Vagner D. Pinho

**Abordagens divergentes na preparação de alcaloides
indolizidínicos**

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

Área de concentração: Química orgânica e biológica

Orientador: Antonio C. B. Burloso

Exemplar revisado

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

São Carlos

2013

Á meus pais, meu irmão e a minha companheira de todas as horas Renata B. Lacerda

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelas bolsas concedidas e apoio financeiro.

Ao professor Dr. Antonio Carlos B. Burloso por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa

Ao professor David J. Procter por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa

Ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQSC-USP)

À central de análises químicas e instrumentais (CAQI-IQSC)

À central analítica da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

Ao professor Dr. Daniel R. Cardoso e seus alunos Thiago Papa e Leandro Arrivetti, pela ajuda nas reações fotoquímicas e nas análises de espectroscopia de massas.

À central analítica da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) pelas análises de α_D

Ao professor Timothy J. Brocksom – UFSCar e sua aluna Marciana pelas análises de α_D

Ao professor Dr. Márcio Weber Paixão e a Dra. Anna Maria Deobald pelas análises de HPLC

Ao professor André M. Porto e seu aluno Lenilson Coutinho pelas análises de HPLC

Aos amigos Ingleses Brice Sautier e Matthew Levick pela grande ajuda na química do SmI_2

Aos meus companheiros de laboratório que sempre estiveram ao meu lado em todas as horas: Isac Rosset, Rafael Mafra, João Pedro, Ariane Bertonha, Viviana da Silva Prado, Ariane Bertonha, Leonardo Lordello, Marília Perret e Barbara Bernadin

"A imaginação é mais importante que o conhecimento. O conhecimento é limitado. A imaginação envolve o mundo."

Albert Einstein

Resumo

O presente trabalho descreve 3 abordagens divergentes para obtenção do esqueleto bicíclico presente nos alcaloides indolizidínicos. A primeira abordagem consiste no desenvolvimento de um novo método de preparação de diazocetonas α,β -insaturadas a partir da reação de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) entre diazofosfonato e aldeídos. As diazocetonas α,β -insaturadas obtidas foram utilizadas como bloco de construção do esqueleto cabocíclico indolizidínico, onde o intermediário chave foi obtido através do rearranjo de Wolff. A segunda estratégia consiste no desenvolvimento do acoplamento redutivo entre derivados α -aminocarbonílicos e acrilato de metila mediado por SmI_2 , onde em apenas duas etapas foram obtidos os intermediários avançados da síntese da (-)-pumiliotoxina 251D e da (+/-)-epiquinamida. A terceira estratégia utiliza como etapa chave a reação de Wittig/HWE intramolecular para preparação do intermediário bicíclico contendo o sistema α,β -insaturado que pode ser utilizado na síntese divergente dessas substâncias.

Abstract

Herein were described three diverted oriented approaches for the construction of the bicyclic scaffold of indolizidines alkaloids, that figures between one of the most important classes of natural products. In the first approach, a new method to prepare α,β - unsaturated diazoketones was described using the Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) reaction between diazophosphonate and aldehydes. The unsaturated diazoketones were used as powerful platforms to construct the indolizidine carbocyclic scaffold, employing the Wolff rearrangement as the key step. The second approach was the development of a reductive coupling between α -aminocarbonyl derivatives and methyl acrylate, mediate by SmI_2 , from this approach, the well-known advanced intermediate for the synthesis of (-)-pumiliotoxin 251D e of the (+/-)-epiquinamide was obtained in only two steps. The third approach uses the intermolecular Wittig/HWE reaction as the key step in the construction of a bicyclic intermediate containing an α,β -unsaturated moiety that could be used for a diverted oriented approach in the indolizidine alkaloids synthesis.

Índice de Esquemas

Esquema 1: Abordagem baseada na síntese de produtos naturais.....	17
Esquema 2: Abordagem divergente na síntese da Pactamicina.....	20
Esquema 3: Biossíntese dos alcaloides indolizidínicos.....	25
Esquema 4: Primeira síntese total da (+/-)- indolizidina 167B.....	28
Esquema 5: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 209D descrita por Rovis.....	29
Esquema 6: Mecanismo da reação de cicloadição [2+2+2].....	30
Esquema 7: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 209D descrita por Shibazaki.....	30
Esquema 8: Estratégia para obtenção da (+/-)-indolizidina 167B descrita por Maulide.....	31
Esquema 9: Síntese da indolizidina 209D descrita por Jefford.....	32
Esquema 10: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 167B descrita por O'Brien.....	33
Esquema 11: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 167B descrita por Settambolo.....	33
Esquema 12: Síntese da pumiliotoxina 251D descrita por Overman.....	36
Esquema 13: Síntese da pumiliotoxina 251D descrita por Gallagher.....	37
Esquema 14: Preparação da lactama 16 descrita por Barret.....	38
Esquema 15: Preparação da lactama 16 descrita por Ding.....	38
Esquema 16: Preparação da lactama 16 descrita por Stevenson.....	39
Esquema 17: Preparação da lactama 16 descrita por Cossy.....	40
Esquema 18: Emprego dos diazofosfonatos do tipo 23 na reação de HWE.....	43
Esquema 19: Metodologia Danheiser para preparação de diazocetonas α,β - insaturadas.....	44
Esquema 20: Reação de ácidos α,β -insaturados ativados com diazometano.....	44
Esquema 21: Reação de inserção X-H.....	45
Esquema 22: Mecanismo de inserção X-H com X sendo halogênio.....	46
Esquema 23: Mecanismo da reação fotoquímica de inserção O-H.....	47
Esquema 24: Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais.....	48
Esquema 25: Síntese do antibiótico tienamicina descrita pela Merck.....	49
Esquema 26: Mecanismo do rearranjo de Wolff.....	49
Esquema 27: Homologação de Arndt-Eistert na preparação do antibiótico TAN 1057.....	50
Esquema 28: Mecanismos da reação de Wolff induzida fotoquimicamente.....	51
Esquema 29: Estudo de LFP de Toscano.....	52
Esquema 30: Preparação de diazocetonas α,β -insaturadas e suas aplicações.....	53
Esquema 31: Abordagem para preparação 23A a partir do ácido dietilfosfonoacético.....	54
Esquema 32: Preparação do ácido bisfenilfosfonoacético 23C	57
Esquema 33: Estrategia alternativa para preparação de 23B e 23C	57
Esquema 34: Preparação da 1-bromo-2-diazopropanona 32	58
Esquema 35: Comparação entre o método B e J na reação com aldeídos reativos.....	62
Esquema 36: Síntese de pirrolidinonas substituídas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas.....	64
Esquema 37: Obtenção dos esqueleto indolizidínico a partir de diazocetonas α,β -insaturadas.....	67
Esquema 38: Estratégia para obtenção de alcaloides indolizidínicos.....	68
Esquema 39: Análise retrossintética das indolizidinas 167B e 209D.....	69
Esquema 40: Preparação da diazocetona α,β -insaturada 55	71
Esquema 41: Preparação da lactama 8	73
Esquema 42: Síntese da (-)-coniceína a partir da lactama 8	75
Esquema 43: Redução diastereosseletiva do íon imínio.....	75
Esquema 44: Inserção da cadeia lateral na lactama 8	76
Esquema 45: Abordagem para preparação de indolizidinas com diferentes padrões de	

oxigenação.....	78
Esquema 46: Estratégia sintética para obtenção de indolizidinas hidroxiladas.....	79
Esquema 47: Preparação do álcool alílico 58	80
Esquema 48: Preparação da lactama 62	81
Esquema 49: Preparação de 58 a partir de 54 em uma etapa.....	82
Esquema 50: Preparação de alcaloides indolizidínicos a partir de 58	83
Esquema 51: Síntese da 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina.....	84
Esquema 52: Preparação do SmI ₂	89
Esquema 53: Papel do HMPA na redução de haletos alquílicos.....	90
Esquema 54: HMPA como aditivo na reação de Barbier.....	90
Esquema 55: HMPA na reação de acoplamento entre olefinas desativadas e carbonila.....	91
Esquema 56: Impacto da fonte de prótons nas reações mediadas por SmI ₂	92
Esquema 57: Síntese do análogo da pleuromutilina.....	94
Esquema 58: Síntese total do (-)-maoecristal Z.....	95
Esquema 59: Mecanismo tradicional de acoplamento, “carbonila primeiro”.....	96
Esquema 60: Mecanismo alternativo de acoplamento, “olefina primeiro”.....	97
Esquema 61: Possíveis mecanismos operantes na reação de acoplamento redutivo.....	98
Esquema 62: Mecanismo que não passa pela formação do radical cetila.....	98
Esquema 63: Estratégia sintética.....	99
Esquema 64: Metodologia de Honda.....	100
Esquema 65: Preparação do esqueleto indolizidínico desenvolvida por Honda.....	101
Esquema 66: Estratégia para obtenção do esqueleto quinolizidínico desenvolvida por Honda.....	101
Esquema 67: Estratégia de adição de sililoxifuranos à íons acilimínium.....	102
Esquema 68: Preparação da lactama 63B	105
Esquema 69: Modelo para explicar a diastereoseletividade da reação de acoplamento redutivo.....	106
Esquema 70: Síntese formal da Pumiliotoxina 251D.....	108
Esquema 71: Preparação do intermediário avançado na síntese da (+/-)epiquinamida.....	109
Esquema 72: Preparação do núcleo tricíclico indólico 87	111
Esquema 73: Preparação da lactama 88	111
Esquema 74: Reação de Wittig.....	115
Esquema 75: Ilídeos estabilizados e não estabilizados.....	116
Esquema 76: Proposta mecanística da reação de Wittig via betaína.....	118
Esquema 77: Mecanismo da reação de Wittig para ilídeos não estabilizados.....	119
Esquema 78: Mecanismo da reação de Wittig para ilídeos estabilizados.....	120
Esquema 79: Mecanismo da reação de HWE.....	121
Esquema 80: Mecanismo da reação de HWE variação de Still e Gennari.....	123
Esquema 81: Wittig e HWE intramolecular.....	124
Esquema 82: Reação com β -carbonil alquilidenofosforana.....	124
Esquema 83: Reações com γ -Carbonil alquilidenofosforanas.....	125
Esquema 84: Biciclos com insaturação em ponte.....	126
Esquema 85: Reação de Wittig intramolecular com cetona estericamente impedida.....	126
Esquema 86: Preparação de cetonas α,β -insaturadas substituídas por HWE intramolecular.....	126
Esquema 87: Preparação de 2-metilfenilquinolinas por reação de Wittig intramolecular.....	127
Esquema 88: Aplicação da reação de HWE intramolecular na síntese do Zoapatanol.....	128
Esquema 89: Fechamento de anel macrolatâmico por HWE intramolecular.....	128
Esquema 90: Oxidação de Swern e reação de Wittig sequencial.....	129
Esquema 91: Preparação do intermediário da síntese do CI-933.....	130
Esquema 92: Exemplos de “tandem oxidation processes” - TOP.....	131

Esquema 93: Estratégia para obtenção da enona cíclica 110	132
Esquema 94: Preparação da hidroxí-fosforana 111	133
Esquema 95: Preparação do hidroxí-fosfonato 112	134
Esquema 96: Tentativas de oxidação/olefinação de 111	136
Esquema 97: Tentativa de preparação da (<i>S</i>)-Pirrolama A.....	137
Esquema 98: Tentativas de preparação do aldeído	137
Esquema 99: Tentativa de oxidação do hidroxí-éster 120	138
Esquema 100: Análise retrossintética para obtenção da enona cíclica 122	139
Esquema 101: Tentativa de preparação do fosfonoaldeído 127	139
Esquema 102: Tentativa de preparação do aldeído 127 a partir da desproteção do cetál 130	142

Índice de Figuras

Figura 1: Descoberta da atorvastatina a partir do produto natural ML-236-B.....	16
Figura 2: Estrutura do Halaven TM e da Halicondrina B.....	18
Figura 3: Síntese divergente de produtos naturais.....	19
Figura 4: Primeiros alcaloides isolados.....	21
Figura 5: Alguns núcleos presentes nos alcaloides.....	22
Figura 6: Esqueleto indolizidínico e quinolizidínico.....	24
Figura 7: Exemplos de indolizidinas com importantes atividades biológicas.....	26
Figura 8: Estruturas das Indolizidinas não naturais e das pirrolizidinas naturais.....	27
Figura 9: Estrutura básica das Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas.....	35
Figura 10: Reagente multifuncional diazofosfonato.....	42
Figura 11: Potencial das diazocetonas α,β -insaturadas em síntese orgânica.....	45
Figura 12: RMN ^1H do diazofosfonato 23A	56
Figura 13: Diazofosfonatos 23B e 23C	56
Figura 14: Diazocetonas α,β - insaturadas obtidas pela metodologia otimizada J.....	60
Figura 15: RMN ^1H da diazocetona α,β -insaturada 34	61
Figura 16: RMN ^1H do produto de acoplamento 46	63
Figura 17: RMN ^1H do produto de adição conjugada 49	65
Figura 18: RMN ^1H da pirrolidinona 50	66
Figura 19: Substâncias que apresentam o esqueleto 47	66
Figura 20: RMN ^1H da diazocetona α,β -insaturada 55	70
Figura 21: Análise HPLC quiral da diazocetona α,β -insaturada 55	70
Figura 22: FT-IV do éster 54	71
Figura 23: Análise HPLC quiral da lactama 8	74
Figura 24: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 8	74
Figura 25: Cromatograma da mistura diastereoisomérica 61A e 61B	80
Figura 26: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da mistura de 62A e 62B , picos apenas em 62B	81
Figura 27: Aditivos para SmI_2	89
Figura 28: Acoplamento redutivo de Fukuzawa e Inanaga.....	96
Figura 29: FT-IV da butirolactona 76	104
Figura 30: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da lactona 83 (mistura de rotâmeros).....	112
Figura 31: Fosfonatos desenvolvido por Still e Gennari e por Ando para obtenção	122
Figura 32: RMN ^1H de 117 (200 MHz, CDCl_3).....	135
Figura 33: RMN ^1H do hidroxí-fosfonato 112 (200 MHz, CDCl_3).....	136
Figura 34: RMN ^1H do alil-fosfonato 126 (500 MHz, CDCl_3).....	140
Figura 35: RMN ^1H do cetil-fosfonato 130 (500 MHz, CDCl_3).....	143

Índice de Tabelas

Tabela 1: Preparação do diazofosfonato 23A	55
Tabela 2: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o diazofosfonato 23A (200 MHz, $CDCl_3$).....	56
Tabela 3: Tentativas de alquilação dos fosfitos 31A e 31B	58
Tabela 4: Estudo da reação de HWE com benzaldeído.....	59
Tabela 5: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a diazocetona α,β -insaturada 34 (200 MHz, C_6D_6).....	61
Tabela 6: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o produto de acoplamento 46 (200 MHz, $CDCl_3$).....	62
Tabela 7: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o aduto de Michael 49 (200 MHz, $CDCl_3$).....	64
Tabela 8: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a pirrolidinona 50 (500 MHz, $CDCl_3$).....	65
Tabela 9: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a diazocetona 55 (200 MHz, $CDCl_3$).....	70
Tabela 10: Estudo do rearranjo de Wolff.....	72
Tabela 11: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama 8 (100 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura	74
Tabela 12: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para (-)- indolizidina 167B (50 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.....	76
Tabela 13: Tentativa de otimização da redução do íon imínio.....	77
Tabela 14: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama 62B (100 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.....	81
Tabela 15: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para a 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina (100 MHz, CD_3OD) e os relatados na literatura.....	85
Tabela 16: Investigação do acoplamento entre aldeído e acrilato.....	103
Tabela 17: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama 63B (75 Mhz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.....	105
Tabela 18: Avaliação do escopo da metodologia de acoplamento	107
Tabela 19: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para a lactama (8 <i>S</i> ,8a <i>S</i>)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1 <i>H</i>)-ona (16) (125 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura..	109
Tabela 20: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama (+/-)-1-hidroxi-hexahidro-1 <i>H</i> -quinolizin-4(6 <i>H</i>)-ona (86) (125 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.....	110
Tabela 21: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a butirolactona 83 (400 MHz, $CDCl_3$)	112
Tabela 22: Outros fatores que também podem influenciar na distribuição <i>E/Z</i>	117
Tabela 23: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para 117 (200 MHz, $CDCl_3$).....	134
Tabela 24: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para 112 (200 MHz, $CDCl_3$).....	135
Tabela 25: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para 126 (500 MHz, $CDCl_3$).....	140
Tabela 26: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para 130 (500 MHz, $CDCl_3$).....	143

Lista de abreviaturas

AcOEt - acetato de etila
Boc - terc-butoxicarbonil
brs – singleto alargado
CAN - nitrato de cério e amônio
Cbz - carbobenziloxi
CCD - cromatografia em camada delgada
CG - cromatografia em fase gasosa
d - duplete
dd - duplo duplete
ddd - duplo duplo duplete
DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM - diclorometano
DIBAL - diisobutil alumínio hidreto
DIPA - diisopropil amina
DIPEA - diisopropiletilamina
DMA - dimetilacetamida
DMF - dimetilformamida
DMPU - 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona
DMSO - dimetilsulfóxido
dq - duplo quarteto
dt - duplo tripleto
HMPA - hexametil fosforamida
HPLC - cromatografia líquida de alta performance
Hz - Hertz
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento
KHMDS - bistrimetilsilil amideto de potássio
LDA - diisopropilamina
LDA - diisopropil amideto de lítio
m-CPBA - ácido meta-cloro perbenzóico
MHz - Megahertz
NaHMDS - bistrimetilsilil amideto de sódio
NMO - *N*- metil morfolina *N*-óxido

PCC - clorocromato de piridínio

PFA - paraformaldeído

Ph - fenila

Py - piridina

quin - quinteto

R_f - fator de retenção

RMN ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s - simpleto

t - tripleto

TBAF - fluoreto de tetrabutyl amônio

TBS - terc-butil dimetil silil

TEA - trietilamina

TFA - ácido trifluoroacético

THF - tetrahydrofurano

TMS - tetrametilsilano

TPAP - perrutenato de tetrapropilamônio

tt - triplo tripleto

UV - ultravioleta

Sumário

1 Introdução.....	16
1.1 Produtos naturais e síntese orgânica: Importância e perspectivas.....	16
1.2 Alcaloides.....	20
1.2.1 Alcaloides indolizidínicos.....	23
1.3 Indolizidinas 167B e 209D.....	26
1.4 Pumiliotoxinas.....	34
Capítulo 1.....	41
1 Introdução.....	42
1.1 Reações de inserção de carbenoides derivados de compostos diazocarbonílicos à ligações X-H	45
1.2.1 Rearranjo de Wolff.....	49
2 Objetivos.....	53
3 Resultados e discussão:.....	54
4 Conclusão:.....	86
Capítulo 2.....	87
1 Introdução.....	88
2 Objetivo.....	99
3 Resultados e discussão.....	100
4 Conclusão.....	113
Capítulo 3.....	114
1 Introdução.....	115
1.1 A reação de Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).....	115
1.2 Reação de Wittig e (HWE) intramolecular.....	123
2 Objetivos:.....	132
3 Resultados e Discussão:.....	133
4 Conclusão:.....	145
2- Conclusão geral	146
Parte experimental.....	147
Materiais e métodos.....	148
Preparação do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23A	149
Dados de caracterização do difenil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23C	150
Procedimento geral para reação de HWE. Preparação da (<i>E</i>)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona 34	151
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona 36	152
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona 38	152
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona 37	153
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-1-diazo-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona 39	153
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-1-diazohept-3-en-2-ona 41	154
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-1-diazo-5-metilhex-3-en-2-ona 42	154
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-terc-butil 5-diazo-4-oxopent-2-enilcarbamato 40	155
Dados de caracterização da (<i>S, E</i>)-1-diazo-4-(1-tosilpirrolidin-2-il)but-3-en-2-ona 44	155
Dados de caracterização do (<i>S, E</i>)-terc-butil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidine-1-carboxílico 43	156
Dados de caracterização da (<i>E</i>)-4-diazo-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona 46	157
Preparação da 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona 49	157
Preparação do terc-butil 2-(benzilamino)-5-diazo-4-oxopentilcarbamato 48	158

Procedimento geral para reação de inserção N-H, preparação da 1-benzil-5-fenilpyrrolidin-3-ona 50	159
Dados de caracterização do terc-butil (1-benzil-4-oxopirrolidin-2-il)metilcarbamato 47	160
Preparação do (<i>S</i> , <i>E</i>)-benzil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidine-1-carboxílico 55	160
Preparação do (<i>S</i> , <i>E</i>)-benzil 2-(4-metoxi-4-oxobut-1-enil)pirrolidine-1-carboxílico 54	161
via rearranjo de Wolff térmico, catalizado por sais de prata.....	161
via rearranjo de Wolff fotoquímico.....	162
Preparação da (<i>R</i>)-hexahidroindolizin-5(1 <i>H</i>)-ona 8	163
Preparação da (-)-Indolizidina 167B.	164
Preparação da (-)-indolizidina 209 D.....	165
Preparação do (<i>S</i>)-benzil 2-((<i>R</i> , <i>E</i>)-1-hidroxi-4-metoxi-4-oxobut-2-enil)pirrolidina-1-carboxílico 58	166
Preparação da (8 <i>R</i>)-8-hidroxihexahidroindolizin-5(1 <i>H</i>)-ona 59	167
Preparação do (<i>S</i>)-benzyl 2-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-dihidroxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)pirrolidine-1-carboxílico 63	168
Preparação da (6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6,7,8-trihidroxihexahidroindolizin-5(1 <i>H</i>)-ona 64	169
Preparação da (6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahidroindolizina-6,7,8-triol (1- Deoxi - 8,8 <i>a</i> - diepicastanospermina).....	170
Procedimento para preparação de solução de SmI ₂ a partir de Sm e (CH ₂) ₂ I ₂	171
Procedimento geral para o acoplamento mediado por SmI ₂ com aldeídos. Preparação do (<i>S</i>)-benzil 2-((<i>S</i>)-5-oxotetrahidrofuran-2-il) pirrolidina-1-carboxílico 76	172
Dados de caracterização do (<i>S</i>)-terc-butil 2-((<i>S</i>)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)pirrolidine-1-carboxílico 75	173
Dados de caracterização do (+/-)-benzil 2-(5-oxotetrahidrofuran-2-yl)piperidine-1-carboxylate 79	173
Dados de caracterização do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)indolino-1-carboxílico 81 (isômero majoritário).....	174
Dados de caracterização do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)indoline-1-carboxílico (isômero minoritário).....	175
Dados de caracterização do benzil (5-oxotetrahidrofuran-2-il)metilcarbamato 83	175
Dados de caracterização do benzil (<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-2-feniletilcarbamato 85	176
Procedimento geral para o acoplamento mediado por SmI ₂ com a cetona 16 . Preparação da (8 <i>S</i>)-8-hidroxi-8-metilhexahidroindolizin-5(1 <i>H</i>)-ona 16	177
Dados de caracterização do (<i>S</i>)-benzyl 2-((<i>S</i>)-2-metil-5-oxotetraidrofuran-2-il)pirrolidine-1-carboxílico 77	178
Preparação da (8 <i>S</i>)-8-hidroxihexahidroindolizin-5(1 <i>H</i>)-ona 63B	179
Preparação da (+/-)-1-hidroxihexahidro-1 <i>H</i> -quinolizin-4(6 <i>H</i>)-ona 86	180
Preparação da lactama (+/-)-9-hidroxi-8,9,9 <i>a</i> ,10-tetrahidropirido[1,2- <i>a</i>]indol-6(7 <i>H</i>)-ona 87	181
Preparação da (<i>S</i>)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-2-ona 114	181
Preparação do hidroxi-ilídeo 111	182
Preparação do (<i>R</i>)-etil 2-(2-((terc-butildimetilsililoxi)methyl)-5-oxopirrolidin-1-il)acetato 116	183
Preparação do (<i>S</i>)-dimetil 3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxopropilfosfonato 117	184
Preparação do (<i>S</i>)-dimetil 3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxopropilfosfonato 112	185
Preparação do (<i>S</i>)-etil 1-alil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 123	187

Preparação do (<i>S</i>)-dimetil 2-(1-alil-5-oxopirrolidina-2-il)-2-oxoetilfosfonato 124	188
Preparação do (<i>S</i>)-etil 1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato 129	189
Preparação do (<i>S</i>)-dimetil 2-(1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidin-2-il)-2-oxoetilfosfonato 130	190
Referencias bibliográficas.....	192
Espectros do capítulo 1.....	211
Espectros do capítulo 2.....	254
Espectros do capítulo 3.....	273
Publicações relacionadas ao trabalho.....	286

1 Introdução

1.1 Produtos naturais e síntese orgânica: Importância e perspectivas.

Produtos naturais derivados de plantas, animais e micro-organismos e que possuem atividade biológica, são utilizados pela humanidade por milênios para os mais diversos fins, sendo o uso terapêutico destas substâncias sua aplicação mais relevante.¹

Produtos naturais têm sido a fonte da maioria dos princípios ativos de medicamentos. Isto é verdade quando analisamos de forma global todo o processo de descoberta de uma nova molécula com fim terapêutico. Mais de 80% dos fármacos são produtos naturais ou inspirados em produtos naturais,² sendo estes a maior fonte de diversidade química para descoberta de novos agentes terapêuticos, quer seja por modificação química direta ou servindo de inspiração para a racionalização de moléculas mais eficientes e seguras.³

Um bom exemplo desta última abordagem é a descoberta do agente hipocolesterolêmico Atorvastatina, que foi baseada no composto natural ML-236B, isolado de culturas de fungos *Penicillium citrinum* (Figura 1). A Atorvastatina atualmente é um dos medicamentos mais vendidos no mundo.⁴

Figura 1: Descoberta da atorvastatina a partir do produto natural ML-236-B

Neste contexto, a síntese orgânica possui papel fundamental como ferramenta para obtenção de novas moléculas de interesse humano. A síntese de produtos naturais possui destacada importância como fonte de descoberta de novos padrões estruturais bem como de novas metodologias capazes de fornecer tais produtos de maneira satisfatória.^{3,5}

Apesar de na última década o desenvolvimento de ferramentas de química medicinal, como a química combinatória, terem sido empregadas massivamente para a descoberta de novos padrões estruturais, tal abordagem não logrou o sucesso desejado pela indústria farmacêutica, sendo ainda os produtos naturais a principal fonte de diversidade molecular. A abordagem baseada na síntese de produtos naturais é ilustrada no Esquema 1.^{1,6}

Esquema 1: Abordagem baseada na síntese de produtos naturais

O desenvolvimento da síntese orgânica está intimamente ligado com a preparação destas substâncias. O grau de complexidade molecular de muitas destas moléculas, muitas vezes com relevantes atividades biológicas, é um verdadeiro desafio para os químicos orgânicos sintéticos.^{3,5} Um exemplo da importância da síntese destas moléculas pode ser ilustrado no desenvolvimento do agente anticâncer Eribulina (HelavanTM), aprovado recentemente pelo FDA para o tratamento de câncer de mama metastático (Figura 2).^{3,7}

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

a atividade desejada. Apesar de simplificada, a Eribulina apresenta alto grau de complexidade, sendo preparada em mais de 60 etapas.⁷

Figura 2: Estrutura do Halaven™ e da Halicondrina B

Uma vez que a natureza nos fornece essa enorme diversidade molecular, o planejamento de rotas e metodologias mais eficientes se faz necessário. Apenas obter o composto alvo não é mais o objetivo primário de uma rota sintética, mas sim, alcançá-lo da maneira mais eficiente possível, e esse é o desafio à inventividade dos químicos orgânicos sintéticos.

O desenvolvimento de abordagens mais eficientes vão ao encontro da busca de um

maior índice de idealidade nos processos sintéticos.⁸ O conceito de eficiência não se limita apenas a altos rendimentos, mas de fato é multifacetado. Dentre muitos parâmetros a serem levados em consideração, um processo sintético mais eficiente deve tolerar grupos funcionais não protegidos, conduzir a um único isômero em bons rendimentos e agregar grande complexidade molecular em uma única operação.^{8,9}

Neste contexto, inserem-se as abordagens divergentes na síntese de substâncias de interesse, onde o planejamento sintético consiste na preparação de intermediários avançados que possam ser aplicados facilmente na preparação de diversos alvos, incluindo os próprios produtos naturais e seus análogos (Figura 3).⁵

Figura 3: Síntese divergente de produtos naturais

Um exemplo recente desta abordagem foi descrito por Johnson,¹⁰ onde o antibiótico antitumoral Pactamicina foi preparado por uma abordagem inovadora em apenas 15 etapas (Esquema 2), em contraste às 32 etapas da rota previamente descrita por Hanessian.¹¹

A abordagem divergente descrita por Johnson possibilitará a construção de análogos a partir do intermediário avançado, procurando assim modular a atividade citotóxica desta substância na busca de substâncias mais eficazes.

Esquema 2: Abordagem divergente na síntese da Pactamicina

1.2 Alcaloides

A história dos alcaloides possui relação íntima com a história da civilização humana. Plantas contendo alcaloides são usadas pelo homem com fins medicinais e recreacionais desde tempos antigos. Por exemplo, se tem relatos do uso destas substâncias pelos mesopotâmios por volta de 2000 a.c. Livros de medicina tradicional chinesa, escritos entre o primeiro e o terceiro século a.c. mencionam o uso de *Ephedra* e papoulas para fins medicinais.¹²

Somente a partir do século XIX, foi possível isolar e experimentar essas substâncias em forma semi-pura. Um exemplo é a morfina, isolada em sua forma pura em 1805 por Serturmer. Por volta de 1820 vários outros alcaloides, tais como a estricnina, quinina, emetina e colchicina (Figura 4)¹², já haviam sido isolados de plantas por Pelletier e Caventou,

Figura 4: Primeiros alcaloides isolados

A definição de alcaloides tem evoluído ao longo do tempo, mas a definição geralmente aceita é a de metabólitos secundários naturais contendo nitrogênio. Outra definição útil é a de Pelletier *"Um alcaloide é um composto orgânico cíclico que contém nitrogênio em um estado de oxidação negativo que é limitado em distribuição entre os organismos vivos"*.¹³

Esta definição funciona para a maioria dos alcaloides, mas exclui as aminas acíclicas e as amidas. A definição mais geral e abrangente é a definição IUPAC, onde alcaloides são definidos como: *"Um alcaloide é um composto básico contendo nitrogênio (principalmente heterocíclico) ocorrendo principalmente no reino vegetal (mas não excluindo os de origem animal). Aminoácidos, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açúcares aminados e os antibióticos não são normalmente considerados como alcaloides. Por extensão, certos*

compostos neutros biogeneticamente relacionadas com alcaloides básicos estão incluídos".¹⁴

Um ou mais átomos de nitrogênio estão presentes, tipicamente como aminas primárias, secundárias ou terciárias, o que geralmente confere a basicidade destas substâncias, o que facilita seu isolamento e purificação, uma vez que os sais solúveis em água podem ser formados na presença de ácidos minerais. No entanto, o grau de basicidade é bastante variável, dependendo da estrutura da molécula de alcaloide, e da presença de outros grupos funcionais. Na verdade, alguns alcaloides são essencialmente neutros.¹⁵

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

Alcaloides são muitas vezes classificados de acordo com a natureza da estrutura contendo nitrogênio, por exemplo, pirrolidinas, piperidinas, indolizidinas, quinolizidinas, quinolinas, isoquinolinas, indoís, etc (Figura 5).¹⁵

Figura 5: Alguns núcleos presentes nos alcaloides

Os átomos de nitrogênio dos alcaloides são originários a partir de aminoácidos, e em geral, o esqueleto carbônico do aminoácido precursor é mantido intacto no alcaloide, embora

o carbono da porção ácido carboxílico do aminoácido seja muitas vezes perdido através de descarboxilação. Relativamente poucos aminoácidos precursores são efetivamente envolvidos na biossíntese de alcaloide, sendo os principais: ornitina, lisina, ácido nicotínico, tirosina, triptofano, ácido antranílico, e histidina.¹⁵

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

1.2.1 Alcaloides indolizidínicos

Dentre a vasta variedade de alcaloides presentes na natureza, os alcaloides indolizidínicos estão entre a mais importante classe de heterocíclicos nitrogenados. Indolizidinas, são compostos heterocíclicos bicíclicos fundidos, com anéis de 5 e 6 membros apresentando um átomo de nitrogênio como cabeça de ponte. Sua estrutura pode ser descrita como derivada do biciclo aromático indolizina ou do azabicyclo[4.3.0]-nonano e estão intimamente relacionadas com os alcaloides quinolizidínicos, que são estruturas bicíclicas homólogas apresentando dois anéis de 6 membros fundidos com um átomo de nitrogênio na junção do biciclo (Figura 6).¹⁶

Figura 6: Esqueleto indolizidínico e quinolizidínico

Alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos formam a base estrutural de muitos outros alcaloides mais complexos que apresentam esqueletos policíclicos e cerca de 25 a 30 % de todos os alcaloides conhecidos incorporam a subestrutura indolizidina ou quinolizidina.¹⁶

Apesar destes alcaloides serem biossinteticamente derivados da lisina, a sua origem deriva do ácido L-pipecólico derivado da lisina. Duas vias para o ácido pipecólico são conhecidas na natureza, e diferem no que diz respeito a origem do átomo de nitrogênio da lisina que pode vir do grupo amino α ou ϵ da lisina. Os carbonos 2 e 3 têm origem na via do acetato derivados do malonato (Esquema 3).¹⁵

Estas substâncias são amplamente distribuídas na natureza, sendo encontradas em plantas, bem como em animais. A maioria das indolizidinas naturais foram isoladas de espécies do gênero *Dendrobates* (sapos), *Monomorium* (formigas), *Dendrobium* (orquídeas) e plantas das famílias *Tylophora* e *Leguminosae*.¹⁶

Esquema 3: Biossíntese dos alcaloides indolizidínicos

É importante destacar que embora muitos destes alcaloides tenham sido isolados de vertebrados (sapos), essas mesmas substâncias foram encontradas em outros organismos, tais como artrópodes e plantas. Em muitos casos, a razão de um dado alcaloide ter sido originalmente detectado nos sapos é devida à concentração relativamente elevada destes alcaloides na pele destes animais. John Daly propôs que os sapos na verdade obtêm estes alcaloides de artrópodes através da dieta, e a capacidade de acumulação destas substâncias na pele é espécie dependente.¹⁷

A classificação das indolizidinas de acordo com suas fontes naturais é difícil devido à grande diversidade estrutural relacionada a cada espécie. Contudo, algumas características estruturais são exclusivas para determinadas espécies, e muitas vezes ligadas às pronunciadas atividades biológicas destes compostos.^{16,18}

Dentre estes, podemos destacar as pumiliotoxinas lipofílicas, as indolizidinas

poliidroxiladas hidrofílicas e as indolizidinas não naturais 167B e 209D. (Figura 7).

