

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

***ESTUDO DA ADIÇÃO DE AMINAS EM
ALCINOS ATIVADOS:
PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS PARA A SÍNTESE DE
HETEROCICLOS NITROGENADOS***

PABLO DAVID GRIGOL MARTINEZ

Dissertação de mestrado

Porto Alegre, Junho de 2005

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre outubro de 2002 a junho de 2005, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do Professor Dr. Eduardo Rolim de Oliveira.

Parolo David Grigol Martinez

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química, aprovada em sua forma final, pelo Orientador e pela Comissão Examinadora no Programa de Pós-Graduação em Química

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Corrêa
Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Ver Lúcia Eifler Lima
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

“...Façamos o homem à nossa imagem e semelhança.
Que ele reine sobre os peixes do mar,
sobre as aves do céu, sobre toda a terra.
...e Deus abençoou o homem: Frutificai,
enchei a terra e submetei-a...
...eis que vos dou toda a erva, todos os animais
e tudo o que tenha o sopro de vida.”

Gên 1, 26-30

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pelo seu zelo e por se fazer presente mesmo nos momentos de silêncio.

Agradeço profundamente à minha família. Aos meus pais, Julio e Soleci por me amarem e sempre estar ao meu lado. Gabi, Cristian e Marcele obrigado por serem os mais valiosos amigos que possuo. Valeu tia (quase mãe) Lili, por seu imenso zelo para comigo. Obrigado tia Magda, tio Olmar, Daniel e Rodrigo por sempre me acolherem como parte da família de vocês. Vó Maria te agradeço muito por tuas numerosas orações.

Juli, obrigado por tua compreensão, carinho e paciência. Tua presença me anima e me faz feliz.

À amiga Tânia, que me ajudou a perceber o mundo de maneira diferente, a ter paciência comigo mesmo e a encarar os desafios com serenidade.

A todos os colegas do K210 (os que já passaram e os que fazem dele seu local de trabalho). Eu gostaria de ressaltar a importâncias de duas pessoas em minha vida acadêmica: o Evérton, presente nas horas difíceis e que exigiam um trabalho árduo. Sempre companheiro (principalmente para o truco), paciente e disposto a ensinar o que sabia. Enfim um colega de peso! À Rossana, por ter me ensinado e ajudado muito enquanto eu era IC.

Eu não poderia - e também não gostaria!- esquecer o pessoal da Velha Guarda que não está mais aqui, mas que fez com que cada dia se tornasse mais alegre, apesar dos resultados nem sempre serem animadores. Valeu Beatriz, Rogério, Brenno, Marla, Karen, Tatiani, Adriana, Marcelo, Claudia, Larissa, Anderson e Fabrício.

Obrigado também ao meu grupo de pesquisa que teve que me agüentar nesses dois anos de mestrado: Kerley, Dani, Maurício e Valéria, Mariane, Marizane e ao novo integrante Rômulo. Sou muito grato a vocês, pois me ajudaram a crescer e me qualificar. Desejo a cada um, muito trabalho, porque vitórias tenho certeza que são capazes de conquistar.

Aos colegas da Farmácia Vera, Patrícia, Cedric. Foi muito bom trocar idéias e reagentes, é claro, com vocês. Não deixem de organizar happy hours, pois foram excelentes momentos para se descontraír.

Aos professores Dennis, Marco Antônio, Aloir exemplos de dedicação e excelentes educadores. Aquilo que aprendi, muito devo vocês. Obrigado também aos professores Ronílson e Valentim pelos vários momentos de aprendizagem.

Aos colegas do K202 e K212. Zé e Lu. Obrigado pelo “suporte químico” e pelas trocas de experiências (Zé, nem tudo é xabu.). Ursula e Olga, valeu pelo companheirismo e constante empréstimo de materiais.

Aos milionários do K102 Alexandre, Glédison, Tarabal, Marcos e toda galera de malucos do Lamoca. Valeu por sua imensa ajuda.

Ao pessoal do K208b e K208a Lobo, Fernando, Luciano, Gorga e Cláudia. Obrigado pela convivência e colaboração.

A todos os técnicos administrativos do IQ, por também tornarem possível a realização deste mestrado. Obrigado, em especial à Joyce, Régis, Carla, Raul, Alexandre, Edson, Carlos, Carlos boy, Zeca, Dona Lourdes e Iara.

À Fapergs e CNPq pelo apoio financeiro e à CAPES pela bolsa fornecida.

Por último, mas não menos importante, pelo contrário, ao orientador e amigo Eduardo, sempre disposto a discutir, ensinar, conversar e estimular. Obrigado pela sua paciência, por não economizar tempo nem palavras e por mostrar quão fascinante é a síntese orgânica. Novamente obrigado por ter acreditado em mim e por me ensinar a trabalhar em um laboratório de pesquisa.

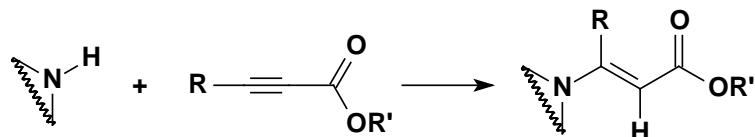
ÍNDICE

Resumo.....	VII
Abstract.....	VIII
Lista de abreviaturas e reagentes.....	IX
Capítulo 1- Introdução.....	01
1.1-Alcinos Deficientes Eletronicamente.....	02
1.1.1-Nucleófilos de Carbono.....	03
1.1.2-Nucleófilos de Oxigênio.....	08
1.1.3-Organometálicos.....	11
1.1.4-Nucleófilos de Nitrogênio.....	14
1.2-Compostos Enaminocarbonílicos.....	15
1.3- Alcalóides Poliidroxiados.....	28
1.3.1-Alcalóides Pirrolizidínicos.....	29
1.3.1.1-Aspectos Históricos e Características Estruturais.....	29
1.3.1.2-Estratégias de Síntese.....	33
a) Cicloadição [2+2].....	33
b) Cicloadição [3+2].....	33
c) Cicloadição <i>tandem</i> [4+2]/[3+2].....	34
d) Ciclização Transanular.....	36
e) Condensação de Dieckmann.....	38
f) Condensação Aldólica.....	41
g) A partir de Carboidratos.....	42
Capítulo 2- Objetivos.....	44
Capítulo 3- Resultados e Discussão.....	46

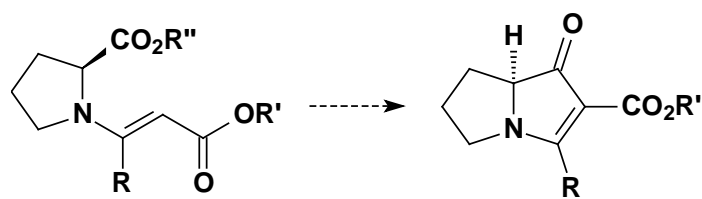
3.1- Preparação do Eletrófilo.....	47
3.2- Adição de Nucleófilos de Nitrogênio.....	48
3.2.1- Aminas Secundárias.....	48
3.2.2-Estereosseletividade na formação da dupla ligação.....	55
3.2.3-Adição de α -Aminoácidos.....	61
3.2.3.1-Aminoácidos livres.....	61
3.2.3.2-Aminoácidos <i>O</i> -protegidos.....	63
3.2.3.3- Anelação dos Enaminoésteres.....	69
3.3-Condensação de Dieckmann.....	72
3.3.1- Reatividade de β -aminodiésteres.....	72
3.3.2- Redução dos compostos enamino-carbônicos.....	77
3.3.3- Estudo da Condensação de Dieckmann.....	83
3.3.4- Perspectivas para a etapa de anelação via Condensação de Dieckmann.....	88
Capítulo 4- Conclusões.....	89
Capítulo 5- Parte Experimental.....	92
Capítulo 6- Espectros.....	107

RESUMO

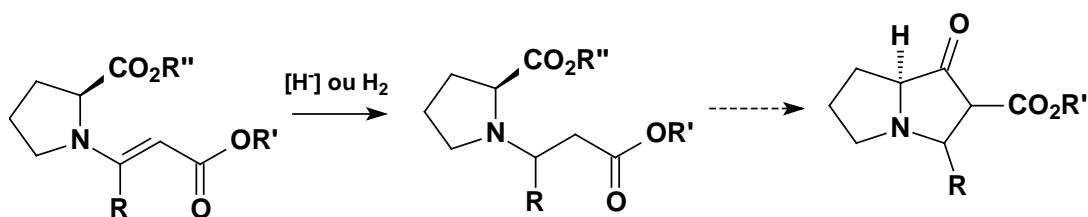
Neste trabalho estudou-se a adição nucleofílica de aminas secundárias cíclicas (pirrolidina, piperidina e morfolina) e α -aminoácidos (*L*-prolina e derivados) a alcinos ativados. Em todos os casos obteve-se sempre o aduto de Michael com estereoquímica *E* independente do alcino ser substituído ou não e das condições reacionais. Este fato evidencia uma adição do tipo *sin*, cujos possíveis estados de transição são discutidos. As reações de Michael foram sempre realizadas em condições brandas com rendimentos moderados a bons.



Foram estudadas várias alternativas para a conversão de compostos enamino-carbônios derivados da *L*-prolina a esqueletos do tipo cetopirrolizidínicos substituídos, possíveis precursores de alcalóides da classe das hiacintacinas.



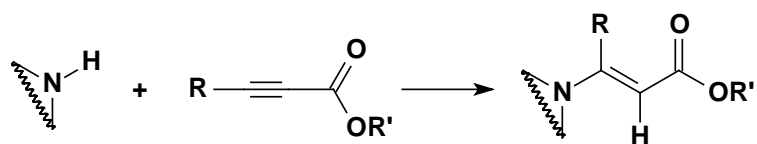
As tentativas de anelação direta dos compostos enaminoésteres, tanto em condições térmicas ou de adição-eliminação quanto em reações *tandem* não lograram sucesso. Estudou-se então condições redutivas (hidrogenação ou adição de hidreto) para obtenção de compostos do tipo aminodiésteres, substratos em ciclização do tipo Dieckmann. Testou-se tanto condições próticas ($ROH / RONa$) quanto apróticas ($LDA, LHMDs$), em diferentes solventes e catalisadores e, em todos os casos, obteve-se ou a recuperação do produto de partida ou sua degradação.



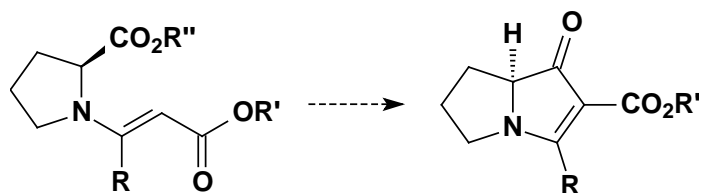
Construiu-se desta forma intermediários avançados com potencial aplicação na síntese de alcalóides da família das hiacintacinas de forma curta e eficiente.

ABSTRACT

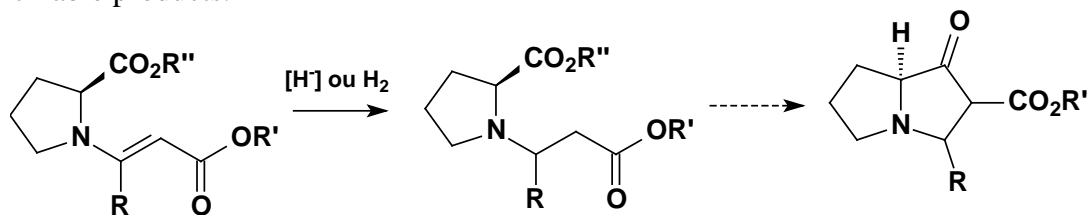
In this work, the nucleophilic addition of secondary amines (pyrrolidine, piperidine, morpholine) and α -amino acids (*L*-proline and derivatives) to activated alkynes was investigated. All reactions were carried out under mild conditions in moderate to good yields. Only the Michael adduct with *E* stereochemistry was observed, independent of the alkyne (substituted or not) and reaction conditions. This result shows that Michael reaction proceed through *syn* addition in these cases.



Some strategies were studied in order to get substituted ketopyrrolizidine using enaminocarbonyl compounds prepared from *L*-proline. This kind of heterocycle is interesting because it can be used as building block in the synthesis of hyacinthacine alkaloids.



The attempts to cyclize enaminocarbonyl compounds didn't allow isolating the corresponding bicyclic product. Then, reductive conditions (hydrogenation or hydride additions) were studied to prepare aminodiester and these compounds were evaluated in the Dieckmann condensation. With this ring closure method, protic (ROH/RONa) and aprotic conditions (LDA, LHMDS) afforded the starting material or led to no identifiable products.



Important intermediates potentially applicable in hyacinthacine alkaloids synthesis were constructed in a short and efficient way.

LISTA DE ABREVIATURAS

- Ac:** acetil
AMCPB: ácido m-cloroperbenzóico
APT: *attached proton test*
BHT: 2,6-diterbutil-4-hidroxitolueno
binap: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil: (C₁₀H₆PPh₂)₂
Bn: benzil
Boc: *t*-butóxicarbonil
Bz (BzCl): Benzoil (cloreto de benzoila): PhC=OCl
catalisador de Grubbs:
Cl₂(PCy₃)₂Ru=CHBn (reagente para metátese)
Cbz (CbzCl): carbobenzóxi (cloroformato de benzila): BnOC=OCl
CCD: cromatografia em camada delgada
DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC: diciclohexilcarbodiimida:
DCM: diclorometano
dd: duplo dubleto:
ddd: duplo duplo dubleto:
DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona:
DEAD: azodicarboxilato de dietila
DHAP: 1-hidroxi-3-fosfato-2-propanona: HOCH₂C=OCH₂OPO₃H
DIPEA: diisopropiletilamina
DIPT: tartarato de diisopropila: iPrO₂C(CHOH)₂CO₂iPr
Dibal-H: hidreto de diisobutilalumínio
DMAP: dimetilaminopiridina
DPPA: difenilfosfonilazida: (PhO)₂P=ON₃
e.d.: excesso diastereomérico
e.e.: excesso enantiomérico
FDPA: frutose 1,6-difosfato aldolase
GER: grupo elétrico-retirador
HMPA: hexametilfosforamida: [(CH₃)₂N]₃P=O
HMPT: hexametilfosforo triamida: [(CH₃)₂N]₃P
HMQC: *heteronuclear multiple quantum coherence*
KHMDS: hexametildisilazida de potássio: (Me₃Si)₂NK
LDA: diisopropilamido de lítio
LiHMDS: hexametildisilazida de lítio
L-selectride[®]: trisec-butilborohidreto de lítio
MsCl: cloreto de mesila ou cloreto de metanossulfonila: CH₃SO₂Cl
NaHMDS: hexametildisilazida de sódio
NMM: N-metilmorfolina
NMO: N-óxido de N-metilmorfolina
P4-tBu: fosfazeno: (R₃P=N)₃P=NtBu R=NMe₂.
Pase: fosfatase (enzima que remove o grupo fosfato)
PM: peneira molecular
PCC: clorocromato de piridínio: C₅H₅NH⁺ ClCrO₃⁻
PDC: dicromato de dipiridínio: (C₅H₅NH⁺)₂ Cr₂O₇²⁻
Red-Al[®]: solução em tolueno de bis(2-metoxietóxi)alumínio hidreto de sódio [(CH₃OCH₂CH₂O)₂AlH₂]Na
sl: singleto largo
ta: temperatura ambiente
TBAF: fluoreto de tetrabutylamônio: Bu₄NF
TBAI: iodeto de tetrabutylamônio
TBDPS: *t*-butildifenilsilil
TDS: texildimetilsilil: [(CH₃)₂CHC(CH₃)₂]SiMe₂
TFA: ácido trifluoracético
TfO⁻: triflato (trifluorometanossulfonato): CF₃SO₃⁻
TMS: trimetilsilila: SiMe₃
TMSOTf: triflato de trimetilsilila: CF₃SO₃SiMe₃
trisfogeno: [bis(triclorometil)] carbamato: (Cl₃CO)₂C=O
TsCl: cloreto de p-toluenossulfonila: ClC₆H₄SO₂Cl

INTRODUÇÃO

1.1- ALCINOS DEFICIENTES ELETRONICAMENTE

São também conhecidos como alcinos ativados. Esta denominação já estava presente na literatura em 1964 em um artigo de Winterfeldt.¹ Da mesma maneira, Trost emprega este termo na coleção *Comprehensive Organic Chemistry*,² em uma seção sobre adições nucleofílicas a alcinos deficientes eletronicamente. Apesar desta denominação ter significado contrário quando aplicado a alcenos, é largamente utilizada no meio científico, pois não se refere à densidade eletrônica dos carbonos sp, mas à capacidade de atuarem como eletrófilos em reações de Michael.

Compostos como **1** cuja a ligação tripla é polarizada por grupos retiradores de elétrons são atrativos sob ponto de vista da capacidade de gerar produtos com diferentes grupos funcionais. Suas características químicas singulares (sítios eletrofílicos e nucleofílicos e possibilidade de *umpolung*) permitem que se estabeleçam novas ligações com uma variedade de reagentes como aminas, enolatos, organometálicos, cetonas, alcenos. Da mesma forma que as duplas ligações, participam de acoplamentos mediados por metais de transição (figura 1).

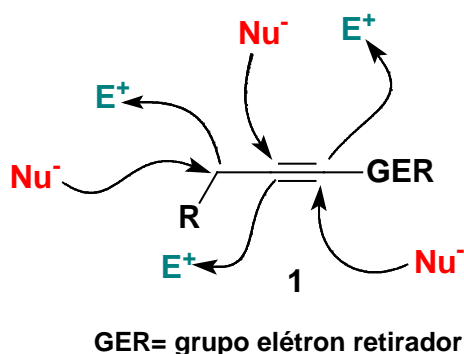


Figura 1 - Sítios reativos de alcinos ligados a grupos eletro-retiradores.

Esta versatilidade possibilita o acesso a intermediários úteis na preparação de lactonas, terpenos e outros heterociclos que, conseqüentemente levam ao desenho de novas estratégias sintéticas.

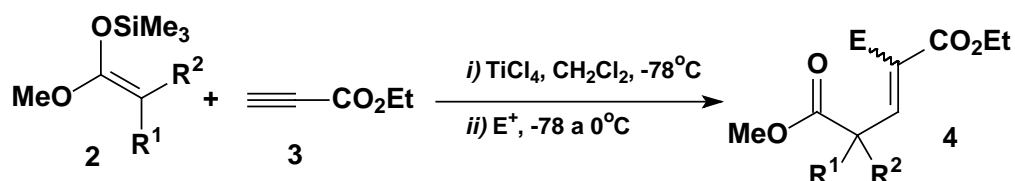
A utilidade destes alcinos também se percebe nas reações pericíclicas, as quais merecem destaque as adições 1,3-dipolares e de Diels-Alder. Neste capítulo, entretanto, basicamente reações iônicas serão abordadas, levando em consideração tipos de nucleófilos, aspectos da seletividade, emprego de catalisadores e metais de transição.

¹ Winterfeldt, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 423.

² Semmelhack, M.F. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B.M.; Fleming, I. (Edt); Pergamon: Oxford, 1991, vol 4, 1.

1.1.1- Nucleófilos de Carbono

Com o objetivo de obter enoatos α -substituídos através de uma rota diferente daquela possibilitada pela reação de Baylis-Hillmann, Rosseau³ planejou prepará-los através da adição de Michael em propiolatos. Segundo esta estratégia seriam gerados *in situ* ânions capazes de atacar eletrófilos. Sabendo que sililcetenacetais formavam ciclobutenos com inoatos,⁴ Rosseau utilizou TiCl₄ a fim de evitar a cicloadição [2+2], obtendo os respectivos ésteres etilênicos com rendimentos satisfatórios (esquema 1).



Esquema 1

Rosseau e Quando observaram que a adição *tandem* também era possível com cetonas, aldeídos, NBS, NCS e cloreto de fenilselenila, mas falhava com óxido de etileno, iodeto de metila, brometo de alila, acrilonitrila (tabela 1).

Tabela 1- Reação de silil ceteno acetais e propiolato de etila **3** seguida de adição a eletrófilos

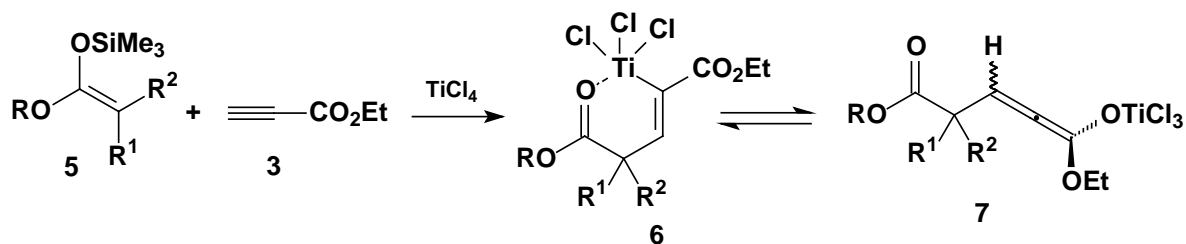
entrada	R ¹	R ²	E ⁺	produto	E	Rend.(%)	E:Z
1	H	C ₅ H ₁₁	H ₂ O	4a	H	75	70:30
2	Me	Me	H ₂ O	4b	H	81	100:0
3	H	C ₅ H ₁₁	NBS	4c	Br	86	20:80
4	Me	Me	NBS	4d	Br	86	0:100
5	Me	Me	NCS	4e	Cl	71	46:54
6	H	C ₅ H ₁₁	PhSeCl	4f	SePh	66	20:80
7	Me	Me	PhSeCl	4g	SePh	69	0:100
8	Me	Me	<i>i</i> PrCHO	4h	^a	56	^a
9	Me	Me	acetona	4i	CH(OH)Me ₂	70	0:100

^a O produto obtido foi a lactona derivada do 1,5 diéster correspondente com dupla ligação de geometria *E*.

Os resultados mostraram que, com exceção às entradas 8 e 9, a adição nos eletrófilos ocorreu majoritariamente de modo que o grupo éster do inoato tivesse uma relação *trans* com a porção derivada do silil ceteno acetal. Investigando mais detalhadamente perceberam que se adição de água fosse à temperatura ambiente, o composto com geometria *E* ainda continuava majoritário, mas numa proporção menor de 60:40. Já a presença de HMPA levava a perda da estereosseletividade, mesmo se a protonação ocorresse à -78°C. A racionalização para estes fatos foi baseada no equilíbrio entre o vinilmetal **6** e o seu alenolato correspondente **7** (esquema 2).

³ Quando, A.; Ali, S.M.; Rosseau, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6890.

⁴ Quando, A.; Rosseau, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6443.

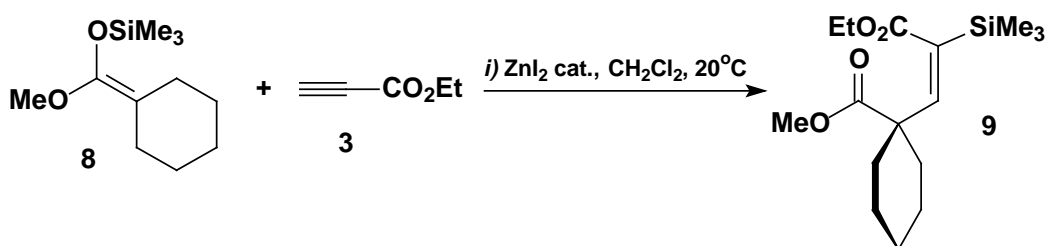


Esquema 2

Baseado nestes resultados, Rosseau e colaboradores propuseram que somente a baixas temperaturas o intermediário vinílico **6** era estável (devido à interação entre o titânio e o oxigênio da carbonila) e majoritário no equilíbrio. Já em temperaturas mais altas o enolato **7** era favorecido. A perda da seletividade com HMPA, foi sugerida ocorrer devido o rompimento da quelação Ti-O.

Com a água e com os haletos, por serem eletrófilos capazes de reagir a baixas temperaturas, levavam majoritariamente ao produto derivado de **6**. Com os compostos carbonilados, postulou-se que aldeídos, por serem mais reativos que as cetonas e menos que os outros eletrófilos da tabela 1, sofriam a adição em temperaturas intermediárias fornecendo o também isômero *E*, ainda que em quantidade menor. Com cetonas, entretanto, era necessário temperatura mais alta, que ocasionava o deslocamento do equilíbrio para o intermediário **7**. Por razões estéricas, a aproximação do eletrófilo ocorria então pela face contrária à do silil ceteno acetal, levando a um produto com estereoquímica *Z*.

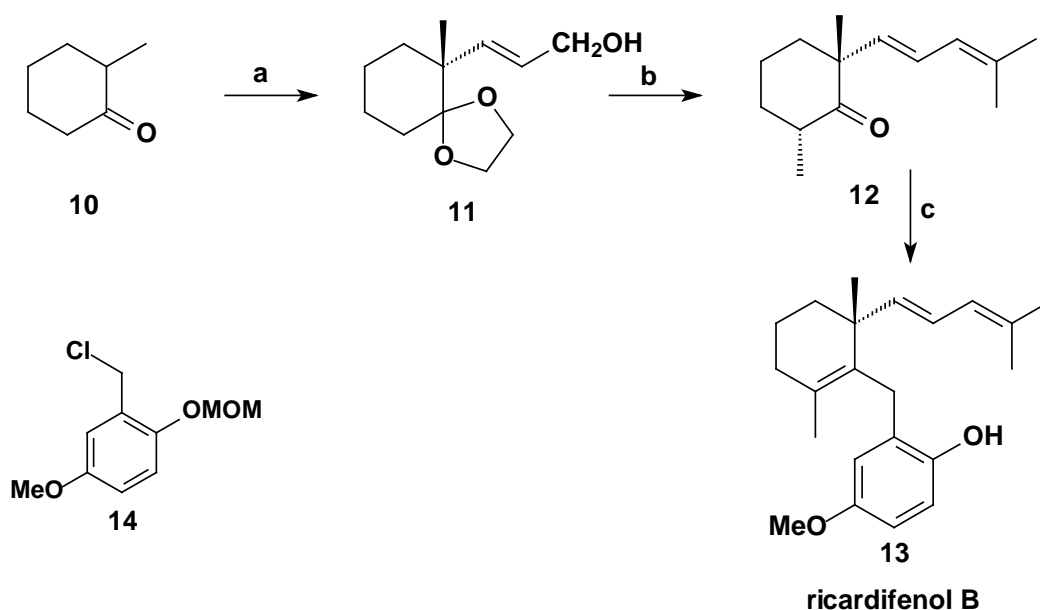
Trocando TiCl₄ por ZnI₂ a seletividade foi invertida, sendo obtido apenas o vinilsilano **9** com dupla ligação *E* (derivado de uma adição *anti*).⁴ Estes resultados indicam que o poder de quelação do zinco é menor que o do titânio, favorecendo a formação do enolato alênico correspondente (esquema 3).



Esquema 3

Tori e colaboradores,⁵ utilizando iminas quirais como nucleófilos para a construção de centros quaternários realizaram a síntese do terpeno Ricardifenol B (**13**). Neste trabalho, ao invés de acrilatos ou enonas, fizeram uso do propiolato de metila o qual forneceu o aduto de Michael correspondente com 80% ee (esquema 4).

⁵ Tori, M.; Hamaguchi, T.; Sagawa, K.; Sono, M.; Asakawa, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5362.

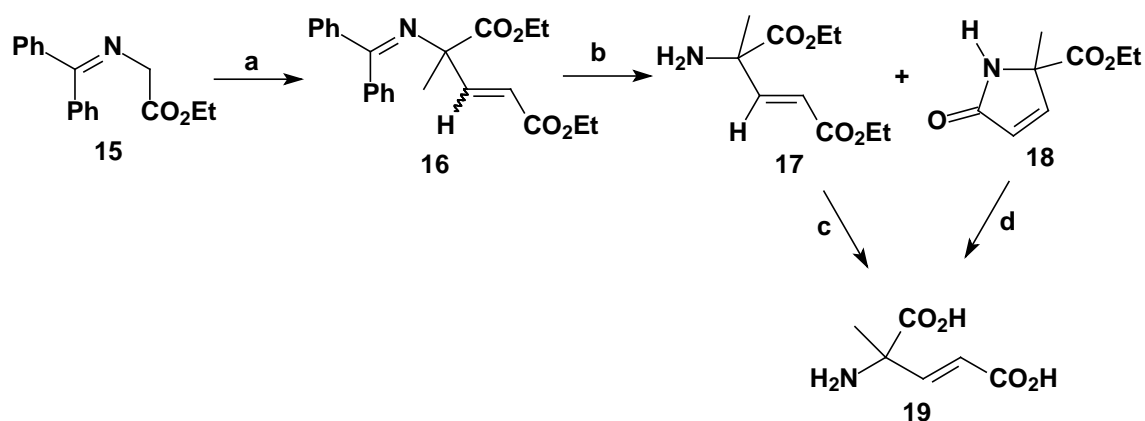


Condições: (a) i) (*S*)-feniletilamina, TsOH, PhH, refluxo, 10h. ii) HC≡CCO₂Me, ta, 6 dias, AcOH/H₂O (9:1), 60°C, 1h, 79% (2 etapas), 80% ee. iii) etileno glicol, TsOH, PhH, refluxo, 85%. iv) LiAlH₄, Et₂O, ta, 3h, quant. (b) i) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, Et₃N, 0°C, 10min. ii) *i*-PrPPh₃I, BuLi, Et₂O, ta, 50min, 52% (2 etapas). iii) TsOH, acetona/H₂O (2:1), 50°C, 74%. iv) LDA, THF, -78°C, MeI, 9h, 36%. (c) i) **14**, Mg, THF, ta, 30min. ii) SOCl₂, Py, 0°C, 33%. iii) THF/HCl 3M (1:1), 50°C, 14h, 32%.

Esquema 4

A adição de enolatos, gerados em meio fortemente alcalino, a alcinos ativados também são encontrados na literatura, mas com menor frequência. Isto se deve à pouca estabilidade de inoatos em meio básico. Rubio e Ezquerra,⁶ contudo, prepararam ácidos (*E*)-3,4-dehidroglutâmicos potencialmente úteis como agentes terapêuticos no tratamento da doença de Alzheimer. Para isso alquilaram o *N*-difenilmetilenoglicinato **15**, e posteriormente submeteram-no a *t*BuOK para reagir com propiolato de etila (**3**). Os tempos de reação foram curtos e a temperatura foi de -78°C para evitar a decomposição dos produtos. (esquema 5)

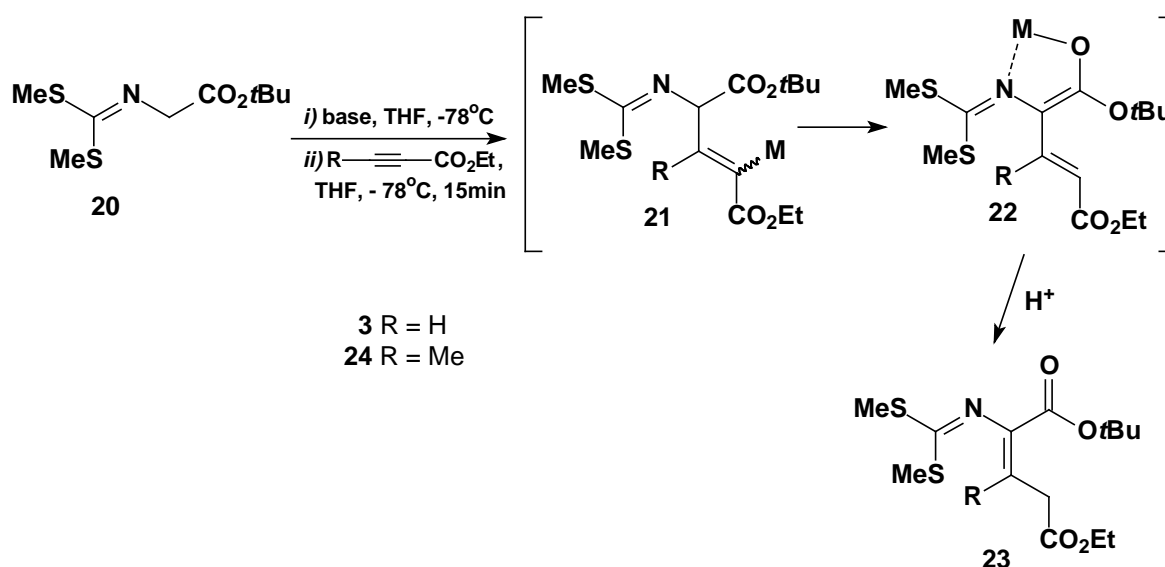
⁶ Rubio, A.; Ezquerra, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5823.



Condições: (a) i) *t*BuOK, MeI, ta., 90%. ii) *t*BuOK, THF, 3, -78° C, 5 min. (b) i) HCl 3N, ta, 3h, pH=12 com solução de NaOH,. (c) i) LiOH, ta. 39% (3 etapas). (d) NaOH, pH=12, refluxo, 1h, 40% (3 etapas).

Esquema 5

Ibarra⁷ foi, igualmente, capaz de obter ésteres (*Z*)- α,β -didehidroglutâmicos ao reagir enolatos derivados da glicina sob condições similares. O método, porém foi ampliado pelo uso de alcinos substituídos e menos reativos (esquema 6).



Esquema 6

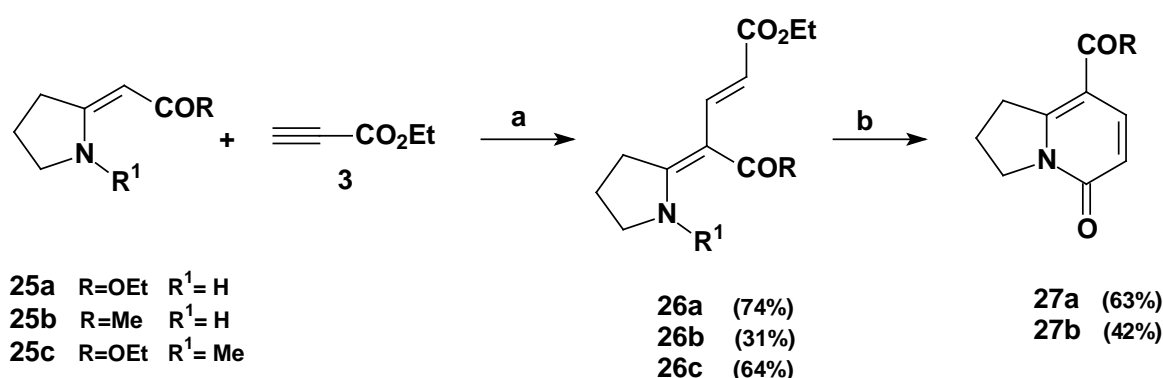
Como se observa na tabela 2, nas entradas 3 e 4 houve a necessidade de utilizar éteres coroa ou fosfazenos visto a menor reatividade dos eletrófilos

Tabela 2- Reação de Michael entre iminoglicinato 20 e inoatos

⁷ Ibarra, C.A.; Csáky, A.G.; Ortega, E.M.; Morena, M.J.; Quiroga, M.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4501.

entrada	Base /aditivo	R	produto	Rend.(%)
1	<i>t</i> BuOK	H	23a	85
2	LDA	H	23a	80
3	<i>t</i> -BuOK / 18-crown-6	Me	23b	80
4	P4- <i>t</i> Bu	Me	23b	60

Compostos enamino-carbônicos têm se mostrado importantes intermediários sintéticos para a obtenção de muitos alcalóides e β -lactamas. Wang e colaboradores⁸ mostraram ser possível a reação entre estes compostos nitrogenados e propiolato de etila, obtendo dienos como **26**, posteriormente convertidos nos heterociclos **27** (Esquema 7).



Condições: (a) i) EtOH, refluxo, 17h (R=OEt) ou 24h (R=Me). (b) EtONa_{cat}, EtOH, refluxo, 2h.

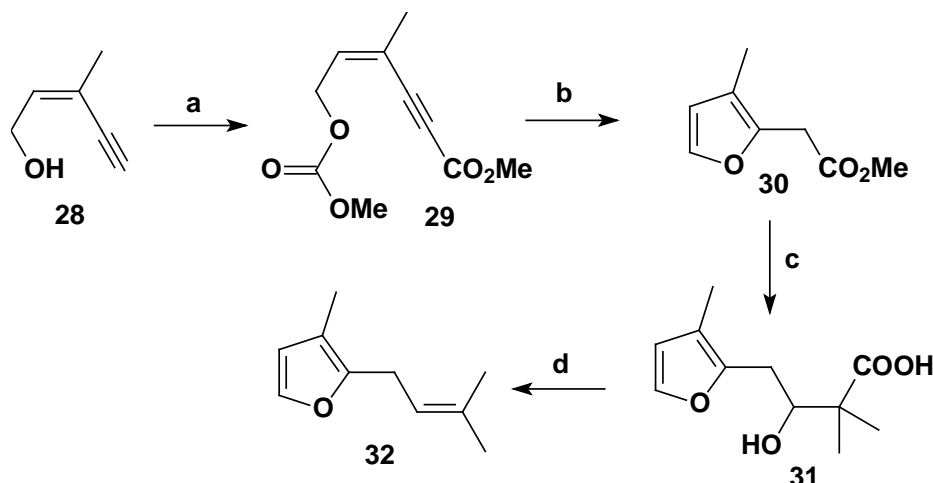
Esquema 7

Os exemplos mostram que a adição 1,4 em ésteres ou cetonas α,β -acetilênicas apresenta uma variedade de resultados, os quais podem ser controlados através da temperatura, solvente, efeito de ácidos de Lewis. Esta característica confere uma versatilidade para alcinos ativados, uma vez que podem ser submetidos a diferentes condições reacionais. Por consequência, possibilita a integridade de outros sítios reativos presentes na molécula, além do emprego de uma gama maior de reagentes.

⁸ Wang, M.X.; Miao, W.S.; Cheng, Y.; Huang, Z.T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14611.

1.1.2- Nucleófilos de Oxigênio

Este tipo de nucleófilo também é descrito na literatura em exemplos de síntese de produtos naturais. Marshall e DuBay⁹ na síntese do rosefurano (**32**), principal fragrância encontrada no óleo de rosas, valeram-se da adição 1,4 intramolecular no enino **29** em meio prótico (esquema 8).



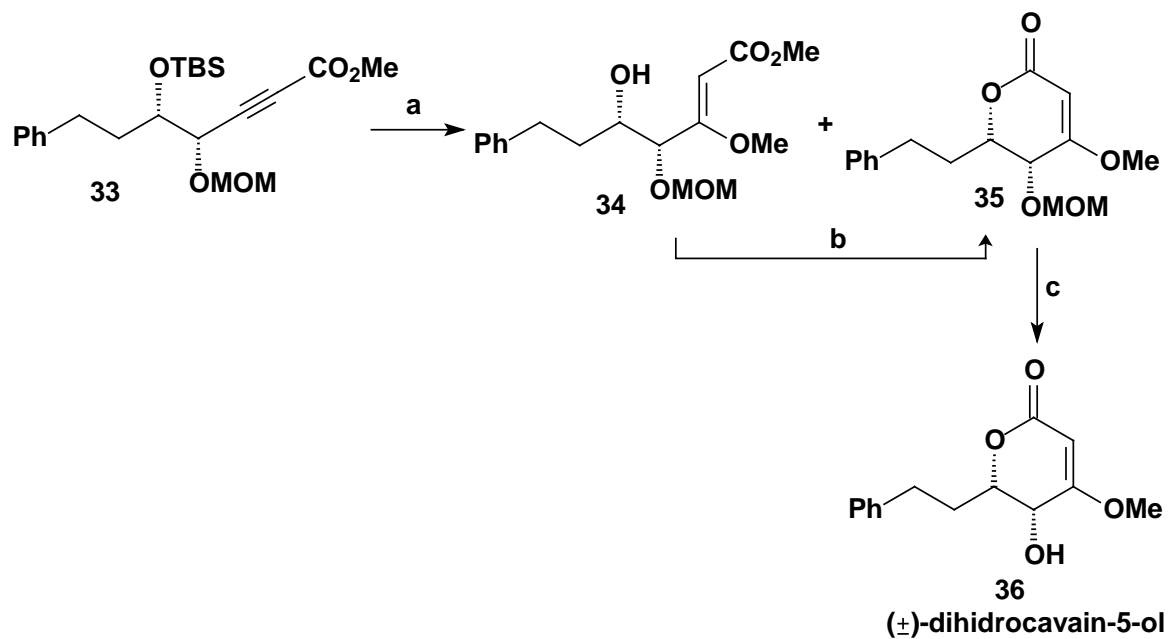
Condições: (a) i) 2eq. BuLi, ClCO₂Me, 95%. (b) MeONa, MeOH, THF, 69%. (c) i) *i*PrCO₂H, 2eq. LDA, THF. ii) NaBH₄, H₂O. (d) Me₂NCH(OCH₂*t*Bu)₂, CHCl₃, 83% (3 etapas).

Esquema 8

A partir de extratos de plantas do gênero *kava* (um vegetal da Polinésia usado na medicina local), isolou-se o (\pm)-dihidrocavain-5-ol (**36**). Este álcool apresenta um interessante ciclo dihidropirânico usualmente encontrado em outros produtos naturais. Friesen e Vanderwal,¹⁰ também sintetizaram-no a através de uma adição 1,4 intramolecular sobre uma tripla ligação polarizada (esquema 9). Submetendo o inoato **33** em MeONa/MeOH, obtiveram os compostos **34** e **35** como uma mistura 2:1 favorecendo o produto aberto. Na tentativa de converter **34** em **35**, resolveram aplicar condições mais drásticas, mas perceberam decomposição do material de partida. Deixando o composto **34** em CDCl₃ por 1h em agitação, foi possível convertê-lo na forma *E*. Esta transformação foi explicada pela presença residual de HCl ou DCl no clorofórmio, pois, ao tratar o solvente clorado com NaHCO₃, não observaram a isomerização.

⁹ Marshall, J.; DuBay, W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3602.

¹⁰ Friesen, R.W.; Vanderwal, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9103.

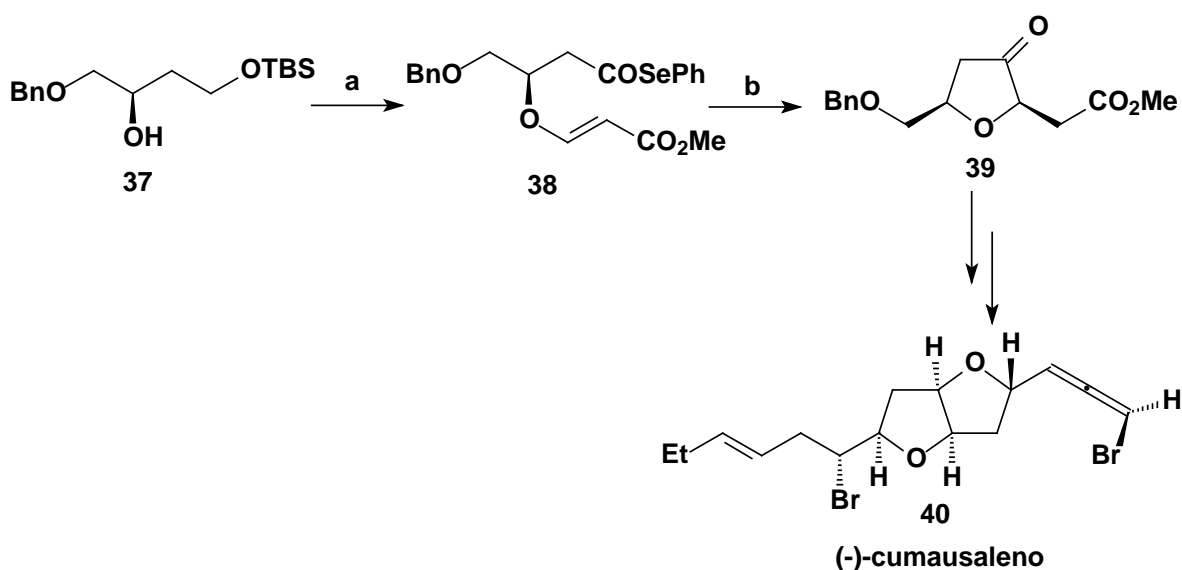


Condições: (a) i) TBAF, THF, 0° C, 79%. ii) MeONa, MeOH, ta, 16h, 58% (**34**) + 33% (**35**). (b) i) CDCl_3 , ta, 2h. ii) MeONa, MeOH, ta, 18h, 80% (2 etapas). (c) AcOH, H_2O , H_2SO_4 , 90%.

Esquema 9

Evans e colaboradores em 1999,¹¹ obtiveram o sesquiterpeno não isoprenóide (-)-cumausaleno (**40**) em 14 etapas e 92% de ee (esquema 10). Utilizaram como reação chave ciclizações radiculares do tipo acil. Nesta etapa obtiveram seletivamente a tetrahidrofuranona **39**. Esta, por sua vez, foi preparada pela adição do triol **37** no propiolato de metila, seguido de oxidação e selenilação.

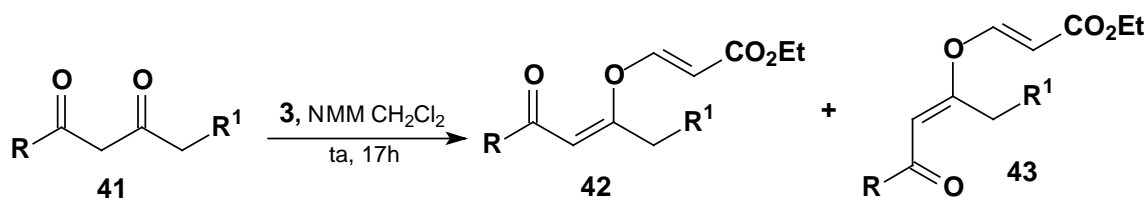
¹¹ Evans, P.A.; Murthy, V.S.; Roseman, J.D.; Rheingold, A.L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3175.



Condições: (a) i) $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$, PBu_3 , ta, 97%. ii) CrO_3 , acetona, H_2O , H_2SO_4 , -10°C à ta, 93%. ii) PhSeBr , Et_3N , PBu_3 , 70%. (b) $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, Et_3B , O_2 , -78°C , 92% (rd 32:1).

Esquema 10

Mais recentemente Tae e Kim,¹² estabeleceram condições para a *O*-alquilação de enolatos. Tendo como meio reacional CH_2Cl_2 e *N*-metilmorfolina, perceberam que β -cetoésteres cíclicos ou lineares eram bons agentes para realizar *O*-adição 1,4 no propiolato de etila (**3**). O método também se mostrou útil para 1,3-dicetonas (esquema 11).



Esquema 11

Com todos compostos carbonilados houve apenas a formação da dupla ligação *E* no β -alcóxiacrilato, um resultado típico da adição de álcoois a alcinos ativados (tabela 3).

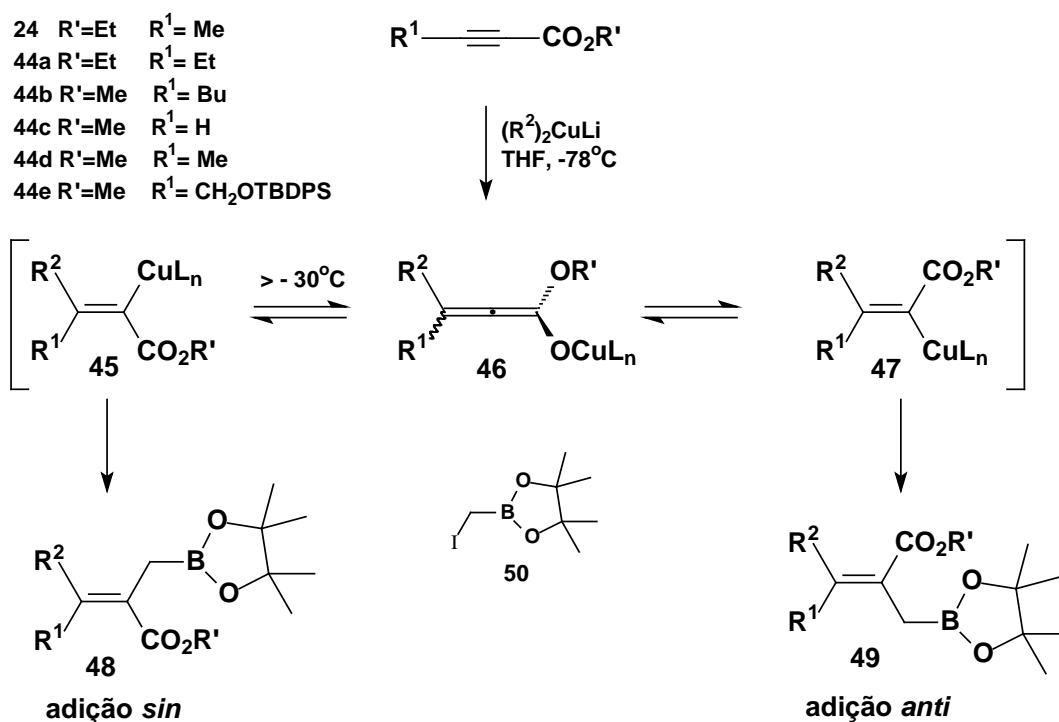
Tabela 3- *O*-alquilação de compostos 1,3-dicarbonílicos

entrada	R	R ¹	Produtos (rendimento)
1	OEt	H	42a (69%) + 43a (22%)
2	OEt	<i>n</i> Pr	42b (85%)
3	Me	H	42c (69%)
4	Me	Bn	42d (63%) + 43d (30%)

¹² Tae, J.; Kim, K.O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2125.

1.1.3- Organometálicos

Hall e colaboradores prepararam de maneira diastereosseletiva alilboronatos 3,3-dissubstituídos como **48** e **49** com o intuito de formar carbonos quaternários através de alilação a aldeídos.¹³ O trabalho foi desenvolvido pela adição de dialquilcupratos em ésteres acetilênicos cujos vinilcubres formados **45** e **47** foram capturados com iodometilboronato **50** (esquema 12).



Esquema 12

Os autores mostram que para obter seletividade na formação da dupla, a adição dos organocupratos deve ser conduzida a temperaturas inferiores à -30°C , condição na qual ocorre majoritariamente adição *sin* sobre a tripla ligação. Em situações de maior temperatura, ocorre a isomerização do vinilcuprato **45** para **47** através do intermediário alênico **46**, levando a uma mistura *E:Z* de alilboronatos como produto.

¹³ (a) Kennedy, J.W.J.; Hall, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 898. (b) Zhu, N.; Hall, D.G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6066.

