

"ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
POR REINALDO AUGUSTO FERREIRA RODRIGUES E APROVADO PELA
COMISSÃO JULGADORA"

Albert James Kascheres

11-07-91

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ORIENTADOR : PROF. DR. ALBERT JAMES KASCHERES

UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE 1,5-DI-HIDRO-2H-
-PIRROL-2-ONA NA SÍNTESE DE HETEROCÍCLICOS
MAIS COMPLEXOS

REINALDO AUGUSTO FERREIRA RODRIGUES

TESE DE DOUTORAMENTO

CAMPINAS

1991

9107943/02

Enquanto outros estudam ou trabalham, passei três anos de viagem a esquecer, ao contrário, tudo o que aprendera com a cabeça. Essa desinstrução foi lenta e difícil; foi-me mais útil do que todas as instruções impostas pelos homens, e, realmente, o começo de uma educação.

ANDRÉ GIDE

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. *Albert James Kascheres*.

-À Direção do Instituto de Química, pelas facilidades concedidas na realização deste trabalho.

-À todos aqueles que de algum modo, pela amizade, ou como parte de seu trabalho, contribuíram para a realização, desta tese.

Índice

	página
Resumo	XVIII
Summary	XX
Símbolos e Abreviações	XXII
1. Introdução	1
1.1 Objetivos e considerações gerais	2
1.2 Redução de oximas	4
a. redução por metais dissolvidos	4
b. redução por hidretos metálicos	5
c. redução por hidrogenação catalítica	10
2. Resultados e Discussão	18
2.1. Desenvolvimento Inicial do Projeto	18
2.2. Redução das oximas <u>4</u>	23
- redução de <u>4a</u> com níquel Raney gerado in situ	24
- redução de <u>4b</u> e <u>4c</u> com níquel Raney gerado in situ	27
- redução de <u>4d</u> , <u>4e</u> e <u>4f</u> com níquel Raney gerado in situ	27
2.3. Configuração Relativa dos compostos <u>45</u> e <u>50</u>	34
2.3.1. Resultados Experimentais da Hidrogenação	35
de <u>50</u> com PtO_2	
- hidrogenação catalítica de <u>50a</u> com PtO_2	35
- hidrogenação catalítica de <u>50b</u> com PtO_2	36
- hidrogenação catalítica de <u>50d</u> e <u>50e</u> com PtO_2	36

2.3.2. Redução dos Imino-biciclos <u>50a</u> e <u>50e</u> com borohidreto de sódio	59
2.4. Aspectos mecanísticos da redução das oximas <u>4</u> por níquel Raney gerado in situ.	62
2.5. redução das oximas <u>4</u> com níquel-Raney não gerado in situ	70
2.6. redução da oxima <u>4</u> com níquel-Raney não gerado in situ na presença de solução aquosa de NaOH	72
# avaliação da generalidade da formação de sistemas cíclicos, em compostos com analogia estrutural com <u>4</u>	78
# desidratação do acetal <u>74</u> com ácido clorídrico concentrado	88
3. Conclusões Finais	95
4. Parte Experimental	98
4.1 Informações Gerais	99
4.2 preparação das enaminonas	101
4.2.1 4-(tercbutilamino)-3-penten-2-ona <u>2a</u>	101
4.2.2 4-(isopropilamino)-3-penten-2-ona <u>2b</u>	101
4.2.3 4-(benzilamino)-3-penten-2-ona <u>2c</u>	102
4.2.4 4-(etilamino)-3-penten-2-ona <u>2d</u>	102
4.2.5 4-(metilamino)-3-penten-2-ona <u>2e</u>	103
4.2.6 4-amino-3-penten-2-ona <u>2f</u>	103
4.2.7 1-fenil-(3-amino)-2-buten-1-ona <u>2g</u>	104

