

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GISELE DE CAMPOS PINTO

SÍNTESE DE ALCALÓIDES DE INTERESSE FARMACOLÓGICO

Porto Alegre, julho de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

GISELE DE CAMPOS PINTO

SÍNTESE DE ALCALÓIDES DE INTERESSE FARMACOLÓGICO

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira
Orientador

Dra. Michèle David
Co-orientadora

Porto Alegre, 2011

Agradecimentos

Peço perdão pelo inabalável clichê, mas faz-se essencial que em primeiro lugar eu agradeça aos meus pais e avós, que tanto zelaram sempre para que tudo em minha vida pudesse ocorrer da melhor forma possível. E sem os quais eu não estaria aqui hoje – em todos os aspectos.

Agradeço sinceramente a todo o pessoal do laboratório, em especial a meu caro orientador, Eduardo, que sempre foi paciente, compreensivo - e um gênio, e obviamente à minha chefinha, Nani, sem a qual este trabalho teria sido um grande pesar – sem tronco, é fato, mas sem espectros e com muita vidraria suja também.

Gostaria de citar, agradecendo eternamente, nome por nome de todos os meus valiosos amigos, aos quais devo, no mínimo, minha sanidade mental; contudo, por receio de ocultar alguma alcunha importante, prefiro abster-me da expressão escrita e, humildemente, suplicar que se mantenham pela eternidade sendo o que sempre foram: frações fundamentais de mim. Sem vocês, eu nada seria.

Agradeço, também sem citar nomes, a diversos professores que, de uma ou outra forma, tiveram o poder de modificar os rumos de minha vida, transmitindo-me o poder do conhecimento.

Ofereço, ainda, meu “merci beaucoup” à equipe do Laboratoire de Chimie Pharmaceutique da Université Rennes I, que me acolheu de braços abertos e sempre foi extremamente atenciosa, em especial les dames Michèle David, Myriam Le Roch e Tatiana Victoni, messieurs Jean Charles Corbel e Pierre van de Weghe.

Finalmente, agradeço ao Instituto de Química da UFRGS pela inesquecível oportunidade de participar do projeto em convênio com a universidade francesa e pelo financiamento para tal, e ao CNPQ pela bolsa de iniciação científica.

“Mistérios não são necessariamente milagres.”

Johann Wolfgang Von Goethe

O conteúdo deste trabalho foi gerado a partir de pesquisas realizadas entre julho de 2010 e junho de 2011. A primeira parte, que trata sobre a síntese de alcalóides hiacintacina, realizou-se no laboratório de Síntese de Produtos Naturais do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, entre julho e dezembro de 2010 e abril e junho/2011, sob a orientação do prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira. A segunda etapa, que estuda a síntese do alcalóide (+)-241 D, foi efetuada no Laboratoire de Chimie Pharmaceutique da Université Rennes I, na França, entre janeiro e março de 2011, sob a co-orientação da Dra. Michèle David.

RESUMO

As pesquisas contidas neste trabalho tiveram por objetivo estudar rotas sintéticas para a obtenção de alcalóides de interesse farmacológico a partir de aminoácidos, fontes bastante disponíveis e baratas de materiais de partida quirais.

A primeira parte do trabalho trata sobre a síntese dos iminoaçúcares conhecidos como alcalóides hiacintacina A_1 e A_2 . As primeiras etapas planejadas para tal síntese, de esterificação do aminoácido prolina, adição de Michael de alcino ativado e ciclização foram atingidas com sucesso. No momento, estudam-se formas de descarboxilação do produto obtido para alcançar os alcalóides de interesse.

A segunda parte teve por objetivo sintetizar o alcalóide (+)-241 D a partir do aminoácido *N*-protegido Boc-*D*-Ala-OH. A rota sintética, cuja etapa-chave foi uma ciclização catalisada por sal de ouro, foi concluída de forma bem-sucedida; contudo obteve-se seu enantiômero, o alcalóide (-)-241 D, evidenciando que o aminoácido de partida deve ser substituído. Rota idêntica, mas utilizando o aminoácido *L*-alanina protegido, está sendo investigada.

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
Bn	Benzila
Boc	<i>t</i> -butil carbamato
BZ	Benzoíla
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMDP	2,5-dideoxi-2,5-imino- <i>D</i> -manitol
DMF	Dimetilformamida
e.d.	Excesso diastereoisomérico
e.e.	Excesso enantiomérico
MOM	Metóximetil
RMN	Ressonância magnética nuclear
TFA	Ácido Trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TMP	Trimetilolpropano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 ACALÓIDES HIACINTACINA	11
1.2 ALCALÓIDE (+)-241 D	13
2. OBJETIVOS	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
3.1 SÍNTESE DAS HIACINTACINAS A ₁ E A ₂	16
3.2 SÍNTESE DO ALCALÓIDE (+)-241 D	19
4. CONCLUSÕES	25
5. PARTE EXPERIMENTAL	26
5.1. SÍNTESE DAS HIACINTACINAS A ₁ E A ₂	26
5.1.1. ESTERIFICAÇÃO DA L-PROLINA	26
5.1.2. PROTEÇÃO DO ÁLCOOL PROPARGÍLICO	27
5.1.3. ACILAÇÃO DO ÁLCOOL PROPARGÍLICO BENZILADO	28
5.1.4. ADIÇÃO DE MICHAEL DA PROLINA ESTERIFICADA(28) AO BENZILÓXI-2-BUTINOATO DE ETILA	29
5.1.5. ADIÇÃO DE MICHAEL DA PROLINA ESTERIFICADA AO PROPIOLATO DE ETILA	30
5.1.6. REDUÇÃO DO PROPIOLATO COM NaBH ₄	31
5.1.7. CICLIZAÇÃO DE DIECKMANN	32
5.1.8. α-OXIDAÇÃO DO ENOLÉSTER COM CeCl ₃ .7H ₂ O	33
5.2. SÍNTESE DO ALCALÓIDE (+)-241 D	35
5.2.1. HOMOLOGAÇÃO – REAÇÃO DE ARNDT-EISTERT	35
5.2.2. FORMAÇÃO DA β-AMINOINONA	37
5.2.3. CICLIZAÇÃO CATALISADA POR SAL DE OURO	38
5.2.4. HIDROGENAÇÃO DO PRODUTO CICLIZADO COM O USO DE H ₂ SOBRE Pd/C.....	39
5.2.5. REDUÇÃO DA CARBONILA COM NaBH ₄	40
5.2.6. DESPROTEÇÃO DO PRODUTO REDUZIDO	41
5.2.7. DESPROTEÇÃO DO PRODUTO CICLIZADO	42
5.2.8. REDUÇÃO POR H ₂ E Pd/C DO PRODUTO DESPROTEGIDO	43
6. REFERÊNCIAS	44
7. APÊNDICES	46

1. INTRODUÇÃO

Os alcalóides formam um grande grupo de substâncias de difícil definição devido às grandes diferenças estruturais entre elas. A definição mais aceita para esta classe de compostos é de Peletier, reconhecida no ano de 1983, que propõe que “alcalóide seria uma substância orgânica, de origem natural, cíclica, contendo um nitrogênio em estado de oxidação negativo e cuja distribuição é limitada entre os organismos vivos”. Justamente por suas diferenças, apresentam as mais diversas interações com os organismos vivos. Pode-se citar, por exemplo, desde a coniina, alcalóide com efeito venenoso letal - que teria sido o responsável pela morte do filósofo Sócrates - passando pela cocaína, conhecido estimulante do sistema nervoso central, até a escopolamina, substância utilizada amplamente na atualidade por seu grande potencial anticolinérgico.

Dentre os vários subgrupos de alcalóides, há destaque, por exemplo, para o iminoaçúcares, que são compostos que resultam da substituição do átomo de oxigênio endocíclico em carboidratos (açúcares) por um átomo de nitrogênio. Tendo em vista sua evidente analogia estrutural com os carboidratos, são capazes de ocupar seu lugar em certas reações enzimáticas, especialmente nas de hidrólise de ligações glicosídicas, catalisadas por glicosidases e glicotransferases, podendo servir como inibidores delas¹. Nas últimas décadas, diversos estudos sobre a utilização de inibidores de glicosidases vêm sendo realizados, e iminoaçúcares têm sido usados contra enfermidades de variados tipos, desde doenças ligadas aos lisossomas celulares até mesmo contra diabetes e alguns tipos de câncer, comprovando seu grande potencial terapêutico.

Os iminoaçúcares de ocorrência natural podem ser divididos em cinco classes principais, de acordo com sua estrutura química: pirrolidinas, como o DMDP (**1**), pirrolizidinas, como a alexina (**2**), indolizidinas, como a castanospermina (**3**), piperidinas, como a norijimicina (**4**) e nortropanos, como a calispegina A₃ (**5**) (Figura 1). Dentre estes grupos, tanto pirrolizidinas polihidroxiladas,² que normalmente podem ser extraídas de plantas, quanto alguns tipos de piperidinas extraídas de animais³ são produzidas na natureza em quantidades muito pequenas, além de serem de difícil purificação, fazendo com que suas preparações sintéticas sejam de grande interesse.

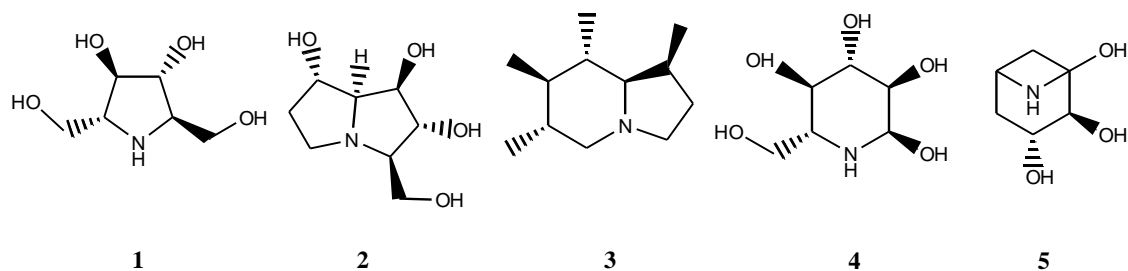


Figura 1: Representantes de origem natural das cinco principais classes de iminoaçúcares

1.1 Alcalóides Hiacintacina

Os alcalóides pirrolizidínicos polihidroxiados têm se mostrado compostos bastante interessantes, com destaque para os mais simples do grupo, as hiacintacinas A₁ (**6**) e A₂ (**7**) (Figura 2), que apresentam potencial para atividade biológica semelhante mesmo ao de moléculas mais funcionalizadas.

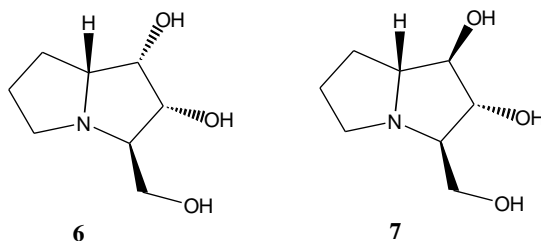
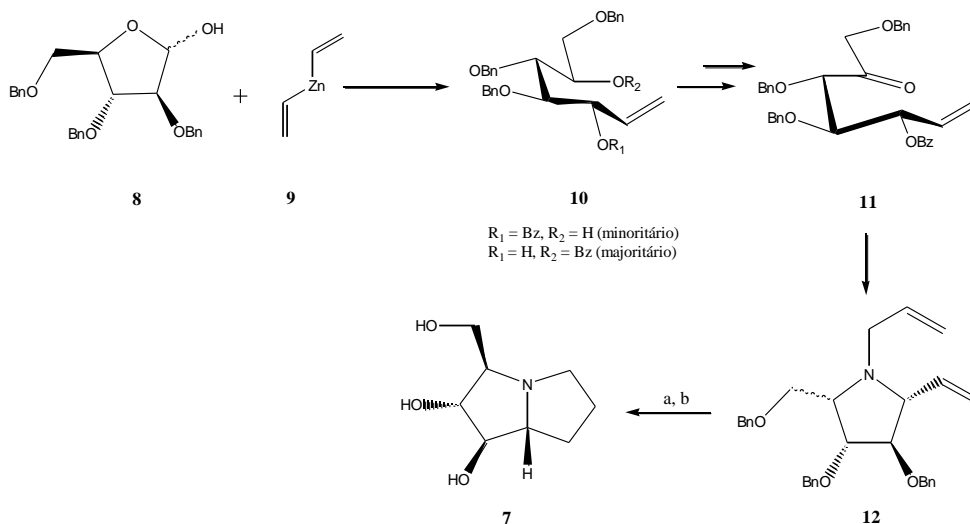


Figura 2: hiacintacinas A₁ (**6**) e A₂ (**7**).

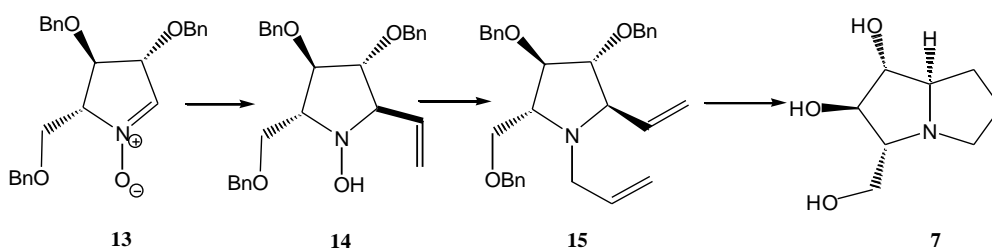
Ambos os compostos representados na Figura 2 são extraídos dos talos da espécie vegetal *Hyacinthoides non-scripta* ou dos bulbos da *Muscari armeniacum*, porém em baixíssimas quantidades em ambos os casos, trazendo a necessidade da criação de rotas sintéticas para obtenção de maiores quantidades. A primeira síntese de **7** foi publicada por Martin^{4;5} em 2001, partindo do carboidrato 2,3,5-tri-*O*-benzil-*D*-arabinofuranose (**8**), realizada em 6 etapas e resultando em um rendimento global de 11%. À arabinose protegida comercial é adicionado o divinilzinco (**9**), para formar o heptaniol **10** que, após etapas de benzoilação regioseletiva do grupo hidroxila, oxidação de Swern (formando **11**) e aminação, leva à olefina **12**, precursora da reação de metátese, a qual gera o anel pirrolidina na configuração desejada após desproteção (Esquema 1).



Reagentes: a) Catalisador de Grubbs / tolueno; b) $\text{H}_2/\text{Pd/C}/\text{MeOH}/\text{THF}/\text{HCl}$

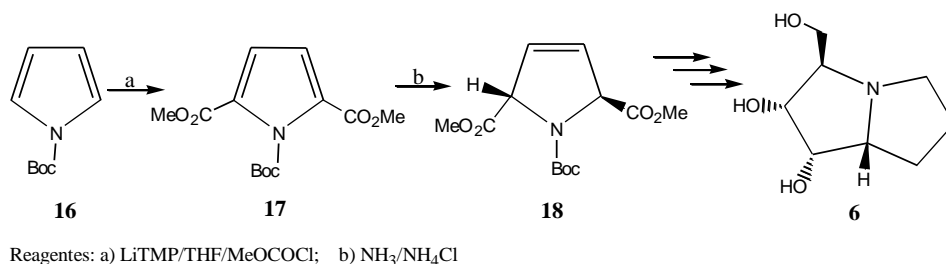
Esquema 1: Primeira síntese relatada para o alcalóide hiacintacina A_2 (**7**)

Delso e col.⁵ reportaram, recentemente, a síntese da hiacintacina A_2 (**7**) a partir da nitrona **13** (Esquema 2), a qual originou a hidroxilamina **14** após passar por uma adição nucleofílica de brometo de vinilmagnésio; a hidroxilamina **14** foi deoxigenada e sofreu uma *N*-alilação para, finalmente, passar por uma reação de fechamento de anel também por metátese, alcançando um rendimento global de 68% após cinco etapas.



Esquema 2: Síntese da hiacintacina A_2 (**7**) a partir de uma nitrona

Este composto ainda teve outras rotas sintéticas descritas, porém todas longas e com baixos rendimentos globais, utilizando carboidratos como materiais de partida. Em 2005 foram publicadas a primeira⁶ (enantiosseletiva) e segunda⁷ sínteses da hiacintacina A_1 (**6**), sendo esta última a primeira síntese de hiacintacinas não baseada em carboidratos como material de partida quiral, cujas etapas são mostradas no Esquema 3.



Esquema 3: primeira síntese de **6** não baseada em carboidratos

1.2 Alcalóide (+)-241 D

Na literatura, dezenas de alcalóides contendo anel piperidina têm sido descritos por suas propriedades farmacológicas, tais como a quinina (**19**), conhecido antimalárico, e a solenopsina (**20**), potente bactericida e hemolítico, representados na Figura 3 ao lado do alcalóide (+)-241 D (**21**). Este último, produzido naturalmente por anfíbios da espécie *Dendrobata pumilio*, foi descoberto ser um composto bastante eficiente na inibição não-competitiva da acetilcolina nos receptores nicotínicos sendo, portanto, potencial droga contra doenças relacionadas à acetilcolina. Também neste caso, as sínteses descritas têm se mostrado longas e com rendimentos globais passíveis de otimização, sendo interessante a elaboração de uma rota sintética mais eficiente.

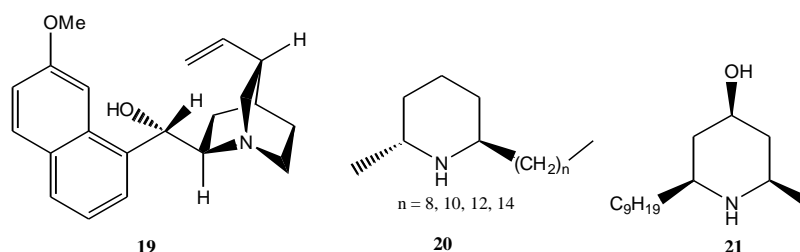
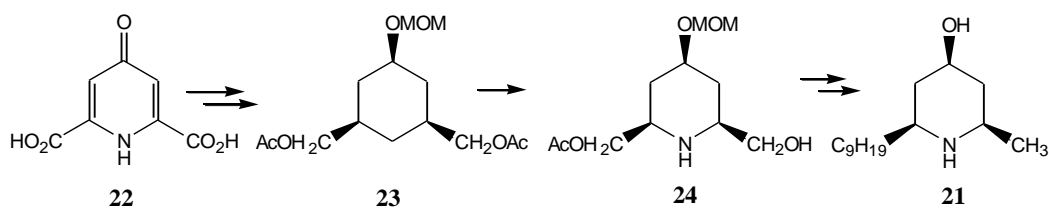


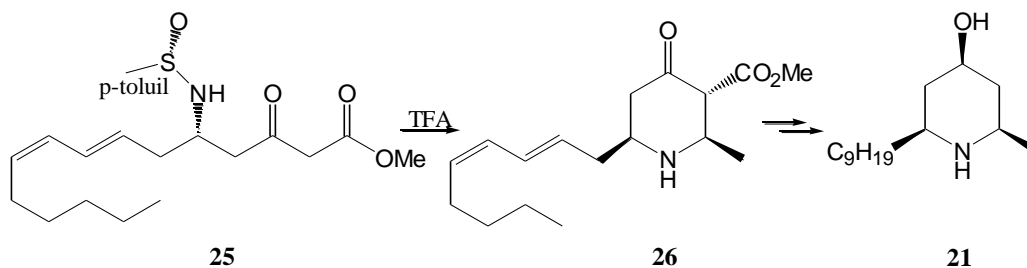
Figura 3: Compostos de interesse farmacológico contendo o anel piperidina

A primeira síntese assimétrica de **21** foi reportada por Chênevert em 1996,⁸ que partindo do ácido quelidâmico (**22**) e utilizando como etapa chave uma dessimetriação (resolução) enzimática obteve o composto de interesse em 15 etapas, com rendimento global de 14% (Esquema 4).



Esquema 4: primeira síntese assimétrica relatada de **21**

Alternativamente, em 2001, Davies e col.⁹ relataram a preparação do composto em questão **21**, baseada na utilização da *N*-sulfinilamina **25** que, na presença de ácido trifluoroacético conduz, exclusivamente, à piperidina **26** na configuração *cis* e, posteriormente, ao alcalóide (+)-241 D (**21**) (Esquema 5).

