

Ciclização em cascata via intermediário imina. Síntese formal da (±)-Estemoamida e (±)-9-epi-Estemoamida

Gilmar A. Brito (PG)^{1,2}, Peter Wipf (PQ)² e Ronaldo A. Pilli (PQ)¹

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brasil

²University of Pittsburgh, Pittsburgh-PA, USA

gilmarbrj@yahoo.com.br

Palavras Chave: Organocatálise, Estemona, Estemoamida, Cascata

Introdução

Os alcalóides Estemona, compreendem por volta de 140 compostos dos quais exibem atividade anti-tussiva, antituberculose, bactericida, antifúngica e antihelmíntica. De acordo com a classificação estabelecida por Pilli e colaboradores¹, esses alcalóides são divididos em 8 classes, incluindo um grupo em que os representantes não apresentam um esqueleto pyrrolo[1,2-a]azepino. O alcalóide Estemoamida (Figura 1) é um dos representantes mais simples isolado de *Stemona tuberosa* por Xu e colaboradores em 1992². Devido a sua intrínseca e interessante estrutura, diversas estratégias sintéticas tem sido desenvolvidas pra se preparar tal alcalóide e outros representantes dessa classe.

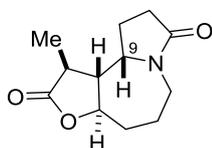
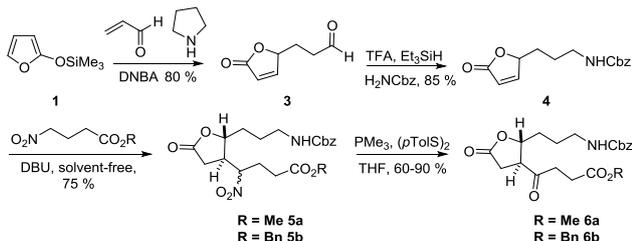


Figura 1: (-)-Stemoamida

Resultados e Discussão

A nossa estratégia para obtenção do triciclo presente no alcalóide Estemoamida é baseada na formação da imina de 7 membros, após remoção do Cbz nos intermediário **6a-d**. Assim, adição de Mukaiyama-Michael do sililoxifurano **1** na acroleína (**2**), levou ao aldeído **3** em 80 % de rendimento. Carbamilação reductiva desse aldeído, resultou no carbamato secundário **4** após nova adição de Michael, seguido de reação de Nef levou aos intermediários de interesse **6a-b** (Esquema 1)



Esquema 1: Preparação dos intermediários **6a-b**

As reações de hidrogenólise foram efetuadas em um sistema multi reator Parr, utilizando Pd(OH)₂ como catalisador com variações no solvente e pressão.

Tabela 1: Variação do substrato e condições para a reação de ciclização em cascata

Entrada	R	Solvente	H ₂ (atm)	Razão (7a:7b)
1	Me	EtOAc	2	1:5
2	Bn	CF ₃ CH ₂ OH	10	10:1

A tabela 1 mostra que solvente aprótico, menor pressão de H₂ e substrato menos volumoso (**6a**, entrada 1), resultou preferencialmente no composto **7b**, que pode ser convertido no composto 9-epi-estemoamida. Pode-se observar pela entrada 2, que essa razão foi invertida em favorecimento do triciclo presente na Estemoamida³, utilizando maior pressão de H₂ solvente prótico e substrato mais volumoso (**6b**, entrada 2).

Conclusões

Através de mudanças no meio reacional e no substrato em questão, pudemos preparar o triciclo presente no alcalóide estemoamida, em sua versão racêmica, e também no seu 9-epímero. Questões cinéticas e termodinâmicas estão envolvidas nas etapas de ciclização e o mecanismo para essa transformação em cascata está sob investigação. Versão assimétrica e catilica para a síntese desses alcalóides, encontram-se em andamento no nosso grupo de pesquisa.

Agradecimentos

Fapesp

¹ Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1908-1937.

² Lin, W.; Ye, Y.; Xu, R. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571-576.

³ Torsell, S.; Wanngren, E.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4246.