amostra foi analisada em alta temperatura (90°C). Ao analisar o espectro, logo se percebe que as olefinas foram consumidas pela ausência dos sinais olefínicos (Figura 41). Uma grande evidência da formação do produto se verifica no espectro de RMN ¹³C, em que é observado a presença de mais dois sinais na região de 60-80 ppm referentes aos dois carbonos **CH-OH** formados quando comparado com seu material de partida (composto **70b**) (Figura 42).

Figura 40. Espectro de RMN ¹H (500MHz, DMSO, 90°C) do composto **73**

Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO, 90°C) do composto **73** e comparação com o material de partida **70b**

Após a confirmação do produto de diidroxilação, uma reação de desproteção do grupo TBDPS utilizando-se TBAF para clivar a ligação oxigênio-silício foi realizada obtendo-se o produto **74** em 69% de rendimento (esquema 58).

Esquema 58. Reação de desproteção do TBDPS

O produto **74** foi caracterizado por RMN ^1H , em que foi observada ausência dos sinais do grupo de proteção TBDPS, não se observou os sinais dos seus dois grupos aromáticos (aproximadamente 7,0 ppm) (apresentando

apenas os sinais de hidrogênio da benzila do Cbz) e também não se observou os sinais grupamento *terc*-butil (aproximadamente 1,0 ppm) (Figura 43).

Figura 42. Espectro de RMN ^1H (500MHz, DMSO, 90°C) do composto **74**

Após a reação de desproteção do TBDPS, a próxima etapa seria a reação de desproteção do Cbz, resultando assim, na (-)-1-deoxi-altronojirimicina de interesse. Um esquema geral envolvendo todas as etapas para a síntese total da (-)-1-deoxi-altronojirimicina, partindo-se do aldeído **50** e do diazofosfonato **5B** está representado abaixo (Esquema 59).

Esquema 59. Rota sintética utilizada para a síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina

4 Conclusão

No presente trabalho foi possível demonstrar a construção do ciclo indolizidínico em três etapas a partir do aldeído **46** e do diazofosfonato **5B**, sendo que a primeira etapa consistiu na reação de HWE, obtendo-se a diazocetona **47a** com rendimento de 59% (*Z:E* 7:3), em seguida foi feita a reação de desproteção do Boc utilizando-se $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, obtendo-se a diazocetona desprotegida **30** com 62% de rendimento, e por fim uma reação de inserção N-H seguida de uma reação de redução, foi possível obter o esqueleto indolizidínico **49** em 31% de rendimento (em duas etapas).

O sucesso na obtenção do esqueleto indolizidínico **48** demonstra a potencialidade do uso de diazocetonas α,β -insaturadas de geometria *Z* na síntese dos alcaloides 8-desidridesmetilpumiliotoxinas.

Foi possível também demonstrar a aplicabilidade da diazocetonas α,β -insaturadas de geometria *Z* na preparação de esqueletos piperidínicos com três diferentes grupos de proteção (Ts, Ns e Cbz). Esses esqueletos piperidínicos puderam ser funcionalizados com intuito de serem aplicados na síntese de imino açúcares com cadeias laterais alifáticas e na síntese da (-)-1-deoxi-altronojirimicina. Para a (-)-1-deoxi-altronojirimicina, foi possível sintetizar até o aduto **74**, restando apenas uma simples etapa de desproteção para síntese total.

Parte Experimental

Os reagentes provenientes de fontes comerciais utilizados no trabalho não foram previamente purificados. O reagente diazometano foi preparado a partir de Diazald® de acordo com procedimento descrito na literatura.⁷⁹

Os solventes comercialmente disponíveis utilizados foram previamente purificados e destilados de acordo com a necessidade, seguindo procedimentos descritos na literatura.⁸⁰

Condições reacionais sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio em vidraria previamente flambada.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando cromatofolhas de sílica-gel 60 da Merck e Aldrich suportadas em placa de alumínio. Os reveladores empregados consistem: lâmpada de UV (254 nm), solução básica de permanganato de potássio, solução de *p*-anisaldeído, solução etanólica de ácido de fosfomolibdco 7%.

A purificação dos produtos obtidos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna cuja fase estacionária foi sílica-gel (230 - 400 mesh) de acordo com a técnica denominada cromatografia *flash*.⁸¹

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono desacoplado (RMN ¹³C) foram adquiridos nos equipamentos VARIAN ou BRUKER. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆). Todas as constantes de acoplamento (*J*) estão reportadas em Hertz (Hz).

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos em espectrômetros FT-IV em celas de SiO para líquidos e pastilhas de KBr para sólidos. As frequências de absorção foram expressas em cm⁻¹.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos utilizando ESI-Orbitrap. As análises foram realizadas utilizando uma solução dos compostos em acetonitrila.

Os pontos de fusão foram lidos em um aparelho Fisatom com termômetro não aferido.

Parte A

acetato de 2-(difenoxifosforil)benzila (8). Uma solução 1 M do difenilfosfito (6) em CH_2Cl_2 seco (1,92 mL, 10,0 mmol) foi preparada em um balão, sob atmosfera de argônio, e resfriada a 0°C . A essa solução foi adicionado 2-bromoacetato de benzila (7) (1,57 mL, 10,0 mmol) e TEA seca (1,97 mL, 14 mmol). A mistura foi agitada, a 0°C , por 15 minutos e depois por mais 1 hora a temperatura ambiente. Ao termino da reação, foi adicionada água (15 mL) e a parte orgânica foi extraída com uma mistura de solvente hexano:AcOEt (3:1) (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (30 mL) e com solução saturada de NaCl (30 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica *flash* (30% AcOEt/hexano) forneceu o éster **8** como um óleo incolor em 40% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,18$ (30% AcOEt/hexano); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,14 (m, 15H); 5,21 (s, 2H); 3,31 (d, 2H, $J = 21,6$ Hz); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 164,6; 164,6; 149,9; 149,8; 135,0; 129,8; 129,8; 128,6; 128,5; 128,5; 125,5; 125,5; 120,6; 120,6; 67,7; 34,0 (d, $J = 137,2$ Hz); **IV** v_{max} (puro, cm^{-1}): 3314, 3067, 3040, 2936, 1740, 1591, 1489, 1456, 1398, 1375, 1286, 1211, 1188, 1163, 1112, 1072, 1026, 906, 829, 765, 690, 496.

ácido 2-(difenoxifosforil) acético (9). Em uma solução do éster **8** (4,0 g, 10,46 mmol) em AcOEt (0,3 M) foi adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10 mol %) e a solução permaneceu em atmosfera da H_2 por toda a noite. Ao término da reação, a mistura foi filtrada em celite com AcOEt. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Não foi necessária a purificação do produto que foi obtido como um sólido

branco em 97% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,10$ (30% AcOEt/hexano); **p.f.** = 144 – 146°C; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (m, 10H); 3,81 (s, 1H); 2,29 (d, 2H, $J = 21,6$ Hz); **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3067, 3044, 2963, 2920, 2696, 2667, 2592, 1732, 1641, 1587, 1489, 1421, 1367, 1306, 1238, 1192, 1163, 1151, 1024, 941, 904, 773, 768, 692, 598, 573, 494.

difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (5B). Em um balão, previamente flambado em alto-vácuo, foi pesado 4,5 g (15,40 mmol) do ácido **9** e em seguida esse ácido foi lavado 3 vezes com 20 mL de tolueno seco para retirada total de umidade. Após esse procedimento foi acoplado um condensador de refluxo a este balão e em seguida o sistema foi mantido em atmosfera de argônio. Foram adicionados 38,5 mL de clorofórmio seco e o sistema foi mantido sob agitação. Em sequência foram adicionados 4,0 mL de cloreto de oxalila (46,2 mmol), a 0°C. O sistema foi aquecido a temperatura de refluxo, sob agitação, por 2 horas. Após este período, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório. O resíduo resultante foi solubilizado em THF seco e adicionado sobre 115 mL de uma solução de diazometano (0,4 M), a 0°C. Após o término da adição o sistema foi mantido sob agitação e a temperatura ambiente por 2 horas para garantir que todo o excesso de diazometano foi desprendido da solução. Após este período o solvente foi removido no evaporador rotatório. A purificação por coluna cromatográfica *flash* (80% Et_2O /hexano) forneceu um sólido amarelo em 46% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,33$ (30% AcOEt/hexano); **p.f.** = 61-63°C; **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,18 (m, 10H); 5,68 (s, 1H); 3,25 (d, $J = 21,9$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 183,6; 149,9 (d, $J = 9,0$); 129,9; 125,7; 120,6 (d, $J = 4,6$); 57,1; 39,9 (d, $J = 132,4$ Hz); **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3057, 2949, 2905, 2106, 1630, 1589, 1489, 1386, 1361, 1265, 1211, 1190, 1165, 1074, 1024, 947, 907, 853, 768, 687, 615, 527, 503.

5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metila (11). O (S)-ácido piroglutâmico (**10**) (1 g, 7,75 mmol) foi dissolvido em MeOH (30 mL) e SOCl_2 (0,06 mL, 0,78 mmol) foi adicionado gota a gota. A solução foi mantida agitando a temperatura ambiente por 16 horas. Decorrido esse tempo, uma solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada ao meio reacional até pH = 7, em seguida o MeOH foi evaporado e o resíduo resultante foi dissolvido em DCM. Lavou-se essa solução com brine, secou-se com Na_2SO_4 e concentrou-se no evaporador rotatório, resultando em um óleo incolor em 54% de rendimento. **CCD:** R_f = 0,6 (30% MeOH/AcOEt); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3), δ 6,78 (s, 1H); 4,27 (dd, J = 8,7; 5,0 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,52-2,20 (m, 4H); **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ 178,1; 172,5; 55,4; 52,6; 29,2; 24,8; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3358, 3242, 3111, 2995, 2957, 1744, 1705, 1541, 1439, 1379, 1331, 1213, 1117, 1044, 1026, 986, 957, 754, 698.

1-((9H-fluoren-9-il)metil) 2-metil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (12). Em uma solução do amino éster **11** (300 mg, 2,1 mmol) em THF (11 mL) a -78°C foi adicionado o LHDMS (1,99 mmol, 0,5 M) vagarosamente (previamente preparado a partir de *n*-BuLi e HMDS). A mistura resultante foi agitada por 15 minutos e, em seguida, foi transferida gota a gota para outra solução de FmocCl (2,7 g, 10,5 mmol) em THF (11 mL) a -78°C . A reação foi mantida a essa mesma temperatura por 2 horas e, em sequencia, deixou reagir a temperatura ambiente por mais 14 horas. Decorrido esse tempo, adicionou-se NH_4Cl e H_2O , extraiu-se a parte aquosa com AcOEt (3 x 30 mL) e lavou-se com brine. Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente no evaporador rotatório. Obteve-se um sólido levemente laranja em 53% de rendimento. **CCD:** R_f = 0,4 (60% AcOEt/hexano); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros):

7,78-7,69 (m, 4H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,35-7,31 (m, 2H); 4,65 (dd, $J = 9,5; 2,5$ Hz, 1H); 4,58 (dd, $J = 10,6; 7,2$ Hz, 1H); 4,45 (dd, $J = 10,6; 7,3$ Hz, 1H); 4,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 2,71 (ddd, $J = 17,6; 10,7; 9,4$ Hz, 1H); 2,56 (ddd, $J = 17,6; 9,3; 3,1$ Hz, 1H); 2,44-2,33 (m, 1H); 2,15-2,07 (m, 1H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 172,5; 171,4; 151,4; 143,3; 143,3; 141,3; 141,2; 127,8; 127,2; 125,3; 125,2; 119,9; 119,9; 68,9; 58,5; 52,8; 46,6; 31,1; 21,9; **IV** v_{max} (puro, cm^{-1}): 3624, 3489, 3428, 3065, 3040, 2953, 2928, 2895, 2853, 1798, 1748, 1720, 1479, 1450, 1385, 1304, 1256, 1213, 1180, 1103, 1032, 989, 760, 741, 602, 544.