Figura 7: Exemplos de indolizidinas com importantes atividades biológicas

Devido a grande diversidade estrutural destas substâncias, conjuntamente com relevantes atividades biológicas, essa classe de alcaloides é alvo de inúmeros esforços sintéticos, e diversas revisões sobre a preparação nestas substâncias estão disponíveis na literatura.^{19–36}

1.3 Indolizidinas 167B e 209D

Na Década de 1980 duas indolizidinas, 167B e 209D, foram detectadas em quantidades traços nos extratos de pele de sapos e tiveram suas estruturas propostas como sendo 5-propilindolizidina e 5-hexilindolizidina respectivamente. Essas indolizidinas foram posteriormente preparadas sinteticamente em diversos laboratórios. Contudo, os alcaloides traço 167B e 209D já não podiam ser detectados por comparação com CG nos três extratos originais que haviam sido estocados por 6 a 13 anos.^{16,18,37}

Atualmente, parece ser mais provável, com base em dados EI-MS, que os alcaloides naturais sejam pirrolizidinas dissustituídas, em vez de indolizidinas monossustituídos. Os codinomes 167B e 209D foram mantidos para as indolizidinas sintéticas, que ainda não foram detectadas em fontes naturais e os alcaloides naturais são agora designados como

pirrolizidinas 167F e 209K e suas estruturas relativas continuam indefinidas (Figura 8).¹⁶

Figura 8: Estruturas das Indolizidinas não naturais e das pirrolizidinas naturais

Apesar destas substâncias nunca terem sido encontradas em fontes naturais, é muito comum encontrar na literatura a referência equivocada à nomenclatura de produtos naturais.

As indolizidinas 167B e 209D são bloqueadores não competitivos de receptores colinérgicos, sendo bloqueadores da transmissão neuromuscular,^{38,39} despertando assim o interesse da comunidade sintética, sendo estes alvos populares para demonstrar o escopo de inúmeras metodologias sintéticas.

Até o momento estão descritas 51 abordagens sintéticas (entre assimétricas e racêmicas) para construção do esqueleto bicíclico presente nestas substâncias, apresentando as mais diversas estratégias sintéticas.⁴⁰⁻⁹¹

A primeira síntese relatada para essas substâncias foi descrita por Holmes em 1988,⁴⁰ onde a indolizidina 167B foi preparada na sua forma racêmica após uma longa sequência linear de 13 etapas a partir da 2-pentanona, onde a etapa chave para construção do esqueleto

bicíclico foi a reação de substituição nucleofílica intramolecular (Esquema 4).

A maioria das sínteses totais assimétricas de indolizidinas possuem grande número de etapas (de 8 a 15) a partir de reagentes disponíveis comercialmente. Apenas algumas abordagens apresentam um número reduzido de etapas. Entre as estratégias assimétricas mais curtas estão as descritas por Rovis (Esquema 5)⁸¹ e Shibasaki (Esquema 7)⁴⁸ na síntese da (-)-indolizidina 209D (5 etapas a partir do ácido 5-hexenoico e da glutarimida, respectivamente).

Esquema 5: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 209D descrita por Rovis

Na abordagem descrita por Rovis (Esquema 6) a etapa chave é a reação de cicloadição [2+2+2] catalisada por complexo de ródio entre um alcino terminal e um isocianato. A reação passa pela formação do metalacíclo **1**, seguida da migração de CO via o intermediário **2** e posterior reinserção de CO, gerando **3**. Em seguida a olefina sofre inserção migratória da ligação Rh-N levando a formação do metalacíclo **5** que após eliminação redutiva fornece o produto de ciclização **4**.

Esquema 6: Mecanismo da reação de cicloadição [2+2+2]

A partir da vinilamida cíclica **4** a indolizidina 209D é obtida como um único diastereoisômero após sequência de hidrogenação diastereosseletiva seguida da desoxigenação de Barton–McCombie⁹² (Esquema 5).

Na abordagem descrita por Shibasaki, a etapa chave é a reação de Heck assimétrica intramolecular. O tratamento do iodeto vinílico **7** com complexo de paládio quiral sob condições de mecanismo catiônico, fornece o sistema bicíclico **6**, que após a sequência de redução diastereosseletiva e adição da cadeia lateral à lactama **8**, dá origem a molécula alvo, indolizidina 209D (Esquema 7).

Esquema 7: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 209D descrita por Shibasaki

Apesar de racêmica, a estratégia descrita por Maulide⁸⁹ é bastante eficiente, onde a indolizidina 167B racêmica é obtida em 5 etapas a partir da pirrolidina. A etapa chave desta abordagem é a ativação C-H com posterior adição nucleofílica (Esquema 8).

Esquema 8: Estratégia para obtenção da (+/-)-indolizidina 167B descrita por Maulide

Jefford,⁴⁷ O'Brien⁷⁶ e Settambolo⁵⁸ descreveram abordagens assimétricas eficientes na síntese das (-)-indolizidinas 209D e 167B com rotas contendo 6 etapas a partir do dietil-*L*-glutamato, da *N*-Boc-pirrolidina e da *D*-norvalina, respectivamente.

A abordagem descrita por Jefford tem como material de partida o dietil-*L*-glutamato, que após reação com tetrahydro-2,5-dimetoxifurano fornece o pirrol **9**, intermediário chave no processo de obtenção do esqueleto bicíclico indolizidínico. Após acilação intramolecular catalizada por BBr_3 , o pirrol bicíclico **10** sofre hidrogenação diastereosseletiva fornecendo o

éster **11** que após a sequência de redução, olefinação de Wittig e redução é obtida a indolizidina 209D (Esquema 9).

Esquema 9: Síntese da indolizidina 209D descrita por Jefford

Na abordagem de O'Brien a etapa chave é a desprotonação assimétrica da *N*-Boc-pirrolidina, seguida de alilação do ânion formado. O produto alilado, após uma sequência de proteção e desproteção, reação de metatase com o álcool alílico **12** e oxidação, fornece a enona **13**, que submetida às condições de redução/desproteção fornece a indolizidina 167B (Esquema 10).

Esquema 10: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 167B descrita por O'Brien

Esquema 11: Estratégia para obtenção da (-)-indolizidina 167B descrita por Settambolo

Partindo da *D*-norvalina como material de partida, Settambolo descreveu a síntese total da indolizidina 167B empregando como etapa chave a reação de hidroformilação da olefina **15**, seguida de acilação intramolecular, gerando assim o sistema bicíclico **14** que após hidrogenação diastereosseletiva fornece a molécula alvo (Esquema 11).

1.4 Pumiliotoxinas

Outra classe de alcaloides indolizidínicos de extremo interesse são as pumiliotoxinas. Estas substâncias foram primeiramente descritas em 1967, como sendo os principais alcaloides obtidos a partir de uma população de sapos dendrobatídeos panamenhos, do gênero *Dendrobates pumilio*. As estruturas destes dois principais alcaloides, a pumiliotoxina A e a pumiliotoxina B, permaneceram indeterminadas até 1980 quando foi obtida a estrutura cristalográfica da pumiliotoxina 251D,⁹³ isolada de um sapo *dendrobatide* equatoriano, *Epipedobates tricolor*, que revelou a estrutura básica de pumiliotoxinas e seus congêneres 7-hidroxi, as allopumiliotoxinas (Figura 9).

Estes alcaloides possuem em comum um sistema de anéis não usual (*Z*)-6-alquilideneindolizidínico (1-azabíciclo[4.3.0]nonano) e diferem entre si apenas por sua cadeia lateral. Atualmente, mais de 30 alcaloides são considerados pumiliotoxinas e cerca de 20 alcaloides são considerados allopumiliotoxinas.³⁷

Figura 9: Estrutura básica das Pumiliotoxinas e Allopumiliotoxinas

Dentre as diversas atividades biológicas apresentadas pelas Pumiliotoxinas, podemos destacar a atividade inotrópica positiva de alguns destes compostos. O mecanismo envolvido nas atividades cardiotônicas e miotônicas das Pumiliotoxinas está relacionado com a mobilização de íons Ca^{2+} , que é resultado da interação destes alcaloides com canais de sódio.⁹⁴ Por exemplo, a pumiliotoxina B, em concentrações de 6 μM , causa um aumento de 3-5 vezes na força (e um aumento de 2 vezes na velocidade) dos batimentos de tiras do coração de cobaias.⁹⁵

Estudos de relação estrutura e atividade (SAR) com alcaloides naturais e análogos demonstraram que a natureza da cadeia lateral é crítica para a atividade. Por exemplo, enquanto a pumiliotoxina B é uma das mais potentes, a 15,16-epipumiliotoxina B apresenta atividade cardiotônica e miotônica reduzida.^{96,97}

Acredita-se que seus homólogos, homopumiliotoxinas,³⁷ também devam apresentar atividade cardiotônica, embora nenhum estudo biológico tenha sido feito até o momento com

esta classe de alcaloides.

Tendo em vista a importância destes alcaloides, vários estudos interessantes são descritos na literatura para a síntese de pumiliotoxinas, sendo as pumiliotoxinas 251D e 209F os alvos mais comuns.⁹⁸

A primeira síntese total da pumiliotoxina 251 D foi descrita por Overman, onde o esqueleto bicíclico foi construído através de reação de ciclização de vinilsilanos com íon imínio (Esquema 12).⁹⁹

Esquema 12: Síntese da pumiliotoxina 251D descrita por Overman

Posteriormente, em 1991, Gallagher descreveu outra abordagem onde utilizava como etapa chave para obtenção do esqueleto bicíclico a reação de carbometoxilação catalisada por paládio (Esquema 13).¹⁰⁰ Nesta estratégia a cadeia lateral é adicionada por reação aldólica entre o enolato de lítio da lactama **16** e o (*R*)-2-metil-hexanal.

Esquema 13: Síntese da pumiliotoxina 251D descrita por Gallagher

Devido a flexibilidade desta estratégia a lactama **16**, intermediário avançado da estratégia de Gallagher, tornou-se alvo de diversas abordagens sintéticas, uma vez que a partir desta, seria possível obter outras pumiliotoxinas com diferentes cadeias laterais.^{101–107}

Destas abordagens destacamos aquelas com reduzido número de etapas, descritas por Barret¹⁰² e por Ding,¹⁰⁴ ambas com duas etapas partindo da metilcetona **18**, que pode ser obtida em 3 etapas a partir da *L*-prolina.^{102,108}

Barret utilizou a adição diastereosseletiva do homoenolato de titânio **17** à metilcetona **18**, seguida da sequência de desproteção e lactamização (Esquema 14).

Esquema 14: Preparação da lactama **16** descrita por Barret

Na abordagem descrita por Ding a etapa chave é a adição do ânion de lítio do propiolato de etila à metilcetona **18**. Ding investigou diversos ácidos de Lewis, sendo o isopropóxido de titânio que forneceu a melhor relação entre rendimento e excesso diastereoisomérico (Esquema 15).

Esquema 15: Preparação da lactama **16** descrita por Ding

Ainda utilizando a estratégia de “chiron approach” Stevenson¹⁰⁷ e Cossy¹⁰¹ desenvolveram rotas com 4 etapas a partir de derivados da *L*-prolina.

Na abordagem de Stevenson, o material de partida é o carbamato **19**, que pode ser obtido em 3 etapas a partir do éster metílico da *L*-prolina. O esqueleto indolizidínico bicíclico é obtido por reação de fechamento de anel por metátase (RCM), e a oxigenação do anel de

seis membros é obtida após sequência de epoxidação diastereosseletiva e β -eliminação mediada pela resina básica Amberlite IRA-400(OH). A lactama alvo **16** é obtida por hidrogenação catalítica da enona cíclica **20** (Esquema 16).

Esquema 16: Preparação da lactama **16** descrita por Stevenson

A estratégia descrita por Cossy parte do alcino **21**, que pode ser obtido em 5 etapas a partir da *L*-prolina, e possui como etapa chave a ciclização radicalar do tipo 6-exo-dig, fornecendo a olefina exocíclica **22**, que é transformada na lactama **16** pela mesma abordagem utilizada por Gallager (Esquema 17).

Esquema 17: Preparação da lactama **16** descrita por Cossy

Capítulo 1

Preparação de diazocetonas α,β -insaturadas e suas aplicações na construção de heterociclos nitrogenados.

Síntese total das indolizidinas 167B, 209D e

1,6-Dideoxiepicastanospermina

1 Introdução

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

O desenvolvimento de reagentes multifuncionais para a aplicação na síntese dos alcaloides indolizidínicos e congêneres seria uma importante ferramenta para a rápida preparação desses compostos e análogos. Um interessante reagente multifuncional para a aplicação na síntese desses alcaloides seriam os diazofosfonatos do tipo **23** (Figura 10). Este reagente contém a função bistrifluoroetilfosfonato, bisarilfosfonato ou ainda bisetilfosfonato, além do grupamento diazocarbonílico (grupo funcional extremamente versátil) que possibilitaria transformações como reações de inserção de carbenoides ou de substituição catalisadas por ácidos.¹⁰⁹

Figura 10: Reagente multifuncional diazofosfonato

Reagentes deste tipo poderiam ser utilizados na reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)^{110–113} para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas, intermediário com

grande potencialidade sintética (Esquema 18).

Esquema 18: Emprego dos diazofosfonatos do tipo **23** na reação de HWE

A configuração da diazocetona α,β -insaturada dependerá do tipo de diazofosfonato utilizado. A reação de HWE com diazofosfonato do tipo **23A** fornecerá a olefina *E*. Utilizando o diazofosfonato **23B** na reação de HWE modificada por Still e Gennari¹¹⁴ ou ainda o **23C** utilizando o protocolo desenvolvido por Ando¹¹⁵ a olefina *Z* deverá ser obtida preferencialmente.^[a]

Apesar do grande potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturadas, sua utilização é pouco explorada, em grande parte pela sua dificuldade de preparação. Apenas um método geral é descrito na literatura, onde as diazocetonas α,β -insaturadas são preparadas em duas etapas a partir de metilcetonas, que nem sempre são facilmente disponíveis (Esquema 19).¹¹⁶

[a] Detalhes sobre a reação de HWE podem ser encontrados no capítulo 3

Esquema 19: Metodologia Danheiser para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas

Cabe ressaltar que a metodologia clássica para preparação de diazocetonas saturadas (ativação do ácido carboxílico e posterior acilação do diazometano) não pode ser empregada com sucesso a ácidos carboxílicos α,β -insaturados, uma vez que o produto majoritário da reação são pirazolinas, produto de cicloadição heterodipolar [3+2] (Esquema 20).¹¹⁷

Esquema 20: Reação de ácidos α,β -insaturados ativados com diazometano

Sendo assim, novas metodologias para preparação desse potencial bloco de construção são desejáveis. A potencialidade sintética das diazocetonas α,β -insaturadas deve-se à presença de dois sítios reacionais com grandes possibilidades de funcionalização, o grupo olefínico e o

grupo diazocarbonílico, os quais podem ser alvos para inúmeras transformações (Figura 11).

Figura 11: Potencial das diazocetonas α,β -insaturadas em síntese orgânica

Das diversas transformações possíveis no grupo diazocarbonílico, destacamos as reações de inserção de carbenoides à ligações X-H e o rearranjo de Wolff/homologação de Arndt-Eistert.

1.1 Reações de inserção de carbenoides derivados de compostos diazocarbonílicos à ligações X-H

Das várias transformações que o grupamento diazocarbonílico permitem, a reação de inserção de carbenoides à ligações X-H (inserção X-H) tem papel de destaque, onde X pode ser um átomo de nitrogênio, oxigênio, enxofre, selênio, fósforo ou halogênio (Esquema 21).^{109,118,119}

Esquema 21: Reação de inserção X-H

Esta transfunção representa uma maneira regioespecífica de α funcionalização de cetonas e na maioria dos casos é realizada sob condições neutras, e uma vez que diazocetonas podem ser facilmente obtidas de derivados de ácidos, este método não depende diretamente da disponibilidade das cetonas de interesse.¹⁰⁹

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

Nos casos em que X é halogênio, não é requerida catálise e o processo provavelmente se inicia pela protonação do composto diazocarbonílico para formação do íon diazônio e posterior extrusão de N₂ pelo haleto (Esquema 22).¹⁰⁹

Esquema 22: Mecanismo de inserção X-H com X sendo halogênio

Nas reações com compostos X-H que possuem baixa acidez, como álcoois ou ainda básicos como aminas, é necessária assistência fotoquímica ou por catálise metálica, sendo este último o mais utilizado, uma vez que no processo fotoquímico há tendência de ocorrer

rearranjo de Wolff no carbeno intermediário formado, com migração do grupo acila. Na reação fotoquímica, o precursor do produto de inserção é considerado um carbeno, e a reação passa pela formação de ilídeo, que através de uma migração [1,2] fornece o produto de inserção (Esquema 23).¹⁰⁹

Esquema 23: Mecanismo da reação fotoquímica de inserção O-H

Nas reações catalisadas por metais não há a formação de carbenos livres, e sim a formação de carbenoides, menos reativos, possibilitando assim reações mais controladas. Nestas condições, o mecanismo passa pelo ataque no carbenoide, formando o ilídeo, que sofre rearranjo 1,2, fornecendo o produto de inserção (Esquema 24).

Esquema 24: Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais

Um dos exemplos de maior sucesso de aplicação de reações de inserção é a versão intramolecular da reação de inserção N-H, que possui aplicações industriais. Na verdade, muito do desenvolvimento das reações de inserção N-H deve-se à Merck, que após investigação intensa desenvolveu a síntese do núcleo beta lactâmico via reação de inserção N-H, exemplificada pela preparação comercial do antibiótico tienamicina, onde a construção do anel de cinco membros do esqueleto carbapênico foi obtido por reação de inserção N-H catalisada por ródio (Esquema 25).¹²²

A inserção N-H de azetidinonas tornou-se uma das metodologias mais eficientes na construção de esqueletos beta lactâmicos, e diversas outras moléculas importantes são obtidas desta maneira.^{123–127}

Esquema 25: Síntese do antibiótico tienamicina descrita pela Merck

1.2.1 Rearranjo de Wolff

O rearranjo de Wolff foi primeiramente descrito em 1902,¹²⁸ e é iniciado pela perda de N_2 de um composto diazoacetônico, seguido de um rearranjo [1,2] formando o ceteno intermediário que pode reagir com nucleófilos, dando origem a derivados de ácidos carboxílicos ou reagir por cicloadição [2+2] com sistemas insaturados (Esquema 26).¹²⁹

Esquema 26: Mecanismo do rearranjo de Wolff

O rearranjo de Wolff é amplamente utilizado em síntese orgânica para homologação de ácidos carboxílicos, homologação de Arndt-Eistert, e para reações de contração de anéis, fornecendo anéis tencionados.¹²⁶ A reação de Wolff possui também importância em química biológica, na preparação de β -aminoácidos a partir dos α -aminoácidos facilmente disponíveis. β -Aminoácidos estão presentes em diversas substâncias biologicamente ativas, como inibidores de transcriptase reversa e antibióticos (Esquema 27).

Esquema 27: Homologação de Arndt-Eistert na preparação do antibiótico TAN 1057

Sais de prata são a primeira escolha de catalisadores para o rearranjo de Wolff de diazocetonas, uma vez que possibilitam condições homogêneas em contraste a suspensão de óxido de prata, que devido as condições heterogêneas, apresentam resultados erráticos. Benzoato de prata e trietilamina é a condição mais tradicional e também a mais utilizada. A purificação do produto de rearranjo pode ser facilitada pelo uso de trifluoroacetato de prata e trietilamina, pois diferente do ácido benzoico, o ácido trifluoroacético é relativamente volátil e mais solúvel em água.¹²⁹

Dois mecanismos são propostos para a reação de Wolff induzida fotoquimicamente, e vão depender da conformação preferencial do composto diazocarbonílico. Compostos α -

diazocarbonílicos normalmente possuem configuração planar do grupo $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}_2$, apresentando dois confôrmeros, *syn* e *anti*.

No mecanismo concertado ocorre a migração com concomitante extrusão de N_2 , formando diretamente o ceteno. A outra possibilidade mecanística é primeiro a perda de N_2 para formação de um carbeno, que sofre o subsequente rearranjo de Wolff para formar o ceteno. Em 1966, Kaplan propôs que a formação direta do ceteno é favorável à decomposição em compostos α -diazocarbonílicos com conformação *syn*, enquanto compostos com conformação *anti* sofrem preferencialmente decomposição para formar o carbeno, que pode ser capturado (Esquema 28).¹³⁰ Esta regra possui inúmeros respaldos experimentais.¹²⁹

Esquema 28: Mecanismos da reação de Wolff induzida fotoquimicamente

Um exemplo foi o estudo utilizando laser flash fotólise (LFP) descrito por Toscano.¹³¹ Espectroscopia resolvida no tempo permite a observação direta de intermediários com tempo de vida curtos, que podem ser gerados fotoquimicamente por meio de lasers pulsados.

LFP da diazocetona **24** ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$) na presença de piridina mostrou que o rendimento do ilídeo **25** diminuía com o aumento do tamanho do grupo R. Toscano sugeriu

que o carbeno **26** formado era oriundo do confôrmero *anti*, enquanto o confôrmero *syn* dá origem diretamente ao ceteno **27** de maneira concertada, o qual é capturado nucleofilicamente pela piridina dando origem ao aduto zwitteriônico **28** (Esquema 29).¹³¹

Esquema 29: Estudo de LFP de Toscano

2 Objetivos

Numa linha de pesquisa que visa a síntese divergente de alcaloides indolizidínicos e congêneres, os objetivos deste trabalho são:

1. Preparar os reagentes multifuncionais diazofosfonatos do tipo **23** e empregá-los como um novo reagente de olefinação HWE para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas, desenvolvendo assim, uma nova metodologia complementar para preparação destes substratos.

2. Aplicação desta metodologia para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas derivadas de α -amino-aldeídos e emprega-las na preparação de heterociclos nitrogenados, bem como na síntese divergente de alcaloides indolizidínicos, ampliando assim, as possibilidades de utilização das diazocetonas α,β -insaturadas como bloco de construção (Esquema 30).

Esquema 30: Preparação de diazocetonas α,β -insaturadas e suas aplicações

3 Resultados e discussão:

Inicialmente, investigamos a viabilidade da preparação dos diazofosfonatos idealizados a partir dos correspondentes ácidos carboxílicos, através da abordagem mais utilizada na preparação de diazocetonas, que consiste na ativação da carboxila, seguida da acilação do diazometano,¹⁰⁹ utilizando para tal o ácido dietilfosfonoacético^[b] (**29**), disponível comercialmente (Esquema 31).¹³²

*Esquema 31: Abordagem para preparação **23A** a partir do ácido dietilfosfonoacético*

A Tabela 1 descreve os resultados desta abordagem. Observamos na entrada 9 da Tabela 1 que o emprego de cloreto de oxalila em clorofórmio sob refluxo seguido do tratamento do respectivo cloreto de ácido com solução etérea de diazometano a -5 até 0°C, conduziu ao diazofosfonato **23A** em 70%.

[b] Alternativamente, o ácido dietilfosfonoacético pode ser facilmente preparado a partir da hidrólise alcalina do dietilfosfonoacetato de etila

Tabela 1: Preparação do diazofosfonato 23A

Entrada	Método de ativação	Condições reacionais	Rendimento(%)
1	Cloreto de acila ^a	SOCl ₂ , 25°C; CH ₂ N ₂	18
2	Cloreto de acila ^a	SOCl ₂ , 50°C; CH ₂ N ₂	0
3	Cloreto de acila ^a	SO ₂ Cl ₂ , 25°C; CH ₂ N ₂	5
4	Cloreto de acila ^a	(COCl) ₂ , 25°C; CH ₂ N ₂	20
5	Cloreto de acila ^a	(COCl) ₂ , DMF _{cat} , THF, t.a.; CH ₂ N ₂	0
6	Cloreto de acila ^a	(COCl) ₂ , DCM, t.a.; CH ₂ N ₂	25
7	Cloreto de acila ^a	(COCl) ₂ , DMF _{cat} , DCM, t.a.; CH ₂ N ₂	0
9	Cloreto de acila ^a	(COCl) ₂ , CHCl ₃ , refluxo; CH ₂ N ₂	70
10	Cloreto de acila ^a	PCl ₅ , THF, t.a.; CH ₂ N ₂	0
11	Acil fosfônio ^b	PPh ₃ , NBS, THF, 0°C; CH ₂ N ₂	0
12	Acil urea ^b	DCC, THF, t.a.; CH ₂ N ₂	0
13	Mesilato de acila ^b	MsCl, CH ₃ CN, TEA, 0°C; CH ₂ N ₂	0
14	Anidrido misto ^{b,c}	ClCO ₂ Et, TEA, DCM, 0°C; CH ₂ N ₂	0
15	Anidrido misto ^{b,c}	TFAA, CHCl ₃ , refluxo, CH ₂ N ₂	0

a. Após a ativação do ácido dietilfosfonoacético o solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em THF seco antes de sua adição a uma solução etérea de diazometano (3 eqv); b. Solução etérea de diazometano foi adicionada diretamente no frasco reacional após a ativação do ácido carboxílico; c. 12h de reação após adição do diazometano.

O diazofosfonato **23A** foi caracterizado por espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) apresentando a banda de 2100 cm⁻¹ como diagnóstico do grupo diazo (=N₂) e por RMN ¹H, onde foi observado o duplete com acoplamento de 21 Hz, referente ao metileno vizinho ao fósforo, e ainda o simpleto em 5,6 ppm, referente ao hidrogênio da função diazocetona (Tabela 2, Figura 12).

Tabela 2: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o diazofosfonato **23A** (200 MHz, $CDCl_3$).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	1,34 (6H, t); $J=7,0$ Hz
b	4,16 (4H, quin); $J=7,0$ Hz
c	2,95 (2H, d); $J_{H,P}=21,7$ Hz
d	5.61 (1H, s)

Figura 12: RMN 1H do diazofosfonato **23A**

Os baixos rendimentos apresentados na Tabela 1 podem ser explicados pela reatividade/instabilidade exacerbada do cloreto de ácido formado, o que foi demonstrado pela análise deste por IV, onde após o primeiro pulso da análise era possível observar o rápido desaparecimento da banda da carbonila do cloreto de ácido (1790 cm^{-1}) e o surgimento da banda do ácido carboxílico correspondente (1729 cm^{-1}), a qual era a única banda presente no espectro final após 16 pulsos.

Uma vez identificada a melhor metodologia para preparação do diazofosfonato **23A**, investigamos sua aplicação na preparação dos diazofosfonatos **23B** e **23C** (Figura 13).

Figura 13: Diazofosfonatos **23B** e **23C**

O ácido bistrifluoroetilfosfonoacético necessário à preparação do bistrifluoroetilfosfonato (**23B**), foi obtido por um protocolo descrito recentemente em nosso laboratório,¹³³ contudo o diazofosfonato **23B** foi obtido em apenas 10% de rendimento.

O ácido bisfenilfosfonoacético **30**, material de partida para síntese do diazofosfonato **23C**, foi obtido a partir do difenilfosfito como descrito na literatura,¹³⁴ e sua diazocetona correspondente foi obtida em 25% de rendimento, como descrito no Esquema 32,

*Esquema 32: Preparação do ácido bisfenilfosfonoacético **23C***

Os baixos rendimentos obtidos na preparação de **23B** e **23C** podem ser atribuídos a maior instabilidade do cloreto de ácido do correspondente ácido carboxílico, devido à presença dos grupos eletrônatratores CH_2CF_3 e OPh .

Devido aos rendimentos insatisfatórios na preparação dos diazofosfonatos **23B** e **23C** decidimos investigar uma estratégia alternativa para obtenção dos mesmos, como demonstrado na análise retrossintética descrita no Esquema 33.

*Esquema 33: Estratégia alternativa para preparação de **23B** e **23C***

Nesta abordagem, os diazofosfonatos (**23B** e **23C**) poderiam ser obtidos a partir da alquilação dos respectivos fosfitos (**31A** e **31B**) com o 1-bromo-2-diazopropanona (**32**), que por sua vez pôde ser preparada facilmente a partir do brometo de bromo acetila (**33**)

disponível comercialmente Esquema 34.

As tentativas de alquilação dos fosfitos **31A** e **31B** estão sumarizadas na Tabela 3. Após a investigação de várias condições, variando o tipo de base, o solvente e a utilização de aditivos, não logramos sucesso na alquilação dos fosfitos **30A** e **30B** com o brometo **32**.

Tabela 3: Tentativas de alquilação dos fosfitos **31A** e **31B**

entrada	Fosfito	Base	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento
1	31A	TEA	DCM	0°C – t.a.	0
2	31A	DIPEA	DCM	0°C – t.a.	0
3	31A	NaH	THF	0°C – t.a.	0
4	31A	NaH	THF	0°C – t.a.	0
5 ^a	31B	NaH	THF	0°C – t.a.	0
6 ^b	31B	NaH	THF	0°C – t.a.	0
7	31B	KHMDS	THF	0°C – t.a.	0
8 ^b	31B	Cs ₂ CO ₃	DMF	t.a.	0

a. KI foi adicionado como aditivo; b. TBAI foi adicionado como aditivo

Uma vez que foram obtidos baixos rendimentos na preparação dos diazofosfonatos **23B** e **23C** (10% e 25 % respectivamente; Esquema 32, página 57),^[c] decidimos avaliar a

[c] O difenildiazofosfonato está sendo alvo de estudo em outros projetos do laboratório, sendo empregado com sucesso na preparação de diazocetonas de configuração Z.

aplicabilidade dos diazofosfonatos na reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), empregando o diazofosfonato **23A**, que foi obtido em rendimento satisfatório. Iniciamos a investigação para encontrarmos a melhor condição para a reação de HWE empregando o diazofosfonato **23A** e o benzaldeído (**35**) como modelo.¹³⁵

Após a avaliação de algumas condições clássicas,^{136,137,112,138} verificamos que a utilização de NaH como base e THF como solvente mostrou ser a melhor (método B). Embora os métodos A, C e E-G, proporcionem rendimentos similares, o método B forneceu rendimentos melhores quando estendido a outros aldeídos. Esta condição ainda pôde ser otimizada (método J) utilizando-se 2 equivalentes do diazofosfonato **23A**, obtendo-se assim a melhor condição para a investigação do escopo da metodologia (Tabela 4).

Tabela 4: Estudo da reação de HWE com benzaldeído

Entrada	Método	Base	Solvente	T (°C)	Rendimento (%)
1 ^{a,b}	A	Ba(OH) ₂	THF	0 (2h)	57
2 ^{a,c}	B	NaH	THF	-78 (1 h) até 0 (1 h)	60
3 ^{a,c}	C	NaH	PhMe	-78 (1 h) até 0 (1 h)	62
4 ^{a,c}	D	LiHMDS	THF	-78 (1 h) até 0 (1 h)	38
5 ^{a,c}	E	NaHMDS	THF	-78 (1 h) até 0 (1 h)	60
6 ^{a,c}	F	KHMDS	THF	-78 (1 h) até 0 (1 h)	56
7 ^{a,c}	G	BuLi	THF	-78 (1 h) até 0 (1 h)	60
8 ^{a,d}	H	DIPEA	CH ₃ CN	25 (24 h)	37
9 ^{a,e}	I	K ₂ CO ₃	THF	25 (48 h)	14
10 ^f	J	NaH	THF	-78 (1 h) até 0 (1 h)	91

a. 1.0 equiv do fosfonato; b. 0.8 equiv da base; c. 1.1 equiv ds base; d. 3.0 equiv da base e 1.0 equiv de LiCl como aditivo; e. 1.0 equiv de 18-crown-6 eter como aditivo; f. 2.0 equiv do fosfonato e 2.2 equiv de NaH

Aplicando a metodologia J, diversos aldeídos puderam ser convertidos às suas respectivas diazocetonas α,β -insaturadas com rendimentos que variaram de 65-91% (Figura 14).

Figura 14: Diazocetonas α,β -insaturadas obtidas pela metodologia otimizada J

As diazocetonas α,β -insaturadas puderam ser caracterizadas facilmente por RMN ^1H , onde a presença do padrão dos prótons olefínicos por volta de 7 ppm e com constante de acoplamento (J) em torno de 15 Hz, característico de acoplamento olefínico *trans* e o próton referente ao grupo diazocarbonílico, em torno de 4.5 - 5 ppm, mostraram ser características comuns em todos os derivados (Tabela 5, Figura 15).

A análise do RMN ^{13}C demonstrou ainda a presença do sinal entre 50 - 60 ppm, referente ao carbono do grupo diazo ($-\text{CH}=\text{N}_2$), sinal este comum a todas as diazocetonas α,β -insaturadas preparadas.