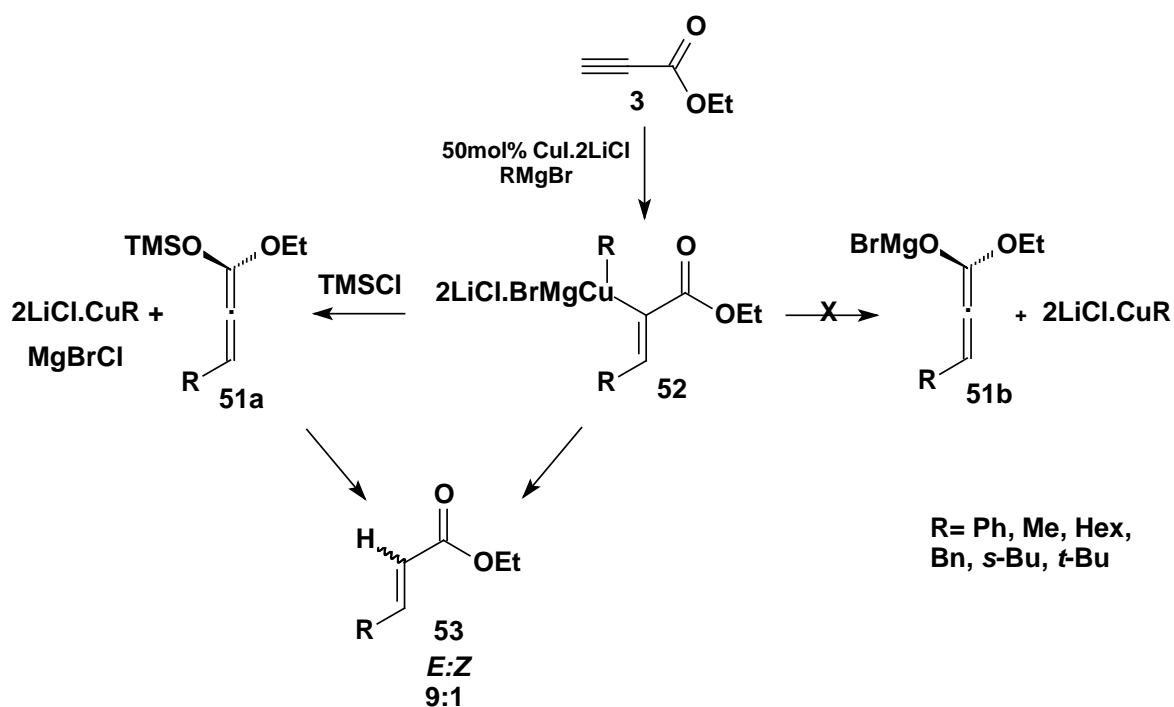
Tabela 4- Preparação de alilboronatos com dialquilcobrelítio à -78°C .

entrada	R'	R ¹	R ²	aditivo	produto	Rend (%)	sin:anti ^a
1	Et	Et	Me	-	48a	43 ^b	1,4:1
2	Et	Et	Me	HMPA (3 eq)	48a	95 ^b	12:1
3	Et	Et	Me	HMPA (9 eq)	48a	95 ^b	20:1
4	Me	Bu	Me	DMPU (1:1)	48b	95 ^b	20:1
5	Me	H	Me	HMPA (9 eq)	48c	95 ^b	20:1
6	Me	Me	alil	HMPA (9 eq)	48d	60	19:1
7	Me	POCH ₂ ^c	Me	HMPA (9 eq)	48e	60	20:1
8	Et	Me	<i>s</i> -Bu	HMPA (9 eq)	48f	70	13:1

a) razão determinada por RMN ¹H. b) rendimento do produto bruto. c) P=TBDPS

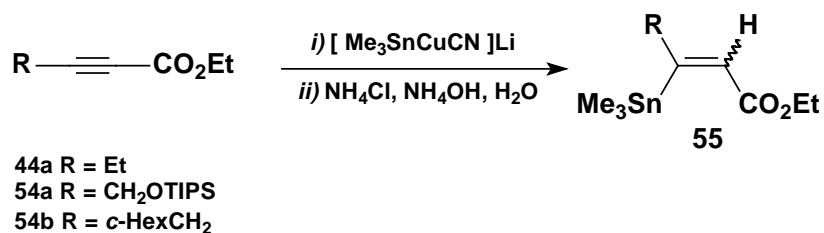
Jennings e Sawant,¹⁴ utilizando organocupratos gerados a partir de reagentes de Grignard investigaram a adição de Michael sobre o propiolato de etila com proporções variáveis de CuI•2LiCl. Com quantidades subestequiométricas do sal de cobre os rendimentos foram da ordem de 30% e a seletividade de 9:1 em favor da olefina **53E**, independentemente da temperatura. Imaginaram que o vinilcuprato **52** era muito estável não permitindo que o haleto de cobre e o haleto de lítio retornassem ao meio para restaurar o ciclo catalítico. Esta hipótese explicaria também os altos níveis de estereosseletividade. Adicionaram então 1,1eq. de TMSCl, para induzir a isomerização à forma alênica **51a** e liberação do cobre. Os rendimentos alcançados foram maiores, atingindo valores de até 90% (50mol% de CuI•2LiCl), mas os bons níveis de diastereosseletividade se mantiveram apenas à -78°C e quando a hidrólise era feita nesta temperatura (esquema 13).

¹⁴ Jennings, M.P.; Sawant, K.B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3201.



O método se mostrou viável também para o 2-butinoato de metila, sendo que a estereoseletividade e rendimento continuaram os mesmos nas condições otimizadas com PhMgBr (50mol% de $\text{CuI}\cdot 2\text{LiCl}$, 1,1eq. TMSCl , -78°C). Outros nucleófilos como MeMgBr , hexil MgBr , BnMgBr , $s\text{-BuMgCl}$, BnMgCl também se mostraram efetivos na adição.

Piers e colaboradores¹⁵ desenvolveram uma metodologia de adição de estannanos em ésteres acetilênicos de maneira estereosseletiva (esquema 14). O controle da geometria da dupla ligação era obtido apenas pela seleção correta da temperatura e solvente. A estanana que mostrou maior facilidade no manuseio e rendimento foi $[\text{Me}_3\text{SnCuCN}]\text{Li}$, mas também $[\text{Me}_3\text{SnCuSPh}]\text{Li}$ e $\text{Me}_3\text{SnCu}\cdot\text{SMe}_2$ foram testados.



Na tabela 5 são apresentados os resultados obtidos na reação entre $[\text{Me}_3\text{SnCuCN}]\text{Li}$ e inoatos substituídos bem como os protocolos para obter o controle da estereoquímica;

¹⁵ Piers, E.; Wong, T.; Ellis, K. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2058.

Tabela 5- Obtenção de 3-trimetilestanil-2-enoatos

entrada	inoato	R	Condições ^a	solvente	Produto	Rend
1	44a	Et	-48°C (2h); 0°C(2h)	THF	55a (<i>Z</i>)	72%
2	54a	TIPSOCH ₂	-48°C (2h); 0°C(2h)	THF	55b (<i>Z</i>)	76%
3	54b	<i>c</i> -HexCH ₂	-48°C (2h); 0°C(2h)	THF	55c (<i>Z</i>)	81%
4	44a	Et	-78°C (4h)	THF/EtOH	55d (<i>E</i>)	74%
5	54a	TIPSOCH ₂	-78°C (4h)	THF/EtOH	55e (<i>E</i>)	74%
6	54b	<i>c</i> -HexCH ₂	-78°C (4h)	THF/EtOH	55f (<i>E</i>)	81%

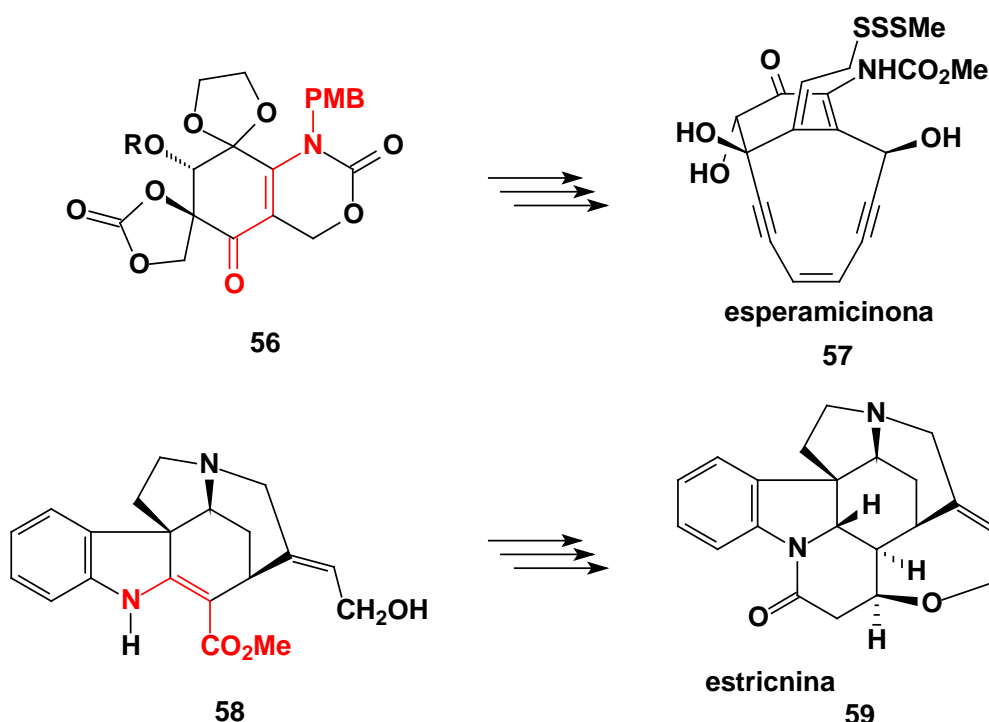
^a antes da hidrólise com NH₄Cl, que é realizada na temperatura final.

1.1.4- Nucleófilos de Nitrogênio

Adições de Michael com este tipo de nucleófilo são amplamente descritas na literatura, pois fornecem como adutos, compostos enamino-carbônicos, muito versáteis em síntese orgânica. Este assunto, entretanto, será abordado no capítulo seguinte.

1.2- COMPOSTOS ENAMINOCARBONÍLICOS

Estratégias focalizadas na síntese de compostos enaminocarbonílicos têm recebido grande atenção na química, pois são importantes unidades de construção, como é descrito na síntese da esperamicinona (**57**)¹⁶ além de atuarem como auxiliares quirais.¹⁷ Por apresentarem três sítios nucleofílicos e dois eletrofílicos,¹⁸ são versáteis intermediários na síntese orgânica. A literatura descreve exemplos em que esta classe de compostos permite o acesso à β -lactamas, alcalóides como a estricnina (**59**)¹⁹ e outras substâncias nitrogenadas²⁰ (esquema 15).



Esquema 15

Este tipo de fragmento é encontrado também em compostos com importantes propriedades biológicas. Dentre eles, há o AZT e a mitomicina C, uma micotoxina com acentuada atividade antibacteriana e antineoplásica²¹ (figura 2).

¹⁶ Clark, D. A.; Dericcardis, F.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11391.

¹⁷ Huang, P. Q.; Wu, T. J.; Ruan, Y. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4341.

¹⁸ Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl Chem.* **1999**, *71*, 979.

¹⁹ Kuehne, M.E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427

²⁰ Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schmidt, S.; Aubertin, A. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369.

²¹ Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Petersen, R. L.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7513.

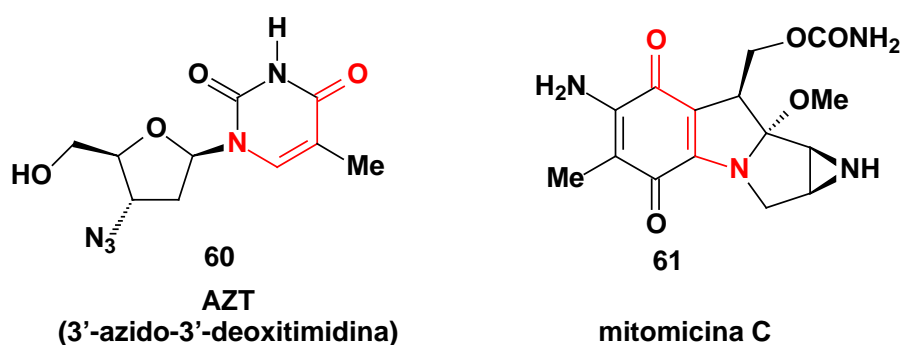
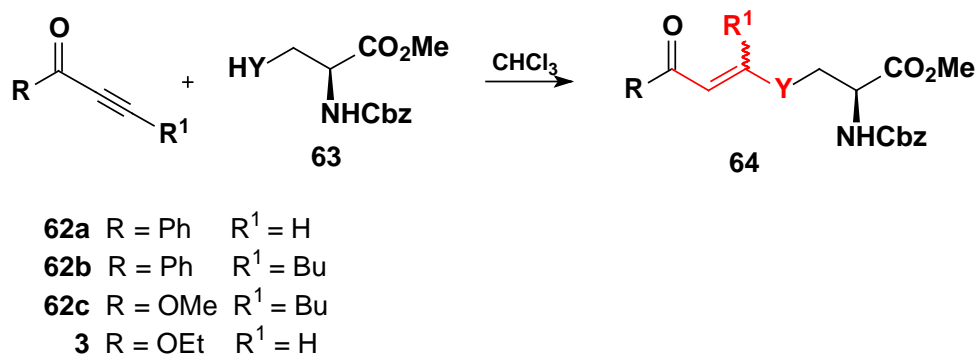


Figura 2

Metodologias frequentemente utilizadas para a preparação destes compostos são a reação de Eschenmoser,²² acilação de iminas²³ e condensação de cetoésteres com aminas.²⁴ Uma outra alternativa é a adição de aminas a alcinos ativados.²⁵ Esta estratégia se mostra interessante na medida que obedece ao conceito de economia atômica e se dá através de espécies neutras (o que não se observa na adição a acrilatos ou enonas com frequência). Traz a vantagem ainda de ocorrer geralmente em condições brandas.

Em 1998, Crisp e Millan²⁶ realizaram um trabalho com a finalidade de verificar o comportamento de alcinos conjugados a grupos eletro-retiradores (cetona, éster) frente a heteronucleófilos derivados dos aminoácidos cisteína e lisina (esquema 16).



Esquema 16

Os resultados referentes à estereosseletividade são exibidos na tabela 6 onde pode se observar também rendimentos moderados a bons. É importante salientar a presença de catalisadores neste trabalho, pois raramente são encontrados exemplos que fazem uso deste tipo de protocolo.

²² (a) de Oliveira, E. R.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3723. (b) Russowsky, D.; Neto, B. A. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2923.

²³ Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8613.

²⁴ Ma, D. W.; Pu, X. T.; Wang, J. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2257.

²⁵ Adams, A.D.; Schlessinger, R.H.; Tata, J.R.; Venit, J.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3070.

²⁶ Crisp, G.T.; Millan, M.J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 637.

Tabela 6- Reação de heteronucleófilos com alcinos ativados em CHCl₃ à ta.^a

entrada	Nu	Y	alcino	R	R ¹	aditivo	Produto	
							n ^o	Rend (E:Z)
1	63a	S	62a	Ph	H	Et ₃ N _(cat)	64a	71% (55:45)
2	63b	-(CH ₂) ₃ -NH	62a	Ph	H	Et ₃ N _(cat)	64b	50% (0:100)
3	63a	S	62b	Ph	Bu	Et ₃ N _(cat)	64c	53% (33:67)
4	63b	-(CH ₂) ₃ -NH	62b	Ph	Bu	Et ₃ N _(cat)	64d	63% (0:100)
5	63b	-(CH ₂) ₃ -NH	62b	Ph	Bu	Bu ₃ P _(cat)	64d	^b
6	63a	S	3	OEt	H	Et ₃ N _(cat)	64e	75% (80:20)
7	63b	-(CH ₂) ₃ -NH	3	OEt	H	Et ₃ N _(cat)	64f	^b
8	63c	-(CH ₂) ₃ -NH HCl ^c	3	OEt	H	-	64f	45% (50:50)
9	63a	S	62c	OMe	Bu	Et ₃ N _(cat)	64g	40% (67:33)
10	63b	-(CH ₂) ₃ -NH	62c	OMe	Bu	Et ₃ N _(cat)	64h	^d
11	63b	-(CH ₂) ₃ -NH	62c	OMe	Bu	Bu ₃ P _(cat)	64h	^d

^a Com exceção à entrada 1 que foi conduzida à 0°C, todas as outras se deram à ta. ^b polimerização do inoato.

^c substrato lavado com solução de NaHCO₃ 8%. ^d material de partida recuperado

Em todos os experimentos, o tempo de reação com o éster derivado da cisteína, **63a**, foi sempre menor, comprovando a maior nucleofilia do enxofre em relação ao nitrogênio. Para poder avaliar a relação do solvente com a velocidade e a estereosseletividade, repetiram as entradas 1, 3 e 6 alterando o solvente (tabela 7).

Tabela 7- Efeito do solvente na adição de Michael de **63a** em **62a**, **62b**, **3**.

Entrada	solvente	Produto 64a		Produto 64c		Produto 64f	
		tempo	E:Z	tempo	E:Z	Tempo	E:Z
1	CHCl ₃	5min	55:45	5h	33:67	15min	80:20
2	THF	15min	71:29	24h	48:52	2h	67:33
3	MeOH	10min	33:67	15min	25:75	5min	22:78
4	CH ₃ CN	10min	75:25	15min	88:12	-	-

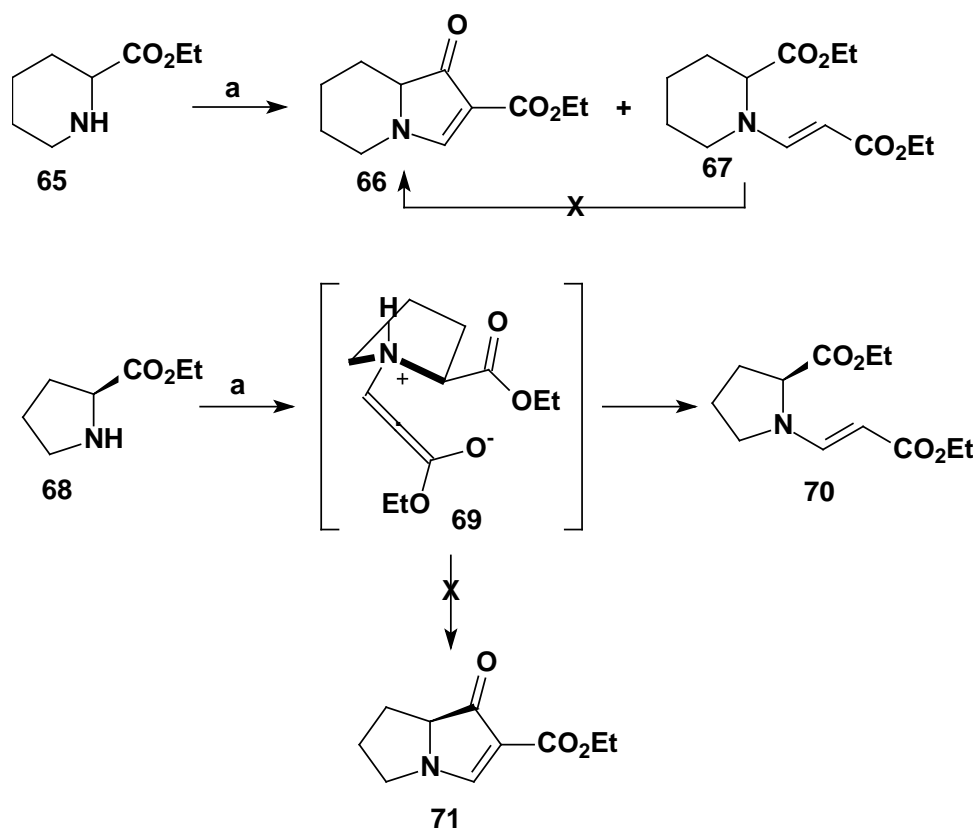
Os resultados da tabela 7 mostram que a reação em metanol favorece a formação do isômero Z, enquanto que em meio aprótico a tendência é a obtenção majoritária do isômero E. Baseando-se em dados da literatura, os autores propõem que após a adição do nucleófilo pode ocorrer:

- formação do ânion vinílico Z, o qual pode sofrer rápida protonação
- isomerização através de um ânion alênico, seguida de hidrólise.

A primeira hipótese resultaria majoritariamente num composto com geometria Z. Se, ao contrário, ocorrer a formação do enolato alênico, seria obtida uma mistura de isômeros. O autor comenta que a razão E:Z, estaria relacionada com uma possível formação de pontes de hidrogênio intramolecular, além da estabilidade do ânion vinílico, causada pela ressonância com o grupo eletro-retirador (cetona > ésteres > amidas). Este último fato levaria a uma mistura em que o produto do ânion termodinamicamente mais estável predominaria.

Walter e Harris,²⁷ com o objetivo de obter heterociclos nitrogenados, estudaram a condensação entre α -aminoésteres e o propiolato de etila (**3**). Como produto desta reação, puderam obter o composto indolizidínico **66** e o composto enamino-carbônico **67** a partir do pipercolato de etila (**65**). Tanto o rendimento quanto proporção entre estes variaram conforme a natureza do solvente. Em heptano, o biciclo **66** atingiu o maior rendimento (74%). Já em meio prótico observou-se o produto da adição de Michael **67** em rendimento superior a 90% que, numa tentativa frustrada de anelação, foi submetido ao refluxo em heptano. Este fato evidenciou que **67** não era o precursor de **66** (esquema 17).

Verificando a potencialidade do prolinato **68** como material de partida para núcleos pirrolizidínicos isolaram somente o composto **70** seguindo o mesmo protocolo anterior. Propuseram então que o zwitterión **69** apresentava uma conformação *trans*, incapaz de se converter no biciclo correspondente **70**, restando apenas ser protonado.



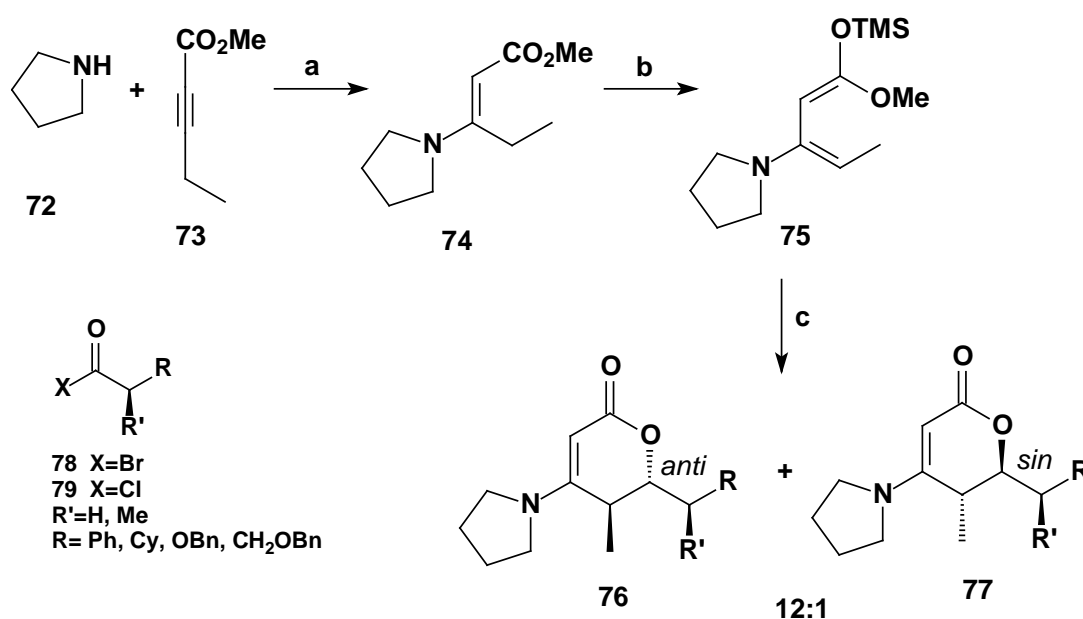
Condições: (a) Propiolato de etila, etanol (**67** rend.>90%) ou heptano (**66** rend.=74%), refluxo.

Esquema 17

²⁷ Walter, P.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4250.

Buscando aproveitar compostos enamino-carbônicos na síntese de produtos de interesse, Schlessinger e colaboradores desenvolveram uma metodologia com este tipo de sistema capaz de realizar acilações,²⁸ alquilações²⁹ e condensações aldólicas estereosseletivas.³⁰ Utilizavam como substrato enaminoésteres derivados da adição de amina secundária (aquirais ou dissimétricas³¹) a ésteres acetilênicos.

Acilando a posição γ do silil ceteno enamino **75** com haletos de acila portadores de centros estereogênicos α -carbonila obtiveram diésteres que, após redução *in situ*, resultaram nas lactonas **76** e **77** com alto excesso diastereomérico em favor da estereoquímica *anti-anti* (esquema 18).



Condições: (a) *t*-BuOH, 83°C, 5h, 90%. (b) LDA, THF, -78°C, TMSCl. (c) i) haleto de acila, -78°C, 12h, LiBHET₃, -22°C, 84% (mistura do *anti-anti* e *anti-sin*).

Esquema 18

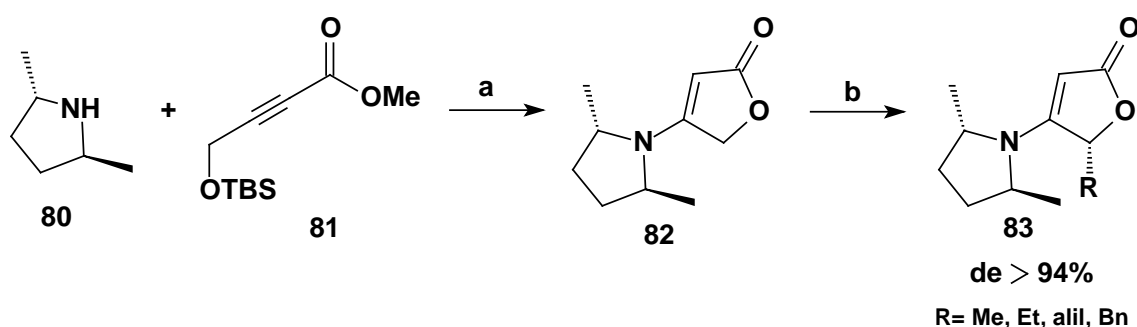
Examinando também a alquilação de dienolatos de lítio,²⁸ chegaram a resultados que revelaram excelente regio e diastereosseletividade. Partindo do inoato **81**, Schlessinger preparou a lactona **82** com rendimento global de 94%. Ao desprotoná-la com *t*-BuLi, observou, predominantemente, alquilação em C4 e pela face *Re* com todos os haletos de alquila testados, de modo que os rendimentos foram na faixa de 80 a 95% (esquema 19).

²⁸ Schlessinger, R. H.; Tata, J. R.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5423

²⁹ Schlessinger, R. H.; Iwanowicz, E. J.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1489

³⁰ (a) Schlessinger, R. H.; Li, Y. J.; VonLangen, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3226. (b) Schlessinger, R. H.; Li, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3301.

³¹ O termo dissimétrico é designado para compostos cuja sua imagem especular não é sobreponível.



Condições: (a) *t*-BuOH, 83°C, 5h, quant. ii) TBAF, THF, 0 a 22°C, 94%. (b) *t*-BuLi, THF, -78°C, 30min, RX, 30min.

Esquema 19

Em 1996, a análise de difratometria de raio-X do dienolato de lítio do composto **85** em uma mistura racêmica mostrou que o metal estava coordenado ao nitrogênio do anel pirrolidínico, adquirindo a forma da estrutura **86** ou de seu enantiômero (figura 3).³²

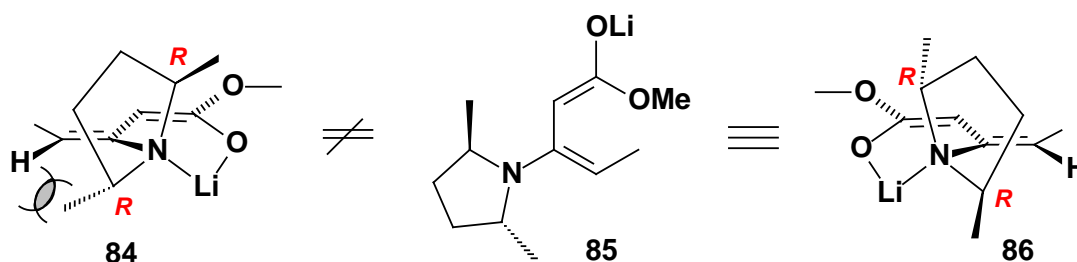
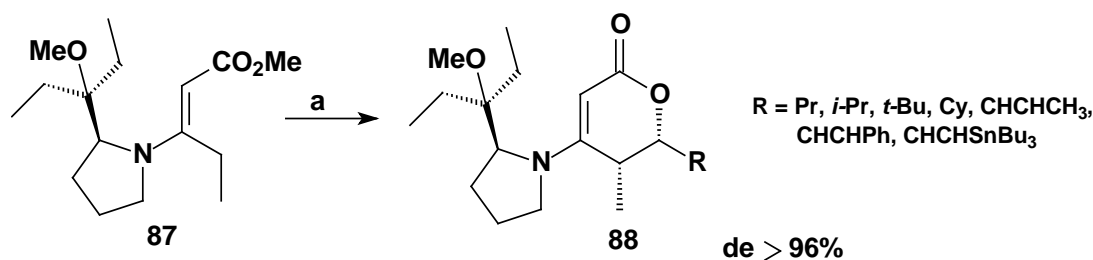


Figura 3- Estruturas do dienolato de lítio do composto **85**

Pela facilidade de preparação, Schlessinger substituiu a amina **80** pela pirrolidina **87** derivada da prolina. Imaginou preparar lactonas de estereoquímica *sin*, baseado nos estudos de difração de raio-X do composto **85**. Assim reagiu uma série de aldeídos com o dienolato de **87**, obtendo produtos com a estereoquímica esperada, em que os *de* foram superiores a 96% e os rendimentos entre 70 e 80% (esquema 20).^{29a}

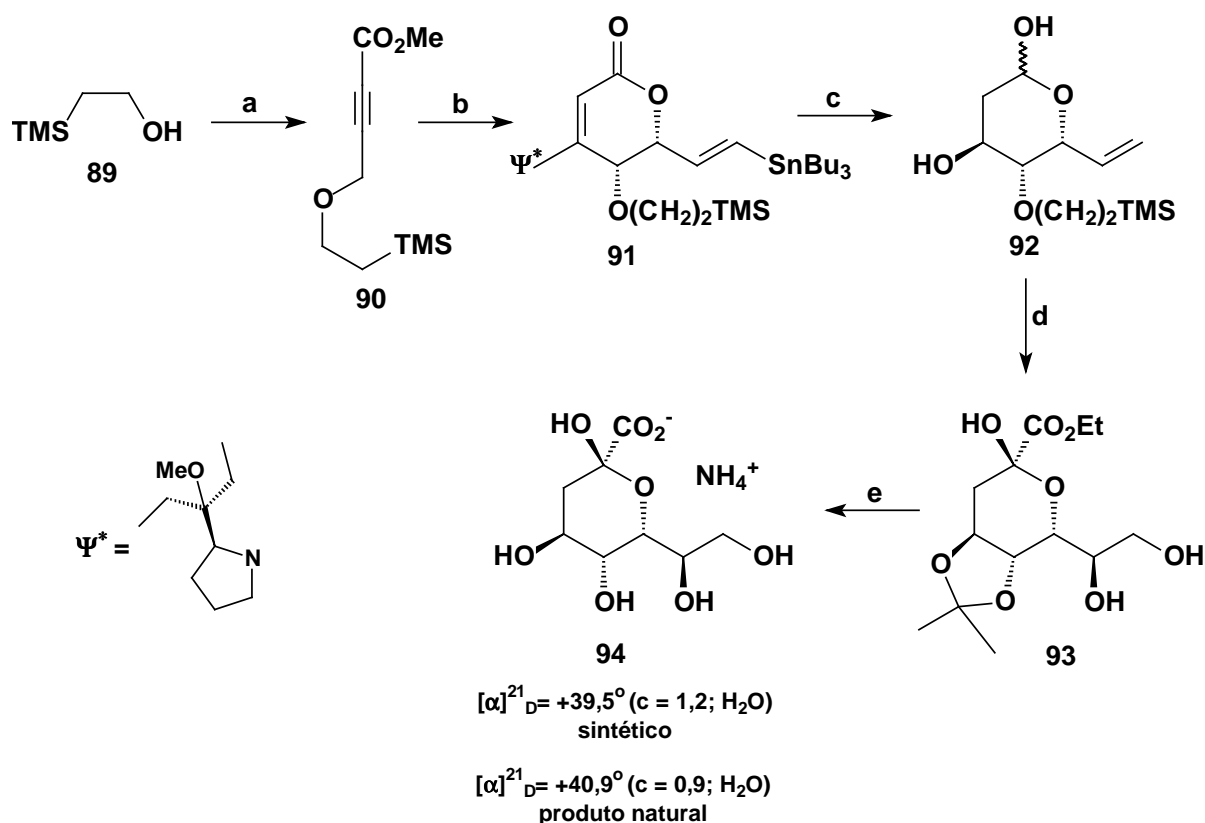


Condições: (a) LDA, THF, -78°C, RCHO

Esquema 20

³² Schlessinger, R. H.; Williard, P.G.; Tata, J. R.; Adams, A.D.; Iwanowicz, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7901.

Através deste tipo de condensação aldólica, Schlessinger e Pettus, sintetizaram o ácido (+)-3-deoxi-*D*-mano-2-octolussônico (**94**), também chamado de ácido (+)-KDO.³³ Este açúcar que possui cinco centros estereogênicos contíguos, é encontrado na parede celular de bactérias gram-negativas e a interrupção de sua biossíntese inibe o crescimento destes organismos. A síntese foi realizada em 10 etapas com 34% de rendimento global (esquema 21). Utilizaram como auxiliar quiral a 2-(*S*)-2-(3'-metóxi)isopentilpirrolidina.

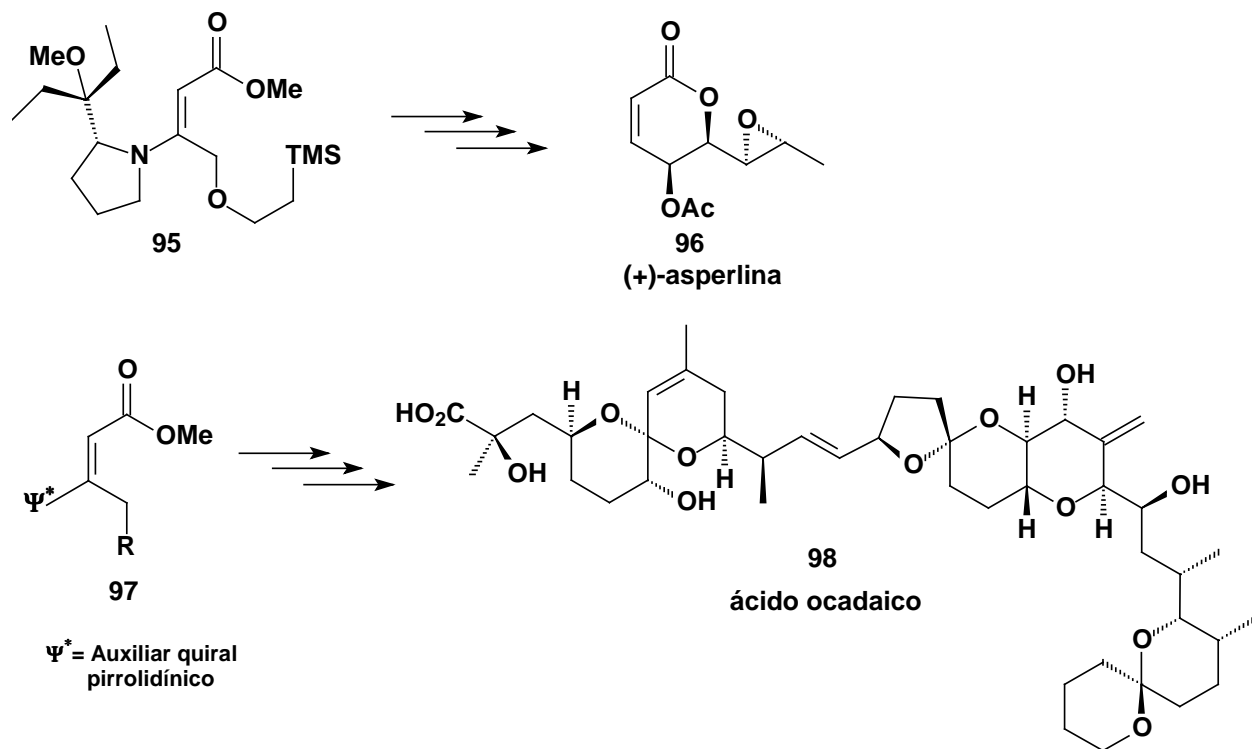


Condições: (a) i) NaH, THF, 0°C, 1h, bromopropargil, TBAI cat, 4h, refluxo, 91%. ii) ClCO₂Me, BuLi, THF, -78°C à ta, 85%. (b) i) Ψ^* H, *t*-BuOH, 83°C, 2h, 91%. ii) LDA, THF, -78°C, Bu₃SnCH=CHCHO, 75%. (c) i) HCl 3N, THF, ta, 4h, 78%. ii) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, THF, 0°C. (d) i) Ag₂CO₃, PhH, refluxo, 7h, 80% (2 etapas). ii) CH₂Cl₂, BF₃·Et₂O, ta, 2h. iii) 2,2-dimetóxiopropano, PPTS, DMF, ta, 24h, 78% (2 etapas). iv) OsO₄, *t*-BuOH, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetona, THF, H₂O. v) 2,2-dimetóxiopropano, PPTS, DMF, ta, 12h, 90% (2 etapas). vi) etilviniléter, *t*-BuLi, THF, -65°C à -78°C. vii) O₃, CH₂Cl₂, MeOH, Me₂S, 0°C, 20min. 86%. (e) AcOH 90%, 90°C, 45 min, ta, NaOH 0,1N, 2h, DOWEX. ii) NH₄OH, H₂O, pH=11, ta, 30min, 89% (2 etapas)

Esquema 21

³³ Schlessinger, R. H.; Pettus, L. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9089.

Esta metodologia foi ainda empregada, por seu grupo, nas sínteses enantiosseletivas da (+)-asperlina (**96**)³⁴ e do ácido ocadáico (**98**) (esquema 22).³⁵



Esquema 22

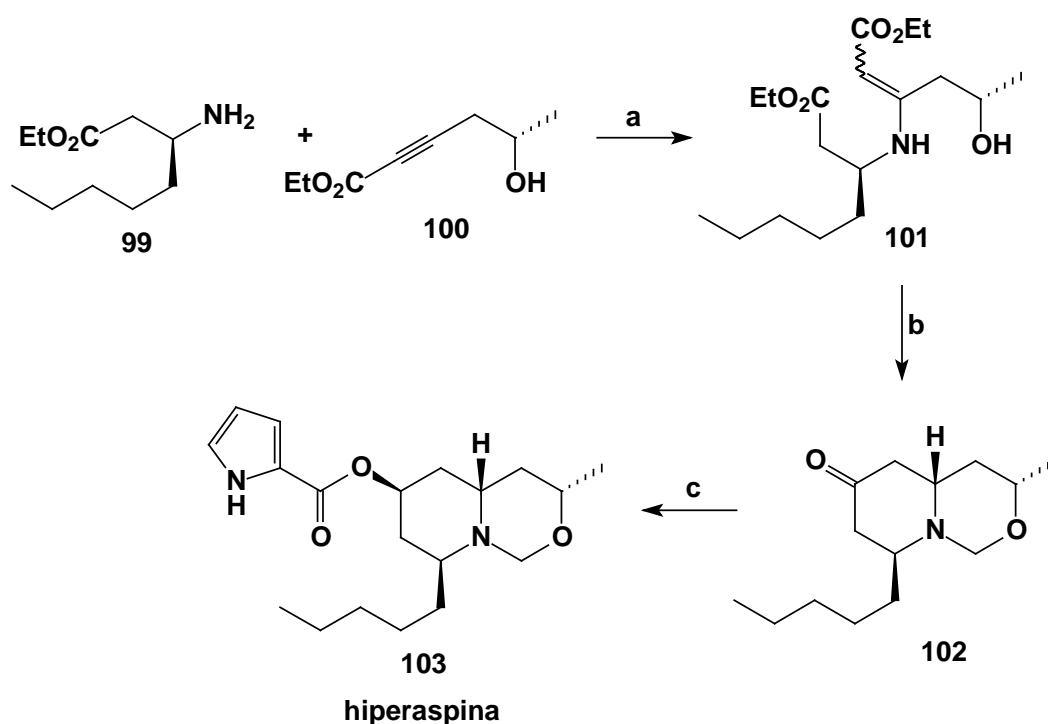
Diferente dos exemplos anteriores, onde os atuavam como auxiliares quirais, Ma e colaboradores fizeram uso dos compostos enaminocarbônicos como unidades de construção. Assim realizaram a síntese de vários heterociclos nitrogenados encontrados na natureza, aproveitando a característica nucleofílica do carbono α -carbonila para efetuar reações de alquilação ou acilação.

Na obtenção da hiperaspina (**103**), alcalóide isolado do inseto *Hyperaspina campestris*, a rota sintética planejada por Zhu e Ma envolvia um intermediário *sin* δ -hidróxi- β -aminoéster.³⁶ Este composto chave foi preparado a partir do enaminocarbônico **101**, produto derivado reação de Michael entre o inoato **100** e a amina **101** (esquema 23).

³⁴ Schlessinger, R. H.; Gillman, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1257

³⁵ Na proposta de retró síntese, planejaram obter o ácido ocadáico através de quatro fragmentos. Apesar de todos terem sido preparados, a síntese não foi completada em virtude do falecimento de Schlessinger. Referência selecionada: Dankwardt, J.W.; Dankwardt, S.M.; Schlessinger, R. H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1257.

³⁶ Zhu, W.; Ma, D. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5063.

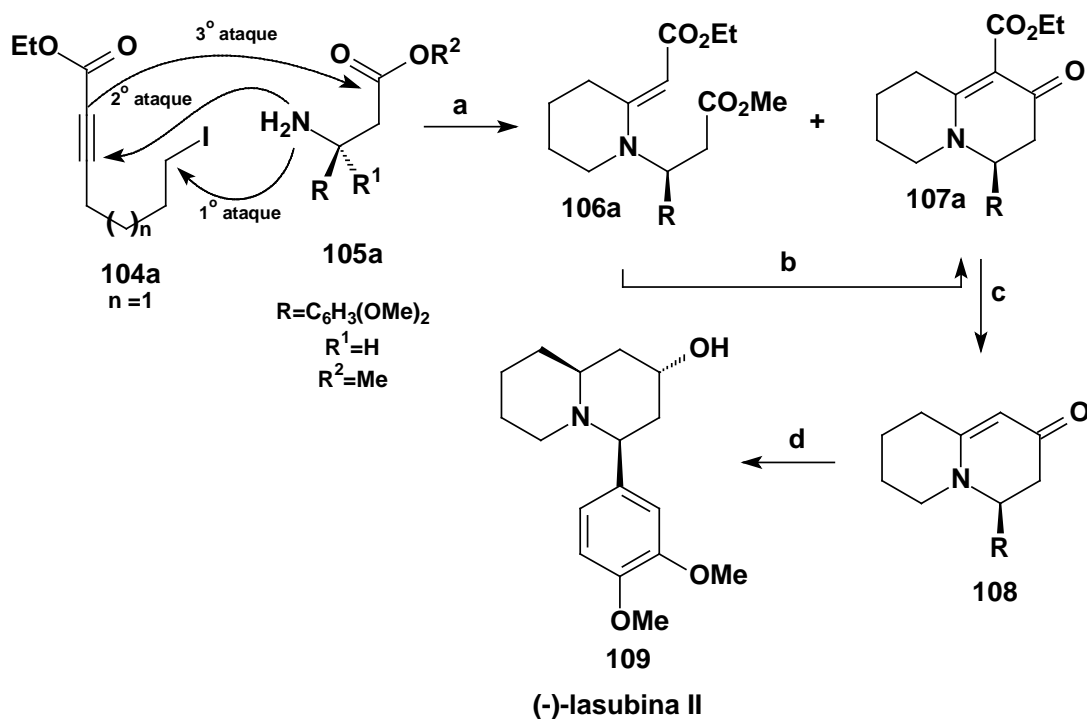


Condições: (a) DMF, 65°C, 83%. (b) i) 100 atm H₂, Pd/C, 40°C. ii) HCHO 37%, THF, 77% (2 etapas). iii) Na, PhH, EtOH cat, ta. iv) NaCl, DMSO, H₂O, 60% (2 etapas). (c) i) L-Selectride, THF, -78° C, 83%, ii) ácido pirrol 2-carboxílico, DEAD, PPh₃, PhH, 65%.

Esquema 23

Já em 2001, os mesmos pesquisadores preparam esqueletos quinolizidínicos e indolizidínicos a partir de enaminoésteres provenientes da reação de iodoacetatos com β-aminoésteres. Neste estudo realizaram a síntese da (-)-lasubina II (**109**) a partir haleto **104a** com rendimento global de 36% (esquema 24).³⁷

³⁷ Ma, D. W.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3927



Condições: (a) K_2CO_3 , CH_3CN , PM 4Å, 65°C, 36h, 39% (**106a**) e 43% (**107a**). (b) i) NaOH , EtOH , H_2O , ta, 4h. ii) Ac_2O , Et_3N , THF , ta, 12h, 89% (2 etapas). (c) KOH aq, EtOH , refluxo, 66%. (d) i) H_2 , Pd/C , MeOH , 84%. ii) DEAD , PPh_3 , ácido *p*-nitrobenzóico, K_2CO_3 , MeOH , 84%.

Esquema 24

Foi proposto que a reação de $\text{S}_{\text{N}}2$ ocorre primeiramente, pois do contrário o enaminoéster não seria nucleofílico suficiente para remover o haleto

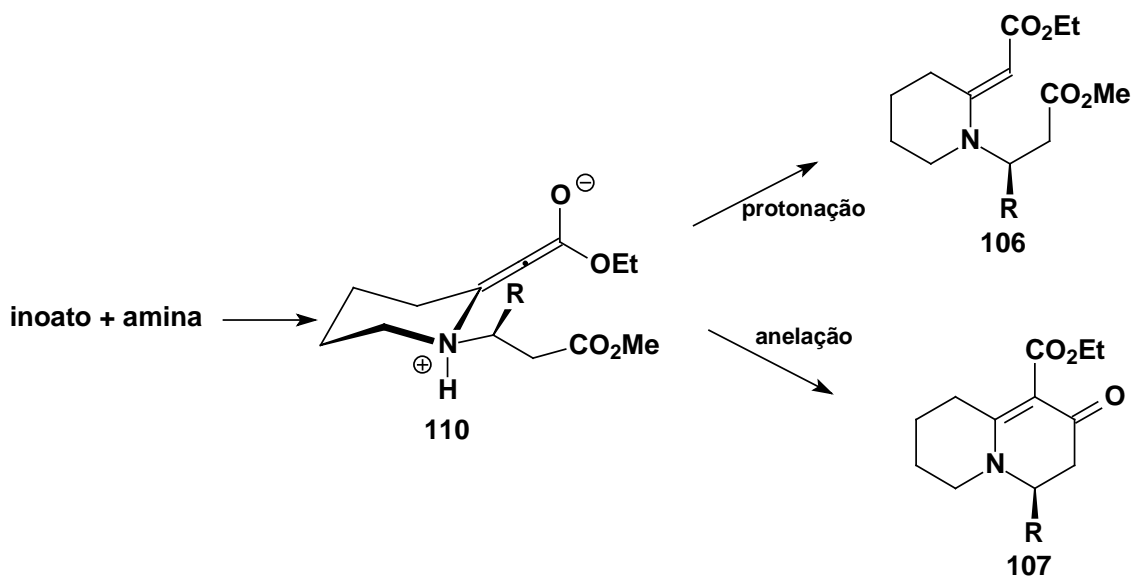
Mesmo após a otimização das condições, o *E*-diéster **106**, sempre foi majoritário com relação o bicyclo **107**. Encontraram, porém, um método capaz de convertê-lo em **107**, sem comprometer substancialmente o rendimento global que foi de 77% (duas etapas). Na série dos γ -iodoatoatos, que serviram para a obtenção de compostos indolizidínicos este comportamento foi novamente observado (tabela 8).

Tabela 8- Preparação de quinolizidinonas e indolizidinonas a partir do composto 105^a

entrada	n	105			Produto		
		R	R ¹	R ²	106 (rend)	107(rend)	106 →107(rend)
1	1	Ar	H	Me	106a (39%)	107a (43%)	89%
2	1	<i>n</i> -Pr	H	Me	106b (42%)	107b (34%)	84%
3	1	Cy	H	Et	106c (55%)	107c (24%)	73%
4	1	H	<i>n</i> -hexil	Et	106d (51%)	107d (31%)	85%
5	1	H	<i>i</i> -Pr	Me	106e (55%)	107e (28%)	79%
6	0	<i>n</i> -Pr	H	Me	106f (66%)	107f (22%)	77%
7	0	H	Ar	Et	106g (63%)	107g (24%)	72%
8	0	H	<i>i</i> -Pr	Me	106h (62%)	107h (24%)	80%

^a Condições: iodeto **104**, β-aminoéster **105** (1eq), K₂CO₃ (1eq), CH₃CN, PM 4Å, 65°C, 36h.

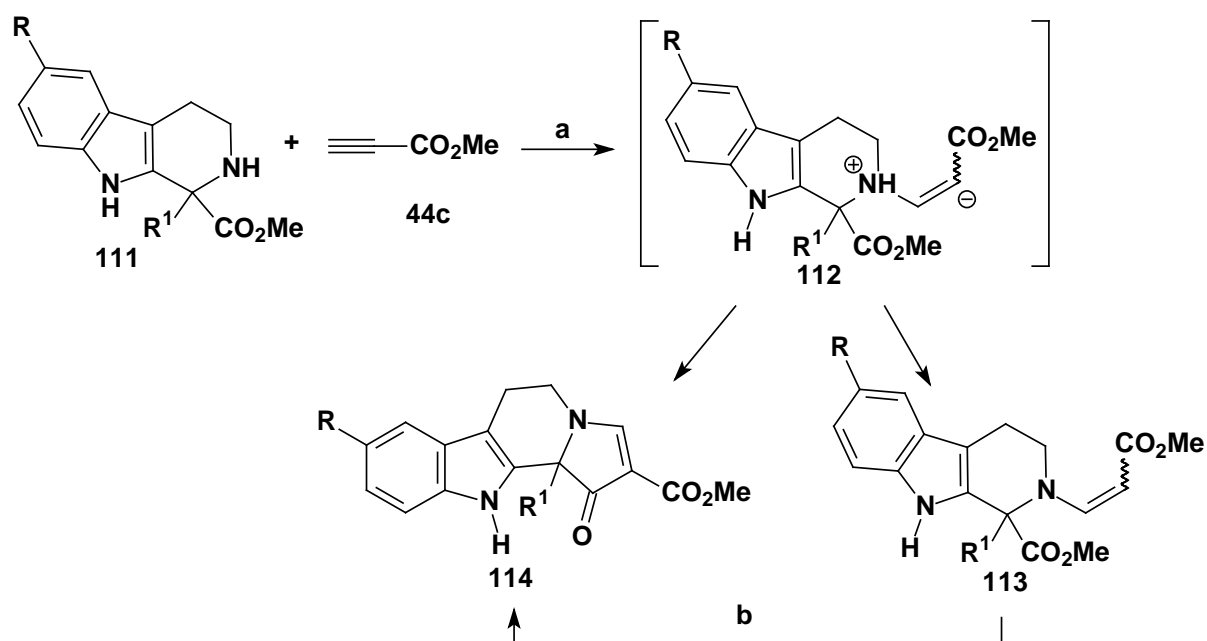
A reação da entrada 1, repetida com acetonitrila úmida exibiu como produto somente composto enamino-carbônico **106**. Ma e Zhu justificaram este resultado buscando fundamentação nas hipóteses sugeridas por Walter (esquema 17).²⁶ Segundo esta proposta, **106** e **107** são gerados a partir do mesmo enolato, o qual pode sofrer dois processos: protonação ou condensação. O primeiro conduziria a **106** e o segundo levaria a formação do anel bicíclico **107** (esquema 25).



Esquema 25

Dentro desta mesma estratégia de realizar acilação no carbono nucleofílico do sistema enaminoéster, Henin e colaboradores, reagiram a tetrahydro-β-carbolina **111** com propiolato de metila (**44c**) obtendo, como produto, heterociclos do tipo indolizino[8,7-*b*]indol **114** (esquema 26).³⁸

³⁸ Henin, J.; Vercauteren, J.; Mangenot, C.; Henin, B.; Nuzillard, J. M.; Guilhem, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9817



Condições: a) veja tabela 9. b) 10eq. AcOH, tolueno, refluxo.

Esquema 26

As proporções entre **114** e **113** variaram de acordo as condições reacionais, conforme é mostrado na tabela 9. Em todas as entradas onde se observou a formação de **113**, apenas o isômero *E* foi detectado.

Tabela 9- Reações de adição da tetrahydro- β -carbolina **111** com propiolato de metila

entrada	condições ^a	tempo	R	R ¹	Produto	
					113 (%)	114 (%)
1	A	64h	H	CH ₂ CO ₂ Me	113a (78)	114a (2,5)
2	B	19h	H	CH ₂ CO ₂ Me	113a (64)	114c (5)
3	C	66h	H	CH ₂ CO ₂ Me	113a (36)	114c (50)
4	D	68h	H	CH ₂ CO ₂ Me	-	114c (96)
5	D	24h	OMe	CH ₂ CO ₂ Me	-	114b (72)
6	A	17h	H	CH ₃	113c (84)	114c (10)
7	B	24h	H	CH ₃	113c (89)	114c (9)
8	C	17h	H	CH ₃	113c (40)	114c (42)
9	D	12h	H	CH ₃	-	114c (98)

a) Condições: A = metanol, ta. B =metanol refluxo. C = tolueno, refluxo. D = tolueno, 10eq. AcOH, refluxo

Inicialmente, racionalizaram os resultados admitindo que em solventes próticos, a captura do próton pelo ânion **112** seria mais rápida que a anelação. Já em meio aprótico, esta etapa ocorreria de maneira mais lenta, de modo que a formação do tetraciclo **114** seria favorecida.