5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etila (15). Em uma suspensão do (S)-ácido piroglutâmico (**10**) (1,0 g, 7,8 mmol) em EtOH (13 mL) foi adicionado SOCl_2 (0,56 mL, 7,8 mmol) gota a gota. A solução resultante foi agitada por 2 horas, após esse período, neutralizou-se a mistura com solução saturada de NaHCO_3 até pH = 7 e extraiu-se com DCM (3 x 20 mL). As partes orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas no evaporador rotatório para fornecer um óleo incolor em 82 % de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,36$ (10% MeOH/AcOEt); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 6,36 (s, 1H); 4,26-4,21 (m, 3H); 2,52-2,31 (m, 3H); 2,27-2,20 (m, 1H); 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

1-(tert-butildimetilsilil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etila (16). Em uma solução do amino éster **15** (50 mg, 0,32 mmol) e TEA (0,4 mmol, 0,05 mL) em DCM (2 mL) foi adicionado o TBSCl (53 mg, 0,36 mmol). A mistura foi mantida a 35°C por 4 horas. Após esse período, resfriou-se a 0°C, diluiu-se em 50% EtO_2 /hexano e filtrou-se em celite. O filtrado foi concentrando fornecendo um óleo em 54% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,58$ (60% AcOEt/hexano); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 4,25-4,16 (m, 3H); 2,54-2,46 (m, 1H); 2,41-2,23 (m 2H);

2,13-2,09 (m, 1H); 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,95 (m, 9H); 0,37 (m, 3H); 0,09 (m, 3H).

5-oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila (19). Uma mistura de (*S*)-ácido piroglutâmico (**10**) (300 mg, 2,32 mmol), álcool benzílico (0,34 mL, 3,25 mmol), TsOH (5 mg, 0,03 mmol) e benzeno (12 mL) foi agitada em refluxo em um sistema de Dean-Stark por toda a noite. A solução de benzeno foi lavada com solução 5% de NaHCO_3 (2 x 5 mL), seca com Na_2SO_4 e evaporado no evaporador rotatório para fornecer um óleo com 79% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,17$ (60% AcOEt/hexano); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,33 (m, 5H); 6,51 (s, 1H); 5,21-5,16 (m, 2H); 4,28 (dd, $J = 8,7; 5,0$ Hz, 1H); 2,51-2,29 (m, 3H); 2,25-2,18 (m, 1H).

1-(*tert*-butildimetilsilil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila (20). Em uma solução de TBSCl (0,25 mmol, 38 mg) e DBU (0,28 mmol, 40 μL) em DCM seco (2 mL) foi adicionado uma solução do amino éster **19** (50 mg, 0,23 mmol) e deixado reagir por 2 dias. A solução foi lavada com H_2O , HCl (1 N) e com uma solução saturada de NaHSO_4 . A parte orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada no evaporador rotatório para fornecer um óleo em 52% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,51$ (50% AcOEt/hexano); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,32 (m, 5H); 5,17 (s, 2H); 4,22 (dd, $J = 8,9; 1,2$ Hz, 1H); 2,54-2,46 (m, 1H); 2,40-2,22 (m, 2H); 2,12-2,07 (m, 1H); 0,92 (m, 9H); 0,33 (m, 3H); 0,02 (m, 3H).

5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (21). Em uma solução do amino éster **11** (2,5 g, 17,46 mmol) em EtOH (23 mL) a 0°C adicionou-se o NaBH₄ (660 mg, 17,46 mmol) em uma única porção, retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir por 1,5 horas. Acidificou-se a solução até pH = 2 com HCl 3 M e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi solubilizado em CHCl₃, filtrado em celite e concentrado. A purificação por coluna cromatográfica *flash* (10% MeOH/AcOEt) forneceu um óleo em 80% de rendimento. **CCD:** R_f = 0,27 (30% MeOH/AcOEt); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84-3,78 (m, 1H); 3,70-3,66 (m, 1H); 3,49-3,44 (m, 1H); 2,43-2,29 (m, 2H); 2,22-2,12 (m, 1H); 1,84-1,76 (m, 1H).

3-(5-oxopirrolidin-2-il)acrilato de etila (23). Periodinana de Dess Martin (276 mg, 0,64 mmol) foi adicionada a uma solução do amino álcool **21** (50 mg, 0,43 mmol) em DCM (3,2 mL). Em sequência, uma solução de H₂O (9 µL) em DCM (9 mL) foi adicionada por um período de 30 minutos e deixou-se reagir por toda a noite. Filtrou-se em celite com DCM e, rapidamente, evaporou-se e purificou-se por coluna cromatográfica *flash* (10% MeOH/AcOEt) resultando em um óleo incolor. Dissolveu-se o óleo (30,8 mg, 0,28 mmol) em diclorometano (7,5 mL) e adicionou-se acetato trifenilfosforanilideno de etila (1,2 mmol, 421 mg), a 0°C, em uma única porção. Após 2 horas filtrou-se em celite com AcOEt, evaporou-se o solvente e purificou-se por coluna cromatográfica *flash* (15% AcOEt/hexano) fornecendo o produto em 66% de rendimento (duas etapas). **CCD:** R_f = 0,43 (30% AcOEt/Hexano); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,68 (dd, *J* = 15,6 e 6,3 Hz, 1H); 5,98 (dd, *J* = 15,6; 1,3 Hz, 1H); 4,36-4,31 (m, 1H); 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,46-2,41 (m, 3H); 1,96-1,89 (m, 1H); 1,3 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (25). Em um balão foi preparada uma solução da (S)-prolina (**24**) (55 mg, 0,47 mmol) e K_2CO_3 (162 mg, 1,18 mmol) em água:dioxano (10 mL:3 mL). Em seguida, foi adicionado o FmocCl (115 mg, 0,45 mmol) em pequenas porções. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 17 horas. Decorrido esse tempo, a mistura foi diluída em 20 mL de H_2O e extraída com EtO_2 (2 x 20 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl 1 M e depois extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e o solvente foi removido no evaporador rotatório fornecendo um óleo amarelo muito viscoso em 85% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,14$ (60% AcOEt/hexano); **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mistura de rotâmeros) 7,77-7,70 (m, 2H); 7,61-7,53 (m, 2H); 7,41-7,27 (m, 4H); 4,50-4,14 (m, 4H); 3,61-3,56 (m, 1H); 3,53-3,44 (m, 1H); 2,28-2,12 (m, 2H); 2,01-1,85 (m, 2H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (mistura de rotâmeros) 177,6; 175,5; 156,0; 154,4; 144,0; 143,8; 143,7; 141,3; 137,8; 128,9; 128,2; 127,7; 127,6; 127,0; 125,3; 125,1; 124,9; 124,8; 119,9; 119,9; 67,9; 67,4; 59,3; 58,4; 47,2; 46,9; 46,7; 30,9; 29,0; 24,3; 23,3; 21,4; **IV v_{max}** (puro, cm^{-1}): 3431, 3065, 3040, 2978, 2955, 2884, 1748, 1705, 1676, 1450, 1425, 1356, 1242, 1182, 1126, 1090, 986, 760, 739.

(9H-fluoren-9-yl) metil 2-(hidroximetil) pirrolidina-1- carboxilato (26). Em uma solução da N-Fmoc-S-prolina **25** (2,0 g, 5,9 mmol) em THF (13 mL) a $0^\circ C$ foi adicionado $BH_3.SMe_2$ (11,8 mmol, 2 M, 5,9 mL), gota a gota, sob atmosfera de argônio. Manteve-se a essa temperatura por mais 3 horas e, depois deixou reagir por 17 horas a temperatura ambiente. No outro dia, adicionou-se H_2O (6,5 mL) vagarosamente (cuidado, muita evolução de gás). Extraiu-se com AcOEt (3 x 7,0 mL), lavou-se com solução saturada de $NaHCO_3$, H_2O (6,5 mL) e brine (6,5 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_3 e o solvente foi removido em evaporador rotatório, fornecendo um sólido branco em 80% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,15$ (40% AcOEt/hexano); **p.f.** = $84 - 86^\circ C$; **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mistura de rotâmeros): 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,42 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,48-4,40 (m,

2H); 4,26 (m, 1H); 4,01-4,00 (m, 1H); 3,70-3,61 (m, 2H); 3,55-3,50 (m, 1H); 3,42-3,37 (m, 1H); 2,07-2,01 (m, 1H); 1,94-1,79 (m, 2H); 1,66-1,60 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 157,2; 144,0; 144,0; 141,5; 127,8; 127,1; 125,1; 125,1; 120,1; 67,6; 67,0; 60,8; 47,4; 28,7; 24,2; **IV** v_{max} (puro, cm^{-1}): 3566, 3424, 3335, 3061, 3036, 2976, 2947, 2880, 1707, 1676, 1450, 1435, 1406, 1360, 1337, 1244, 1190, 1130, 1099, 1042, 1032, 986, 758, 739.

(9H-fluoren-9-yl)metil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato (27). Em uma solução de DMSO (0,3 mL, 4,15 mmol) em DCM (2,3 mL), a -78°C , foi adicionado $(\text{COCl})_2$ (0,12 mL, 1,38 mmol) (recém destilado) gota a gota. Após 5 minutos, nesta mesma temperatura, foi adicionado uma solução do amino álcool **26** (150 mg, 0,46 mmol) em DCM (2,3 mL) por cânula e deixou-se reagindo por mais 1 hora. Adicionou-se TEA (0,95 mL, 6,9 mmol) e deixou-se reagir por mais 20 minutos a esta mesma temperatura. Decorrido este tempo, a mistura reacional foi diluída em EtO_2 , lavada com brine, seca com MgSO_4 , e o solvente foi removido no evaporador rotatório. Obteve-se um óleo marrom em 90% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,29$ (40% AcOEt /hexano); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 9,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 0,5H); 9,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 0,5H); 7,77-7,74 (m, 2H); 7,62-7,50 (m, 2H); 7,42-7,30 (m, 4H); 4,56-4,39 (m, 2H); 4,30-3,96 (m, 2H); 2,09-1,74 (m, 4H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 199,9; 199,7; 155,3; 154,5; 143,8; 143,7; 141,3; 127,7; 127,0; 125,1; 124,9; 124,8; 124,6; 119,9; 67,5; 67,2; 65,2; 64,7; 47,3; 47,2; 46,7; 27,8; 26,5; 24,5; 23,6; **IV** v_{max} (puro, cm^{-1}): 3381, 3065, 2970, 2956, 2882, 2810, 1732, 1701, 1477, 1450, 1418, 1354, 1337, 1267, 1244, 1188, 1124, 1105, 991, 758, 741, 621; **HRMS** (ESI-Orbitrap) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 322,14377, encontrado 322,14291.

ácido 1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (39). Dissolveu-se a (S)-prolina (**24**) (1,0 g, 8,69 mmol) em uma solução saturada de NaHCO_3 (12,5

mL). Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se uma solução de Boc₂O (9,56 mmol, 2,09 g) em THF (4,8 mL) gota a gota. Deixou-se agitando a temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se o THF e o resíduo foi resfriado a 0°C. A solução foi acidificada até pH = 2 (HCl, 3M) e extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL). As fases orgânicas resultantes foram secas com MgSO₄ e o solvente evaporado, fornecendo a *N*-Boc-S-prolina **39** como um sólido branco com 90% de rendimento. **CCD**: R_f = 0,23 (60% AcOEt/hexano); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 4,36-4,24 (m, 1H); 3,57-3,33 (m, 2H); 2,36-2,25 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 3H); 1,49 (s, 6H); 1,43 (s, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178,9; 175,2; 156,5; 154,0; 81,5; 80,5; 59,3; 59,0; 47,1; 46,5; 30,9; 28,7; 28,5; 28,4; 24,4; 23,8; **IV** v_{max} (puro, cm⁻¹): 2890, 2970, 2934, 2897, 2718, 2652, 2610, 2592, 2536, 1740, 1638, 1479, 1429, 1368, 1333, 1240, 1217, 1163, 1130, 1090, 978, 918, 899, 853, 775, 640, 555.

2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (40). Em uma solução da *N*-Boc-S-prolina **39** (1,2 g, 6,12 mmol) em THF (13,5 mL), a 0°C, foi adicionada uma solução de BH₃.SMe₂ (12,2 mmol, 2 M, 6,12 mL) gota a gota, sob atmosfera de argônio. Deixou-se a essa temperatura por mais 3 horas e, depois, manteve-se a temperatura ambiente durante a noite. No outro dia, adicionou-se H₂O (7,0 mL) vagarosamente (cuidado, muita evolução de gás). Extraíu-se com AcOEt (3 x 7,5 mL) e lavou-se a parte orgânica com solução saturada de NaHCO₃, H₂O (7,0 mL) e brine (7,0 mL). Secou-se com Na₂SO₃ e o solvente foi removido no evaporador rotatório, fornecendo o amino álcool **40** em 80% de rendimento. **CCD**: R_f = 0,39 (60% AcOEt/hexano); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 3,96 (s, 1H); 3,67-3,28 (m, 5H); 2,05-1,74 (m, 4H); 1,47 (s, 9H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,3; 80,3; 67,8; 60,3; 47,7; 28,8; 28,6; 24,2; **IV** v_{max} (puro, cm⁻¹): 3437, 2980, 2934, 2874, 1693, 1666, 1479, 1456, 1406, 1368, 1256, 1171, 1128, 1057, 908, 864, 776, 573.