Outra característica comum a todas as diazocetonas α,β -insaturadas preparadas, foi a

presença da banda de 2100 cm^{-1} no espectro vibracional no infravermelho (IV), referente ao grupo diazo ($=\text{N}_2$).

Tabela 5: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a diazocetona α,β -insaturada **34** (200 MHz, C_6D_6).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	7.38 – 7.21 (5H, m)
b	7.76 (1H, d); $J=15,9$ Hz
c	6.35 (1H, d); $J=15,9$ Hz
d	4.52 (1H, s)

Figura 15: RMN ^1H da diazocetona α,β -insaturada **34**

A utilização do excesso de 2 equivalentes do diazofosfonato **23A** mostrou ser crucial para o sucesso da reação (metodologia J Tabela 4). A utilização de apenas um equivalente do diazofosfonato **23A**, além de fornecer as diazocetonas α,β -insaturadas em baixos rendimentos, promoveu a formação de produto de acoplamento (**46**)¹³⁹ quando utilizados aldeídos muito reativos (Esquema 35).

Esquema 35: Comparação entre o método B e J na reação com aldeídos reativos

O produto de acoplamento **46** foi caracterizado por RMN ^1H , apresentando um segundo padrão de anel aromático correspondendo a 4 hidrogênios, além da presença do singlete em 6.27 ppm correspondente ao próton carbinólico (Tabela 6, Figura 16). No espectro vibracional no IV foi possível observar a banda a 3394 cm^{-1} correspondente a deformação axial da ligação O-H da hidroxila, além da banda a 2084 cm^{-1} característica do grupo diazo.

Tabela 6: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o produto de acoplamento **46** (200 MHz, CDCl_3).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	7.77 (1H, d); $J = 15.4\text{ Hz}$
b	6.96 (1H, d); $J = 15.4\text{ Hz}$
c	6.27 (1H, s)

Figura 16: RMN ^1H do produto de acoplamento **46**

A fim de demonstrarmos a aplicabilidade da metodologia desenvolvida, bem como ampliar o escopo de utilização de diazocetonas α,β -insaturadas em síntese orgânica, as diazocetonas **34** e **40** foram convertidas em apenas duas etapas nas 3-pirrolidinonas funcionalizadas **47** e **50**, após a sequência de adição de Michael com benzilamina e inserção N-H catalisada por Ródio (Esquema 36).¹⁰⁹

O tratamento da diazocetona α,β -insaturada **40** com benzilamina em THF a temperatura ambiente por 48 h forneceu o aduto de Michael **48** em 53% de rendimento. Aplicando as mesmas condições para a diazocetona α,β -insaturada **34**, o produto de adição conjugada não foi obtido, sendo necessária a adição de 30 mol % de DBU como catalisador, sendo então obtido o aduto **49** em 73% de rendimento (Esquema 36).

Esquema 36: Síntese de pirrolidinonas substituídas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas

A caracterização dos produtos de adição conjugada **48** e **49** foi feito por RMN ^1H (Figura 17), onde foi possível observar o desaparecimento dos hidrogênios olefínicos, bem como o aparecimento dos sinais dos 5 hidrogênios aromáticos da benzilamina, e ainda o sinal em aproximadamente 3.5 – 4.0 ppm, correspondente ao metileno benzílico da benzilamina que foi incorporada (Tabela 7, Figura 17).

Tabela 7: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para o aduto de Michael **49** (200 MHz, CDCl_3).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	7.37-7.21 (10H, m)
b	3.64 (1 H, d); $J = 13.2$ Hz
b	3.53 (1 H, d); $J = 13.2$ Hz
c	4.14 (1 H, dd); $J = 5.1, 8.4$ Hz
d	2.78-2.54 (2H, m)
e	5.12 (1H, s)
f	2.3 (1H, brs)

Figura 17: RMN ^1H do produto de adição conjugada **49**

O tratamento dos adutos de Michael **48** e **49** com 2 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em DCM a temperatura ambiente, forneceu os produtos ciclizados de inserção N-H em rendimentos moderados.

As pirrolidinonas **47** e **50** foram caracterizadas por espectroscopia vibracional no IV através do surgimento da banda em 1750 cm^{-1} característica do grupo carbonila de cetonas, e ainda pelo desaparecimento da banda em 2100 cm^{-1} do grupamento diazo. A análise do espectro de RMN ^{13}C demonstrou o surgimento do sinal em 212 ppm referente a carbonila cetônica.

Tabela 8: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a pirrolidinona **50** (500 MHz, CDCl_3)

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a, a'	3.98 (1H, d); $J = 13.2\text{ Hz}$
	3.17 (1H, d); $J = 13.2\text{ Hz}$
b	3.88 (1H, dd); $J = 10.6, 6.3\text{ Hz}$
c	2.46 (1H, dd); $J = 17.3, 10.7\text{ Hz}$
d	3.47 (1H, d); $J = 17.3\text{ Hz}$
c',b'	2.80 – 2.70 (m, 2H)

Figura 18: RMN ^1H da pirrolidinona **50**

A rápida preparação de 3-pirrolidinonas funcionalizadas na posição β , demonstra o potencial das diazocetonas α,β -insaturadas como bloco de construção na preparação de heterocícos nitrogenados. Destacamos ainda a presença do esqueleto do tipo **47** em alguns agonistas dopaminérgicos e serotoninérgicos (Figura 19).¹⁴⁰ Pirrolidinonas do tipo **47** e **50** são também importantes blocos de construção na indústria farmacêutica e são úteis como intermediários na síntese total de alcaloides pirrolidínicos.^{37,141}

Figura 19: Substâncias que apresentam o esqueleto **47**

Uma vez desenvolvida a metodologia para preparação das diazocetonas α,β -insaturadas, e tendo estabelecido o potencial das mesmas para a preparação de heterocíclicos nitrogenados, partimos para a expansão do escopo de utilização deste bloco de construção.

Neste sentido, a utilização do novo reagente de olefinação de HWE (diazofosfonato **23A**) com α -aminoaldeídos derivados da prolina (**51**), apresenta grande potencial para construção do esqueleto heterocíclico bicíclico presente nos alcaloides indolizidínicos, uma vez que após a etapa de olefinação, a diazocetona α,β -insaturada **52** apresentaria todos os carbonos presentes no esqueleto indolizidínico (Esquema 37).

Esquema 37: Obtenção dos esqueleto indolizidínico a partir de diazocetonas α,β -insaturadas

Planejamos então uma estratégia divergente onde diversas indolizidinas de interesse pudessem ser obtidas a partir de um intermediário comum.

O éster β , γ - insaturado **53** (Esquema 38) reúne as características desejáveis de um intermediário versátil em uma abordagem divergente, uma vez que apresenta o grupamento olefínico, que possibilita grandes possibilidades de funcionalização, além do grupo éster, que pode ser utilizado no processo de ciclização para obtenção do esqueleto bicíclico indolizidínico.

Em nossa estratégia, o éster **53** seria obtido a partir da diazocetona α,β -insaturada **52**

pelo rearranjo de Wolff, onde a carbonila seria reposicionada para posição adequada para o processo de ciclização via reação de lactamização (Esquema 38).

Esquema 38: Estratégia para obtenção de alcaloides indolizidínicos

A fim de avaliar nossa estratégia, nossos primeiros alvos foram as indolizidinas 167B e 209D. O planejamento sintético para obtenção das indolizidinas está descrito na análise retrossintética apresentada no Esquema 39.

Esquema 39: Análise retrossintética das indolizidinas 167B e 209D

As indolizidinas 167B e 209D podem ser obtidas a partir da inserção da cadeia lateral na lactama **8**, que por sua vez seria preparada em apenas uma etapa a partir do éster **54**, após uma sequência de redução da olefina, desproteção e lactamização. O éster intermediário **54** seria obtido a partir da diazocetona α,β -insaturada **55** pelo rearranjo de Wolff.

Apesar do rearranjo de Wolff em diazocetonas saturadas ser amplamente utilizado em síntese orgânica,¹²⁹ esta transformação em diazocetonas α,β -insaturadas possui apenas um precedente, onde o substrato utilizado não apresenta centros epimerizáveis.^{142,143}

Inicialmente, aplicamos a metodologia desenvolvida na preparação da diazocetona **55**, que foi obtida em 70% de rendimento (Esquema 40), que apresentou o mesmo padrão espectroscópico das demais diazocetonas α,β -insaturadas preparadas, sendo observada no espectro de RMN ^1H e ^{13}C , a presença de rotâmeros, devido ao grupo de proteção Cbz (Tabela

9 e Figura 20).

Tabela 9: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a diazocetona **55** (200 MHz, $CDCl_3$)

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	7.50 – 7.27 (5H, m)
b	6.69 (1H, dd); $J = 15.3, 5.8$ Hz
c ^[d]	5.93 (1H, d); $J = 15.3$ Hz
f	5.32 (1H, m)
e	5.13 (2H, s)
d	4.70 – 4.36 (1H, m)
g	3.74 – 3.32 (2H, m)
h	2.03 – 1.69 (4H, m)

Figura 20: RMN 1H da diazocetona α,β -insaturada **55**

A pureza ótica da diazocetona α,β -insaturada **55** foi determinada por HPLC com fase quiral, como sendo >99%, demonstrando não ter ocorrido epimerização na etapa de olefinação (Figura 21).

Figura 21: Análise HPLC quiral da diazocetona α,β -insaturada **55**

[d] Sinal com aparência mais complexa devido à presença de rotâmeros.

De posse da diazocetona **55** iniciamos a investigação do rearranjo de Wolff (Esquema 40).

Esquema 40: Preparação da diazocetona α,β -insaturada **55**

Iniciamos o estudo do rearranjo de Wolff utilizando benzoato de prata como catalisador nas condições convencionais (metanol como solvente e trietilamina como base a temperatura ambiente). Nessas condições, o produto de Wolff (**54**) foi obtido em 30% de rendimento, sendo observado que a diazocetona de partida não foi totalmente consumida. O produto de Wolff pôde ser facilmente caracterizado pela observação da incorporação da metoxila proveniente do metanol (simpleto em 3.7 ppm correspondendo a 3H) no espectro de RMN ^1H , bem como a presença da banda em 1737 cm^{-1} no espectro vibracional no IV, correspondente a carboxila de éster (Figura 22).

Figura 22: FT-IV do éster **54**

Uma vez que o produto foi obtido em baixos rendimentos, decidimos realizar um estudo detalhado para encontrar a melhor condição para realizar esta transformação.

Inicialmente, utilizamos o benzoato de prata como catalisador modelo para o estudo de otimização. Como mostrado na entrada 5 da Tabela 10, a adição lenta de 50 mol% do catalisador, na temperatura de 50 °C é necessária para obtenção de rendimentos moderados. A utilização de outros catalizadores de prata levaram a resultados semelhantes, sendo o CF₃SO₃Ag o que apresentou melhores rendimentos.

Tabela 10: Estudo do rearranjo de Wolff

Entrada	Catalisador ^a	Condições reacionais ^b	Rendimento (%)
1 ^{a,c}	C ₆ H ₅ CO ₂ Ag, 30 mol%	Et ₃ N, 25 °C, 1h	30
2 ^{a,b}	C ₆ H ₅ CO ₂ Ag, 50 mol%	Et ₃ N, 25 °C, 1h	37
3 ^{a,b}	C ₆ H ₅ CO ₂ Ag, 40 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	50
4 ^{a,c}	C ₆ H ₅ CO ₂ Ag, 50 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	50
5 ^{a,b}	C ₆ H ₅ CO ₂ Ag, 50 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	66
6 ^c	Ag ₂ O, 15 mol%	25 °C, 1h	16
7 ^{a,b}	CF ₃ CO ₂ Ag, 30 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	26
8 ^{a,b}	CF ₃ SO ₃ Ag, 30 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	28
9 ^{a,b}	AgNO ₃ , 50 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	51
10 ^{a,b}	CF ₃ CO ₂ Ag, 50 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	71
11 ^{a,b}	CF ₃ SO ₃ Ag, 50 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	76
12 ^{a,b}	CH ₃ CO ₂ Ag, 50 mol%	Et ₃ N, 50 °C, 1h	66
13 ^c	-----	hν, 25 °C, 4h	97

^a5 equivalentes de TEA e uma solução 0,1 M de **55** em MeOH seco foi usada, com exceção da entrada 6 onde nenhuma base foi usada; ^badição lenta do catalisador como uma solução em TEA; ^c Adição direta do catalisador solubilizado em TEA; ^dA reação fotoquímica (solução 0.3 M de **55** 2 em MeOH seco) foi realizada usando-se luz UV gerada por uma lâmpada Osram 150 Xenônio em um trilho ótico Oriel Modelo 8500 Universal.

Apesar dos bons rendimentos obtidos utilizando condições térmicas, foi possível melhorar o procedimento experimental utilizando reação fotoquímica, (entrada 13 Tabela 10).

Nestas condições, o produto de Wolff (**54**) foi obtido de forma quantitativa e não havendo necessidade de purificação ao término da reação.

Uma vez tendo obtido êxito no preparo do produto Wolff **54**, o próximo passo era a preparação da lactama **8**. O éster **54** foi submetido à condição de desproteção, utilizando 20 mol% de paládio sob carvão em metanol na presença de trietilamina e H₂, sendo obtido o produto de desproteção/redução/lactamização (**8**) em 92% de rendimento (Esquema 41).

Esquema 41: Preparação da lactama **8**

A lactama **8** pôde ser facilmente caracterizada pela presença da banda em 1618 cm⁻¹ no espectro vibracional no IV, e seus dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C conferem com os dados descritos na literatura (Tabela 11, Figura 24).⁷³ A pureza ótica da lactama **8** (>99%) foi determinada por HPLC quiral,^[e] demonstrando assim não ter ocorrido epimerização do centro quiral em nenhuma das etapas anteriores.(Figura 23)

[e] A lactama racêmica foi obtida empregando-se a mesma metodologia, a partir do aminoácido racêmico (+/-) prolina. Lactamas sintetizadas tanto pela via fotoquímica quanto pela térmica apresentaram o mesmo excesso enantiomérico.

Figura 23: Análise HPLC quiral da lactama 8

Tabela 11: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama 8 (100 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura⁷³

$\delta^{13}C$ observado (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura (ppm)
169,2	169,1
59,3	59,2
44,8	44,7
33,5	33,4
30,9	30,8
29,0	29,0
22,1	22,0
21,1	21,0

Figura 24: RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) de 8

Cabe ressaltar que a preparação da lactama **8** consiste na síntese formal do alcaloide indolizidínico (-)-coniceína (Esquema 42).¹⁴⁴

Esquema 42: Síntese da (-)-coniceína a partir da lactama **8**

De posse da lactama **8**, as indolizidinas 167B e 209D foram obtidas pela adição da cadeia lateral, através da reação com o correspondente reagente de Grignard seguida de acidificação com ácido acético para formação do íon imínio, que é reduzido diastereosseletivamente pela entrada do hidreto pela posição pseudoaxial, cujo estado de transição tipo cadeira (caminho A) é favorecido por efeitos estereoeletrônicos (Esquema 43).^{145,146}

Esquema 43: Redução diastereosseletiva do íon imínio

Após esta etapa, as indolizidinas 167B e 209D foram obtidas em 42% e 37% respectivamente (Esquema 44).

Esquema 44: Inserção da cadeia lateral na lactama **8**

Os dados espectroscópicos de ambas as substâncias conferem com os dados descritos na literatura (Tabela 12).⁵⁴

Tabela 12: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para (-)- indolizidina 167B (50 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura⁵⁴

$\delta^{13}C$ observado (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura (ppm)
65.2	65.0
63.9	63.6
51.7	51.4
37.0	36.8
31.1	30.8
31.0	30.7
30.7	30.4
24.8	24.6
20.5	20.3
19.3	19.0
14.7	14.4

Devido aos baixos rendimentos obtidos na etapa de inserção da cadeia lateral, decidimos investigar metodologias alternativas para redução do íon imínium, utilizando a adição do *n*-HexMgBr como modelo.

Apesar das tentativas de otimização não foi possível melhorar o rendimento desta etapa. A utilização de borana e cianoborohidreto de sódio levou a obtenção da indolizidina 209D em 33% e 25% de rendimento, respectivamente. Nas condições de hidrogenação catalítica, utilizando Pd/C como catalisador, o produto desejado não foi obtido (Tabela 13).

Tabela 13: Tentativa de otimização da redução do íon imínio

Entrada	Ácido	Agente redutor	Rendimento (%)
1	AcOH	BH ₃	33
2	AcOH	H ₂ , Pd/C	-
3	HCl	H ₂ , Pd/C	-
4	HCl	NaBH ₃ CN	25

Desta maneira, descrevemos uma nova abordagem para síntese das indolizidinas 167B e 209D em apenas 4 etapas, a partir do aldeído de fácil acesso (-)-*S*- Cbz-prolinal com rendimentos globais de 28% e 24% respectivamente. Demonstramos assim, mais uma utilização das diazocetonas α,β -insaturadas como versátil bloco de construção de heterocíclicos nitrogenados.¹⁴⁷

Dando continuidade a estratégia divergente para síntese de alcaloides indolizidínicos a partir do intermediário comum **54** (Esquema 38), planejamos uma nova estratégia para preparação de indolizidinas com diferentes padrões de oxigenação, onde procuramos explorar o potencial de funcionalização da olefina presente no éster **54**, produto de rearranjo de Wolff (Esquema 45).

Esquema 45: Abordagem para preparação de indolizidinas com diferentes padrões de oxigenação

A estratégia sintética para preparação das moléculas alvo encontra-se sumarizada no Esquema 46. A epoxidação da olefina **54** forneceria o epóxido **57**, que submetido a condições básicas daria origem ao álcool alílico **58**, produto de β -eliminação/abertura. O álcool alílico **58**, submetido a condição de desproteção/lactamização, levaria a formação da hidroxilactama **59**, intermediária na síntese da pumiliotoxina 251D e da indolizidina monohidroxilada **60** (Esquema 46).

A oxidação do álcool alílico **58** levaria a formação do padrão de oxigenação das 1-deoxi-castanosperminas (Esquema 46).

Esquema 46: Estratégia sintética para obtenção de indolizidinas hidroxiladas

O tratamento da olefina **54** com *m*-CPBA em DCM a temperatura ambiente por 10 h forneceu o epóxido **57** em 85-87 % de rendimento, que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação (Esquema 47).

A exposição do epóxido **57** às condições de β -eliminação, com DBU em DCM forneceu o produto de eliminação/abertura **58** em 62 % de rendimento. Este rendimento pôde ser otimizado para 75 % utilizando THF como solvente (Esquema 47).

O produto de abertura **58** foi caracterizado como o derivado TBS (**61**), e a análise por cromatografia em fase gasosa demonstrou que a diastereosseletividade da reação de epoxidação foi de 4:1 com ataque preferencial na face *Re-Si* da olefina **54** (Figura 25).

Figura 25: Cromatograma da mistura diastereoisomérica **61A** e **61B**

Aplicando a sequência de desproteção e lactamização em **61**, a mistura diastereoisomérica das lactamas **62A** e **62B** foi obtida em 83% de rendimento. A comparação do espectro de RMN ^{13}C da mistura com a lactama **62B** descrita na literatura nos forneceu a

confirmação da identidade do diastereoisômero majoritário (Tabela 14 e Figura 26).

Esquema 48: Preparação da lactama **62**

Tabela 14: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama **62B** (100 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.¹⁰⁵

$\delta^{13}C$ observado (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura (ppm)
168.3	168.0
72.2	71.9
64.2	63.9
45.6	45.4
32.2	31.9
30.8	30.5
30.1	29.8
25.6	25.4
22.2	21.9
17.9	17.6
-4.3	-4.5
-4.8	-4.9

Figura 26: RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) da mistura de **62A** e **62B**, picos apenas em **62B**

Uma vez determinada a estereoquímica do isômero majoritário, procuramos otimizar o processo de obtenção do álcool alílico **58**, procedendo a etapa de epoxidação da olefina **54** e a reação de eliminação e abertura em apenas um processo experimental.

Esquema 49: Preparação de **58** a partir de **54** em uma etapa

Após o tratamento da olefina **54** com *m*-CPBA em DCM a temperatura ambiente por 10 h horas, o sistema foi resfriado a 0 °C e em seguida foi adicionado DBU. Após 10 h horas a temperatura ambiente, o álcool alílico **58** foi obtido em 67% de rendimento.

A exposição de **58** às condições de desproteção/lactamização forneceu as lactamas hidroxiladas **59A** e **59B**, precursoras dos Octahidrohindolizidin-8-ols, como descrito por Huang,¹⁴⁸ Lee,¹⁴⁹ and Wee.¹⁵⁰ Cabe ressaltar que a separação dos diastereoisômeros pôde ser obtida após derivatização de **59** nos seus benzoatos correspondentes (Esquema 50).^[f]

A preparação da hidroxilactama **59** também corresponde à síntese formal da (-) - pumiliotoxina 251D, preparada em 7 etapas a partir de **59**, como descrito por Sudau.¹⁵¹

[f] Realizado pela aluna de mestrado Barbara Bernardim

Esquema 50: Preparação de alcaloides indolizidínicos a partir de **58**

Dando continuidade a nossa abordagem divergente, partimos para a preparação da indolizidina com padrão de hidroxilação mais complexo, a 1-Deoxi-castanospermina, a partir do álcool alílico **58**.

Diidroxilação do álcool alílico **58** catalisada por OsO_4 , resultou na mistura cromatograficamente inseparável dos produtos de oxidação/lactonização **63A** e **63B** em 71% de rendimento. A reação mostrou completa seleção facial para cada isômero, com ataque pela face *Si-Re* em **58A** e pela face *Re-Si* em **58B** (Esquema 51).

Submetendo-se a mistura **63** as condições de desproteção/lactamização, e após

separação cromatográfica dos isômeros, a lactama **64** foi obtida em 73 % de rendimento (Esquema 51).

Redução de **64** com borana forneceu a indolizidina trihidroxilada 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina em 70% de rendimento (Esquema 51),^[g] e todos seus dados espectroscópicos estão de acordo com os reportados previamente na literatura (Tabela 15)^{153,154}.^[h]

Esquema 51: Síntese da 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina

[g] A preparação da indolizidina trihidroxilada, 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina, foi realizada em conjunto com a aluna Barbara Bernadim¹⁵²

[h] A análise de RMN ¹³C da mistura diastereoisomérica de indolizidina trihidroxilada conferem com os reportados na literatura, no entanto o desvio observado no composto puro pode ser atribuídos a fatores como concentração da amostra, acidez no metanol deuterado ou devido a presença de alguma impureza proveniente da purificação em coluna/dowex

Tabela 15: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para a 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina (100 MHz, CD_3OD) e os relatados na literatura.^{153, 154}

$\delta^{13}C$ observado - mistura (ppm)	$\delta^{13}C$ observado - puro (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura ¹⁵³ (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura ¹⁵⁴ (ppm)
72.6	71.4	73.1	72.8
72.5	70.5	72.8	72.6
71.4	69.9	71.8	71.5
63.9	64.7	63.8	63.8
54.9	54.5	55.0	54.9
54.0	53.4	54.1	54.0
28.8	27.6	29.1	29.0
21.5	20.8	21.7	21.6

4 Conclusão:

Um novo reagente de olefinação de HWE foi descrito, e sua utilização em uma nova metodologia de preparação de diazocetonas α,β -insaturadas ampliou as possibilidades de utilização deste versátil bloco de construção em síntese orgânica.

A metodologia descrita possibilita a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas de configuração *E*. Metodologia complementar, para preparação de diazocetonas α,β -insaturadas de configuração *Z*, encontra-se em investigação, já tendo demonstrado bons resultados.^[i]

Demonstramos também potencialidade de aplicação de diazocetonas α,β -insaturadas nas estratégias divergentes para a rápida preparação de heterocíclicos nitrogenados, aplicando-as na síntese de pirrolidinonas 2 substituídas, bem como na preparação do esqueleto bicíclico dos alcaloides indolizidínicos, com a síntese total das indolizidina 167B, 209D, da 1-Deoxi-8,8a-diepicastanospermina e na síntese formal da (-) - pumiliotoxina 251D.

[i] Resultados obtidos pelo aluno Isac G. Rosset e ainda não publicados.

Capítulo 2

**Acoplamento de derivados de α -aminoácidos mediado por
Sml₂. Síntese formal da (-)-pumiliotoxina 251D
e (+/-)-epiquinamida**

1 Introdução

Diiodeto de samário (SmI_2) é um sal conhecido pelos químicos inorgânicos desde 1906. Apesar de seu potencial como agente redutor, seu uso em química orgânica foi introduzido por Kagan e colaboradores somente em 1977, tornando-se rapidamente desde então, um reagente extremamente versátil em síntese orgânica.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰

SmI_2 é um potente agente redutor (doador de 1 elétron) uma vez que o Sm^{+3} é seu estado de oxidação mais estável. Além disso, a solubilidade do SmI_2 em THF (~0,1M) e a mudança de cor de azul-escuro (Sm^{+2}) para amarelo (Sm^{+3}) permite o rápido e fácil acompanhamento de inúmeras transformações orgânicas.^{155,157,161}

Apesar do SmI_2 ser disponível comercialmente como uma solução 0,1M em THF, sua preparação antes do uso é preferida, devido a sua instabilidade frente a oxigênio.

Kagan desenvolveu metodologia bastante conveniente para a preparação da solução de SmI_2 , a partir da mistura de Sm metálico com 1,2-diiodoetano em THF. Mantendo-se essa mistura em agitação sob atmosfera inerte durante 6 – 12 h, obtém-se a solução de SmI_2 com concentrações entre 0,05 e 0,1 M como uma típica solução azul escura. Alternativamente, diiodometano pode ser utilizado, obtendo-se o mesmo resultado (Esquema 52).¹⁶²

Iamamoto desenvolveu uma metodologia alternativa com maior eficiência atômica, onde a solução de SmI_2 é obtida pela mistura de Sm com I_2 em THF. Iamamoto assumiu que a metodologia de Kagan para preparação do SmI_2 passaria inicialmente pela formação do SmI_3 , que posteriormente sofreria redução pelo Sm metálico para formar o SmI_2 por um processo de desproporcionamento (Esquema 52).¹⁶³

Metodologia de Kagan

Metodologia de Yamamoto

Esquema 52: Preparação do SmI_2

Uma das características mais interessantes do SmI_2 é a capacidade de modular sua reatividade com o uso de cossolventes ou aditivos. Aditivos e cossolventes podem controlar a velocidade de redução, alterando o potencial de redução do SmI_2 , bem como ter influência na química e estereoespecificidade de inúmeras transformações. Os aditivos mais comuns para modulação da reatividade do SmI_2 podem ser classificados em três grupos principais (Figura 27):^{155,157}

Figura 27: Aditivos para SmI_2

Bases de Lewis contendo átomos de nitrogênio e oxigênio, são importantes aditivos em transformações mediadas por SmI_2 . Dentre esta classe de aditivos, o HMPA possui papel de destaque, acelerando inúmeras transformações, bem como aumentando o nível de controle estereoquímico de diversos processos.

Podemos destacar o trabalho seminal de Inanaga, que mostrou o potencial da utilização da combinação SmI_2 -HMPA (10% de HMPA em THF) no aumento da velocidade da redução de haletos alquílicos (Esquema 53).¹⁶⁴

$\text{R-X} \xrightarrow[\text{2-propanol}]{\text{SmI}_2, \text{THF}} \text{R-H}$				$\text{R-X} \xrightarrow[\text{2-propanol}]{\text{SmI}_2, \text{THF-HMPA}} \text{R-H}$			
R	X	tempo, T	Rendimento (%)	R	X	tempo, T	Rendimento (%)
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	I	6 h, t.a	95	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	I	5 min, t.a	> 95
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	Br	2 dias, t.a	82	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	Br	10 min, t.a	> 95
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	Cl	2 dias, t.a	-	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	Cl	8 h, 60 °C	> 95

Esquema 53: Papel do HMPA na redução de haletos alquílicos

Inanaga também demonstrou o impacto do uso de HMPA como aditivo na reação de Barbier, acelerando e aumentando os rendimentos do produto de acoplamento (Esquema 54).¹⁶⁴

$\text{R-Br} + \text{CH}_3\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{SmI}_2, \text{THF}} \text{R-CH(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$			
R	aditivo	tempo	Rendimento (%)
<i>n</i> -Bu	-	1 dia	67
<i>n</i> -Bu	HMPA	1 min	92
<i>s</i> -Bu	-	1.5 dias	27
<i>s</i> -Bu	HMPA	1 min	90

Esquema 54: HMPA como aditivo na reação de Barbier

Molander investigou a influência da concentração de HMPA na diastereosseletividade na ciclização redutiva mediada por SmI_2 , entre olefinas desativadas e cetonas. A adição de HMPA é necessária para promover o acoplamento eficiente entre olefinas e cetonas, e foi observada a correlação entre a concentração de HMPA e a diastereosseletividade da reação (Esquema 55).¹⁶⁵

condições	Produto (%)	tempo	% d.e. (para 66)	Rendimento combinado (%)
8 equiv HMPA	(100)	< 15 min	> 99	90
4 equiv HMPA	66	< 15 min	> 99	89
2 equiv HMPA	66	2 h	96	91
-	65 (33), 67 (62), 66 (5)	36 h	92	95

Esquema 55: HMPA na reação de acoplamento entre olefinas desativadas e carbonila

Molander sugere que o HMPA pode aumentar a capacidade redutora do SmI_2 de duas maneiras: Primeiro: HMPA pode dissociar os agregados de SmI_2 em THF, tornando o redutor mais reativo; segundo, HMPA pode perturbar o orbital doador de elétrons do Sm(II) (HOMO) e aumentar sua energia, consequentemente aumentando o potencial de redução $\text{Sm(II)}/\text{Sm(III)}$.

Com base nestes resultados, Molander propõe que a adição de HMPA ao SmI_2 produz também um redutor estericamente mais impedido, o que não só reforça a diastereosseletividade das reações, mas também estabiliza intermediários reativos (radicais

cetilas) em estreita proximidade com o complexo Sm-HMPA, impedindo assim processos competitivos, tais como a abstração de átomos de hidrogênio do THF, o que resultam na formação do produto colateral de redução, **67**.

Várias reações mediadas por SmI_2 requerem a presença de fonte de prótons, que tem como papel primário servir como fonte de prótons para a protonação de alcóxidos e carbânions, intermediários comuns nos acoplamentos redutivos. As fontes de prótons mais comumente usadas são álcoois, glicóis e água.

A fonte de próton pode ter grande impacto na eficiência nas reações mediadas por SmI_2 . No que diz respeito a aspectos regioquímicos e stereoquímicos, mesmo pequenas mudanças na fonte de próton ou em sua concentração pode acarretar impactos profundos na distribuição dos produtos, como demonstrado por Procter, na ciclização redutiva de cetonas γ,δ -insaturadas (Esquema 56).¹⁵⁵

Existem inúmeras transformações estereosseletivas mediadas por SmI_2 e a estereoespecificidade deve-se a capacidade do Sm^{+2} e Sm^{+3} de se coordenarem com um ou mais heteroátomos apropriadamente localizados no substrato, o que leva a preferência a um determinado estado de transição. Geralmente átomos de oxigênio estão envolvidos neste processo devido à característica oxigenofílicas do Sm^{+2} e Sm^{+3} .¹⁵⁵

Desde sua introdução em química orgânica, o escopo de transformações induzidas por SmI_2 rapidamente cresceu, sendo várias revisões dedicadas a este reagente.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Devido sua grande versatilidade, sua aplicação em inúmeras sínteses totais de moléculas complexas têm sido descritas.^{155,161}

Dentre as transformações mediadas por SmI_2 , destacam-se as reações de formação de ligações carbono-carbono (C-C), uma vez que são possíveis transformações que agregam complexidade molecular em apenas uma etapa reacional,^{158,166} graças a capacidade do SmI_2 em promover reações em cascata.¹⁵⁸

Inúmeros exemplos destas estratégias estão descritos na literatura.¹⁵⁵ Um exemplo desta abordagem foi descrita por Procter e colaboradores na síntese de análogos da pleuromutilina, um potente agente antibacteriano (Esquema 57).¹⁶⁷ Em uma única etapa o intermediário avançado (**68**) na síntese da pleuromutilina é obtido em 86% de rendimento, após uma sequência de redução da carbonila, ciclização radicalar, formação de enolato e ciclização aldólica (Esquema 57).

Esquema 57: Síntese do análogo da pleuromutilina

Recentemente, Reisman e colaboradores descreveram abordagem semelhante na síntese total do produto natural (-)-maoecrystal Z (Esquema 58).¹⁵⁶

Esquema 58: Síntese total do $(-)\text{-maoecristal Z}$

Primeiramente descrito por Fukuzawa¹⁶⁸ e Inanaga,¹⁶⁹ o acoplamento redutivo entre acrilatos e aldeídos/cetonas mediado por SmI_2 está entre as ferramentas importantes em síntese orgânica, sendo utilizado na construção do esqueleto carbônico em diversas estratégias sintéticas (Figura 28).^{161,170,171}

Mecanicamente, esta transformação tem sido descrita como acoplamentos entre o radical cetila e a olefina, envolvendo a redução por um elétron do substrato carbonílico para gerar um ânion-radical cetila intermediário, seguida pela adição à ligação dupla da olefina. A redução subsequente do novo radical formado leva a formação do intermediário enolato (ou espécie tipo enolato) de Sm(III) , que abstrai um próton da fonte ácida (Esquema 59).