Observaram, contudo, que empregando meio ácido, obtinham-se rendimentos melhores para o indol **114**. Este comportamento afirmava que a temperatura e a presença de ácido acético, assim como a natureza do solvente afetavam a razão entre os produtos **114** e **113**. Segundo Henin, o papel desempenhado pelo ácido acético seria de protonar o grupo carbometóxi ligado ao carbono α -N do composto **112**, tornando-o mais suscetível ao ataque intramolecular do nucleófilo.

1.3-ALCALÓIDES POLIIDROXILADOS

Alcalóides ocupam uma importante posição tanto na química (por sua multiplicidade de formas) como na terapêutica, pois se tornaram indispensáveis no tratamento de muitas desordens. Por exibirem vasta ação farmacológica, sendo considerados potenciais agentes terapêuticos, estes compostos desafiam e estimulam pesquisadores de diferentes áreas e motivam um enorme volume de trabalhos científicos.

Dentro desta grande família, existem alcalóides que mimetizam estruturalmente carboidratos e, por isso, são chamados de azaçúcares ou iminoaçúcares. Esta semelhança não se restringe apenas à arquitetura molecular, mas esta lhes confere a possibilidade de participar dos mesmos processos que metabolizam os carboidratos. A maneira pela qual atuam se dá através da inibição de enzimas glicosidases.

Através de ensaios biológicos percebeu-se que estes alcalóides, ao bloquear a ação das glicosidases, afetavam a síntese de oligossacarídeos presentes na parede celular e, conseqüentemente, perturbavam o processo de reconhecimento célula-célula, célula-vírus. Como este princípio é usado no combate ao câncer, HIV, hepatites, estes compostos tornaram-se potenciais quimioterápicos, além de contribuírem para a elucidação e entendimento da biossíntese de carboidratos e glicoproteínas.

Além do grande interesse medicinal, visto que são capazes de inibir enzimas que participam de inúmeros processos celulares, instiga também o interesse químico devido a sua complexidade estrutural compacta (até sete centros estereogênicos contíguos). Sua rica natureza estereoquímica e polifuncional tem alavancado, portanto, o desenvolvimento de diferentes metodologias e estratégias para sua síntese.

Alcalóides contendo um heterociclo nitrogenado com a presença de hidroxilas na sua cadeia carbônica e que possuam este modo de ação foram divididos em cinco grupos: piperidínicos, pirrolidínicos, pirrolizidínicos, indolizidínicos, e nortropanos,³⁹ como mostrado na figura 4.

³⁹ Asano, N.; Nash, R.J.; Molineux, R.J.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.

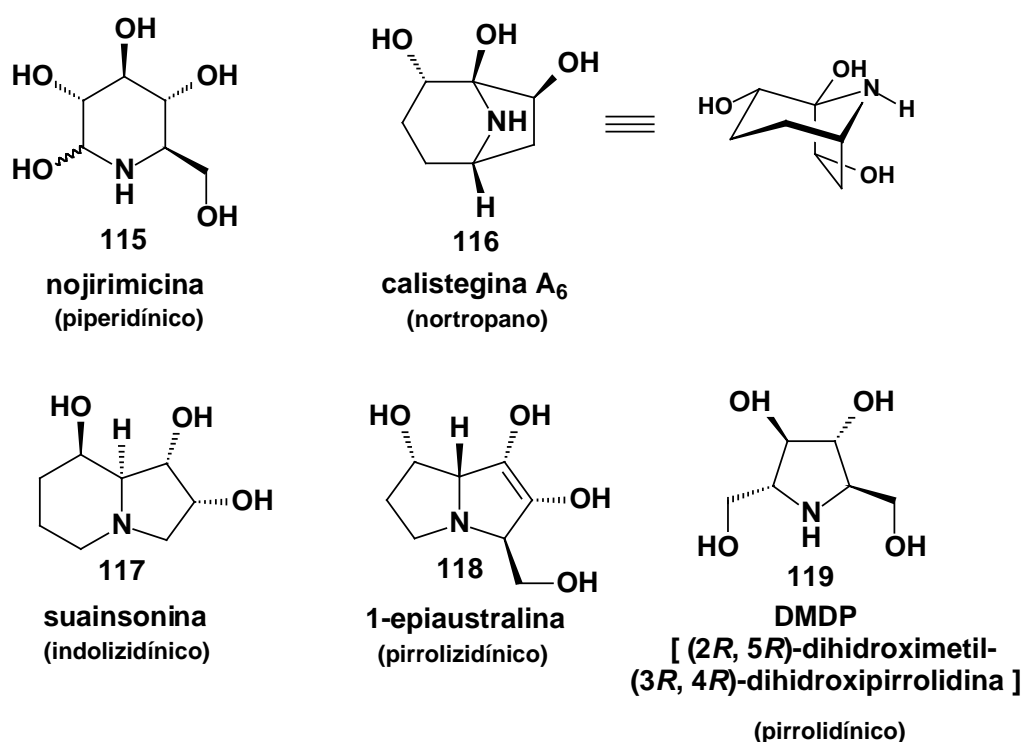


Figura 4- Alcalóides poliidroxilados inibidores de glicosidases

É importante ressaltar que existem alcalóides pirrolizidínicos poliidroxilados que não são capazes de mimetizar carboidratos devido ao seu arranjo estrutural. Este fator será comentado no item que segue.

1.3.1- Alcalóides pirrolizidínicos

1.3.1.1- Aspectos históricos e características estruturais

São compostos que constituem um conjunto com perfil estrutural diverso e amplo. Sua característica geral, no entanto, é a existência da base necina 1-azabiciclo[3.3.0]octano, que, conforme a subclasse, apresenta diferentes graus de oxidação e substituintes.⁴⁰ Em alguns casos também é registrada a ocorrência de um ácido conectado ao bicyclo. Este fragmento, por sua vez, é denominado ácido néxico (figura 5).

⁴⁰ (a) Robins, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 413. (b) Liddell, J.R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 187. (c) Liddell, J.R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 363. (d) Liddell, J.R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 455. (e) Liddell, J.R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773.

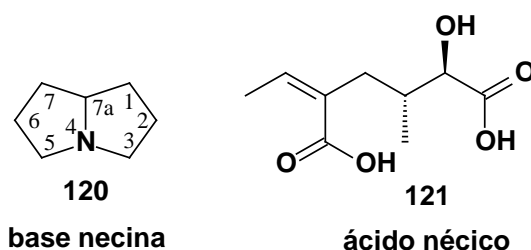


Figura 5- a) base necina **120**: a mais simples. b) ácido néxico **121**

Exemplos de alcalóides contendo ácido néxico em sua estrutura pode ser visto na pirrolizidina 18-hidroxijaconina (**122**), isolada da espécie brasileira *Senecio selloi*,⁴¹ e na litosenina (**123**), isolada da planta *Lithospermum officinale* (figura 6).⁴²

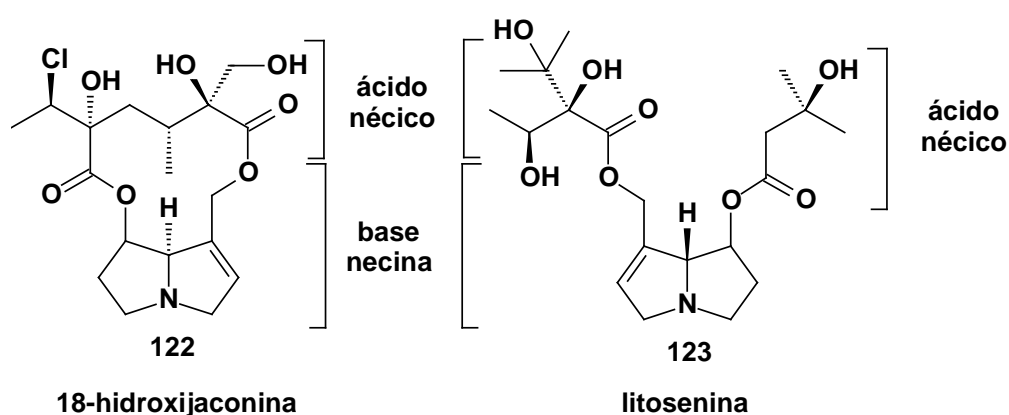


Figura 6- a) 18-hidroxijaconina. b) litosenina

Observa-se, na natureza, que bases necinas com substituintes na posição 1e/ou 7 são encontrados sempre com ácidos néxicos conectados a si. Após hidrólise destes alcalóides, os biclos nitrogenados restantes (bases) não atuam como inibidores de glicosidases, mas sim como hepatotoxinas devido à posição do substituinte. Este tipo de alcalóide pertence à subclasse das necinas (figura 7), que é a família mais abundante dentre os pirrolizidínicos e cujos exemplos foram primeiramente isolados, no ano de 1909 por Watt.⁴³

⁴¹ Krebs, H.C.; Carl, T.; Habermehl, G.G. *Phytochemistry*, **1996**, 43,1227.

⁴² Roeder, E.; Krenn, L.; Wiedenfeld, H. *Phytochemistry*, **1994**, 37, 275.

⁴³ Watt, H.E. *J. Chem. Soc.* **1909**, 466

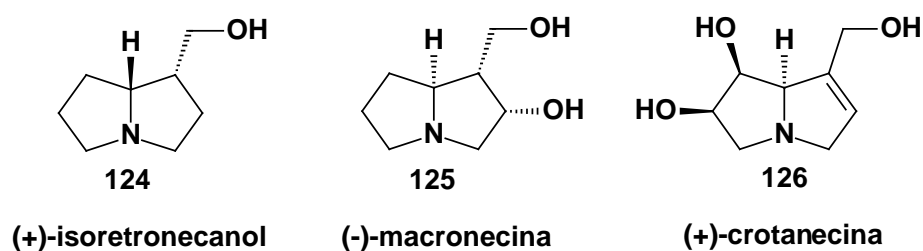


Figura 7- Azabiciclos presentes em alcalóides pirrolizidínicos da subclasse das necinas.

Um outro conjunto de alcalóides pirrolizidínicos são as alexinas, cujo substituinte hidroximetil se encontra na posição 3 do biciclo **120**. Esta característica lhes possibilita mimetizar os carboidratos nos processos fisiológicos.

Os principais exemplos são a alexina (**127**)⁴⁴ (deu origem ao nome da subclasse) que foi obtida da leguminosa *Alexa leiopetala*⁴⁵ e a australina (**128**),⁴⁶ extraída da árvore *Castanospermum australe*. São isômeros constitucionais da castanospermina (**129**) (C₈H₁₅NO₄), que está presente nestas mesmas espécies e é também um inibidor indolizidínico de glicosidases (figura 8). Ambas foram isoladas em 1988 por Nash e Molineux respectivamente.

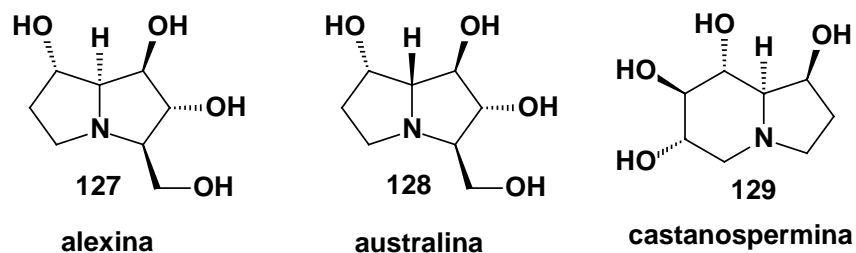


Figura 8- Alcalóides polihidroxiados com fórmula C₈H₁₅NO₄

Até 1993, havia na literatura somente a descrição de bases necinas com no máximo quatro grupos OH. Em 1994, entretanto, Nash e colaboradores isolaram a casuarina (**130**) a partir da casca da árvore *Casuarina equisetifolia* que, na Samoa Ocidental, era prescrita para mulheres com câncer de mama.⁴⁷ Este alcalóide está entre os iminoaçúcares bicíclicos mais oxigenados. É encontrado também na folhas da *Eugenia jambolana*, um vegetal utilizado por comunidades na Índia para o tratamento de diabetes (figura 9).

⁴⁴ Nash, R.J.; Fellows, L.E.; Dring, J.V.; Fleet, G.W.J.; Derome, A.E.; Hamor, T.A.; Scofield, A.M.; Watkin, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2487.

⁴⁵ Árvore encontrada nas florestas da Guiana, Suriname, Guiana Francesa e Brasil (bacia amazônica)

⁴⁶ Molineux, R.J.; Benson, M.; Wong, R.Y.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1198.

⁴⁷ Nash, R.J.; Thomas, P.I.; Waigh, R.D.; Fleet, G.W.J.; Wormald, M.R.; Lilley, P.M.Q.; Watkin, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7849.

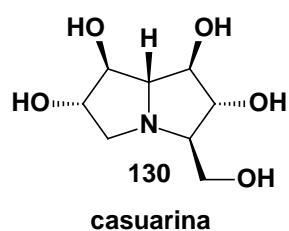


Figura 9- Exemplo de alcalóide pentaidroxilado pertencente à família das alexinas

Embora a casuarina (**130**), seja o composto mais abundante nos extratos da *Eugenia jambolana*, observou-se que outros compostos análogos e igualmente oxigenados encontravam-se nestes extratos vegetais. Mesmo com o isolamento e a determinação estrutural destes isômeros ainda incompletos, acredita-se que alguns estejam presentes em plantas africanas utilizadas em pacientes com HIV. Portanto, a síntese deste alcalóide, bem como a de seus análogos, tem sido estimulada também pela necessidade de determinar inequivocamente a ação terapêutica de cada composto.

Asano e colaboradores, em 1999, trabalhando com as espécies *Hyacinthoides non-scripta* e *Scilla campanulata*, identificaram um novo grupo de alcalóides. A característica agrupa estes compostos é a existência de uma ramificação em C3 e C5 ou a presença de hidroxilas somente no anel que contém o grupo hidroximetil em C3.⁴⁸ Estes foram denominados hiacintacinas e deram origem à mais recente família de azaçúcares pirrolizidínicos que levou o seu próprio nome (figura 10).

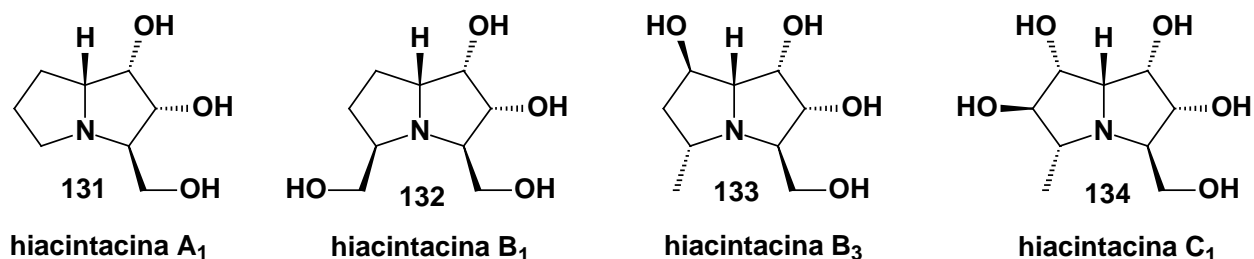


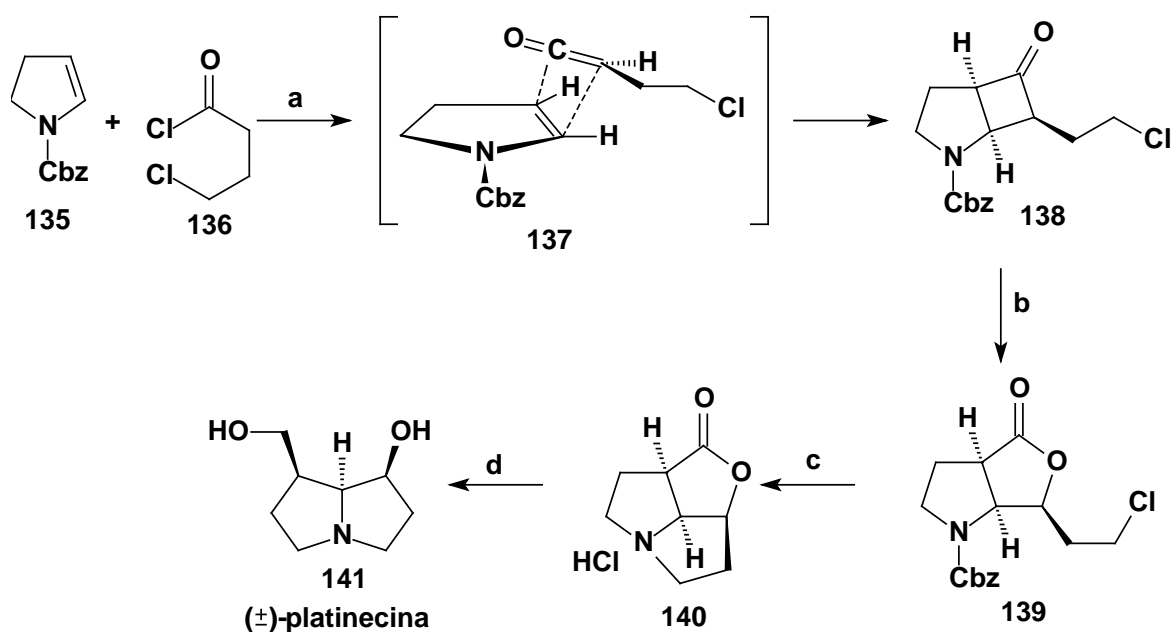
Figura 10- Alcalóides pirrolizidínicos da família das hiacintacinas

⁴⁸ Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Wormald, M.R.; Fleet, G.W.J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, 316, 95.

1.3.1.2 Estratégias de síntese

a) Cicloadição [2+2]

Explorando a reatividade de enecarbamatos endocíclicos, Correia⁴⁹ e colaboradores submetem estes compostos à cicloadições [2+2] com halocetenos gerados *in situ*. Alcançando excelentes excessos diastereoméricos neste tipo de reação, obtiveram azabicyclobutanonas, as quais foram submetidas à oxidação de Baeyer-Villiger, como forma de expandir o anel gerado. Da mesma maneira, as lactonas foram preparadas com alta regiosseletividade. Através de uma estratégia concisa, sintetizaram a (±)-platinecina (**141**), num rendimento de 43% após quatro etapas (esquema 27).



Condições: a) Et₃N, ciclohexano, refluxo, 72%. b) AMCPB, CH₂Cl₂, NaHCO₃, ta, 85%. c) Pd(OH)₂, H₂, MeOH, 83%. d) LiAlH₄, THF, refluxo, 85%.

Esquema 27

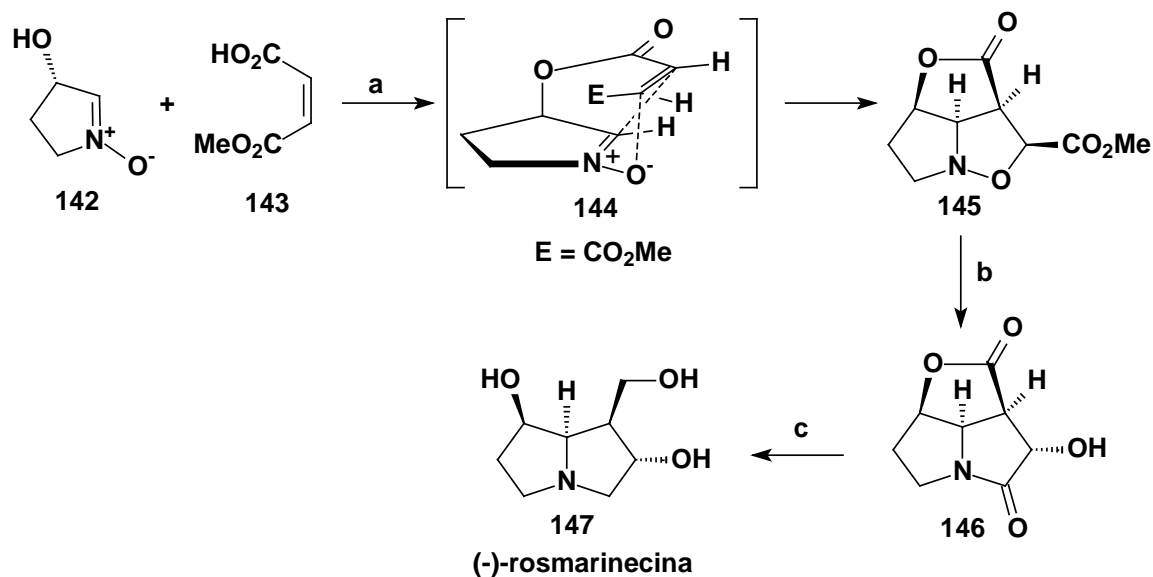
b) Cicloadição [3+2]

Utilizando substratos de partida simples (derivados do ácido málico e ácido maleico), Goti e colaboradores prepararam a (-)-rosmarinecina (**147**).⁵⁰ O controle dos centros estereogênicos foi determinado pela cicloadição. Se fosse intramolecular, ocorreria uma aproximação *endo* conforme é mostrado no esquema 28. Em outros exemplos onde a cicloadição foi intermolecular, a aproximação ocorreu de modo *exo*.⁵¹

⁴⁹ Faria, A.R.; Salvador, E.L.; Correia, C.R.D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3651.

⁵⁰ Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Cordera, F.M.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1367.

⁵¹ Goti, A.; Cicchi, S.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Fedi, V.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3633.



Condições: (a) DEAD, PPh₃, THF, 0°C, 70%. (b) H₂ 1atm, Pd(OH)₂ 20%, MeOH, ta, 59%. (c) Red-Al, THF, refluxo, 90%.

Esquema 28

c) Cicloadição tandem [4+2]/[3+2]

Denmark e colaboradores desenvolveram uma metodologia muito versátil e eficiente para a preparação de policiclos nitrogenados.⁵² Com esta estratégia era capaz de aumentar consideravelmente a complexidade estrutural da molécula e, ainda, de forma enantiosseletiva. A reação consistia na cicloadição *tandem* [4+2]/[3+2] de nitroalcenos, que possibilitou a síntese de muitos alcalóides poli-hidroxilados.

O sucesso deste método era notado também pela flexibilidade, pois estava sustentado em dois princípios.

- a) cicloadições: podiam ser intramolecular ou intermolecular, permitindo modificar a estereoquímica relativa do produto formado (figura 11).

⁵² Denmark, S.E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137

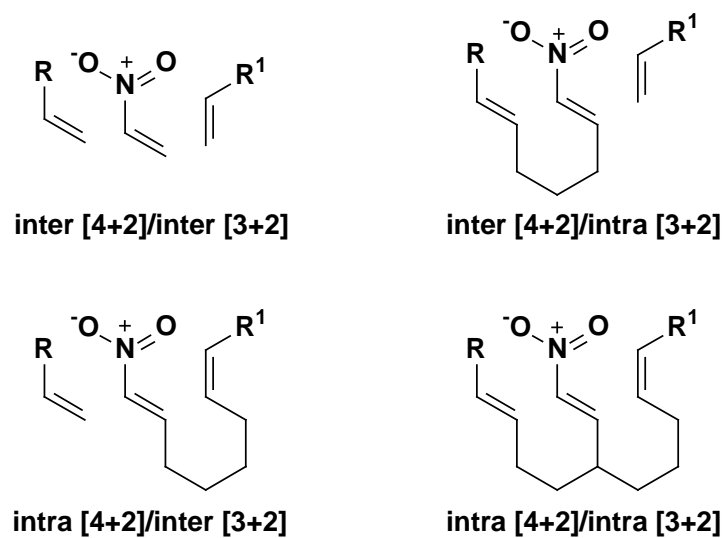
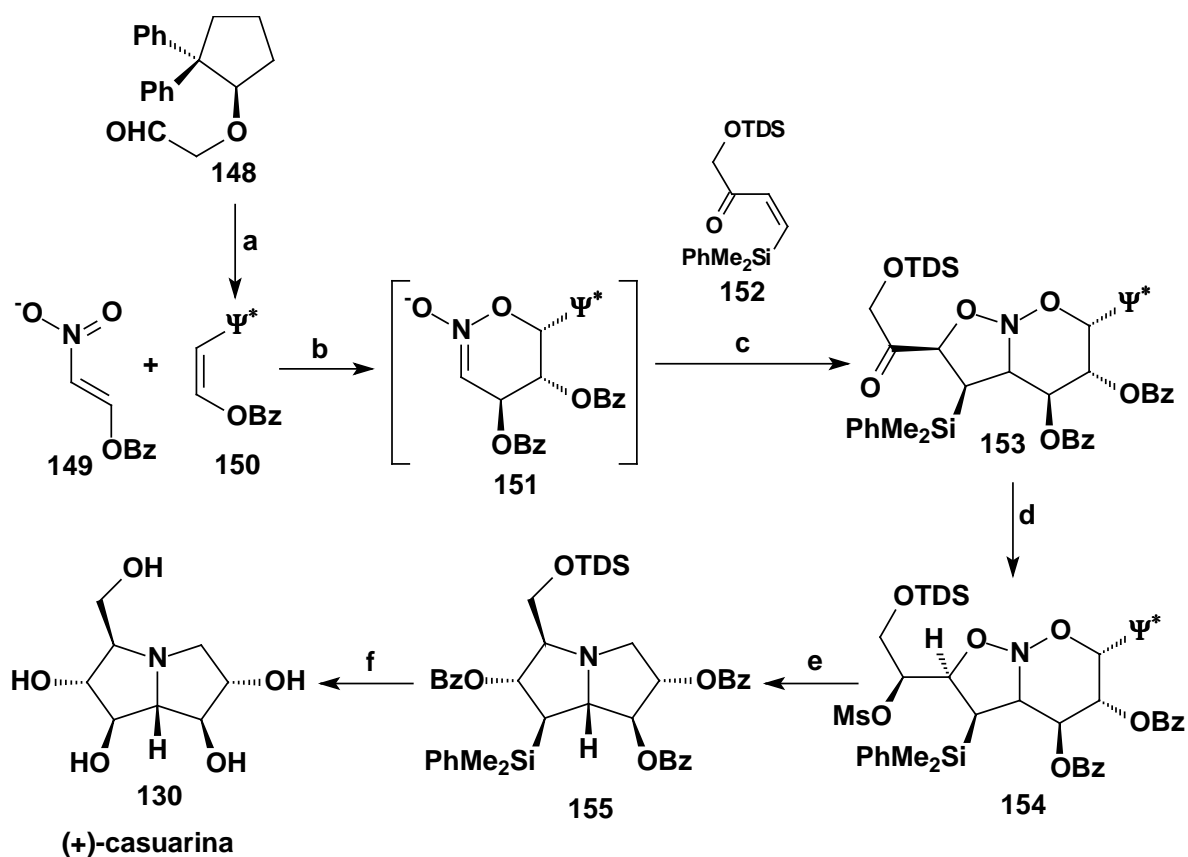


Figura 11- Possibilidades de cicloadições *tandem* [4+2]/[3+2]

- b) não utilização de substratos do *pool* quiral: a criação dos centros estereogênicos não ficava, portanto, atrelada à estereoquímica do material de partida, mas a do auxiliar escolhido ou ácido de Lewis, permitindo manter o mesmo substrato para a obter centros invertidos (diastereoisômeros).

Um elegante exemplo, onde é utilizada esta metodologia, é síntese da casuarina (**130**) descrita em 2000 por Denmark e Hurd (esquema 29).⁵³

⁵³ Denmark, S.; Hurd, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2875.



Condições: (a) i) TMSCl, Et₃N, CH₃CN, 81°C, 99%. ii) BzF, TBAF, THF, 0°C, 2h, 81% (*Z*) e 6% (*E*). (b) i) SnCl₄, Tolueno, -78° C. ii) Et₃N, MeOH. iii) CHCl₃, ta, 16h, HPLC, 55% (3 etapas). (d) i) L-Selectride, THF, -78°C, 87%. ii) Ms₂O, Py, ta, 1h, 97%. (e) i) Raney Ni, 260 psi H₂, MeOH, ta, 42h, K₂CO₃, ta, 4h, 64%. ii) BzCl, Py, ta, 12h (f) Hg(O₂CCF₃)₂, TFA, AcOH, ta, 1h, CH₃COOH, ta, 18h, 84%.

Esquema 29

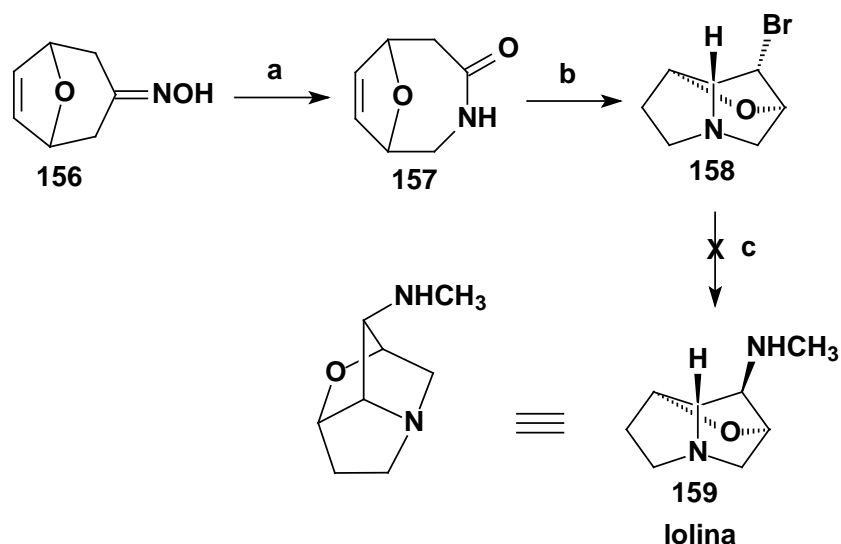
d) Ciclização transanular

Tendo como alvo alcalóides norpirrolizidínicos (pequeno grupo cujos exemplos apresentam como característica comum uma ponte de oxigênio) Wilson e colaboradores, em 1981 tentaram obter a lolina (**159**) a partir deste tipo de estratégia.⁵⁴ Prepararam a oxima **156**, a partir da cicloadição entre furano e brometo de 2-metoxialila. Após rearranjo de Beckmann seguido de redução, obtiveram o azacicloocteno correspondente. O ataque

⁵⁴ (a) Wilson, S.R.; Sawicki, R.A.; Huffman, J.C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3887. (b) Wilson, S.R.; Sawicki, R.A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 431.

intramolecular ocorreu após formação do íon bromônio, levando a uma relação *cis* entre C1 e C7a (esquema 30).

A impossibilidade de obter a lolina, entretanto, ocorreu na etapa de substituição do brometo por metilamina. Um resultado inesperado que fora evidenciado até mesmo quando o halogênio era iodo. A explicação sugerida pelo autor foi de que a rigidez do sistema, análogo a um norbornano, impedia a S_N2 .

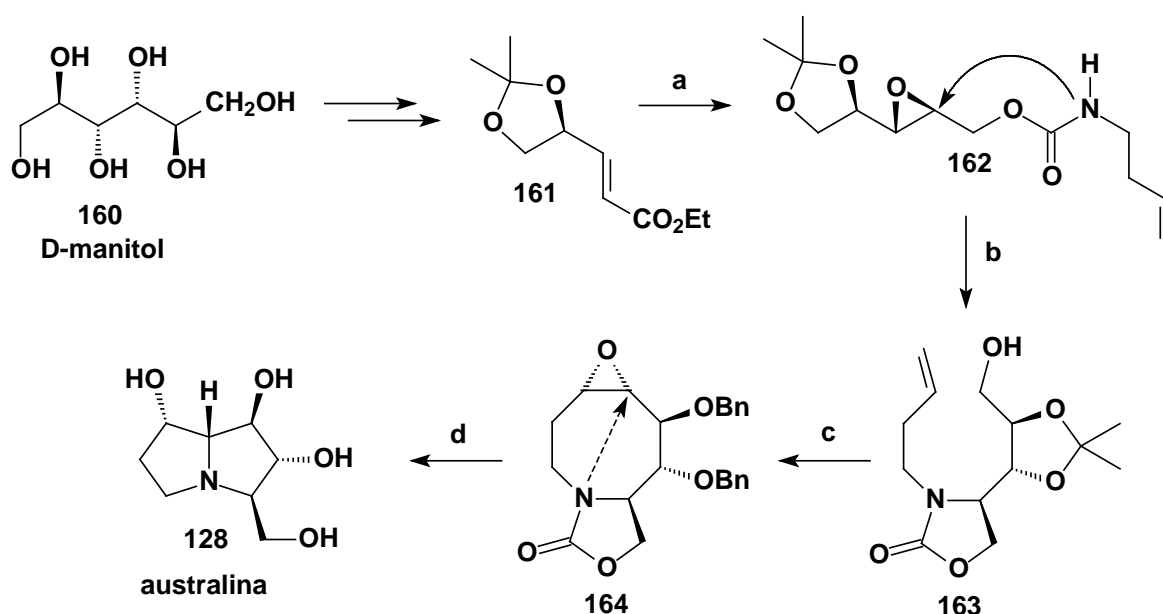


Condições: (a) i) TsCl, Py, CH_2Cl_2 , ta, 91%. ii) K_2CO_3 , THF- H_2O , ta, 85%. (b) i) $LiAlH_4$, THF, refluxo, 65%. ii) Br_2 , $Et_2O-CH_2Cl_2$, ta, 99%. iii) NaOH 1M, Et_2O , 85%. c) metilamina, CH_3CN , $125^\circ C$.

Esquema 30

Mais recentemente, White e colaboradores, também utilizando a ciclização transanular, sintetizaram a (+)-Australina (**128**).⁵⁵ Como este alcalóide possui quatro hidroxilas, a estratégia para chegar ao azacicloocteno já funcionalizado foi planejada utilizando-se a reação de metátese. Outra diferença estava na etapa de formação do biciclo, que não se daria através da reação com bromo, mas por abertura de epóxido, levando à introdução de mais um grupo OH (esquema 31).

⁵⁵ (a) White, J.D.; Hrnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9129. (b) White, J.D.; Hrnciar, P.; Yokochi, A.F.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7359.



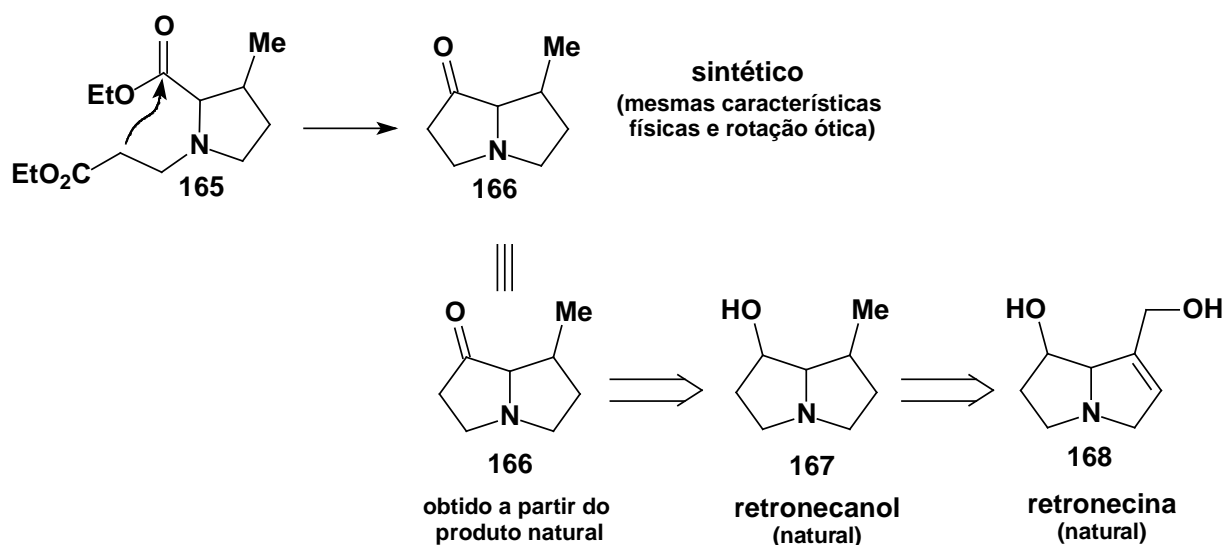
Condições: (a) i) DIBALH, CH₂Cl₂, -78°C, 89%. ii) Ti(O*i*-Pr)₄, (+)-DIPT, CH₂Cl₂, *t*-BuOOH, -30°C, 61%. iii) ác. 4-pentenóico, DPPA, Et₃N, PhH, ta, 92% (b) i) *t*-BuOK, *t*-BuOH, THF, -10°C, 63%. ii) acetona, resina Amberlist 15, ta, 62% (c) i) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C, 59%. ii) Ph₃PCH₃Br, KHMDS, THF, -78°C à ta, 74%. iv) catalisador de Grubbs, CH₂Cl₂, ta, 90%. v) AMCPB, CH₂Cl₂, ta, 64%. vi) BnBr, KH, Bu₄NI, THF, 50°C, 84%. vii) AMCPB, CH₂Cl₂, ta, 75%. (d) i) LiOH, EtOH-H₂O, 94°C, 100%. ii) Pd(OH)₂/C, H₂, MeOH, ta, 100%.

Esquema 31

e) Condensação de Dieckmann

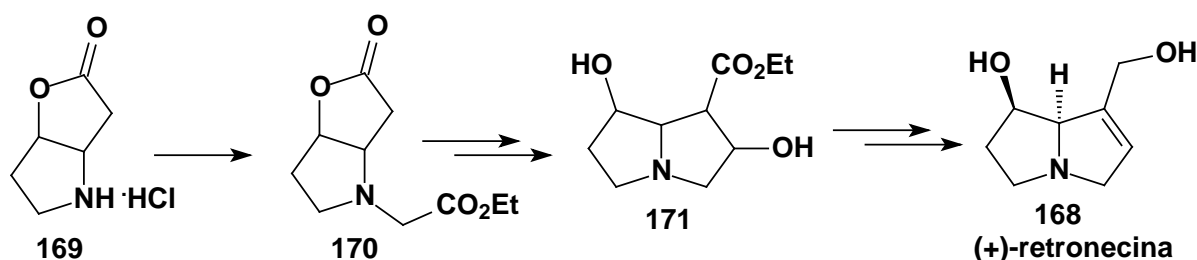
Esta reação foi uma das primeiras ferramentas para a obtenção de bases necinas. Adams e Leonard, em 1944, comprovando a estrutura da retronecina (**168**), fizeram uso da condensação de Dieckmann (esquema 32).⁵⁶ Comparando o produto sintetizado com a retronecanona oxima natural (produto da oxidação e derivatização da retronecina), observaram as mesmas propriedades físicas (no ponto de fusão misto não houve diminuição da temperatura) e rotação ótica.

⁵⁶ Adams, R.; Leonard, N.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 257.



Esquema 32

Mais tarde, Geissman e Waiss realizaram a síntese total da (+)-retronecina (**168**), através de resolução com o ácido D-canfórico.⁵⁷ Diferente de Adams que usou potássio metálico, estes empregaram EtOK, na etapa de anelação do composto **170**, derivado da lactona **169** que posteriormente levaria o nome de ambos (esquema 33).

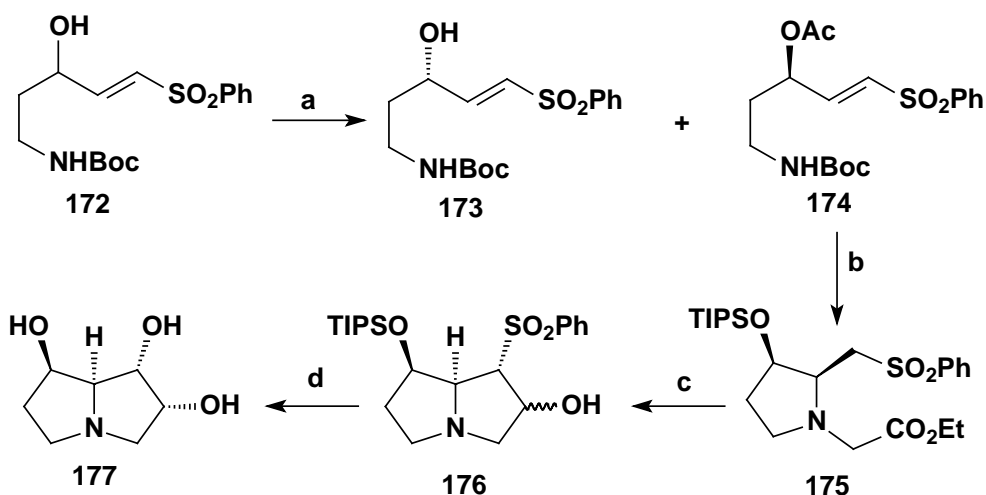


Esquema 33

Empregando a técnica de resolução cinética de sulfonas α,β -insaturadas, catalisada por lipase, Carretero et al, obtém os substratos necessários para construção estereosseletiva e homoquiral de pirrolizidinas trihidroxiladas.⁵⁸ Estas vinil sulfonas foram inicialmente usadas como aceptores de Michael e depois como análogos à enolatos para realizar uma condensação do tipo Dieckmann (esquema 34).

⁵⁷ Geissman, T.A.; Waiss, A.C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 139.

⁵⁸ de Vicente, J.; Arrayás, R.G.; Carretero, J.C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6083.

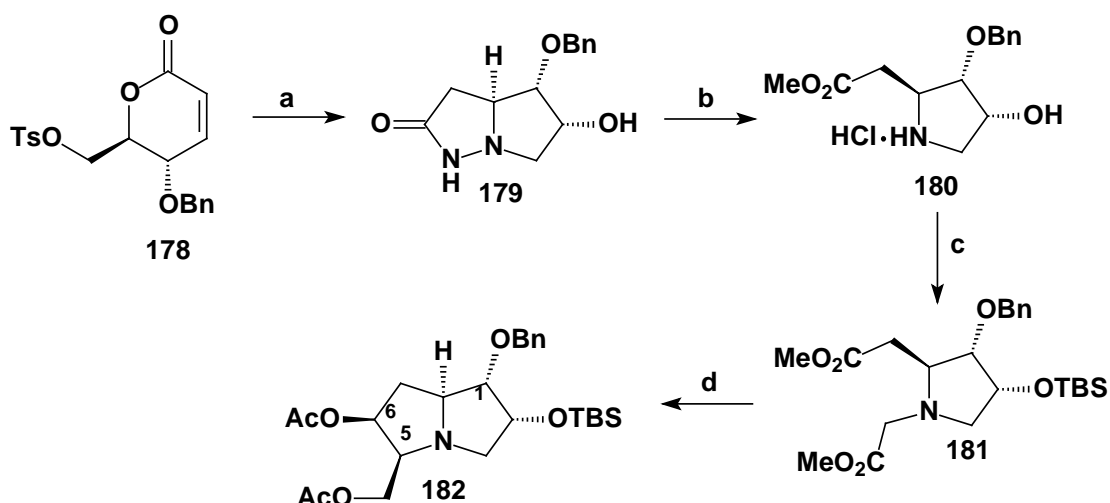


Condições: (a) *Pseudomonas cepacia* lipase, *i*-Pr₂O, PM 4Å, ta, 74h, 47% (álcool) e 45% (acetato). (b) i) TFA, CH₂Cl₂, ta. ii) Et₃N, THF, -78° C, 100% (2 etapas). iii) TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂. iv) bromoacetato de etila, K₂CO₃, LiI, Et₃N, CH₃CN, refluxo, 73% (2 etapas). (c) i) LiHMDS, THF, 0°C, 100%. ii) NaBH₄, MeOH, 0°C, (cis/trans 7:3). (d) i) Na(Hg), Na₂HPO₄, MeOH, ta, 80% (2 etapas). ii) OsO₄, Me₃NO, acetona, H₂O, ta. iii) HCl 5M, ta. iv) Dowex (forma OH), 72% (3 etapas)

Esquema 34

Chmielewski e colaboradores, com a lactona α,β -insaturada **178**, iniciaram uma estratégia que culminou na necina 1,2,5,6-tetrahidroxilada **182**.⁵⁹ Este padrão de substituição diferente dos demais exemplos na literatura, em que os grupos OH são contíguos, resulta da formação do enolato α -nitrogênio e posterior condensação formando a ligação entre os carbonos 5 e 6 do bicyclo nitrogenado **182** (esquema 35).

⁵⁹ (a) Rabczko, J.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1347. (b) Rabczko, J.; Lipkowska, Z.U.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1433.

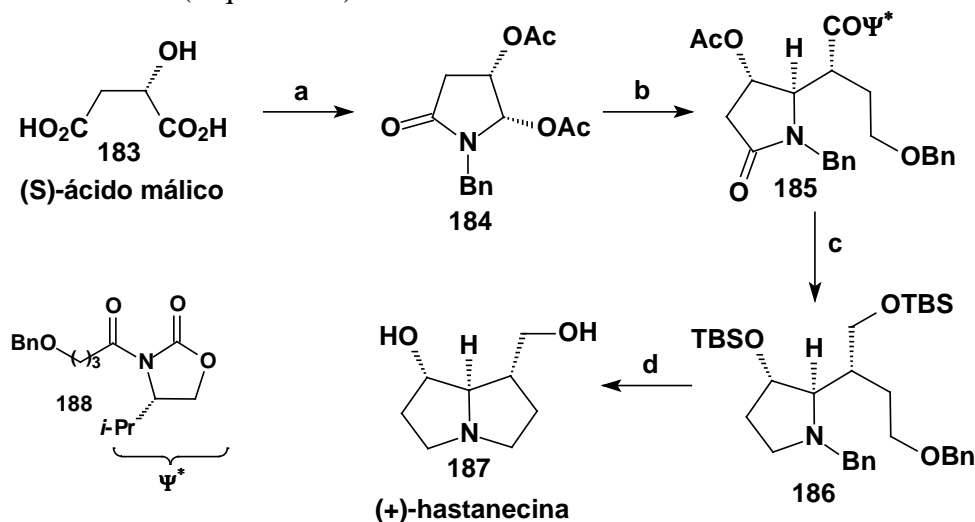


Condições: (a) i) EtOH, N₂H₄, ta, 1h, 60%. (b) i) Raney-Ni, H₂O, ta, 90min. ii) HCl, MeOH, ta, 4h. (c) i) CH₃CN, imidazol, TBSCl, ta, 12h, 74% (3 etapas). ii) bromoacetato de metila, Et₃N, THF, ta, 5h, 86%. (d) i) NaHMDS, THF, -78°C, 1h. ii) NaBH₄, MeOH, 0°C, 30min. iii) Ac₂O, Py, DMAP, ta, 4h, 73% (3 etapas).

Esquema 35

f) Condensação Aldólica

Em 1996, Pilli e Russowsky,⁶⁰ prepararam a (-)-hastanecina (**187**), empregando íons *N*-acilimínios derivados do ácido málico e enolatos cujo o indutor quiral era uma oxazolidinona de Evans (esquema 36).



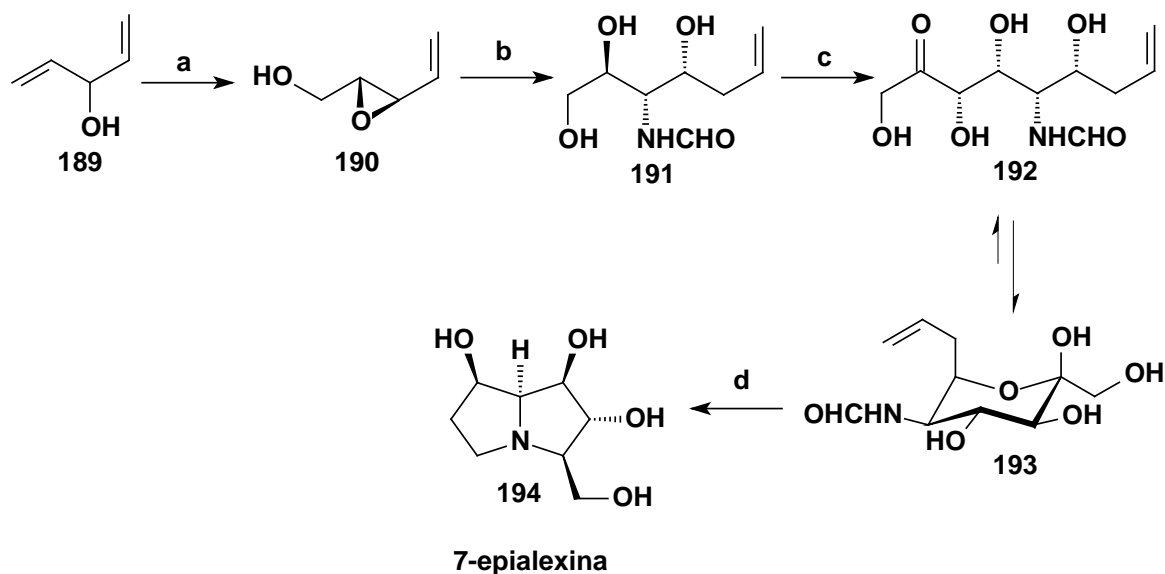
Condições: (a) i) AcCl, refluxo, 10h. ii) BnNH₂, CH₂Cl₂, ta, 6h. iii) AcCl, refluxo, 12h, 89% (3 etapas). iv) NaBH₄, Et₂O, -23°C, 20min. v) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, DMAP, ta, 1h, 88%. (b) i) **188**, *n*-Bu₂BOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, 0°C, 45min, ta, 4h, 53%. (c) i) LiBH₄, THF, ta, 4h, 67%. ii) TBSOTf, lutidina, CH₂Cl₂, 64%. (d) 40 psi H₂, Pd/(OH)₂, AcOEt, ta, 8h. ii) PPh₃, CCl₄, Et₃N, CH₃CN, 48h, ta, 56% (2 etapas). iii) HF, CH₃CN, ta, 48h, 48%.

Esquema 36

⁶⁰ Pilli, R.A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.

O emprego de enzimas em reações permite a adoção de condições reacionais mais brandas, meio aquoso, além de proporcionar, em geral, excelente estereosseletividade.

Numa elegante estratégia quimio-enzimática, Wong e Romero estabeleceram, através de uma aldol catalisada pela aldolase frutose 1,6-difosfato seguida de aminação redutiva, a síntese da 7-epialexina (**194**) e mais dois de seus is meros.⁶¹ De maneira convergente e rápida, pois inutilizaram grupos protetores de hidroxilas, propuseram uma nova metodologia para se obter iminoa cures pirrolizidínicos (esquema 37).



Condi es: (a) (-)-DIPT, Ti(Oi-Pr)₄, *t*-BuOOH, CH₂Cl₂, -35°C, 36h, 86%. ii) 0.5 N NaOH, 98%; (b) 30% NH₄OH, ta, formato de etila, EtOH, 90°C, 95%; ii) O₃, MeOH, -78°C, In, brometo de alila, H₂O, ta, 56% (após separa o de diastereoisômeros); (c) NaIO₄, H₂O, DHAP, FDPA, Pase, 25%;. (d) O₃, MeOH-H₂O, -78°C, H₂ Pd/C, HCl e H₂ Pd/C, 66%.