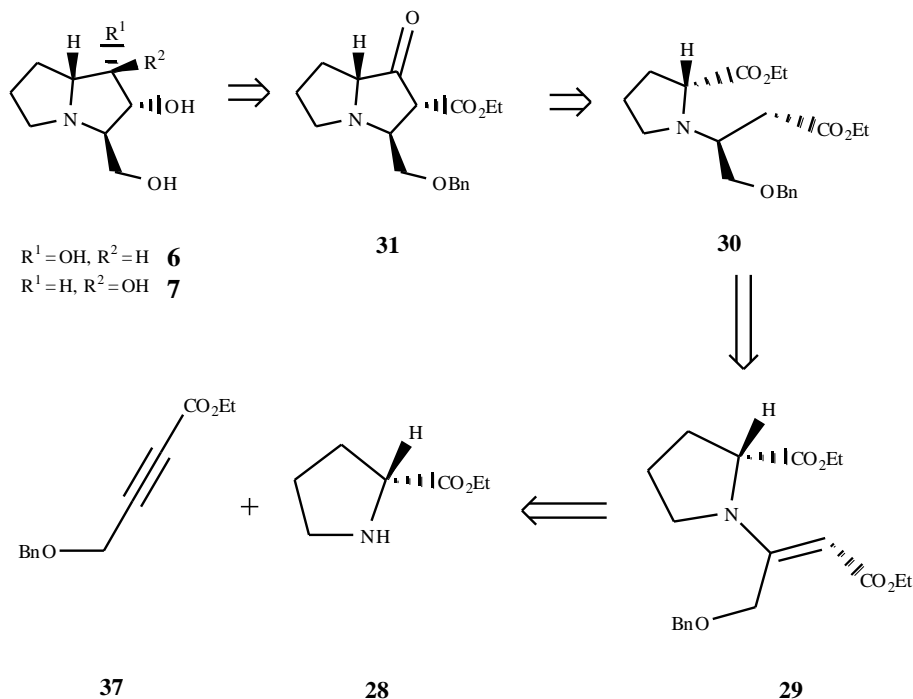


Esquema 5: síntese do alcalóide (+)-241 D (**21**) pelo método de Davies

2. OBJETIVOS

A proposta deste trabalho foi realizar a síntese de compostos naturais com potencial utilização terapêutica partindo de aminoácidos, devido a sua fácil obtenção e disponibilidade de acesso, além de servirem como materiais de partida quirais de baixo custo.

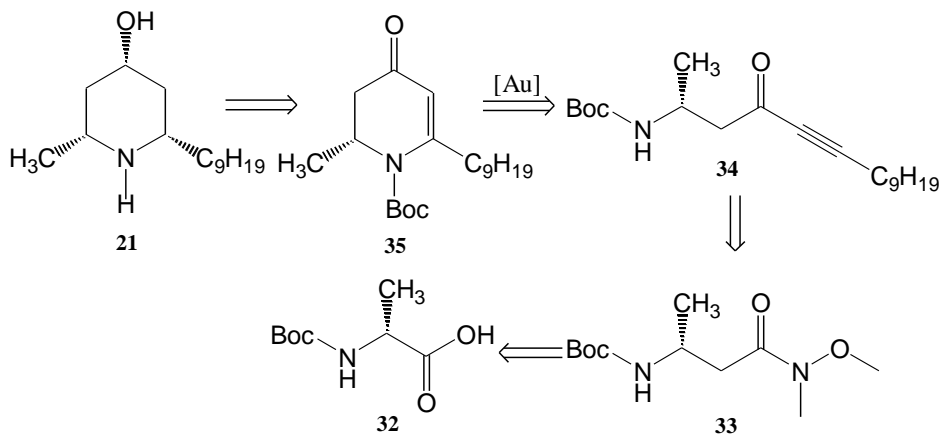
A primeira proposta foi sintetizar as hiacintacinas A₁ (**6**) e A₂ (**7**) a partir do aminoácido *L*-prolina esterificado (**28**), realizando uma adição de Michael deste composto esterificado a um inoato **37** e posterior ciclização de Dieckmann, finalizando com reações de modificação de grupo funcional, conforme exibido na estratégia do Esquema 6.



Esquema 6: Estratégia retró sintética para as hiacintacinas A₁ (**6**) e A₂ (**7**)

Ainda objetivou-se sintetizar o composto (2*S*,4*R*,6*R*)-2-metil-6-nonilpiperidin-4-ol (**21**), também conhecido como alcalóide (+)-241 D, a partir do aminoácido protegido comercial Boc-*D*-alanina (**32**), em função de uma colaboração internacional entre a UFRGS e a Université Rennes 1 (França).

Partindo de (**32**), pretendeu-se chegar ao composto desejado através de etapas de homologação, obtendo-se a amida de Weinreb **33**; posteriormente, a formação da β-aminoína **34**, com a adição de alcino terminal e, finalmente, uma ciclização catalisada por sais de ouro, seguida de reações de redução e desproteção, conforme exposto no Esquema 7.



Esquema 7: Estratégia retró sintética para o alcalóide (+)-241 D (**21**)

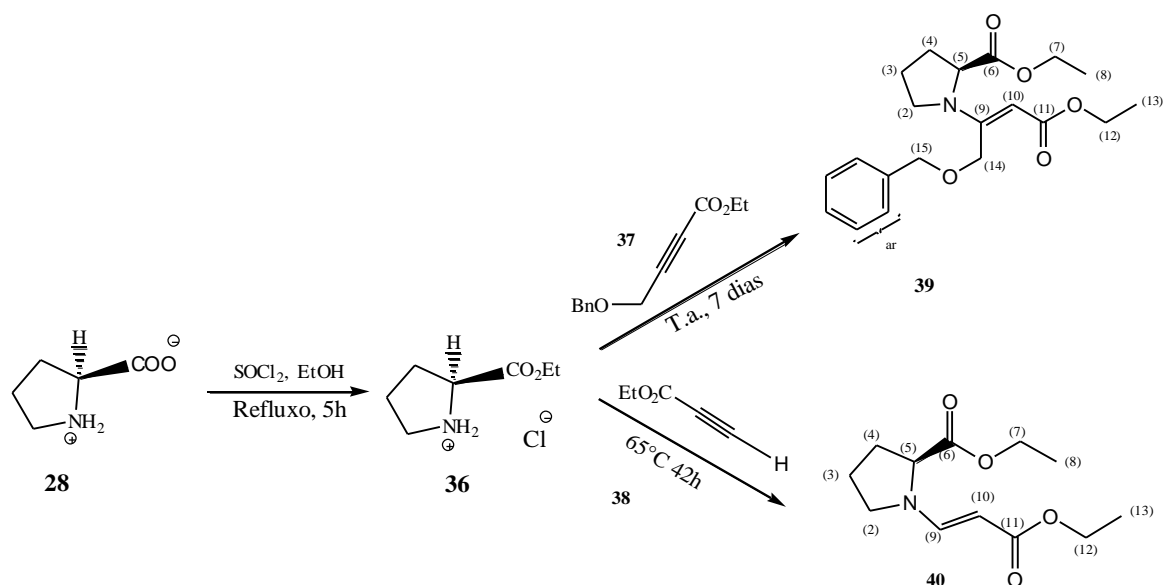
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese das Hiacintacinas A₁ e A₂

Utilizando-se de métodos desenvolvidos anteriormente por nosso grupo de pesquisas^{10,11}, obteve-se em duas etapas os enaminoésteres **39** e **40**, através do propiolato de etila (**38**) e do álcool propargílico protegido e acetilado **37**, respectivamente, resultando nas estruturas expostas no Esquema 8. A rota com o propiolato de etila foi feita como modelo, tendo em vista tratar-se de um produto comercial e mais simples, em contraponto ao inoato protegido **37**, que deve ser sintetizado.

Na primeira etapa, realiza-se a esterificação da *L*-prolina (**28**) utilizando-se cloreto de tionila (SOCl₂), como gerador do cloreto de ácido, para o posterior ataque pelo etanol. A segunda etapa consiste em uma adição de Michael, na qual o papel de acceptor de Michael cabe ao alcino, protegido **37**, ou não, **38**, enquanto a diisopropiletilamina (DIPEA) realiza o papel de base para a formação do nucleófilo. Diferentemente do esperado, que seria o produto ciclizado proveniente de uma reação tandem, são obtidos os compostos enamino-carbônicos **39** e **40**. Contudo, a adição de Michael mostra-se um processo adequado neste caso, pois os produtos obtidos apresentam estereoquímica exclusivamente *E* e contendo todos os carbonos existentes no esqueleto das hiacintacinas.

No espectro de RMN ¹H de **40**, nota-se um multipeto entre 1,18 e 1,45 ppm equivalente aos seis hidrogênios H8 e H13 e outro multipeto referente aos quatro hidrogênios H7 e H12. São visíveis também dois dubletos, um em 4,57 ppm (H10) e outro em 7,61 ppm (H9) relativos aos dois hidrogênios da dupla ligação.



Esquema 8: Obtenção de enaminoésteres **39** e **40** pela adição de Michael do cloridrato de prolinato de etila, ao propiolato de etila e ao álcool propargílico protegido, respectivamente.

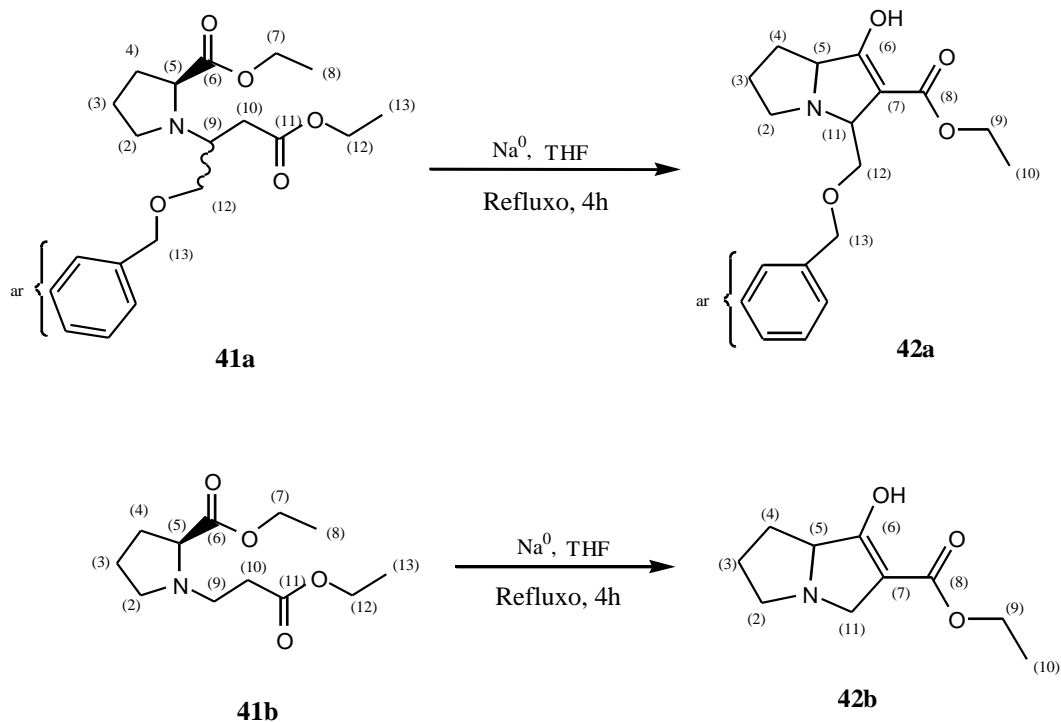
Ainda analisando o composto **40**, o espectro de RMN ^{13}C exibe dois picos em 59,1 e 61,5 ppm, sinais dos carbonos C12 e C7, respectivamente, um sinal em 87,3 ppm (C10) e outro em 148,2 ppm (C9). Os carbonos carbonílicos C6 e C11 encontram-se, respectivamente, em 172,2 ppm e 169,3 ppm.

No RMN ^1H do produto **39**, além de modificação nos deslocamentos químicos de diversos sinais, são observados um multiplete de 7,4 a 7,2 ppm, dos hidrogênios aromáticos H_{ar} , sinal de dois hidrogênios em 4,90 ppm para H_{15} e ainda outro multiplete entre 4,47 e 4,63 ppm relativo a H_{14} .

Existe a necessidade de realizar a redução da dupla olefínica nos materiais enamino-carbônicos visando criar um sítio saturado apto para gerar enolatos. Portanto, o passo seguinte foi uma redução através do uso triacetóxi-borohidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), gerado *in situ* pela reação entre borohidreto de sódio e ácido acético. Trata-se de um agente redutor mais seletivo do que NaBH_4 – específico para enaminas - evitando-se a reação com os grupos carbonila. Esta reação trouxe rendimento de 75% e *e.d.* de 3:1 do composto **41a**, estimado por RMN ^{13}C .

Para promover a formação do biciclo desejado, efetuou-se uma reação de condensação de Dieckmann, na qual foi utilizado sódio metálico como base, gerando **42**, um óleo viscoso marrom com rendimento de 65%. Apesar de não ocorrer da forma clássica – propõe-se que esta reação ocorra por um mecanismo radicalar – ela passa por um enolato, por esta razão pode ser considerada como reação de Dieckmann. Percebe-se que a acidificação do meio no

término da reação é de extrema importância para a completa extração do produto, que só ocorre em pH = 1, indicando que o enoléster obtido não apresenta estabilidade em pH básico. A forma ceto do equilíbrio ceto-enol não foi isolada.



Esquema 9: Formação dos biciclos **42a** e **42b** através de ciclização de Dieckmann com sódio metálico.

No espectro de RMN ¹H para o biciclo **42a** observa-se que o sinal do hidrogênio H5 desloca-se para 3,9-3,6 ppm, mesma região na qual é encontrado H12. O tripleto referente a H10 no material de partida desaparece, sugerindo a formação de dupla ligação em C7 dos produtos. No espectro de RMN ¹³C, C8 é visto em 165,1 ppm, mais blindado do que no material de partida por influência da ligação dupla vicinal.

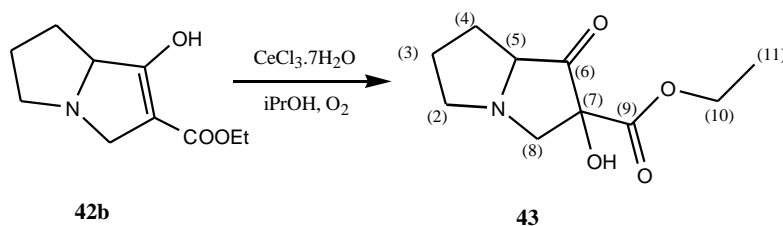
Para o produto **42b**, o RMN ¹H apresenta H5 bastante mais desblindado devido à ausência do grupo protetor em H11, em 5,05 ppm e os hidrogênios α-nitrogênio H11 e H2 entre 3,92 e 3,82 ppm.

Devido à estabilização trazida aos compostos pela formação dos enóis-ésteres em **42a-b**, surgem grandes dificuldades para a continuidade da rota sintética proposta. Foram realizadas diversas tentativas de redução do enoléster, com sistemas que requeriam a forma ceto, como NaBH₄, NaBH₄/I₂, LiAlH₄ e NaBH(OAc)₃, sem obter, contudo, o material reduzido.

Decidiu-se, então, tentar uma nova rota a partir desta etapa, utilizando agora um sistema destinado à forma enol, na qual após uma α-oxidação do enoléster em **42a** utilizando

CeCl₃.7H₂O e isopropanol, seria possível efetuar uma descarboxilação, alcançando os produtos finais desejados.

A reação de oxidação de **42b** com cloreto de cério (Esquema 10) mostrou-se uma opção a ser explorada, levando ao produto esperado **43** através de procedimentos simples. No entanto, ainda se fazem necessárias algumas otimizações para melhorar o rendimento do processo que, após purificação, levou a 45% do composto oxidado.



Esquema 10: reação de α -oxidação pelo uso de cloreto de cério heptahidratado

No espectro de RMN ¹H do composto **43** notam-se picos bastante alargados, devido as suas interações intramoleculares, como ligações de hidrogênio. Contudo, é possível concluir com base no material de partida que o multiplete de H11 encontra-se na região entre 1,10 e 1,55 ppm, H3 e H4 entre 1,77 e 2,60 ppm, H10 desblindado pelo oxigênio em 4,25 ppm e H5 em 5,12 ppm.

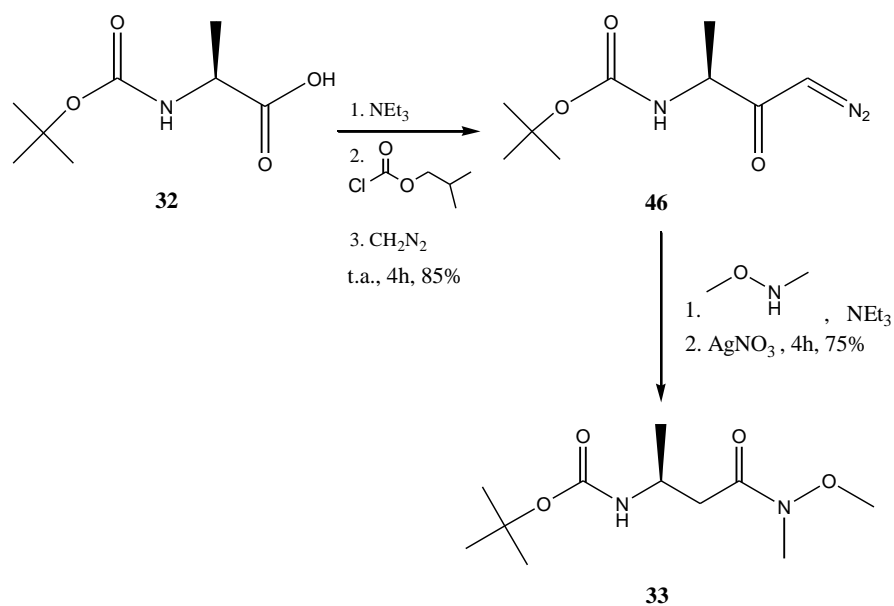
Seu espectro de RMN ¹³C (APT), no entanto, é bastante claro, exibindo os carbonos carbonílicos em sua região característica, C9 em 165,2 ppm e C6 em 201,0 ppm, C7 em 94,2 ppm e C5 em 68,9 ppm. Os carbonos α -nitrogênio em 55,8 ppm (C2) e 57,1 ppm (C8).

O próximo passo foi a tentativa de saponificação de **43** após formação de ácido carboxílico. Utilizou-se NaOH e etanol para transformar o grupamento éster em ácido carboxílico e, após acidificação, o material obtido foi colocado sob refluxo com acetona. Tal procedimento gerou uma mistura complexa de compostos, sem resultar na descarboxilação do material de partida.

3.2 Síntese do Alcalóide (+)-241 D

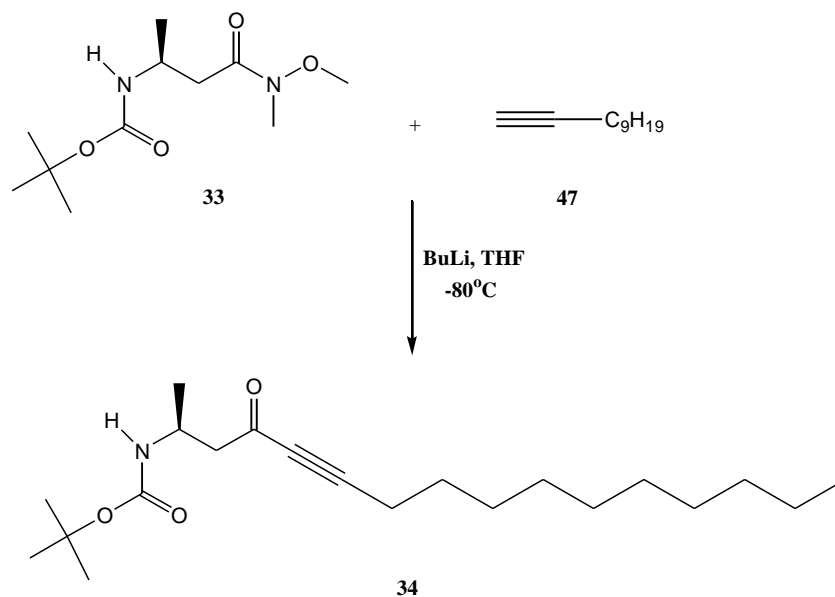
Baseando-se em estudos realizados anteriormente¹² para a obtenção de piperidinas dissustituídas, iniciou-se a síntese por uma reação de Arndt-Eistert, a qual resultou, em duas etapas, na amida de Weinreb **33** (Esquema 11) a partir do aminoácido Boc-*D*-alanina (**32**) com bom rendimento (62%). Na primeira etapa é gerada a α -diazometilcetona **46**, utilizando-

se para tanto diazometano e cloroformiato de iso-butila. O uso do cloroformiato deve-se ao fato de que o clássico cloreto de tionila, ao transformar um ácido carboxílico no cloreto de ácido correspondente, libera HCl, que facilmente faria com que o protetor Boc fosse removido. A segunda etapa consistiu em um rearranjo de Wolff através do uso de *N,O*-dimetilhidroxilamina e nitrato de prata, resultando na homologação do aminoácido de partida.