Figura 28: Acoplamento redutivo de Fukuzawa e Inanaga

Esquema 59: Mecanismo tradicional de acoplamento, “carbonila primeiro”

Embora esse mecanismo de reação seja amplamente aceito, evidências mais recentes têm mostrado que um mecanismo alternativo também pode operar quando são empregadas olefinas deficientes em elétrons. Este mecanismo alternativo envolve a redução conjugada da

ligação dupla seguida da adição aniônica (ou possivelmente radicalar) à carbonila (Esquema 60).¹⁵⁵

Esquema 60: Mecanismo alternativo de acoplamento, “olefina primeiro”

Portanto, o mecanismo preciso para um dado acoplamento redutivo dependerá da combinação específica dos reagentes e das respectivas taxas de redução de cada um dos componentes pelo SmI₂.¹⁵⁵

Procter sugeriu um estudo sobre a dependência do caminho reacional com relação à estereoquímica do substrato olefínico utilizado, visando obter informação sobre a "direção" mecanística do acoplamento redutivo. Em casos onde a estereoquímica da olefina tem um efeito marcante sobre o produto da reação, o mecanismo tradicional (“carbonila primeiro”) pode estar operando, enquanto que em reações onde estereoquímica da olefina tem pouco efeito sobre o produto, o mecanismo alternativo pode ser prevalente, onde a olefina é reduzida primeiro, e um intermediário reativo comum é formado, independentemente da geometria da olefina empregada (Esquema 61).^{172,173}

Esquema 61: Possíveis mecanismos operantes na reação de acoplamento redutivo

Suporte adicional para o mecanismo alternativo foi obtido pela observação da ciclização da ciclopropil-cetona **69** sem a observação do produto de fragmentação. Isto sugere que o ânion radical cetila não é formado durante a ciclização, e que a redução do alceno leva à formação do produto (Esquema 62).¹⁷²

Esquema 62: Mecanismo que não passa pela formação do radical cetila

2 Objetivo

O objetivo deste trabalho é desenvolver o acoplamento redutivo entre acrilato de metila e α -aminoaldeídos/cetonas, e aplicar na rápida síntese do esqueleto carbocíclico de alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos.

A estratégia sintética consiste no acoplamento redutivo entre aldeídos/cetonas do tipo **70** com acrilato de metila, fornecendo butirolactonas do tipo **71**, que após a sequência de desproteção/lactamização forneceria lactamas do tipo **72**, intermediários avançados nas sínteses totais dos alcaloides (-) - pumiliotoxina 251D e (+/-)- epiquinamida (Esquema 63).

Esquema 63: Estratégia sintética

3 Resultados e discussão

Apesar deste tipo de acoplamento apresentar vários exemplos na literatura, derivados α -aminocarbonílicos nunca foram utilizados. Na verdade, a utilização destes substratos é uma limitação desta metodologia, uma vez que, Honda e colaboradores demonstraram que o tratamento de compostos α -aminocarbonílicos com SmI_2 gera o produto de clivagem β da ligação N-C (Esquema 64).¹⁷⁴

Esquema 64: Metodologia de Honda

Honda demonstrou a aplicação de sua metodologia na preparação dos esqueletos bicíclicos dos alcaloides indolizidínicos (Esquema 65) e quinolizidínicos (Esquema 66), a partir da (4*R*)-hidroxi-*L*-prolina.

Esquema 65: Preparação do esqueleto indolizidínico desenvolvida por Honda

Esquema 66: Estratégia para obtenção do esqueleto quinolizidínico desenvolvida por Honda

Nosso estudo inicial foi avaliar se compostos aminocarbonílicos seriam substratos adequados para o acoplamento redutivo mediado por Sml₂ para a rápida preparação de butirolactonas do tipo **71**, que seriam usadas como bloco de construção para preparação de

alcaloides indolizidínicos e quinolizidínicos. Cabe ressaltar que estratégia semelhante foi descrita por Hanessian,¹⁷⁵ Martin¹⁰³ e Pilli,¹⁷⁶ na preparação do esqueleto indolizidínico e quinolizidínico, onde butirolactonas do tipo **71** foram preparadas de forma eficiente através da adição de sililoxifuranos à íons acil iminium (Esquema 67).

Esquema 67: Estratégia de adição de sililoxifuranos à íons acilimínium

Para avaliar nossa proposta, iniciamos a investigação do acoplamento entre os aldeídos comerciais e de fácil acesso (*S*)-*N*-Boc-prolinal (**74**) e (*S*)-*N*-Cbz-prolinal (**56**) com acrilato de metila. Estes resultados se encontram sumarizados na Tabela 16.

A fonte de próton e a quantidade de acrilato de metila demonstraram ter papel fundamental na obtenção de bons rendimentos da butirolactona **75**. Utilizando *t*-BuOH, 2-propanol e metanol como fonte de prótons, a butirolactona **75** foi obtida em baixos rendimentos assim como na utilização de quantidades maiores de metanol.

Tabela 16: Investigação do acoplamento entre aldeído e acrilato

entrada	GP	Acrilato (equiv)	SmI ₂ (equiv)	Fonte de prótons (equiv)	rendimentos (%)
1	Boc	2	2	<i>t</i> -BuOH (1)	23 ^{&}
2	Boc	2	2	<i>t</i> -BuOH (5)	31 ^{&}
3	Boc	2	2	MeOH (5)	30 ^{&}
4	Boc	2	2	THF/MeOH 4:1	40
5	Boc	1	3	<i>t</i> -BuOH (1)	27 ^{&}
6	Boc	1,2	3	<i>T</i> -BuOH (1,2)	30 ^{&}
7	Boc	2	2	2-propanol (1,5)	31 ^{&}
8	Boc	10	2,5	H ₂ O (5)	55* ^{\$}
9	Boc	2	4	H ₂ O (5)	24 ^{\$}
10	Boc	10	2,5	MeOH (5)	43* [#] ^{\$}
11	Boc	10	2,5	H ₂ O (5)	65* [#] ^{\$}
12	Cbz	10	2,5	H ₂ O (5)	75* [#] ^{\$}

[&] restou aldeído de partida ** SmI₂ adicionado ao material de partida; ^{\$} H₂O adicionado ao SmI₂ antes da adição do material de partida ao SmI₂; [#] Adição do SmI₂ com *Syringe Pump*.

A entrada 8 da Tabela 16 mostra que o uso de água como fonte de prótons e a utilização de grande excesso de acrilato de metila forneceu **75** em 55% de rendimento. O uso da mesma quantidade de acrilato com cinco equivalentes de metanol mostrou que a presença de água é fundamental para obtenção de rendimentos satisfatórios.

O rendimento da butirolactona **75** pode ser melhorado para 65% pela adição lenta de SmI₂ sobre a solução dos materiais de partida em THF a 0°C, seguida por agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Utilizando o aldeído, menos impedido estericamente, (*S*)-*N*-Cbz-prolinal (**56**), a lactona **75** pode ser obtida em 75% de rendimento como um único diastereoisômero. Cabe ressaltar ainda, que em nenhum experimento foi observada a clivagem

β -N-C descrita por Honda.

As butirolactonas **75** e **76** foram caracterizadas por espectroscopia vibracional no IV, apresentando a banda em 1773 cm^{-1} (**76**), característica de butirolactonas (Figura 29). Apesar da presença de rotâmeros nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , o sinal em torno de 4,7 ppm correspondendo ao metino lactônico foi característico, sendo observado em ambas butirolactonas.

Figura 29: FT-IV da butirolactona **76**

Dando continuidade a nossa estratégia, planejamos obter a lactama **63B** a partir da butirolactona **76** após uma sequência de desproteção seguida de lactamização.

A exposição da butirolactona **76** às condições de hidrogenólise em metanol forneceu a lactama hidroxilada **63B** como um único diastereoisômero, confirmando assim a total diastereosseletividade da reação de acoplamento mediada por SmI_2 , uma vez que a presença de rotâmeros nos espectros de RMN das butirolactonas não permitiram a inequívoca comprovação da diastereosseletividade desta etapa. (Esquema 68).

Os dados espectroscópicos da lactama **63B** correspondem aos reportados na literatura¹⁴⁹ (Tabela 17)

Esquema 68: Preparação da lactama **63B**Tabela 17: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama **63B** (75 Mhz, CDCl_3) e os relatados na literatura.

$\delta^{13}\text{C}$ observado (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ Literatura (ppm)
169.1	168.9
63.8	63.8
62.6	62.4
45.4	45.3
28.4	28.4
27.6	27.6
26.0	26.0
22.0	22.0

A diastereoseletividade da reação de acoplamento redutivo pode ser racionalizada pelo modelo apresentado no Esquema 69.

Como apresentado anteriormente, a reação de acoplamento redutivo pode ocorrer por dois mecanismos distintos, no entanto, a quelação do Sm^{III} com a carboxila do grupo de proteção e da carbonila do aldeído proporciona o ataque preferencial à face com menor impedimento estérico, tanto no caso do ataque pelo radical cetila, quanto pelo ataque do organosamário (proveniente da redução preferencial da olefina) à carbonila (Esquema 69).

Esquema 69: Modelo para explicar a diastereoseletividade da reação de acoplamento redutivo

Uma vez obtida a condição otimizada para o acoplamento redutivo mediado por SmI_2 , voltamos nossa atenção para a aplicação do método a outros derivados aminocarbonílicos, com o objetivo de obter diferentes indolizidinas, quinolizidinas e piperidinas.

Tendo como objetivo a síntese formal da pumiliotoxina 251 D e da (+/-)-epiquinamida, elegemos a metilcetona **18** derivada da (*S*)-prolina e o *N*-Cbz-pipecolinal (**78**) para aplicação da metodologia otimizada (Tabela 18).

Considerando também que o núcleo indólico é considerado uma estrutura privilegiada em produtos naturais e em moléculas bioativas,¹⁷⁷ utilizamos também o aldeído derivado do ácido 2-indolino carboxílico **80** como substrato para o acoplamento redutivo. Aldeídos acíclicos derivados dos aminoácidos alifáticos glicina (**82**) e fenilalanina (**84**) também foram empregados no estudo do escopo da metodologia (Tabela 18).

Tabela 18: Avaliação do escopo da metodologia de acoplamento

entrada	Composto aminocarbonílico	Produto de acoplamento	rendimento	d.r
1	 18	 77	60%	1:0
2	 78	 79	65%	3:1
3	 80	 81	56%	2:1
4	 82	 83	42%	-
5	 84	 85	47%	1:0

A Tabela 18 mostra que os produtos de acoplamento foram obtidos em 42-65% de rendimento e, assim como demonstrado para lactona **76**, a reação mostrou de boa a total diastereoseletividade para formação do isômero *threo*. A estereoquímica dos produtos de

acoplamento foi determinada pela comparação com os dados de RMN da literatura dos correspondentes produtos de ciclização.

Aplicando a melhor condição (entrada 12, Tabela 16) com a metilcetona **18** a temperatura ambiente, o produto de acoplamento foi obtido como uma mistura inseparável de produto lactonizado **77** e não lactonizado, mesmo com longos tempos reacionais. Contudo, o produto lactonizado **77** puro pôde ser obtido em 45% de rendimento através do aquecimento da mistura em THF com quantidades catalíticas de PTSA por 5 horas.

O rendimento do produto de acoplamento ainda pode ser otimizado para 60% de rendimento utilizando-se 3,5 equivalentes de SmI_2 (entrada 1, 17).

Aplicando a estratégia de desproteção e ciclização à butirolactona **77**, a (8*S*,8*aS*)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona (**16**) foi obtida em rendimento quantitativo.^[j] A lactama **16** não só é o intermediário avançado na síntese total da pumiliotoxina 251D descrita por Gallagher,¹⁰⁰ como também constitui o núcleo bicíclico básico das pumiliotoxinas (Esquema 70).

Esquema 70: Síntese formal da Pumiliotoxina 251D

Os dados espectroscópicos da lactama (8*S*,8*aS*)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona (**16**) correspondem aos reportados na literatura (Tabela 19).¹⁰²

[j] Alternativamente a mistura de produtos de acoplamento lactonizado e não ciclizado pode ser submetida as condições de hidrogenólise sendo obtida a lactama **16** em 60% de rendimento após duas etapas.

Tabela 19: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para a lactama (8*S*,8*aS*)-8-hidroxi-hexahidroindolizina-5(1*H*)-ona (**16**) (125 MHz, CDCl₃) e os relatados na literatura.

$\delta^{13}C$ observado (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura (ppm)
169.3	169.2
67.5	67.3
66.3	66.3
45.8	45.7
35.1	34.9
28.2	28.1
26.5	26.4
26.3	26.2
22.1	21.9

Aplicando a metodologia no acoplamento entre o aldeído **78** e acrilato de metila, a butirolactona **79** pode ser obtida em 65% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 3:1 (entrada 2 Tabela 17). Submetendo-se **79** (diastereoisômero majoritário) às condições de hidrogenólise, seguido pela ciclização induzida por base,¹⁷⁶ a lactama **86**, foi obtida em 60% de rendimento, sendo assim obtida a síntese formal da (+/-)-epiquinamida, em apenas duas etapas a partir do aldeído **78** (entrada 2 Tabela 18, Esquema 71).

Esquema 71: Preparação do intermediário avançado na síntese da (+/-)-epiquinamida

Os dados espectroscópicos obtidos para lactama (+/-)-1-hidroxi-hexahidro-1H-quinolizin-4(6H)-ona (**86**) correspondem aos reportados na literatura (Tabela 20).¹⁷⁸

*Tabela 20: Comparação entre Valores de δC (ppm) obtidos para lactama (+/-)-1-hidroxi-hexahidro-1H-quinolizin-4(6H)-ona (**86**) (125 MHz, $CDCl_3$) e os relatados na literatura.*

$\delta^{13}C$ observado (ppm)	$\delta^{13}C$ Literatura (ppm)
169.2	169.1
66.4	65.5
61.0	60.8
43.0	42.8
28.1	28.0
27.5	27.0
27.0	26.5
25.4	25.1
24.4	24.0

O acoplamento entre **80** e acrilato de metila, forneceu a lactona **81** em 56 % de rendimento como uma mistura cromatograficamente separável de diastereoisômeros na proporção de 2:1 (entrada 3 Tabela 17). Dando sequência ao processo de desproteção/lactamização, a hidroxi lactama tricíclica **87** pode ser obtida em 67% de rendimento. A estereoquímica relativa de **87** pôde ser determinada por difração de raio-X (Esquema 72).

Esquema 72: Preparação do núcleo tricíclico indólico **87**

Aplicando a mesma sequência com o diastereoisômero minoritário foi possível obter o epímero de **87**, a lactama tricíclica **88**, previamente descrita na literatura (Esquema 73).¹⁷⁹

Esquema 73: Preparação da lactama **88**

A butirolactona **83** derivada da glicina foi obtida em 42% de rendimento (entrada 4, Tabela 17), enquanto a butirolactona **85** derivada da fenilalanina foi obtida em 47% de rendimento (entrada 5, Tabela 17). Cabe ressaltar que estes tipos de lactonas são usados como blocos de construção para preparação de isómeros de peptídeos com potencial atividade inibidora da protease de HIV e da renina.^{180–182}

A butirolactona **83** foi caracterizada por espectroscopia vibracional no IV, apresentando a banda em 1773 cm⁻¹, característica de lactonas de 5 membros. O assinalamento do espectro de RMN ¹H está apresentado na Tabela 21, Figura 30.

Tabela 21: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para a butirolactona **83** (400 MHz, $CDCl_3$)

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	7.33 (5H, s)
b	5.37 (1H, bs)
c	5.09 (2H, s)
d	4.75 – 4.52 (1H, m)
e, f	3.74 – 3.50 (1H, m) 3.31 (1H, dt, $J = 14.7, 6.2$ Hz,)
g	2.50 (2H, dd, $J = 9.4, 7.0$ Hz)
h,i	2.25 (1H, dt, $J = 20.8, 7.0$ Hz) 1.97 – 1.87 (1H, m)

Figura 30: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) da lactona **83** (mistura de rotômeros)

Os dados espectroscópicos obtidos para a butirolactona **85** correspondem aos reportados na literatura.¹⁸³

4 Conclusão

Desenvolvemos uma nova abordagem para preparação de indolizidinas e quinolizidinas hidroxiladas, a partir de compostos α -aminocarbonílicos cíclicos e acíclicos, demonstrado assim, que esses substratos são adequados para o acoplamento redutivo mediado por SmI_2 . Aplicamos esta metodologia na síntese formal dos alcaloides (-)-pumiliotoxina 251D e (+/-)-epiquinamida, obtidos em apenas duas etapas a partir dos compostos α -aminocarbonílicos, após a sequência de acoplamento, remoção do grupo de proteção e ciclização. Esta abordagem se encontra entre as mais curtas descritas na literatura.

Capítulo 3

**Utilização da reação de Wittig e Horner-Wadsworth-
Emmons (HWE) intramolecular na síntese de alcaloides
indolizidínicos**

1 Introdução

1.1 A reação de Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

Das muitas ferramentas disponíveis em síntese orgânica para formação de ligações carbono-carbono (C-C), a reação de Wittig é uma das mais importantes. Primeiramente descrita por Wittig e Geissler em 1953 a reação consiste na olefinação de compostos carbonílicos na presença de ilídeos de fósforo, que são preparados pela desprotonação de sais de fosfônio (Esquema 74).¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

Os sais de fosfônio são obtidos pela substituição nucleofílica entre fosfinas e haletos de alquila primários ou secundários. Quando o sal de fosfônio é tratado com bases ocorre a formação da fosforana, cuja forma canônica dipolar é chamada de ilídeo e a forma neutra é conhecida como ileno. Estudos de RMN (^1H , ^{13}C , e ^{31}P) são consistentes com a forma dipolar, sugerindo apenas uma pequena contribuição da forma ileno e estudos teóricos corroboram estas evidências (Esquema 74).^{188,189}

A estabilidade da fosforana está, em parte, associada à capacidade de utilização de orbitais σ^* das ligações C-P,^[1] para dispersar o par de elétrons localizado no carbono α .¹⁸⁹ Quando esta é a única fonte de estabilização, estes ilídeos são chamados, por convenção, de *ilídeos não-estabilizados*. Por outro lado, na presença de grupos atratores de elétrons (CHO, COR, CO₂R, CN, NO₂) a carga negativa também pode ser dispersa por ressonância por esses grupos fornecendo assim estabilidade extra aos ilídeos; neste caso, eles são chamados de *ilídeos estabilizados* (Esquema 75).^{184,190}

Esquema 75: Ilídeos estabilizados e não estabilizados

Há geralmente uma correlação entre ilídeos não-estabilizados e a formação de olefinas de estereoquímica *cis*, e a correlação entre ilídeos estabilizados e formação de olefinas *trans*. Apesar desta tendência ser o principal norteador da obtenção do produto de olefinação, outros fatores também podem ter influencia na distribuição *E/Z* do produto de olefinação (Tabela 22).^{184,187}

[1] É muito comum encontrar literatura atribuindo erroneamente esta estabilização aos orbitais 3d do fósforo, mas dados teóricos e experimentais mostram que a estabilização é dada pelos orbitais σ^* das ligações C-P. Explicação detalhada pode ser encontrada em *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1339–1374.

Tabela 22: Outros fatores que também podem influenciar na distribuição E/Z

Íldeos estabilizados	
<i>Fatores que favorecem a olefina E</i>	<i>Fatores que desfavorecem a olefina E</i>
Condições apróticas	Sais de Li e Mg em DMF Uso de aldeídos α -oxigenados ou metanol como solvente
Íldeos não-estabilizados	
<i>Fatores que favorecem a olefina Z</i>	<i>Fatores que desfavorecem a olefina Z</i>
Olefinas alifáticas e/ou volumosas	Ligantes de fósforo pequenos
Ligantes volumosos no átomo de fósforo	Aldeídos aromáticos e α,β -insaturados
Temperaturas baixas	Utilização da modificação de Schlosser
Íldeos estericamente impedidos	

O mecanismo da reação de Wittig foi motivo de controvérsia, e na literatura podem ser encontrados oito diferentes descrições mecanísticas para essa transformação e a maioria delas pode ser descartada pela falta de evidências experimentais.¹⁹⁰ Apesar de amplamente refutado, o mecanismo que passa pela formação de betaínas é bastante difundido em livros textos de química orgânica; contudo a reação de Wittig livres de sais de lítio possui diversos suportes experimentais e teóricos contra este mecanismo (Esquema 76).^{187,190,191}

Em 1973, Vedejes propôs que a reação de Wittig acontece mediante uma cicloadição [2+2] com um componente antarafacial $\pi 2_s + \pi 2_a$, entre o ílideo e o composto carbonílico, conduzindo diretamente ao intermediário oxafosfetana.^{192,186,187,190}

A reação ocorre através de dois processos distintos: formação da oxafosfetana e sua decomposição, fornecendo a olefina e o óxido de trifenilfosfina, composto com elevada estabilidade termodinâmica, sendo esta a força motriz da reação.^{186,187,190}

A etapa de decomposição é um processo estereoespecífico (oxafosfetana *cis* → olefina *Z*; oxafosfetana *trans* → olefina *E*) e irreversível. Portanto, a estereosseletividade da reação é determinada pela etapa de formação da oxafosfetana (Esquema 77).^{187,190}

Esquema 77: Mecanismo da reação de Wittig para íldeos não estabilizados

O composto carbonílico pode se aproximar de duas maneiras ao íldeo: colocando o substituinte R_1 em relação *gauche* ao grupo R do íldeo, levando ao $[\text{ET}_{\text{cis}}]$, ou colocando estes grupos em relação *anti*, levando ao $[\text{ET}_{\text{trans}}]$. No $[\text{ET}_{\text{trans}}]$ há uma forte repulsão do tipo 1,3 diaxial entre o grupo R_1 e o grupo volumoso fenila (Ph), o que não ocorre no $[\text{ET}_{\text{cis}}]$, onde a interação *gauche* entre R e R_1 é menos desfavorável em relação à interação 1,3 diaxial entre Ph e R_1 presente no $[\text{ET}_{\text{trans}}]$. Neste caso o $[\text{ET}_{\text{cis}}]$ é o de mais baixa energia, levando a formação preferencial da oxafosfetana *cis* que levará a formação da olefina *Z* (Esquema 77).^{187,190,193}

No caso de íldeos estabilizados, há um aumento do comprimento da ligação P-O no estado de transição atrasado, assemelhando-se em geometria e energia à oxafosfetana, favorecendo um estado de transição planar de quatro centros. Uma vez que o átomo do fósforo possui geometria próxima a trigonal bipiramidal, as interações 1,3 são menores, e as interações 1,2 controlam a seletividade uma vez que a interação 1,2 entre R_1 e R no $[\text{ET}_{\text{cis}}]$ é

eclipsada e de mais alta energia em relação às interações 1,3 entre R₁ e o grupo Ph (Esquema 78).^{186,187,193}

Esquema 78: Mecanismo da reação de Wittig para íldeos estabilizados

A reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), utilizando fosfonatos estabilizados é complementar a reação de olefinação de Wittig, e assim como esta última pode ser modulada para obtenção da olefina de estereoquímica desejada (*Z* ou *E*) e esta seletividade vai depender do tipo de fosfonato utilizado.^{112,184}

O mecanismo da reação de HWE passa pelo ataque do carbânion do fosfonato à carbonila, gerando um intermediário oxiânion, que se decompõe para olefina via o intermediário de quatro centros, a oxafosfetana. A estereoquímica do produto de olefinação é determinada pela combinação da estereosseletividade da adição inicial à carbonila e pela reversibilidade dos intermediários formados (Esquema 79).^{[m]186}

[m] adaptado de *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; 1st ed.; Academic Press, **2005**

Esquema 79: Mecanismo da reação de HWE

A reação de HWE é geralmente restrita a fosfonatos contendo substituintes que estabilizem o carbânion como, COO⁻, CO₂Me, CN, aril, vinil, SO₂R, P(O)(OR), SR, OR, e NR₂). A ausência destes grupos geralmente resulta em baixos rendimentos do produto de olefinação.¹⁸⁴

Geralmente, substituintes volumosos no carbono adjacente ao carbânion favorecem a formação da olefina *E*, provavelmente pelo menor impedimento estérico na formação da

oxafosfetana *trans* em relação a *cis*.¹⁸⁴

Uma variação importante desta metodologia foi a desenvolvida por Still e Gennari,¹¹⁴ onde são empregados bis-(2,2,2-trifluoroetil) fosfonatos, fornecendo assim alta diastereosseletividade em favor do produto de olefinação *Z*. A alta diastereosseletividade observada pode ser atribuída a presença dos substituintes eletronegativos no fósforo que neste caso, torna o rearranjo a partir do aduto quelado para formar a oxafosfetana favorecida e a etapa de eliminação é mais rápida do que a adição inicial, a qual torna-se essencialmente irreversível, resultando na formação preferencial do isômero de configuração *Z* (Esquema 80).^{[n]186}

A mesma diastereosseletividade pode ser obtida pelo uso dos difenil fosfonatos, descritos por Ando (Figura 31).¹¹⁵

Figura 31: Fosfonatos desenvolvidos por Still e Gennari e por Ando para obtenção de olefinas *Z*

[n] adaptado de *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; 1st ed.; Academic Press, 2005

Esquema 80: Mecanismo da reação de HWE variação de Still e Gennari

1.2 Reação de Wittig e (HWE) intramolecular

A presença do grupo carbonílico e do ílideo/fosfonato na mesma molécula possibilita o processo de olefinação intramolecular, que é sinteticamente útil para preparação de carbociclos e heterociclos (Esquema 81).¹⁹⁴

Esquema 81: Wittig e HWE intramolecular

Em uma reação de Wittig ou HWE intramolecular, uma oxafosfetana bicíclica é formada, conseqüentemente ciclobutenos e ciclopropenos não são acessíveis por essa abordagem. Os oxafosfabiciclos [2.1.0] pentenos (**89**) e [2.2.0] hexenos (**90**) formados, seriam extremamente tensionados e instáveis. A β -carbonil alquilidenofosforana **91**, precursor hipotético de ciclopropenos são difíceis de serem formados, uma vez que os correspondentes sais de fosfônios geram o produto de eliminação de Hofmman quando tratados com base (Esquema 82).^{195,196}

Esquema 82: Reação com β -carbonil alquilidenofosforana

γ -carbonil alquilidenefosforanas (**92**) fornecem ciclooctadienos (**93**), produtos de dupla condensação, em vez de ciclobutenos. Também pode ocorrer formação de ciclopropil cetonas (**94**) com a eliminação de trifenilfosfina (Esquema 83).¹⁹⁷

Esquema 83: Reações com γ -Carbonil alquilidenofosforanas

Com base na interpretação mecanística dos Esquemas 74 e 78 os anéis de 5, 6 e 7 membros podem ser obtidos facilmente pela reação de olefinação intramolecular. A formação de anéis cicloalcanos de tamanhos médios e grandes requerem condições reacionais diluídas, mas podem ser obtidos com certa facilidade. A decomposição da oxafosfetana para formação da dupla ligação e óxido de trifenilfosfina, é um processo exotérmico, e portanto a reação de olefinação de Wittig intramolecular pode ser utilizada para formação de olefinas cíclicas tencionadas, bastando para isso que o carbono carbonílico e do ílideo possam ficar a uma distância razoável um do outro para formar uma ligação.¹⁹⁴

A reação de Wittig é a metodologia de escolha para preparação de olefinas em anéis em ponte, o tratamento dos sais de fosfônio **95** com NaH em DMSO fornece os biciclos do Esquema 84 com rendimentos entre 50 e 66 %.

Esquema 84: Biciclos com insaturação em ponte

Cetonas neopentílicas geralmente não são substratos adequados para reação de olefinação com reagentes diferentes de metilidenofosforanas. No entanto, o sal de fosfônio **97** fornece o produto cíclico de Wittig **96** em 73 % de rendimento, mostrando como fatores entrópicos podem modificar o curso reacional (Esquema 85).¹⁹⁴

Esquema 85: Reação de Wittig intramolecular com cetona estericamente impedida

Cetonas α,β -insaturadas substituídas podem ser preparadas em bons rendimentos pela reação de HWE intramolecular. 2,6-dicetofosfonatos como **98**, pelo tratamento com NaH em dimetoxietano, fornecem ciclohexanonas do tipo **99** em altos rendimentos (Esquema 86).¹⁹⁸

Esquema 86: Preparação de cetonas α,β -insaturadas substituídas por HWE intramolecular

A reação de olefinação de Wittig e HWE intramolecular também é uma estratégia bastante interessante para construção de heterociclos de tamanhos variados.

Um exemplo é a preparação de 2-metilfenilquinolinas (**101**) pela reação de *o*-aminobenzofenona com brometo de propargiltrifenilfosfônio (**100**), gerando o aminovinilfosfônio **102**, que após tratado com NaH em acetonitrila, fornece o produto de ciclização em bons rendimentos (Esquema 87).¹⁹⁹

Esquema 87: Preparação de 2-metilfenilquinolinas por reação de Wittig intramolecular

Abordagem similar foi utilizada na preparação do anel de éter cíclico de sete membros presente no diterpeno zoapatanol, onde foi empregada a reação de HWE intramolecular (Esquema 88).²⁰⁰

Esquema 88: Aplicação da reação de HWE intramolecular na síntese do Zoapatanol

O fechamento de macrocíclos também pode ser obtido por esta estratégia, como exemplificado na síntese total da macrolatama (+/-)-N-metilmaisenina, onde o macrociclo de 19 membros foi ciclizado por uma reação de HWE intramolecular (Esquema 89).

Esquema 89: Fechamento de anel macrolatâmico por HWE intramolecular

A reação de Wittig também é uma ferramenta bastante útil em processos “*tandem*”, onde ocorre a oxidação de uma hidroxila ao seu correspondente aldeído, na presença de ilídeos estabilizados (“*tandem oxidation processes*” - TOP), fornecendo o produto de

oxidação/olefinação em um único procedimento reacional.

Esta abordagem é bastante atraente, pois além de diminuir o número de etapas reacionais, possibilita a utilização de intermediários instáveis ou tóxicos sem sua manipulação direta, trazendo assim maior eficiência para o processo. A preparação e utilização destes intermediários *in situ* previnem problemas associados com seu isolamento e manipulação.

Um dos primeiros exemplos de oxidação e reação de Wittig sequencial foi descrito por Ireland e Norbeck, onde após a reação de oxidação de Swern do álcool **103**, o aldeído instável gerado **104** era trapeado pelo ilídeo fornecendo o produto de olefinação **105**. Neste procedimento a adição do agente de olefinação foi realizado após a preparação do composto carbonílico (Esquema 90).²⁰¹

Esquema 90: Oxidação de Swern e reação de Wittig sequencial

Outros oxidantes como, TPAP²⁰² e PCC,²⁰³ também são descritos em metodologias sequenciais como a de Ireland.

O primeiro exemplo de sequencia realmente *tanden* foi descrita por Huang, onde o álcool **106** foi oxidado com periodinana de Dess Martin na presença da fosforana **109** (Esquema 91).²⁰¹

Esquema 91: Preparação do intermediário da síntese do CI-933

Cabe ressaltar que não foi possível preparar o aldeído **108**, mesmo após inúmeras tentativas com diversos tipos de agentes oxidantes, mostrando assim que o processo *tandem* foi fundamental para preparação da olefina α,β -insaturada **107**, intermediária do agente ativo no SNC CI-933.²⁰⁴

Diversas abordagens similares empregando oxidantes variados, como, IBX,^{205,206} DMP,²⁰⁷ PCC,²⁰⁸ MnO_2 ,²⁰⁹ estão descritas na literatura (Esquema 92).²⁰¹

Esquema 92: Exemplos de “tandem oxidation processes” - TOP

2 Objetivos:

Dando continuidade a uma linha de pesquisa que visa a síntese divergente de alcaloides indolizidínicos, planejamos a síntese da enona cíclica **110**, que apresenta o esqueleto básico dos alcaloides indolizidínicos.

A enona **110** seria um intermediário atraente em uma abordagem divergente, uma vez que o sistema α,β -insaturado permite grandes possibilidades de funcionalização. Sendo assim, **110** poderia ser intermediário comum na preparação dos alcaloides indolizidínicos pumiliotoxinas e alcaloides indolizidínicos poli-hidroxilados como as 1-*deoxi*-castanosperminas, relacionados com a castanospermina, importante inibidor de glicosidases.²¹⁰

A estratégia para obtenção de **110** seria a utilização da reação de olefinação de Wittig ou HWE intramolecular como etapa chave, onde os álcoois **111** e **112**, derivados do ácido piroglutâmico seriam os intermediários chaves (Esquema 93).

Esquema 93: Estratégia para obtenção da enona cíclica **110**

3 Resultados e Discussão:

Iniciamos nossa investigação com a preparação da hidroxí-fosforana **111**, como demonstrado no Esquema 94. A alquilação do álcool protegido **114** com o cloreto **115**²¹¹ forneceu em uma única etapa a hidroxí-fosforana **111**, produto de alquilação e desproteção (Esquema 94).

Esquema 94: Preparação da hidroxí-fosforana **111**

A hidroxí-fosforana **111** foi caracterizada por RMN ^1H , pelo aparecimento dos sinais dos 15 hidrogênios aromáticos da fosforana, bem como pela ausência do grupo de proteção TBS. A análise por espectroscopia vibracional no IV mostrou também a banda em 3360 cm^{-1} , característica de hidroxilas alcoólicas.

A preparação do fosfonato **112** teve início com a alquilação do álcool protegido **114** com bromoacetato de etila, seguida da adição do ânion de lítio do metil-dimetil-fosfonato (DMMP) no grupo éster de **116** (Esquema 95). A incorporação do grupo fosfonato no produto de alquilação **117** foi caracterizado por espectroscopia de RMN ^1H , apresentando os dupletos

referentes aos seis hidrogênios das metoxilas, além da presença do metileno com deslocamento químico de 3.12 ppm e com constante de acoplamento $^2J_{\text{H,P}}$ de 22.4 Hz (Tabela 23, Figura 32).

