

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

FILIPPE WALDEMAR SCHWARZ

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ALCALÓIDES HIACINTACINA

Porto Alegre, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

FILIPPE WALDEMAR SCHWARZ

ESTUDO VISANDO A SÍNTESE DE ALCALÓIDES HIACINTACINA

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira
Orientador

Porto Alegre, 2014

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por todas as oportunidades que Ele me deu cursando esta universidade, além da força para aguentar firme todos estes anos passando por altos e baixos.

Também nada disto teria sido alcançado sem minha família apoiando cada decisão tomada desde minha formatura do colégio, suportando minhas ansiedades com muita paciência, como meu desespero no primeiro semestre dizendo que ia jubilar, e nunca me deixaram sem condições de buscar meus sonhos. Pai e mãe, obrigado por tanto amor que tens por mim. Minhas irmãs, apesar das irritações e briguinhas, amo vocês também! Meus avôs sempre dispostos a tudo pelos netinhos, sempre foram e continuarão sendo um grande exemplo pra mim.

Agradeço muito ao meu orientador, prof. Dr. Eduardo Rolim, por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa, pela amizade, paciência e vontade para explicar tudo que fosse necessário e por ter me acalmado toda vez que eu não conseguia enxergar minhas moléculas nos espectros. Também tenho muito a agradecer à Gisele, por todo seu apoio dentro do laboratório e por aguentar todas aquelas baboseiras de jogos e bobagens que eu falo, é uma pena eu não poder te colocar como co-orientadora neste trabalho!

Aos demais colegas do K-210, que me acolheram tão bem e foram grandes companheiros inclusive em dias que ficávamos até tarde tratando reações, ainda iremos alcançar o objetivo de nossos antepassados alquimistas, a poção da imortalidade!

Aos amigos que fiz na UFRGS, em especial alguns que entraram junto comigo e me acompanham até hoje, Allan Polidoro, Nathália Galdino e Matheus Titton, sou muito agradecido a todos.

Ao Instituto de Química da UFRGS por me permitir incríveis oportunidades tanto dentro quanto fora, como o intercâmbio com o Canadá pelo programa Ciências sem Fronteiras do CNPq. Ao governo por seu apoio financeiro na bolsa de iniciação científica pelo programa REUNI.

RESUMO

Neste trabalho estudou-se uma rota curta e convergente para a obtenção de esqueletos 4-azabicyclo[3.3.0]octano, intermediário que contém todos os carbonos existentes na estrutura dos alcalóides pirrolizidínicos hiacintacina.

Inicialmente foram realizadas reações de Michael entre alcinos ativados, protegidos com grupo protetor carbonato ou benzil, e o aminoácido comercial *L*-prolina, em condições brandas, gerando adutos enamino-carbônicos com posterior redução dos mesmos para a formação de aminodiésteres que contém todos os carbonos do bicyclo alvo.

Os enaminoésteres foram formados, mas sua hidrólise ocorre muito rapidamente, impossibilitando seu isolamento. O produto da hidrólise passou pelas reações subsequentes da rota proposta, obtendo-se na redução um álcool funcionalizado que sofre saponificação do grupo éster na presença de sódio metálico.

Continuam-se tentativas de isolar o enaminoéster a fim de prosseguir com a rota sintética proposta e também novas análises serão feitas no álcool obtido para futuros projetos.

Palavras-chave: Hiacintacina. Síntese de alcaloides. Ativação de alcinos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representantes de origem natural das cinco principais classes de iminoaçúcares	8
Figura 2 – Estrutura molecular da base necina 6 e do ácido néxico (7)	8
Figura 3 – Exemplos de alcalóides pirrolizidínicos que apresentam ácido néxico em sua estrutura	9
Figura 4 – Estrutura dos alcalóides pirrolizidínicos: Alexina (10) e Australina (11)	10
Figura 5 – Primeiras hiacintacinas isoladas.....	10
Figura 6 – Novas hiacintacinas isoladas por Asano e colaboradores	11
Figura 7 – Alcalóides hiacintacina isolados por Kato e colaboradores.....	12
Figura 8 – Estrutura dos quatro análogos sintetizados por Clapés e colaboradores que apresentaram atividade biológica	13
Figura 9 – Espectro de ^1H RMN do 52	25
Figura 10 – Espectro do segundo produto separado por coluna da redução <i>in situ</i>	28

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Primeira Síntese relatada para o alcalóide hiacintacina A ₂ 16	13
Esquema 2 – Síntese da hiacintacina A ₂ (16) a partir de uma nitrona	14
Esquema 3 – Primeira síntese de 15 não baseada em carboidratos	15
Esquema 4 – Estratégia retrossintética para a obtenção das hiacintacinas A ₁ (15) e A ₂ (16)	18
Esquema 5 – Proteção e acilação do álcool propargílico (45).....	19
Esquema 6 – Adição de Michael do aminoácido 46 no inoato 47	20
Esquema 7 – Redução do enaminoéster 49 com NaBH(OAc) ₃	21
Esquema 8 – Proteção do Álcool Propargílico (45)	22
Esquema 9 – Acilação do álcool protegido (55)	22
Esquema 10 – Adição de Michael do aminoácido 46 no inoato 48	23
Esquema 11 – Redução do enaminoéster 50 com NaBH(OAc) ₃	23
Esquema 12 – Possibilidade de geração de enolato do composto 52	24
Esquema 13 – Ciclização de Dieckmann	24
Esquema 14 – Hipótese do que pode ter acontecido pós reação de Michael	26
Esquema 15 – Hidrólise do enaminoéster 50	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 ALCALÓIDES POLIIDROXILADOS.....	7
1.2 ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS	8
1.3 ALCALÓIDES HIACINTACINA.....	10
1.3.1 Isolamento e atividade biológica	10
1.3.2 Síntese dos Alcaloides Hiacintacina A₁ (15) e A₂ (16)	13
2. TRABALHOS ANTERIORES DO GRUPO DE PESQUISA	16
3. OBJETIVOS	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1 REAÇÃO COM INOATO PROTEGIDO COM GRUPO CARBONATO.....	19
4.2 REAÇÃO COM INOATO PROTEGIDO COM GRUPO BENZIL.....	22
5. CONCLUSÕES	29
6. PARTE EXPERIMENTAL	30
6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	30
6.2 PREPARAÇÃO DO INOATO	31
6.2.1 4-((metoxicarbonil)-oxi)- but-2-inoato de metila (47)	31
6.2.2 3-benziloxiprop-1-ino (55)	31
6.2.3 4-Benziloxibut-2-inoato de metila (48)	32
6.3 REAÇÃO DE MICHAEL COM O INOATO 47	33
6.4 REAÇÃO DE MICHAEL COM O INOATO 48	33
6.5 REAÇÕES DE REDUÇÃO DOS PRODUTOS DE MICHAEL	34
6.5.1 Produto da reação de redução do produto de Michael obtido a partir do inoato 47	34
6.5.2 Produto da reação de redução do produto de Michael obtido a partir do inoato 48	35
6.6 CICLIZAÇÃO DE DIECKMANN	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
APÊNDICE	40

1. INTRODUÇÃO

1.1 ALCALÓIDES POLIIDROXILADOS

Segundo Pelletier “alcalóide seria uma substância orgânica, de origem natural, cíclica, contendo um nitrogênio em um estado de oxidação negativo e cuja distribuição é limitada na natureza”¹.

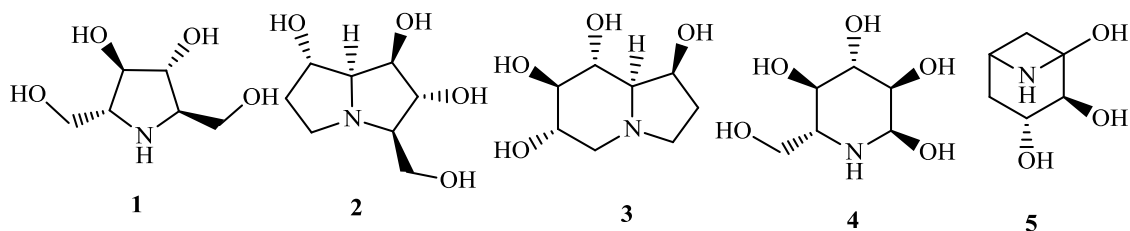
Os alcalóides constituem-se em um grande grupo de compostos com uma diversidade estrutural muito ampla. Apresentam vasta ação farmacológica, sendo considerados potenciais agentes terapêuticos, por isso, justifica-se o grande interesse em seu estudo em diferentes áreas, incluindo a síntese orgânica.

Dentro desta diversidade de compostos alguns alcalóides mimetizam estruturalmente carboidratos e, por isso, são chamados de azaçúcares ou iminoaçúcares. Esta semelhança lhes confere a possibilidade de participar dos mesmos processos metabólicos dos carboidratos e uma vez incorporados, podem inibir as enzimas glicosidases².

Com ensaios biológicos percebeu-se que estes alcalóides, ao bloquear a ação das glicosidases, afetavam a síntese de oligossacarídeos presentes na parede celular e, conseqüentemente, perturbavam o processo de reconhecimento célula-célula, célula-vírus. Como este princípio é usado no combate a doenças como câncer, AIDS e hepatites, estes compostos tornaram-se potenciais agentes quimioterápicos.^{2;3}

Os iminoaçúcares de ocorrência natural podem ser divididos em cinco classes principais, de acordo com sua estrutura química: pirrolidinas, como o DMDP (**1**), pirrolizidinas, como a alexina (**2**), indolizidinas, como a castanospermina (**3**), piperidinas como a nojimiricina (**4**) e nortropanos, como a calispegina A₃ (**5**) (Figura 1). Dentre estes grupos, tanto pirrolizidinas polihidroxiladas,⁴ que normalmente podem ser extraídas de plantas, quanto alguns tipo de piperidinas extraídas de animais⁵, são produzidas na natureza em quantidades muito pequenas, além de serem de difícil purificação, fazendo que suas preparações sintéticas sejam de grande interesse.

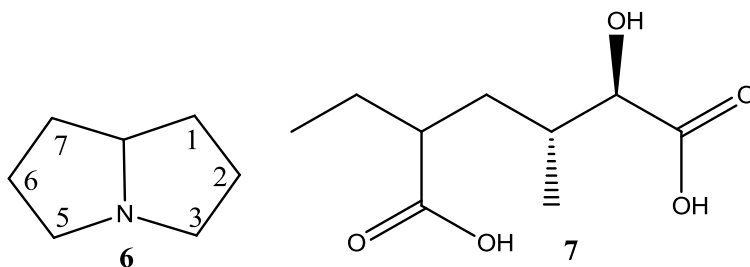
Figura 1: Representantes de origem natural das cinco principais classes de iminoaçúcares



1.2 ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS

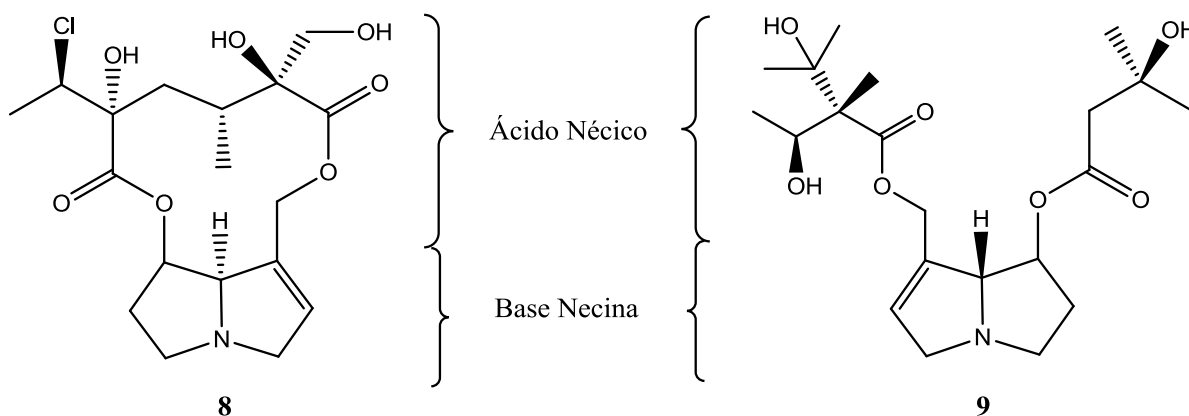
Os alcalóides pirrolizidínicos apresentam como característica geral um esqueleto 4-azabicyclo[3.3.0]octano, conhecido como base necina **6** que, conforme a subclasse, apresenta diferentes graus de oxidação e substituintes. Em alguns casos também é registrada a ocorrência de um ácido conectado ao bicyclo nas posições 1 e 7, chamado de ácido néxico (**7**) (Figura 2).

Figura 2: Estrutura molecular da base necina **6** e do ácido néxico (**7**)



Os alcalóides 18-hidroxiacaonina (**8**), isolada da espécie *Senecio seloi*⁶, e a litosenina (**9**), isolada da planta *Lithospermum officinale*⁷, são exemplos de alcalóides pirrolizidínicos que apresentam o ácido néxico em sua estrutura (Figura 3).

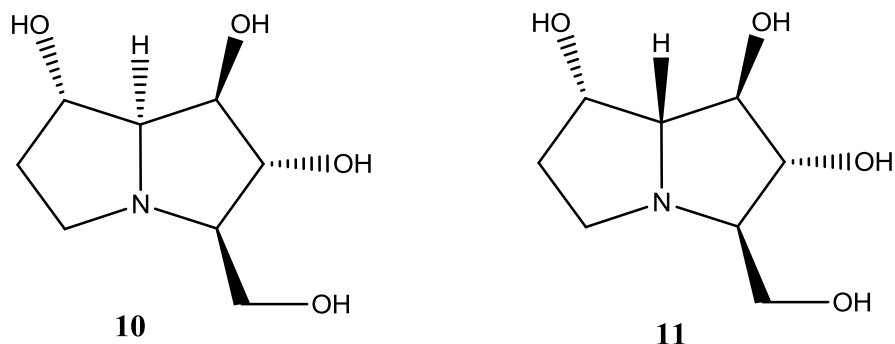
Figura 3: Exemplos de alcalóides pirrolizidínicos que apresentam ácido néxico em sua estrutura.



Os alcalóides pirrolizidínicos com uma ligação dupla 1,2 na base necina, por exemplo, a 18-hidroxiacaonina (**8**) e a litosenina (**9**) são potencialmente tóxicos, mas requerem ativação metabólica para exibir toxicidade. Há três vias para o metabolismo dos compostos 1,2-insaturados: i) hidrólise das ligações éster, produzindo a base necina livre; ii) *N*-oxidação da base livre, e iii) a oxidação da molécula de base necina ao derivado éster pirrólico correspondente. Hidrólise e *N*-oxidação são considerados caminhos para a desintoxicação enquanto a formação de uma deidropirrolizidina cria intermediários reativos que facilmente formam adutos com nucleófilos biológicos (proteínas, DNA, etc.) resultando em toxicidade celular grave com a perda da atividade inibitória de enzimas glicosidases⁸.

Em 1988, a alexina (**10**) foi isolada de vagens da leguminosa *Alexa leiopetala*, sendo o primeiro exemplo de um alcalóide pirrolizidínico com um substituinte hidroximetil em C3. Esta característica lhes possibilita mimetizar os carboidratos nos processos fisiológicos⁹ (Figura 4). A australina (**11**), isolada da espécie *Castanospermum australe* por Molyneux e colaboradores¹⁰, apresenta-se como importante membro desta classe de compostos, uma vez que não só inibe a α -amiloglicosidase e o processamento de glicoproteínas, mas também exibe alta atividade anti-HIV¹¹.

Figura 4: Estrutura dos alcalóides pirrolizidínicos: Alexina (**10**) e Australina (**11**)

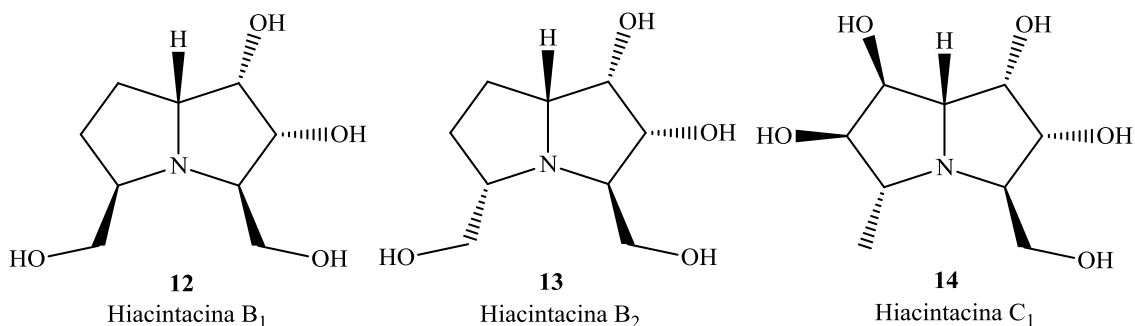


1.3 ALCALÓIDES HIACINTACINA

1.3.1 Isolamento e atividade biológica

Em 1999, Asano e colaboradores,¹² trabalhando com as espécies *Hyacinthoides non-scripta* e *Scilla campanulata* identificaram um novo grupo de alcalóides, cuja característica comum é a existência de ramificação em C3 e C5 ou a presença de hidroxilas somente no anel que contém o grupo hidroximetil em C3. Estes foram denominados hiacintacina e deram origem à nova família de azaçúcares pirrolizidínicos. Inicialmente foram isoladas as hiacintacinas B₁ (**12**), B₂ (**13**) e C₁ (**14**) (Figura 5).^{2,12}

Figura 5: Primeiras hiacintacinas isoladas.



