



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**ESTUDO DA REATIVIDADE DE ENAMINONAS
HETEROCÍCLICAS COM ANDRIDO MALEICO E MALEIMIDAS.
IMPLICAÇÕES SINTÉTICAS E MECANÍSTICAS NA SÍNTESE DE
NÚCLEOS PIRROLIZIDÍNICOS, INDOLIZIDÍNICOS E
PIRROLAZEPÍNICOS.**

Tese de Doutorado

Airam Oliveira Santos

Orientador : Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, março de 2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**Grupo de Pesquisa em Síntese Química e
Bioatividade Molecular**

**ESTUDO DA REATIVIDADE DE ENAMINONAS
HETEROCÍCLICAS COM ANIDRIDO MALEICO E MALEIMIDAS.
IMPLICAÇÕES SINTÉTICAS E MECANÍSTICAS NA SÍNTESE DE
NÚCLEOS PIRROLIZIDÍNICOS, INDOLIZIDÍNICOS E
PIRROLAZEPÍNICOS.**

Airam Oliveira Santos

**Teste apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Química da
Universidade Federal da Bahia, como
requisito à obtenção do título de
Doutor em Química Orgânica**

Orientador : Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, março de 2011

Dedico este trabalho a minha mãe,
Laudenora e ao meu filho, Pedro
Henrique.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que de forma direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. E para algumas delas sinto-me na obrigação os meus sinceros agradecimentos de forma pontual.

Aos meus familiares, em especial a minha mãe, Laudenora e ao meu príncipe, Pedro Henrique, pois foram e são os meus pilares emocionais, me dando força e carinho em todos os momentos.

Um agradecimento especial ao Silvio (Professor Dr. Silvio do Desterro Cunha), meu orientador desde o mestrado. Devo confessar que trabalhar ao seu lado em todos esses anos foi muito enriquecedor para o meu amadurecimento, sendo para mim um mentor, conselheiro e acima de tudo meu amigo. Um Professor que não desiste nunca dos seus alunos! Obrigado Silvio por ter depositado em mim sua confiança e expectativas em desenvolver mais uma etapa da minha formação acadêmica. Esta é minha forma singela de expressar minha felicidade em trabalhar contigo.

À Prof. Suzimone de Jesus Correia, que foi a minha mãe científica, por ter me apoiado até mesmo quando decidi enveredar pelos caminhos da síntese orgânica.

Aos alunos que co-orientei na iniciação científica, Tamara (Tata), José Tiago (Zé Tiger), Jonhy Hebert (Mandraqueiro) aprendi muito com eles.

Aos colegas do GPSQ, Tiago (cabeção), Caio, Lourenço, Amerson, Monique (M-O-N-I-Q-U-E), Sandra, Otelício (from Maiquinique), Nathan (prodígio), Michelle, Raimundo, Joelma, Livia, Daniela, Luis, Fernando, Jailton, Camila (Faisca), Vanessa (Fumaça), Danilo Lustosa, Danilo, Wilian e Cristiane.

Aos demais colegas da UFBA, Ana Paula, Anderson, Walter, Rauldenis, Clayton, Cleber Galvão, Luciano, Paulo Mesquita, Fabão, Larissa, Miquéias, Jeferson, Alexandre, Rui, Shana, Caline, Lidiane, Ederson, Charleston, Allison, Ed, Olivalter, Fábio, Fábio Alan, Jeane, Sandra, Amanda, Maria Carolina, Paula, Paulo Henrique, Edson, Olívia, Isabela, Mariana, Fagner, Bruno, Elane, Dennis.

Aos Professores Miguel Fáscio, Maurício e Francisco (Professor Chico) pelas discussões químicas e filosóficas.

A todos os funcionários do Instituto de Química e em especial ao ãSeu Roqueö (herói de Fabiano) sempre prestativo para com os serviços gerais, além de salvamentos a rapazes indefesos (Fabi), um exemplo de dedicação e disposição ao trabalho.

Ao Professor José Ricardo Sabino do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás pela realização das análises de cristalografia de raio-X.

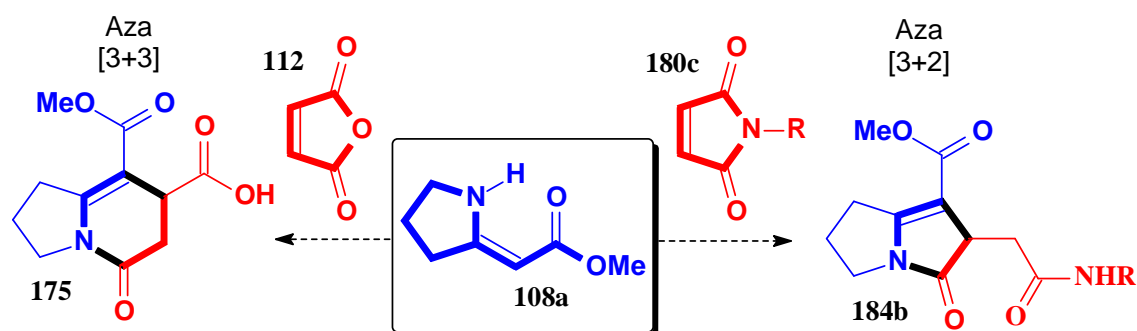
Aos nobres colegas do IFBaiano Juracir e Johnathan parceiros na conquista do norte Baiano e ao Diretor Geral do IFBaiano Aécio José (Zezão) pela compreensão e apoio na finalização deste trabalho.

Ao Instituto de Química e ao Programa de Pós-Graduação da UFBA pela infraestrutura oferecida.

Às agências de fomento a pesquisa CNPQ, CAPES e FABESB, bem como ao INCT (energia e ambiente) pelo apoio ao nosso grupo de pesquisa e também ao CNPq pela bolsa de doutorado concedida.

ABSTRACT

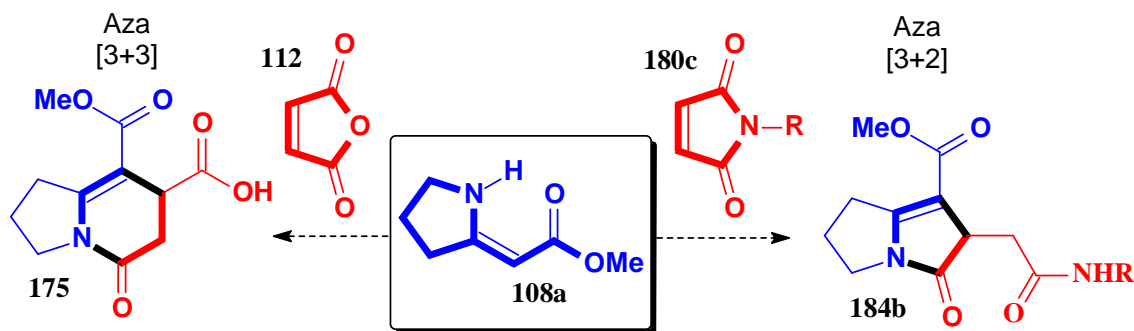
This work reports the study of the reactivity of heterocyclic enaminones with maleic anhydride and maleimides in one-pot preparation of polyfunctionalized bicyclic indolizidinones, pyrrolizidinones and pyrrolazepinones from a domino mechanism. These reactions showed dependence of both enaminone ring size and nature of the electrophile, and they may occur either by formal aza-[3+3] cycloaddition or by formal aza-[3+2] cycloaddition. The results obtained for the reactions between maleic anhydride and heterocyclic enaminones showed that this reaction forms only aza-annulation products and the heterocyclic enaminones with six and seven-membered rings favored the formal aza-[3+2] cycloaddition. However, using maleimides the formal aza-[3+2] cycloaddition products are formed only under conditions involving heating or heating under the presence of *p*-toluenesulfonic acid. Using the five-membered heterocyclic enaminone **108a** with maleic anhydride and maleimides (Scheme I) presented complementary methods for obtaining indolizidines and pyrrolizidines nuclei, respectively. Besides obtaining indolizidines, pyrrolizidines and pyrroloazepines in moderate to good yields 30-99%, this methodology proved to be very efficient in the formal synthesis of racemic coniceine, where the key steps were the formal aza-[3+3] cycloaddition and an unusual decarboxylation/aromatization using metallic zinc following a radical mechanism.



Scheme I

RESUMO

Este trabalho descreve o estudo da reatividade de enaminonas heterocíclicas com anidrido maleico e maleimidias na preparação de derivados do esqueleto do tipo bicíclicos indolizidinonas, pirrolizidinonas e pirrolazepinonas polifuncionalizados com o mecanismo ocorrendo em dois passos e de modo ãone-potö. A partir desta investigação foi possível avaliar que estas reações apresentam uma dependência tanto do tamanho do anel da enaminona quanto da natureza do eletrófilo que influencia no tipo de reação a ser regida, ora ocorrendo via cicloadição formal aza-[3+3], ora por cicloadição formal aza-[3+2]. O resultado obtido para as reações entre as enaminonas heterocíclicas e o anidrido maleico demonstraram que este tipo de reação forma apenas produtos de aza-anelação e que quão maior o tamanho do anel heterocíclico da enaminona, maior o favorecimento da cicloadição formal aza-[3+2]. Em contrapartida, para as maleimidias os produtos de cicloadição formal aza-[3+2] são basicamente observados em condições envolvendo aquecimento, na ausência ou presença de ácido *p*-toluenossulfônico. Partindo da enaminona heterocíclica de cinco membros **108a**, o uso dos bis-eletrófilos anidrido maleico e maleimidias (Esquema I) apresentou-se como metodologias complementares para a obtenção de núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos, respectivamente. Além de obter os núcleos indolizidínicos, pirrolizidínicos e pirroloazepínicos entre moderados e bons rendimentos (30-99%), a metodologia desenvolvida mostrou-se bastante eficiente na síntese formal racêmica da coniceína, onde as etapas chaves foram a cicloadição formal aza-[3+3] e uma inusitada descarboxilação/aromatização utilizando Zn metálico, por mecanismo radicalar.



Esquema I

SUMÁRIO

1	ó INTRODUÇÃO	01
1.1	ó Metabólitos Primários e Secundários	01
1.2	ó Alcalóides	03
1.2.1	ó Alcalóides Verdadeiros	06
1.2.2	ó Protoalcalóides	07
1.2.3	ó Pseudoalcalóides	08
1.3	ó Biossíntese de Alcalóides	09
1.3.1	- Biossíntese dos Alcalóides Pirrolizidínicos	10
1.3.2	- Biossíntese dos Alcalóides Indolizidínicos	11
1.4	- Síntese de Núcleos Pirrolizidínicos, Indolizidínicos e Pirroloazepínicos via Ciclização Intramolecular	12
1.5	ó Enaminonas	15
1.5.1	- Síntese de Enaminonas	17
1.5.2	- Síntese de Enaminonas Cíclicas	18
1.6	ó Reatividade das Enaminonas	21
1.6.1	- Hetero-Ciclização Formal	22
1.6.2	- Cicloadição Formal Aza[3+3]	23
1.6.3	- Cicloadição Formal Aza[3+2]	28
1.7	- Reatividade das Enaminonas Acíclicas frente a Maleimidas e Anidrido Maleico	31
1.8	- Reatividade das Enaminonas Cíclicas frente ao Anidrido Maleico	37
2	ó OBJETIVO	41
3	ó RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
3.1	- Preparação das enaminonas cíclicas	42
3.2	- Reação de aza-cicloadição formal entre Enaminonas Cíclicas frente a Anidrido Maleico e Maleimida.	44
3.2.1	- Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona 108 ^a	44
3.2.1.1	- Elucidação estrutural do composto 175	48
3.2.1.2	- Elucidação da Estrutura do composto 176	49
3.2.1.3	- Distinção espectral entre 175 e 176	51

3.2.1.4 - Proposta mecanística da formação de 175 e 176	52
3.2.2 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona 161	54
3.2.3 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona 108b	55
3.2.4 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona 162	57
3.2.5 - Reação de aza-cicloadição formal entre Maleimida e Enaminonas Cíclicas	59
3.2.5.1 ó Maleimida versus Anidrido maleico	59
3.2.5.2 - Avaliações preliminares da reatividade das Maleimidas utilizando Enaminonas Acíclicas	61
3.2.5.3 ó Reações entre as Maleimidas 118 e 180c frente à Enaminona 108^a	62
3.2.5.4 ó Reação entre Maleimida 118 frente à Enaminona 108b	65
3.2.5.5 ó Reação entre as Maleimidas 118 e 180c frente à Enaminona 162	67
3.2.5.6 ó Ciclização formal aza [3+2] e [3+3] promovida por ácidos de Brønsted	70
3.2.5.6.1 - Tentativa de obtenção de núcleos pirrolizidínicos a partir da enaminona 108a	71
3.3 - Racionalização do padrão reacional das enaminonas cíclicas frente a anidrido maleico e maleimidas.	73
3.3.1 - Racionalização do padrão reacional das enaminonas cíclicas com anel de cinco membros 108a e 161	76
3.3.2 - Racionalização do padrão reacional da enaminona cíclica de anel de sete membros 162	77
3.3.3 - Racionalização do padrão reacional da enaminona cíclica de anel de seis membros 108b	78
3.4 - Modificações estruturais do núcleo indolizidínico 175	79
3.4.1 - Tentativas de Epoxidação do composto 175	79
3.4.2 - Redução do grupo ácido carboxílico em 175	80
3.4.3 - Tentativas de descarboxilação do composto 175	82
3.4.4 - Tentativa de Hidrogenação da dupla ligação do composto 175 - Síntese formal e racêmica da Coniceína	84

4 ó CONCLUSÃO	87
5 ó EXPERIMENTAL	89
5.1 ó Materiais e métodos	89
5.2 ó Compostos Preparados	90
5.2.1 ó Síntese da indolizidinona 175	90
5.2.2 ó Síntese da pirrolizidinona 176	91
5.2.3 ó Síntese da indolizidinona 177a-b	92
5.2.4 ó Síntese da indolizidinona 178	93
5.2.5 ó Síntese da pirrolazepinona 179	93
5.2.6 ó Síntese da succinimida 183a	94
5.2.7 ó Síntese da succinimida 183b	95
5.2.8 ó Síntese da succinimida 186	96
5.2.9 ó Síntese da pirrolazepinona 187a	96
5.2.10 ó Síntese da pirrolazepinona 187b	97
5.2.10 ó Síntese da pirrolidona 182c	98
5.2.11 ó Síntese da pirrolizidinona 184b	99
5.2.12 ó Síntese da indolizidinona 186	100
5.2.13 ó Síntese do triciclo 190	101
5.2.13 ó Síntese de 194, o intermediário avançado da síntese da coniceína	101
ESPECTROS	103
REFERÊNCIAS	134

1 ó INTRODUÇÃO

1.1 ó Metabólitos Primários e Secundários

Para permitir a vida crescer e se reproduzir, os organismos vivos dependem de um vasto número de compostos orgânicos, que permitam o armazenamento de energia e construção dos seus tecidos. Estes compostos essenciais em todos os organismos vivos são descritos como metabólitos primários. Carboidratos, proteínas, gorduras e ácidos nucleicos são fundamentais para toda matéria viva, e encontram-se pequenas variações em todos os organismos.¹

Outros compostos que são encontrados somente em organismos específicos ou grupos de organismos, e são uma expressão da individualidade de uma espécie, compreendem os compostos que chamamos de produtos naturais, e são denominados de metabólitos secundários. Na maioria dos casos, a função destes compostos e o momento em que eles são necessariamente produzidos é uma incógnita. No entanto, para os que são conhecidos os seus significados biológicos, estes se apresentam como: material tóxico para defesa contra predadores; como compostos voláteis que servem como atraves para outros organismos da mesma ou de outras espécies; ou como corantes.¹ A especificidade dos metabólitos secundários é uma característica bastante utilizada na área farmacêutica, onde aqueles que apresentam atividade biológica podem combater diversas mazelas de forma específica, sem o comprometimento do organismo vivo.²

Os metabólitos primários servem como precursores dos metabólicos secundários. Esta previsão racional de biogênese é um método de reconstrução em síntese *in vitro* (realizado com o mesmo pH das condições fisiológicas), análise de coincidência estrutural, e o uso de substâncias marcadas com isótopos.²

Na figura 1, podemos observar as rotas biossintéticas que ocorrem nos diversos tipos de vegetais. A formação de hidratos de carbono a partir de dióxido de carbono é realizada em plantas verdes mediante o processo da fotossíntese, e posteriormente podem ser transformados em monossacarídeos, que se unem entre si para formar dissacarídeos,

oligosacarídeos e polissacarídeos. Por outro lado, os hidratos de carbono passam pelo intermediário cíclico, o ácido chiquímico, para originar flavonóides a partir dos fenilpropanóides.

Ainda na figura 1, podemos observar que o acetato na sua forma ativa (a acetil coenzima A) pode participar de três rotas biossintéticas. Em uma delas, a condensação linear, leva às acetogeninas como os ácidos graxos, as antraquinonas, os compostos fenólicos, tropolonas, e além destas acetogeninas, uma parte dos flavonóides. A acetil-coenzima A é também um precursor do ácido mevalónico, a partir do qual se formam os terpenos (monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos), os esteróides e os carotenóides. Podemos observar também que os aminoácidos podem ser derivados diretamente dos hidratos de carbonos, ou da participação do acetato no ciclo de Krebs.²

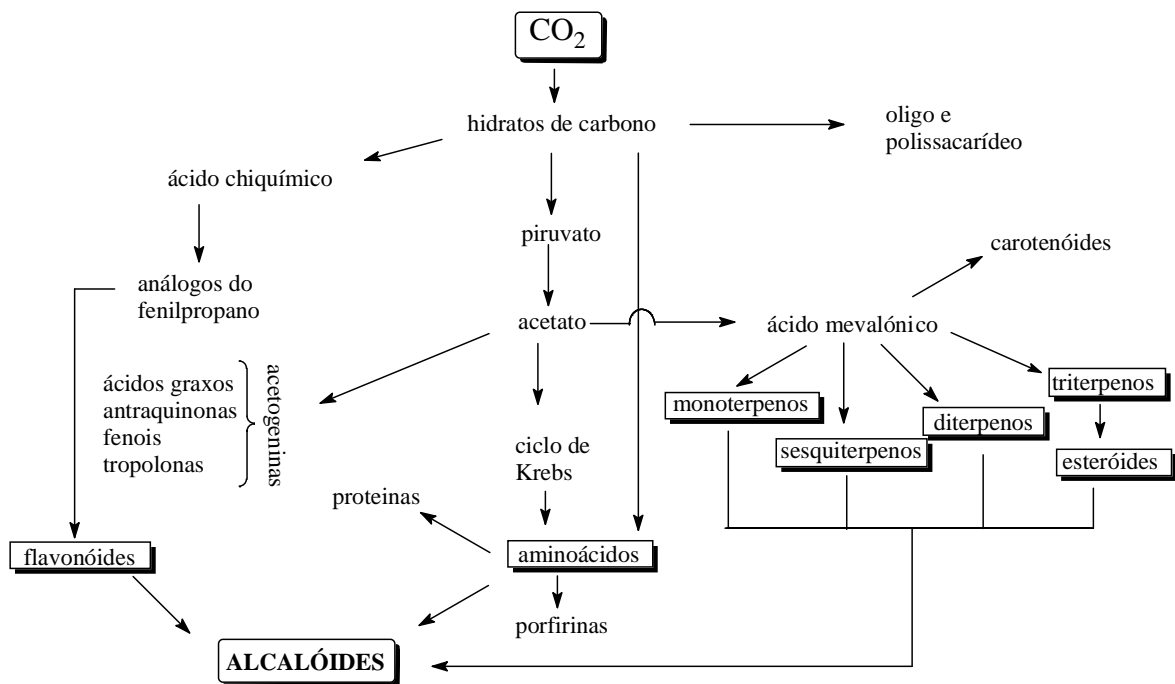


Figura 1 ó Esquema geral das rotas biossintéticas em vegetais.

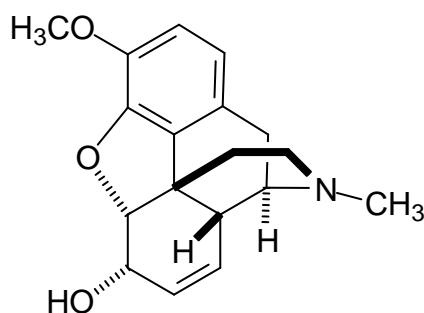
Os alcalóides apresentam-se no fim destas rotas, constituindo uma classe muito heterogênea de produtos naturais. Alguns estão relacionados com os terpenóides e esteróides, outros são acetogeninas modificadas, e outros derivados de certos aminoácidos como tirosina, lisina, fenilalanina e ornitina. O único fator que possuem em

comum é a presença do nitrogênio em suas moléculas. Cada grupo de alcalóides, apesar de terem etapas em comum, requerem uma teoria própria de sua formação biológica.

Como o enfoque deste trabalho está relacionado com a síntese de núcleos de alcalóides, veremos no próximo tópico sua definição, divisão, classificação e biossíntese dos núcleos de interesse.

1.2 ó Alcalóides

As tentativas de definir o termo ãlcalóideö datam desde a época da descoberta desses compostos. O farmacêutico Friedrich Sertürner, foi o primeiro a isolar a morfina **1** (Figura 2), que é um alcalóide de grande importância médica. O método desenvolvido utilizado por Friedrich Sertürner também foi empregado pelos farmacêuticos Pierre Joseph Pelletier e Joseph Benaimé Caventou, que isolaram a partir de 1817, uma série de outros alcalóides (Figura 2), como brucina **2**, cafeína **3** e quinina **4**. O termo alcalóide foi mencionado pela primeira vez em 1819 por W. Meißner. Ele observou que estes compostos apresentavam características básicas "semelhante a álcalis", e assim os nomeou de alcalóides.³



Morfina **1**

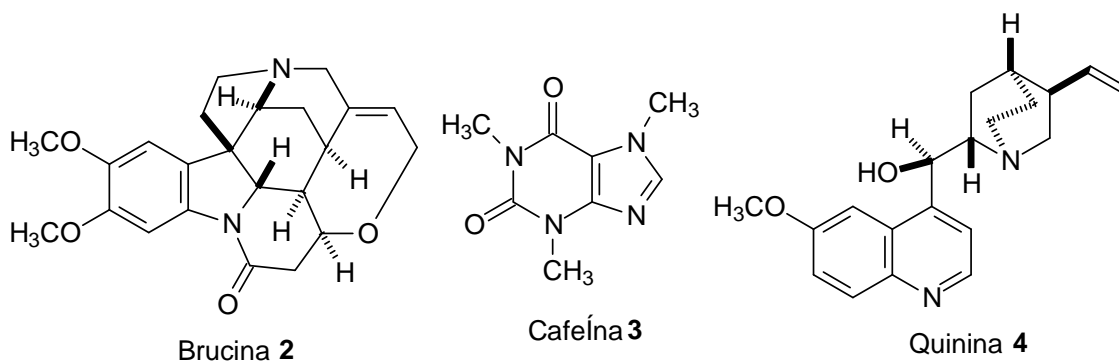
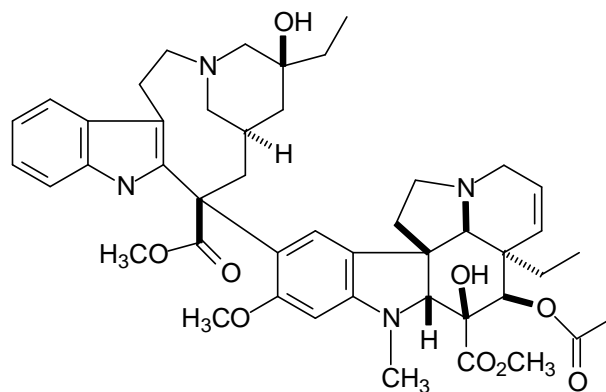


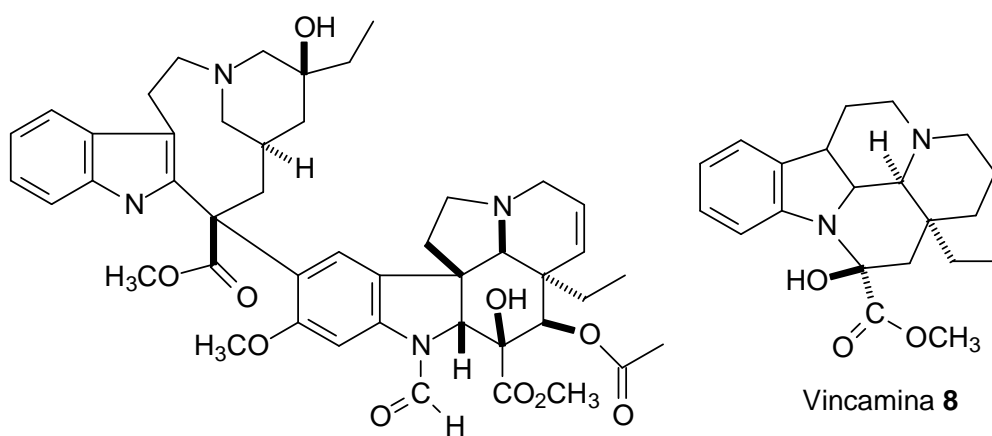
Figura 2 ó Alcalóides isolados no início do século XIX.

Os cientistas reconhecem a importância vital dos alcalóides para a biologia, medicina e química. Os alcalóides representam um grupo muito pequeno de produtos naturais, não apenas nos poucos tipos existentes, mas também na quantidade em que são encontrados nos seres vivos. Contudo, os alcalóides são reconhecidos como um grupo de compostos de atividades farmacológicas, fisiológicas inclusive para os seres humanos. Sem eles, estupendas conquistas na luta contra malária, leucemia e câncer, bem como a doença de Parkinson, não seriam possíveis. A indústria farmacêutica tem empregado os alcalóides de origem vegetal para o desenvolvimento de compostos antimaláricos (quinina e cloroquinina), agentes anticancerígenos (vimbastina **6** e vincristina **7**) e agentes de promoção da circulação do sangue no cérebro (vincamina **8**) (Figura 3). Estas são as razões pelas quais os alcalóides foram e são um assunto fascinante de estudo. Atualmente, existem mais de 8000 compostos reconhecidos como alcalóides naturais. Anualmente, cientistas de todo o mundo descobrem pelo menos 100 novas moléculas.¹

Diante da pluralidade estrutural, a definição do termo alcalóide não é simples, e é em muitos casos uma fonte de controvérsia acadêmica. Dificuldades com a definição derivam das semelhanças de alcalóides com outros metabólitos secundários. Nos campos da biologia, química e medicina, as definições de alcalóides são muito semelhantes. Do ponto de vista biológico, os alcalóides são quaisquer compostos químicos heterocíclicos biologicamente ativos que contêm nitrogênio, e alguns apresentam atividade farmacológica, em muitos casos, de uso ecológico ou em medicamentos.



Vimblastina **6**



Vincristina **7**

Vincamina **8**

Figura 3 ó Alcalóides empregados na indústria farmacêutica.

Para o cientista médico, o termo "alcalóides" significa qualquer grupo de substâncias heterocíclicas nitrogenadas de origem vegetal, muitas vezes de estrutura complexa e de elevada massa molecular.¹ Além disso, podem ser bases primárias, secundárias, terciárias, ou podem conter grupos amônio quaternários. A medicina também chama a atenção para o fato dos alcalóides terem ação fisiológica intensa, e são largamente utilizados no campo da medicina, podendo ser altamente tóxicos, mesmo em doses muito pequenas.¹

Os químicos salientam que os alcalóides são um grupo de compostos heterocíclicos nitrogenados complexos de caráter básico, com forte atividade fisiológica e tóxica.¹ Também salientaram que alcalóides são compostos contendo nitrogênio e principalmente compostos *N*-heterocíclicos. Nesta definição, aminoácidos, peptídeos, nucleosídeos, açúcares e antibióticos não são considerados como alcalóides.¹

Apesar das diferenças acentuadas nas definições sobre alcalóides entre os campos de investigação da biologia, medicina e química, tais definições são muito semelhantes. Para evitar a apresentação de uma lista de exceções, as características básicas dos alcalóides são dadas na definição de Winterstein e Tier,¹ que sublinham as características destes compostos da seguinte maneira:

- Os alcalóides são compostos com maior ou menor grau de toxicidade, atuando principalmente no sistema nervoso central;
- Devem apresentar caráter básico, do ponto de vista químico;
- Apresentam um nitrogênio heterocíclico em sua estrutura;
- Podem ser sintetizados de forma imediata de aminoácidos e seus derivados;
- E são distribuídos de forma limitada na natureza.

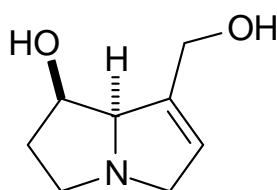
Os alcalóides são geralmente classificados por seus precursores moleculares comuns, com base no percurso biológico usado para construir a molécula. Do ponto de vista estrutural, os alcalóides são divididos de acordo com suas formas e origens. Existem três tipos principais de alcalóides:

- (1) Alcalóides verdadeiros;
- (2) Protoalcalóides;
- (3) Pseudoalcalóides.

1.2.1 Alcalóides Verdadeiros

Os alcalóides verdadeiros derivam de aminoácidos e compartilham um anel heterocíclico contendo nitrogênio. Estes alcalóides são substâncias altamente reativas, com atividade biológica mesmo em doses baixas. Geralmente os alcalóides verdadeiros têm um gosto amargo e aparecem como um sólido branco, com algumas exceções, incluído a nicotina, que é um líquido castanho. Os alcalóides verdadeiros apresentam caráter básico e reagindo com ácidos de Bronsted formam sais solúveis em água. Além disso, a maioria deles são substâncias cristalinas bem definidas. Alcalóides verdadeiros

podem ocorrer no estado livre, sais e N-óxidos. Um exemplo de alcalóide verdadeiro é a retronecina **9** (Figura 4). Estes alcalóides ocorrem em um número limitado de espécies e famílias, e são compostos originados de aminoácidos descarboxilados que são condensados com outras moléculas não nitrogenadas. Os precursores primários de alcalóides verdadeiros são os aminoácidos tais como: L-ornitina, L-lisina, L-fenilalanina/L-tirosina, L-triptofano e L-histidina.³

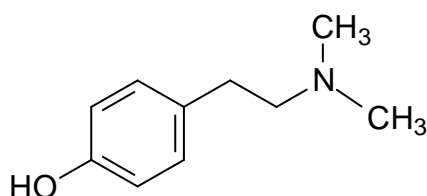


Retronecina **9**

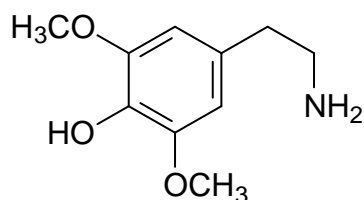
Figura 4 ó Exemplo de alcalóide verdadeiro

1.2.2 ó Protoalcalóides

Protoalcalóides são compostos em que o átomo de nitrogênio derivado do aminoácido não faz parte do heterocíclico. Esses tipos de alcalóides incluem compostos derivados da L-tirosina e L-triptofano. Protoalcalóides são compostos com estruturas cíclicas, mas estruturalmente simples. Dentro do grupo dos alcalóides, estes representam uma minoria. Hordenina **10** e mescalina **11** (Figura 5) são bons exemplos deste tipo de alcalóide.³



Hordenina **10**



Mescalina **11**

Figura 5 ó Exemplos de Protoalcalóides

1.2.3 ó Pseudoalcalóides

Nos pseudoalcalóides a estrutura básica do seu esqueleto não é derivada de aminoácido. Na realidade, eles são derivados dos precursores ou do produto de degradação dos aminoácidos. Eles também podem resultar das reações de aminação e transaminação dos diferentes caminhos de conexão dos precursores ou dos produtos de degradação dos aminoácidos. Estes alcalóides também podem ser derivados de não precursores de aminoácidos. O átomo de nitrogênio é inserido na molécula em uma fase relativamente tardia, como por exemplo, nos casos dos esqueletos esteroidais ou terpenóides. O átomo de nitrogênio pode também ser doado por uma fonte de aminoácidos através de uma reação de transaminação, se houver um aldeído ou cetona adequados. Exemplos de pseudoalcalóides incluem compostos como coniina **12**, efedrina **13**, cafeína **3** e pinidina **14** (Figura 6).³

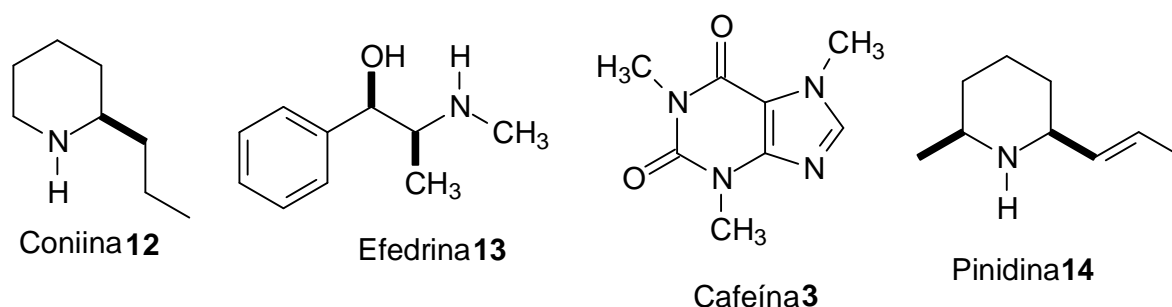


Figura 6 ó Exemplos de Pseudoalcalóides

Atualmente, o grupo de compostos mencionados como alcalóides não naturais está crescendo rapidamente, como resultado de estudos bio-orgânicos. Pesquisas farmacológicas avançam rapidamente e desenvolvem as mais promissoras moléculas para novas aplicações possíveis. Isto é necessário já que as fontes de infecção estão constantemente mudando, e conseqüentemente ampliando a capacidade de infecção e resistência aos antibióticos existentes.¹

1.3 ó Biossíntese de Alcalóides

Cada biomolécula de organismos vivos tem os seus próprios processos de síntese, transformação e interconversão. Portanto, a formação do anel da molécula do alcalóide e a posição do átomo de nitrogênio são pontos fundamentais para a compreensão da síntese do alcalóide e seu metabolismo.

Para os alcalóides originados de aminoácidos, os átomos de nitrogênio e, em geral, o esqueleto carbônico do aminoácido, são mantidos intactos na estrutura do alcalóide, embora o carbono carboxílico seja muitas vezes perdido por descarboxilação. Relativamente poucos precursores são realmente envolvidos na biossíntese de alcalóides, sendo os principais ornitina, lisina, ácido nicotínico, tirosina, triptofano e histidina.¹

Alcalóides são também classificados de acordo com a natureza da estrutura contendo nitrogênio, como por exemplo, os núcleos pirrolizidínicos (fusão de anéis de cinco membros), indolizidínicos (fusão de anéis de cinco e seis membros), quinolizidínicos (fusão de anéis de seis membros) e pirrolazepínicos (fusão de anéis de cinco e sete membros) (Figura 7), embora a complexidade estrutural de alguns exemplos rapidamente se expande com o número de subdivisões.

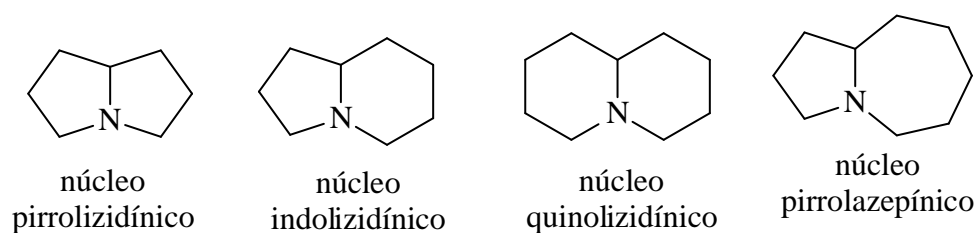
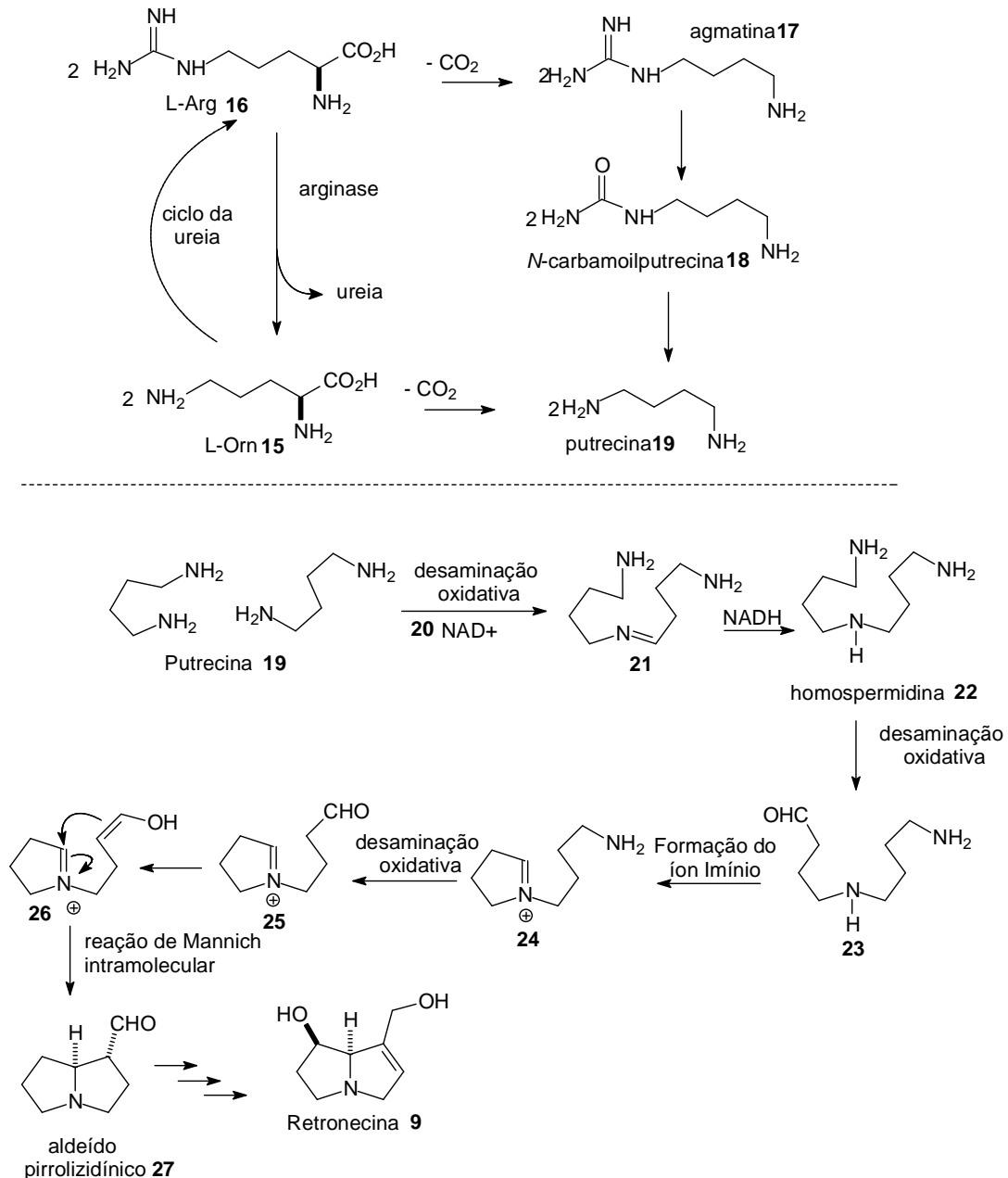


Figura 7 ó Tipos de núcleos de alcalóides por classificação estrutural

Como existe uma proposta biossintética para alguns tipos dos alcalóides acima mencionados, iremos apresentar a rota para aqueles que cujos núcleos fazem parte deste trabalho e que sua biossíntese é reportada na literatura, que são os alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos.

1.3.1 - Biossíntese dos Alcalóides Pirrolizidínicos

A ornitina **15** é um aminoácido não protéico que faz parte do ciclo da uréia, onde este é produzido através da arginina **16** em uma reação catalisada pela enzima arginase (Esquema 1). Duas moléculas de ornitina ou arginina são utilizadas na formação do esqueleto biciclo pirrolizidínico; através do processo direto de descarboxilação da ornitina **15**, forma-se o intermediário putrescina **19** e, partindo da arginina **17**, um número maior de etapas é necessário para a obtenção da putrescina **19**, por esta razão os alcalóides pirrolizidínicos são considerados como alcalóides derivados da ornitina **15**.¹



Esquema 1

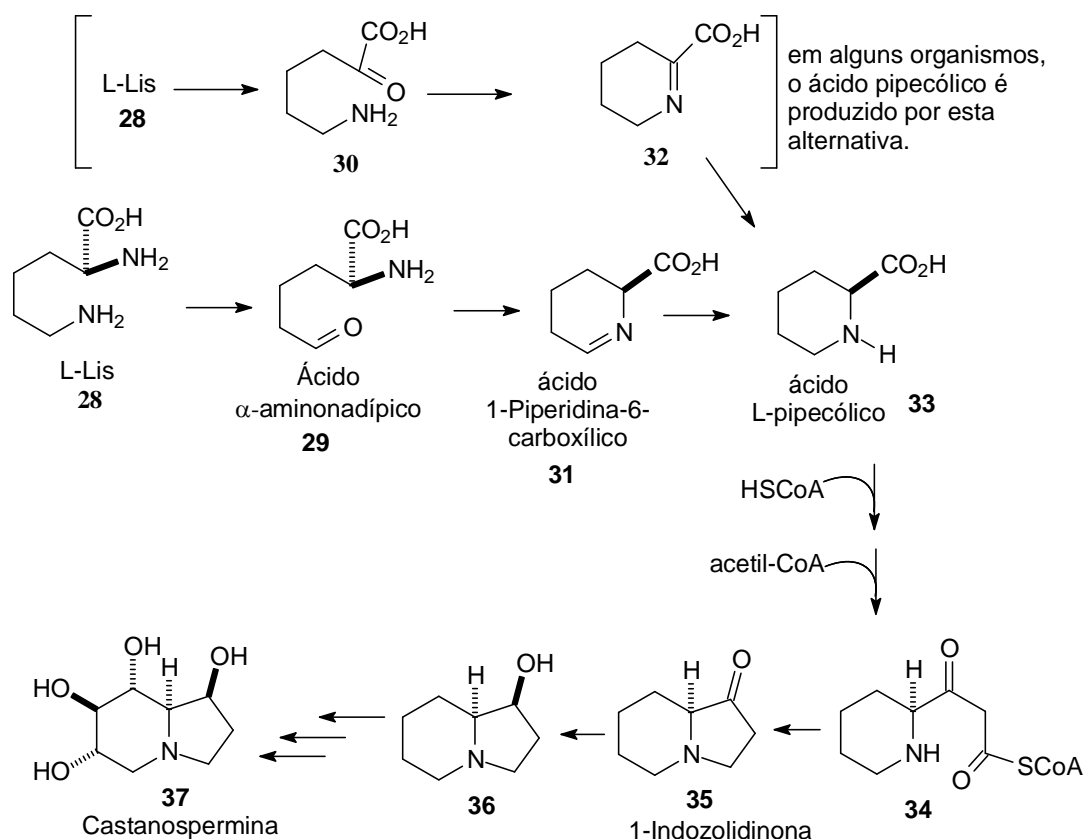
Duas moléculas de putrescina **19** são condensadas por uma enzima NAD⁺ dependente em uma reação de desaminação oxidativa levando à imina **21**, que é então

convertida em homospermidina **22** por redução com NADH (Esquema 1). Este passo é o mais importante da biossíntese do alcalóide e é catalisado pela enzima homospermidina sintase. Após a desaminação oxidativa da homospermidina **22**, é iniciada a formação do esqueleto pirrolizidínico através de uma seqüência de reações: ciclização com formação de um íon imínio; desaminação oxidativa; uma reação do tipo Mannich intramolecular, que explora o enol **26** gerado a partir do aldeído **25**, levando à formação do aldeído pirrolizidínico **27**. Uma estrutura simples de um típico alcalóide pirrolizidínico natural é a da retronecina **9**, que pode ser derivado do aldeído pirrolizidínico **27** através de ajustes no estado de oxidação. Desse modo, o esqueleto pirrolizidínico incorpora uma unidade C4N da ornitina, acrescida de mais quatro carbonos do mesmo aminoácido precursor.¹

1.3.2 - Biossíntese dos Alcalóides Indolizidínicos

O aminoácido L-lisina **28** é o homólogo da L-ornitina **15**, pois há um grupo metileno extra, e isso significa que este aminoácido leva à formação de anéis de seis membros, ou seja, fornece um bloco de construção C5N, assim como a ornitina **15** fornece blocos de construção C4N.

Alcalóides indolizidínicos são caracterizados pela fusão de anéis de cinco e seis membros, com um átomo de nitrogênio em cabeça de ponte como, por exemplo, a castanospermina **37** (Esquema 2), oriunda da castanha *Castanospermum australe*.² Apesar dos alcalóides indolizidínicos serem derivados do aminoácido lisina **28**, duas rotas são conhecidas, que levam ao mesmo intermediário, o ácido L-pipecólico **33**, e diferem no que diz respeito à posição de origem do átomo de nitrogênio, originando-se do grupo amino da posição - ou da posição - da lisina. Para a biossíntese de alcalóides indolizidínicos, nas duas rotas para a formação do ácido pipecólico **33** ocorre, sequencialmente, uma desaminação oxidativa, formação das bases de Schiff **31** e **32** seguida de redução da porção imina, levando ao ácido L-pipecólico. A indolizidinona **35** pode então ser produzida pela incorporação de uma unidade de acetato, por reações cujos detalhes não são conhecidos. Ocorre uma hidrogenação da carbonila gerando o composto **36** e este conduz à castanospermina **37** por uma seqüência de hidroxilações.²



Esquema 2

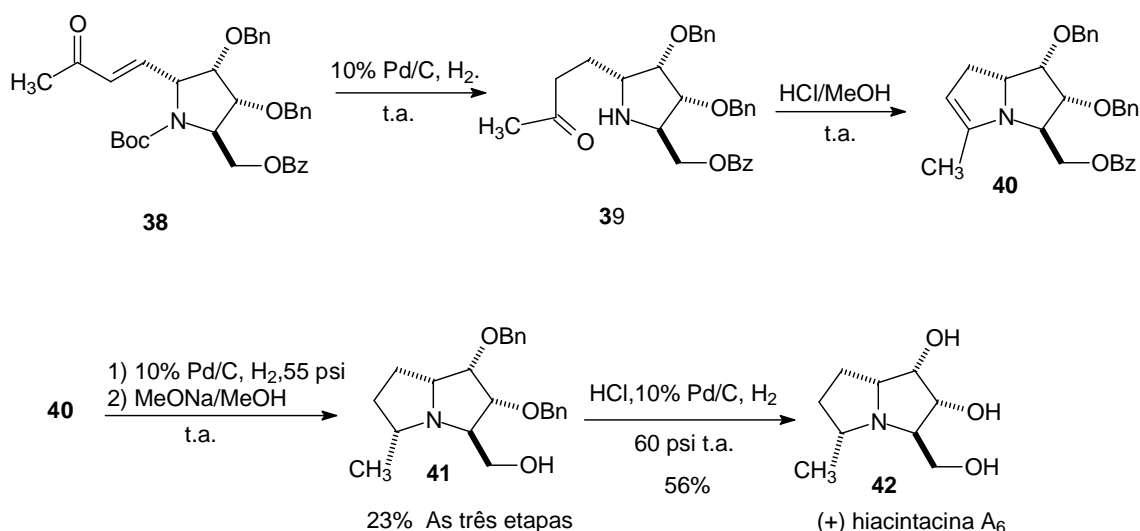
1.4 - Síntese de Núcleos Pirrolizidínicos, Indolizidínicos e Pirroloazepínicos via Cíclização Intramolecular

É conhecido historicamente que a síntese orgânica pesquisa e desenvolve reações químicas como estratégia de alcançar moléculas com destacadas atividades biológicas. Dentre estas moléculas, estão os alcalóides pirrolizidínicos, indolizidínicos e pirroloazepínicos. A formação do núcleo (ou esqueleto) destes alcalóides é a etapa chave para a sua construção, pois este geralmente requer a formação de heterociclos e heterobiciclos cujas tensões anelares e repulsões estéricas exigem reações que formem ligações de modo regio e estereosseletivo.

De forma análoga às rotas biossintéticas, um grupo de reações que vêm demonstrando versatilidade e larga aplicabilidade para a construção de subestruturas presentes em alcalóides são as ciclizações intramoleculares.^{4,5a-c, 6}

Dentre as recentes sínteses de núcleos pirrolizidínicos descritas na literatura, encontra-se a síntese do intermediário avançado **40** (Esquema 3), realizada por Izquierdo e Tamayo, no curso da síntese da (+) hiacinacina A6 **42**.⁴ A hidrogenação catalisada por Pd do derivado **38**, além de hidrogenar a dupla ligação, também levou a uma quimiosseletiva desproteção de *N*-Boc, fornecendo o composto **39**.

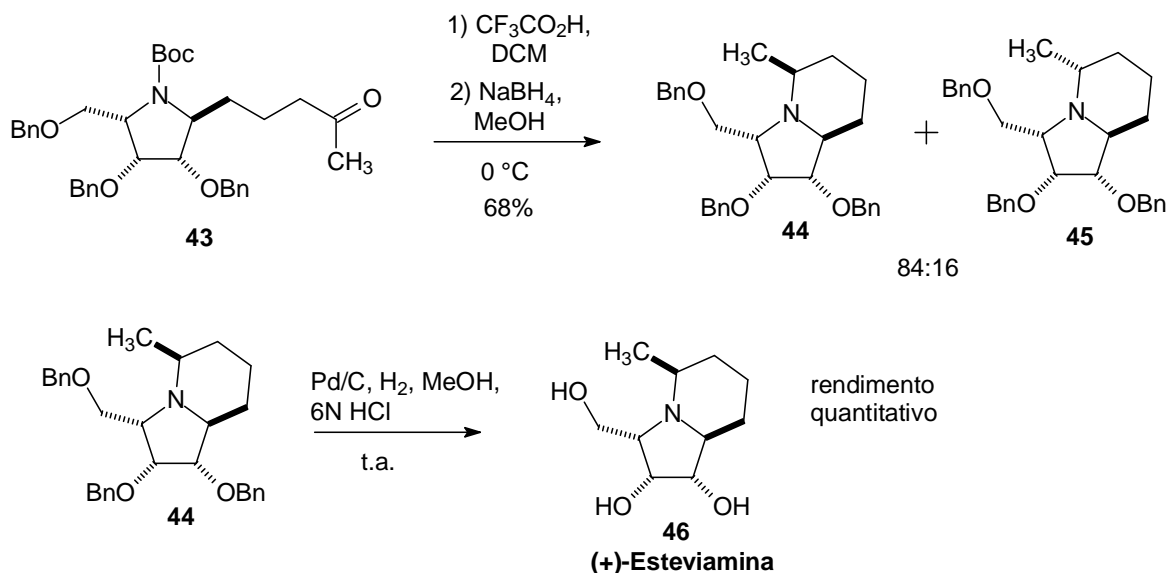
O produto de ciclização **40**, por sua vez, deve ter sido formado a partir de uma adição à carbonila seguida de desidratação. Subsequente à hidrogenação a altas pressões, a utilização de base forte levou à desproteção de *OBz*, fornecendo **41**. Vale ressaltar que os intermediários **39** e **40** não foram isolados, com o intuito de obter **41** com melhor rendimento (23% nas três etapas). Finalmente, a desproteção dos demais oxigênios levou à formação da (+) hiacintacina A6 **42**.



Esquema 3

Em 2010, Yu e colaboradores^{5a} descreveram a síntese da (+)-esteviamina **46**, sendo este alcalóide indolizidínico um integrante da primeira classe de compostos inibidores da α -galactosidase. A ciclização foi iniciada com o derivado *N*-Boc cetona **43** (Esquema 4). Dentre as estratégias utilizadas, a que obteve melhor diastereosseletividade foi a aminação redutiva intramolecular. Assim, com a desproteção ácida, gerou-se um intermediário imínio que, em seguida, ao ser reduzido com NaBH_4 , levou à mistura de dois epímeros **44** e **45** com diastereosseletividade de 84:16, favorecendo o composto **44**.

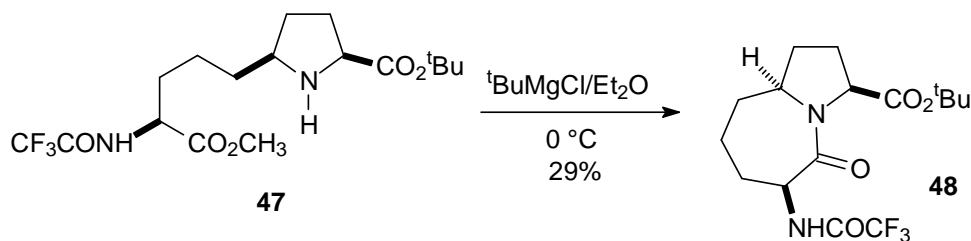
Por fim, a hidrogenólise de **44** levou à desproteção dos demais grupos fornecendo a (+)-Esteviamina **46** com rendimento quantitativo.



Esquema 4

É importante lembrar que uma característica comum entre os métodos de Izquierdo e Tamayo⁴ com o de Yu^{5a} é a regioseletividade observada na desproteção de *N*-Boc, que direciona apenas o ataque do nitrogênio à carbonila, deixando as hidroxilas ainda protegidas, para uma posterior desproteção.

Young e colaboradores⁶ exploraram a reação de ciclização para a obtenção do pirroloazepínico **48** (Esquema 5), com a utilização do reagente de Grignard $^t\text{BuMgCl}$, cujo grupo *tert*-butila que apresenta um impedimento estérico considerável, permitiu a abstração regioseletiva do hidrogênio ligado ao nitrogênio endocíclico em **47**, permitindo acessar **48**.



Esquema 5

Embora tenhamos abordado a ciclização como um dos métodos de obtenção de núcleos de alcalóides, nosso trabalho privilegia a formação destes núcleos através de reações de aza-ciclização formal realizadas entre enaminonas e sistemas carbonílicos α,β -insaturados, como será visto no tópico **1.6**.

1.5 ó Enaminonas

Um dos sistemas que fazem parte das reações de aza-anelação são os compostos bisnucleófilos, e uma classe de substâncias que apresenta estas características são as enaminonas. O termo enaminona foi inicialmente empregado por Greenhill, representando qualquer composto contendo o sistema conjugado $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$.⁷ Outras designações também são utilizadas como: β -enamino cetona, β -enamino éster, β -aminoenona, acilvinilamino e acilenamina.⁸ Embora as enaminonas apresentem em sua estrutura básica uma cadeia com cinco átomos, sendo dois deles o N e O, seu sistema conjugado apresenta três centros nucleofílicos $\tilde{\alpha}$, c , $e\ddot{o}$; e dois centros eletrofílicos $\tilde{\delta}b$ e $\tilde{\delta}d\ddot{o}$ (Figura 8). Por conta disto, as enaminonas têm características que unem a nucleofilicidade ambidentada da enaminas e a eletrofilicidade das enonas. O fator que promove este comportamento é o efeito mesomérico dos substituintes amino e acila sobre a ligação dupla, que é denominado $\tilde{o}push-pull\ddot{o}$ de elétrons.⁹

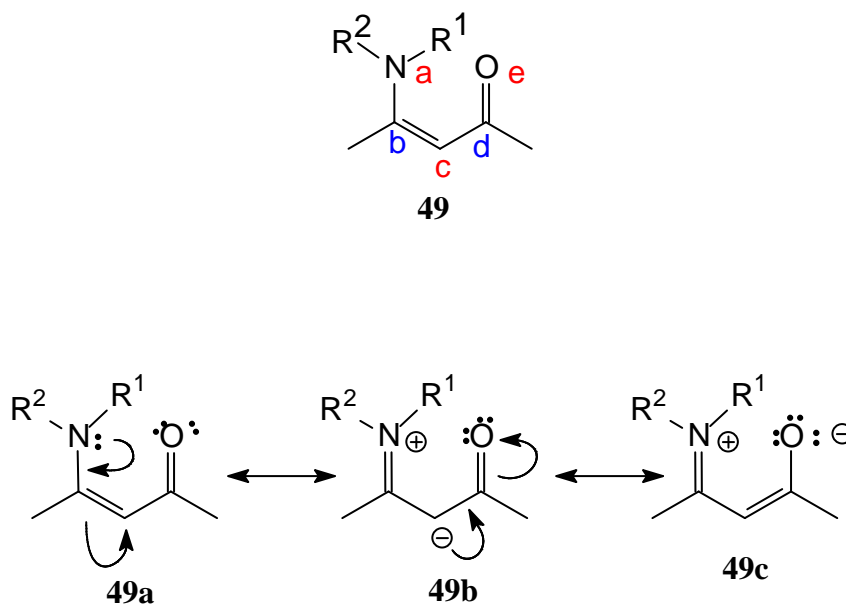


Figura 8 ó Estruturas e efeitos δ push-pullö das enaminonas.

O efeito mesomérico das enaminonas é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, podendo apresentar-se em quatro formas isoméricas: *Z, s-cis*; *Z, s-trans*; *E, s-cis*; *E, s-trans* (Figura 9).¹⁰ O isômero que é formado depende de fatores estereoeletrônicos: ou em razão de um menor impedimento estereo entre os substituintes (R^1 e R^2) ou por uma maior planaridade na conjugação dos elétrons π .^{11,12} Na interconversão entre os confôrmeros, há uma restrição rotacional das ligações σ (aumento do caráter π das ligações $N-C$ e $C-CO$), que é atenuada pela isomerização da dupla ligação (caráter π diminuído), podendo ocorrer mesmo à temperatura ambiente.^{8,9} Análise espectroscópica de enaminonas primárias e secundárias indica que, em sua maioria, a forma *Z, s-cis* predomina em soluções de solventes apolares, que é favorecida pela presença de pontes de hidrogênio intramoleculares entre $N-H$ e $C=O$ (Figura 9) e, em alguns casos, apenas a forma *Z* está presente. Solventes polares, particularmente os que formam fortes pontes de hidrogênio intermolecular, aumentam significativamente a contribuição da forma *E*. A forma *Z, s-cis* é facilmente distinguida por RMN de 1H . O sinal de $N-H$ da forma *Z, s-cis* é encontrado entre 9-13 ppm, indicando uma ponte de hidrogênio intramolecular muito forte, já que este deslocamento químico também é encontrado para $O-H$ dos ácidos carboxílicos (em torno de 10-13 ppm).^{15,16} Nos demais isômeros, o sinal de $N-H$ é encontrado entre 4-8 ppm. Enaminonas terciárias tendem a adotar a forma *E* por ser esta estericamente menos congestionada.¹⁰

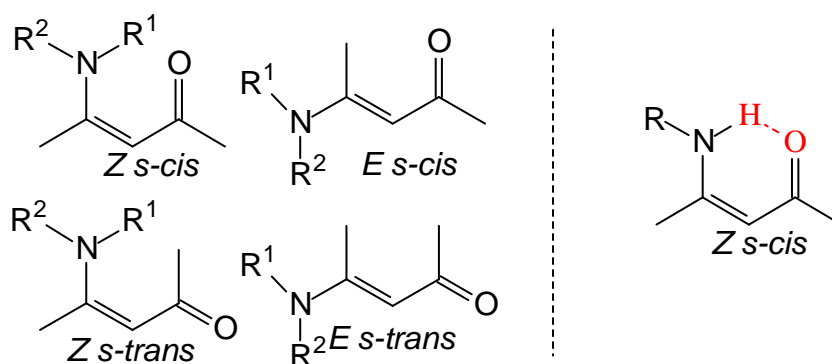
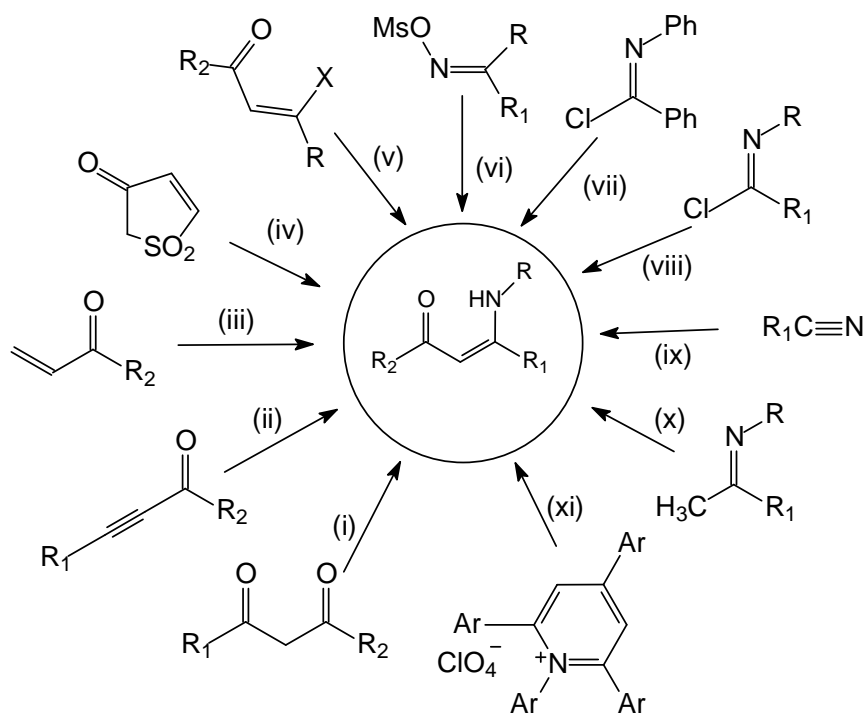


Figura 9 ó Isômeros conformacionais e configuracionais das enamionas

1.5.1 - Síntese de Enaminonas

Alguns aspectos importantes favorecem o estudo de reatividade das enamionas, sendo um deles a facilidade com que elas são sintetizadas, podendo ser isoladas e armazenadas sob condições atmosféricas e temperatura ambiente. O grupo carbonila conjugado à porção enamina confere forte estabilidade a este sistema. A forma de preparação mais utilizada é a condensação de compostos β -dicarbonílicos com aminas primárias e secundárias, podendo ser feita em várias condições como: refluxo em tolueno com remoção azeotrópica de água; em suporte sólido com o Al_2O_3 e montmorillonita (K-10); ou ainda na ausência de solvente, com o contato direto dos reagentes **(i)** (Esquema 6).¹⁷ Além do uso de β -dicarbonílicos na síntese de enamionas, vários outros métodos de preparação são encontrados, tais como: **(ii)** adição de aminas a acilacetilenos,¹⁸ **(iii)** aminação de α -ceto-olefinas catalizadas por paládio¹⁷; **(iv)** acoplamento de aminas a 3-oxo-2,3-diidrotiofeno-1,1-dióxidos,¹⁹ **(v)** substituição a grupos β -funcionalizados,²⁰ **(vi)** acoplamento de sililenoléteres com sulfonatos de oximas,²¹ **(vii)** reação de cloreto de imidoíla com acetniltributilestanho catalisado por paládio,²² **(viii)** reação similar com enolatos derivados de cetonas,²³ **(ix)** reação de nitrilas com cetonas na presença de base,²⁴ **(x)** reação de cetiminas com ésteres ou acilbenzoltriazóis,^{25,26} **(xi)** clivagem oxidativa de perclorato de piridina.²⁷



Esquema 6

1.5.2 - Síntese de Enaminonas Cíclicas

As enaminonas cíclicas com o nitrogênio endocíclico e dupla exocíclica podem apresentar duas formas isoméricas possíveis, *Z* e *E*, estruturas **50a** e **50b** respectivamente (Figura 10). Entretanto, é observado um favorecimento do isômero *Z*, quando o substituinte (R^1) no nitrogênio trata-se do hidrogênio, e esta situação, que também ocorre com as enaminonas acíclicas, é explicada pela estabilização do isômero *Z* por meio da formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular, como podemos ver abaixo na estrutura **51**.