Esquema 95: Preparação do hidroxi-fosfonato **112**

Tabela 23: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para **117** (200 MHz, CDCl_3).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	4.57 (1H, d); $J = 18.2$ Hz
b	4.10 (1H, d); $J = 18.2$ Hz
c,d	3.83 (3H, d); $J = 1.2$ Hz 3.77 (3H, d); $J = 1.2$ Hz
e	3.76 – 3.73 (1H, m)
f	3.68 (1H, dd); $J = 10.7, 3.5$ Hz
g	3.56 (1H, dd); $J = 10.7, 4.8$ Hz
h	3.12 (2H, dd); $J_{\text{H,P}} = 22.4, 1.8$ Hz
i	2.56 – 1.76 (4H, m)
j	0.88 (9H, s)
l	0.05 (6H, s)

Figura 32: RMN ^1H de **117** (200 MHz, CDCl_3)

O tratamento de **117** com ácido canforsulfônico em MeOH/DCM forneceu o hidroxifosfonato **112** 95% de rendimento. O álcool **112** foi caracterizado por espectroscopia de RMN ^1H , pela ausência do grupo TBS. O RMN ^1H do álcool **112** mostrou-se bastante complexo sendo portanto, caracterizado pelo seu derivado acetato (Tabela 24, Figura 33)

Tabela 24: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para **112** (200 MHz, CDCl_3).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a, b	4.57 (1H, d); $J = 18.5$ Hz 4.15 (1H, d); $J = 18.5$ Hz
c, d	4.30 (1H, d); $J = 11.4$ Hz 3.71 (1H, d); $J = 11.4$ Hz
e	4.03 – 3.93 (1H, m)
f, g	3.84 (3H, d); $J = 0.6$ Hz 3.78 (3H, d); $J = 0.6$ Hz
h	3.13 (2H, dd); $J_{\text{H,P}} = 22.6, 4.9$ Hz
i, j	2.54 – 2.40 (2H, m) 2.38 – 2.26 (1H, m) 2.01 – 1.82 (1H, m)
l	2.08 (3H, s)

Figura 33: RMN ^1H do hidroxi-fosfonato **112** (200 MHz, CDCl_3)

De posse do ílideo **111**, investigamos a etapa de oxidação/Wittig, processo bastante utilizado na versão intermolecular, os resultados estão sumarizados no Esquema 96.

Esquema 96: Tentativas de oxidação/olefinação de **111**.

Em todas as metodologias aplicadas o único produto isolado foi óxido de trifenilfosfina, não sendo observado nenhum produto de ciclicização. Resultado semelhante foi descrito por Majik e colaboradores, na síntese do alcaloide (*S*)-Pyrrolama A, onde apenas óxido de trifenilfosfina foi obtido no processo de oxidação/ciclicização do álcool **118** (Esquema 97)²¹²

Esquema 97: Tentativa de preparação da (S)-Pirrolama A

Uma vez não obtido sucesso com a reação de Wittig intramolecular, partimos para investigação da reação de HWE intramolecular.

Para aplicação desta metodologia é necessária a obtenção do aldeído **119**, intermediário chave no processo de ciclização. No entanto, foram realizadas inúmeras tentativas de oxidação do álcool **112** mas em nenhuma delas foi obtido sucesso na preparação do aldeído **119** (Esquema 98).

Esquema 98: Tentativas de preparação do aldeído

As tentativas de oxidação utilizando PCC, DMP, TPAP e IBX não conduziram ao aldeído desejado, sendo recuperado o material de partida.²¹³

Utilizando-se a metodologia de oxidação de Swern foi observada a degradação do material de partida, mesmo terminando a reação a baixas temperaturas (-40°C). Quando

utilizado o complexo $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ como oxidante foi isolado um produto bastante polar cuja análise por RMN^1H demonstrou não ser o correspondente aldeído. Acreditando que o problema pudesse ser atribuído ao metileno entre a carbonila e o fosfonato, decidimos investigar a oxidação do hidroxi-éster intermediário **120** precursor de **112** (Esquema 99).

*Esquema 99: Tentativa de oxidação do hidroxi-éster **120***

O tratamento de **116** em meio ácido resultou na desproteção do álcool e simultânea transesterificação do éster com o metanol utilizado como solvente, sendo obtido uma mistura inseparável na proporção de 6:1 dos ésteres metílico e etílico respectivamente, em 98% de rendimento.

Submetendo **120** à oxidação com o complexo $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ em DCM na presença de TEA a 0°C , foi obtido resultado semelhante, onde um produto polar foi isolado e que não correspondeu ao aldeído desejado.

Acreditamos que esses resultados podem ser atribuídos à acidez do metileno entre a carbonila e o nitrogênio. Contribui para esse raciocínio o fato de que na literatura não é descrito nenhum aldeído derivado do piroglutamato que possua esta característica.^{214–218}

Tendo em vista o insucesso na preparação do aldeído **119**, intermediário chave na etapa de ciclização, decidimos adaptar a estratégia inicialmente planejada. Nesta nova abordagem, a enona cíclica **122**, regioisomérica de **110**, seria o intermediário avançado na síntese dos alcaloides indolizidínicos.

A análise retrossintética desta nova abordagem está descrita no Esquema 100.

Esquema 100: Análise retrossintética para obtenção da enona cíclica **122**

A enona cíclica **122** seria obtida pela reação de HWE intramolecular do aldofosfonato **121**. O aldeído poderia ser preparado pela clivagem oxidativa da olefina **124** que por sua vez seria obtida através da adição do ânion de lítio do DMMP no éster **123**. Este éster pode ser preparado a partir do ácido piroglutâmico através de uma sequência de esterificação seguida de alquilação com haleto de alila.

Os resultados obtidos desta abordagem estão sumarizados no Esquema 101.

Esquema 101: Tentativa de preparação do fosfonoaldeído **127**

O tratamento do ácido piroglutâmico com cloreto de tionila em etanol forneceu o éster etílico correspondente (**125**) em 90% de rendimento. A alquilação com brometo de alila da amida de **125** forneceu **126** em 66% de rendimento. O fosfonato **128** foi obtido em 65% de rendimento após a adição do ânion de lítio do DMPP ao éster **126**.

O fosfonato **126** foi caracterizado por espectroscopia de RMN ^1H , onde é possível observar o padrão dos hidrogênios alílico, além do acoplamento característico dos prótons do metileno adjacente ao fosfonato com constante de acoplamento $^2J_{\text{H,P}}$ de 22.4 Hz (Tabela 25 e Figura 34).

Tabela 25: Valores de δH (ppm) e J (Hz) obtidos para **126** (500 MHz, CDCl_3).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	5.66 – 5.56 (1H, m)
b	5.12 – 5.03 (2H, m)
c	4.43 (1H, dd); $J = 9.3, 3.5$ Hz
d	4.29 (1H, ddd); $J = 15.3, 3.5, 1.5$ Hz
e	3.72 (3H, d); $J = 6.5$ Hz
f	3.70 (3H, d); $J = 6.5$ Hz
g	3.30 (1H, dd); $J = 15.3, 7.6$ Hz
h	3.15 (1H, dd); $J_{\text{H,P}} = 22.4, 14.0$ Hz
i	2.98 (1H, dd); $J_{\text{H,P}} = 22.4, 14.0$ Hz
j, l	2.34 – 2.20 (3H, m)
	1.97 – 1.89 (1H, m)

Figura 34: RMN ^1H do alil-fosfonato **126** (500 MHz, CDCl_3)

De posse da olefina **126** empregamos várias metodologias de clivagem oxidativa para a preparação do aldeído **127**; no entanto, com nenhum dos métodos empregados foi possível obter o aldeído desejado. Nas metodologias empregando OsO_4 foi observada a degradação do material de partida, enquanto utilizando-se $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante foi recuperado o material de partida.²¹⁹

Embora não havendo sucesso na etapa de clivagem oxidativa da olefina **126**, ressaltamos que ainda se faz necessária a investigação da reação de ozonólise para preparação do aldeído de interesse **127**.

Como as metodologias mais usuais para clivagem oxidativa não conduziram ao aldeído **127**, traçamos uma adaptação na estratégia, onde agora a amida **125** seria alquilada com o bromo-acetaldeídodietilacetal, seguida da adição do ânion de lítio do DMMP. O fosfonato resultante **130**, seria o precursor do aldeído **127** pela reação de desproteção do cetal. Os resultados desta nova estratégia encontram-se sumarizados no Esquema 102.

Esquema 102: Tentativa de preparação do aldeído **127** a partir da desproteção do cetal **130**

O fosfonato **130** foi caracterizado por espectroscopia de RMN ¹H, onde é possível identificar o padrão dos hidrogênios etílicos do cetal, além do acoplamento característico dos prótons do metileno adjacente ao fosfonato, com constante de acoplamento ²J_{H,P} de 22.4 Hz (Tabela 26 e Figura 35).

Grupo	δ (ppm), J (Hz)
a	4.71 (1H, dd); $J = 9.1, 3.9$ Hz
b	4.53 (1H, dd); $J = 6.1, 4.1$ Hz
c	3.85 (1H, dd); $J = 14.4, 4.1$ Hz
d	3.83 (2H, d); $J = 1.5$ Hz
e	3.80 (2H, d); $J = 1.5$ Hz
f,g	3.74 – 3.62 (2H, m)
	3.57 – 3.47 (2H, m)
h	3.16 (2H, dd); $J_{\text{H-P}} = 22.4, 2.6$ Hz
i	2.90 (1H, dd); $J = 14.4, 6.1$ Hz
j,l	2.45 – 2.27 (3H, m)
	2.08 – 1.98 (1H, m)
m	1.20 (6H, dt); $J = 8.1, 7.1$ Hz

Submetendo-se o aldeído obtido sem purificação as condições de HWE descritas por Roush,¹³⁶ não foi possível obter a enona cíclica alvo (**122**) desejada, sendo observada a decomposição do material de partida.

Embora não tenhamos tido sucesso na etapa de ciclização, destacamos que apenas um experimento de ciclização foi realizado, sendo necessária investigação mais profunda para realmente descartar a viabilidade da rota planejada.

4 Conclusão:

Desenvolvemos uma abordagem para construção do esqueleto indolizidínico onde a etapa chave era a reação de olefinação de Wittig e HWE. Os intermediários chave foram obtidos com sucesso, no entanto não logramos sucesso na etapa crítica de ciclização.

É necessário investigação mais profunda da abordagem alternativa para realmente confirmarmos a viabilidade da rota proposta.

2- Conclusão geral

O presente trabalho demonstrou três abordagens divergentes na preparação de alcaloides indolizidínicos, onde uma diversidade de substâncias foram preparadas através de estratégias sintéticas versáteis e em reduzido número de etapas, a partir de substâncias comercialmente e/ou de fácil acesso.

Estas estratégias além de possibilitarem a preparação dos produtos naturais, apresentam grande flexibilidade para a obtenção de análogos sintéticos a partir dos intermediários avançados sintetizados.

Parte experimental

Materiais e métodos

Para experimentos que necessitavam de atmosfera inerte foram utilizados argônio ou Nitrogênio como gás de atmosfera inerte. Vidrarias para reações em atmosfera inerte foram secas de duas maneiras: Sob alto-vácuo e aquecimento utilizando-se pistola de ar quente (ou maçarico) ou secas em estufa a 120 °C e resfriadas sob atmosfera inerte. THF, éter etílico, tolueno, metanol e benzeno, foram secos por refluxo/destilação com sódio metálico como agente dessecante. DCM, TEA, DIPA e benzilamina, foram secos por refluxo/destilação com CaH_2 . Todos os outros reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e usados sem prévia purificação, salvo indicação em contrário. O reagente diazometano foi preparado a partir do Diazald® (comercial ou preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura),²²¹ EtOH, éter etílico, água e KOH de acordo com procedimento descrito na literatura.²²² Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em equipamentos de 200, 300, 400, 500 e 600 MHz, com os valores de deslocamento químico reportados em partes por milhão (ppm), relativo ao TMS (0 ppm), ao resíduo de CHCl_3 ($\delta \text{H} = 7.27$), ao CDCl_3 ($\delta \text{C} = 77.0$), ao resíduo de C_6H_6 (7.2) e C_6D_6 (128.1), salvo indicação em contrário. Todas as constantes de acoplamento (J) estão reportadas em Hertz (Hz). Espectros de massas de baixa e de alta resolução, foram obtidos no modo positivo utilizando ionização por “*electrospray*” (ESI). Espectros no infravermelho foram obtidos utilizando espectrômetros FT-IV como filmes de amostras puras ou em pastilhas de KBr e são reportados como $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$. Os pontos de fusão estão reportados sem correção. Análises de CCD foram realizadas em folhas cromatográficas com sílica gel 60 F254 suportada em placa de alumínio (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi obtida utilizando-se os seguintes reveladores:

Ácido fosfomolíbdico 7% em etanol, lâmpada de UV (254 nm), com solução de permanganato de potássio em KOH aquoso e solução de nitrato cérico de amônia em H₂SO₄ aquoso. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash) utilizando sílica gel 230-400 “*mesh*”, Aldrich.

Preparação do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **23A**.

2,1 g (10,80 mmol) do ácido dietilfosfonoacético (**29**) foram pesadas em um balão de 50 mL, previamente flambado em alto-vácuo, seguido da adição de tolueno seco (3X 15,0 mL) para remoção azeotrópica da umidade. Após esse procedimento, foi acoplado um condensador de refluxo ao balão e em seguida o sistema foi mantido em atmosfera de argônio. Foram adicionados 27,0 mL de clorofórmio seco e o sistema foi resfriado a 0 °C, e mantido sob agitação magnética. 2,8 mL de cloreto de oxalila (32,40 mmol, 3 equiv) previamente destilado foi adicionado lentamente e o sistema foi aquecido a temperatura de refluxo sob agitação por 2 horas. Após este período o solvente e os voláteis foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo resultante foi solubilizado em 11,0 mL de THF seco, em seguida a solução de cloreto de ácido foi adicionada com canula sob uma solução gelada (0 °C) de diazometano 0.4 M recém-preparada (67,0 mL, 2,5 equiv) a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2h. Após este período o solvente foi removido no evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna flash (gradiente de 50% AcOEt/Hexano até 100% AcOEt ou 5% MeOH/Et₂O), fornecendo diazofosfonato **23A** (1,65 g, 70%) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (200 MHz,**

CDCl₃) δ 5.61 (s, 1H), 4.36 – 4.01 (m, 4H), 2.96 (d, $J_{\text{H-P}} = 21.7$ Hz, 2H), 1.35 (td, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 6H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 185.1 (d, $J = 3.8$ Hz), 62.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz), 56.6, 40.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 130.1$ Hz), 16.4 (d, $J = 6.1$ Hz); **FT-IR (puro, ν_{max} cm⁻¹)** 2108, 1633, 1359, 1249, 1045, 972; **EM-AR (ESI)** calculado para C₇H₁₃N₂NaO₄P [M+Na]⁺ 243.0511, encontrado 243.0515; **Rf** 0.27 (10% MeOH/EtOAc) ou **Rf** 0.25 (5% MeOH/Et₂O).

Dados de caracterização do difenil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.00 (m, 10H), 5.68 (s, 1H), 3.25 (d, $J_{\text{H-P}} = 21.9$ Hz, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** 183.7, 149.9, 130.0, 125.8, 120.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz), 57.2, 39.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 132.3$ Hz); **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹)** 2970, 2920, 2110, 1636, 1591, 1491, 1362, 1279, 1213, 1188, 1163, 1026, 945, 806, 768, 690, 617; **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₅H₁₄N₂O₄P [M+H]⁺ 317.06857, encontrado 317.06711; **Rf** 0.53 (10% MeOH/EtOAc) ou **Rf** 0.42 (5% MeOH/Et₂O).

Procedimento geral para reação de HWE. Preparação da (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **34.**

A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral) (19,0 mg, 0,49mmol, 2,2 equiv) em THF seco (0,75 mL), sob atmosfera de argônio a 0°C, foi adicionada uma solução 0.3 M do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **23A** (99,0 mg, 0,45 mmol, 2,0 equiv) em THF seco. Após 15 minutos de agitação a 0°C o sistema foi resfriado a -78 °C, e então foi adicionada lentamente uma solução 2 M de benzaldeído previamente destilado (24,0 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv). Após 1h, o banho refrigerante de -78 °C foi trocado por outro de água e gelo a reação permaneceu sob agitação nesta temperatura por mais 1h.^[o] Em seguida foram adicionados 15,0 mL de solução saturada de NH₄Cl e a fase aquosa foi extraída com DCM (3X 10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (12% AcOEt/Hexano) forneceu a diazocetona **34** em 91% de rendimento como um sólido amarelo (21,0 mg, 0,20 mmol). **RMN ¹H (200 MHz, C₆D₆)** δ 7.76 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 6.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)** δ 184.2, 140.7, 134.3, 130.3, 128.9, 128.2, 123.6, 56.1 **FT-IR (KBr, ν_{max} cm⁻¹):** 3070, 2098, 1637, 1583, 1448, 1369, 1149, 973, 757. **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₀H₉N₂O [M+H]⁺: 173.0715 encontrado: 173.0712. p.f.: 63-66°C. **R_f** 0.30 (25% EtOAc/hexano).

[o] Alternativamente para aldeídos com centros epimerizáveis a temperatura é elevada gradualmente até -30 °C quando é adicionado a solução de cloreto de amônio saturada.

Dados de caracterização da (*E*)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona 36.

RMN ^1H (200 MHz, C_6D_6) δ 7.7 (d, J = 15.9, 1H), 7.10 (d, J = 8.9, 1H), 6.6 (d, J = 8.9, 1H), 6.2 (d, J = 15.9, 1H), 4.4 (s, 1H), 3.2 (s, 3H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 183.1, 161.7, 140.1, 130.1, 122.1, 114.5, 58.8, 54.5; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3062, 2090, 1643, 1587, 1512, 1421, 1367, 1551, 1172, 1093, 977, 827; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.0821 encontrado: 203.0818, **p.f.:** 128-129°C; **Rf:** 0.20 (30% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona 38.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (td, J = 2.2, 8.9 Hz, 1 H), 7.68 (td, J = 2.2, 8.9 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 15.6, 1H), 6.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 183.1, 140.7, 137.7, 128.7, 127.3, 124.2, 57.1; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3101, 2102, 1645, 1602, 1587, 1512, 1365, 1340, 1415; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.0566 encontrado: 218.0560; **p.f.:** 135-137 °C; **Rf:** 0.12 (30% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (*E*)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona 37.

RMN ^1H (200 MHz, C_6D_6) δ : 7.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.97 (td, $J = 2.2, 8.9$ Hz, 2 H), 6.80 (td, $J = 1.9, 8.9$ Hz, 2 H), 6.03 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 183.9, 139.4, 133.1, 129.5, 129.3, 127.4, 124.1, 56.6; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3068, 2100, 1637, 1577, 1490, 1373, 1089, 821; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 207.0325 encontrado: 207.0328; **p.f.**: 110-112°C; **Rf**: 0.25 (30% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (*E*)-1-diazo-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona 39.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.50 -7.70 (m, 1H), 7.40 (d, $J= 15.6$, 1H), 6.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.5 (d, $J= 15.6$, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.4 (s, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 183.8, 151.1, 144.6, 127.1, 121.0, 115.6, 112.4, 56.4; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3099, 2106, 1645, 1583, 1552, 1477, 1371,1261, 1151, 1099, 1000, 825; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 163.0508 encontrado: 163.0508; **p.f.**: 66-68°C; **Rf**: 0.27 (30% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (E)-1-diazohept-3-en-2-ona 41.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (td, $J = 7.0, 15.3$ Hz, 1 H), 5.99 (ddd, $J = 1.6, 2.9, 15.3$ Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 2.18 (dq, $J = 1.6, 7.0$ Hz, 2 H), 1.48 (sxt, $J = 7.2$, 2H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 184.9, 145.2, 127.3, 55.0, 34.3, 21.4, 13.7; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1}):** 2956, 2927, 2102, 1652, 1367; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 139.0871 encontrado: 139.0878; **Rf:** 0,25 (20% AcOEt/Hexano).

Dados de caracterização da (E)-1-diazo-5-metilhex-3-en-2-ona 42.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (dd, $J = 6.7, 15.6$ Hz, 1 H), 5.93 (dd, $J = 1.3, 15.6$ Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 2.54 – 2.37 (m, 1 H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 185.1, 151.3, 124.4, 54.9, 30.9, 21.3; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1}):** 2964, 2098, 1655, 1603, 1369, 1148, 979; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 139.0871 encontrado: 139.0870; **Rf:** 0.20 (20% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (*E*)-terc-butil 5-diazo-4-oxopent-2-enilcarbamato 40.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros): 6.76 (td, *J* = 5.1, 15.6 Hz, 1 H), 6.10 (d, *J* = 15.6 Hz, 4 H), 5.35 (s, 1H), 4.88 - 4.56 (m, 1 H), 3.92 (t, *J* = 4.6 Hz, 2 H); 1.46 (s, 9H);

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 155.6, 140.6, 126.9, 79.9, 55.6, 41.4,

28.3; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹):** 3338, 2975, 2931, 2106, 1695, 1658, 1604, 1551, 1367, 1168;

EM-AR (ESI) calculado para C₁₀H₁₅N₃O₃ [M+H]⁺: 226.1192 encontrado: 226.1196; **Rf:** 0.17 (40% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (*S*, *E*)-1-diazo-4-(1-tosilpirrolidin-2-il)but-3-en-2-ona 44.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.70

(dd, *J* = 5.2, 15.1 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 1.3, 15.1 Hz, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 4.42 - 4.25 (m, 1H),

3.56 - 3.38 (m, 1 H), 3.32 - 3.14 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.86 - 1.57 (m, 4 H); **RMN ¹³C (50**

MHz, CDCl₃) δ 184.2, 143.7, 143.4, 134.6, 129.8, 129.8, 127.5, 60.3, 56.0, 48.8, 31.8, 23.8,

21.5; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹):** 3095, 2972, 2923, 2871, 2102, 1658, 1606, 1448, 1346, 1159,

1091, 979, 817, 665, 586; **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₅H₁₇N₃O₃S [M+H]⁺: 320.1069

encontrado: 320.1071; $[\alpha]_D^{25} = -163.4$ (*c* 2.10 CHCl₃); **Rf**: 0.12 (40% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização do (*S*, *E*)-terc-butil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 43.

RMN ¹H (200 MHz, C₆D₆) δ (mistura de rotâmeros): 6.10-6.95 (m, 2,4 H); 5.63-6.05 (m, 0.3 H); 4,90-5.23 (m, 0.3 H); 4.34 (s, 1H); 3.81-4.18 (m, 1H); 2.76-3.16 (m, 3H); 1.40 (m, 9H); **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)** δ (mistura de rotâmeros) 154.5, 131.0, 128.9, 81.5, 79.7, 69.2, 68.3, 63.4, 58.0, 55.8, 48.3, 46.5, 38.9, 31.9, 29.05, 28.5, 24.1, 23.9, 23.1; **FT-IR (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)**: 3382, 2973, 2931, 2879, 2100, 1693, 1604, 1396, 1253, 1166, 1120, 975, 756; **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₃H₁₉N₃O₃ [M+H]⁺: 266.1505 encontrado: 266.1508; $[\alpha]_D^{25} = -74.6$ (*c* 1.90, CHCl₃); **Rf**: 0.20 (40% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização da (E)-4-diazo-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona 46.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.42 – 8.18 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 181.7, 145.8, 140.2, 128.9, 126.7, 124.1, 122.8, 67.6; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3390, 2082, 1637, 1600, 1517, 1344, 1107, 840, 752, 729; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.0835 encontrado: 369.0834; **p.f.:** 86-88 $^\circ\text{C}$; **Rf:** 0.10 (30% EtOAc/Hexano).

Preparação da 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona 49.

Benzilamina (473,0 mg, 4,41 mmol, 10 equiv) e DBU (20,0 mg, 0,13 mmol, 0,3 equiv) foi adicionado a uma solução da α -diazocetona **34** (76,0 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv) em THF seco (4,4 mL) e a solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (25% AcOEt/Hexano) forneceu o aduto de Michael **49** como um óleo amarelo em 73% de rendimento (90,0 mg, 0,32 mmol). **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 7.37-7.21 (m, 10H), 5.12 (s, 1H), 4.14 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1 H), 3.64 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H),

2.78-2.54 (m, 2H), 2.30 (bs, 1H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 193.0, 142.6, 140.1, 130.1, 129.7, 128.5, 127.1, 125.6, 60.4, 51.4, 48.6; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3082, 3026, 2926, 2103, 1635, 1608, 1492, 1452, 1363, 1141, 1027, 736, 699; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1372 encontrado: 279.1370; **Rf:** 0.25 (50% EtOAc/Hexano).

Preparação do terc-butil 2-(benzilamino)-5-diazo-4-oxopentilcarbamato **48.**

Benzilamina (39,0 mg, 0,36 mmol, 2,0 equiv) foi adicionada a uma solução da α -diazocetona **51** (40,0 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv) em THF seco (1,5 mL) e a solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 48 h. Em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (25% AcOEt/Hexano) forneceu o aduto de Michael **48** como um óleo amarelo em 53% de rendimento (32,0 mg, 0,18 mmol).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.16 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 3.36 – 3.05 (m, 3H), 2.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 193.4, 156.3, 140.0, 128.5, 128.1, 127.1, 55.1, 54.4, 51.2, 43.0, 28.4; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1}):** 3458, 2100, 1649, 1608, 1596, 1512, 1357, 1338, 1139, 1103, 991, 840, 723, 491; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.1927 encontrado: 333.1928; **p.f.:** 143-145°C; **Rf:** 0.22 (40% EtOAc/Hexano).

Procedimento geral para reação de inserção N-H, preparação da 1-benzil-5-fenilpyrrolidin-3-ona **50.**

Uma solução do aduto de Michael **49** (27,0 mg, 0,08 mmol) em DCM (1,0 mL) foi adicionada sobre uma solução de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1,7 mg, 0,004 mmol) em DCM (1,3 mL) a 0 °C. A temperatura foi elevada a 25 °C e o sistema foi mantido sob agitação por 2 h. Após este período o solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (20% AcOEt/Hexano) forneceu a cetona **50** como um óleo incolor em 51% de rendimento (12,6 mg, 0,04 mmol). **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 – 7.22 (m, 6H), 3.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 18.2, 10.7$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 212.5, 141.0, 138.0, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 127.4, 66.9, 61.7, 57.7, 48.2; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1})**: 3058, 3026, 2792, 1757, 1494, 1454, 1363, 1286, 1197, 1135, 757, 700; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251.1310 encontrado: 251.1306; **Rf**: 0.62 (50% EtOAc/Hexano).

Dados de caracterização do terc-butil (1-benzil-4-oxopirrolidin-2-il)metilcarbamato 47.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.12 (m, 5H), 4.96 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.70 – 3.47 (m, 1H), 3.46 – 3.23 (m, 3H), 3.23 – 3.01 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.54 – 2.25 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ** 212.2, 156.3, 137.4, 128.6, 127.6, 79.7, 61.8, 60.6, 57.5, 40.5, 39.8, 28.4; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1}):** 3363, 2975, 2929, 1755, 1710, 1515, 1454, 1365, 1249, 1168, 742, 700; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.1865 encontrado: 305.1872; **Rf** 0.37 (40% EtOAc/Hexano).

Preparação do (S, E)-benzil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 55.

A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral) (126,0 mg, 3,30 mmol, 2,2 equiv) em THF seco (3,0 mL), sob atmosfera de argônio a 0°C , foi adicionada uma solução 0.3 M do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **23A** (660,0 mg, 3,00 mmol, 2,0 equiv) em THF seco. Após 15 minutos de agitação a 0°C o sistema foi resfriado a -78°C , a então foi adicionada lentamente uma solução 2 M de (S)-prolinal (**56**) (350,0 mg, 1,50 mmol, 1,0 equiv). Após 1h, deixou-se a

temperatura elevar-se até -30°C , então foi adicionada solução saturada de NH_4Cl (25,0 mL), a fase aquosa foi extraída com DCM (3X 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (30% AcOEt/Hexano) forneceu a diazocetona **55** em 70% de rendimento como um óleo amarelo (313,0 mg, 1,05 mmol). **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 7.50 – 7.27 (m, 5H), 6.69 (dd, 1H, $J = 15.3, 5.8$ Hz), 5.93 (dd, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.32 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.70 – 4.36 (m, 1H), 3.74 – 3.32 (m, 2H), 2.03 – 1.69 (m, 4H); **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 184.2, 154.7, 143.7, 143.1, 128.4, 127.9, 126.2, 122.8, 66.8, 58.1, 57.7, 55.8, 46.7, 46.4, 31.6, 30.9, 23.6, 22.7; **FT-IR (puro, ν_{max} cm^{-1})**: 3085, 2973, 2879, 2102, 1701, 1656, 1606, 1448, 1413, 1357, 1186, 1107; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.1168 encontrado: 322.1168; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -93.3$ (c 2.25 CH_2Cl_2); **Rf**: 0.15 (40% EtOAc/Hexano).

Preparação do (S,E)-benzil 2-(4-metoxi-4-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico **54**

via rearranjo de Wolff térmico, catalizado por sais de prata.

Uma solução da α -diazocetona **55** em metanol seco (0,1 M) foi aquecida a 50°C . Em seguida, uma solução do sal de prata (30-50 mol%) em TEA (5 equiv) foi adicionada lentamente a solução de **55** aquecida (uma gota a cada vez que a evolução de nitrogênio cessava). Após

completo consumo do material de partida (monitorado por TLC), o solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (15% AcOEt/Hexanes) forneceu o éster **54** como um óleo incolor.

via rearranjo de Wolff fotoquímico.

Uma solução da α -diazocetona **55** (269,0 mg, 0,90 mmol) em metanol seco (3,0 mL), em uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho ótico, foi irradiada com uma lâmpada branca Osram 150 Xenon por 4 h sob agitação magnética (foi observada a evolução de N_2). Em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório, fornecendo o éster **54** como um óleo transparente em 97% de rendimento (272,0 mg, 0,87 mmol) sem necessidade de purificação.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (mistura de rotâmeros) 7.30 (bs, 5H), 5.79 – 5.44 (m, 1H), 5.18 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 5.08 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.16 – 2.96 (m, 2H), 2.08 – 1.68 (m, 4H); **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ** (mistura de rotâmeros) 172.1, 154.8, 134.0, 134.3, 134.0, 128.4, 127.8, 122.8, 122.0, 66.6, 58.3, 51.8, 46.6, 46.4, 37.3, 32.2, 31.3, 23.5, 22.8; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})**: 2954, 2927, 1737, 1701, 1452, 1411, 1353, 1270, 1189, 1170; **EM-AR (ESI)** calculado para $C_{17}H_{21}NNaO_4$ $[M+Na]^+$: 326.1368 encontrado: 326.1360; $[\alpha]_D^{25}$ -30.0 (c 4.0 CH_2Cl_2); **Rf**: 0.4 (40% EtOAc/Hexano).

Preparação da (R)-hexahidroindolizin-5(1H)-ona **8.**

A uma solução do éster **54** (200,0 mg, 0,66 mmol) em MeOH (8.5 mL) foram adicionados 140,0 mg de 10% Pd/C (0.13 mmol, 0.2 equiv), seguido de 0.72 mL de TEA (3,30 mmol, 5,0 equiv). Em seguida, a reação foi mantida sob agitação magnética sob atmosfera de H₂ por 48 h, então a solução foi filtrada em CELITE. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (2% MeOH/CH₂Cl₂) forneceu a lactama **8** em 92% de rendimento como um óleo transparente (85,0 mg, 0,61 mmol). NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 – 3.53 (m, 1H), 3.51 – 3.30 (m, 2H), 2.49 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 1.86 (m, 3H), 1.83 – 1.60 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 1H), 1.33 – 1.19 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 59.3, 44.8, 33.5, 30.9, 29.0, 22.0, 21.1; FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹): 2945, 2879, 1621, 1467, 1413, 1371, 1328, 1070, 1016, 956; EM-AR (ESI) calculado para C₈H₁₈NO [M+Na]⁺: 162.0895 encontrado: 162.0885; [α]_D²⁵ -6.7 (c 1.0, CH₂Cl₂); Lit [α]_D -6.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); Rf: 0,32 (5% MeOH/DCM).

Preparação da (-)-Indolizidina 167B.