(*S*)-*tert*-butyl 2-formylpyrrolidine-1-carboxylate

2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (41). Em uma solução de DMSO (1,9 mL) em DCM (15 mL), a -78°C , foi adicionado $(\text{COCl})_2$ (0,8 mL, 8,94 mmol) (recém destilado) gota a gota. Após 5 minutos, nesta mesma temperatura, foi adicionado uma solução do amino álcool **40** (600 mg, 2,98 mmol) em DCM (15 mL) por cânula e deixou-se reagindo por 1 hora. Adicionou-se TEA (6,2 mL) e deixou-se reagir por mais 20 minutos a esta mesma temperatura. Decorrido este tempo, a mistura reacional foi diluída em EtO_2 , lavada com brine, seca com MgSO_4 , e o solvente foi removido no evaporador rotatório, fornecendo o amino aldeído **41** em 90% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,33$ (30% AcOEt /hexano); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 9,56 (s, 0,5H); 9,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,5H); 4,22-4,02 (m, 1H); 3,59-3,41 (m, 2H); 2,17-1,87 (m, 4H); 1,49 (s, 3H); 1,44 (s, 6H).

S-metil-5-oxopirrolidina-2-carbotioato (44). Em um balão de 100 mL contendo uma solução do (*S*)-ácido piroglutâmico (5,0 g; 38,7 mmol) em DCM (77,5 mL) e DMF (41,2 mL), a 0°C , adicionou-se DMAP (0,47 g; 3,9 mmol), etanotiol (2,9 g; 46,4 mmol) e DCC (9,6 g; 46,4 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir a temperatura ambiente por toda a noite. Em seguida, filtrou-se a mistura reacional em celite utilizando-se DCM como solvente, concentrou-se no evaporador rotatório, solubilizou-se o resíduo em AcOEt , lavou-se com brine, secou-se com Na_2SO_4 e removeu-se o solvente. Para a próxima etapa, utilizou-se o produto bruto sem prévia purificação. **CCD:** $R_f = 0,1$ (30% AcOEt /hexano); **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (s, 1H); 4,32-4,29 (m, 1H); 2,92 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,55-2,43 (m, 2H); 2,37-2,29 (m, 1H); 2,22-2,16 (m, 1H); 1,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ 201,6; 178,9; 62,7; 28,9; 26,1; 23,3; 14,5; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3248; 2967; 2932; 2874; 1705; 1678; 1457; 1418, 1389; 1310; 1268; 1234; 1159; 1094; 1011; 972; 781; 706; 662.

2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (45). Em um balão de 100 mL contendo uma solução do produto bruto **44** (8,0 g) em MeCN (39 mL), a 0°C, adicionou-se o Boc₂O (9,3 g; 42,6 mmol) e DMAP (0,43 g; 3,87 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir por 1 hora. Em seguida adicionou-se 40 mL de NH₄Cl, separou-se a parte orgânica, lavou-se com H₂O (40 mL) e brine (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e removeu-se o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de 30% AcOEt/hexano para fornecer um sólido branco em 52 % de rendimento em duas etapas. **CCD:** R_f = 0,59 (60% AcOEt/hexano); **p.f:** 58-63°C; **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 4,72 (dd, *J* = 9,6; 2,6 Hz, 1H); 3,01-2,91 (m, 2H); 2,70-2,63 (m, 1H); 2,66 (ddd, *J* = 17,6; 10,4; 9,7 Hz, 1H); 2,48 (ddd, *J* = 17,6; 9,5; 3,1 Hz, 1H); 2,33 (ddt, *J* = 19,3; 13,5; 9,6 Hz, 1H); 2,03 (ddt, *J* = 13,4; 9,7; 2,8 Hz, 1H); 1,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 199,4; 173,5; 149,1; 83,9; 65,5; 31,0; 28,0; 23,4; 22,5; 14,8; **IV** *v*_{max} (puro, cm⁻¹): 3003; 2970; 2930; 1796; 1707; 1676; 1456; 1406; 1368; 1310; 1256; 1157; 1026; 989; 839; 777; 718; 559.

***tert*-butil 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato (46).** Em um balão de 100 mL contendo uma solução do tioéster **45** (1,5 g; 5,49 mmol) em acetona (55 mL) adicionou-se 10% Pd/C (0,23 g; 2,19 mmol). Em seguida, adicionou-se EtSiH (2,6 mL; 16,5 mmol), gota a gota, por um período de 30 min e deixou-se reagir por 2 horas e meia. Decorrido esse tempo, filtrou-se a mistura reacional em celite, utilizando-se DCM como solvente e concentrou-se no evaporador rotatório. A purificação por coluna cromatográfica *flash* forneceu

o aldeído **46** em 89 % de rendimento (40% AcOEt/hexano). **CCD**: R_f = 0,38 (60% AcOEt/hexano); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,58 (ddd, *J* = 9,4; 4,8; 1,9 Hz, 1H); 2,59-2,48 (m, 2H); 2,30-2,22 (m, 1H); 2,08-2,02 (m, 1H); 1,50 (s, 9H); **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 196,9; 173,1; 149,4; 84,3; 64,2; 31,2; 27,9; 18,3; **IV** *v*_{max} (puro, cm⁻¹): 3466; 2980; 2936; 1782; 1714; 1460; 1369; 1312; 1258; 1153; 1117; 1045; 1026; 974; 910; 847; 777, 733; 646; 604; 461.

Procedimento geral para a reação de Horner-Wadsworth-Emmons: Em um balão de 10 mL previamente flambado em alto-vácuo, foi adicionado *t*-BuOK (1,1 eq., 40mg, 0,12 mmol) e em seguida foi mantido sob atmosfera de argônio. Então, foi adicionado THF seco (0,44 mL), a suspensão resultante foi resfriada a 0°C e em seguida foi adicionado uma solução 0,05M do diazofosfonato **5B** (0,12 mmol, 38 mg) em THF (2,4 mL). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 10 minutos. Após este período, a solução foi resfriada a -78°C e adicionada lentamente uma solução 0,2 M do aldeído **27** (40 mg, 0,12 mmol) em THF seco (0,62 mL), após a adição o sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 1 hora e depois a 0°C por mais 30 minutos. Decorrido este período, foi adicionado 5 mL de solução saturada de NH₄Cl, e em seguida extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3x10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e em seguida foi lavada com H₂O (10 mL) e brine (10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. A purificação por coluna cromatográfica *flash* forneceu as diazocetonas α,β-insaturadas de interesse.

(Z)-(9H-fluoren-9-il)metil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato (31). 1,0 eq. *t*-BuOK; óleo amarelo em 77% de rendimento (*Z*/*E* 6:4); **CCD**: R_f = 0,22 (30% AcOEt/hexano); **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7,83-7,81 (m, 2H); 7,59-7,56 (m, 2H); 7,39-7,35 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 2H), 5,97-5,87 (m, 3H); 5,20 (dd, *J* = 13,2; 5,7 Hz, 1H); 4,34 (dd, *J* = 10,2; 6,25 Hz,

1H), 4,25 (dd, $J = 10,5; 6,6\text{Hz}$, 1H); 4,16 (t, $J = 6,5$, 1H); 3,41-3,29 (m, 2H); 2,25-2,16 (m, 1H); 1,85-1,70 (m, 2H); 1,63-1,55 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO, 90°C) δ 185,3; 154,6; 148,5; 144,5; 144,4; 141,26; 141,25; 127,9; 127,4; 127,3; 125,4; 124,2; 120,36; 120,34; 66,7; 56,7; 56,3; 47,5; 47,0; 33,2; 24,1; **IV** v_{max} (puro, cm^{-1}): 3071, 2972, 2953, 2878, 2099, 1695, 1645, 1607, 1450, 1416, 1344, 1148, 1121, 1096, 793, 758, 741; **HRMS** (ESI-Orbitrap) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 388,16557, encontrado 388,16248.

(Z)-1-diazo-4-(1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pirrolidin-2-il) but-3-en-2-ona (32). Sólido amarelo em 7,3 %. **CCD:** $R_f = 0,14$ (50% $\text{EtO}_2/\text{hexano}$); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 6,04-5,80 (m, 2H); 5,59-5,30 (m, 2H); 3,81-3,63 (m, 2H); 2,49-2,37 (m, 1H); 2,05-1,91 (m, 2H); 1,78-1,69 (m, 1H).

(Z) – tert - butil 2 - (4-diazo-3-oxobut -1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato (38a). Óleo amarelo em 76% de rendimento ($Z:E$ 8:2). **CCD:** $R_f = 0,28$ (40% $\text{AcOEt}/\text{hexano}$); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 6,16-5,07(m, 3H); 3,62-3,28 (m, 2H); 2,40-2,30 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 5H); 1,47-1,39 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 154,7; 150,6; 149,4; 79,4; 56,7; 56,1; 47,2; 46,7; 33,1; 32,7; 28,4; 28,3; 24,7; 24,1.

(Z)-tert-butyl-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato (47a). Óleo amarelo em 59% de rendimento ($Z:E$ 7:3). **CCD:** $R_f = 0,37$ (60% $\text{AcOEt}/\text{hexano}$); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,13 (dd, $J = 11,4; 7,9\text{ Hz}$, 1H);

6,07 (dd, $J = 11,4$; 0,7 Hz, 1H); 6,07 (s, 1H); 5,62-5,56 (m, 1H); 2,48-2,27 (m, 3H); 1,67-1,59 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 185,0; 173,6; 149,2; 146,9; 124,3; 81,6; 56,9; 56,0; 31,4; 27,5; 23,9; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3462; 3111; 2974; 2930; 2104; 1753; 1709; 1647; 1597; 1456; 1422; 1373; 1341; 1314; 1283; 1229; 1146; 806; 785; 534; **HRMS** (ESI-Orbitrap) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 280,12918, encontrado 280,12723.

(Z)-5-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-yl)pirrolidin-2-ona (30). Em um balão de 10 mL contendo uma solução da diazocetona **47a** (151 mg; 0,54 mmol) em MeOH (0,4 mL) adicionou-se uma solução de $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ em MeOH (3,2 mL, 4,3 mmol), gota a gota, a -10°C e deixou-se reagir por 20 min. Decorrido esse tempo, adicionou-se 5 mL de NaHCO_3 e 10 mL de AcOEt. A parte aquosa foi extraída 3 vezes com AcOEt. Juntaram-se as partes orgânicas, secou-se com Na_2SO_4 e removeu-se o solvente no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de 0-10% MeOH/AcOEt para fornecer um sólido amarelo em 62% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,34$ (10 % MeOH/AcOEt); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,07 (s, 1H); 6,00 (dd, $J = 10,7$; 8,0 Hz, 1H); 5,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 5,35 (s, 1H); 5,28-5,24 (m, 1H); 2,59-2,51 (m, 1H); 2,40-2,32 (m, 2H); 1,87-1,80 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 184,5; 178,1; 146,5; 128,5; 126,2; 51,9; 29,9; 27,9; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3186; 3109; 3082; 2108; 1697; 1647; 1597; 142; 1341; 1258; 1142; 1107; 802; 559; 501; **HRMS** (ESI-Orbitrap) calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 180,07675, encontrado 180,07523.

6-hidroxi-1,5,6,8a-tetrahidroindolizin-3(2H)-ona (49). Em uma solução da diazocetona **30** (19 mg, 0,11 mmol) em benzeno (2,1 mL), sob refluxo, adicionou-se rapidamente $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (2,8 mg, 0,011 mmol) de uma única vez (evolução de gás). Após um minuto retirou-se o sistema de aquecimento, e

esperou-se atingir temperatura ambiente. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se THF (2 mL). Após, resfriou-se o sistema a -78°C e adicionou-se *L*-selectride (0,4 mL, 0,37 mmol), manteve-se a essa temperatura por 2 horas, deixou-se a 0°C por 1 hora e depois deixou-se a temperatura ambiente por 30 minutos. Decorrido todo esse tempo, adicionou-se H₂O (1,0 mL), extraiu-se 3 vezes com AcOEt, secou-se com Na₂SO₄ e evaporou-se o solvente no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de 10% MeOH/AcOEt para fornecer um óleo incolor em 31% de rendimento (2 etapas). **CCD:** R_f = 0,17 (10% MeOH/AcOEt); **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 5,61-5,56 (m, 1H); 5,43-5,38 (m, 1H); 4,70-4,53 (m, 2H); 2,50-2,21 (m, 5H); 1,89-1,77 (m, 1H).