Esquema 11: Formação de amida de Weinreb **33** a partir do aminoácido *D*-alanina *N*-protegido **32** com o grupamento Boc.

Prosseguiu-se a síntese realizando uma etapa de adição de undec-1-ino (**47**), conforme mostra o Esquema 12, cuja ligação tripla será essencial para a posterior ciclização e cuja longa cadeia alifática resultará em um dos substituintes no anel piperidina. Foi utilizado excesso de butill-lítio e de alcino para aumentar o rendimento, sendo que é conhecido que não há possibilidade adição de mais de um equivalente de alcino a uma amida de Weinreb.



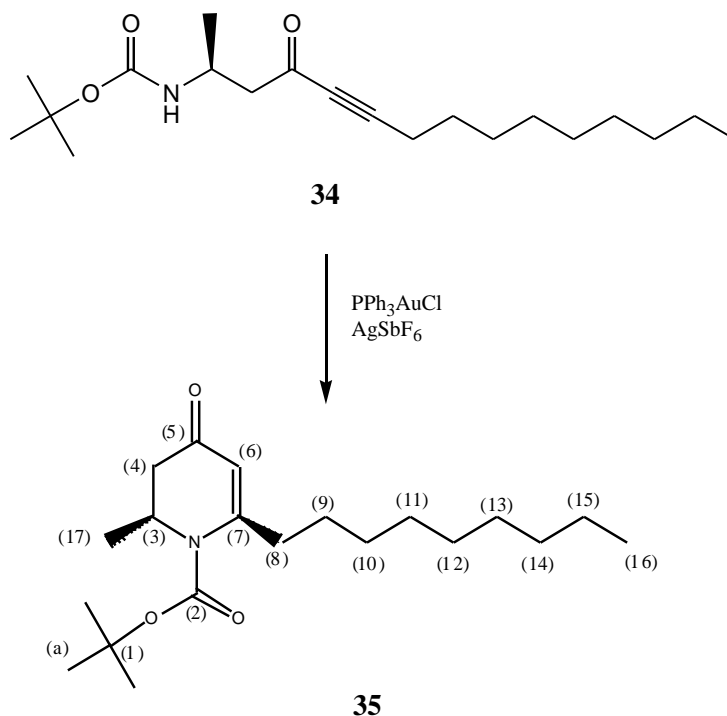
Esquema 12: formação da β -aminoína **34** partindo da amida de Weinreb **33**

Cobre, prata e ouro são metais que exibem características químicas diferentes de grande parte dos demais metais, em parte devido a sua configuração eletrônica d e a viabilidade de interação de seus orbitais f . Por esta razão, eles são amplamente utilizados em síntese orgânica, considerando sua atuação como ácido de Lewis ao interagir com ligações σ e π – por exemplo, a afinidade de seus sais com triplas ligações $\text{C}\equiv\text{C}$ torna seu uso em ciclizações uma abordagem interessante¹³.

O ouro é um metal de transição que demonstra alta afinidade eletrofílica por alcinos, arenos, alenos e até alcenos, e pode também atuar simultaneamente como ácido de Lewis para a ativação de eletrófilos¹⁴. Considerando que reações catalisadas por ouro geralmente ocorrem em condições brandas e, dependendo do caso, podem ser realizadas até em presença de água, aproximações estereocontroladas para heterociclos de piperidonas e piperidinas via catálise com ouro têm sido bastante investigadas.

Tendo em vista que trabalhos realizados anteriormente¹² mostram que a ciclização de β -aminoínas catalisada apenas por sais de ouro não leva ao produto esperado, a etapa de ciclização foi efetuada com o auxílio de um sal de prata, cujo papel é ativar o átomo de ouro através da reação com seu contra-íon cloreto.

A ciclização foi, então, realizada utilizando 5 mol% de PPh_3AuCl e concentração idêntica de AgSbF_6 , utilizando 1,2-dicloroetano como solvente. Após 1 hora de reação, obteve-se 100% de conversão e o material ciclizado foi obtido com um rendimento de 82%.

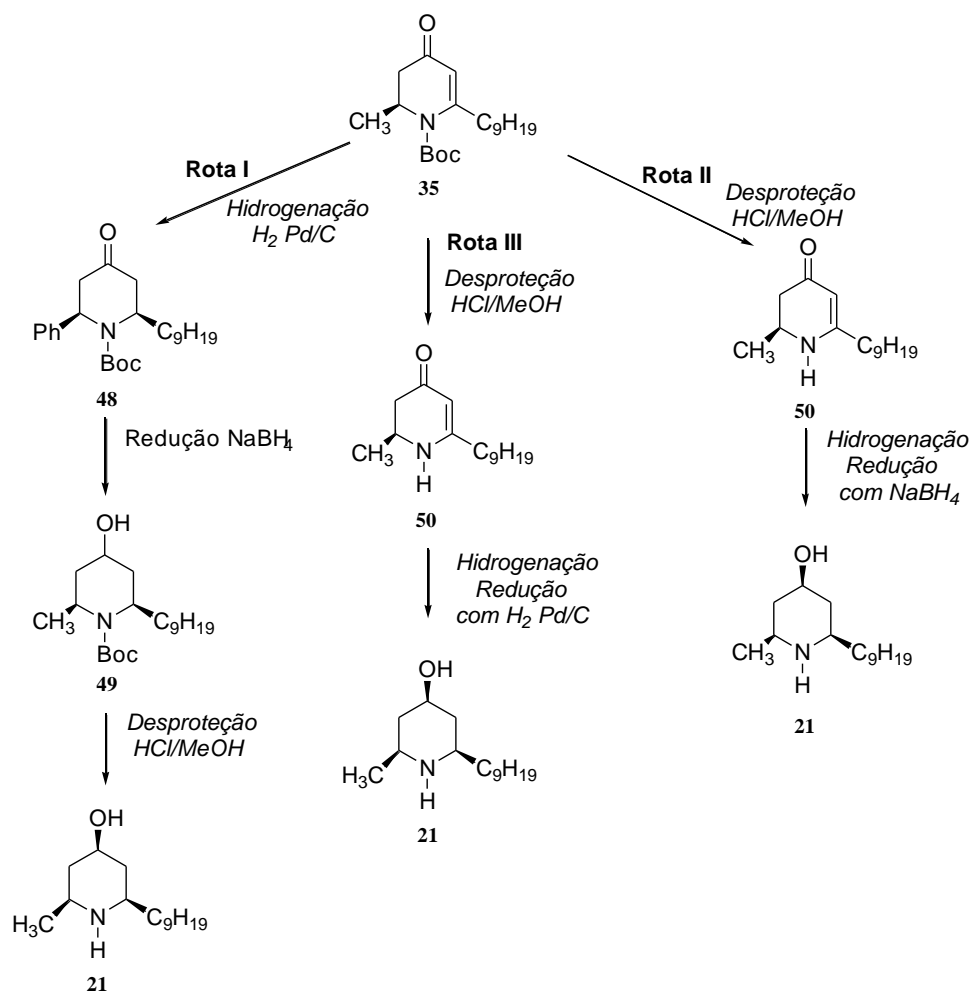


Esquema 13: Ciclização catalisada por sal de ouro

No espectro de RMN ^{13}C do produto **35** pode-se visualizar um pico em 42,7 ppm referente ao sinal do carbono terciário C3 e, em 52,1 ppm, um pico relativo a C4. Em 110,9 ppm encontra-se sinal referente ao carbono C6 atacado pelo nitrogênio para ciclização e, em 158,7 ppm o carbono vicinal C7. Em campo bastante baixo, a 193,8 ppm, enxerga-se o pico do carbono carbonílico C5.

O espectro de RMN ^1H apresenta multipletos cuja integração mostra 26 hidrogênios, entre 1,24 e 1,54 ppm, referente aos nove hidrogênios do grupo protetor Boc, aos quatorze hidrogênios dos carbonos C9 até C15 da longa cadeia alifática lateral e três hidrogênios da metila em H17; entre 2,19 e 2,31 ppm, encontram-se picos de dois hidrogênios, H4a e H7, que formam sistema AB, encontrando-se H4b como um duplo dubleto entre 2,78 e 2,86 ppm. H6 da ligação dupla apresenta um singlete em 5,37 ppm.

A partir deste ponto, foram executadas 3 diferentes rotas, conforme mostrado no Esquema 14.



Esquema 14: Três rotas sintéticas testadas após a ciclização de **34**.

A primeira delas seguiu realizando a hidrogenação da dupla ligação olefínica de **35** com o sistema H_2 e Pd/C e, posteriormente, a redução da carbonila de **48** empregando-se borohidreto de sódio e, finalmente, a desproteção do nitrogênio através de HCl/MeOH. O resultado foi uma mistura de um óleo incolor e um sólido branco separáveis por agitação em pentano, no qual apenas o óleo, o produto hidrogenado e reduzido **49**, mostrou-se solúvel. Este produto foi, então, desprotegido, resultando no sólido branco **21** (Figura 4), cujo rendimento bruto foi de 70%.

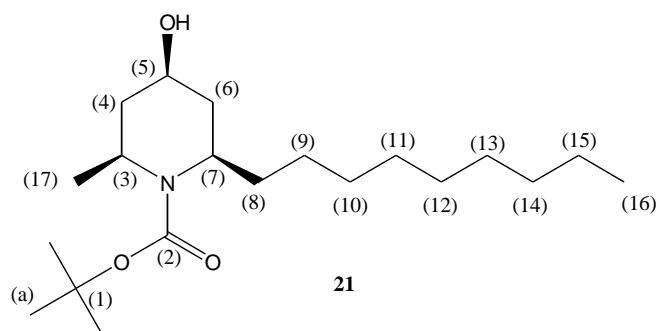


Figura 4: Estrutura do composto ciclizado e hidrogenado **21**

O espectro de RMN ^1H mostra um tripleto ($J= 6\text{Hz}$) em 0,88 ppm, referente aos três hidrogênios H15 e, entre 0,97 e 1,05 ppm, multipletos para dois hidrogênios, relativos a H3 e H5, assim como um dubleto representando os três H16 em 1,13 ppm ($J= 6\text{Hz}$). De 1,26 até 1,43 ppm é visto um multipletos para dezesseis hidrogênios, de H7-H14, e um singletos alargado com centro em 1,62 ppm, sinal para dois hidrogênios (OH e NH). Entre 1,92 a 2,05 ppm, sinal referente a dois hidrogênios, H3 e H5. H6 podem ser vistos como dois multipletos em 2,52 – 2,57 ppm e 2,65 – 2,74 ppm. Entre 3,61 e 3,71 ppm, multipletos referente a H4. A atribuição dos sinais está de acordo com dados da literatura³, comprovando que o alcalóide 241 D (**21**) foi obtido.

Na segunda rota, houve a tentativa de realizar a desproteção do nitrogênio de **35** e após executar ambas as reduções utilizando NaBH_4 . Tal procedimento não obteve sucesso tendo em vista que, apesar de ter-se formado o composto esperado, obteve-se também um grande número de subprodutos.

A terceira rota, que levou ao produto desejado **21** com maior facilidade, foi aquela na qual primeiramente fez-se a *N*-desproteção de **35** com HCl/MeOH , formando **50** e, após, ambas as reduções, utilizando o sistema H_2 e Pd/C , executadas em condições reacionais diferentes da primeira rota (72h, 7 bar). No período de tempo dentro do qual a hidrogenação da dupla ligação deveria ter ocorrido (3h), havia apenas o material de partida; depois de 24h, observou-se por cromatografia em camada delgada uma mancha cujo R_f era incompatível com o descrito na literatura^{3,15} para o material hidrogenado, mancha cuja intensidade foi aumentando até o final do procedimento, a qual posteriormente descobriu-se ser relativa ao produto **21** reduzido tanto na carbonila quanto na dupla ligação olefínica. Portanto, percebe-se que a ausência do grupo protetor Boc tem grande influência neste processo, facilitando-o. O mecanismo da redução da carbonila através deste sistema ainda está sendo pesquisado.

Após análise espectroscópica, efetuou-se análise de $[\alpha]_D$, e o resultado obtido foi de mesmo módulo do descrito na literatura^{3,15}; entretanto, foi encontrado o sinal inverso (-6,5°), compatível com o do enantiômero (-)-241 D. Levando em conta que nenhuma das etapas da síntese gera inversão de configuração, conclui-se que a escolha do aminoácido *D*-alanina foi equivocada.

4. CONCLUSÕES

Com relação às hiacintacinas, até o momento foram realizadas todas as etapas de reações que levam à obtenção de **43**. O produto da adição de Michael mostrou-se bastante difícil de ser purificado através de cromatografia em coluna; após diversas tentativas em sílica, o composto ainda apresenta sinais de hidrólise durante o processo, problema que só é resolvido através da utilização de alumina como fase estacionária. Apesar disso, de forma geral, os resultados têm sido satisfatórios.

A reação de oxidação através do cloreto de cério é notavelmente promissora, bastando agora que seja encontrado um modo eficiente para eliminação do grupo carboxila do biciclo, o que levará à síntese das hiacintacinas de interesse.

As estereoquímicas dos produtos obtidos ainda estão sendo estudadas, assim como estão sendo realizadas reações para a continuidade da rota sintética.

Sobre o alcalóide (+)-241 D, pode-se afirmar que as etapas de homologação e formação de cetona de Weinreb tiveram bons rendimentos, assim como a ciclização catalisada por sal de ouro ativado por sal de prata, com um ótimo rendimento de 80%, que era o esperado, baseado em trabalhos realizados anteriormente no laboratório. Contudo, as reações de retirada do grupo *t*-butoxicarbonil (desproteção do grupo amina) e, principalmente as reduções apresentaram valores que podem ser otimizados.

Foram feitas tentativas de diferentes métodos para as reduções, sendo que aquela que se mostra mais interessante é a de etapa única utilizando H₂ e Pd/C em metanol. Contudo, este método não apresentou reprodutibilidade, podendo inclusive gerar um diastereoisômero indesejado.

Análises de $[\alpha]_D$ do composto obtido sugerem que foi sintetizado o enantiômero (-)-241 D. No entanto, há evidências de que partindo-se do aminoácido Boc-*L*-alanina existe grande possibilidade de que (+)-241 D seja adquirido, e tal rota sintética já está sendo realizada.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Os solventes utilizados neste trabalho foram purificados e secos antes do uso conforme procedimentos usuais.¹⁶

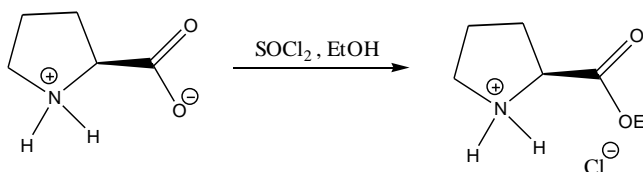
A purificação dos compostos preparados, quando necessário, foi realizada através de cromatografia em coluna, utilizando sílica-gel 70-230 mesh ou alumina neutra como fase estacionária e diferentes misturas de hexano, acetato de etila, éter etílico e metanol como eluentes.

As análises de RMN ¹H e RMN ¹³C foram realizadas em um aparelho Varian VNMRS, operando a 300 e 75 MHz para as análises de ¹H e ¹³C, respectivamente. 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 CDCl₃ e D₂O. Nos espectros de RMN ¹³C, o padrão interno foi o CDCl₃.

As multiplicidades dos sinais nas análises de ressonância magnética nuclear foram expressas de maneira abreviada: s, singlete; d, dublete; t, tripleto; q, quadrupeto; m, multipeto; sl, sinal largo. As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz).

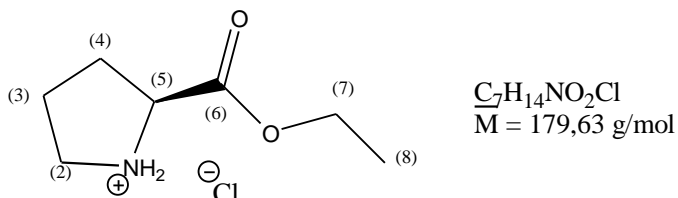
5.1 Hiacintacinas A₁ e A₂

5.1.1 Esterificação da *L*-prolina (28)



A uma mistura de 4,0g de *L*-prolina (34,8 mmol) com 52 mL de etanol (1,5 mL/mmol de aminoácido), a 0°C, são adicionados 5 mL de cloreto de tionila (69,5 mmol) recém destilado. Após a adição, o sistema é levado à temperatura ambiente e colocado sob refluxo durante 5h. A reação é encerrada com uma destilação à pressão atmosférica, resultando em um óleo amarelo claro com rendimento de 90%.

Cloridrato de (2S)-prolinato de Etila (36)



RMN 1H (D2O) δ = 1,1 (3H8, t, J = 7,0 Hz); 1,8 - 2,4 (2H3 + 2H4, m); 3,2 - 3,4 (2H2, m); 4,1 (2H7, q, J = 7,0 Hz); 4,2 - 4,4 (1H5, m)

RMN 13C (D2O) δ = 13,4 (C8); 23,5 (C3); 28,4 (C4); 46,4 (C2); 59,7 (C5); 63,9 (C7); 171,9 (C6).

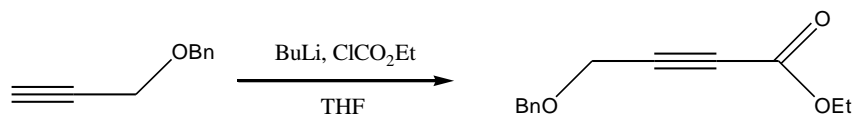
5.1.2 Proteção do Álcool Propargílico (27)



A um reator de vidro em banho de gelo (0°C) e sob atmosfera inerte, contendo 1,34 g (56 mmol de NaH) são adicionados 1,45 mL de DMF (1,43 mL/mmol de álcool propargílico) e 0,96 mL de álcool propargílico; a mistura é mantida sob agitação por 45 minutos. Após este período, adicionam-se lentamente 1,44 mL de brometo de benzila (45,5 mmol) e o banho de gelo é retirado. O sistema permanece sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente.

A reação é encerrada ao inserir no sistema, aproximadamente, 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio e, após, 15 mL de água deionizada. Efetua-se a extração (10x10mL) com éter/hexano, em proporção de 3:1. Utilizando sulfato de magnésio, retira-se o resíduo de água do meio orgânico, que passa por filtração simples. O solvente é evaporado à vácuo e obtém-se um óleo incolor, com rendimento de 95%.

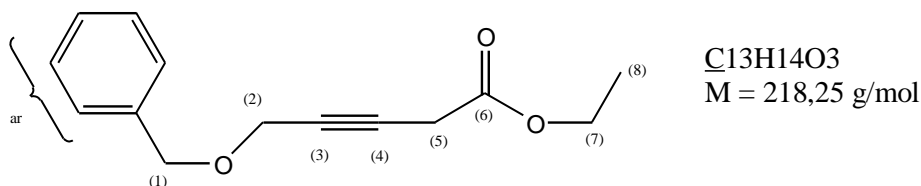
5.1.3 Acetilação do Álcool Propargílico Benzilado



A uma solução de 3,70g de alcino **27** (25,31 mmol) em 70 mL de THF seco, juntaram-se à -80°C e sob atmosfera inerte, 22 mL de *n*-BuLi (30,4 mmol) lentamente. Após 30 minutos sob agitação, foram adicionados 7,26 mL de cloroformiato de etila (75,9 mmol). Ao final da adição, o sistema é deixado sob agitação, à temperatura ambiente, por 3 horas.