A lactama **8** (41,0 mg, 0,29 mmol) foi dissolvida em THF seco (5,0 mL) e a solução foi resfriada a 0 °C. Uma solução de cloreto de *n*-propilmagnésio (0,74 mL de uma solução 2,0 M em Et₂O, 1,47 mmol, 5 equiv) foi adicionada; em seguida o banho de gelo foi removido. Após 12 h de agitação a temperatura ambiente a solução foi resfriada a 0 °C e foi adicionado ácido acético (3,0 mL) seguido da adição de NaBH₄ (22,0 mg, 0,59 mmol, 2 equiv). Em seguida a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 h. Et₂O (15,0 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com solução 10% de NaOH (20 mL). A fase aquosa básica foi extraída com Et₂O (3 x 10 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl, secas com MgSO₄ e concentradas em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (2% MeOH/CH₂Cl₂) forneceu a indolizidina 167B em 42% de rendimento como um óleo volátil levemente amarelado (20,0 mg, 0,12 mmol). **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)** δ 3.26 (td, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.69 (m, 6H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.34 – 1.09 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)** δ 65.2, 63.9, 51.7, 37.0, 31.1, 31.0, 30.7, 24.8, 20.5, 19.2, 14.7; **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)** δ (cloridrato) 68.4, 65.5, 50.6, 33.5, 28.6, 27.7, 27.1, 23.2, 19.5, 18.9, 13.7; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹):** 2879, 2358, 1621, 1467, 1413, 1371,

1328, 1070, 1016, 956; EM-AR (ESI) calculado para $C_{11}H_{22}N$ $[M+H]^+$: 168.1752

encontrado: 168.1746; $[\alpha]_D^{25}$ -98 (c 1.0, DCM); **Rf**: 0,32 (5% MeOH/ CH_2Cl_2);

Preparação da (-)-indolizidina 209 D

A lactama **8** (40,0 mg, 0,29 mmol) foi dissolvida em THF seco (5,0 mL) e a solução foi resfriada a 0 °C. Uma solução de brometo de *n*-hexilmagnésio (0,57 mL de uma solução 2,0 M em Et_2O , 1,14 mmol, 4 equiv) foi adicionada; em seguida o banho de gelo foi removido. Após 12 h de agitação a temperatura ambiente a solução foi resfriada a 0 °C e foi adicionado ácido acético (3,0 mL) seguido da adição de $NaBH_4$ (22,0 mg, 0,57 mmol, 2 equiv). Em seguida a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 h. Et_2O (15,0 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com solução 10% de NaOH (20 mL). A fase aquosa básica foi extraída com Et_2O (3 x 10 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl secas com $MgSO_4$ e concentradas em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (2% MeOH/ CH_2Cl_2) forneceu a indolizidina 167B em 37% de rendimento como um óleo volátil levemente amarelado (24,0 mg, 0,11 mmol). **RMN ^{13}C (50 MHz) δ** 66.49, 64.69, 53.55, 50.89, 33.23, 31.83, 29.66, 29.44, 25.90, 24.00, 22.69, 20.03, 14.18; **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ** (cloridrato) 68.3, 65.8, 50.4, 31.5,

31.5, 28.9, 28.5, 27.8, 27.1, 25.6, 23.2, 22.4, 19.4, 14.0; **FT-IV (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)**: 2965, 2930, 2856, 2779, 1466, 1381, 1331, 1225, 1178, 1130, 1059; **EM-AR (ESI)** calculado para C₈H₁₈NO [M+Na]⁺: 162.0895 encontrado: 162.0885; [α]_D²⁵ -6.7 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); Lit [α]_D -6.6 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); **Rf**: 0,32 (5% MeOH/DCM).

Preparação do (S)-benzil 2-((R,E)-1-hidroxi-4-metoxi-4-oxobut-2-enil)pirrolidina-1-carboxílico 58.

A uma solução da olefina **54** (310,0, 1,0 mmol) em 17 mL de DCM seco sob agitação magnética foram adicionadas 453,0 mg (1,8 mmol, 1,8 equiv) de *m*-CPBA. A mistura foi mantida sob agitação por 10 h. Após este período a solução foi resfriada a 0 °C, e 760,0 mg (5,00 mmol, 5 equiv) de DBU foram cuidadosamente adicionadas. Após a adição, deixou-se a mistura chegar lentamente a temperatura ambiente e permaneceu sob agitação magnética nesta temperatura por 4 h. Após este período, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (40% AcOEt/hexano) forneceu o álcool alílico **58** (dr= 4:1) em 67% de rendimento como um óleo incolor (214,0 mg, 0,67 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** (mistura de diastereoisômeros) ppm 7.38–7.31 (m, 5H), 6.91 (dd, *J* = 15.47, 5.20 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 15.47 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.02 (bs, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65–3.56 (m, 1H), 3.44–3.38 (m, 1H), 2.02–1.72

(m, 4H); **RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3)** δ (mistura de diastereoisômeros) 166.8, 157.1, 146.0, 136.3, 128.5, 128.1, 127.8, 122.2, 73.6, 67.4, 63.0, 51.6, 47.9, 27.9, 24.1; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})** 3425, 2952, 2883, 1722, 1701, 1419, 1089, 611; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}^{17}\text{H}^{22}\text{NO}^5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 320.14925, encontrado 320.14914; **Rf** 0.35 (50% EtOAc/hexano)

Preparação da (8*R*)-8-hidroxihexahidroindolizin-5(1*H*)-ona **59.**

A uma solução dos esteres **58A** e **58B** (374,0 mg, 1,20 mmol) em MeOH (150 mL) foram adicionadas 249,0 mg de 10% Pd/C (0,23 mmol, 0,2 equiv). Em seguida, a reação foi mantida sob agitação sob atmosfera de H_2 por 16 h e então a suspensão foi filtrada em CELITE. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (10% MeOH/EtOAc) fornecendo a lactama **59** (dr= 4:1) em 76 % de rendimento como um óleo incolor (138,0 mg, 0,89 mmol). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 3.64 – 3.40 (m, 3H), 3.34 – 3.24 (m, 1H), 2.95 (bs, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.55 (tdd, J = 12.0, 10.7, 7.3 Hz, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 168.61, 71.44, 64.14, 45.76, 31.88, 30.47, 30.27, 22.42; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})**: 3360, 2945, 2877, 1614, 1467, 1415, 1321, 1415, 1338, 1321, 1267, 1224, 1142, 1089, 993, 964, 842, 771; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 156.10191, encontrado 156.10194; **Rf** 0.20 (10% MeOH/EtOAc).

Preparação do (S)-benzyl 2-((2S,3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 63.

A uma solução do álcoois alílicos **58a** e **58b** (140,0 mg, 0,45 mmol) em 15 mL de 4:1 acetona/H₂O foram adicionadas sucessivamente NMO (205,0 mg, 1,75 mmol, 4,0 equiv), e OsO₄(0,15 M in H₂O, 0,22 mL, 0,03 mmol). A solução permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 6 h. Após este período foi adicionado Na₂SO₃ (800,0 mg), e a mistura foi vertida em uma solução saturada de NaCl e extraída com AcOEt (4×15 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (5% MeOH/DCM) forneceu as lactonas **63a** e **63b** em 71% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica (dr =4:1) (102,7 mg, 0,32 mmol). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ (mistura de diastereoisômeros) 7.43–7.29 (m, 5H), 5.22–5.04 (m, 2H), 5.02–4.61 (2bs, 1H), 4.58–4.43 (m, 1H), 4.41–4.27 (m, 2H), 4.27–4.13 (m, 1H), 3.58–3.38 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.22–1.76 (m, 4H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ (mistura de diastereoisômeros) 173.7, 156.1, 136.2, 128.5, 128.1, 127.8, 79.9, 74.1, 67.7, 67.4, 58.7, 47.1, 26.3, 23.8; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹)** 3407, 2952, 2885, 1793, 1672, 1423, 1118; **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₆H₁₉NNaO₆ [M + Na]⁺ 344.1105, encontrado 344.1099; **Rf** 0.50 (10% MeOH/DCM).

Preparação da (6*R*,7*S*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-trihidroxihexahidroindolizin-5(1*H*)-ona **64.**

A uma solução das lactonas **63a** e **63b** (40,0 mg, 0,12 mmol) em MeOH (13 mL) foi adicionado 10% Pd/C (25,0 mg, 0,02 mmol, 0,2 equiv). Em seguida, a reação foi mantida sob agitação magnética sob atmosfera de argônio por 16 h e a suspensão foi filtrada em filtro de papel. O solvente foi removido em evaporador rotatório e os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna flash (15% MeOH/DCM) fornecendo a lactama **64** pura em 73 % de rendimento (15,0 mg, 0,09 mmol). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16.4$ (c 9.0, MeOH); **RMN ^1H (400 MHz, MeOD)** δ 3.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 8.99, 2.73 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 10.00, 4.70 Hz, 1H), 3.57–3.37 (m, 2H), 2.34–2.26 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.92–1.78 (m, 1H), 1.66–1.54 (m, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD)** δ 170.4, 74.4, 73.8, 71.3, 59.4, 46.7, 32.3, 23.3; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})** 3390, 2925, 1625, 1471, 1083; **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4[\text{M} + \text{H}]^+$ 188.09173, encontrado 188.09208; **Rf** 0.30 (15% MeOH/DCM).

Preparação da (6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Octahydroindolizine-6,7,8-triol (1- Deoxi - 8,8a - diepicastanospermina).

Uma solução da lactama **64** (15,0 mg 0,08 mmol) em THF seco (1,5 mL) a 0°C foi adicionada lentamente $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ em tolueno (0,70 mL, 2 M, 16 equiv). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 0°C por 30 min e então a temperatura ambiente por 16 h. Após este período, a reação foi resfriada a 0 °C e etanol (4 mL) foi adicionado lentamente. O solvente foi removido em evaporador rotatório e ao resíduo foi adicionado etanol 95% (8 mL), e então a mistura foi refluxada por 24 h. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e tratada com HCl (12 gotas). O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo sólido resultante foi dissolvido em H_2O (15 mL). A solução foi concentrada em evaporador rotatório e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de troca iônica (Dowex 50×2–400 resina de troca iônica, 200–400 *mesh*) eluída com H_2O e em seguida com solução a 5% de NH_4OH . As frações combinadas foram concentradas em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL), seco, filtrado e concentrado, fornecendo o triol em 70% de rendimento (9,0 mg, 0,05 mmol). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15.2$ (*c* 1.45, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -14.5$ (*c* 7.0, MeOH); **RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)** δ 4.00–3.96 (m, H), 3.89 (t, *J*= 3.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*= 10.2, 2.8 Hz, 1H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.28–3.00 (m, 3H), 2.99–2.88 (m, 1H), 2.34–2.21 (m, 1H), 2.09–1.95 (m, 2H), 1.88–1.69 (m, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD)** δ 71.4, 70.5, 69.9, 64.7, 54.5, 53.4, 27.6, 20.8; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})** 3377, 2941, 2923, 1571, 1436, 1108;

EM-AR (ESI) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 174.11247, encontrado 174.11251; **Rf** 0.38 (50% MeOH/ CHCl_3).

Procedimento para preparação de solução de SmI_2 a partir de Sm e $(\text{CH}_2)_2\text{I}_2$ ²²³

1,4g de Sm (9,31 mmol, 1,38 eqv) foram adicionadas a um balão sob atmosfera de N_2 . Após agitação por 15 minutos sob atmosfera de N_2 , 1,9 g de $(\text{CH}_2)_2\text{I}_2$ recristalizado (6,7 mmol, 1,00 equiv) foram adicionadas ao balão e a atmosfera foi trocada por N_2 . Em seguida 55 mL de THF seco (previamente desgaseificado) foi adicionado. O balão foi envolto com papel laminado e mantido sob vigorosa agitação por 12 h a temperatura ambiente. Após este período foi obtida uma solução azul escura de SmI_2 (0,09 M – 0,1 M).

Procedimento geral para o acoplamento mediado por SmI₂ com aldeídos. Preparação do (S)-benzil 2-((S)-5-oxotetrahidrofuran-2-il) pirrolidina-1-carboxílico **76**

Em um balão previamente seco e sob atmosfera de N₂ foi adicionado o aldeído **56** (56,0 mg, 0,24 mmol), acrilato de metila (206,0 mg, 2,4 mmol, 10 equiv), H₂O (22,0 mg, 1,2 mmol, 5 equiv) e THF seco (previamente degaseificado) (2,4 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e 2,5 equivalentes de uma solução recém-preparada e previamente titulada de SmI₂ foi adicionada com um adicionador automático com o fluxo de 49 mL/h. Após o término da adição, a temperatura da solução foi deixada lentamente subir a temperatura ambiente e permaneceu sob agitação magnética nesta temperatura por 12-16 h. Após este período, foi adicionada solução 0,5 M de HCl (10 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída 3 vezes com Et₂O e 3 vezes com DCM. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ e concentradas em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (30% EtOAc/Hex), forneceu a lactona **76**, em 75% de rendimento (52,0 mg, 0,18 mmol). $[\alpha]_D^{26}$ -57.3 (*c* 6.16, CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 7.47 – 7.14 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.86 – 4.45 (m, 1H), 4.30 – 3.89 (m, 1H), 3.73 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.21 (m, 1H), 2.57 – 1.61 (m, 8H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 177.1, 173.0, 156.3, 155.4, 136.6, 128.5, 128.1, 127.8, 83.7, 82.7, 81.7, 67.1, 59.4, 51.6, 47.5, 28.5, 28.3, 28.1, 24.9, 24.3; **FT-IR** (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹) 2973, 2887, 1776, 1689, 1455, 1391, 1365, 1167, 1116, 1030, 915; **EM-AR** (ESI) calculado para C₁₆H₂₀NO₄ [M+H]⁺, 290.13923,

encontrado 290.14095; **Rf**: 0.27 (50% EtOAc/hexano).

Dados de caracterização do (S)-terc-butil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidine-1-carboxílico 75.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -66.0 (*c* 1.06, CHCl_3), lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -72.7(*c* 3.20, CHCl_3 mistura de rotâmeros); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.89 – 4.46 (m, 1H), 4.26 – 3.84 (m, 1H), 3.74 – 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.15 (m, 1H), 2.64 – 2.29 (m, 2H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.69 (m, 3H), 1.44 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 177.4, 176.8, 156.0, 125.6, 89.4, 86.7, 83.4, 81.9, 80.8, 79.9, 62.7, 59.5, 58.8, 47.8, 47.0, 40.6, 33.0, 30.4, 28.7, 28.4, 25.6, 25.1, 24.3, 21.1; **FT-IV** (puro, ν_{max} cm^{-1}) 2972, 2886, 1773, 1686, 1455, 1386, 1455, 1386, 1252, 1163, 1109, 1028, 915; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 256.15488, encontrado 256.15555; **Rf**: 0.34 (50% EtOAc/hexano).

Dados de caracterização do (+/-)-benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)piperidine-1-carboxylate 79

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7.45 – 7.19 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.74 (dd, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 4.46 – 3.99 (m, 2H), 3.78 – 3.55 (m, 1H), 2.94 (t, *J* = 12.6 Hz,

1H), 2.38 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.32 (m, 7H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 176.5, 153.3, 142.1, 135.9, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 124.6, 123.6, 116.2, 115.9, 79.0, 67.9, 59.8, 53.5, 51.8, 29.4, 28.3, 22.5; **FT-IV** (puro, cm^{-1}) 2938, 2863, 1772, 1688, 1497, 1422, 1354, 1320, 1256, 1154, 1091, 1036, 920, 734, 697; **EM-AR** (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 326,1363, encontrado 326,1364; **Rf**: 0.11 (40% EtOAc/hexano).

Dados de caracterização do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)indolino-1-carboxílico 81 (isômero majoritário)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7.53 – 7.29 (m, 5H), 7.23 – 7.05 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.38 – 5.15 (m, 2H), 5.00 – 4.69 (m, 2H), 3.79 – 3.48 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 16.8, 9.7$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 2H), 2.09 (dt, $J = 20.4, 6.9$ Hz, 1H), 1.97 – 1.65 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 176.5, 153.3, 142.1, 135.9, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 124.6, 123.6, 115.9, 79.0, 67.9, 59.8, 53.5, 51.8, 29.4, 28.3, 22.5; **FT-IV** (neat, ν_{max} cm^{-1}) 3034, 2951, 1775, 1701, 1600, 1483, 1403, 1318, 1273, 1162, 1135, 1028, 909, 734, 698, 644, 622; **EM-AR** (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 360.1207, encontrado 360.1211; **Rf**: 0.36 (40% EtOAc/hexano).

Dados de caracterização do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)indoline-1-carboxílico (isômero minoritário)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 16.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.64 – 2.38 (m, 2H), 2.36 – 1.88 (m, 3H); **^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ** (mistura de rotâmeros) 176.7, 141.7, 135.8, 129.9, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 125.1, 123.8, 116.3, 80.4, 77.7, 68.1, 61.5, 51.7, 33.8, 33.3, 28.5, 24.7, 24.4, 24.3; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})** 3032, 2955, 1777, 1701, 1600, 1484, 1405, 1320, 1275, 1162, 1135, 1020, 909, 749; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 360.1207, encontrado 360.119; **Rf**: 0.28 (40% EtOAc/hexano).

Dados de caracterização do benzil (5-oxotetrahidrofuran-2-il)metilcarbamato 83

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mistura de rotâmeros) 7.33 (s, 5H), 5.37 (bs, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.75 – 4.52 (m, 1H), 3.74 – 3.50 (m, 1H), 3.31 (dt, $J = 14.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 9.4, 6.7$ Hz, 2H), 2.25 (dt, $J = 20.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H); **RMN ^{13}C (100 MHz,**

CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 176.9, 156.7, 136.3, 128.6, 128.3, 128.1, 79.5, 67.0, 44.5, 28.6, 24.5; **FT-IV (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)** 3335, 2953, 1773, 1714, 1531, 1454, 1247, 1186, 1162, 1094, 1058, 916, 698; **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₃ H₁₅ N O₄ Na [M+Na]⁺, 272.0894 encontrado 272.0896; **Rf**: 0.27 (50% EtOAc/hexano).

Dados de caracterização do benzil (S)-1-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)-2-feniletilcarbamato 85

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.11 (m, 10H), 5.07 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 3.00 – 2.43 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H); **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 177.1, 156.6, 137.0, 136.3, 129.4, 128.9, 128.7, 128.35, 128.1, 127.0, 88.5, 79.8, 67.2, 54.9, 39.4, 28.8, 24.3; **FT-IV (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)** 3317, 3028, 2924, 1772, 1373, 1533, 1454, 1333, 1248, 1186, 1067, 1045, 750, 700, 611; **EM-AR (ESI)** calculado para C₂₀H₂₂NO₄ [M+H]⁺, 340.1543 encontrado 340.1545; **Rf**: 0.35 (50% EtOAc/hexano).

Procedimento geral para o acoplamento mediado por SmI_2 com a cetona **16. Preparação da (8*S*)-8-hidroxi-8-metilhexahidroindolizin-5(1*H*)-ona **16****

Em um balão previamente seco e sob atmosfera de N_2 foi adicionada a metilcetona **18** (1,20 g, 4,85 mmol), acrilato de metila (4,17 g, 48,5 mmol, 10 equiv), H_2O (438,0 mg, 24,30 mmol, 5 equiv) e THF seco (previamente desgaseificado) (48,5 mL). 3,5 equivalentes de uma solução recém-preparada e previamente titulada de SmI_2 foi adicionada com um adicionador automático com o fluxo de 49 mL/h. Após o término da adição, a solução permaneceu sob agitação magnética por 12-16 h. Após este período, foi adicionada solução 0,5 M de HCl (35 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída 3 vezes com Et_2O e 3 vezes com DCM. Purificação do resíduo em um caminho curto de sílica flash (50% EtOAc /Hexano) forneceu o produto de acoplamento como uma mistura cromatograficamente inseparável de produto lactonizado **77** não lactonizado em menor proporção, que foi utilizado diretamente na próxima etapa. Alternativamente, esta mistura pode ser tratada com APTS em THF a 60°C por 5 h para obtenção da lactona pura **77** (882,0 mg, 60%).

Em seguida a mistura foi dissolvida em MeOH (350,0 mL) e foi adicionado 10% Pd/C (1,28 g, 0,97 mmol, 0,2 equiv) e a mistura foi mantida sob agitação magnética sob atmosfera de H_2 (1 atm) por 16 h. A suspensão foi filtrada em CELITE e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (5% MeOH/ EtOAc) forneceu a lactama **16** em 60% de rendimento, após duas etapas, como um sólido branco (490,0 mg, 2,91 mmol), ou em

rendimento quantitativo quando a lactona pura **77** foi utilizada. $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -53.1$ (*c* 0.97, CHCl_3)

Lit: $[\alpha]^{29}_{\text{D}} -53.0$ (*c* 0.97, CHCl_3); **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 3.44 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.58 (bs, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 18.1, 7.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 6H), 1.23 (s, 3H); **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 169.3, 67.5, 66.3, 45.8, 35.1, 28.2, 26.5, 26.3, 22.1; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})** 3371, 2962, 2878, 1614, 1472, 1410, 1303, 1224, 1134, 944; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 192.1000, encontrado 192.1004; **p.f.**: 92-94 °C; **Rf**: 0.35 (10% MeOH/EtOAc).

Dados de caracterização do (S)-benzyl 2-((S)-2-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il)pirrolidina-1-carboxílico **77**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -100.2$ (*c* 3.74, CHCl_3); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ (mistura de rotâmeros) 7.35 (s, 5H), 5.13 (s, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.55 (m, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 11.2, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 2.88 – 2.62 (m, 1H), 2.43 (dt, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.67 (m, 1H), 1.40 (s, *J* = 21.0 Hz, 1H), **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ (mistura de rotâmeros) 177.1, 157.2, 136.6, 128.7, 128.3, 128.0, 89.5, 67.5, 64.3, 47.6, 31.3, 29.8, 29.3, 26.8, 25.2, 24.8; **FT-IV (puro, ν_{max} cm^{-1})** 2947, 2894, 1771, 1696, 1454, 1401, 1350, 1282, 1231, 1103, 942, 771, 699; **EM-AR (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1549, encontrado 304.1550; **Rf**: 0.50 (50% EtOAc/hexanes).

Preparação da (8S)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1H)-ona 63B

A uma solução da lactona **76** (157,0 mg, 0,54 mmol) em MeOH (45,0 mL) foi adicionado 10% Pd/C (116,0 mg, 0,11 mmol, 0,2 equiv) e a mistura foi mantida sob agitação magnética sob atmosfera de H₂ (1 atm) por 16 h. A suspensão foi filtrada em CELITE e concentrada em evaporador rotatório. Purificação em um caminho curto de sílica flash (5% MeOH/EtOAc) forneceu a lactama **63B** como um sólido branco em 97 % de rendimento (81,0 mg, 0,52 mmol). $[\alpha]_D^{26}$ -32.7 (*c* 0,89, CHCl₃) Lit: $[\alpha]_D^{22}$ -30.6 (*c* 2,0, CHCl₃); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 4.09 (dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 3.57 – 3.33 (m, 3H), 2.45 (ddd, *J* = 21.0, 14.1, 8.3 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 17.5, 7.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.60 (m, 5H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 169.1, 63.8, 62.6, 45.4, 28.4, 27.6, 26.0, 22.1; **FT-IV (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)** 3353, 2947, 2881, 1612, 1471, 1412, 1323, 1216, 1096, 966, 606, 569; **EM-AR (ESI)** calculado para C₈H₁₄NO₂, [M+H]⁺, 156.1019, encontrado 156.1021; **p.f.:** 100-102 °C; **Rf:** 0.30 (10% MeOH/EtOAc)

Preparação da (+/-)-1-hidroxihexahidro-1*H*-quinolizin-4(6*H*)-ona **86.**

A lactona **79** (48,5 mg, 0,16 mmol) em MeOH (16,0 mL) foi adicionado 10% Pd/C (30,0 mg, 0,06 mmol, 0,2 equiv), e a mistura permaneceu sob agitação magnética sob atmosfera de H₂ (1 atm) por 16 h. A suspensão foi filtrada em CELITE e concentrada em evaporador rotatório, Em seguida o resíduo foi dissolvido em MeOH seco (15,0 mL) e em seguida foi adicionado MeONa (62,0 mg, 1,12 mmol, 7,0 equiv), e a mistura foi refluxada sob atmosfera de N₂ por 4 h. Após este período, foi adicionada solução saturada de HCl em MeOH seco (5,0 mL), a mistura foi concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (10% MeOH/EtOAc) forneceu a lactama **86** em 60% de rendimento como um sólido branco (16 mg, 0,09 mmol). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 4.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 6.7, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 3.3 (dt, J = 11.6, 3.78, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.34 (dt, J = 17.4, 5.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 1.56 (ddd, J = 24.8, 12.6, 3.6 Hz, 1H), 1.50 – 1.33 (m, 2H); **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 169.2, 66.4, 60.9, 43.0, 28.1, 27.5, 27.0, 25.4, 24.4; **FT-IV (neat, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)** 3355, 2932, 2856, 1601, 1478, 1441, 1415, 1277, 1057, 966; **EM-AR (ESI)** calculado para C₉H₁₆NO₂ [M+H]⁺, 170.1176, encontrado 170.1179; **p.f.:** 157 - 160 °C; **Rf:** 0.22 (10% MeOH/EtOAc)

Preparação da lactama (+/-)-9-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6(7H)-ona **87**

Utilizando o mesmo procedimento para preparação da lactama **86**, a lactona **81** (103,0 mg, 0,30 mmol) foi convertida na lactama **87** em 67% de rendimento como um sólido amarelado (41,0 mg, 0,20 mmol). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 2H), 7.06 – 6.93 (m, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 15.4, 11.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.5, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 18.4, 11.0, 7.6 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 18.2, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.04 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 1H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.5, 142.6, 130.2, 127.5, 124.7, 124.3, 117.4, 64.5, 64.2, 30.7, 28.5, 27.7; **FT-IV (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)** 3363, 2925, 1632, 1594, 1482, 1461, 1437, 1405, 1248, 1080, 754, 564; **EM-AR (ESI)** calculado para C₁₂H₁₃NNaO₂ [M+Na], 226.0894, encontrado 226.0896; **p.f.:** 166 – 168 °C; **Rf:** 0.35 (10% MeOH/EtOAc).

Preparação da (S)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)pirrolidin-2-ona **114**

A uma solução do álcool **113** (440,0 mg, 3,82 mmol) em DMF (1,0 mL) foi adicionado TBSCl (749,0 mg, 4,97 mmol, 1,3 equiv) e imidazol (650,0 mg, 9,55 mmol, 2.5 equiv); a mistura foi mantida sob agitação por 6 h. Após este período foram adicionados 15,0 mL de

AcOEt, em seguida a fase orgânica foi lavada com H₂O (4 x 5,0 mL). A fase orgânica foi seca e o solvente removido em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (30% AcOEt/Hexano), forneceu o álcool protegido **114** em 87% de rendimento como um óleo transparente (763,0 mg, 3,32 mmol). **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ 6.06 (s, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 10.0, 7.4 Hz, 1H), 2.40 – 1.97 (m, 3H), 1.87 – 1.57 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

Preparação do hidroxilídeo **111**

Em um balão de 10 mL previamente seco em alto-vácuo, foi adicionado NaH 60% em óleo mineral (40,0 mg, 1,04 mmol) e TBAI (18,0 mg, 0,05 mmol), em seguida o sistema foi mantido sob atmosfera de argônio. Posteriormente foi adicionado 1,0 mL de DMF seco seguido da adição de solução 0,5 M da amida **114** (120,0 mg, 0,52 mmol) em DMF, o sistema foi mantido sob agitação magnética por 5 minutos a temperatura ambiente, em seguida foi aquecido a 60 °C e mantido sob agitação nesta temperatura por 25 minutos. Após este tempo foi adicionada solução 0,2 M do cloreto **115** (168,0 mg, 0,48 mmol) em DMF, e a mistura resultante foi mantida sob agitação nesta temperatura por 3 horas. Após este tempo a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e então foram adicionados cuidadosamente 10,0 mL de água destilada, em seguida a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 5,0 mL), a fase orgânica foi lavada com água (3X 5,0 mL), em seguida seca com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (10-20%

MeOH/AcOEt), forneceu o ilídeo **111** em 60% de rendimento como um sólido branco (135,2 mg, 0,31 mmol). **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.77 – 7.37 (m, 15H), 4.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J = 16.9, 9.8, 7.2 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 2H); **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 187.4, 176.5, 133.2 (d, J = 10.4 Hz), 132.2 (d, J = 10.0 Hz), 132.1 (d, J = 2.7 Hz), 129.1 (d, J = 12.4 Hz), 128.6 (d, J = 12.2 Hz), 63.2, 63.0, 30.7, 29.8, 21.2; **FT-IV (KBr, ν_{max} cm^{-1})**: 3497, 3360, 2962, 2926, 2887, 1670, 1651, 1468, 1446, 1232, 1200, 1065, 1041; **EM-AR (ESI)**: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 432,1723, encontrado: 432.1711; **p.f.**: 173 - 176 °C **Rf**: 0.22 (10% MeOH/DCM).

Preparação do (*R*)-etil 2-(2-((*tert*-butildimetilsililoxy)methyl)-5-oxopirrolidin-1-il)acetato

116

Em um balão seco em alto vácuo, foi adicionado NaH 60% em óleo mineral (273,0 mg, 7,13 mmol), e TBAI (176,0 mg, 0,475 mmol), em seguida o sistema foi mantido sob atmosfera de argônio. Posteriormente foi adicionado THF seco (15,0 mL) e o sistema foi resfriado a 0 °C, seguido da adição de solução 0,5M da amida **113** (1,1 g, 4,75 mmol) em THF seco, o sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 10 minutos, em seguida o banho de gelo foi removido e o sistema permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. Após este período o sistema foi novamente resfriado a 0 °C e então foi adicionada uma solução 0,4

M do bromoacetato de etila em THF seco, após o termino da adição o sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas, então o sistema foi novamente resfriado a 0° C e foram adicionados cuidadosamente 25,0 mL de água destilada; em seguida a fase aquosa foi extraída com DCM (3X, 60,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl (1 X 25,0 mL), a fase orgânica em seguida foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna flash (30% AcOEt/Hexano), forneceu o éster **116** em 60% de rendimento como um óleo levemente amarelado (897,0 mg, 2,85 mmol). **NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 4.46 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 2.50 – 2.35 (m, 2H), 2.15 (dddd, *J* = 12.9, 9.7, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, *J* = 2.8 Hz, 9H), 0.05 (s, 6H). **NMR ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 176.1, 169.2, 65.5, 61.2, 59.8, 43.1, 29.9, 25.9, 21.3, 18.2, 14.3, -5.5; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹)**: 2951, 2930, 2856, 1749, 1695, 1464, 1420, 1394, 1256, 1196, 1111, 1082, 1028, 839, 777, 663, 611; **EM (ESI)**: C₁₅H₂₉NO₄Si [M+Na] 338.2; **Rf**: 0.48 (50% AcOEt/Hexano).

Preparação do (S)-dimetil 3-(2-(((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxopropilfosfonato **117.**

Em um balão de 50 mL seco e sob atmosfera de argônio, foi adicionado (DMMP) (1,12 mL, 1,3 g, 10,37 mmol), seguido de THF seco (13,0 mL), em seguida o sistema foi resfriado a -78

°C, então foi adicionada lentamente solução 1,48 M de *n*-BuLi (7,7 mL, 11 mmol). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 40 minutos, em seguida o sistema foi deixado a chegar lentamente a -40 °C e foi mantido sob agitação nesta temperatura por 5 minutos, em seguida foi novamente resfriado a -78 °C. Posteriormente adicionou-se lentamente uma solução 3 M do éster **116** (1,1 g, 3,46 mmol) em THF seco, após a adição o sistema foi mantido sob agitação a -78 °C por 1,5 horas; após este tempo foram adicionados 10,0 mL de solução saturada de NH₄Cl. Em seguida a fase aquosa foi extraída com DCM (3 X, 20,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl (1 X 25,0 mL); a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (10% MeOH/AcOEt), forneceu o fosfonato **117** em 65% de rendimento como um óleo amarelo-claro (255,0 mg, 2,25 mmol). **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ 4.57 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.76 – 3.73 (m, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 22.4, 1.8 Hz, 2H), 2.56 – 1.76 (m, 4H), 0.88 (s, *J* = 2.9 Hz, 9H), 0.05 (s, *J* = 2.1 Hz, 6H); **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹)**: 2922, 2853, 1668, 1643, 1464, 1447, 1230, 1194, 1063, 1040, 920, 860, 827, 806, 611, 546.

Preparação do (S)-dimetil 3-(2-(hidroxmetil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxopropilfosfonato
112

A uma solução de **117** (105,0 mg, 0,27 mmol) em 3 mL de MeOH/DCM 1:1 a 0 °C foi

adicionado ácido canforsulfônico (18,0 mg, 0,08 mmol). O sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. Ao término desse período foram adicionados 0,5 mL de TEA, em seguida o sistema foi concentrada em evaporador rotatório. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna flash (5% EtOH/DCM) forneceu o álcool **112** em 95% de rendimento como um óleo transparente (71,0 mg, 0,25 mmol). O produto foi caracterizado como seu derivado acetato.

Dados de caracterização do produto acetilado.^[p]

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (derivado acetilado) 4.57 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 3.71 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 22.6, 4.9 Hz, 2H), 2.54 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 – 1.82 (m, 2H); **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ** (derivado acetilado) 196.3, 175.8, 170.6, 122.8, 64.3, 56.8, 53.2, 53.1, 51.2, 39.08 (d, *J* = 128.5 Hz), 29.4, 21.6, 20.7; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹)**: (derivado acetilado) 2957, 2924, 1734, 1662, 1450, 1423, 1396, 1367, 1246, 1188, 1032, 816; **EM (ESI)**: C₁₂H₂₀NO₇P [M+Na]⁺: 344.1; **Rf**: 0.39 (10 % EtOH/DCM).

[p] O derivado acetilado foi obtido tratando-se o álcool **112** em DCM com 3 equiv de anidrido acético e 3 equiv de piridina, obtendo assim o derivado acetilado em 97% de rendimento.