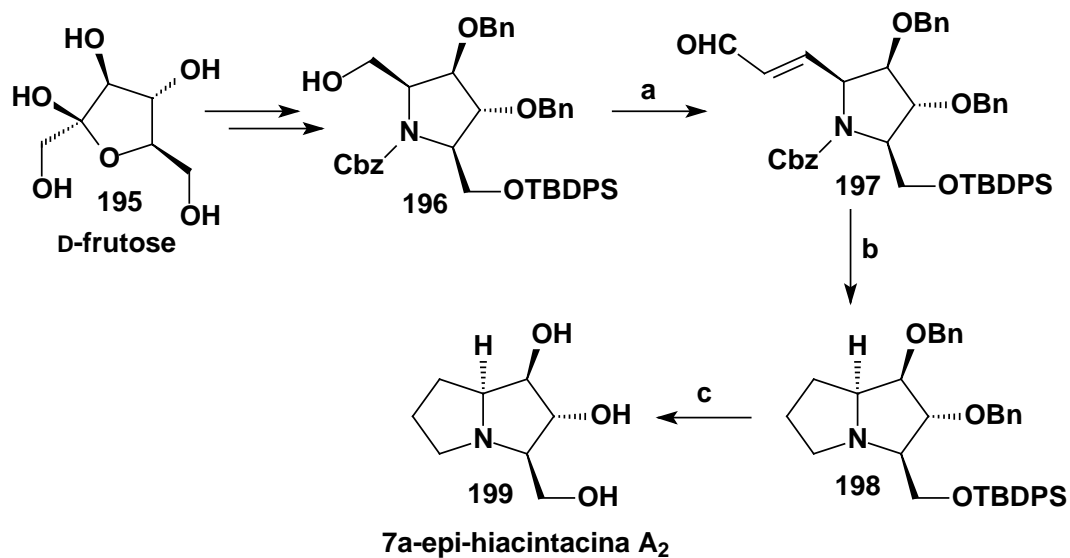
Esquema 37

g) A partir de carboidratos

Com uma estratégia mais limitada, visto que a maioria dos centros estereogênicos requeridos já estavam presentes no substrato inicial, Izquierdo e colaboradores, obtiveram 7a-*epi*-hacintacina A₂ (**198**).⁶² Partindo da *D*-frutose (**194**), foi necessário, a adi o de mais dois carbonos pela rea o de Wittig e uma amina o redutiva para completar a síntese.

⁶¹ Romero, A.; Wong, C.H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264.

⁶² Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Franco, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 2481.



Condições: (a) i) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, PM 4Å, 95% ii) Ph₃P=CHCHO, CH₂Cl₂, ta, 36h, 44% (b) H₂, Pd/C, MeOH, ta, 7h, 44% (c) i) TBAF, THF, ta, 6h. ii) 4 atm H₂, Pd/C, MeOH, HCl, ta, 10h, ta, 93%. iii) Amberlite (forma OH), 76%

Esquema 38

Outras estratégias que também partem de substratos homoquirais, em especial carboidratos, são descritas na literatura. Entre eles há o trabalho de Py et al,⁶³ Fleet e colaboradores,⁶⁴ o de Pearson e Hines (*L*-xilose),⁶⁵ Yoda e colaboradores (*D*-arabinofuranose).⁶⁶

⁶³ Desvergnès, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459.

⁶⁴ Bell, A.A.; Pickering, L.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Pan, Y.T.; Elbein, A.D.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5869.

⁶⁵ Pearson, W.H.; Hines, J.V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785.

⁶⁶ Yoda, H.; Asai, F.; Takabe, K. *Synlett* **2000**, *6*, 1001

OBJETIVOS

Os exemplos encontrados na literatura sugerem um estado de transição do tipo *anti* para a adição de nucleófilos à alcinos normais. Não há consenso, entretanto para o mecanismo da adição a alcinos ligados à grupos elétrico-retiradores, visto que a estereoquímica dos produtos apresenta resultados variáveis. A fim de contribuir na elucidação deste tipo de reação será estudada a adição conjugada de heteronucleófilos de nitrogênio sobre inoatos tanto substituídos quanto não substituídos sob diferentes condições.

Glicosidades e glicosiltransferases (biomoléculas vitais nos processos biológicos) são responsáveis pelo processamento de oligossacarídeos, glicoproteínas ou glicolipídios. Sua inibição tem sido alvo de estudo, na possibilidade de afetar doenças relacionadas à síntese de compostos que contenham carboidratos como infecções virais, metástase e diabetes.

Sabe-se que compostos que se assemelham, tanto em formato como em polaridade, ao estado de transição de determinado reação catalisada por enzimas atuam como inibidores destas. Uma importante família de inibidores de glicosidases são os azaacúcares. Devido ao seu potencial valor como fármacos, a eficiente síntese destes compostos nitrogenados polihidroxilados e seus análogos têm despertado o interesse da química orgânica e medicinal.

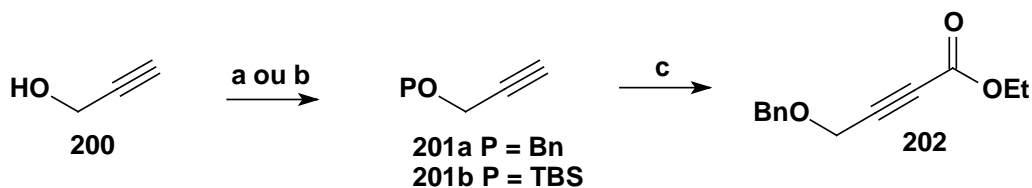
Fazendo uso de compostos enamino-carbônicos preparados segundo a metodologia de adição de Michael de compostos derivados da *L*-prolina a alcinos ativados, pretende-se obter esqueletos de alcalóides pirrolizidínicos. Esta proposta torna-se uma importante ferramenta de síntese, pois obedece ao princípio de economia atômica na preparação de enaminoésteres, diferentemente da reação de Eschenmoser ou alquilação de iminas. Além disso, se mostra útil, na medida em que exemplos da literatura descrevem condições brandas ao contrário da adição de aminas em enonas ou enoatos que geralmente ocorrem via amidetos.

Em especial, para a obtenção de precursores de alcalóides pertencentes à classe das hiacintacinas, onde uma de suas características é a presença de uma cadeia lateral em C3, será preparado um aceptor de Michael derivado do álcool propargílico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1-PREPARAÇÃO DO ELETRÓFILO

Partindo-se do álcool propargílico (**200**) como alcino terminal precursor do eletrófilo, protegeu-se sua hidroxila com TBSCl⁶⁷ e BnBr⁶⁸ (esquema 39). Na etapa de acilação, o protetor sililado mostrou-se pouco resistente ao meio reacional. Por esse motivo prosseguiu-se o trabalho apenas com o éter **201a**, que forneceu o acceptor **202** com rendimentos melhores.⁶⁹



Condições: (a) BnBr, NaH, DMF, 5°C, 97%. (b) TBSCl, imidazol, DMF, ta, 92%. (c) ClCO₂Et, BuLi, THF, -78°C, 64%.

Esquema 39

Apesar do produto bruto apresentar massa equivalente a rendimentos da ordem de 80% e a análise de cromatografia gasosa não revelar a presença do éter **201a**, a purificação por cromatografia em coluna, mostrou-se uma etapa pouco eficiente com rendimentos inferiores a 40%. Suspeita-se que a sílica seja capaz de degradar o produto. Na tentativa de otimizar a obtenção do inoato **202**, partiu-se para destilação a pressão reduzida. Os primeiros resultados ainda não foram satisfatórios e observava-se uma grande quantidade de um sólido preto como resíduo da destilação. Além disso, o destilado, que correspondia ao inoato esperado, apresentava uma cor amarelada. Para contornar essa dificuldade, adicionaram-se cristais de BHT (inibidor de radicais livres) na destilação. Como resultado, o rendimento tornou-se reprodutível e foi otimizado para 62%. Outra consequência foi o aspecto do produto destilado o qual se apresentou como um líquido incolor.

⁶⁷ Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.

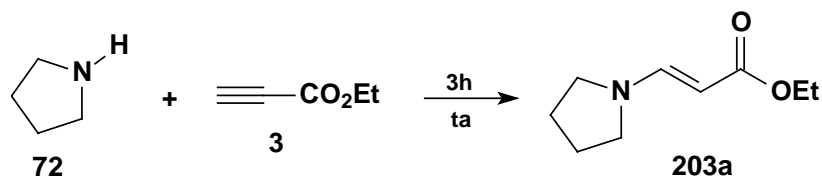
⁶⁸ Fukuzawa, A.; Sato, H.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4303.

⁶⁹ Schlessinger, R. H.; Pettus, T.R.R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3246.

3.2-ADIÇÃO DOS NUCLEÓFILOS DE NITROGÊNIO

3.2.1 - Aminas secundárias

Inicialmente, utilizou-se aminas secundárias como nucleófilos com o objetivo de estudar os fatores que influenciam o controle geométrico da dupla ligação formada. Os substratos empregados foram o propiolato de etila (**3**) e a pirrolidina (**72**) (esquema 40).



Esquema 40

Escolheu-se como primeira variável de reação o solvente, de modo que todas as reações foram conduzidas à ta por um período de 3h, conforme é mostrado na tabela 10.

Tabela 10 - Adição da pirrolidina no propiolato de etila

entrada	Solvente/ aditivo	Z : E ^a	%
1	Hexano	<5 : >95	96
2	THF	<5 : >95	91
3	CH ₃ CN	<5 : >95	93
4	MeOH	<5 : >95	84
5	THF/AcOH ^b	<5 : >95	90

^a determinado por análise de RMN ¹H. ^b 0,5eq de AcOH

No espectro de RMN ¹H, observa-se claramente dois dubletos em 7,65 e 4,48 ppm, correspondentes aos hidrogênios da dupla ligação. Pelo valor da constante de acoplamento *J* igual a 12,9Hz conclui-se que composto enaminocarbonílico **203a** tem geometria *E* (Figura 12).

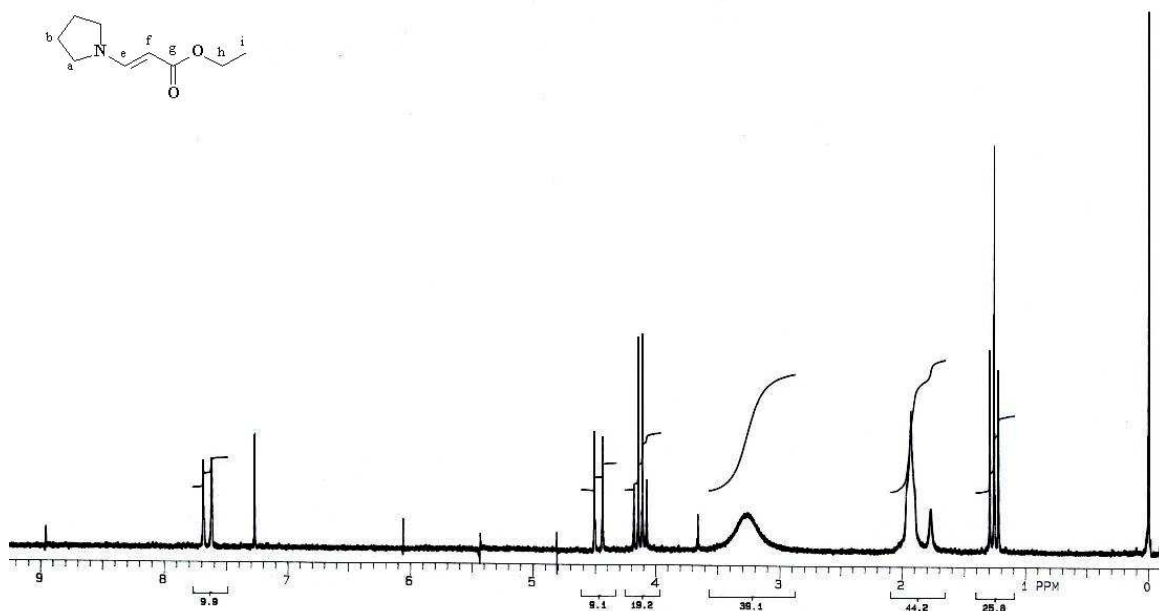


Figura 12- Espectro de RMN ^1H do composto **203a** em CDCl_3 .

Os sinais do composto **203a** no espectro de APT (figura 13), confirmam a presença de carbonos olefínicos cada um ligado a somente um hidrogênio. Pela diferença de deslocamento químico destes sinais (148,6 e 84,4 ppm), também se observa a diferença de densidade eletrônica no sistema enaminocarbonílico. Este comportamento também é encontrado nos exemplos da tabela 11 mostrando um padrão muito similar.

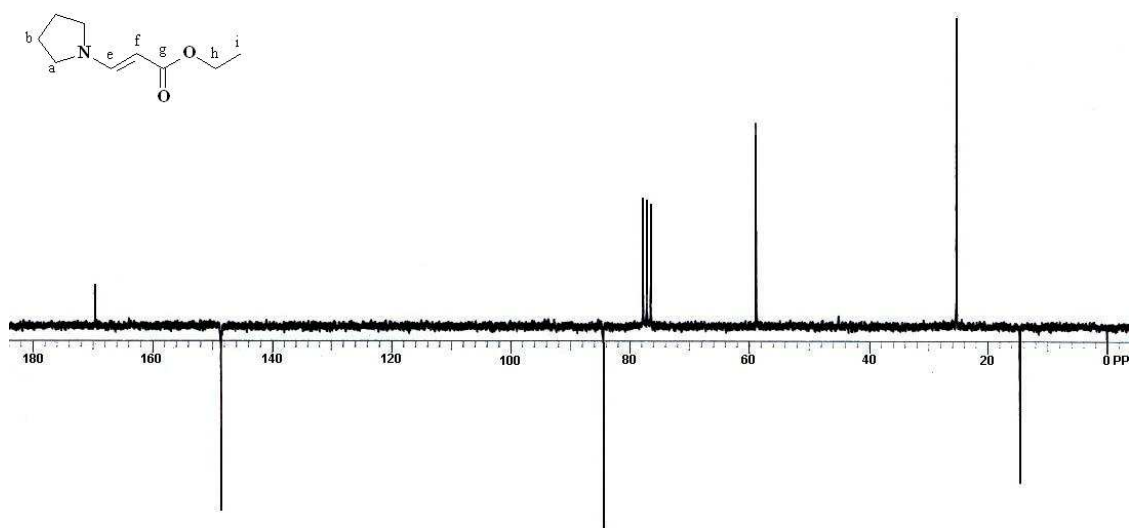
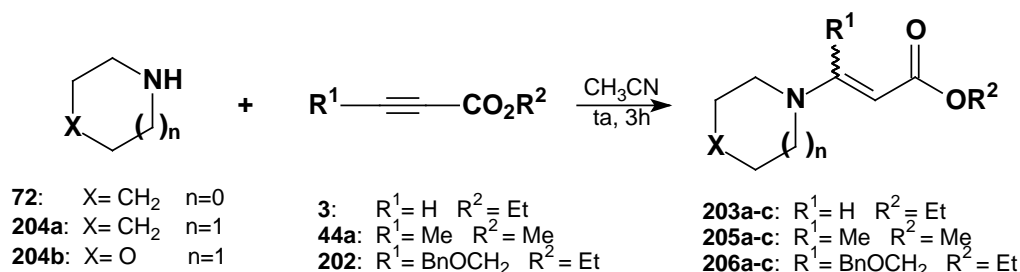


Figura 13- Espectro de APT do composto **203a** em CDCl_3 .

Uma vez que o solvente não alterou a seletividade na formação do composto enamino-carbônico, optou-se pela acetonitrila, pois possibilitou excelente rendimento além de apresentar uma capacidade de dissolução para substratos polares maior que o hexano. Comparou-se então a reatividade dos inoatos com diferentes aminas cíclicas como pode ser visto no esquema 41.



Esquema 41

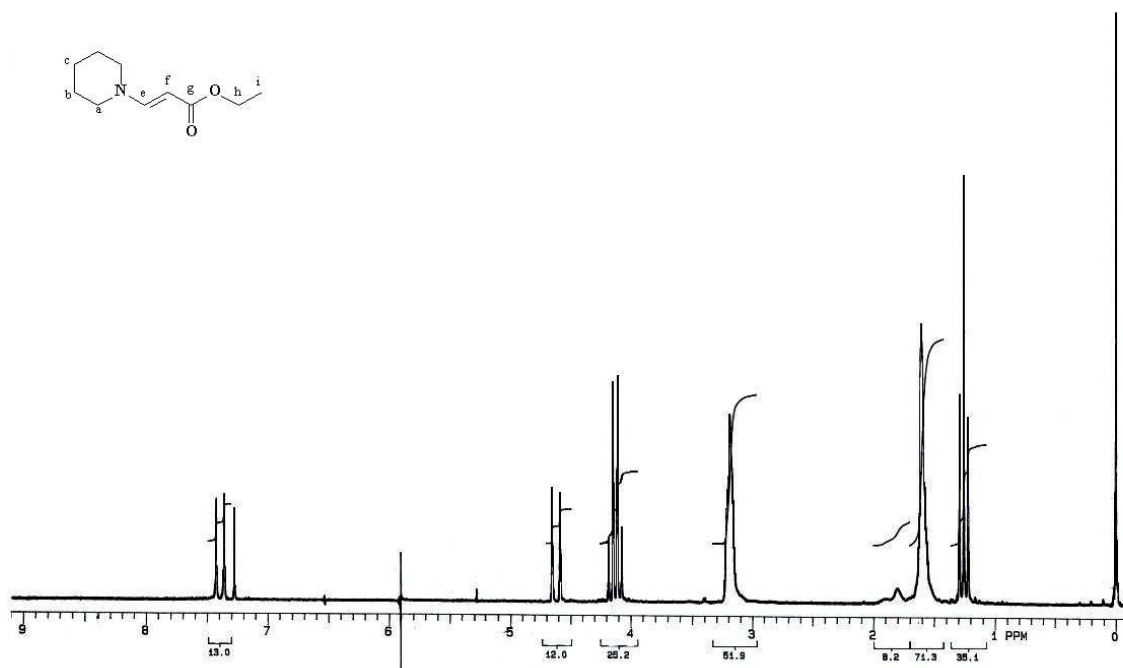
Conforme é mostrado na tabela 11, observou-se diminuição dos rendimentos. Nas condições empregadas, entretanto, a diastereosseletividade na formação da dupla ligação também se manteve alta com as duas aminas.

Tabela 11- Adição de Michael de aminas ao propiolato de etila

entrada	amina	inoato	produto	Z : E	Rend (%)
1	Piperidina	3	203b	<5 : >95	65
2	Morfolina	3	203c	<5 : >95	82

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C da figura 14, correspondentes aos compostos enamino-carbônicos **203b** e **203c**, também exibem dupletos característico de olefinas *E*, pois a constante de acoplamento J apresenta o valor de 13,1 e 13,2 Hz respectivamente.

a)



b)

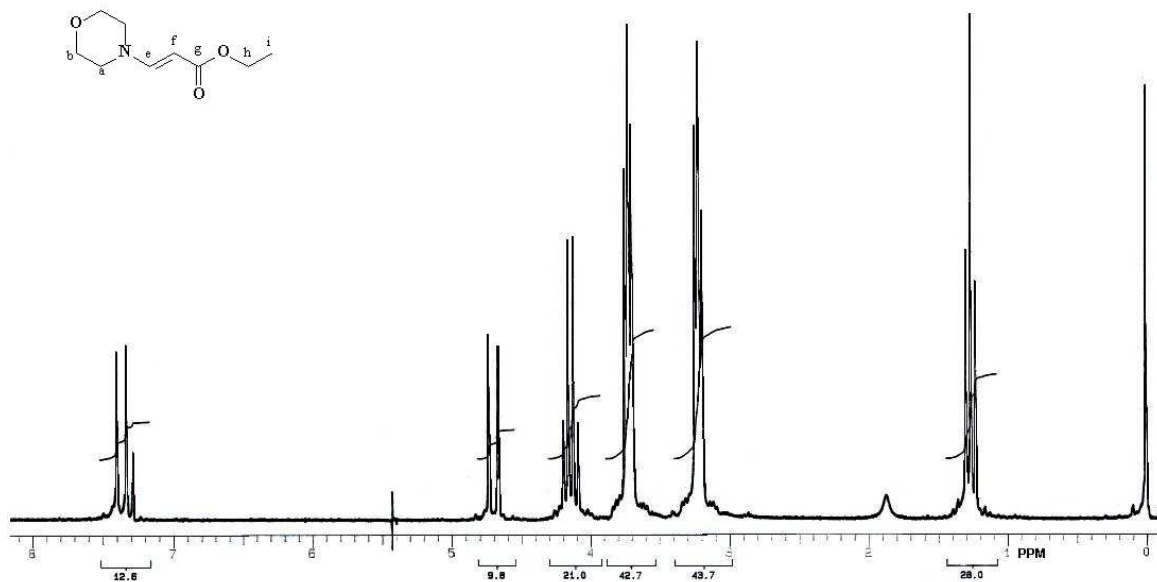


Figura 14- a) Espectro de RMN ^1H de **203b** em CDCl_3 . b) Espectro de RMN ^1H de **203c** em CDCl_3 .

Realizou-se também as reações das aminas com os eletrófilos substituídos 4-benziloxibutinoato de etila (**202**) e tetrolato de metila (**44a**). Tanto os rendimentos quanto os valores de diastereosseletividade estão presentes na tabela 12.

Tabela 12- Adição de Michael de aminas secundárias a alcinos substituídos

entrada	amina	inoato	produto	Z : E	Rend (%) ^a
1	Pirrolidina	44a	205a	<5 : >95	84
2	Pirrolidina	202	206a	<5 : >95	95
3	Piperidina	44a	205b	<5 : >95	59
4	Piperidina	202	206b	<5 : >95	63
5	Morfolina	44a	205c	<5 : >95	44
6	Morfolina	202	206c	<5 : >95	62

^a referente aos produtos puros

De acordo com o espectro de RMN ¹H da figura 15, observa-se que o sinal do hidrogênio olefínico do composto **206a** tem um deslocamento químico $\delta = 4,53$ ppm.

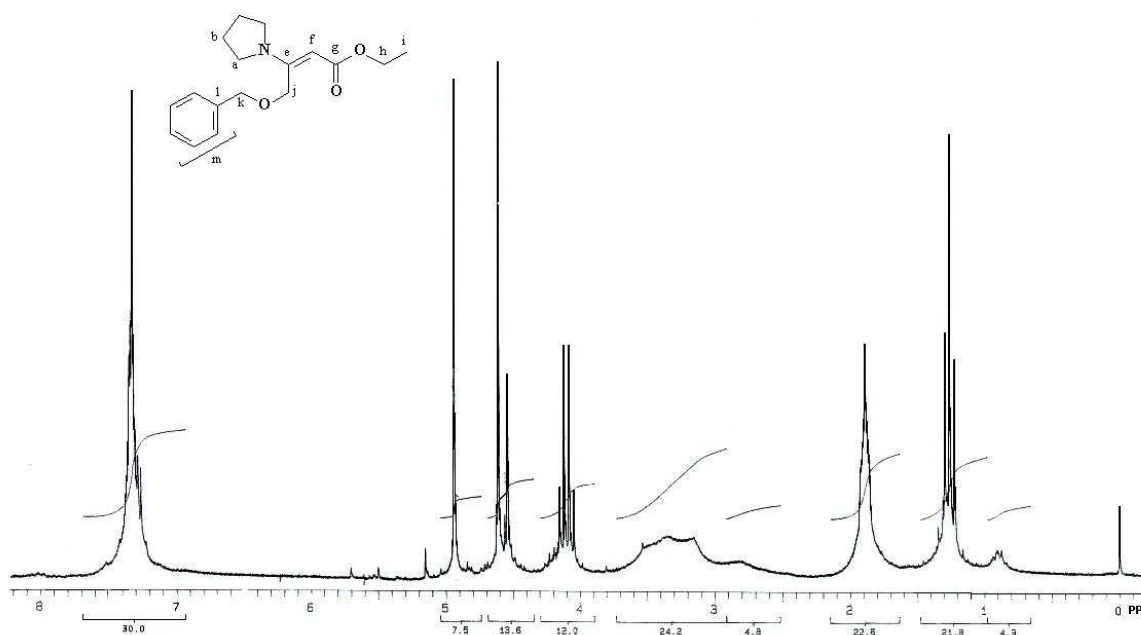


Figura 15- Espectro de RMN ¹H do composto **206a** em CDCl₃.

Como o produto **206a** possui uma ligação dupla trissubstituída, a sua geometria foi elucidada através de experimento de nOe diferencial (figura 16). Irradiou-se o singlete a 4,53ppm e observou-se nOe de 7% apenas nos hidrogênios α -N cíclicos que aparecem na região entre 3,10 a 3,55ppm. Além disto, não se observou nOe nos sinais em 4,94 e 4,62 ppm correspondentes aos hidrogênios α -O, indicando a geometria *E* para o composto enamino-carbônico.

Pulse Sequence: cyclenoe
 Solvent: CDCl3
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 INOVA-300 "Inova300"
 PULSE SEQUENCE: cyclenoe
 Relax. delay 0.100 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Mixing 0.700 sec
 Acq. time 3.744 sec
 Width 4000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9566319 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.7 Hz
 FT size 32768
 Total time 9 min, 8 sec

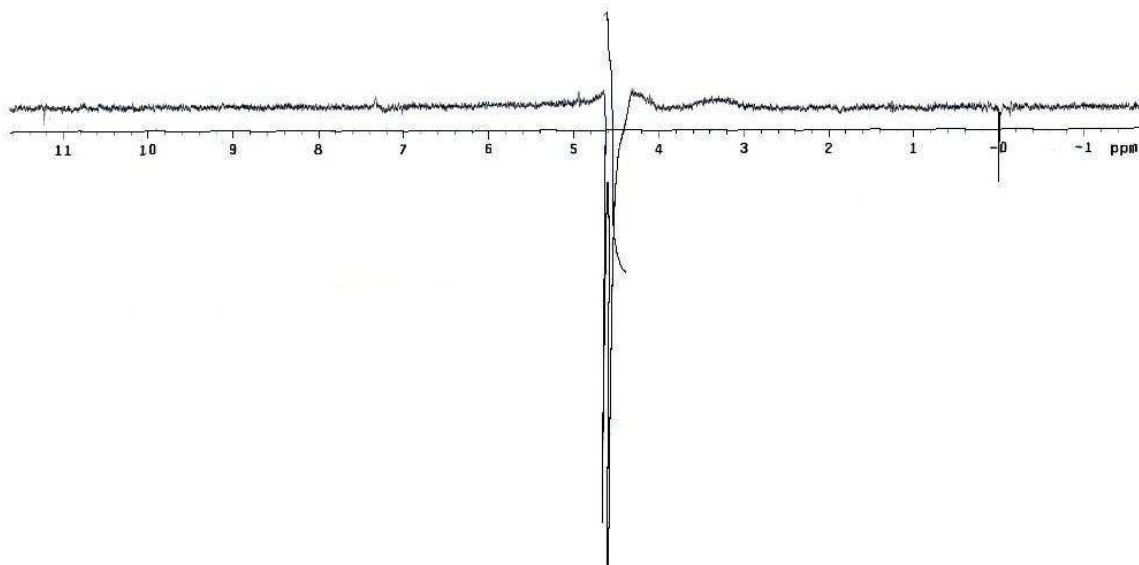
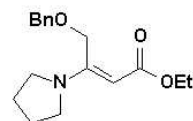
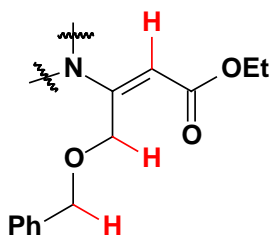


Figura 16- Espectro de nOe diferencial do composto **206a** em CDCl₃.

A estereoquímica dos adutos de Michael **206b** e **206c** teve sua geometria determinada através de correlação química com o composto enaminocarbonílico **206a**. Os valores de deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C são apresentados na tabela 13.

Tabela 13- Deslocamentos químicos δ de H e C para os compostos **206a-c**.

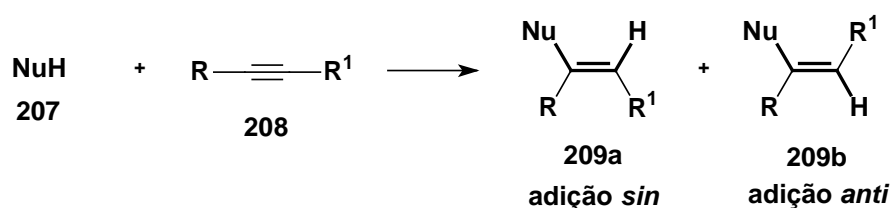


composto	δ C=CH	δ OCH ₂ Ph	δ CH ₂ OBn
	¹ H / ¹³ C (ppm)	¹ H / ¹³ C (ppm)	¹ H / ¹³ C (ppm)
206a	4,53 / 85,6	4,62 / 64,5	4,94 / 72,5
206b	4,80 / 87,6	4,60 / 63,0	4,97 / 72,3
206c	4,83 / 89,9	4,59 / 66,3	4,96 / 72,6

Uma característica importante da adição de amins a inoatos é que, em todos os exemplos da tabela 10, 11 e 12, não se observou a formação de produtos colaterais, nem houve necessidade de purificação para as reações onde o eletrófilo possuía baixo ponto de ebulição. Nestes casos, apenas a concentração da mistura reacional bruta sob vácuo foi realizada.

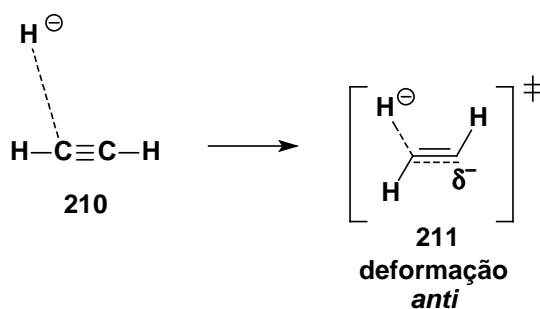
3.2.2- Estereosseletividade na formação da dupla ligação

Sabe-se que alcinos são reativos frente a nucleófilos, como hidreto, alquilcupratos. As variáveis que controlam esta seletividade ainda são pouco conhecidas, mas observa-se experimentalmente uma tendência para produtos de adição *anti* com alcinos normais e mistura de *anti:sin* para alcinos ativados (esquema 42).



Esquema 42

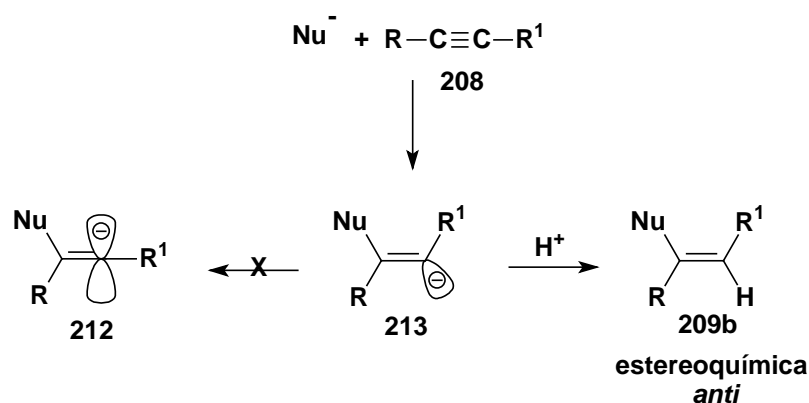
Na reação entre o hidreto e o acetileno (**210**), simulado computacionalmente (cálculos *ab initio* SCF 4-31G) por Houk *et al*, os resultados indicaram apenas um estado de transição com deformação *anti* (esquema 43).⁷⁰ Este estudo estaria de acordo com os dados experimentais obtidos para reações entre alcinos normais e nucleófilos.



Esquema 43

Além disso, Houk concluiu, através dos cálculos computacionais, que o ânion formado não seria capaz de se tornar linear como **212** devido à alta barreira energética (esquema 44).

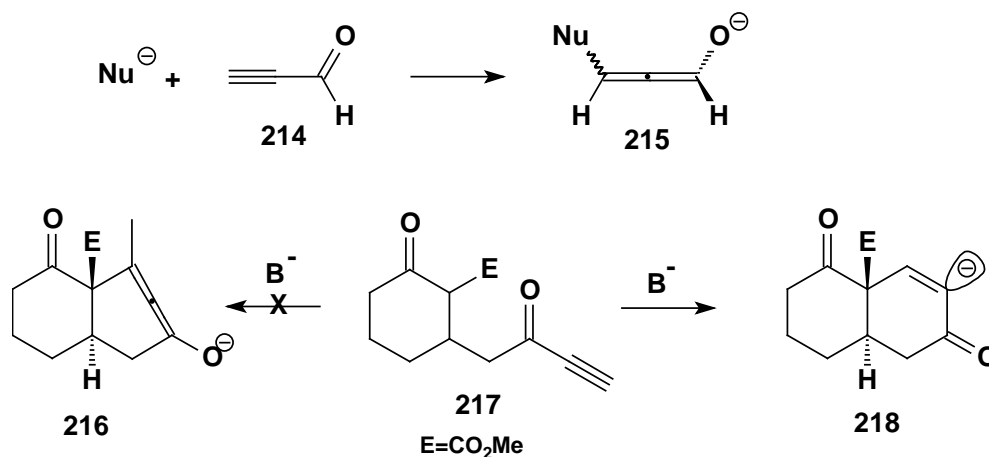
⁷⁰(a) Santiago, C.; Houk, K.N.; Perrin, C.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340.



Esquema 44

Diferentemente, alcinos eletro-deficientes fornecem tanto adutos resultantes da adição *anti* quanto da *sin*. Em solventes polares ou próticos o primeiro modo é quase que exclusivo, enquanto que em solventes apolares o segundo passa a ser mais observado. Houk e Caramella, também demonstraram computacionalmente que grupos eletro-retiradores diminuem drasticamente a barreira energética entre o ânion vinílico **213** e o linear **212**.⁷¹

Posteriormente, Deslongchamps, baseado em princípios estereoelétrônicos e em cálculos teóricos sobre o 2-propinal (**214**), sugeriu que o intermediário formado logo após a adição do nucleófilo deveria ser um enolato alênico ao invés de um ânion vinílico.⁷² Para isso, bastaria que este intermediário fosse capaz de suportar tal conformação com duplas acumuladas sem gerar grande tensão angular. Quando se tratasse de sistemas cíclicos como o composto **218**, haveria a formação preferencial do ânion vinílico (esquema 45).



Esquema 45

Rice e Wallis ao realizarem um estudo cristalográfico sobre 3-(2-nitrofenil)propinoato de etila (**219**) obtiveram evidências contrárias à suposição de

⁷¹ Caramella, P.; Houk, K.N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 819.

⁷² Lavallée, J.F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P.; Grein, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5455.

Deslongchamps.⁷³ Apesar deste trabalho estar limitado à fase sólida do alcino, e, portanto, obedecendo também a um arranjo cristalino, observaram uma interação atrativa entre O1 (sítio nucleofílico) e C7 (sítio eletrofílico), simulando o ataque de um nucleófilo. Além disso, a ligação tripla se mostrou distorcida em um modo *trans*. Esta geometria fazia com que o desvio da linearidade entre C1-C7-C8-C9 fosse de 7° e que o ângulo torsional adquirisse o valor de 177° (figura 17).

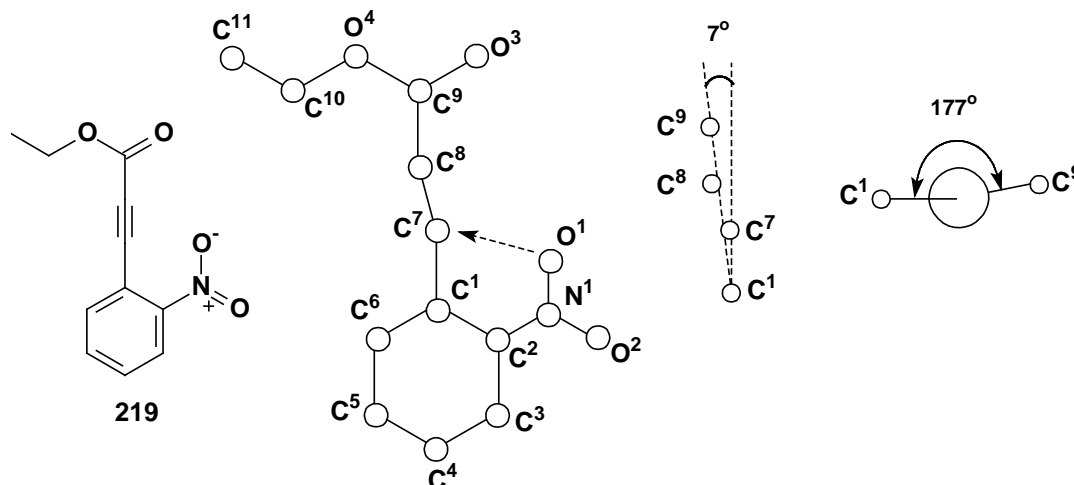


Figura 17- Estrutura cristalina do 3-(2-nitrofenil)propinoato de etila (**219**)

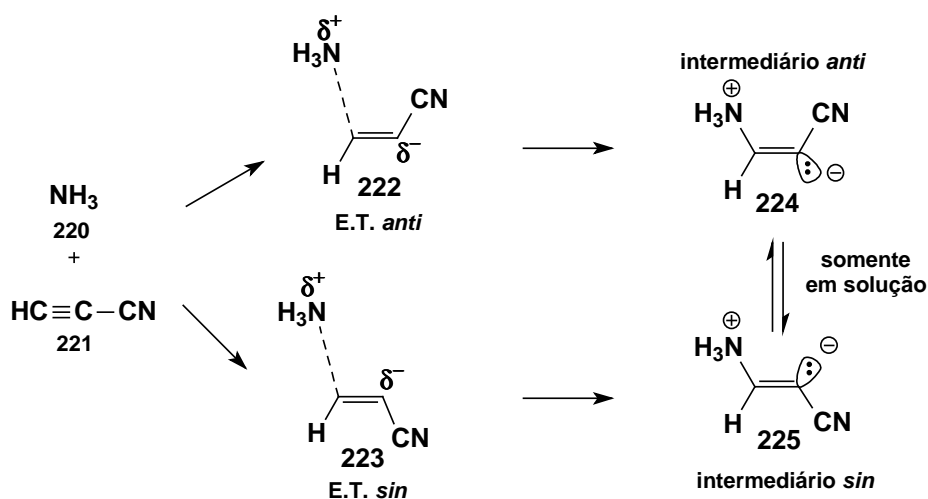
Tentando elucidar o mecanismo deste tipo de reação, Houk propôs três hipóteses:⁷⁴

- A presença de GER poderia originar dois estados de transição separados, que levariam aos produtos *sin* e *anti*.
- Uma trajetória de aproximação seria preferida, mas os intermediários iônicos estariam em equilíbrio.
- Formação de um ânion linear, onde a estereoquímica do produto seria determinada pela face preferencial de protonação.

Através de cálculos *ab initio* realizados para a reação entre amônia (**220**) e cianoacetileno (**221**) em fase gasosa, significativas evidências levaram à primeira hipótese. Dois estados de transição foram encontrados, cada um levando a uma estereoquímica diferente. Assim como para o etino (**210**), a deformação angular *anti* em alcinos ativados também foi preferencial. Ainda nesta simulação, os resultados descartaram a possibilidade de inversão entre os intermediários **224** e **225**, mas indicaram a possibilidade de dissociação e recombinação (esquema 46).

⁷³ Rice, C.R.; Wallis, J.D. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1993**, 572.

⁷⁴ Houk, K.N.; Strozier, R.W.; Rozeboom, M.D.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 323.



Esquema 46

Já em solução, perceberam que as espécies zwitteriônicas **224** e **225** eram amplamente estabilizadas e a barreira energética de inversão apresentou a mesma magnitude da reação reversa. A adição *anti* continuou sendo favorecida, porém menos acentuada em solventes apolares.

Outra evidência encontrada estava relacionada com a transferência de próton intramolecular concomitante com a adição. Apesar do intermediário do tipo *sin* possuir geometria favorável, Houk et al observaram que a estrutura do alcino não permitiria este evento pois N e C estariam afastados demais. Baseado em outros estudos, sugeriram a intervenção do solvente no processo de protonação.⁷⁵

Este estudo apresentou argumentos a favor da idéia de que a deformação *anti* é a preferencial e que leva ao produto cinético. De maneira qualitativa, Houk acredita que se as condições reacionais permitirem rápida protonação ou se o solvente tiver grande capacidade para estabilizar o zwitterion **224**, a adição *anti* será majoritária. Se a inversão para o intermediário **225**, porém, for mais rápida que a protonação, prevalecerá o produto da adição *sin*.

Em 1988, Jung e Buszek deram uma importante contribuição para melhor compreender o mecanismo destas adições de Michael ao preparar dienófilos, através da reação entre sais de trialkilamônio e alcinos ativados.⁷⁶ Inicialmente trataram tetrafluorborato de trietilamônio com propiolato de metila em metanol. Como produto obtiveram uma mistura equimolar dos isômeros *E* e *Z*. Mesmo após alterar a relação molar dos reagentes (procedimento descrito por McCulloch e McInnes⁷⁷ para tornar a reação mais seletiva em favor do alceno *E*), não observaram mudança na proporção diastereoisomérica. Uma vez que publicações anteriores indicavam adição *anti* como a preferida, tentaram explicar os resultados propondo que a isomerização deveria ocorrer durante a reação. Ao analisar a mistura reacional em pequenos intervalos de tempo, entretanto, perceberam que a razão isomérica se mantinha igual, indicando que, ou o equilíbrio se estabelecia muito rápido ou os fatores que controlavam esta razão eram independentes do tempo.

⁷⁵ Bernasconi, C. F.; Fornarini, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5329.

⁷⁶ Jung, M. E.; Buszek, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3965

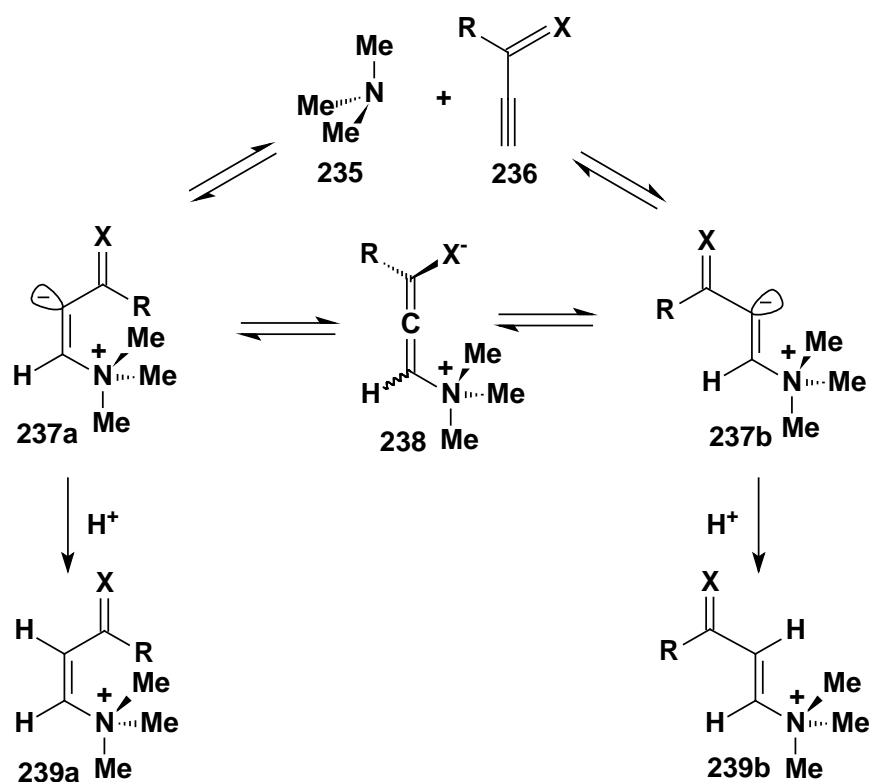
⁷⁷ McCulloch, AW; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3569.

entrada	eletrófilo	GER	T	tempo	Produto	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	230	COCH ₃	25°C	8h	232	100 : 0
2	231	CONHEt	65°C	2,5h	233	64 : 36
3	44c	CO ₂ CH ₃	65°C	2,5h	229a	57 : 43
4	221	CN	25°C	8h	234	0 : 100

Baseados nos dados coletados de seu estudo, Jung propôs as seguintes considerações:

- o produto cinético tenderia a ser a olefina *Z*, pois a adição *anti* é preferencial;
- os zwitteríons fariam parte de um equilíbrio que passaria pela forma alênica **238**;
- a razão diatereoisomérica dependeria da velocidade de protonação em relação à isomerização, a qual poderia ser estimada pela capacidade do grupo eletro-retirador em estabilizar a carga negativa.

O mecanismo sugerido para estas hipóteses, foi descrito pelos autores conforme o esquema 49.



Esquema 49

Seguindo o mesmo comportamento, as aminas secundárias deste trabalho (pirrolidina, piperidina, morfolina) forneceram sempre produtos com a geometria da dupla ligação *E*. Os resultados obtidos, estão de acordo com o estudo desenvolvido por Huisgen e colaboradores que também só obtiveram compostos enaminocarbonílicos resultados de uma adição *sin*.⁷⁸ Seu trabalho, porém teve como eletrófilo apenas o propiolato de etila.

⁷⁸ Huisgen, R.; Herbig, K.; Siegl, A.; Huber, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2526.

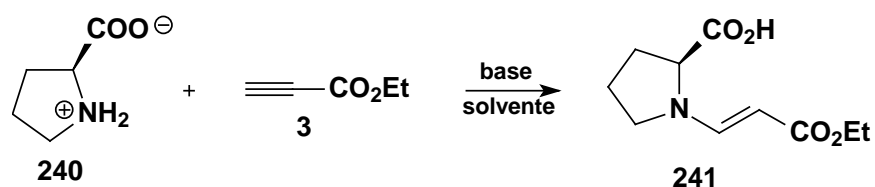
Independente do volume estérico do substituinte no eletrófilo (hidrogênio, metila ou benzilóxi), o modo de adição contradisse a maioria dos cálculos teóricos. Ao contrário, reforçou a suposição de Deslonchamps, de que intermediários alênicos similares a **238** desempenham um importante papel na estabilização da carga e conseqüentemente na face da protonação. Outros dados empíricos que corroboram com essa hipótese são as entradas 4 e 5 da tabela 10. Nestes experimentos, haveria forte tendência para que ocorresse uma adição do tipo *anti*, visto que o meio reacional possibilita uma rápida protonação. O composto observado, exclusivo de uma adição *sin*, coloca em dúvida se realmente o primeiro ânion formado em alcinos ligados a GER apresenta uma geometria angular do tipo *anti*. Muitos exemplos com organocupratos fornecem produtos de adição *sin* a baixas temperaturas.^{13,14} Hall e colaboradores afirmam que o aumento da temperatura favorece a isomerização do composto *E*-1-alcóxicarbonil vincuprato via intermediário aleno para o respectivo isômero *Z* conforme o esquema 12 (pag 11).

3.2.3 - Adição de α -Aminoácidos

3.2.3.1 - Aminoácidos livres

Esta classe de compostos tem sido muito empregada na síntese orgânica como proveniente do *pool* quiral, pois apresentam um centro estereogênico, possuem pelo menos dois grupos funcionais além de serem abundantes. Em vista destas características, passamos a estudar o comportamento de inoatos em relação aos aminoácidos, seja eles na forma livre, ou na forma de aminoéster. Com a idéia de reproduzir condições similares aos experimentos com as aminas cíclicas, partimos da *L*-prolina (**240**).

Tanto no estado sólido quanto em solução, os α -aminoácidos encontram-se na forma dipolar, pois sofreram uma reação ácido-base intramolecular. Mesmo que esta forma e a da amina livre estejam em um equilíbrio amplamente favorecido à amina protonada, realizamos uma tentativa de adição sem presença de base, a qual não forneceu o composto esperado. Escolheu-se, então tornar a amina nucleofílica com a trietilamina e o carbonato de potássio (esquema 50).



Esquema 50

Nos ensaios realizados, constatou-se que a adição da base não deve ser realizada após a adição do inoato, pois o rendimento se torna muito baixo. Em especial, com a trietilamina, o meio reacional adquiriu rapidamente uma cor marrom resultando numa mistura complexa de produtos. Crisp e colaboradores, também relataram este

comportamento e sugeriram que o meio básico poderia ocasionar a polimerização do propiolato.²⁵ Por este motivo, passou-se a deixar o aminoácido e a base reagirem por 15min, para depois, adicionar lentamente a solução do inoato. Seguindo este protocolo, obteve-se o aduto de Michael num excelente rendimento e seletividade com o carbonato de potássio. Numa tentativa de expandir o método, empregou-se MeOH como solvente, mas a reação não se mostrou efetiva na formação do enaminoéster **241** (tabela 16).

Tabela 16- Adição da *L*-prolina no propiolato de etila

entrada	solvente	base (eq)	adição da base ^a	Rend (%)
1	CH ₃ CN	-	-	-
2	CH ₃ CN	Et ₃ N (1)	após	-
3	CH ₃ CN	Et ₃ N (2)	Após	-
4	CH ₃ CN	Et ₃ N (1)	antes	-
5	CH ₃ CN	Et ₃ N (3)	Antes	-
6	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (1)	Após	8
7	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (1,5)	antes	98
8	MeOH	K ₂ CO ₃ (1,5)	Antes	-

a) com relação à adição do propiolato de etila

Esta reação se mostrou de fácil realização, pois foi realizada com reagentes simples e baratos sendo conduzida à temperatura ambiente num espaço de tempo relativamente curto (3h). Aliado a essas conveniências está o fato de que o produto é obtido estereosseletivamente e apresenta-se como uma versátil ferramenta na preparação de outros compostos, visto trazer consigo um centro estereogênico e mais três funcionalidades.

No espectro de RMN ¹H da figura 18, os sinais de H_e e H_f são dubletos com J= 13,0Hz característicos de olefinas com geometria *E*. Como esperado, o hidrogênio α-N e α-carboxila (H_d) apresenta um deslocamento químico maior (3,90-4,11 ppm) que os hidrogênios correspondentes do composto **203a** (H_a), derivado da pirrolidina. Este efeito se deve pela presença do grupo carboxila proveniente da prolina e é observado também pela separação dos sinais referentes aos hidrogênios H_b e H_c do ciclo.

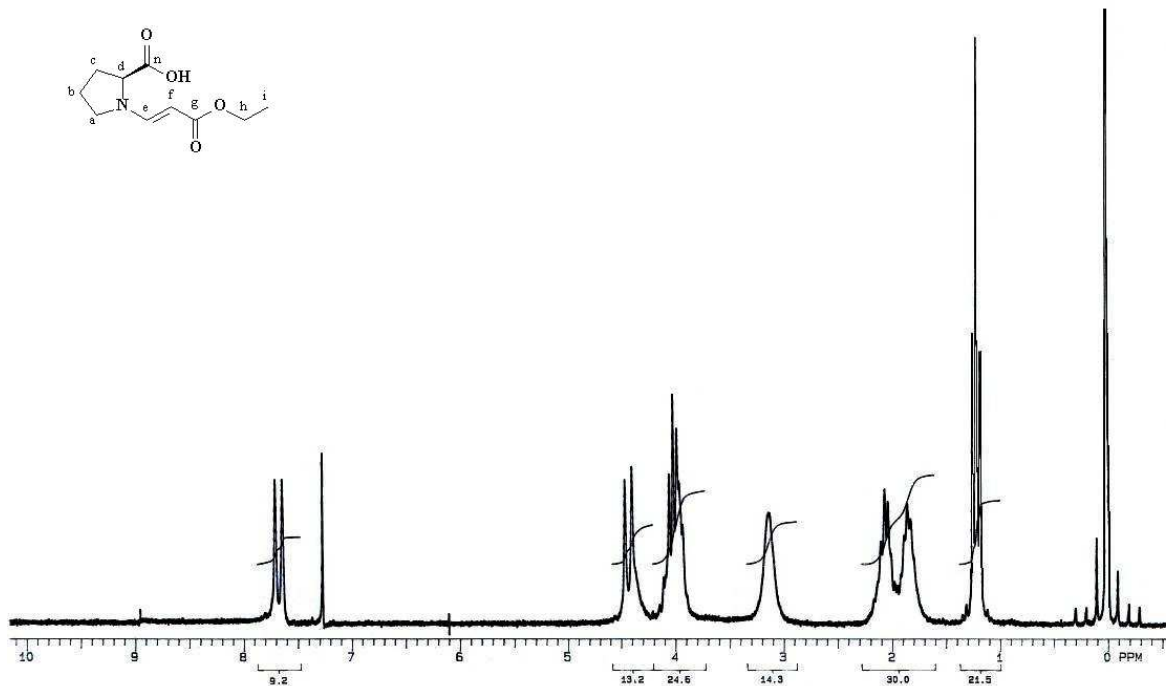
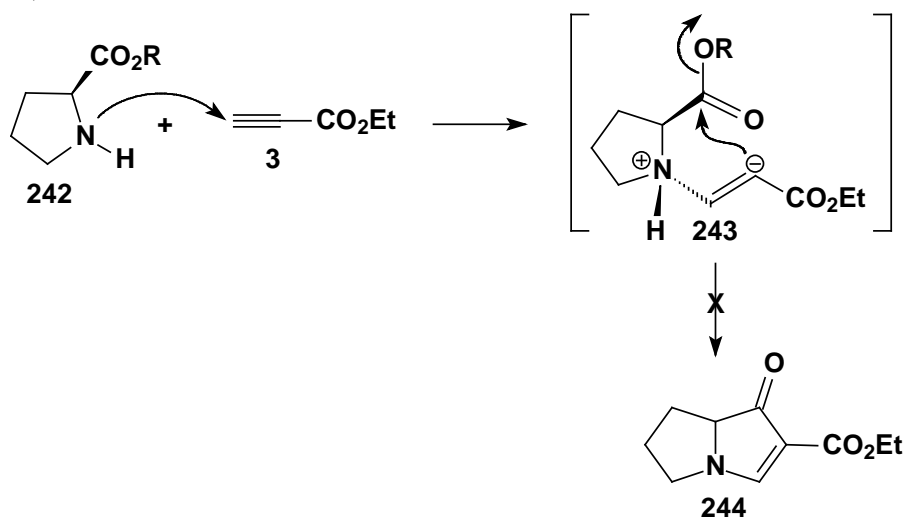


Figura 18 - Espectro de RMN ^1H do composto **241** em CDCl_3 .