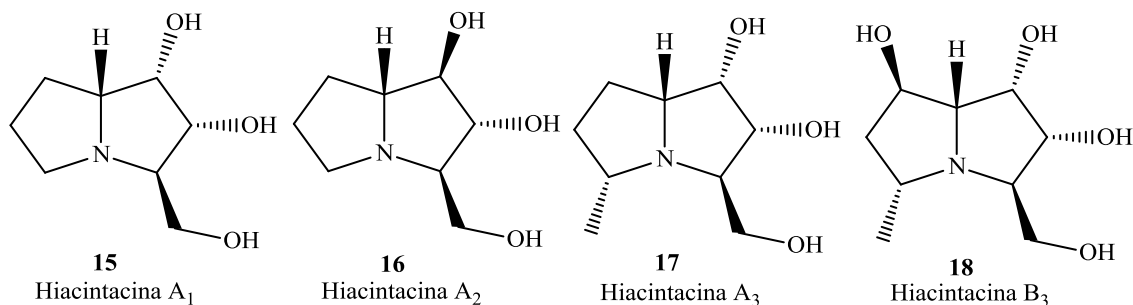
Estes alcalóides foram testados frente a diversas enzimas e apresentaram maior atividade inibitória no valor de $IC_{50} = 3,6 \mu M$ para a hiacintacina B₂ (**13**) contra a enzima β -galactosidase

(lactase intestinal de ratos) e de $IC_{50} = 84 \mu\text{M}$ para a hiacintacina C_1 (**14**) para amiloglicosidase. A hiacintacina B_1 (**12**) não demonstrou atividade inibitória considerável para as enzimas testadas¹².

Em trabalho posterior, este mesmo grupo de pesquisadores identificou as hiacintacinas A_1 (**15**), A_2 (**16**), A_3 (**17**) e B_3 (**18**) (Figura 6), a partir dos bulbos da espécie *Muscari armeniacum*¹³. É interessante observar que a hiacintacina A_1 (**15**) apesar de não possuir o substituinte hidroximetil em C5, apresenta capacidade de inibição da β -galactosidase de $IC_{50} = 4.4 \mu\text{M}$, muito semelhante à atividade da hiacintacina B_2 (**13**), já a hiacintacina A_2 (**16**) tem atividade um pouco inferior para esta enzima, no valor de $73 \mu\text{M}$.

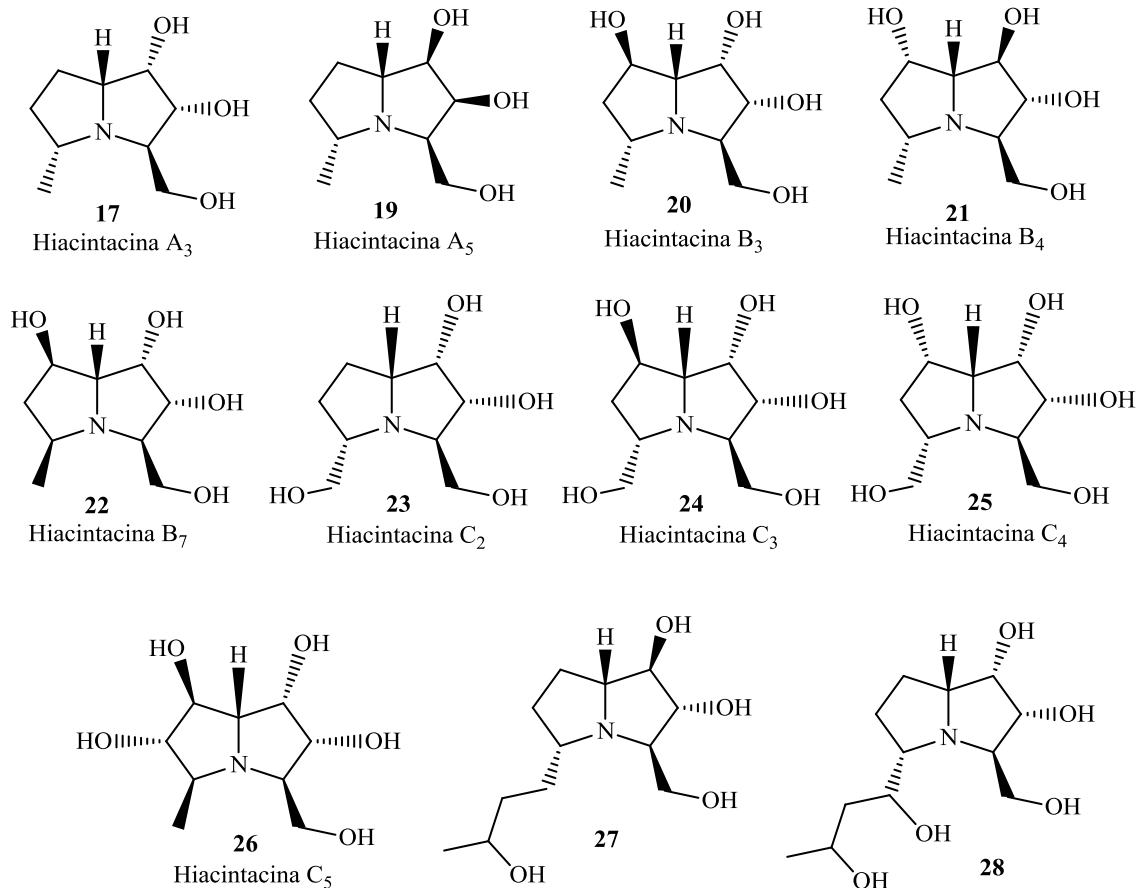
Nesse trabalho estes compostos foram testados também contra a enzima amiloglicosidase, e as hiacintacinas A_1 (**15**) e A_2 (**16**) apresentaram atividade inibitória superior às demais testadas, o que faz destes compostos interessantes alvos sintéticos, por serem estruturalmente as mais simples da família.

Figura 6: Novas hiacintacinas isoladas por Asano e colaboradores.



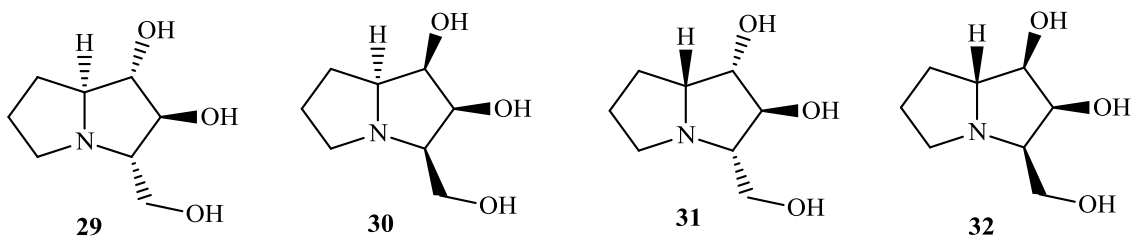
Em 2007, Kato e colaboradores¹⁴ isolaram dos bulbos da *Scilla socialis* onze alcalóides do tipo hiacintacina (Figura 7), sendo que seis destes são inéditos e alguns apresentaram inibição enzimática. A hiacintacina C_2 (**24**) apresentou boa inibição das enzimas β -glicosidase de bactéria e α -L-fucosidase de placenta humana com $IC_{50} = 13$ e $17 \mu\text{M}$ respectivamente. O alcalóide **28** que também pode ser considerado um α -5-C-(3-hidroxiutil) análogo da A_2 (**16**), perdeu completamente a atividade inibitória. Este resultado revela que não apenas a presença de uma longa cadeia lateral em C5, mas também o número de grupos hidroxila na cadeia lateral desempenham um papel muito importante destes compostos na inibição da β -glicosidase.

Figura 7: Alcalóides hiacintacina isolados por Kato e colaboradores.



Após o isolamento dos alcalóides hiacintacina em 1999, diversos análogos a estes foram sintetizados e tiveram sua atividade biológica investigada^{15;16}. Um exemplo disso é o trabalho realizado por Clapés e colaboradores¹⁷, onde os autores preparam quatro derivados das hiacintacinas, incluindo a *ent*-hiacintacina A₂ (**29**) (Figura 8), que apresentou uma boa inibição para a enzima α -L-Rhamnosidase de *Penicillium decumbens* no valor de IC₅₀ = 115 μ M e ótima atividade para a α -D-glicosidase de arroz com IC₅₀ de 30 μ M, enquanto seu enantiômero natural **16** não exibe atividade. Os demais compostos sintetizados demonstraram moderada inibição para as enzimas testadas.

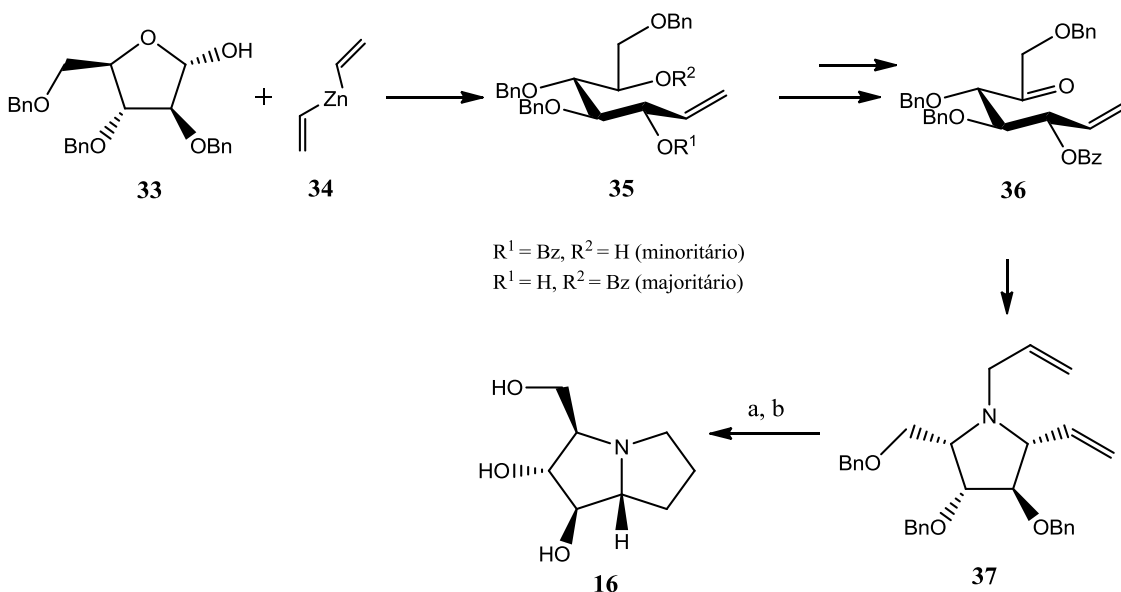
Figura 8: Estrutura dos quatro análogos sintetizados por Clapés e colaboradores que apresentaram atividade biológica.



1.3.2 Síntese dos alcaloides hiacintacina A₁ (15) e A₂ (16)

A importância desta família de compostos pode ser comprovada pelo bom número de abordagens sintéticas descritas na literatura em curto espaço de tempo desde seu isolamento em 1999. A primeira síntese de **16** foi publicada por Martin^{18;19} em 2001, partindo do carboidrato 2,3,5-tri-*O*-benzil-*D*-arabinofuranose (**33**) realizada em 6 etapas e resultando em um rendimento global de 11%. À arabinose protegida comercial é adicionado o divinilzinco (**34**), para formar o composto polihidrocilado **35** que, após etapas de benzoilação regioselectiva do grupo hidroxila, oxidação de Swern (formando **36**) e aminação leva à olefina **37**, precursora da reação de metátese, a qual gera o anel pirrolidina na configuração desejada após desprotonação (Esquema 1).

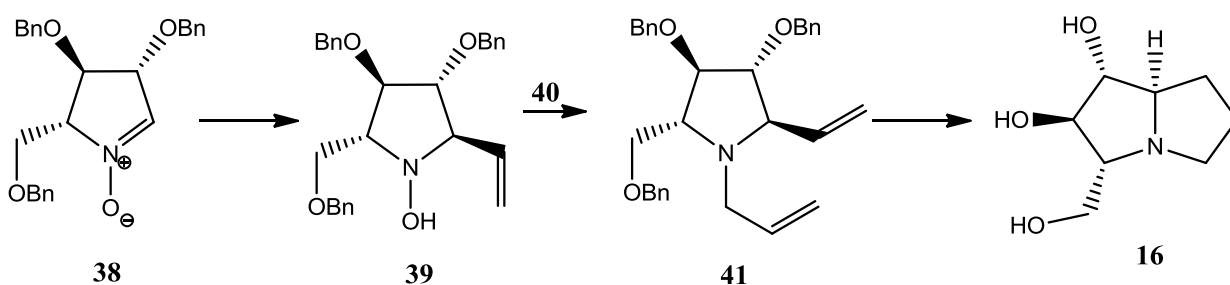
Esquema 1: Primeira Síntese relatada para o alcalóide hiacintacina A₂ (**16**)



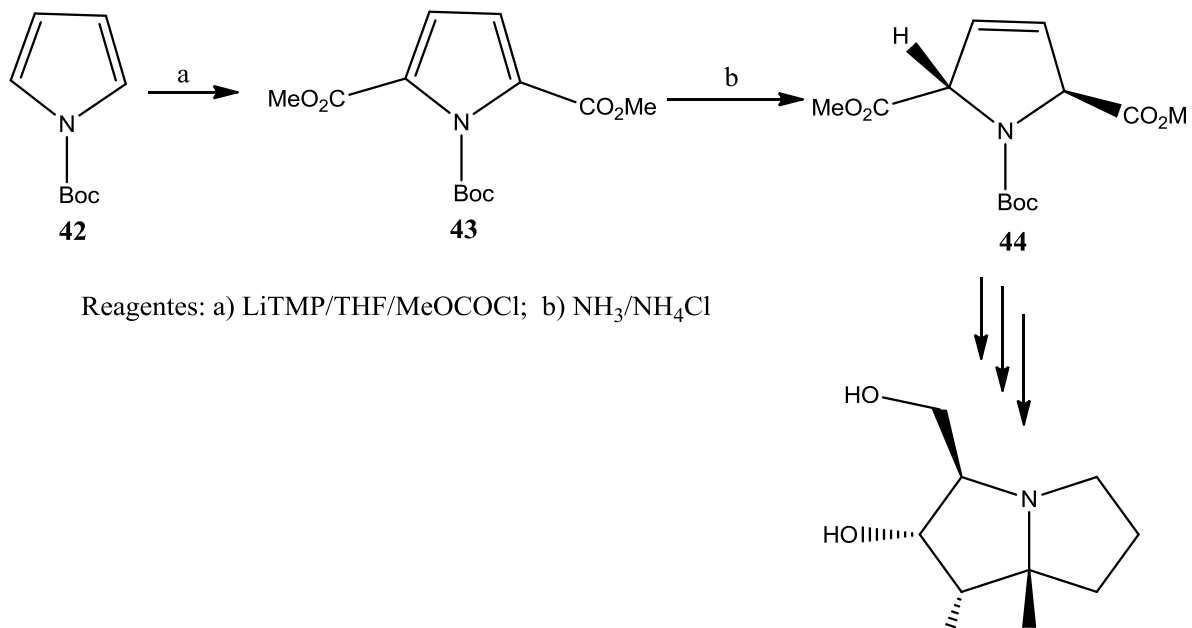
Reagentes: a) Catalisador de Grubbs / tolueno; b) H₂/Pd/C / MeOH/THF/HCl

Delso e col.¹⁸ reportaram, alguns anos depois, a síntese da hiacintacina A₂ (**16**) a partir da nitrona **38** (Esquema 2), a qual originou a hidroxilamina **39** após passar por uma adição nucleofílica de brometo de vinilmagnésio (**40**); a hidroxilamina **39** foi deoxigenada e sofreu uma *N*-anilação para, finalmente, passar por uma reação de fechamento de anel também por metátese, alcançando um rendimento global de 68% após cinco etapas.