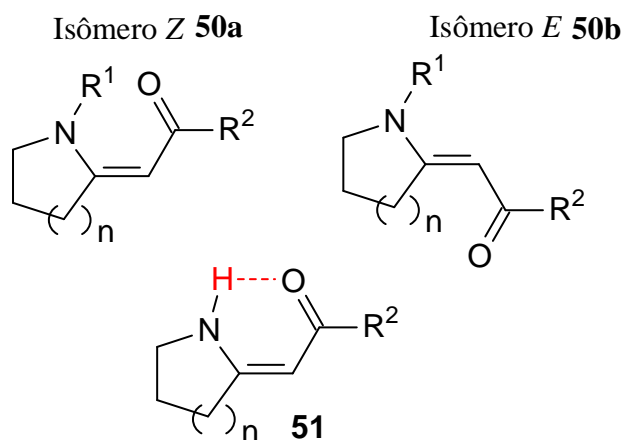


Figura 10 ó Isômeros *Z* e *E* das enaminonas cíclicas

Nos métodos de síntese de enaminonas cíclicas, são utilizados compostos heterocíclicos como precursores destas amidas vinílogas, incluindo geralmente substâncias como a 2-pirrolidona (γ -lactama), ácido piroglutâmico e 2-piperidona (δ -valerolactama) (Figura 11).²⁸⁻³⁰ O uso desses compostos é vantajoso, pois durante a preparação da enaminona a estrutura do anel heterocíclico não é modificada, incorporando-se diretamente à estrutura da enaminona.

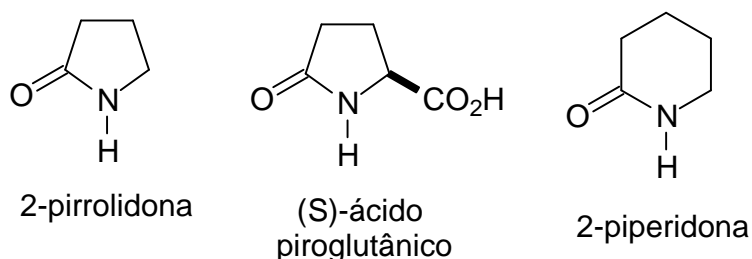
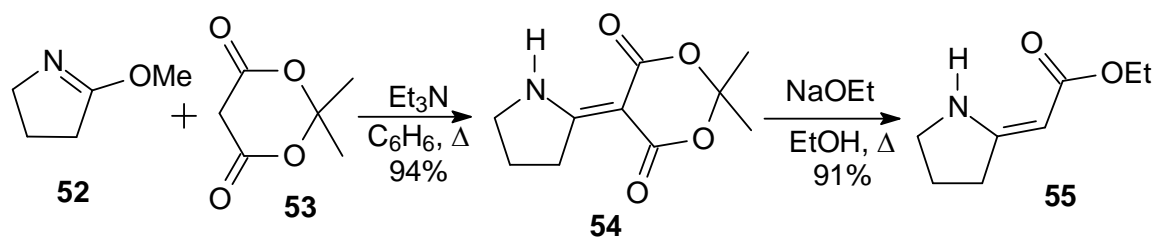


Figura 11 ó Estrutura dos precursores das enaminonas cíclicas

Como as γ -lactamas e δ -valerolactamas sofrem efeito doador do nitrogênio em suas carbonilas, dois métodos são utilizados para aumentar a reatividade destes compostos, convertendo-os a um iminoéter (lactima), ou a uma tioamida (tiolactama).²⁸

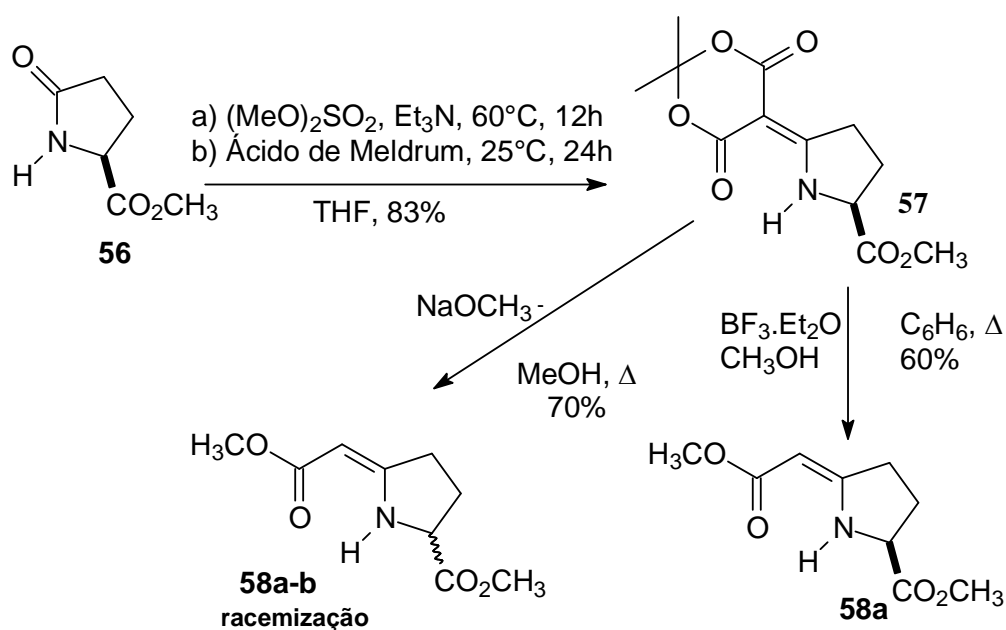
Duas estratégias são utilizadas para alcançar as enaminonas cíclicas por meio de iminoéteres, através da metodologia de Celerie,³¹ com a formação e isolamento do iminoéter seguida de reação com o ácido de Meldrum, ou pelo método de Hénichart,³² partindo da lactama e convertendo ao alquilideno-pirrolidina em uma única etapa.

Celerie e colaboradores³¹ mostraram que a reação do iminoéter **52** com o ácido de Meldrum **53** na presença de trietilamina leva à formação do alquilideno-pirrolidina **54**, que, reagindo com etóxido de sódio, é convertido na enaminona **55**, com a configuração exclusivamente Z, devido a presença da ponte de hidrogênio intramolecular (Esquema 7).



Esquema 7

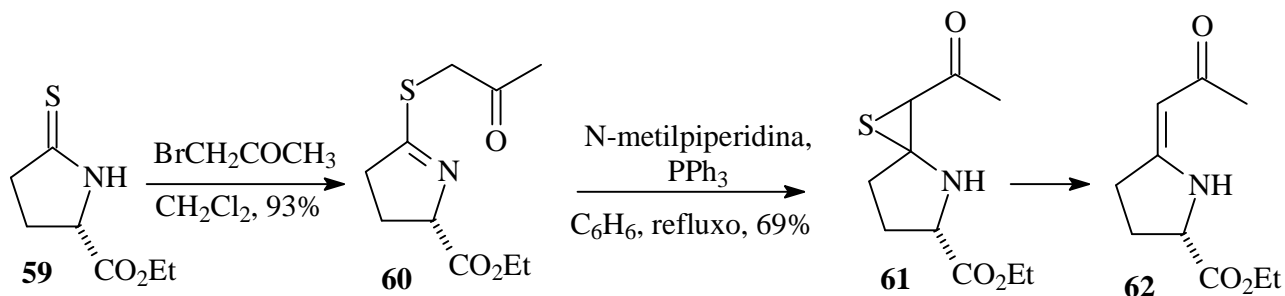
A outra estratégia, utilizada por Hénichart e colaboradores,³² não isola e purifica a lactima (Esquema 8). Partindo-se do piroglutamato de metila **56**, foi realizada a reação de O-alkilação com dimetilsulfato, na presença de trielamina, a 60°C, por 12 horas, e só então adicionou-se o ácido de Meldrum a 25°C. O rendimento global para esta metodologia é de 83% para o fornecimento do composto **57**. Na transformação de **57** na enaminona correspondente, o tratamento com uma solução metanólica de metóxido de sódio leva à racemização, comprometendo 50% do rendimento isolado. Com a finalidade de evitar a perda desta pureza ótica, esta transformação pôde ser realizada utilizando-se trifluoreto de boroeterato (BF₃.Et₂O) em metanol e benzeno sob refluxo por 24 horas, para fornecer o enamino-éster **58a** (Esquema 8), com 60% de rendimento.³³⁻³⁵



Esquema 8

Outra metodologia de obtenção de enaminonas cíclicas é a reação de contração de sulfeto conhecida como reação de Eschenmoser, reportada inicialmente em 1955 por Kontt.³⁰ O esquema a seguir mostra a reação da tiolactama **59** com bromo-acetona, levando à alquilação do átomo de enxofre para a formação do composto **60** (Esquema 9).

Em seguida, a presença de uma base e um agente tiofílico converte o composto **60** ao epissulfeto (tiirano) **61** e posteriormente à enaminona **62**, respectivamente.³⁶



Esquema 9

1.6 ó Reatividade das Enaminonas

Os vários centros reativos presentes nas enaminonas as tornam intermediários sintéticos muito versáteis na síntese de heterocíclicos e produtos naturais. Este potencial vem sendo explorado por vários grupos de pesquisa e tem, no Brasil, os trabalhos pioneiros de Concetta Kascheres, Mara E. F. Braibante e Helena M. C. Ferraz como referências.³⁷⁻³⁹ Tamanha é a versatilidade da reatividade das enaminonas que estas se comportam diante de outros compostos de várias formas, podendo reagir ora como eletrófilo e ora como nucleófilo, quer pela influência dos substituintes presentes ou pelo perfil dos outros compostos (**Figura 12**). Desta maneira, o emprego das enaminonas na síntese de heterocíclicos pode proporcionar uma variedade no tipo e tamanho do anel formado, variando de três a oito membros.^{40,41}

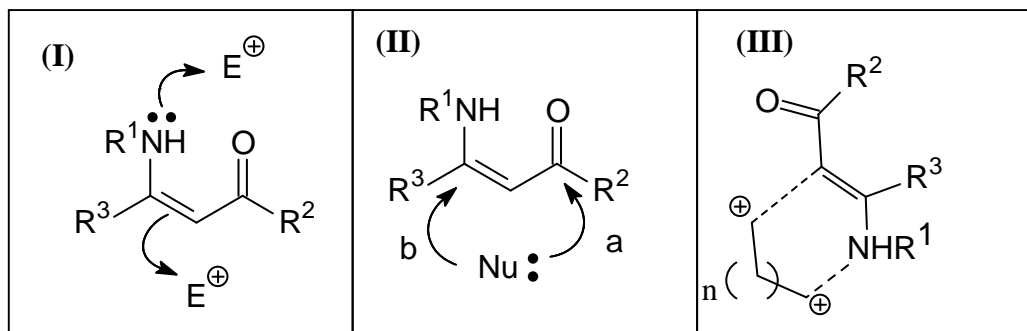
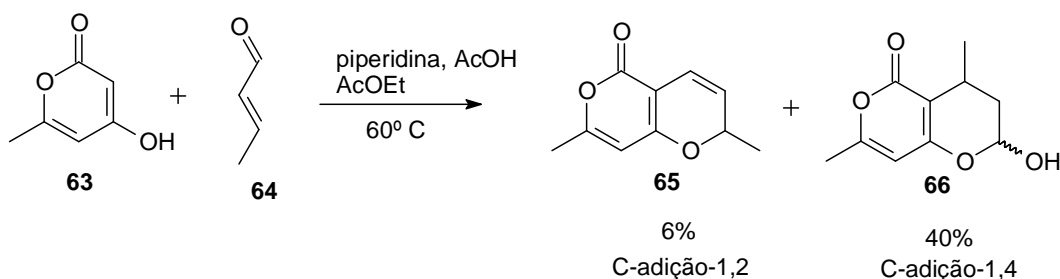


Figura 12 ó Enaminona reagindo como eletrófilo e nucleófilo

Comparando-se os tipos de reações possíveis apresentadas na figura 12, um tipo em particular apresenta uma vantagem em ser utilizada num planejamento sintético. A reação do tipo III ocorre em várias etapas e no mesmo balão para a formação de heterociclos,⁴² sendo conhecida como cicloadição formal aza-[3+3] ou [3+2], dependendo do valor de n. O termo hetero-cicloadição formal para estas reações foi inicialmente empregado por Hsung.⁴³ O termo òformalò para a aza-cicloadição é empregado para representar as reações cujos produtos são formados a partir de duas ou mais etapas sequenciadas em cascata (*tandem*), podendo haver o isolamento dos intermediários. No entanto, são comparáveis com os produtos formados de uma aza-cicloadição regida por um mecanismo pericíclico, que ocorre em apenas uma etapa, tornando-se comum o termo cicloadição formal.

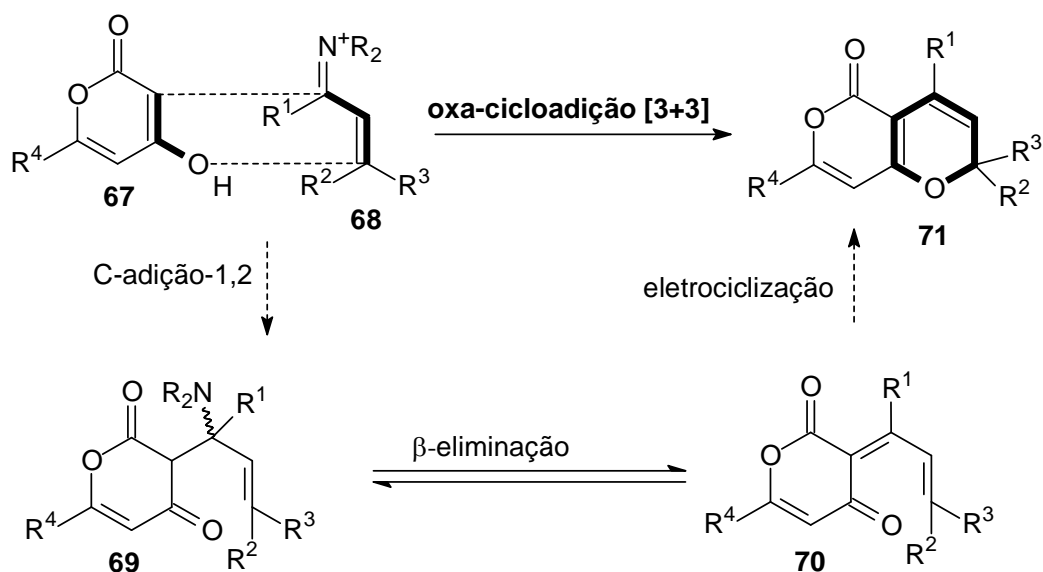
1.6.1 - Hetero-Ciclização Formal

A primeira anelação deste tipo foi reportada por Link⁴⁴ em 1944 com 4-hidroxicumarinas e cetonas α,β -insaturadas. Após quatro décadas esta reação foi novamente investigada por Moreno-Mañas^{45a-b} (Esquema 10) através da condensação de 6-metil-4-hidróxi-2-pirona **63** e crotilaldeído **64**. A competição entre a adição -1,2, e -1,4 levou a baixos rendimentos dos produtos esperados.



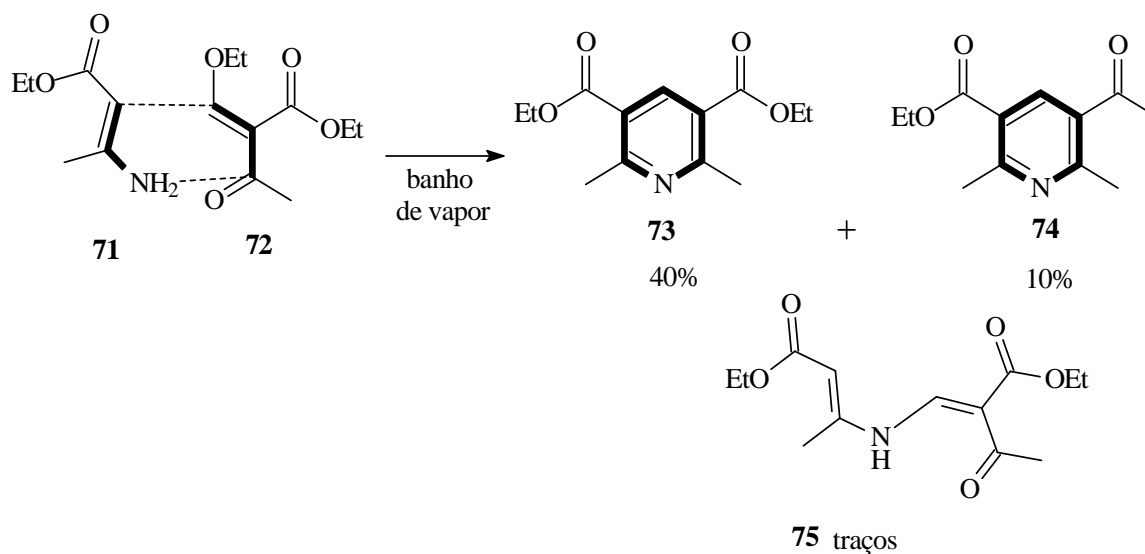
Esquem 10

Já no final da década de 90, Hsung⁴⁶ e colaboradores tornaram esta reação regioseletiva, empregando sais de imínio α,β -insaturados com compostos 1,3-dicarbonílicos.⁴⁷ Mecanicamente, estas reações foram processadas como a sequência apresentada no Esquema 11. Esta é iniciada com a adição C-1,2 das 4-hidróxi-2-pironas **67** e os sais imínio **68**. Uma subsequente β -eliminação fornece os 1-oxa-trienos **70**, através de uma condensação do tipo Knoevenagel. Na sequência, os oxa-trienos sofrem uma eletrociclização para fornecerem os 2*H*-pironos **71**.

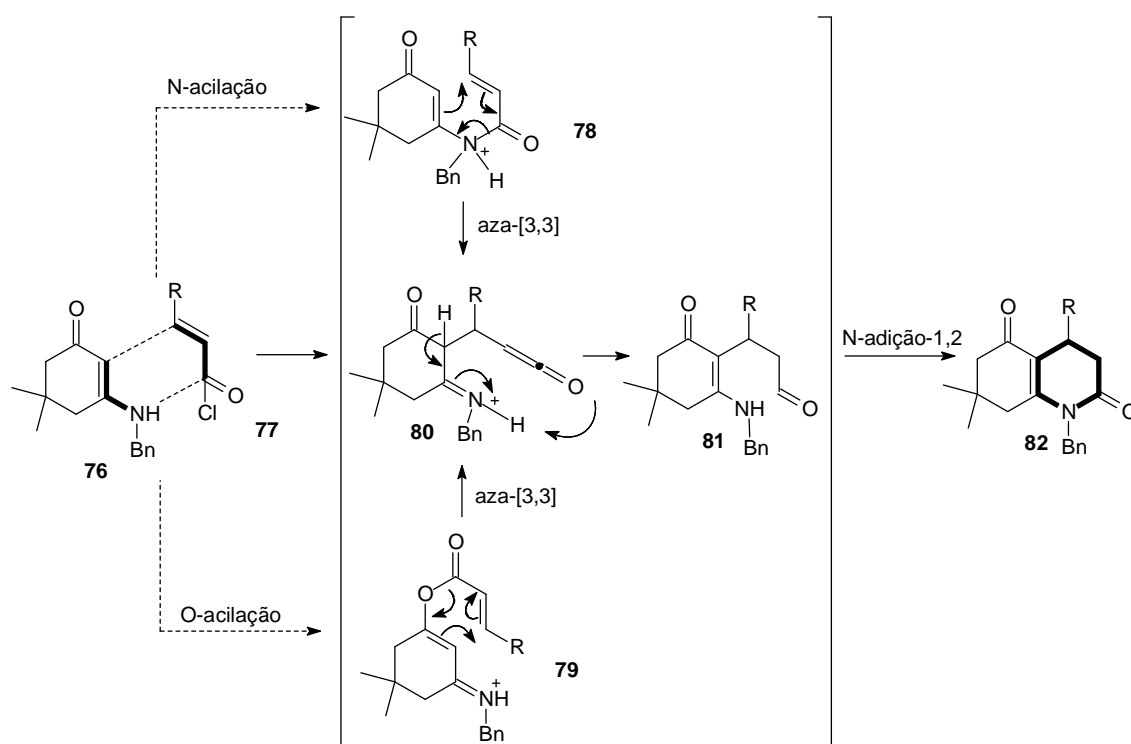


1.6.2 - Cicloadição Formal Aza[3+3]

Claisen e colaboradores⁴⁸ reportaram em 1897 uma reação entre o enaminoéster **71** e o etoximetileno-acetoacetato de etila **72** para a preparação da piridina **73**. No entanto, em 1951, Jones e colaboradores⁴⁹ reinvestigaram esta reação obtendo, além da piridina **73**, a 2-piridona **74** e o produto de N-acilação **75** (Esquema 12). Estes trabalhos marcam o início do potencial sintético das enaminoínas na síntese de piridinas e seus derivados.



Tendo como base o trabalho de Backer⁵⁰ sobre a preparação de tetraidro-2-piridona a partir de enaminonas e olefinas eletrofílicas, Hickmott e colaboradores⁵¹ desenvolveram uma aza-anelação a partir da enaminona **76** com cloretos de acila **77** para a obtenção de tetraidro-2-piridonas **82** em rendimentos baixos e moderados (Esquema 13). Duas vias mecanísticas foram racionalizadas, uma partindo de uma O-acilação e outra de uma N-acilação, ambas seguidas de um rearranjo sigmatrópico [3,3], levando à formação do mesmo intermediário avançado **80**, que sofre uma ciclização por meio de uma N-adição-1,2 para fornecer as tetraidro-2-piridonas.

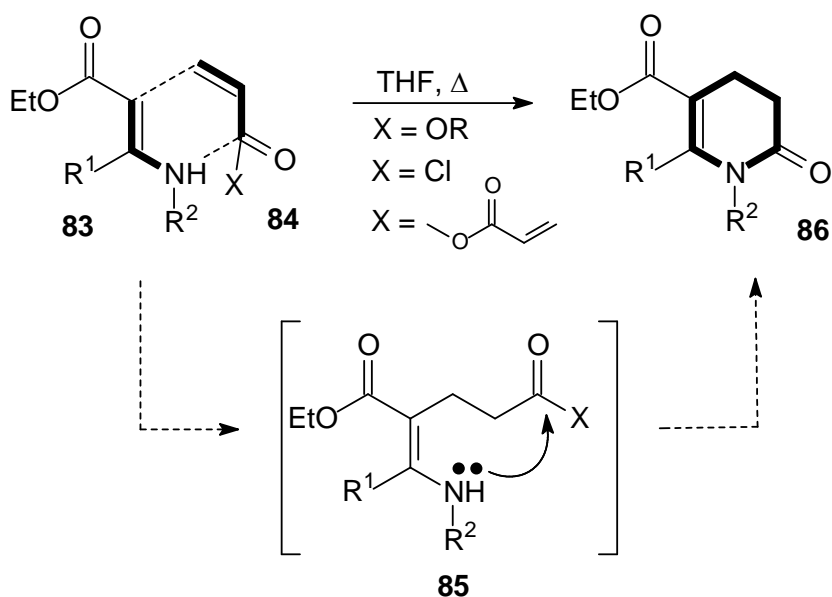


Esquema 13

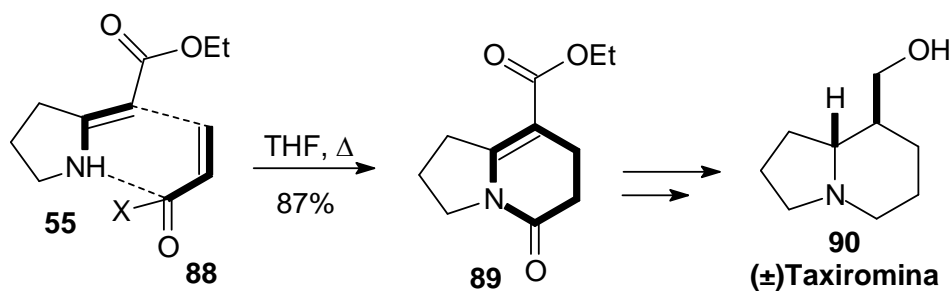
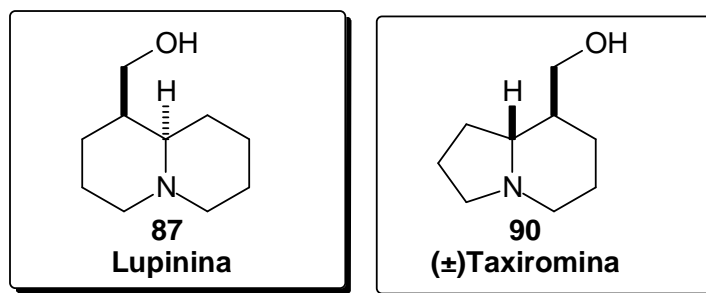
Mesmo com a evolução do trabalho de Hickmott,⁵¹ as reações de aza-anelação apresentavam moderados rendimentos em decorrência da geração de produtos laterais formados. Apenas em 1993, Stille e colaboradores^{52a-b} desenvolveram uma metodologia mais eficiente e versátil (Esquema 14), utilizando derivados do ácido acrílico **84** com enaminonas **83** levando à formação de tetraidro-2-piridonas **86** rendimentos superiores aos resultados obtidos por Hickmott.⁵¹ E, pela primeira vez, estas reações foram racionalizadas mecanisticamente, iniciando-se com a adição de Michael ente **83** e **84**,

seguida de uma *N*-acilação intramolecular do intermediário **85**, fornecendo as tetraidro-2-piridonas **86**.

O estudo desenvolvido por Stille mostrou-se versátil para preparação de núcleos quinolizidínicos, como o da Lupinina **87**,^{52a} e núcleos indolizidínicos como o da (\pm)taxoromina **90** (Esquema 15).^{52c} Neste ultimo caso, a preparação do núcleo indolizidínico ocorreu a partir de enaminona heterocíclica **55** e de cloreto de acrilóila **88**, fornecendo o aza-biciclo **89**. Como a partir deste intermediário avançado todos os átomos de carbonos necessários estão presentes, e a (\pm)taxoromina **90** (Esquema 15) foi obtida após etapas de ajuste no estado de oxidação e manipulação dos estereocentros.



Esquema 14



Esquema 15

O trabalho de Hsung⁴⁶ também contribuiu para a classificação dos alinhamentos regioquímicos possíveis nas reações de aza-anelação. Na aza-cicloadição formal envolvendo as enaminonas, dois tipos de aproximação são possíveis: a regioquímica *õcabeça-cabeçaõ*, quando a aproximação é feita com as duas carbonilas apontando para o mesmo lado; ou a regioquímica *õcabeça-caudaõ* (Figura 13), quando as carbonilas apontam para lados opostos.

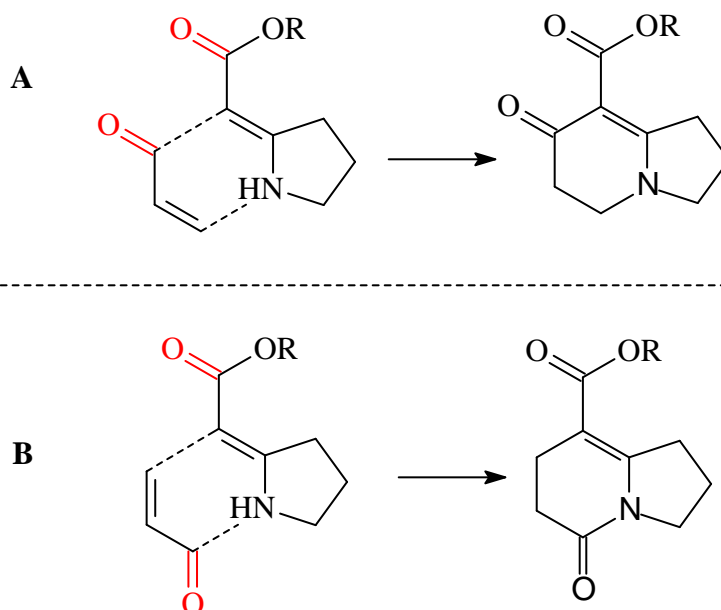
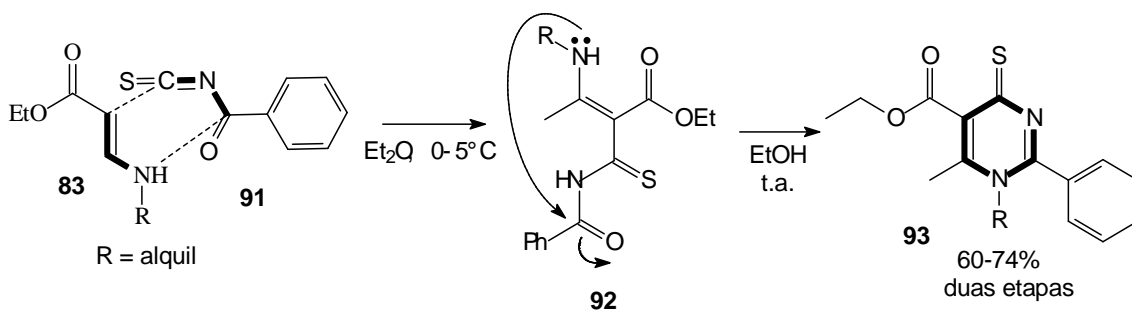


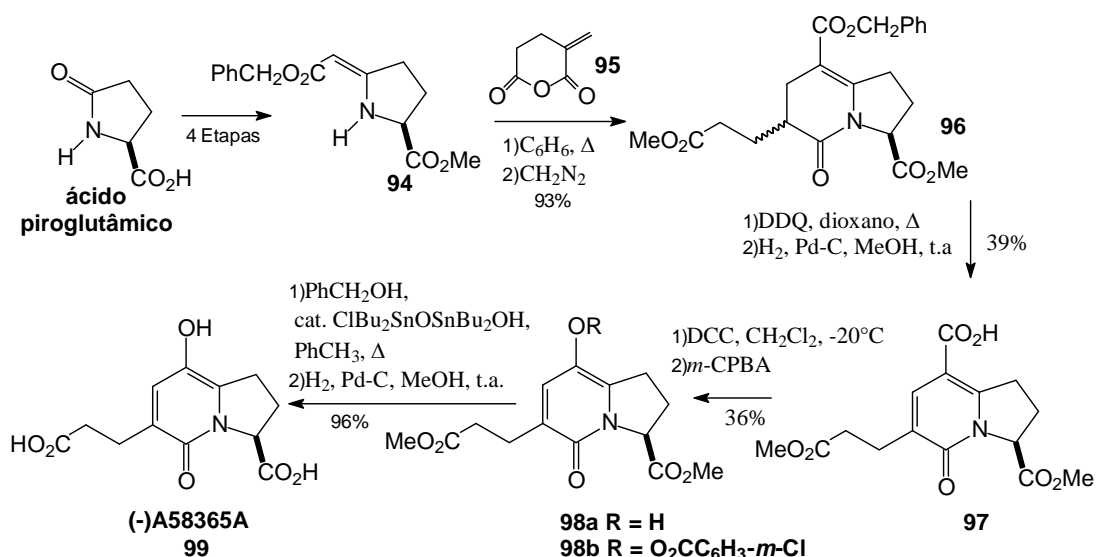
Figura 13 ó Exemplos genérico da Aza-cicloadição Formal [3+3]; (A) regioquímica õcabeça-cabeçaõ, (B) regioquímica õcabeça-caudaõ.

Cunha e colaboradores⁵³ exploraram a azaciclicização de enaminonas frente ao isotiocianato de benzoíla **91**. Como mostrado no esquema 17, a reação deu-se através da adição C-1,4 da enaminona **83** com o isotiocianeto de benzoíla, formando o precursor acíclico **92**, que pôde ser isolado quando R é hidrogênio. Isso foi importante para a racionalização mecanística, indicando que a reação é iniciada pela adição de Michael, como estabelecido por Stille.⁵² Em seguida, ocorreu um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da enaminona à carbonila do grupo benzoíla, formando o produto cíclico 6-tioxopirimidina. Nesta reação, a troca do solvente e elevação de temperatura permitiu um aumento no rendimento global, e que a segunda etapa de formação da tioxopirimidina é favorecida por solvente polar prótico (Esquema 17).



Esquema 17

Danishefsky e Fang ⁵⁴ planejaram a síntese do (-)-A58365A **99**, utilizando o ácido piroglutâmico como fonte quiral, convertendo-o, em quatro etapas, na enaminona cíclica **94** (Esquema 18). A transformação central desta síntese foi a reação de aza-cicloadição formal [3+3] de **94** com o anidrido metileno-glutâmico, sob refluxo em benzeno, seguida da esterificação com CH₂N₂, gerando uma mistura 2:1 de diastereômeros hexaidro-indolizidinas **96**. A baixa diastereosseletividade observada não traz desvantagens, pois a oxidação da mistura com 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), seguida de hidrogenação com Pd/C, levou ao composto aromatizado **97**, o qual uma oxidação na presença do ácido *m*-cloroperbenzóico forneceu uma mistura do hidróxi-derivado **98a** e o correspondente *m*-clorobenzoato **98b**. Estes dois compostos foram convertidos em (-)-A58365A **99**.



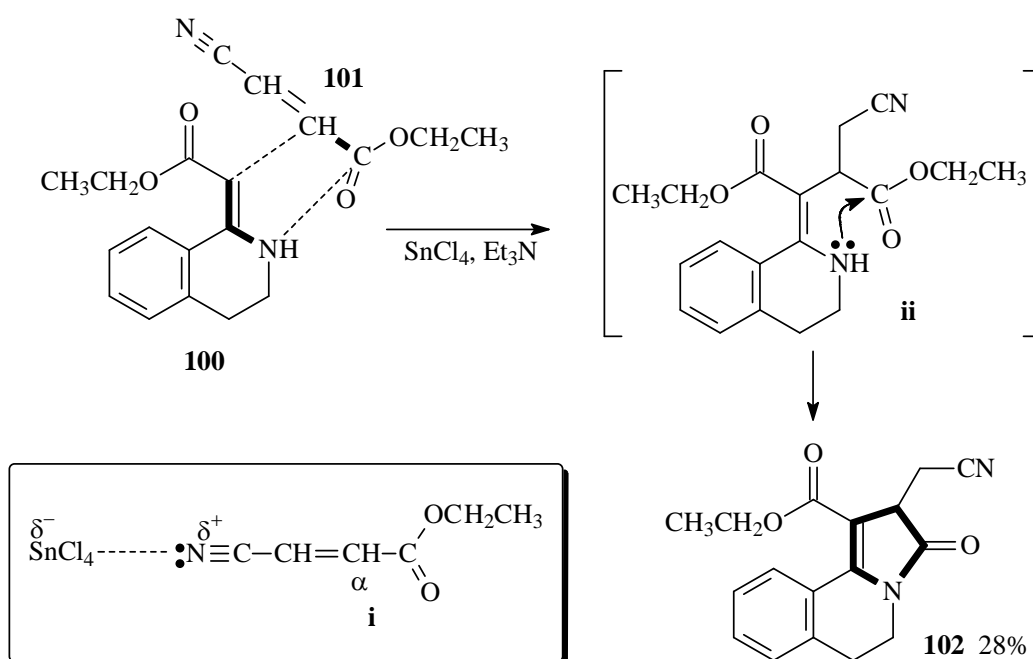
Esquema 18

1.6.3 - Cicloadição Formal Aza[3+2]

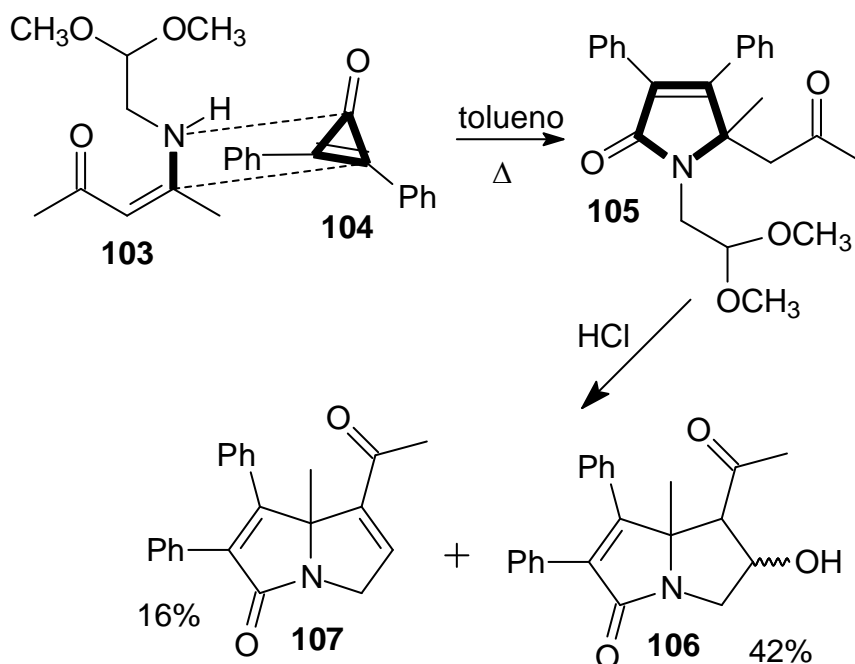
A reação de cicloadição [3+2] é uma metodologia utilizada em síntese orgânica para a construção de anéis de 5 membros, com a incorporação de três átomos de uma molécula e dois átomos de outra. Quando nestas reações estão envolvidas as enaminonas, dois ou três átomos são incorporados para a formação do heterociclo, incluindo a incorporação do nitrogênio no núcleo formado. Desta forma, estas reações são conhecidas como cicloadição formal aza-[3+2].

Um tipo de reação de aza-cicloadição formal [3+2] foi desenvolvido por Sakamoto e colaboradores,⁵⁵ envolvendo a utilização do cloreto de estanho (IV) como

ácido de Lewis para ativação da posição α à carbonila do composto carbonílico **101** (Esquema 19). Como o composto **101** apresenta um sistema conjugado (carbonila, dupla e nitrila), o complexo de coordenação formado com o cloreto de estanho (IV) leva a um aumento da eletrofilicidade do carbono α à carbonila. A formação de **102** pode ser interpretada da seguinte maneira: o cloreto de estanho (IV) combinado com o composto **101**, gerou um intermediário ativado **i**, no qual a posição α à carbonila foi atacada pelo C-2 da enaminona **100** para formar o adulto de Michael **ii**, seguido por ciclização via *N*-acilação levando ao composto **102**. A regioquímica desta reação apresenta uma orientação do tipo cabeça-cauda.

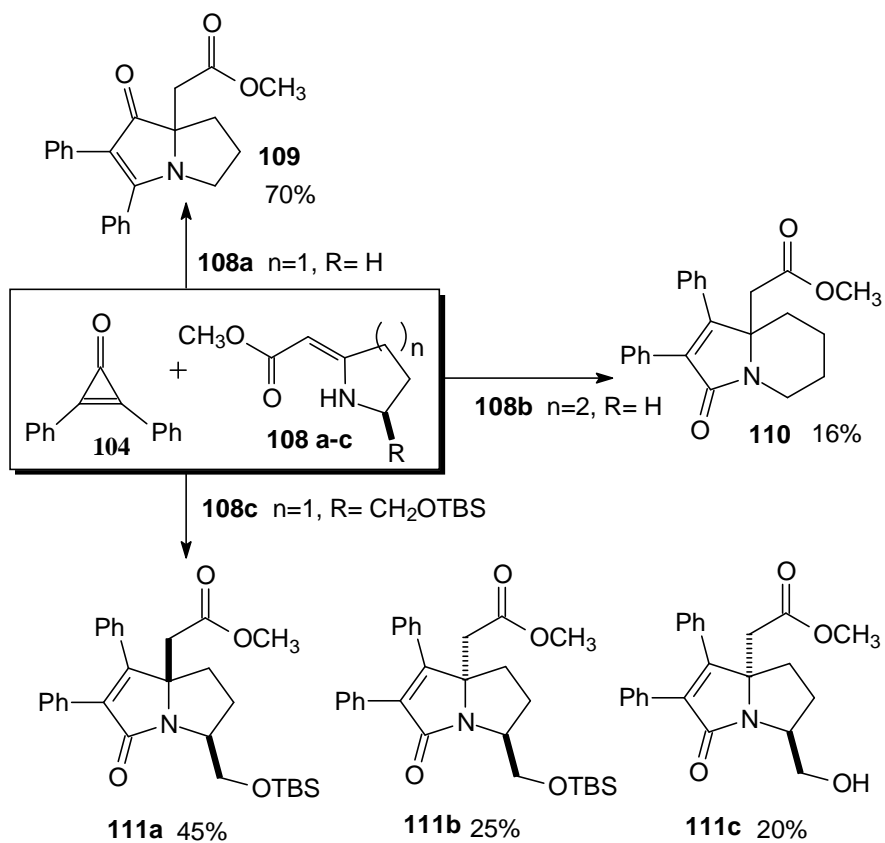


Em 1997, Kascheres e colaboradores⁵⁶ estudaram este tipo de reação entre a enaminona **103** e difenilciclopropenona **104**, e foi obtido um produto de aza-ciclização [3+2] formal **105** (Esquema 20). O tratamento de **105** com ácido clorídrico levou a formação dos compostos pirrolizidínicos **106** e **107**.



Esquema 20

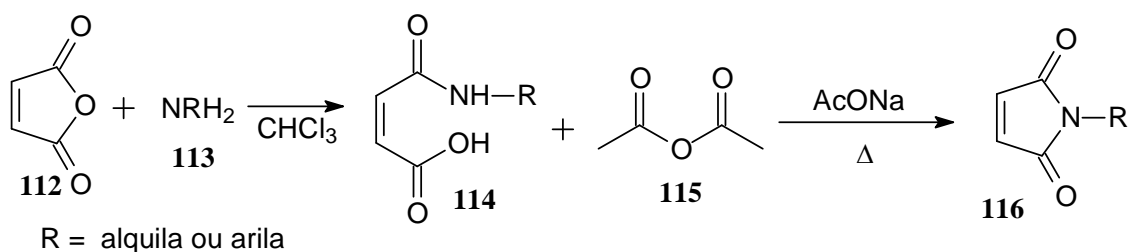
Estendendo a metodologia de Kascheres,⁵⁶ Cunha e colaboradores⁵⁷ acessaram núcleos pirrolizidínicos e indolizidínicos reagindo as enaminonas cíclicas **108a-c**, mostradas no Esquema 21, com difenilciclopropenona **104** em tolueno à temperatura de refluxo. As reações ocorreram através da cicloadição formal [3+2], mas por dois caminhos distintos (regioquímicas do tipo cabeça-cabeça e cabeça-cauda). A reação com a enaminona **108a** foi iniciada com o ataque do nitrogênio da enaminona no carbono vinílico da difenilciclopropenona, seguindo orientação regioquímica do tipo cabeça-cabeça, e posterior ciclização via adição de Michael levando à formação do núcleo pirrolizidínico. Entretanto, uma menor tensão anelar do anel de seis membros em **108b** e a presença de um substituinte no C-5 em **108c** demonstrou ser responsável por gerar um impedimento estéreo para este tipo de reação, dificultando o ataque do nitrogênio da enaminona aos carbonos vinílicos da difenilciclopropenona, seguindo, agora, a orientação regioquímica do tipo cabeça-cauda, com o ataque do nitrogênio à carbonila (Esquema 21). Isto demonstra que substituintes na posição C-5 nas enaminonas cíclicas e o grau de liberdade das enaminonas acíclicas são fatores de grande influência para o direcionamento da regioquímica cabeça-cauda.



Esquema 21

1.7 - Reatividade das Enaminonas Acíclicas frente a Maleimidas e Anidrido Maleico

As maleimidas **116** são imidas cíclicas insaturadas obtidas, geralmente, a partir do tratamento do anidrido maleico **112** com aminas **113**, seguido de uma reação de substituição acílica intramolecular (Esquema 22).^{58a-b} As maleimidas, a exemplo das imidas cíclicas em geral, raramente ocorrem na natureza, sendo o composto 2-etil-3-metil-maleimido-N-β-D-glucopiranosídeo **117** (Figura 14), uma maleimida isolada das folhas de mangostana (*Garcinia mangostana*), um dos poucos exemplos de maleimidas naturais.⁵⁹



Esquema 22

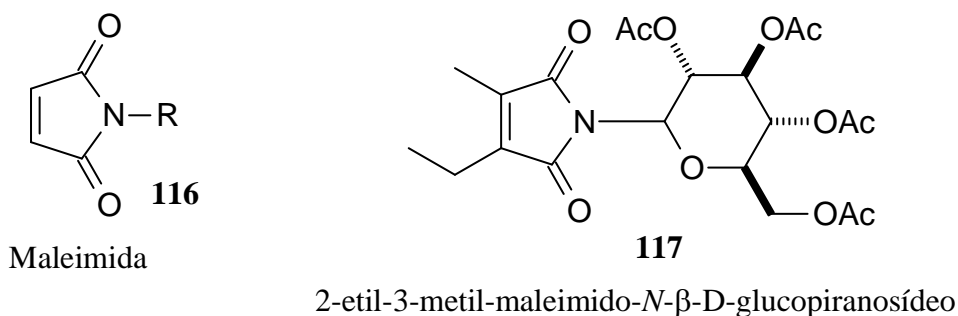
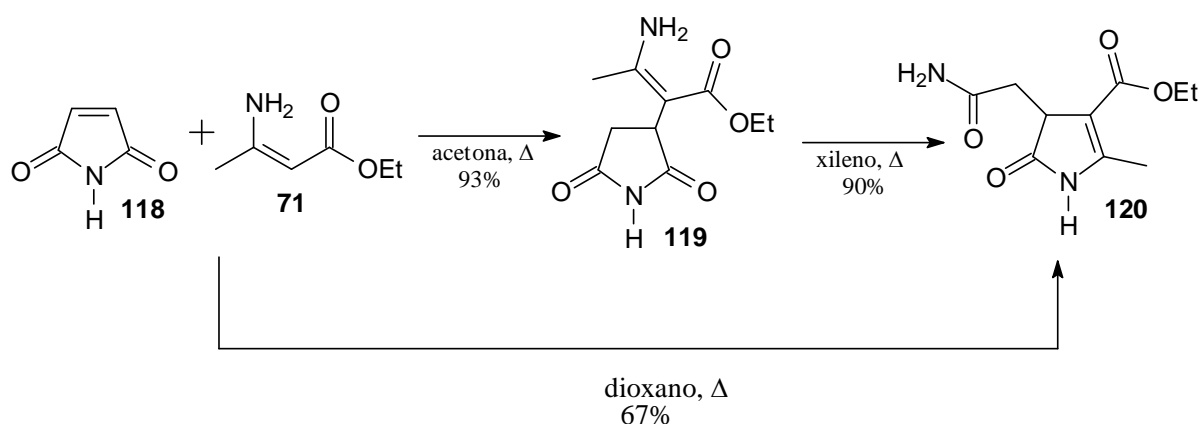


Figura 14 ó Estrutura geral da Maleimida e do composto 2-etil-3-metil-maleimido-N-β-D-glucopiranosídeo

O sistema conjugado das maleimidas (O=C-C=C-C=O) permite adições à dupla ligação por meio de adições de Michael, bem como um ataque nucleofílico à carbonila. Quando estes dois padrões ocorrem sequencialmente nas mesmas condições reacionais, as maleimidas e enaminonas podem reagir segundo um mecanismo de aza-cicloadição

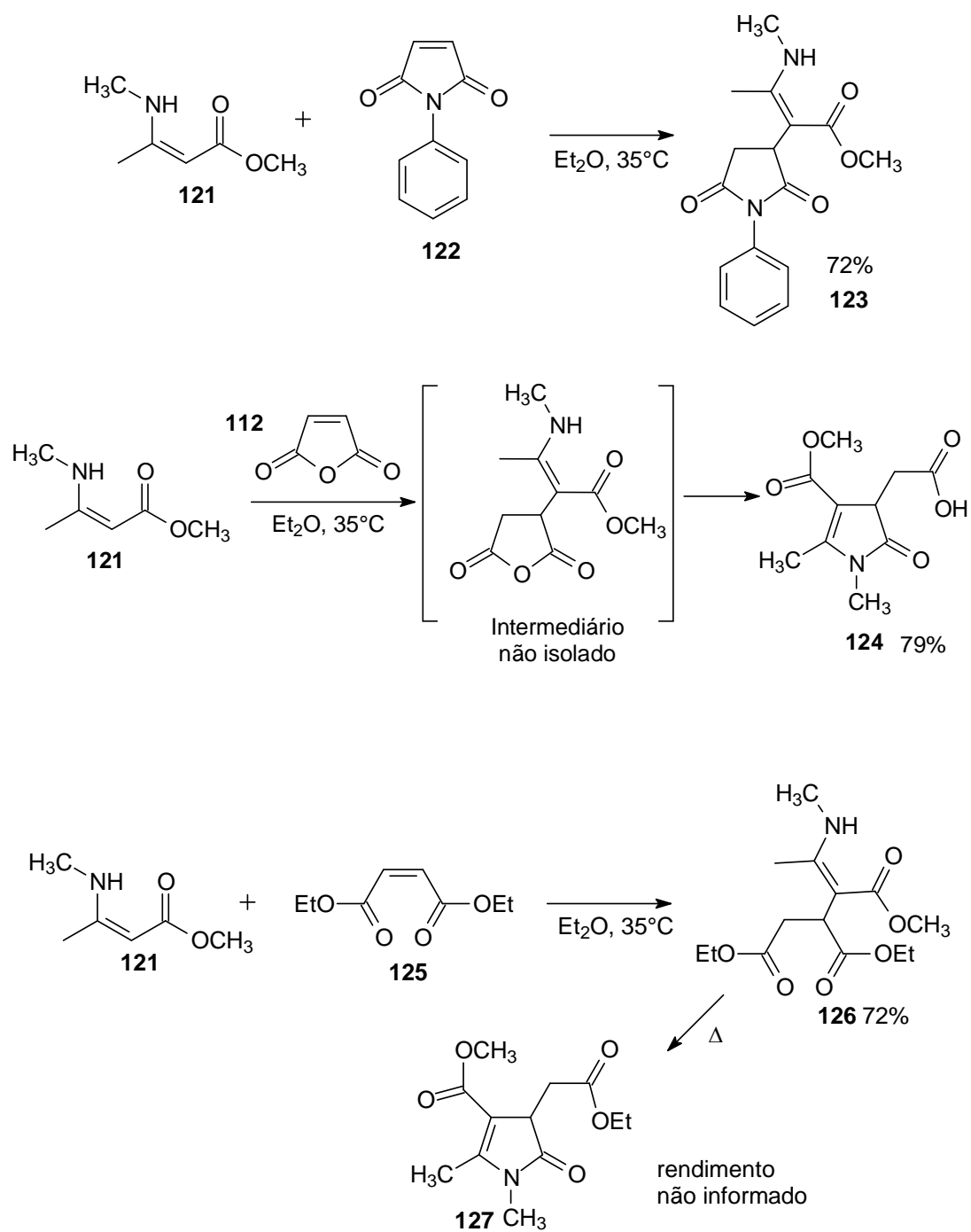
formal, dando origem a novos aza-heterociclos. Conforme descrito por Blanton e colaboradores,^{60a,b} a reação da enaminona **71** e a maleimida **118** em acetona, sob refluxo, gerou apenas o produto da adição de Michael (Esquema 24), sendo necessário a utilização de uma etapa de refluxo em xileno (ponto de ebulição de 138 °C), para que o aduto formado fosse convertido na 2-pirrolidona **120**. Entretanto, a aza-cicloadição formal [3+2] foi observada numa condição mais branda, partindo-se desde o início da reação com o solvente dioxano. Os autores sugerem que o efeito térmico favorece a aza-cicloadição formal em temperaturas acima de 100 °C, e que o produto da adição de Michael **119** é o intermediário da aza-cicloadição formal [3+2].



Esquema 24

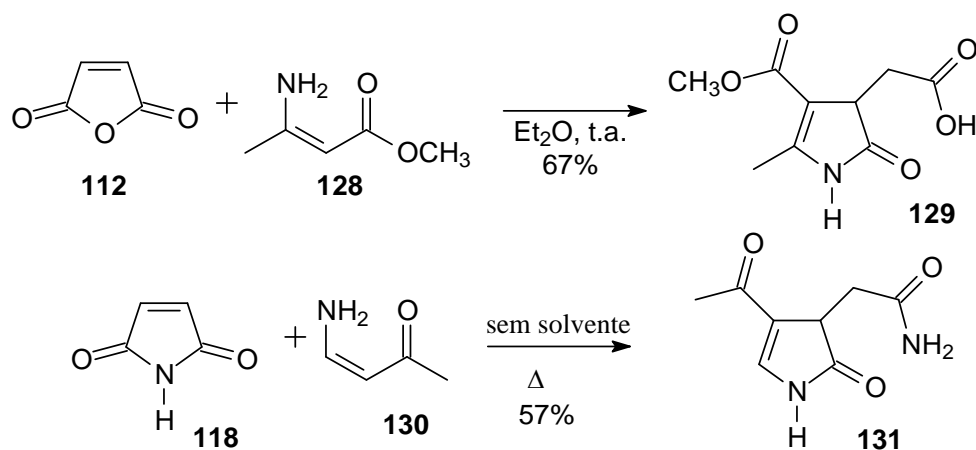
As diferenças de reatividade das enaminonas frente à maleimida e o anidrido maleico foram estudados por Robson e Marcus⁶¹ a fim de obter núcleos 2-pirrolidona (Esquema 25). Assim, a investigação foi iniciada pela reação da enaminona **121** com a fenil-maleimida **122**, formando apenas o produto da adição de Michael **123**. Por outro lado, quando a enaminona **121** foi submetida às mesmas condições reacionais (éter como solvente e 35°C) e anidrido maleico **112**, foi obtido apenas o produto de aza-cicloadição formal [3+2] **124**, sem ter detectado a presença do produto de adição de Michael. Este resultado pode ser atribuído ao fato do carbono carbonílico da maleimida ser menos reativo comparado à carbonila do anidrido maleico. Para tentar compreender o mecanismo desta reação de aza-ciclicização formal [3+2], também se investigou o acesso a esse núcleo utilizando o maleato de dietila **125**. Embora usando as mesmas condições reacionais empregadas com o anidrido maleico, o produto da reação com a enaminona **121** levou apenas ao aduto de Michael **126**. No entanto, tem sido demonstrado que o

aquecimento do composto **126** fornece o produto **127**.⁶¹ Desta forma, tal comportamento nos permite sugerir que a adição de Michael faz parte de uma das etapas da aza-ciclização formal [3+2] para este tipo de reação.



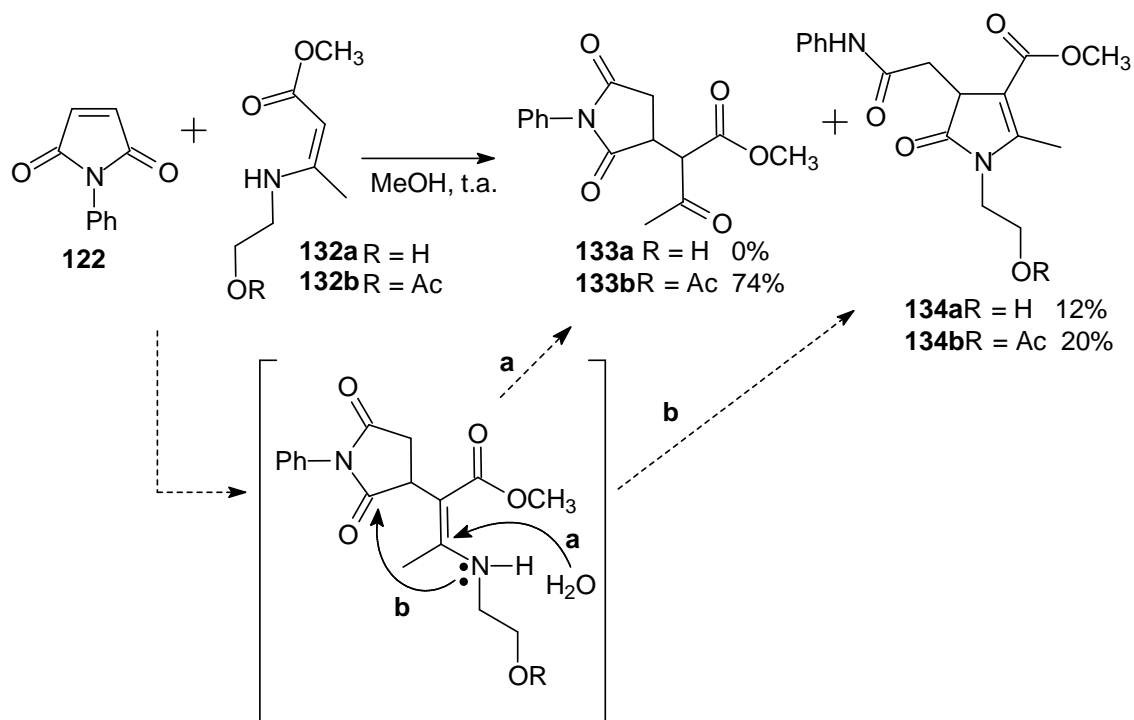
Esquema 25

Dobeneck e colaboradores⁶² também compararam a reatividade de enaminonas frente a anidrido maleico e maleimida com o intuito de obter núcleos 2-pirrolidonas. Empregou-se uma condição branda para a obtenção da 2-pirrolidona **129** a partir da enaminona **128** e anidrido maleico **112**, com adição lenta da solução etérea do anidrido maleico **112** a uma solução da enaminona **128** em temperatura ambiente (Esquema 26). Porém, substituindo o anidrido maleico **112** pela maleimida **118**, e a enaminona **128** pela enaminona **130**, só foi possível obter o núcleo 2-pirrolidona **131** submetendo os reagentes à temperatura de fusão (Esquema 26), o que nos sugere uma menor reatividade da maleimida comparada ao anidrido maleico para reações de aza-cicloadição formal [3+2] frente às enaminonas.

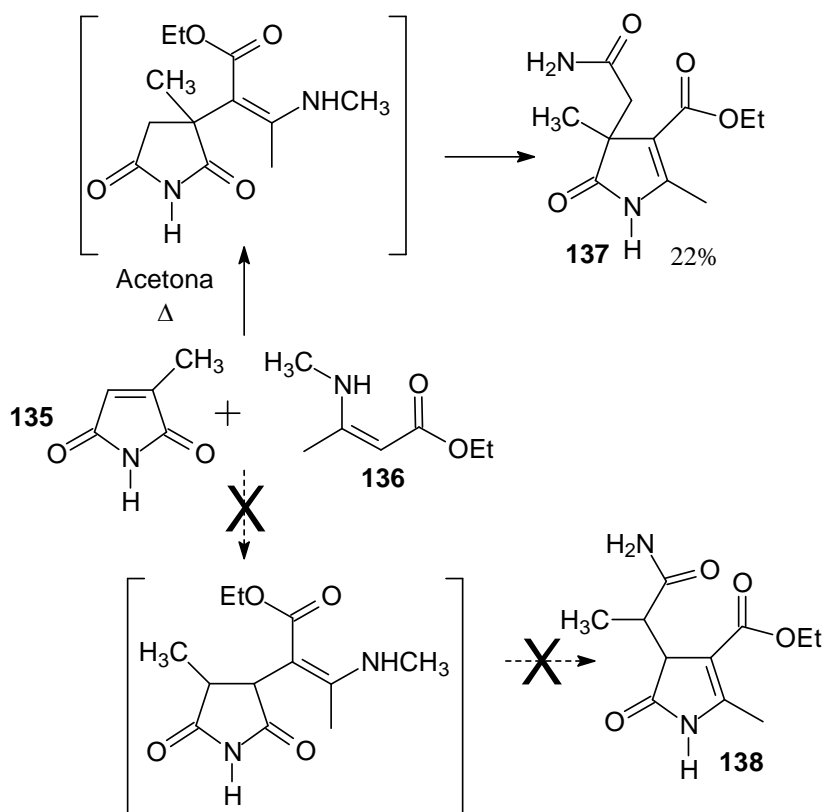


Esquema 26

Caballero e colaboradores²⁷ realizaram reações entre a hidróxi-enaminona **132a** bem como o seu derivado acetilado **132b** frente à *N*-fenil-maleimida **122**, onde foi possível observar a formação do núcleo 2-pirrolidona **134a-b** em baixos rendimentos ou como produto minoritário, mesmo em temperatura ambiente (Esquema 27). Estes dados sugerem que a presença de um substituinte volumoso no nitrogênio da enaminona dificulta o ataque à carbonila da maleimida (caminho **b** do Esquema 27), permitindo assim, que o aduto de Michael seja hidrolisado (caminho **a** do Esquema 27).

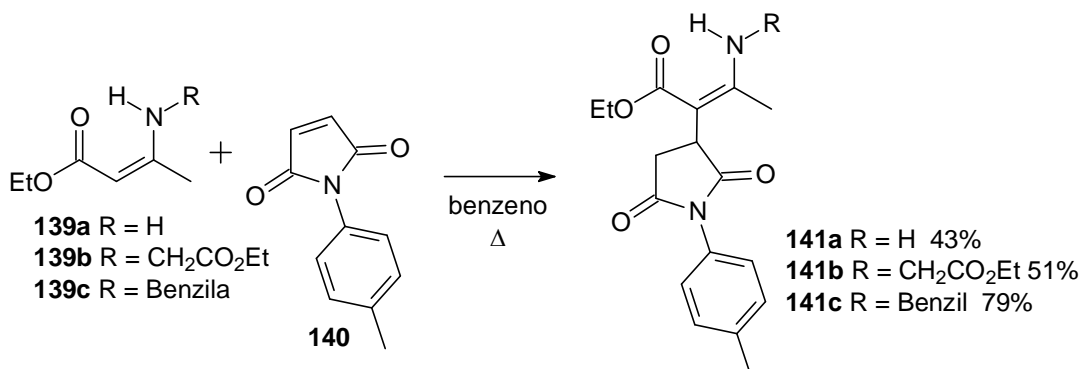


Em contraste ao resultado de Caballero,²⁷ Blanton e colaboradores^{60a} obtiveram o produto de aza-cicloadição formal [3+2] em condições brandas, utilizando uma maleimida com um substituinte metila na posição 3 do anel imídico, a citraconimida **135** (Esquema 28). Tal influência da metila proporcionou não só o acesso ao produto 2-pirrolidona, mas também uma elevada regioselectividade da reação, pois só foi observado o produto **137**, cuja formação foi racionalizada pelos autores a partir da adição de Michael na posição 3 do anel imídico. Para a outra possibilidade, o isômero **138** não foi observado por nenhum dado dos espectros de ressonância magnética nuclear.