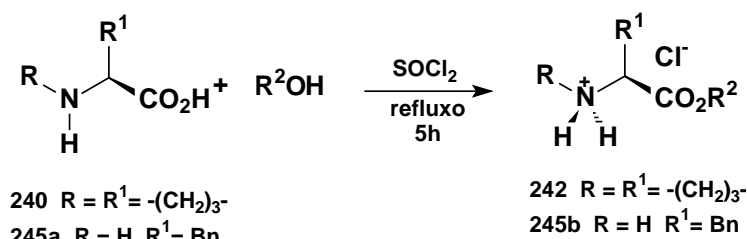
3.2.3.2 - Aminoácidos *O*-protegidos

Se os aminoácidos fossem esterificados, o produto da adição de Michael sobre inoatos já apresentaria um sítio eletrofílico apto para uma possível anelação *tandem*, que levaria ao biciclo nitrogenado **244**. O interesse por este heterociclo se dá pelas suas funcionalidades e por apresentar um esqueleto presente em alcalóides pirrolizidínicos (esquema 51).



Esquema 51

Preparou-se então os aminoésteres utilizando a condição clássica da literatura (cloreto de tionila e um álcool como solvente).⁷⁹ Os cloridratos foram obtidos com rendimentos bons a excelentes (tabela 17).

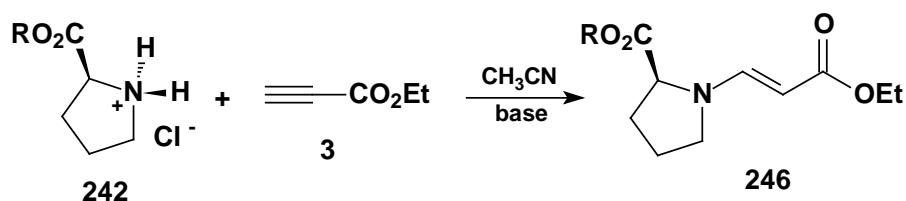


Esquema 52

Tabela 17 - Esterificação de aminoácidos naturais com SOCl₂.

entrada	Substrato	R ²	Produto	Rend (%)
1	240	Me	242a	73
2	240	Bn	242b	95
3	245a	Me	245b	93

Nas reações com o inoato **3**, similarmente à *L*-prolina, utilizou-se K₂CO₃, Et₃N, além de DIPEA como base (esquema 53). Nestes ensaios não houve condensação intramolecular, assim como no trabalho anterior de Walter e Harris.²⁶



Esquema 53

As condições reacionais utilizadas foram baseadas no procedimento de Ma na síntese da lasubina II (**109**), sendo que a adição na tripla ligação, após otimização ocorreu com altos rendimentos.³⁶ Na tabela 18, são apresentados as condições reacionais e os resultados obtidos. Observa-se nas entradas com Et₃N, que a variável temperatura é a que exerce menor influência no rendimento, pois não houve diferença quando a reação foi conduzida à ta ou 65° C, como é descrito nas entradas 2 e 3. O número de equivalentes da base interfere, mas seu efeito pode ser compensado pelo controle da temperatura e vice-versa (experimentos 10 e 11). Com o carbonato de potássio se fez necessário o uso de um agente desidratante, sem o qual o rendimento apresenta uma diminuição como pode ser visto nas entradas 12 e 13 e também em 14 e 15. Os resultados também mostram uma eficiência maior para a peneira molecular 4Å em relação ao sulfato de magnésio. Além disso, o aumento da temperatura permite a utilização de uma quantidade menor de base como se

⁷⁹ Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Brenavalle, L. J.; Bhushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 691.

observa nos experimentos 8 e 9. Os melhores rendimentos, porém foram alcançados com 3eq de DIPEA conforme a entrada 17.

Tabela 18 - Preparação do composto enaminocarbonílico **246**

entrada	Cloridrato	base	Eq.	T (°C)	t (h)	secante	Rend (%)
1	242b	Et ₃ N	1	ta	36	-	60
2	242b	Et ₃ N	20	ta	42	-	80
3	242b	Et ₃ N	20	65	42	-	80
4	242b	K ₂ CO ₃	1	ta	42	-	14
5	242b	K ₂ CO ₃	1	ta	120	-	80
6	242b	K ₂ CO ₃	1	65	14	PM 4Å	55
7	242b	K ₂ CO ₃	1	65	42	PM 4Å	83
8	242b	K ₂ CO ₃	10	65	42	PM 4Å	82
9	242b	K ₂ CO ₃	10	ta	42	-	79
10	242a	Et ₃ N	1	65	42	-	70
11	242a	Et ₃ N	4	45	42	-	70
12	242a	K ₂ CO ₃	1	65	42	PM 4Å	87
13	242a	K ₂ CO ₃	1	65	42	-	74
14	242a	K ₂ CO ₃	1	ta	120	MgSO ₄	76
15	242a	K ₂ CO ₃	1	ta	144	-	60
16	242a	DIPEA	1	65	42	-	83
17	242a	DIPEA	3	65	42	-	96

Apresentando o mesmo comportamento das aminas secundárias anteriores, em todos os experimentos ocorreu a formação do composto enaminocarbonílico **246** com geometria *E*. Esta informação foi novamente obtida através do RMN ¹H, pela constante de acoplamento J = 13,0 Hz (figura 19).

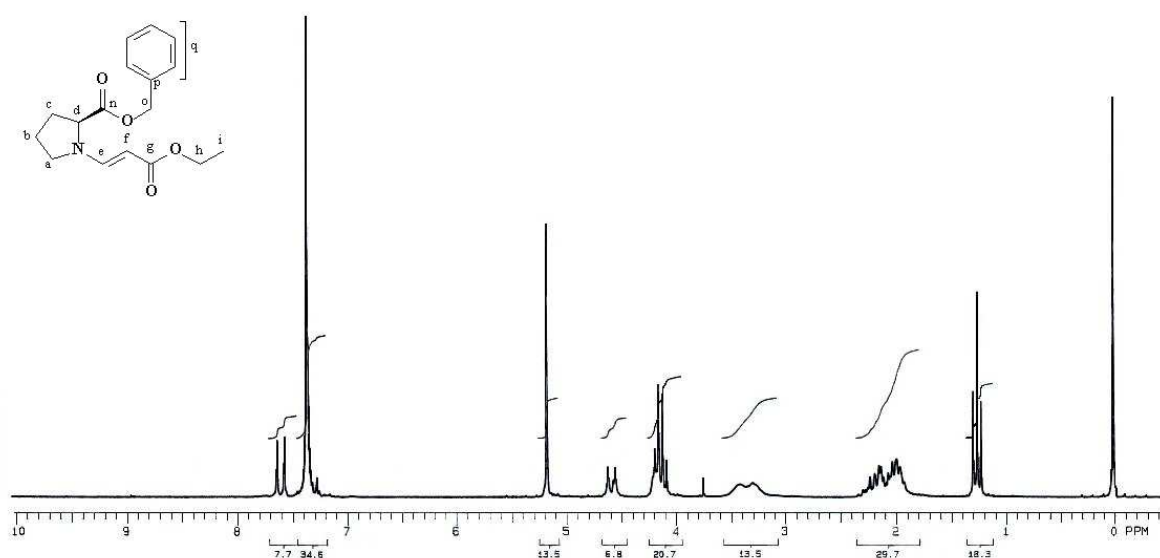
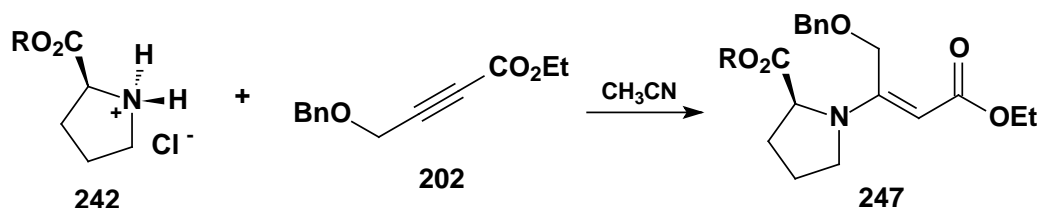


Figura 19- Espectro de RMN¹H do composto **246b** em CDCl₃.

A reação entre os cloridratos **242** e o inoato substituído **202** também foi realizada e permitiu a obtenção de compostos enaminocarbonílicos homoquirais e altamente funcionalizados (esquema 54).



Esquema 54

Utilizou-se inicialmente o carbonato de potássio como base e uma temperatura de 65°C. Observou-se, após 16h, o aduto de Michael correspondente, mas em pequena quantidade, juntamente com uma mistura complexa de subprodutos. Na etapa de purificação, porém não foi possível isolá-lo. Passou-se então a conduzir a reação à ta, de modo que o consumo total do eletrófilo ocorreu somente após 4½ dias. Apesar do rendimento continuar baixo (11%), a reação se mostrou mais limpa, facilitando a etapa de purificação. Ao empregar DIPEA, o tempo de reação diminuiu e o rendimento aumentou para 21% conforme á mostrado na tabela 19. É importante ressaltar que em todos os experimentos da tabela seguinte foi utilizada alumina neutra ao invés de sílica na purificação para evitar a degradação do produto.

Tabela 19 - Resultados obtidos para a preparação dos compostos **247a** e **247b**

entrada	R	base	tempo	Temperatura	Produto	Rend
1	Me	K ₂ CO ₃	65°C	16h	247a	^a
2	Me	K ₂ CO ₃	ta	4dias	247a	13%
3	Bn	K ₂ CO ₃	ta	4½dias	247b	11%
4	Bn	DIPEA	ta	3½dias	247b	21%

^a Não foi possível isolar o produto, presente em uma mistura complexa.

De acordo com o espectro de RMN¹H do composto **247a** (figura 20), observa-se um tripleto em 1,26 ppm e um quarteto em 4,12ppm ambos com J=7,1Hz correspondentes ao grupo etila. O multiplete entre 1,89 e 2,22ppm refere-se aos hidrogênios β-N cíclicos (H_b+H_c), enquanto que o sinal compreendido entre 3,30 e 3,62ppm pertence à metoxila (H_o) e ao H_a. O hidrogênio pertencente ao centro estereogênico (H_d), o olefínico (H_f) e o benzílico (H_k) estão no envelope compreendido entre 4,49 e 4,73ppm. Por último, singleto em 4,93 e o multiplete em 7,36 pertencem aos hidrogênios alílicos (H_j) e aromáticos respectivamente.

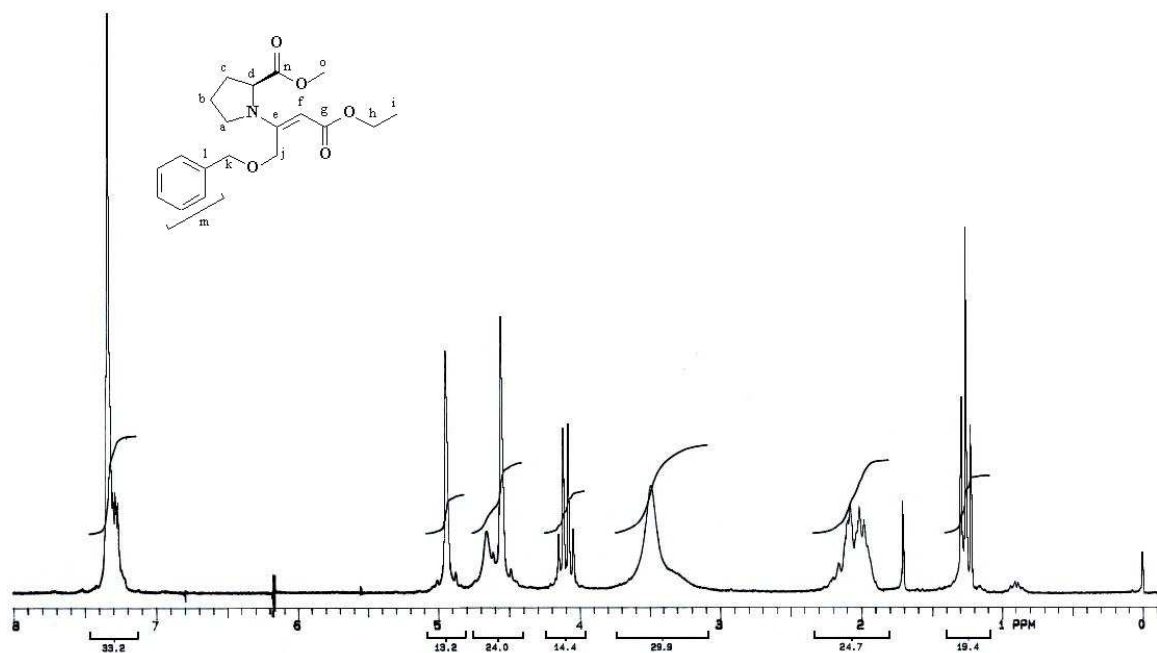


Figura 20 - Espectro de RMN ¹H do composto **247a** em CDCl₃.

Já no espectro de ¹³C (figura 21) observa-se um sinal em 22,7 e outro em 30,5ppm relativos aos carbonos cíclicos C_b e C_c respectivamente. Em 48,4ppm há o sinal do carbono α-N mais blindado (C_a) e em 60,4 ppm, o menos blindado (C_d). Os sinais correspondentes aos carbonos do grupo etila, C_h e C_i, estão em 58,8 e 14,6ppm. O carbono da metoxila (C_o) refere-se ao sinal em 52,1ppm. Os sinais em 64,1 e 72,3ppm correspondem aos carbonos alílico (C_j) e benzílico (C_k) respectivamente. Os sinais acima de 80 ppm pertencem ao C_e, C_f (olefínicos), CH aromáticos, C_l (ipso) e às duas carboxilas.

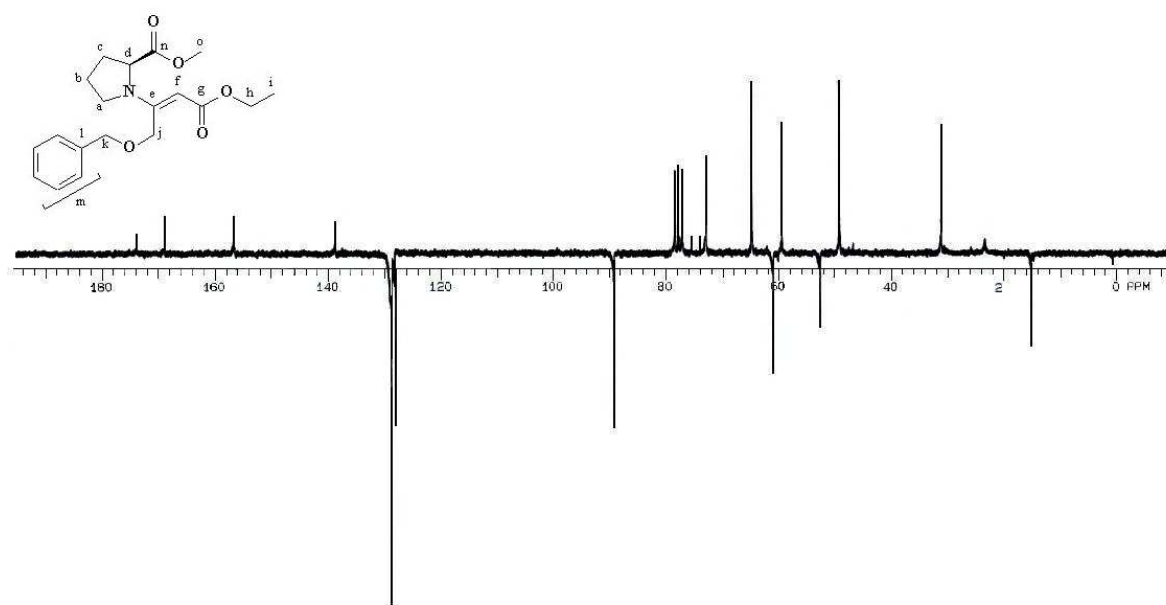


Figura 21- Espectro de APT do composto **247a** em CDCl_3 .

Apesar dos hidrogênios da metoxila não resultarem em um sinal definido no espectro de RMN ^1H realizado num espectrômetro de 200 MHz, a presença do CH_3 ligado ao oxigênio é observada no espectro de APT (52,1ppm) e corresponde ao sinal entre 3,30-3,62ppm. Esta informação é confirmada no HMQC (espectrômetro de 300 MHz) da figura 22.

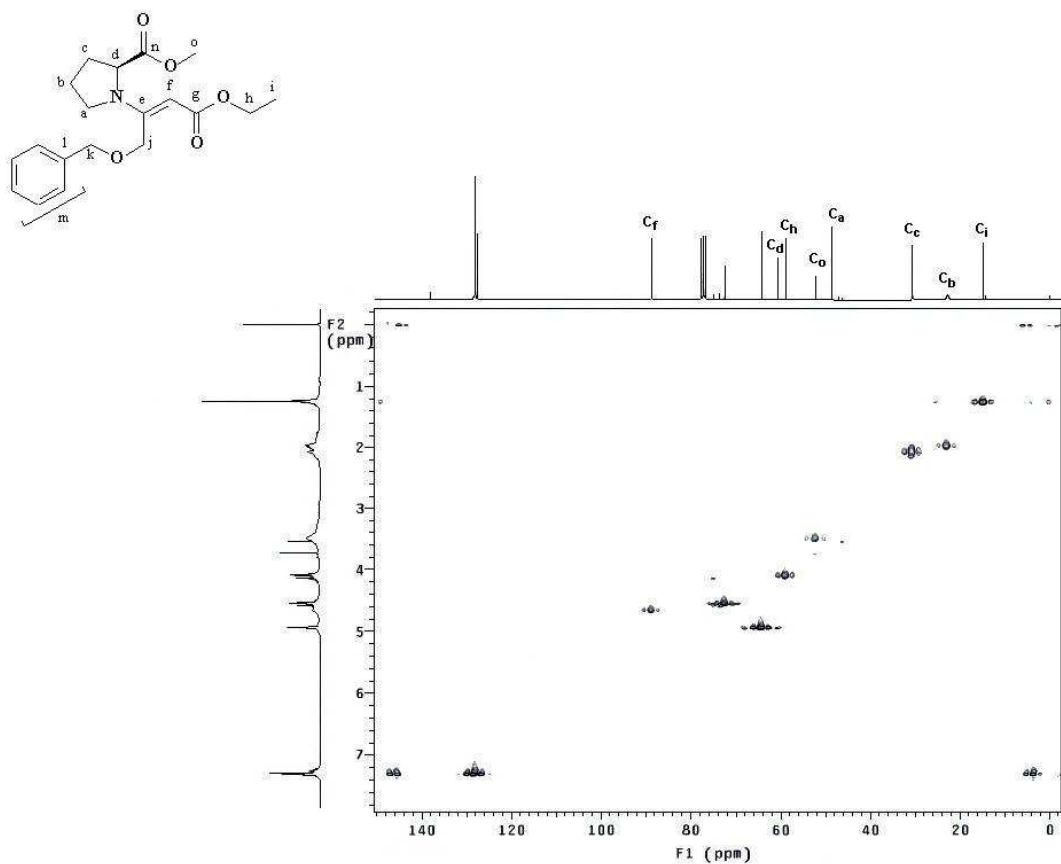
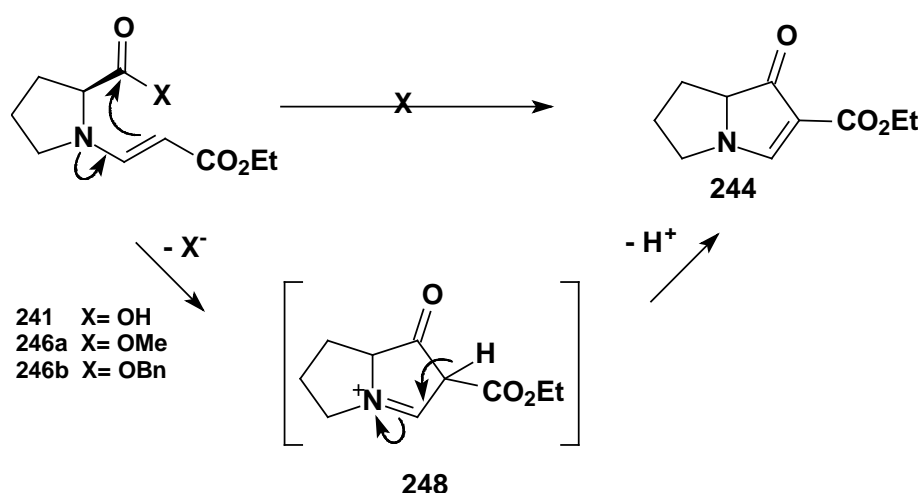


Figura 22 - Espectro de HMQC do composto **247a** em CDCl_3 .

Uma vez ocorrido somente adição 1,4 nos experimentos da tabela 18, tentou-se realizar a *tandem* Michael-anelação realizada por Walter e Harris com o pipercolato de etila (esquema 17). Para isso submeteu-se os cloridratos e propiolato de etila sob condições mais drásticas. Substituiu-se a acetonitrila por tolueno ou DMF (ambos sob refluxo) para elevar a temperatura, mas apenas o enaminoéster correspondente foi observado como produto. Utilizou-se também hidreto de sódio (1, 4 e 10eq) como base, para impedir a presença de hidrogênios ácidos no meio reacional. O resultado, porém, foi uma mistura complexa de produtos.

3.2.3.3 - Anelação dos enaminoésteres

Apesar de não ter sido possível a formação do núcleo pirrolizidínico por reações *tandem*, verificou-se a possibilidade de obter o biciclo **244** partindo tanto do composto **241** quanto do enaminoéster **246**. Nesta situação a reação poderia ser conduzida em concentrações mais baixas (favorecimento do ataque intramolecular), e sem a interferência de sais como nas entradas da tabela anterior. O mecanismo racionalizado permitiria chegar ao composto **244**, através de uma $\text{S}_{\text{N}}\text{Ac}$ intramolecular, seguido de eliminação para restaurar a neutralidade do produto (esquema 55).



Esquema 55

Empregou-se ácidos de Lewis e Bronsted, com a intenção de ativar o grupo carboxila derivado da prolina (Tabela 20). Este procedimento é freqüentemente encontrado na literatura e foi descrito por Henin na preparação de heterociclos nitrogenados (esquema 26). Revial⁸⁰ na síntese de pirrolidinas 2,3,4-trissubstituídas e Cavé⁸¹ na síntese de ésteres de Hagemann, igualmente utilizam este procedimento.

Tabela 20- Anelação de **246** sob catálise ácida.

entrada	substrato	Condição
1	246b	CH ₃ CN, MgCl ₂ .4H ₂ O, ta. ^a
2	246b	THF, ZnCl ₂ , ta. ^a
3	246a	EtOH, SnCl ₂ .2H ₂ O, refluxo ^a
4	246a	PhCH ₃ , AcOH, refluxo ^a

^a substrato de partida

Mesmo não fornecendo o produto desejado, todas as reações da tabela 20 permitiram concluir que, em meio ácido, a dupla ligação C-C do sistema enaminocarbonílico com geometria *E* não sofre isomerização para a *Z*. Este comportamento foi comprovado, novamente, por RMN ¹H onde observou-se, após as reações, os dubletos referentes aos hidrogênios olefínicos (H_e e H_f) com mesmo deslocamento e constante de acoplamento do composto de partida. Diferentemente, o procedimento de Friessen e Vanderval sobre o enoléster **34Z**, na síntese do diidrocavain-5-ol (esquema 9), permitiu a conversão deste para o isômero *E* sob catálise ácida.

Como alternativa, optou-se por converter o grupo éster ligado ao anel pirrolidínico em um anidrido. Buscou-se hidrolisar o composto **246** com solução de NaOH 1M e

⁸⁰ Revial, G.; Lim, S.; Viossat, B.; Lemoine, P.; Tomas, A.; Duprat, A.F.; Pfau, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4593.

⁸¹ Nour, M.; Tan, K.; Jankowski, R.; Cave, C. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 765

submeter o produto bruto à acilação com anidrido acético, Et₃N e THF a 0°C. Apesar deste procedimento ter sido descrito por Ma ao realizar um fechamento de anel de seis membros, em nossas mãos obteve-se apenas uma mistura complexa de produtos.³⁶

Conforme é apresentado na tabela 21, tentou-se também, utilizar catalisadores nucleofílicos a fim de gerar um enolato no composto **246** e propiciar a condensação (entradas 1-4). Vedjes e colaboradores, durante a síntese de aziridinomitosenos análogos à Mitomicina C,⁸² reportaram a adição de α-lítioaziridinas em um sistema enamino-carbônico cíclico seguida de trapeamento com cloreto de fenilselenila. Similarmente usou-se dimetilcobrelítio como nucleófilo⁸³ e até mesmo espécies bastante reativas como MeLi, entretanto não foi possível observar o produto da anelação como indicam os experimentos 5 e 6 (Tabela 21).

Tabela 21 - Condensação de Dieckmann com composto **246** em meio básico.

entrada	Substrato	Condição
1	246^a	CH ₃ CN, DMAP _{cat} , refluxo ^a
2	246b	PhCH ₃ , Et ₃ N, refluxo ^b
3	246b	THF, PPh ₃ , ta. ^b
4	246b	THF, PPh ₃ , refluxo ^b
5	246^a	Et ₂ O, Me ₂ CuLi, 0° C → ta. ^b
6	246b	THF/Et ₂ O, MeLi, -65°C ^b

^a substrato de partida + produtos colaterais ^b substrato de partida

Ainda aproveitando a característica nucleofílica de compostos como **241**, sem remover a dupla ligação C-C, buscou-se métodos para ativar o grupo ácido. Ao contrário do que ocorreu nas tentativas de hidrólise com o composto **246**, agora se tinha a certeza de estar trabalhando com um ácido. Os resultados obtidos com esta estratégia não resultaram no biciclo pirrolizidínico esperado e estão descritos na tabela 22.

Tabela 22 - Reações de condensação sobre o ácido **241**

entrada	substrato	Condição
1	241	THF, Et ₃ N, Ac ₂ O, 0° C → ta, 24h ^a
2	241	THF, Et ₃ N, Ac ₂ O, 0° C → ta, 5d ^a
3	241	THF, Et ₃ N, Ac ₂ O, 0° C → refluxo, 5h ^b
4	241	THF, Et ₃ N, Ac ₂ O, 0° C → refluxo, 8h ^b
5	241	Dioxano, Et ₃ N, Ac ₂ O, 0° C → refluxo, 5h ^b
6	241	CH ₃ CN, Et ₃ N, Ac ₂ O, 0° C → ta, 5h ^b
7	241	THF, SOCl ₂ , refluxo ^b
8	241	CH ₂ Cl ₂ , PPh ₃ Br ₂ , ta, 3h ^b
9	241	DCC, DMAP, CHCl ₃ , ta ^a

⁸² Vedejs, E.; Little, J. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 1794.

⁸³ Agami, C.; Cheramy, S.; Dechoux, L.; Puchot, C.K. *Synlett* **1999**, 727. (b) Agami, C.; Cheramy, S.; Dechoux, L.; Melaimi, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 195.

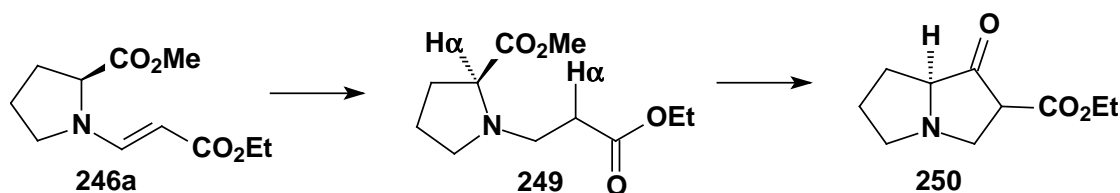
a) mistura complexa. b) substrato de partida

3.3- CONDENSAÇÃO DE DIECKMANN

3.3.1- Reatividade de β -aminodiésteres

Até meados da década de 60, havia basicamente três estratégias para obtenção de bases necinas: alquilação intramolecular de um grupo amino, redução de lactamas bicíclicas e condensação de Dieckmann.⁸⁴ Esta última era a mais freqüente talvez por apresentar tanto condições reacionais como substratos mais simples que as outras metodologias. Exemplo disso são os trabalhos desenvolvidos por Clemo e Melrose,⁸⁵ Adams,⁸⁶ Leonard,⁸⁷ e mais recentemente por Buchanan e colaboradores.⁸⁸

Apesar das tentativas de utilizar enaminoésteres na formação do segundo ciclo não se mostrarem efetivas, resolveu-se usá-los como precursores de aminodiésteres. Esta estratégia eliminaria a característica nucleofílica do $C\alpha$, pois converteria a dupla ligação em um fragmento saturado. Por outro lado, a quebra da conjugação seria compensada pela possibilidade de gerar enolatos. A partir daí empregar-se-ia a condensação de Dieckmann, uma reação mais conhecida, como ferramenta de anelação (esquema 56).



Esquema 56

Conforme se observa no composto **249**, existem dois tipos de hidrogênios ácidos, ocorrendo necessidade de controlar a formação do enolato desejado. Embora ambos pudessem levar a ciclos pirrolizidínicos após anelação, a desprotonação no carbono α -N ocasionaria à racemização do substrato. Entretanto, algumas características que existem em diésteres com metilenos ramificados e não ramificados contribuem para a seletividade. O produto da condensação de Dieckmann em condições equilibrantes é derivado da desprotonação no metileno- α não substituído **252b**, pois no β -cetoéster **253b** há a possibilidade de enolização. Se, ao contrário, ocorresse a formação do outro regioisômero **253a**, este seria mais suscetível à abertura do anel e posterior fechamento para um β -cetoéster capaz de sofrer enolização. (esquema 57).

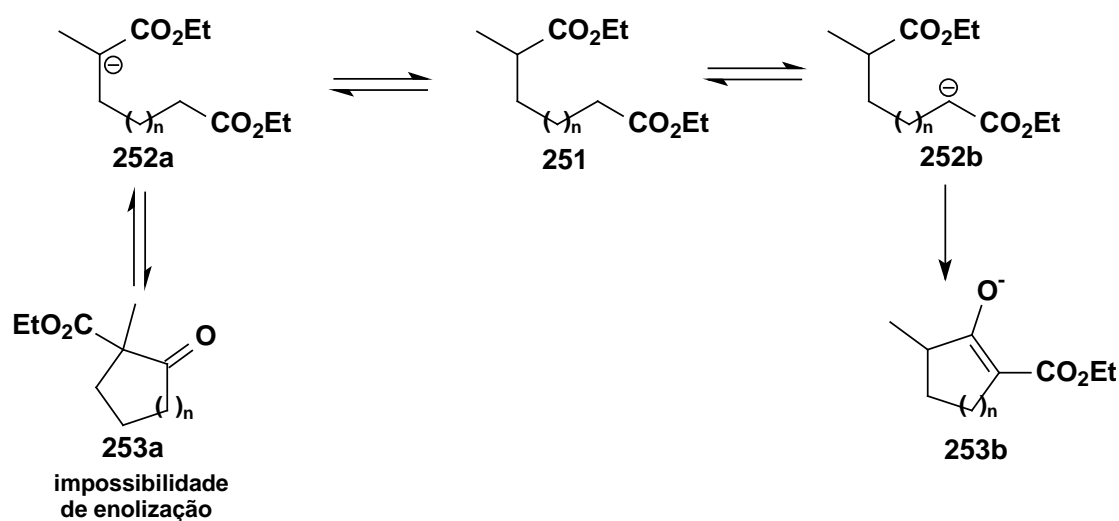
⁸⁴ Adams, R.; Miyano, S.; Fles, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1466

⁸⁵ Clemo, G.R.; Melrose, ta. *J. Chem. Soc.* **1942**, 424.

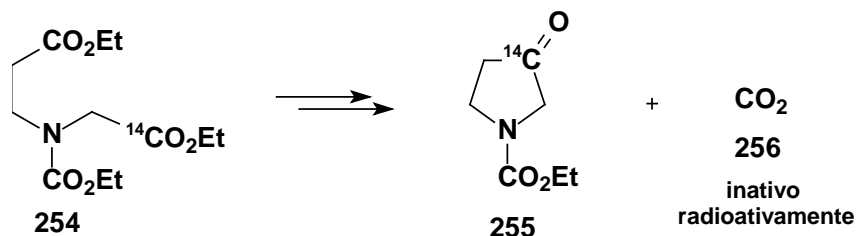
⁸⁶ Adams, R.; Miyano, S.; Nair, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3323.

⁸⁷ Leonard, N.J.; Fischer, F.E.; Barthel, E.; Figueras, J.; Wildman, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2371.

⁸⁸ Buchanan, J.G.; Jigajinni, V.B.; Singh, G.; Wightman, R.H. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1987**, 2377.



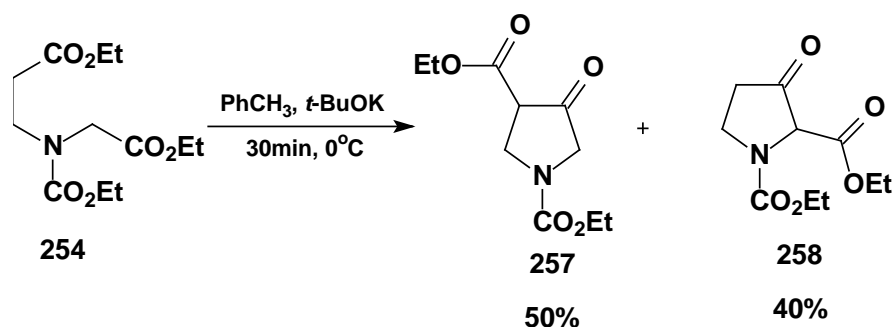
Em 1962, Rapoport e Wilson⁸⁹ estudaram a condensação de Dieckmann utilizando o triéster derivado da glicina marcado com ¹⁴C. Realizando a reação com EtONa/EtOH e promovendo posterior descarboxilação, analisaram a radioatividade do dióxido de carbono gerado. Em todos os casos a atividade permaneceu nas pirrolidinonas, evidenciando que o fechamento do anel ocorria através do enolato β-N (esquema 58).



Em 1964, num segundo trabalho, Rapoport e colaboradores⁹⁰ ao estudar as variáveis que regem a seletividade quando ambos metilenos-α não possuem substituintes, procuraram buscar os fatores que controlam a formação dos β-cetoéster **257** e **258**. Para isso passaram a investigar a condensação em condições não equilibrantes. Utilizando o diéster **254** obtido a partir N-etoxicarbonil glicinato de etila, submetem-no a refluxo em tolueno com 1,4 equivalentes de *t*-BuOK e obtiveram uma mistura de 5:4 em favor do β-cetoéster **257** (esquema 59). A separação de ambos foi realizada por extração com solução tampão de pH=9,5. Segundo este procedimento recuperaram, praticamente todo o composto **257** na fase aquosa.

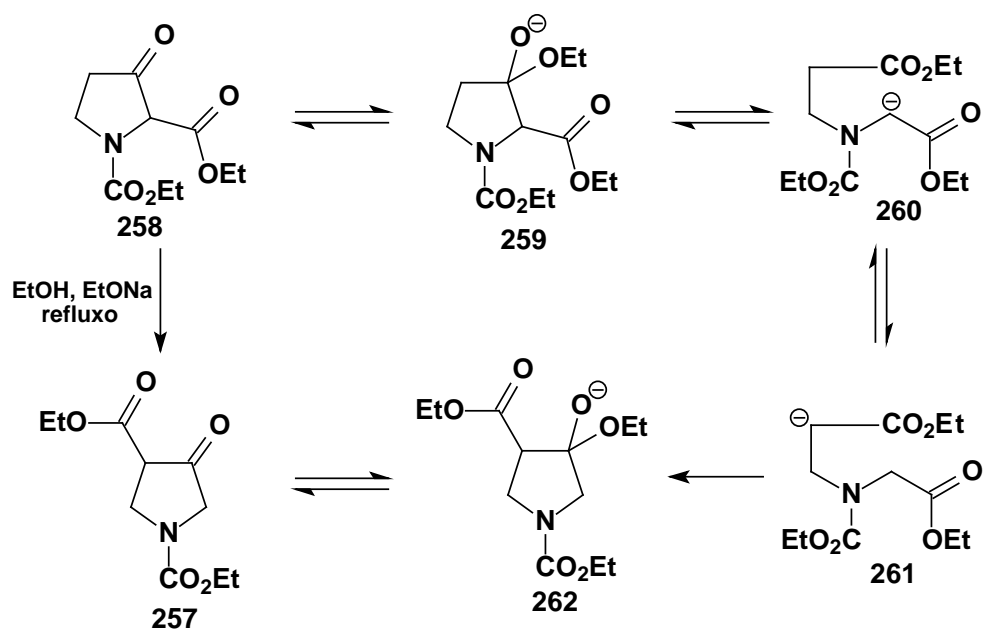
⁸⁹ Rapoport, H.; Willson, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 630.

⁹⁰ Blake, J.; Willson, C., Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5293.



Esquema 59

A fim de confirmar a transformação de **258** para **257**, pois a pirrolidinona **255** obtida no estudo com triésteres marcados radioativamente era oriunda somente do composto **257**, Rapoport submeteu o β -cetoéster **258** a condições equilibrantes (EtONa/etanol em refluxo) e observou sua completa conversão (esquema 60).

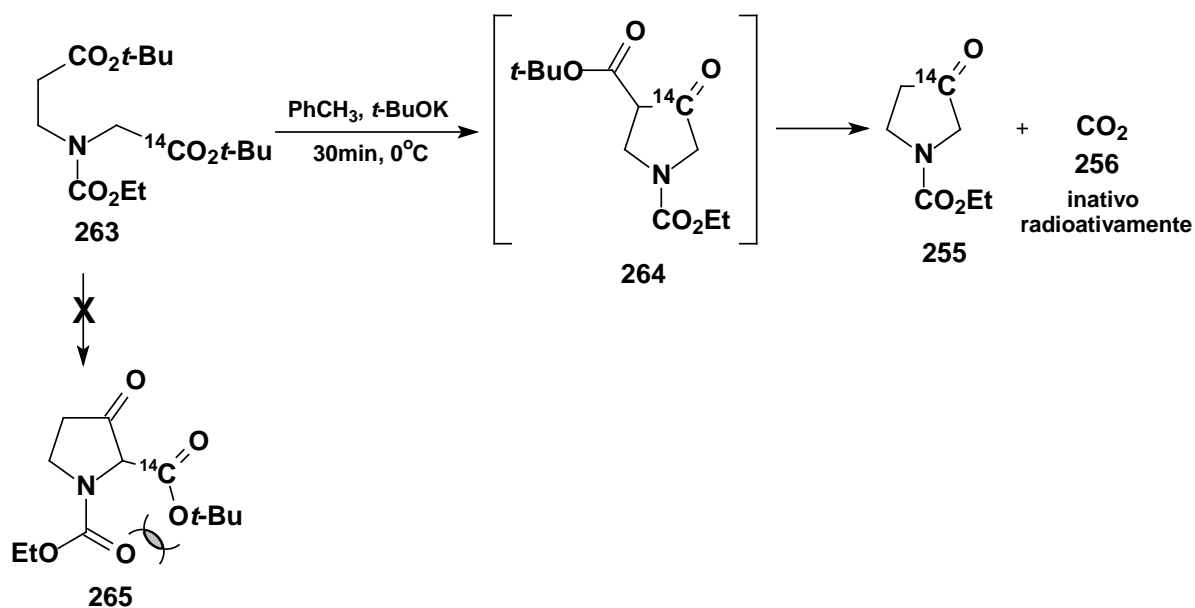


Esquema 60

Algumas diferenças observadas entre os produtos **257** e **258**, colaboraram para entender a seletividade da reação. Tanto a análise de IV como de UV revelaram que a pirrolidinona 3,4-dissubstituída **257** apresentou absorções típicas de enols além de reagir rapidamente com diazometano formando um éter de enol. Seu regioisômero **258**, porém produziu uma mistura complexa de produtos com o mesmo agente alquilante. Além disso, o cetoéster **258** não registrou comportamento de enol nas análises anteriores e, aliado ao fato que não é extraído da fase orgânica com solução tampão básica, pode-se sugerir que não é facilmente enolizável.

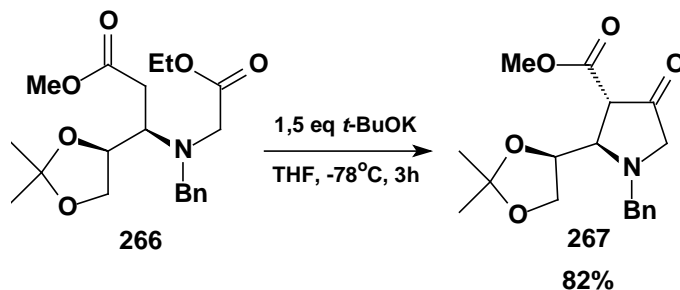
Rapoport ao observar que as velocidades relativas de formação dos β -cetoésteres são próximas a um propôs que elas são determinadas por dois parâmetros: a acidez dos prótons α -éster e a velocidade de ciclização dos ânions **260** e **261**. Apesar do efeito indutivo do N tornar o hidrogênio α -N e α -carboxila mais ácido, a ciclização deste enolato seria dificultada por interação estéricas desfavoráveis do tipo 1,2 entre os grupos etoxicarbonil da posição 2 e o ligado ao nitrogênio como mostrado no composto **265** (esquema 61).

Esta última suposição foi suportada no experimento de condensação do glicinato de *t*-butila marcado com ^{14}C , análogo a **254**. Submetendo-o a condições não equilibrantes, descarboxilando posteriormente e medindo a radioatividade observou que a cetona formada derivava completamente do β -cetoéster 3,4-dissubstituído (esquema 61).



Esquema 61

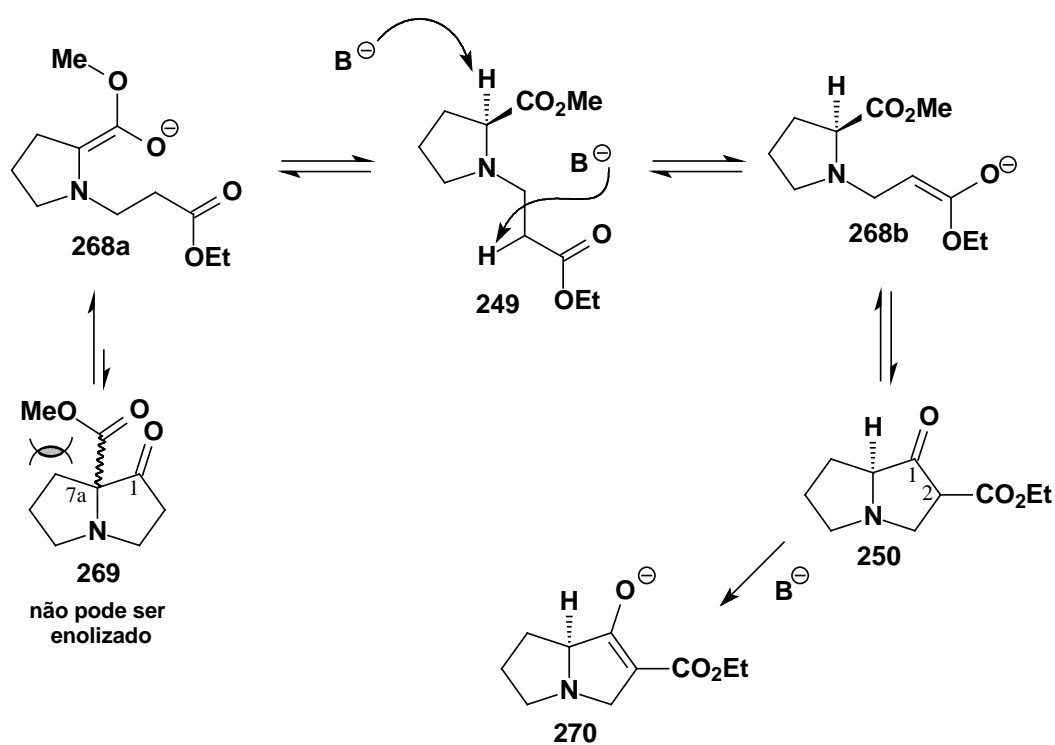
Em 2000, Costa e colaboradores⁹¹, obtiveram resultados de acordo com a proposta de Rapoport de que em aminodiésteres a interação entre o grupo protetor ligado ao nitrogênio e o substituinte que ocuparia a posição C2 no anel resultante é um fator essencial na seletividade do produto formado (esquema 62).



Esquema 62

⁹¹ Pinto, A.C.; Abdala, R.V.; Costa, P.R.R. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 4239.

Levando em conta esses resultados, resolveu-se preparar o aminodiéster **249**, para obter núcleos pirrolizidínicos empregando a condensação de Dieckmann como etapa de anelação. Este substrato, apesar de apresentar dois sítios enolizáveis, deveria levar a apenas um regioisômero derivado do enolato β -N, pois formaria um produto enolizável e sem interações estéricas desfavoráveis do tipo 1,2 (esquema 63).



Esquema 63

Para preparar o substrato **249** que seria empregado na condensação, os compostos **246** e **247** deveriam ser reduzidos ou hidrogenados.

3.3.2 – Redução dos compostos enamino-carbonílicos

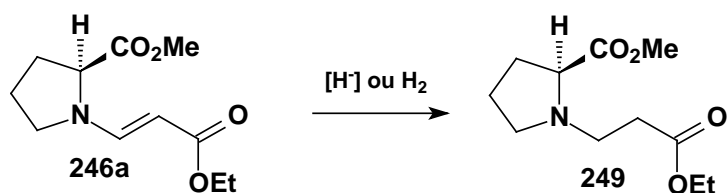
Observa-se, na literatura, muitas metodologias de redução de compostos enamino-carbonílicos. Kuhene e Xu,¹⁹ na síntese da (-)-estricnina, utilizaram NaBH₃CN e AcOH, assim como Toyooka⁹² na síntese de alcalóides piperidínicos. Já Rosentreter,⁹³ emprega NaBH₄, hidretos de silício e ainda hidreto de tributilestanho, cada um com uma diatereosseletividade diferente. São encontradas, ainda, hidrogenações catalisadas por metais como rutênio⁹⁴ ou ródio⁹⁵ coordenados à fosfinas. Em outro exemplo, Bartoli e colaboradores⁹⁶ realizaram redução com LiBH₄ mediado por CeCl₃, enquanto De Risi⁹⁷ emprega Ni Raney na preparação de aminocetoésteres precursores de β-lactamas.

Por serem economicamente mais acessíveis e necessitarem de condições reacionais simples optou-se, inicialmente, por trabalhar com hidretos de boro. Mais brandos e, portanto mais seletivos, são capazes de reduzir iminas e enaminas na presença de grupos ésteres, por exemplo. Outra característica destes redutores é a compatibilidade com solventes próticos, inclusive ácidos carboxílicos. Em meio aquoso, reagem com a água formando hidroxiborohidretos que ainda permanecem capazes de reduzir apesar de serem mais suaves.

Dentro desta família de hidretos, existem duas importantes subclasses: os alcóxi e os alquilborohidretos (mais reativos). A primeira subclasse possui agentes de redução mais seletivos que o NaBH₄, merecendo destaque os acilóxi-borohidretos,⁹⁸ que são muito brandos e atuam em condições levemente ácidas. São preparados a partir da reação com ácidos carboxílicos.

Há ainda o NaBH₃CN, que é estável em meios com pH = 3. Nestas condições, carbonilas são protonadas e rapidamente reduzidas. Também com enaminas se mostram ativos, pois, em meio ácido, estas são convertidas em íons imínio.

Os dados da tabela 23 mostram que as reduções com NaBH₄ procedem de maneira limpa, sem necessidade de purificação e requerem tempos curtos. Hidrogenando **246a** conforme as condições de Ma e colaboradores,³⁵ os rendimentos foram melhores, mas houve necessidade de purificação e tempos reacionais mais longos.



⁹² Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Yotsui, Y.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4914.

⁹³ Rosentreter, U.; Born, L.; Kurz, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1165.

⁹⁴ Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9570.

⁹⁵ Robinson, A.; Lim, C.Y.; He, L.; Ma, P.; Li, H.Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4141.

⁹⁶ Bartoli, G.; Cupone, G.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7441

⁹⁷ De Risi, C.; Pollini, G. P.; Veronese, A. C.; Bertolasi, V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10155.

⁹⁸ Mesmo estando ligado, de fato, a grupos acilóxi, Michael Smith classifica-os como alcóxi-borohidrtos. Smith, M.; *Organic Synthesis*; McGraw-Hill: New York, 2002.

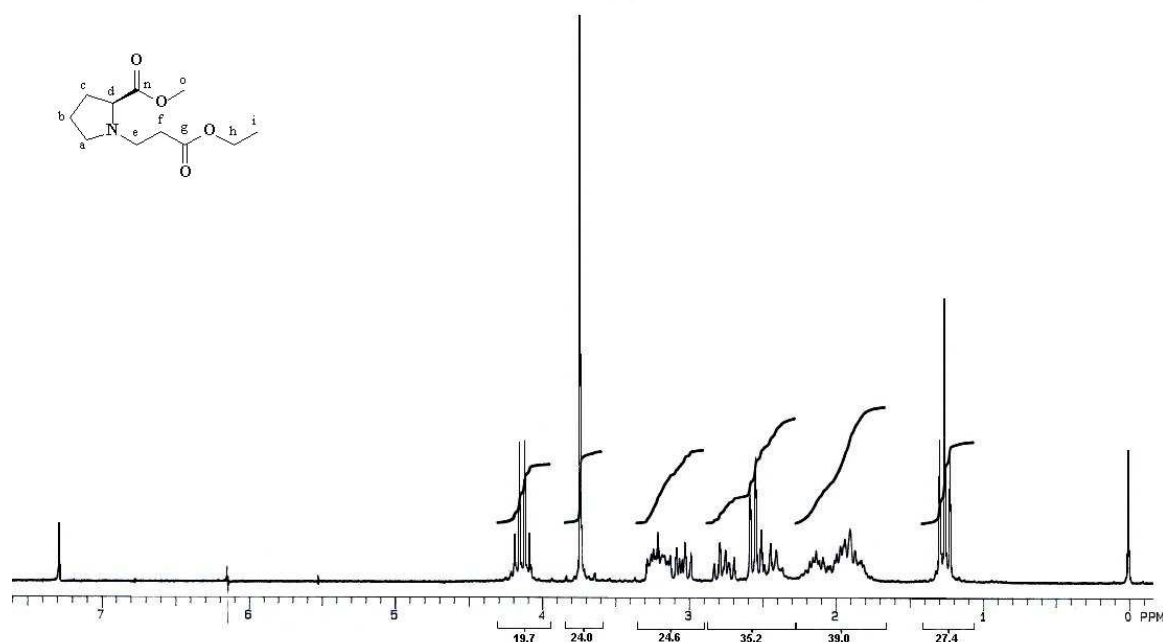
Esquema 64

Tabela 23 - Conversão do composto **246a** no aminodiéster **249**

entrada	Redutor	Eq.	solvente	Condições	Rend (%)
1	NaBH ₄	7	AcOH	ta /20h	44
2	NaBH ₄	7	CH ₃ CN / AcOH	5°C /1h30	62
3	NaBH ₄	15	DCM / AcOH	5°C /2h →ta /15h	50
4	NaBH ₄	15	DCM / AcOH	5°C /1h →ta /1h30	60
5	NaBH ₃ CN	2,5	DCM / AcOH	0 °C / 1h30	18
6	Pd/C 10% /H ₂	-	EtOH	60 atm / 60h	70
7	Pd/C 10% /H ₂	-	EtOH	60 atm / 6 dias	75

Pelas análises de RMN ¹H percebe-se claramente o desaparecimento dos dois dubletos correspondentes aos prótons olefínicos. Da mesma maneira, no espectro de RMN ¹³C dois novos sinais são observados. Um na região de carbono ligado ao N (53,2ppm) e outro na região de carbono α-carbonila (33,5ppm) correspondendo, respectivamente a C_e e C_f. Como esperado, os sinais dos carbonos sp² presentes no material de partida também não são observados (Figura 23).