4.2.8.	4-C 2, 2, dimetoxietilamino D-2-buten-1-ona <u>2h</u>	104
4.3.	Preparação das 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas	105
4.3.1	preparação de <u>3a</u>	105
4.3.2	preparação de <u>3b</u>	105
4.3.3	preparação de <u>3c</u>	106
4.3.4	preparação de <u>3d</u>	106
4.3.5	preparação de <u>3e</u>	107
4.3.6	preparação de <u>3f</u>	107
4.3.7	preparação de <u>3g</u>	108
4.3.8	preparação de <u>74</u>	108
4.4.	Preparação dos derivados oximas das 1,5-dihidro- -2H-pirrol-2-onas, <u>3</u> .	109
4.4.1.	preparação de <u>4a</u>	110
4.4.2.	preparação de <u>4b</u>	110
4.4.3.	preparação de <u>4c</u>	111
4.4.4.	preparação de <u>4d</u>	111
4.4.5.	preparação de <u>4e</u>	112
4.4.6.	preparação de <u>4f</u>	112
4.4.7.	preparação de <u>4g</u>	113
4.5	Redução das oximas <u>4</u> com níquel Raney gerado in situ	114
4.5.1.	redução do derivado <u>4a</u>	114
4.5.2.	redução do derivado <u>4b</u>	116
4.5.3.	redução do derivado <u>4c</u>	117
4.5.4.	redução do derivado <u>4d</u>	118
4.5.5.	redução do derivado <u>4e</u>	120
4.5.6.	redução do derivado <u>4f</u>	123

4.6.	Redução de <u>4g</u> com níquel Raney gerado in situ sob atmosfera de hidrogénio	125
4.7.a	Redução de <u>4a</u> com níquel Raney gerado in situ sob atmosfera de hidrogénio	126
4.7.b	Redução de <u>4b</u> com níquel Raney gerado in situ sob atmosfera de hidrogénio	127
4.8.	hidrogenação catalítica de <u>50</u> com PtO_2	128
4.8.1.	hidrogenação catalítica de <u>50a</u> com PtO_2	128
4.8.2.	hidrogenação catalítica de <u>50b</u> com PtO_2	129
4.8.3.	hidrogenação catalítica de <u>50d</u> com PtO_2	130
4.8.4.	hidrogenação catalítica de <u>50e</u> com PtO_2	130
4.9.1.	redução de <u>50a</u> com borohidreto de sódio	131
4.9.2.	redução de <u>50e</u> com borohidreto de sódio	131
4.10.	Preparação do níquel Raney W7	132
4.11.	Redução da oxima <u>4a</u> com níquel Raney W7	132
4.12.	Redução da oxima <u>4e</u> com níquel Raney W7	133
4.13.	Redução da oxima <u>4c</u> com níquel Raney W7 na presença de NaOH	134
4.14	Preparação de <u>67</u>	135
4.15	Preparação de <u>68</u>	135
4.16.	Preparação do carbometoximetileno-trifenilfosforano <u>71</u>	136
4.17.	Preparação de <u>63</u>	137
4.18.	Desproteção do acetal <u>74</u> com ácido trifluoroacético	138
4.19.	Reação do aldeído <u>75</u> com o ilídeo <u>71</u>	138

4.20.	Reação de <u>73</u> (Z ou E) com hidroxilamina	140
4.21.	Reação de <u>63</u> com hidroxilamina	140
4.22.	Reação do acetal <u>74</u> com ácido clorídrico concentrado	141
4.23.	Reação de desidratação do aldol <u>83</u>	143
4.24.	Preparação da oxima <u>80</u>	144
4.25.	Redução da oxima <u>80</u> com níquel Raney gerado in situ	144
5.	Referências bibliográficas	146
6.	espectros de R.M.P. representativos das diferentes séries de compostos	155

ÍNDICE DE FIGURAS

figura 1	-----	V.23
figura 2	-----	V.25
figura 3	-----	V.39
figura 4	-----	V.40
figura 5	-----	V.40
figura 6	-----	V.41, V.42, V.43
figura 7	-----	V.42, V.60
figura 8	-----	V.43, V.60
figura 9	-----	V.46
figura 10	-----	V.47
figura 11	-----	V.50
figura 12	-----	V.50

figura 13	V. 53
figura 14	V. 54
figura 15	V. 54
figura 16	V. 55
figura 17	V. 55
figura 18	P. 64
figura 19	V. 65
figura 20	V. 65
figura 21	V. 78