O encerramento da reação é feito utilizando-se, aproximadamente, 20 mL de água deionizada, e então o pH é ajustado à 7, através de solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa é extraída com éter etílico (4x25mL), e a fase orgânica resultante é seca e filtrada à pressão atmosférica. O produto é destilado à pressão reduzida e, para evitar sua polimerização, adiciona-se uma pequena quantidade de 2,6-Di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT), que é um inibidor de radicais livres, encontrando-se um óleo de coloração amarelada, com rendimento de 82%.

Benziloxibut-2-inoato de Etila (**37**)

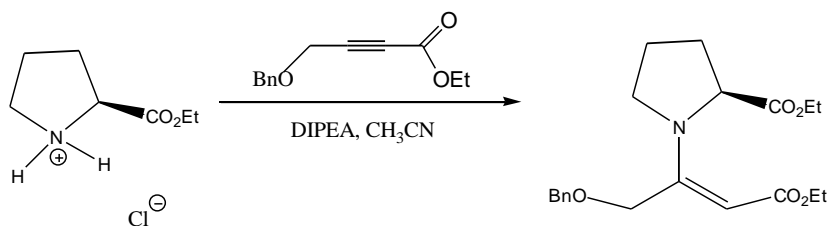


RMN 1H (CDCl3) $\delta = 1,32$ (3H8, t, $J = 7,1 \text{ MHz}$; $4,20$ (2H2, q, $J = 7,1 \text{ Hz}$); $4,29$ (2H7, m); $4,62$ (2H1, s); $7,31- 7,38$ (5Har, m)

RMN 13C (CDCl3) $\delta = 14,0$ (C8); $35,1$ (C7); $56,7$ (C2); $72,0$ (C1); $78,2$ (C4); $83,1$ (C3); $127,9$; $128,1$; $128,5$; $136,7$ (Car); $153,1$ (C6)

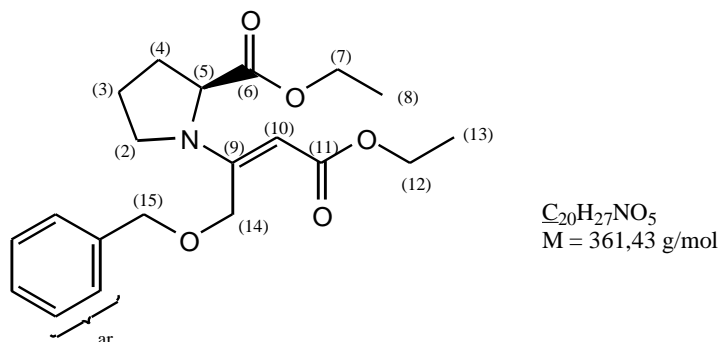
Óleo amarelo claro. Rendimento = 78% (2 etapas)

5.1.4 Adição de Michael da Prolina Esterificada(28) ao Benzilóxi-2-butinoato de Etila (37)



A uma mistura de 4,52g de cloridrato de prolinato de etila (**36**) (25,2 mmol) em 152 mL de CH₃CN, à 0°C, procedeu-se a adição da DIPEA. Após, foi inserida no sistema uma solução de 5,5g de inoato (25,2 mmol) em 100 mL de CH₃CN. Uma vez que a mistura reacional atingiu temperatura ambiente, foi deixada sob agitação durante 7 dias. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se um óleo amarelo. Rendimento de 85%.

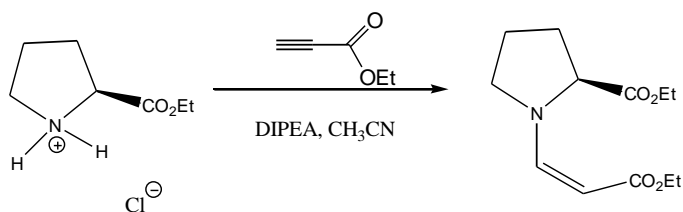
(2E,2'S)-4-benzilóxi-3-(2'S)carboetoxipirrolidinil)but-2-enoato de etila (39)



RMN 1H (CDCl₃) $\delta = 1,21$ (3H₈ + 3H₁₃, t, J = 7,1 Hz); 1,80 - 2,22 (2H₃ + 2H₄, m); 3,23 - 3,50 (2H₂,m); 3,84 - 4,22 (2H₁₂ + 1H₇, m); 4,47 - 4,63 (1H₅ + 1H₁₀ + 2H₁₄, m); 4,90 (2H₁₅,m); 7,20 - 7,43 (5H_{ar})

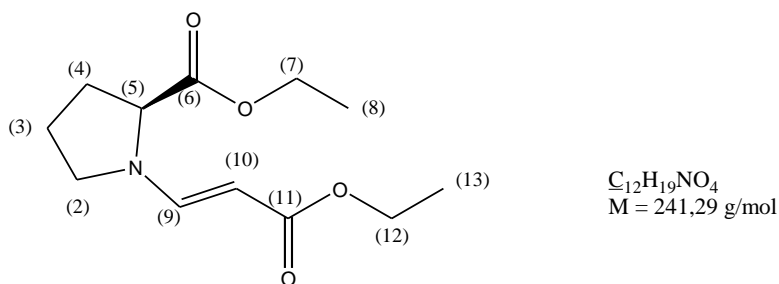
RMN 13C (CDCl₃) $\delta = 14,0$ (C₈); 14,5 (C₁₃); 30,4 (C₄); 46,0 (C₃); 48,3 (C₂); 58,7 (C₁₄); 60,5 (C₅); 60,9 (C₁₂); 64,1 (C₇); 72,2 (C₁₅); 88,5 (C₁₀); 127,0; 138,1 (C_{ar}); 155,9 (C₉); 168,8 (C₁₁); 172,7 (C₆)

5.1.5 Adição de Michael da Prolina Esterificada (36) ao Propiolato de Etila (38)



Em um balão contendo 6,0g de prolina esterificada (33,5 mmol) em 100 mL de acetonitrila a 0°C adicionaram-se lentamente 8,7 mL de DIPEA (50,3 mmol) e, a seguir, 3,51 mL de propiolato de etila (33,5 mmol). Permitiu-se que o sistema atingisse temperatura ambiente e deixou-se sob agitação, a 65°C, por 42 horas. A reação é encerrada evaporando o solvente à vácuo. É obtido um óleo amarelo claro, cujo rendimento é de 85 %.

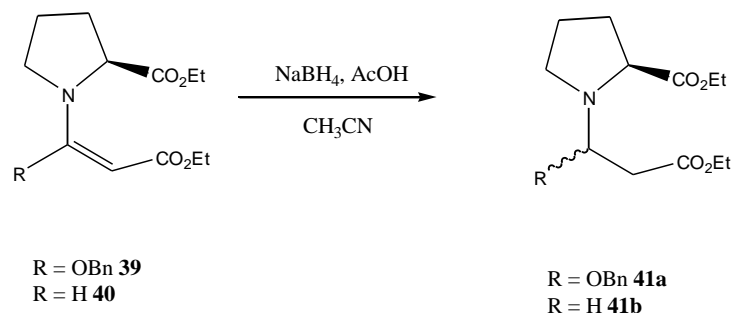
(2E)-[(2'S)-2-carboetoxipirrolidinil]-prop-2-enoato de etila (40)



RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,19 - 1,27 (3H₈ + 3H₁₃, m); 1,94 - 2,20 (2H₃ + 2H₄, m); 3,20- 3,50 (2H₂, m); 4,00 - 4,20 (2H₁₂ + 1H₇ + 1H₅, m); 4,55 (1H₁₀, d, J = 13,2 Hz); 7,57 (1H₉, d, J = 13,2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) (δ = ppm) 14,0 (C₈); 14,5 (C₁₃); 23,6 (C₃); 30,1 (C₄); 48,4 (C₂); 58,8 (C₁₂); 61,3 (C₇); 61,7 (C₅); 87,2 (C₁₀); ; 147,9 (C₉); 169,1 (C₁₁); 171,9 (C₇)

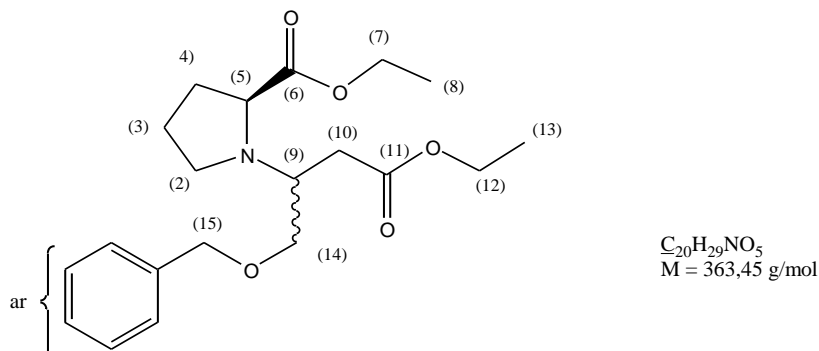
5.1.6 Redução do Propiolato (39) (40) com NaBH₄



A uma solução de 30 mL de ácido acético glacial em 100 mL de acetonitrila, à 0°C, foram adicionados (168,33 mmol) de NaBH₄. Após o término da liberação de gás hidrogênio, gotejou-se uma solução de 5,95 g (24,05 mmol) de enaminoéster (39 ou 40) em 45 mL de acetonitrila. Permite-se que o sistema atinja temperatura ambiente e mantém-se sob agitação durante 4 horas.

Encerra-se a reação juntando-se 40 mL de água deionizada e, após, 7 mL de hexano e 7 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (15x10 mL). A fase orgânica resultante tem o resíduo de ácido acético neutralizado com solução saturada de bicarbonato de sódio; as fases são separadas novamente, o extrato orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente foi evaporado, obtendo-se 80% de produto após purificação por cromatografia em coluna de sílica flash (Hexano/acetato de etila 85:15 v/v). Óleo amarelo. Rendimento de 80%.

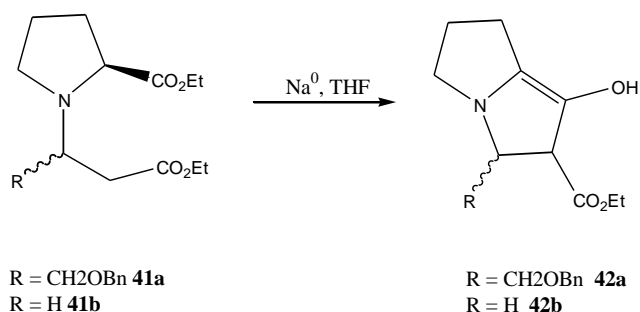
(2S)-1-benziloximetil-3-etoxi-3-oxopirrolidina-2-carboxilato de etila (41a)



RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,20 (3H₈ + 3H₁₃, t, J = 7,1 Hz); 2,15 - 1,70 (2H₃ + 2H₄, m); 2,8 - 2,5 (1H₂); 2,59 - 2,53 (2H₁₀, m); 3,45 (1H₅ + 1H₉ + 2H₁₄, m); 3,12 - 3,01 (1H₂, m); 4,17 (2H₁₂, q, J = 7,1 Hz); 4,09 (2H₇, q, J = 7,1 Hz); 7,30 - 7,20 (5H_{ar}, m); 4,49 (2H₁₅, m)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 13,9 (C₈); 13,91 (C₁₃); 23,4 (C₃); 29,4 (C₄); 33,6 (C₁₀); 48,6 (C₂); 56,1 (C₉); 60,1 (C₁₂); 60,2 (C₅); 70,3 (C₇); 71,5 (C₁₄); 72,7 (C₁₅); 138,0; 128,2; 127,2 (Car); 172,2 (C₆); 174,5 (C₁₁)

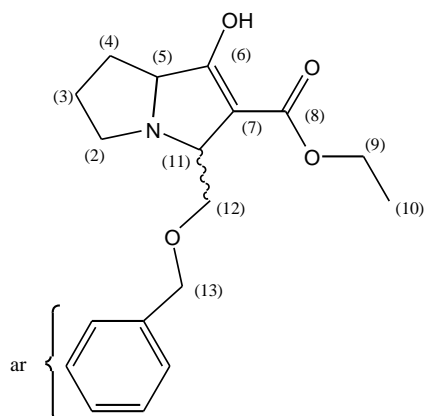
5.1.7 Ciclização de Dieckmann



Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera de argônio, foram inseridos 757 mg de Na⁰ (32,9 mmol) em 10 mL de THF seco. Sobre esta mistura, gotejou-se solução de 2,15 g do material de partida (diéster **41a** ou **41b**) em 25 mL de THF seco. O sistema permanece sob refluxo durante 4 horas.

A reação foi encerrada neutralizando-se o sódio metálico restante com solução aquosa de HCl 10% (n/n), até que fosse atingido pH=1. A solução resultante foi extraída com clorofórmio (15x10 mL) e concentrada sob vácuo, resultando em um rendimento ainda não otimizado, de 60%. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica de sílica flash (Hexano/acetato de etila 15%). Óleo marrom claro; rendimento de 60% para **42a** e 65% para **42b**.

1-hidroxi-2-(carboetóxi de etila)-3-benzilóximetil-4-azabicyclo[3,3,0]oct-1-eno (**42a**)

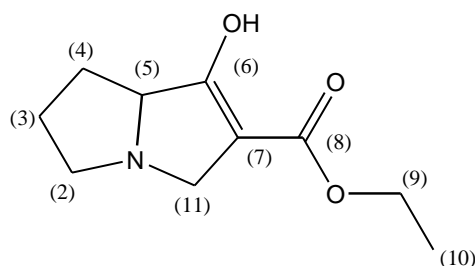


$C_{18}H_{23}NO_4$
 $M = 317,38 \text{ g/mol}$

RMN 1H ($CDCl_3$) $\delta = 1,2$ (3H10, t, $J = 7,1$ Hz); 1,8 - 2,4 (2H3 + 2H4, m); 2,83 - 3,15 (2H2, m); 3,6 - 3,9 (1H5 + 1H12, m); 4,0 - 4,4 (1H11 + 2H9, m); 4,59 (2H13, s); 7,2 - 7,3 (5Har, m)

RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$) $\delta = 13,7$ (C10); 24,0 (C3); 26,9 (C4); 56,6 (C2); 60,2 (C9); 67,7 (C12); 68,5 (C11); 70,1 (C5); 72,6 (C13); 127; 137,2 (Car); 165,1 (C8)

1-hidroxi-2-(carboetóxi de etila)-4-azabiciclo[3,3,0]oct-1-eno (42b)



$C_{10}H_{15}NO_3$
 $M = 197,23 \text{ g/mol}$

RMN 1H ($CDCl_3$) $\delta = 1,34$ (2H1, t, $J = 7,1$ Hz); 2,40 - 2,10 (2H4 + 2H3, m); 3,11 - 3,07 (2H2, m); 3,92 - 3,82 (1H2 + 1H11, m); 4,34 - 4,23 (2H9, m); 4,71 - 4,66 (1H11, m); 5,05 (1H5, sl)

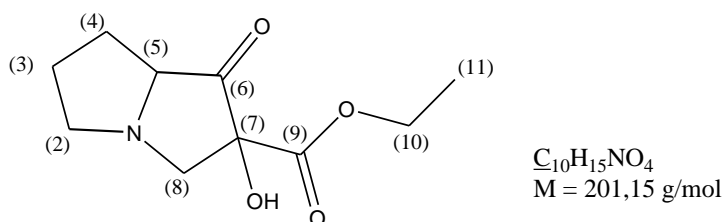
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) $\delta = 14,1$ (C10) ; 24,8 (C3); 27,7 (C4); 55,6 (C11); 56,9 (C2); 61,4 (C9); 68,7 (C5); 94,5 (C7); 165,9 (C8)

5.1.8. α -oxidação do Enoléster com $CeCl_3 \cdot 7H_2O$

A um balão contendo 68 mg de enoléster **42b** (0,34 mmol) em solução de 0,3 mL de isopropanol foram adicionados 7 mg de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (0,017 mmol). O sistema foi mantido sob agitação em atmosfera de oxigênio por 18 horas. Após este período, filtrou-se a mistura

reacional em funil sinterizado com o auxílio de Celite, lavando com clorofórmio. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna com sílica flash, utilizando variações da mistura de diclorometano/metanol como eluente, resultando em um óleo marrom com 45% de rendimento.

2-Hidróxi-1-oxo-hexahidro-pirrolizidina-2-ácido carboxílico etil éster (43)

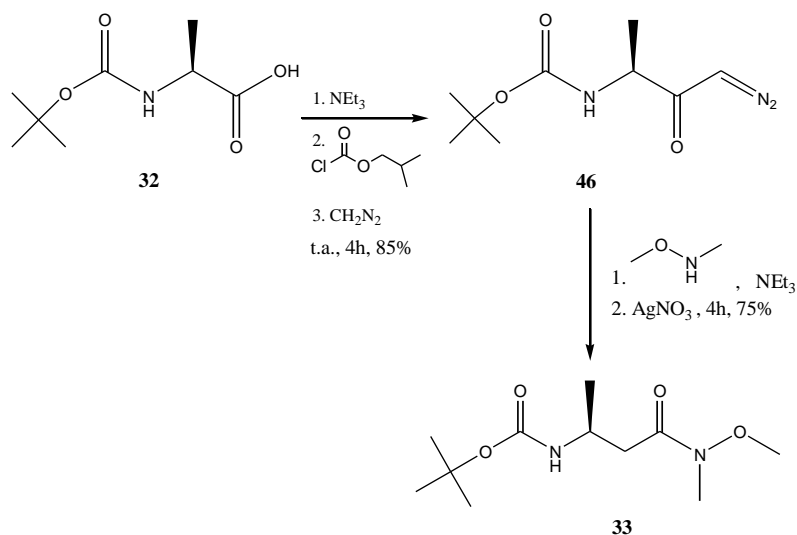


RMN 1H ($CDCl_3$) δ = 1,10 - 1,55 (2H11, m); 1,77 - 2,60 (2H3 + 2H4, m); 4,25 (2H10, sl); 5,12 (1H5, sl).

RMN ^{13}C (APT) ($CDCl_3$) δ = 24,7 (C3); 27,6 (C4); 55,8 (C2); 57,1 (C8); 61,0 (C10); 68,9 (C5); 94,2 (C7); 165,2 (C9); 201,0 (C6)

5.2 - Síntese do Alcalóide (+)-241 D

5.2.1 Homologação – Reação de Arndt-Eistert



Parte 1:

Em um balão sob atmosfera inerte e à -20°C, inseriu-se a solução de 20 mmol de aminoácido Boc-*D*-Ala-OH (**32**) em 35 mL de THF seco e 35 mL de éter etílico. A temperatura foi aumentada para -15°C e então procedeu-se a adição de 5 mL (35 mmol) de trietilamina e, após alguns minutos, adicionou-se isobutilcloroformiato (20 mmol). A temperatura foi elevada em 5°C para colocar, lentamente, 35 mmol de diazometano. Após o sistema reacional ter atingido a temperatura ambiente, permaneceu sob agitação durante 4 horas.

A reação foi encerrada neutralizando o excesso de diazometano com ácido acético 10% (v/v) e, logo após, 50 mL de solução de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é lavada com 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e concentrada à pressão reduzida. A purificação do produto obtido foi feita por cromatografia em coluna, utilizando sílica como fase estacionária e diclorometano/acetato de etila (9:1 v/v) como fase móvel. Óleo transparente com 85% de rendimento.

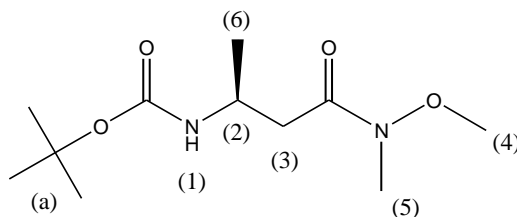
Parte 2:

Em um reator de vidro à 0°C, contendo cerca de 8,2 mmol de *N,O*-dimetilhidroxilamina.HCl totalmente livres de umidade em 10 mL de THF, foram colocados gota-a-gota 2,3 mL (0,0164 mmol) de trietilamina. Após, o sistema atinge temperatura ambiente e é mantido sob agitação overnight.

Em outro balão, com solução de b-amida em 10 mL de THF sob atmosfera inerte, adiciona-se o filtrado do primeiro balão e a primeira de 3 porções de 80 mg de nitrato de prata (0,47 mmol). Após 1 hora de agitação, a segunda porção e, depois de 3 horas, a terceira. O solvente é evaporado e a mistura reacional é filtrada utilizando acetato de etila.