Confirmando a seletividade de acilóxiborohidretos, ambos os grupos ésteres permaneceram intactos. Isto se observa no espectro de RMN ¹H pela presença do sinal correspondente aos hidrogênios da metoxila e no espectro de ¹³C pelos dois sinais na região de grupos carboxilas (160-185 ppm aproximadamente).



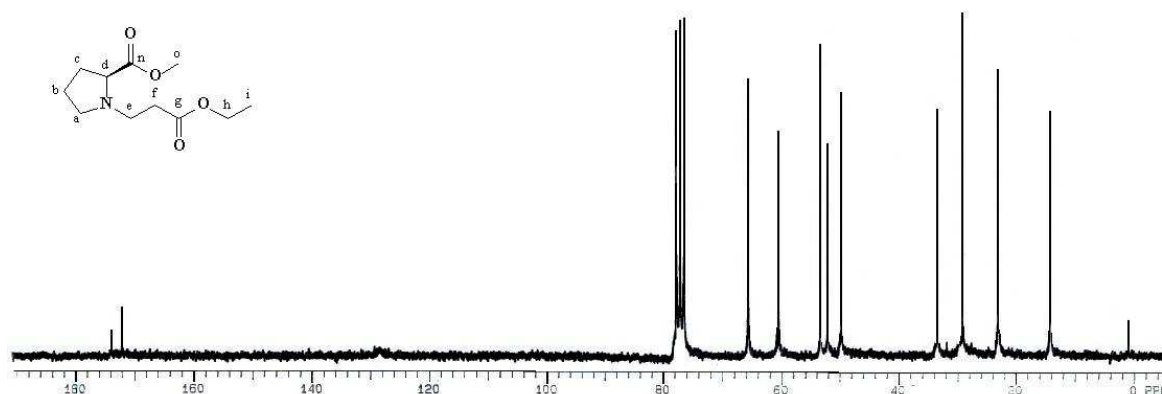
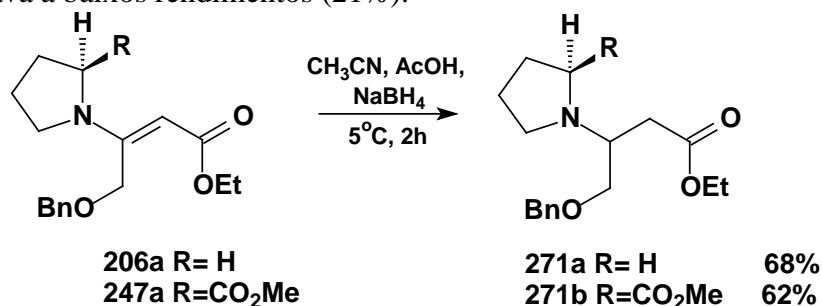


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **249** em CDCl_3 .

Utilizando o protocolo da entrada 2 (tabela 23), realizou-se a redução de **206a** e **247a**. Mesmo sendo derivados do inoato **3a** e, portanto terem ligação dupla trissubstituída, não houve necessidade de condições reacionais mais drásticas (esquema 65). Como anteriormente, o emprego de $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$, forneceu apenas o produto desejado. Por apresentarem o grupo benzil como protetor da hidroxila, resolveu-se não estudar a hidrogenação destes compostos. É importante salientar que o rendimento de 62% para o composto **271b** refere-se a duas etapas, já que o substrato correspondia ao produto bruto da reação de obtenção de **247a**. Procedeu-se desta maneira, pois a etapa de purificação deste substrato levava a baixos rendimentos (21%).



Esquema 65

A confirmação do produto pode ser observada no espectro de RMN ^1H da figura 24, onde não estão presentes os sinais dos hidrogênios olefínicos entre 4,49 e 4,73ppm do material de partida (figura 20). O sinal referente aos hidrogênios alílicos no substrato (4,93ppm) também não é observado, pois a conjugação do sistema enaminocarbonílico é desfeita. Novamente os grupos carboxilas são preservados, como se observa no sinal da metoxila em 3,60ppm e no tripleto e quarteto que pertencem à etoxila, presentes em 1,22 e 4,08ppm respectivamente.

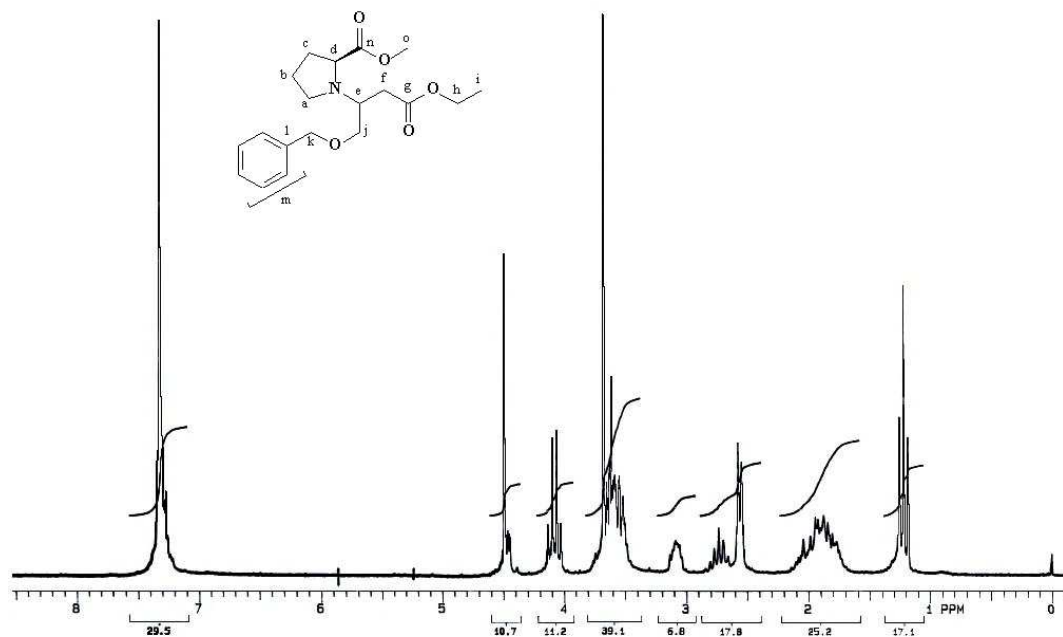
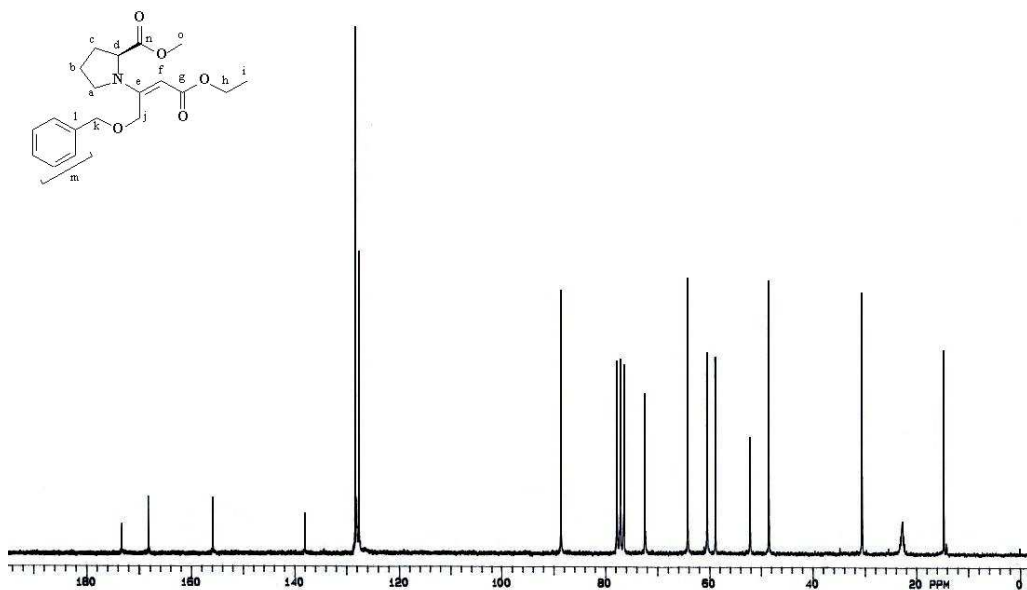


Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto **271b** em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C contribui para elucidar a estrutura do composto reduzido. Os sinais dos carbonos sp^2 do substrato (figura 25a) não são observados e dois novos surgem em 62,4 e 33,8ppm para o aminodiéster **271b** referentes a C_e e C_f e respectivamente (Figura 25b). A presença de pequenos sinais abaixo de 77ppm sugere a existência do diastereoisômero correspondente em menor quantidade. Este fato indica que a redução foi estereosseletiva.

a)



b)

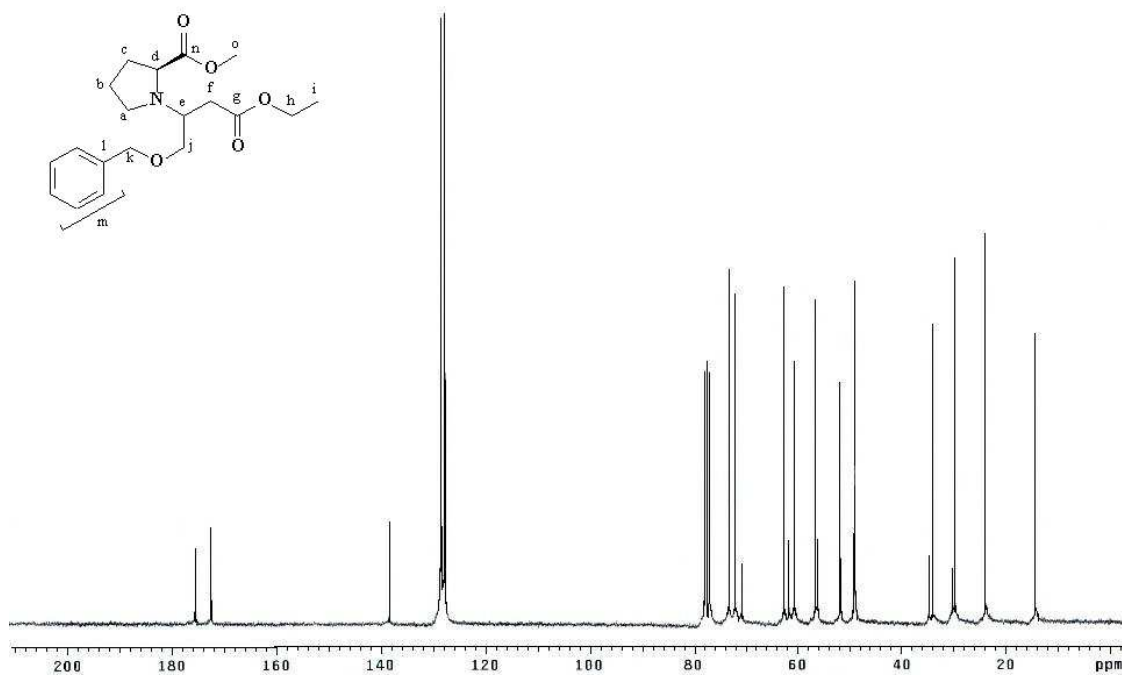


Figura 25: a) espectro de RMN ^{13}C do composto enaminocarbônico **247a** em CDCl_3 . b) Espectro de RMN ^{13}C do aminodiéster **271b** em CDCl_3 .

Finalmente, no espectro de HMQC, são definidos os deslocamentos δ do carbono e hidrogênio do centro estereogênico (C_e e H_e) que correspondem a 56,4 e 3,45-3,75ppm respectivamente. O novo sinal em 33,9ppm refere-se ao carbono α -carboxila da cadeia lateral (C_f). Além disso, este espectro ajuda a comprovar a presença da metoxila no composto **247a** (figura 26).

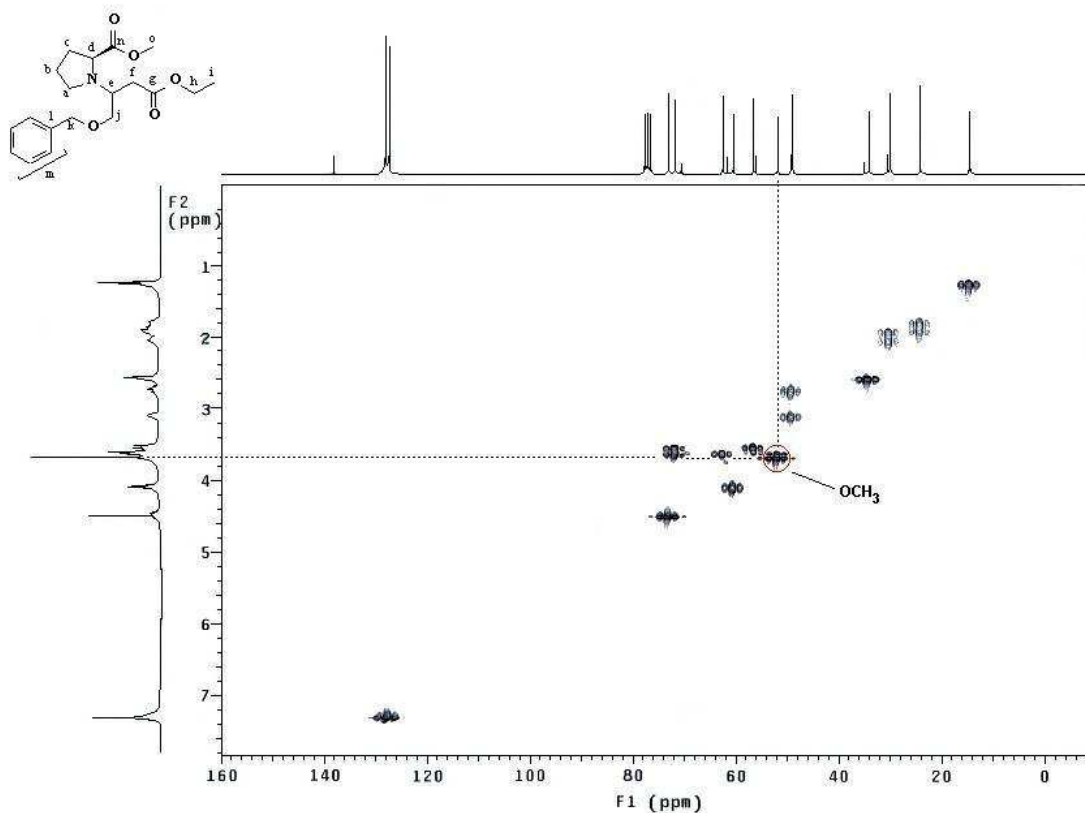
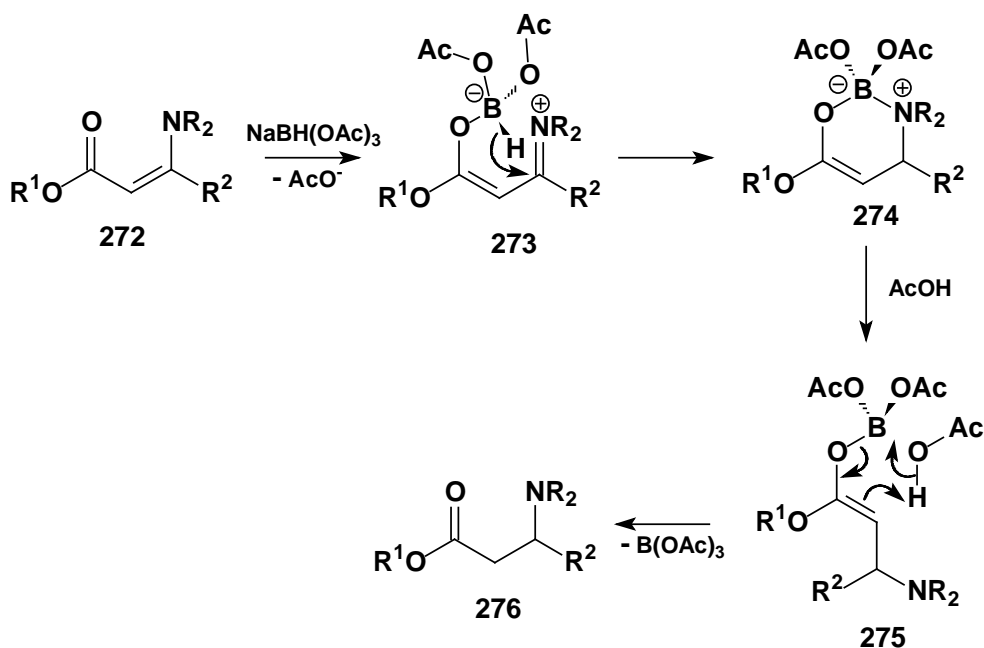


Figura 26 - Espectro de HMQC do aminodiéster **271b** em $CDCl_3$.

Palmieri e Cimarelli⁹⁹ propuseram que a redução de enaminoésteres com $NaBH_4$ e $AcOH$ ocorre intramolecularmente através do intermediário enol diacetóxiBOROHIDRETO **273** (esquema 66). Após a adição do hidreto ao grupo imínio é gerado o borano enol **274**, que é destruído pelo ácido acético fornecendo o aminoéster **276**.

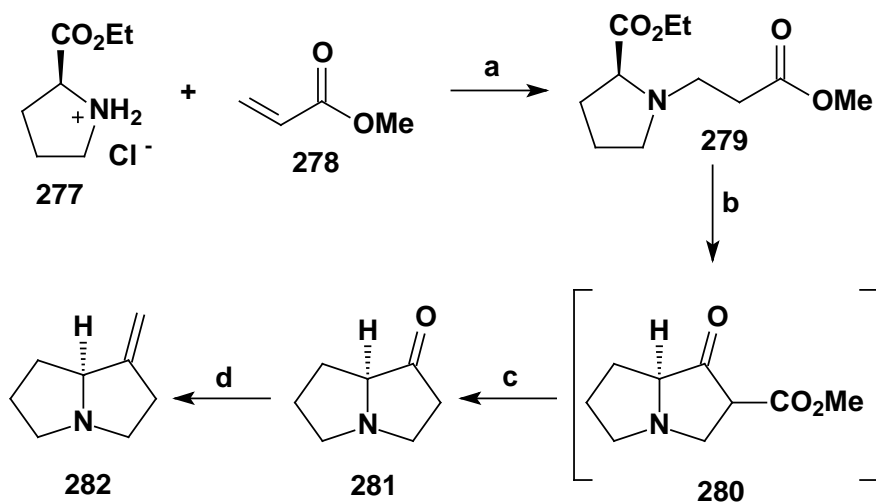
⁹⁹ Cimarelli, C.; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5557.



Esquema 66

3.3.3 – Estudo da Condensação de Dieckmann

Kochetkov e colaboradores, em 1961, realizaram sobre o aminodiéster **279** derivado do prolinato de etila (**277**) e acrilato de metila (**278**), a condensação de Dieckmann obtendo a pirrolizidinona **281** após descarboxilação (esquema 67).¹⁰⁰ Utilizaram, entretanto condições reacionais muito drásticas (C₂H₅ONa / xileno em refluxo).

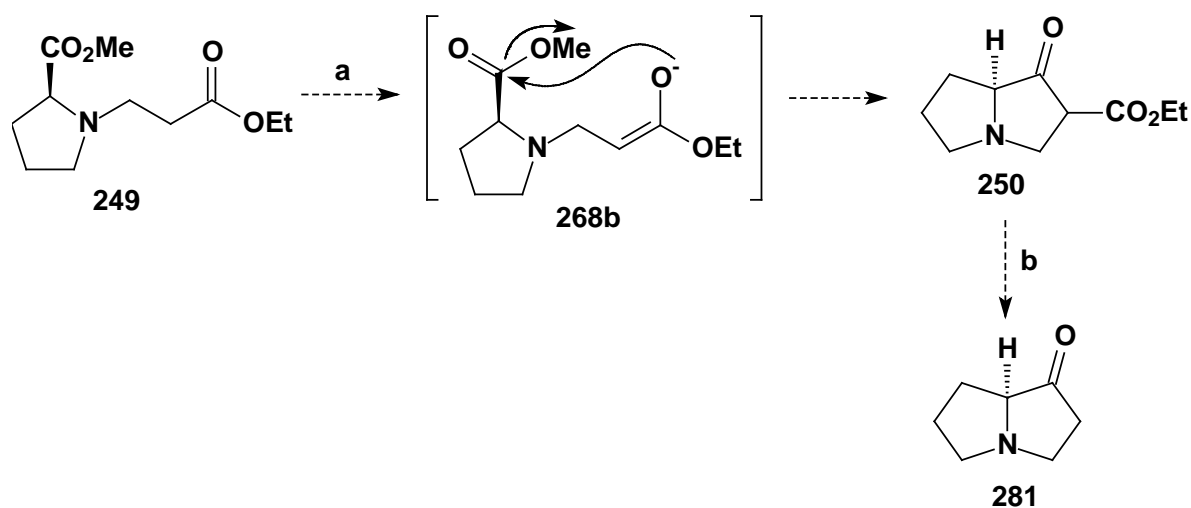


Condições: (a) Refluxo, 24h, 74% (b) EtONa, xileno, refluxo, 90min. (c) HCl 10% refluxo, 3h, 65% (2 etapas). d) Ph₃P=CH₂, Et₂O, refluxo, 6h, ta, 48h, 63%.

Esquema 67

¹⁰⁰ Kochetkov, N. K.; Likhosherstov, A. M.; Kritsyn, A. M. *Tetrahedron Lett* **1961**, 92.

Com o intuito de trabalhar, posteriormente, em sistemas mais complexos, sem ocasionar reações indesejadas, escolheu-se inicialmente o etanol como solvente. A tentativa de descarboxilação ou redução da mistura bruta foi realizada com a intenção de evitar a degradação do produto. Tanto Chmielewski,⁵⁸ como Kochetkov⁹⁹ ou Murray¹⁰¹ realizaram este procedimento ao perceber a instabilidade do aminodiester **250** (esquema 68).



Condições: (a) EtONa, solvente, refluxo. (c) HCl 10% refluxo.

Esquema 68

Nas entradas onde o solvente foi etanol, observou-se a transesterificação do material de partida se não houvesse refluxo em meio ácido posteriormente. Aliás, após este procedimento sempre ocorreu a formação de uma mistura complexa de subprodutos. Mesmo repetindo as condições de Kochetkov, não foi possível obter a pirrolizidinona **250** ou seu produto de descarboxilação. Os resultados da condensação de Dieckmann podem ser visualizados na tabela 24.

Tabela 24 - Condensação de Dieckmann no aminodiester **249** com 1,0 eq. EtONa.

entrada	R	Solvente	Condições
1	Me	Etanol	refluxo (1h30)/ refluxo em meio ácido ^a
2	Me	Etanol	refluxo/ 2h ^b
3	Me	Etanol	refluxo (2h) / redução com NaBH ₄ ^b
4	Me	Xileno	refluxo (1h30) / refluxo em meio ácido ^a
5	Me	Xileno	Refluxo (1h30) ^c

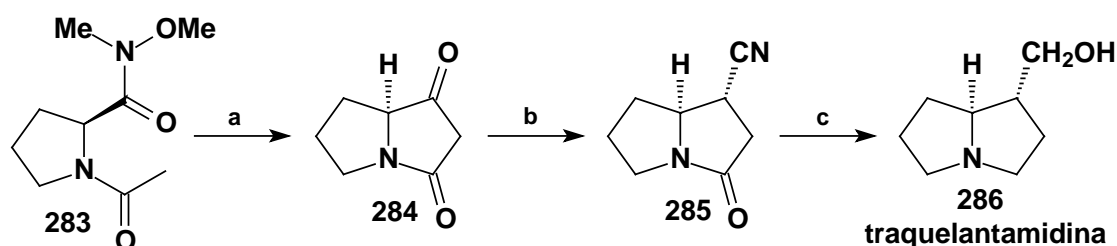
a) mistura complexa. b) transesterificação. c) substrato de partida.

Realizou-se, ainda, uma tentativa com MeONa/MeOH, a qual forneceu também uma mistura complexa de produtos.

¹⁰¹ Murray, A.; Proctor, G. R.; Murray, P. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3757.

Percebendo a dificuldade de realizar a condensação em condições de equilíbrio (solvente prótico, refluxo, bases mais fracas) passou-se a utilizar condições cinéticas (bases fortes e volumosas, meio aprótico, baixa temperatura).

Em um recente trabalho, descrito por Murray e colaboradores, é realizada a síntese da traquelantamidina **286** com bases volumosas.¹⁰⁰ Partindo da amida de Weinreb **283** (pois com N-acetil prolinato de metila observaram baixa regioselectividade na desprotonação) obtiveram o composto dicarbonílico **284** tanto com LDA como com LiHMDS (esquema 69).

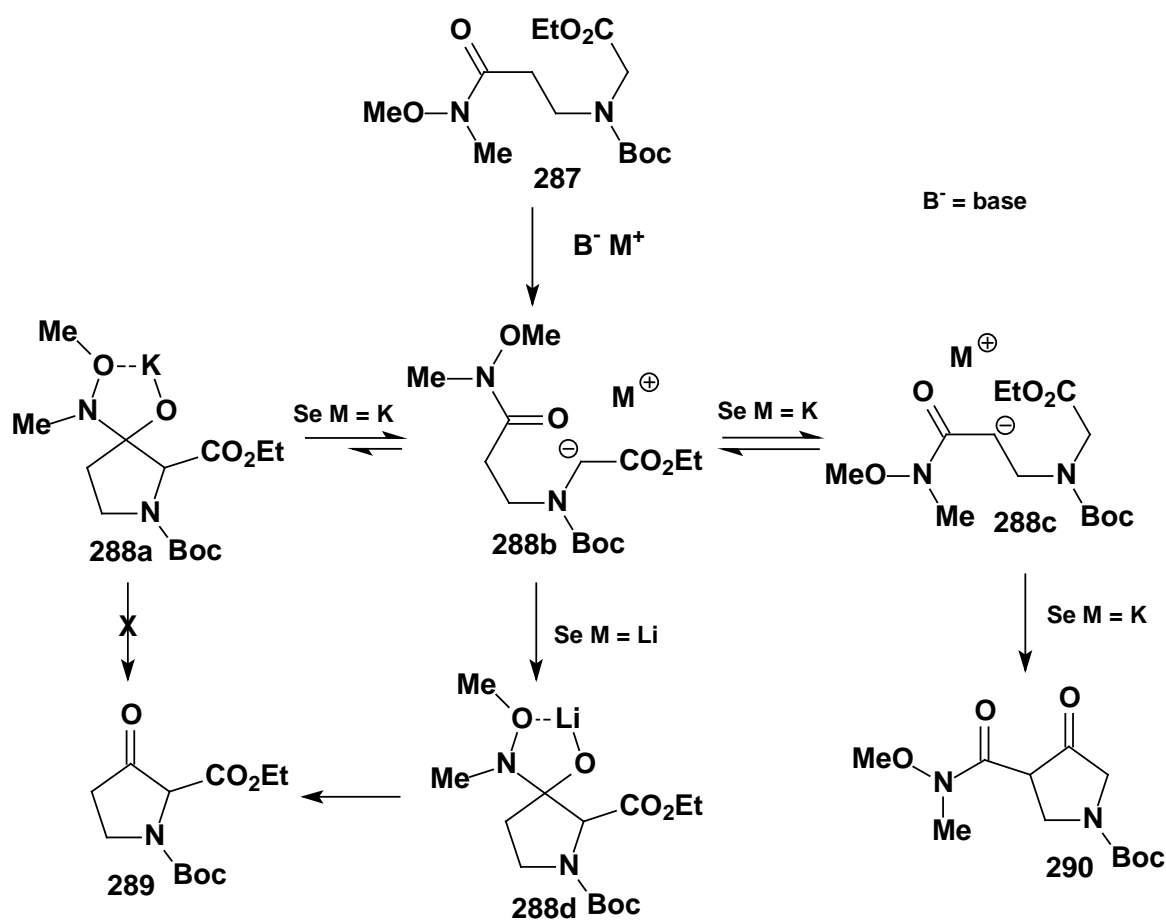


Condições: (a) LDA ou LiHMDS, THF, -78°C . (b) i) NaBH_4 , EtOH, ta, 73% (2 etapas). ii) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C à ta, 85%. iii) NaCN , DMSO, 90°C , 50%. (c) i) $\text{HCl}_{(g)}$, MeOH, 0°C , 55%. ii) LiAlH_4 , THF, refluxo, 64%.

Esquema 69

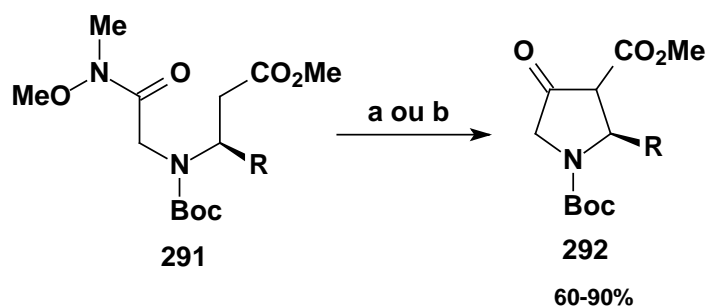
Sibi e colaboradores, também com cetoamidas de Weinreb, verificaram a regioselectividade na condensação de aminodiésteres não simétricos (esquema 68).¹⁰² Empregando bases cujo o contraíon era lítio (LiHMDS e LDA) obtiveram apenas o cetoéster derivado da perda de N,O-dimetilhidroxilamina. Com tBuOK e KHMDS , no entanto, a regioselectividade foi inversa, fornecendo exclusivamente a cetoamida **290**. Os autores racionalizaram os resultados baseando-se na estabilidade das espécies queladas, onde o potássio teria menor habilidade que o lítio para se quelar deixando o intermediário **288a** pouco estável. Além disso, não haveria um bom grupo de saída capaz de deslocar a reação no sentido dos produtos. O caminho favorável seria o retorno ao enolato **288c**. Já com o lítio haveria a formação do quelato estável **288d**, convertido em **289** na etapa de elaboração.

¹⁰² Sibi, M.P.; Christensen, J.W.; Kim, S.G.; Eggen, M.J.; Stessman, C.; Oien, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6209.



É importante salientar que no substrato utilizado por Sibi, a amida de Weinreb está presente na cadeia com três carbonos. No trabalho de Ma e Wang,¹⁰³ igualmente com cetoamidas, a regioselectividade da reação foi contrária tanto com KHMDS e tBuOK. Nesta situação, a amida de Weinreb se encontra na cadeia com dois carbonos, fazendo com que os prótons α -amida e α -nitrogênio diminuam sua acidez, favorecendo a geração do enolato proveniente do β -N (esquema 71).

¹⁰³ Wang, Y.; Ma, D.W. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 725.



Condições: a) KHMDS, THF, -78°C , 2min. b) tBuOK, DMF, -78°C .

Esquema 71

A análise conjunta de ambos resultados, mostra-se mais complexa, envolvendo não somente a acidez dos prótons e interações estéricas, como no caso de Rapoport, mas o tipo de base e seu contraíon, da possibilidade de quelação e o grupo de saída na etapa de substituição acílica.

Como condição inicial em nosso trabalho, escolheu-se aquelas utilizadas por Murray, pois o substrato também derivava da prolina e a acidez dos hidrogênios enolizáveis, por serem ambos α -amida, eram similares. Racionalizamos que a racemização seria evitada em nosso sistema, pois o hidrogênio do centro estereogênico em **249** é menos acessível, a base empregada seria volumosa e a temperatura da reação seria baixa, favorecendo a formação do biciclo 250 (tabela 25).

Tabela 25 - Condensações de Dieckmann com LDA

Entrad	eq. LDA	temperatura	Tempo
a			
1	2,0	-78°C	1h30 ^a
2	2,0	-30°C	2h30 ^b
3	2,0	-5°C	1h30 ^c
4 ^d	2,0	5°C	3h ^c

a) material de partida. b) material de partida mais produto sem estrutura elucidada. c) um produto sem estrutura elucidada. d) reação com 5eq. de LiBr.

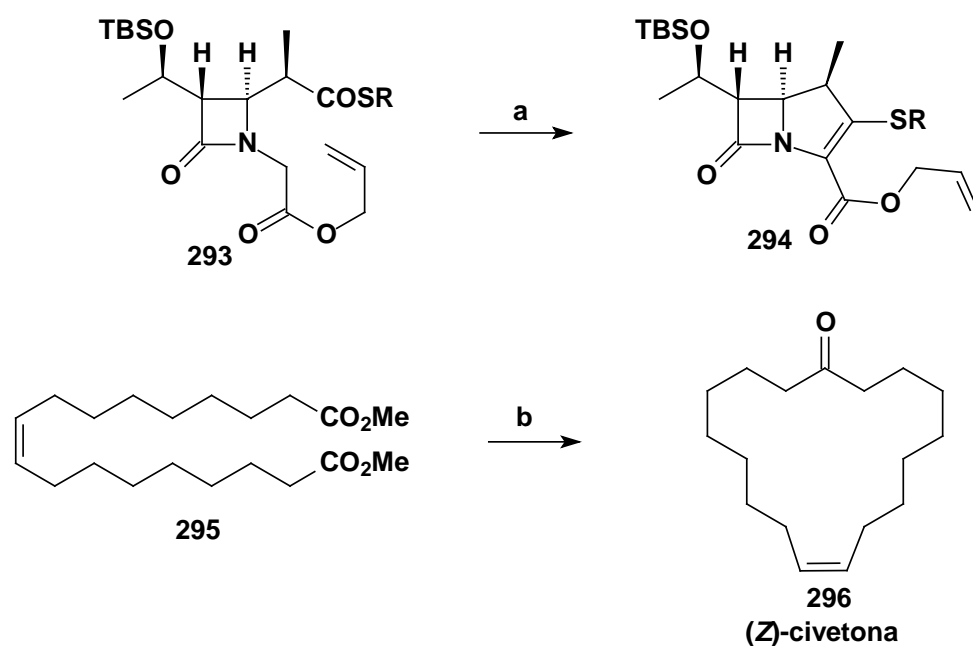
Mantendo a temperatura de -78°C durante a adição do diéster **249** ao meio contendo a base até o momento do tratamento com solução saturada de NH_4Cl , observou-se, apenas, que o substrato de partida não havia reagido. Fornecendo mais energia o meio, repetimos a reação com uma temperatura de -30°C . Houve formação de um produto, o qual não foi possível elucidar sua estrutura, mas que não apresentava sinal correspondente à metoxila no espectro de RMN ^1H . Na entrada 3, verificou-se por CCD que o produto de partida havia sido consumido após uma 1h30 de reação. Apesar de ter se isolado um produto por cromatografia em sílica, novamente as análises de RMN ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas não foram suficientes para determinar a sua estrutura.

Trocando-se a base por LHMDS e nas condições similares a Ma¹⁰² (3,0 eq de base, THF, -78°C, 3h) não se observou evolução da reação. Mesmo deixando o sistema reacional por mais 24h à ta após mantê-lo refrigerado, detectou-se somente o material de partida.

A base seguinte a ser testada foi tBuOK conforme o protocolo de Costa e colaboradores.⁸⁹ Com 1,5 equivalentes do alcóxido e à -78°C somente o material de partida foi recuperado. Elevando para a temperatura ambiente e mantendo as outras condições iguais ao exemplo anterior, novamente, o substrato permaneceu intacto. Sob condições de refluxo em tolueno, o resultado foi uma mistura complexa de produtos.

3.3.4 – Perspectivas para a etapa de anelação via Condensação de Dieckmann.

Mesmo não obtendo resultados satisfatórios no que diz respeito à condensação de Dieckmann, uma parcela muito pequena de condições foi verificada em relação aos protocolos descritos na literatura. Ainda com LDA, LHMDS ou até mesmo tBuOK, permanecem muitas possibilidades para testar a reação. Entre elas estão a variação da temperatura e do solvente. O uso de ácidos de Lewis também pode se tornar útil como mostram Tanabe e colaboradores na síntese de β-lactama **294**¹⁰⁴ e da (Z)-civetona **296**.¹⁰⁵ Em seus trabalhos realizam condensações na presença de TiCl₄ e Et₃N em condições brandas (esquema 70).



Condições: a) TiCl₄, Bu₃N, CH₂Cl₂, -40°C, 1h, 81%. b) i) TiCl₄, Et₃N, CH₂Cl₂ (100mM), 5°C, 1h, 54%. ii) NaOH, MeOH/H₂O.

Esquema 72

¹⁰⁴ Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 967 e referências citadas.

¹⁰⁵ Tanabe, Y.; Makita, A.; Funakoshi, S.; Hamasaki, R.; Kawakusu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 507.

CONCLUSÕES

Reunindo os resultados tanto teóricos, mas principalmente os experimentais descritos na literatura com os obtidos neste estudo, percebe-se que a estereoquímica da adição de nucleófilos em alcinos ativados não segue unicamente uma regra determinada pelo tipo de grupo elétrico-retirador (formil, cetona, éster, amida ou nitrila). A seletividade também está intimamente ligada ao agente nucleofílico. Em especial as aminas, que são referidas neste trabalho, apresentam um padrão de comportamento que pode ser descrito como:

- a) Primárias levam a produtos de adição *anti* e *sin*.
- b) Secundárias resultam em insaturações com geometria *E* (no caso de o substituinte do alcino ter menor prioridade que o nitrogênio)
- c) Aminas terciárias fornecem misturas de produtos *Z* e *E*.

Pelos experimentos desenvolvidos, pode-se concluir que a adição de aminas secundárias em inoatos ocorre em condições brandas e com excelentes rendimentos. Outra característica importante é que os compostos enaminocarbonílicos são formados com alta diastereosseletividade. Esta metodologia se mostra útil, pois requer substratos disponíveis e abundantes como aminas ou de fácil preparo como os inoatos através da acilação de alcinos. Além disso, a reação é geralmente limpa não conduzindo a produtos colaterais e por isso traz a vantagem de descartar purificação posterior. Neste sentido segue também o conceito de economia atômica.

A prolina tanto em sua forma livre ou *O*-protegida também apresentam a habilidade de realizar a adição diastereosseletiva de Michael em condições brandas. A modificação necessária é de que o meio reacional contenha uma base, visto que o nitrogênio encontra-se na forma de cloridrato de amônio.

Com relação ao intermediário formado nestas reações de Michael com aminas secundárias, mesmo que a adição do tipo *anti* seja favorecida, o equilíbrio entre o ânion vinílico **237a** e o alênico **238** deve se estabelecer de uma forma rápida e amplamente deslocado para o segundo. Desse modo a estereoquímica do produto seria determinada pelo alenolato e não pelo vinilânion *anti* como previu Houk. Isso porque mesmo em meio prótico como nas entradas 4 e 5 da tabela 10, onde se esperaria uma protonação veloz, a proporção do isômero *E* é maior que 95% .

Quanto às condensações de Dieckmann, observou-se que os compostos enaminocarbonílicos não se mostraram nucleofílicos. Mesmo com o ácido **241**, utilizando reações que ativam grupos ácidos (SOCl₂; DCC e DMAP; PPh₃ e Br₂), a formação da base necina também se mostrou uma etapa problemática. Aliado a esta característica está o fato de que a reação para formação do anel de cinco membros pode apresentar uma alta energia de ativação relacionada a questões conformacionais, como sugerem Walter e Harris (esquema 17). Apesar dos trabalhos da síntese da lasubina II ou da preparação de sistemas indolizidinos-indol de Henin realizarem anelações similares, em ambos os casos o produto final apresenta um anel de seis membros.

A metodologia de redução com NaBH₄ e AcOH foram aplicadas com êxito, resultando no compostos β-aminoésteres **249** e **271** com rendimentos moderados, mas sem produtos colaterais Comparada com a hidrogenação teve a vantagem de necessitar tempos mais curtos, além de poder ser utilizada na presença de grupos protetores benzil. A

desvantagem, entretanto, reside no fato de a hidrogenação apresentar uma conversão maior no produto final.

O emprego de condições equilibrantes como etóxido/etanol não se mostrou apto para realizar a condensação resultando apenas na transesterificação do diéster **249** ou numa mistura complexa de produtos. Igualmente sob condições cinéticas não foi possível identificar o biciclo **250**. Novos estudos estão em curso no laboratório na tentativa de obtê-lo.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais e Métodos

Os solventes foram purificados e secos antes do uso conforme procedimentos usuais. O álcool propargílico, cloroformato de etila e cloreto de tionila foram adquiridos da Sigma-Aldrich e destilados antes da utilização. A *L*-prolina foi também obtida da Sigma-Aldrich.

Os compostos preparados, quando necessário, foram purificados por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (70-230 mesh) produzida pela Merck ou alumina neutra da marca Vetec. Os eluentes foram destilados antes do uso e são descritos a seguir.

As análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram realizadas nos espectrômetros VARIAN VXR200 (B=3,1T) e VARIAN YH300 (B=4,7T). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) tendo como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) para RMN ^1H , quando o solvente for CDCl_3 e água deuterada (D_2O) para as análises dos cloridratos derivados de α -aminoácidos. Nos espectros de RMN ^{13}C , o padrão interno foi o CDCl_3 . A multiplicidade dos sinais nas análises de ressonância magnética nuclear são dados em singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), quarteto (q), multipletto (m), singleto largo (sl), duplo dubleto (dd) e duplo duplo dubleto (ddd) e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatógrafo SHIMADZU GC-17A, com detector de ionização de chama e coluna DB-1 (15m x 0,53mm x 1,5 μm).

Os valores de ponto de fusão foram medidos em um aparelho digital Electrothermal IA9000.

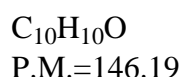
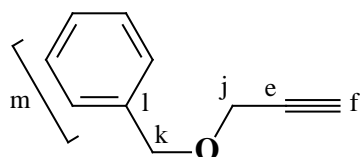
ÍNDICE DOS COMPOSTOS PREPARADOS

Composto 201	90
Composto 202	90
Composto 203a	90
Composto 203b	90
Composto 203c	90
Composto 205a	90
Composto 205b	90
Composto 205c	90
Composto 206a	90
Composto 206b	90
Composto 206c	90
Composto 241	90
Composto 242a	90
Composto 242b	90
Composto 245b	90
Composto 246a	90
Composto 246b	90
Composto 247a	90
Composto 247b	90
Composto 249	90
Composto 271a	90
Composto 271b	90

Preparação do eletrófilo

3-benziloxiprop-1-ino (**201**):

A uma suspensão de 0,54g de NaH (22,4mmol; 1,6eq) previamente lavado com 3x5mL de hexano, em 20mL de DMF gotejou-se, à 0°C e sob atmosfera inerte, 0,81mL de álcool propargílico (0,78g; 14mmol), conferindo à suspensão reacional uma cor esbranquiçada. Após 45 min, foi adicionado, ainda à 0°C, 2,2mL de brometo de benzila, (3,11g; 18,2mmol; 1,3eq) deixando a reação atingir a temperatura ambiente e permanecendo em agitação por mais 3h. Ao término, adicionou-se 4mL de solução saturada de NH₄Cl e 5mL de H₂O. Extraíu-se com 5x20mL Et₂O/hexano 3:1. O extrato orgânico foi concentrado, diluído em 40mL de Et₂O, lavado com 3x10mL H₂O, para remover o DMF, e com 5mL salmoura. Foi seco sobre MgSO₄, concentrado, fornecendo o éter **201** (1,99g, 97%) como um óleo incolor sem necessidade de purificação.

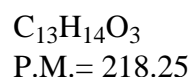
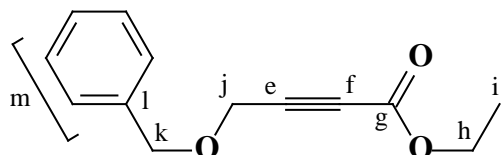


RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,32-7,43 (5H_m, m); 4,61 (2H_k, s); 4,17 (2H_j, d, ⁴J = 2,4 Hz); 2,47 (1H_f, t, ⁴J = 2,4 Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137,2 (C_l); 128,3 (C_m); 128,0 (C_m); 127,8 (C_m); 79,6 (C_e); 74,6(C_f); 71,4(C_k); 56,9 (C_j).

Benziloxibut-2-inoato de etila (**202**):

Sobre uma solução de 1,46g do éter **201** (10,0 mmol) em 33mL de THF, gotejou-se, sob argônio, à -78°C, 9,6mL de BuLi 1,25M (12,0mmol; 1.2 eq). Após 30 min, adicionou-se, nesta temperatura 2,9mL de cloroformato de etila (30,0mmol; 1,3eq). A mistura reacional de cor amarela foi deixada atingir a temperatura ambiente. Após 3h, encerrou-se a reação adicionando-se 9mL de H₂O. Neutralizou-se com solução saturada de Na₂CO₃ até pH =7. Extraíu-se com 4x10mL de Et₂O. A fase orgânica reunida foi lavada com 2mL de salmoura, seca sobre MgSO₄, concentrada e destilada à pressão reduzida na presença de alguns cristais de BHT (2,6-diterbutil-4-hidroxitolueno), fornecendo o inoato **202** (1,39g, 64%) como um óleo incolor.



RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31-7,38 (5H_m, m); 4,62 (2H_k, s); 4,29 (2H_j, s); 4,20 (2H_h, q, J = 7,1 Hz); 1,32 (3H_i, t, J = 7,1 Hz).

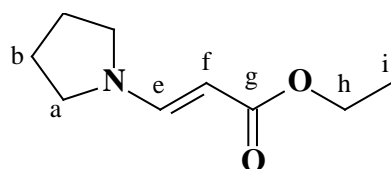
RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153,1 (C_g); 136,7 (C_l); 128,5 (C_m); 128,1 (C_m); 127,9 (C_m); 83,1 (C_e); 78,2 (C_f); 72,0 (C_k); 62,1 (C_h); 56,7 (C_j); 14,0 (C_i).

Preparação de compostos enamino-carbônicos derivados de aminas secundárias cíclicas.

Procedimento Geral

A uma solução de 0,45mmol de amina (1,5eq) em 1,8mL de acetonitrila, gotejou-se, à temperatura ambiente, uma solução de 0,30mmol de inoato em 0,9mL de acetonitrila. Após 3h de agitação, a mistura reacional foi concentrada, fornecendo o composto enamino-carbônico correspondente sem necessidade de posterior purificação.

(2E)-3-pirrolidin-1-ilprop-2-enoato de etila (203a):



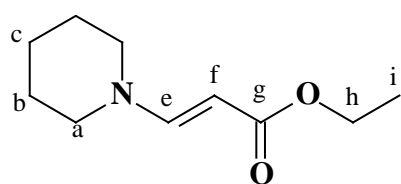
$C_9H_{15}NO_2$
P.M.=169.22

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,65 (1H_e, d, $J = 12,9$ Hz); 4,48 (1H_f, d, $J = 12,9$ Hz); 4,13 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,12-3,37 (4H_a, m); 1,90-1,97 (4H_b, m); 1,26 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169,6 (C_g); 148,6 (C_e); 84,4 (C_f); 58,7 (C_h); 51,7 (C_a); 46,5 (C_a); 25,2 (C_b); 14,6 (C_i).

Rendimento: 93% (óleo amarelo viscoso).

(2E)-3-piperidin-1-ilprop-2-enoato de etila (203b):



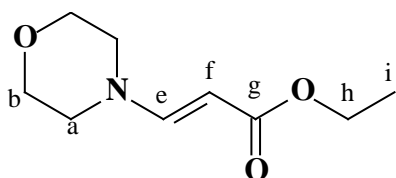
$C_{10}H_{17}NO_2$
P.M.=183.25

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,39 (1H_e, d, $J = 13,1$ Hz); 4,62 (1H_f, d, $J = 13,1$ Hz); 4,13 (2H_h, d, $J = 7,1$ Hz); 3,15-3,21 (4H_a, m); 1,56-1,63 (4H_b+2H_c, m); 1,23 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170,0 (C_g); 151,9 (C_e); 83,6 (C_f); 58,8 (C_h); 49,9 (C_a); 25,4 (C_c); 24,1 (C_b); 14,6 (C_i).

Rendimento: 65% (como um óleo incolor).

(2E)-3-morfolin-1-ilprop-2-enoato de etila (203c):



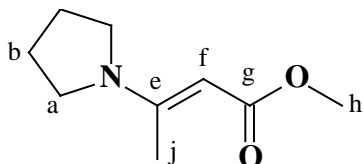
$C_9H_{15}NO_3$
P.M.=185.22

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,36 (1H_e, d, $J = 13,2$ Hz); 4,70 (1H_f, d, $J = 13,2$ Hz); 4,14 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,71 (4H_b, t, $J = 4,9$ Hz); 3,21 (4H_a, t, $J = 4,9$ Hz); 1,26 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170,2; 152,4; 86,7; 66,9; 59,8; 49,3; 15,3.

Rendimento: 82% (óleo amarelo)

(2E)-3-pirrolidin-1-ilbut-2-enoato de metila (205a):



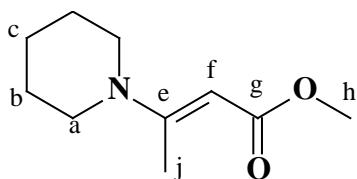
$C_9H_{15}NO_2$
P.M.=169.22

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4,46 (1H_f, s); 3,62 (3H_h, s); 3,18-3,42 (4H_a, m); 2,46 (3H_j, s); 1,83-1,97 (4H_b, m).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170,2 (C_g); 160,3 (C_e); 83,3 (C_f); 50,5 (C_h); 48,5 (C_a); 25,8 (C_b); 17,3 (C_j).

Rendimento: 84% (óleo viscoso levemente amarelo)

(2E)-3-piperidin-1-ilbut-2-enoato de metila (205b):



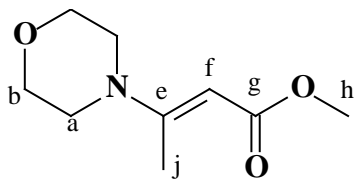
$C_{10}H_{17}NO_2$
P.M.=183.25

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4,76 (1H_f, s); 3,62 (3H_h, s); 3,25-3,32 (4H_a, m); 2,44 (3H_j, s); 1,51-1,64 (4H_b+2H_c, m).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169,8 (C_g); 161,1 (C_e); 85,0 (C_f); 50,0 (C_h); 47,9 (C_a); 25,3 (C_c); 24,4 (C_b); 15,4 (C_j).

Rendimento: 59% (óleo viscoso incolor).

(2E)-3-morfolin-4-ilbut-2-enoato de metila (205c):



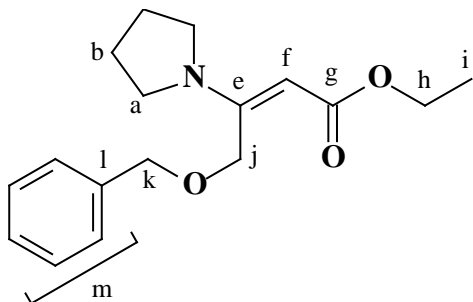
$C_9H_{15}NO_3$
P.M.=185.22

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4,80 (1H_f, s); 3,73 (4H_b, t, $J = 4,9$ Hz); 3,63 (3H_h, s); 3,23 (4H_a, t, $J = 4,9$ Hz); 2,42 (3H_j, s).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169,2 (C_g); 161,3 (C_e); 87,7 (C_f); 66,3 (C_b); 50,3 (C_h); 46,3(C_a); 15,3 (C_j).