Esquema 2: Síntese da hiacintacina A₂ (**16**) a partir de uma nitrona



Este composto ainda teve outras rotas sintéticas descritas, porém todas longas e com baixos rendimentos globais, utilizando carboidratos como materiais de partida. Em 2005 foram publicadas a primeira²⁰ (enantiosseletiva) e segunda²¹ sínteses da hiacintacina A₁ (**15**), sendo esta última a primeira síntese de hiacintacinas não baseada em carboidratos como material de partida quiral, cujas etapas são mostradas no Esquema 3.

Esquema 3: Primeira síntese de **15** não baseada em carboidratos

2. TRABALHOS ANTERIORES DO GRUPO DE PESQUISA

Este trabalho teve início com a dissertação de mestrado de Pablo D. G. Martinez²², onde foi estudada a adição de amins secundárias cíclicas, como pirrolidina, piperidina, morfolina e α -aminoácidos, como *L*-prolina e derivados a alcinos ativados. Estas reações geram o aduto de Michael com estereoquímica *E* independente do alcino ser substituído ou não.

Dando prosseguimento ao trabalho, no TCC de Mariane Pazinato²³ foram investigadas metodologias de redução dos compostos enamino-carbônicos, algumas metodologias para a obtenção de azabicyclo[3.3.0]octanos e sua posterior transformação nos alcaloides hiacintacina e análogos também foram estudados. Logo em sequência, na sua dissertação de mestrado²⁴ foi desenvolvido uma rota curta e convergente para a obtenção de esqueletos 4-azabicyclo[3.3.0]octano, obtendo o intermediário que contém todos os carbonos existentes na estrutura dos alcaloides pirrolizidínicos hiacintacina.

Trabalhando em paralelo com Pazinato; Gisele C. Pinto²⁵ em seu TCC trabalhou com a síntese dos alcaloides hiacintacina A₁ e A₂, por meio de rotas desenvolvidas pelo grupo de pesquisa, chegando a atingir com sucesso a ciclização do aminodiéster.

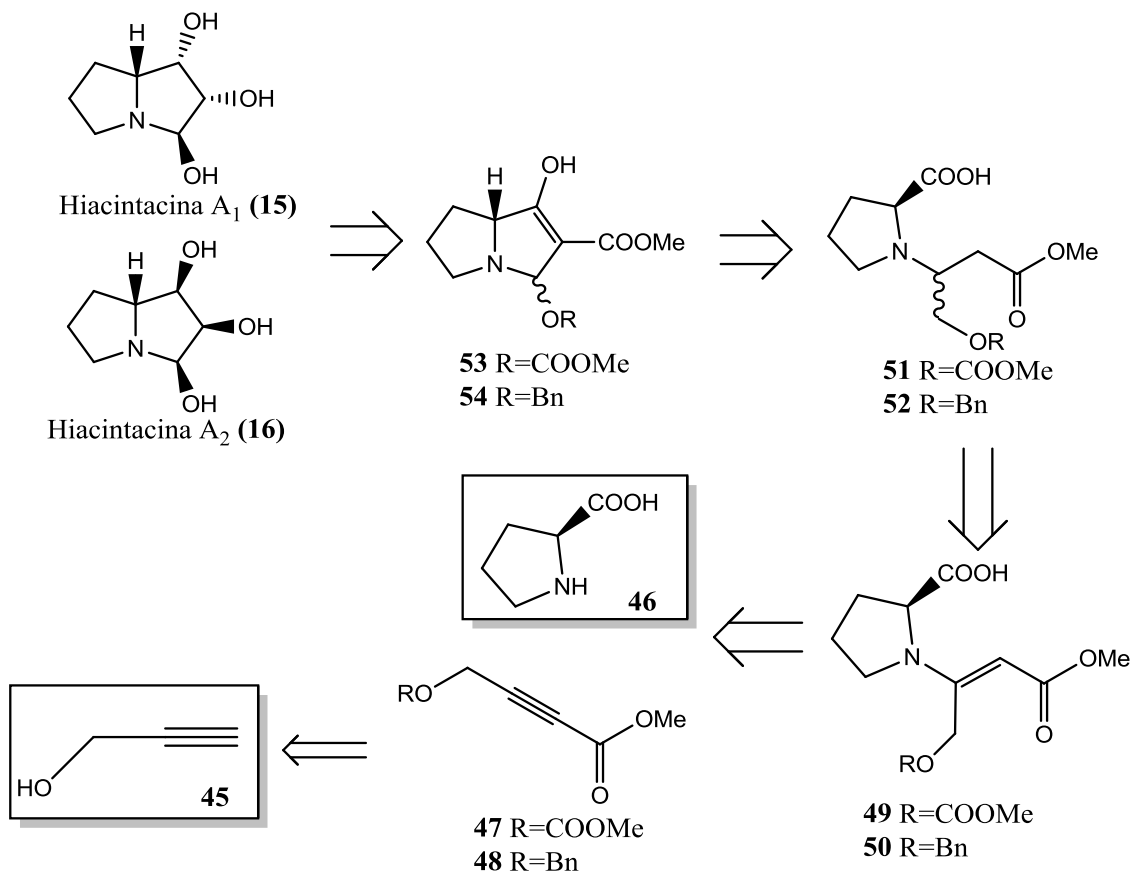
3. OBJETIVOS

É proposta uma nova rota sintética para as hiacintacinas A₁ (**15**) e A₂ (**16**), pois estas, além de serem moléculas bastante interessantes para diversas aplicações terapêuticas, são encontradas na natureza em uma quantidade baixíssima. Para tanto se propõe uma rota similar a outras já realizadas pelo grupo de pesquisa, salvo que o principal objetivo desta nova rota é simplificar a síntese o que apresenta vantagens econômicas e ecológicas.

No Esquema 4, apresenta-se a estratégia retrosintética planejada. A *L*-prolina (**46**) livre e os inoatos **47** e **48**, obtidos a partir do álcool propargílico (**45**), após uma etapa de condensação forneceriam os enaminoésteres **49** e **50** que já apresentam todos os carbonos do esqueleto das hiacintacinas. Uma redução estereosseletiva da olefina levaria aos respectivos aminoésteres **51** e **52**, que por uma ciclização forneceriam os 4-azabiciclo[3.3.0]octano **53** e **54**. Finalmente, reações de interconversão de grupos funcionais levariam aos compostos-alvo.

Assim, a realização da síntese foi planejada diretamente a partir do aminoácido *L*-prolina, sem a esterificação deste composto como era realizada anteriormente, e uma adição de Michael a um inoato, com um novo grupo protetor mais simples de preparar.

Esquema 4: Estratégia retró sintética para a obtenção das hiacintacinas A₁ (**15**) e A₂ (**16**)

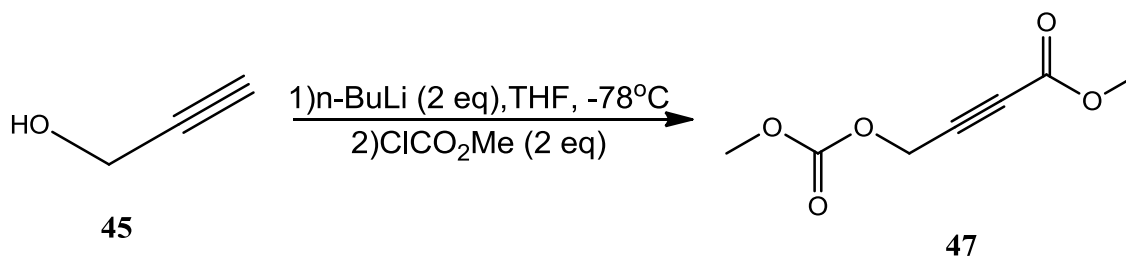


4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 REAÇÃO COM INOATO PROTEGIDO COM GRUPO CARBONATO

Devido a resultados anteriores do grupo de pesquisa²⁴ demonstrando dificuldade nas etapas finais da síntese de hiacintacinas na etapa de retirada do grupo protetor benzil, inicialmente foi proposto o uso de um novo grupo protetor, o carbonato. Este grupo, além de ser mais fácil de ser clivado em meio básico, em comparação ao benzil que precisa de uma hidrogenólise, ainda resultaria numa redução de etapas na síntese total, pois é adicionado na molécula ao mesmo tempo que ocorre a acilação do álcool propargílico (**45**), como demonstrado no Esquema 5, e ainda se deixaria de usar BnBr, que é tóxico e sua disponibilidade se dá apenas com liberação do Exército.

Esquema 5 : Proteção e acilação do álcool propargílico (**45**)

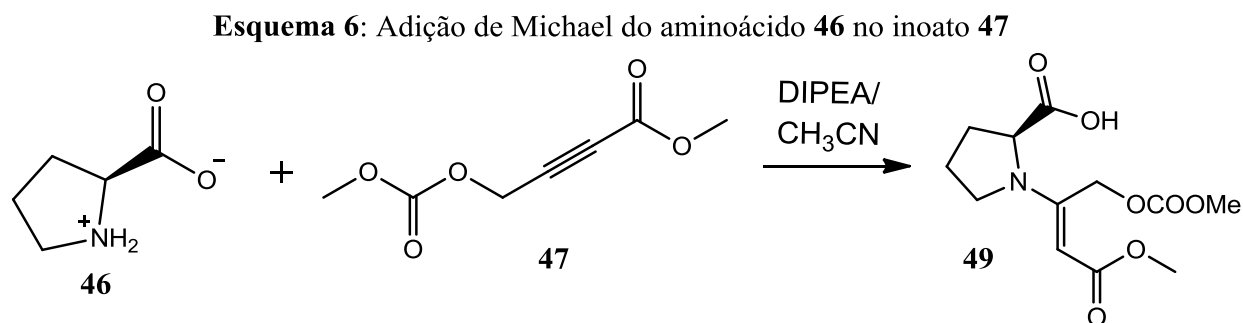


Para a reação de adição de Michael utilizou-se então o inoato **47** facilmente preparado utilizando butil-lítio (*n*-BuLi) para desprotonar tanto o alcino quanto a hidroxila, seguido da adição de dois equivalentes de cloroformiato de metila (ClCO₂Me). Na etapa de purificação do inoato, através de destilação à pressão reduzida, adiciona-se alguns cristais de BHT (2,6-di-*tert*-butil-4-hidroxitolueno), que atua como inibidor de radicais livres, evitando possíveis reações de polimerização que possam ocorrer durante este processo. Como resultado, o inoato foi obtido sob forma de um óleo amarelo e seu rendimento foi de 30%.

As adições de aminas a alcinos ativados mostram-se interessantes na medida em que obedecem ao conceito de economia atômica e se dão através de espécies neutras. Traz a vantagem ainda de ocorrer geralmente em condições brandas. No caso deste trabalho foi feita outra modificação na rota anteriormente proposta pelo grupo de pesquisa: ao invés de esterificar

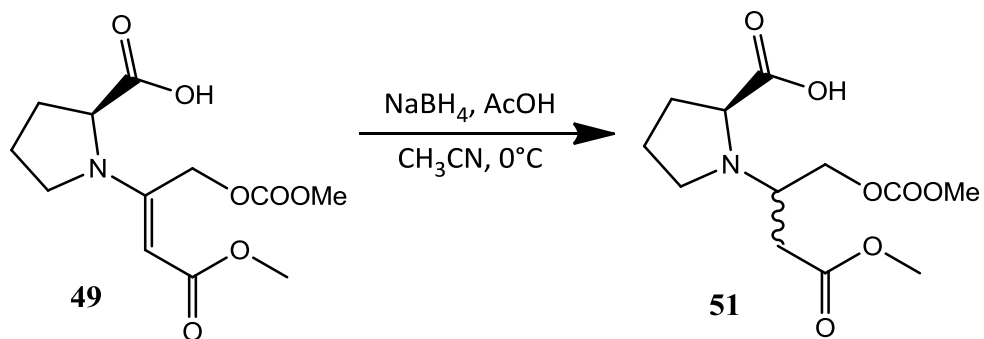
o aminoácido, utilizamos o aminoácido livre. Esta modificação nos permite trabalhar com a *L*-prolina (**46**) comercial, poupando mais uma etapa de reação e deixando de usar cloreto de tionila (SOCl_2), outro reagente muito tóxico e disponível apenas por meio de liberação do Exército.

Na reação de Michael entre o aminoácido **46** e o inoato **47** utilizou-se DIPEA como base, de forma a gerar *in situ* o nucleófilo necessário para a adição de Michael, por desprotonação do átomo de nitrogênio. Esperando-se obter o composto enamino-carbônico **49**, altamente funcionalizado, que já apresentam todos os carbonos presentes no esqueleto das hiacintacinas (Esquema 6).



Apesar de ter recolhido alíquotas para fazer uma análise de RMN ^1H , este enaminoéster é complicado de se manusear, várias tentativas anteriormente²⁴ foram realizadas pelo grupo de pesquisa e todas as tentativas de purificar o produto levaram à hidrólise do mesmo, perdendo o ciclo nitrogenado. Assim, após o término da reação de Michael, o produto foi filtrado para retirada da prolina que não reagiu e o solvente foi evaporado.

A etapa de redução do enaminoéster foi a estratégia utilizada para a obtenção do composto aminoéster, convertendo a dupla ligação em um fragmento saturado com possibilidade de gerar enolatos, característica necessária para uma etapa posterior de anelação como, por exemplo, uma ciclização de Dieckmann. O procedimento empregado foi a utilização de $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$ gerando *in situ* o triaciloxiboroidreto $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como fonte de hidreto, um redutor mais brando e seletivo para enaminas. (Esquema 7)

Esquema 7: Redução do enaminoéster **49** com $\text{NaBH}_4(\text{OAc})_3$ 

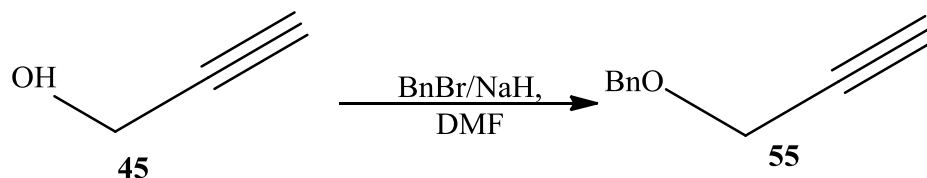
Após reação de redução analisou-se os RMN ^1H de **49** e **51** e não se observa os prótons do ciclo nitrogenado proveniente da prolina, logo as reações de Michael e de redução, para se obter o aminoéster não foram bem sucedidas, com misturas de produtos, indicando, provavelmente a labilidade do protetor carbonato, nas condições reacionais utilizadas.

4.2 REAÇÃO COM INOATO PROTEGIDO COM GRUPO BENZIL

Após os resultados obtidos com o inoato protegido com o grupo carbonato, decidiu-se por um redirecionamento do trabalho. Optou-se por continuar as reações com o aminoácido livre, porém desta vez voltar ao grupo protetor original do trabalho, o benzil. Para preparar o novo inoato separou-se em duas etapas a proteção e a acilação do álcool **45**.

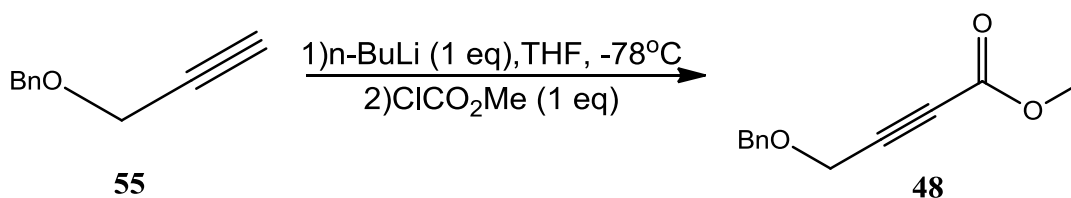
Partindo-se do álcool propargílico (**45**), protegeu-se sua hidroxila com BnBr, obteve-se o álcool propargílico benzilado (**48**) sob a forma de líquido amarelo claro com rendimento de 73%. (Esquema 8).