ÍNDICE DE ESPECTROS

espectro 1-----	V. 24 , V. 34
R. M. P. de <u>45'a</u>	
espectro 2-----	V. 25, V. 34
R. M. P. de <u>50a</u>	
espectro 3-----	V. 30,
R. M. P. de <u>51e</u>	
espectro 4-----	V. 34
R. M. P. de <u>45''a'</u>	
espectro 5-----	V. 34
R. M. P. de <u>45''b</u>	
espectro 6-----	V. 34
R. M. P. de <u>45''d</u>	
espectro 7-----	V. 34
R. M. P. de <u>45''e</u>	
espectro 8-----	V. 34
R. M. P. de <u>45'b</u>	
espectro 9-----	V. 34
R. M. P. de <u>45'c</u>	
espectro 10-----	V. 34
R. M. P. de <u>45'd</u>	
espectro 11-----	V. 79
R. M. P. de <u>77</u>	
espectro 12-----	P. 159
R. M. P. de <u>3b</u>	

espectro 13-----P. 160

R. M. P. de 4f

espectro 14-----P. 161

R. M. P. de 50b

espectro 15-----P. 162

R. M. P. de 63

espectro 16-----P. 163

R. M. P. de 73b

espectro 17-----P. 164

R. M. P. de 76

espectro 18-----P. 165

R. M. P. de 82

ÍNDICE DE ESQUEMAS

esquema 1	P. 2
esquema 2	P. 3
esquema 3	V. 11
esquema 4	V. 13
esquema 5	P. 19
esquema 6	V. 24
esquema 7	V. 26
esquema 8	V. 26
esquema 9	P. 28
esquema 10	V. 38
esquema 11	V. 44
esquema 12	V. 59
esquema 13	V. 62
esquema 14	V. 64
esquema 15	V. 69
esquema 16	V. 70
esquema 17	V. 71
esquema 18	V. 78
esquema 19	V. 81
esquema 20	V. 86
esquema 21	V. 87
esquema 22	V. 87
esquema 23	V. 89
esquema 24	P. 93
esquema 25	P. 97

ÍNDICE DE ESTRUTURAS

estrutura 1-----V. 43, V. 49

ÍNDICE DE QUADROS

quadro 1-----V. 34

ÍNDICE DE REAÇÃO

reação 1-----V. 33

reação 2-----P. 34

ÍNDICE DE TABELAS

tabela 1-----V. 5

ALGUNS EXEMPLOS DE REDUÇÕES DE OXIMAS COM HIDRETO DE LÍTIO E ALUMÍNIO, EM ÉTER ETILICO.

tabela 2-----V. 6

ALGUNS EXEMPLOS DE REDUÇÃO DE OXIMAS; POR MISTURA 1 : 4 DE HIDRETO DE LÍTIO E ALUMÍNIO-TRICLORETO DE ALUMÍNIO, E POR HIDRETO DE LÍTIO E ALUMÍNIO.

tabela 3-----V. 6

COMPARAÇÃO DO RENDIMENTO NA REDUÇÃO DE ALGUMAS OXIMAS

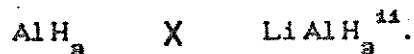


tabela 4-----V. 7

INFLUENCIA DA GEOMETRIA DO GRUPO OXIMA NA REDUÇÃO DE OXIMAS, POR HIDRETO DE LÍTIO E ALUMÍNIO, EXEMPLIFICADO PELA OXIMA DA METIL, BENZIL CETONA.

tabela 5-----V. 12

ALGUNS EXEMPLOS DE OXIMAS REDUZIDAS POR NIQUEL RANEY GERADO IN SITU.

tabela 6-----V. 20

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. E RENDIMENTO DE FORMAÇÃO DA
CETONA 3

tabela 7-----V. 21

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. E RENDIMENTO DE FORMAÇÃO DA
OXIMA 4

tabela 8-----V. 27

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. DE 45 (R.M.P. PADRÃO B)

tabela 9-----V. 28

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. DE 50

tabela 10-----V. 36

δ (em ppm) do próton H_e de alguns derivados de 45, obtidos na
hidrogenação catalítica com PtO_2 , dos imino-biciclos
correspondentes.

tabela 11-----V. 36

δ (em ppm) do próton H_c de alguns derivados de 45, obtidos na
hidrogenação catalítica com PtO_2 , dos imino-biciclos
correspondentes 50

tabela 12-----V.37

δ (em ppm) do próton H_c de alguns derivados de 45, obtidos na redução, com NRGS, dos imino-biciclos correspondentes 50.