Parte B

Tosil-L-serina (56). A uma solução da L-serina (1,0 g, 9,5 mmol) em H₂O (6,8 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de toсила (2,4 g, 12,3 mmol) em AcOEt (32,4 mL). Uma solução de hidróxido de sódio 2N (13,6 ml) foi adicionada lentamente a esta mistura, durante quatro horas, a temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa foi resfriada num banho de gelo para se adicionar HCl concentrado até início de precipitação. Os cristais resultantes foram filtrados, lavados com H₂O e EtOH gelados para fornecer um sólido branco com um rendimento de 67%. **p.f.:** 228-235°C; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,67 (2H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,35 (2H, d, *J* = 8,0 Hz); 3,76-3,69 (1H, m); 3,50-3,47 (2H, m); 2,37 (3H, s); **IV** ν_{max} (puro, cm⁻¹): 3410; 3280; 2959; 1734; 1599; 1404; 1315; 1288; 1198; 1161; 1117; 1092; 1024; 849; 820; 687; 577; 556.

N- (benziloxicarbonil) -L-serina (60). Cloroformato de benzila (2,0 mL, solução de 97% em massa, 14,2 mmol) foi adicionado a uma solução de L-serina (1,0 g, 9,5 mmol) em uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (38 mL). A mistura foi agitada vigorosamente durante 4 horas, a temperatura ambiente, e a fase aquosa foi extraída com EtO_2 (2 x 40 mL). A solução aquosa foi acidificada com HCl concentrado e extraída com AcOEt (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada no evaporador rotatório para resultar em um óleo transparente em 86%, o qual foi utilizado sem purificação adicional. **CCD:** $R_f = 0,14$ (20% MeOH/AcOEt); **p.f.:** 85-87°C; **RMN ^1H** (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38-7,31 (5H, m); 5,04 (2H, s); 4,76 (1H, s); 4,09-4,09 (1H, m); 3,66 (2H, d, $J = 4,9$ Hz); **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3447; 3339; 3319; 3206; 3061; 3028; 2974; 2951; 1748; 1690; 1533; 1454; 1400; 1306; 1248; 1207; 1059; 1030; 964; 910; 785; 750; 696; 611; 498.

(S) -metil cloridrato de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metila (64). A uma solução de L-serina (2,0 g, 19 mmol) em MeOH (42,5 mL), resfriada a 0 ° C, foi adicionado SOCl_2 (4,1 mL, 57 mmol) gota a gota. A reação foi agitada durante 16 horas, a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtO_2 (20 mL) e resfriado a 0°C para a formação de um precipitado branco. Este precipitado foi filtrado e lavado com EtO_2 frio (3 x 5,0 mL) para se obter um sólido branco em 74% de rendimento. **CCD:** $R_f = 0,36$ (30% MeOH/DCM); **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (3H, s); 5,63 (1H, s); 4,08 (1H, t, $J = 3,5$ Hz); 3,86-3,78 (2H, m); 3,73 (3H, s).

(S) -metil-3-hidroxi-2- (4-sulfonamida nitrofenil) propanoato de metila (65). A uma solução, sob agitação, do cloridrato de éster de metila **64** (1,6 g, 13,4

mmol) em CH₂Cl₂ seco (34 mL), sob atmosfera de N₂, a 0 ° C, foi adicionada trietilamina (4,2 mL, 29,5 mmol) e cloreto de 4-nitrobenzeno sulfonila (3,3 g, 14,8 mmol). A mistura resultante foi agitada, a temperatura ambiente, durante 12 horas. O solvente foi então removido no evaporador rotatório e o resíduo foi diluído em AcOEt. A fase orgânica foi lavada com uma solução 1:1 H₂O:NaHCO₃ aquosa saturada, seca com MgSO₄ e filtrada para se obter um sólido amarelo com um rendimento de 71%. **CCD**: R_f = 0,5 (10% MeOH/DCM).

Procedimento geral para a reação de esterificação. Em uma suspensão da L-serina protegida **56** (2,5 mg; 9,75 mmol;) em MeOH (9,2 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado SOCl₂ (0,71 mL, 9,75 mmol) gota a gota. Após a adição, a suspensão foi mantida a temperatura ambiente por 16 horas. Decorrido esse tempo, adicionou-se EtO₂ (15 mL) e H₂O (15 mL), separou-se a parte aquosa e extraiu-se com mais 2 vezes com EtO₂. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e depois concentradas no evaporador rotatório.

(*S*)-metil-3 hidroxi-2- (4-sulfonamida metilfenil) propanoato de etila (**57**). Sólido branco com 87% de rendimento; **CCD**: R_f = 0,59 (10% MeOH/AcOEt); **p.f.**: 88-91°C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,65 (2H, m); 7,28-7,21(2H, m); 5,48 (1H, d, *J* = 7,3 Hz); 3,94-3,89 (1H, m); 3,85-3,80 (2H, m); 3,56 (3H, s); 2,36 (3H, s); **IV** *v*_{max} (puro, cm⁻¹): 3497; 3271; 3030; 2965; 2951; 2891; 1749; 1599; 1437; 1404; 1331; 1310; 1288; 1211; 1165; 1132; 1063; 1024; 966; 856; 820; 685; 579; 559; 517.

(*S*)-2-(((benziloxi)carbonil) amino)-3-hidroxipropanoato de metila (**61**). Óleo amarelo, 62% de rendimento; **CCD**: R_f = 0,55 (10% MeOH/AcOEt); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,23 (5H, m); 5,80 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 5,03 (2H, s); 4,42-4,30 (1H, m); 3,92-3,78 (2H, m); 3,68 (3H, s); **IV** *v*_{max} (puro, cm⁻¹): 3412;

3090; 3065; 3032; 2955; 2887; 1724; 1526; 1454; 1439; 1379; 1345; 1271; 1215; 1063; 1028; 980; 775; 739; 698.

Procedimento Geral para a Reação de proteção com TBDPS. Em uma solução do éster bruto **57** (2,32 mg, 8,5 mmol) dissolvido em DMF (8,5 mL), a 0°C, foi adicionado cloreto de *tert*-butildifenilsilil (2,76 mL; 10,6 mmol) e imidazol (1,74 g; 25,5 mmol), deixou-se reagir por toda a noite a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então dividida entre Et₂O e H₂O. A fase aquosa foi extraída com mais duas porções de Et₂O. As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaHCO₃ e brine. Secou-se com MgSO₄ e concentrou-se no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de 10% AcOEt/éter de petróleo para fornecer um óleo viscoso.

(*S*)-metil-3-((*tert*-butildifenilsilil oxo)-2-(4-metilfenil sulfonamida) propanoato de metila (**58**). Óleo incolor, 79% de rendimento; **CCD**: R_f = 0,22 (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,61 (2H, m); 7,52-7,45 (4H, m); 7,39-7,26 (6H, m); 7,21-7,16 (2H, m); 5,37 (1H, d, *J* = 9,1 Hz); 3,99-3,85 (2H, m); 3,75-3,71 (1H, m); 3,48 (3H, s); 2,34 (3H, s); 0,93 (9H, s); **IV** v_{max} (puro, cm⁻¹): 3329; 3071; 3051; 2959; 2930; 2859; 1740; 1597; 1429; 1381; 1348; 1254; 1165; 1113; 1254; 1092; 1038; 964; 930; 856; 820; 739; 706; 658; 563; 503.

(*S*)-2-(((benziloxy) carbonil) amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil) oxo) propanoato de metila (**62**). Óleo incolor, 66% de rendimento; **CCD**: R_f = 0,2 (10% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,49 (4H, m); 7,37-7,25 (11H, m); 5,58 (1H, d, *J* = 8,6 Hz); 5,05 (2H, s); 4,41-4,36 (1H, m); 4,08-4,00 (1H, m); 3,85-3,81 (1H, m); 3,67 (3H, s); 0,95 (9H, s); **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ

170,86; 155,88; 136,30; 135,52; 135,47; 132,81; 132,70; 129,91; 129,89; 128,55; 128,18; 128,11; 127,80; 127,77; 77,28; 77,03; 76,77; 67,01; 64,49; 55,94; 52,40; 26,71; 19,26; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3441; 3344; 3071; 3034; 2953; 2890; 2859; 1730; 1504; 1429; 1344; 1254; 1207; 1113; 1067; 984; 824; 739; 702; 613; 505.

(*S*)-metil-3-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-2-(4-nitrofenil sulfonamida) propanoato de metila (**66**). Óleo amarelo, 64% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,33$ (30% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,17-7,85 (4H, m); 7,46-7,38 (4H, m); 7,31-7,20 (6H, m); 5,99 (1H, d, $J = 9,1$ Hz); 4,12-4,07 (1H, m); 3,93-3,88 (1H, m); 3,74-3,69 (1H, m); 3,47 (3H, s); 0,87 (9H, s); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 169,7; 149,9; 146,1; 135,4; 135,3; 132,3; 132,2; 130,0; 128,2; 127,8; 127,7; 124,2; 64,9; 57,7; 52,6; 42,1; 26,6.

Procedimento Geral para a reação de redução. Em uma suspensão de LiAlH_4 (351 mg; 16,11 mmol) em THF (11 mL), a 0°C , adicionou-se uma solução do éster **58** (2,75 g; 5,37 mmol) em THF (13,4 mL). A reação permaneceu, sob agitação, a temperatura ambiente por 7 horas. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional a 0°C para adicionar EtOAc e H_2O . A fase aquosa foi extraída com EtOAc, e, em seguida, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine e secas com MgSO_4 . O solvente residual foi concentrado em pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* empregando como eluente uma mistura de 80% éter de petróleo /AcOEt).

(*R*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-3- hidroxipropan-2-il)- 4- metil- benzeno sulfonamida (**59**): óleo incolor, rendimento de 90%; **CCD**: $R_f = 0,25$ (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,60 (2H, m); 7,49-7,43 (4H, m); 7,41-7,27 (6H, m); 7,18-7,14 (2H, m); 5,04 (1H, d, $J = 7,4$ Hz);

3,65-3,55 (2H, m); 3,49-3,41 (2H, m); 3,26-3,17 (1H, m); 2,33 (3H, s); 0,94 (9H, s).

(*R*)-benzil (1-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-3-hidroxiopropan-2-il) carbamato (**63**): óleo incolor, com um rendimento quantitativo; **CCD**: R_f = 0,34 (30% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,53 (4H, m); 7,40-7,21 (11H, m); 5,02 (2H, s); 3,80-3,56 (5H, m); 0,99 (9H, s); **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 156,43; 136,38; 135,52; 135,51; 134,79; 132,71; 130,00; 129,98; 129,61; 128,53; 128,15; 128,09; 127,88; 66,86; 64,02; 63,32; 53,40; 26,88, 19,21; **IV** v_{max} (puro, cm^{-1}): 3439; 3071; 3049; 2957; 2932; 2886; 2858; 1707; 1520; 1472; 1427; 1342; 1310; 1217; 1113; 1061; 1028; 824; 741; 702; 615; 505.

(*R*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-4-nitrobenzeno sulfonamida (**67**): óleo amarelo, rendimento de 80%; **CCD**: R_f = 0,25 (30% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03-7,80 (4H, m); 7,46-7,39 (4H, m); 7,33-7,19 (6H, m); 5,84 (1H, s); 3,73-3,29 (5H, m); 2,71 (1H, s); 0,88 (9H, s); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149,9; 146,6; 135,5; 135,4; 132,6; 132,5; 130,2; 128,2; 128,0; 127,8; 124,4; 63,1; 62,4; 56,4; 26,8; 19,2.

Procedimento geral para preparação do aldeído. O álcool **59** (412 mg; 0,85 mmol) foi dissolvido em AcOEt (8,5 mL) para se adicionar o IBX (715 mg; 2,56 mmol) em uma única porção. A suspensão foi aquecida até refluxo e mantida a essa temperatura por 5 h. A mistura reacional foi, em seguida, filtrada em celite e o solvente foi evaporado para fornecer um óleo que foi utilizado sem purificação prévia.