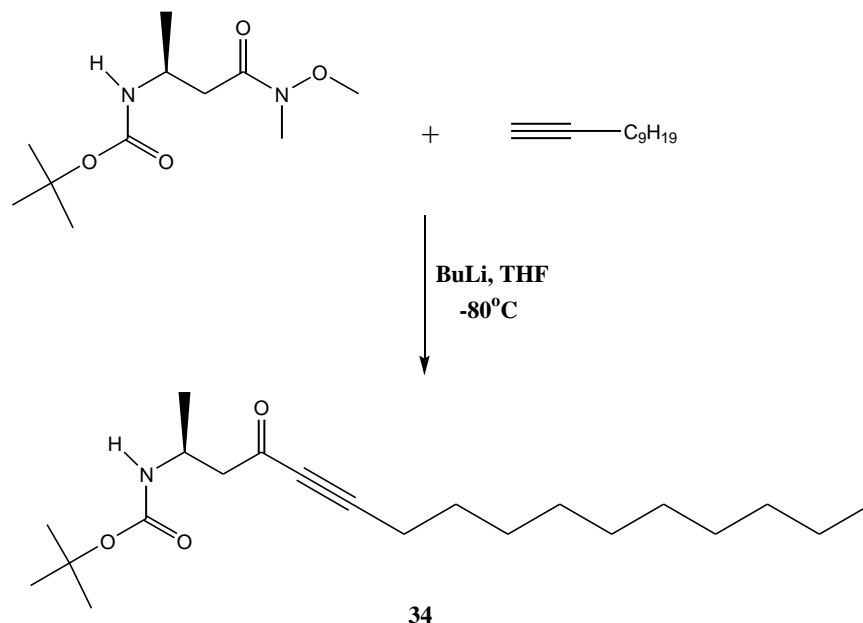
A purificação do composto foi feita também por cromatografia em coluna, sendo o eluente uma mistura de diclorometano e acetato de etila, 6:4 v/v. O rendimento final é de 75% de um sólido amorfo amarelo.

Ácido carbâmico [2-(Metóxi-metil-carbamoil)-1-metil-etil] terc-butil éster (33)



RMN ¹H (CDCl₃): $\delta_H = 1,24$ ppm (3H, d, H₆); 1,43 (9H, s, H_a); 2,51-2,75 (2H, sis AB, H₃) 3,18 (3H, s, H₅); 3,68 (3H, s, H₄); 4,06 (1H, m, H₂); 5,33 (1H, sl, H₁)

5.2.2 Formação da β -aminoína (34)

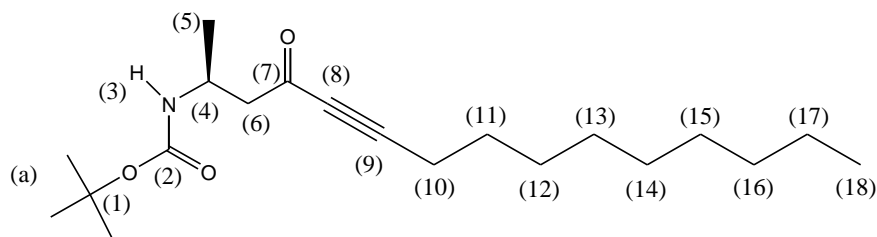


Em um balão equipado com termômetro e sob atmosfera de argônio, foram colocados 10 mL de THF seco e 2,35 mL (11,9 mmol) de 1-undecino, e a temperatura do sistema foi reduzida à -80° , através do uso de banho de acetona e gelo seco. Uma solução de butil-lítio 2,5 mol/L (4,50 mL, 11,3 mmol) em hexano foi lentamente gotejada, e a mistura ficou sob agitação durante 1 hora.

Adicionou-se, então, a solução de 0,73g de (2,96 mmol) amida em 10 mL de THF seco e o sistema ficou sob agitação, à -50°C , por 1,5 horas; permite-se que o meio atinja -10°C e mantém-se a agitação por um período igual.

A mistura reacional foi hidrolisada com 45 mL de uma solução aquosa de dihidrogenofosfato de sódio (1 mol/L), e foi extraída com 3 frações de 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca e concentrada. Rendimento de 85% de um óleo cor de laranja.

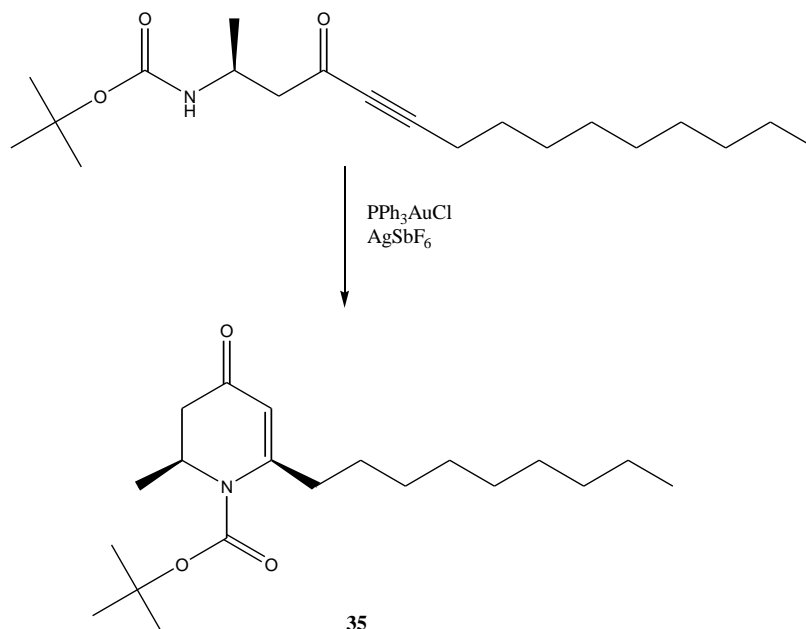
Ácido carbâmico (1-Metil-3-oxo-tetradec-4-inil) terc-butil éster (34)



RMN ^1H (CDCl_3) APT: $\delta_{\text{H}} = 0,90$ ppm (3H, t, H_{18}); 1,20-1,38 (17H, m, H_{11} - H_{17} , H_5); 1,44 (9H, s, H_a); 1,56 (2H, m, H_{17}); 2,36 (2H, t, H_{10}); 2,63-2,85 (2H, sis AB, H_6); 4,11 (1H, m, H_4); 4,79 (1H, ss, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 14,08$ ppm (C_{18}); 18,96 (C_{10}); 20,51 (C_5); 22,63 (C_{17}); 27,62 (C_{11}); 28,35 (C_a); 28,99-31,81 (6C, C_{12} - C_{16}); 43,38 (C_4); 51,35 (C_6); 79,30 (C_1); 80,96 (C_8); 95,34 (C_9); 154,95 (C_2); 186,08 (C_7)

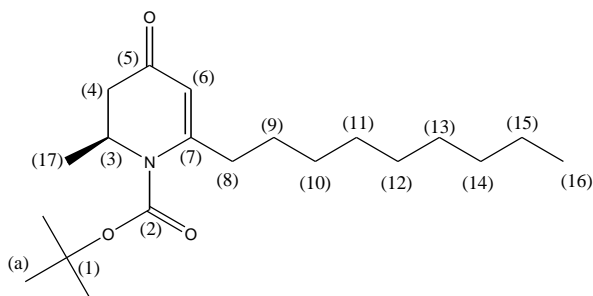
5.2.3 Ciclização Catalisada por Sal de Ouro



Em um balão sob atmosfera inerte contendo solução de 0,50 g de β -aminoína (1,48 mmol) em 7 mL de 1,2-dicloroetano foram adicionados 36,6 mg (0,074 mmol) de PPh_3AuCl e 25,5 mg (0,074 mmol) de AgSbF_6 sob severa agitação. O frasco reacional foi protegido contra

a luminosidade e, após 1 hora, a reação foi encerrada adicionando-se 7 mL de éter etílico, e a mistura resultante foi filtrada e lavada com éter etílico/diclorometano 1:1 v/v. O rendimento final foi de 80% de um óleo amarelo límpido.

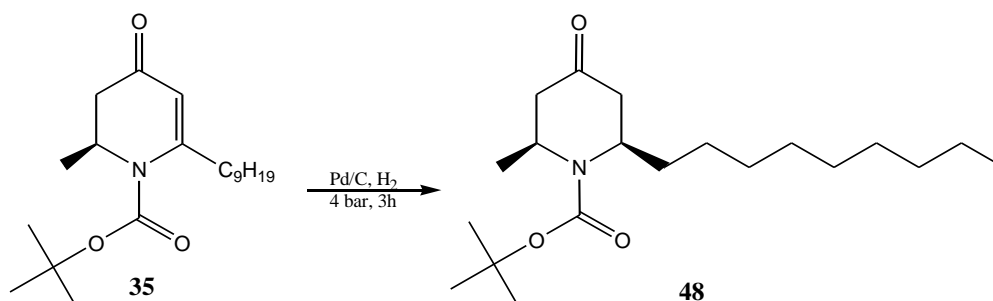
1-Ácido carboxílico 2-metil-6-nonil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina terc-butil éster
(35)



RMN ¹H (CDCl₃): $\delta_H = 0,86$ ppm (3H, t, H₁₆); 1,24-1,54 (26H, m, H₉-H₁₅, H_a, H₁₇); 2,19-2,31 (2H, m, H_{4a}, H_{8a}); 2,78-2,86 (1H, dd, H_{4b}); 3,02-3,11 (1H, m, H_{8b}); 4,74-4,83 (1H, m, H₃); 5,37 (1H, s, H₆).

RMN ¹³C APT (CDCl₃): $\delta = 14,07$ (C₁₆); 16,44 (C₁₇); 22,63 (C₁₅); 27,91 (C₉); 28,08 (C_a); 29,21-35,99 (C₁₀-C₁₄); 42,68 (C₃); 52,06 (C₄); 82,75 (C₁); 110,93 (C₆); 152,13 (C₂); 158,69 (C₇); 193,76 (C₅).

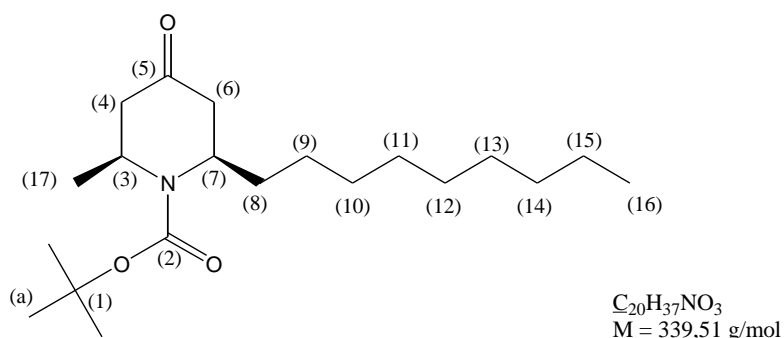
5.2.4 Hidrogenação do Produto Ciclizado 35 com o uso de Pd/C e H₂



A uma mistura de 200,4 mg (0,60 mmol) de **35** e 4 mL de metanol em reator para altas pressões foram adicionados 62 mg de Pd/C 1% ($5,81 \cdot 10^{-3}$ mmol). O sistema foi colocado sob

pressão de 4 atmosferas de gás hidrogênio e deixado sob agitação durante 3 horas. Evaporou-se o solvente à pressão reduzida, e então adicionaram-se 10 mL de água deionizada, e efetuou-se uma extração usando o mesmo volume de éter etílico. O produto restante na fase aquosa foi hidrolisado por uma solução de NaOH 5% (5 mL) e fez-se outra extração com éter etílico. O solvente foi evaporado e após foi feita purificação (coluna cromatográfica ciclohexano/ acetato de etila 75:25 % v/v). Óleo transparente. Rendimento de 82%.

2-Metil-6-nonil-4-oxo-piperidina-1- ácido carboxílico *t*-butil éster (48)

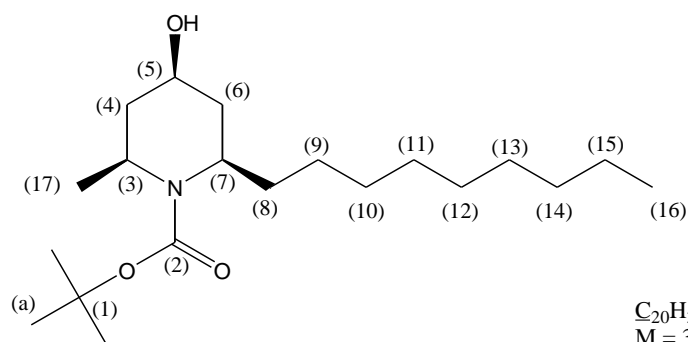


RMN ¹H (CDCl₃) $\delta = 0,88 \text{ ppm}$ (3H, t, H16); 1,18-1,80 (29H, m, H9-H16 + Ha, H17); 2,24-2,35 (2H, sis AB, H4a + H6a); 2,63-2,75 (2H, m, H4b + H6b); 4,54-4,61 (1H, m, H7); 4,70 (1H, sl, H3)

5.2.5 Redução da Carbonila em 48 com NaBH₄

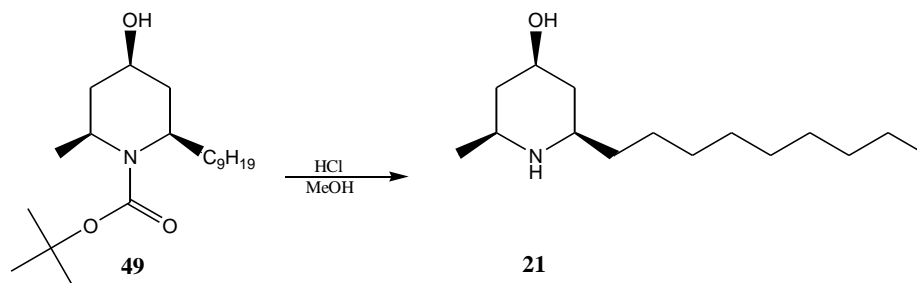
Em balão de vidro foram colocados 170 mg de **48** (0,50 mmol) e 4,0 mL de etanol, e o sistema foi colocado em banho de gelo. Aos poucos, adicionaram-se 35 mg de NaBH₄, e a mistura reacional manteve-se sob agitação por 10 minutos após atingir temperatura ambiente. Para finalizar a reação, o excesso de borohidreto de sódio que resta é consumido pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl. Após, são realizadas 3 extrações com acetato de etila; a fase orgânica é seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. Para promover a separação do óleo de interesse de um precipitado salino branco que resta, a mistura é deixada sob agitação em pentano, que dissolve apenas o primeiro; filtra-se e evapora-se o solvente à vácuo. Óleo transparente, 87% de rendimento de uma mistura 88:12 (estimada por RMN de ¹H) de diastereoisômeros.

4-Hidróxi-2-metil-6-nonil-piperidina-1-ácido carboxílico terc-butil éster (49)



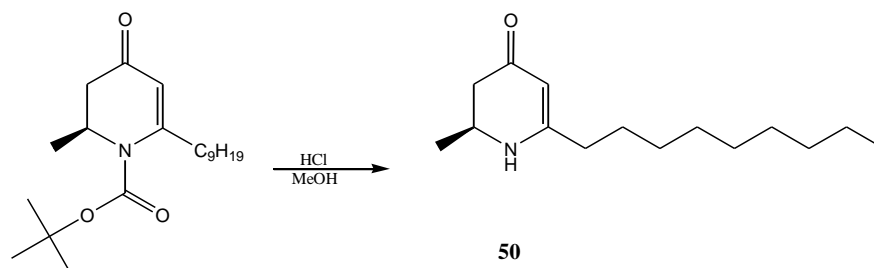
RMN ¹H *CDCl₃ δ = 0,88 ppm (3H, t, H16, J = 6 Hz); 1,16-1,81 (29H, m, H9-H16 + Ha, H17); 2,00-2,15 (2H, sis AB, H4a + H6a); 3,94 (1H, m, H4b); 4,12 (1H, m, H6); 4,09-4,32 (2H, m, H4 + H5)

5.2.6 Desproteção do Produto Reduzido 49



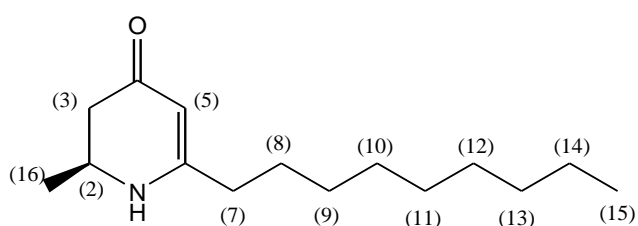
Sob atmosfera inerte, 4,5 mL de uma solução 2,9 N de HCl em metanol foi inserida em um balão contendo 150 mg (0,44) mmol de produto **49** e o sistema permaneceu sob agitação por 72 horas. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, e então adicionaram-se 10 mL de água deionizada, e foi feita uma extração usando o mesmo volume de éter etílico. O produto restante na fase aquosa foi hidrolisado por uma solução de NaOH 5% (5 mL) e fez-se outra extração com éter etílico. O solvente foi evaporado e procedeu-se purificação em coluna cromatográfica (AcOEt/MeOH 1:1). Sólido branco com rendimento bruto de 70%.

5.2.7 Desproteção do Produto Ciclizado (35)



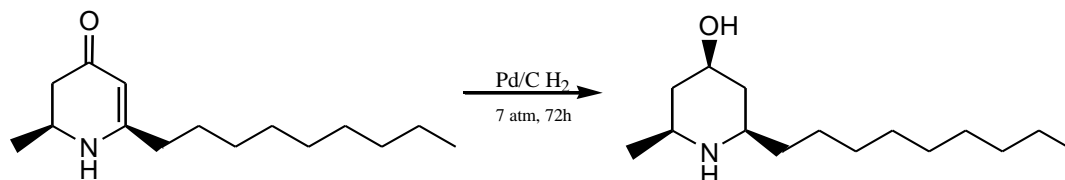
Sob atmosfera inerte, uma solução 2,9 N de HCl em metanol (17,4 mmol de HCl) foi inserida em um balão contendo 210 mg (0,89 mmol) de produto ciclizado e o sistema permaneceu sob agitação por 72 horas. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, e então adicionaram-se 10 mL de água deionizada, e foi feita uma extração usando o mesmo volume de éter etílico. O produto restante na fase aquosa foi hidrolisado por uma solução de NaOH 5% (5 mL) e fez-se outra extração com éter etílico. O solvente foi evaporado e, após purificação (coluna cromatográfica diclorometano/ metanol 95:5 v/v), o rendimento obtido foi de 76% de óleo amarelo pálido.

2-Metil-6-nonil-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (50)



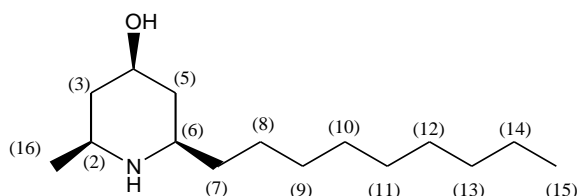
RMN ¹H (CDCl₃): $\delta_H = 0.90$ ppm (3H, t, H₁₅); 1,26-1,57 (18H, m, H₂, H₈-H₁₄, H₁₆); 2,09-2,40 (4H, m, H₃, H₇); 4,81 (1H, s, H₁); 4,97 (1H, s, H₅).

5.2.8 Redução por Pd/C H₂ do produto desprotegido



Em um reator para altas pressões foram inseridos 140 mg de **50** (5,86 mmol), 4 mL de metanol e 60 mg de Pd/C 1 mol% (0,6 mg de Pd), e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 72 horas sob pressão de 7 atmosferas de gás hidrogênio. Foi realizada filtração à vácuo em funil sinterizado, com o auxílio de Celite. O solvente foi evaporado e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel (AcOEt/MeOH 1:1). Sólido branco com 73% de rendimento.

(2R,4S,6S)-2-Metil-6-Nonilpiperidin-4-ol (**21**) – Alcalóide (-)-241 D



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δH = 0,88 ppm (3H, t, H15, J = 6Hz); 0,96 – 1,04 (2H,m, 1H3 +1H5); 1,13 (3H,d, H16; J = 6Hz); 1,26 – 1,60 (16H, m, H7-H14); 1,73 (2H, sl, NH e OH); 1,92 – 2,01 (2H, m, 1H3 +1H5); 2,51 – 2,57 (1H, m, H6); 2,66 – 2,72 (1H, m, H2); 3,62 – 3,70 (1H, m, H4)

RMN ¹³C APT (CDCl₃, 300 MHz): δ = 14,2 (C₁₅); 22,5 (C₁₆); 22,8; 26,1; 29,4; 29,6; 29,8; 32,0; 36,8 (C₇-C₁₄); 41,7 (c₅); 43,9 (C₃); 50,5 (C₂); 54,9 (C₆); 69,4 (C₄).