Esquema 28

O nosso grupo de pesquisa tem contribuído para o estudo das reações de adição de Michael entre enaminonas acíclicas e maleimidas.⁶³ Utilizando a *N*-*p*-toluil-maleimida **140** frente a diversas enaminonas **139a-c**, variando o substituinte no nitrogênio, foi possível manter um mesmo padrão de reatividade para todas elas, fornecendo apenas os produtos da adição de Michael **141a-c**, com rendimentos de moderados a bons (Esquema 29), cuja formação foi racionalizada empregando-se a teoria dos orbitais moleculares de fronteira, a partir do método AM1 utilizando o programa MOPAC 6.0.

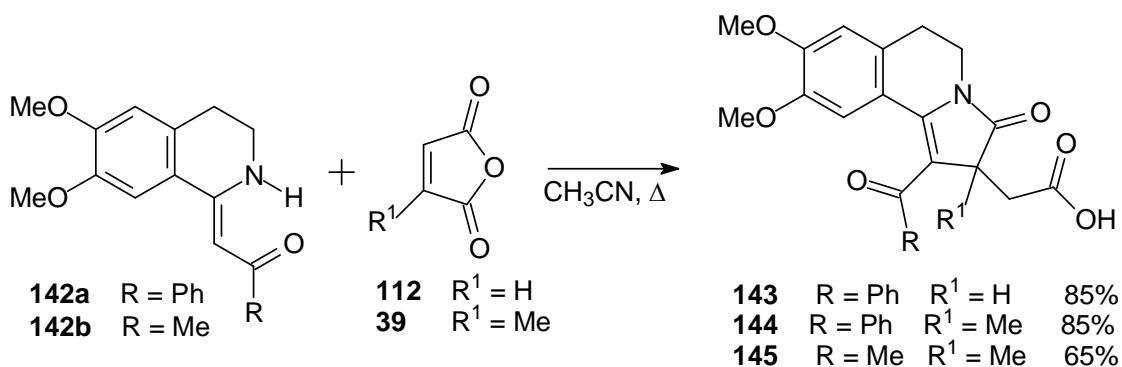


Esquema 29

1.8 - Reatividade das Enaminonas Cíclicas frente ao Anidrido Maleico

A reatividade das enaminonas cíclicas frente ao anidrido maleico não apresenta o mesmo padrão reacional quando comparada ao das enaminonas acíclicas, pois ora é obtido produto de aza-cicloadição [3+2] e ora é obtido produto de aza-cicloadição [3+3]. Nos resultados mostrados no tópico anterior **1.7**, todos os produtos de aza-anelação envolvendo enaminonas acíclicas e anidrido maleico levaram à formação do produto de aza-cicloadição formal [3+2].⁶¹⁻⁶² No entanto, na literatura foi encontrado um exemplo envolvendo enaminonas cíclicas e anidrido maleico, fornecendo apenas o produto de aza-cicloadição [3+3],^{64a,b} contrariando as expectativas para a formação de um produto de aza-cicloadição [3+2].^{65a,b}

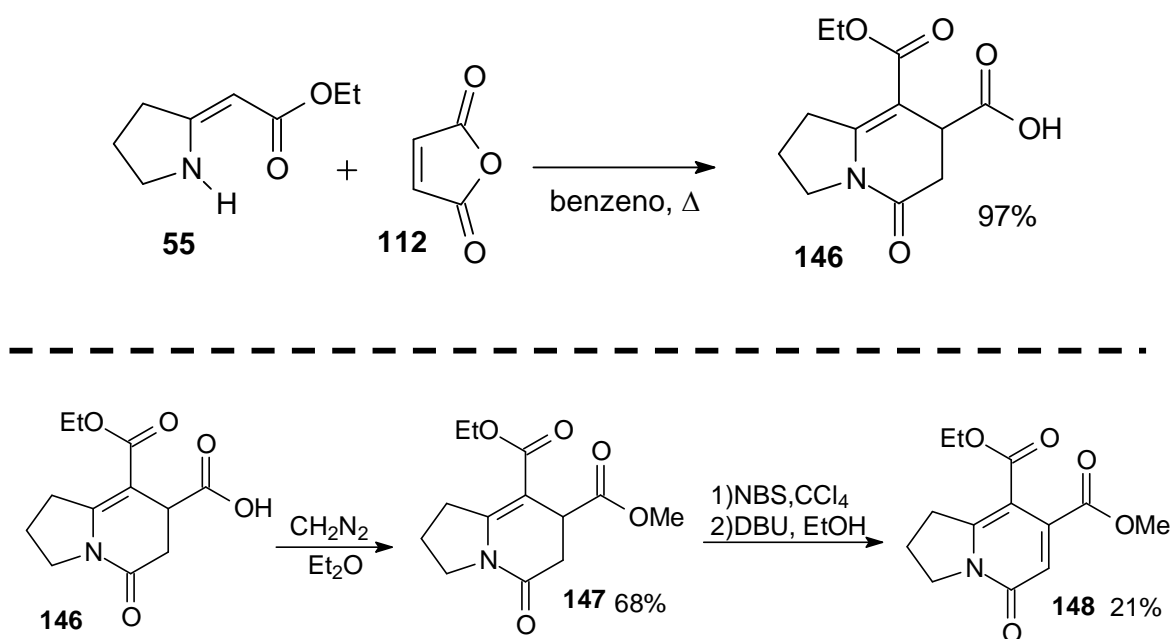
Na reação de aza-anelação entre as enaminonas cíclicas e anidrido maleico, desenvolvida pelo grupo dos pesquisadores Ila e Junjappa,^{65a,b} os produtos obtidos desta cicloadição formal estão de acordo com as enaminonas acíclicas, oriundos das reações de aza-cicloadição formal [3+2]. As reações de enaminonas cíclicas de seis membros com nitrogênio endocíclico **142a-b** frente ao anidrido maleico **112** e citracônico **39**, sob refluxo em acetonitrila, forneceram os correspondentes produtos de aza-cicloadição formal [3+2] **143**, **144** e **145** em rendimentos de moderados a bons (Esquema 30).^{65a}



Esquema 30

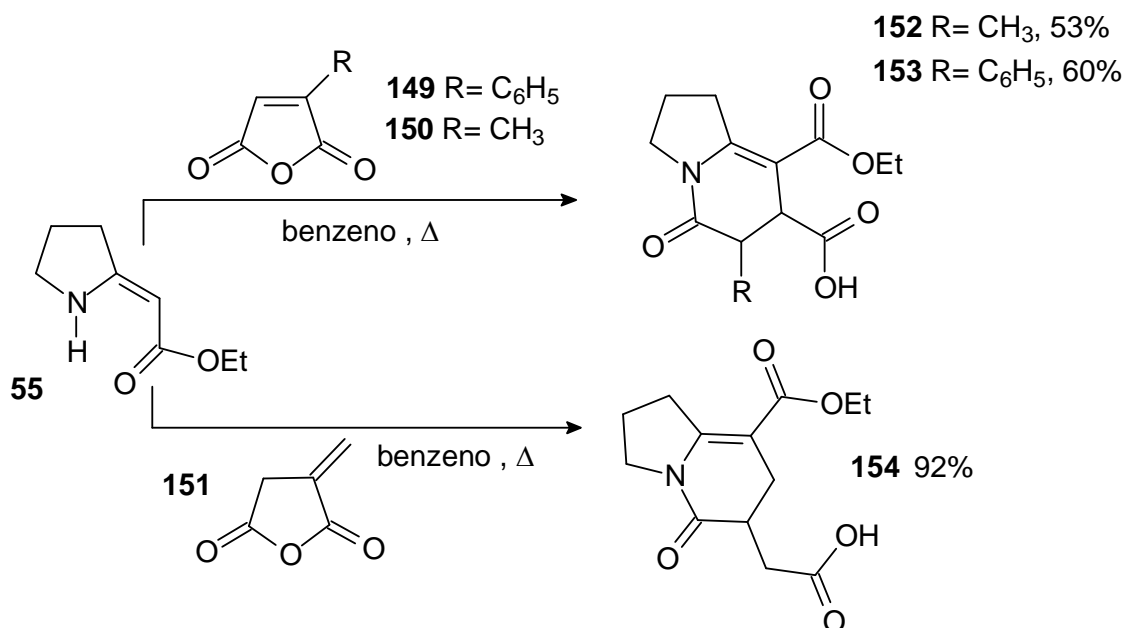
Nagasaka e colaboradores, em 1982,^{64a} reportaram pela primeira vez a aza-cicloadição formal [3+3] entre uma enaminona cíclica de cinco membros e nitrogênio endocíclico **55** frente ao anidrido maleico **112**, fornecendo exclusivamente a correspondente indolizidinona **146** (Esquema 31). É importante destacar que não houve a formação de produtos da aza-cicloadição formal [3+2], em franco contraste com o que

ocorre com as enamionas acíclicas, onde a aza-cicloadição formal [3+2] é a única observada frente ao anidrido maleico. Além da análise dos dados espectrais de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H do composto **146**, sua conversão na 2-piridona **148** (Esquema 31) corroborou para confirmar que a reação tratava-se de uma aza-cicloadição formal [3+3], caso contrário o núcleo 2-piridona não poderia ser formado.



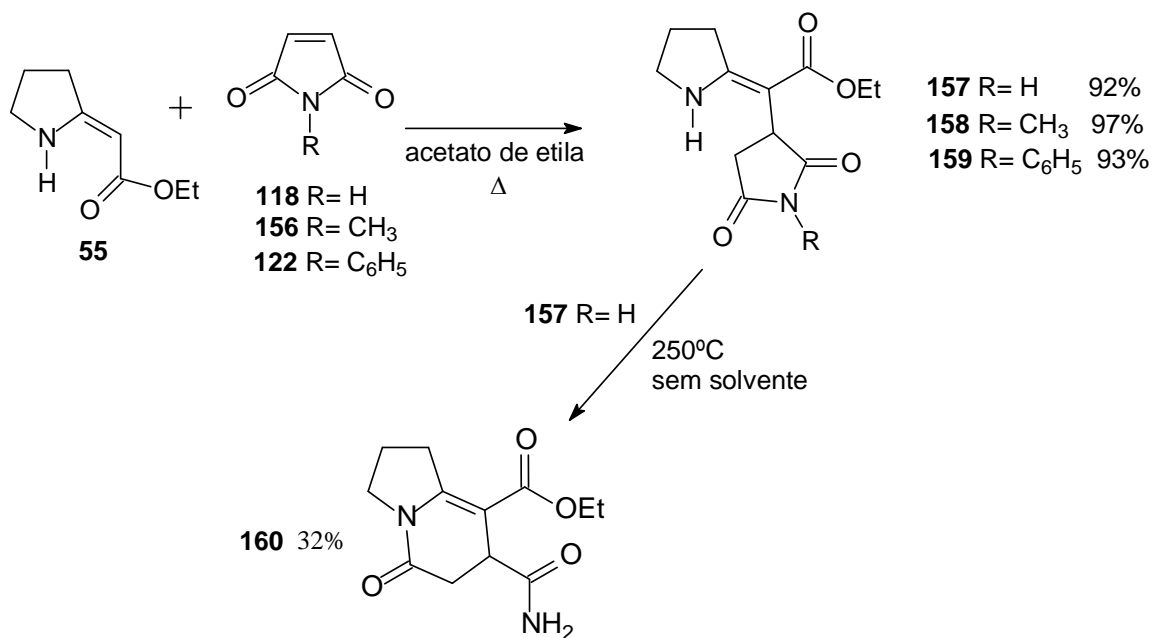
Esquema 31

Em concordância com este resultado, a extensão desta metodologia para os derivados do anidrido maleico **149-151** fornecem os respectivos núcleos indolizidinona **152-154**, apresentando o mesmo padrão de reatividade, em moderados e bons rendimentos (Esquema 32).^{64a}



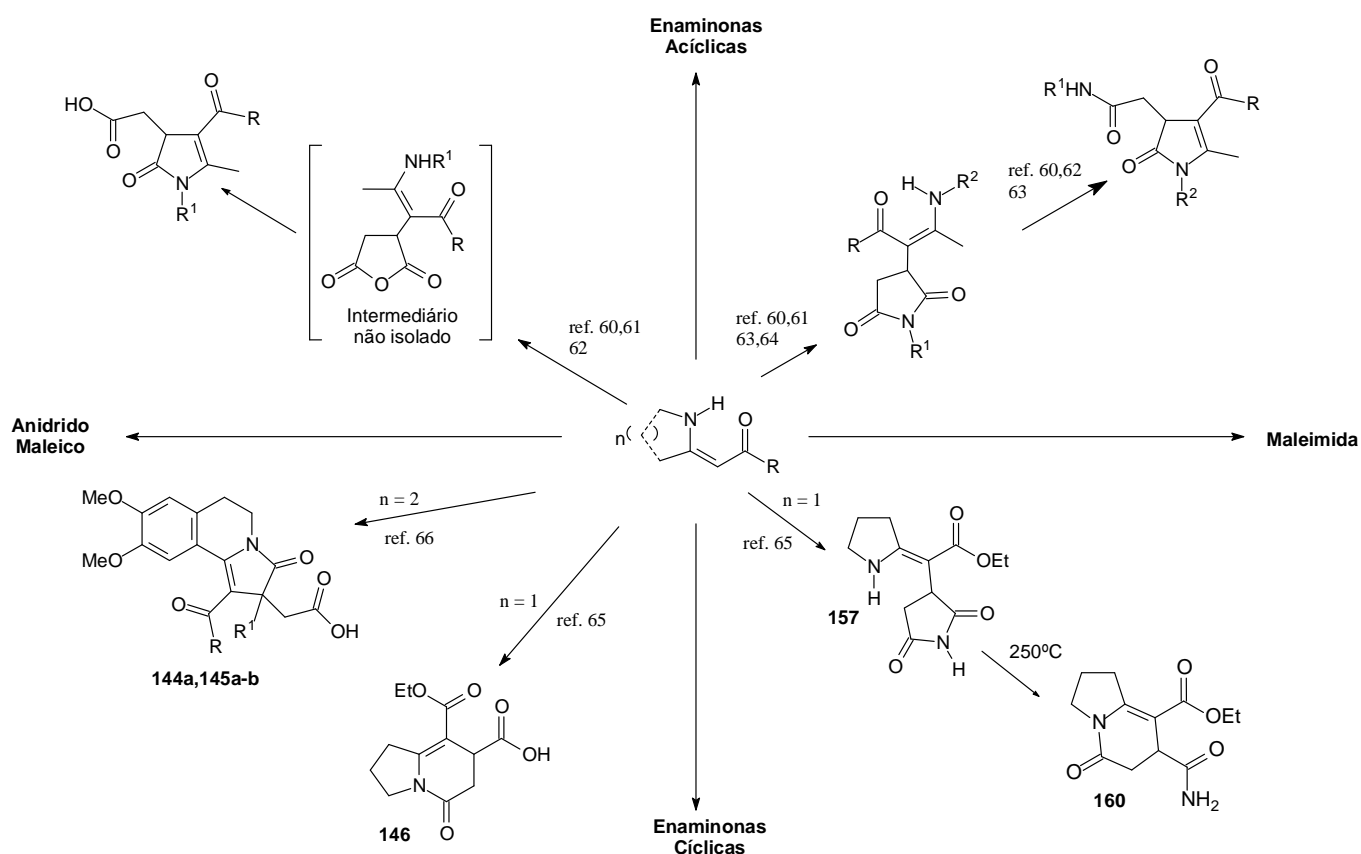
Esquema 32

Entretanto, a reação da enaminona cíclica **55** com as maleimidias **118**, **156** e **122** (Esquema 33), utilizando como solvente acetato de etila, proporcionou exclusivamente os adutos de Michael **157**, **158** e **159**, em bons rendimentos. Foi possível converter o aduto **157** na indolizidinona correspondente, aquecendo-o a 205°C, sem solvente, fornecendo a indolizidinona **160** em 32% de rendimento.^{64a}



Esquema 33

Diante dos resultados encontrados na literatura (Esquema 34),⁶⁰⁻⁶⁵ e comparando os produtos obtidos de cada reação entre enaminonas cíclicas e acíclicas frente a anidrido maleico e maleimidas, percebemos que há um complexo padrão reacional, tendo uma forte dependência de fatores como: os substituintes presentes no nitrogênio das enaminonas; a restrição estrutural das enaminonas (cíclicas ou acíclicas); tipo de bis-eletrófilo cíclico envolvido; e condições reacionais (brandas ou acima de 100°C) (Esquema 34). Diante deste cenário, é importante elaborar metodologias que possam prever de forma mais segura os produtos a serem formados, pois este tipo de reação nos chama a atenção pelo grande potencial em alcançar heterociclos polifuncionalizados,⁶⁰⁻⁶³ bem como núcleos de alcalóides.⁶⁴⁻⁶⁵



Esquema 34

2 ó OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivos a síntese de núcleos de alcalóides a partir de enaminonas cíclicas frente a bis-eletrófilos como: maleimidas e anidrido maleico. Além de avaliar este tipo de reação, desenvolver metodologias eficientes de obtenção de núcleos de alcalóides indolizidínicos, pirrolizidínicos e pirroloazepínicos via reações do tipo ãone-potõ, com futuras aplicações na síntese de compostos de interesse biológico.

3 ó RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - Preparação das enaminonas cíclicas

Para estudar o escopo das reações das enaminonas cíclicas frente ao anidrido maleico e maleimidias, foram preparadas as enaminonas cíclicas **108a**, **161**, **108b** e **162** (Figura 15), com o intuito de avaliar o efeito do tamanho do anel na reatividade das enaminonas e no tipo de reação de aza-cicloadição formal desenvolvida, além da enaminona quiral **161** para possíveis avaliações de reações diastereosseletivas.

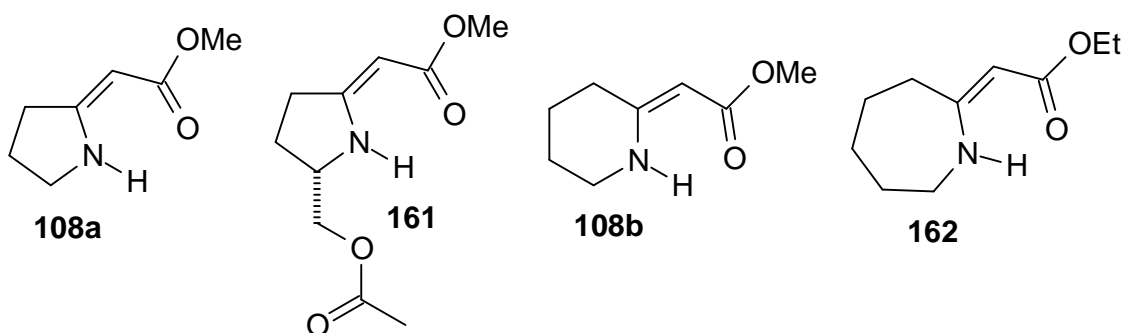


Figura 15 ó Enaminonas heterocíclicas sintetizadas

As lactamas são comumente utilizadas como material de partida na síntese de enaminonas heterocíclicas.^{28,29} Neste trabalho, as lactamas γ -butirolactama **163**, (*S*) - ácido piroglutâmico **164**, γ -valerolactama **165** e ϵ -caprolactama **166** (Figura 16) foram empregadas respectivamente como precursoras das enaminonas **108a**, **161**, **108b** e **162**. Com base na metodologia utilizada por Rigo e colaboradores,⁶⁶ os alquilidenos **54**, **169** e **170** foram alcançados pela *O*-metilação das lactamas e subsequente condensação com o ácido de Meldrum **53** (Esquema 35). Utilizamos uma solução de metóxido de sódio frente os alquilidenos para promover a clivagem e monodescarboxilação do anel derivado do ácido de Meldrum fornecendo, assim, as enaminonas **108a**, **108b** e **162**.

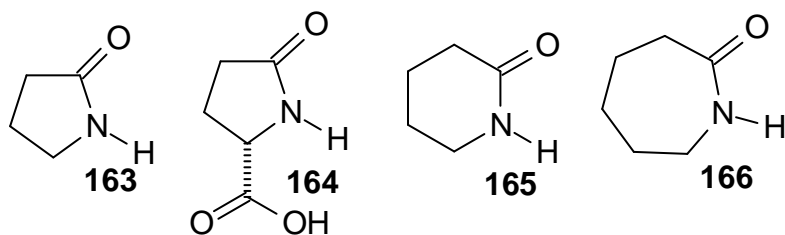
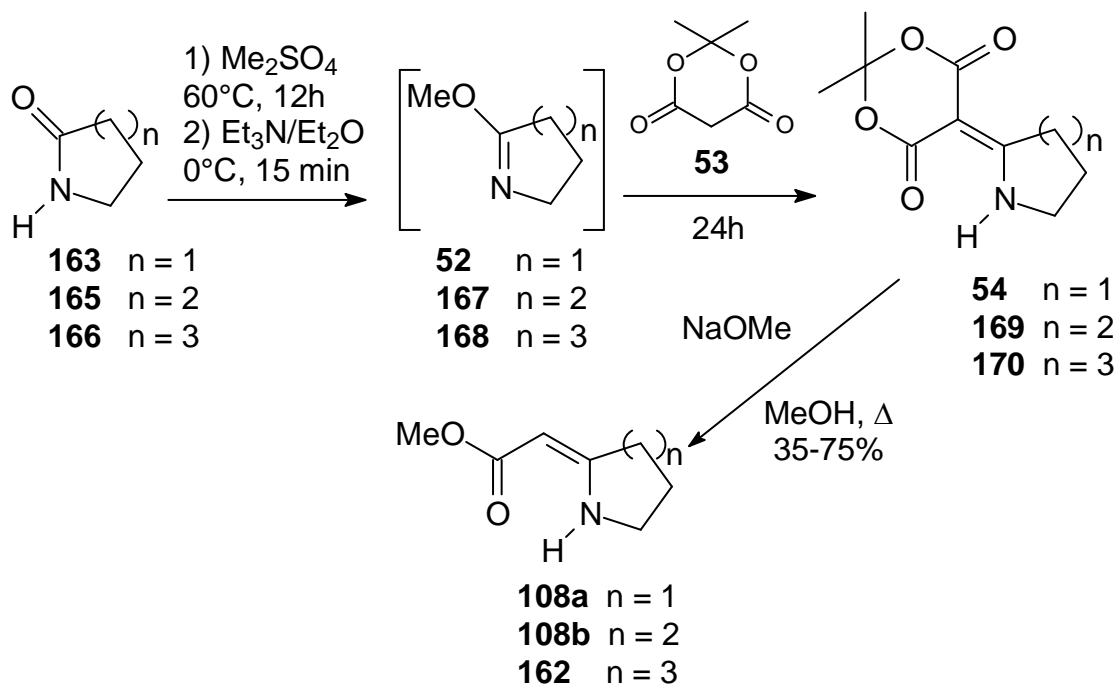


Figura 16



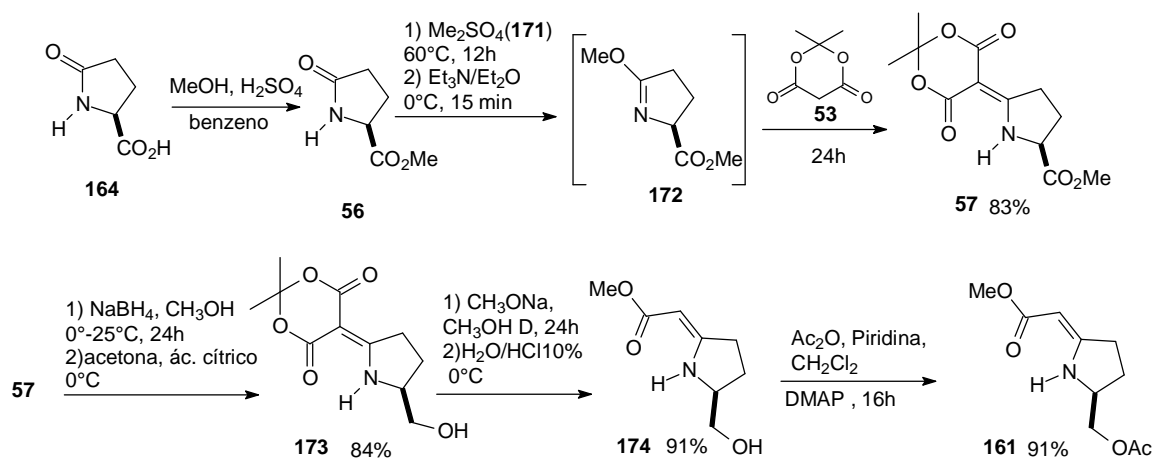
Esquema 35

Como podemos ver no Esquema 36, para o procedimento sintético utilizado na obtenção do alquilideno pirrolidona **57**, se fez necessário uma etapa de proteção, para a formação do derivado esterificado **56** pois, com utilização do ácido **164**, o grupamento carboxílico poderia competir com a carbonila da lactama na etapa de metilação, diminuindo consideravelmente o rendimento da reação.

Para a síntese da enaminona quiral **161** (Esquema 36), foi empregado o procedimento reportado por Célerier,³¹ onde foi realizada uma redução regioseletiva do grupo éster no composto **57**, pois a adição direta de metóxido de sódio levaria a remoção do hidrogênio α carbonílico, promovendo assim uma racemização do centro estereogênico. Após a obtenção da alquilideno pirrolidona **173**, foi possível promover a clivagem do anel derivado do ácido de Meldrum utilizando metóxido de sódio, tendo como resultado a

hidróxi-enaminona **174**. Finalmente, a etapa de proteção da enaminona **174** teve como produto a enaminona **161** acetilada.⁶⁷

Todas as enaminonas cíclicas preparadas foram identificadas por análise de RMN de ¹H e ¹³C (Espectros de 1 a 8) comparado com os dados da literatura e resultados obtidos em nosso grupo.



Esquema 36

3.2 - Reação de aza-cicloadição formal entre Enaminonas Cíclicas frente a Anidrido Maleico e Maleimida.

3.2.1 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona **108a**

Para todos os resultados encontrados na literatura⁶⁰⁻⁶² das reações entre enaminonas acíclicas e anidrido maleico, apenas os produtos de aza-cicloadição formal [3+2] tinham sido formados (Esquema 34). Diante disso, surgiu a necessidade de confirmação do resultado obtido por Nagasaka e colaboradores,⁶⁴ que apresentava um produto de aza-cicloadição formal [3+3] utilizando uma enaminona cíclica. Com a enaminona **108a** em mãos, foi possível uma reinvestigação utilizando as mesmas condições reacionais que Nagasaka (benzeno seco, e temperatura ambiente) e também foi obtido apenas o produto de aza-cicloadição formal [3+3] **175** (Esquema 37).

Ainda comparando os resultados de Nagasaka com outros pesquisadores,^{60,61,65} em todas as reações frente ao anidrido maleico foram utilizados solventes polares, inclusive na reação entre as enaminonas cíclicas **142a** e **142b** e anidrido maleico, desenvolvida pelo grupo dos pesquisadores Ila e Junjappa forneceram nestes casos apenas o produto de aza-anelação formal [3+2].^{65a,b} Desta forma, com o intuito de estudar o escopo destas reações e favorecer a formação do produto de adição do tipo [3+2], foram utilizadas várias condições reacionais, variando o tipo de solvente polar.

As reações de cicloadição foram realizadas empregando a mesma concentração molar de 0,1 mol/L. A ordem de adição dos reagentes parte da adição de uma solução da enaminona **108a** em uma solução do anidrido maleico sob agitação à temperatura ambiente, e os solventes utilizados foram acetonitrila, diclorometano e clorofórmio (Esquema 37). Todas estas reações tiveram um tempo relativamente rápido, menor que uma hora, além de apresentarem uma mudança de coloração instantânea, de incolor para verde (na adição da enaminona), e que se tornou incolor logo em seguida. Das condições reacionais estudadas até então, somente na condição utilizando-se clorofórmio à temperatura ambiente foi detectado o produto de aza cicloadição [3+2], porém com rendimento insatisfatório, de apenas 10% (Tabela 1).

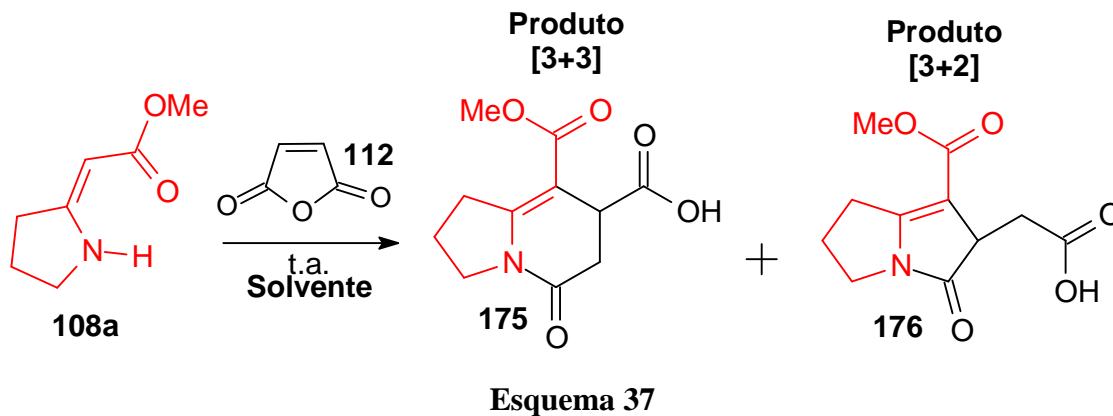


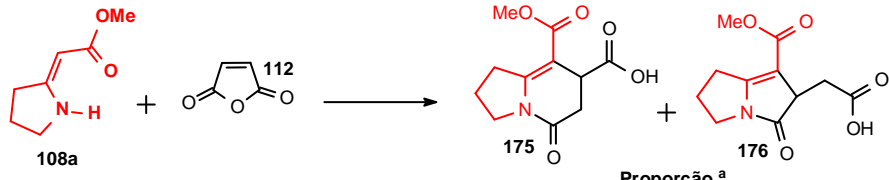
Tabela 1 ó Condições reacionais para reação de **108a** e **112** em t.a.

Solvente	175 [3+3]	176 [3+2]
Benzeno seco	78%	0%
CH ₃ CN	85%	0%
CH ₂ Cl ₂	85%	0%
CHCl ₃	15%	10%

Além da polaridade, a temperatura foi utilizada como outro parâmetro de análise para esta reação. Devido ao baixo ponto de ebulição dos solventes clorofórmio e diclorometano,

estes não foram utilizados em suas temperaturas de refluxo. Entretanto, utilizamos solventes polares e apolares com altos pontos de ebulição, bem como o aquecimento dos reagentes sem solvente, como podemos ver na tabela 2:

Tabela 2 ó Condições reacionais para reação de **108a** e **112** sob aquecimento



Condição reacional	Proporção ^a
Benzeno, 80°C	1 : 0
Tolueno, 110°C	4,7 : 1
CH ₃ CN, 82°C	4,8 : 1
1-Nitropropano, 131°C	1 : 0
Sem Solvente, 80°C	4,3 : 1
Sem Solvente, 100°C	3,5 : 1

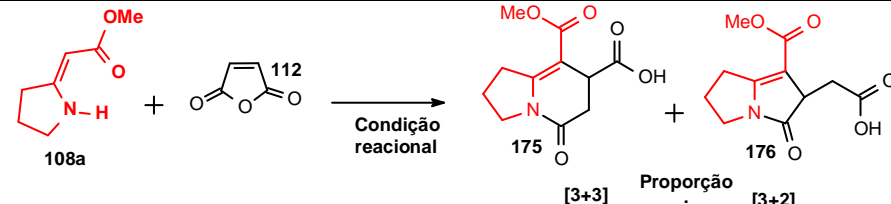
a) Proporção determinada por RMN ¹H do resíduo reacional após evaporação do solvente, sem o isolamento dos produtos.

A partir dos resultados obtidos com o aumento da temperatura, podemos presumir que o aquecimento também favorece a formação do produto de aza cicloadição do tipo [3+2]. No entanto, a polaridade do solvente não é apresentada como um fator imprescindível, já que em tolueno e CH₃CN tivemos uma proporção entre os produtos muito próxima.

O procedimento realizado sem a utilização de solvente foi iniciado fundindo o anidrido maleico até atingir a temperatura desejada e em seguida foi adicionada a enaminona **108a**. Os resultados apresentados para o aquecimento a 80°C e 100°C evidenciam a influência da temperatura na formação do composto de aza-anelação [3+2] **176**.

Diante destes resultados e com o intuito de preparar o núcleo pirrolizidínico majoritariamente, decidimos empregar o uso de catalisadores orgânicos e inorgânicos. A utilização de tiouréia como organocatalisador levou à formação de uma mistura complexa. Entretanto, a utilização de sais de bismuto pôde ser avaliada em diversas condições reacionais (Tabela 3).

Tabela 3 ó Condições reacionais para reação de **108a** e **112** com catalisador

Situação		Proporção
A	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O 5mol% CH ₃ CN, -10°C	1 : 0 ^a
B	Bi(OTf) ₃ 10mol% CH ₃ CN, 0°C	1 : 0 ^a
C	BiI ₃ 10mol% CH ₃ CN, -45°C	1 : 0 ^a
D	BiI ₃ 10mol% CHCl ₃ , -63,5°C	1 : 0 ^a
E	BiI ₃ 10mol% CH ₃ CN, 82°C	3,2 : 1 ^b
F	BiI ₃ 1 equivalente CH ₃ CN, t.a.	1,4 : 1 ^b

a) Proporção determinada por RMN ¹H do resíduo reacional após evaporação do solvente

b) Proporção determinada a partir da massa obtida de **175** e **176**

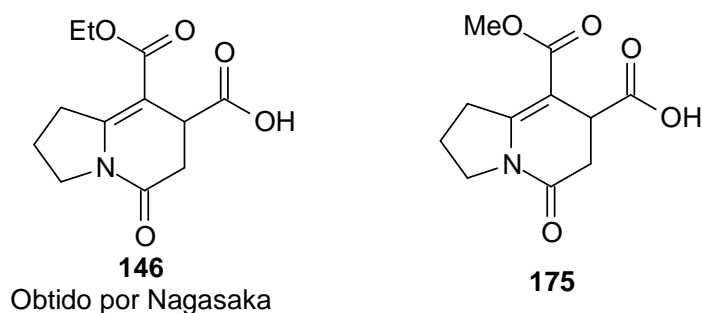
Como em temperaturas elevadas observamos o favorecimento tanto de **175** quanto de **176**, o uso de um catalisador poderia também favorecer a ambos. Nas condições reacionais utilizando sais de bismuto como ácido de Lewis em temperaturas iguais ou menores que 0°C (**Situações A, B, C e D**), os resultados obtidos das análises de RMN ¹H dos resíduos destas reações não demonstraram nenhum traço do composto **176** (produto da adição [3+2]). O procedimento utilizado nas situações **A e B** foi realizado adicionando-se a uma solução de anidrido maleico e o sal de bismuto em acetonitrila, uma solução da enaminona **108a** em acetonitrila, nas respectivas temperaturas de -10°C e 0°C. Para as situações **C e D**, a solução de anidrido maleico e o iodeto de bismuto no solvente indicado foi congelada e em seguida adicionada à solução da enaminona que também foi congelada. Então, foi removido o banho de resfriamento, promovendo o aumento de temperatura gradual até alcançar a temperatura ambiente. No entanto, na temperatura ambiente em acetonitrila utilizando iodeto de bismuto 10 mol% (**Situação E**), houve um favorecimento significativo na formação do composto **176**, com 19% de rendimento, e para o composto **175**, 61%.

A melhor condição empregada foi a utilização do iodeto de bismuto como promotor em acetonitrila e temperatura ambiente (**Condição F**, tabela 3) com rendimento bruto de 86% e proporção 1,4:1 de **175** e **176**, com rendimentos de 50% e 36% respectivamente.

Adicionalmente, realizou-se a reação de **108a** e **112** numa escala 100 vezes maior que as demais apresentadas e uma concentração de 0,6 mol/L, julgando necessária a obtenção do produto de aza-cicloadição [3+3], **175** para modificações estruturais futuras. Então, adotou-se como procedimento acetonitrila como solvente a temperatura ambiente. No decorrer da reação houve a formação de um precipitado amarelo que aumentou após ter levado o balão reacional ao freezer e que posteriormente foi identificado como o composto **176**. O rendimento bruto desta reação foi de 97%, com rendimento e proporção 5:1 de **175** e **176**, com rendimentos de 81% e 16% respectivamente. Com isso, podemos concluir que o aumento da concentração, mesmo sem a presença de um catalisador deve deslocar o equilíbrio da reação que leva a formação de **176** favorecendo a formação do mesmo. Em todas as condições reacionais investigadas para a reação entre a enamina **108a** e o anidrido maleico **112** o produto da aza-cicloadição formal [3+3] **175** foi majoritário fornecido.

3.2.1.1 - Elucidação estrutural do composto **175**

O composto **175** apresentou-se como um sólido marrom amorfo, que foi isolado por cromatografia em coluna de polaridade de 1:1 CHCl₃/EtOH. A identificação estrutural foi obtida a partir de análises de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectroscopia na região do infravermelho (IV) (Espectros 9-11), comparando com os dados encontrados na literatura de uma estrutura análoga **146**, apresentada no trabalho realizado por Nagasaka e colaboradores (**Esquema 38**).⁶⁴



Esquema 38

A partir da análise do espectro de RMN de ¹H, foi verificado um quinteto, correspondendo a dois hidrogênios, com deslocamento químico 1,92 ppm e $J = 7,2$ Hz. Um dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos α à carbonila apresenta-se como um duplo

dubleto em 2,61 ppm com $J = 17,1$ e $8,4$ Hz e o outro também como um duplo dubleto em 2,87 ppm com $J = 17,1$ e $2,1$ Hz (Figura 16). Os hidrogênios metilênicos vizinhos ao carbono cabeça de ponte apresentaram um multiplete em 3,00-3,22 ppm e os outros vizinhos ao nitrogênio apresentaram um multiplete em 3,55-3,72 ppm. O singlete em 3,66 ppm confirmou a presença dos hidrogênios metoxílicos, e o duplo dubleto em 3,78 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono estereogênico com $J = 8,4$ e $2,1$ Hz. E, por fim, um sinal largo em 9,60-9,90 ppm correspondendo ao hidrogênio ácido O-H.

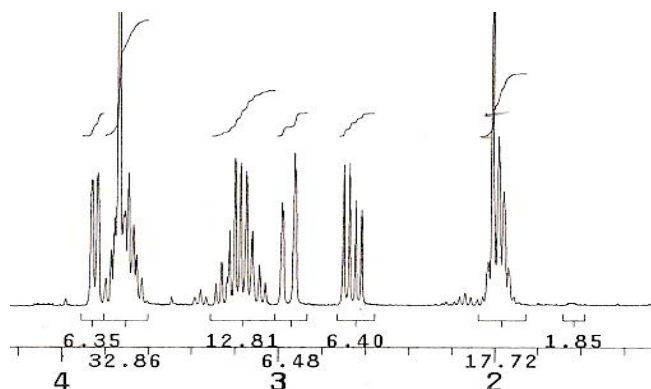


Figura 16 ó Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **175**

No resultado da análise de RMN de ^{13}C no composto **175**, pôde-se identificar três sinais desprotegidos (167,1 ppm; 167,4 ppm; e 176,4 ppm) atribuídos às carbonilas amida, éster e ácido e outro em 98,0 ppm, atribuído ao carbono vinílico α à carbonila, que contribuiu em constatar a formação de um produto de aza- anelação formal.

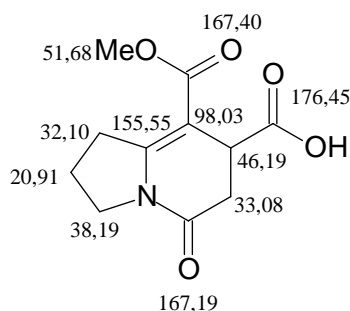


Figura 17 ó Estrutura e sinais dos espectros de RMN de ^{13}C do composto **175**

3.2.1.2 - Elucidação da estrutura do composto **176**

O composto **176** foi isolado como um sólido amorfo de cor amarela por cromatografia em coluna apresentando uma polaridade ligeiramente maior que a do composto **175** em hex/AcOEt 1:1 ($R_f = 0,44$ e $0,5$, respectivamente), e sua estrutura foi elucidada a partir da análise de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C (Espectros 12-14) e por difração de raio-X. Na

análise do espectro de infravermelho observamos três bandas de absorção entre 1739 e 1668 cm^{-1} referentes às C=O de ácido, amida e éster. A ausência de sinal de N-H eliminou a possibilidade de este composto ser o produto formado apenas da adição de Michael e a confirmação da função amida comprova a orientação regioquímica cabeça-cauda.

As evidências do espectro de RMN de ^1H (Figura 18) que comprovam a estrutura do composto **176** foram o quinteto em 2,38 ppm ($J = 7,0$ Hz) relativo a hidrogênios metilênicos, e os dois duplos dubletos em 2,91 e 2,95 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao carbono cabeça de ponte. Estes últimos sinais mostram acoplamento de $J = 7$ Hz com o grupo metilênico vizinho e $J = 3$ Hz com o hidrogênio do carbono estereogênico. Esta última é uma interação a longa distância do tipo homoalílico com acoplamento 5J , que é justificado pela facilidade de transferência de spin através de ligações duplas, visto apenas estruturas rígidas que apresentam insaturações.⁶⁸⁻⁶⁹ Os hidrogênios diastereotópicos vizinhos ao grupamento carboxílico apresentaram deslocamentos químicos distintos, um duplo dubleto em 3,01 ppm, com acoplamento geminal de $J = 17,1$ Hz e um acoplamento vicinal de $J = 5$ Hz; e o outro um duplo dubleto em 3,12 ppm, com $J = 17,1$ e 5,2 Hz. Os hidrogênios metilênicos vizinhos ao nitrogênio apresentaram um tripleto em 3,58 ppm e $J = 7,0$ Hz. Um singleto é observado em 3,71 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos. O hidrogênio ligado ao carbono estereogênico apresenta um multipeto em 3,72-3,76 ppm.

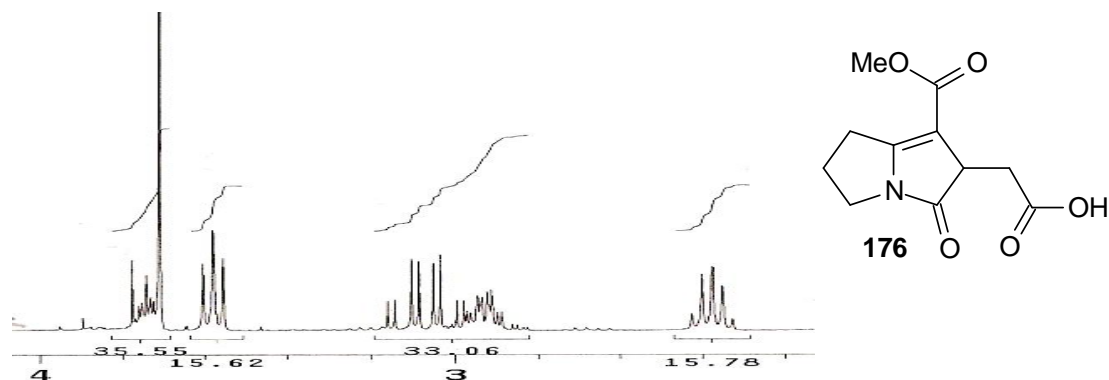


Figura 18 ó Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **176**

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **176**, constatou-se a presença de três sinais (164,0 ppm, 175,1 ppm e 175,7 ppm) correspondentes às carbonilas de amida, éster e ácido carboxílico presentes na estrutura. O sinal observado em 101,1 ppm foi atribuído ao carbono vinílico α à carbonila (Figura 19).

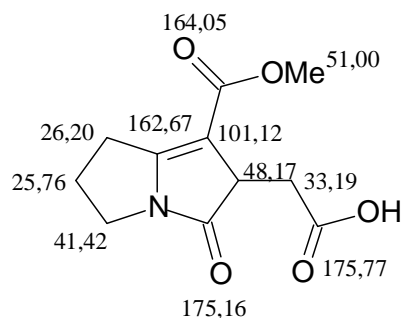


Figura 19 ó Estrutura e sinais dos espectros de RMN ^{13}C do composto **176**

O composto **176** teve sua estrutura comprovada de forma indubitável pela análise de difração de raio-X, como é demonstrado na Figura 20.

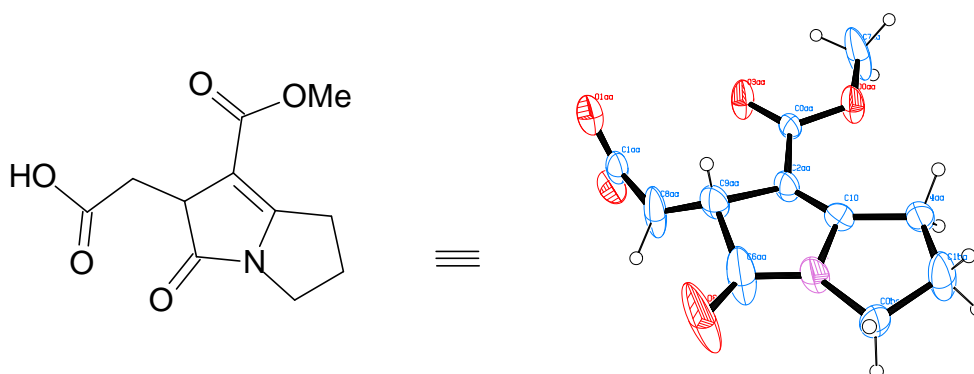


Figura 20 ó Diagrama ORTEP da estrutura molecular do composto **176**

3.2.1.3 - Distinção espectral entre **175** e **176**

Os dados espectrais possibilitam a distinção entre **175** (produto de aza-cicloadição [3+3]) e **176** (produto de aza-cicloadição [3+2]), que também é observada nos produtos de aza-cicloadição envolvendo as enamionas **161**, **108b** e **162**. Os sinais dos hidrogênios diastereotópicos vizinhos ao centro estereogênico, que em **175** apresentaram deslocamentos químicos com o intervalo de 0,26 ppm (2,61 e 2,87 ppm, respectivamente) comparados aos de **176**, que apresentam um intervalo menor com variação de 0,11 ppm (3,01 e 3,12 ppm, respectivamente), mostrando que para **176** os hidrogênios estão em ambientes químicos muito parecidos, como ocorre em sistemas com livre rotação das ligações C-C. Também suas constantes de acoplamento com o hidrogênio metínico também são bastante distintas para **175** (8,4 e 2,1 Hz), enquanto que em **176** são valores próximos (5,0 e 5,2 Hz), corroborando para confirmar que este CH_2 em questão é exocíclico permitindo livre rotação, desta forma o resultado será uma média dos ângulos. Comparando os espectros de RMN de ^{13}C destes dois compostos, nota-se que o sinal do

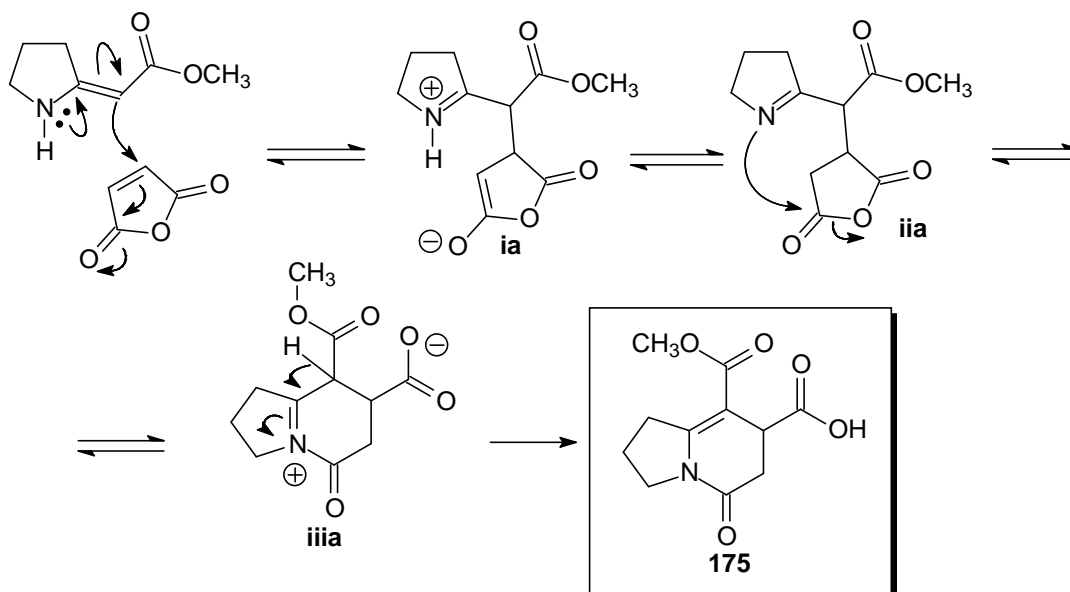
carbono olefínico α carbonílico também discrimina cada um deles, pois o deslocamento químico deste carbono para **176** (101,12 ppm) é superior quando comparado ao mesmo carbono em **175** (98,03 ppm), pois para o anel de cinco membros, cujo ângulo das ligações C-C são de aproximadamente de 108° , promove uma maior tensão angular para ligação dupla. Esta maior tensão aumenta o caráter π da ligação dupla, provocando uma desproteção deste sinal.

3.2.1.4 - Proposta mecanística da formação de **175** e **176**

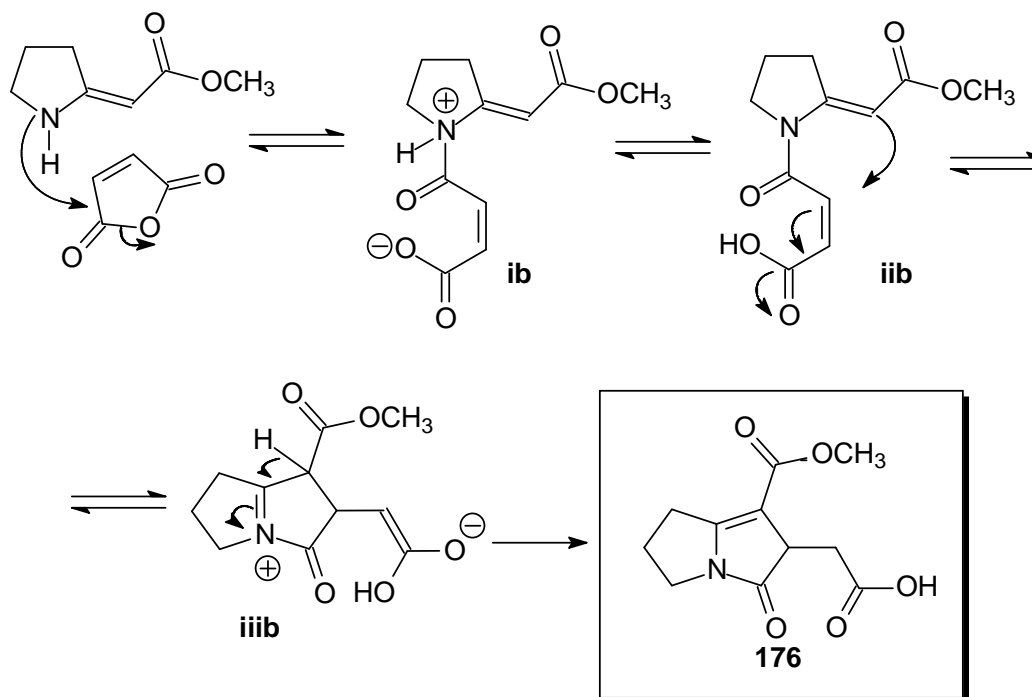
Com base nos trabalhos realizados anteriormente sobre as reações de enaminonas e anidrido maleico, sugere-se que esta reação inicia-se a partir de adição de Michael intermolecular, uma vez que os cálculos de orbitais moleculares demonstraram que as posições 3 e 4 do anidrido maleico e o carbono α à carbonila da enaminona são centros moles.^{62,64} Mecanicamente, a formação do biciclo **175** pode ser racionalizada como um processo iônico, o qual se inicia pelo ataque do carbono α da carbonila da enaminona ao carbono vinílico do anidrido maleico, levando ao aduto **ia** (Esquema 39), seguido de transferência de próton. O produto de Michael **ia** não é detectado e nem isolado, pois logo em seguida o nitrogênio nucleofílico ataca a carbonila do anel succínico, com a formação de um intermediário bicíclico **iiia**. A geometria do carbono que sofre a ciclização é definida como trigonal, neste caso, a regioquímica da reação ocorre segundo as previsões de formação de anel (regras desenvolvidas por Baldwin de forma empírica para prever a facilidade relativa de fechamento de anéis), pois este processo de fechamento de anel é favorecido (*6-exo-trig*).^{64c} Após a neutralização das cargas presentes em **iiia**, obteve-se o produto **175**, cuja regioquímica de formação corresponde ao alinhamento cabeça-cauda.

A formação do biciclo **176** também pode ser racionalizada por outro processo iônico (Esquema 39), onde o nitrogênio nucleofílico da enaminona ataca o carbono carbonílico do anidrido maleico, levando à formação de **ib** que, após a transferência de próton, resulta em **iib**, que em seguida sofre uma ciclização *5-exo-trig* via reação de Michael intramolecular, formando o intermediário **iiib**, para ser convertido posteriormente no composto **176**.

Mecanismo da formação de **175**



Mecanismo da formação de 176

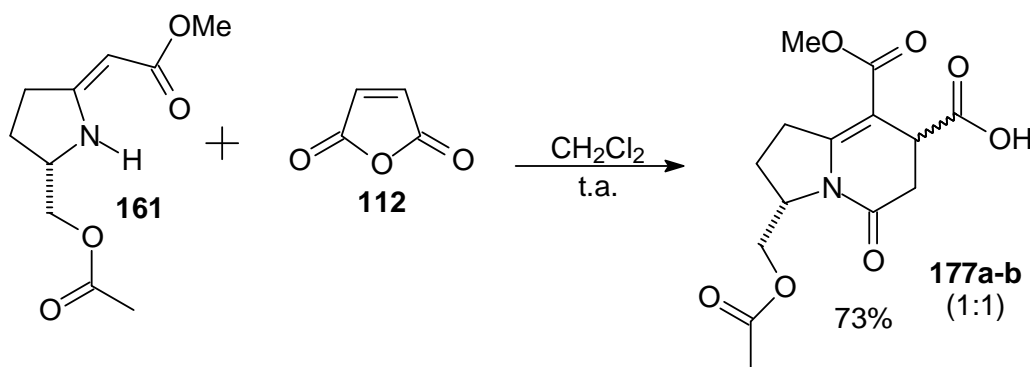


Esquema 39

3.2.2 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona **161**

Tendo como objetivo ampliar o escopo da metodologia das reações de anidrido maleico e enaminonas cíclicas, utilizamos a enaminona quiral **161**. Diante de uma baixa

solubilidade desta enaminona em acetonitrila, o solvente foi substituído por diclorometano, já que nestas condições o produto de reação com a enaminona **108a** foi obtido em um rendimento de 85% (tabela 1, pág. 45). A preparação da mistura dos diastereômeros **177a-b** (Esquema 40) ocorreu por meio de uma reação entre a enaminona **161** e anidrido maleico em diclorometano. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 24h, este tempo foi necessário para observar o desaparecimento da enaminona no meio reacional, indicando que a cinética da reação foi modificada pela presença do grupo substituinte no C-5 do anel da enaminona. Entretanto, esta reação teve um rendimento de 73% para a obtenção da mistura equimolar **177a-b** que é o produto da aza ciclização formal [3+3], consequentemente a presença do substituinte não influenciou no padrão reacional.



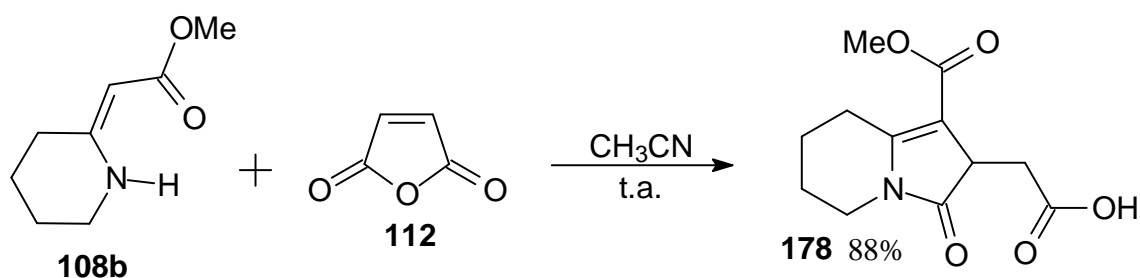
Esquema 40

A mistura **177a-b** (óleo de coloração marrom) foi purificada por cromatografia em coluna, e caracterizado por meio de análises de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (Espectros 15-16). Foi comprovado que se tratava de uma mistura de diastereômeros a partir da observação da duplicação dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C , apresentando um total de 27 sinais, com uma coincidência de dois carbonos em 31,0 ppm.

3.2.3 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona **108b**

Para avaliar o efeito do tamanho do anel da enaminona na reatividade frente ao anidrido maleico, foi realizada a reação entre anidrido maleico e a enaminona **108b** nas mesmas condições reacionais utilizadas de melhor rendimento na obtenção do produto de aza-

cicloadição formal [3+3], o composto **175**. Nestas condições, obteve-se, após purificação via coluna cromatográfica, um óleo amarelo correspondente a **178**, em 88% de rendimento (Esquema 41). Comparando-se este resultado com o observado utilizando a enaminona **108a**, a enaminona heterocíclica composta por um anel de seis membros **108b** apresenta um padrão reacional diferenciado, pois neste caso temos a formação unicamente do produto de aza-cicloadição formal [3+2]. A formação de um único produto foi comprovada com a análise de RMN de ^1H do resíduo reacional, onde não foi observada a presença do produto da aza-cicloadição formal [3+3].



Esquema 41

Esta estrutura foi determinada através das análises dos espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (Espectros 17-19). A partir da análise do espectro de RMN de ^1H foi verificado um multipletto, correspondente a quatro hidrogênios metilênicos do anel de seis membros, nas posições β e γ ao nitrogênio com deslocamento químico entre 1,65-1,88 ppm, e outro multipletto entre 2,84-3,15 ppm, referente aos dois grupos metilênicos, um que está ligado ao carbono cabeça de ponte e o outro grupo metilênico exocíclico. Além disso, foram observados os sinais dos hidrogênios metilênicos vizinhos ao átomo de nitrogênio como um multipletto em 3,39-3,50 ppm. O hidrogênio metínico apresenta um multipletto entre 3,52-3,63 ppm. O singletto em 3,71 ppm está associado aos hidrogênios metoxílicos.

Os dados de RMN de ^{13}C do composto **178** corroboram a estrutura quando comparados com os resultados referentes ao núcleo da pirrolizidinona **176**. A estrutura semelhante permite confrontar os valores referentes aos sinais dos carbonos olefínicos, carboxílico, carbonílico do grupo amida e carbonílico do éster. Para o núcleo da indolizidinona **178** os valores são 178,71 (carboxílico); 175,39 (amida); 164,26 (éster); 156,15 e 103,93

(olefínicos) ppm (Figura 21). E para o núcleo pirrolizidínona **176** são 175,77 (carboxílico); 175,16 (amida); 164,05 (éster); 162,67 e 101,12 (olefínicos) ppm.

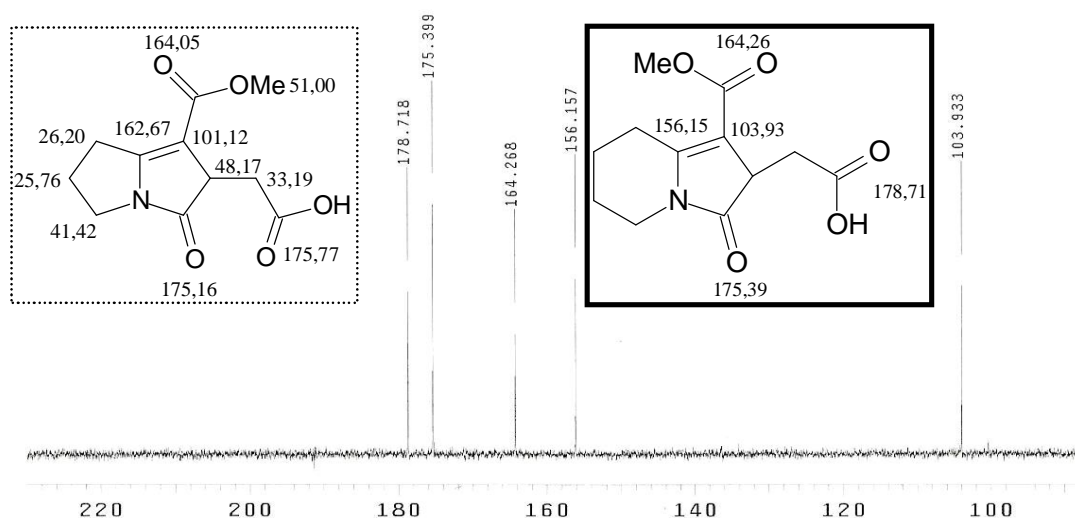


Figura 21 é Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto **178**

Comparando os produtos das enaminonas heterocíclicas com anel de 5 membros **108a** e anel de 6 membros **108b** frente ao anidrido maleico **112**, observa-se que estas são estratégias sintéticas complementares com boa versatilidade para a síntese de núcleos indolizidínicos, uma vez que na reação com **108a** têm-se os substituintes no anel de 6 membros da indolizidínona **175**, enquanto que na reação com a enaminona **108b** têm-se os substituintes no anel de 5 membros da indolizidínona **178**.

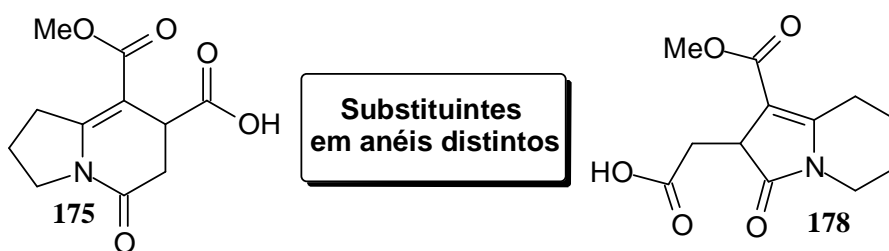
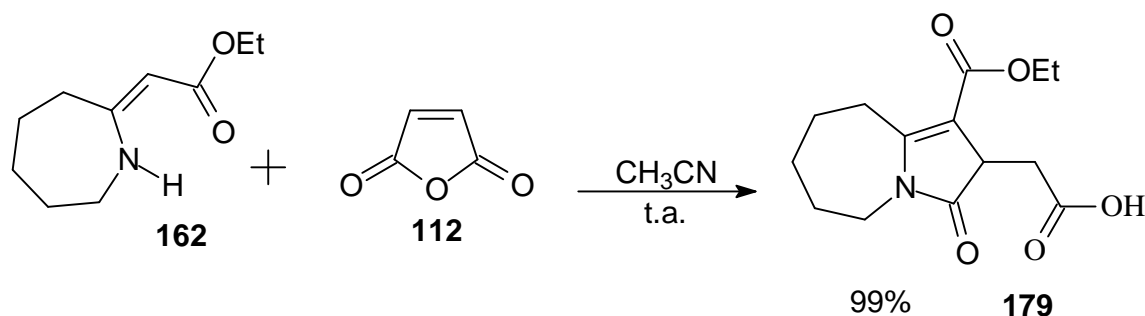


Figura 22 é Comparação na posição dos substituintes entre **175** e **178**

3.2.4 - Reação de aza-cicloadição formal entre Anidrido Maleico e Enaminona **162**

Com perspectivas de obter núcleos pirroloazepínicos, reagiu-se a enaminona heterocíclica **162** como material de partida frente ao anidrido maleico, nas mesmas condições reacionais empregadas para a enaminona **108b** (Esquema 42).