(*S*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-oxo-propan-2-il)-4-metil-benzeno sulfonamida (**50a**): óleo amarelo, com um rendimento quantitativo; **CCD**: R_f =

0,13 (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (1H, s); 7,62-7,56 (2H, m); 7,50-7,45 (4H, m); 7,41-7,27 (8H, m); 5,47 (1H, d, $J = 6,6$ Hz); 4,04-3,97 (1H, m); 3,82-3,66 (2H, m); 2,33 (3H, s); 0,93 (9H, s).

(*S*)-benzil(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-oxo-propan-2-il) carbamato (**50b**): óleo amarelo, com um rendimento quantitativo; **CCD**: $R_f = 0,22$ (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,58 (1H, s); 7,55-7,48 (5H, m); 7,39-7,22 (10H, m); 5,57 (1H, d, $J = 7,1$ Hz); 5,04 (2H, s); 4,34-4,25 (1H, m); 4,17-4,10 (1H, m); 3,92-3,84 (1H, m); 0,95 (9H, s).

(*S*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-oxo-propan-2-il)-4-nitrobenzeno sulfonamida (**50c**): óleo amarelo, 96% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,17$ (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (1H, s); 8,22-8,17 (2H, m); 7,90-7,86 (2H, m); 7,49-7,44 (4H, m); 7,41-7,30 (6H, m); 5,58 (1H, d, $J = 7,1$ Hz); 4,09-4,04 (1H, m); 3,97-3,92 (1H, m); 3,79-3,71 (1H, m); 0,93 (9H, s).

Procedimento geral para reação de HWE. Em um balão previamente flambado em alto-vácuo, foi adicionado *t*-BuOK (38 mg; 0,34 mmol) e mantido sob atmosfera de argônio. Então, foi adicionado THF seco (1,1 mL), a suspensão resultante foi resfriada a 0°. Em seguida foi adicionado uma solução do diazofosfonato **1B** (98,4 mg; 0,31 mmol) em THF (6,2 mL). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 10 minutos. Após este período, a solução foi resfriada a -78°C e uma solução do aldeído **50a** (150 mg; 0,31 mmol) em THF seco (0,2M) foi lentamente adicionada. Após a adição, o sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 1 hora e depois a 0°C por mais 30 minutos. Decorrido este período, foi adicionado uma solução saturada de NH_4Cl , e em seguida extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3x), as fases orgânicas foram combinadas e em seguida foi lavada com H_2O , solução saturada de NaCl , seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. A

purificação por coluna cromatográfica *flash* forneceu as diazocetonas α,β -insaturadas **51a**, **51b**, e **51c**.

(*Z*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)-4-metil-benzeno-sulfonamida (**51a**). Sólido amarelo, 67% de rendimento (*Z:E* 8:2); **CCD**: R_f = 0,25 (60% Et₂O/éter de petróleo); **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 7,61 (2H, d, J = 8,3Hz); 7,50-7,41 (4H, m); 7,38-7,22 (8H, m); 5,94 (1H, dd, J = 11,4; 8,0 Hz); 5,71 (1H, d, J = 11,1 Hz); 5,41 (1H, d, J = 5,2 Hz); 5,18 (1H, s); 4,99-4,87 (1H, m); 3,65-3,47 (2H, m), 2,33 (3H, s); 0,91 (9H, s); **RMN** ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ 184,39; 144,56; 143,51; 136,96; 135,57; 135,53; 132,67; 132,50; 129,99; 129,74; 127,86; 127,28; 65,31; 53,78; 26,84; 21,60; 19,23; **IV** v_{max} (puro, cm⁻¹): 3223; 3121; 2949; 2930; 2857; 2106; 1641; 1595; 1422; 1356; 1319; 1155; 1113; 1074; 924; 822; 745; 706; 667; 503.

(*Z*)-benzil(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)carbamato (**51b**). Sólido amarelo, 63% de rendimento (*Z:E* 9:1); **CCD**: R_f = 0,35 (60% Et₂O/éter de petróleo); **RMN** ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 7,55-7,50 (4H, m); 7,35-7,20 (11H, m); 5,95 (1H, dd, J = 11,3; 8,3 Hz); 5,77 (1H, d, J = 9,4 Hz); 5,59 (1H, s); 5,30 (1H, s); 5,17 (1H, s); 5,05-4,96 (2H, m); 3,86-3,76 (2H, m); 0,97 (9H, s); **RMN** ¹H (90°C) (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64-7,60 (4H, m); 7,45-7,27 (11H, m); 7,10 (1H, s); 6,09 (1H, d, J = 11,6 Hz); 6,02 (1H, s); 5,97 (1H, dd, J = 11,5; 8,7 Hz); 5,41-5,35 (1H, m); 5,06-5,01 (2H, m); 3,77-3,71 (2H, m); 1,00 (9H,s). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184,72; 156,04; 136,60; 135,67; 135,64; 133,02; 129,94; 129,91; 128,56; 128,16; 127,87; 127,83; 66,77;

66,32; 51,70; 26,97; 19,38; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3071, 2995, 2930, 2856, 2098, 1708, 1645, 1498, 1340, 1216, 1107, 1072, 697 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = -9,4^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[M + \text{Na}]$ 550,2138; encontrado 550,2141.

(*Z*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il) benzenossulfonamida-4-nitro (**51c**). Sólido amarelo, 65% de rendimento (*Z:E* 7:3); **CCD**: $R_f = 0,38$ (60% Et_2O /éter de petróleo (2x)); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26-8,22 (2H, m); 7,98-7,93 (2H, m); 7,55-7,50 (4H, m); 7,47-7,32 (6H, m); 5,99 (1H, dd, $J = 11,5; 8,0$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 5,30 (1H, s); 5,15-5,02 (1H, m); 3,75-3,63 (2H, m); 0,99 (9H, s); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 184,40; 150,03; 146,03; 143,49; 135,53; 132,50; 132,44; 130,18; 130,16; 128,54; 127,99; 127,6; 126,09; 124,33; 65,49; 53,75; 26,87; 19,28;

Procedimento Geral para a reação de inserção N-H. Em um balão de 10 mL adicionou-se a diazocetona **51a** (60 mg; 0,11 mmol) e dissolveu-se em benzeno destilado (2,2 mL). A mistura foi em seguida aquecida até refluxo, seguida da adição de acetilacetato de cobre (II) (2,9 mg; 0,011 mmol). Após 1 minuto, retirou-se do aquecimento, esperou-se esfriar e, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* para fornecer a diidropiridin-3ona **52a**.

6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,6-di-hidropiridina-3(2H)-ona (**52a**). Óleo incolor, 35% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,4$ (20% AcOEt /éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,49 (6H, m); 7,40-7,27 (6H, m); 7,18-7,12 (2H, m); 6,63 (1H, dd, $J = 10,5; 5,0$ Hz); 5,85 (1H, dd, $J = 10,5; 1,6$ Hz); 4,57

(ddd, $J = 9,15; 4,65; 1,70$ Hz, 1H); 4,29 (1H, d, $J = 18,5$ Hz); 4,02 (1H, d, $J = 18,5$ Hz); 3,97 (dd, $J = 10,5; 4,8$ Hz, 1H); 3,75 (1H, dd, $J = 10,5; 4,1$ Hz); 2,32 (3H, s); 0,93 (9H, s).

benzil-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-di-hidropiridina-1(2H)

carboxilato de metila (52b). Óleo amarelo, rendimento de 36%; **CCD**: $R_f = 0,25$ (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7,57-7,48 (4H, m); 7,39-7,26 (10H, m); 6,90-6,79 (1H, m); 6,17 (dd, $J = 10,4; 1,7$ Hz, 1H); 5,14-4,97 (2H, m); 4,89-4,45 (2H, m); 4,04-3,64 (3H, m); 0,93 (9H, s); **RMN** ^1H (90°C) (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58-5,53 (4H, m); 7,47-7,29 (11H, m); 7,18 (1H, dd, $J = 10,4; 5,0$ Hz); 6,23 (1H, dd, $J = 10,4; 1,4$ Hz); 5,15-5,09 (2H, m); 4,92-4,89 (1H, m); 4,40 (1H, d, $J = 18,3$ Hz, 1H); 4,00 (1H, dd, $J = 10,4; 4,5$ Hz); 3,91 (1H, d, $J = 18,3$ Hz); 3,87 (1H, dd, $J = 10,4; 4,4$ Hz); 0,97 (9H, s); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 193,05; 154,80; 148,24; 136,13; 135,77; 135,57; 132,61; 130,18; 130,09; 128,73; 128,41; 127,99; 67,84; 64,53; 64,35; 53,81; 51,30; 50,67; 26,86; 19,20; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3071, 3048, 2957, 2930, 2895, 1688, 1426, 1335, 1212, 1100, 991, 822, 697 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +48,6^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[\text{M} + \text{Na}]$ 522,2077; encontrado 522,2083.

6-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((4-nitrofenil)sulfonil)-1,6-di-hidropiridin-3

(2H)-ona (52c). Óleo amarelo, 8,2% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,35$ (20% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,28-8,23 (2H, m); 7,90-7,85 (2H, m); 7,60-7,53 (4H, m); 7,50-7,36 (6H, m); 6,74 (1H, dd, $J = 10,5$ Hz,

Procedimento Geral para a reação de inserção N-H realizada no microondas. Uma solução da diazocetona **51a** (25,0 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) em tolueno (0,95 mL, 0,05 M) e acetilacetato de cobre (II) (1,2 mg, 0,005 mmol, 0,1 eq.) foi aquecida rapidamente até 100 °C no microondas (potência de 850 W) e mantida a essa temperatura por 1 min. Após, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* para fornecer a diidropiridin-3ona **52a** em 41% de rendimento.

[illegible]

125

MHz, CDCl_3) δ 143,44; 137,89; 135,76; 135,69; 133,09; 131,64; 129,94; 129,89; 129,84; 127,86; 127,84; 127,14; 126,95; 65,80; 62,19; 54,40; 46,37; 40,95; 26,92; 21,60; 19,29; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3474, 3071, 3048, 2955, 2930, 2891, 2858, 1597, 1471, 1428, 1391, 1340, 1307, 1265, 1160, 1103, 1063, 1016, 985, 962, 896, 814, 785, 736, 701, 686, 649, 612 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +16,6^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[\text{M} + \text{Na}]$ 544,1954, encontrado 544,1966.

(2*R*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-5-hidroxi-5,6-di-hidropiridina-1 (2*H*)-carboxilato de metila (**70b**). Óleo incolor, 83% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,25$ (50% EtO_2 /éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7,61-7,49 (m, 4H); 7,36-7,18 (m, 11H); 5,88-5,81 (m, 1H); 5,76-5,68 (m, 1H); 5,11-5,87 (m, 2H); 4,58-4,08 (m, 3H); 3,79-3,54 (m, 2H); 2,88-2,57 (m, 1H); 0,96 (s, 9H); **RMN** ^1H (90°C) (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,65-7,60 (4H, m); 7,47-7,28 (11H, m); 5,88 (1H, d, $J = 10,4$ Hz); 5,75 (1H, ddd, $J = 10,4$; 3,4; 2,0 Hz, 1H); 5,12-5,04 (2H, m); 4,52-4,46 (1H, m); 4,18 (1H, dd, $J = 12,3$; 5,8 Hz); 4,08-4,02 (1H, m); 3,79 (1H, dd, $J = 9,9$; 5,5 Hz); 3,74 (1H, dd, $J = 9,9$; 5,8 Hz); 2,72-2,64 (1H, m); 1,01 (9H, m); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 135,75; 135,68; 133,37; 133,20; 129,92; 129,87; 128,62; 128,16; 128,04; 127,85; 67,46; 64,54; 63,77; 53,69; 26,92; 19,34; **IV** ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3421, 3071, 2995, 2930, 2891, 2858, 1698, 1682, 1214, 1111, 1070, 738, 701 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = 32,4^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[\text{M} + \text{Na}]$ 524,2233, encontrado 524,2231.

Procedimento geral para reação de epoxidação. Em uma solução da olefina **70a** (55,7 mg; 0,11 mmol) em DCM (0,45 mL) adicionou-se *m*-CPBA (46,1; 0,27 mmol). Após 12 horas, sob agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DCM, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e brine, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se. Em seguida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* para fornecer o epóxido **71a**.