Esquema 8: Proteção do Álcool Propargílico (**45**)

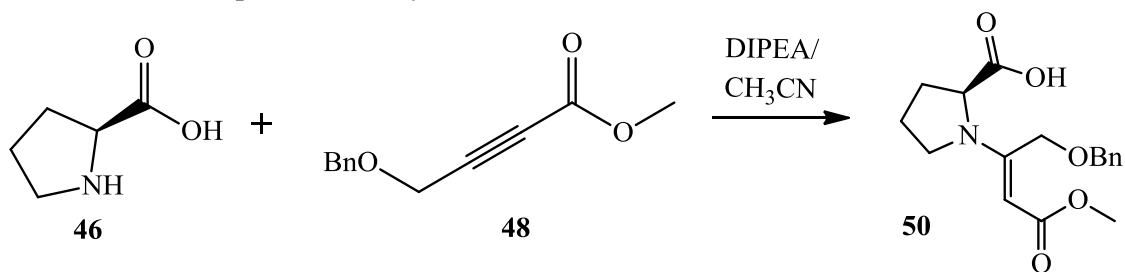


A seguir, a reação de acilação foi realizada analogamente ao explicado no Esquema 5, mas apenas é colocado um equivalente de *n*-BuLi e cloroformiato no sistema, pois o álcool já está protegido. Assim obteve-se o inoato **48**, óleo amarelo pálido, rendimento 67%. (Esquema 9)

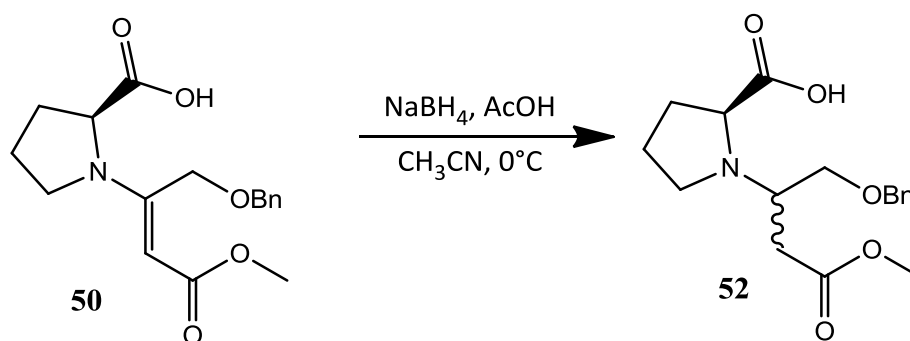
Esquema 9: Acilação do álcool protegido (**55**)



De mesma forma, a reação de Michael com o inoato **48** foi realizado como descrito anteriormente, apenas com a modificação do grupo protetor, demonstrado no Esquema 10.

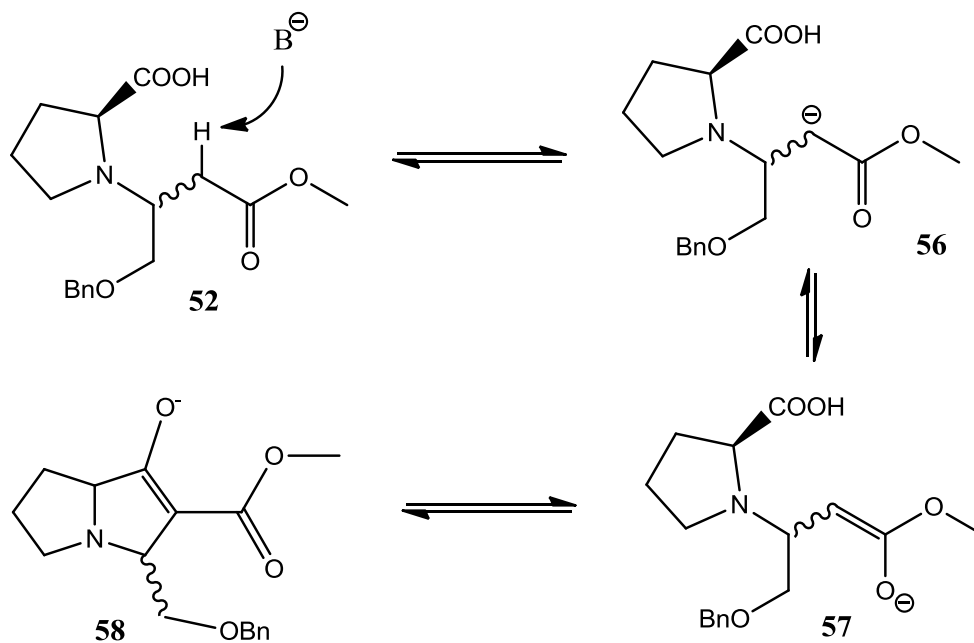
Esquema 10: Adição de Michael do aminoácido **46** no inoato **48**

Seguido por sua redução. (Esquema 11)

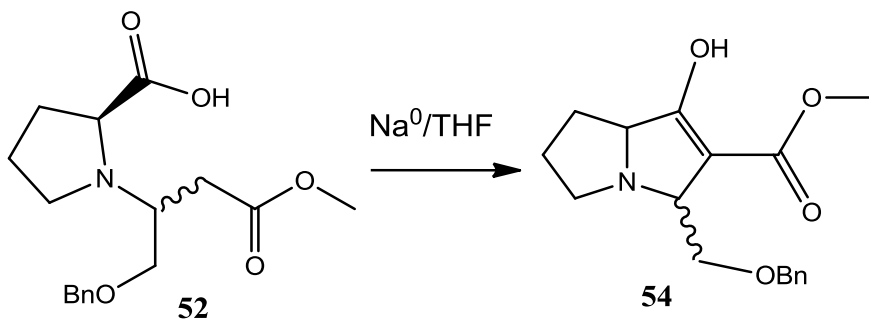
Esquema 11: Redução do enaminoéster **50** com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 

Analisando o espectro de RMN ^1H de **50** (olhar anexo pg 45) observa-se hidrogênios abaixo de 2ppm que poderiam ser os hidrogênios do ciclo nitrogenado proveniente da prolina, além disso temos os 3 sinais já observados no inoato, indicando a possível presença do enaminoéster.

O aminoéster **52** foi purificado por cromatografia em coluna de silicagel e logo foi dado prosseguimento às reações. Como mencionado anteriormente, o aminoéster **52** já possui todos os carbonos do produto alvo, falta apenas fechar o ciclo B. A reação de Dieckmann está entre as metodologias usualmente empregadas na construção de sistemas cíclicos. Explora a condensação catalisada por base de diésteres, levando à obtenção de β -cetoésteres cíclicos com bons rendimentos. O aminoéster **52** não apresenta dois ésteres, porém espera-se que ainda assim a reação ocorra em condições radiculares, como já observado pelo grupo²⁴, gerando o azabiciclo **58** (Esquema 12).

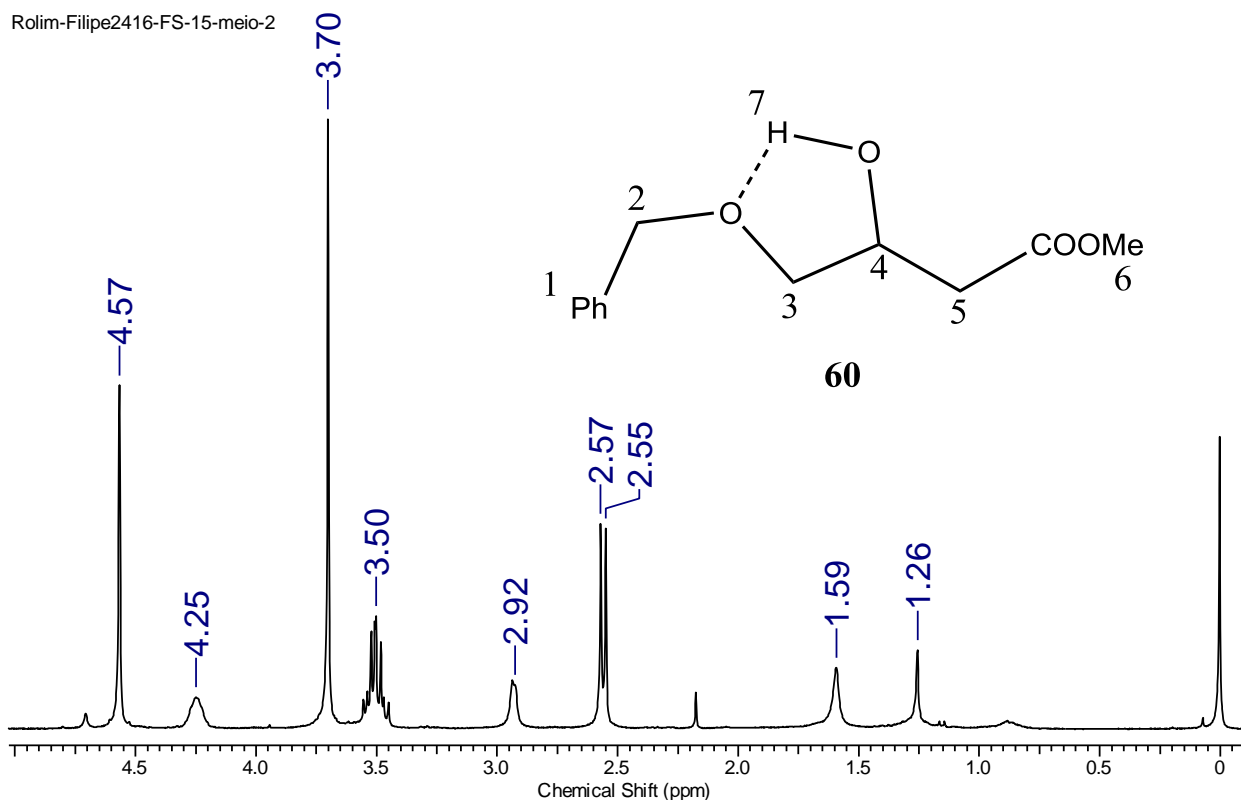
Esquema 12: Possibilidade de geração de enolato do composto **52**

Pazinatto, em sua dissertação de mestrado, testou várias condições de condensação de Dieckmann como ferramenta de anelação em vários meios reacionais, após várias tentativas sem sucesso, testou-se a utilização de 4 eq de sódio metálico e também 5 eq de KH. Em ambos os casos verificou-se formação do biciclo esperado com rendimentos entre 60-65%, sem necessidade de purificação.²⁴ Com estes dados, optou-se por realizar a reação com sódio metálico para obter o biciclo **54** como demonstrado no Esquema 13. Esta reação até o momento ainda não possui um mecanismo conhecido e apenas se supõe ser radicalar.

Esquema 13: Ciclização de Dieckmann

Após obtido os RMN ^1H de **52** e **54** percebeu-se que os prótons do ciclo nitrogenado não apareciam nos mesmos e que a única diferença entre os dois era a perda, em **54**, da metila que pertencia ao éster. RMN ^{13}C e IV do composto **52** foram feitos para analisar o composto obtido chegou-se a conclusão que após a formação do enaminoéster **50** ocorreu uma hidrólise do produto formando a cetona **59**, a não purificação do enaminoéster era justamente pela possibilidade desta hidrólise acontecer, a filtração e evaporação do solvente não são suficientes para retirar totalmente a prolina e por isso que ela aparece no RMN ^1H de **50**. O espectro do seu produto reduzido e colunado (Figura 9) foi a chave para descobrir o que realmente aconteceu na reação, demonstrada no Esquema 14.

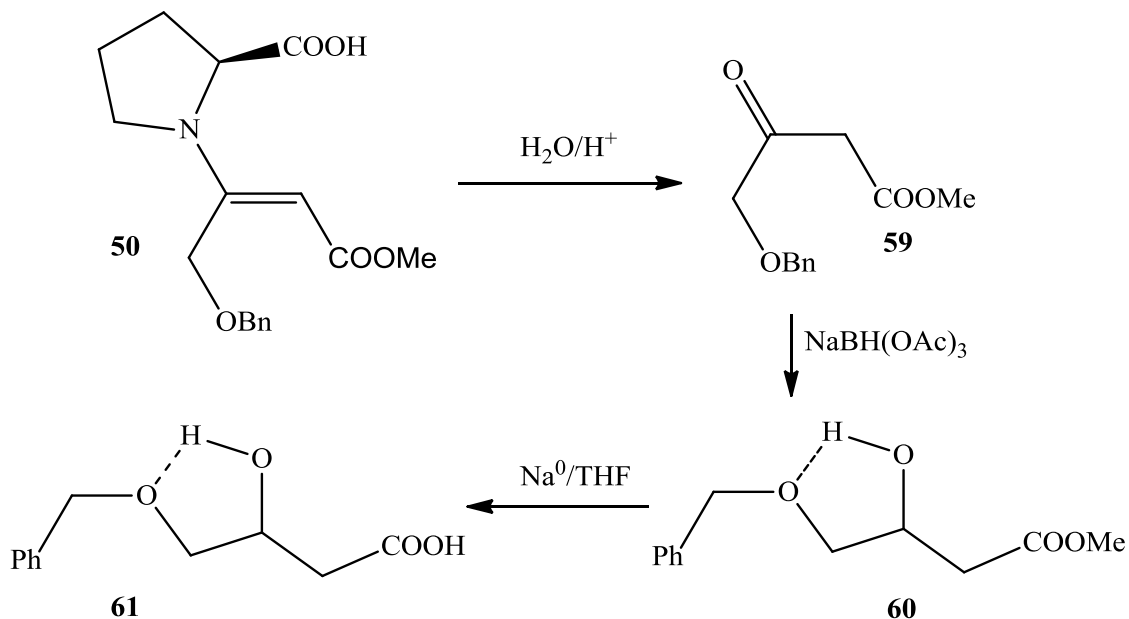
Figura 9: Espectro de ^1H RMN do **52**



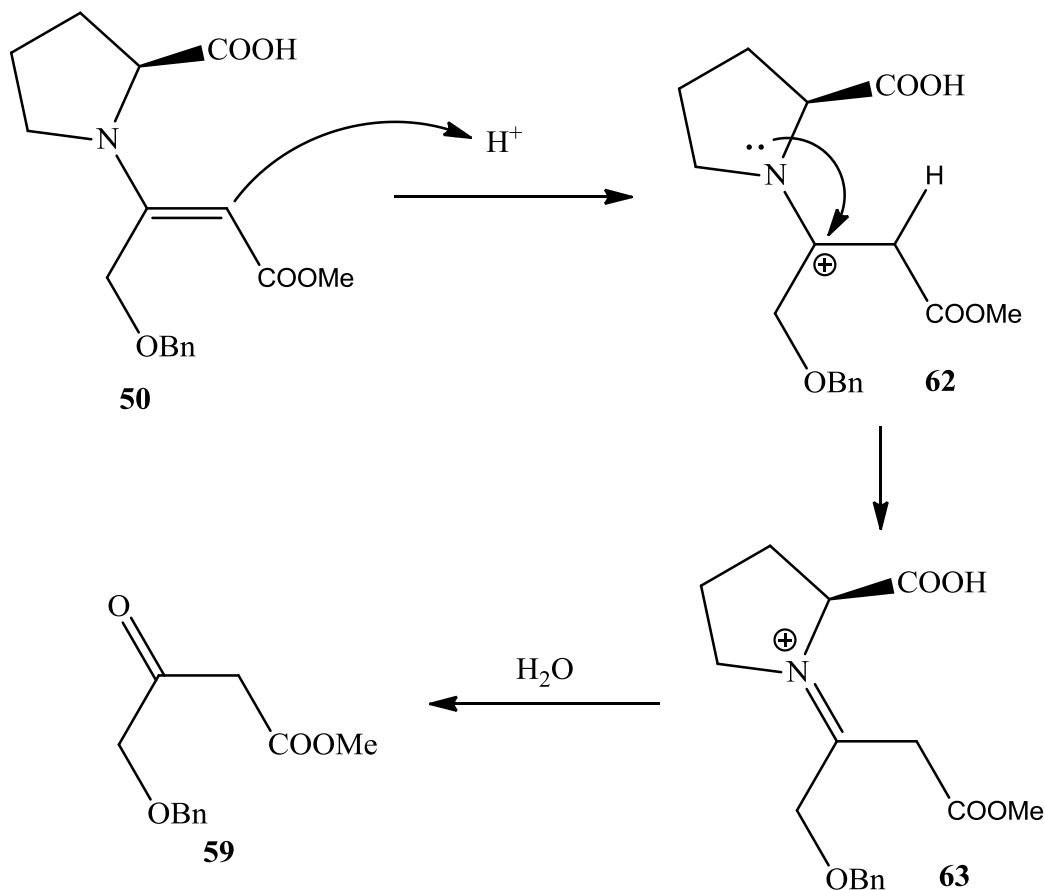
Neste espectro ampliado da região entre 0ppm e 5ppm de **60**, podemos observar em 4,57ppm um singlete que integra para 2H referente ao CH_2 (2) entre aromático e oxigênio, por isso tamanha desproteção. Em 3,70ppm o singlete integra para 3H, referente à metoxila (6). Em 3,50 um multiplete que integra para 2H, referente ao CH_2 (3), apesar de apenas possuir como vizinho 4 que só tem 1H, temos hidrogênios diastereotópicos acoplando entre si, formando este

multiplete. Em 2,56ppm o dubleto integra para 2H referente ao CH₂ (5) que possui livre rotação. O hidrogênio 4 aparece como uma banda larga em 4,25ppm acopla com os dois hidrogênios diastereotópicos em 3 e os dois equivalentes em 5, por isso vira um multiplete. Outros espectros, IV e RMN ¹³C confirmam a caracterização realizada do álcool **60**.