6. REFERÊNCIAS

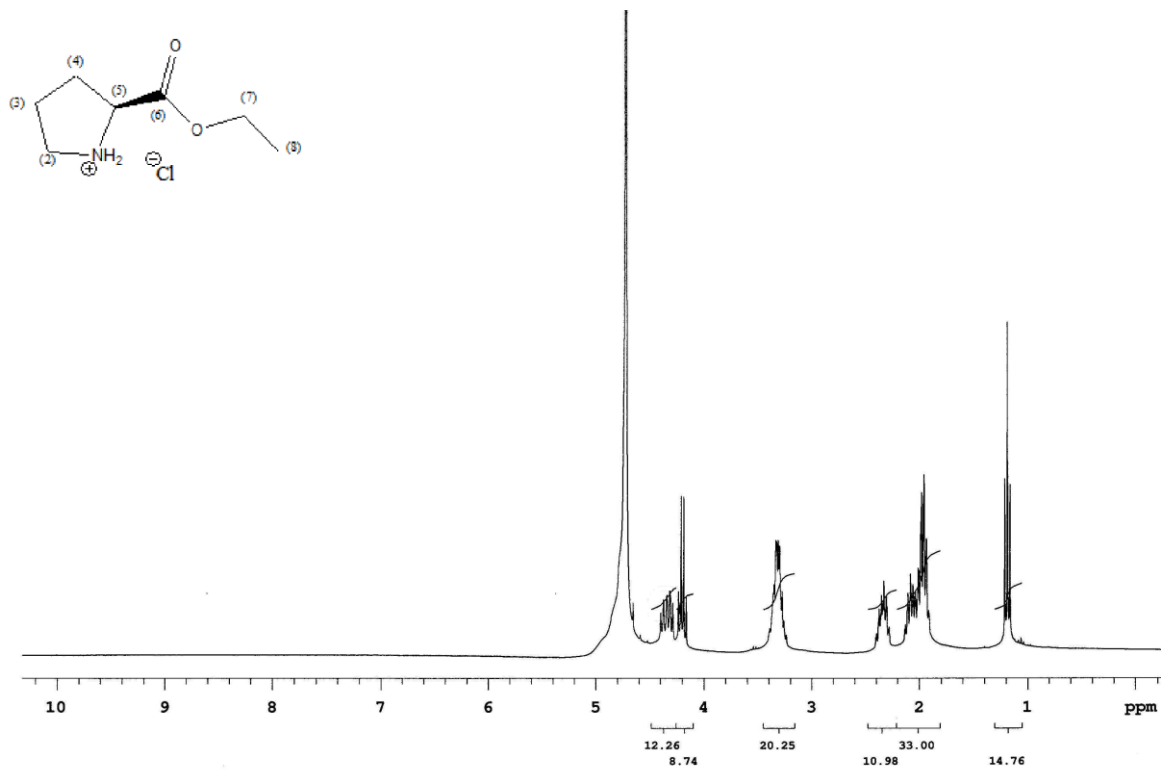
1. Redruejo, A. M. Síntese de Alcalóides Pirrolidínicos y Pirrolizidínicos Polihidroxiados Énantiomericamente Puros y su Aplicación como Inibidores de Glicosidasas. Tese de Doutorado, Universidad de Granada, Espanha, 2007.
2. Chandrasekhar, S.; Parida, B. B.; Rambabu, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7826-7828.
3. Monfray, J. Synthèse Totale du (+)-alcaloïde 241 D et de la (+)-isosolenopsine A (HCl) Tese de Doutorado Université Blaise Pascal, França, 2004.
4. Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1807-1809.
5. Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220-1227.
6. Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.
7. Donohoe, T. J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297-7304.
8. Chenevert, R.; Dickman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3332-3341.
9. Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183-186.
10. Martinez, P. D. G. Estudo da Adição de Aminas em Alcinos Ativados: Preparação de Intermediários para a Síntese de Heterociclos Nitrogenados. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.
11. Pazinato, M. Síntese de Alcalóides Hiacintacina a partir de Enaminoésteres. Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Química. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
12. Cheignon, A. Synthèse Stéréosélective de Pyridones Précurseurs de Dérivés de Pipéridines. Trabalho de Conclusão de "Master 2". École Nationale Supérieure de Chimie, França, 2010.
13. Rossato, M. Enaminonas: Síntese e Aplicação em Reações de Cicloisomerização e de Acoplamento. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria, 2009.

14. Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, 37, 51-65.
15. Ciblat, S.; Calinaud, P.; Canet, J. L.; Troin, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*
16. Perrin, D. D. & Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3. ed. New York: Pergamon Press, 1988, 391p.

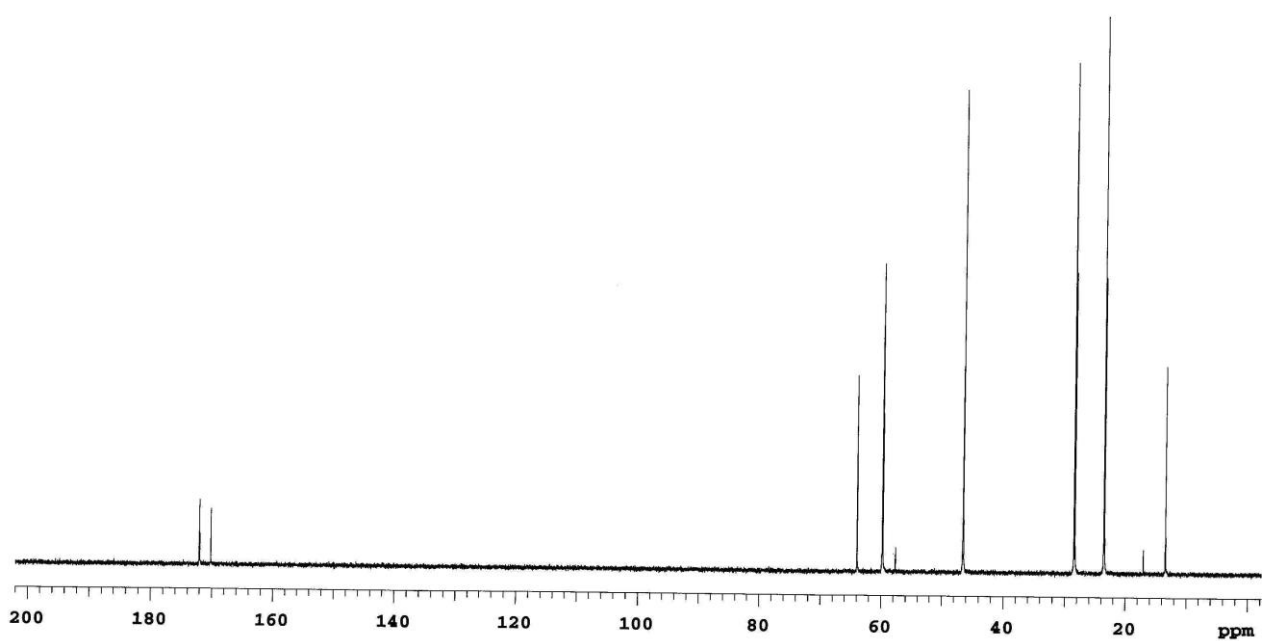
APÊNDICES

Cloridrato de (2S)-prolinato de Etila (36)

RMN ¹H

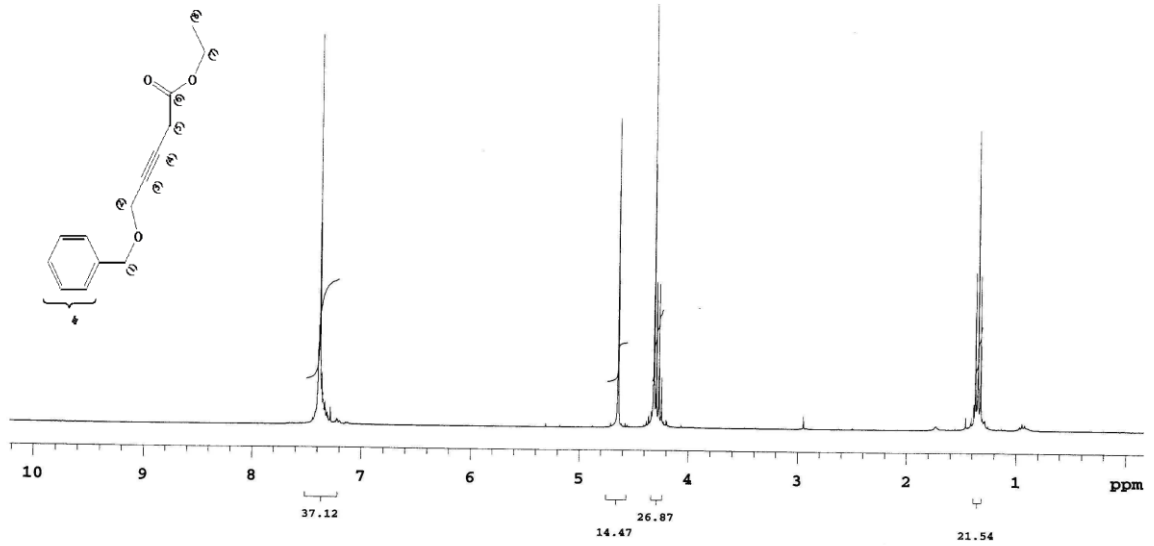


RMN ¹³C

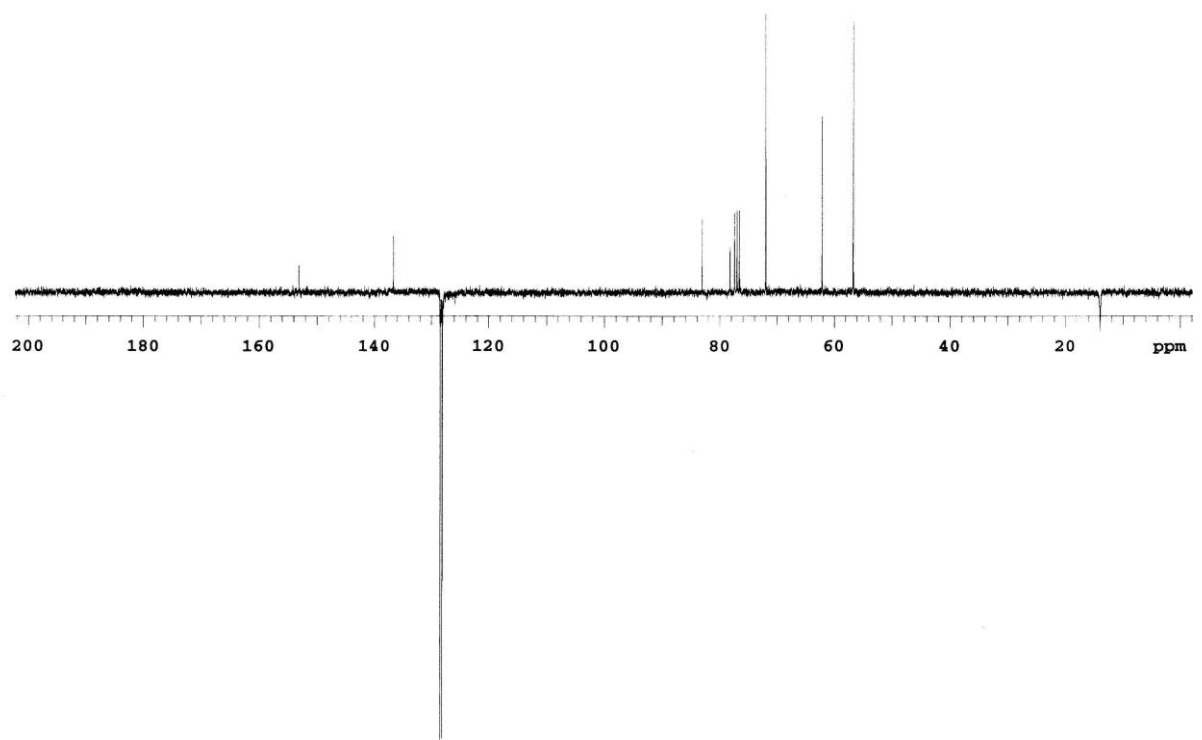


Benziloxibut-2-inoato de Etila (37)

RMN ^1H

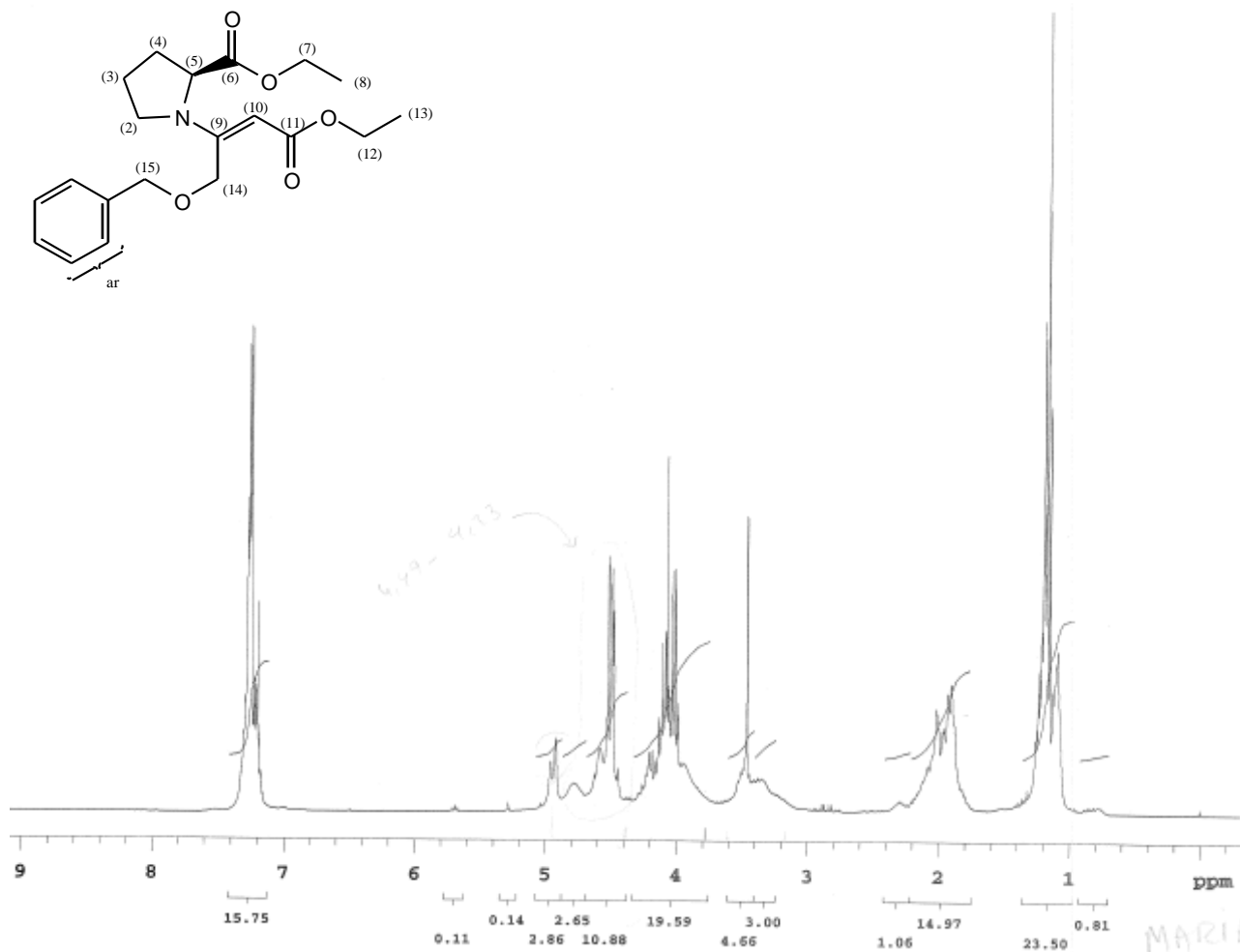
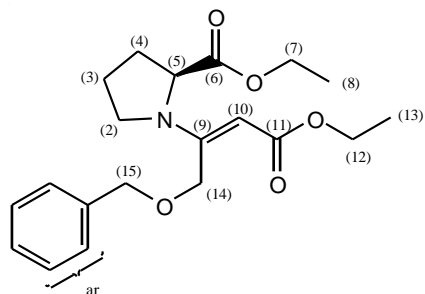


RMN ^{13}C - APT



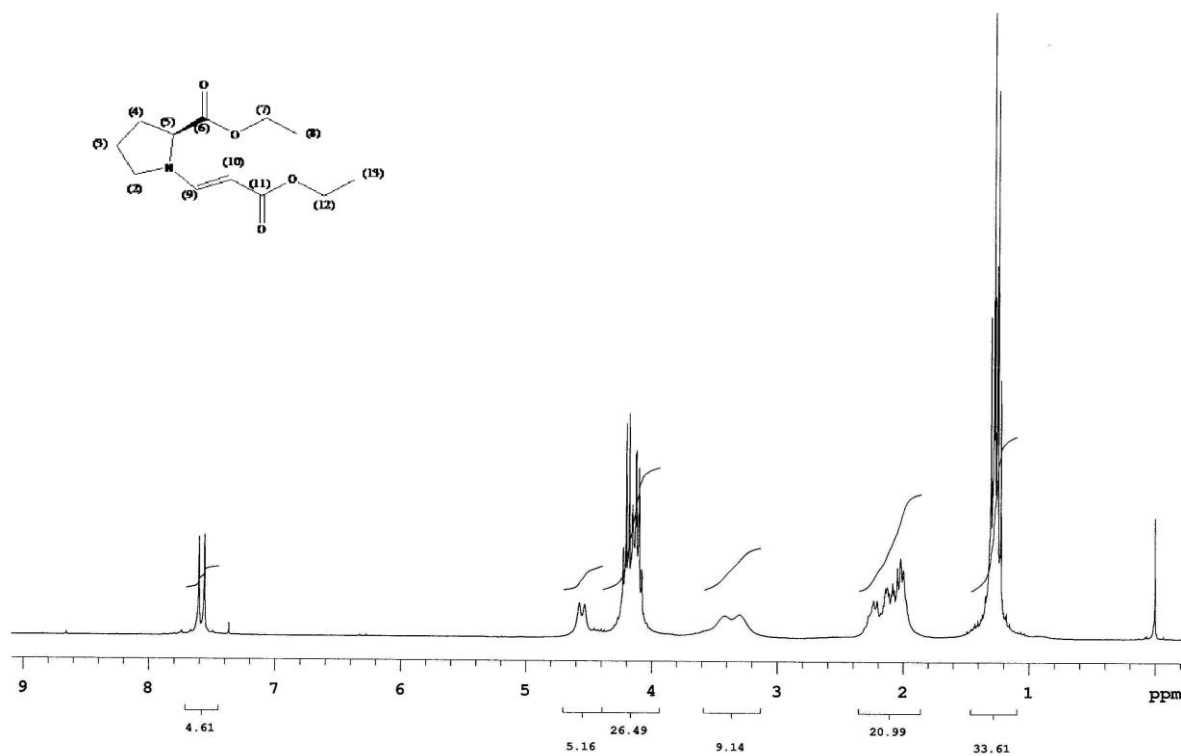
(2E,2'S)-4-benzilóxi-3-(2'S)carboetoxipirrolidinil)but-2-enoato de etila (39)