Preparação do (S)-etil 1-alil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 123

Em um balão seco sob alto-vácuo foi adicionado NaH (220,0 mg, 5,75 mmol) e TBAI (283,0 mg, 7,66 mmol). O balão foi mantido sob atmosfera de argônio, em seguida foi adicionado THF seco (11 mL), e o sistema foi resfriado a 0°C. A seguir, foi adicionada lentamente uma solução 0,5 M do éster **125** (602,0 mg, 3,83 mmol) em THF seco, e o sistema foi mantido sob agitação magnética nesta temperatura por 30 minutos. Após este período foi adicionada uma solução 1M de brometo de alila (0,56 mg, 4,60 mmol), e o sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 30 minutos. Após este tempo o banho de gelo foi retirado e o sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Após este período foram adicionados 10 mL de água. Em seguida a fase aquosa foi extraída com DCM (3 X, 10 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (1 X 10 mL), em seguida as fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna flash (35% até 50% AcOEt/Hexano), forneceu **123** em 66% de rendimento como um óleo transparente (499,0 mg, 2,52 mmol). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.71 (dddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 2H), 4.35 (ddt, *J* = 15.3, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 175.1, 172.0, 132.1, 118.8, 61.6, 59.2, 44.6, 29.6, 23.0, 14.3; **FT-IV (puro, ν_{max} cm⁻¹):** 2982, 2930, 1740, 1695, 1447, 1412, 1277, 1192, 1040, 932, 770, 611; **R_f:** 0,52 (5% MeOH/AcOEt); **EM**

(ESI):C₁₀H₁₅NO₃ [M+Na]⁺ 220.1.

Preparação do (S)-dimetil 2-(1-alil-5-oxopirrolidina-2-il)-2-oxoetilfosfonato **124.**

Em um balão de 25 mL seco e sob atmosfera de argônio, foi adicionado DMMP (1,108 mL, 1,27 g, 10,2 mmol), seguido de THF seco (12,0 mL). Em seguida o sistema foi resfriado a -78 °C, então foi adicionada lentamente solução de *n*-BuLi 1,48 M em hexano (6,91 mL, 10,2 mmol). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 40 minutos, em seguida o sistema foi deixado a chegar lentamente a -40 °C e foi mantido sob agitação nesta temperatura por 5 minutos, em seguida foi novamente resfriado a -78 °C. Posteriormente adicionou-se lentamente solução 0,5 M do éster **126** (504,0 mg, 2,56 mmol) em THF seco, após a adição o sistema foi mantido sob agitação a -78 °C por 2 horas, após este tempo foi adicionado 10,0 mL de solução saturada de NH₄Cl, em seguida a fase aquosa foi extraída com DCM (3 X, 20,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavada com solução saturada de NaCl (1 X 25,0 mL), em seguida seca com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (5% MeOH/AcOEt) forneceu o fosfonato **124** em 65% de rendimento como um óleo amarelo-claro (458,0 mg, 1,7 mmol). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.66 – 5.56 (m, 1H), 5.12 – 5.03 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 15.3, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.30 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 23.1, 14.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 22.4, 14.0 Hz, 1H), 2.34 –

2.20 (m, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (d, $J = 6.5$ Hz), 174.8, 132.0, 118.5, 65.0 (d, $J = 2.1$ Hz), 53.2 (d, $J = 6.1$ Hz), 53.1 (d, $J = 6.3$ Hz), 44.3, 38.1 (d, $J = 129.7$ Hz), 29.0, 21.1; **FT-IV** (puro, ν_{max} cm^{-1}): 2957, 2922, 2854, 1722, 1645, 1448, 1414, 1256, 1186, 1038, 933, 876, 814, 611, 677, 507, 415; **EM** (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298.1; **Rf**: 0,15 (5 % MeOH/AcOEt).

Preparação do (S)-etil 1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato **129**

Em um balão seco sob alto-vácuo foi adicionado NaH (238,0 mg, 6,22 mmol, 1,2 equiv) e TBAI (191,0 mg, 0,52 mmol, 10 mol%) o balão foi mantido sob atmosfera de argônio, em seguida foi adicionado DMSO seco (6,0 mL), então foi adicionado lentamente uma solução 0,42 M do éster **125** (814,0 mg, 5,18 mmol) em THF seco, o sistema foi mantido sob agitação magnética nesta temperatura por 15 minutos, após este período foi adicionado 1,17 mL (1,5 mg, 7,77 mmol, 1,5 equiv) do 2-bromo dietilacetaldeído, o sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 6 horas. Após este período foi adicionado 10,0 mL de solução saturada de NH_4Cl , em seguida foi adicionado 50,0 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com H_2O (3 x 15,0 mL) em seguida seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (50% até AcOEt puro), forneceu **129** em 45% de rendimento como um óleo levemente amarelado (645,0 mg, 2,36 mmol); **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4.55 (dd, $J = 6.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 3.87

(dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (td, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 6H); **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 172.2, 100.9, 63.3, 62.7, 61.4, 60.8, 44.5, 29.4, 23.5, 15.4, 15.4, 14.3; **FT-IV** (puro, ν_{max} cm^{-1}) 2974, 2932, 1742, 1701, 1443, 1414, 1373, 1281, 1128, 1059, 1028, 847, 770, 667, 611; **EM (ESI)** $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 296.2; **Rf**: 0,40 (AcOEt).

Preparação do (S)-dimetil 2-(1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidin-2-il)-2-oxoetilfosfonato
130

Em um balão de 25 mL seco e sob atmosfera de argônio, foi adicionado DMMP (0,39 mL, 443,0 mg g, 3,57 mmol), seguido de THF seco (6,0 mL), em seguida o sistema foi resfriado a -78 °C, então foi adicionado lentamente solução de *n*-BuLi 1,20 M em hexano (2,9 mL, 3,57 mmol). O sistema foi mantido sob agitação nesta temperatura por 40 minutos, em seguida o sistema foi deixado a chegar lentamente a -40 °C e foi mantido sob agitação nesta temperatura por 5 minutos, em seguida foi novamente resfriado a -78 °C. Posteriormente adicionou-se lentamente solução 0,5 M do éster **129** (390,0 mg, 1,42 mmol) em THF seco, após a adição o sistema foi mantido sob agitação a -78 °C por 2 horas, após este tempo foi adicionado 8,0 mL de solução saturada de NH_4Cl , em seguida a fase aquosa foi extraída com DCM (3 X, 20,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavada com solução saturada de NaCl (1 X 25,0

mL), em seguida seca com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotatório. Purificação por cromatografia em coluna flash (AcOEt até 5% MeOH/AcOEt) forneceu o fosfonato **130** em 74% de rendimento (baseado na recuperação do material de partida) como um óleo incolor (200,0 mg, 0,57 mmol). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 4.71 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 6.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 14.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.74 – 3.62 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 22.3, 2.6$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.20 (dt, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 6H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 200.2 (d, $J = 6.6$ Hz), 175.7, 100.8, 67.0 (d, $J = 2.8$ Hz), 63.5, 62.7, 53.4 (d, $J = 6.3$ Hz), 44.5, 38.5 (d, $J = 131.3$ Hz), 29.0, 21.7, 15.4 (d, $J = 4.4$ Hz); **FT-IV (puro, $\nu_{\max}$ cm⁻¹)**: 2974, 2930, 2899, 1722, 1682, 1447, 1418, 1575, 1256, 1126, 1030, 816, 611; **EM (ESI)** C₁₄H₂₆NO₇P [M+Na]⁺ 374.1; **Rf**: 0,17 (5 % MeOH/AcOEt).

Referencias bibliográficas

- 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 ALAN L. H. Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 19-20, p. 894–901, 2008.
- 3 SCHREIBER, S.L. Organic synthesis toward small-molecule probes and drugs. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 17, p. 6699 –6702, 2011.
- 4 WERMUTH, C.G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 3. Ed. Amsterdam: Academic Press, 2008. 982 p.
- 5 WILSON, R.M.; DANISHEFSKY, S.J. Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: The synthesis connection. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 22, p. 8329–8351, 2006.
- 6 FRANKOWSKI, K.J.; SETOLA, V.; EVANS, J.M.; NEUENSWANDER, B.; ROTH, B.L.; AUBÉ, J. Synthesis and receptor profiling of Stemona alkaloid analogues reveal a potent class of sigma ligands. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 17, p. 6727 – 6732, 2011.
- 7 LEDFORD, H. DRUG DISCOVERY Complex synthesis yields breast-cancer therapy. **Nature**, v. 468, n. 7324, p. 608–609, 2010.
- 8 GAICH, T.; BARAN, P.S. Aiming for the ideal synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 4657–4673, 2010.
- 9 HUDLICKY, T.; REED, J.W. **The way of synthesis**. New York: Wiley-VCH, 2007. 1018 p.
- 10 MALINOWSKI, J.T.; SHARPE, R.J.; JOHNSON, J.S. Enantioselective synthesis of pactamycin, a complex antitumor antibiotic. **Science**, v. 340, n. 6129, p. 180–182, 2013.
- 11 HANESSIAN, S.; VAKITI, R.R.; DORICH, S.; BANERJEE, S.; LECOMTE, F.; DELVALLE, J.R.; ZHANG, J.; DESCHÊNES-SIMARD, B. Total synthesis of pactamycin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 15, p. 3497–3500, 2011.
- 12 ROQUE, C. **Síntese estereosseletiva de alcaloides e N-Heterociclos**. São Carlos: EdUFSCAR, 2001. 97 p.
- 13 PELLETIER, S. W. (Ed). **Alkaloids: chemical and biological perspectives**. New York: John Wiley, 1983. 398 p.
- 14 MOSS, G.P.; SMITH, P.A.S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n. 8-9, p. 1307–1375, 1995.

- 15 DEWICK, P.M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. New York: Wiley, 2009. 550 p.
- 16 HOWARD, A.S., MICHAEL, J.P. Simple indolizidine and quinolizidine alkaloids. In: BROSSI, A.(Ed.). **The Alkaloids: chemistry and pharmacology**. Amsterdam: Academic Press, 1986. v. 28, p. 183–308.
- 17 DALY, J.W. Thirty years of discovering arthropod alkaloids in amphibian skin. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 1, p. 162–172, 1998.
- 18 DALY, J.W., MARTIN, G. H., SAND, T. F. Chapter One Alkaloids from amphibian skins. In: PELLETIER, S. W. (Ed.). **Alkaloids: chemical and biological perspectives**. New York: Willey, 1999. v.13, p. 1 – 61.
- 19 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 8, n. 6, p. 553–572, 1991.
- 20 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 10, n. 1, p. 51–70, 1993.
- 21 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 11, n. 6, p. 639–657, 1994.
- 22 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 11, n. 0, p. 17–39, 1994.
- 23 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 12, n. 5, p. 535–552, 1995.
- 24 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 14, n. 1, p. 21–41, 1997.
- 25 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 14, n. 6, p. 619–636, 1997.
- 26 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 15, n. 6, p. 571–594, 1998.
- 27 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 16, n. 6, p. 675–696, 1999.
- 28 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 6, p. 579–602, 2000.
- 29 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 18, n. 5, p. 520–542, 2001.

- 30 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 19, n. 6, p. 719–741, 2002.
- 31 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 20, n. 5, p. 458–475, 2003.
- 32 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 21, n. 5, p. 625–649, 2004.
- 33 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 22, n. 5, p. 603–626, 2005.
- 34 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 25, n. 1, p. 139–165, 2007.
- 35 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 24, n. 1, p. 191–222, 2007.
- 36 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Product Reports** v. 25, n. 1, p. 139–165, 2008.
- 37 DALY, J.W.; SPANDE, T.F.; GARRAFFO, H.M. Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 10, p. 1556–1575, 2005.
- 38 DALY, J.W.; NISHIZAWA, Y.; PADGETT, W.L.; TOKUYAMA, T.; SMITH, A.L.; HOLMES, A.B.; KIBAYASHI, C.; ARONSTAM, R.S. 5,8-Disubstituted indolizidines: A new class of noncompetitive blockers for nicotinic receptor-channels. **Neurochemical Research**, v. 16, p. 1213–1218, 1991.
- 39 ARONSTAM, R.S.; DALY, J.W.; SPANDE, T.F.; NARAYANAN, T.K.; ALBUQUERQUE, E.X. Interaction of gephyrotoxin and indolizidine alkaloids with the nicotinic acetylcholine receptorion channel complex of torpedo electroplax. **Neurochemical Research**, v. 11, p. 1227–1240, 1986.
- 40 SMITH, A.L.; WILLIAMS, S.F.; HOLMES, A.B.; HUGHES, L.R.; SWITHENBANK, C.; LIDERT, Z. Stereoselective synthesis of (+/-)-indolizidines 167B, 205A, and 207A. enantioselective synthesis of (-) -indolizidine 209B. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 26, p. 8696–8698, 1988.
- 41 POLNIASZEK, R.P.; BELMONT, S.E. Enantioselective total syntheses of indolizidine alkaloids 167B and 209D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 15, p. 4688–4693, 1990.
- 42 JEFFORD, C.W.; TANG, Q.; ZASLONA, A. Short, enantiogenic syntheses of (-)-indolizidine 167B and (+)-monomorine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 9, p. 3513–3518, 1991.

- 43 ZELLER, E.; SAJUS, H.; GRIERSON, D.S. Carbon-carbon bond forming reactions of α -aminonitriles under dissolving metal conditions: synthesis of gephyrotoxin-167B. **Synlett**, v. 1991, n. 01, p. 44–46, 1991.
- 44 FLEURANT, A.; PIERRE CÉLÉRIER, J.; LHOMMET, G. Enantioselective synthesis of (5R,9R)-5-propyl-octahydroindolizine [(-)-gephyrotoxin 167B]. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 3, n. 6, p. 695–696, 1992.
- 45 JEFFORD, C.W.; WANG, J.B. Enantiospecific syntheses of indolizidines 167B and 209D. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 19, p. 3119–3122, 1993.
- 46 PEARSON, W.H.; WALAVALKAR, R.; SCHKERYANTZ, J.M.; FANG, W.K.; BLICKENSDORF, J.D. Intramolecular Schmidt reactions of azides with carbocations: synthesis of bridged-bicyclic and fused-bicyclic tertiary amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 22, p. 10183–10194, 1993.
- 47 JEFFORD, C.W.; SIENKIEWICZ, K.; THORNTON, S.R. Short, enantiospecific syntheses of indolizidines 209B and 209D, and piclavine A from diethyl-L-glutamate. **Helvetica Chimica Acta**, v. 78, n. 6, p. 1511–1524, 1995.
- 48 NUKUI, S.; SODEOKA, M.; SASAI, H.; SHIBASAKI, M. Regio and stereoselective functionalization of an optically active tetrahydroindolizine derivative. Catalytic asymmetric syntheses of lentiginosine, 1,2-diepileptiginosine, and gephyrotoxin 209D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 2, p. 398–404, 1995.
- 49 ANGLE, S.R.; HENRY, R.M. Synthesis of enantiopure indolizidine alkaloids from α -amino acids: Total synthesis of (-)-indolizidine 167B. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 24, p. 8549–8552, 1997.
- 50 WEYMANN, M.; PFRENGLE, W.; SCHOLLMMEYER, D.; KUNZ, H. Enantioselective syntheses of 2-alkyl-, 2,6-dialkylpiperidines and indolizidine alkaloids through diastereoselective mannich-michael reactions. **Synthesis**, v. 1997, n. 10, p. 1151–1160, 1997.
- 51 TAKAHATA, H.; KUBOTA, M.; IHARA, K.; OKAMOTO, N.; MOMOSE, T.; AZER, N.; ELDEFRAWI, A.T.; ELDEFRAWI, M.E. New synthesis of all the four stereoisomers of indolizidine 209D and their affinity for nicotinic acetylcholine receptor. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 9, n. 18, p. 3289–3301, 1998.
- 52 KIM, G.; SHIM, J.H.; KIM, J.H. Asymmetric synthesis of (-)-Indolizidine 209D via β -alkyl suzuki coupling and amination reactions. **Bulletin of Korean Chemical Society**, v. 24, n. 12, p. 1833, 2003.
- 53 KLEGRAF, E.; FOLLMANN, M.; SCHOLLMMEYER, D.; KUNZ, H. Stereoselective synthesis of enantiomerically pure piperidine derivatives by N-galactosylation of pyridones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2004, n. 15, p. 3346–3360, 2004.

- 54 REDDY, P.G.; BASKARAN, S. Epoxide-initiated cationic cyclization of azides: A novel method for the stereoselective construction of 5-hydroxymethyl azabicyclic compounds and application in the stereo and enantioselective Total synthesis of (+)- and (–)-Indolizidine 167B and 209D †. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 9, p. 3093–3101, 2004.
- 55 ROA, L.F.; GNECCO, D.; GALINDO, A.; TERÁN, J.L. Controlled reduction of 5-alkyl-3-phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-4-ylum iodide: enantioselective synthesis of (–)-dihydropinidine and (+)-indolizidine 167B. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, n. 21, p. 3393–3395, 2004.
- 56 AMOS, R.I.J.; GOURLAY, B.S.; MOLESWORTH, P.P.; SMITH, J.A.; SPROD, O.R. Annulation of pyrrole: application to the synthesis of indolizidine alkaloids. **Tetrahedron**, v. 61, n. 34, p. 8226–8230, 2005.
- 57 GEBAUER, J.; DEWI, P.; BLECHERT, S. Stereoselective synthesis of substituted N-heterocycles via sequential cross metathesis—reductive cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 1, p. 43–46, 2005.
- 58 GUAZZELLI, G.; LAZZARONI, R.; SETTAMBOLO, R. 5,6-Dihydroindolizines as convenient precursors of indolizidine 167B and analogues. **Synthesis**, v. 2005, p. 3119–3123, 2005.
- 59 PATIL, N.T.; PAHADI, N.K.; YAMAMOTO, Y. A new route for the synthesis of indolizidine (–)-209D: excellent diastereoselectivity in the intramolecular hydroamination of alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 12, p. 2101–2103, 2005.
- 60 REDDY, P.G.; SANKAR, M.G.; BASKARAN, S. An unusual solvent effect in the cuprate displacement reaction of indolizidin-5-yl-methyl p-toluenesulfonate: stereoselective synthesis of indolizidine alkaloids. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 27, p. 4559–4561, 2005.
- 61 SETTAMBOLO, R.; GUAZZELLI, G.; LAZZARONI, R. Annulation of a 4-pyrrolylbutanal to a 5,6-dihydroindolizine core: A novel diastereoselective Synthesis of (–)-indolizidine 167B. **Letters in Organic Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 176–178, 2005.
- 62 TOYOOKA, N.; NEMOTO, H. Synthesis of (–)-5-Epiindolizidine 167B and formal synthesis of 5*E*,9*Z*-indolizidine 223AB. **Heterocycles**, v. 66, p. 549, 2005.
- 63 TAKAHATA, H.; ICHINOSE, M. A Concise synthesis of (+)-indolizidine 209D using a C2-symmetric 2,6-diallylpiperidine. **Heterocycles**, v. 67, p. 407, 2006.
- 64 AL-SARABI, A.E.; BARIAU, A.; GABANT, M.; WYPYCH, J.C.; CHALARD, P.; TROIN, Y. Diastereoselective preparation of cyclic β -aminoketals. Application to the total synthesis of piperidine alkaloids. **Arkivoc**, v. 1, p. 119–133, 2007.
- 65 CHANG, M.-Y.; WU, T.-C.; KO, Y.-J. Synthesis of indolizidine 167B. **Heterocycles**, v. 71, p. 933, 2007.

- 66 KAMIMURA, A.; NAGATA, Y.; KADOWAKI, A.; UCHIDA, K.; UNO, H. Stereoselective conjugate addition of lactams to nitroalkenes and formal total synthesis of indolizidine 167B. **Tetrahedron**, v. 63, n. 48, p. 11856–11861, 2007.
- 67 REMUSON, R. A convenient allylsilane-N-acyliminium route toward indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 3, p. 32, 2007.
- 68 SUN, Z.; YU, S.; DING, Z.; MA, D. Enantioselective addition of activated terminal alkynes to 1-acylpyridinium salts catalyzed by Cu-bis (oxazoline) complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 30, p. 9300–9301, 2007.
- 69 VARGA, T.R.; NEMES, P.; MUCSI, Z.; SCHEIBER, P. A concise synthetic pathway towards 5-substituted indolizidines. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 7, p. 1159–1161, 2007.
- 70 ALEGRET, C.; RIERA, A. Enantioselective synthesis of indolizidine Alkaloid *trans*-209D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 21, p. 8661–8664, 2008.
- 71 GOURLAY, B.S.; RYAN, J.H.; SMITH, J.A. Knorr-Rabe partial reduction of pyrroles: application to the synthesis of indolizidine alkaloids. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 3, 2008.
- 72 GUAZZELLI, G.; LAZZARONI, R.; SETTAMBOLO, R. Synthesis of (-)-indolizidine 167B based on domino hydroformylation/cyclization reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 4, p. 2, 2008.
- 73 KUHAKARN, C.; SEEHASOMBAT, P.; JAIPETCH, T.; POHMAKOTR, M.; REUTRAKUL, V. Synthesis of alkylated indolizidine alkaloids via Pummerer mediated cyclization: synthesis of (+/-)-indolizidine 167B, (+/-)-5-butyindolizidine and (+/-)-monomorine I. **Tetrahedron**, v. 64, n. 8, p. 1663–1670, 2008.
- 74 PENG, Y.; YU, M.; ZHANG, L. Au-catalyzed synthesis of 5,6-dihydro-8H-indolizin-7-ones from N-(Pent-2-en-4-ynyl)- β -lactams. **Organic Letters**, v. 10, n. 22, p. 5187–5190, 2008.
- 75 POHMAKOTR, M.; PRATEEPTONGKUM, S.; CHOOPRAYOON, S.; TUCHINDA, P.; REUTRAKUL, V. Concise syntheses of substituted indolizidine alkaloids via cyclization based on α -sulfinyl carbanions: preparation of (+/-)-indolizidines 167B and 209D, their epimers, and (+/-)-tashiromine. **Tetrahedron**, v. 64, n. 10, p. 2339–2347, 2008.
- 76 STEAD, D.; O'BRIEN, P.; SANDERSON, A. A New sparteine surrogate for asymmetric deprotonation of *N*-Boc pyrrolidine. **Organic Letters**, v. 10, n. 7, p. 1409–1412, 2008.
- 77 BARBE, G.; PELLETIER, G.; CHARETTE, A.B. Intramolecular pyridine activation–dearomatization reaction: highly stereoselective synthesis of polysubstituted indolizidines and quinolizidines. **Organic Letters**, v. 11, n. 15, p. 3398–3401, 2009.

- 78 KAPAT, A.; NYFELER, E.; GIUFFREDI, G.T.; RENAUD, P. Intramolecular Schmidt reaction involving primary azidoalcohols under nonacidic conditions: synthesis of Indolizidine (-)-167B. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 49, p. 17746–17747, 2009.
- 79 SETTAMBOLO, R. (-)-Indolizidine 167B via 4-Pyrrolylbutanals: two synthetic methodologies at comparison. **Heterocycles**, v. 79, p. 219, 2009.
- 80 WU, H.; YU, M.; ZHANG, Y.; ZHAO, G. A Concise synthesis of (-) - indolizidines 209D and 209B. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 183–188, 2009.
- 81 YU, R.T.; LEE, E.E.; MALIK, G.; ROVIS, T. Total Synthesis of indolizidine alkaloid (-)-209D: overriding substrate bias in the asymmetric rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition. **Angewandte Chemie International Edition**, p. 2379–2382, 2009.
- 82 GRACIA, S.; JERPAN, R.; PELLET-ROSTAING, S.; POPOWYCZ, F.; LEMAIRE, M. Straightforward synthesis of indolizidine alkaloid 167B. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 48, p. 6290–6293, 2010.
- 83 LIU, H.; SU, D.; CHENG, G.; XU, J.; WANG, X.; HU, Y. Enantiopure 2,6-disubstituted piperidines bearing one alkene- or alkyne-containing substituent: preparation and application to total syntheses of indolizidine-alkaloids. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 8, p. 1899–1904, 2010.
- 84 CHANDRASEKHAR, B.; PRASADA RAO, J.; VENKATESWARA RAO, B.; NARESH, P. [2,3]-Wittig rearrangement approach to iminosugar C-glycosides: 5-epi-ethylfagomine, 2-epi-5-deoxyadenophorine and formal synthesis of indolizidine 167B and 209D. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 45, p. 5921–5925, 2011.
- 85 CHOU, S.-S.P.; CHUNG, Y.-C.; CHEN, P.-A.; CHIANG, S.-L.; WU, C.-J. Synthetic applications of sulfur-substituted indolizidines and quinolizidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 2, p. 692–695, 2011.
- 86 COIA, N.; MOKHTARI, N.; VASSE, J.-L.; SZYMONIAK, J. Diastereoselective access to nonracemic 2-cis-substituted and 2,6-cis-disubstituted piperidines. **Organic Letters**, v. 13, n. 23, p. 6292–6295, 2011.
- 87 ABELS, F.; LINDEMANN, C.; KOCH, E.; SCHNEIDER, C. A general organocatalytic approach toward the enantioselective total synthesis of indolizidine based alkaloids. **Organic Letters**, v. 14, n. 23, p. 5972–5975, 2012.
- 88 CHOU, S.-S.P.; WU, C.-J.J. Chiral synthesis of indolizidines 209D and 167B via asymmetric oxidation of sulfides and sulfoxides. **Tetrahedron**, v. 68, n. 25, p. 5025–5030, 2012.
- 89 JURBERG, I.D.; PENG, B.; WÖSTEFELD, E.; WASSERLOOS, M.; MAULIDE, N. Intramolecular redox-triggered C-H functionalization. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 8, p. 1950–1953, 2012.

- 90 REDDY, C.R.; LATHA, B.; RAO, N.N. Enantioselective access to (–)-indolizidines 167B, 209D, 239AB, 195B and (–)-monomorine from a common chiral synthon. **Tetrahedron**, v. 68, n. 1, p. 145–151, 2012.
- 91 PONPANDIAN, T.; MUTHUSUBRAMANIAN, S. Sequential deprotection–cyclisation reaction: stereoselective synthesis of azabicyclic β -enamino ester derivatives and (–) indolizidine 209D. **Tetrahedron**, v. 69, n. 2, p. 527–536, 2013.
- 92 BARTON, D.H.R.; MCCOMBIE, S.W. A new method for the deoxygenation of secondary alcohols. **Journal of Chemical Society, Perkin Transactio** 1 n. 16, p. 1574–1585, 1975.
- 93 DALY, J.W.; TOKUYAMA, T.; FUJIWARA, T.; HIGHET, R.J.; KARLE, I.L. A new class of indolizidine alkaloids from the poison frog, *Dendrobates tricolor*. X-ray analysis of 8-hydroxy-8-methyl-6-(2'-methylhexylidene)-1-azabicyclo[4.3.0]nonane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 2, p. 830–836, 1980.
- 94 EDWARDS, M.W.; DALY, J.W.; MYERS, C.W. Alkaloids from a panamanian poison frog, *dendrobates speciosus*: identification of pumiliotoxin-A and allo-pumiliotoxin class alkaloids, 3,5-disubstituted indolizidines, 5-substituted 8-methylindolizidines, and a 2-methyl-6-nonyl-4-hydroxypiperidine. **Journal of Natural Products**, v. 51, n. 6, p. 1188–1197, 1988.
- 95 BRAUNWALD, E.; BRISTOW, M.R. Congestive heart failure: fifty years of progress. **Circulation**, v. 102, n. 20, Suppl 4, p. IV14–23, 2000.
- 96 DALY, J.W.; MCNEAL, E.; GUSOVSKY, F.; ITO, F.; OVERMAN, L.E. Pumiliotoxin alkaloids: relationship of cardiotonic activity to sodium channel activity and phosphatidylinositol turnover. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 477–480, 1988.
- 97 DALY, J.W.; MCNEAL, E.T.; OVERMAN, L.E.; ELLISON, D.H. A new class of cardiotonic 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.
- 98 FRANKLIN, A.S.; OVERMAN, L.E. Total syntheses of pumiliotoxin A and allopumiliotoxin alkaloids. Interplay of pharmacologically active natural products and new synthetic methods and strategies. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 1, p. 505–522, 1996.
- 99 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.
- 100 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, p. 2652–2656, 1991.

- 101 COSSY, J.; CASES, M.; PARDO, D.G. A Short enantioselective access to pumiliotoxin 251D from L-proline. **Synlett**, v. 1996, p. 909–910, 1996.
- 102 BARRETT, A.G.M.; DAMIANI, F. A Formal Synthesis of Pumiliotoxin 251D, via a highly diastereoselective addition of a titanium homoenolate to an L-proline derivative. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 1410–1411, 1999.
- 103 MARTIN, S.F.; BUR, S.K. Vinylogous mannich reactions. Stereoselective formal synthesis of pumiliotoxin 251D. **Tetrahedron**, v. 55, n. 29, p. 8905–8914, 1999.
- 104 NI, Y.; ZHAO, G.; DING, Y. A novel approach to the enantioselective formal synthesis of pumiliotoxin 251D. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 3264–3266, 2000.
- 105 SUDAU, A.; MÜNCH, W.; BATS, J.-W.; NUBBEMEYER, U. Synthesis of the bicyclic core of pumiliotoxins. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 19, p. 3304–3314, 2002.
- 106 WANG, B.; FANG, K.; LIN, G.-Q. 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.
- 107 O'MAHONY, G.; NIEUWENHUYZEN, M.; ARMSTRONG, P.; STEVENSON, P.J. Rapid stereoselective access to key pumiliotoxin precursors from a common intermediate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 11, p. 3968–3971, 2004.
- 108 WOODIN, K.S.; JAMISON, T.F. Total synthesis of pumiliotoxins 209F and 251D via late-stage, nickel-catalyzed epoxide–alkyne reductive cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 19, p. 7451–7454, 2007.
- 109 DOYLE, M.P.; MCKERVEY, M.A.; YE, T. **Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds: from cyclopropanes to ylides**. New York: Wiley-Interscience, 1998. 569 p.
- 110 HORNER, L.; HOFFMANN, H.; WIPPEL, H.G. Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als olefinierungsreagenzien. **Chemische Berichte**, v. 91, n. 1, p. 61–63, 1958.
- 111 HORNER, L.; HOFFMANN, H.; WIPPEL, H.G.; KLAHRE, G. Phosphororganische verbindungen, XX. Phosphinoxyde als olefinierungsreagenzien. **Chemische Berichte**, v. 92, n. 10, p. 2499–2505, 1959.
- 112 WADSWORTH, W.S.; EMMONS, W.D. The Utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 7, p. 1733–1738, 1961.
- 113 WADSWORTH, D.H.; SCHUPP, O.E.; SEUS, E.J.; FORD, J.A. The stereochemistry of the phosphonate modification of the Wittig reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 680–685, 1965.

- 114 STILL, W.C.; GENNARI, C. Direct synthesis of Z-unsaturated esters - A useful modification of the Horner-Emmons olefination. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 41, p. 4405–4408, 1983.
- 115 ANDO, K. Practical synthesis of Z-unsaturated esters by using a new Horner-Emmons reagent, ethyl diphenylphosphonoacetate. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 23, p. 4105–4108, 1995.
- 116 DANHEISER, R.L.; MILLER, R.F.; BRISBOIS, R.G.; PARK, S.Z. An improved method for the synthesis of α -diazo ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1959–1964, 1990.
- 117 MOORE, J.A. The reaction of α,β -unsaturated acid chlorides with diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 1607–1612, 1955.
- 118 GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X–H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 4918–4931, 2013.
- 119 YE, T.; MCKERVEY, M.A. Organic synthesis with α -Diazo carbonyl compounds. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1091–1160, 1994.
- 120 LU, C.-D.; LIU, H.; CHEN, Z.-Y.; HU, W.-H.; MI, A.-Q. Three-component reaction of aryl diazoacetates, alcohols, and aldehydes (or imines): Evidence of alcoholic oxonium ylide intermediates. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 83–86, 2005.
- 121 HUANG, H.; WANG, Y.; CHEN, Z.; HU, W. Rhodium-catalyzed, three-Component reaction of diazo compounds with amines and azodicarboxylates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 347, n. 4, p. 531–534, 2005.
- 122 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.
- 123 SALZMANN, T.N.; RATCLIFFE, R.W.; CHRISTENSEN, B.G. Total synthesis of (–) homothienamycin. **Tetrahedron Letters**, v. 21, n. 13, p. 1193–1196, 1980.
- 124 HECK, J.V.; CHRISTENSEN, B.G. Nuclear analogs of β -lactam antibiotics I. The synthesis of 6 β -amidocyclonocardicins. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 50, p. 5027–5030, 1981.
- 125 HECK, J.V.; SZYMONIFKA, M.J.; CHRISTENSEN, B.G. Nuclear analogs of β -lactam antibiotics II. The synthesis of 6 α -(1-hydroxyethyl)-cyclonocardicins. **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 15, p. 1519–1522, 1982.
- 126 HABICH, D.; HARTWIG, W. A convergent scheme for the stereoselective synthesis of 3'-nor-1-oxacephem. **Tetrahedron**, v. 40, n. 19, p. 3667–3676, 1984.