Esquema 14: Hipótese do que pode ter acontecido pós reação de Michael



A “etapa de ciclização” confirma a hipótese, realizando na verdade apenas uma saponificação do éster do composto **60** que ao encerrar a reação com HCl resultou no composto **61**. É importante ressaltar que o único meio da reação apresentada no Esquema 14 ter ocorrido seria após a formação do enaminoéster **50**, pois este em meio ácido leva a formação do cátion imínio **63** que em meio aquoso é atacado e logo em seguida perde o ciclo nitrogenado da molécula por este formar um bom grupo de saída, resultando na cetona **59**, demonstrado no Esquema 15.

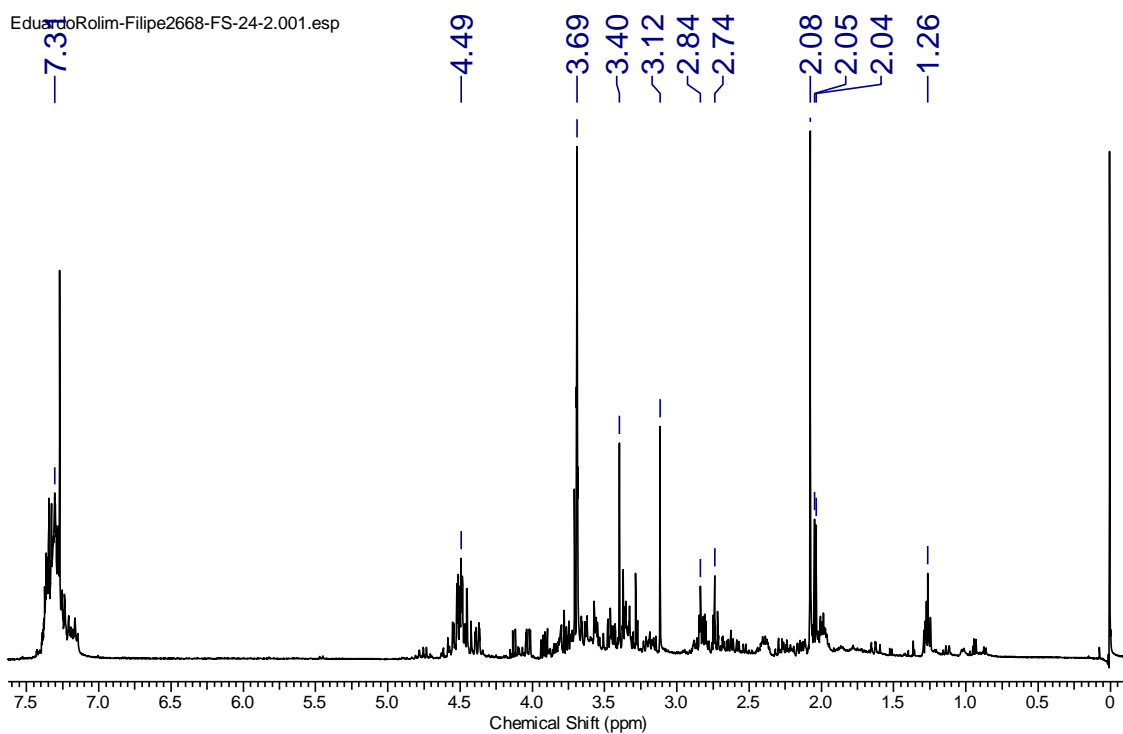
Esquema 15: Hidrólise do enaminoéster **50**

Para tentar evitar a hidrólise, buscou-se realizar a redução do aduto de Michael *in situ*, posto que temos a certeza de sua formação uma vez que isolamos a cetona **59**.

Assim, procedemos a reação de Michael nas mesmas condições anteriores, mas ao final de 6 dias deixou-se decantar a prolina que não reagiu e retirando a metade da solução sobrenadante adicionando em uma solução previamente preparada de $NaBH(OAc)_3$, enquanto a outra metade foi tratada conforme anteriormente descrito. O espectro de RMN 1H demonstrou a obtenção dos mesmos produtos em ambas as reações. Observamos ainda a formação de dois produtos por CCD, dos quais um era o álcool **60**. Após cromatografia em coluna de silicagel, isolamos 2 frações, a primeira efetivamente é o álcool **60** (23%), mostrando que mesmo ao adicionar o redutor *in situ* ainda observa-se a hidrólise da cetona formada a partir do aduto de Michael, o que pode demonstrar que a presença do ácido carboxílico livre, ou o seu carboxilato induz esta hidrólise, comprometendo a utilização deste composto na rota proposta. O segundo

produto obtido, 25,7 mg, cujo espectro é mostrado abaixo na Figura 10, parece ser na realidade uma mistura, onde pode estar o aminoéster desejado, porém em função do tempo para a entrega deste manuscrito ter se encerrado, ainda não nos foi possível uma identificação completa do mesmo. Indicando que novos estudos para a otimização desta reação deverão ser empreendidos no futuro.

Figura 10: Espectro do segundo produto separado por coluna da redução *in situ*



5. CONCLUSÕES

Neste trabalho estudou-se uma rota curta e convergente para a obtenção de esqueletos dos alcalóides hiacintacina que contém todos os carbonos existentes na estrutura dos compostos-alvo.

A preparação dos inoatos ativados por acilação com ClCO_2Me foi bem sucedida, porém as reações de Michael e de redução, para se obter os aminoésteres correspondentes não ocorreram como esperado, observa-se, a hidrólise dos enaminoésteres formados a partir do aduto de Michael, o que pode demonstrar que a presença do ácido carboxílico livre, ou o seu carboxilato induz esta hidrólise, comprometendo a utilização deste composto na rota proposta.

Ainda pode-se notar que a utilização do carbonato como grupo protetor da hidroxila do álcool propargílico dificulta a purificação dos produtos devido à sua labilidade nas condições utilizadas. O grupo benzil resistiu bem às reações e purificações realizadas neste trabalho.

Pode-se afirmar que a reação de Michael entre a prolina e o inoato protegido com benzil ocorreu, pois não seria possível a obtenção da cetona **59**, sem a passagem pela enamina derivada do aminoácido. Foi comprovada a obtenção deste produto após sua redução que levou ao álcool **60**, cujos espectros de RMN permitem esta atribuição. A saponificação deste composto leva ao ácido carboxílico **61**, sendo que tanto este composto, quanto a cetona **59** tiveram seus espectros elucidados, o que igualmente permite a comprovação da estrutura dos produtos obtidos. Novas condições para a otimização da reação de Michael, como a realização da redução *in situ* foram estudadas, mas não foi possível no tempo deste trabalho concluir pela eficiência da reação, porém estes estudos deverão prosseguir no grupo.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os solventes utilizados neste trabalho foram purificados e secos antes do uso conforme procedimentos usuais²⁶.

A purificação dos compostos preparados, quando necessário, foi realizada através de cromatografia em coluna, utilizando sílica-gel 230-400 mesh como fase estacionária e diferentes misturas de hexano, acetato de etila, éter etílico e metanol como eluentes.

As análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram realizadas em um aparelho Varian VNMRS, operando a 300 MHz e 75 MHz para as análises de ^1H e ^{13}C , respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência o tetrametilsilano (TMS) para RMN ^1H quando o solvente for CDCl_3 . Nos espectros de RMN ^{13}C , o padrão interno foi o CDCl_3 .

As análises de Infra-vermelho foram realizadas em um aparelho Shimadzu FT-IR modelo IRPrestige-21 com pastilhas de KBr.

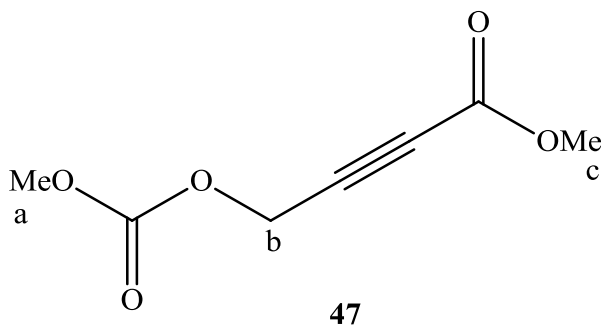
As multiplicidades dos sinais de ressonância magnética nuclear foram expressas de maneira abreviada: s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quadrupeto; m, multipeto; sl, sinal largo. As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz).

Os espectros das moléculas sintetizadas podem ser observados no apêndice deste trabalho.

6.2 PREPARAÇÃO DO INOATO

6.2.1 4-((metoxicarbonil)-oxi)-but-2-inoato de metila (47)

Sobre uma solução de 573 mg de álcool propargílico (**45**) (10 mmol) em 30 mL de THF, gotejou-se, sob atmosfera de argônio, à -78 °C, 9,0 mL de BuLi 2,5 M, (22,5 mmol; 2,2 eq). Após 30 min, adicionou-se 2,0 mL de cloroformiato de metila (25,57 mmol, 2,5 eq). Deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, e encerrou-se a reação após 3 h, adicionando-se 45 mL de H₂O. Extraiu-se com 4 x 50 mL de Et₂O, e as fases orgânicas foram combinadas em uma fração que foi seca sob MgSO₄, concentrada e destilada à pressão reduzida com adição de alguns cristais de BHT, fornecendo o inoato **47**. Óleo incolor, 30% rendimento.



— C₇H₈O₅
M: 172.04 g/mol

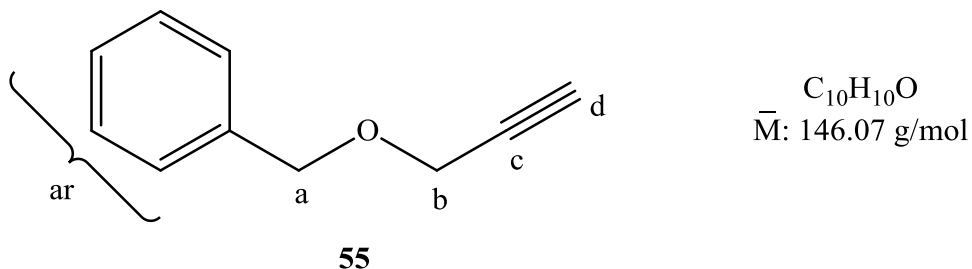
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,86 (2H_b, s); 3,84 (3H_a, s); 3,79 (3H_c, s).

6.2.2 3-benziloxiprop-1-ino (55)

A um balão de vidro em banho de gelo (0°C) e sob atmosfera inerte, contendo 6,57g de NaH (164,2 mmol, 1,6eq), foram adicionados 150 mL de DMF e 6,00 mL de álcool propargílico (5,75g; 102,6 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 45 minutos, e posteriormente, adicionou-se 16mL de brometo de benzila (22,82g; 133,4 mmol, 1,3 eq), e permitiu-se que a mistura reacional atingisse a temperatura ambiente. A agitação foi mantida por mais 3 horas.

Encerrou-se a reação adicionando-se 30mL de solução saturada de NH₄Cl e 35mL de H₂O. Extraiu-se com Et₂O/hexano 3:1 (5x50mL). Os extratos orgânicos foram concentrados, diluídos em 100mL de Et₂O e lavados com 3x50mL de H₂O para remoção do DMF. Secou-se a

fase orgânica sobre MgSO_4 e concentrou-se a vácuo. Obteve-se um líquido amarelo claro, rendimento 73%.

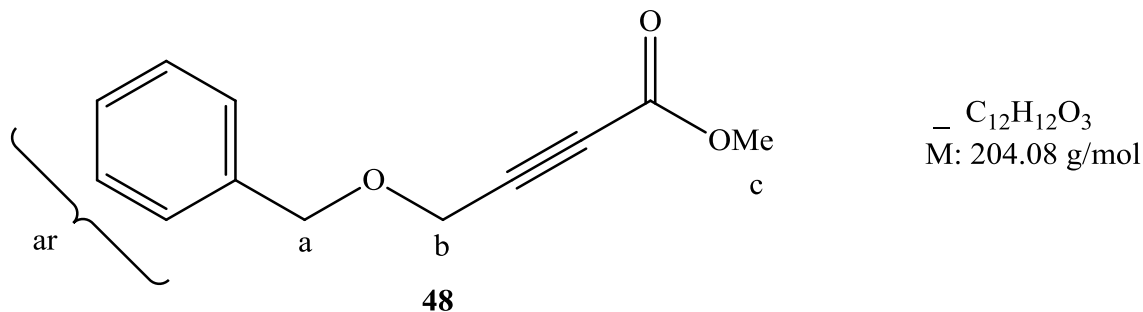


RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,32 – 7,43 (5H_{ar} , m); 4,61 (2H_{a} , s); 4,17 (2H_{b} , d, $J = 2,4$ Hz); 2,47 (1H_{d} , t, $J = 2,4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : (137,2; 128,3; 128,0 ; 127,8) C_{ar} ; 79,6 C_{c} ; 74,6 C_{d} ; 71,4 C_{a} ; 56,9 C_{b}

6.2.3 4-Benziloxibut-2-inoato de metila (48)

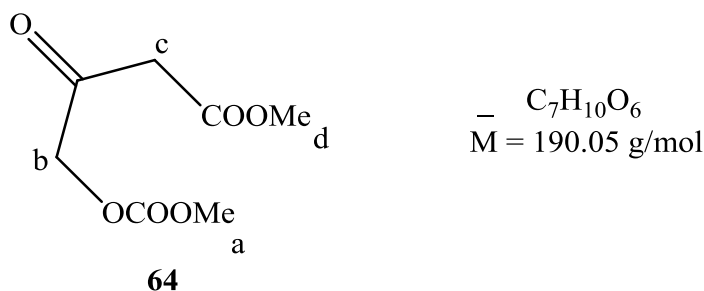
Sobre uma solução de 2,5g do éter **55** (17,1 mmol) em 50 mL de THF, sob atmosfera inerte e à -78 °C, gotejou-se 10 mL de BuLi 2,0 M (20 mmol; 1,2 eq). Após 30 min, adicionou-se 4,3 mL de cloroformiato de metila (51,3 mmol, 2,2 eq) e deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente. Encerrou-se a reação após 3 h, adicionando-se 15 mL de H_2O . Neutralizou-se com solução saturada de Na_2CO_3 até pH = 7 e extraiu-se com 4 x 15 mL de Et_2O . A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , concentrada e destilada à pressão reduzida com adição de alguns cristais de BHT, fornecendo o inoato **48**. Óleo amarelo claro, rendimento 67%



RMN ^1H CDCl_3 δ : 7,31 – 7,38 (5H_{ar} , m); 4,62 (2H_{a} , s); 4,29 (2H_{b} , s); 3,80 (3H_{c} , s)

6.3 REAÇÃO DE MICHAEL COM O INOATO **47**

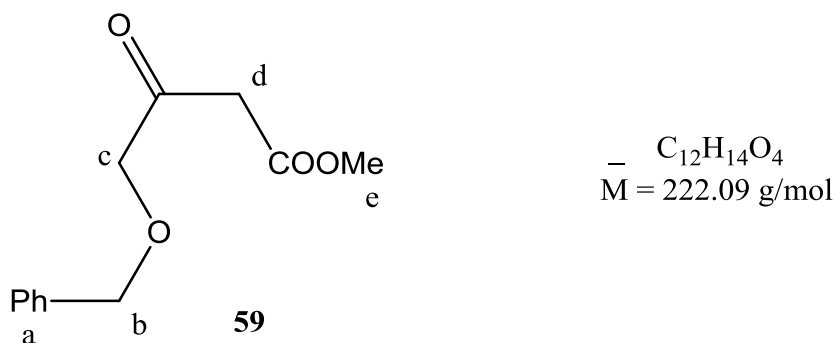
Sobre uma mistura de *L*-prolina (1,74 mmol) em 20 mL de acetonitrila adicionou-se, a 0°C, 0,5 mL de DIPEA (2,6 mmol, 1,5 eq). Após 30 min sob agitação e nesta temperatura, adicionou-se lentamente uma solução de 300 mg do inoato **47** (1,74 mmol, 1 eq) em 5 mL de acetonitrila. Retirou-se o banho de gelo e manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente por 6 dias. Encerrou-se a reação através de filtração em papel, para retirada do precipitado, e evaporou-se o solvente a vácuo. Obteve-se um óleo amarelo escuro e, a partir de seu espectro de RMN ¹H, confirmou-se a obtenção do composto **64**. Rendimento bruto 75%.



RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,82 (2H_b, s); 3,85 (3H_a, s); 3,76 (3H_d); 3,54 (2H_c, s)

6.4 REAÇÃO DE MICHAEL COM O INOATO **48**

A uma mistura de 0,527 g de *L*-prolina (4,58 mmol, 1,0 eq) em 35 mL de acetonitrila, gotejou-se 1,2 mL de DIPEA (6,9 mmol, 1,5 eq) a 0° C e sob agitação,. Após 30 min, nesta mesma temperatura, adicionou-se uma solução de 1,0 g do inoato **48** (4,58 mmol, 1,0 eq) em 10 mL de acetonitrila. Retirou-se o banho de gelo e manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente por 6 dias. Encerrou-se a reação através de filtração em papel, para retirada do precipitado e evaporou-se o solvente a vácuo. Obtendo-se um óleo amarelo, rendimento bruto de 77%.



RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,41 – 7,20 (5H_{ar}, m); 4,58 (2H_b, s); 4,13 (2H_c, s); 3,71 (3H_e, s); 3,55 (2H_d, s).

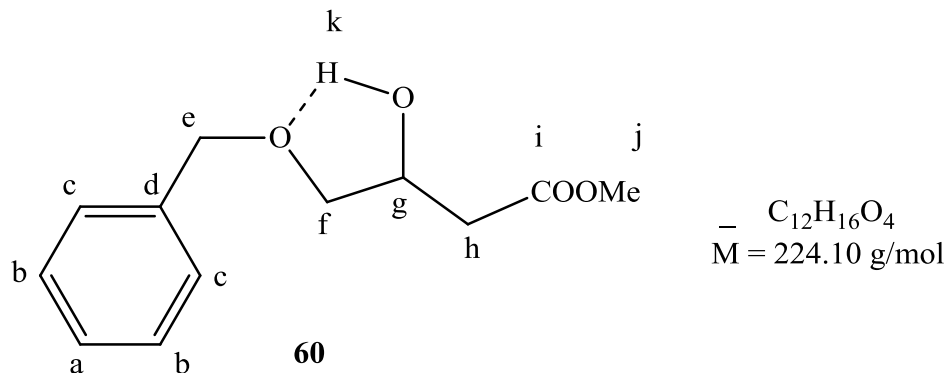
6.5 REAÇÕES DE REDUÇÃO DOS PRODUTOS DE MICHAEL

Sobre uma mistura de 20,0 mL de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ 5:1 adicionou-se, à 0°C, 0,733 g de NaBH_4 (19,4 mmol, 7 eq) em pequenas porções. Após o término do borbulhamento adicionou-se uma solução de 1,0 g do produto de Michael em 5,0 mL de acetonitrila. Retirou-se o banho de gelo e permitiu-se que a reação atingisse a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 4 h. A reação foi encerrada adicionando-se lentamente 10 mL de água. Com solução saturada de NaHCO_3 levou-se a mistura reacional até $\text{pH} = 7$. As fases foram separadas e realizou-se extração com CH_2Cl_2 (4 x 20 mL) o extrato orgânico foi seco sob MgSO_4 , filtrado e concentrado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, eluindo-se com acetato de etila/hexano.

6.5.1 Produto da reação de redução do produto de Michael obtido a partir do inoato 47

Devido à labilidade do protetor carbonato, as reações de adição de Michael e sua redução levam a uma mistura complexa de produtos, de difícil purificação através de cromatografia em coluna.

6.5.2 Produto da reação de redução do produto de Michael obtido a partir do inoato 48



Óleo amarelo claro, rendimento 23%

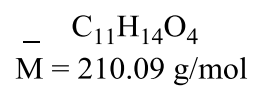
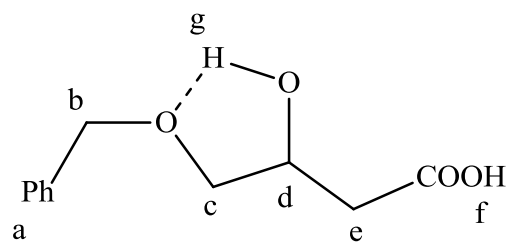
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,40 – 7,20 ($1\text{H}_a + 2\text{H}_b + 2\text{H}_c$, m); 4,56 (2H_e , s); 4,24 (1H_g , sl); 3,70 (3H_j , s); 3,50 (2H_f , m); 2,93 (1H_k , sl); 2,56 (2H_h , d $J=6,5\text{Hz}$);

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 172,50 (C_i); 137,80 (C_d); 128,44 (C_c); 127,80 (C_a); 127,71 (C_b); 73,40 (C_f); 73,06 (C_e); 67,17 (C_g); 51,77 (C_j); 37,99 (C_h)

FT-IR (KBr): 3441cm^{-1} (estiramento O-H); 2858cm^{-1} (estiramento C-H); 1732cm^{-1} (estiramento C=O)

6.6 CICLIZAÇÃO DE DIECKMANN

A uma solução contendo 0,275 g do produto de redução obtido em **6.5.2** em THF seco (1,0 mL), adicionou-se 1,10 mmol de sódio metálico (4 eq) sob atmosfera inerte, e a mistura reacional foi aquecida a refluxo por 4h. Encerrou-se a reação adicionando-se lentamente HCl 3M até pH=1. Extraíu-se 15 x 3 mL com CHCl_3 e o extrato orgânico foi seco sob MgSO_4 , filtrado e concentrado. Óleo amarelo claro, rendimento 40%.

**61**

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,40 – 7,20 (5H_{ar}, m); 4,56 (2H_b); 4,25 (1H_d, sl); 3,50 (2H_c, m); 2,58 (2H_e, d, $J = 6,5\text{Hz}$);

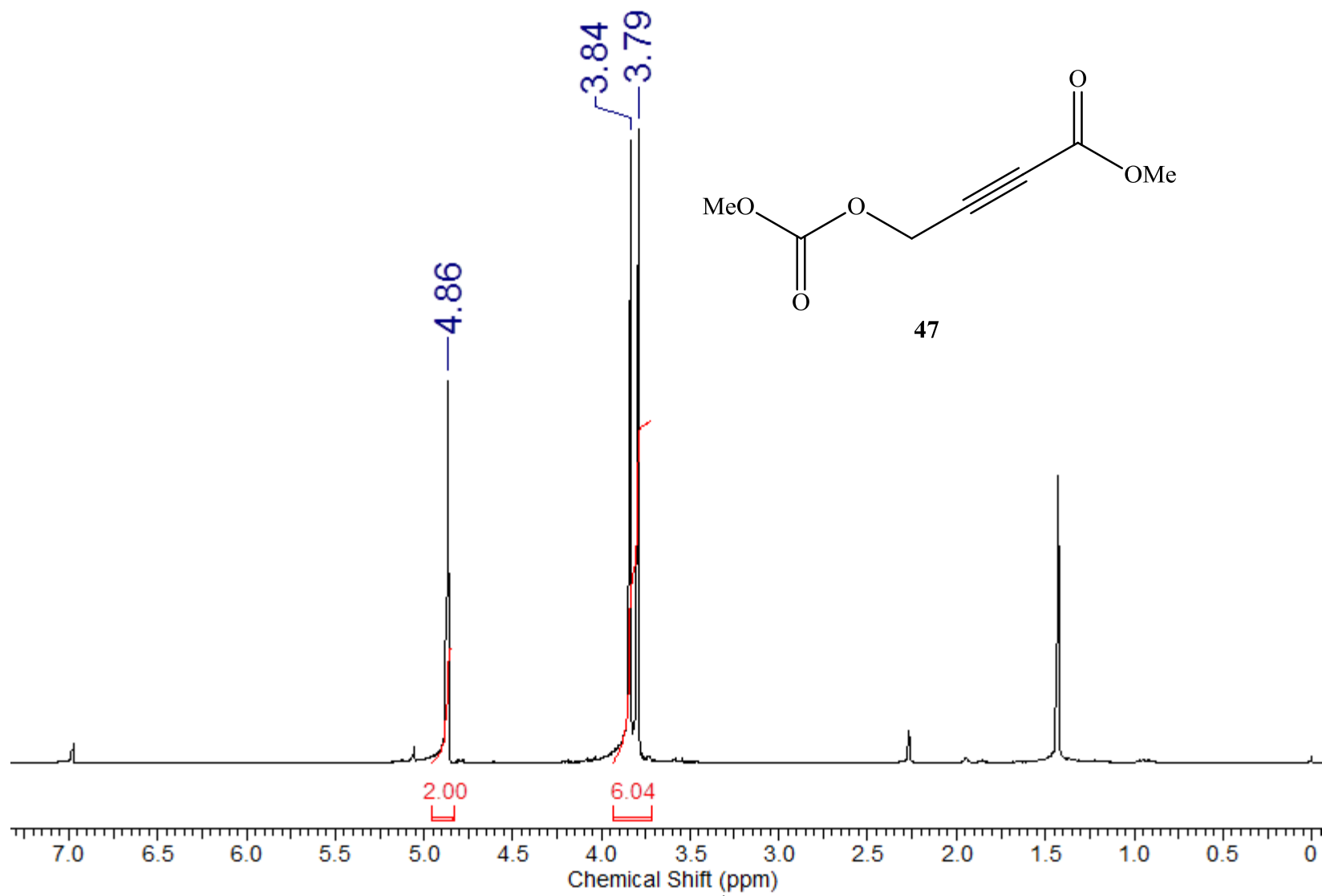
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

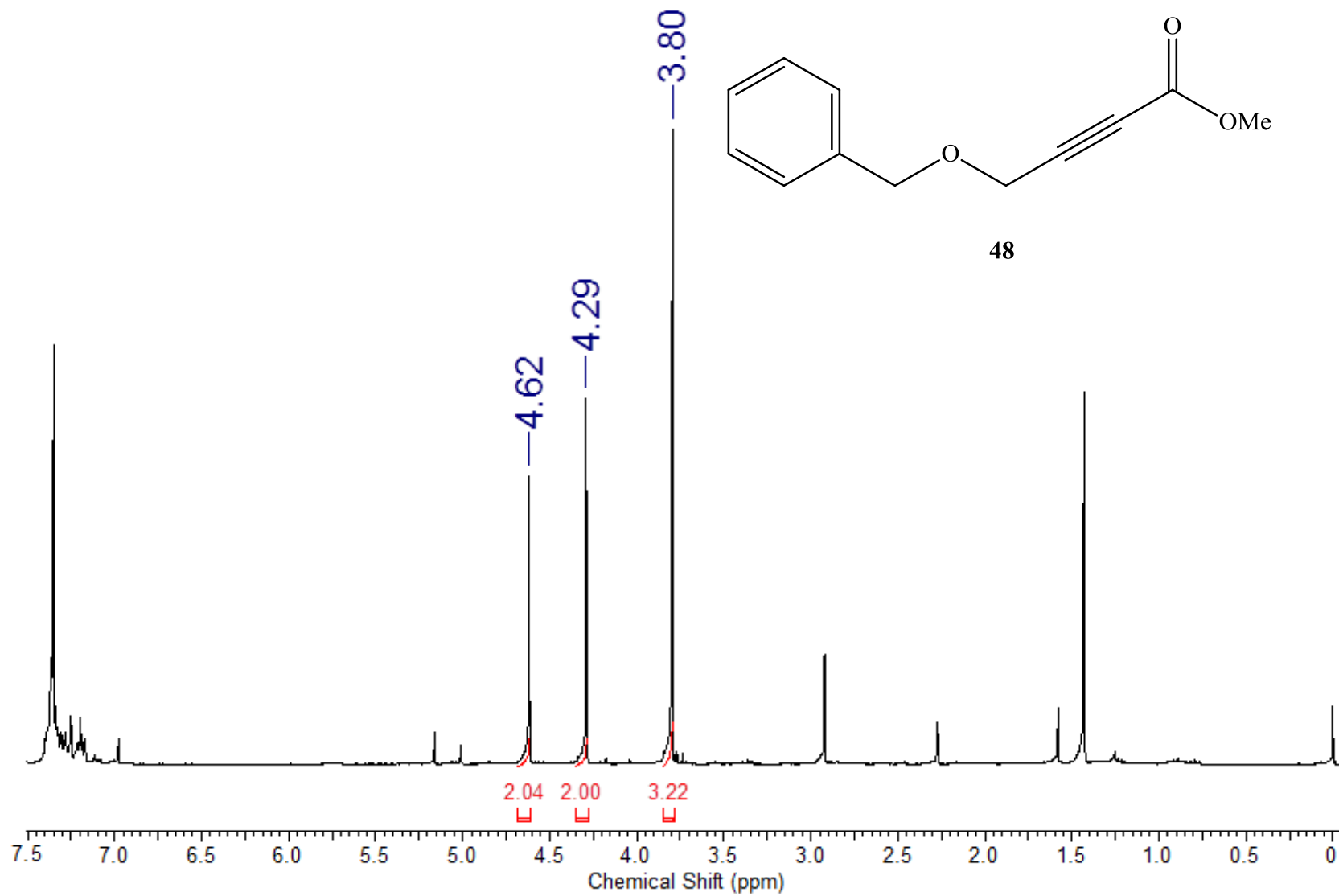
- (1) Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre / Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora da UFSC, cap. 29, pp. 641- 657, **1999**.
- (2) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680.
- (3) Asano, N. *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 1479-1492.
- (4) Chandrasekhar, S.; Parida, B. B.; Rambabu, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7826-7828.
- (5) Monfray, J. **Synthèse Totale du (+)-alcaloïde 241 D et de la (+)-isosolenopsine A (HCl)**. 2004. 276 f. Tese (Doutorado em Química) Université Blaise Pascal, França, **2004**
- (6) Krebs, H. C.; Carl, T.; Habermehl, G. G. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1227-1229
- (7) Krenn, L.; Wiedenfeld, H.; Roeder, E. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 275-277
- (8) Hartmann, T.; Ober, D.; **Induced Plant Resistance to Herbivory**. Springer Science+Business Media B. V., pp.213-231, **2008**.
- (9) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.
- (10) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
- (11) Wardrop, D. J.; Waidyarachchi, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1431-1468.

- (12) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95-103.
- (13) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1-8.
- (14) Kato, A.; Kato, N.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Fleet, G. W. J.; Kuriyama, C.; Ikeda, K.; Asano, N.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 993-997.
- (15) Ritthiwigrom, T.; Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 583-612.
- (16) Mulholland, D. A.; Schwikkard, S. L.; Crouch, N. R. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1165-1210.
- (17) Calveras, J.; Casas, J.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapes, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1661-1666.
- (18) Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220-1227.
- (19) Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1807-1809.
- (20) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.
- (21) Donohoe, T. J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297-7304.
- (22) Martinez, P. D. G. **Estudo de adição de aminas em alcinos ativados: preparação de intermediários para a síntese de heterociclos nitrogenados.** 2005. 121 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2005**.
- (23) Pazinato, M. **Síntese de alcalóides hiacintacina a partir de enaminoésteres.** 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2009**.