RMN ¹H

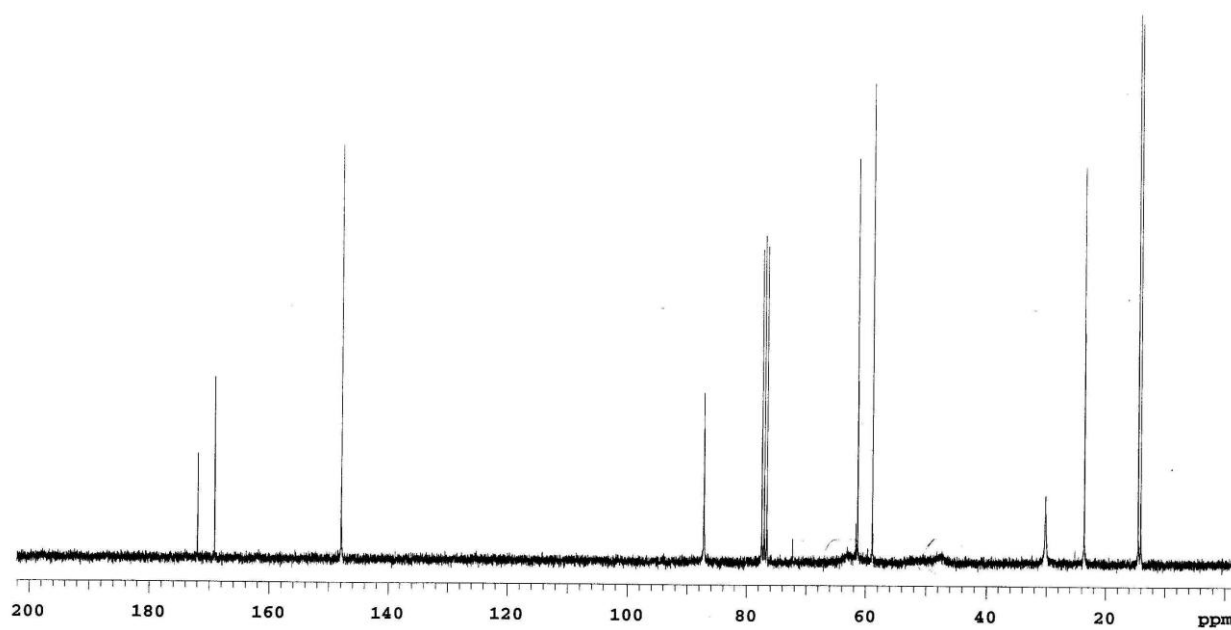


(2E)-[(2'S)-2-carboetoxipirrolidinil]-prop-2-enoato de etila (40)

RMN ¹H

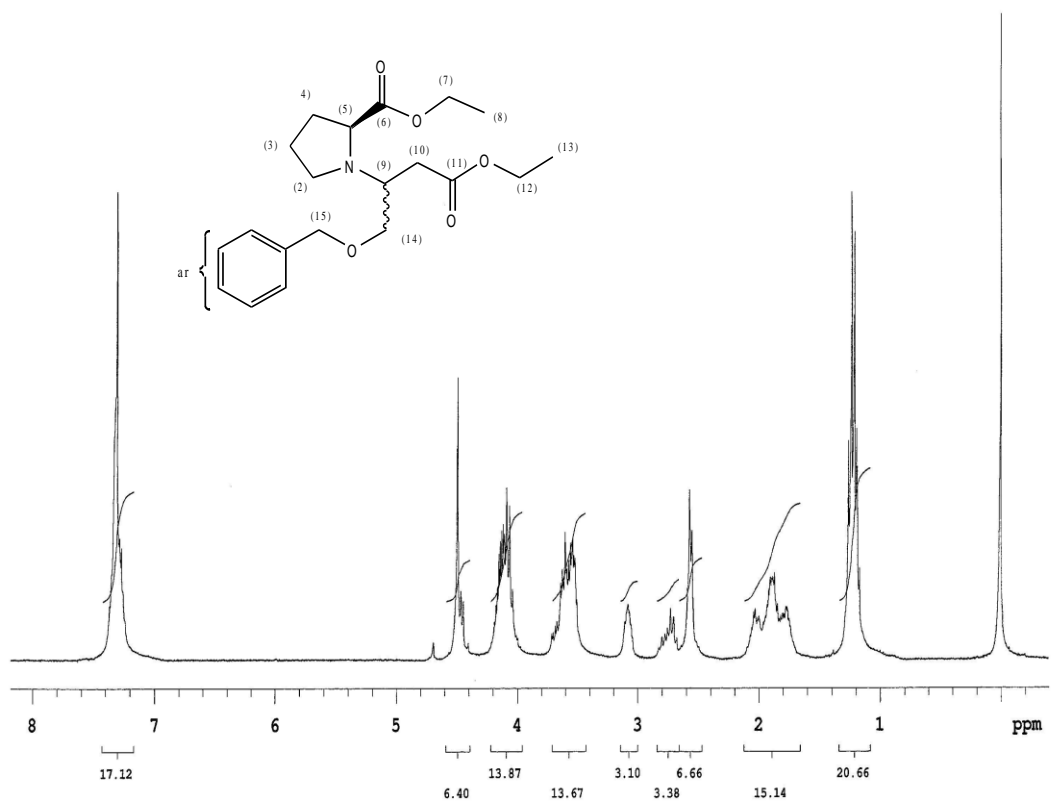


RMN ¹³C

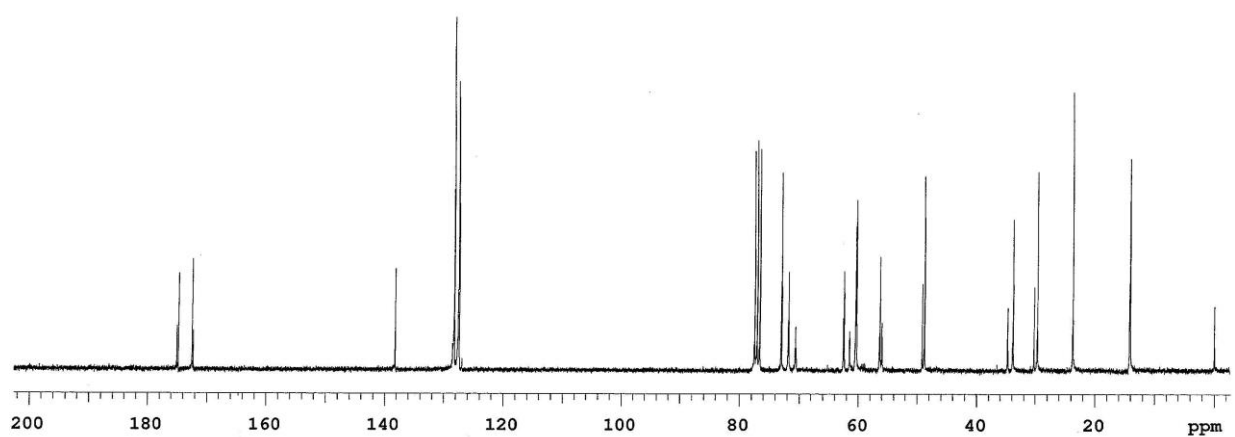


(2S)-1-benziloximetil-3-etoxi-3-oxopropilpirrolidina-2-carboxilato de etila (41a)

RMN ¹H

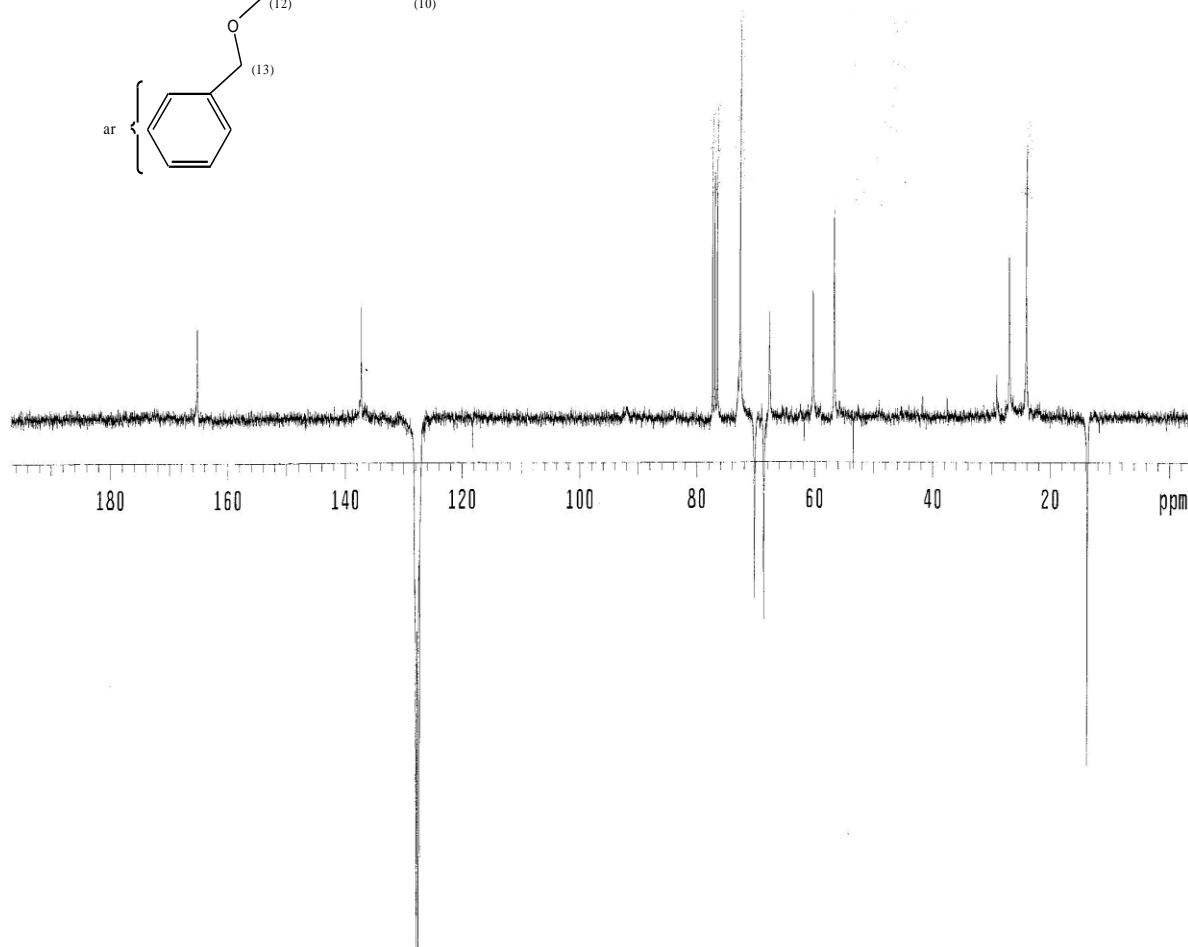
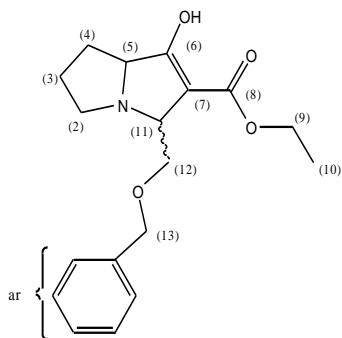


RMN ¹³C



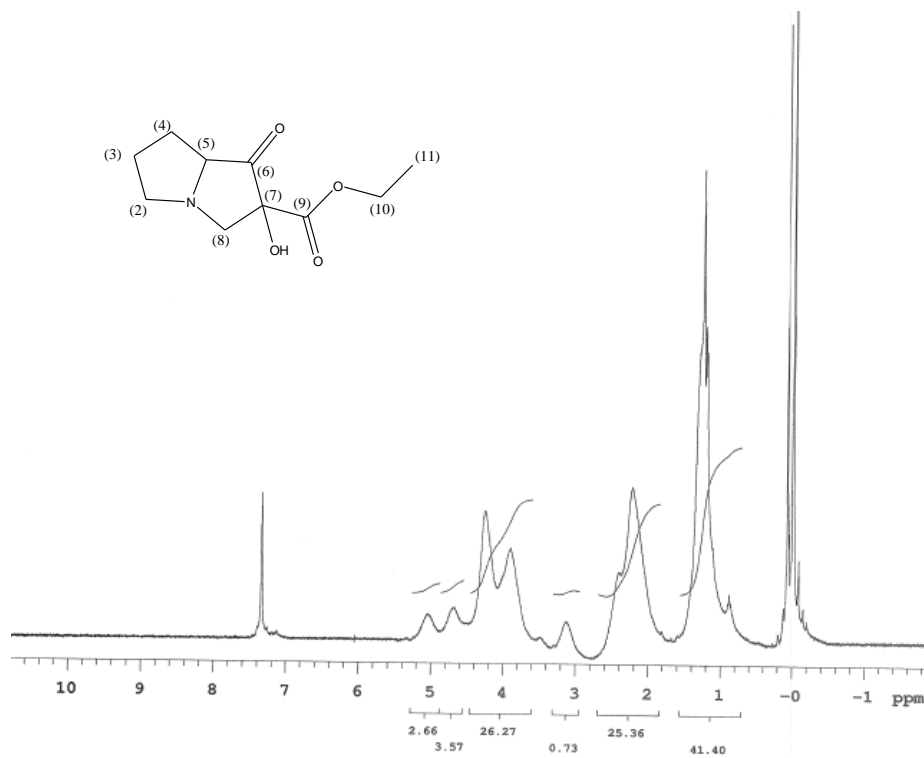
1-hidroxi-2-(carboetóxi de etila)-3-benzilóximetil-4-azabicyclo[3,3,0]oct-1-eno (42a)

RMN ^{13}C - APT

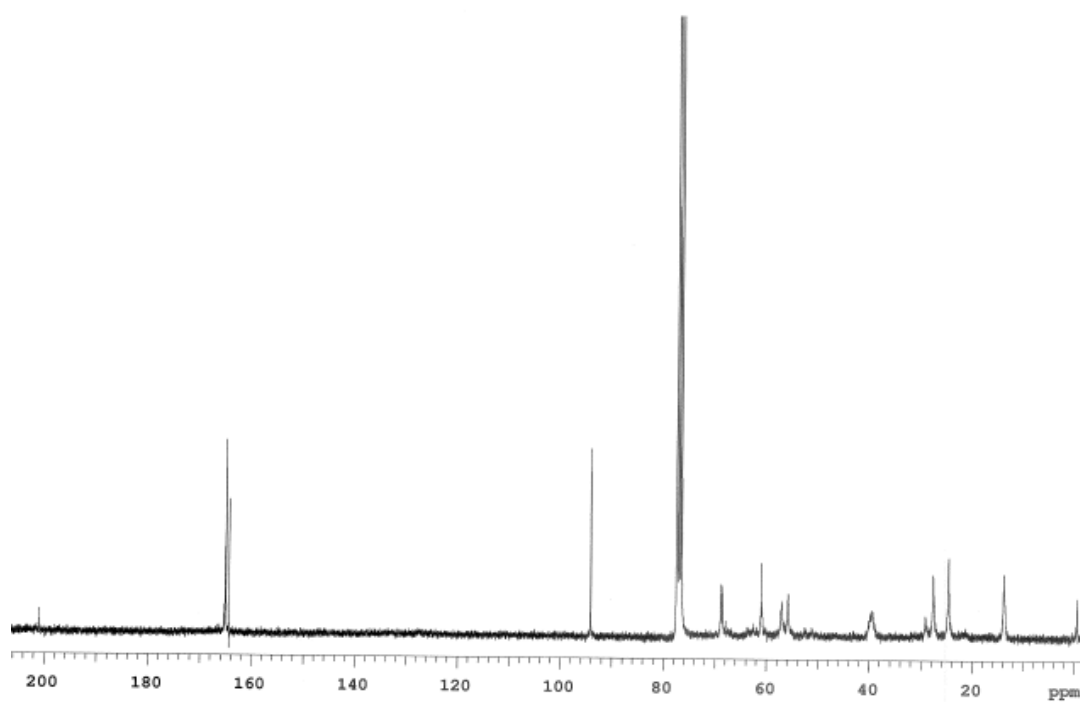


2-Hidróxi-1-oxo-hexahidro-pirrolizidina-2-ácido carboxílico etil éster (43)

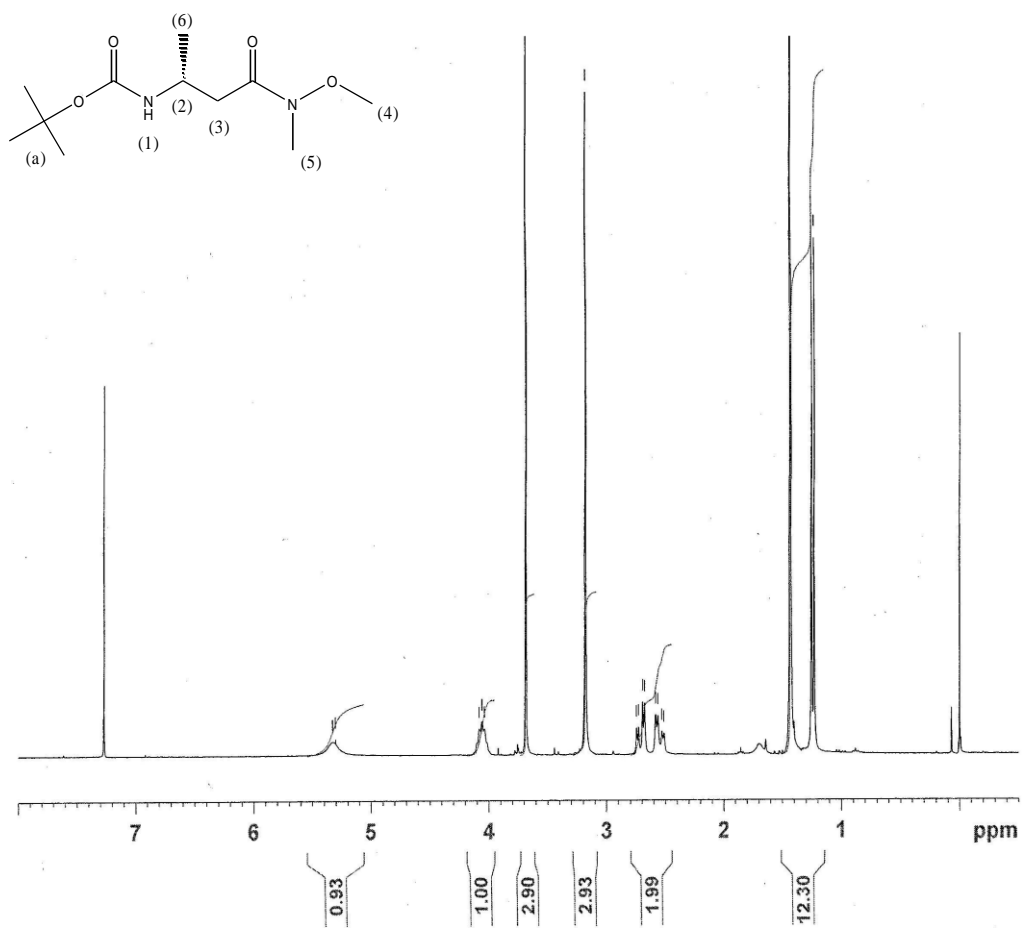
RMN ¹H



RMN ¹³C

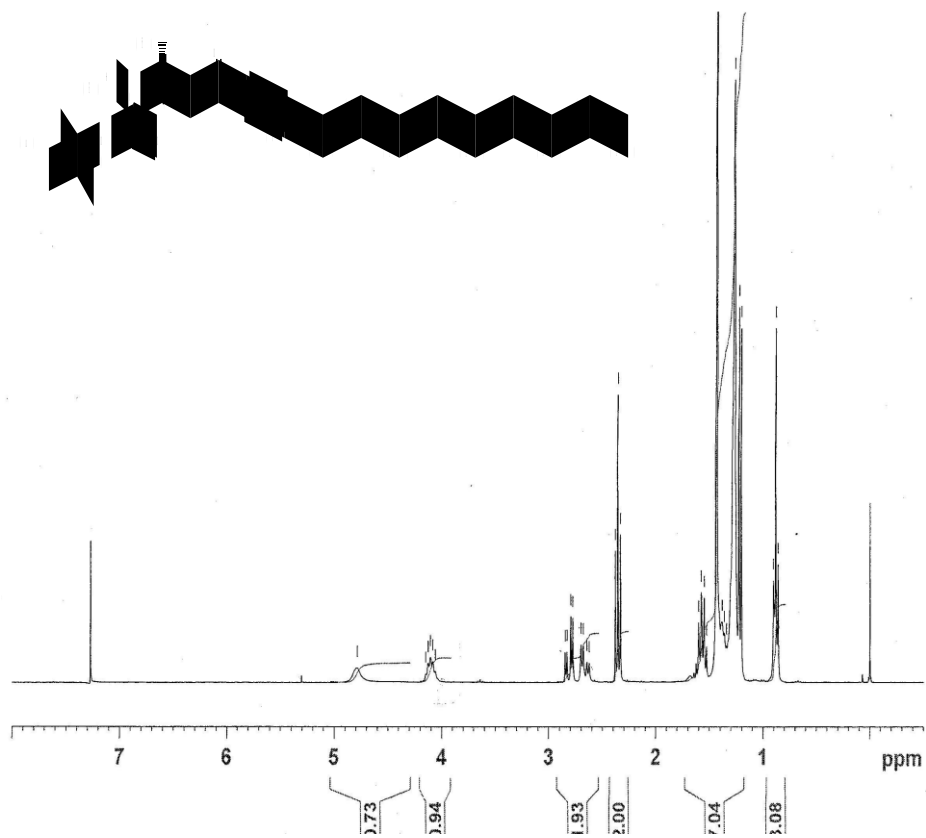


Ácido carbâmico [2-(Metóxi-metil-carbamoil)-1-metil-etil] terc-butil éster (33)