(2*S*,5*S*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-acetil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]

heptan-5-ol (**71a**) Óleo incolor, 67% de rendimento; **CCD**: R_f = 0,17 (50% EtO₂/éter de petróleo); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,55 (m, 4H); 7,52-7,46 (m, 2H); 7,38-7,27 (m, 6H); 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,28 (dt, *J* = 9,3; 4,7Hz, 1H); 3,76 (ddd, 10,6; 5,8; 1,4 Hz, 1H); 3,76-3,66 (m, 2H); 3,56 (dd, *J* = 9,5; 5,9 Hz, 1H); 3,51 (dd, *J* = 14,1; 5,8 Hz, 1H); 3,30 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H); 2,59 (dd, *J* = 13,9; 10,6 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 143,72; 137,65; 135,67; 135,63; 133,24; 133,04; 129,96; 129,92; 129,91; 127,92; 127,88; 126,95; 65,15; 61,72; 55,74; 54,97; 51,01; 42,16; 26,86; 21,62; 19,30.

(2*S*,5*S*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-7-oxa-3-azabicyclo

[4.1.0] heptano-3-carboxilato de metila (**71b**). Óleo incolor, 56% de rendimento; **CCD**: R_f = 0,21 (50% EtO₂/éter de petróleo); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 7,67-7,54 (m, 4H); 7,37-7,19 (m, 11H); 5,04-4,90 (m, 2H); 4,58-4,33 (m, 1H); 4,01-3,63 (m, 5H); 3,44-3,37 (m, 1H); 2,47 (dd, *J* = 13,8; 11,3Hz, 1H); 0,97 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136,33; 135,68; 129,90; 128,68; 128,30; 128,11; 127,88; 67,70; 66,09; 61,22; 55,04; 50,44; 40,97;

40,62; 26,87; 19,36; **IV** $\nu_{\max}$ (puro, cm^{-1}): 3041, 3071, 3031, 2953, 2930, 2856, 1700, 1686, 1426, 1307, 1274, 1257, 1191, 1111, 1068, 740, 699 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = + 8,4^\circ$ ($c = 0,5$; MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para $[M + Na]$ 540,2182, encontrado 540,2184.

Procedimento geral para reação de abertura de epóxido. O epóxido **71a** (21 mg, 0,039 mmol) foi dissolvido em THF seco (0,19 mL) e resfriado a 0°C . *L*-selectride (0,27 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, foi diluída em AcOEt e lavada com solução aquosa de HCl 1 M, H_2O e brine. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada. A purificação por cromatografia em coluna *flash* forneceu álcool **72a**.

(2*S*,5*R*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-piperidina tosil-3,5-diol (**72a**). Óleo incolor, 58% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,15$ (40% AcOEt/éter de petróleo); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,48 (m, 6H); 7,42-7,30 (m, 6H); 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,13 (tt, $J = 7,3$; 5,3; 5,3 Hz, 1H); 3,97 (dd, $J = 10,6$; 8,0 Hz, 1H); 3,83 (ddd, $J = 10,87$; 4,35; 4,20 Hz, 1H); 3,72 (dd, $J = 13,0$; 5,7 Hz, 1H); 3,69 (dd, $J = 10,6$; 5,3 Hz, 1H); 3,59 (tt, $J = 10,1$; 5,2 Hz, 1H); 2,61 (dd, $J = 13,3$; 10,1 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 0,96 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142,37; 136,49; 134,57; 134,51; 131,17; 129,11; 128,78; 126,94; 126,92; 125,82; 66,85; 64,31; 60,03; 54,33; 45,85; 36,83; 25,75; 17,99.

2*S*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3,5-di-hidroxipiperidina-1 carboxilato (**72b**). Óleo incolor, 37% de rendimento; **CCD**: $R_f = 0,11$ (40% AcOEt/hexano); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7,69-7,58 (m, 4H); 7,48-7,34 (m, 10H); 7,20-7,14 (m, 1H); 5,18-4,96 (m, 2H); 4,58-4,34

(m, 3H); 4,06-3,63 (m, 3H); 3,23-3,01 (m, 1H); 2,33-1,97 (m, 2H); 1,08 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,49 (m, 4H); 7,38-7,16 (m, 11H); 7,09-7,02 (m, 1H); 5,07-4,84 (m, 2H), 4,49-4,26 (m, 3H); 3,92-3,53 (m, 3H); 3,15-2,88 (m, 1H); 2,18-1,85 (m, 2H); 0,97 (s, 9H).

(2S,3S,4R,5S)-benzil-2-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3,4,5-triidroxipiperidina-1-carboxilato (73). Em um balão de 10 mL foi adicionado o

produto da redução de Luche **72b** (71 mg; 0,141 mmol) e dissolvido em uma mistura de H₂O:acetona (4,7 mL; 9:1). A essa mistura foi adicionada NMO (33 mg; 0,282 mmol) e uma solução aquosa de OsO₄ (19,8 µL, 5 mol%, 2,96 µmol).

A reação foi agitada a 25°C por 48 horas e então adicionado 1,29 mL de uma solução saturada de NaHSO₃ e extraída com AcOEt (3 x 10 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi

purificado por cromatografia *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de 5% MeOH/AcOEt para fornecer o produto triidroxilado **73** em 50% de rendimento. **CCD:** R_f = 0,15 (10% MeOH/AcOEt); **p.f.:** 60-65°C; **RMN ¹H** (90°C)

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64-7,58 (4H, m); 7,47-7,37 (6H, m); 7,35-7,26 (5H, m); 5,12-4,98 (2H, m); 4,65-4,17 (4H, m); 4,05 (1H, dd, *J* = 13,2; 5,6 Hz); 3,97-3,93 (1H, m); 3,80 (1H, dd, *J* = 10,5; 6,6 Hz); 3,74 (1H, dd, *J* = 10,4; 7,0 Hz); 3,67-3,59 (1H, m); 3,37 (1H, dd, *J* = 8,7; 2,9 Hz); 2,62-2,54 (1H, m); 1,01 (1H,s);

RMN ¹³C (90°C) (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,84; 137,50; 135,47; 135,45; 133,57; 133,49; 130,22; 130,20; 128,68; 128,21; 128,02; 127,68; 73,15; 68,79; 66,91; 66,76; 61,90; 59,77; 45,70; 27,14; 19,21; **IV** *v*_{max} (puro, cm⁻¹): 3396, 2953, 2930, 2889, 2856, 1671, 1428, 1344, 1191, 1105, 1074, 822, 738 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = + 8,0°

(c = 0,5; MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para [M + Na] 558,2288, encontrado 558,2294.

(2S,3S,4R,5S)-benzil-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato

(74). Em um balão de 25 mL foi adicionado o produto da dihidroxilação **73** (29 mg; 0,054 mmol) e THF seco (2,7 mL). A essa solução foi adicionado uma solução de TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio, 1 M em THF, 162 μ L, 0,16 mmol) a 0°C e depois deixou alcançar a temperatura ambiente e deixou reagir por 16 horas. Decorrido esse tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de 10% MeOH/AcOEt para fornecer o produto desprotegido **74** em 69% de rendimento. **CCD:** R_f = 0,20 (10% MeOH/AcOEt (correu duas vezes)); **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mistura de rotâmeros) 7,39-7,25 (5H, m); 5,08-5,03 (2H, m); 4,92-4,81 (1H, m); 4,69-4,53 (1H, m); 4,22-4,15 (1H, m); 4,03-3,91 (1H, m); 3,90-3,80 (1H, m); 3,61-3,32 (4H, m); 2,68-2,53 (1H, m);); **RMN ¹H** (90°C) (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40-7,27 (5H, m); 5,12-5,04 (2H, m); 4,57 (1H, s); 4,51 (1H, s); 4,27-4,19 (3H, m); 4,03 (1H, dd, *J* = 13,1; 5,7 Hz); 3,93-3,88 (1H, m); 3,65-3,40 (4H, m); 2,69-2,60 (1H, m); **RMN ¹³C** (90°C) (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,94; 137,72; 128,70; 127,98; 127,64; 72,94; 68,91; 66,94; 66,61; 60,13; 59,50; 45,74; **IV** ν_{max} (puro, cm⁻¹): 3363, 2955, 2916, 2850, 1669, 1434, 1218, 1070, 1022 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = 8,2° (c = 0,5; MeOH); HRMS (ESI-TOF) calculado para [M + Na] 320,1110, encontrado 320,1105.

Referência Bibliográfica

- 1 BAKER, D. D.; CHU, M.; OZA, U.; RAJGARHIA, V. The value of natural products to future pharmaceutical discovery. **Natural Product Reports**, v. 24, n. 6, p. 1225-1244, 2007.
- 2 CUSHNIE, T. P.; CUSHNIE, B.; LAMB, A. J. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, n. 5, p. 377-886, 2014.
- 3 MOSS, G.P.; SMITH, P.A.S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n. 9-8, p. 1307-1375, 1995.
- 4 GELLERT, E. The indolizidine alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 45, n. 1, p. 50-73, 1982.
- 5 DEWICKY, P.M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. New York: Wiley, 2009. 550 p.
- 6 ORTEGA, N.; TANG, D. D.; URBAN, S.; ZHAO, D.; GLORIUS, F. Ruthenium-NHC-catalyzed asymmetric hydrogenation of indolizines: access to indolizidine alkaloids. **Angewandte Chemie, International**, v. 52, n. 36, p. 9500-9503, 2013.
- 7 HESSE, M. **Alkaloids: nature's curse orblessing**. New York: John Wiley, 2002. 438 p.
- 8 DALY, J. W.; SPANDE, T. F.; GARRAFFO, H. M. Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 10, p. 1556, 2005.
- 9 DALY, J. W.; MACNEAL, E. T.; OVERMAN, L. E.; ELLISON, D. H. 1,3- A new class of cardiotoxic agents: structure-activity correlations for natural and synthetic analogs of the alkaloid pumiliotoxin B (8-hydroxy-8-methyl-6-alkylidene-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 4, p. 482-486, 1985.
- 10 DALY, J. W.; MACNEAL, E. T.; GUSOVSKY, F.; ITO, F.; OVERMAN, L. E. Pumiliotoxin alkaloids: relationship of cardiotoxic activity to sodium channel activity and phosphatidylinositol turnover. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 477-480, 1988.
- 11 DALY, J. W.; GUSOVSKY, F.; MCNEAL, E. T.; SECUNDA, S.; BELL, M.; CREVELING, C. R.; NISHIZAWA, Y.; OVERMAN, L. E.; SHARP, M. J.; ROSSIGNOL, D. P. Pumiliotoxin alkaloids: a new class of sodium channel agents. **Biochemical Pharmacology**, v. 40, n. 2, p. 315-326, 1990.

- 12 NOGRADY, T.; WEAVER, D. F. **Medicinal chemistry**: a molecular and biochemical approach. Oxford: Oxford University Press, 2005. 649p.
- 13 WANG, B.; FANG, K.; LIN, G. A general and efficient route to enantioselective synthesis of pumiliotoxin A alkaloids via a common key intermediate. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 43, p. 7981-7984, 2003.
- 14 O'MAHONY, G.; NIEUWENHUYZEN, M.; ARMSTRONG, P.; STEVENSON, P. J. Rapid stereoselective access to key pumiliotoxin precursors from a common intermediate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 11, p. 3968-3971, 2004.
- 15 SANTOS, L. S.; PILLI, R. A. Studies towards the construction of alkylidene quinolizidines. The total synthesis of homopumiliotoxin 223G. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 6, p. 982-993, 2003.
- 16 HUANG, P.; GUO, Z.; RUAN, Y. A versatile approach for the asymmetric syntheses of (1R,9aR)-epiquinamide and (1R,9aR)-homopumiliotoxin 223G. **Organic Letters**, v. 8, n. 7, p. 1435-1438, 2006.
- 17 KIBAYASHI, C.; AOYAGI, S. A convergent total synthesis of pumiliotoxins A and B via palladium-catalyzed cross-coupling reaction of homoallylic organozinc compounds with vinyl iodides. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 653, n.1-2, p. 229-233, 2002.
- 18 SUDAU, A.; WINFRIED, M.; BATS, J.; NUBBEMEYER, U. Total synthesis of pumiliotoxin 251D. 2. Introduction of the side chain. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 19, p. 3315-3325, 2002.
- 19 GARRAFFO, H. M.; CACERES, J.; DALY, J. W.; SPANDE, T. F.; ANDRIAMA-HARAVO, N. R.; ANDRIANTSIFERANA, M. J. Alkaloids in madagascan frogs (Mantella): pumiliotoxins, indolizidines, quinolizidines, and pyrrolizidines. **Journal of Natural Products**, v. 56, n.7, p. 1016-1038, 1993.
- 20 ANDRIAMAHARAVO, N. R.; ANDRIANTSIFERANA, M.; STEVENSON, P. A.; O'MAHONY, G.; YEH, H. J. C.; KANEKO, T.; GARRAFFO, H. M.; SPANDE, T. F.; DALY, J. W. A revised structure for alkaloid 235C isolated from skin extracts of mantellid (Mantella) frogs of Madagascar. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 12, p. 1743-1748, 2005.
- 21 OVERMAN, L. E.; BELL, K. L. Enantiospecific total synthesis of dendrobatid toxin 251D. A short chiral entry to the cardiac-active pumiliotoxin A alkaloids via stereospecific iminium ion-vinylsilane cyclizations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 7, p. 1851-1853, 1981.
- 22 FOX, D. N. A.; LATHBURY, D.; MAHON, M. F.; MOLLOY, K. C.; GALLAGHER, T. Enantioselective synthesis of pumiliotoxin 251D. A strategy employing an allene-based electrophile-mediated cyclization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 7, p. 2652-2656. 1991.