- 127 BODUROW, C.; BOYER, B.; BRENNAN, J.; BUNNELL, C.; BURKS, J.; CARR, M.; DOECKE, C.; ECKRICH, T.; FISHER, J.; GARDNER, J.; GRAVES, B.; HINES, P.; HOYING, R.; JACKSON, B.; KINNICK, M.; KOCHERT, C.; LEWIS, J.; LUKE, W.; MOORE, L.; MORIN JR., J.; NIST, R.; PRATHER, D.; SPARKS, D.; VLADUCHICK, W. An enantioselective synthesis of loracarbef (LY163892/KT3777). **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 18, p. 2321–2324, 1989.
- 128 WOLFF, L. Ueber diazoanhydride. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 325, n. 2, p. 129–195, 1902.
- 129 KIRMSE, W. 100 years of the Wolff rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 14, p. 2193–2256, 2002.
- 130 KAPLAN, F.; MELOY, G.K. The structure of diazoketones. A study of hindered internal rotation^{1,2}. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, n. 5, p. 950–956, 1966.
- 131 TOSCANO, J.P.; PLATZ, M.S.; NIKOLAEV, V. Lifetimes of simple ketocarbenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 16, p. 4712–4713, 1995.
- 132 TEICHERT, A.; JANTOS, K.; HARMS, K.; STUDER, A. One-pot homolytic aromatic substitutions/HWE olefinations under microwave conditions for the formation of a small oxindole library. **Organic Letters**, v. 6, n. 20, p. 3477–3480, 2004.
- 133 SILVA PRADO, V. DA; BURTOLOSO, A. An improved procedure for the preparation of [bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphono]acetic acid. **Synthesis**, v. 2010, n. 02, p. 361–363, 2009.
- 134 ANDO, K. Convenient preparations of (diphenylphosphono)acetic acid esters and the comparison of the Z-selectivities of their Horner–Wadsworth–Emmons reaction with aldehydes depending on the ester Moiety. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 22, p. 8406–8408, 1999.
- 135 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.
- 136 BLANCHETTE, M.A.; CHOY, W.; DAVIS, J.T.; ESSENFELD, A.P.; MASAMUNE, S.; ROUSH, W.R.; SAKAI, T. Horner-wadsworth-emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 21, p. 2183–2186, 1984.
- 137 GRISON, C.; GENÈVE, S.; HALBIN, E.; COUTROT, P. Stereoselective synthesis of vinylogous peptides. **Tetrahedron**, v. 57, n. 23, p. 4903–4923, 2001.
- 138 PATERSON, I.; YEUNG, K.; SMALL, J. The Horner-Wadsworth-Emmons reaction in natural-products synthesis - expedient construction of complex (e)-enones using barium hydroxide. **Synlett**, n. 10, p. 774–776, 1993.

- 139 ERHUNMWUNSE, M.O.; STEEL, P.G. A simple one-pot preparation of diazoacetoacetate derivatives from aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 21, p. 8675–8677, 2008.
- 140 HEINDL, C.; HÜBNER, H.; GMEINER, P. Enantiospecific synthesis and receptor binding of novel dopamine receptor ligands employing natural 4-hydroxyproline as a practical and flexible building block. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 20, p. 3153–3172, 2003.
- 141 O'HAGAN, D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids (1998 to 1999). **Natural Product Reports**, v. 17, n. 5, p. 435–446, 2000.
- 142 KAPFERER, T.; REINHARD BRÜCKNER Asymmetric dihydroxylation of beta,gamma-unsaturated carboxylic esters with trisubstituted C=C bonds - enantioselective syntheses of trisubstituted gamma-butyrolactones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2006, n. 9, p. 2119–2133, 2006.
- 143 KAPFERER, T.; REINHARD BRÜCKNER; AXEL HERZIG; WILFRIED A. KÖNIG Enantioselective syntheses and configuration assignments of gamma-chiral butenolides from *Plagiomnium undulatum*: butenolide synthesis from tetronic acids. **Chemistry - A European Journal**, v. 11, n. 7, p. 2154–2162, 2005.
- 144 PARK, S.H.; KANG, H.J.; KO, S.; PARK, S.; CHANG, S. A short and concise synthetic route to (–)-coniceine. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, n. 18, p. 2621–2624, 2001.
- 145 STEVENS, R.V. Nucleophilic additions to tetrahydropyridinium salts. Applications to alkaloid syntheses. **Accounts of Chemical Research**, v. 17, n. 8, p. 289–296, 1984.
- 146 DESLONGCHAMPS, P. **Stereoelectronic effects in organic chemistry**. Amsterdam: Elsevier, 1983. 390 p.
- 147 PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Total synthesis of (–)-indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketone. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 876–878, 2012.
- 148 ZHANG, H.; LI, X.; HUANG, H.; HUANG, P. Asymmetric syntheses of (8*R*,8*aS*)- and (8*R*,8*aR*)-8-hydroxy-5-indolizidinones: Two promising oxygenated indolizidine building blocks. **Science China Chemistry**, v. 54, n. 5, p. 737–744, 2011.
- 149 LEE, H.K.; CHUN, J.S.; PAK, C.S. Facile transformation of 2-*q*-zetidinones to 2-piperidones: application to the synthesis of the indolizidine skeleton and (8*S*,8*aS*)-perhydro-8-indolizinol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 6, p. 2471–2474, 2003.
- 150 WEE, A.G.H.; FAN, G.-J.; BAYIRINOBA, H.M. Nonracemic bicyclic lactam lactones via regio- and cis-diastereocontrolled C–H insertion. asymmetric synthesis of (8*S*,8*aS*)-octahydroindolizidin-8-ol and (1*S*,8*aS*)-octahydroindolizidin-1-ol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 21, p. 8261–8271, 2009.

- 151 SUDAU, A.; WINFRIED MÜNCH; JAN-W. BATS; UDO NUBBEMEYER Total synthesis of (+)-pumiliotoxin 251D. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 19, p. 3315–3325, 2002.
- 152 BERNARDIM, B.; PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. α,β -Unsaturated diazoketones as platforms in the asymmetric synthesis of hydroxylated alkaloids. Total synthesis of 1-deoxy-8,8a-diepicastanospermine and 1,6-dideoxyepicastanospermine and formal Synthesis of Pumiliotoxin 251D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9926–9931, 2012.
- 153 KOSKINEN, A.M.P.; KALLATSA, O.A. polyhydroxylated indolizidine alkaloids. An efficient synthesis of 1-deoxy-8,8a-di-epi-castanospermine. **Tetrahedron**, v. 59, n. 35, p. 6947–6954, 2003.
- 154 MARTIN, S.F.; CHEN, H.-J.; LYNCH, V.M. Asymmetric synthesis of 1-deoxy-8,8a-di-epi-castanospermine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 276–278, 1995.
- 155 PROCTER, D.J.; FLOWERS, R.A.; SKRYDSTRUP, T. **Organic synthesis using samarium diiodide**: A practical guide. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2010. 221 f.
- 156 BEEMELMANN, C.; REISSIG, H.-U. Samarium diiodide induced ketyl-(het)arene cyclisations towards novel *N*-heterocycles. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 5, p. 2199–2210, 2011.
- 157 KAGAN, H.B. Twenty-five years of organic chemistry with diiodosamarium: an overview. **Tetrahedron**, v. 59, n. 52, p. 10351–10372, 2003.
- 158 MOLANDER, G.A.; HARRIS, C.R. Sequencing reactions with samarium(II) iodide. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 1, p. 307–338, 1996.
- 159 MOLANDER, G.A. Application of lanthanide reagents in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 1, p. 29–68, 1992.
- 160 JUNG, D.; KIM, Y. Recent studies on samarium diiodide mediated organic synthesis. **Synlett**, n. 20, p. 3019–3032, 2005.
- 161 NICOLAOU, K.C.; ELLERY, S.P.; CHEN, J.S. Samarium diiodide mediated reactions in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 39, p. 7140–7165, 2009.
- 162 GIRARD, P.; NAMY, J.L.; KAGAN, H.B. Divalent lanthanide derivatives in organic synthesis. 1. Mild preparation of samarium iodide and ytterbium iodide and their use as reducing or coupling agents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 8, p. 2693–2698, 1980.
- 163 IMAMOTO, T.; ONO, M. The reaction of samarium(III) iodide with samarium metal in tetrahydrofuran, a new method for the preparation of samarium(II) iodide. **Chemistry Letters**, v. 16, n. 3, p. 501–502, 1987.

- 164 OTSUBO, K.; KAWAMURA, K.; INANAGA, J.; YAMAGUCHI, M. A direct synthesis of γ -, δ -, and ϵ - lactones Utilizing SmI_2 -induced barbier-type reaction in the presence of hexamethylphosphoric triamide (HMPA). **Chemistry Letters**, v. 16, n. 7, p. 1487–1490, 1987.
- 165 MOLANDER, G.A.; MCKIE, J.A. Samarium(II) iodide-induced reductive cyclization of unactivated olefinic ketones. Sequential radical cyclization/intermolecular nucleophilic addition and substitution reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 11, p. 3132–3139, 1992.
- 166 NICOLAOU, K.C.; CHEN, J.S. The art of total synthesis through cascade reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 11, p. 2993–3009, 2009.
- 167 HELM, M.D.; SILVA, M. DA; SUCUNZA, D.; FINDLEY, T.J.; PROCTER, D.J. A Dialdehyde Cyclization Cascade: An Approach to Pleuromutilin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, p. 9315–9317, 2009.
- 168 FUKUZAWA, S.; NAKANISHI, A.; FUJINAMI, T.; SAKAI, S. Reductive coupling of ketones or aldehydes with electron-deficient alkenes promoted by samarium di-iodide. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 8, p. 624, 1986.
- 169 OTSUBO, K.; INANAGA, J.; YAMAGUCHI, M. SmI_2 -induced reductive cross-coupling of carbonyl compounds with (α,β -unsaturated esters. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 47, p. 5763–5764, 1986.
- 170 NICOLAOU, K.C.; LI, A.; EDMONDS, D.J. Total synthesis of platensimycin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 42, p. 7086–7090, 2006.
- 171 EBINE, M.; FUWA, H.; SASAKI, M. Total synthesis of (–)-brevenal: A concise synthetic entry to the pentacyclic polyether core. **Organic Letters**, v. 10, n. 11, p. 2275–2278, 2008.
- 172 HUTTON, T.K.; MUIR, K.W.; PROCTER, D.J. Switching between novel Samarium(II)-mediated cyclizations by a simple change in alcohol cosolvent. **Organic Letters**, v. 5, n. 25, p. 4811–4814, 2003.
- 173 KERRIGAN, N.J.; HUTCHISON, P.C.; HEIGHTMAN, T.D.; PROCTER, D.J. Development of a solid-phase “asymmetric resin-capture–release” process: application of an ephedrine chiral resin in an approach to γ -butyrolactones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 2, n. 17, p. 2476, 2004.
- 174 HONDA, T.; ISHIKAWA, F. Reductive deamination of α -amino carbonyl compounds by means of samarium iodide. **Chemical Communications**, n. 12, p. 1065–1066, 1999.
- 175 HANESSIAN, S.; MCNAUGHTON-SMITH, G. A versatile synthesis of a β -turn peptidomimetic scaffold: An approach towards a designed model antagonist of the tachykinin NK-2 receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 6, n. 13, p. 1567–1572, 1996.
- 176 SANTOS, L.S.; PILLI, R.A. Total synthesis of ($\pm$)-homopumiliotoxin 223G.

Tetrahedron Letters, v. 42, n. 40, p. 6999–7001, 2001.

177 SÁ ALVES, F.R. DE; BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. From nature to drug discovery: the indole scaffold as a “privileged structure.” **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 782–793, 2009.

178 WIJDEVEN, M.A.; WIJTMANS, R.; BERG, R.J.F. VAN DEN; NOORDUIN, W.; SCHOEMAKER, H.E.; SONKE, T.; DELFT, F.L. VAN; BLAAUW, R.H.; FITCH, R.W.; SPANDE, T.F.; DALY, J.W.; RUTJES, F.P.J.T. *N,N*-Acetals as *N*-Acyliminium ion precursors: synthesis and absolute stereochemistry of epiquinamide. **Organic Letters**, v. 10, n. 18, p. 4001–4003, 2008.

179 GROSS, S.; REISSIG, H.-U. Novel stereoselective syntheses of highly functionalized benzannulated pyrrolizidines and indolizidines by samarium diiodide Induced cyclizations of indole derivatives. **Organic Letters**, v. 5, n. 23, p. 4305–4307, 2003.

180 FRAY, A.H.; KAYE, R.L.; KLEINMAN, E.F. A short, stereoselective synthesis of the lactone precursor to 2R,4S,5S hydroxyethylene dipeptide isosteres. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 25, p. 4828–4833, 1986.

181 GHOSH, A.K.; XI, K.; RATIA, K.; SANTARSIERO, B.D.; FU, W.; HARCOURT, B.H.; ROTA, P.A.; BAKER, S.C.; JOHNSON, M.E.; MESECAR, A.D. Design and synthesis of peptidomimetic severe acute respiratory syndrome chymotrypsin-like protease inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 22, p. 6767–6771, 2005.

182 NIU, Y.; WANG, Y.; ZOU, X.; YANG, X.; MA, C.; LÜ, Y.; ZHOU, B.; YUAN, Y.; DU, G.; XU, P. Synthesis and preliminary evaluation of peptidomimetic inhibitors of human β -secretase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 2089–2094, 2010.

183 LINDSAY, K.B.; SKRYDSTRUP, T. Formal total synthesis of the potent renin inhibitor aliskiren: application of a SmI_2 -promoted acyl-like radical coupling. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 13, p. 4766–4777, 2006.

184 TAKEDA, T. **Modern Carbonyl Olefination: Methods and applications**. New York: Wiley-VCH, 2004. 349 p.

185 KOROTCHENKO, V.; NENAJDENKO, V.; BALENKOVA, E.; SHASTIN, A. Olefination of carbonyl compounds. Modern and classical methods. **Russian Chemical Reviews**, v. 73, n. 10, p. 957–989, 2004.

186 MARYANOFF, B.E.; REITZ, A.B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. **Chemical Reviews**, v. 89, n. 4, p. 863–927, 1989.

187 VEDEJS, E.; PETERSON, M.J. Stereochemistry and mechanism in the wittig reaction. In: ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. (Ed.); **Topics in stereochemistry**. New York: John Wiley, 2007. p. 1–157.

188 SCHMIDBAUR, H.; BUCHNER, W.; SCHEUTZOW, D. ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-daten des trimethylmethylenphosphorans. **Chemische Berichte**, v. 106, n. 4, p. 1251–1255, 1973.

189 GILHEANY, D.G. Ylides, phosphoniumNo d orbitals but walsh diagrams and maybe banana bonds: chemical bonding in phosphines, phosphine oxides, and phosphonium ylides. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 5, p. 1339–1374, 1994.

190 BYRNE, P.A.; GILHEANY, D.G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 6670–6696, 2013.

191 BYRNE, P.A.; GILHEANY, D.G. Unequivocal experimental evidence for a unified lithium salt-free Wittig reaction mechanism for all phosphonium ylide types: reactions with β -heteroatom-substituted aldehydes are consistently selective for *cis*-oxaphosphetane-derived products. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 22, p. 9225–9239, 2012.

192 VEDEJS, E.; SNOBLE, K.A.J. Direct observation of oxaphosphetanes from typical Wittig reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 17, p. 5778–5780, 1973.

193 PILLI, R.; PINHEIRO, S.; COSTA, P.R.R.; VASCONCELLOS, M. **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookman, 2003. 411 f.

194 BECKER, K.B. Cycloalkenes by intramolecular wittig reaction. **Tetrahedron**, v. 36, n. 12, p. 1717–1745, 1980.

195 GRIFFIN, C.E.; WITSCHARD, G. Wittig Cyclization and base-induced elimination in the reactions of some ω -Benzoylalkyltriphenylphosphonium Salts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 1001–1003, 1964.

196 CRISTAU, H.-J.; VORS, J.-P.; CHRISTOL, H. Synthesis and (thio)acetalisation of 3-oxoalkyltriphenylphosphonium salts. **Synthesis**, v. 1979, n. 07, p. 538–541, 1979.

197 BERENGUER, M.J.; CASTELLS, J.; GALARD, R.M.; MORENO-MAÑAS, M. Phosphonium salts from γ -bromo- α,β -unsaturated aldehydes. Condensations of the corresponding “ylidals”. 1,2,5,6-dibenzocyclooctatetraene. **Tetrahedron Letters**, v. 12, n. 6, p. 495–496, 1971.

198 GRIECO, P.A.; POGONOWSKI, C.S. A general route to 3-methyl-6-alkyl-, Δ^2 -cyclohexenones. **Synthesis**, v. 1973, n. 7, p. 425–426, 1973.

199 SCHWEIZER, E.E.; GOFF, S.D.; MURRAY, W.P. Reactions of phosphorus compounds. 37. Preparation of .beta.-iminopropyl- and .beta.-aminopropenyltriphenylphosphonium bromides and the use of the latter in heterocyclic synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 200–205, 1977.

200 TAILLIER, C.; GILLE, B.; BELLOSTA, V.; COSSY, J. Synthetic approaches and total synthesis of Natural zoapatanol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 6, p. 2097–2108, 2005.

- 201 TAYLOR, R.J.K.; REID, M.; FOOT, J.; RAW, S.A. Tandem oxidation processes using manganese dioxide: discovery, applications, and current studies. **Accounts of Chemical Research**, v. 38, n. 11, p. 851–869, 2005.
- 202 MACCOSS, R.N.; BALSUS, E.P.; LEY, S.V. A sequential tetra-*N*-propylammonium perruthenate (TPAP)–Wittig oxidation olefination protocol. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 42, p. 7779–7781, 2003.
- 203 BRESSETTE, A.R.; GLOVER IV, L.C. A Convenient one-Pot PCC oxidation-Wittig reaction of alcohols. **Synlett**, n. 4, p. 738–740, 2004.
- 204 HUANG, C.C. Synthesis of carbon-14 labeled 1-(4-methoxybenzoyl)-5-oxo-2-pyrrolidinepropanoic acid (CI-933). **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 24, n. 6, p. 675–681, 1987.
- 205 CRICH, D. One Pot Selective 5'-oxidation/olefination of 2'-Deoxynucleosides. **Synlett**, v. 1999, n. 1, p. 67–68, 1999.
- 206 MAITI, A.; YADAV, J.S. one pot oxidation and Wittig olefination of alcohols using o-iodoxybenzoic acid and stable Wittig ylide. **Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, v. 31, n. 10, p. 1499, 2001.
- 207 BARRETT, A.G.M.; HAMPRECHT, D.; OHKUBO, M. Dess–Martin Periodinane oxidation of alcohols in the presence of stabilized phosphorus ylides: A convenient method for the homologation of alcohols via unstable aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 26, p. 9376–9378, 1997.
- 208 SHET, J.; DESAI, V.; TILVE, S. Domino primary alcohol oxidation-wittig reaction: Total synthesis of ABT-418 and (*E*)-4-oxonon-2-enoic acid. **Synthesis**, v. 2004, n. 11, p. 1859–1863, 2004.
- 209 WEI, X.; TAYLOR, R.J. In situ alcohol oxidation-wittig reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 22, p. 3815–3818, 1998.
- 210 GRUTERS, R.A.; NEEFJES, J.J.; TERSMETTE, M.; GOEDE, R.E.Y. DE; TULP, A.; HUISMAN, H.G.; MIEDEMA, F.; PLOEGH, H.L. Interference with HIV-induced syncytium formation and viral infectivity by inhibitors of trimming glucosidase. **Nature**, v. 330, n. 6143, p. 74–77, 1987.
- 211 TAILLIER, C.; HAMEURY, T.; BELLOSTA, V.; COSSY, J. Synthesis of 3-oxoxa- and 3-oxoazacycloalk-4-enes by ring-closing metathesis. Application to the synthesis of an inhibitor of cathepsin K. **Tetrahedron**, v. 63, n. 21, p. 4472–4490, 2007.
- 212 MAJIK, M.S.; PARAMESWARAN, P.S.; TILVE, S.G. Intramolecular wittig reaction: A new synthesis of (*S*)-pyrrolam A. **Helvetica Chimica Acta**, v. 91, n. 8, p. 1500–1504, 2008.

- 213 TOJO, G.; FERNÁNDEZ, M.I.; FERNÁNDEZ, M. **Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones: a guide to current common practice.** New York: Springer science, 2006. 404 f.
- 214 BILLOT, X.; CHATEAUNEUF, A.; CHAURET, N.; DENIS, D.; GREIG, G.; MATHIEU, M.-C.; METTERS, K.M.; SLIPETZ, D.M.; YOUNG, R.N. Discovery of a potent and selective agonist of the prostaglandin EP4 receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 6, p. 1129–1132, 2003.
- 215 KWON, T.W.; KEUSENKOTHEN, P.F.; SMITH, M.B. Asymmetric synthesis of (*S*)-4-amino-5-hexenoic acid: a potent inhibitor of 4-aminobutyrate-2-oxoglutarate aminotransferase. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 23, p. 6169–6173, 1992.
- 216 RHEE, J.U.; KRISCHE, M.J. Alkynes as synthetic equivalents to stabilized wittig reagents: Intra- and intermolecular carbonyl olefinations catalyzed by Ag(I), BF₃, and HBF₄. **Organic Letters**, v. 7, n. 12, p. 2493–2495, 2005.
- 217 SATO, Y.; SAITO, N.; MORI, M. Efficient synthesis of pyrrolizidine and indolizidine derivatives using nickel-catalyzed cyclization of 1,3-diene and aldehyde: Formal total synthesis of (-)-Elaeokanine C. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 22, p. 3931–3934, 1997.
- 218 FUENTE, M.C. DE LA; DOMINGUEZ, D. Synthesis of pyrrolo- and pyrido[1,2-*a*]xanthene [1,9-*de*]azepines: A study of the azepine ring construction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 23, p. 8804–8810, 2007.
- 219 NICOLAOU, K.C.; ADSOOL, V.A.; HALE, C.R.H. An Expedient procedure for the oxidative cleavage of olefinic bonds with PhI(OAc)₂, NMO, and Catalytic OsO₄. **Organic Letters**, v. 12, n. 7, p. 1552–1555, 2010.
- 220 COPPOLA, G. Amberlyst-15, a superior acid catalyst for the cleavage of acetals. **Synthesis-Stuttgart**, n. 12, p. 1021–1023, 1984.
- 221 BOER, T. DE; BACKER, H. *p*-tolylsulfonylmethylnitrosamide. **Organic Syntheses, Coll**, v. 4, p. 943, 1963.
- 222 BOER, T. DE; BACKER, H. Diazomethane. **Organic Syntheses, Coll**, v. 4, p. 250, 1963.
- 223 SZOSTAK, M.; SPAIN, M.; PROCTER, D.J. Preparation of samarium(II) iodide: quantitative evaluation of the effect of water, oxygen, and peroxide content, preparative methods, and the activation of samarium metal. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 7, p. 3049, 2012.

Anexo de espectros

Espectros do capítulo 1

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23A

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23A

FT-IV do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23A

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) difenil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23C

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do difenil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23C

FT-IV do difenil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 23C

RMN ^1H (200 MHz, C_6D_6) da (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona 34.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona 34.

FT-IV da (E)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona 34.

RMN ¹H (200 MHz, C₆D₆) da (E)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona 36.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona 36

FT-IV da (*E*)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona 36

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona 38.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona 38.

FT-IV da (E)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona 38.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) da (E)-4-diazo-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona 46.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (E)-4-diazo-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona

46.

FT-IV da (E)-4-diazo-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pent-1-en-3-ona 46.

RMN ^1H (200 MHz, C_6D_6) da (*E*)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona 37

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*E*)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona 37

FT-IV da (E)-4-(4-clorofenil)-1-diazobut-3-en-2-ona 37

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) da (E)-1-diazo-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona 39.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (E)-1-diazo-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona 39.

FT-IV da (E)-1-diazo-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ona 39.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona 41.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona 41.

FT-IV da (E)-1-diazohept-3-en-2-ona 41.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) da (E)-1-diazo-5-metilhex-3-en-2-ona 42.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*E*)-1-diazo-5-metilhex-3-en-2-ona 42.

FT-IV da (*E*)-1-diazo-5-metilhex-3-en-2-ona 42.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (*E*)-tert-butil 5-diazo-4-oxopent-2-enilcarbamato 40.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (*E*)-tert-butil 5-diazo-4-oxopent-2-enilcarbamato 40.

FT-IV do (E)-tert-butil 5-diazo-4-oxopent-2-enilcarbamato 40.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) da (S,E)-1-diazo-4-(1-tosilpirrolidin-2-il)but-3-en-2-ona

44.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (*S,E*)-1-diazo-4-(1-tosilpirrolidin-2-il)but-3-en-2-ona 44.

FT-IV da (*S,E*)-1-diazo-4-(1-tosilpirrolidin-2-il)but-3-en-2-ona 44.

RMN ^1H (200 MHz, C_6D_6) do (*S,E*)-terc-butil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 43.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (*S,E*)-terc-butil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 43.

FT-IV do (S,E)-terc-butil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 43.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) da 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona 49.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona 49.

FT-IV da 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona 49.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do terc-butil 2-(benzilamino)-5-diazo-4-oxopentilcarbamato 48.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do terc-butil 2-(benzilamino)-5-diazo-4-oxopentilcarbamato 48.

FT-IV do terc-butil 2-(benzilamino)-5-diazo-4-oxopentilcarbamato 48.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) da 1-benzil-5-fenilpyrrolidin-3-ona 50.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) da 1-benzil-5-fenilpyrrolidin-3-ona 50.

RMN ^1H cosy (500 MHz, CDCl_3) da 1-benzil-5-fenilpyrrolidin-3-ona 50.

FT-IV da 1-benzil-5-fenilpyrrolidin-3-ona 50.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do terc-butil (1-benzil-4-oxopirrolidin-2-il)metilcarbamato

47.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do terc-butil (1-benzil-4-oxopirrolidin-2-il)metilcarbamat 47.

FT-IV do terc-butil (1-benzil-4-oxopirrolidin-2-il)metilcarbamat 47.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (*S,E*)-benzil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 55.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (*S,E*)-benzil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 55.

FT-IV do (S,E)-benzil 2-(4-diazo-3-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 55.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (S,E)-benzil 2-(4-metoxi-4-oxobut-1-enil)pirrolidina-1-carboxílico 54.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (*S,E*)-benzil 2-(4-metoxi-4-oxobut-1-enil)pirrolidine-1-carboxílico 54.

FT-IV do (*S,E*)-benzil 2-(4-metoxi-4-oxobut-1-enil)pirrolidine-1-carboxílico 54.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) da (*R*)-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 8.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da (*R*)-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 8.

FT-IVda (R)-hexahidroindolizin-5(1H)-ona 8.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) da (-)-Indolizidina 167B

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (-)-Indolizidina 167B

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da (-)-Indolizidina 167B.HCl

FT-IV Indolizidina 167B.HCl

RMN ¹³C (50 MHz) (-)-indolizidina 209 D

RMN ^{13}C (50 MHz) (-)-indolizidina 209 D.HCl

FT-IV (-)-indolizidina 209 D.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (S)-benzil 2-((R,E)-1-hidroxi-4-metoxi-4-oxobut-2-enil)pirrolidina-1-carboxílico 58.

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do (S)-benzil 2-((R,E)-1-hidroxi-4-metoxi-4-oxobut-2-enil)pirrolidina-1-carboxílico 58.

FT-IV do do (S)-benzil 2-((R,E)-1-hidroxi-4-metoxi-4-oxobut-2-enil)pirrolidina-1-carboxílico 58

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) da (8R)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1H)-ona 59.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da (8*R*)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 59.

FT-IV da (8*R*)-8-hidroxi-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 59.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (S)-benzyl 2-((2S,3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 63.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (S)-benzyl 2-((2S,3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 63.

FT-IV do (S)-benzyl 2-((2S,3R,4R)-3,4-dihidroxi-5-oxotetrahidrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 63.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) da (6*R*,7*S*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-trihidroxiheksahidroindolizin-5(1*H*)-ona 64.

RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD) da (6*R*,7*S*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-trihidroxi-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 64.

FT-IV da (6*R*,7*S*,8*S*,8*aS*)-6,7,8-trihidroxi-hexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 64.

RMN ^1H (400 MHz, MeOD) da (6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Octahydroindolizine-6,7,8-triol (1- Deoxi - 8,8a - diepicastanospermina)

RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD) da (6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Octahydroindolizine-6,7,8-triol (1- Deoxi - 8,8a - diepicastanospermina)

FT-IV da (6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-Octahydroindolizine-6,7,8-triol (1- Deoxi - 8,8a - diepicastanospermina)

Espectros Capítulo 2

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (S)-benzil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 76.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do (S)-benzil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 76.

FT-IV do (S)-benzil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il) pirrolidina-1-carboxílico 76.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (S)-terc-butil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 75.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do (S)-terc-butil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 75.

FT-IV do (S)-terc-butil 2-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 75.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (+/-)-benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)piperidine-1-carboxílico 79

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do (+/-)-benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)piperidine-1-carboxílico 79.

FT-IV do (+/-)-benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)piperidine-1-carboxílico 79.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)indolina-1-carboxílico 81 (isômero majoritário)

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)indolino-1-carboxílico 81 (isômero majoritário)

FT-IV do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)indolino-1-carboxílico 81 (isômero majoritário)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)indolina-1-carboxílico 81 (isômero minoritário)

RMN (126 MHz, CDCl_3) do (+/-) - benzil 2-(5-oxotetrahydrofuran-2-il)indoline-1-carboxílico 81 (isômero minoritário)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do benzil (5-oxotetrahydrofuran-2-il)metilcarbamato 83.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do benzil (5-oxotetrahydrofuran-2-il)metilcarbamato 83.

FT-IV do do benzil (5-oxotetrahydrofuran-2-il)metilcarbamato 83.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do benzil (S)-1-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)-2-feniletilcarbamato 85.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do benzil (S)-1-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)-2-feniletilcarbamato 85.

FT-IV do benzil (S)-1-((S)-5-oxotetrahydrofuran-2-il)-2-feniletilcarbamato 85.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do (S)-benzil 2-((S)-2-metil-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 77.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do (S)-benzil 2-((S)-2-metil-5-oxotetrahydrofuran-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 77.

FT-IV do (S)-benzil 2-((S)-2-metil-5-oxotetraidrofurano-2-il)pirrolidina-1-carboxílico 77.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) da (8S)-8-hidroxi-8-metilhexahidroindolizin-5(1H)-ona 16.

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da (8*S*)-8-hidroxi-8-metilhexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 16.

FT-IV da (8*S*)-8-hidroxi-8-metilhexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 16.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (8*S*)-8-hidroxihexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 63B.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da (8*S*)-8-hidroxihexahidroindolizin-5(1*H*)-ona 63B.

FT-IV da (8S)-8-hidroxihexahidroindolizin-5(1H)-ona 63B.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) da (+/-)-1-hidroxihexahidro-1H-quinolizin-4(6H)-ona 86.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) da (+/-)-1-hidroxi-hexahidro-1H-quinolizina-4(6H)-ona 86.

FT-IV da (+/-)-1-hidroxi-hexahidro-1H-quinolizina-4(6H)-ona 86.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da lactama (+/-)-9-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6(7H)-ona 87.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da lactama (+/-)-9-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6(7H)-ona 87

FT-IV da lactama (+/-)-9-hidroxi-8,9a,10-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6(7H)-ona 87.

RMN ¹³C da lactama (+/-) - 9-hydroxy-8,9a,10-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6(7H)-ona 88.

Espectros do capítulo 3

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da (S)-5-((terc-butildimetilsililo)metil)pirrolidin-2-ona 114.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do hidroxi-ilídeo 111.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do hidroxilídeo 111.

FT-IV do hidroxilídeo 111.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) (*R*)-etil 2-(2-(((*tert*-butildimetilsililoxi)methyl)-5-oxopirrolidin-1-il)acetato 116.

NMR ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*R*)-etil 2-(2-(((*tert*-butildimetilsililossi)methyl)-5-oxopirrolidin-1-il)acetato 116.

FT-IV(R)-etil 2-(2-((terc-butildimetilsililoxi)methyl)-5-oxopirrolidin-1-il)acetato 116.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (S)-dimetil 3-(2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxopropilfosfonato 117.

FT-IV do (S)-dimetil 3-(2-(((terc-butildimetilsililossi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-oxopropilfosfonato 117.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (S)-(1-(3-(dimetoxifosforil)-2-oxopropil)-5-oxopirrolidina-2-il)metil acetato

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (S)-1-(3-(dimetoxifosforil)-2-oxopropil)-5-oxopirrolidina-2-il)metil acetato

FT-IV do (S)-1-(3-(dimetoxifosforil)-2-oxopropil)-5-oxopirrolidina-2-il)metil acetato

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*S*)-etil 1-alil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 123.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do (*S*)-etil 1-alil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 123.

FT-IV do (S)-etil 1-alil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 123.

¹H (500 MHz, CDCl₃) do (S)-dimetil 2-(1-alil-5-oxopirrolidina-2-il)-2-oxoetilfosfonato

124.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do (S)-dimetil 2-(1-alil-5-oxopirrolidina-2-il)-2-oxoetilfosfonato 124.

FT-IV do (S)-dimetil 2-(1-alil-5-oxopirrolidina-2-il)-2-oxoetilfosfonato 124.

^1H (500 MHz, CDCl_3) do (S)-etil 1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato 129.

^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do (S)-etil 1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato 129.

FT-IV do (S)-etil 1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato 129.

¹H (500 MHz, CDCl₃) do (S)-dimetil 2-(1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidin-2-il)-2-oxoetilfosfonate 130.

^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do (S)-dimetil 2-(1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidin-2-il)-2-oxoetilfosfonato 130.

FT-IV do (S)-dimetil 2-(1-(2,2-dietoxietil)-5-oxopirrolidin-2-il)-2-oxoetilfosfonato 130.

Publicações relacionadas ao Trabalho

- 1 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. (<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo1021844>)
- 2 BERNARDIM, B.; PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. α,β -unsaturated diazoketones as platforms in the asymmetric synthesis of hydroxylated Alkaloids. total synthesis of 1-deoxy-8,8a-diepicastanospermine and 1,6-dideoxyepicastanospermine and formal Synthesis of pumiliotoxin 251D. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9926–9931, 2012. (<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo301967w>)
- 3 PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Total synthesis of (–)-indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketone. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 876–878, 2012. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403911021599>)
- 4 PINHO, V.D.; PROCTER, D.J.; BURTOLOSO, A.C.B. SmI₂-mediated couplings of α -amino acid derivatives. Formal synthesis of (–)-pumiliotoxin 251D and (+/-)-epiquinamide. **Organic Letters**, v. 15, n. 10, p. 2434–2437, 2013. (<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol400903n>)