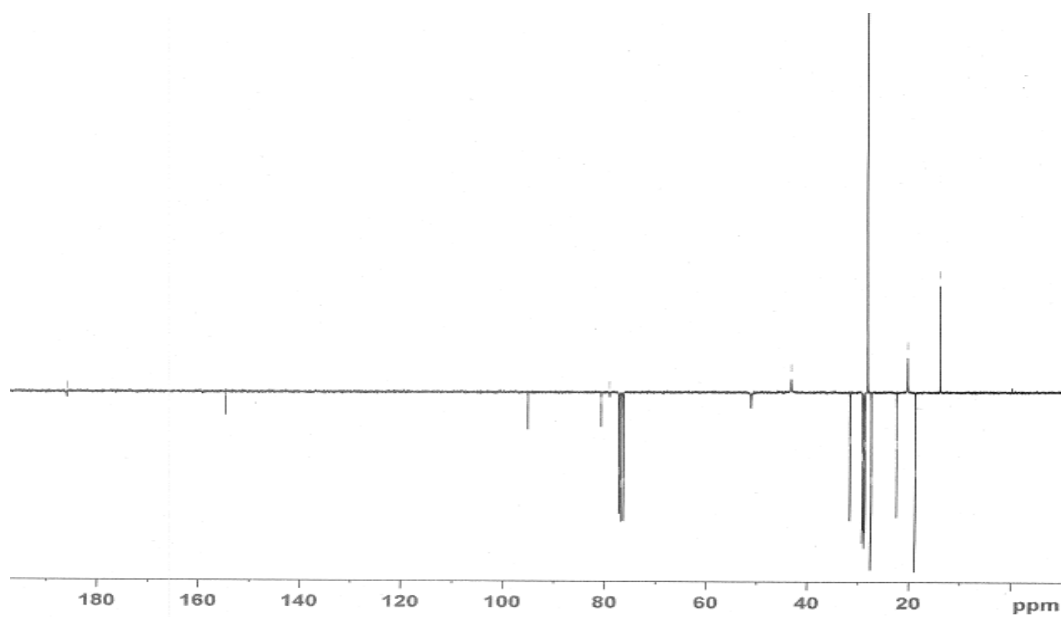


Ácido carbâmico (1-Metil-3-oxo-tetradec-4-inil) terc-butil éster (34)

RMN ^1H

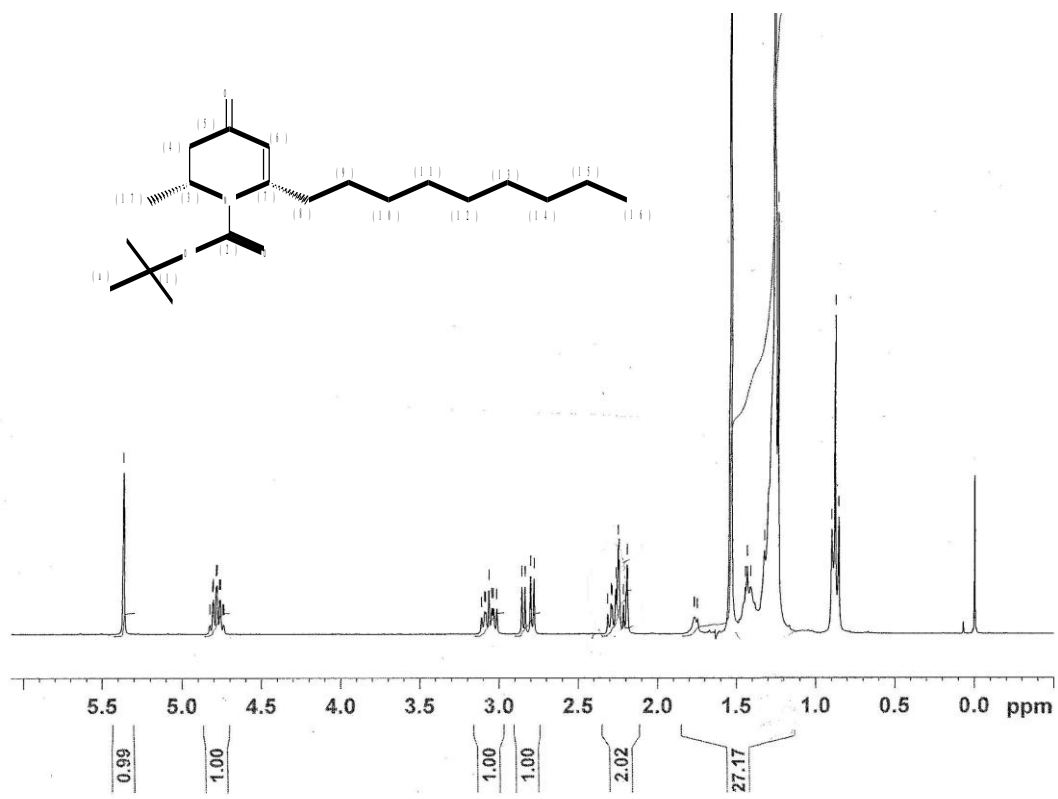


RMN ^{13}C

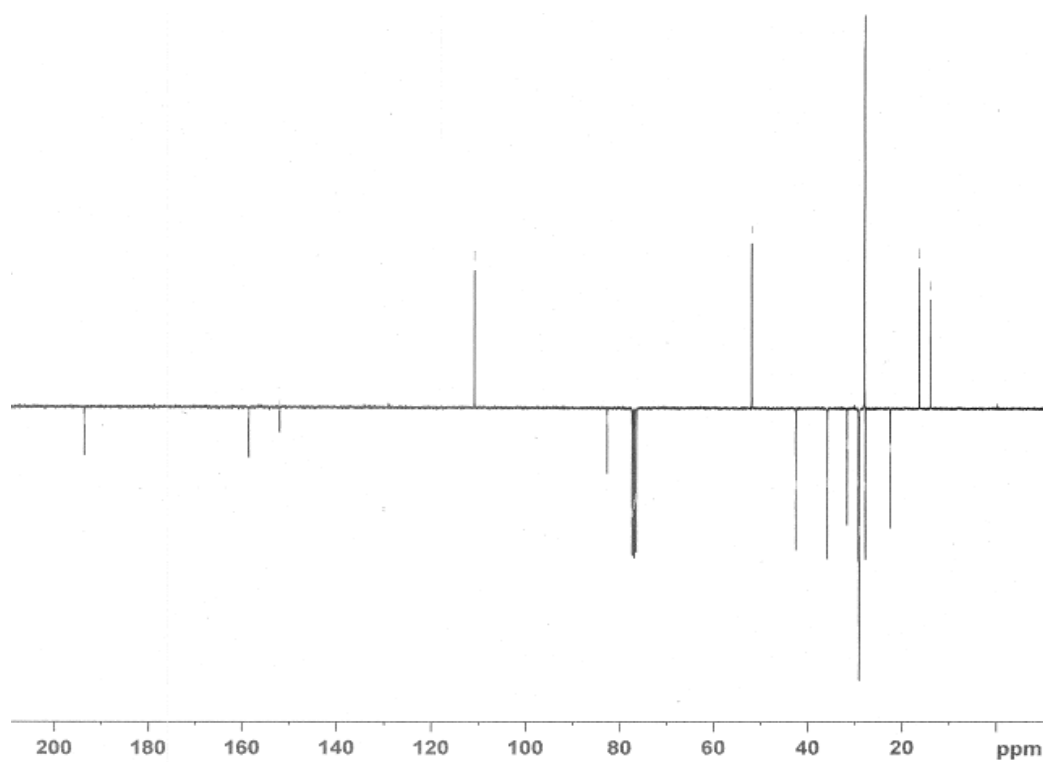


1-Ácido carboxílico 2-metil-6-nonil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina terc-butil éster (35)

RMN ^1H

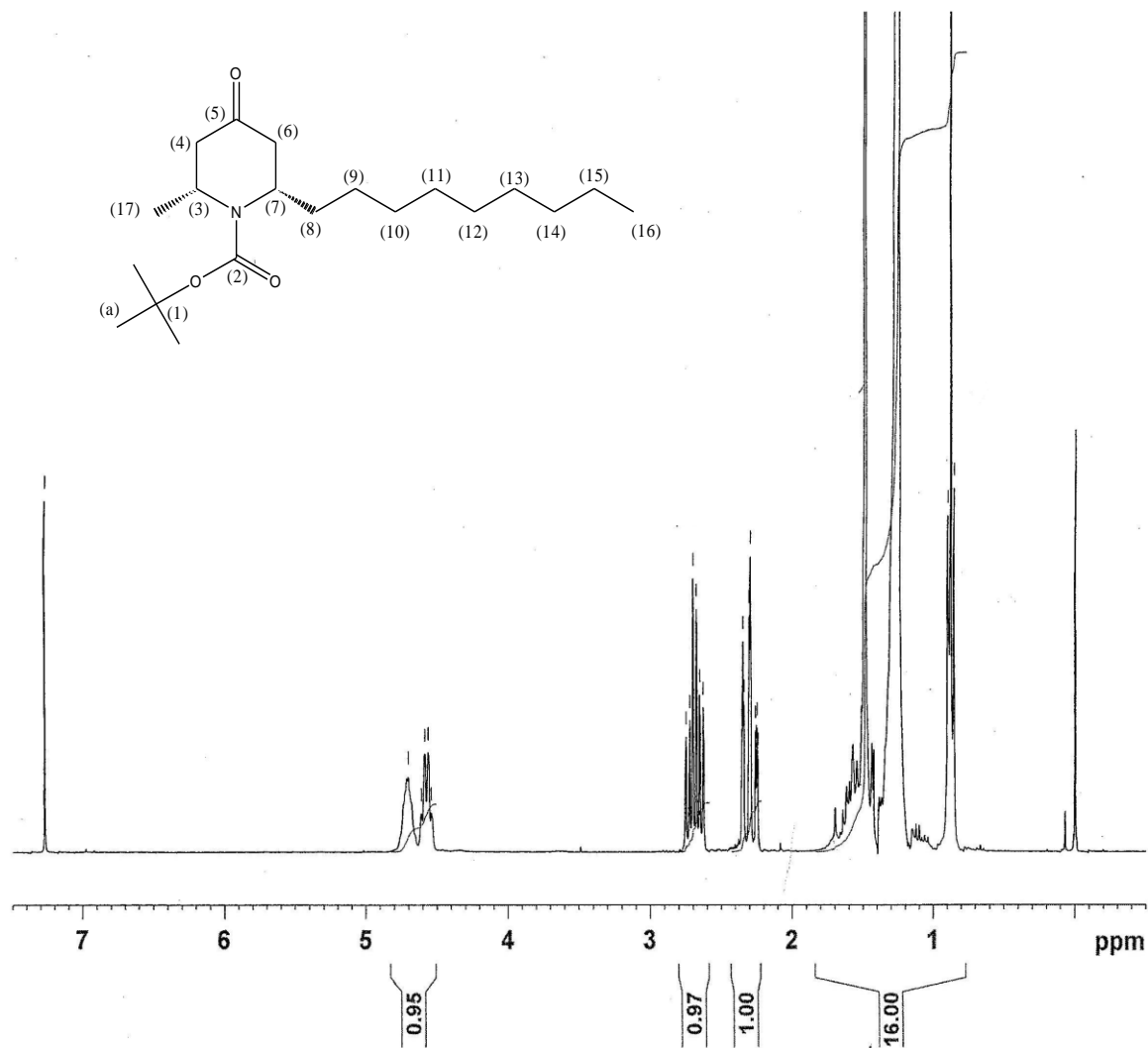


RMN ^{13}C



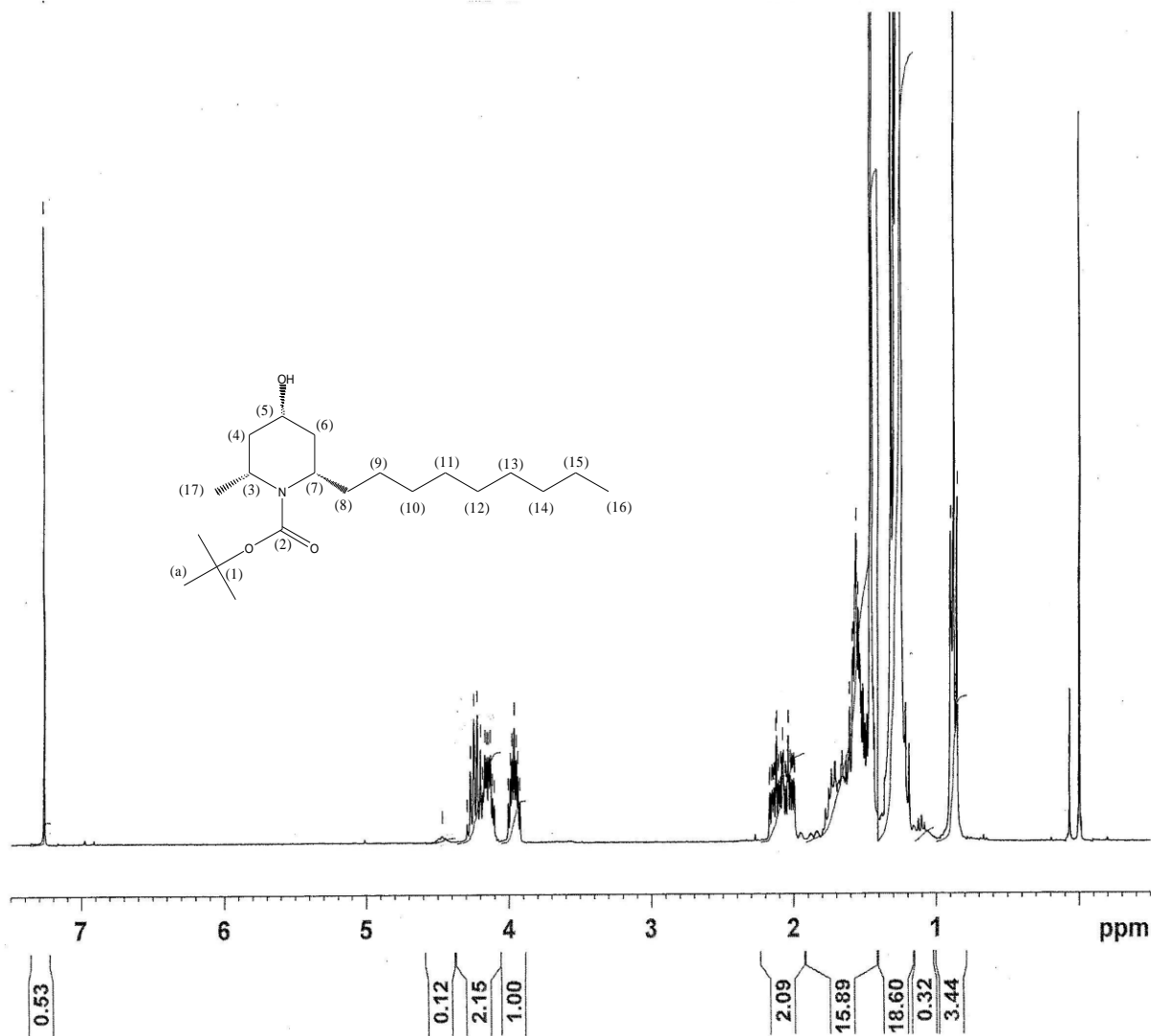
2-Metil-6-nonil-4-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico *t*-butil éster (48)

RMN ¹H

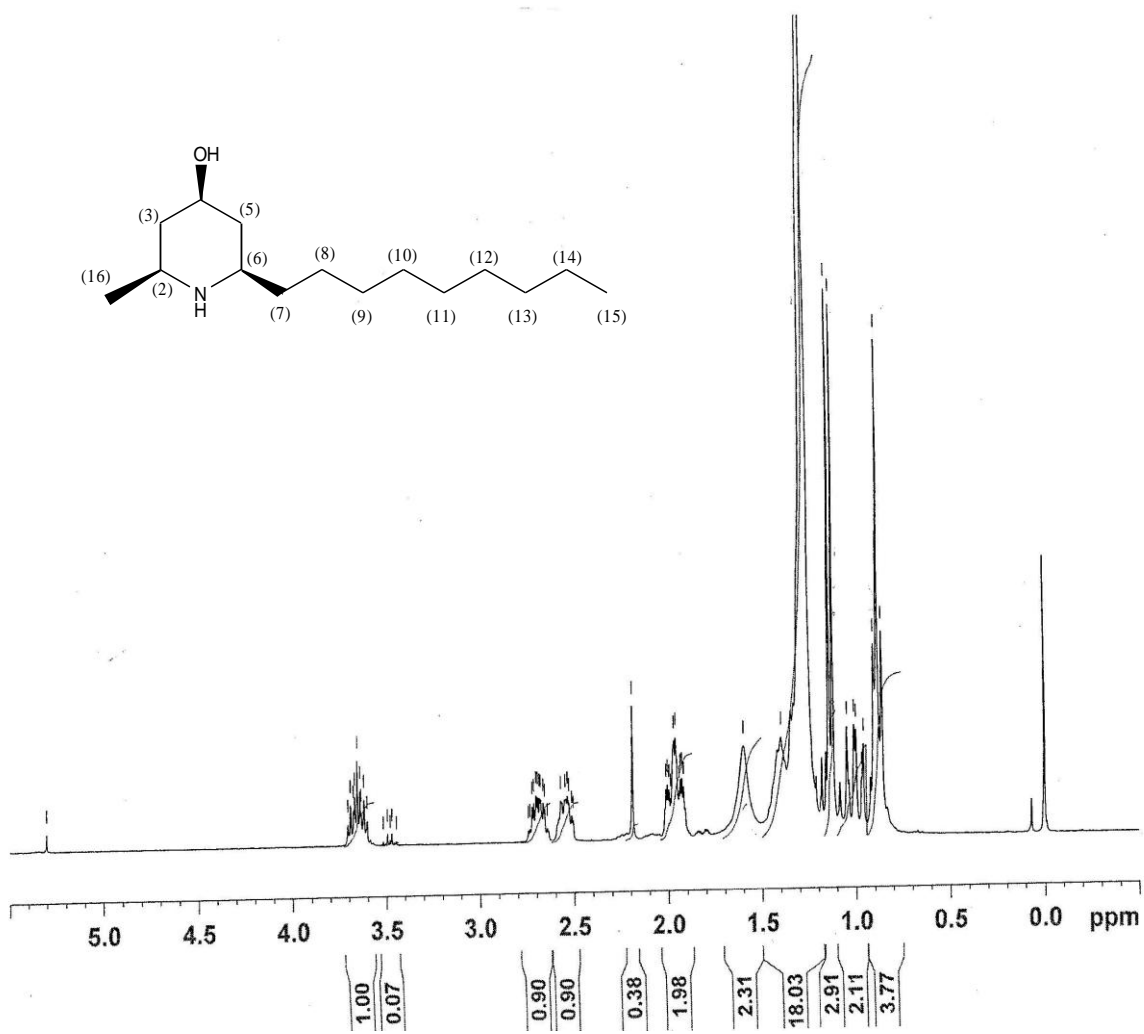


4-Hidróxi-2-metil-6-nonil-piperidina-1-ácido carboxílico terc-butil éster (49)

RMN ^1H



(2S,4R,6R)-2-Metil-6-Nonilpiperidin-4-ol (21) – Alcalóide (-)-241 D



2-Metil-6-nonil-2,3-dihidro-1H-piridin-4-ona (50)

RMN ^1H