- 23 SMITS, G.; ZEMRIBO, R. Total synthesis of the putative structure of deoxypumiliotoxin 193H by an Ireland-Claisen rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015. N. 14, p. 3152-3156, 2015.
- 24 ARNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazo-methan und o-nitroverbindungen, II.: N-oxy-isatin aus o-nitro-benzoylchlorid. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 60, n. 6, p. 1364-1370, 1927.
- 25 REGITZ, M. New methods of preparative organic chemistry. Transfer of diazo groups. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 6, n. 9, p. 733-749, 1967.
- 26 GRUNDMANN, C. Ein neues verfahren zur überführung von carbonsäuren in aldehyde. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 524, n. 1, p. 31-48, 1936.
- 27 WOTIZ, J.H.; BUCO, S.N. The arndt-eistert synthesis of unsaturated acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 210-214, 1955.
- 28 REGITZ, M.; MENZ, F.; LIEDEGENER, A. Reaktionen CH-aktiver verbindungen mit aziden, XXVIII1) synthese α,β -ungesättigter diazoketone durch entformylierende diazogruppen-übertragung. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 739, n. 1, p. 174-184, 1970.
- 29 DANHEISER, R.L.; MILLER, R.F.; BRISBOIS, R.G.; PARK, S.Z. An improved method for the synthesis of alpha-diazoketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1959-1964, 1990.
- 30 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.
- 31 ROSSET, I.G.; BURTOLOSO, A.C.B. Preparation of Z- α,β -unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 18, p. 9464-9470, 2013.
- 32 BURTOLOSO, A.C.B.; DIAS, R.M.P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated diazoketones as useful platforms in the synthesis of nitrogen heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 4, p. 921-934, 2015.
- 33 BETHLUSER, W.; REGITZ, M.; THEIS, W. Über die reaktivität von 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion mit diazoverbindungen. **Tetrahedron Letters**, v. 22, p. 2535-2538, 1981.
- 34 CLARK, J. S.; HODGSON, P. B.; GOLDSMITH, M. D.; STREET, L. J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 1. synthesis of cyclic amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 3312-3324, 2001.

- 35 GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X–H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 12, p. 4918-4931, 2013.
- 36 DOYLE, M.P.; MACKERVEY, M.A.; YE, T. **Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds**: from cyclopropanes to ylides. New York: Wiley, 1998. 652 p.
- 37 BURTOLOSO, A.; SANTIAGO, J.; BERNARDIM, B.; TALERO, A. Advances in the enantioselective metal-catalyzed N–H and O–H insertion reactions with diazocarbonyl compounds. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p. 650-659, 2015.
- 38 WANG, J.; HOU H.; WU, P.; Intramolecular N–H insertion of α -diazocarbonyls catalyzed by $\text{Cu}(\text{acac})_2$: an efficient route to derivatives of 3-oxoazetidines, 3-oxopyrrolidines and 3-oxopiperidines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 2277-2280, 1999.
- 39 FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C. N.; MAGUIRE, A. R MCKERVEY, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds, **Chemical Reviews**, v. 115, p. 9981-10080, 2015.
- 40 SALZMANN, T.N.; RATCLIFFE, R.W.; CHRISTENSEN, B.G.; BOUFFARD, F.A. A stereocontrolled synthesis of (+)-thienamycin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 6161-6163, 1980.
- 41 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. New York: Oxyford University, 2000. 1536p.
- 42 KUBYSHKIN, V. S.; MYKHAILIUK, P. K.; AFONIN, S.; ULRICH, A. S.; KOMAROV, I. V. Incorporation of cis- and trans-4,5-difluoromethanoprolines into polypeptides. **Organic Letters**, v. 14, n. 22, p. 5811, 2012.
- 43 ÇALIMSIZ, S.; LIPTON, M. A. Synthesis of N-Fmoc-(2S,3S,4R)-3,4-dimethylglutamine: an application of lanthanide-catalyzed transamidation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 16, p. 6218-6221, 2005.
- 44 OTSUKA, M.; MASUDA, T.; HAUPT, A.; OHNO, M.; SHIRAKI, T.; SUGIURA, Y.; MAEDAL, K. Man-designed bleomycin with altered sequence specificity in DNA cleavage. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 2, p. 838-845, 1990.
- 45 AMSTUTQT, R.; RINGDAHL, B.; KARLÉN, B.; ROCH, M.; JENDEN, D. J. stereoselectivity of muscarinic receptors in vivo and in vitro for oxotremorine analogues. N-[4-(tertiary amino)-2-butynyl]-5-methyl-2-pyrrolidones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 12, p. 1760-1765, 1985.
- 46 LI, W. Z.; YANG, H. A novel 3,4-dihydroisoquinoline annulation: expedient access to isoquinoline heterocycles. **Tetrahedron**, v. 61, n. 21, p. 5037-5042, 2005.

- 47 WILLIAMS, G. D.; WADE, C. E.; CLARKSON, G. J.; WILLIS, M. An optimized synthetic approach to a chiral derivatizing agent and the utilisation of a dimerization reaction in the synthesis of a novel C₂-symmetric diphosphine ligand. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, n. 5, p. 664-670, 2007.
- 48 (BEN)QI, X.; RICE, G. T.; LALL, M. S.; PLUMMER, M. S.; WHITE, C. M. Diversification of α,β -lactam pharmacophore via allylic C-H amination: accelerating effect of Lewis acid Co-catalyst. **Tetrahedron**, v. 66, p. 4816-4826, 2010.
- 49 BALDWIN, J. E.; MIRANDA, T. M.; MOLONEY, M. Amino acid synthesis using CL)-pyroglutamic acid as a chiral starting material. **Tetrahedron**, v. 45, n. 23, p. 7459-7468, 1989.
- 50 HIEMSTRA, H.; KLAVER, W. J.; SPECKAMP, W. W. Regioselective synthesis of ($\pm$)-gabaculine. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 39, p. 1411-1414, 1986.
- 51 HUA, D. H.; MIAO, S. W.; BHARATHI, S. N.; KATSUHIRA, T.; BRAVO, A. A. Selective nucleophilic addition reactions of alkyllithium reagents with N-(trimethylsilyl)lactams. Synthesis of cyclic ketimines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 11, p. 3682-3684, 1990.
- 52 CUNDY, D. J.; DONOHUE, A. C.; MCCARTHY, T. D. An asymmetric synthesis of ADDA and ADDA-glycine dipeptide using the β -lactam synthon method. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 5, p. 559-568, 1999.
- 53 RIGO, B.; KOLOKOURIS, A.; KOLOKOURIS, N. J. Studies on pyrrolidones. Synthesis of some N-fatty acylpyroglutamic acids. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 32, n. 5, p. 1489-1492, 1995.
- 54 FÜRSTNER, A.; GUTH, O.; DÜFFELS, A.; SEIDEL, G.; LIEBL, M.; GABOR, B.; MYNOTT, R. Indenylidene complexes of ruthenium: optimized synthesis, structure elucidation, and performance as catalysts for olefin metathesis-application to the synthesis of the ADE-ring system of nakadomarin A. **Chemistry - A European Journal**, v. 7, n. 22, p. 4811-4820, 2001.
- 55 YANG, H.; JURKAUSKAS, V.; MACKINTOSH, N.; MOGREN, T.; STEPHENSON, C. R. J.; FOSTER, K.; BROWN, W.; ROBERTS, E. Trifluoroacetic acid-mediated intramolecular formal N-H insertion reactions with amino- α -diazoketones: a facile and efficient synthesis of optically pure pyrrolidinones and piperidinones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 78, n. 6, p. 800-808, 2000.
- 56 SONG, C.; TAPANEYAKORN, S.; MURPHY, A. C.; CRAIG BUTTS, WATTS, A.; WILLIS, C. L. Enantioselective syntheses of α -Fmoc-Pbf-[2-¹³C]-L-arginine and Fmoc-[1,3-¹³C₂]-L-proline and incorporation into the neurotensin receptor 1 ligand, NT8-13. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 23, p. 8980-8987, 2009.

- 57 SHI, B.-F.; MAUGEL, N.; ZHANG, Y.; YU, J. PdII-catalyzed enantioselective activation of C(sp²)-H and C(sp³)-H bonds using monoprotected amino acids as chiral ligands. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 47, n. 26, p. 4882-4886, 2008.
- 58 OMURA, K.; SWERN, D. Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative steric and mechanistic study. **Tetrahedron**, v. 34, n.11, p. 1651-1660, 1978.
- 59 CLARK, J. S.; HODGSON, P. B.; GOLDSMITH, M.D.; ALEXANDER J. BLAKE, A. J.; COOKE, P. A.; STREET, L. J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 2. Stereoselective synthesis of bicyclic amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 1, p. 3325-3337, 2001.
- 60 KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**. Amsterdam: Elsevier, 2005. p. 214.
- 61 PENNINGTON; M. W.; DUNN, B. M. **Peptide synthesis protocols**. Totowa: Humana, 1994. 321p. (Methods in molecular biology, 35).
- 62 WEI, Z. Y.; KNAUS, E.E.; A mechanism-based cleavage of lactam-carbamates. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 6, p. 847-848, 1994.
- 63 HOYE, A. T.; WIPF, P. Total synthesis of (-)-sessilifoliamide C and (-)-8-epi-stemoamide. **Organic Letters**, v.13, n. 10, p. 2634-2637, 2011.
- 64 KOLTER, T. A view on sphingolipids and disease. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 164, n. 6, p. 590-606, 2011.
- 65 SCHULZE, H.; SANDHOFF, K. Sphingolipids and lysosomal pathologies. **Biochimica et Biophysica Acta, Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, n. 5, p.799-810, 2014.
- 66 SCHUCHMAN, E. H. Acid sphingomyelinase, cell membranes and human disease: lessons from Niemann-Pick disease. **FEBS Letters**, v. 584, n. 9, p. 1895-1900, 2010.
- 67 SAIED, E. M.; DIEDERICH, S.; ARENZ, C. Facile synthesis of the CERT inhibitor HPA-12 and some novel derivatives. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 9, n. 8, p. 2092-2094, 2014.
- 68 SANTOS, C.; ROGRIGUEZ, F.; GARCIA, V.; MORAVCIKOVA, D.; BERKES, D.; DAICH, A.; LEVADE, T.; BAUDOIN-DEHOUX, C.; BALLEREAU, S.; GENISSON, Y. Identification of novel CERT ligands as potential ceramide trafficking inhibitors. **ChemBioChem**, v. 15, n. 17 p. 2522-2528, 2014.