Esquema 42

O núcleo pirrolazepínico **179** foi obtido com 99% de rendimento. Na análise do espectro de RMN de ^1H do resíduo reacional obtido após evaporação do solvente, são observados apenas os sinais correspondente ao composto **179** mais o sinal olefínico do anidrido maleico que foi utilizado em excesso para esta reação.

A estrutura de **179** foi determinada por meio de análise de RMN de ^1H e de ^{13}C , DEPT 135, COSY e HMBC (Espectros 20-24).

Inicialmente, no espectro de RMN de ^1H e foi observado um tripleto em 1,28 ppm e $J = 7,0\text{Hz}$ correspondente aos hidrogênios do grupo metila. O multiplete entre 1,50-1,85 ppm, integrado para seis hidrogênios, refere-se aos três grupos de hidrogênios metilênicos do anel de sete membros dispostos nas posições β , γ , e δ ao nitrogênio. O grupo metilênico ligado ao carbono cabeça de ponte apresentou dois sinais distintos para os hidrogênios, sendo um multiplete entre 2,70-2,88 ppm e outro multiplete em 3,29-3,42 ppm. Os hidrogênios metilênicos α ao carbono carboxílico apresentaram dois sinais distintos, sendo um duplo dubleto em 2,99 ppm com $J = 17,1$ e $4,9$ Hz, e outro em 3,09 ppm e $J = 17,1$ e $4,9$ Hz. O hidrogênio metínico apresentou um duplo tripleto em 3,46 ppm com $J = 4,9$ Hz e um acoplamento de 1,2 Hz com os hidrogênios metilênicos vizinhos ao carbono cabeça de ponte. Esta interação à longa distância do tipo homoalílica com acoplamento 5J na qual também é observada nos produtos de aza-anelação formal [3+2] entre enaminonas heterocíclicas e anidrido maleico como o composto **176**. Os dois multipletos em 3,49-3,60 ppm e 3,82-3,92 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao nitrogênio. O grupo metilênico ligado ao oxigênio da porção éster apresentou um multiplete entre 4,09-4,27 ppm. O sinal largo em 10,02 ppm referente ao hidrogênio do ácido carboxílico.

A semelhança dos espectros de RMN de ^{13}C do composto pirroloazepínico **179** (Figura 23) e o pirrolizidínico **176** (Figura 24) no intervalo entre 100-178 ppm contribuiu na interpretação e confirmação do produto de aza-cicloadição formal [3+2], principalmente, pelo sinal olefínico de **179** em 103,95 ppm, típico para este tipo de anel de cinco membros.

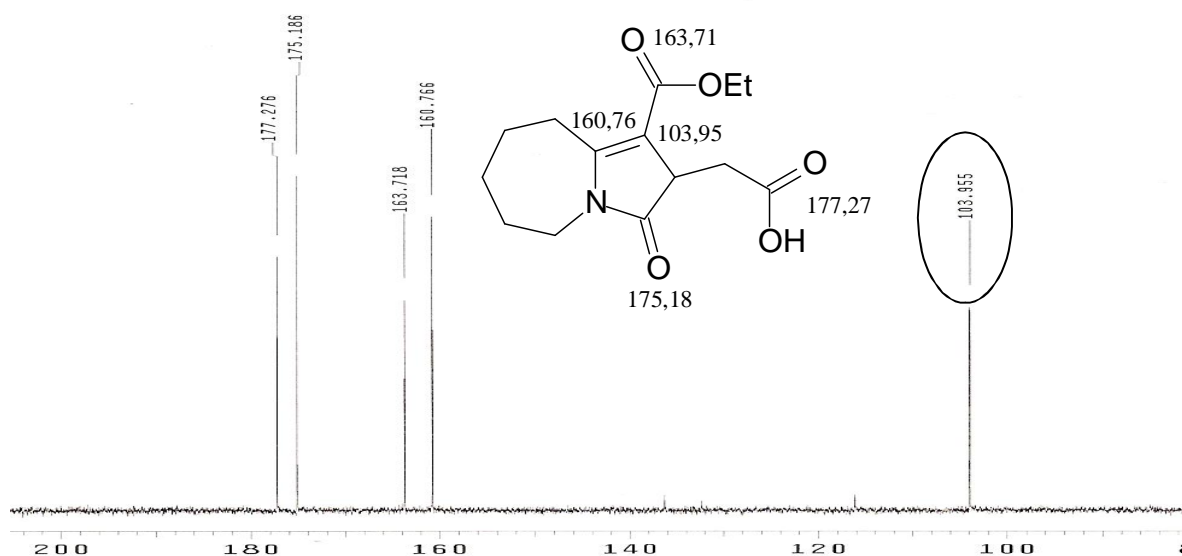


Figura 23 é Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto **179**

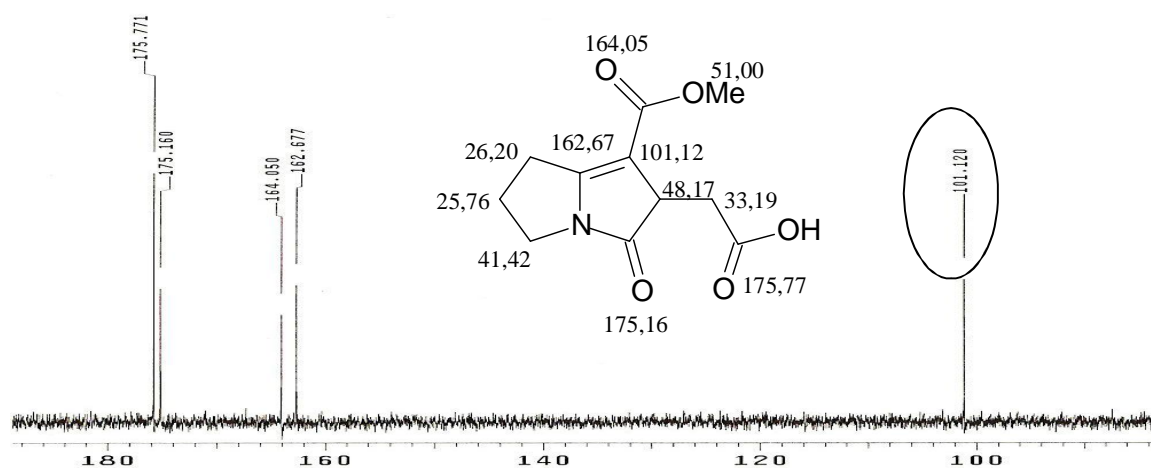
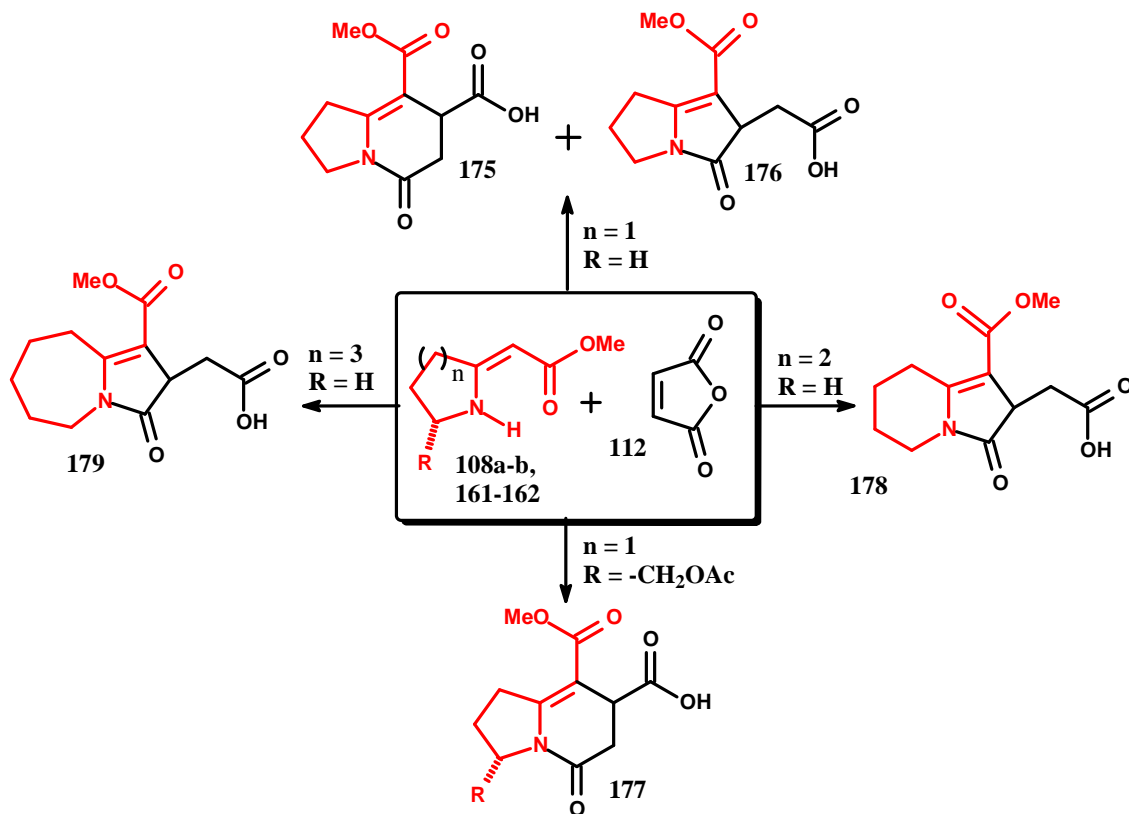


Figura 24 - Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto **176**

O estudo das reações de aza-cicloadição formal das enaminonas cíclicas **108a**, **161**, **108b** e **162** com o anidrido maleico como etapa chave na síntese de núcleos de alcalóides demonstrou ser uma estratégia promissora na obtenção de núcleos funcionalizados como: os indolizidínicos **175**, **177** e **178**; o pirrolizidínico **176** e o pirroloazepínico **179** (Esquema 43).

Vale ressaltar que o resultado encontrado para a reação do anidrido maleico e a enaminona **108a** é o primeiro método que permite alcançar dois núcleos de alcalóides partindo dos mesmos reagentes.



Esquema 43

3.2.5 - Reação de aza-cicloadição formal entre Maleimida e Enaminonas Cíclicas

3.2.5.1 ó Maleimida versus Anidrido maleico

O anidrido maleico **112** é uma espécie muito reativa frente às enaminonas. Suas reações são rápidas e muitas delas ocorrem quase que instantaneamente, e isto dificulta o acompanhamento do estudo mecanístico da reação. No entanto, para entender o mecanismo, utilizou-se uma molécula modelo menos reativa, a maleimida **118** (Figura 25). Deste modo, procuramos compreender a reatividade e avaliar se é possível acessar o mesmo tipo de bicyclo ou novos padrões reacionais.

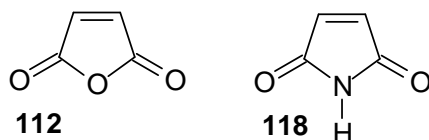


Figura 25 ó Estruturas dos compostos anidrido maleico e maleimida

No processo de desenvolvimento dos heterociclos é comum a utilização de compostos análogos. Do ponto de vista estrutural, os análogos do anidrido maleico são compostos heterociclos contendo anéis de cinco membros. A maleimida é um análogo isostérico, substituindo o oxigênio por nitrogênio (Figura 23). Entretanto, os momentos de dipolo do anidrido maleico e da maleimida são respectivamente 3,94 D e 1,75 D.⁷⁰⁻⁷¹ Somente a maior eletronegatividade do oxigênio frente ao nitrogênio não justifica tal variação, pois apresentam uma diferença de 0,5 unidades (3,5 e 3,0 para o O e o N, respectivamente).⁷² Tal fato pode ser também atribuído ao ângulo da ligação C-C=O, onde a partir de dados obtidos por cálculos e comparados à difração de raios-X^{70, 73-74} observou-se que, para o anidrido maleico, há um incremento do momento de dipolo, pois as carbonilas estão direcionadas para o sentido do dipolo, enquanto na maleimida elas estão em uma angulação que contribui menos para o momento de dipolo (Figura 26). Além disso, a estrutura das maleimidias permite uma série de substituintes distintos no nitrogênio que podem influenciar tanto no dipolo da molécula, quanto nos coeficientes do orbital de fronteira.⁶³

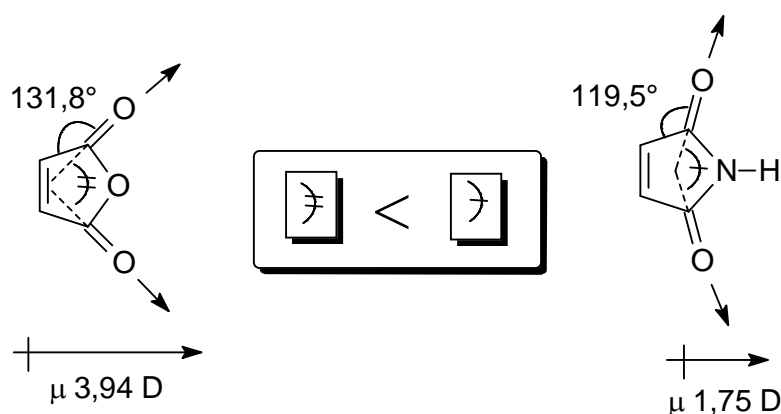


Figura 26 ó Ângulo da ligação C-C=O, e momento de dipolo do anidrido maleico e da maleimida.

3.2.5.2 - Avaliações preliminares da reatividade das Maleimidias utilizando Enaminonas Acíclicas

Com a finalidade de entender a reatividade da enaminonas frente às maleimidas foram utilizadas maleimidas que ainda não tinham sido empregadas na literatura frente a enaminonas acíclicas. A partir de metodologias descritas na literatura,^{58a-b} foram sintetizadas as maleimidas: *N*-(*p*-metoxifenil)-maleimida **180a**, *N*-(*o*-toluil)-maleimida **180b** e a *N*-(*p*-nitrofenil)-maleimida **180c**. Estas três maleimidas foram escolhidas como estratégia de verificar a influência da variação de polaridade e o gradiente crescente de polaridade, que segue a seguinte ordem: **180a** < **180b** < **180c** (Figura 25).

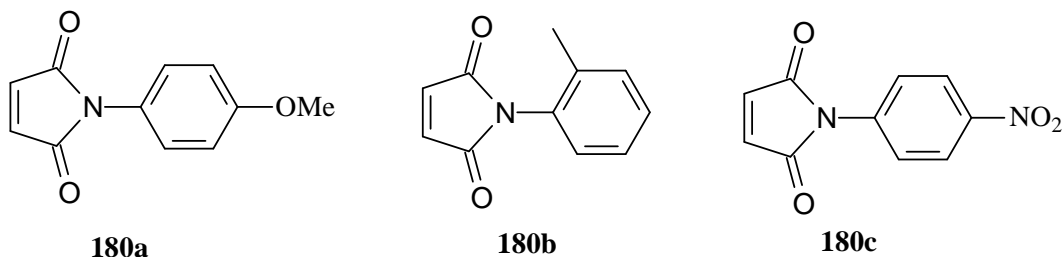
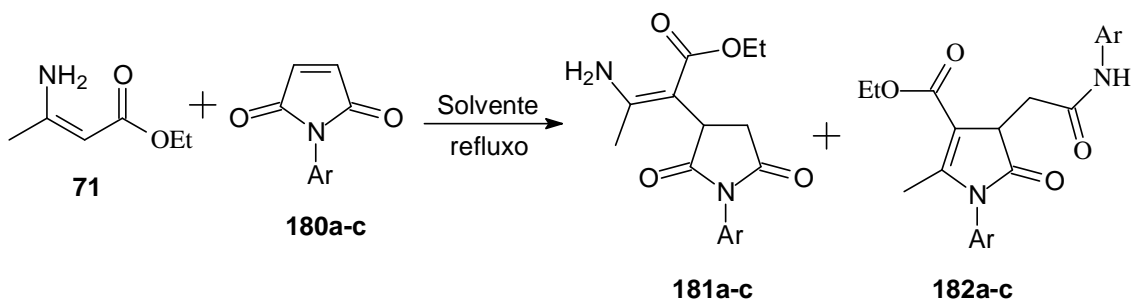


Figura 25 ó Estrutura das aril-maleimidas **180a**, **180b** e **180c**.

Dispondo das maleimidas, diversas reações foram realizadas com a enaminona **71** em solventes apolar e polar (tolueno e acetonitrila) (Esquema 44), e os resultados estão dispostos na Tabela 4.



Esquema 44

Tabela 4 ó Condições reacionais para as reações de **108a-c** e **71**

Entrada	180	Solvente	t(h)	181 (%)	182 (%)
1	180a	CH ₃ CN	18	181a (25)	-
2	180a	C ₆ H ₅ CH ₃	2	181a (65)	-
3	180b	CH ₃ CN	48	181b (76)	-
4	180b	C ₆ H ₅ CH ₃	21	181b (64)	-
5	180c	CH ₃ CN	15	-	182c (40)
6	180c	C ₆ H ₅ CH ₃	8,5	181c (80)	-

Analisando todas as entradas da Tabela 4, observa-se que somente a entrada 5 apresentou a formação do produto de aza-cicloadição formal [3+2], enquanto que nas demais reações somente o produto da adição de Michael foi obtido, indicando que grupos retiradores de

elétrons ligados ao anel favorecem a aza-cicloadição formal [3+2]. Observando a grande diferença do ponto de ebulição do tolueno (P.E. = 110°C) e acetonitrila (P.E. = 82°C), fez-se necessário uma investigação desta reação em solvente apolar com ponto de ebulição próximo da acetonitrila, podendo assim constatar a influência da polaridade do solvente no mecanismo da reação. Entretanto, o resultado obtido do experimento realizado utilizando benzeno (P.E. = 80°C) como solvente foi apenas o produto da adição de Michael **181c**, com 80% de rendimento (Entrada 6, Tabela4).

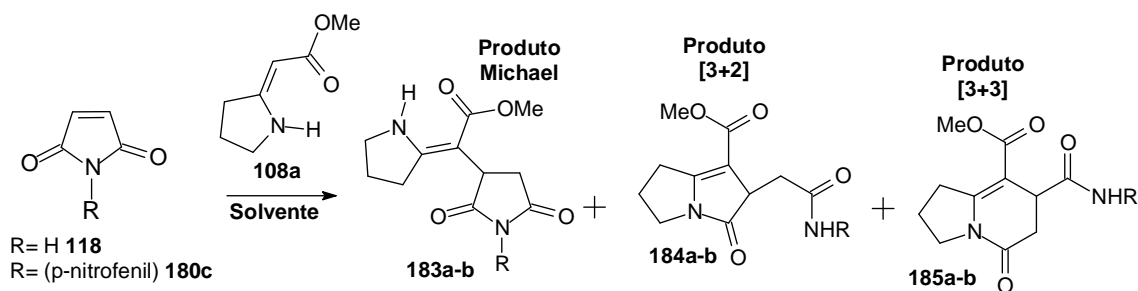
Concluiu-se, então, que a reatividade das *N*-arilmaleimidas depende do grupamento *N*-arila presente e do solvente utilizado, de modo que controlando estas duas variáveis, podia-se acessar tanto adutos de Michael, quanto pirrolidonas densamente funcionalizadas, em rendimentos moderados a bons.

3.2.5.3 ó Reações entre as Maleimidas **118** e **180c** frente à Enaminona **108a**

Com o resultado obtido da enaminona acíclica **71** frente a maleimida **180c** em acetonitrila, gerando o produto de aza-cicloadição [3+2], a pirrolidona **182c**, a mesma metodologia foi estendida para as reações da enaminona cíclica **108a** com as maleimidas **118** e **180c**. Entretanto, mesmo utilizando várias condições reacionais, somente os produtos de adição de Michael **183a-b** foram obtidos, como demonstrados no Esquema 45 e na Tabela 5.

Pode-se afirmar que, nestes casos, a polaridade do solvente não influenciou na seletividade da reação, mostrando que a ciclização desta enaminona é difícil, mesmo utilizando uma *N*-arilmaleimida mais reativa e um solvente que parece favorecer a ciclização.

O melhor resultado utilizando a maleimida **118** foi alcançado na presença de tolueno como solvente, à temperatura de refluxo em um período de 24h com rendimento de 99% para o produto da adição de Michael **183a**. Além disso, nessas condições foi necessário apenas um procedimento simples, filtração o resíduo reacional, e seguido de lavagem ainda no funil, com três porções de 5 ml de etanol, para garantir o isolamento e a purificação do composto **183a**.



Esquema 45

Tabela 5 ó Condições reacionais para reação de **108a** frente a **118** e **180c**

Maleimida	Temperatura	Solv.	t(h)	183 (%)	184 (%)	185 (%)
118	Refluxo	CH ₃ CN	12	183a (94)	-	-
118	Refluxo	C ₆ H ₅ CH ₃	24	183a (99)	-	-
118	Refluxo	C ₆ H ₅	48	183a (78)	-	-
118	t.a.	CH ₃ CN	72	183a (96)	-	-
180c	Refluxo	CH ₃ CN	12,5	183b (95)	-	-
180c	Refluxo	C ₆ H ₅ CH ₃	21	183b (81)	-	-
180c	Refluxo	C ₆ H ₅	28	183b (72)	-	-

A estrutura de **183a** foi determinada através das análises dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C (Espectros 25-28) e **183b** foi determinada através das análises dos espectros de IV e RMN de ¹H (Espectros 29-30). A partir da análise do espectro de RMN de ¹H da succinimida **183a** em DMSO_{D6}, foi verificado um multipeto, correspondendo a dois hidrogênios, com deslocamento químico 1,89-2,20 ppm. Os hidrogênios diastereotópicos apresentaram-se com deslocamentos químicos distintos, um duplo dubleto em 2,32 ppm com $J = 17,7$ e 5,4 Hz e o outro também um duplo dubleto em 2,81 ppm com $J = 17,7$ e 9,3 Hz (Figura 28). Os hidrogênios metilênicos vizinhos ao carbono cabeça de ponte apresentaram um tripleto em 2,64 ppm com $J = 7,5$ Hz. Os sinais largos apresentados em 8,22 e 10,91 ppm são referentes aos hidrogênios -NH. Para os demais sinais, não foi possível a determinação das suas constantes, pois estavam sobrepostos pelo sinal da água presente no solvente deuterado.

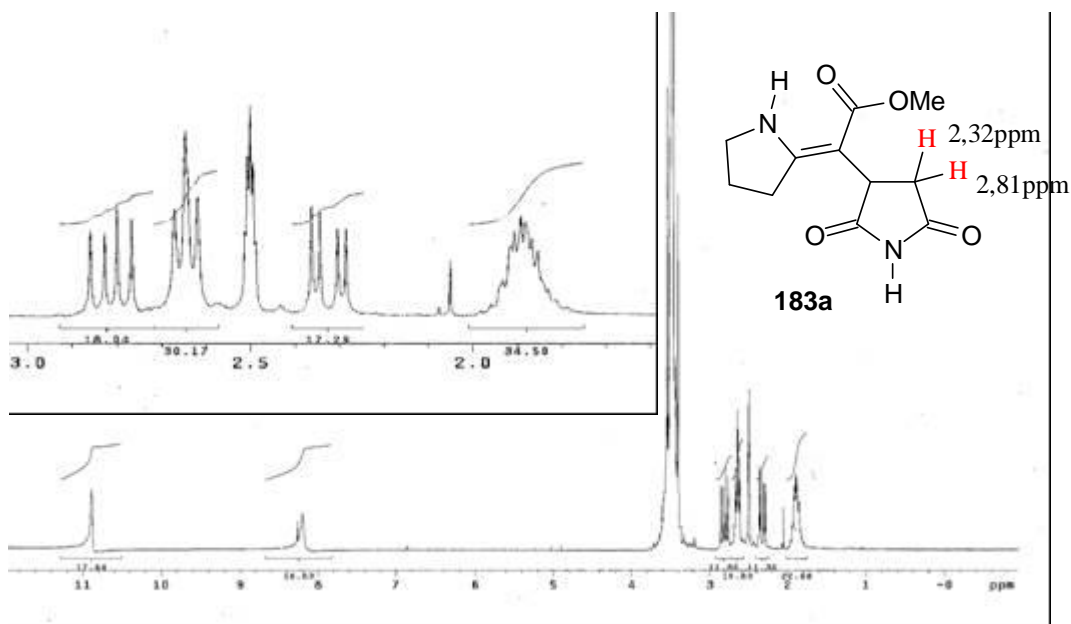


Figura 28 ó Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **183a**

A elucidação da estrutura do composto **183b** foi realizada basicamente pela comparação dos dados dos espectros de RMN de ^1H das succinimidas oriundas da enaminona acíclica **71**, bem como pelos dados do composto **183a**. Os produtos de adição de Michael são caracterizados pela presença de dois duplos dubletos (Figura 29). Estes sinais são referentes aos hidrogênios do grupo metileno presente no anel succínico do aduto de Michael, que acoplam entre si (acoplamento geminal de $^2J=18\text{Hz}$ em ambos) e de maneira diferenciada com o hidrogênio metínico vizinho, devido ao impedimento rotacional entre eles (acomplamentos viciais, $^3J_{trans}=5,7$ e $^3J_{cis}=9,9$).

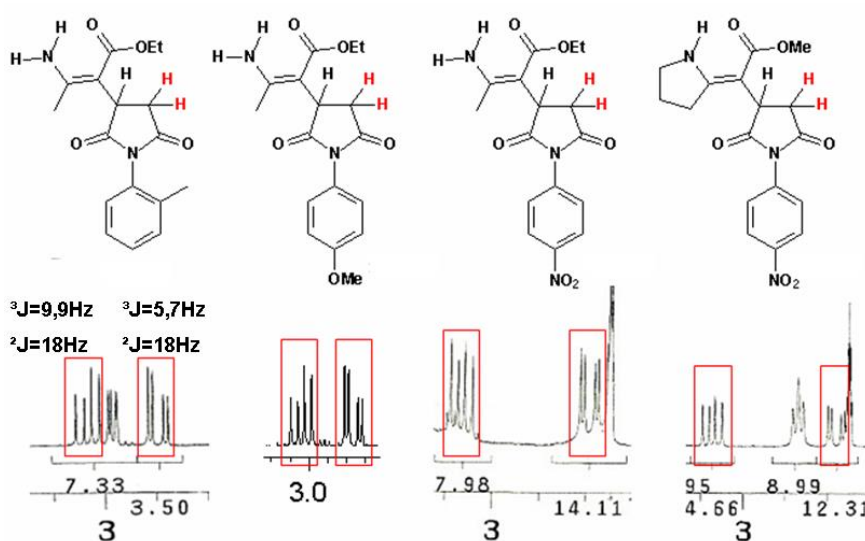


Figura 29 - Duplos dubletos característicos nos espectros de ^1H dos produtos de adição de Michael.

Ao comparar os espectros de RMN de ^{13}C realizados em **181a** e **183a** (produtos da adição de Michael) e dos compostos **182c** e **176** (produtos de aza-cicloadição [3+2]) (Figura 30) observou-se uma diferença de aproximadamente 10 ppm para o carbono olefínico β ao nitrogênio oriundo da enaminona. Desta forma, é possível distinguir facilmente se o produto formado é o produto de adição de Michael ou o produto de ciclicização, bem como se há mistura das duas substâncias através destes sinais. Esta observação será útil nos estudos voltados à compreensão mecânica.

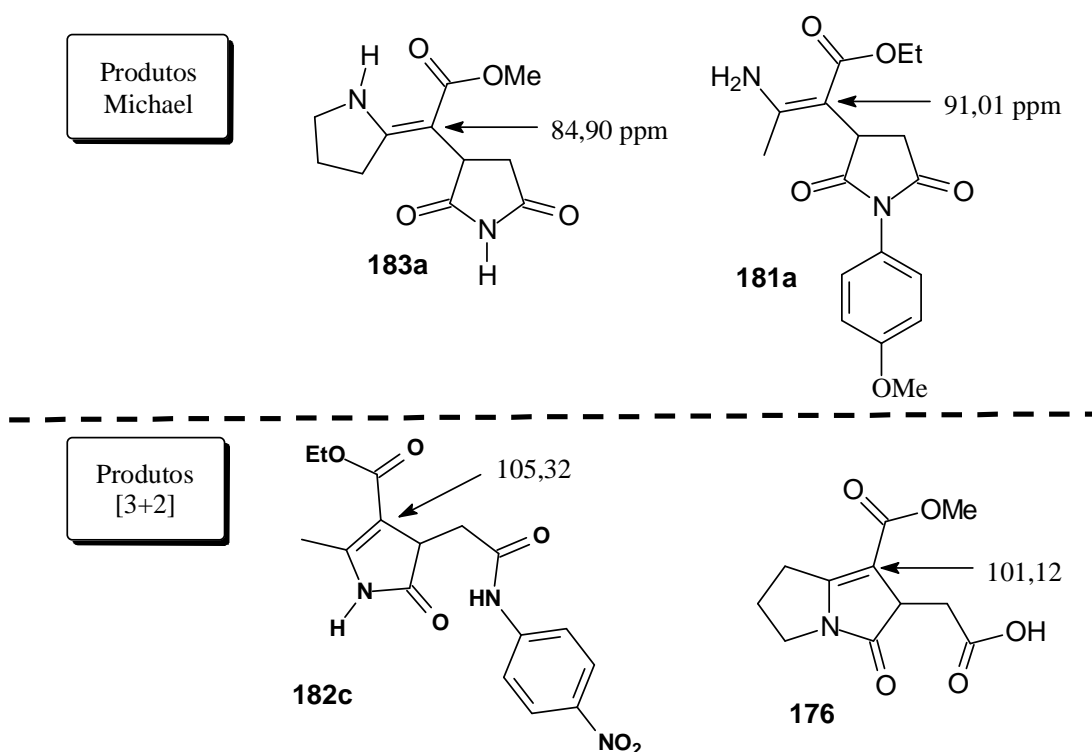
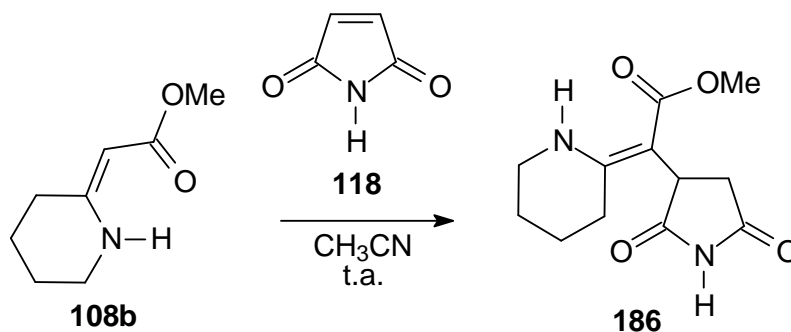


Figura 28 - Comparação dos deslocamentos químicos dos produtos da adição de Michael (**181a** e **183a**) e dos produtos de aza-cicloadição[3+2] (**182c** e **176**).

3.2.5.4 ó Reação entre Maleimida **118** frente à Enaminona **108b**

Devido à pequena quantidade de enaminona **108b** disponível, foram realizadas reações apenas com a maleimida **118** (Esquema 46). Na análise de CCDC (cromatografia em camada delgada comparativa) do resíduo reacional durante o decorrer da reação mostrou vários produtos sendo formados. Por conta disto, mesmo realizando várias tentativas de recristalização: metanol/éter de petróleo; etanol/éter de petróleo; acetato de etila/éter de petróleo e clorofórmio/éter de petróleo; nenhuma destas proporcionou um grau de pureza

satisfatório. Diante disto, o resíduo reacional foi submetido à cromatografia em coluna. No entanto, não foi possível a purificação dos produtos da reação e, além disto, a massa recuperada após cromatografia representou apenas 30% da massa total da reação.



Esquema 46

Na análise do espectro de RMN de ¹H (Espectro 31) do resíduo da reação identificou-se a presença da succinimida **186**. Isto pôde ser verificado pela comparação do espectro de RMN de ¹H com a da enaminona **183a**. Além do desaparecimento do sinal em 4,30 ppm do hidrogênio vinílico da enaminona, indicando que ocorreu uma adição de Michael (Figura 31). Alguns sinais característicos são: o multipletto em 1,62-1,83 ppm é referente a dois grupos metilênicos do anel de seis membros, bem como os hidrogênios diastereotópicos que apresentaram-se com deslocamentos químicos distintos, um duplo dubleto em 2,58 ppm com $J = 18,3$ e 5,6 Hz e o outro também um duplo dubleto em 2,87 ppm com $J = 18,3$ e 8,8 Hz (Figura 28) Os sinais largos de óNH ocorreram em 8,83 e 9,82 ppm.

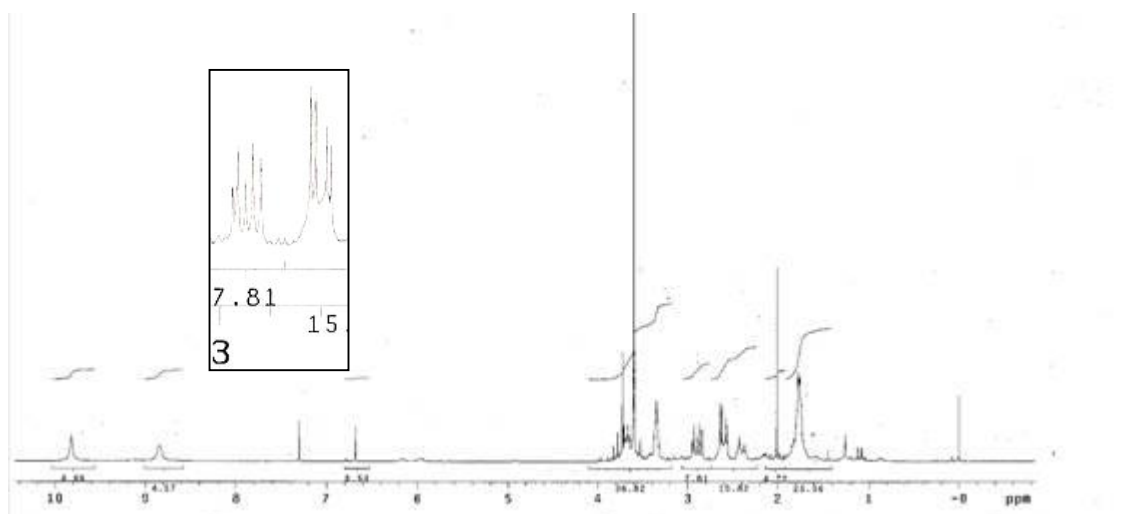


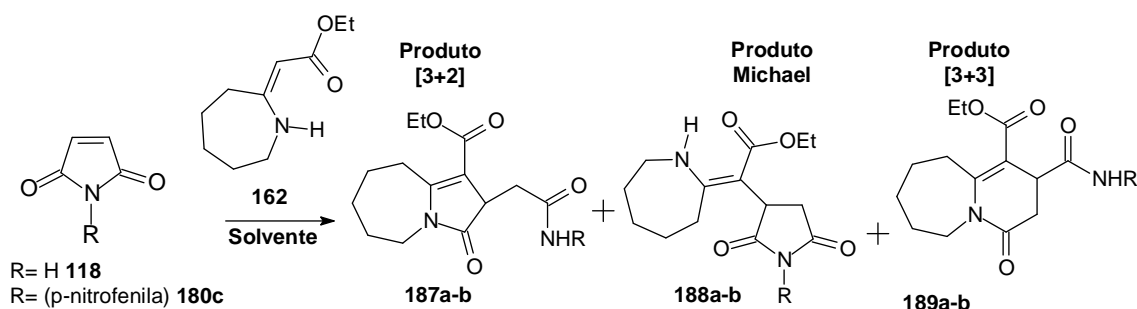
Figura 31 - Espectro de RMN ¹H do composto **186**

Os dados de RMN de ¹³C (Espectro 32) da mistura contendo **186** são mais conclusivos, pois, além de apresentar o número de sinais mais intensos igual a doze, foi possível

comparar com os resultados da estrutura **183a**, que também é um produto da adição de Michael. O sinal mais indicativo de formação do produto desejado foi o sinal do carbono olefínico α carbonílico, que também discrimina entre os produtos da adição de Michael e da aza-cicloadição formal [3+2], onde o valor para o composto **186** foi de 86,23 ppm, que é compatível com o sinal de 84,90 ppm encontrado para o composto **183a**.

3.2.5.5 ó Reação entre as Maleimidias **118** e **180c** frente à Enaminona **162**

As condições reacionais utilizadas para a reação entre a enaminona **162** frente às maleimidias **118** e **180c** foram realizadas nas condições indicadas na Tabela 6. Em todas as condições, o rendimento foi de 99% para a formação do produto de aza-cicloadição formal [3+2], os pirrolazepínicos **187a-b** (Esquema 47). A purificação da reação foi realizada com um procedimento simples filtração seguido de lavagem com etanol.



Esquema 47

Tabela 6 ó Condições reacionais para as reações da **162** frente a **118** e **180c**

Maleimida	Temperatura	Solv.	t(h)	187 (%)	188 (%)	189 (%)
118	Refluxo	CH ₃ CN	12	187a (99)	-	-
118	Refluxo	C ₆ H ₅ CH ₃	6	187a (99)	-	-
118	t.a.	C ₆ H ₅ CH ₃	72	187a (99)	-	-
118	t.a.	CH ₃ CN	24	187a (99)	-	-
180c	Refluxo	CH ₃ CN	15	187b (99)	-	-
180c	Refluxo	C ₆ H ₅ CH ₃	24	187b (99)	-	-

A formação exclusiva do produto de aza-cicloadição formal [3+2] está em franco contraste com o comportamento das enaminonas cíclicas com anéis de cinco e seis membros. Desta forma, pode-se afirmar que para as enaminonas cíclicas frente às

maleimidas a polaridade do solvente não influencia na seletividade da reação, e que o tamanho do anel parece ser o fator regente.

Analisando-se o espectro de RMN de ^1H (Espectro 33) do composto **187a**, observou-se um tripleto em 1,28 ppm e $J = 7,2\text{Hz}$ correspondente aos hidrogênios metílicos. O multipletto entre 1,62-1,85 ppm referente a três grupos metilênicos do anel de sete membros, integrado para seis hidrogênios. O grupo metilênico ligado ao carbono cabeça de ponte apresentou dois sinais distintos para os hidrogênios, um multipletto entre 2,80-3,06 ppm e outro multipletto em 3,12-3,25 ppm. Os hidrogênios metilênicos α ao carbono amídico apresentaram dois sinais distintos, um duplo dubleto em 2,88 ppm, com $J = 15,3$ e $6,3\text{ Hz}$, e outro em 2,94 ppm e $J = 15,3$ e $4,2\text{ Hz}$. O hidrogênio metínico apresentou um duplo dubleto em 3,48 ppm com $J = 6,3$ e $4,2\text{ Hz}$. Os dois multiplettos em 3,56-3,68 ppm e 3,76-3,88 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao nitrogênio. O grupo metilênico ligado ao oxigênio da porção éster apresentou um multipletto entre 4,12-4,25 ppm. Os sinais largos em 5,37 e 6,02 ppm são referentes aos hidrogênios de óNH_2 . Comparando os espectros de RMN ^1H dos pirrolazepínicos **187a-b** e da pirrolidona **182c**, percebe-se que os produtos de ciclização formal aza [3+2] são caracterizados pela presença de dois duplos dubletos com deslocamentos químicos muito próximos, formando quase um dubleto, com constantes de acoplamento vicinais e geminais iguais para ambos os hidrogênios ($^2J=16,2\text{Hz}$ e $^3J=5,7\text{Hz}$ para pirrolidona **182c**) (Figura 32). Estes sinais são novamente referentes aos hidrogênios do grupo metileno, agora localizado na cadeia lateral do anel pirrolidínico do produto de ciclização. Devido à livre rotação da ligação C-C da cadeia lateral, a diferenciação entre estes hidrogênios é muito pequena, o que é refletido tanto nos valores de constante de acoplamento quanto nos deslocamentos químicos.

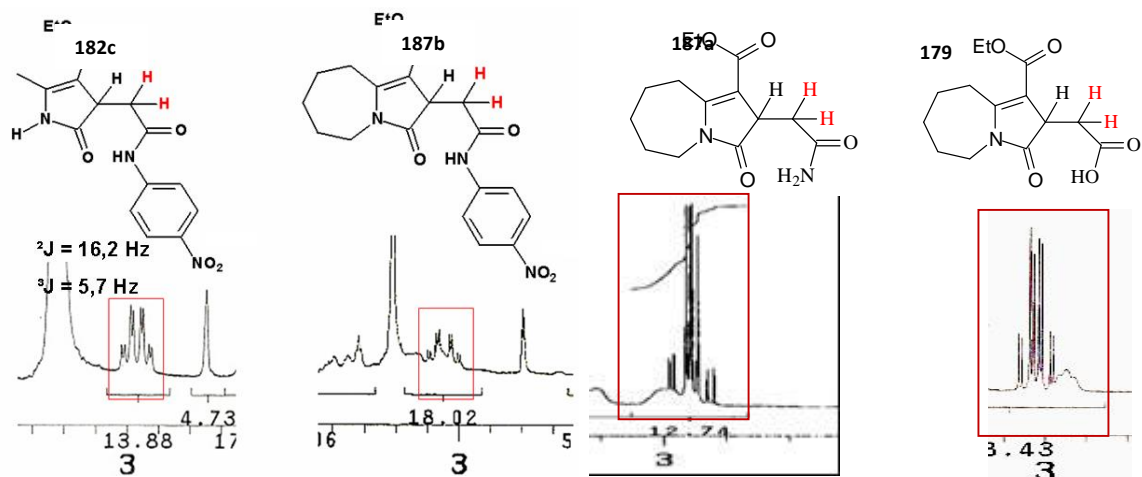


Figura 32 ó Comparação dos sinais de hidrogênios diastereotópicos nos espectros de RMN de ^1H dos pirroloazapínicos **187a-b**, **179** e da pirrolidona **182c**

A comparação do sinal olefínico nos espectros de RMN de ^{13}C (Espectros 34 e 36) dos compostos **176** e **182c**, com o sinal olefínico dos compostos **187a** e **187b**, corroborou para caracterização destes compostos como sendo produtos de aza-cicloadição [3+2] (Figura 33).

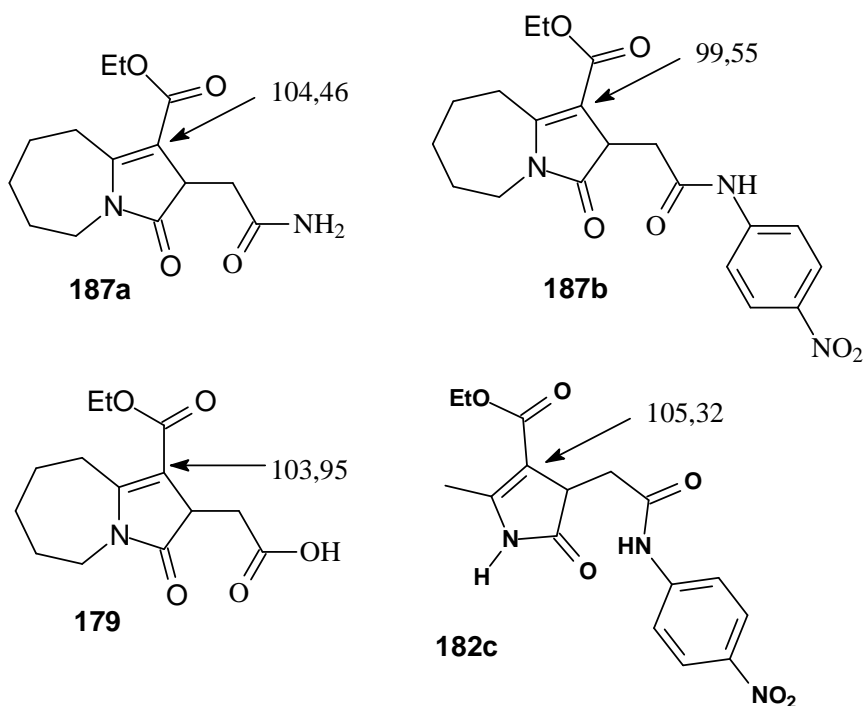
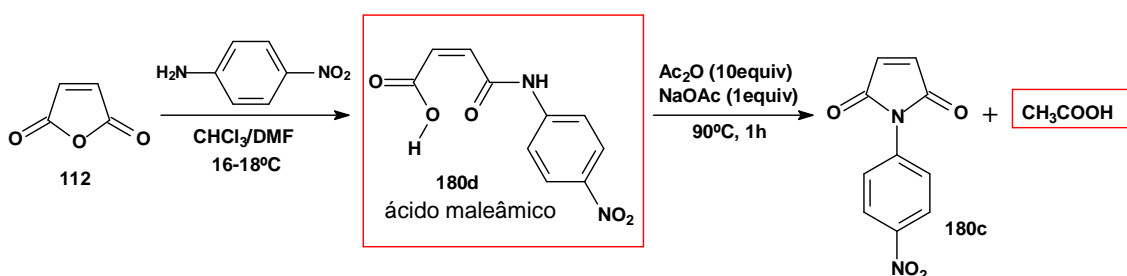


Figura 33 ó Comparação dos sinais olefínicos nos espectros de RMN de ^{13}C dos pirroloazapínicos **187a-b**, **179** e da pirrolidona **182c**

3.2.5.6 Ciclização formal aza [3+2] e [3+3] promovida por ácidos de Brønsted

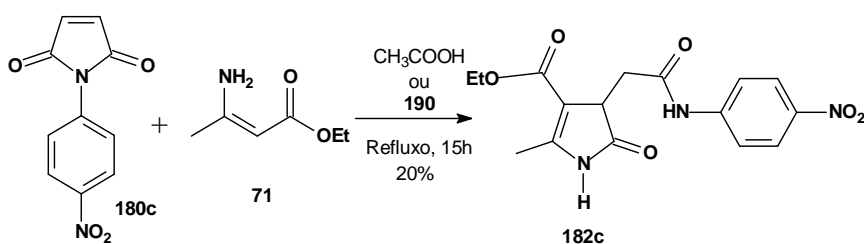
Após a obtenção do produto de aza-cicloadição formal [3+2] **182c**, oriundo da reação entre a enaminona acíclica **71** e maleimida **180c** (Esquema 44), repetiu-se a mesma reação por várias vezes. No entanto, nas três últimas vezes não se observou a formação do produto de ciclização **182c**, sendo formado somente o produto da adição de Michael **181c**, em 74% de rendimento.

Dentre as possibilidades, suspeitou-se de impurezas nos reagentes que poderiam catalisar a reação de ciclização. Como a enaminona era a mesma desde o início dos estudos e a maleimida **180c** tinha sido preparada recentemente, tendo sido devidamente identificada por ponto de fusão e RMN ^1H , suspeitou-se que o contaminante em questão poderia vir da rota de síntese da primeira maleimida preparada, podendo ser tanto o ácido acético quanto o ácido maleâmico **180d**, que podem atuar como promotores de catalise ácida de Brønsted (Esquema 48)



Esquema 48

Partindo-se deste pressuposto, dois experimentos foram realizados. No primeiro, repetiu-se a reação com a maleimida recentemente preparada na presença de 30 mol% do ácido maleâmico **180d**. No segundo, realizou-se a mesma reação com uma gota de ácido acético glacial. Em ambos os casos, observou-se a formação do produto de ciclização formal aza [3+2] **182c**, com rendimentos de 20% (Esquema 49).



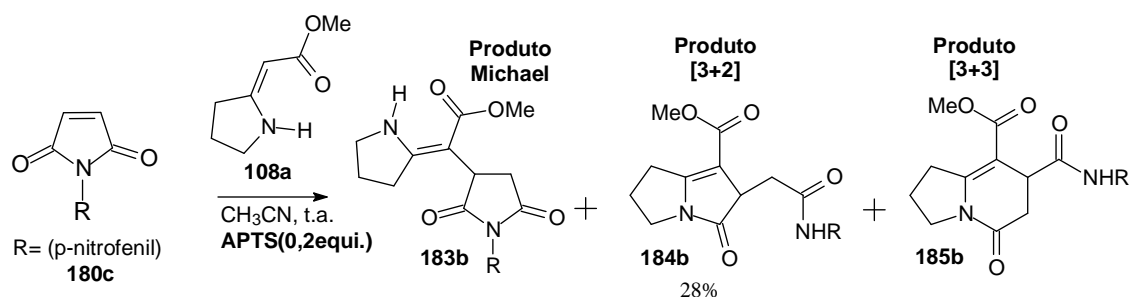
Esquema 49

Este resultado obtido inicialmente confirma que a reação de ciclização formal aza [3+2] entre **71** e **180c** não havia sido promovida em decorrência da elevada polaridade do solvente, mas provavelmente pela presença de ácidos de Brønsted catalisando a reação.

3.2.5.6.1 - Tentativa de obtenção de núcleos pirrolizidínicos a partir da enaminona **108a**

A descoberta da promoção da ciclização formal aza-[3+2] entre a enaminona acíclica **71** e a N-(p-nitrofenil)-maleimida **180c** através de ácidos de Brønsted (Esquema 49), mostrou-se como uma possibilidade de promover a ciclização formal entre a enaminona cíclica **108a** e a maleimida **180c**. No entanto, as tentativas da utilização de uma gota de ácido acético ou de 30 mol% do ácido maleâmico **190** como catalisadores não funcionaram, sendo obtido apenas o aduto de Michael **183b**.

Como ácido acético (pKa= 4,75) e ácido maleâmico são ácidos fracos, foi realizado um novo experimento utilizando um ácido mais forte, o ácido p-toluenossulfônico (APTS, pKa = - 2,8). No primeiro experimento (Esquema 50), utilizou-se 0,2 equivalente do APTS à temperatura ambiente e no decorrer da reação, formou-se um precipitado. Ao analisar este precipitado via RMN de ^1H , constatou-se que consistia no produto de ciclização formal aza [3+2] **184b**, com rendimento de 28%.



Esquema 50

A confirmação da estrutura do composto **184b** se deu pela comparação dos espectros de RMN de ^1H com o espectro de um composto modelo, o produto de ciclização formal aza [3+2] **176**, cuja estrutura foi confirmada por difração de raio X, Figura 34. Ao fazer tal comparação dos espectros de RMN de ^1H , observou-se que, além dos deslocamentos químicos apresentarem valores próximos, o padrão da multiplicidade dos sinais de **176** são os mesmos de **184b**.

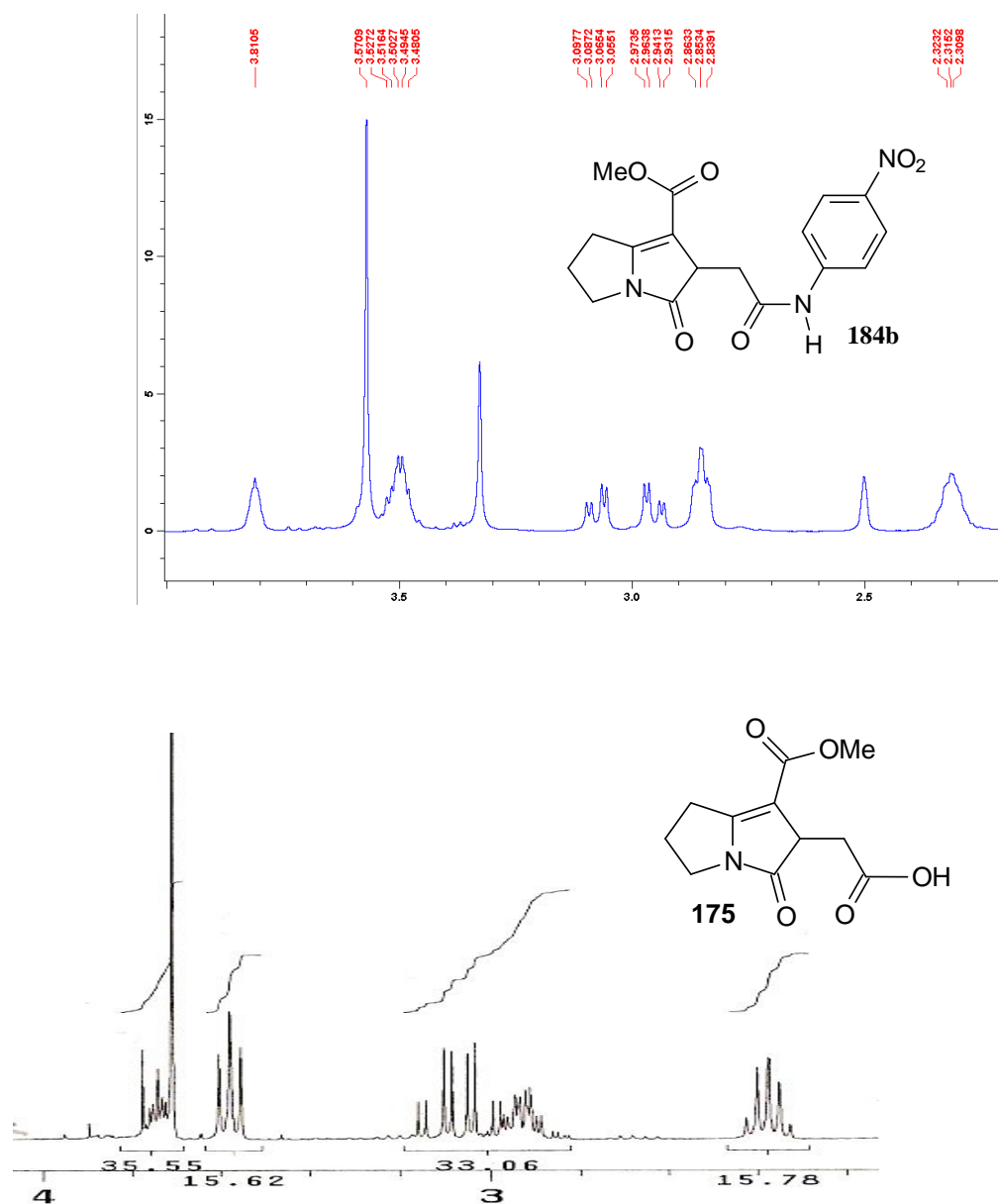


Figura 34 é Comparação da ampliação dos espectros de RMN de ¹H dos composto **176** e **184b**

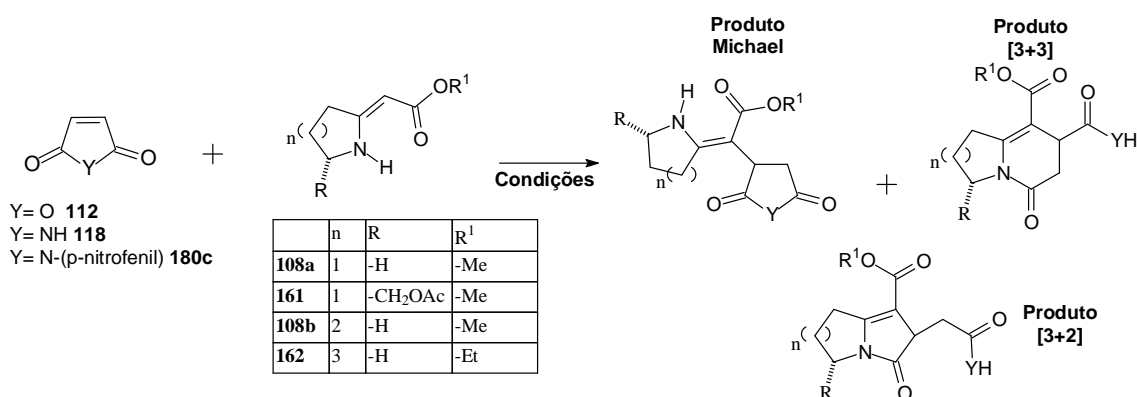
Diante deste resultado, a mesma reação entre a enaminona **108a** e a maleimida **180c** com 0,2 equivalente de APTS foi repetida em acetonitrila sob refluxo. O aumento da temperatura favoreceu a formação do produto de aza-anelação [3+2] em 51% de rendimento. É importante ressaltar que o melhor rendimento da reação da enaminona **108a** frente a anidrido maleico **112** para o produto de aza-anelação [3+2] foi de 36% em mistura com o produto de aza-anelação [3+3], em 50% de rendimento, quando se utilizou BiI₃ como catalisador de Lewis. Assim, mais uma reação com a maleimida **180c** e a enaminona **108a** foi repetida utilizado o APTS como promotor da reação, sendo

adicionado um equivalente do ácido em acetonitrila sob refluxo, e como resultado desta reação tivemos um único produto de aza-cicloadição formal, o núcleo pirrolizidínico **184b** com rendimento de 74%. Este foi o nosso melhor resultado para formação de um produto de uma aza-anelação [3+2], a partir da enaminona cíclica **108a**.

Este resultado demonstra que ácidos de Brønsted fortes são capazes de catalisar as reações de ciclização formal aza entre a enaminona **108a** e a *N*-arilmaleimida **180c**, e indicam um provável efeito da temperatura, de modo que altas temperaturas favorecem a ciclização aza [3+2]. Além disso, este padrão de reatividade se confirma como uma química complementar da apresentada pelo anidrido maleico **112** e a enaminona **108a** podendo acessar ora núcleos indolizidínicos (a partir do anidrido maleico), ora núcleos pirrolizidínicos (a partir da maleimida **180c**), em rendimentos moderados a bons.

3.3 - Racionalização do padrão reacional das enaminonas cíclicas frente a anidrido maleico e maleimidias.

Para a racionalização do padrão reacional das enaminonas cíclicas frente a anidrido maleico e maleimidias, fez-se necessário compilar os resultados mais relevantes das reações como é mostrado no Esquema 51 e Tabela 7. A partir destes resultados, foi possível avaliar de forma geral que estas reações apresentam uma dependência do tamanho do anel da enaminona com o tipo de reação a ser regida.



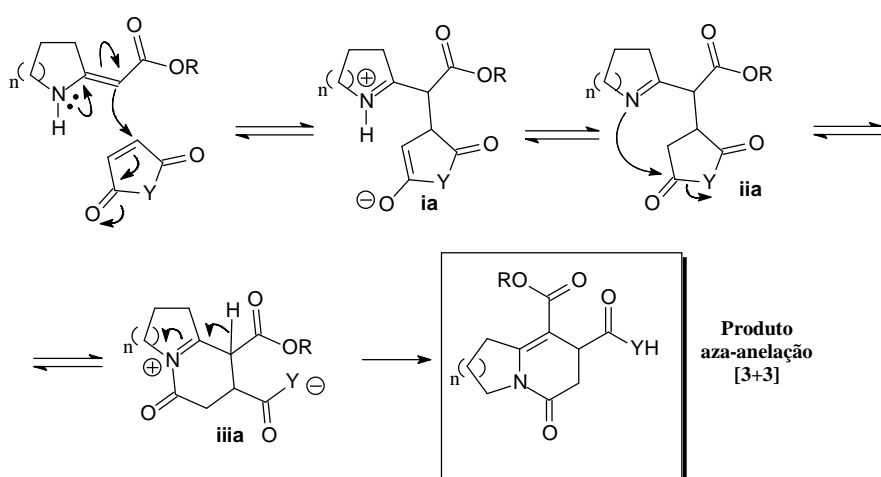
Esquema 51

Tabela 7 ó Resumo das condições reacionais entre as enaminonas **108a**, **108b**, **161** e **162** frente aos bis-eletrófilos **112**, **118** e **180c**.

	Bis-eletrófilo	Enaminona	Condição	t(h)	Michael(%)	[3+2](%)	[3+3](%)
1	112	108a	CH ₂ Cl ₂ /t.a.	0,5	-	-	175(85)
2	112	108a	BiI ₃ /CH ₃ CN/t.a.	1	-	176(36)	175(50)
3	112	161	CH ₂ Cl ₂ /t.a.	24	-	-	177a-b(73)
4	112	108b	CH ₃ CN/t.a.	1	-	178(88)	-
5	112	162	CH ₃ CN/t.a.	1	-	179(99)	-
6	118	108a	CH ₃ CN/t.a.	72	183a(96)	-	-
7	118	108b	CH ₃ CN/t.a.	8	186(30)	-	-
8	118	162	CH ₃ CN/Δ	12	-	187a(99)	-
9	180c	108a	CH ₃ CN/Δ	12	183b(95)	-	-
10	180c	108a	PTSA/CH ₃ CN/Δ	72	-	184b(74)	-
11	180c	162	CH ₃ CN/Δ	15	-	187b(99)	-

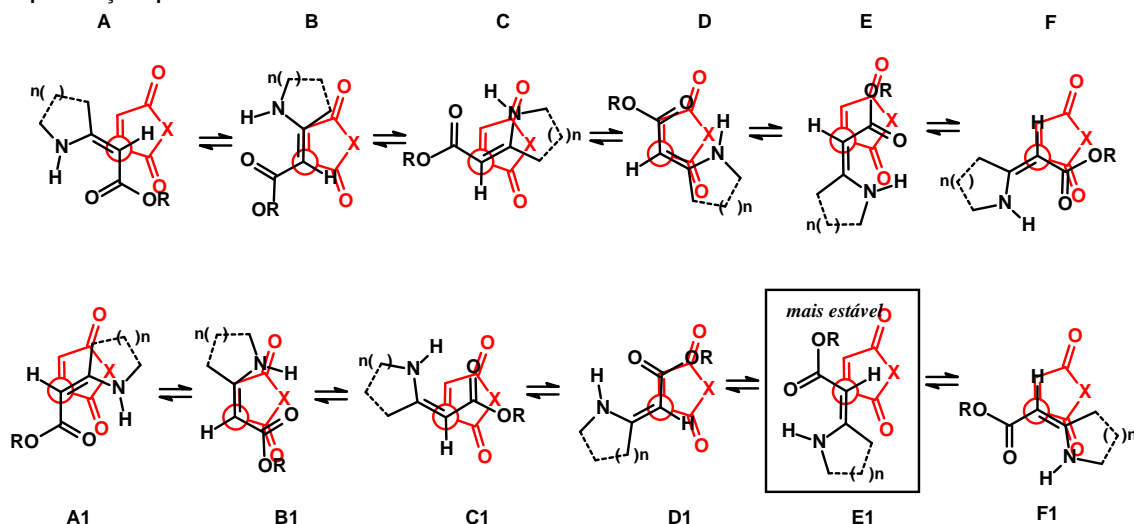
Diante das propostas mecanísticas para a formação dos produtos de aza-anelação [3+3] e [3+2], existem várias possibilidades de aproximação entre a enaminona cíclica e o bis-eletrófilo.

Na formação do produto de aza-anelação [3+3], o primeiro passo do mecanismo passa pela adição de Michael, com uma aproximação envolvendo o ataque do carbono vinílico β ao nitrogênio da enaminona ao carbono α carbonílico do aceptor de Michael (Esquema 52). Para esta situação, várias aproximações possíveis foram avaliadas, do tipo exo e do tipo endo, e a aproximação **E1** (Figura 35) mostrou-se como a mais estável por apresentar o menor impedimento estereo possível.