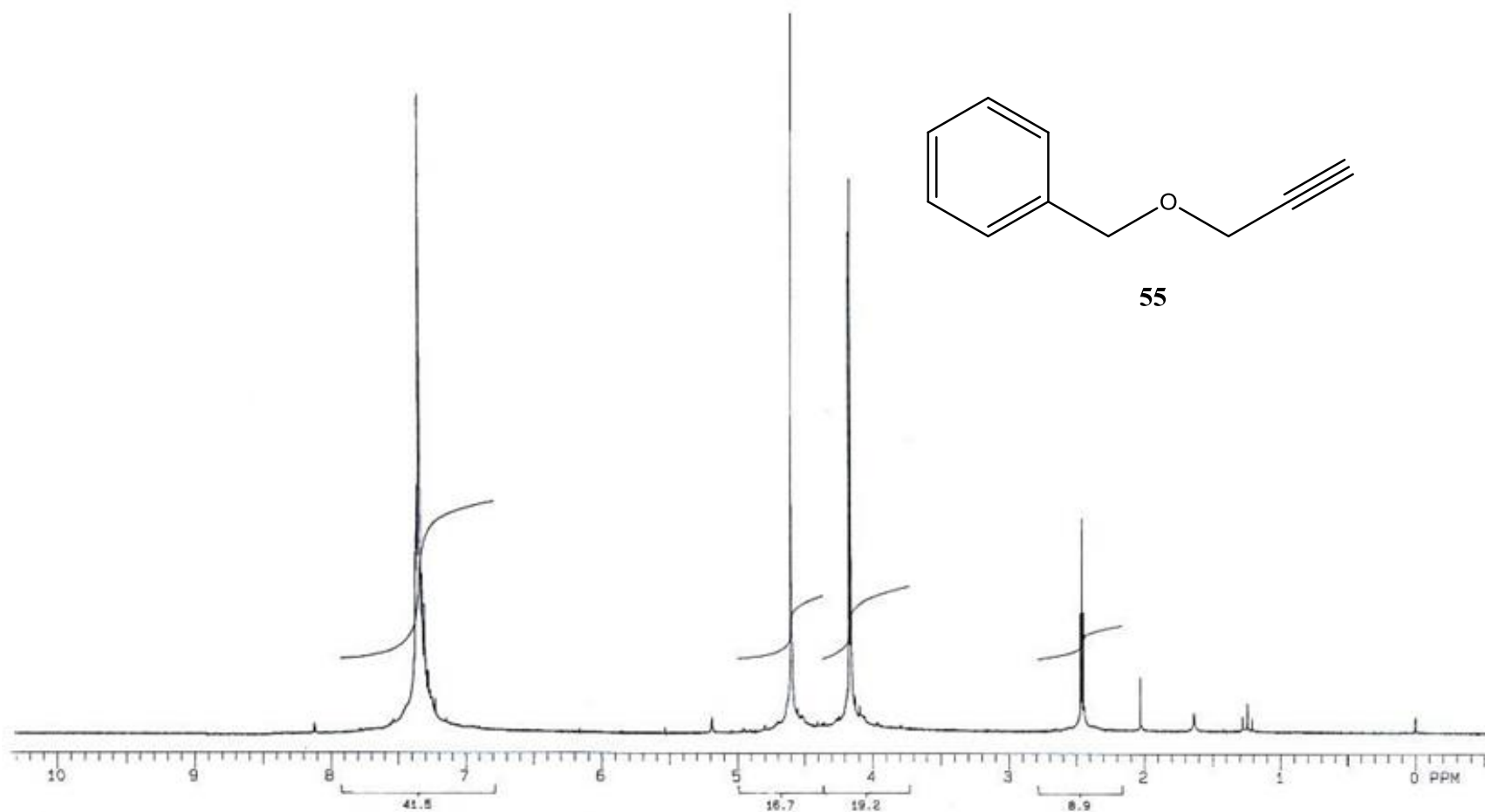
- (24) Pazinato, M. **Síntese de compostos 4-azabicyclo[3.3.0]octano: intermediários avançados para a preparação de alcaloides hiacintacina.** 2011. 111 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2011.**
- (25) Pinto, G. de C. **Síntese de alcaloides de interesse farmacológico.** 2011. 60 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2011**
- (26) Perrin, D. D. & Armarego, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals.** 3rd. Ed. New York: Pergamon Press, 391p, **1988.**

APÊNDICE
Conjunto de Espectros

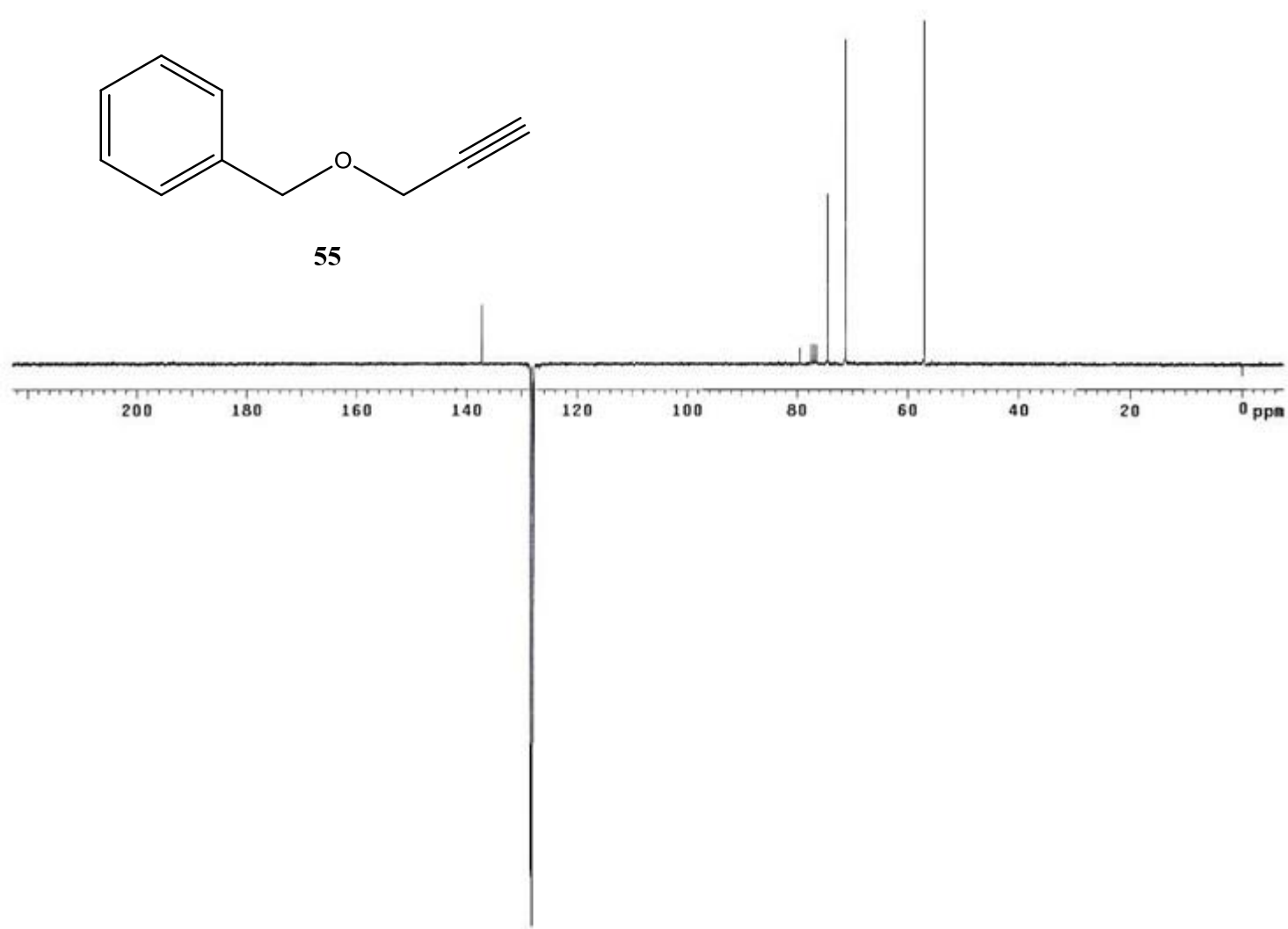




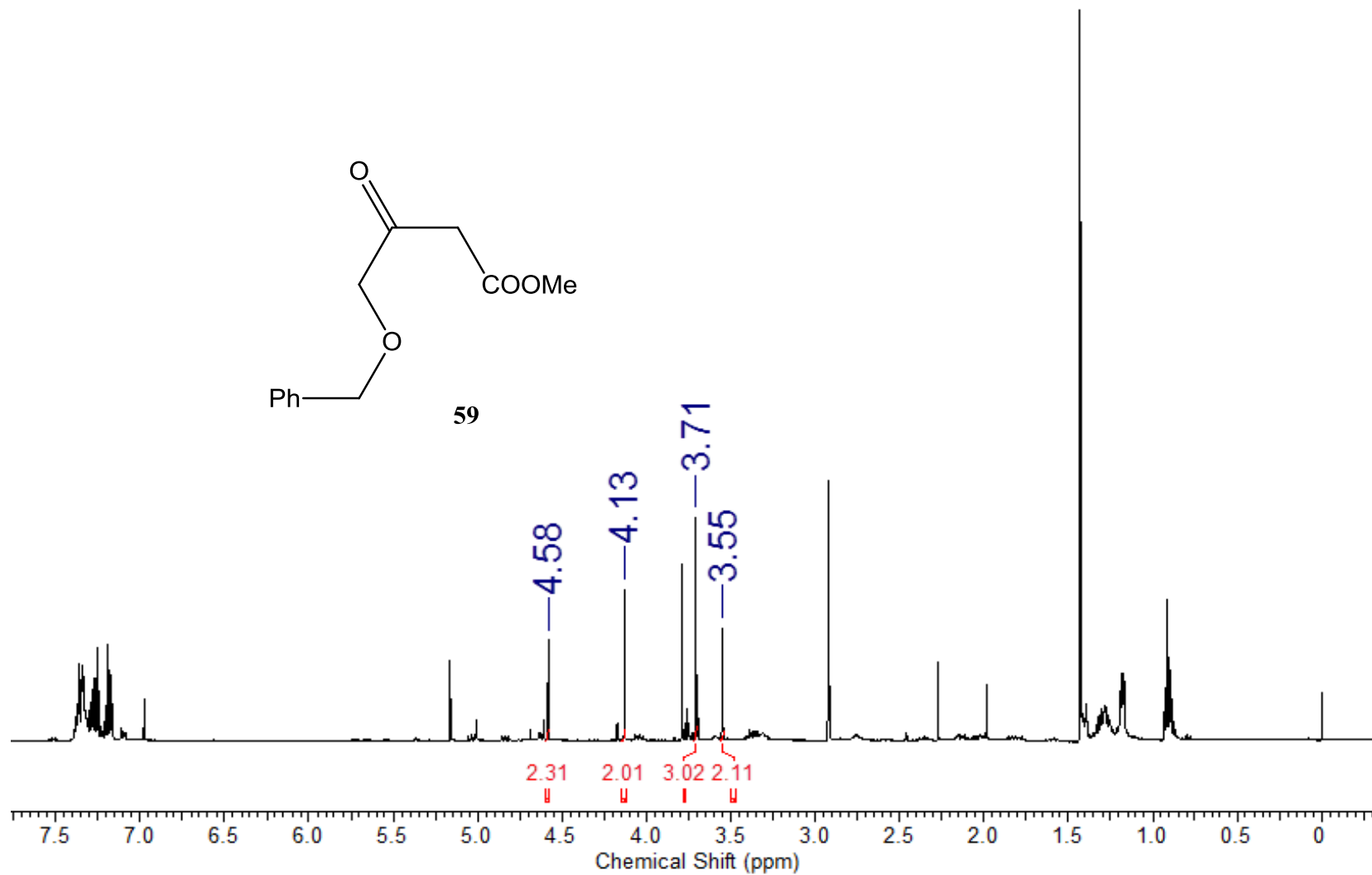
Espectro de RMN ^1H de 48



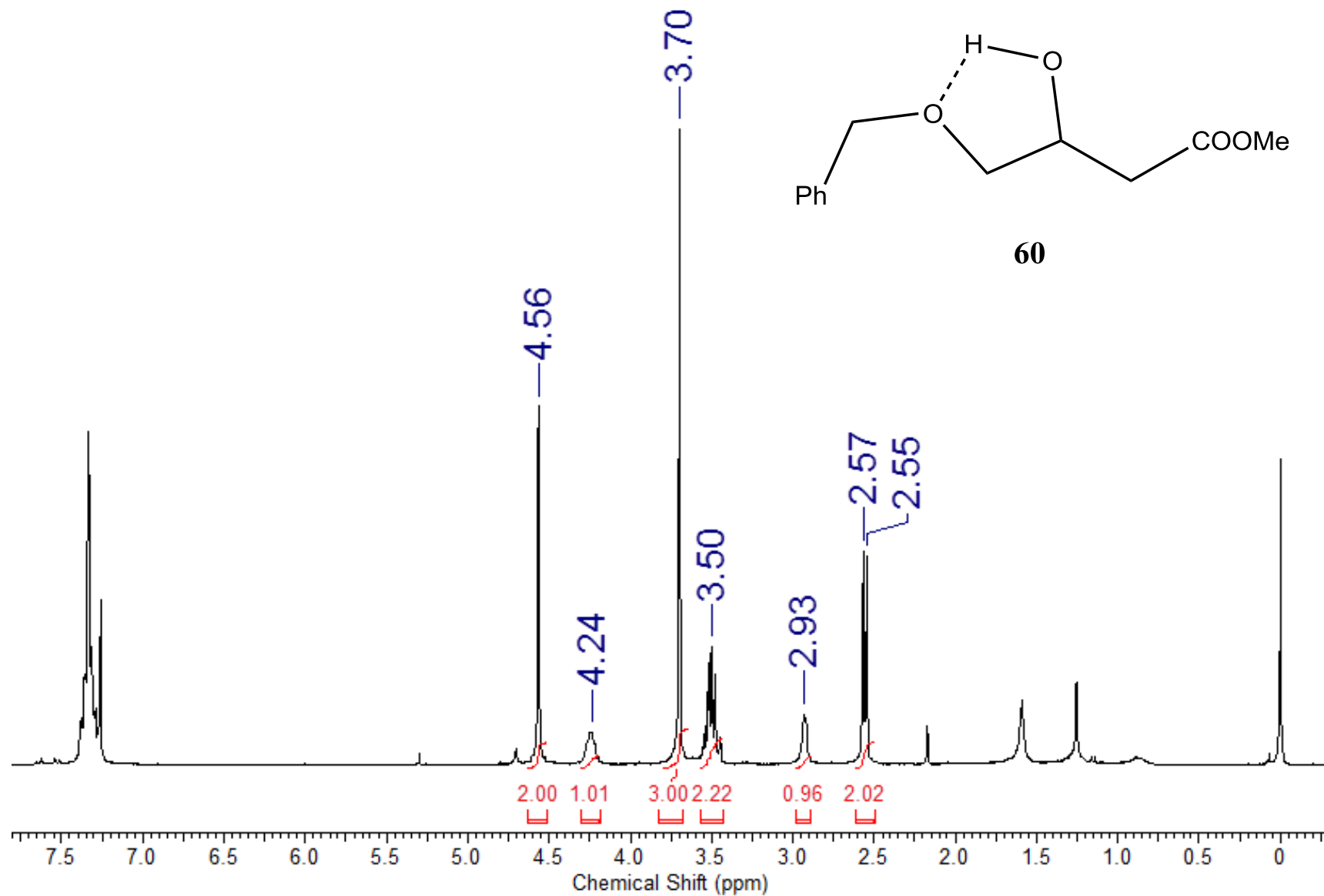
Espectro de RMN ^1H do composto 55



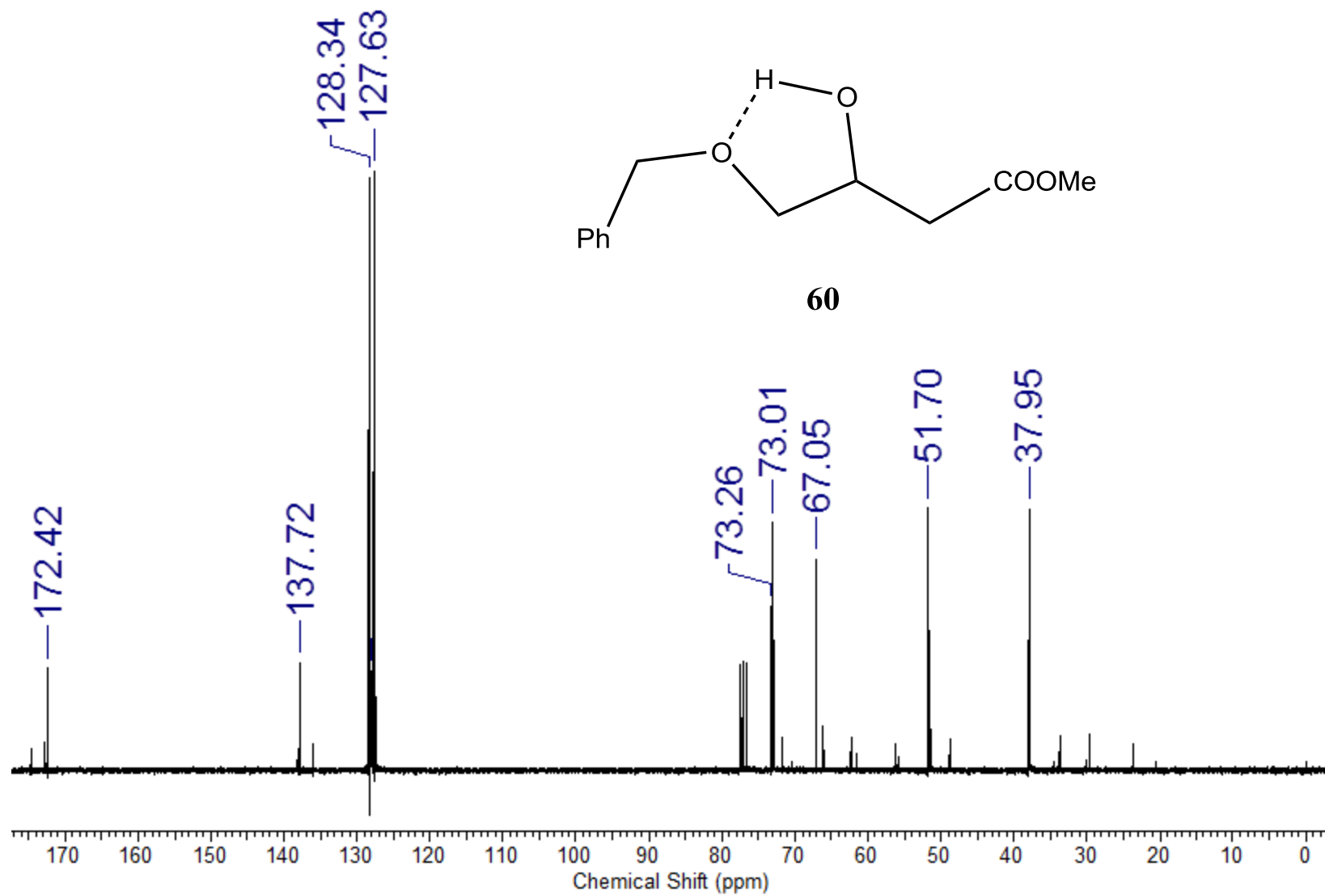
Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 55