- 69 COMBEMALE, S.; SANTOS, C.; RODRIGUEZ, F.; GARCIA, V.; GALAUP, C.; FRONGIA, C.; LOBJOIS, V.; LEVADE, T.; BAUDOIN-DEHOUX, C.; BALLEREAU, S. A biologically relevant ceramide fluorescent probe to assess the binding of potential ligands to the CERT transfer protein. **RSC Advances**, v. 3, n. 41, p.18970-18984, 2013.
- 70 PROVOOST, O. Y.; HAZELWOOD, A. J.; HARRITY, J. P. A. Pd-catalysed [3 + 3] annulations in the stereoselective synthesis of indolizidines. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 3, n. 8, 2007.
- 71 NORSIKIAN, S.; BERETTA, M.; CANNILLO, A.; MARTIN, A.; RETAILLEAU, P.; BEAU, J. Synthesis of enantioenriched 1,2-trans-diamines using the borono-Mannich reaction with N-protected α -amino aldehydes. **Chemical Communications**, v. 51, n. 49, p. 9991-9994, 2015.
- 72 SCHEURER, A.; MOSSET, P.; BAUER, W.; SAALFRANK, R. W. A practical route to regiospecifically substituted (R)- and (S)-oxazolyphenols. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 16, p. 3067-3074, 2001.
- 73 BARTLETT, S. L.; BEAUDRY, C. M. High-yielding oxidation of β -hydroxyketones to β -diketones using O-iodoxybenzoic acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 9852-9855, 2011.
- 74 NISING, C. F.; BRASE, S. Recent developments in the field of oxa-Michael reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 3, p. 988-999, 2012.
- 75 LUCHE, J. L. Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 7, p. 2226-2227, 1978.
- 76 ZHANG, N.; AYRAL-KALOUSTIAN, S.; NGUYEN, T. H.; NIU, C.; FJORD, E. C.; SUAYAN, R. **2-aryl- and 2-heteroarylthiazolyl compounds, methods for their preparation and use thereof**. US n. PI WO 2009/120849 a1, 01 out. 2009.
- 77 SHAN, M.; XING, Y.; O'DOHERTY, G. Asymmetric synthesis of an α -6-deoxyaltropyranoside as well as its 2-3-deoxy and 2,3-dideoxy congeners. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 16, p. 5961-5966, 2009.
- 78 VAN RHEENEN, V.; KELLY, R. C.; CHA, D. Y. An improved catalytic osmium tetroxide oxidation of olefins to cis-1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. **Tetrahedron Letters**, v. 23, p. 1973-1976, 1976.
- 79 DE BOER, J.; BACKER, H. J. Diazomethane methane, diazo-. **Organic Syntheses**, v. 16, p. 36, 1956.
- 80 ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of laboratory chemicals**. Amsterdam: Elsevier, 2009.

81 STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p. 2923-2925, 1978.

Anexos

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) acetato 2-(difenoxifosforil) de benzila (**8**)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) acetato 2-(difenoxifosforil) de benzila (**8**)

IV acetato 2-(difenoxifosforil) de benzila (8)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ácido 2-(difenoxifosforil) acético (9)

IV ácido 2-(difenoxifosforil) acético (9)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (5B)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (5B**)**

IV difenil (3-diazo-2-oxopropil)fosfonato (5B**)**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metila (11**)**

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metila (11**)**

IV 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metila (11)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1-((9H-fluoren-9-il)metil) 2-metil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (12)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 1-((9H-fluoren-9-yl)methyl) 2-metil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (**12**)

IV 1-((9H-fluoren-9-yl)methyl) 2-metil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (12**)**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etila (15**)**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-(tert-butildimetilsilil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etila (16**)**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila (19)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1-(tert-butildimetilsilil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de benzila (20)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (21**)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3-(5-oxopirrolidin-2-il)acrilato de etila (23**)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)pirrolidina-2-ácido
carboxílico (**25**)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)pirrolidina-2-ácido
carboxílico (**25**)

IV RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (25**)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (9H-fluoren-9-nil) metil 2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato(26**)**

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (9H-fluoren-9-yl) metil 2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato (26**)**

IV (9H-fluoren-9-yl) metil 2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato (26**)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (9H-fluoren-9-il)metil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato (27**)**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (9H-fluoren-9-il)metil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato (27**)**

IV (9H-fluoren-9-yl)methyl 2-formilpirrolidina-1-carboxilato (**27**)

HRMS (Orbitrap) (9H-fluoren-9-yl)methyl 2-formilpirrolidina-1-carboxilato (**27**)

MK195(+) #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 9.28E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-500.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*Z*)-(9H-fluoren-9-yl)metil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (**31**)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (*Z*)-(9H-fluoren-9-yl)metil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (**31**)

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (*Z*)-(9H-fluoren-9-yl)metil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato (**31**)

IV (*Z*)-(9H-fluoren-9-yl)metil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato (**31**)

HRMS (Orbitrap) (Z)-(9H-fluoren-9-yl)metil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato (31)

MK197Z(+2 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 9.21E6
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-450.00]

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (Z)-1-diazo-4- (1-(2,2,2-trifluoroacetyl) pirrolidin-2-il) but-3-en-2-ona (32)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ácido 1-(tert-butoxicarbonil)pyrrolidina-2-carboxílico (39)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) ácido 1-(tert-butoxicarbonil)pyrrolidina-2-carboxílico (39)

IV ácido 1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (39)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (40)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (40)

IV 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (40)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (41**)**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*Z*)-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (38a**)**

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*Z*)-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il) pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**38a**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) *S*-metil-5-oxopirrolidina-2-carbotioato (**44**)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) S-metil-5-oxopirrolidina-2-carbotioato (44)

IV S-metil-5-oxopirrolidina-2-carbotioato (44)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**45**)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**45**)

IV 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (45)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (46)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (46)

IV 2-((etiltio)carbonil)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (46)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 90°C) (*Z*)-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**47a**)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (*Z*)-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**47a**)

IV (Z)-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**47a**)

HRMS (ESI-Orbitrap) (Z)-2-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**47a**)

MK178Z(+) #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.58E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-450.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*Z*)-5-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona (30**)**

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*Z*)-5-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona (30**)**

IV (Z)-5-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (**30**)

HRMS (ESI-Orbitrap) (Z)-5-(4-diazo-3-oxobut-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (**30**)

MK192(+) #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 9.85E5
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-310.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 6-hidroxi-1,5,6,8a-tetrahidroindolizin-3(2H)-ona (**49**)

HRMS (ESI-Orbitrap) 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1,5,6,8a-tetrahidroindolizin-3(2H)-ona

MK200(+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 3.36E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-500.00]

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (S) -metil cloridrato de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metila (**64**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) ((S)-metil-3-((terc-butildifenilsilil) oxi)-2-(4-nitrofenil sulfonamida) propanoato de metila (**66**))

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) ((S)-metil-3-((terc-butildifenilsilil) oxi)-2-(4-nitrofenil sulfonamida) propanoato de metila (66**))**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*R*)-N-(1-((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-4-nitrobenzeno sulfonamida (67**)**

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) (*R*)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-4-nitrobenzeno sulfonamida (67**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*S*)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-oxo-propan-2-il)-4-nitrobenzeno sulfonamida (50c**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*Z*)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)-4-nitrobenzenosulfonamida (**51c**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) ((*Z*)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)-4-nitrobenzenosulfonamida (**51c**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((4-nitrofenil)sulfonyl)-1,6-di-hidropiridin-3 (2H)-ona (**52c**)

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Tosil-L-serina (**56**)

IV Tosil-L-serina (56)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (S)-metil-3 hidroxi-2- (4-sulfonamida metilfenil) propanoato de etila (57)

IV (S) -metil-3 hidroxi-2- (4-sulfonamida metilfenil) propanoato de etila (57)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (S)-metil-3-((*tert*-butildifenilsilil oxi)-2-(4-metilfenil sulfonamida) propanoato de metila (58)

IV (S)-metil-3-((*tert*-butildifenilsilil oxi)-2-(4-metilfenil sulfonamida) propanoato de metila (58)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (*R*)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-3- hidroxiopropan-2-il)- 4-metilbenzeno sulfonamida (59)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*S*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-oxo-propan-2-il)-4-metil-benzene sulfonamida (**50a**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*Z*)-*N*-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)-4-metil-benzene-sulfonamida (**51a**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) (Z)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)-4-metil-benzeno-sulfonamida (51a**)**

IV (Z)-N-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)-4-metil-benzeno-sulfonamida (51a**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1,6-di-hidropiridina-3(2H-ona) (**52a**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (3*R*,6*R*)-6-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-3-ol (**70a**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) (3*R*,6*R*)-6-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-3-ol (70a**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (2*S*,5*S*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-acetil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0] heptan-5-ol (71a**)**

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) ((2*S*,5*S*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-acetil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0] heptan-5-ol (71a**))**

COSY - (2*S*,5*S*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-acetil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0] heptan-5-ol (71a**))**

HSQC - (2S,5S)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-acetil-7-oxa-3-azabicclo[4.1.0]heptan-5-ol (71a**)**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (2S,5R)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-piperidina tosil-3,5-diol (72a**)**

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) (2*S*,5*R*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-piperidina tosil-3,5-diol (72a**)**

COSY - (2*S*,5*R*)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-piperidina tosil-3,5-diol (72a**)**

HSQC - (2S,5R)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-piperidina tosil-3,5-diol (72a**)**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) *N*-(benziloxycarbonil)-*L*-serina (60**)**

IV N-(benziloxy-carbonil)-L-serina (60)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (S)-2-(((benziloxy)carbonil) amino)-3-hidroxiopropanoato de metila (61)

IV (S)-2-(((benziloxy)carbonil) amino)-3-hidroxiopropanoato de metila (61)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (S)-2-(((benziloxy) carbonil) amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil) oxi) propanoato de metila (62)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (S)-2-(((benziloxy) carbonil) amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil) oxi) propanoato de metila (**62**)

IV (S)-2-(((benziloxy) carbonil) amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil) oxi) propanoato de metila (**62**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*R*)-(1-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-3-hidroxiopropan-2-il) carbamato de benzila (**63**)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (*R*)-(1-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-3-hidroxiopropan-2-il) carbamato de benzila (**63**)

IV (R)-(1-((*tert*-butildifenilsilil) oxi)-3-hidroxiopropan-2-il) carbamato de benzila (63)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (S)-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-oxo-propan-2-il) carbamato de benzila(50b)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (*Z*)-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)carbamato de benzila (**51b**)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (*Z*)-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)carbamato de benzila (**51b**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) ((Z)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)carbamato de benzila (51b**)**

IV) ((Z)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-diazo-5-oxo-hex-3-en-2-il)carbamato de benzila (51b**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridina-1(2H) carboxilato de metila (**52b**)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridina-1(2H) carboxilato de metila (**52b**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-di-hidropiridina-1(2H) carboxilato de metila (**52b**)

COSY- benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-di-hidropiridina-1(2H) carboxilato de metila (**52b**)

HSQC- benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-di-hidropiridina-1(2H) carboxilato de metila (52b**)**

IV - benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-di-hidropiridina-1(2H) carboxilato de metila (52b**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (2*R*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-5-hidroxi-5,6-di-hidropiridina-1 (2*H*)-carboxilato de metila (**70b**)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO, 90°C) (2*R*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-5-hidroxi-5,6-di-hidropiridina-1 (2*H*)-carboxilato de metila (**70b**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) (2*R*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-5-hidroxi-5,6-di-hidropiridina-1 (2*H*)-carboxilato de metila (70b**)**

RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (2*R*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-5-hidroxi-5,6-di-hidropiridina-1 (2*H*)-carboxilato de metila (70b**)**

IV - (2*R*,5*R*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil) oxi) metil)-5-hidroxi-5,6-di-hidropiridina-1 (2*H*)-carboxilato de metila (70b**)**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (2*S*,5*S*)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptano-3-carboxilato de metila (71b**)**

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) (2S,5S)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptano-3-carboxilato de metila (71b**)**

IV - (2S,5S)-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptano-3-carboxilato de metila (71b**)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2*S*,5*R*-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3,5-dihidroxi-piperidina-1 carboxilato (**72b**)

RMN ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3) 2*S*,5*R*-benzil-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-3,5-dihidroxi-piperidina-1 carboxilato (**72b**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (2S,3S,4R,5S)-benzil2- (((*tert*-butildifenilsilil)oxi) metil) - 3,4,5-triidroxipiperidina-1-carboxilato (**73**)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (2S,3S,4R,5S)-benzil2- (((*tert*-butildifenilsilil)oxi) metil) -3,4,5-triidroxipiperidina-1-carboxilato (**73**)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-benzil2- (((*tert*-butildifenilsilil)oxi) metil) - 3,4,5-triidroxipiperidina-1-carboxilato (**73**)

RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-benzil2- (((*tert*-butildifenilsilil)oxi) metil) - 3,4,5-triidroxipiperidina-1-carboxilato (**73**)

[illegible]

Chemical structure of 2-(benzyloxycarbonyl)-2,4,6-trihydroxy-1,3-dihydro-2H-pyrimidin-4(1H)-one:

O=C1NC(CO)C(O)C(O)C1OC(=O)Cc2ccccc2

¹H NMR spectrum (ppm):

Chemical Shift (ppm)	Integration
~7.3	5.00
~5.0	2.18
~4.5	1.00
~4.2	1.10
~4.0	1.14
~3.8	1.20
~3.5	3.78
~2.5	1.34

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-benzil-3,4,5-triidroxi-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (**74**)

RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-benzil-3,4,5-triidroxi-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (**74**)

IV - (2S,3S,4R,5S)-benzil-3,4,5-triidroxi-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (74)