Esquema 52

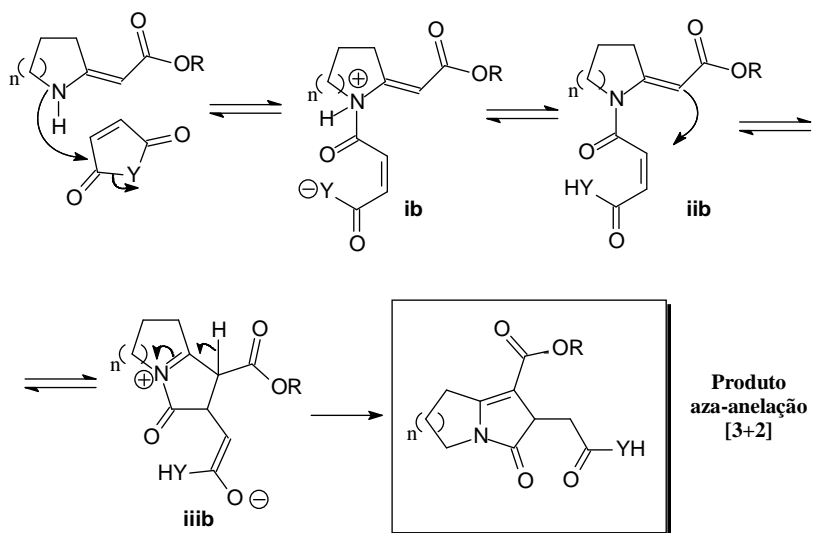
Aproximação tipo Exo



Aproximação tipo Endo

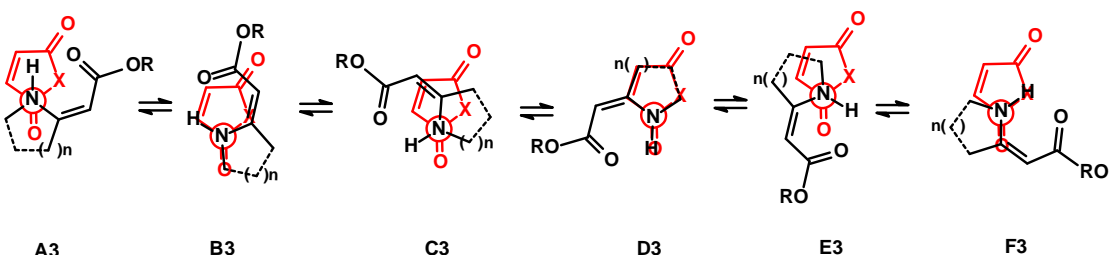
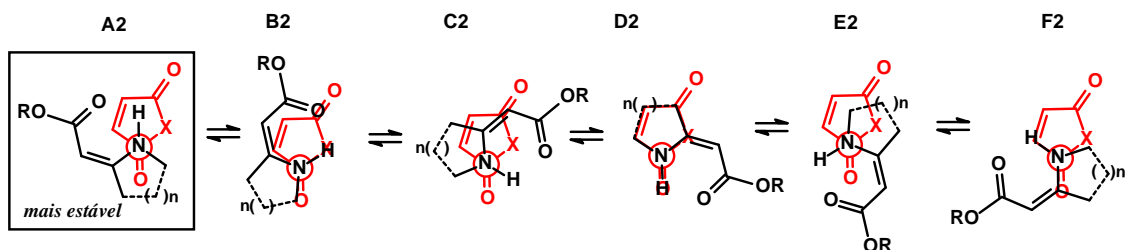
Figura 35 - Aproximações possíveis para a Adição de 1,4 ó Produto [3+3]

Entretanto, a formação do produto de aza-anelação [3+2] é proposta como sendo iniciada pelo ataque do nitrogênio da enaminona à carbonila do bis-eletrófilo (Esquema 53). Para esta proposta mecanística, após a avaliação de todas as aproximações possíveis, a **A2** do tipo exo (Figura 36) mostrou-se como a mais estável.



Esquema 53

Aproximação tipo Exo



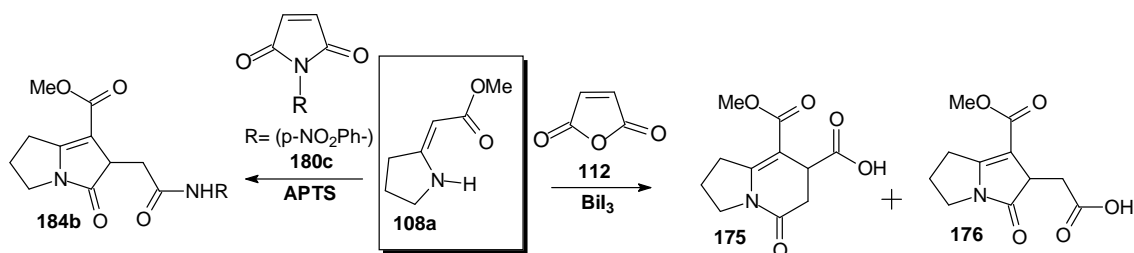
Aproximação tipo Endo

Figura 36 - Aproximações possíveis para a Adição de 1,2 - Produto [3+2]

3.3.1 - Racionalização do padrão reacional das enaminonas cíclicas com anel de cinco membros **108a** e **161**

Após avaliar todos os modelos de aproximação, é possível racionalizar que, para a enaminona **108a**, o caráter planar do anel de 5 membros, bem como a pequena flexibilidade conformacional, devem promover uma menor interação estérea entre o grupo metilênico vizinho ao nitrogênio e o heteroátomo dos bis-eletrófilos anidrido maleico **112** e as maleimidas **118** e **180c**, como sugerida no modelo **A2** (Figura 36). Desta forma, a aproximação mais adequada é o modelo **E1** (Figura 35), que leva a obtenção do produto de aza-anelação [3+3] para o anidrido maleico (Tabela 7/Entradas 1, 2 e 3) e o produto da adição de Michael para as maleimidas (Tabela 7/Entradas 6, 7 e 9). Para a enaminona **161**, a presença do substituinte volumoso no carbono vizinho ao nitrogênio aumenta consideravelmente a interação estérea em uma das faces. No entanto, em reações futuras esta discriminação de faces pode ser utilizada para induzir quiralidade no produto que venha ser formado, pois a presença de um centro estereogênico α ao nitrogênio poderia levar o favorecimento de uma das faces no momento da aproximação.

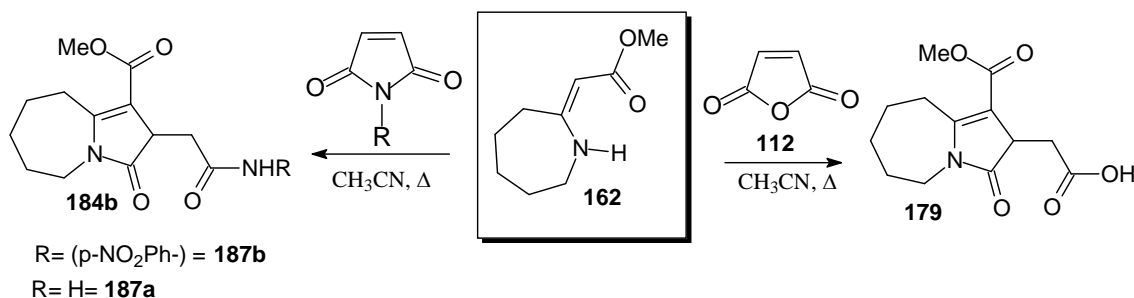
Nas reações com a enaminona **108a** onde foram utilizados promotores ácidos com BiI_3 (Tabela 7, entrada 2), que é um ácido de Lewis, e APTS (Tabela 7/Entrada10), que é um ácido de Brønsted, foi possível gerar um intermediário protonado (quando ácido de Brønsted) e coordenado (quando ácido de Lewis) favorecendo o ataque duro/duro (nitrogênio à carbonila) que apresenta um ganho energético superando a energia repulsiva e permitindo a aproximação do modelo **A2**, possibilitando a formação do produto de aza-anelação [3+2] (Esquema 54).



Esquema 54

3.3.2 - Racionalização do padrão reacional da enaminona cíclica de anel de sete membros **162**

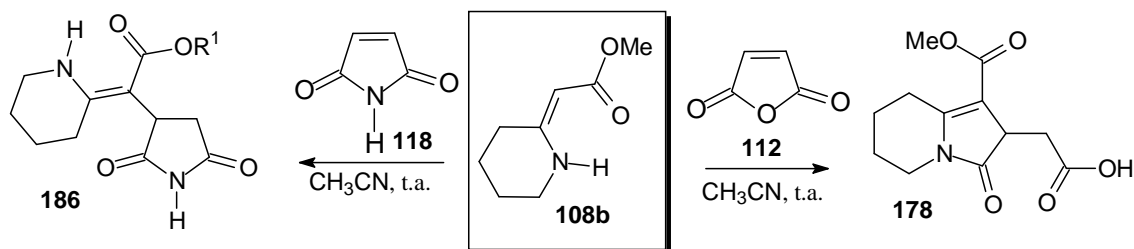
Para a enaminona **162**, tanto reação com anidrido maleico quanto na reação com a maleimida, observaram-se os produtos [3+2] (Esquema 55). Este cenário, que também é observado para as enaminonas acíclicas, é justificado pela grande flexibilidade do anel de 7 membros que deve minimizar a interação estérica entre o grupo metilênico e o heteroátomo do bis-eletrófilo apresentado no modelo **A2** (Figura 36).



Esquema 55

3.3.3 - Racionalização do padrão reacional da enaminona cíclica de anel de seis membros **108b**

Para a enaminona **108b**, que apresenta uma flexibilidade intermediária entre as enaminonas **108a** e **162**, apenas a influência estérea causada pelo seu anel não é suficiente para reger o curso da reação, há também uma dependência do bis-eletrófilo. Assim, na reação da enaminona **108b** com o anidrido maleico **112**, houve a formação do produto [3+2] **178**, enquanto que na reação com a maleimida **118** foi obtido o produto da adição de Michael **186** (Esquema 56). Tal explicação é atribuída à diferença de angulação das carbonilas do anidrido maleico **112** e da maleimida **118** (Figura 37).^{70,73-74} Esta diferença de angulação é suficiente para permitir que na aproximação de enaminona **108b** ao anidrido maleico **112** seja possível o acesso a carbonila do bis-eletrófilo como no modelo de aproximação **A2** (Figura 36), levando assim ao produto de [3+2]. Entretanto, na reação com a enaminona **108b** com a maleimida **118**, o modelo de aproximação **A2** é desfavorecido devido ao impedimento estérico, ocorrendo então o modelo de aproximação **E1** (Figura 37).



Esquema 56

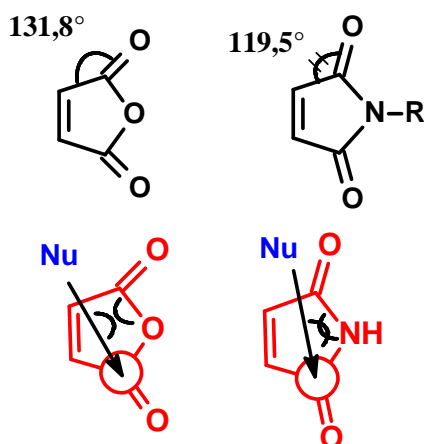


Figura 37 ó Ângulo das carbonilas e o sentido da aproximação do ataque do nucleófilo aos bis-eletrófilos.

3.4 - Modificações estruturais do núcleo indolizidínico **175**

O núcleo indolizidínico faz parte de diversas unidades estruturais de vários produtos naturais que apresentam interesses farmacológicos, como a swainsonina.⁷⁵ Por conta disto, tendo em mãos o núcleo pirrolizidínico **175**, algumas modificações estruturais foram realizadas com o intuito de avaliar a sua reatividade, bem como obter uma biblioteca de moléculas para futuramente realizar testes biológicos, determinando a influência dos substituintes encontrados nestes heterocíclicos. Duas regiões foram escolhidas para as modificações estruturais: a porção ácida da molécula e a dupla ligação C=C (Figura 38). A partir disto, quatro modificações foram propostas para o composto indolizidínico **175**:

- 1 - Epoxidação da dupla ligação;
- 2 ó Redução do grupo ácido carboxílico;
- 3 ó Descarboxilação;
- 4 ó Hidrogenação da dupla ligação.

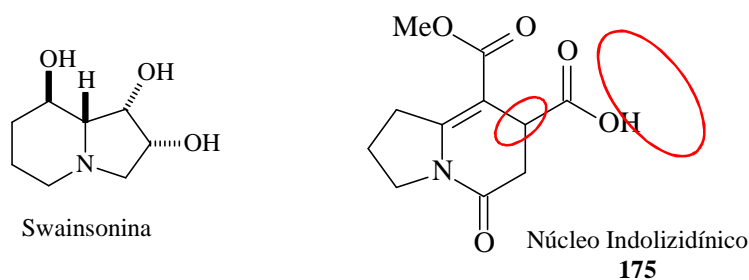


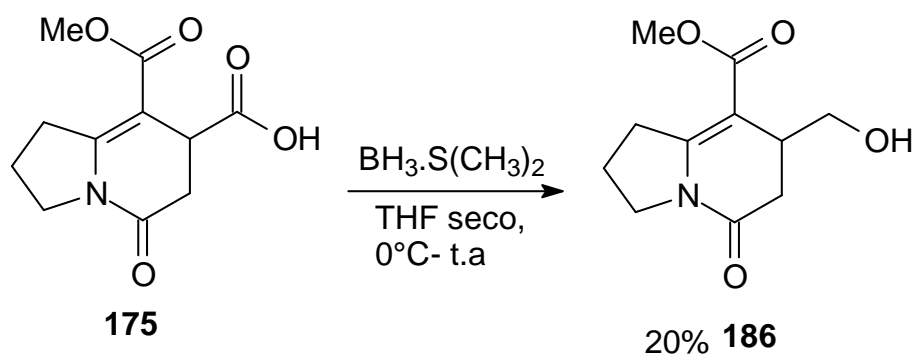
Figura 38 ó Estrutura do alcalóide indolizidínico swainsonina e o núcleo indolizidínico **175**

3.4.1 - Tentativas de Epoxidação do composto **175**

De todas as transformações acima mencionadas, as tentativas de epoxidação utilizando Oxone[®] e MnO₂ não foram bem sucedidas. Com o uso de Oxone[®], todo reagente foi recuperado, e no uso de MnO₂ formou-se uma mistura complexa.

3.4.2 - Redução do grupo ácido carboxílico em **175**

Com o objetivo de obter o derivado reduzido **186** (Esquema 57), procedeu-se as reações com 1 equivalente do complexo borano-dimetilsulfeto como agente redutor, em tetra-hidrofurano seco, obtendo o composto **186** com 20% de rendimento.



Esquema 58

As mudanças principais analisadas do espectro de RMN de ^1H de **186** (Espectro 42) que corroboraram para identificação desta transformação foram (Figura 39): (I) o desaparecimento do sinal largo entre 9,60-9,90 ppm, referente ao hidrogênio ácido do grupo carboxílico presente no reagente; (II) o surgimento de dois tripleto em 3,15 e 3,17 ppm com $J = 7,5$ Hz referente ao grupo metilênico exocíclico; (III) Um sinal largo sobreposto na região entre 2,8-3,2 ppm referente ao hidrogênio O-H da porção álcool.

A análise de RMN de ^{13}C realizada no composto **186** (Espectro 43) permitiu constatar o desaparecimento do sinal do carbono carboxílico em 176,4 ppm presente em **175** e o aparecimento de um sinal em 63,8 ppm, referente ao grupo metilênico carbinólico exocíclico.

Na tentativa de otimizar o rendimento da reação de redução, foram investigadas várias condições variando temperatura⁷⁴ e mistura de agentes redutores,⁷⁵ os resultados obtidos estão na Tabela 8. Pode se verificar que a melhor condição obtida para a reação de redução foi de 45%, utilizando 1,2 equivalentes do complexo borano-dimetilsulfeto, 10 mol% de Boroidreto de sódio em THF seco.

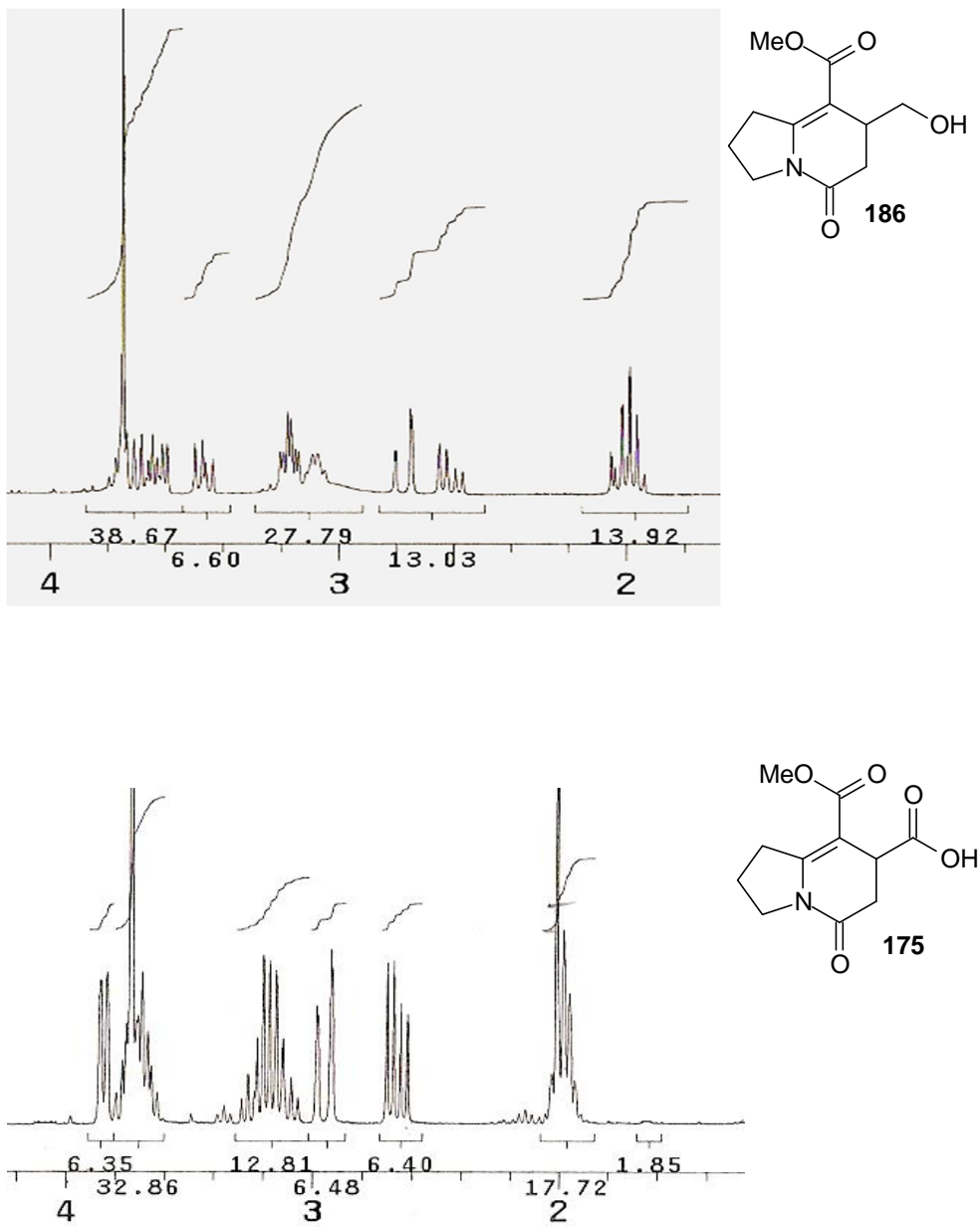
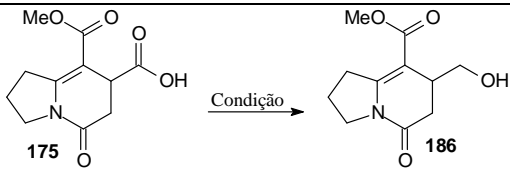


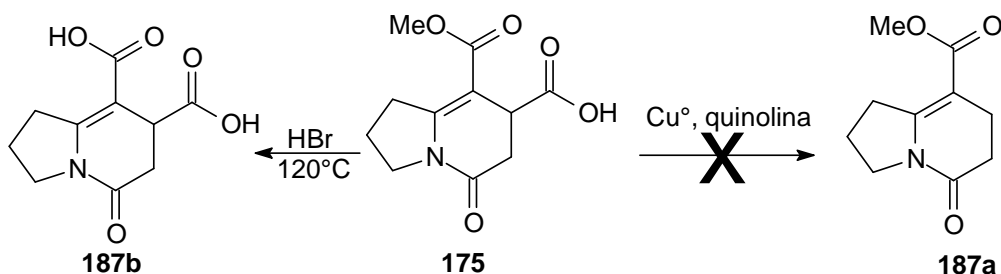
Figura 39 ó Comparação da ampliação dos espectros de RMN ^1H dos compostos **186** e **175**

Tabela 8 ó Resultados da redução de **175** em diferentes condições experimentais.

	
Condição para redução	Rendimento
1,2 eq. BH ₃ .S(CH ₃) ₂ , THF seco, 0°C-t.a.	35%
1,2 eq. BH ₃ .S(CH ₃) ₂ , THF seco, 0°C	34%
1,2 eq. BH ₃ .S(CH ₃) ₂ /NaBH ₄ 5mol% , THF seco, 0°C	36%
2 eq. BH ₃ .S(CH ₃) ₂ /NaBH ₄ 5mol% , THF seco, 0°C	25%
1,2 eq. BH ₃ .S(CH ₃) ₂ /NaBH ₄ 10mol% , THF seco, 0°C	45%

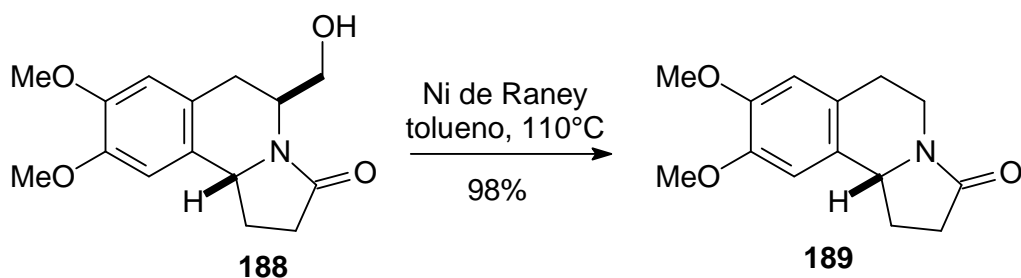
3.4.3 - Tentativas de descarboxilação do composto **175**

Duas metodologias clássicas que promovem a descarboxilação foram utilizadas para o composto **175** (Esquema 58). Na utilização do procedimento com HBr a 120°C,⁷⁶ mesmo observando a formação de bolhas durante o aquecimento, que representa a liberação de CO₂, na análise do espectro de RMN ¹H (Espectro 44) do resíduo reacional foi observado o produto de hidrólise **187b**. Outra possibilidade utilizada foi o uso de cobre e quinolina a 190 °C.⁷⁷ No entanto, foi obtida uma mistura complexa.



Esquema 58

As dificuldades associadas com a obtenção de **187a** levaram-nos a reconsiderar o plano sintético inicial. Com base no trabalho realizado por Allin e colaboradores,⁷⁶ onde o substituinte hidróxi-metilênico do núcleo indolizidínico **188** foi removido em um excelente rendimento de 98% para a formação de **189**, como mostra o Esquema 59, optamos em mudar de estratégia de obtenção do produto da descarboxilação **187a** em duas etapas. Na primeira etapa, a redução do ácido carboxílico, obtendo o composto **186**, e em seguida utilizado Ni de Raney como catalisador em tolueno sob refluxo, para a formação de **187a** (Esquema 60).



No entanto, após análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (Espectros 45-46) do produto da reação de **186** em Ni de Raney, constatou-se de que não se tratava do derivado **187a**, mas sim do produto de transesterificação intramolecular, levando ao triciclo **190** (Esquema 60). A suspeita deste evento ocorreu após a observação da ausência do sinal da metoxila nesta nova molécula e com a ausência do sinal referente à hidroxila. Também foram realizadas análises de HMBC, HMQC e COSY (Espectros 47-49) para identificação segura da conectividade e do deslocamento químico dos hidrogênios do carbono carbinólico (Figura 40).

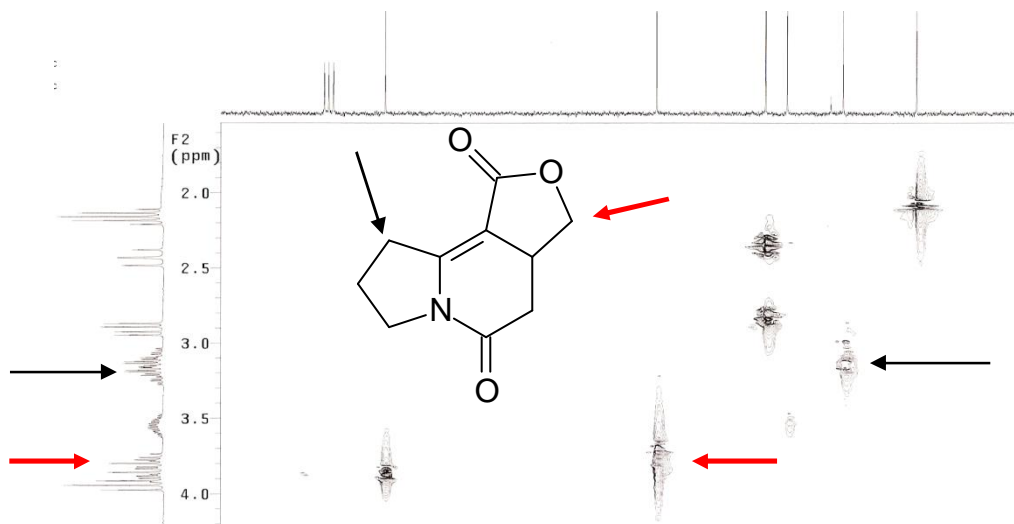
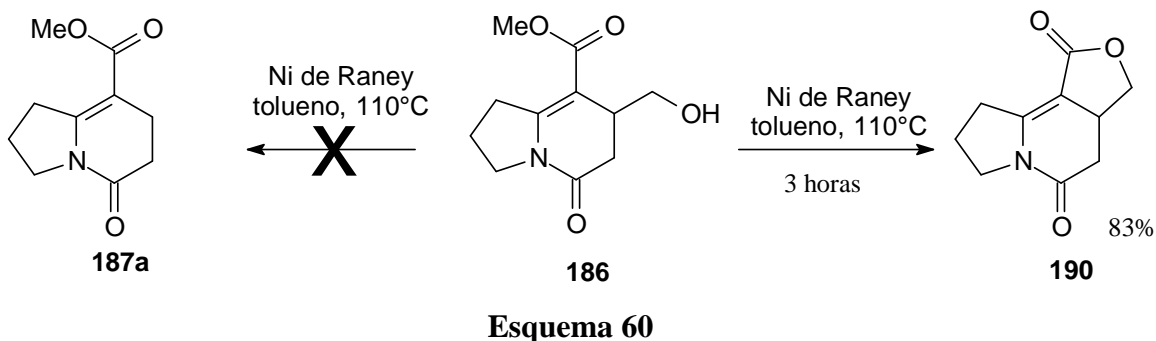


Figura 40 ó Ampliação do espectro de HMQC do composto **190**

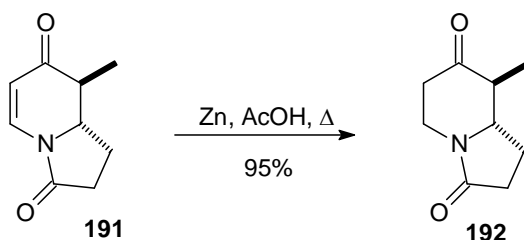
Sobre este resultado, algumas hipóteses foram levantadas. Uma delas seria que o aquecimento a 110°C poderia ser suficiente para promover uma transesterificação

intramolecular. Deste modo, o composto **186** foi submetido a refluxo em tolueno por 24 horas, mas não houve nenhuma transformação e todo o reagente foi recuperado.

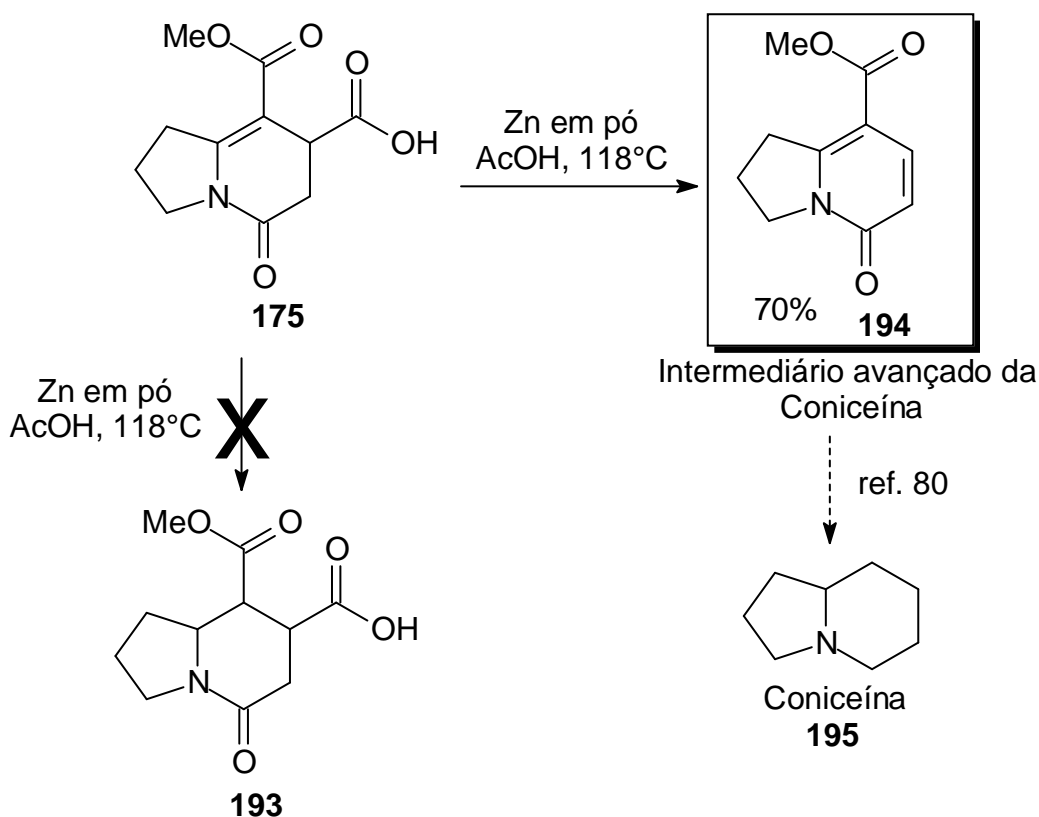
Outra possibilidade é que na produção do Ni de Raney as ligas metálicas são tratadas com hidróxido de sódio concentrado, e então supomos ter havido uma transesterificação catalisada por base. Então submetemos o produto reduzido **186** a uma solução de 10% de KOH em tolueno sob refluxo por mais de 12 horas. A análise de RMN de ^1H do resíduo reacional apresentou-se como uma mistura contendo o produto de transesterificação, confirmando assim, a hipótese da transesterificação catalisada por base. Este produto não foi isolado, visto que o interesse estava na avaliação da catálise básica e, além disso, a massa recuperada da reação após neutralização e extração foi de 70%. Conclui-se que mesmo tratando-se de uma catálise básica, nesta reação de transesterificação o Ni de Raney tem um papel importante, pois a reação nestas condições apresentou uma cinética mais rápida (término da reação em 3 horas) e um rendimento do produto isolado foi de 83% de rendimento, além de fácil manuseio na purificação.

3.4.4 - Tentativa de Hidrogenação da dupla ligação do composto **175** - Síntese formal e racêmica da Coniceína

Com o intuito de obter o derivado hidrogenado **193**, utilizamos a metodologia empregada por Comins e colaboradores (Esquema 61),⁷⁷ onde a hidrogenação de **191** foi realizada com zinco em pó (5 equivalentes) e ácido acético como solvente sob refluxo, produzindo **192**. Como podemos ver no Esquema 62, aplicando esta metodologia não houve a formação do composto **193**. Porém, houve a descarboxilação seguida de aromatização, levando à formação do composto **194**, um intermediário avançado para a síntese da (\pm) coniceína **195**.



Esquema 61



A estrutura do composto **193** foi confirmada por comparação dos dados de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (Espectros 50-52) e os dados encontrados na literatura.⁷⁸

Como esta reação nos surpreendeu bastante, realizamos algumas reações testes para coletar mais informações (Tabela 9). A princípio, para garantir que a presença do zinco em pó contribuiria para evolução da reação, repetimos a reação na ausência do zinco (Tabela 9/Condição 1), utilizando apenas o ácido acético como solvente a temperatura de refluxo por 48 horas, e não ocorreu nenhuma transformação, recuperando-se todo o reagente **175**. Também variamos o solvente da reação, utilizando ácido fórmico (Tabela 9/Condição 2), e tetra-hidrofurano (Tabela 9/Condição 3), e nestas duas condições o composto **175** também foi recuperado.

Durante a reação de **175** com zinco e ácido acético ocorre a formação de um precipitado branco com p.f. 245-250°C, solúvel em água. Os dados de IV deste sólido comprovaram que este se tratava do acetato de zinco. Então, realizamos mais uma reação para avaliar o papel do acetato de zinco, usando-o como substituto do zinco em pó (Tabela 9/Condição 4), onde ao final da reação o material de partida foi recuperado.

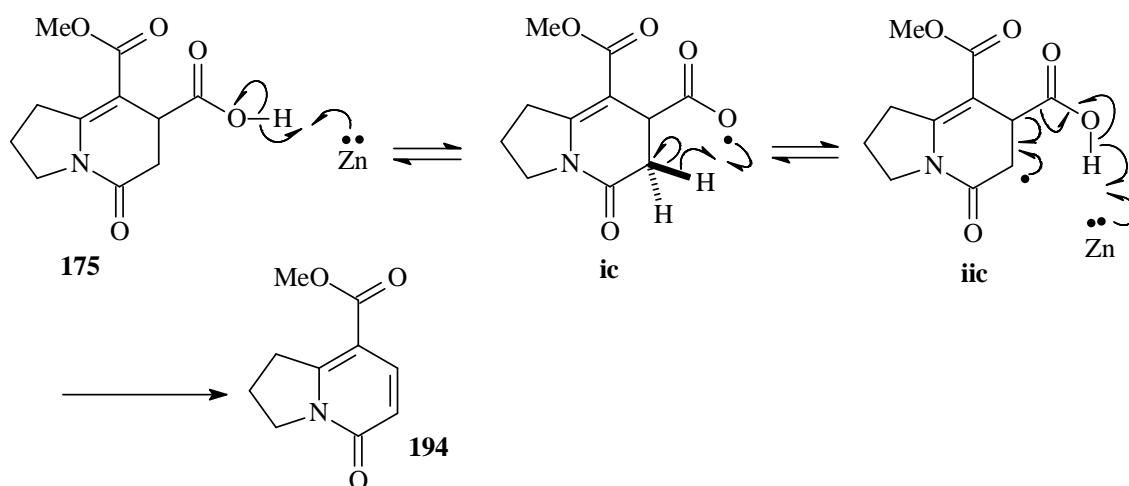
Por fim, uma nova reação foi realizada substituindo o zinco por estanho (Tabela 9/Condição 5), que também é um metal redutor. Ao final da reação, após filtração e

diversas lavagem com etanol, apenas 15% da massa bruta foi recuperada e, quando analisada por RMN de ^1H apresentou apenas o sinal do solvente e ruídos no espectro.

Tabela 9 Condições e resultados das reações testes para a obtenção do composto **194**.

	Condição reacional	Resultado
1	AcOH, 118°C	Recuperação do reagente
2	Zn(5eq.), Ácido fórmico, 101°C	Recuperação do reagente
3	Zn(5eq.), THF, 66°C	Recuperação do reagente
4	ZnAcO ₂ (5eq.), AcOH, 118°C	Recuperação do reagente
5	Sn(5eq.), AcOH, 118°C	Mistura complexa

Com base nestes resultados uma proposta mecanística foi elaborada. Em uma delas (Esquema 63), a reação é iniciada pela doação de um elétron do zinco ao hidrogênio ácido de **175**, para a formação do intermediário **ic** e liberação do radical hidrogênio. Após a formação de **ic**, o oxigênio captura um átomo de hidrogênio do anel formando o composto radicalar **iic**, que após a captura do hidrogênio ácido pelo zinco, leva a uma descarboxilação e formação de uma dupla ligação, originando o intermediário avançado da coniceína **194**.



Esquema 63

4 - CONCLUSÕES

Neste trabalho, o estudo das reações das enaminonas heterocíclicas **108a**, **108b**, **161** e **162** com anidrido maleico e maleimidas forneceu um conjunto de núcleos de alcalóides polifuncionalizados: núcleos indolizidínicos **175**, **177a-b** e **178**; pirrolizidínicos **176** e **184b**; e pirroloazapínicos **179**, **187a** e **187b** (Figura 41). Estes resultados demonstraram o grande potencial sintético destas reações. Desta forma, esta é uma alternativa eficiente para a obtenção destes núcleos, pois eles são preparados em apenas uma etapa, com rendimentos de moderados a bons, além de não exigirem condições com solvente anidro e atmosfera inerte, demonstrando versatilidade em sua execução em larga escala.

Foi possível estabelecer uma relação entre o tamanho do anel da enaminona e o tipo de aza-cicloadição formal, frente a anidrido maleico e as maleimidas. Para as reações de enaminonas com anel de cinco membros **108a** e **161** frente ao anidrido maleico, observou-se uma tendência a reagir via aza-cicloadição formal [3+3]. Por outro lado, a enaminona **108a** frente às maleimidas **118** e **180c** na ausência de catalisador ácido prevaleceu a formação dos produtos da adição de Michael. Cabe ressaltar que, para a reação da enaminona **108a** com o anidrido maleico, foi possível alcançar o ineditismo de obter dois núcleos de alcalóides, de fusões anelares distintas (núcleos indolizidínico pirrolizidínico), partindo dos mesmos reagentes. A reação da enaminona **108a** com a maleimida **180c** catalisada por um ácido de Brønsted, representou o melhor resultado para a formação do núcleo pirrolizidínico, tornando a reação entre maleimidas e enaminonas uma estratégica rota sintética complementar para alcançar núcleos pirrolizidínicos polifuncionalizados.

A enaminona heterocíclica **162**, cujo anel tem 7 membros, forneceu apenas produtos da aza-cicloadição formal [3+2]. Numa outra situação, temos a enaminona de seis membros **108b**, que apresentou uma dependência do tipo de bis-eletrófilo a ser empregado. Frente ao anidrido maleico, a reação ocorreu via aza-cicloadição formal [3+2], enquanto para a maleimida foi obtido o produto via adição de Michael.

Os mecanismos propostos para as reações de aza-anelação [3+3] e [3+2] têm como principal diferença a aproximação das moléculas, sendo que, quando é permitida a aproximação que leva a uma adição de Michael, o produto da reação será de aza-anelação [3+3]. Por outro lado, quando a aproximação favorável é o ataque nucleofílico do nitrogênio da enaminona à carbonila do bis-eletrófilo, a reação seguirá o curso de uma aza-anelação [3+2].

A síntese formal da coniceína foi possível pela reação não trivial do composto **175** com zinco em ácido acético, e uma primeira proposta mecanística foi apresentada, invocando um mecanismo radicalar. Em nosso grupo, estão sendo elaborados outros modelos para serem testados frente ao zinco, com expectativas de estender, aprimorar e melhor entender o mecanismo desta reação.

Portanto, este trabalho permitiu agregar novos e importantes dados ao estudo da reatividade entre as enamionas heterocíclicas e bis-eletrófilos cíclicos com anel de cinco membros, bem como o emprego de uma metodologia com condições brandas para acessar núcleos de alcalóides.

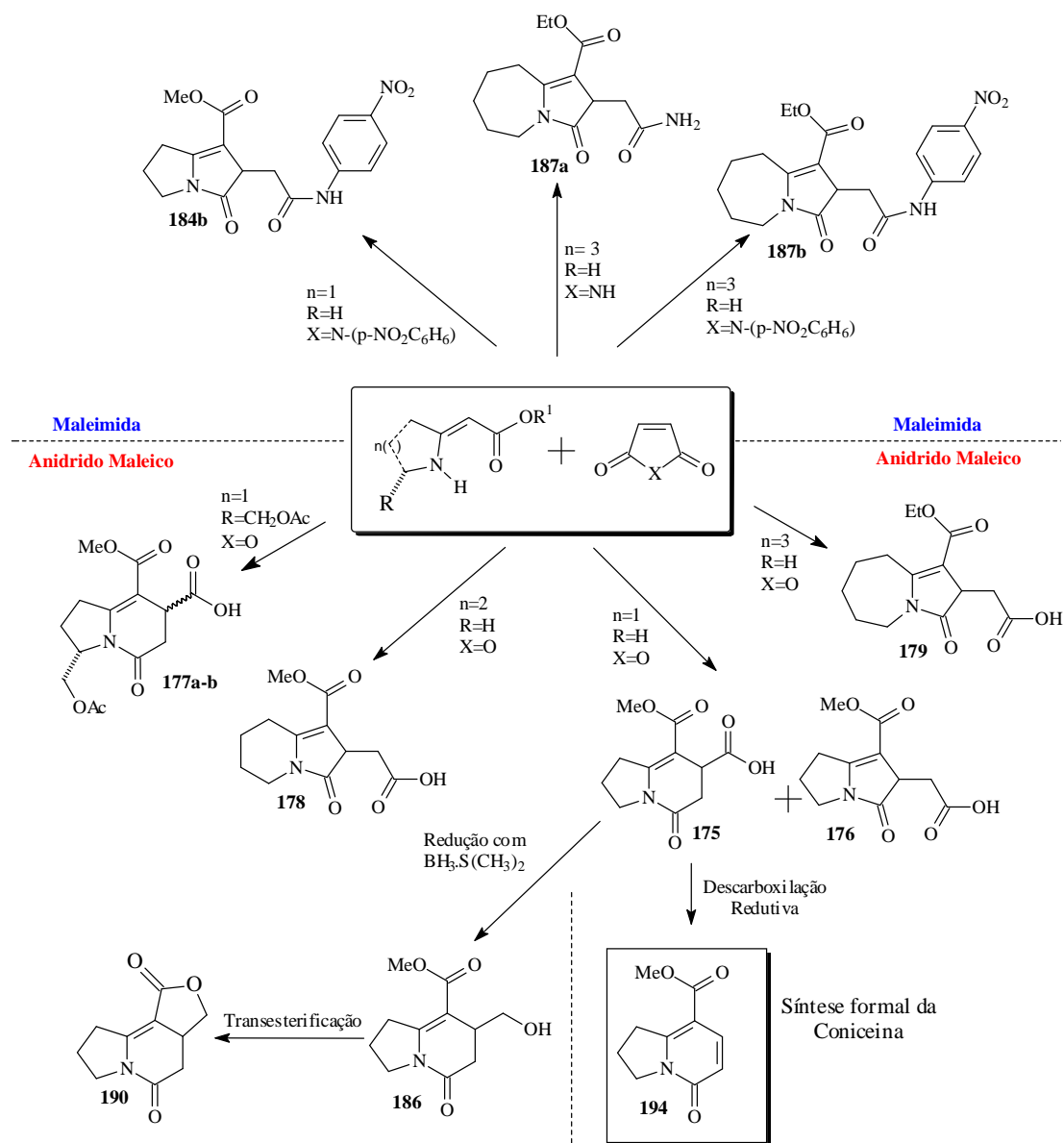


Figura 41 ó Resumo gráfico da tese

5 ó EXPERIMENTAL

5.1 ó Materiais e métodos

Exceto a enaminona **161**, todas as substâncias dotadas de assimetria foram sintetizadas na forma racêmica.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de RMN de ^1H (300 MHz), RMN de ^{13}C (75 MHz), HMBC, HMQC e COSY foram obtidos em um espectrômetro VARIAN GEMINI 300. Os deslocamentos químicos () são relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto; sl. = singleto largo; d = dubleto; t = tripleto; q = quarteto; qt = quinteto; dd = duplo dubleto; ddd = duplo duplo dubleto; dq = duplo quarteto; dt = duplo tripleto; td = triplo dubleto e m = multipleto). O número de hidrogênios foi deduzido pela integral e a constante de acoplamento J é dada em hertz (Hz).

As cromatografias em camada delgada comparativa (CCDC) foram realizadas utilizando placas de sílica gel suportada em alumínio 60F₂₅₄/0,2 mm Merck. A visualização das substâncias nas placas foi feita a olho nu, com luz ultravioleta (254 e 366 cm^{-1}) e por exposição a vapores de iodo. As purificações por cromatografia em coluna (CC) foram realizadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) Merck.

A análise de difração de raios-X do núcleo pirrolizidínico **175** foi obtida em difratômetro NONIUS CAD-4, sendo realizado pelo Prof. Dr. José Ricardo Sabino, do grupo de pesquisa em cristalografia do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás.

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados no aparelho FT-IR BOMEM MB 100, com calibração interna, utilizando celas de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos.

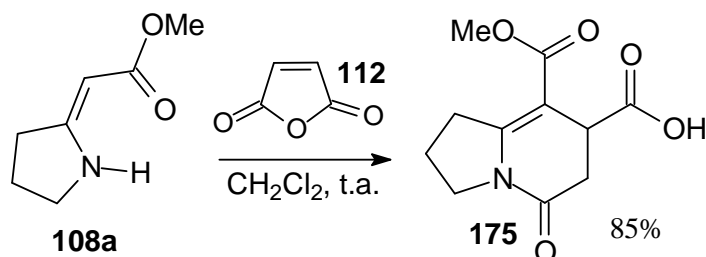
Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MICROQUÍMICA MQAPF 301.

Para concentrar as soluções orgânicas, foram utilizados evaporadores rotatórios das marcas Heidolph e Büchi, operando à pressão de aproximadamente 20 mmHg.

Os solventes e reagentes comerciais, quando necessário, foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁷⁹

5.2 ó Compostos Preparados

5.2.1 ó Síntese da indolizidinona **175**



Para uma solução de 141 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **108a**, em 5 ml de CH_2Cl_2 , adicionou-se uma solução de 98 mg (1 mmol) de anidrido maleico **112**, em 5 ml de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido marrom. O resíduo reacional foi purificado por CC (cromatografia em coluna) com eluente $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1:1 (v/v), fornecendo 203,8 mg do núcleo indolizidínico **175** como um sólido de cor castanha, em 85% de rendimento.

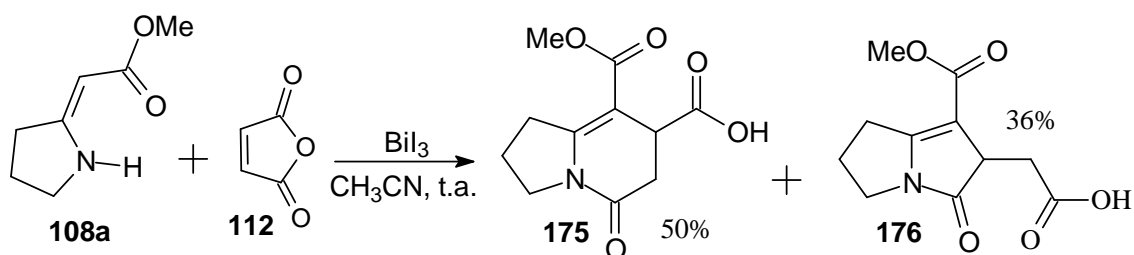
P.F. = 140,7-142°C

IV (KBr) : 1739, 1685, 1635, 1380 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3): 1,92 (qt, J 7,2 Hz, 2H), 2,61 (dd, J 17,1 e J 8,4 Hz, 1H), 2,87 (dd, J 17,1 e 2,1 Hz, 1H), 3,00-3,22 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,78 (dd, J 8,4 e 2,1 Hz, 1H), 9,60-9,90 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 20,91 (CH_2), 32,10 (CH_2), 33,08 (CH_2), 38,19 (CH_2), 46,19 (CH_3), 51,68 (CH), 98,03 (C), 155,55 (C), 167,19 (C), 167,40 (C), 176,45 (C).

5.2.2.6 Síntese da pirrolizidinona **176**



Para uma mistura de 98 mg (1 mmol) de anidrido maleico **112** e 589,5 mg (1 mmol) de iodeto de bismuto em 5 ml de acetonitrila foi adicionada à temperatura ambiente, uma solução de 141 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **108a**. A mistura reacional, assim obtida, foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por 1 h. Ao final deste período, o solvente da reação foi evaporado e 20 ml de CH₂Cl₂ foram adicionados, esta solução foi filtrada em Celite sobre algodão, e o resíduo acumulado foi lavado 2 vezes com 10 ml de CH₂Cl₂. E estes extratos das fases diclorometânicas foram combinados e concentrados sob pressão reduzida, obtendo um sólido marrom. Este sólido foi purificado por CC (cromatografia em coluna) com eluente Hex/AcOEt/MeOH 1:1:0,2 (v/v), fornecendo 119,2 mg da indolizidinona **175**, em 50% de rendimento e 86,0 mg de **176**, um sólido de cor amarela, em 36% de rendimento.

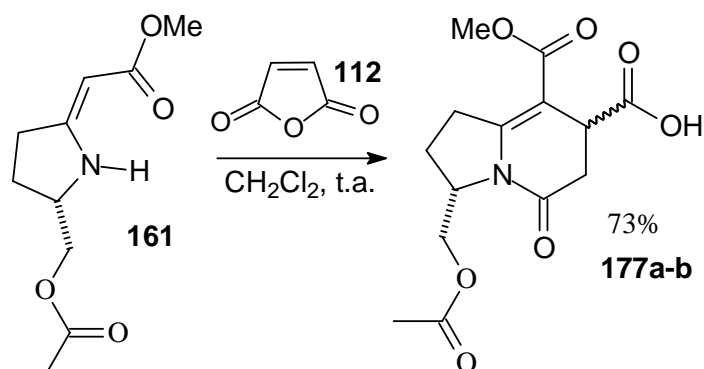
P.F. = 156,0-157,8°C

IV (KBr) : 1739, 1703, 1668, 1436, 1375 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): 2,38 (qt, *J* 7,0 Hz, 2H), 2,91 (dd, *J* 7,0 e *J* 3,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* 7,0 e 3,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* 17,1 e 5 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J* 17,1 e 5,2 Hz, 1H), 3,58 (t, *J* 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 25,76 (CH₂), 26,20 (CH₂), 33,19 (CH₂), 41,42 (CH₂), 48,17 (CH₃), 51,00 (CH), 101,12 (C), 162,67 (C), 164,05 (C), 175,16 (C), 175,77 (C).

5.2.3 Síntese da indolizidinona **177a-b**



A uma solução de 213 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **161**, em 5 ml de CH_2Cl_2 , adicionou-se uma solução de 98 mg (1 mmol) de anidrido maleico **112**, em 5 ml de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se um óleo marrom. O resíduo reacional foi purificado por CC (cromatografia em coluna) com gradiente de eluição $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:3 (v/v), fornecendo 227,8 mg da mistura equimolar dos diastereômeros **177a-b**, um óleo de cor castanha, em 73% de rendimento.

Pela semelhança das estruturas não foi possível distingui-las por RMN de ^1H .

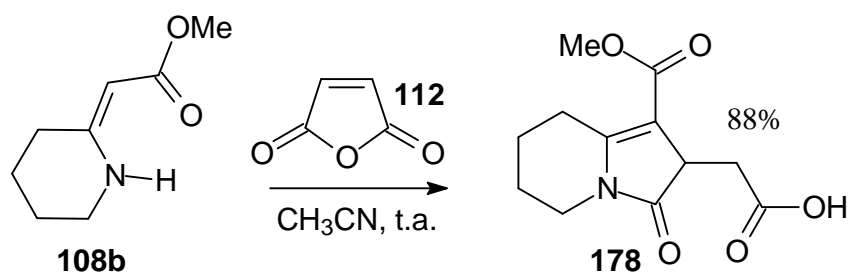
5.2.3.1 RMN ^{13}C da indolizidinona **177a**

RMN ^{13}C (CDCl_3): 20,55 (CH_3), 24,10 (CH_2), 31,07 (CH_2), 33,04 (CH_2), 38,09 (CH_2), 51,68 (CH), 56,63 (CH_3), 63,10 (CH_2), 97,83 (C), 155,44 (C), 166,85 (C), 167,27 (C), 170,65 (C), 175,80 (C).

5.2.3.2 RMN ^{13}C da indolizidinona **177b**

RMN ^{13}C (CDCl_3): 20,76 (CH_3), 24,76 (CH_2), 31,07 (CH_2), 33,77 (CH_2), 38,38 (CH_2), 51,78 (CH), 56,75 (CH_3), 64,27 (CH_2), 98,62 (C), 155,78 (C), 166,93 (C), 167,40 (C), 170,89 (C), 176,10 (C).

5.2.4 Síntese da indolizidinona **178**

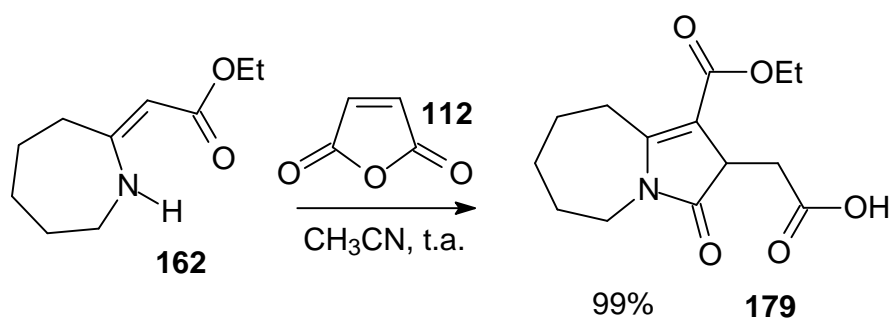


A uma solução de 155 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **108b**, em 5 ml de CH_3CN , adicionou-se uma solução de 98 mg (1 mmol) de anidrido maleico **112**, em 5 ml de CH_3CN , à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 h, após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se um óleo marrom. O resíduo reacional foi purificado por CC (cromatografia em coluna) com eluente hexano/AcOEt 1:1 (v/v), fornecendo 223,2 mg **178**, um óleo de cor amarela, em 88% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,65-1,88 (m, 4H), 2,84-3,15 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 9,40-9,80 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 19,22 (CH_2), 21,55 (CH_2), 24,65 (CH_2), 33,46 (CH_2), 40,13 (CH_2), 42,34 (CH_3), 50,65 (CH), 103,93 (C), 156,15 (C), 164,26 (C), 175,39 (C), 178,71 (C).

5.2.5 Síntese da pirrolazepinona **179**



Para uma solução de 183 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica, **162**, em 3 ml de CH_3CN , adicionou-se uma solução de 98 mg (1 mmol) de anidrido maleico **112**, em 3 ml de CH_3CN , à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido

amarelo. Ao analisar o resíduo por CCDC observaram-se apenas duas manchas, sendo que, após revelação em iodo, uma delas estava na base de aplicação com pouca intensidade. Com isso, optou-se em purificar o resíduo reacional por CC filtrante com eluente hexano/AcOEt 1:1 (v/v), fornecendo 279 mg da pirrolazepinona **179**, um sólido de cor branca, em 99% de rendimento.

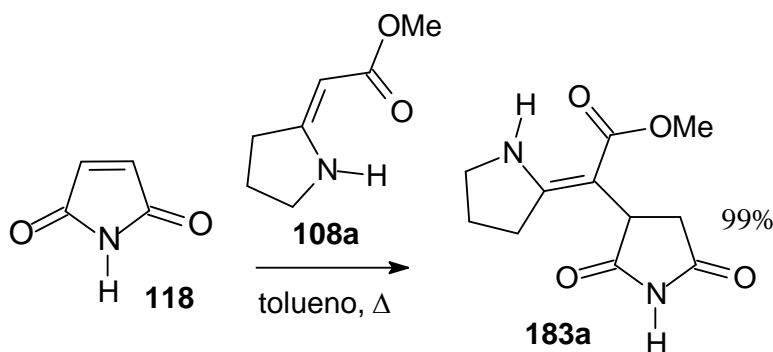
P.F. = 153,2-154,7 °C

IV (KBr) :3453, 1706, 1691, 1684 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃): 1,28 (t, *J* 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,85 (m, 6H), 2,29-2,42 (m, H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,99 (dd, *J* 17,1 e 4,9 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* 17,1 e 4,9 Hz, 1H), 3,46 (dt, *J* 4,9 e 1,2 Hz, 1H), 3,49-3,60 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,09-4,27 (m, 2H), 10,02 (sl, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,91 (CH₃), 25,69 (CH₂), 26,21 (CH₂), 28,17 (CH₂), 30,11 (CH₂), 33,51 (CH₂), 40,63 (CH₂), 42,75 (CH), 59,45 (CH₂), 103,95 (C), 160,76 (C), 163,71 (C), 175,18 (C), 177,27 (C).

5.2.6 Síntese da succinimida **183a**

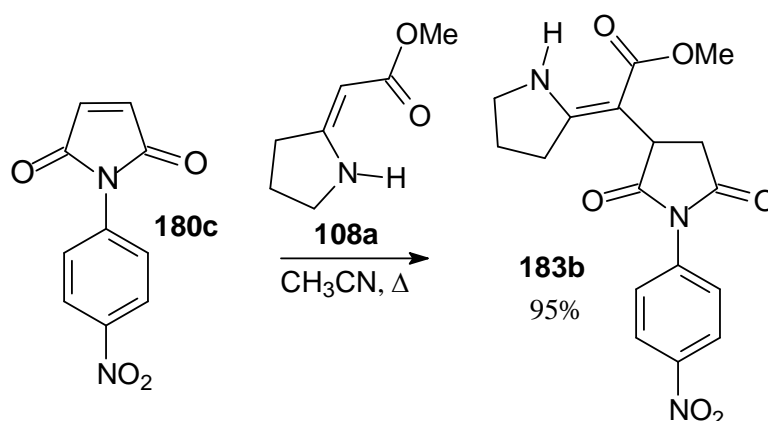


Para uma solução de 141 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **108a**, em 5 ml de tolueno, adicionou-se uma solução de 97 mg (1 mmol) da maleimida **118**, em 5 ml de tolueno sob refluxo. A mistura foi agitada por 24 h. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se 235 mg do núcleo indolizidínico **183a**, um óleo de cor castanha, em 99% de rendimento.

RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,89 (m, 2H), 2,32 (dd, J 17,7 e 5,4 Hz, 1H), 2,64 (t, J 7,5, 2H) 2,81 (dd, J 17,7 e 9,3 Hz, 1H), 8,22 (sl, 1H), 10,91 (sl, 1H). Os demais sinais não foram determinados, pois estão sobrepostos pelo sinal da água, um contaminante no solvente deuterado.

RMN ^{13}C (DMSO-d_6): 21,25 (CH_2), 31,59 (CH_2), 37,23 (CH_2), 41,98 (CH_2), 47,70 (CH_3), 50,06 (CH), 84,90 (C), 165,79 (C), 167,98 (C), 178,48 (C), 181,64 (C).

5.2.7 Síntese da succinimida **183b**



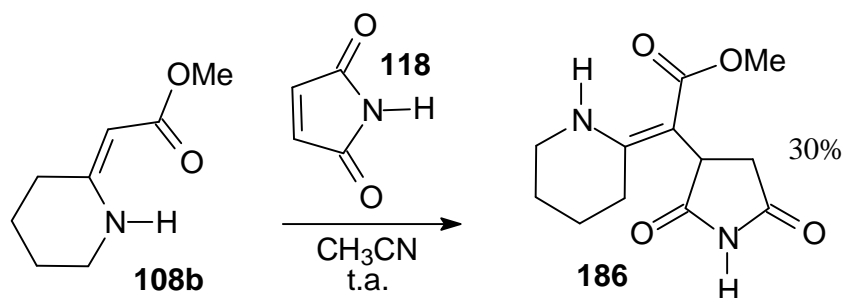
Uma solução contendo de 73,7 mg (0,52 mmol) da enaminona heterocíclica **108a** e 116,5 mg (0,53 mmol) da maleimida **180c** em 5 mL de CH_3CN foi submetida a refluxo durante 12,5 h. Após a detecção do final da reação via cromatografia de camada delgada, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado por pressão reduzida. O resíduo reacional foi lavado com etanol, obtendo-se 176,9 mg de **183b** como um sólido branco, em 95% de rendimento.

P.F. = 171,3-173,5°C

IV (KBr) : 3360, 1709, 1662, 1346 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,90 (m, 2H), 2,55 (dd, J 8,1 e 2,7 Hz, 1H); 2,74 (t, J 8,1, 2H); 3,15 (dd, J 18 e 9,6 Hz, 1H); 3,30 (s, 3H), 3,47-3,53 (sinais sobrepostos, 2H), 3,78-3,84 (sl, 1H); 7,60 (d, J 8,2 Hz, 2H), 8,28 (sl, 1H), 8,40 (d, J 8,2 Hz, 2H).

5.2.8 Síntese da succinimida **186**

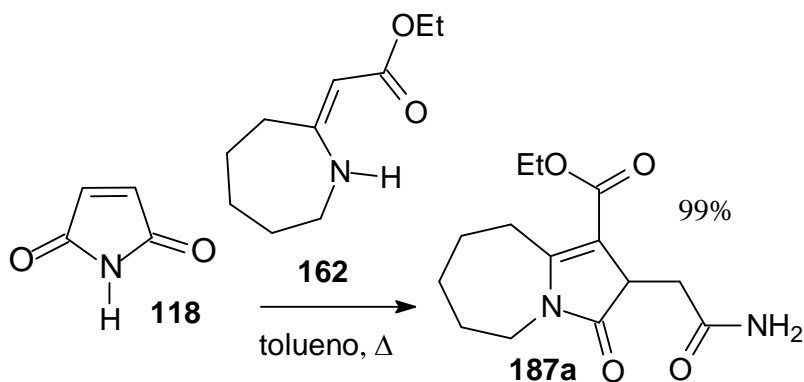


Para uma solução de 155 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **108b**, em 5 ml de CH_3CN , adicionou-se uma solução de 97 mg (1 mmol) da maleimida **118**, em 5 ml de CH_3CN , à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 8 h. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo reacional foi purificado por CC (cromatografia em coluna) com eluente hexano/AcOEt 1:1 (v/v), fornecendo 75,2 mg de **186** impuro como um óleo de cor marrom, em 30% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,62-1,83 (m, 6H), 2,58 (dd, J 18,3 e 5,6 Hz, 1H), 2,87 (dd, J 18,3 e 8,8 Hz, 1H), 8,83 (sl, 1H), 9,82 (sl, 1H), demais sinais sobrepostos.