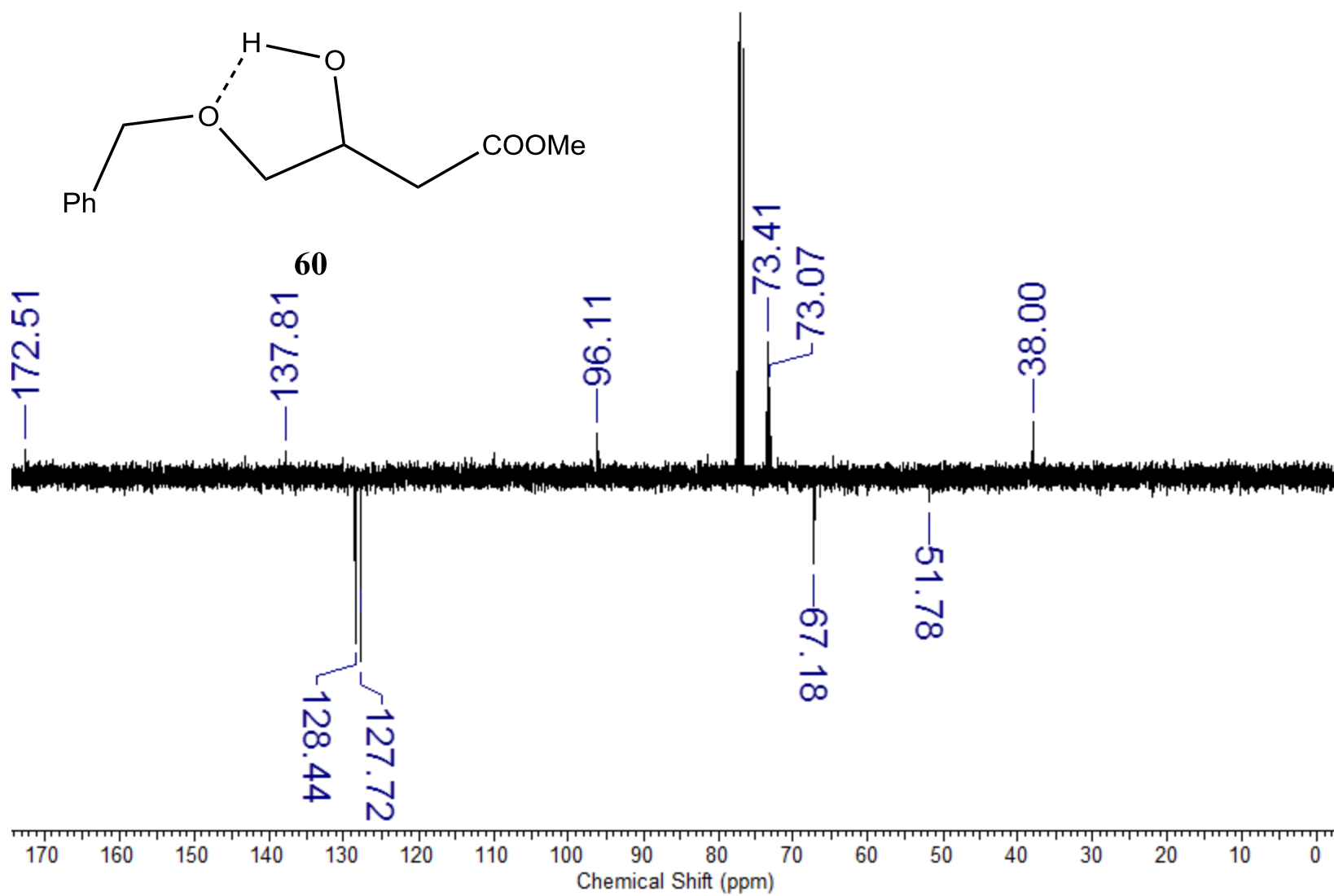
Espectro de RMN ^1H do composto 59 bruto

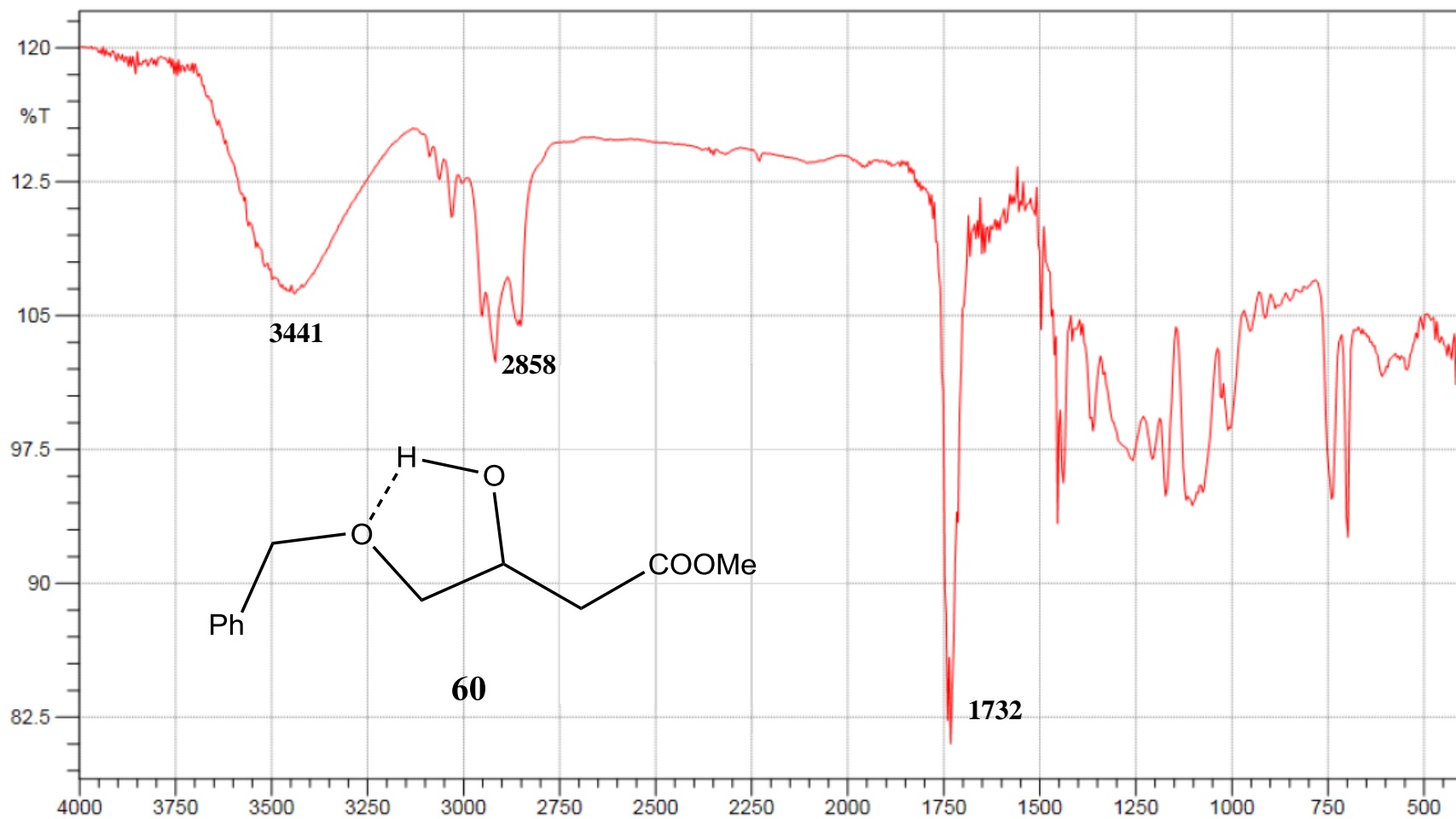


Espectro de RMN ^1H do composto 60

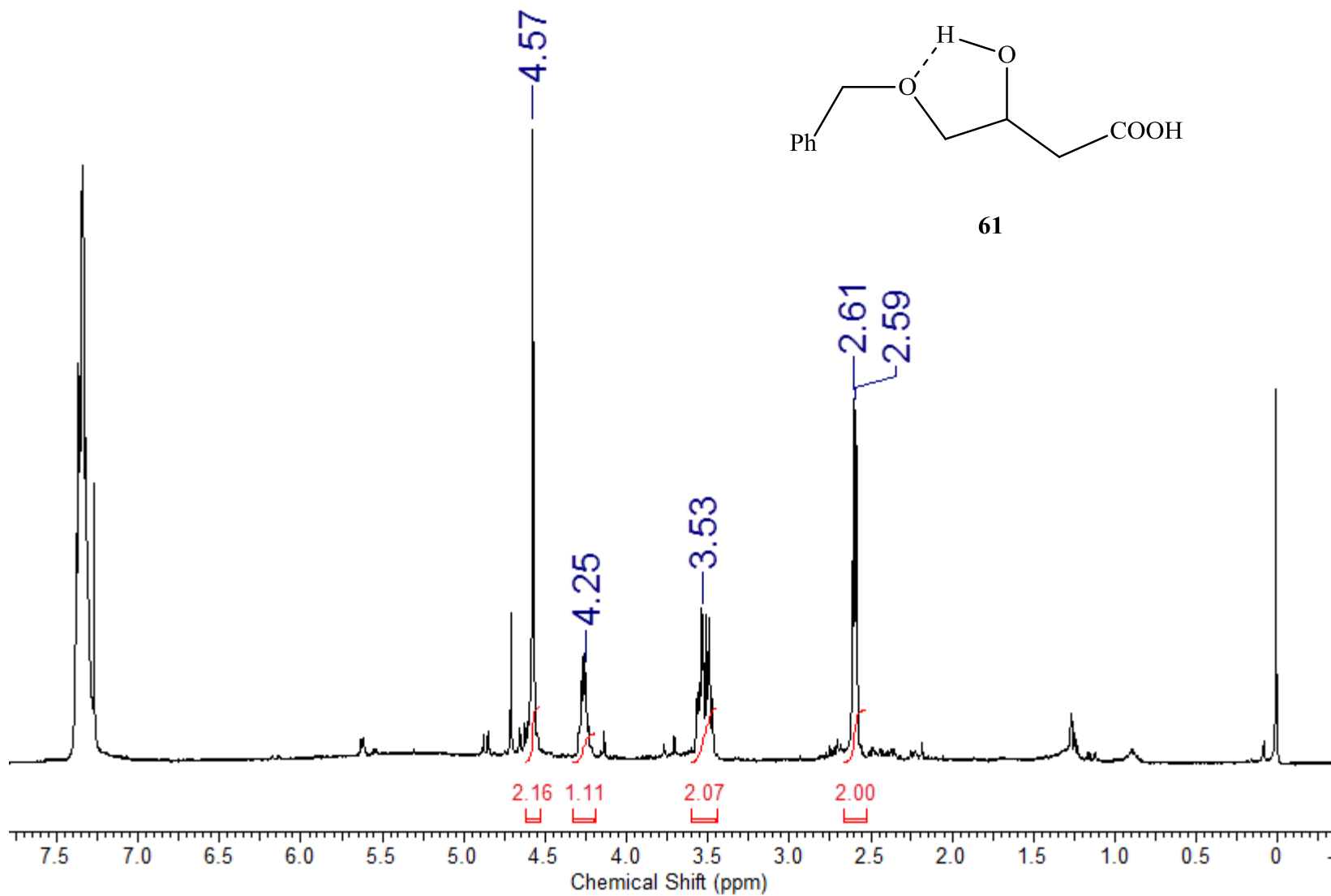


Espectro de RMN ^{13}C do composto 60

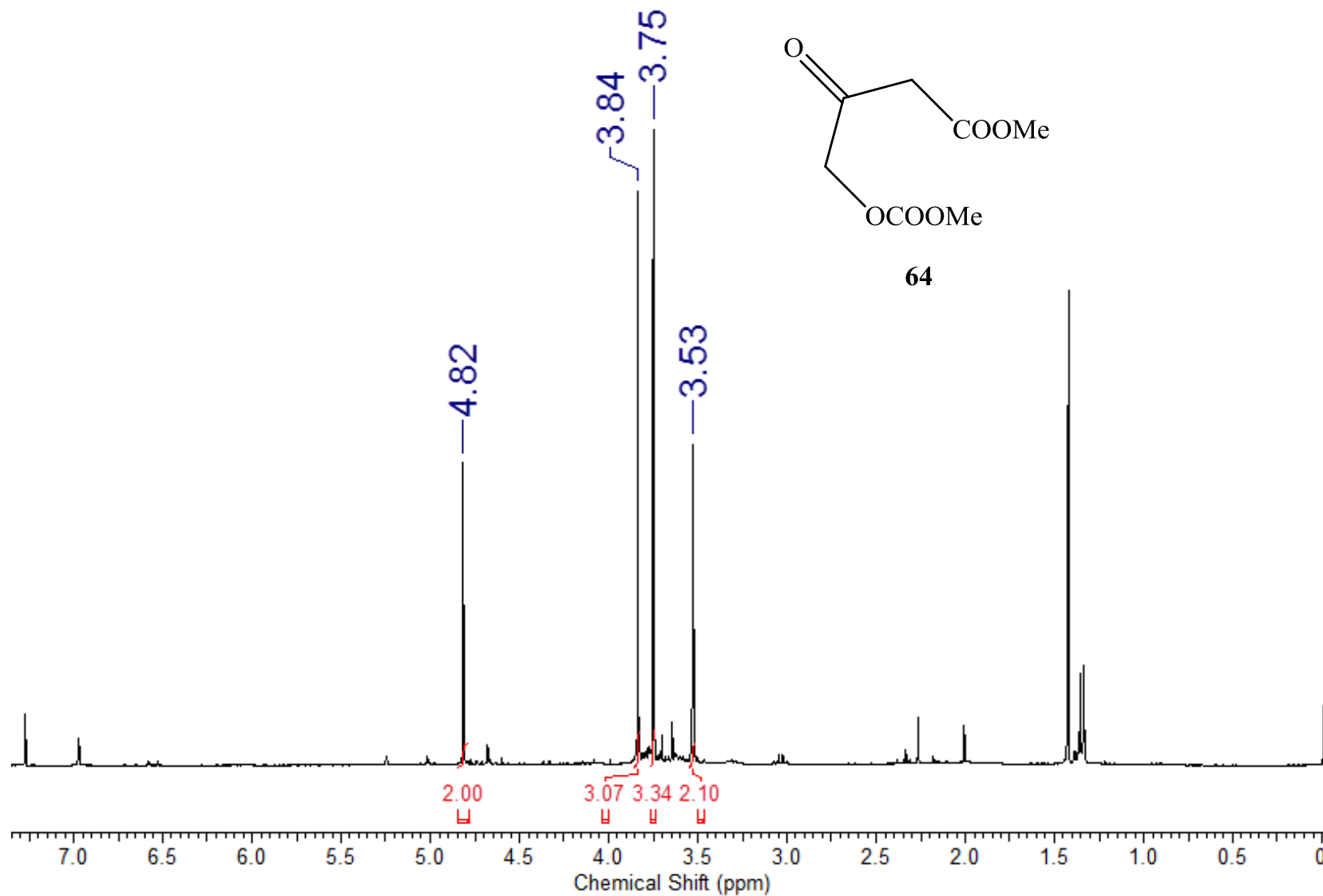
Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 60



Espectro de FT-IR do composto 60



Espectro de RMN ^1H do composto 61



Espectro de RMN ^1H do composto 64