Rendimento: 44% (óleo viscoso amarelo)

(2E)-4-(benzilóxi)-3-pirrolidin-1-ilbut-2-enoato de etila (206a):



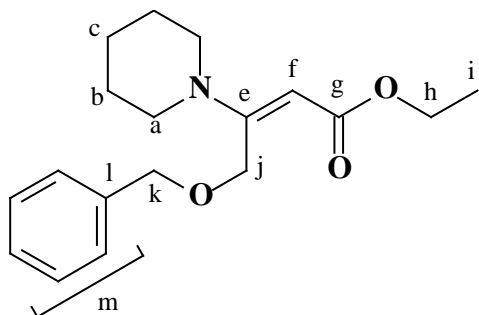
$C_{17}H_{23}NO_3$
P.M.= 289.37

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,29-7,35 (5H_m, m); 4,94 (2H_j, s); 4,62 (2H_k, s); 4,53 (1H_f, s); 4,10 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,10-3,55 (4H_a, m); 1,83-1,95 (4H_b, m); 1,60 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168,5 (C_g); 156,8 (C_e); 138,3 (C_l); 128,3; 128,0; 127,7; 85,6 (C_f); 72,5 (C_k); 64,5 (C_j); 58,5 (C_h); 47,8 (C_a); 25,1 (C_b); 14,8 (C_i).

Rendimento: 95% (óleo viscoso levemente amarelo)

(2E)-4-(benzilóxi)-3-piperidin-1-ilbut-2-enoato de etila (206b):



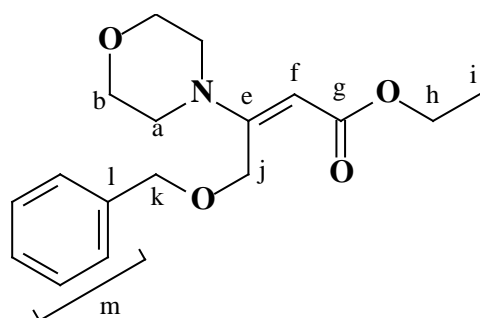
$C_{18}H_{25}NO_3$
P.M.= 303.40

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,29-7,37 (5H_m, m); 4,97 (2H_j, s); 4,80 (1H_f, s); 4,60 (2H_k, s); 4,10 (2H_h, q, *J* = 7,1Hz); 3,24-3,35 (4H_a, m); 1,53-1,65 (4H_b+2H_c, m); 1,26 (3H_i, t, *J* = 7,1Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,7 (C_g); 159,0 (C_e); 138,2 (C_l); 128,2; 127,9; 127,5; 87,6 (C_f); 72,3 (C_k); 63,0 (C_j); 58,6 (C_h); 47,9 (C_a); 25,6 (C_c); 24,4 (C_b); 14,6 (C_i).

Rendimento: 63% (óleo amarelado)

(2E)-4-(benziloxi)-3-morfolin-4-ilbut-2-enoato de etila (206c):



C₁₇H₂₃NO₄
P.M.= 305.37

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,33 (5H_m, sl); 4,96 (2H_j, s); 4,83(1H_f, s); 4,59 (2H_k, s); 4,11 (2H_h, q, *J* = 7,1Hz); 3,70 (4H_b, t, *J* = 4,9Hz); 3,26 (4H_a, t, *J* = 4,9Hz); 1,26 (3H_i, t, *J* = 7,1Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,1 (C_g); 159,2 (C_e); 138,0 (C_l); 128,2; 127,8; 127,6; 89,9 (C_f); 72,6 (C_k); 66,3 (C_j); 62,6 (C_b); 58,9 (C_h); 46,7 (C_a); 14,4 (C_i).

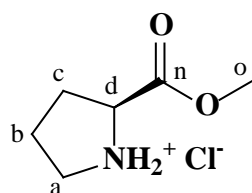
Rendimento: 62% (óleo amarelo)

Esterificação da *L*-prolina e *L*-fenilalanina

Procedimento Geral

A uma solução de 5,0mmol de α -aminoácido em 5mL do álcool desejado à 0°C, foi adicionado, sob agitação e lentamente, 10mmol de SOCl₂ (2,0eq) recém destilado e na mesma temperatura (observou-se borbulhamento de HCl ao se adicionar cloreto). Após 5h de refluxo, a reação foi concentrada, o resíduo lavado com 3x2mL de Et₂O e destilado à pressão reduzida, obtendo-se o resíduo como produto final.

Cloridrato de (2S)-pirrolidina-2-carboxilato de metila (242a):



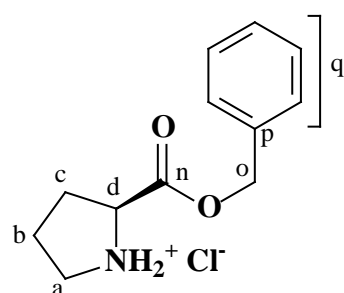
C₆H₁₂ClNO₂
P.M.=165.62

RMN ¹H (200MHz, D₂O) δ (ppm): 4,45-4,31 (1H_d m); 3,72 (3H_o, s); 3,40-3,21 (2H_a, m); 2,42-2,21 (1H_c, m); 2,18-1,85 (2H_b + 1H_c, m).

RMN ¹³C (50MHz, D₂O) δ (ppm): 170,5 (C_n); 60,0 (C_d); 54,0 (C_o); 46,5 (C_a); 28,0 (C_c); 23,0 (C_b).

Rendimento: 73% em uma mistura Prolinato/Prolina (3:1). Obs: Não foi possível a separação, sendo submetido desta forma às reações subsequentes.

Cloridrato de (2S)-pirrolidina-2-carboxilato de benzila (242b):



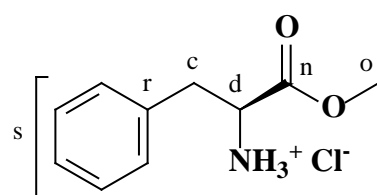
C₁₂H₁₆ClNO₂
P.M.= 241.72

RMN ¹H (200MHz, D₂O) δ (ppm): 7,38 (5H_q, sl); 5,23 (2H_o, s); 4,38-4,49 (1H_d, m); 3,29-3,40 (2H_a, m); 2,27-2,46 (1H_c, m); 1,91-2,18 (2H_b+1H_c, m).

RMN ¹³C (50MHz, D₂O) δ (ppm): 170,9 (C_n); 134,7 (C_p); 129,1 (C_q); 129,0 (C_q); 128,6 (C_q); 68,8 (C_o); 59,6 (C_d); 46,3 (C_a); 28,2 (C_c); 23,3 (C_b).

Rendimento: 95%

Cloridrato de (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metila (245b):



C₁₀H₁₄ClNO₂
P.M.= 215.68

RMN ¹H (200MHz, D₂O) δ (ppm): 7,40-7,18 (5H_q, m); 4,36 (1H_d, dd, $J_{dc'}=7,4$ Hz, $J_{dc}=6,0$ Hz); 3,76 (3H_o, s); 3,28 (1H_c, dd, $J_{cc'}=14,5$ Hz, $J_{cd}=6,0$ Hz); 3,14 (1H_c, dd, $J_{cc'}=14,5$ Hz, $J_{c'd}=7,4$ Hz).

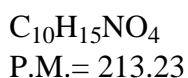
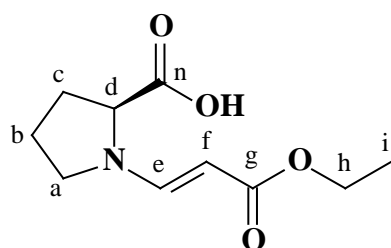
RMN ¹³C (50MHz, D₂O) δ (ppm): 170,1 (C_n); 133,8 (C_r); 129,4 (C_s); 129,3 (C_s); 128,2 (C_s); 54,2 (C_d); 53,7 (C_o); 35,7 (C_c).

Rendimento: 93%

Preparação dos compostos enaminocarbonílicos derivados dos α -aminoácidos

(2E)-3-[(2'S)-2'-carboxipirrolidinil]prop-2-enoato de etila (241):

Sobre uma mistura de 57mg *L*-prolina (0,50mmol), 104mg K_2CO_3 (0,75mmol, 1,5eq) em 1,5mL de CH_3CN , previamente agitada por 15min à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de 49mg de propiolato de etila (0,50mmol, 1,0eq) em 1mL de CH_3CN . Após 2,5h, observou-se a formação de flocos brancos. Em 3h, adicionou-se 3mL de $CHCl_3$, filtrou-se a mistura reacional e concentrou-se fornecendo um sólido levemente amarelado de 104mg (98%).



Pf: 137°C

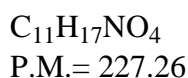
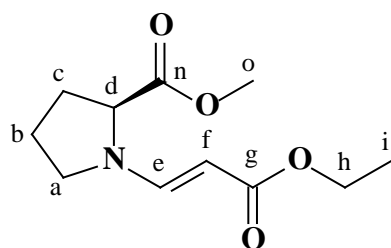
RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,67 (1H_e, d, $J = 13,0$ Hz); 4,43 (1H_f, d, $J = 13,0$ Hz); 3,90-4,11 (2H_h+1H_d, m); 3,04-3,24 (2H_a, m); 1,96-2,16 (2H_c, m); 1,73-1,96 (2H_b, m); 1,21 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 177,4 (C_n); 170,8 (C_g); 150,5 (C_e); 83,0 (C_f); 66,3 (C_d); 58,8 (C_h); 47,5 (C_a); 30,6 (C_c); 24,0 (C_b); 14,6 (C_i).

Procedimento para reação entre os prolinatos e o propiolato de etila

Sobre uma mistura de 1,6mmol de prolinato, 221mg de K_2CO_3 (1,6mmol, 1,0eq) e 365mg de peneira molecular 4Å em 27,0mL de CH_3CN , adicionou-se, a temperatura ambiente, uma solução de 157mg de propiolato de etila (1,6mmol, 1,0eq) em 5,0mL de CH_3CN . A mistura reacional foi submetida a aquecimento (60-65°C) por 42h. Após este período, a suspensão de cor parda, foi resfriada, filtrada e concentrada.

(2E)-[(2'S)-2-carbometoxipirrolidinil]-prop-2-enoato de etila (246a):



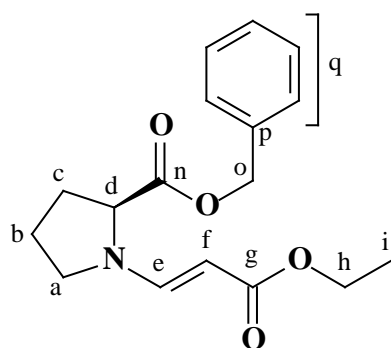
RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,59 (1H_e, d, *J* = 13,2Hz); 4,57 (1H_f, d, *J* = 13,2Hz); 4,07-4,18 (2H_h+1H_d, m); 3,72 (3H_o, s); 3,20-3,50 (2H_a, m); 1,94-2,29 (2H_b+2H_c, m); 1,26 (3H_i, t, *J* = 7,1Hz).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,1 (C_n); 169,8 (C_g); 148,7 (C_e); 88,1 (C_f); 63,1 (C_d); 59,7 (C_h), 53,2 (C_o); 49,3 (C_a); 30,9 (C_c); 24,4 (C_b); 15,3 (C_i).

Rendimento: método A: 87%; (como um óleo amarelo).

Obs: utilizando 3,0 eq de DIPEA ao invés de carbonato o rendimento foi de 95% de modo que a purificação ocorreu por cromatografia em coluna sobre sílica (70-230 mesh) eluindo-se com hexano/acetato de etila 10%.

(2E)-[(2'S)-2-carbobenziloxipirrolidinil]-prop-2-enoato de etila (246b):



C₁₇H₂₁NO₄
P.M.= 303.36

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,59 (1H_e, d, *J* = 13,2Hz); 7,34 (5H_q, sl); 5,16 (2H_o, s); 4,58 (1H_f, d, *J* = 13,2Hz); 4,07-4,18 (2H_h+1H_d, m); 3,20-3,50 (2H_a, m); 1,91-2,32 (2H_b+2H_c, m); 1,25 (3H_i, t, *J* = 7,0Hz).

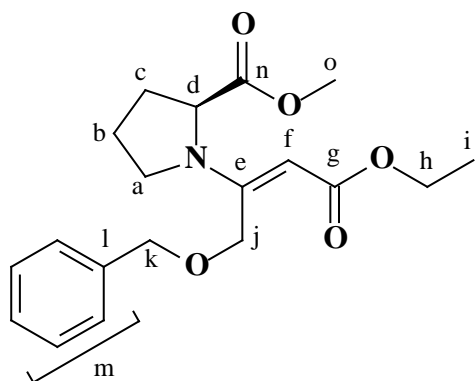
RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,7 (C_n); 169,0 (C_g); 147,8 (C_e); 135,2 (C_p); 128,4; 128,3; 128,1; 87,4 (C_f); 67,0 (C_o); 62,6 (C_d); 58,9 (C_h); 48,1 (C_a); 30,1 (C_c); 23,6 (C_b); 14,5 (C_i).

Rendimento: 83% (como um óleo amarelo).

Procedimento geral para reação com benzilóxi-2-butinoato de etila

A uma mistura de 0,5mmol de cloridrato de prolinato em 3mL de acetonitrila, gotejou-se à -3°C e sob agitação, uma solução de 65mg de DIPEA (0,5mmol, 1,0eq) em 2mL de acetonitrila. Observou-se a formação de um fino precipitado branco. Após 15 min, na mesma temperatura, adicionou-se uma solução de 109mg de benzilóxi-2-butinoato de etila (0,5mmol, 1,0eq) em 5mL de acetonitrila resfriada à -3°C. Permitiu-se a reação atingir a temperatura ambiente. Monitorando por CCD, observou-se o consumo do inoato após 4 dias de agitação. A mistura reacional turva e de cor parda foi filtrada e concentrada fornecendo um óleo amarelo. Purificou-se por cromatografia em coluna sobre alumina neutra (50x a massa do produto bruto) eluindo-se com hexano/acetato de etila 7%.

(2E)-4-benzilóxi-3-[(2'S)-(2'-carbometóxi-2'-pirrolidinil)]but-2-enoato de etila (247a):



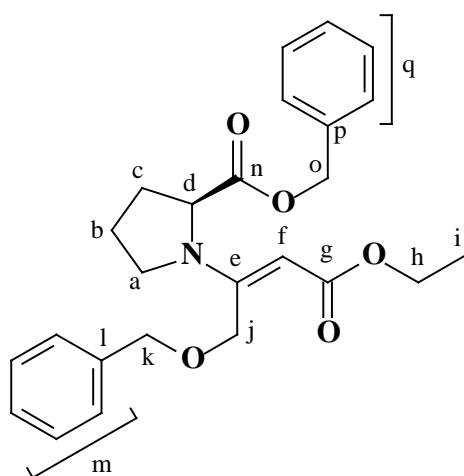
$C_{19}H_{25}NO_5$
P.M.= 347.41

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,28-7,36 (5H_m, m); 4,93 (2H_j, s); 4,49-4,73 (1H_d+1H_f+2H_k, m); 4,12 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,30- 3,62 (2H_a+3H_o, m); 1,89-2,22 (2H_b+2H_c, m); 1,26 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 173,2 (C_n); 168,2 (C_g); 155,9 (C_e); 138,0 (C_l); 128,1; 128,0; 127,6; 88,5 (C_f); 72,3 (C_k); 64,1 (C_j); 60,4 (C_d); 58,8 (C_h); 52,1 (C_o); 48,4 (C_a); 30,5 (C_c); 22,7 (C_b); 14,6 (C_i).

Rendimento: 13% (óleo incolor).

(2E)-4-benzilóxi-3-[(2'S)-(2'-carbобенziloxipirrolidinil)]but-2-enoato de etila (247b):



$C_{25}H_{29}NO_5$
P.M.= 423.51

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,30 (5H_q + 5H_m, sl); 4,93 (4H, sl); 4,47-4,72 (4H, m); 4,10 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,20-3,65 (2H_a, m); 1,88-2,23 (2H_b + 2H_c, m); 1,26 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 172,5 (C_n); 168,2 (C_g); 155,9 (C_e); 138,1 (C_l); 135,5 (C_p); 128,5; 128,2; 128,2; 128,2; 128,1; 128,1; 88,6 (C_f); 72,2 (C_k); 66,7 (C_o); 64,1 (C_j); 60,5 (C_d); 58,8 (C_h); 48,4 (C_a); 30,4 (C_c); 22,9 (C_b); 14,6 (C_i).

Rendimento: 21 % (óleo incolor).

Redução dos compostos enamino-carbônicos

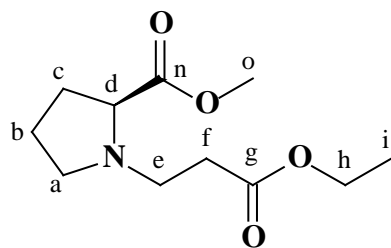
Método A

Sobre uma mistura de 5,5mL de AcOH/CH₃CN 5:1 adicionou-se 132mg de NaBH₄ (3,5mmol, 7,0eq.) à 4°C. Após o término do borbulhamento, uma solução, resfriada na mesma temperatura, de 114mg de enaminoéster **246a** (0,5mmol) em 0,5mL de AcOH/CH₃CN 5:1 foi adicionada de uma só vez. Após 1h30, à 4°C, removeram-se os solventes da mistura reacional à pressão reduzida. O óleo amarelo obtido foi levado até pH=9 com solução saturada de Na₂CO₃. Extraíu-se com 8x 3mL de CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado.

Método B

Um reator contendo uma mistura de 350mg de enaminoéster **246a** (1,54mmol), 214mg de Pd/C 10% e 18,5mL de etanol foi purgado 2x com H₂ e submetido a uma pressão de 60atm de H₂. Após 6 dias de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada em celite lavando-se com 30mL de AcOEt/Et₂O 1:1. Depois de concentrado, o extrato orgânico forneceu 314mg de produto bruto. Este foi purificado em sílica gel 70-230 mesh (10x a massa do produto) utilizando-se como eluente 35mL de AcOEt/Et₂O 1:1.

(2S)-1-(3-etóxi-3-oxopropil)pirrolidina-2-carboxilato de metila (249):



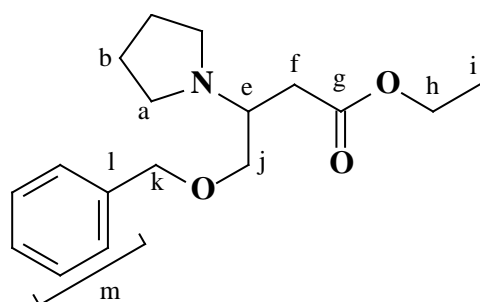
C₁₁H₁₉NO₄
P.M.= 229.28

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,14 (2H_h, q, *J* = 7,1Hz); 3,73 (3H_o, s); 2,98-3,28 (2H_a+ 1H_d, m); 2,66-2,85 (1H_e, m); 2,35-2,59 (2H_f+1H_e, m); 2,02-2,23 (1H_c, m); 1,79-2,02 (2H_b+1H_c); 1,26 (3H_i, t, *J* = 7,1Hz);

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,2 (C_n); 172,0 (C_g); 65,6 (C_d); 60,5 (C_h); 53,2 (C_e); 52,0 (C_o); 49,7 (C_a); 33,5 (C_f); 29,2 (C_c); 23,1 (C_b); 14,2 (C_i).

Rendimento: método A: 62%; método B: 75% (como um óleo amarelo).

4-(benziloxi)-3-pirrolidin-1-ilbutanoato de etila (271a):



$C_{17}H_{25}NO_3$
P.M.= 291.39

RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,30-7,37 (5H_m, m); 4,52 (2H_k, s); 4,09 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,63-3,46 (2H_j, m); 3,19-3,05 (1H_e, m); 2,62-2,76 (4H_a+2H_f, m); 1,76-1,82 (4H_b, m); 1,22 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

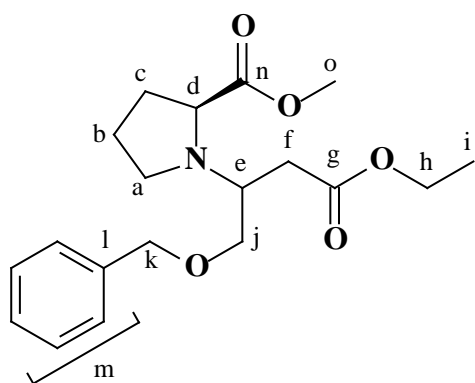
RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 172,1 (C_g); 138,0 (C_l); 128,3; 128,3; 127,8; 73,2 (C_k); 70,5 (C_j); 60,5 (C_h); 59,2 (C_e); 50,8 (C_a); 34,9 (C_f); 23,3 (C_b); 14,1 (C_i).

Rendimento: método A: 68% (como um óleo levemente amarelo)

(2S)-1-{1-[(benzyloxy)methyl]-3-etóxi-3-oxopropil}pirrolidina-2-carboxilato de metila (271b)

A uma solução de 4,0mL de CH_3CN e 0,6mL de $AcOH$ (10,5mmol, 21eq) adicionou-se, à 0°C, 132mg de $NaBH_4$ (3,5mmol, 7,0eq). Após o término do borbulhamento, gotejou-se uma solução de 174mg de enaminoéster **247a** (0,5mmol) em 1,0mL de CH_3CN . Após 1h à 0°C e 0,5h à ta, adicionou-se 0,4mL de H_2O (0,4mL) e então 4,0mL CH_2Cl_2 /Hexano 1:1. Acidificou-se com solução saturada de NH_4Cl até pH=5. As fases foram separadas e a aquosa extraída com 3x4mL de CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos foram reunidos, lavados com salmoura (1mL), secos com $MgSO_4$ e concentrados fornecendo um óleo amarelo de massa 277mg. Este foi purificado por cromatografia em sílica gel 70-230 mesh (60x a massa do produto bruto) eluindo-se com Hexano/ $AcOEt$ 30%. Obteve-se 109mg de um óleo incolor (62% - 2 etapas).

Obs: o material de partida utilizado corresponde ao produto bruto (extraído após elaboração) da reação de adição do prolinato de metila no benzilóxi-2-butinoato de etila.

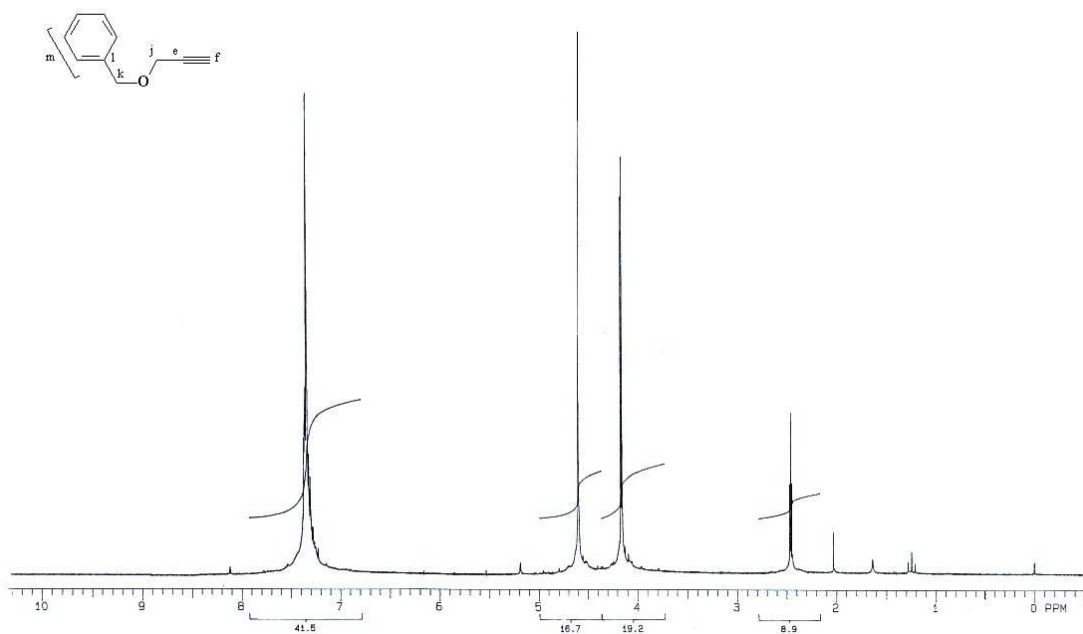


$C_{19}H_{27}NO_5$
P.M.= 349.43

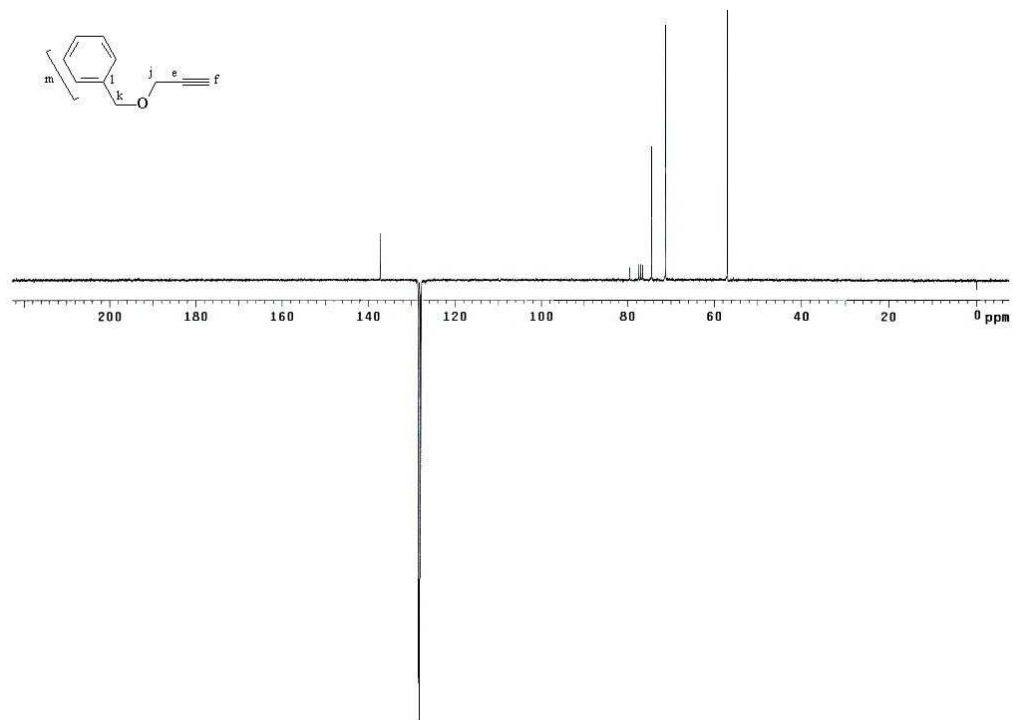
RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,23-7,42 (5H_m, m); 4,49 (2H_k, s); 4,08 (2H_h, q, $J = 7,1$ Hz); 3,67 (3H_o, s); 3,45-3,75 (1H_d+1H_e+2H_j, m); 3,03-3,16 (1H_a, m); 2,64-2,84 (1H_a); 2,51-2,62 (2H_f, m); 1,71-2,15 (2H_b+2H_c, m); 1,22 (3H_i, t, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 175,3 (C_n); 172,4 (C_g); 138,2 (C_l); 128,2; 127,5; 127,4; 73,0 (C_k); 71,7 (C_j); 62,4 (C_d); 60,3 (C_h); 56,4 (C_e); 51,7 (C_o); 48,9 (C_a); 33,9 (C_f); 29,7 (C_c); 23,7 (C_b); 14,1 (C_i).

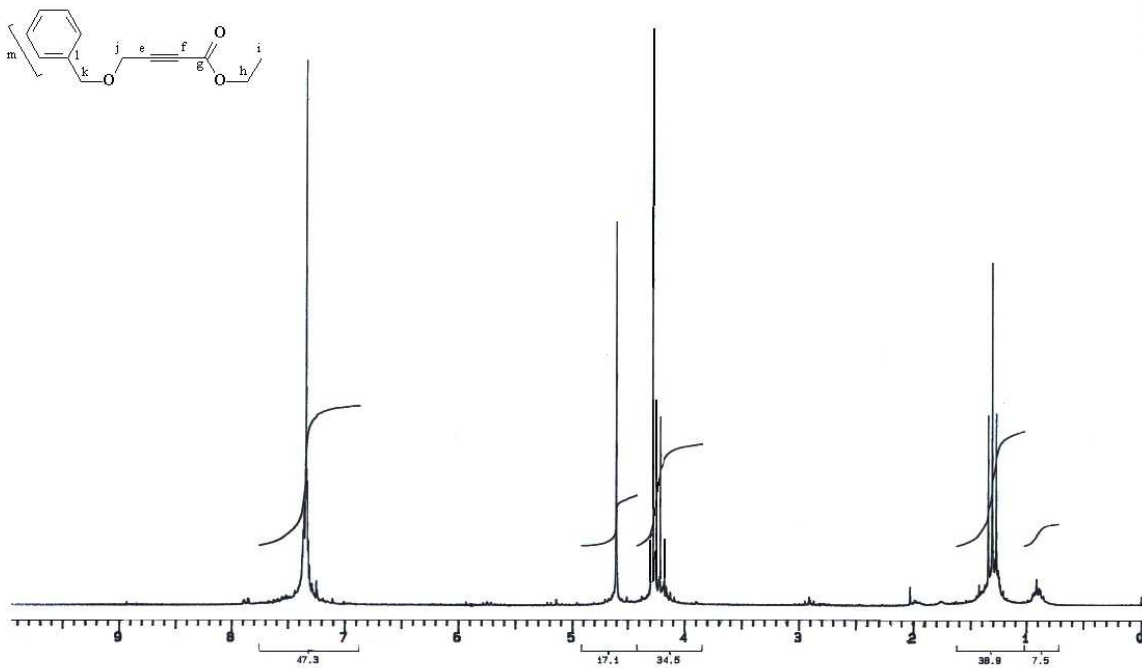
ESPECTROS



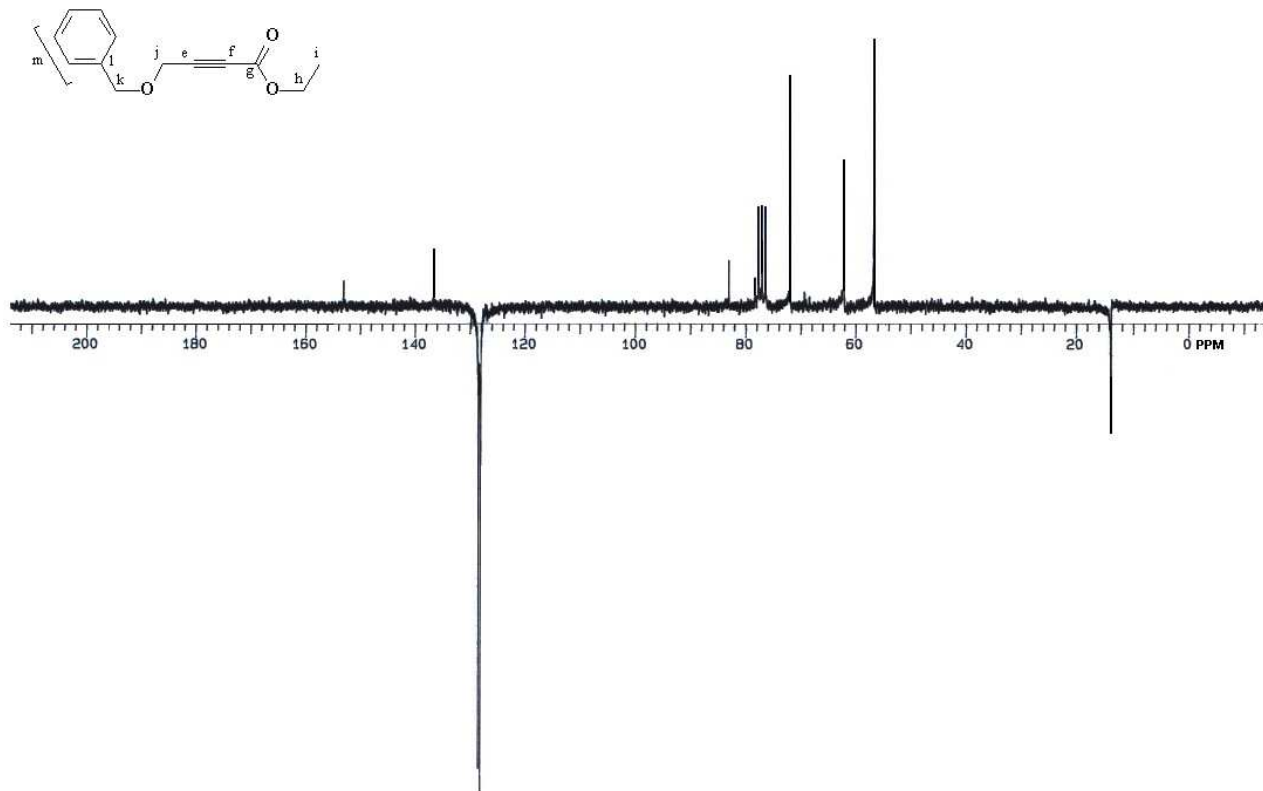
Espectro 1: RMN ^1H do composto **201** em CDCl_3 .



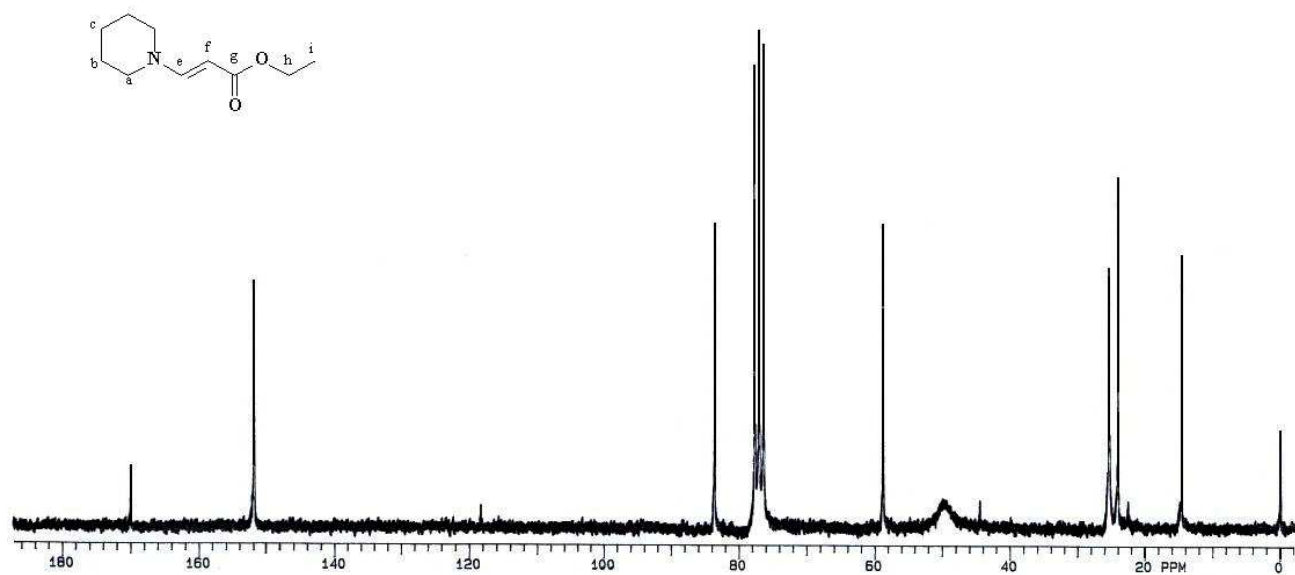
Espectro 2: APT do composto **201** em CDCl_3 .



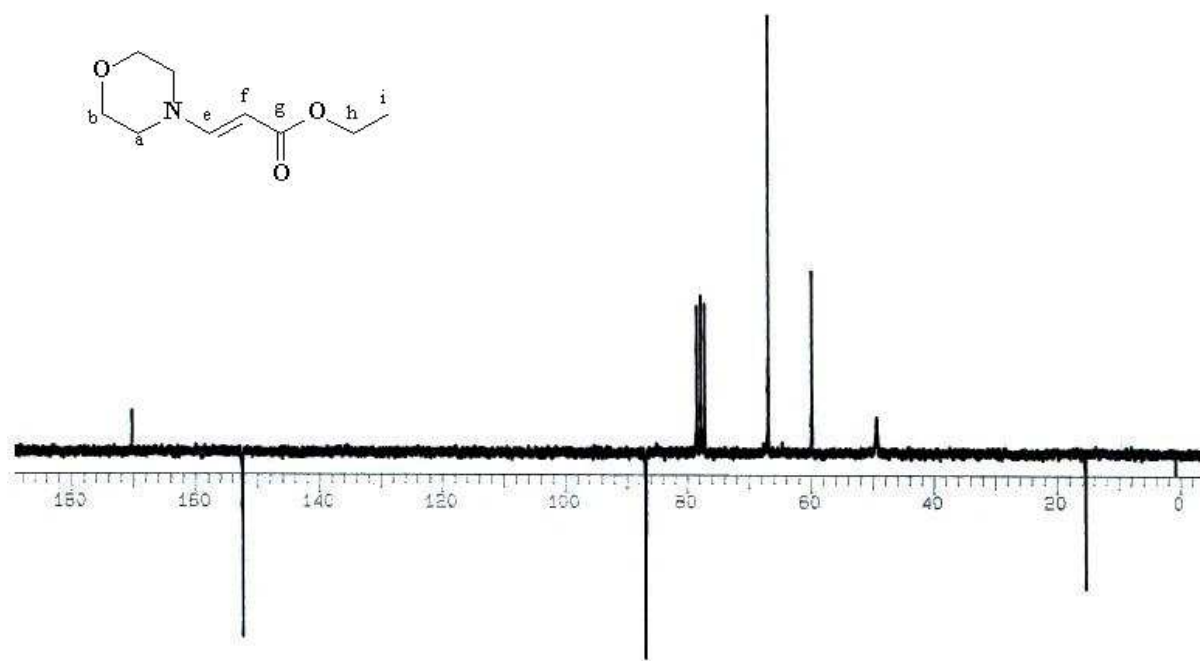
Espectro 3: RMN ^1H do composto **202** em CDCl_3 .



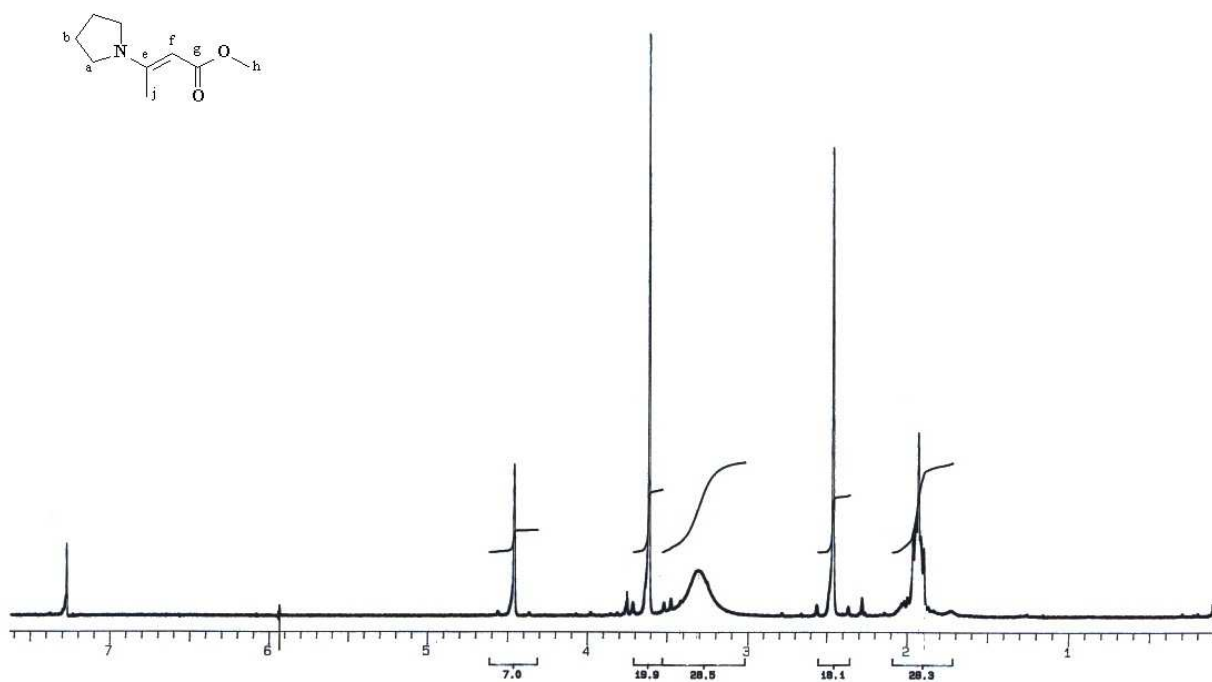
Espectro 4: APT do composto **202** em CDCl_3 .



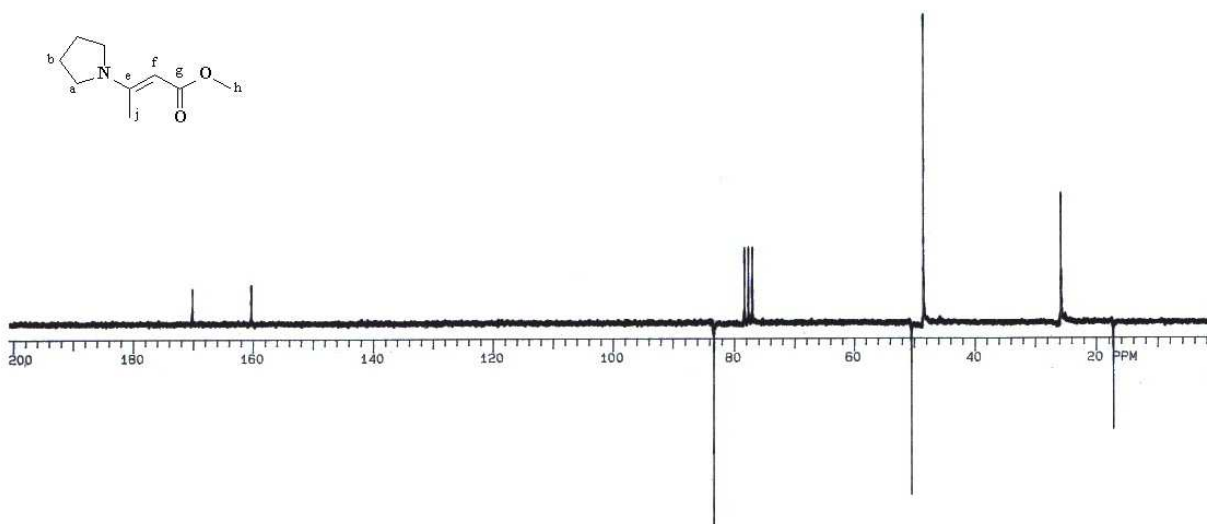
Espectro 5: RMN ^{13}C do composto **203b** em CDCl_3 .



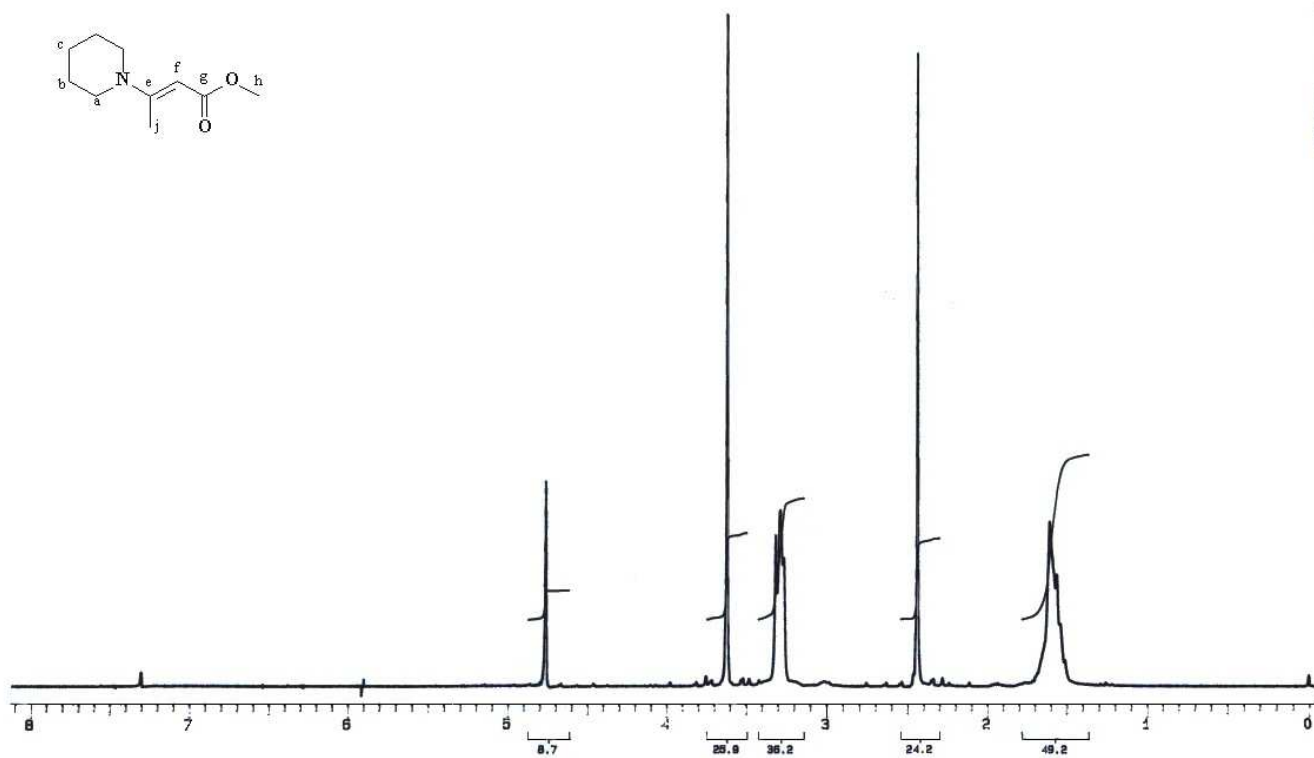
Espectro 6: APT do composto **203c** em CDCl_3 .



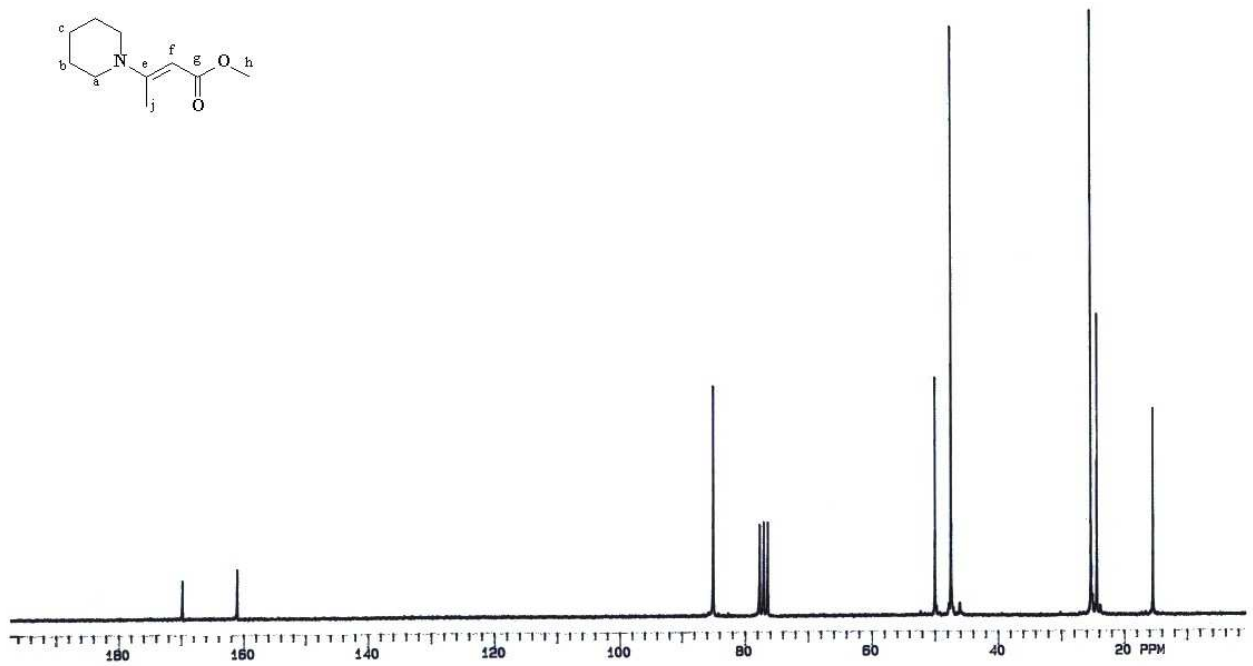
Espectro 7: RMN ¹H do composto **205a** em CDCl₃.



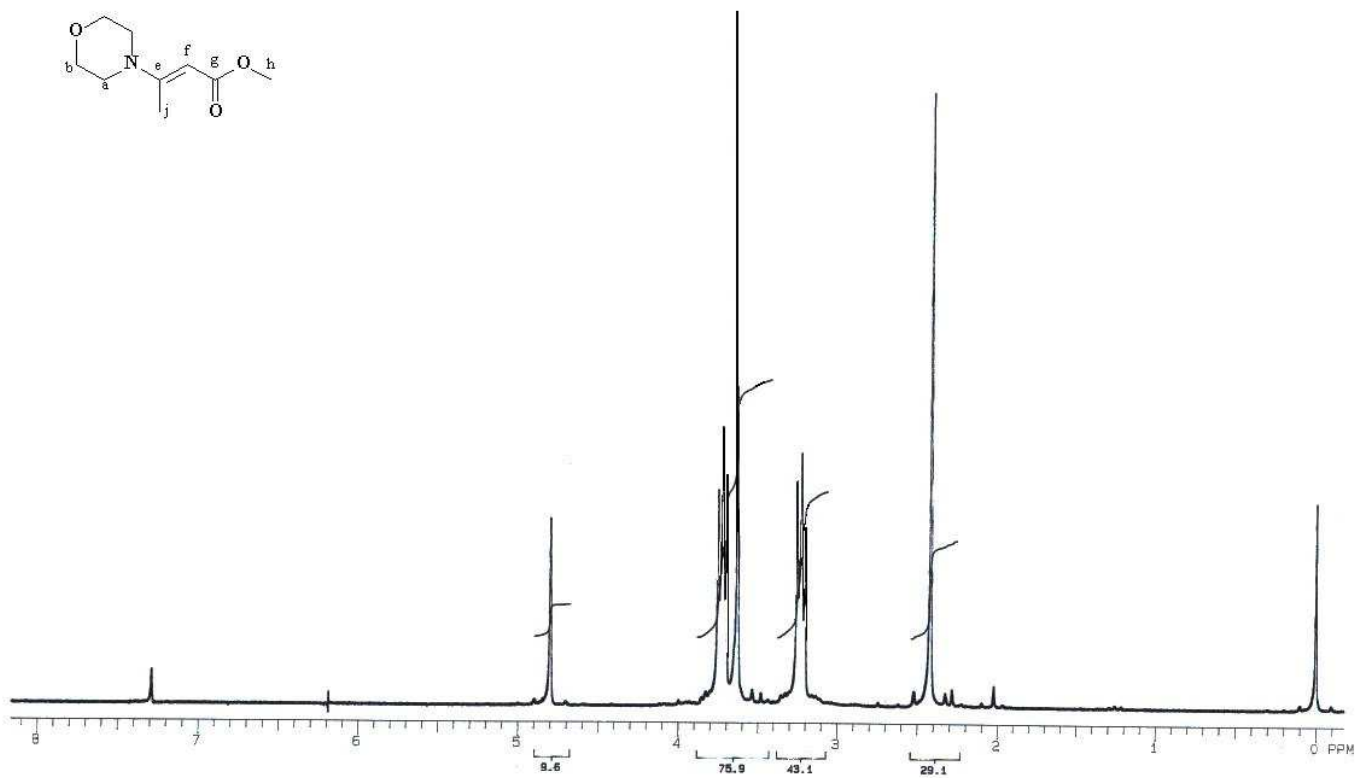
Espectro 8: APT do composto **205a** em CDCl₃.