RMN ^{13}C (CDCl_3): 19,73 (CH_2), 21,67 (CH_2), 26,24 (CH_2), 37,50 (CH_2), 39,87 (CH_2), 41,43 (CH), 50,21 (CH_3), 86,23 (C), 134,93 (C), 161,83 (C), 169,04 (C), 177,55 (C), 181,22 (C).

5.2.9 Síntese da pirrolazepinona **187a**



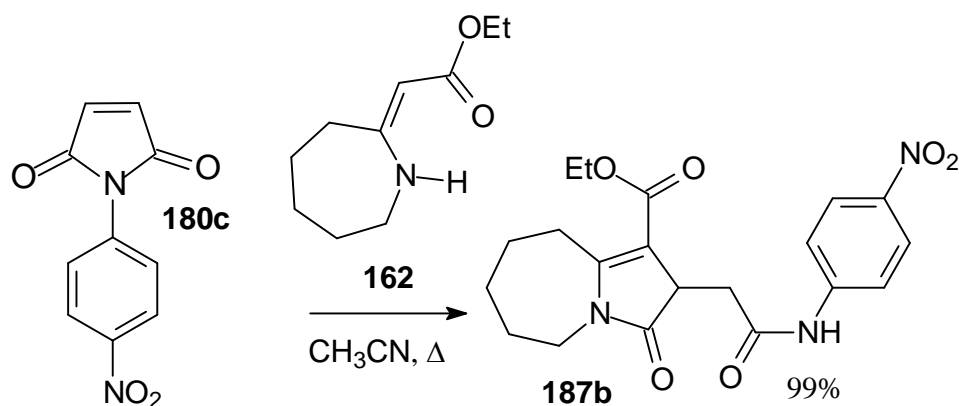
Para uma solução de 183 mg (1 mmol) da enaminona heterocíclica **108b**, em 5 ml de tolueno, adicionou-se uma solução de 97 mg (1 mmol) da maleimida **118**, em 5 ml de tolueno. O sistema foi aquecido sendo levado à temperatura de refluxo durante 6 h. O final da reação foi detectado via cromatografia de camada delgada, observando apenas uma mancha na placa cromatográfica. Após esta análise, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado por pressão reduzida. O resíduo reacional não foi tratado, pois se obteve 279 mg de **187a** como um sólido amarelo, em 99% de rendimento.

P.F. = 149-151 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,28 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,62-1,82 (m, 6H), 2,80-3,06 (m, 1H), 2,88 (dd, *J* 15,3 e 6,3 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* 15,3 e 4,2 Hz, 1H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 4,12-4,25 (m, 2H), 5,37 (sl, 1H), 6,02 (sl, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,39 (CH₃), 26,19 (CH₂), 26,60 (CH₂), 28,62 (CH₂), 30,46 (CH₂), 35,44 (CH₂), 40,92 (CH₂), 43,65 (CH), 59,74 (CH₂), 104,46 (C), 160,62 (C), 164,16 (C), 172,06 (C), 177,98 (C).

5.2.10 Síntese da pirrolazepinona **187b**



Uma solução contendo de 88,8 mg (0,48 mmol) da enaminona **162** e 105,4 mg (0,48 mmol) da maleimida **180c** em 5 mL de CH_3CN , foi submetida a refluxo durante 15h. O final da reação foi detectado via cromatografia de camada delgada, observando apenas uma mancha na placa cromatográfica. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente, em

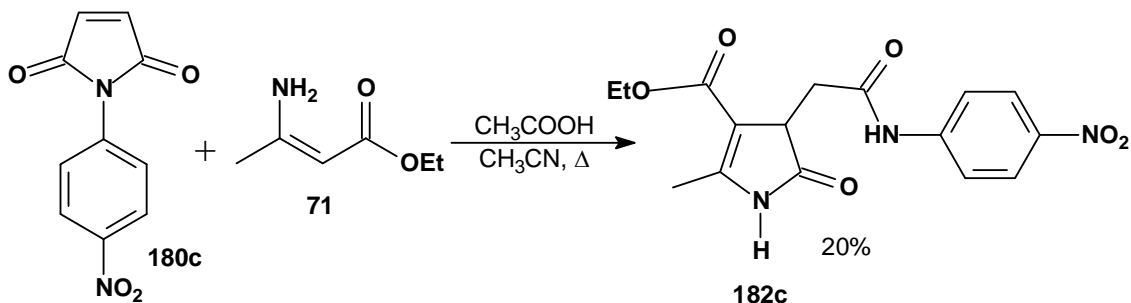
seguida o solvente foi evaporado e o resíduo se apresentou na forma de um filme sólido amarelado aderido às paredes do balão. Este resíduo sem tratamento foi analisado via RMN de ^1H e de ^{13}C , constatando-se a formação de 193 mg de **187b** com um grau de pureza analítica, em um rendimento de 99%.

P.F. = 212,8 ó 214 °C.

RMN ^1H (DMSO d_6): 1,10-1,20 (m, 3H); 1,60-1,80 (m, 6H), 2,07 (t, J 0,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, J 15,9 e 5,1 Hz, 1H), 3,06 (dd, J 15,9 e 5,1 Hz, 1H), 3,54 (t, J 4,5 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,82 (d, J 9 Hz, 2H), 8,30 (d, J 9 Hz, 2H), 10,6 (s, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO d_6): 10,13 (CH $_3$), 21,22 (CH $_2$), 22,17 (CH $_2$), 24,17 (CH $_2$), 25,61 (CH $_2$), 32,34 (CH $_2$), 34,66 (CH $_2$), 38,72 (CH), 55,02 (CH $_2$), 99,55 (C), 114,55 (C), 120,95 (C), 138,02 (CH), 141,16 (CH), 156,57 (C), 159,48 (C), 165,32 (C), 172,79 (C), 180,40 (C).

5.2.10 Síntese da pirrolidona **182c**



A uma solução contendo de 130,5 mg (1,01 mmol) da enaminona **71** e 219,5 mg (1,01 mmol) da maleimida **180c** em 5 mL de CH $_3$ CN, adicionou-se 1 gota de ácido acético. Esta mistura foi submetida a refluxo durante 15h. Após a detecção do final da reação via cromatografia de camada delgada, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado em etanol, observando-se então a deposição de 71,8 mg de **182c**, em 20% de rendimento, na forma de um sólido branco.

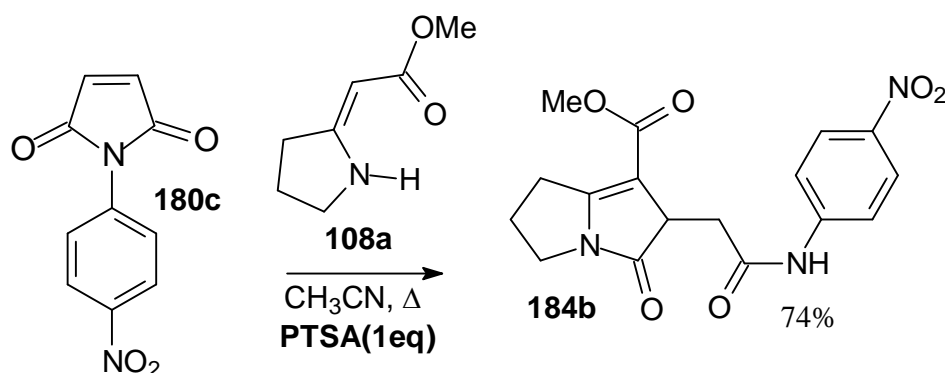
P.F. = 180-182°C

IV (KBr): 3294, 1662, 1620, 1508, 1340, 1166 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,12 (t, J 7,2 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,50 (sl, 1H), 2,87 (dd, J 15,9 e 5,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J 15,6 e 5,1 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 7,77 (d, J 9 Hz, 2H); 8,17 (d, J 9 Hz, 2H), 10,55 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6): 13,45 (CH_3), 14,18 (CH_3), 35,96 (CH_2), 43,36 (CH_2), 58,92 (CH), 105,32 (C), 118,67 (C), 124,92 (CH), 142,11 (CH), 145,23 (C), 153,91 (C), 163,64 (C), 169,58 (C), 179,15 (C).

5.2.11 Síntese da pirrolizidinona **184b**



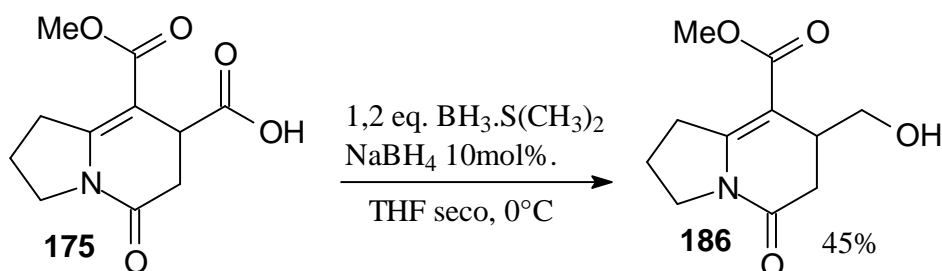
A uma solução contendo 64,1 mg (0,45 mmol) da enaminona **108a** e 99,6 mg (0,46 mmol) da maleimida **180c** em 3 mL de CH_3CN , adicionou-se 88 mg (0,46 mmol) de APTS. Esta mistura foi submetida a refluxo durante 72h. Ao final da reação, observou-se a formação de um precipitado branco, sendo assim, o sistema foi resfriado a -15°C , promovendo maior quantidade do precipitado. Este foi isolado via microfiltração, obtendo-se 121,0 mg da pirrolizidinona **184b**, em rendimento de 74%, na forma de um sólido branco.

P.F. = $204,7$ ó $207,8^\circ\text{C}$.

IV (KBr): 3215, 3083, 1683, 1562 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO-d_6): 2,20-2,33 (m, 2H), 2,73-2,89 (m, 2H), 2,95 (dd, J 9,7 e 3 Hz, 1H), 3,07 (dd, J 9,7 e 3 Hz, 1H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,81 (sl, 1H), 7,72 (d, J 9 Hz, 2H); 8,22 (d, J 9 Hz, 2H); 10,6 (s, 1H)

5.2.12 Síntese da indolizidinona **186**



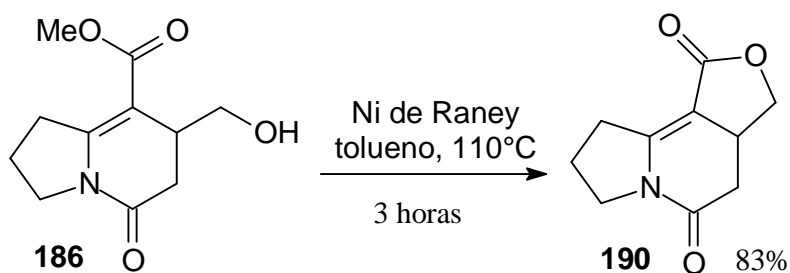
A uma solução contendo 239 mg (1 mmol) da indolizidinona **175** em 5 ml de THF anidro a uma temperatura de 0 °C, sob atmosfera de argônio foram adicionados lentamente 330 microlitros de BH₃SMe₂ (1,2 eq). Em seguida, foi adicionado NaBH₄ e a reação foi mantida a 0 °C por mais uma hora. Após este período, o meio reacional foi levado à temperatura ambiente, permanecendo por mais 12 h. ao término da reação foram adicionados 5 ml de MeOH. O solvente foi evaporado em pressão reduzida. O resíduo da reação foi purificado por cromatografia em coluna com eluente hexano/AcOEt 1:1 (v/v), fornecendo 101,2 mg da indolizidinona **186**, um óleo de cor marrom, em 45% de rendimento.

IV (KBr): 3434, 1669, 1633, 1384 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,98 (qt, *J* 7,5 Hz, 2H), 2,61 (dd, *J* 17,1 e 7,8 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* 17,1 e 2,0 Hz, 1H), 3,06 (q, *J* 12 e 7 Hz, 1H), 3,16 (dt, *J* 7,5 e 3,3, 1H), 3,45 (ddd, *J* 7,5; 7,0 e 0,9, 1H), 3,55-3,72 (m, 3H), 3,74 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 21,05 (CH₂), 31,98 (CH₂), 33,20 (CH₂), 35,27 (CH₃), 45,81 (CH₂), 51,28 (CH), 63,81 (CH₂) 100,91 (C), 154,54 (C), 167,54 (C), 169,08 (C).

5.2.13 Síntese do triciclo **190**

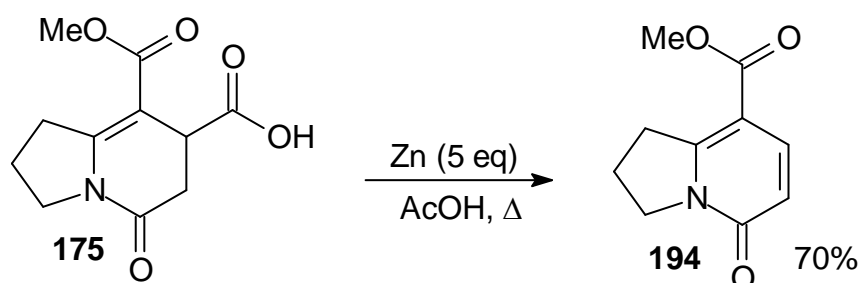


Inicialmente, 534 mg do Níquel de Raney foram lavados com água (3 x 10 ml), seguida por isopropanol (2 x 10 ml). O Ni de Raney foi transferido para um balão de 50 ml contendo 20 ml de tolueno acoplado ao sistema Dean-Stark. Após a remoção azeotrópica de água, uma solução com 77 mg (0,34 mmol) da indolizidinona **186** em 5 ml de tolueno foi adicionada ao balão, e foi mantido na temperatura de refluxo por 4 h. Após a filtração à vácuo e remoção do solvente, o resíduo foi triturado com acetato de etila gelado (2 x 5 ml), obtendo-se 57 mg de **190**, em 83% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,16 (q, J 7,2 Hz, 2H), 2,43 (t, J 15,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J 16,2 e 6,6 Hz, 1H), 3,02-3,28 (m, 3H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,46-3,64 (m, 1H), 3,72-3,92 (m, 2H), 3,94 (t, J 9 Hz, 1H), 4,73 (t, J 9 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 21,55 (CH_2), 28,44 (CH_2), 33,69 (CH_2), 35,71 (CH_2), 46,01 (CH), 71,75 (CH_2), 97,04 (C), 150,52 (C), 167,41 (C), 168,80 (C).

5.2.13 Síntese de **194**, o intermediário avançado da síntese da coniceína



Numa solução de 239 mg (1 mmol) da indolizidinona **175** em 50 ml de ácido acético, foi adicionado 1 g de zinco em pó (previamente tratado). Esta mistura foi aquecida à temperatura de refluxo por um período de 24 h. Após este período, o meio foi filtrado à vácuo e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo reacional foi purificado por CC (cromatografia em coluna) com eluente Hex/AcOEt/MeOH 1:1:0,2 (v/v) , fornecendo 135 mg da indolizidinona **194**, um sólido amarelo, em 70% de rendimento.

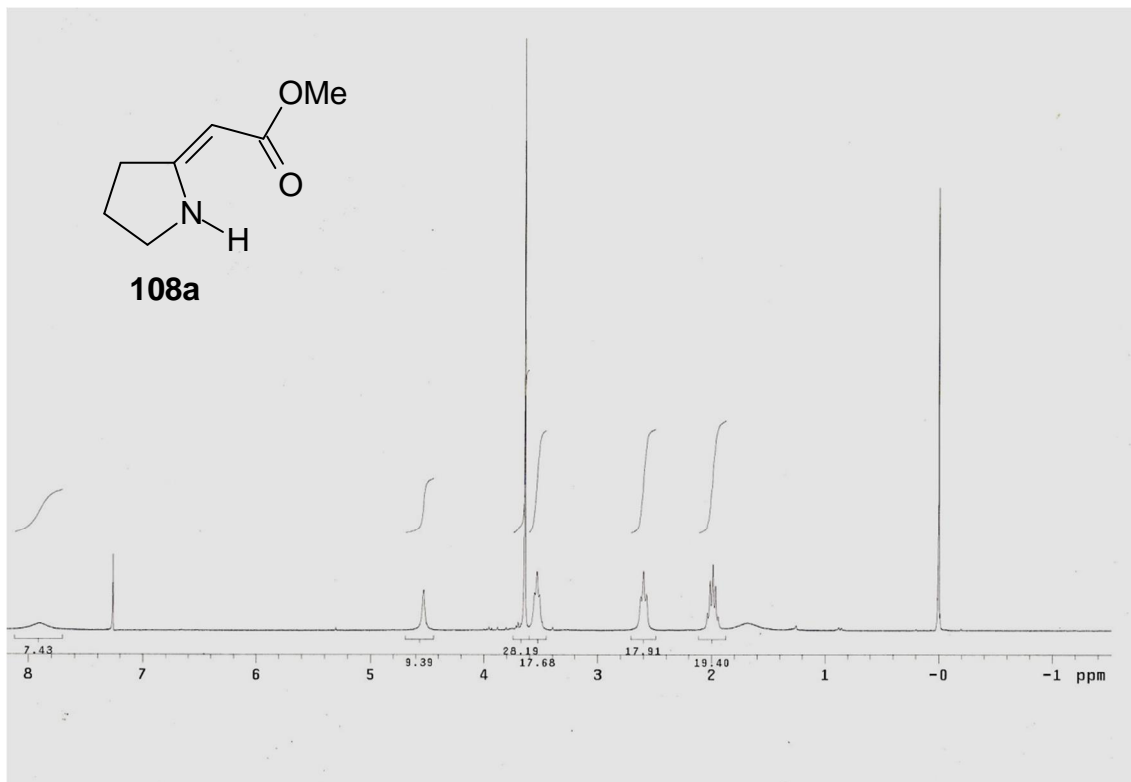
P.F. = 138-139°C

IV (KBr): 1701, 1635, 1545 cm^{-1} .

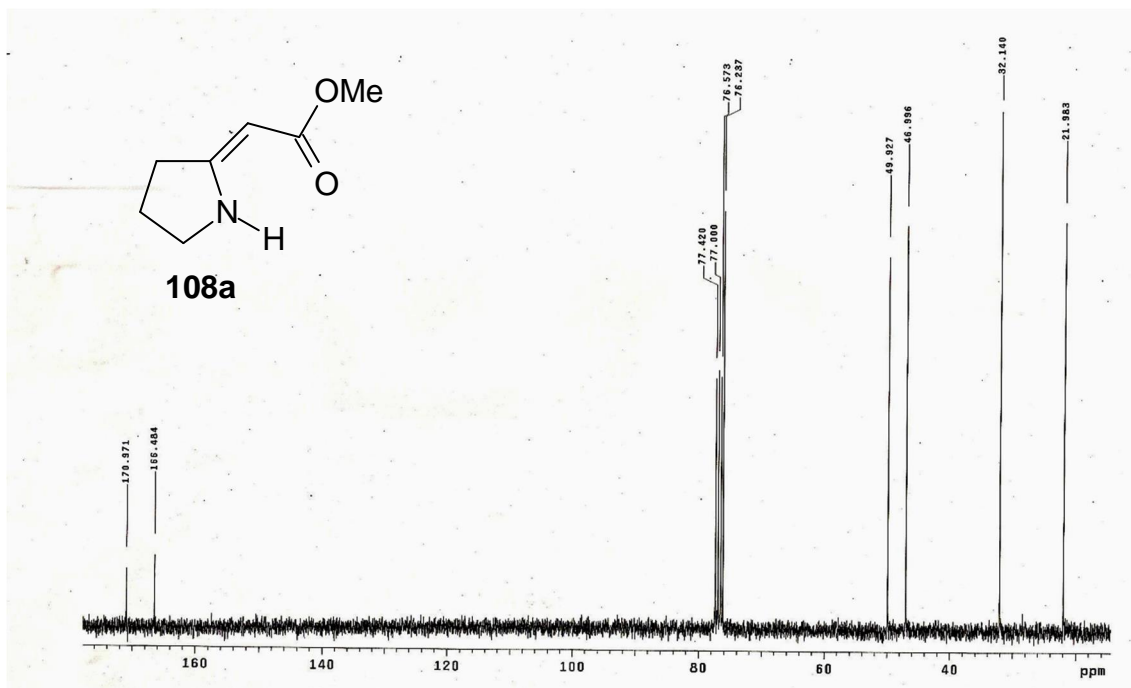
RMN ^1H (CDCl_3): 2,17-2,27 (m, 2H), 3,54 (t, J 7,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,17 (t, J 7,8 Hz, 2H), 6,40 (d, J 9,6 Hz, 1H); 7,90 (d, J 9,6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 20,26 (CH_2), 33,65 (CH_2), 49,04 (CH_2), 51,57 (CH_3), 105,54 (C), 116,39 (C), 140,04 (C), 157,37 (C), 161,96 (C), 164,95 (C).

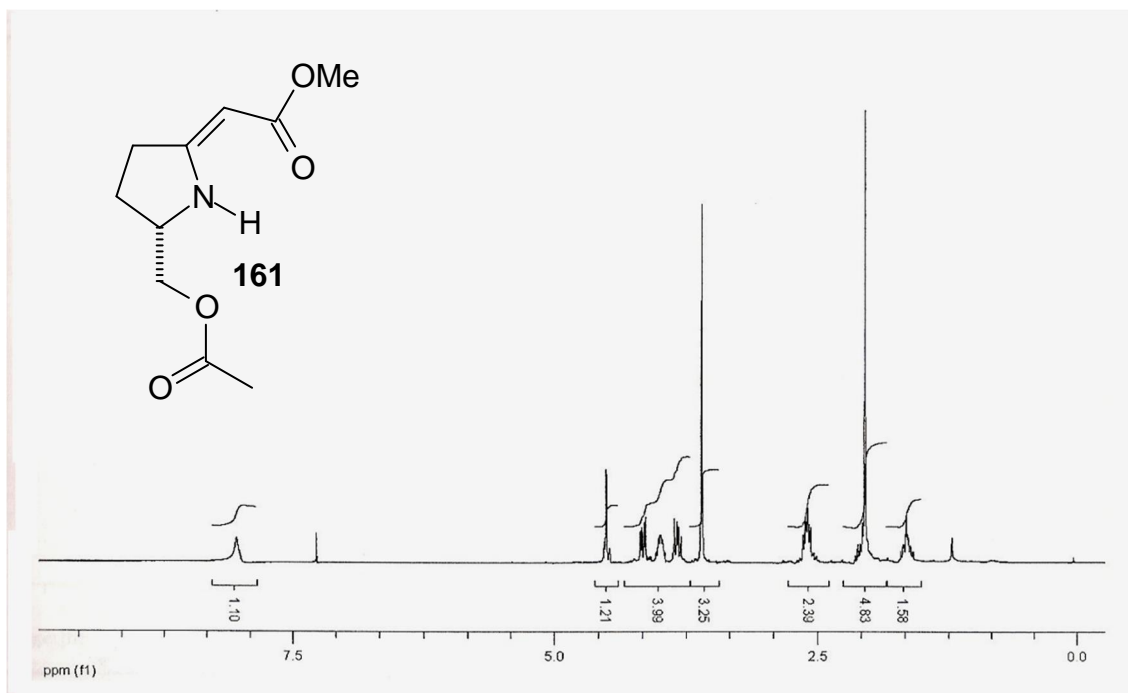
6 - ESPECTROS



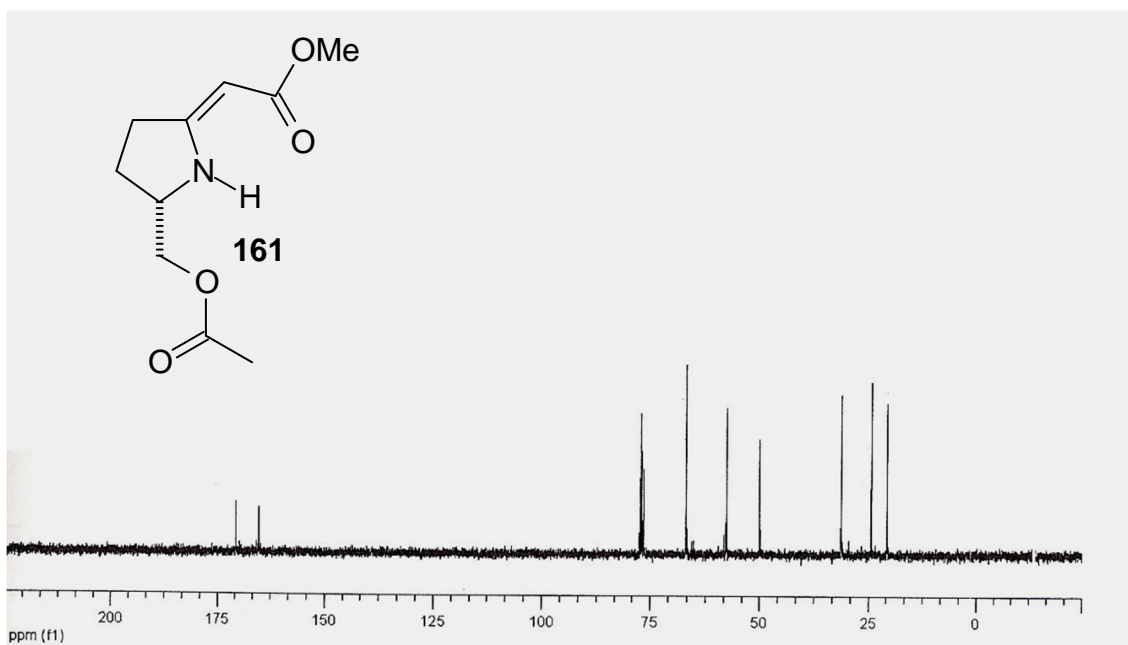
Espectro 1 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **108a**



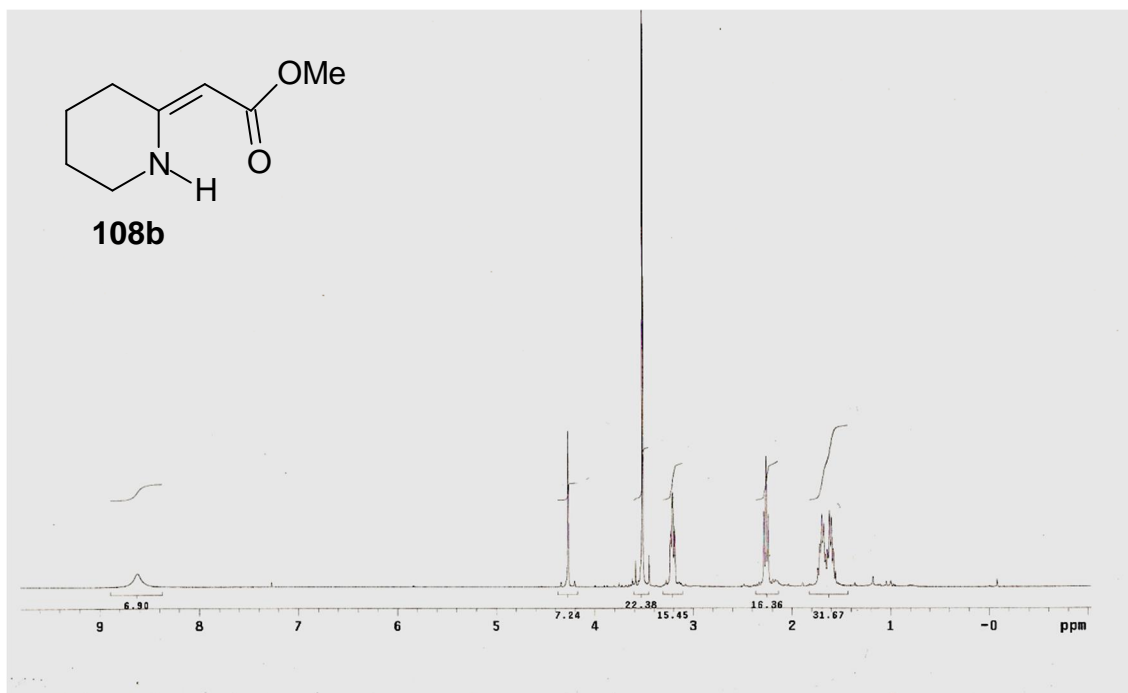
Espectro 2 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **108a**



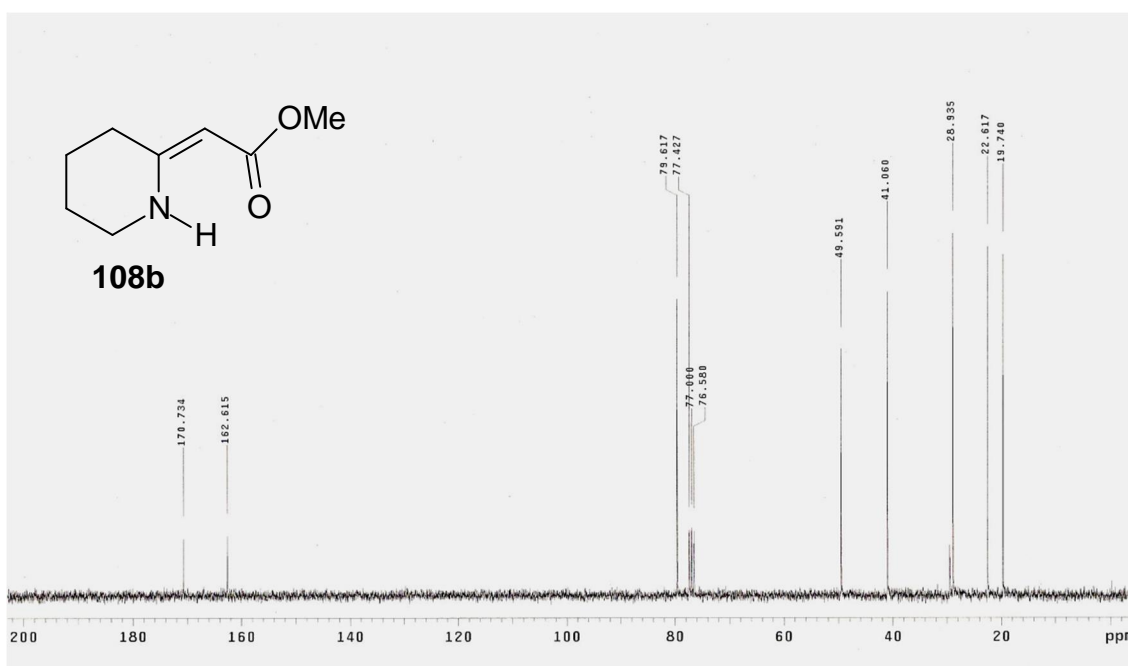
Espectro 3 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **161**



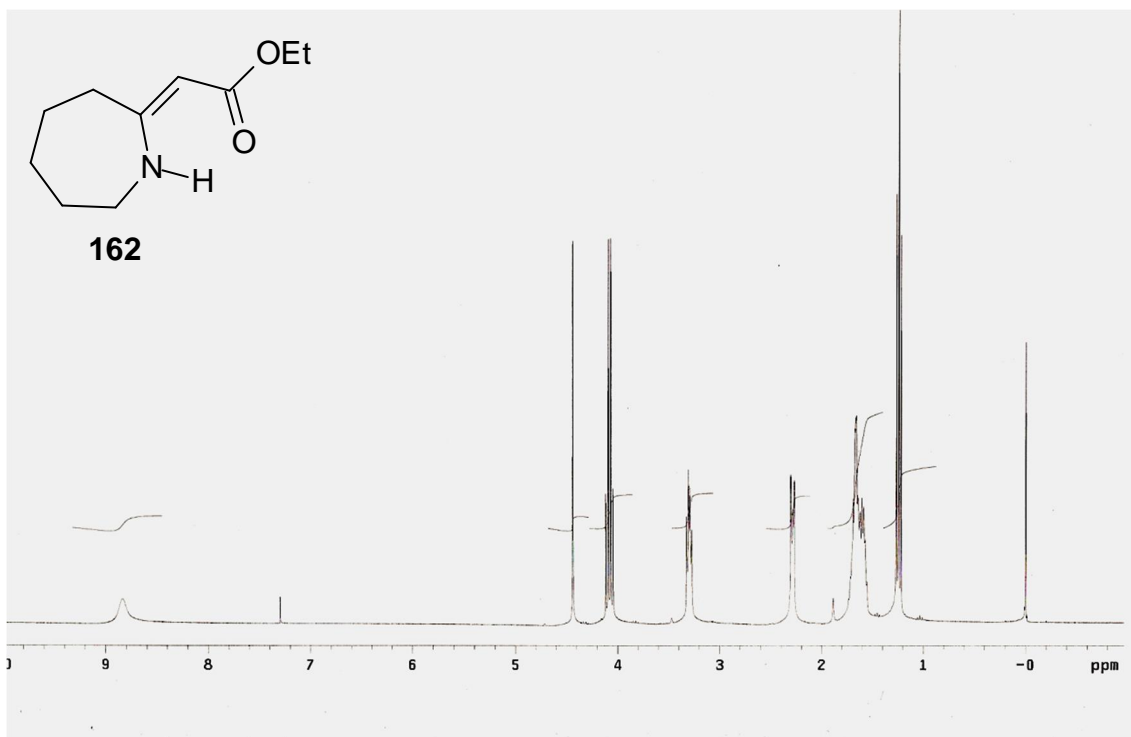
Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **161**



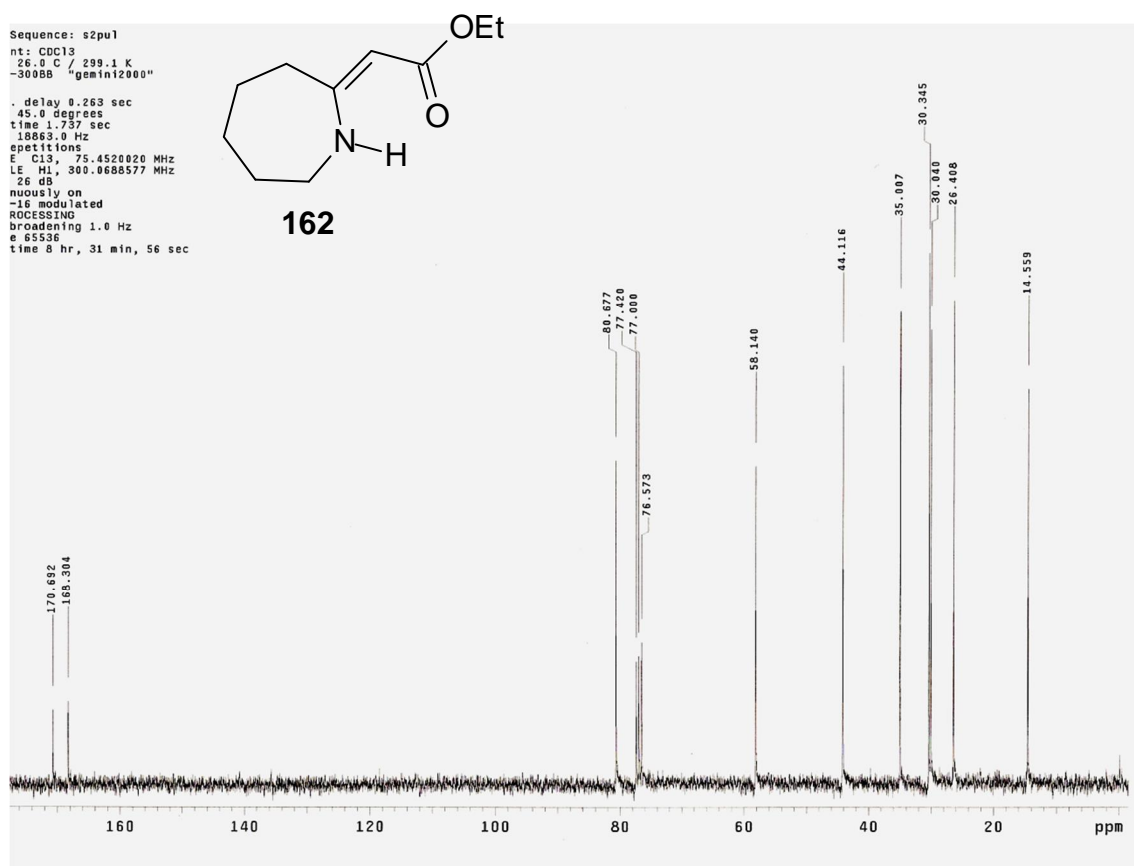
Espectro 5 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **108b**



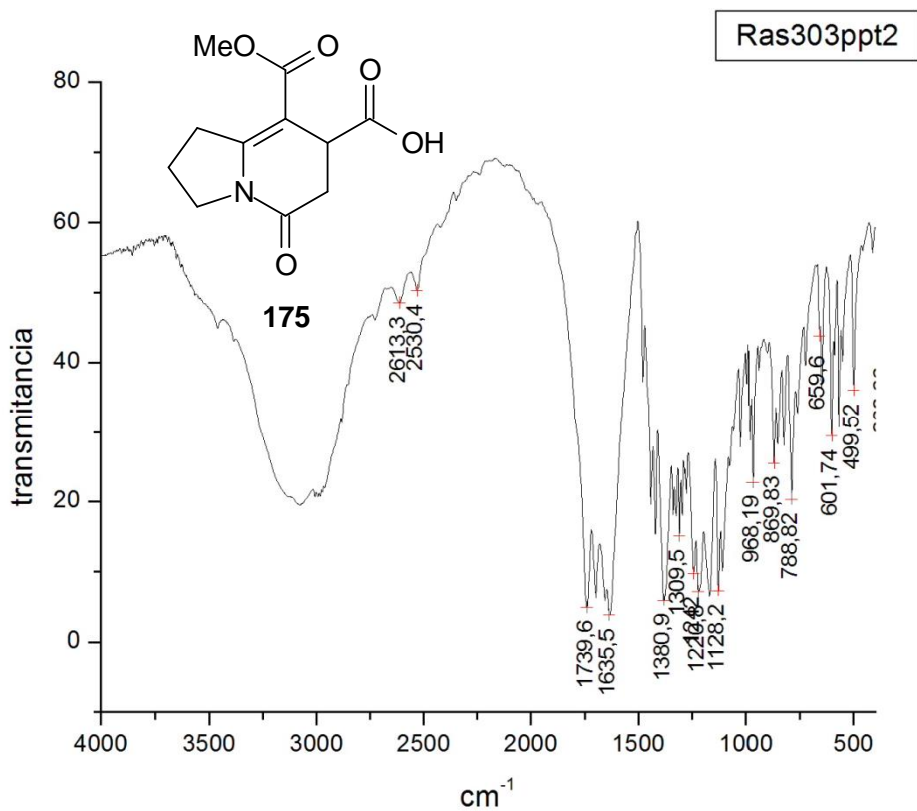
Espectro 6 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **108b**



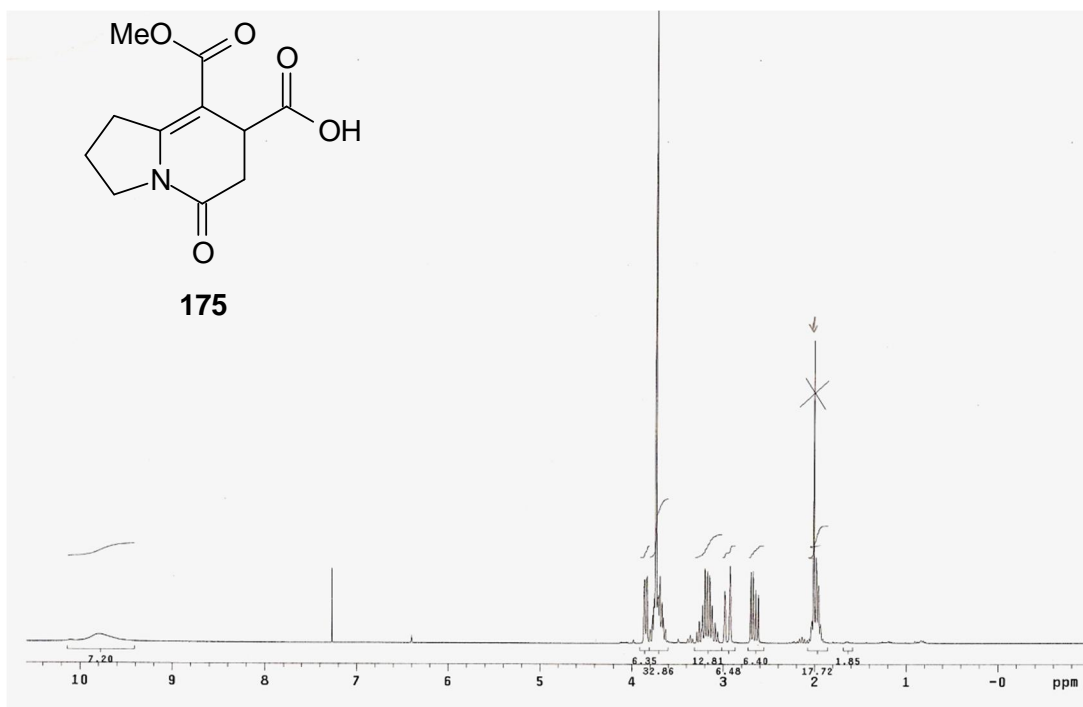
Espectro 7 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **162**



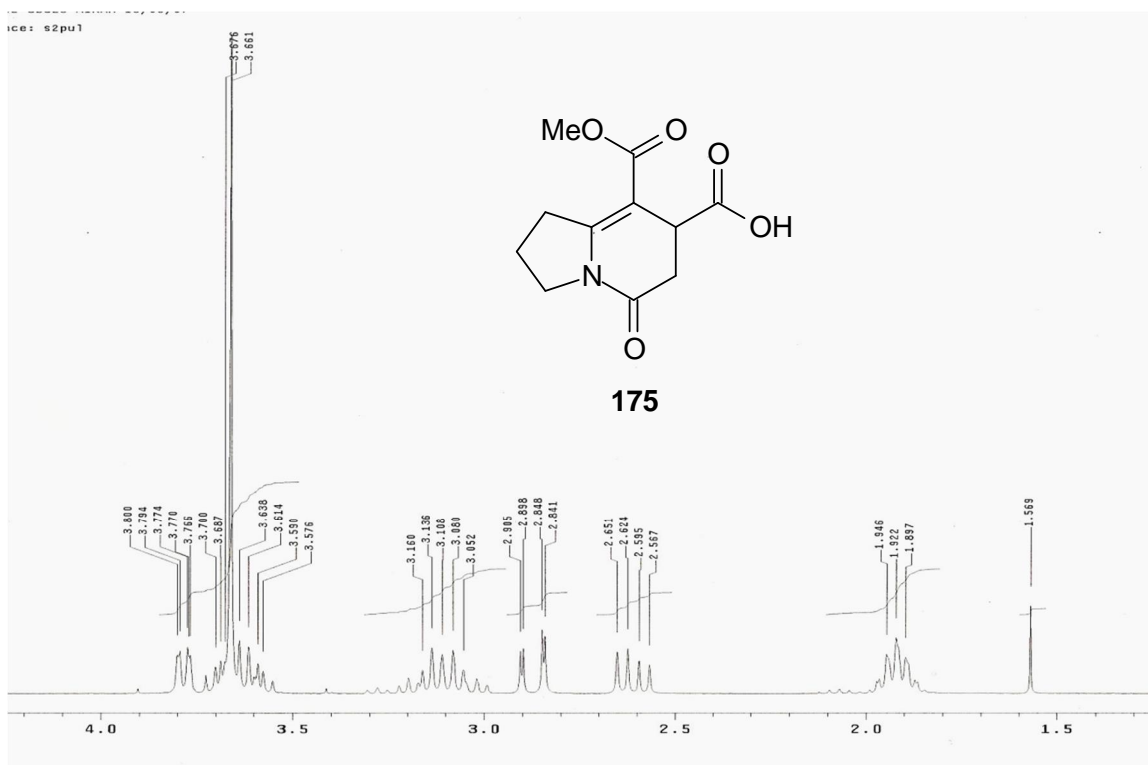
Espectro 8 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **162**



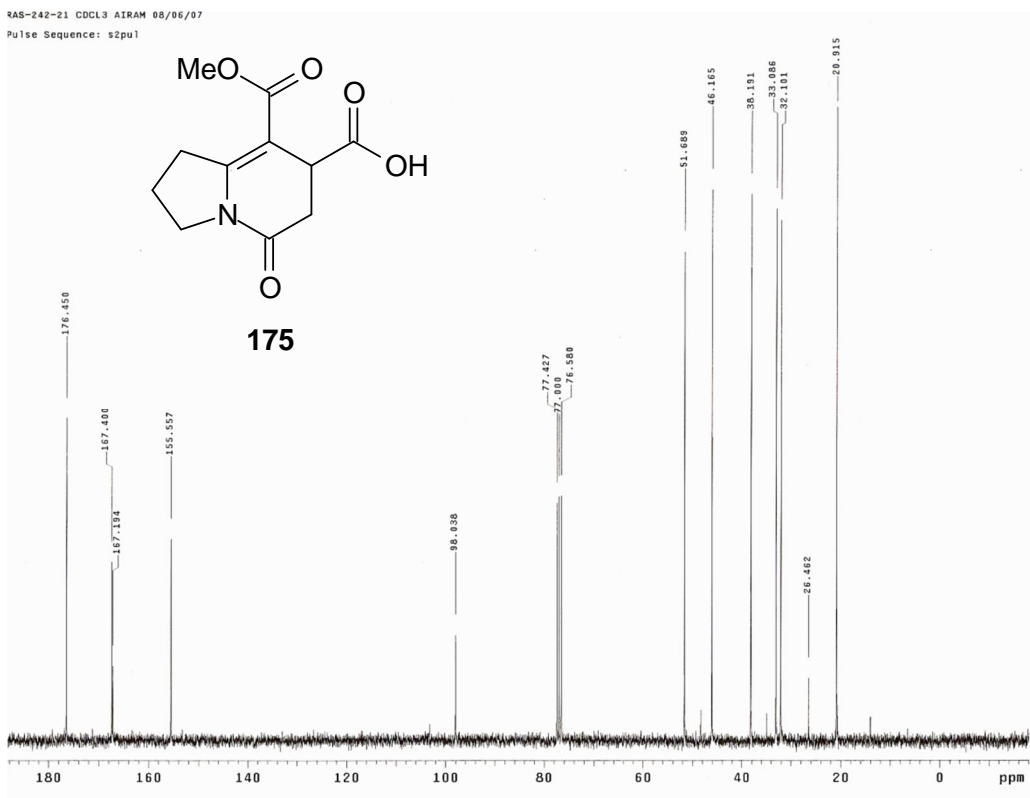
Espectro 9 - Espectro de IV do composto **175**



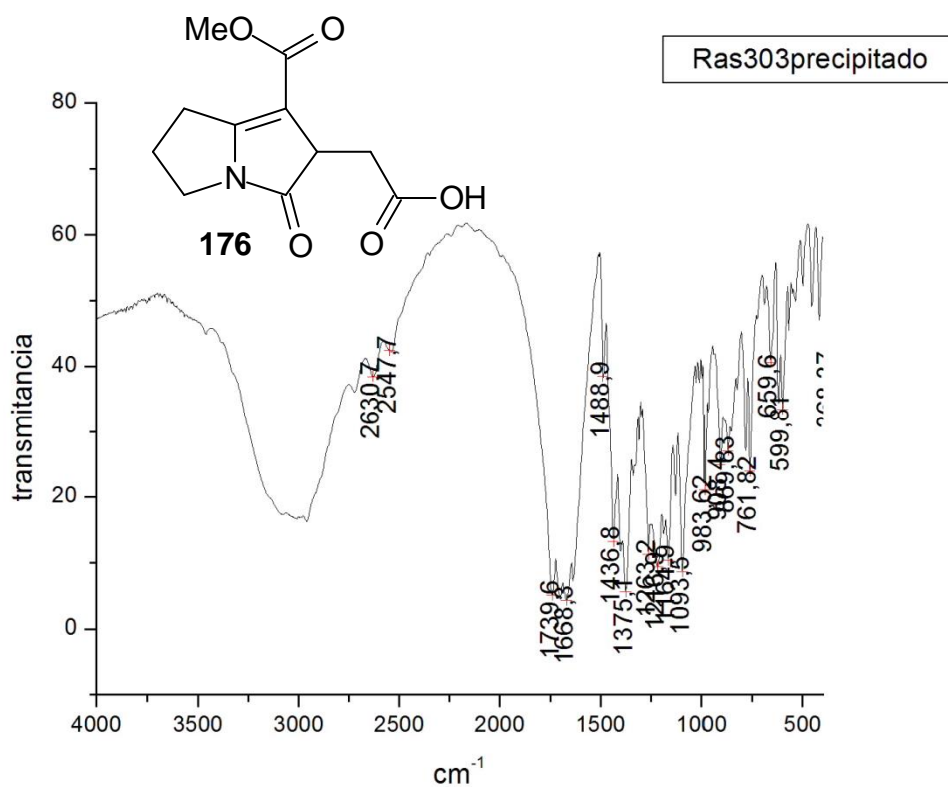
Espectro 10 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **175**



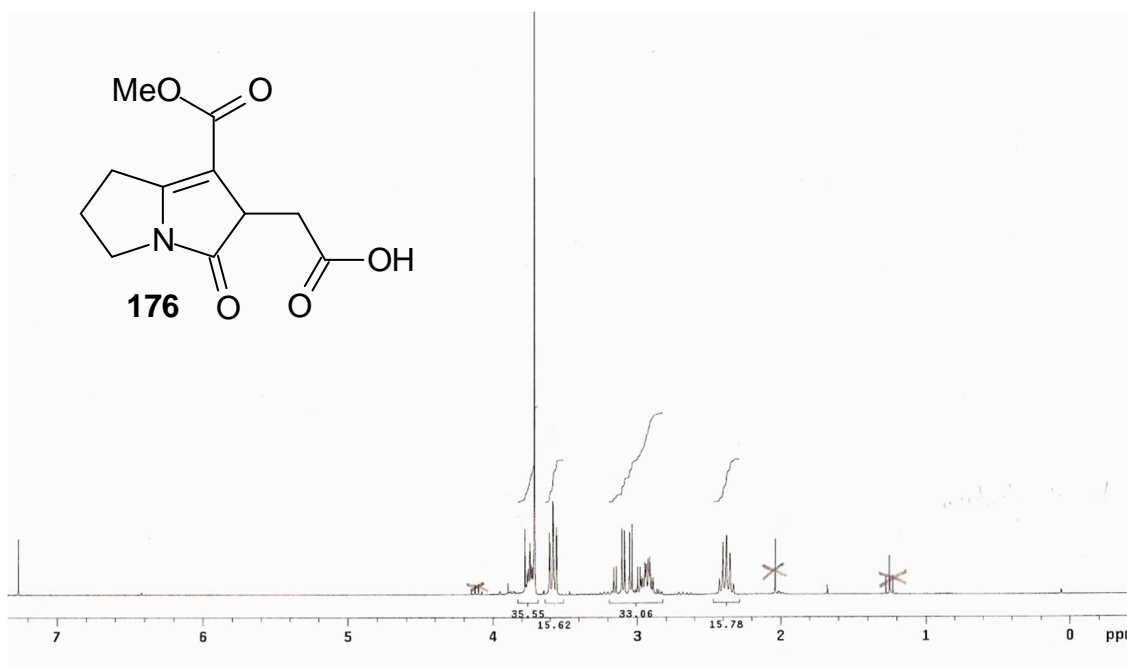
Espectro 10a ó Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **175**



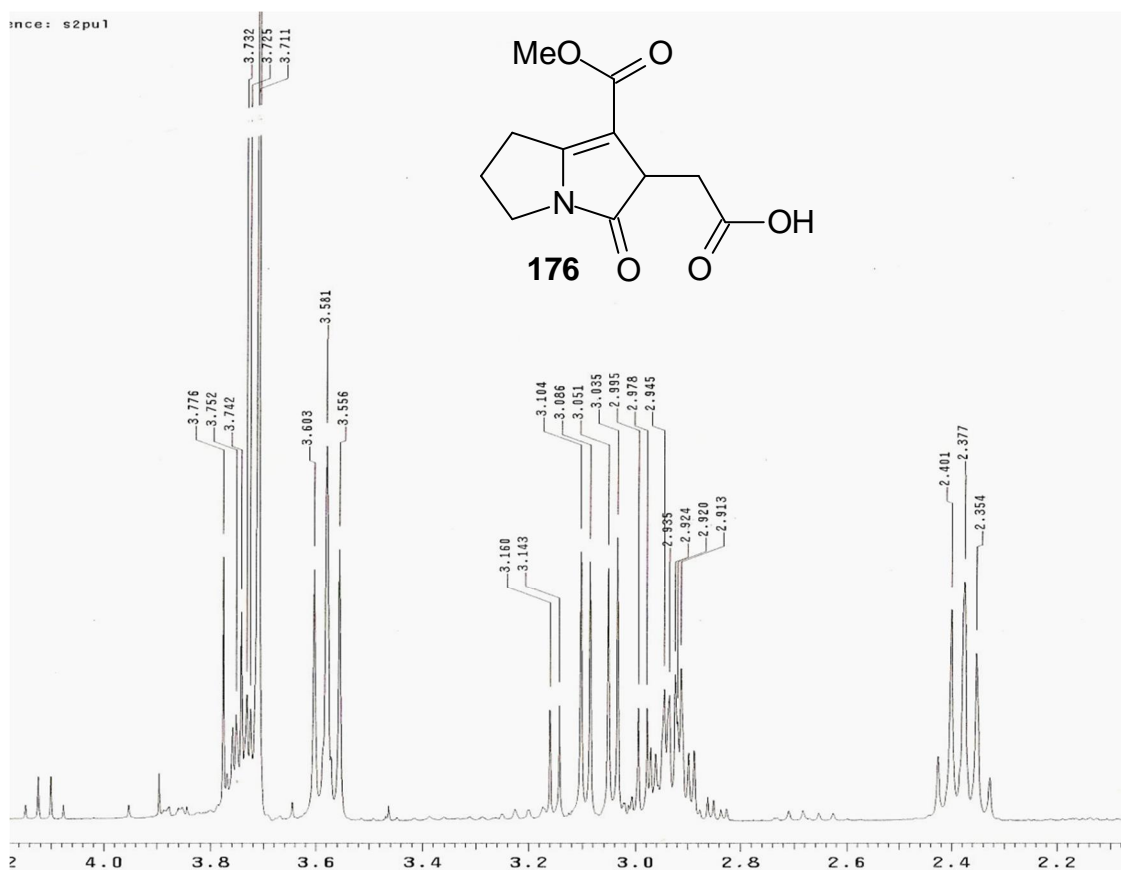
Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **175**



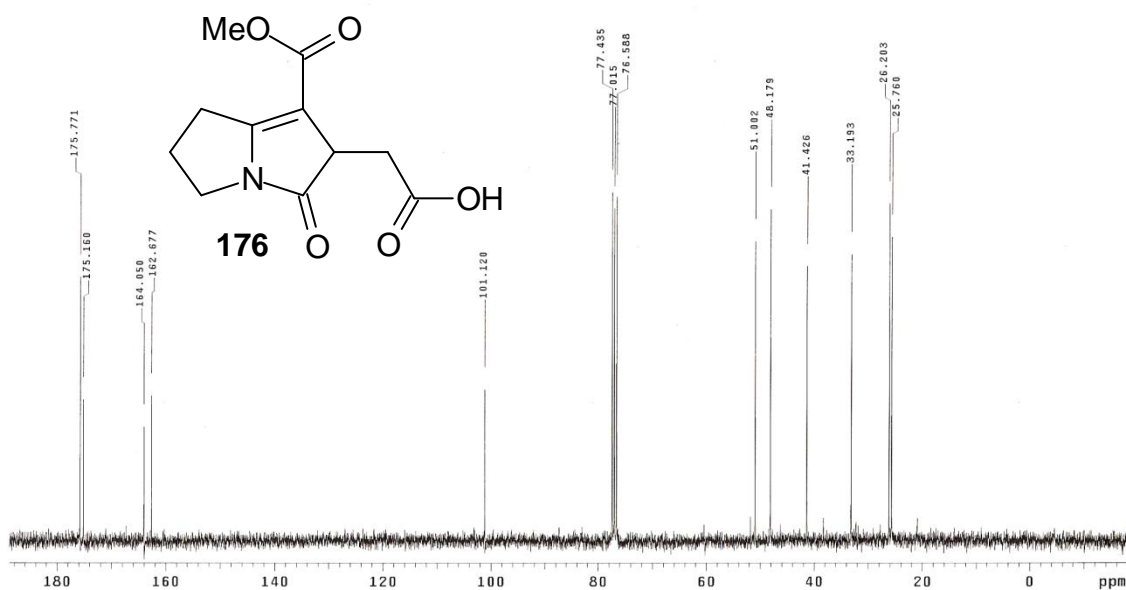
Espectro 12- Espectro de IV do composto **176**



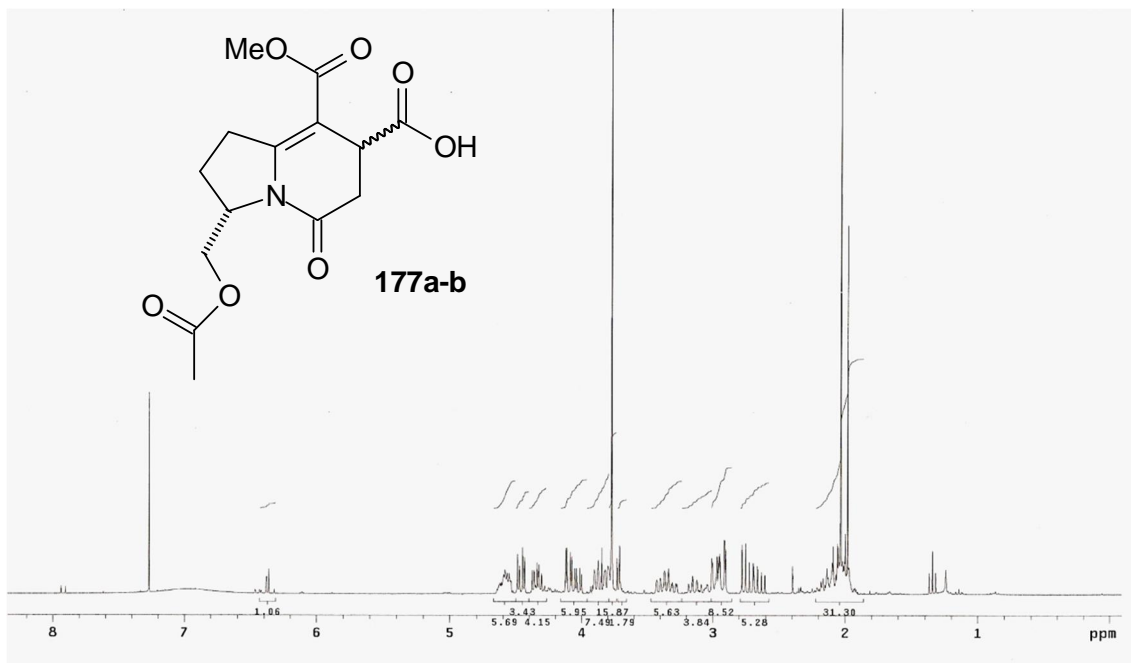
Espectro 13- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) do composto **176**



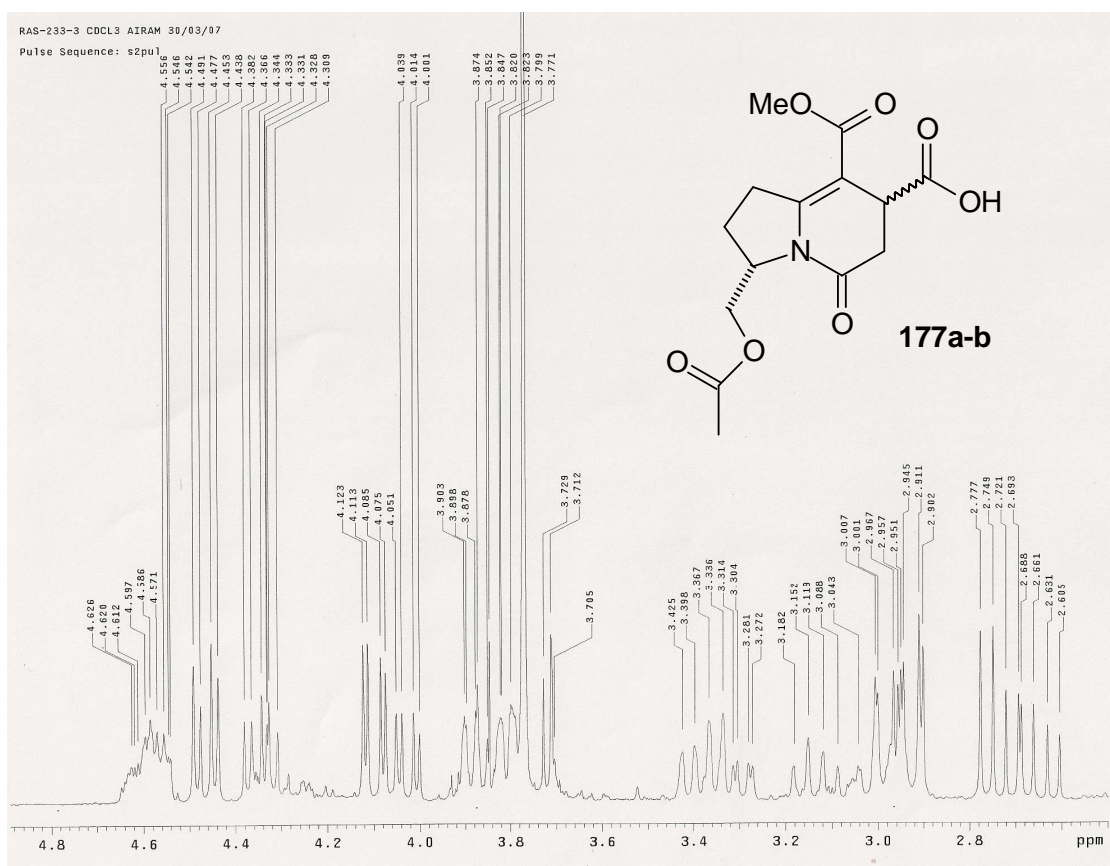
Espectro 13a - Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **176**



Espectro 14- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **176**



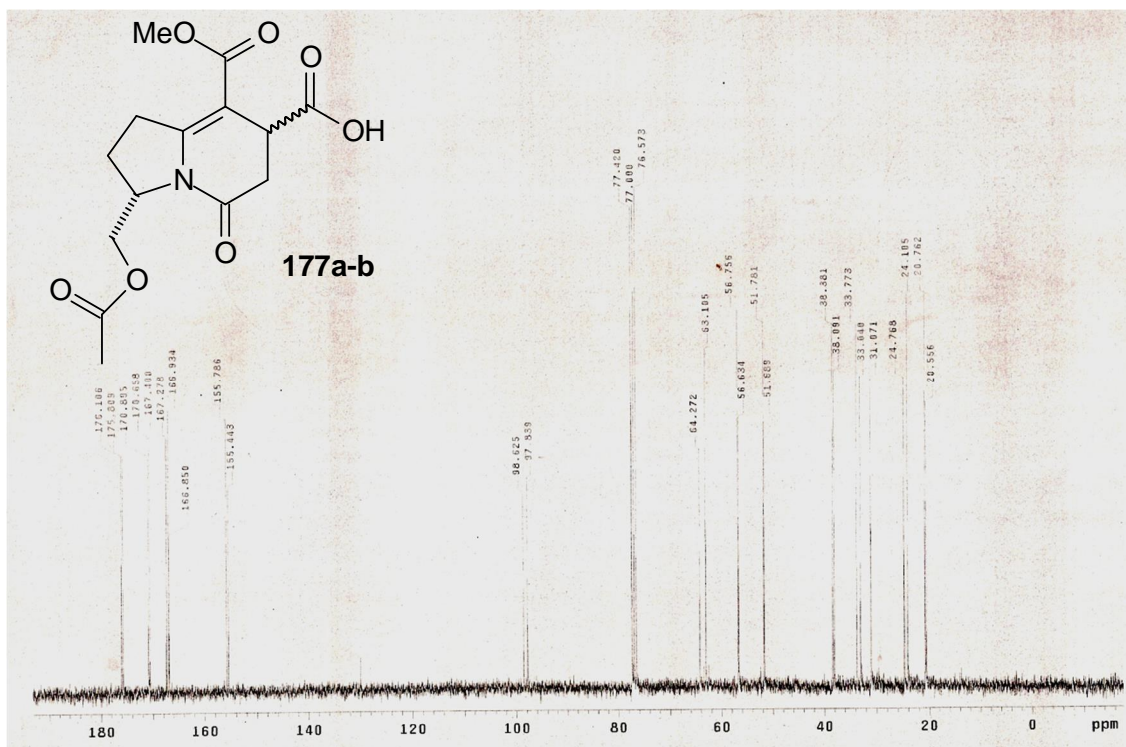
Espectro 15- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura **177 a-b**



Espectro 15a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura **177a-b**

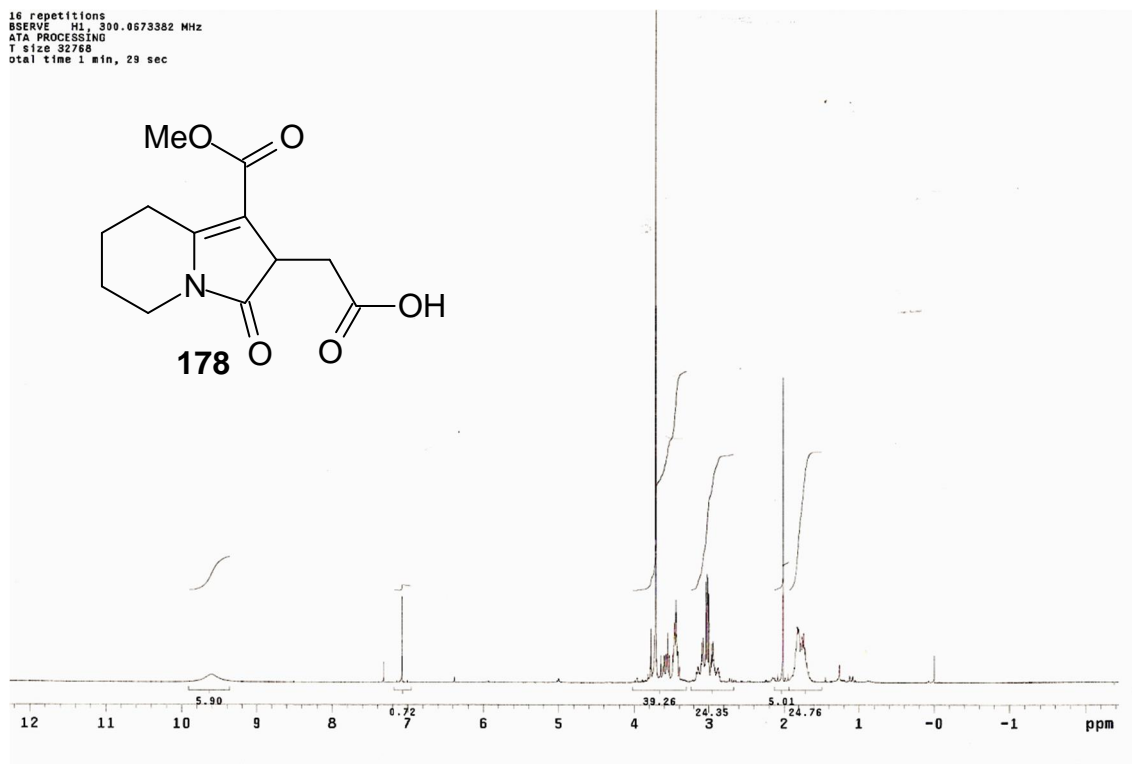
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	1388.085	4.626	8.3	40	1113.932	3.712	37.5
2	1386.162	4.620	8.3	41	1111.734	3.705	9.6
3	1383.964	4.612	9.2	42	1027.675	3.425	11.1
4	1379.294	4.597	15.3	43	1019.709	3.398	12.6
5	1375.998	4.586	19.0	44	1010.369	3.367	18.2
6	1371.603	4.571	16.3	45	1001.029	3.336	19.8
7	1367.208	4.556	15.9	46	994.436	3.314	8.1
8	1364.186	4.546	10.7	47	991.415	3.304	9.1
9	1362.812	4.542	10.2	48	984.547	3.281	8.4
10	1347.704	4.491	30.9	49	981.800	3.272	7.9
11	1343.308	4.477	21.9	50	954.879	3.182	7.8
12	1336.166	4.453	35.9	51	945.814	3.152	14.2
13	1331.771	4.438	28.2	52	935.925	3.119	11.0
14	1314.739	4.382	18.4	53	926.585	3.088	7.8
15	1310.069	4.366	18.4	54	913.124	3.043	7.8
16	1303.477	4.344	24.3	55	902.136	3.007	27.8
17	1300.180	4.333	17.7	56	900.488	3.001	24.2
18	1299.631	4.331	17.8	57	890.324	2.967	29.2
19	1298.532	4.328	22.7	58	887.302	2.957	26.1
20	1293.038	4.309	15.9	59	885.379	2.951	29.4
21	1237.273	4.123	35.4	60	883.731	2.945	31.1
22	1234.252	4.113	35.7	61	873.567	2.911	41.9
23	1225.736	4.085	32.5	62	870.820	2.902	34.7
24	1222.714	4.075	29.0	63	833.186	2.777	38.1
25	1215.572	4.051	19.9	64	824.945	2.749	39.1
26	1212.001	4.039	19.9	65	816.429	2.721	24.7
27	1204.309	4.014	20.0	66	808.188	2.693	23.9
28	1200.463	4.001	15.4	67	806.540	2.688	21.6
29	1171.070	3.903	19.3	68	798.573	2.661	21.6
30	1169.696	3.898	17.2	69	789.508	2.631	16.9
31	1163.653	3.878	20.4	70	781.542	2.605	14.7
32	1162.279	3.874	26.3				
33	1155.687	3.852	14.2				
34	1154.313	3.847	36.0				
35	1146.347	3.820	18.9				
36	1147.171	3.823	19.0				
37	1140.029	3.799	21.9				
38	1131.513	3.771	571.7				
39	1118.877	3.729	27.7				

Figura 40 ó Lista dos sinais do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) da mistura **177a-b**

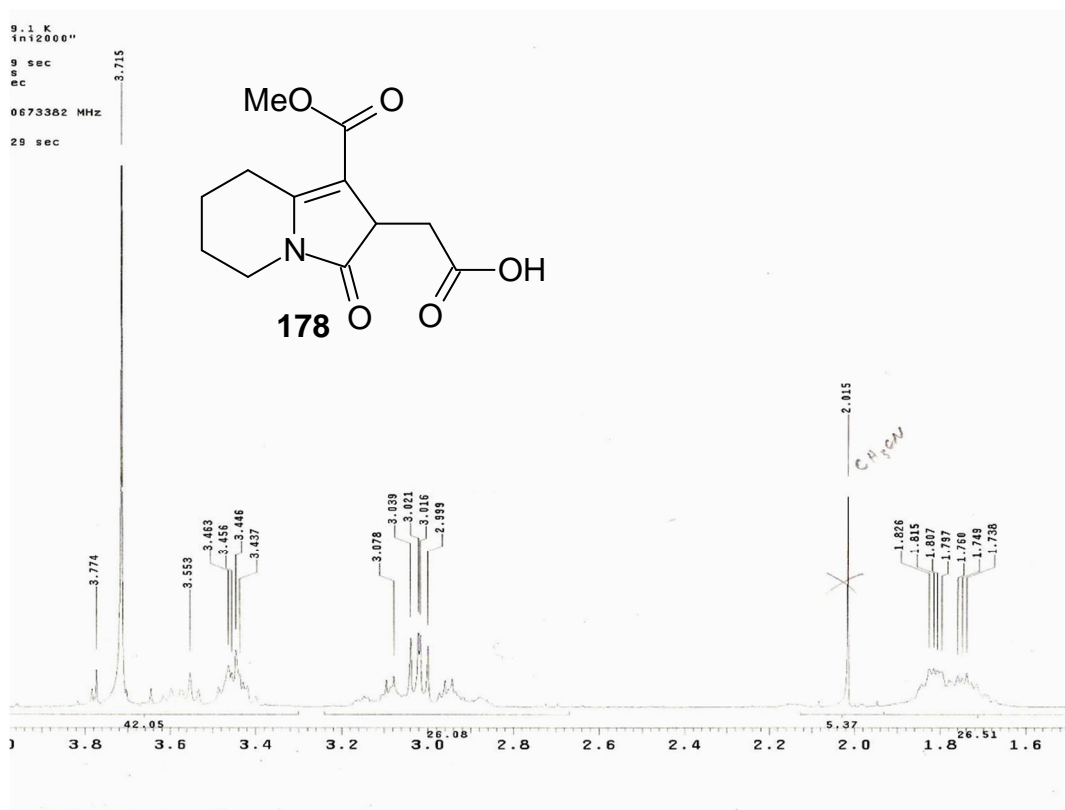


Espectro 16- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) da mistura **177 a-b**

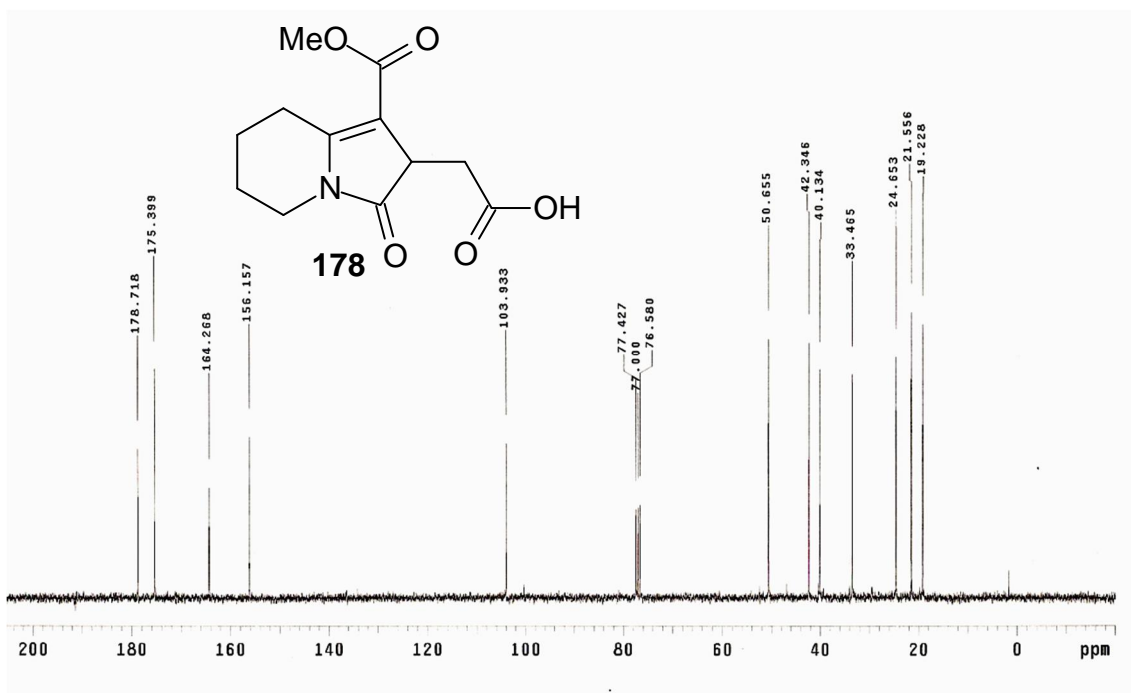
16 repetitions
 BSERVER H1: 300.0673382 MHz
 ATA PROCESSING
 T size 32768
 total time 1 min, 29 sec



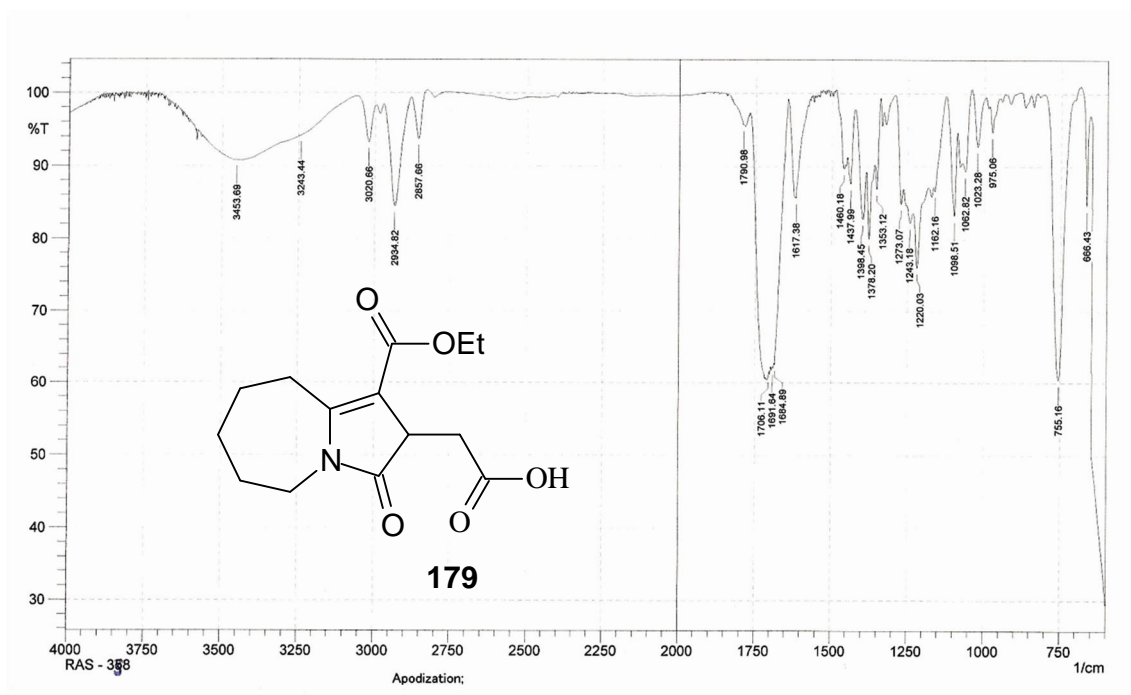
Espectro 17- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **178**



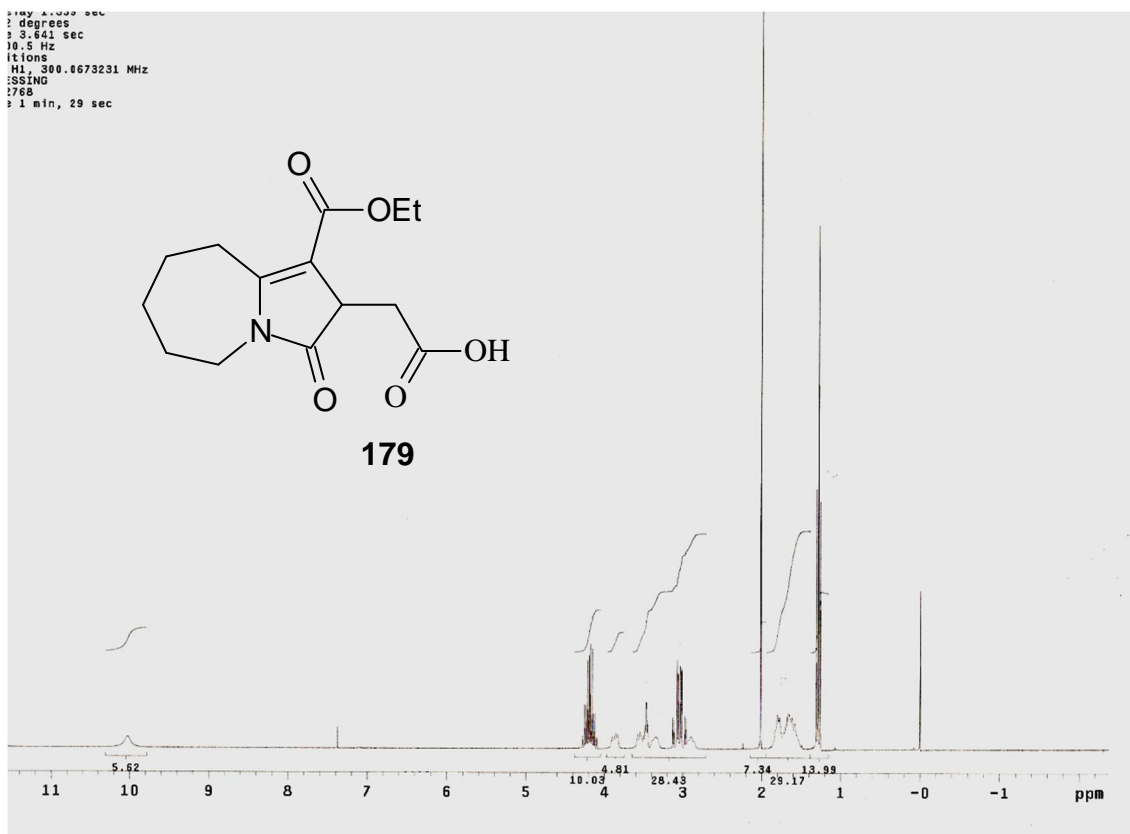
Espectro 17a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **178**



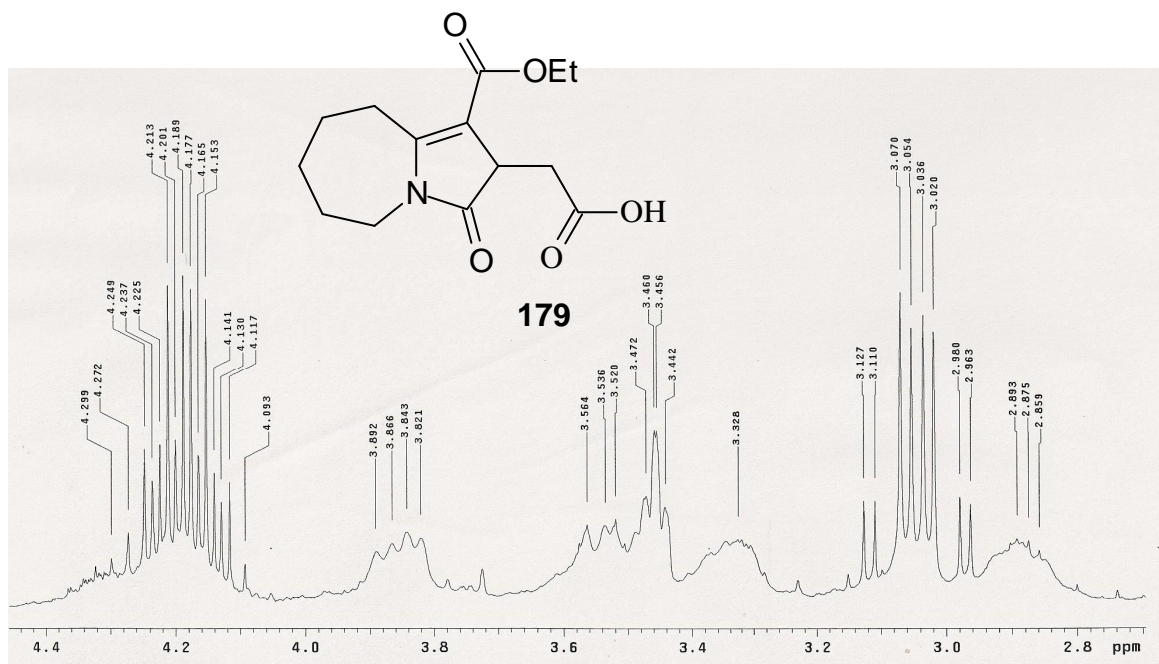
Espectro 18- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **178**



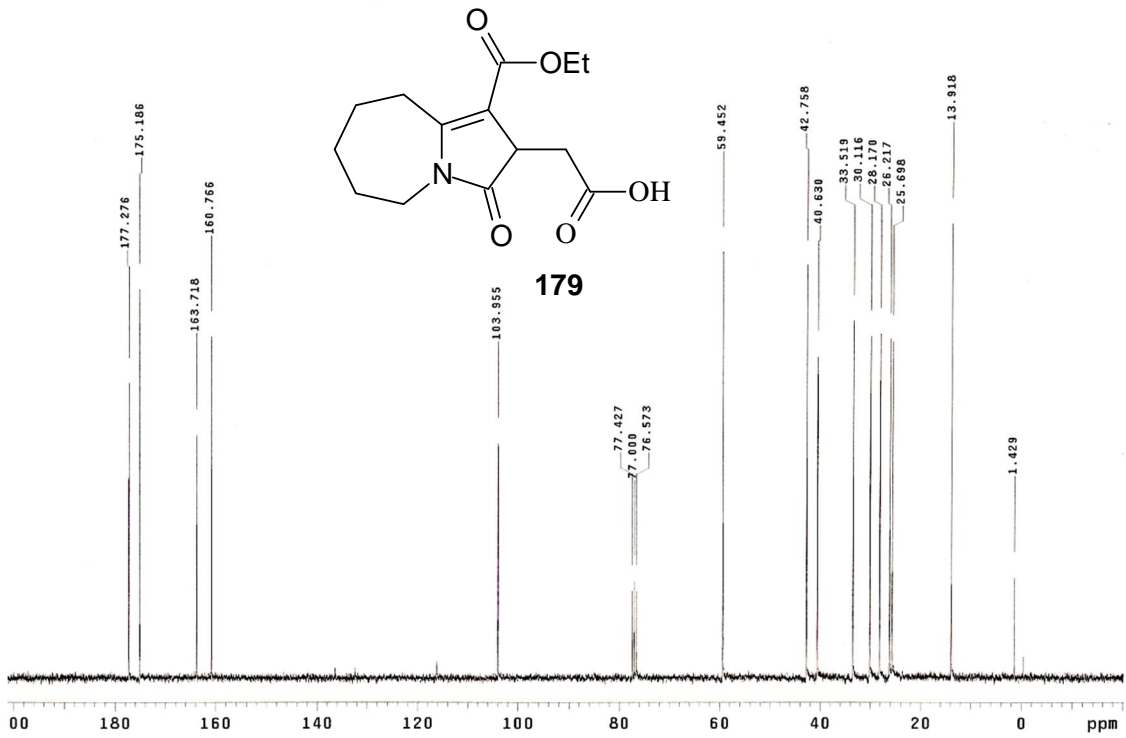
Espectro 19- Espectro de IV do composto **179**



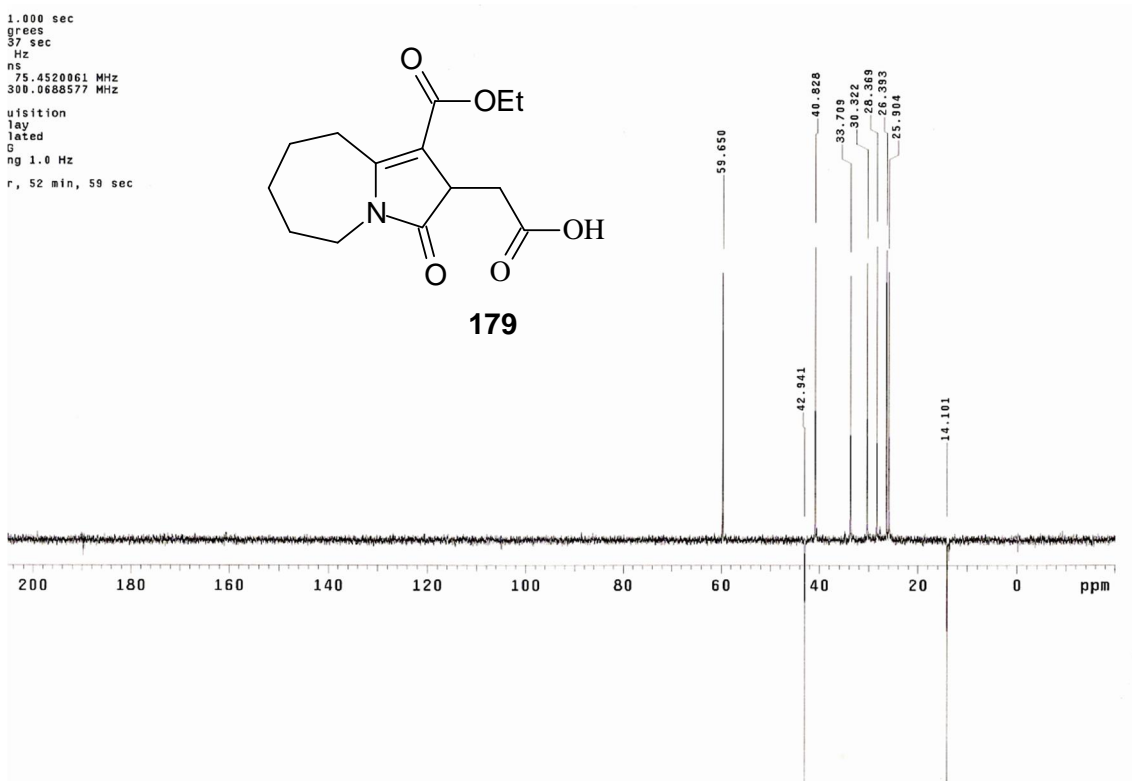
Espectro 20- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **179**



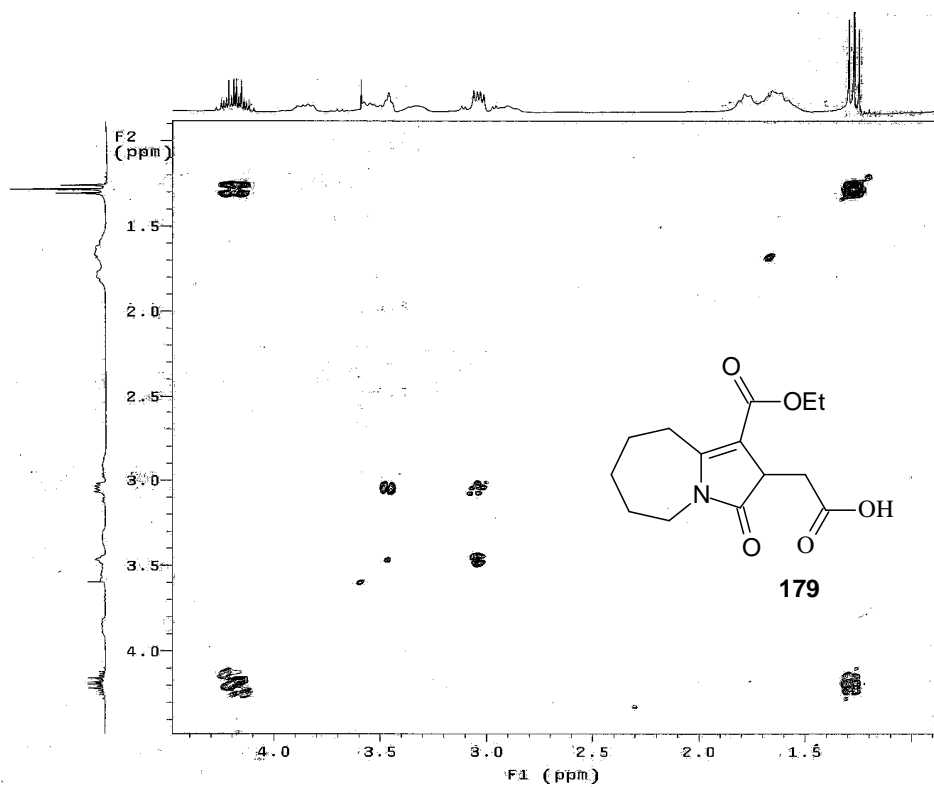
Espectro 20a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **179**



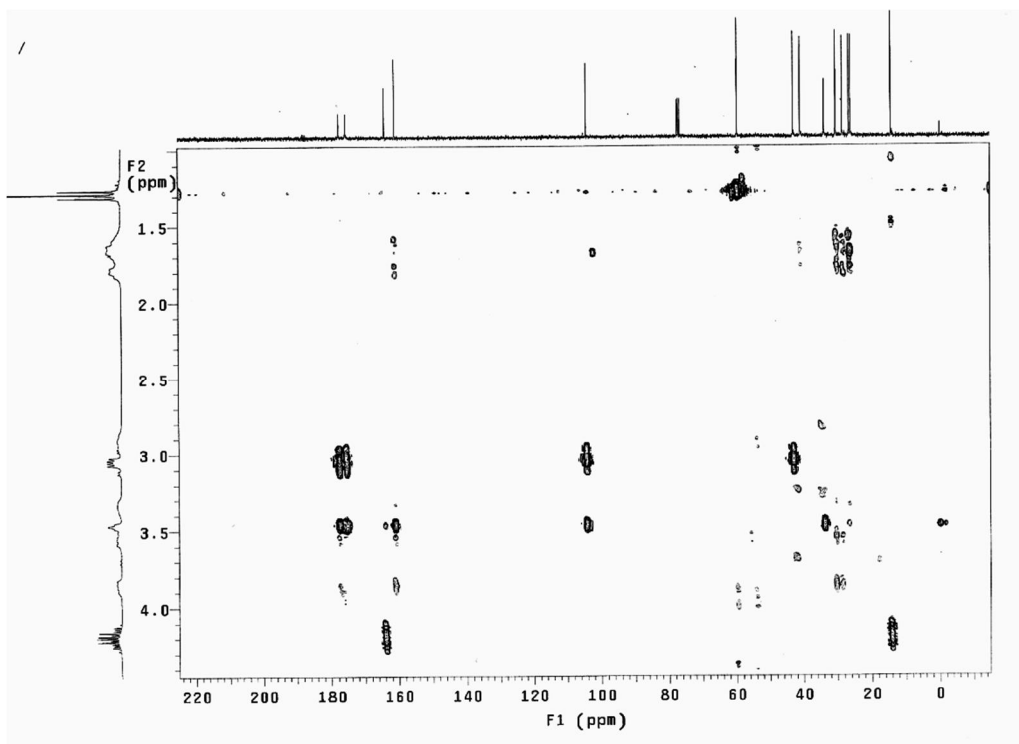
Espectro 21- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **179**



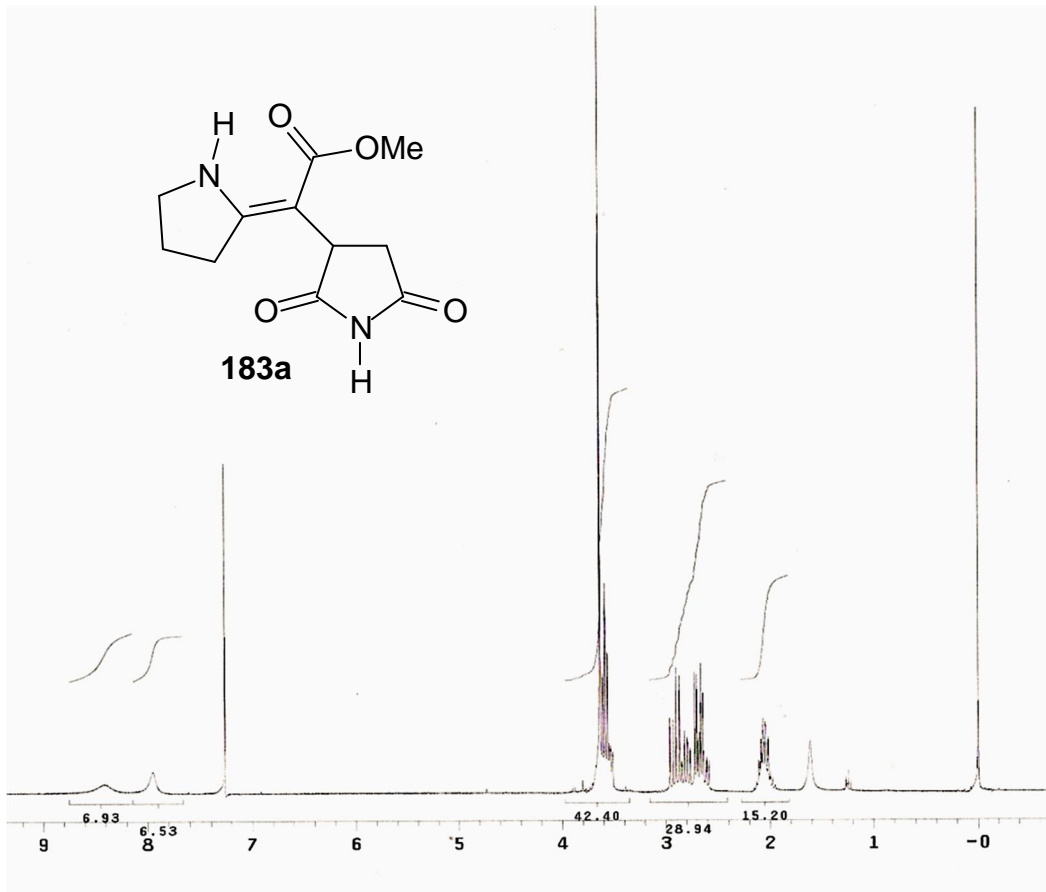
Espectro 22- Espectro de DEPT 135 (CDCl_3) do composto **179**



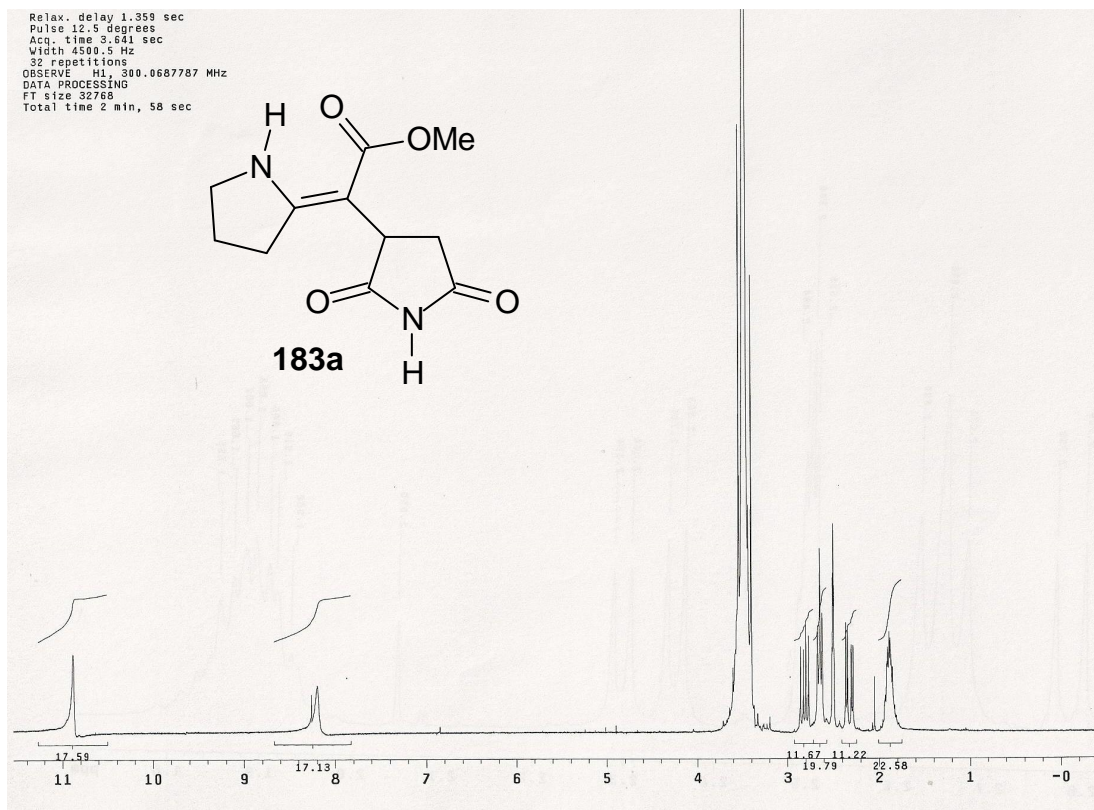
Espectro 23- Espectro de COSY (CDCl₃) do composto **179**



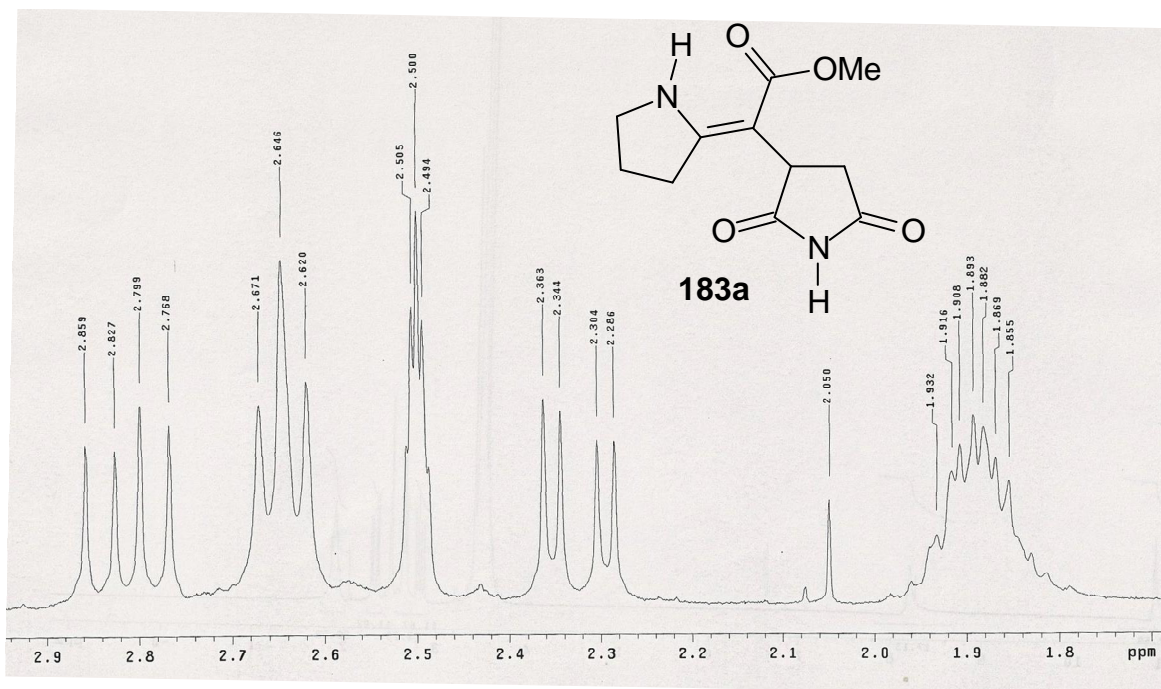
Espectro 24- Espectro de HMBC (CDCl₃) do composto **179**



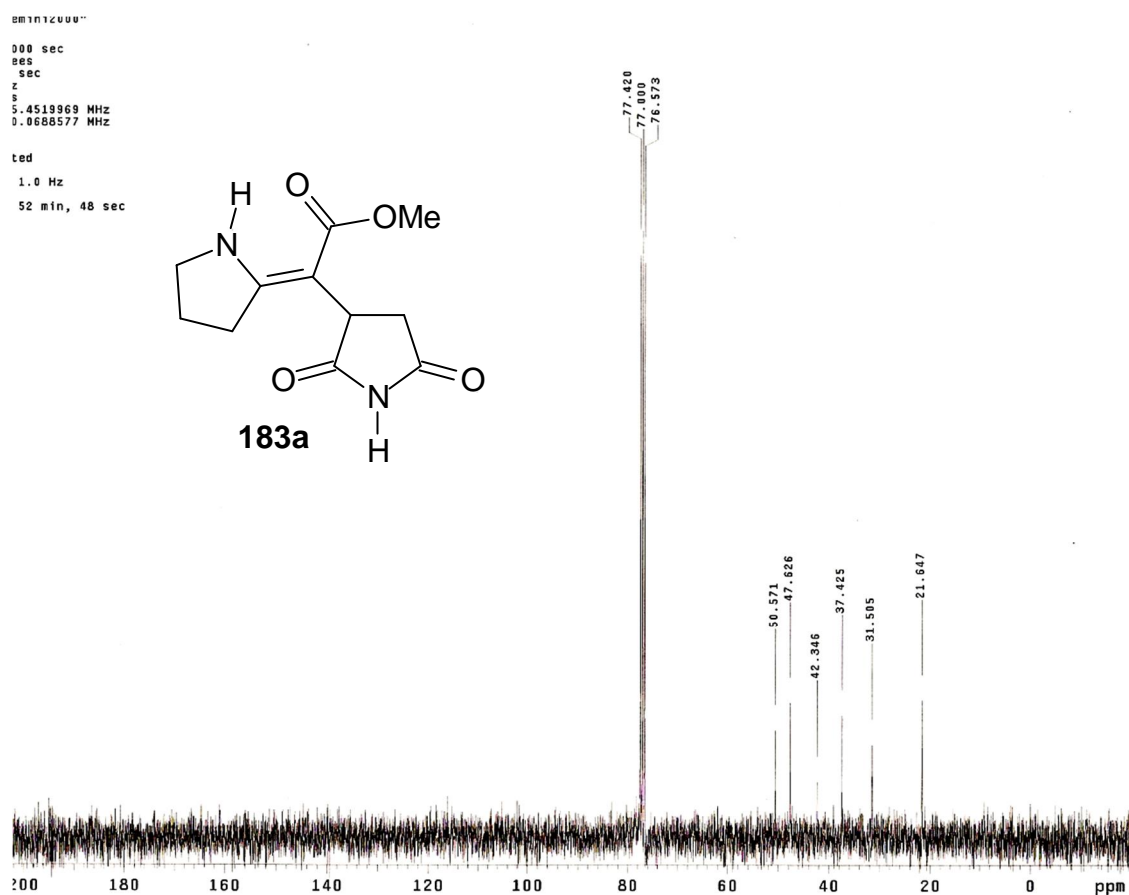
Espectro 25- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **183a**



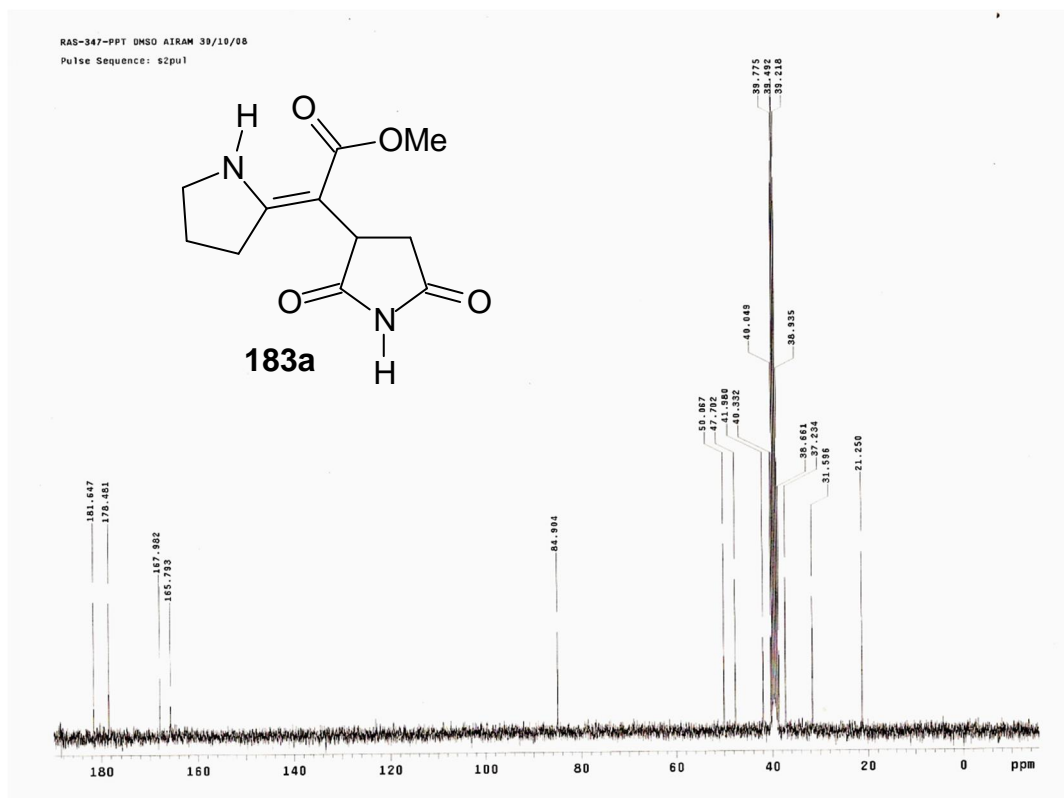
Espectro 26- Espectro de RMN ^1H (DMSO_d_6) do composto **183a**



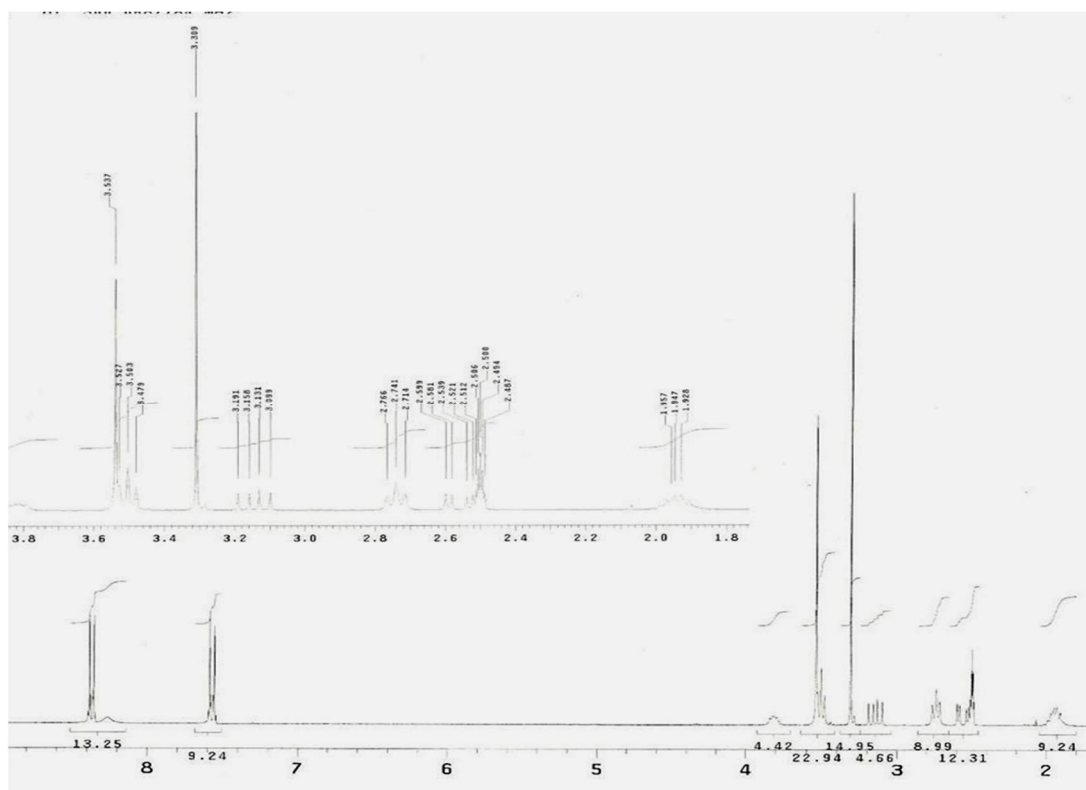
Espectro 26a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (DMSO_d_6) do composto **183a**



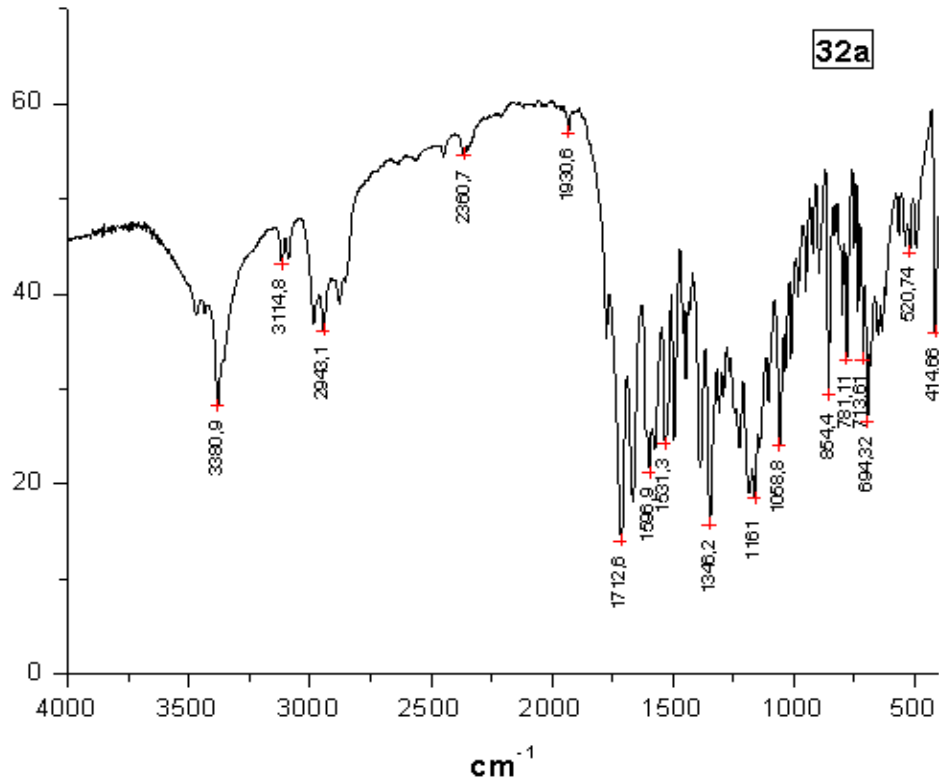
Espectro 27- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **183a**



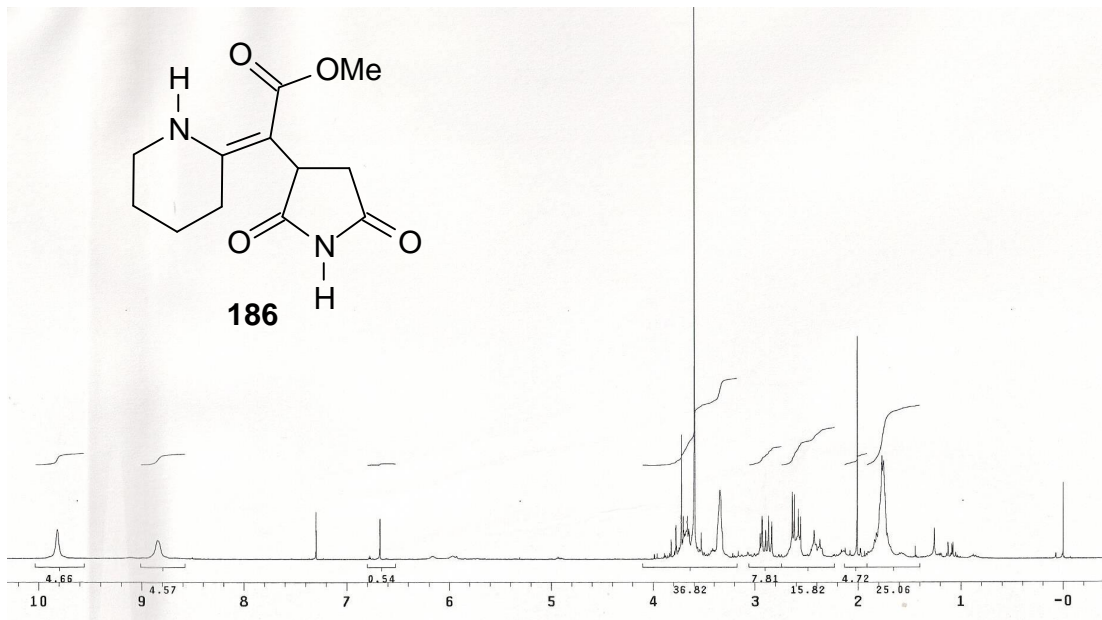
Espectro 28- Espectro de RMN ^{13}C (DMSO_d_6) do composto **183a**



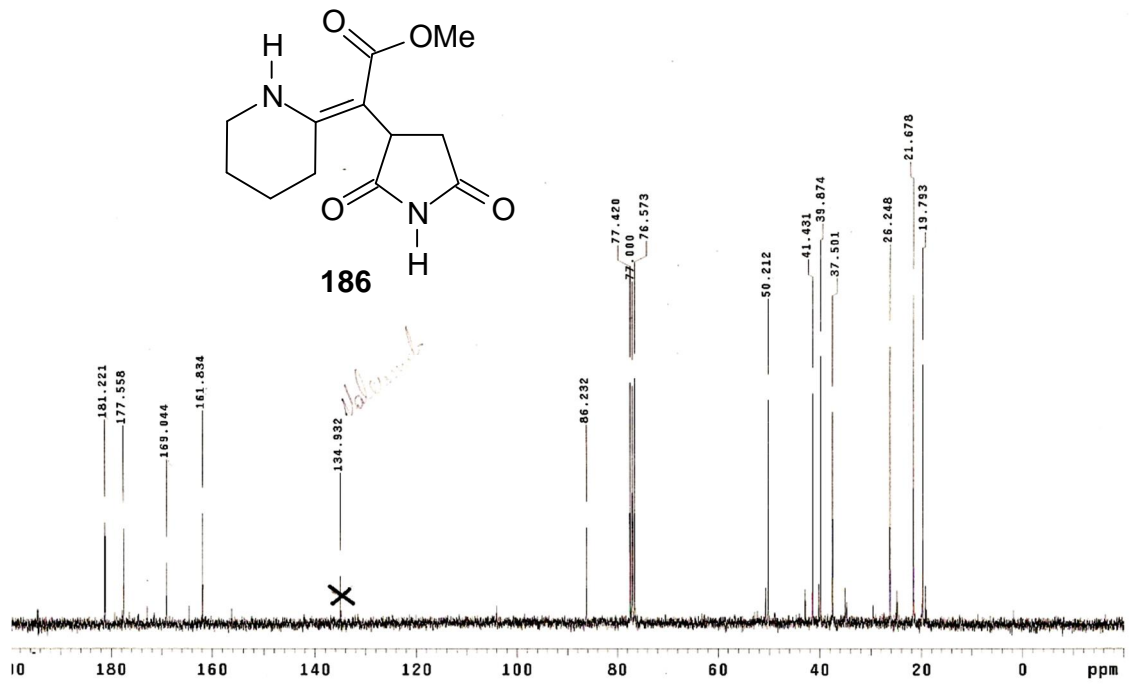
Espectro 29- Espectro de RMN ^1H (DMSO_d_6) do composto **183b**



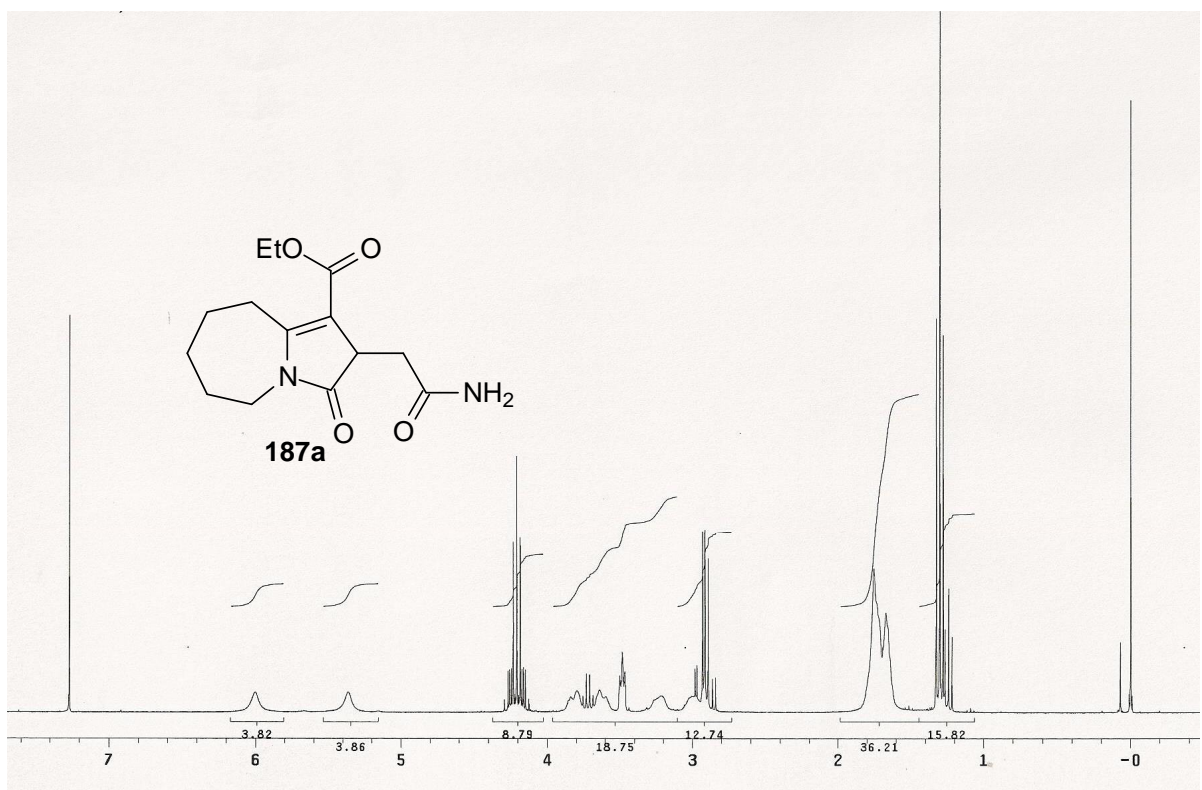
Espectro 30- Espectro de IV do composto **183b**



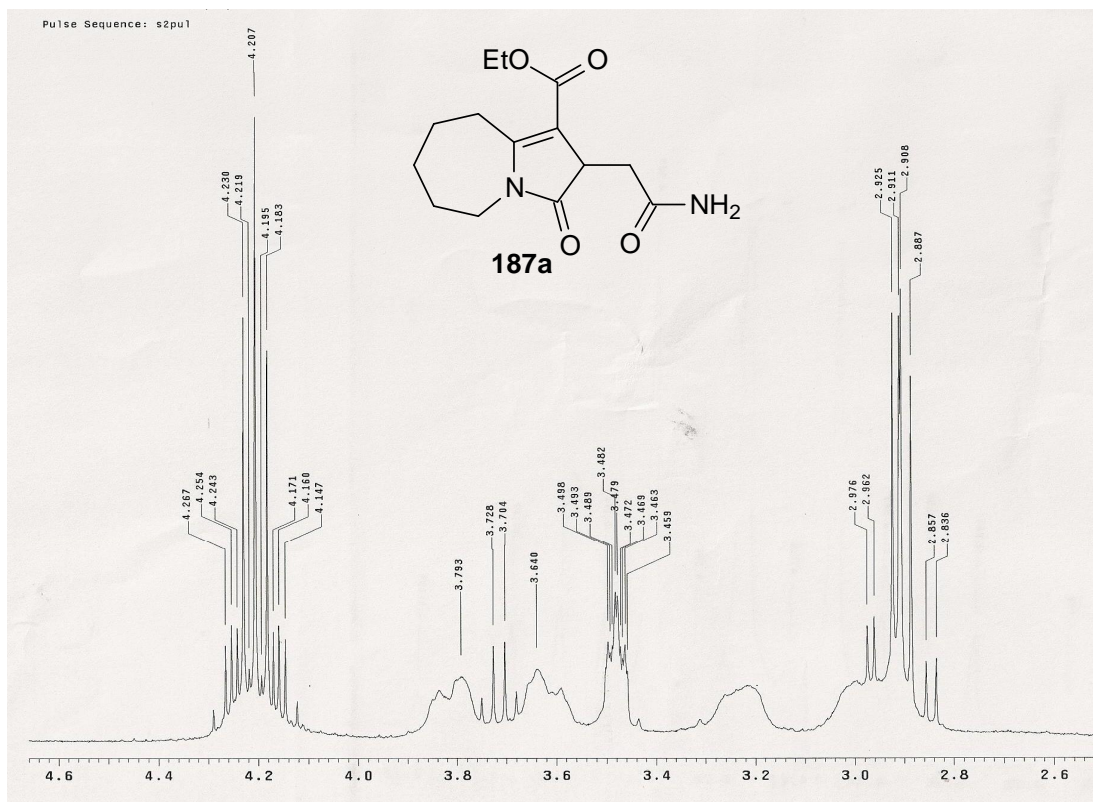
Espectro 31- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) da mistura contendo **186**



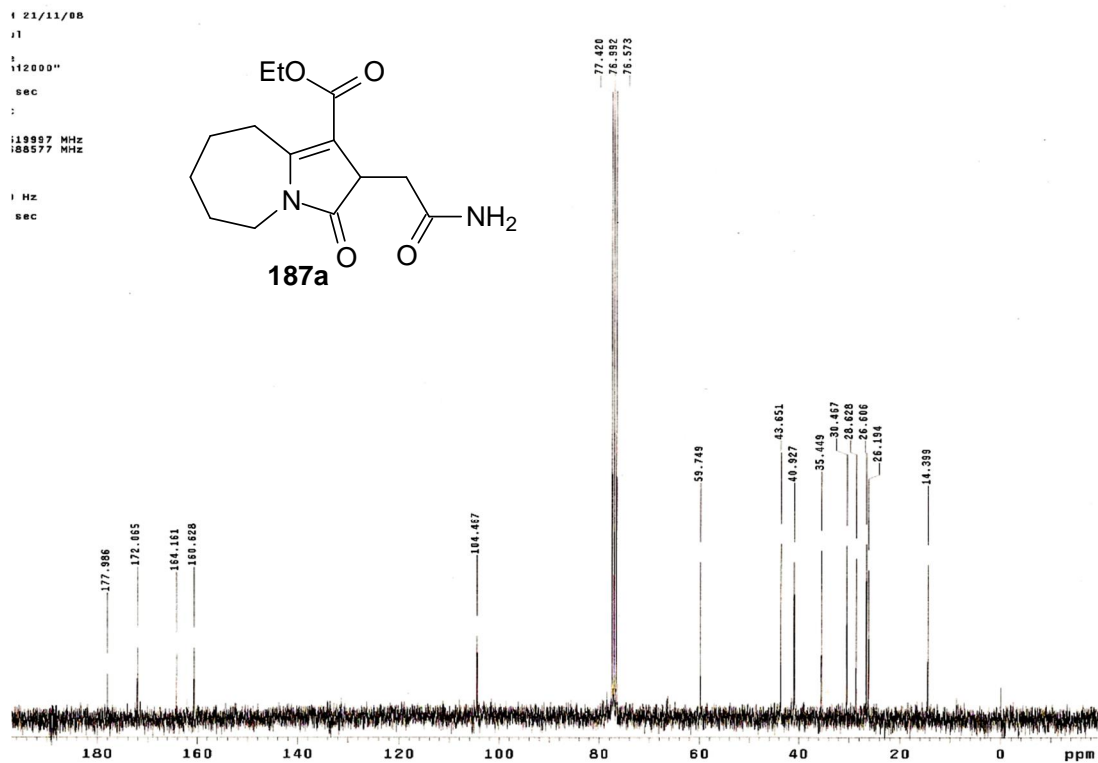
Espectro 32 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) da mistura contendo **186**