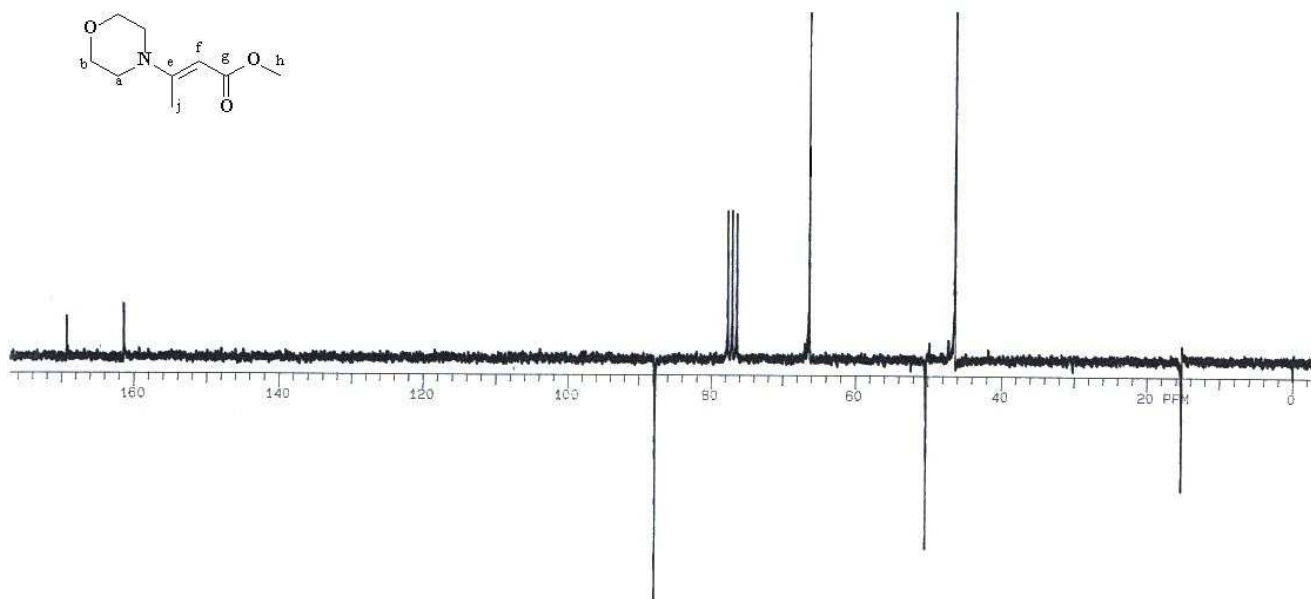
Espectro 9: RMN ^1H do composto **205b** em CDCl_3 .



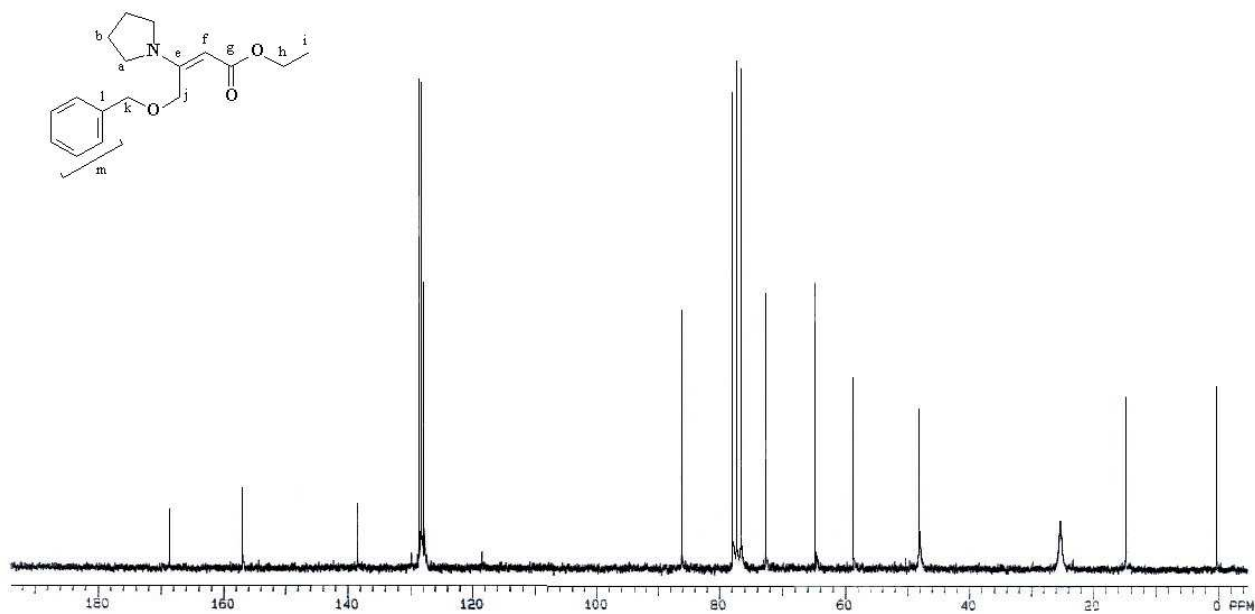
Espectro 10: RMN ^{13}C do composto **205b** em CDCl_3 .



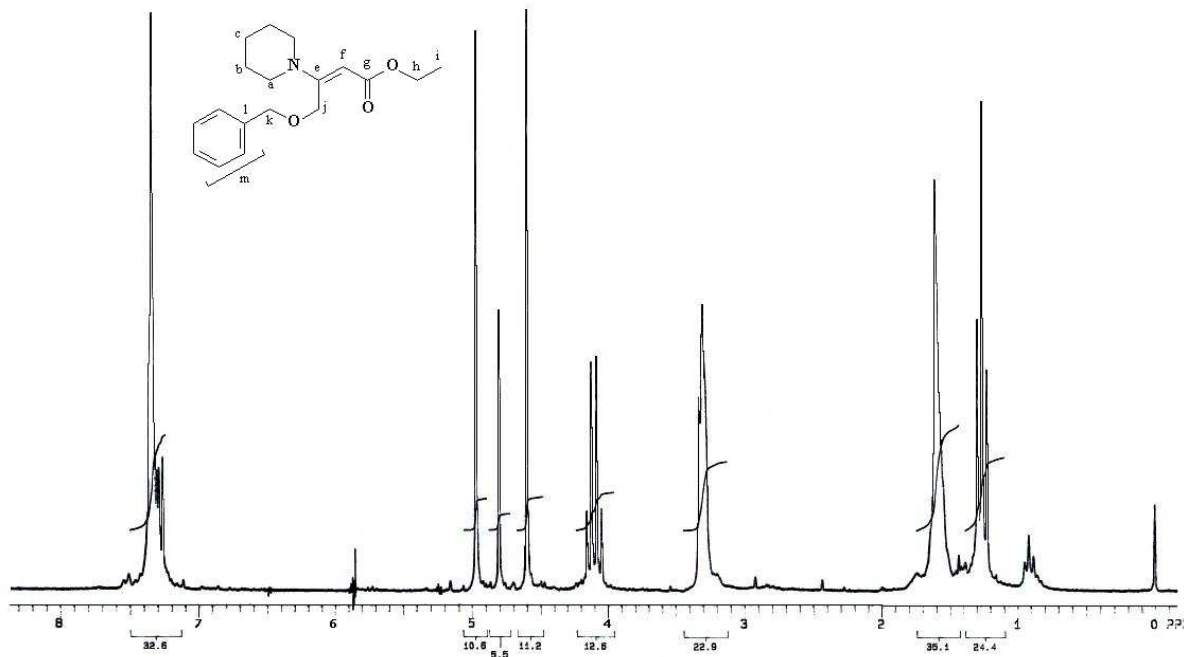
Espectro 11: RMN ^1H do composto **205c** em CDCl_3 .



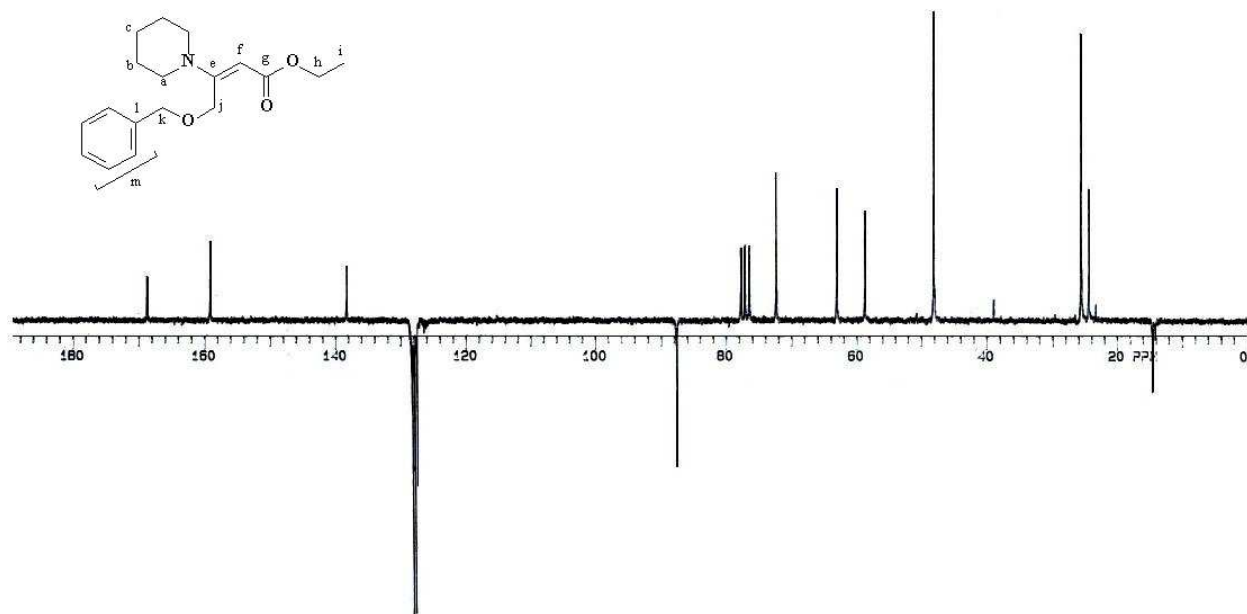
Espectro 12: APT do composto **205c** em CDCl_3 .



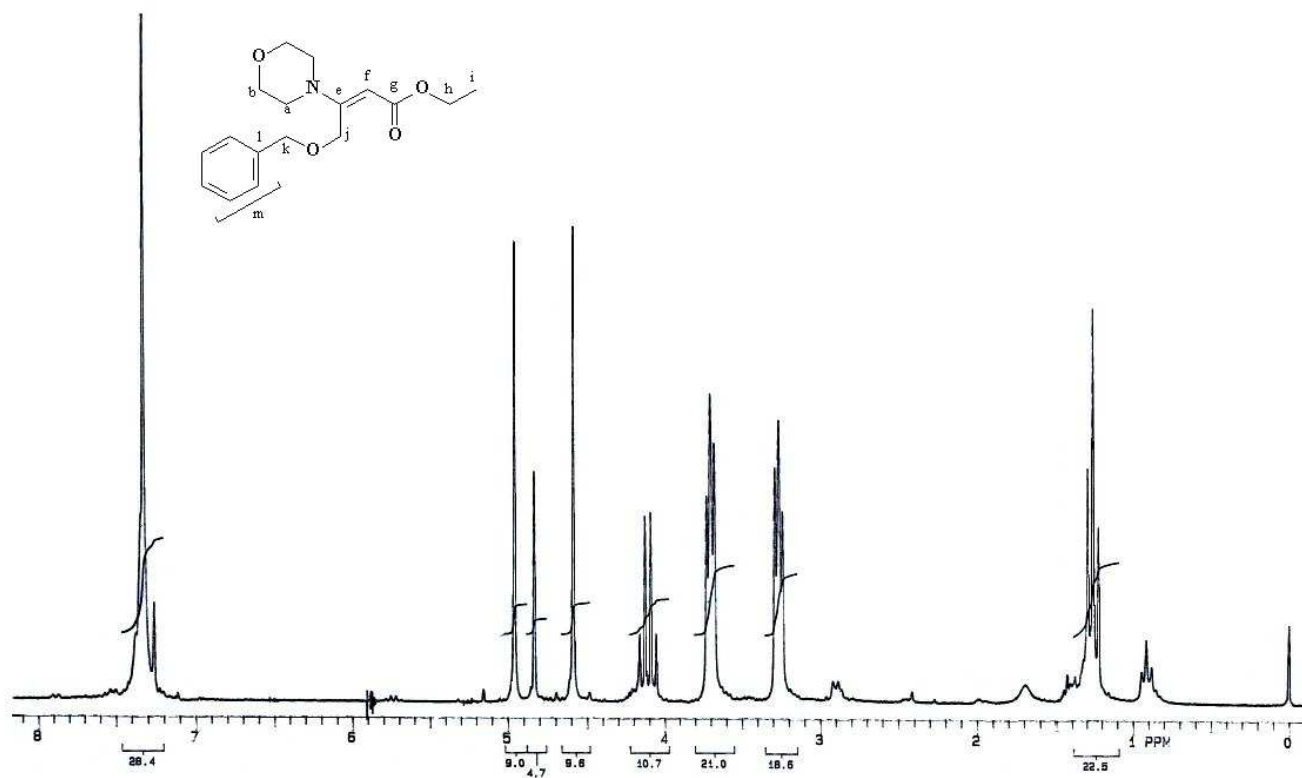
Espectro 13: RMN ^{13}C do composto **206a** em CDCl_3 .



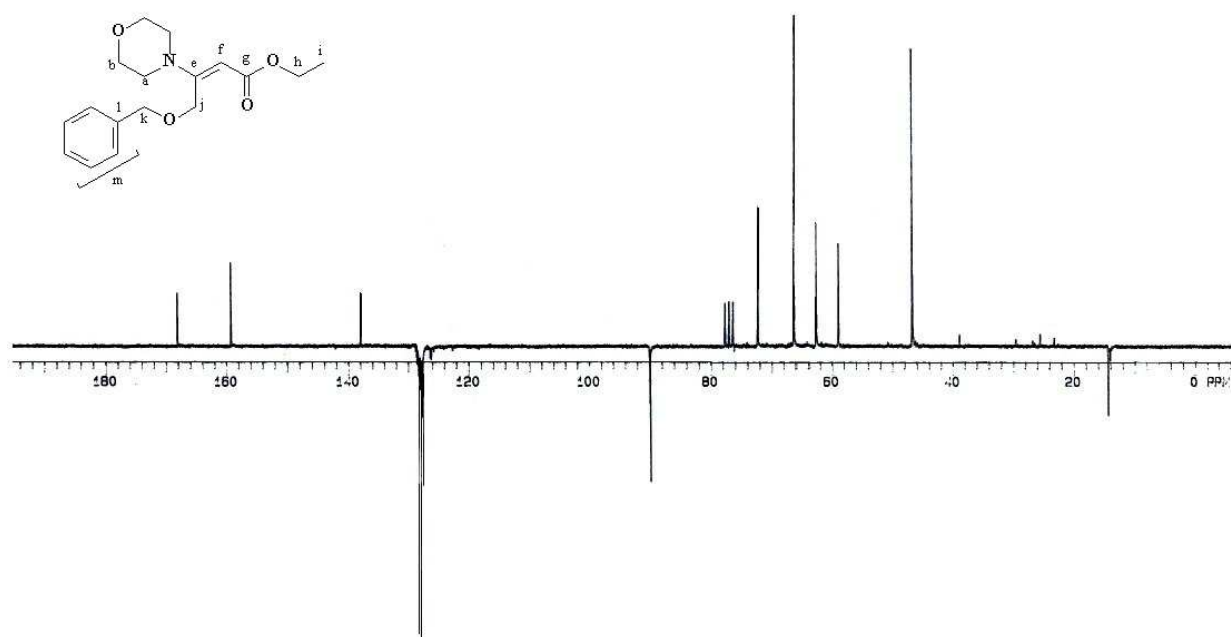
Espectro 14: RMN ¹H do composto **206b** em CDCl₃.



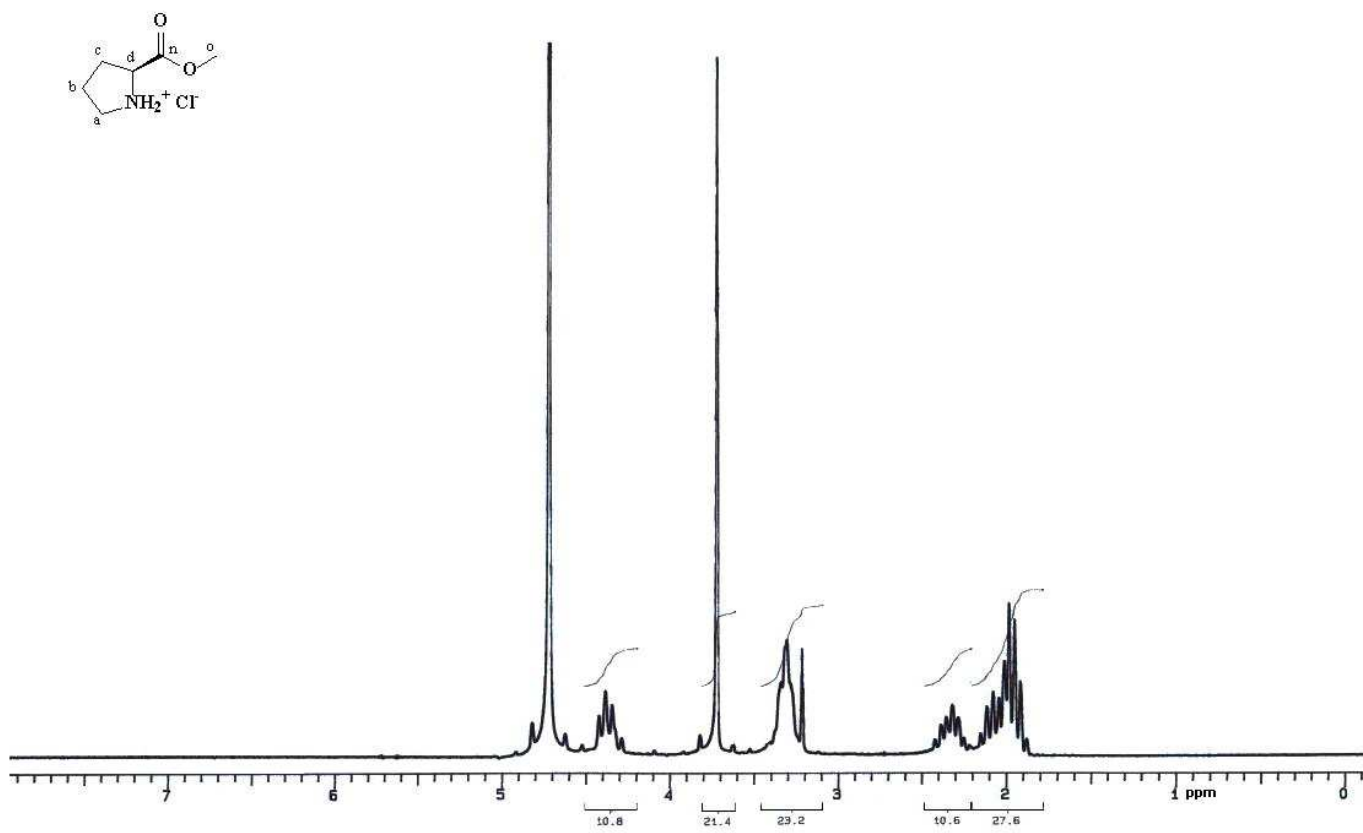
Espectro 15: APT do composto **206b** em CDCl_3 .



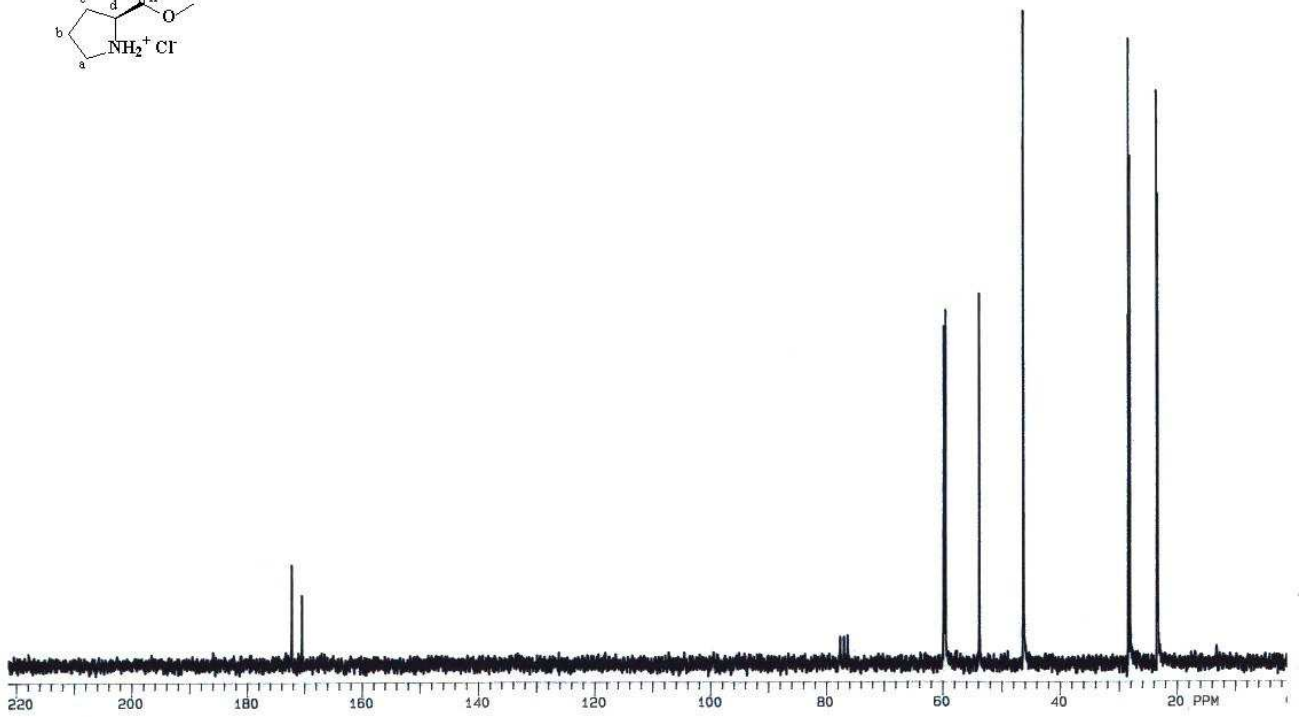
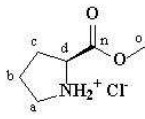
Espectro 16: RMN ^1H do composto **206c** em CDCl_3 .



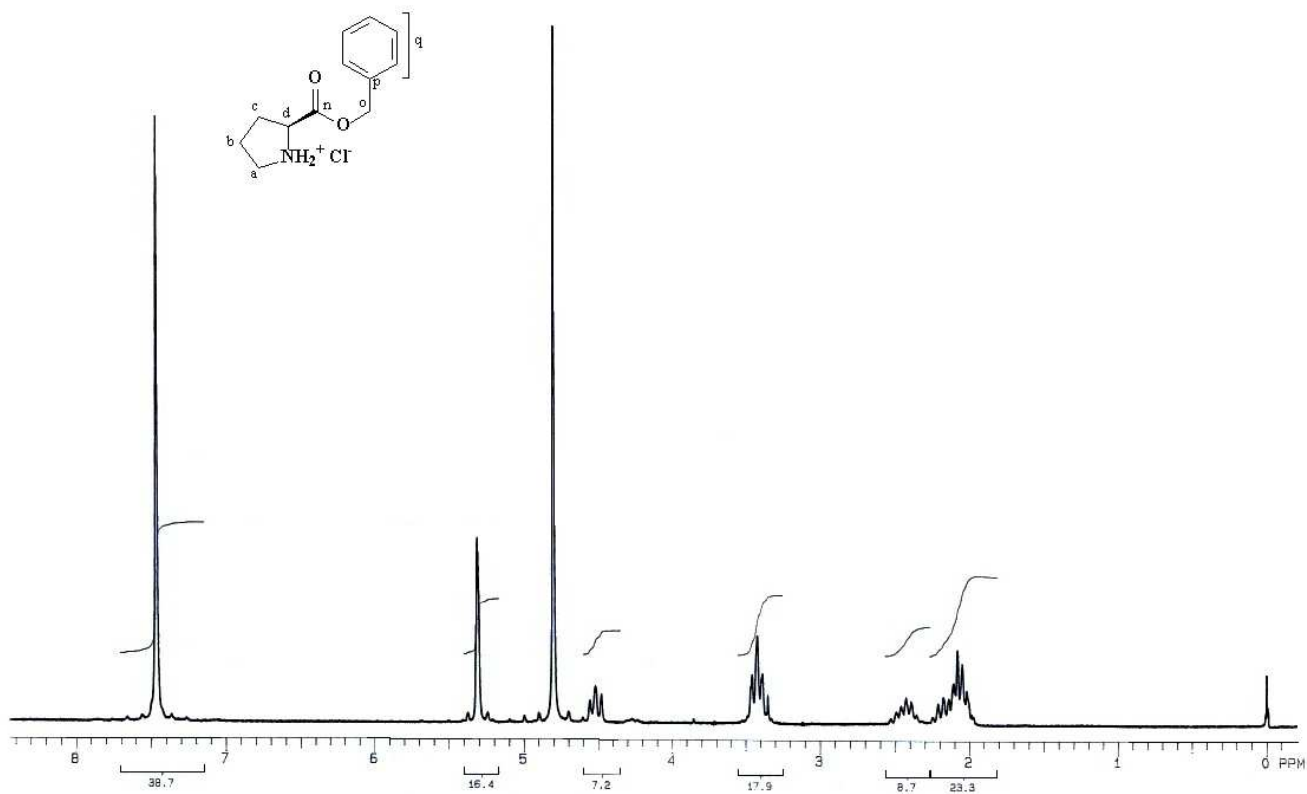
Espectro 17: APT do composto **206c** em CDCl₃



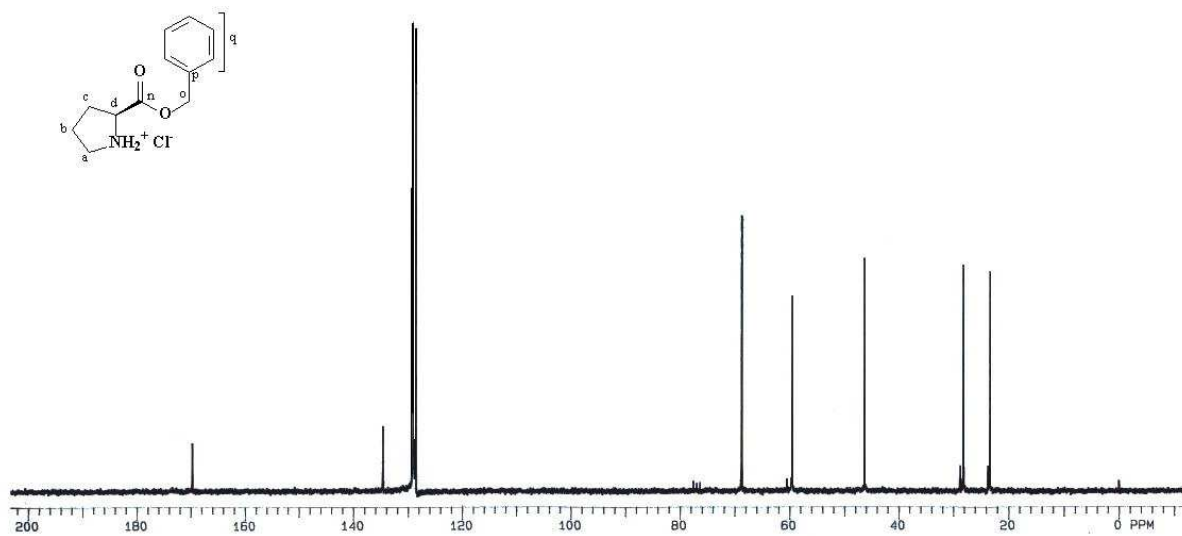
Espectro 18: RMN ¹H do composto **242a** em D₂O.



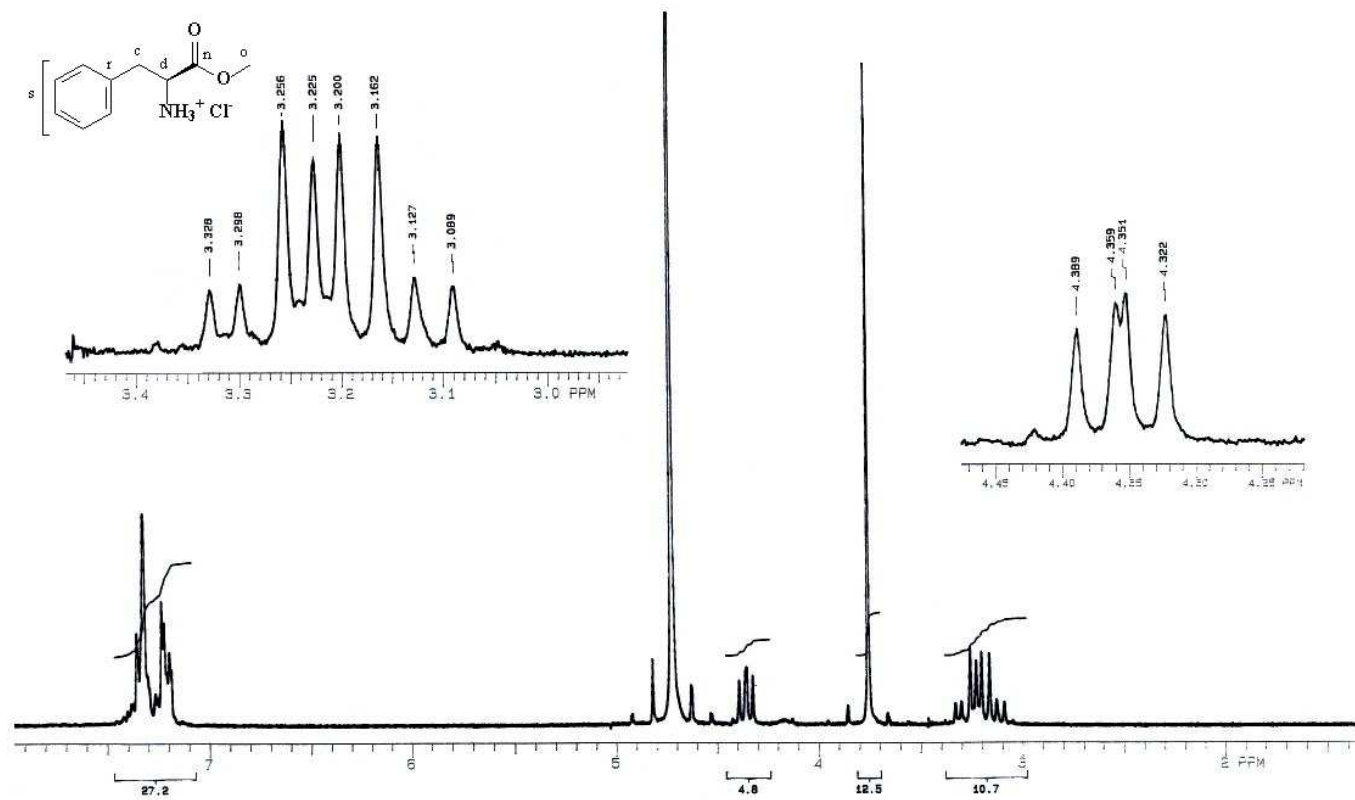
Espectro 19: RMN ^{13}C do composto **242a** em D_2O .



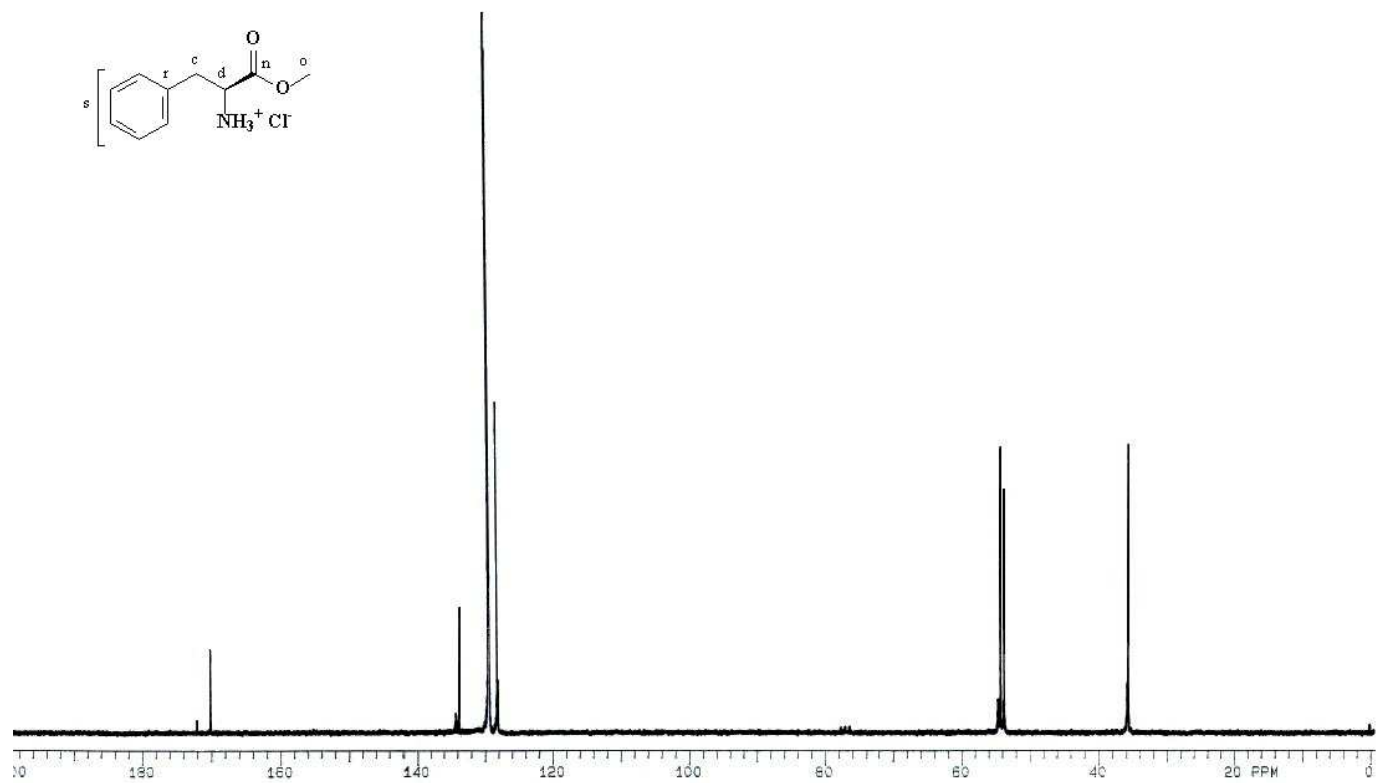
Espectro 20: RMN ^1H do composto **242b** em D_2O .



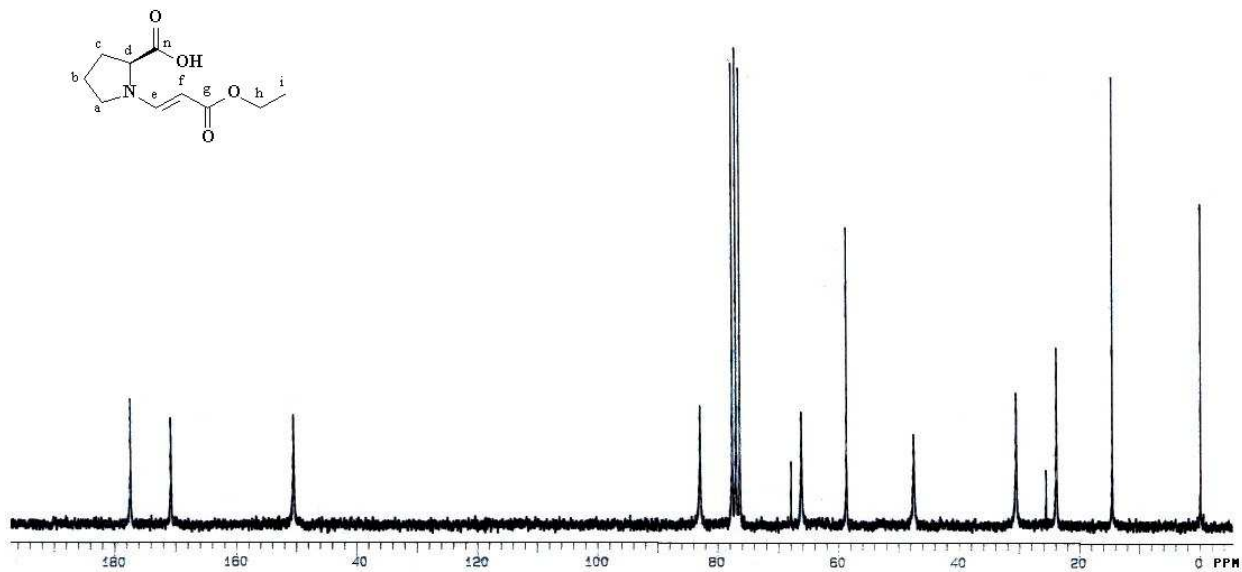
Espectro 21: RMN ^{13}C do composto **242b** em D_2O .



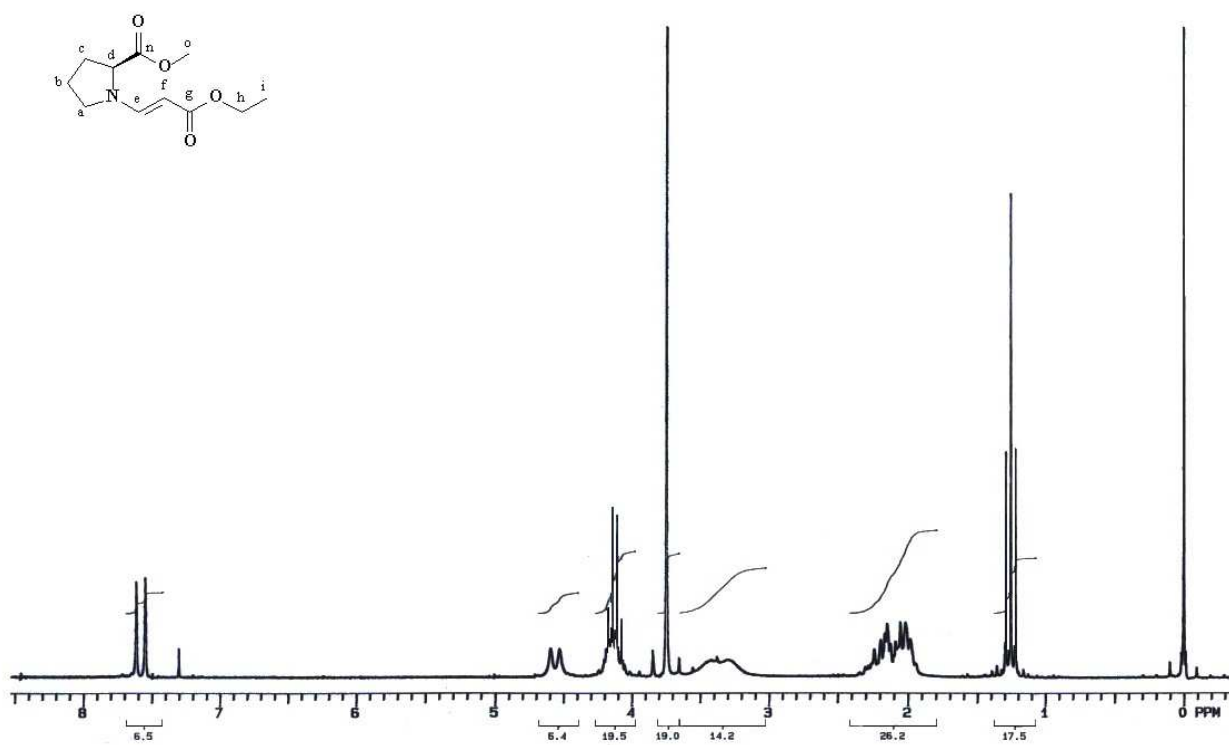
Espectro 22: RMN ^1H do composto **245b** em D_2O .



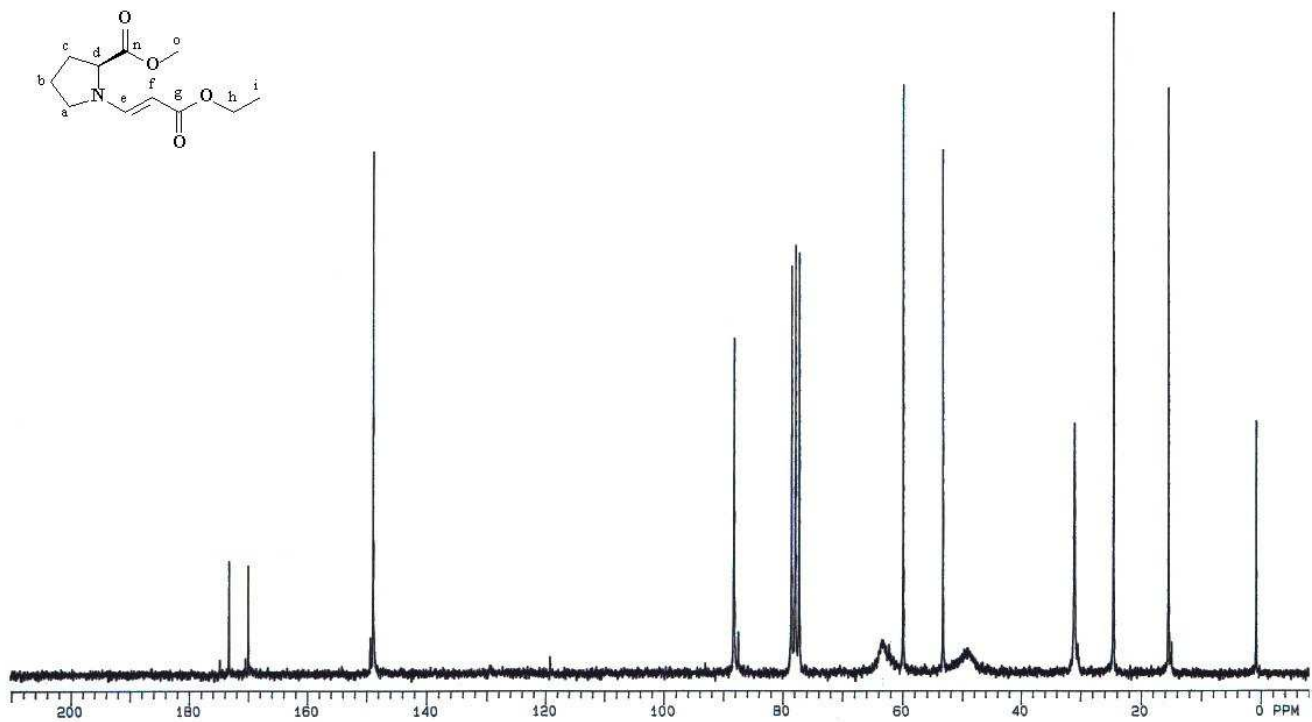
Espectro 23: RMN ^{13}C do composto **245b** em D_2O .



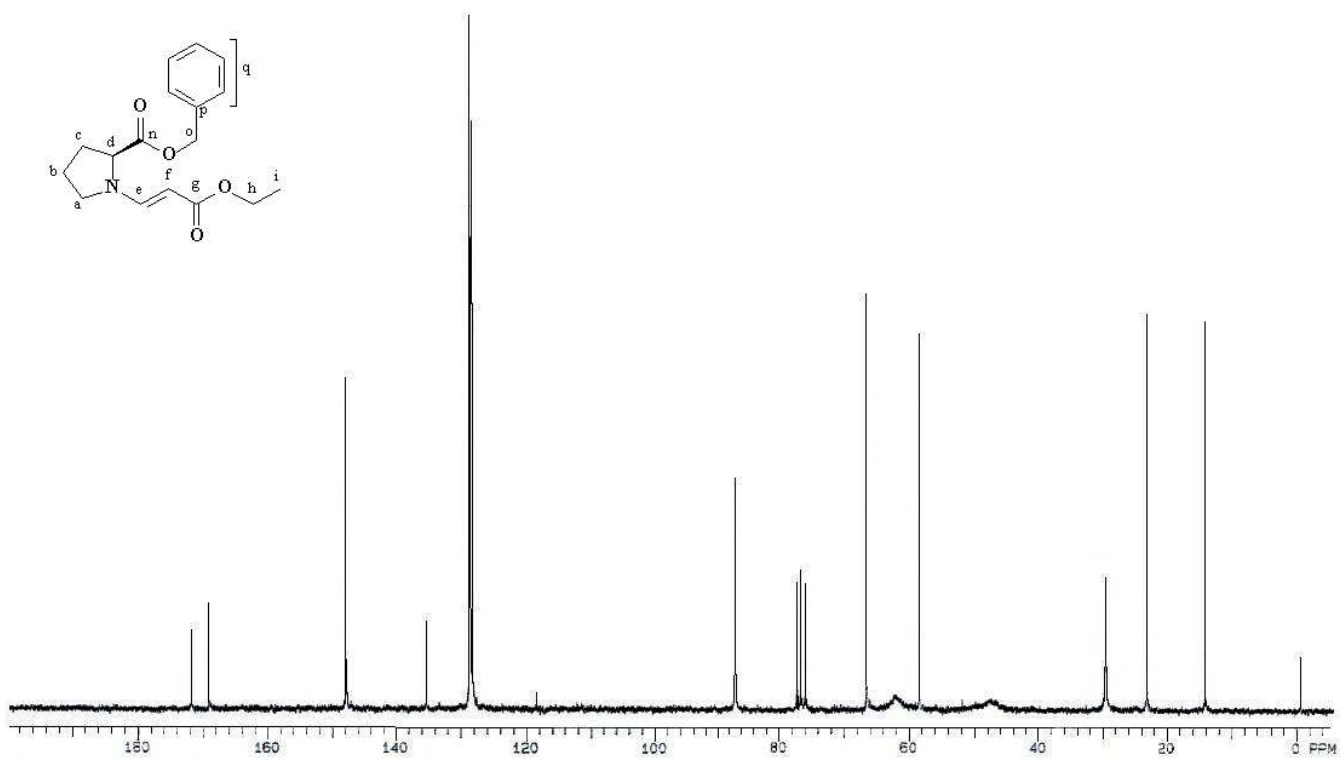
Espectro 24: RMN ^{13}C do composto **241** em CDCl_3 .



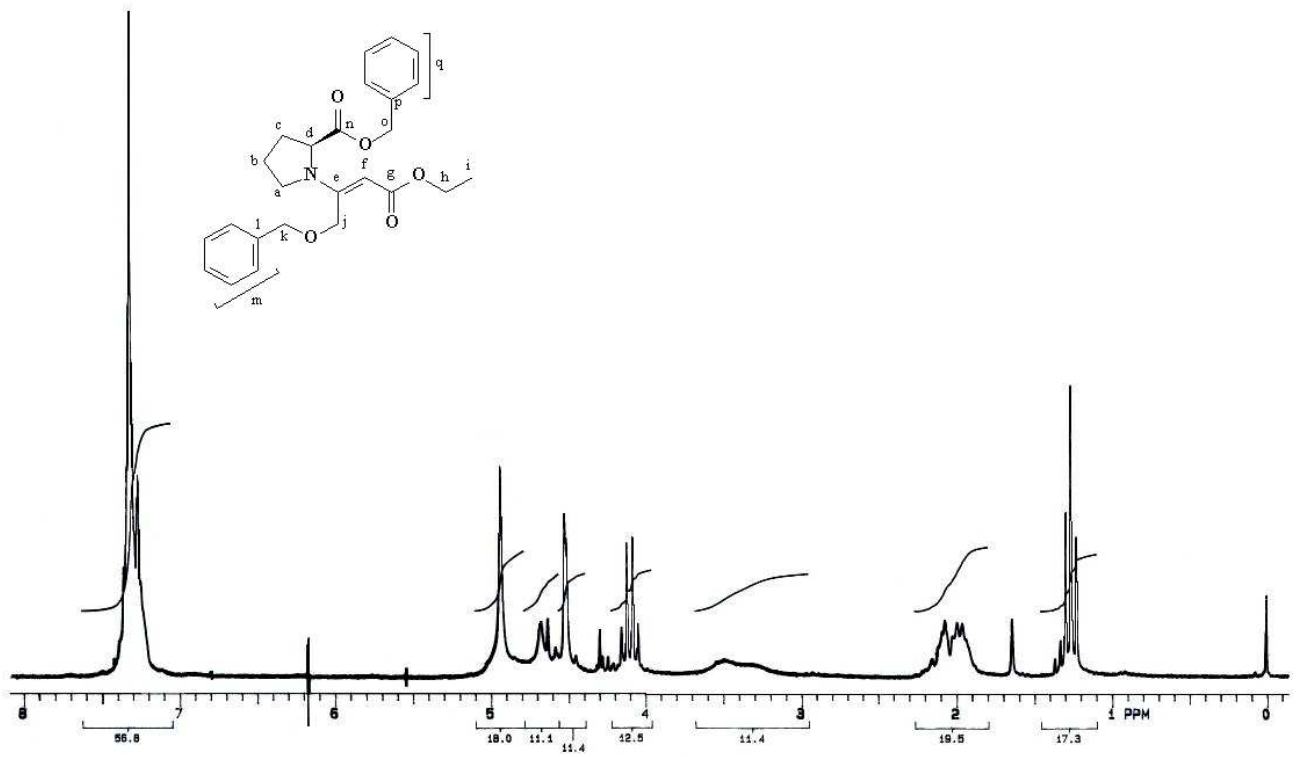
Espectro 25: RMN ^1H do composto **246a** em CDCl_3 .



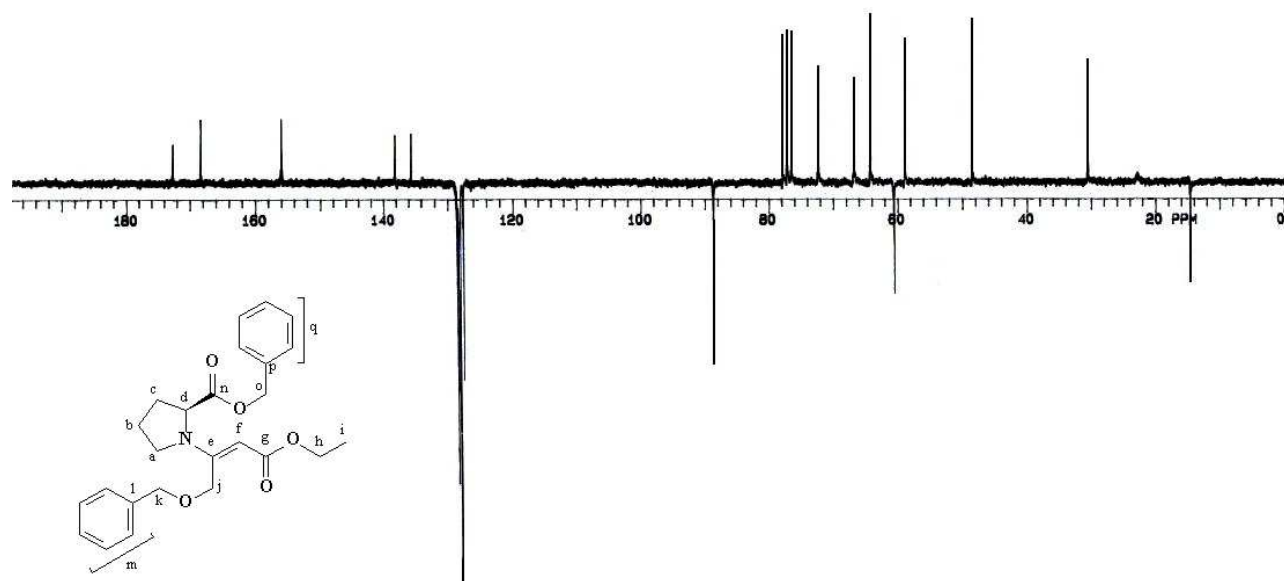
Espectro 26: RMN ¹³C do composto **246a** em CDCl₃.



Espectro 27: RMN ^{13}C do composto **246b** em CDCl_3 .



Espectro 28: RMN ^1H do composto **247b** em CDCl_3 .



Espectro 29: APT do composto **247b** em CDCl₃.