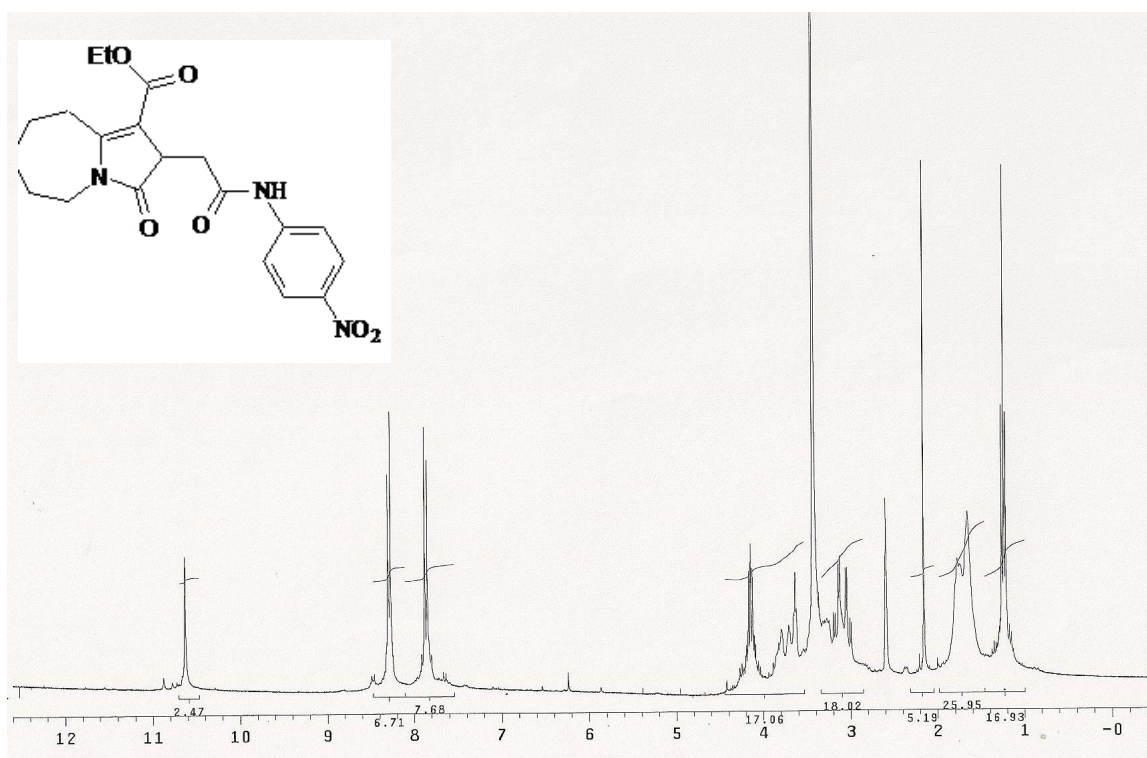
Espectro 33- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **187a**



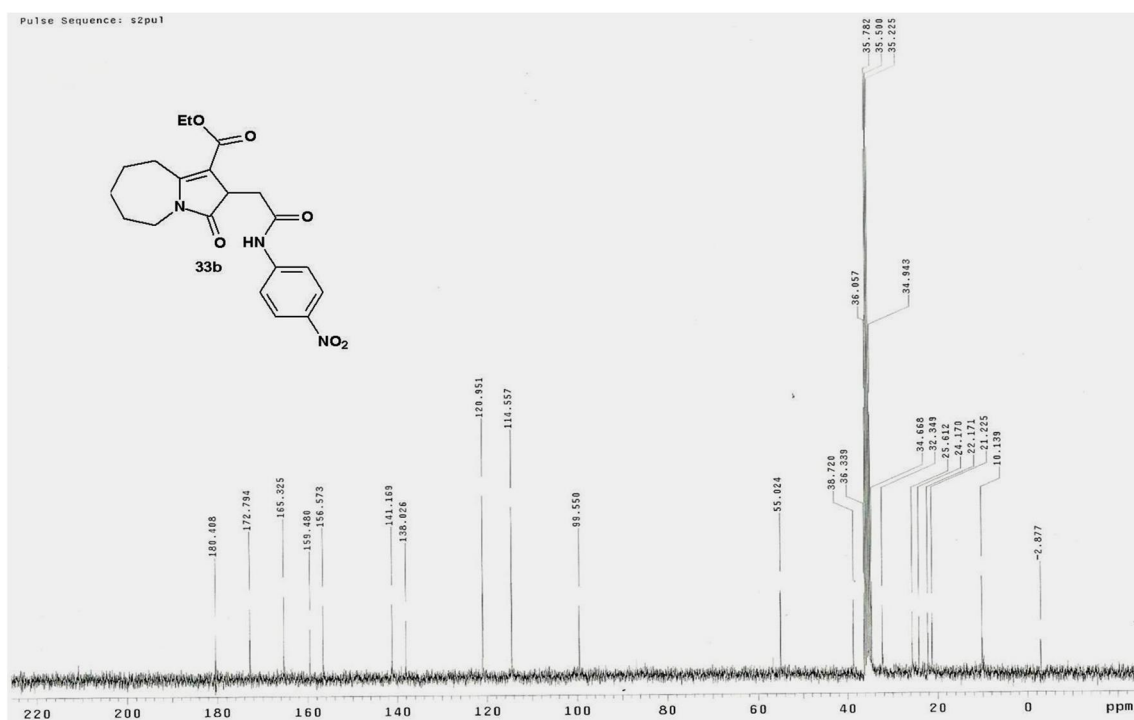
Espectro 33a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **187a**



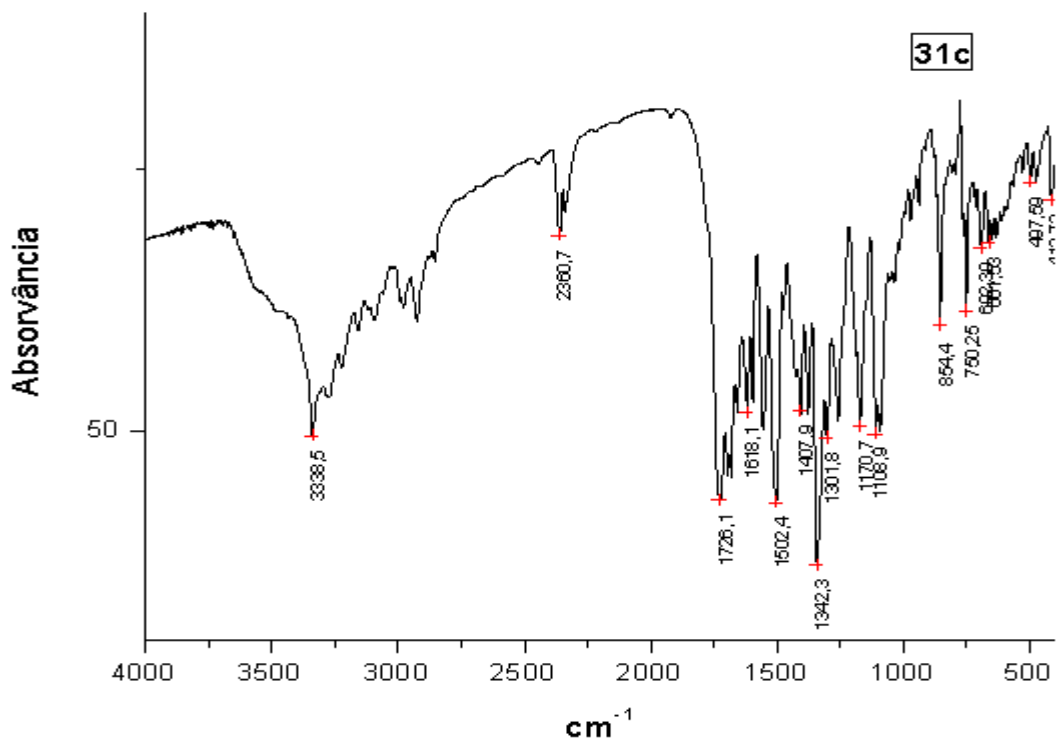
Espectro 34- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **187a**



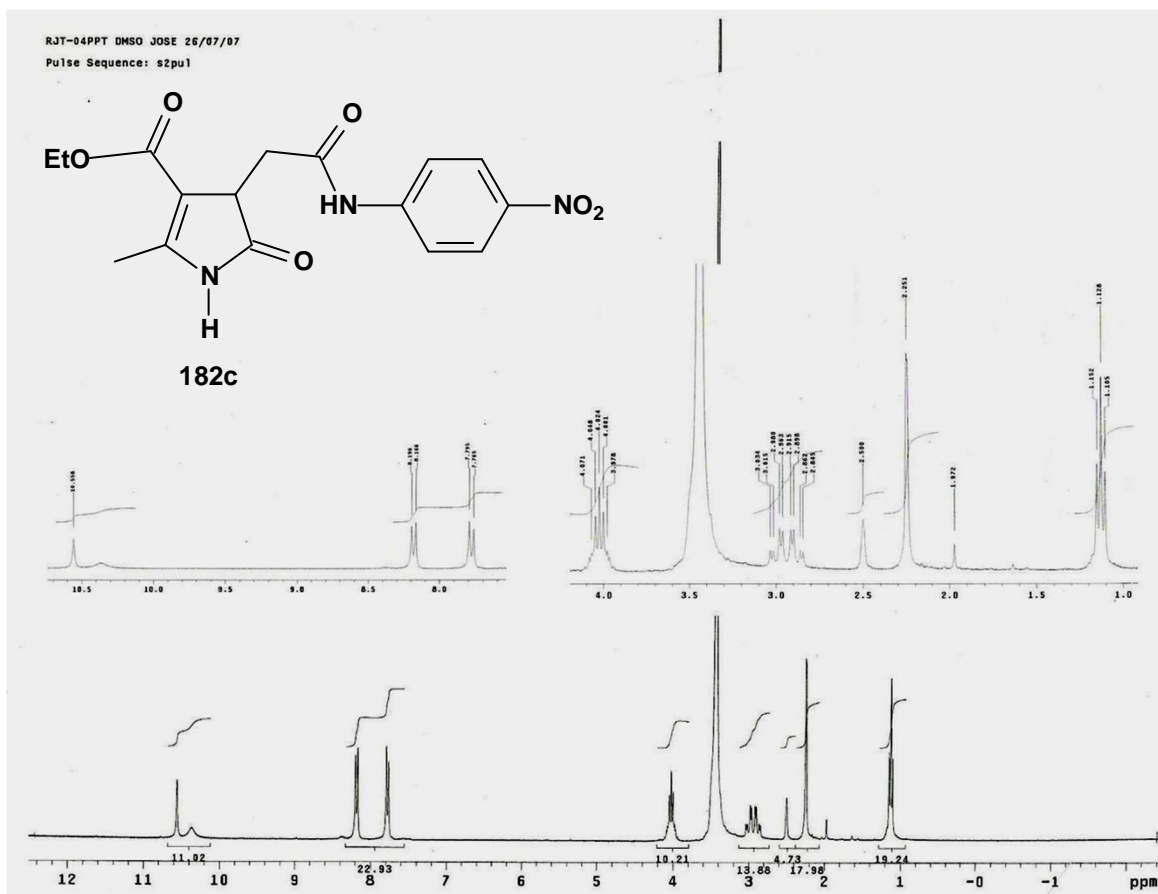
Espectro 35- Espectro de RMN ¹H (DMSO₆) do composto **187b**



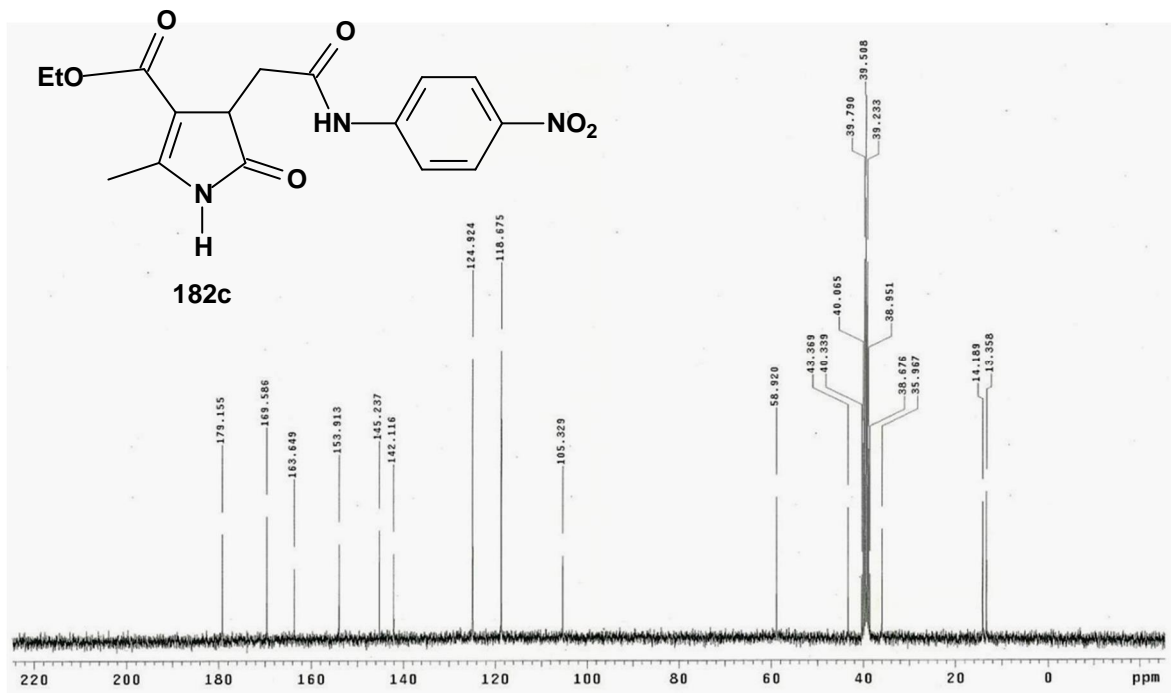
Espectro 36- Espectro de RMN ¹³C (DMSO₆) do composto **187b**



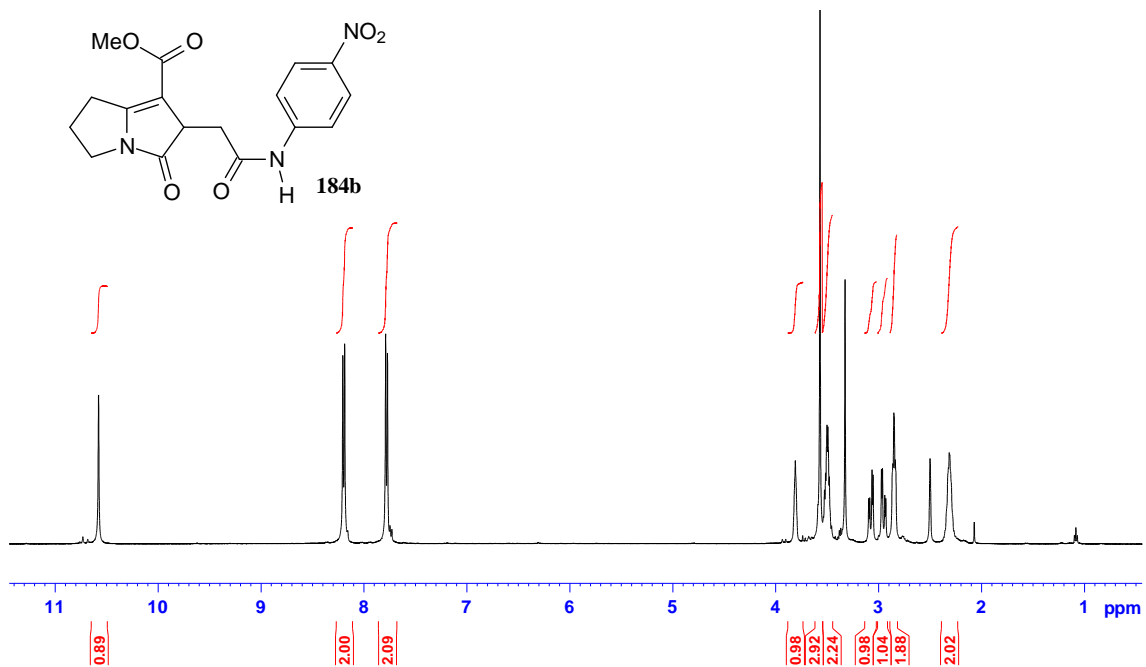
Espectro 37- Espectro de IV do composto **182c**



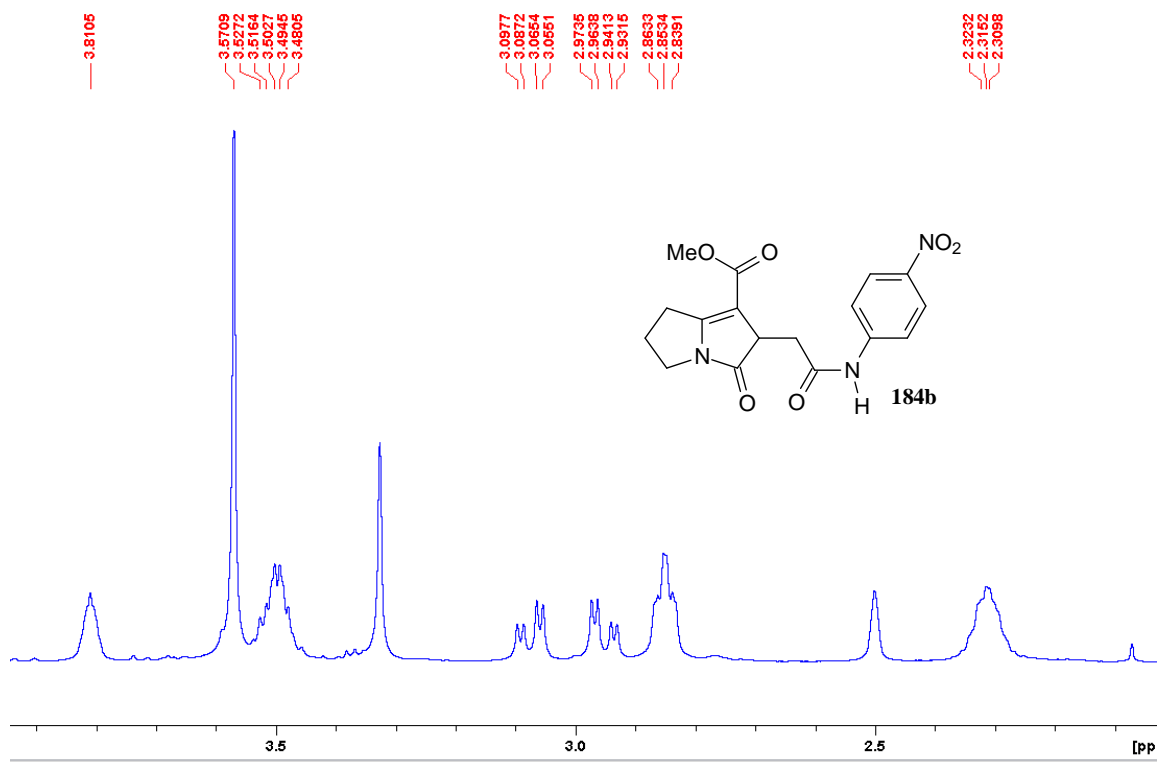
Espectro 38- Espectro de RMN ¹H (DMSO₆) do composto **182c**



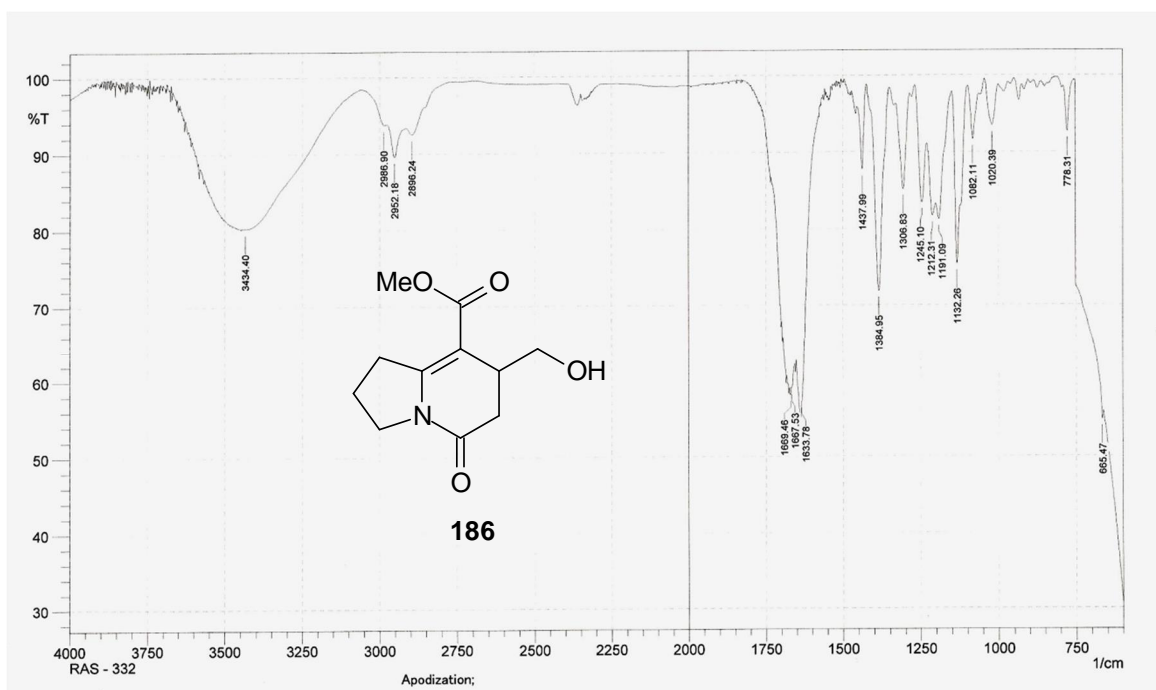
Espectro 39- Espectro de RMN ^{13}C (DMSO_{d_6}) do composto **182c**



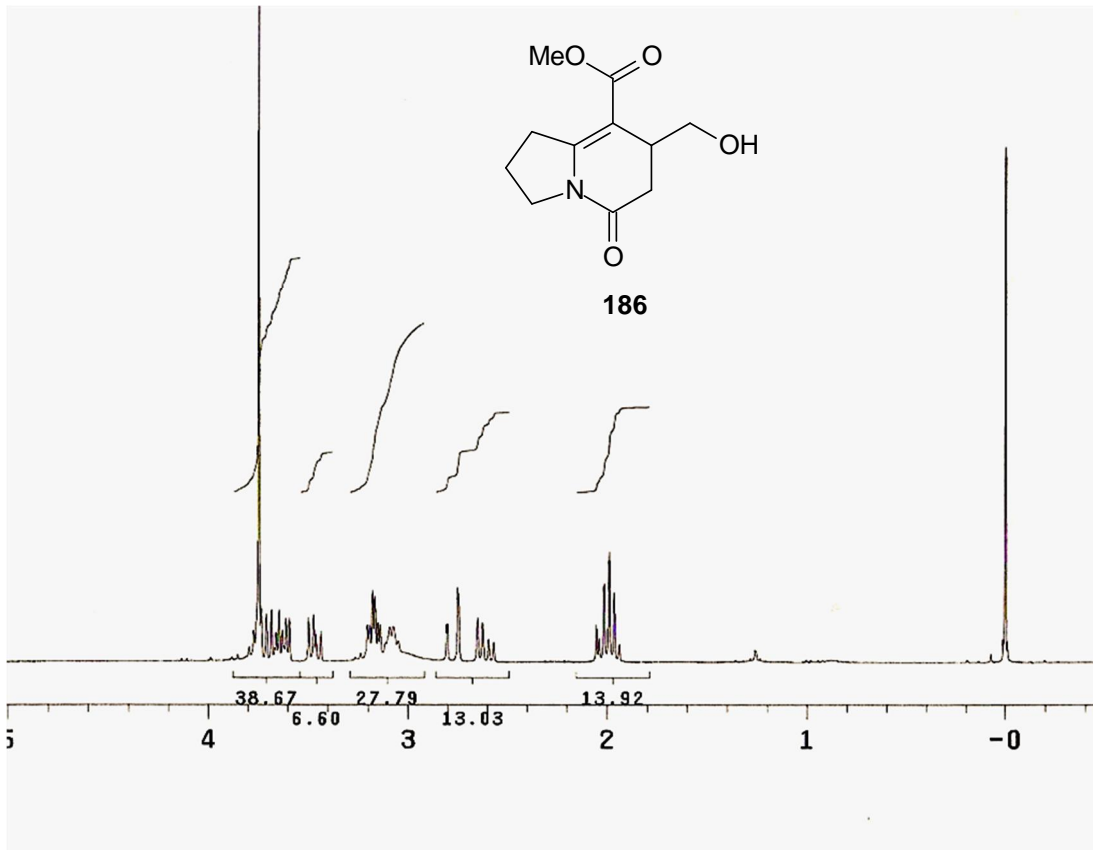
Espectro 40- Espectro de RMN ^1H (DMSO_{d_6}) do composto **184b**



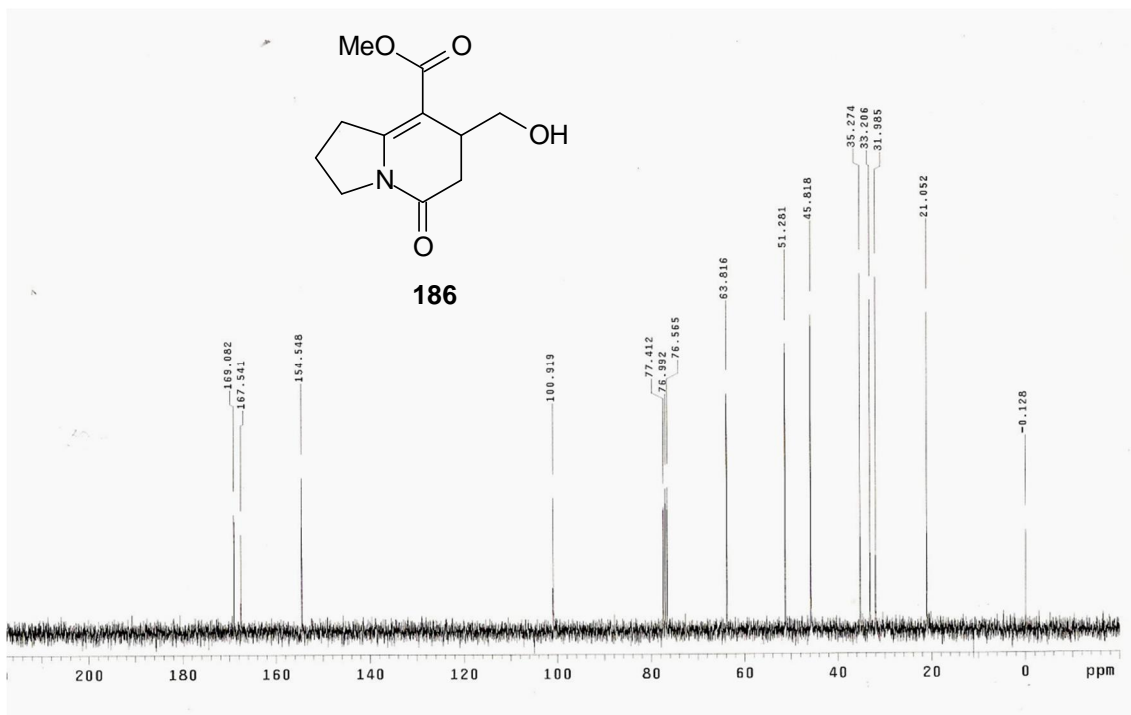
Espectro 40a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (DMSO_d_6) de **184b**



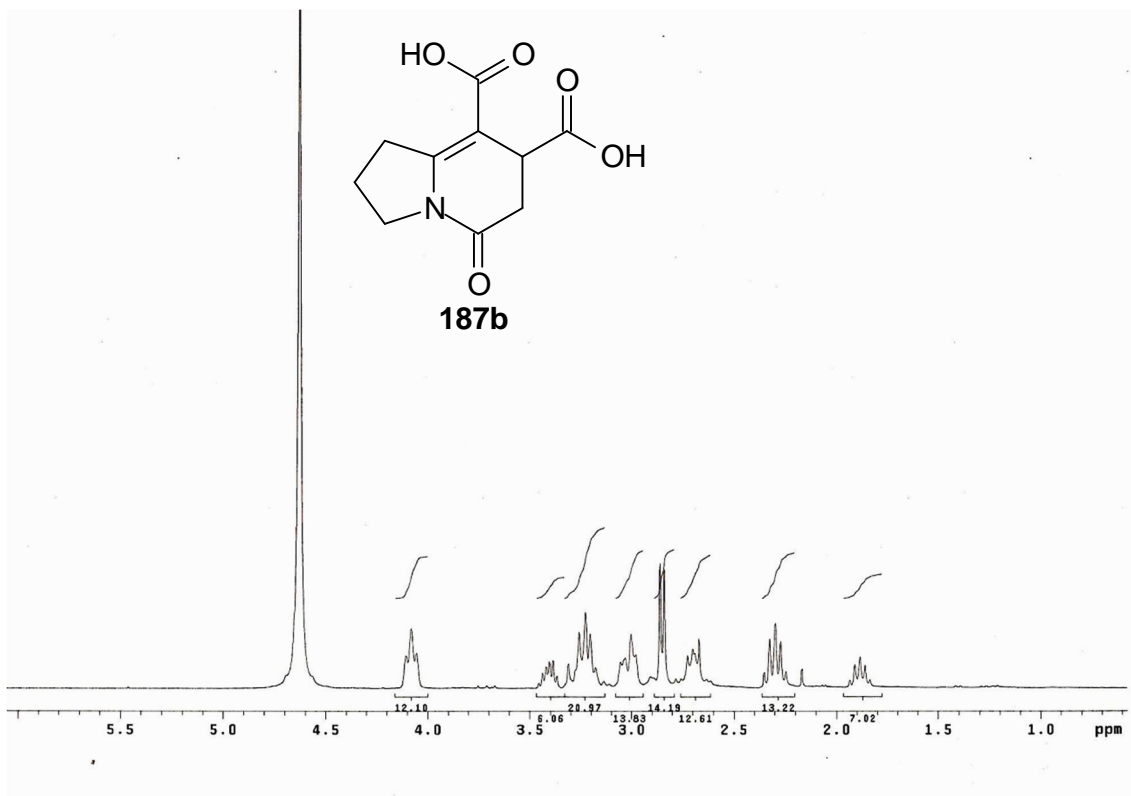
Espectro 41- Espectro de IV do composto **186**



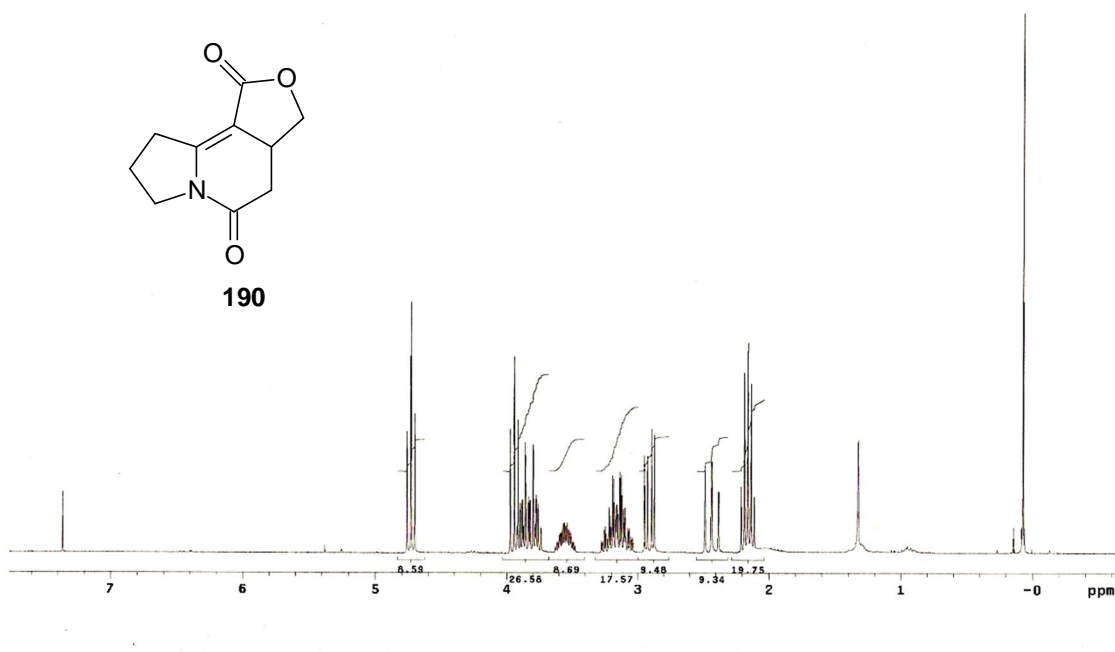
Espectro 42- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) do composto **186**



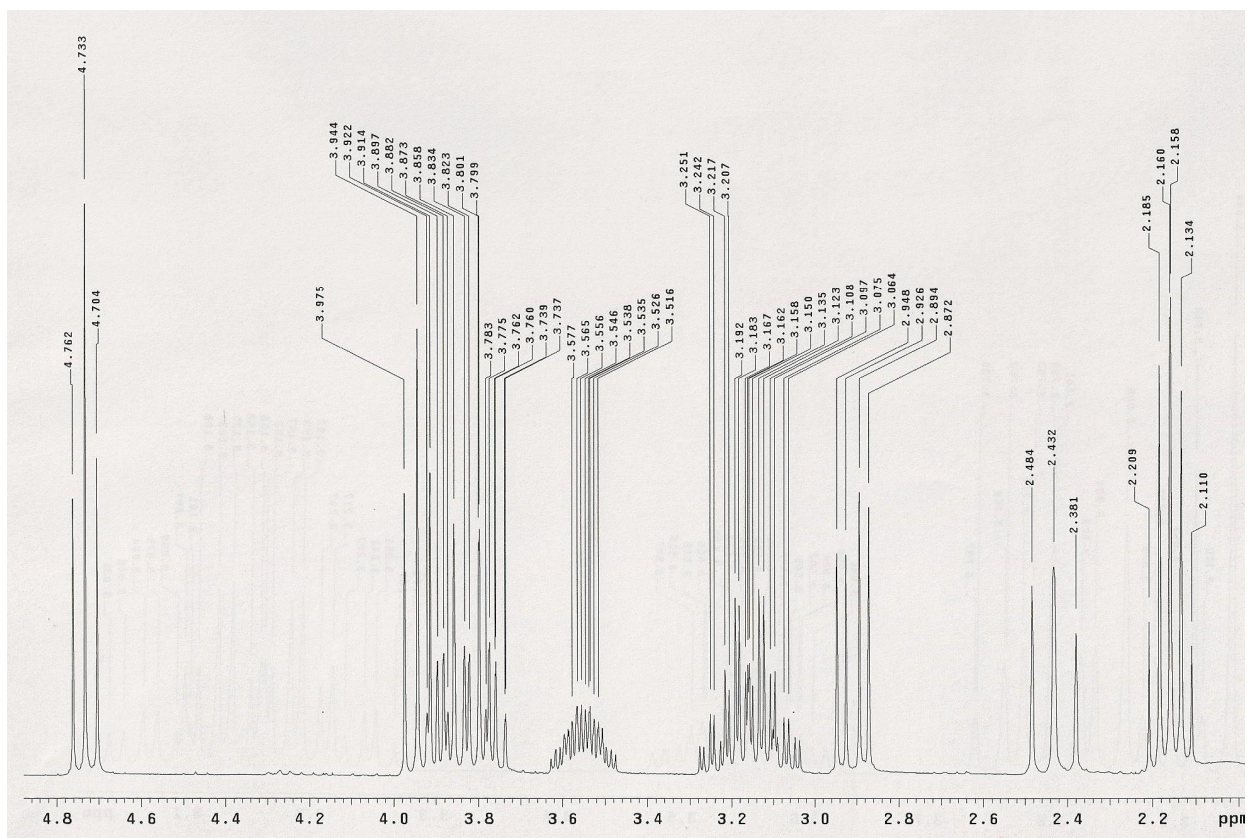
Espectro 43- Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) do composto **186**



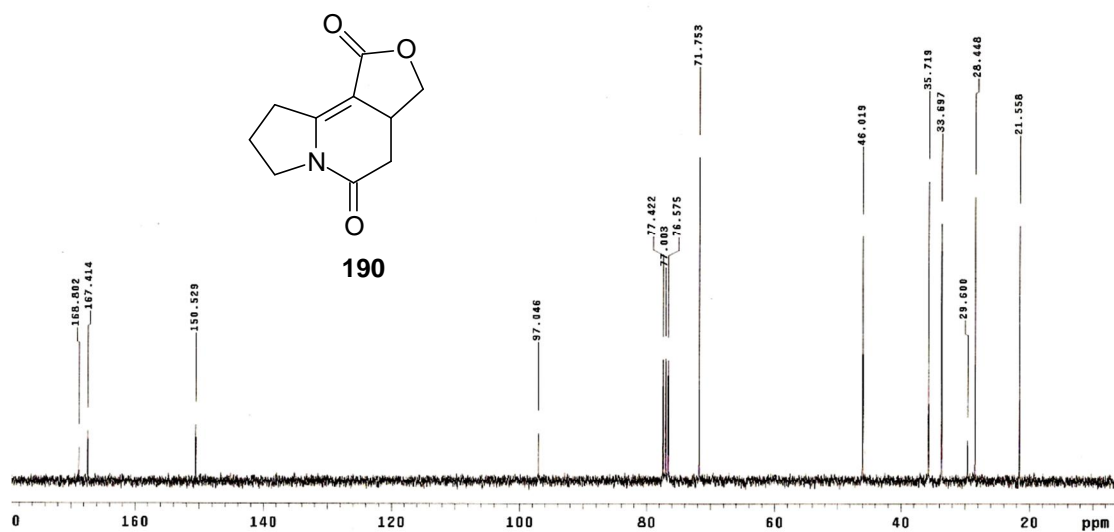
Espectro 44- Espectro de RMN ^1H (D_2O) do composto **187b**



Espectro 45- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **190**



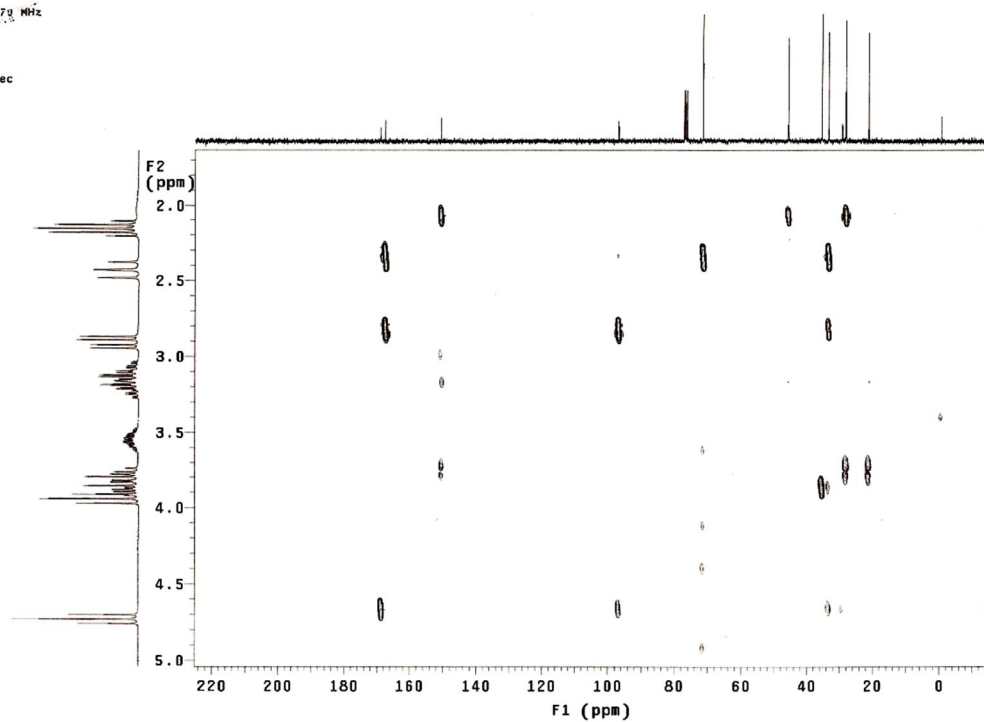
Espectro 45a- Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do composto **190**



Espectro 46- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto **190**

79479 MHz

9 sec



Espectro 47- Espectro de HMBC (CDCl₃) do composto **190**

3479 MHz

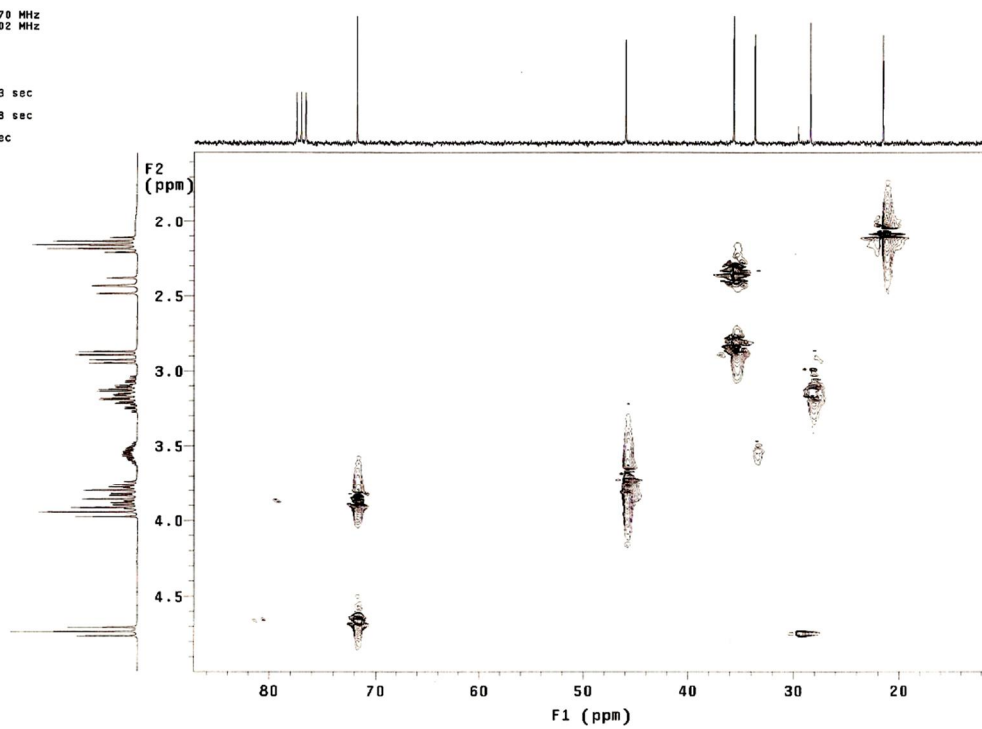
6502 MHz

n

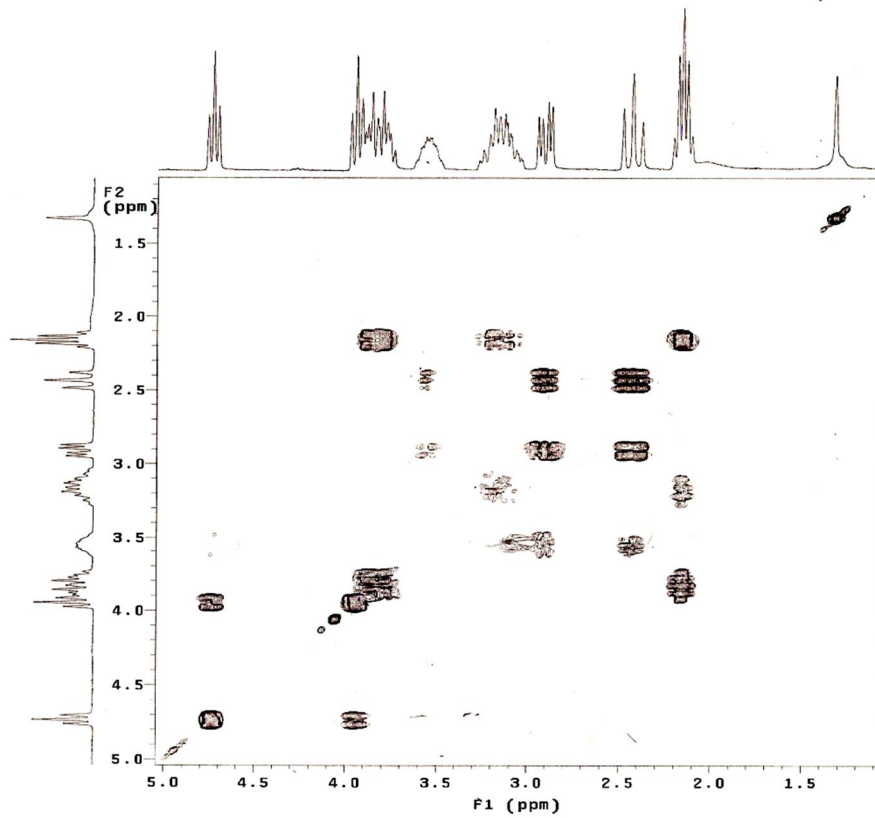
113 sec

018 sec

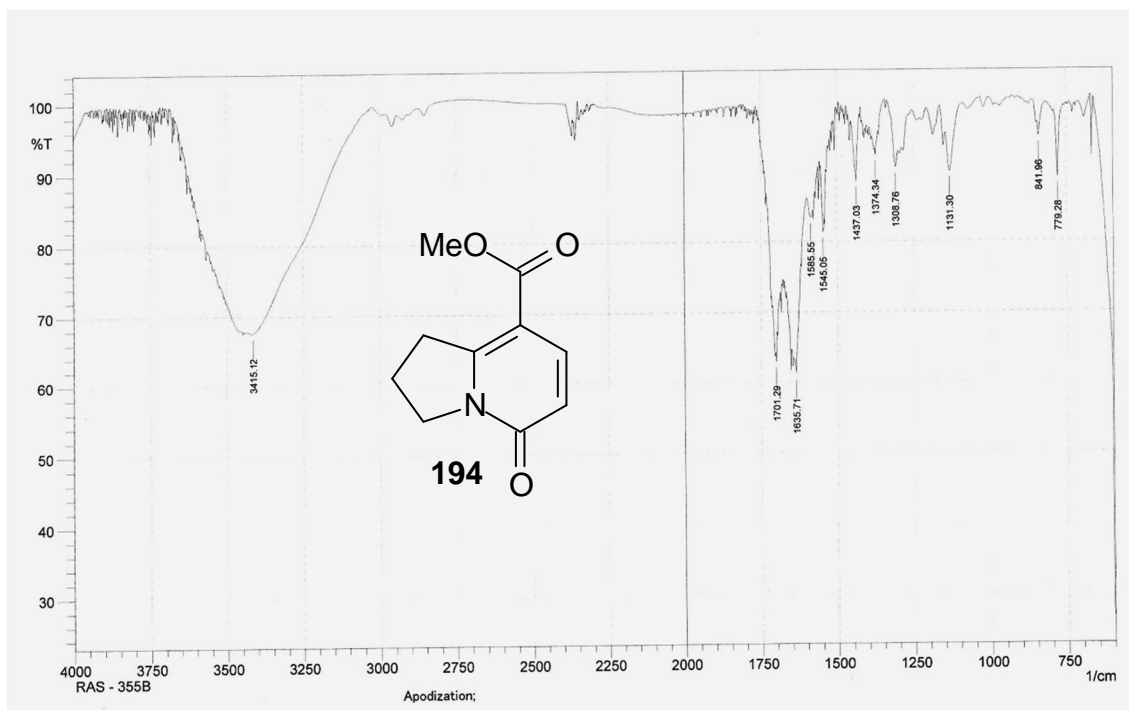
sec



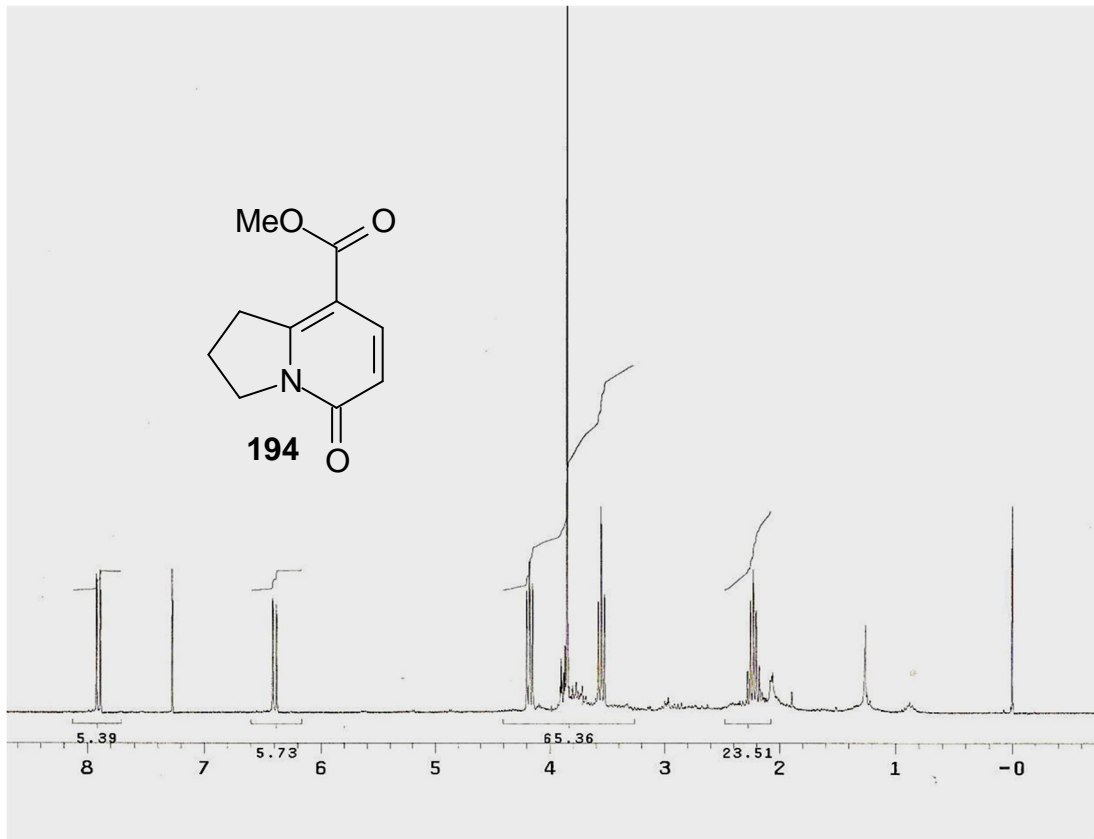
Espectro 48- Espectro de HMQC (CDCl₃) do composto **190**



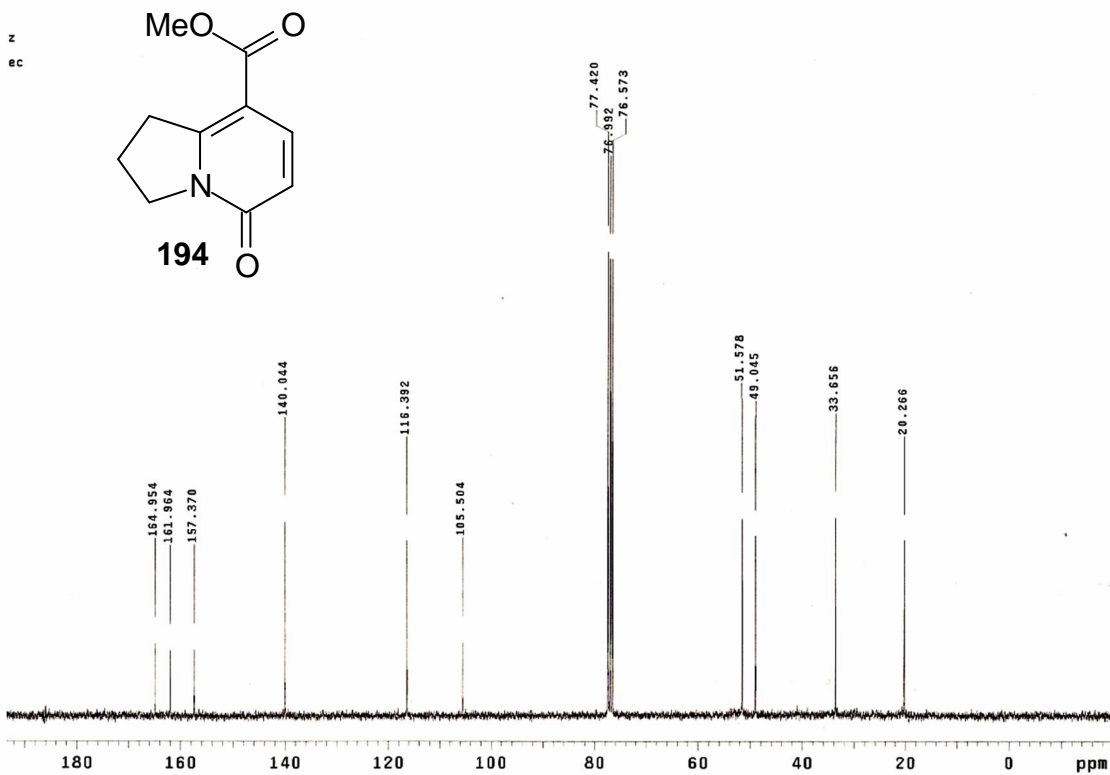
Espectro 49- Espectro de COSY (CDCl₃) do composto **190**



Espectro 50- Espectro de IV do composto **194**



Espectro 51- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) do composto **194**



Espectro 52- Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) do composto **194**

REFERÊNCIAS

- 1- Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products ó A Biosynthetic Approach* Ed. Wiley **1997**.
- 2- Gros, E. G.; Pomilio, A.B.; Seldes, A. M.; Burton, G. *Introduction al Estudio de los Productos Naturales*, Ed. Eva V. Chesneau, Concepción, **1985**, 5.
- 3- Aniszewski, T. *Alcaloids ó Secrets of life* Ed. Elsevier 5° Ed. **2007**.
- 4- Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A.; Franco, F.; Sánchez-Cantalejo, F.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3788.
- 5- (a) Hu, X.; Bartholomew, B.; Nash, R. J.; Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Jia, Y.; Well, R. V.; Yu, C.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2562.
(b) Angle, S. R.; Kim, M.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8791. (c) Kapat, A.; Nyfeler, E.; Giufredi, G. T.; Renaud, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17746.
- 6- Davies, D. E.; Doyle, P. M.; Hill, R. D.; Young, D. W.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 301.
- 7- Greenhill, J. V.; *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
- 8- (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89; (b) Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S.; *Quím. Nova* **2007**, *30*, 957.
- 9- Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J.; *Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 461
- 10- Braibante, M. E. F.; Braibante, H.T.S.; Costa, C. C.; Martins, D. B.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8079.
- 11- Dabrowski, J.; Kozerski, L.; *Org. Magn. Reson.* **1973**, *5*, 469.
- 12- Fillwy-Blenchard, M. óL.; Durand, H.; Martin, G. J.; *Org. Magn. Reson.* **1970**, *2*, 539
- 13- Osman, R.; Shvo, Y.; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2321.
- 14- Fischer, G.; Rudolf, W.-D; Kleinpeter, E.; *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 212.
- 15- Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003** *14*, 954.
- 16- Dudek, G. O.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 548.
- 17- Sakamoto, T.; Nagane, T.; Kondo, Y.; Yamamak, H.; *Synthesis*, **1990**, 215.
- 18- Sinsky, M. S.; Bass, R. G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 759.
- 19- HofsløKKen, N. U.; Skattebøl, L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, *1*, 3085.

- 20- Okubo, M.; Nakagawa, Y.; Yoshida, M.; Yanase, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2707.
- 21- Matsumura, Y.; Fujiwara, J.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6312
- 22- Kosugi, M.; Koshihara, M.; Atoh, A.; Sano, H.; Migita, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *56*, 677.
- 23- Fustero, S.; García de la Torre, M.; Pina, B.; Fuentes, A. S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5551.
- 24- Sosnovskikh, V. Ya.; Kostrikova, T. P.; *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 883.
- 25- Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; *Synthesis* **1990**, 895.
- 26- Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J.; *Synthesis* **2000**, 2029.
- 27- Caballero, E.; Feliciano, A. S.; *ACH-Models Chem.* **1998**, *135*, 457.
- 28- Elliott, M.C.; Wood, J.L.; Wordingham, S.V.; *Trends Heterocycl. Chem.* **2005**, *10*, 73.
- 29- Cheng, Y.; Huang, Z-T.; Wang, M-X.; *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325.
- 30- Knott, E.B.; *J. Chem. Soc.* **1955**, 916.
- 31- Célérier, J.-P.; Deloisy, E.; Lhommet, G.; Maitte, P.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3089.
- 32- Millet, R.; Domarkas, J.; Rigo, B.; Goossens, L.; Goossens, J.F.; Houssin, R.; Hénichart, J.-P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2905.
- 33- Millet, R.; Domarkas, J.; Rombaux, P.; Rigo, B.; Houssin, R.; Hénichart, J.-P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5087.
- 34- Nagasaka, J.; Tsukada, A.; Hamaguchi, F.; *Heterocycles* **1986**, *24*, 2015.
- 35- Fang, F.G.; Danishefsky, S.J.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3621.
- 36- Honda, T.; Kimura, M.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3925.
- 37- Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quím. Nova* **2004**, *27*, 89
- 38- Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 461.
- 39- Braibante, M. E. F.; Braibante, H.T.S.; Costa, C. C.; Martins, D. B.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8079.
- 40- Elassar, A. Z. A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- 41- Lue, P.; Greenhill, J. V.; *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., ed.; Academic Press: New York, **1997**, Vol. 67, p 207-210.

- 42- Correia, C. R. D. *Síntese Estereosseletiva de Alcaloides e N-Heterociclos* Ed. UFSCar, São Carlos, **2001**.
- 43- Hsung, R. P.; Kurdyumov, A. V.; Sydorenko, N.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23.
- 44- Ikawa, M.; Stahmann, M. A.; Link, K. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 902.
- 45- (a) March, P. de; Moreno-Mañas, M.; Casado, J.; Pleixats, R.; Roca, J. L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 85. (b) March, P. de; Moreno-Mañas, M.; Casado, J.; Pleixats, R.; Roca, J. L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1369.
- 46- Hsung, R. P.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7904.
- 47- Douglas, C. J.; Sklenicka, H. M.; Shen, H. C.; Golding, G. M.; Mathias, D. S.; Degen, S. J.; Morgan, C. D.; Shih, R. A.; Mueller, K. L.; Seurer, L. M.; Johnson, E. W.; Hsung, R. P.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 13683.
- 48- Claisen, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 297, 1.
- 49- Bittorff, E. M.; Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; Mann, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 72, 4380.
- 50- Backer, H.G. O.; *J. Prakt. Chem.* **1961**, 12, 294.
- 51- Hickmott, P. W.; Sheppard, G.; *J. Chem. Soc.* **1971**, 2112.
- 52- (a) Paulvannan, K.; Schwarz, J. B.; Stille, J. K.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 215. (b) Paulvannan, K.; Stille, J. K.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8673. (c) Paulvannan, K.; Stille, J. K.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613.
- 53- Cunha, S.; Bastos, R. M.; Silva, P. O.; Costa, G. A. N.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Napolitano, H. B.; Oliveira, C. M. A.; Kato, L.; Silva, C. C.; Menezes, D.; Vannier-Santos, M. A.; *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 111.
- 54- Fang, F.G.; Danishefsky, S. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30,3621
- 55- Akiama, Y.; Abe, J.; Takano, T.; Kawasaki, T.; Sakamoto, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2821.
- 56- Kascheres, A. J.; Schumacher, H. C.; Rodrigues, R. A. F.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 757.
- 57- Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5795.
- 58- (a) Ramos, J. G.; Barrales-Rienda, J. M.; Chaves, M. S.; *An. Quím.* **1977**, 73, 139. (b) Sahoo, M. K.; Mhaske, S. B.; Argade, N. P.; *Synthesis.* **2003**, 3, 346. (c) Hanaineh-Addelnour, L.; Bayyuk, S.; Theodorie, R.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 11859. (d) Cheng, S.; Coner, D. D.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1179.
- 59- Filho, C.V.; Campos, F.; Corrêa, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; *Quím. Nova*, **2003**, 26, 230.

- 60- (a) Sha, K.R.; Blanton, C. D. J.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 502. (b) Blanton, C. D. J.; Whidby, J. F.; Briggs, F.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3929.
- 61- Robson, J. H.; Marcus, E.; *Chem. Ind.* **1970**, 1022.
- 62- Dobeneck, H. v.; Brunner, E.; Bunke, H.; Metzner, G.; Schmidt, R.; Weil, E.; Sonnenbichler, J.; *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 410.
- 63- Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N. R.; Mendonça, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 629.
- 64- (a) Nagasaka, T.; Inoue, H.; Ichimura, M.; Hamaguchi, F.; *Synthesis*, **1982**, 848. (b) Nagasaka, T.; Inoue, H.; Hamaguchi, F.; *Heterocycles* **1983**, *20*, 1099. (c) Brandt, C. A.; Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C.; *Quím. Nova*, **1991**, *14*, 165.
- 65- (a) Barum, O.; Chakrabarti, S.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4457. (b) Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Synthesis* **1988**, 284.
- 66- Rigo, B.; Fasseur, D.; Ledue, C.; Cauliez, P.; Couturier, D.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1285.
- 67- Hu, X.-D.; Tu, Y.Q.; Zhang, E.; Gao, S.; Wang, S.; Wang, A.; Fan, C.-A.; Wang, M.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1823.
- 68- Fluxá, V.S.; Jenny, T. E.; Bochet, C. G.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3793.
- 69- Barfield, M.; Al-Obeidi, F. A.; Hruby, V. J.; Walter, S. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *104*, 3302.
- 70- Seliskar, C. J.; McGlynn, S. P.; *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 1417.
- 71- Aguiar, E. C.; Silva, J. B. P.; Ramos, M. N.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2008**, *71*, 5.
- 72- Solomons, T. W. G. *Química Orgânica 1*, 6.ed, Editora LTC, Rio de Janeiro, **1996**, 7.
- 73- Lee, C. M.; Kumler, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4586.
- 74- Cox, P. J.; Parker, S. F.; *Acta Crystallogr.* **1996**, *52*, 2578.
- 75- Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191.
- 76- Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Towler, J. M. R.; Page, P. C. B.; Saha, B.; McKenzie, M. J.; Martin, W. P.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8972.
- 77- Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Ingalls, C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2181.
- 78- Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8659.
- 79- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 2° Ed., Pergamon Press Ltd: Oxford, **1980**.