tabela 13-----V.37

δ (em ppm) do próton H_c de alguns derivados de 45, obtidos na redução com NRGS, dos imino-biciclos correspondentes 50.

tabela 14-----V.38

Proporção relativa de amino-biciclos formados por hidrogenação catalítica com PtO_2 de 50.

tabela 15-----V.52

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. 45 (PADRÃO A)

tabela 16-----V.58

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. E ^{13}C

tabela 17-----V.59

PROPORÇÃO RELATIVA DE EPÍMEROS DE 45, FORMADOS NA REDUÇÃO DE 50

tabela 18-----V.64

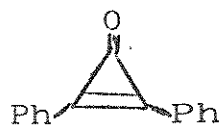
RENDIMENTOS E PROPORÇÃO RELATIVA DOS PRODUTOS DA REAÇÃO 1

tabela 19-----V.72

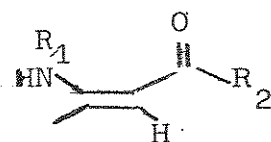
EFEITO DE BASE NA REDUÇÃO DE ALGUNS DERIVADOS DE FENÓIS

tabela 20-----V. 84

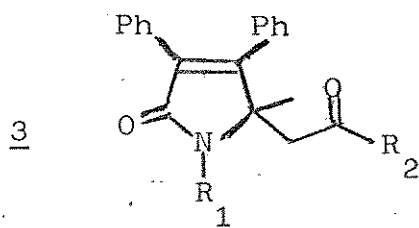
DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P., R.M.N. ^{13}C E I.V. DE 76 E 77



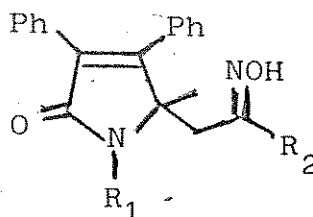
1



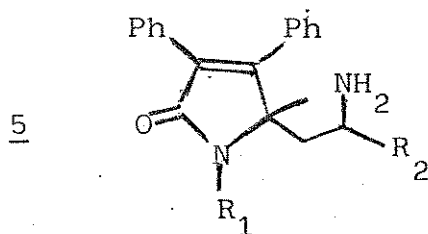
2



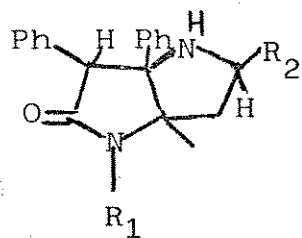
3



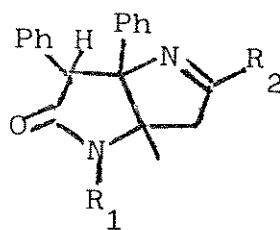
4



5



45



50

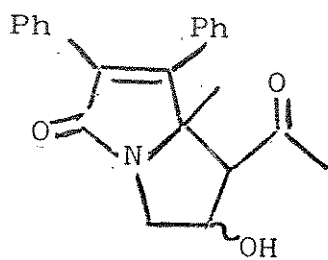
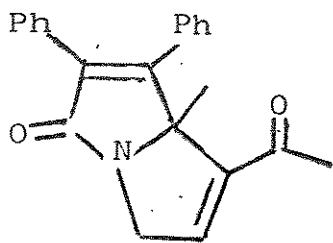
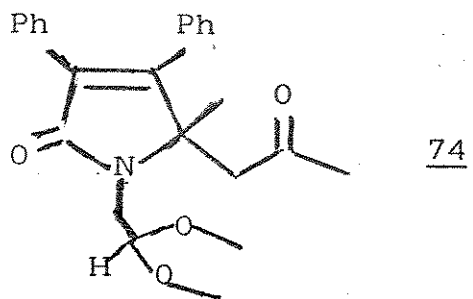
RESUMO

Diversos derivados de 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona 3, substituídos no nitrogênio do anel pirrolona por grupos alquilas (R_1), foram preparados pela reação da difenilciclopropenona 1 com enaminonas 2. As oximas correspondentes 4 foram reduzidas com níquel Raney gerado in situ, resultando em três compostos (5, 45 e 50), cujas proporções relativas mostraram-se dependentes do tamanho do substituinte R_1 .

O amino-biciclo 45, o qual não é formado tendo o imino-biciclo 50 como intermediário, na redução da oxima 4 com níquel Raney gerado in situ, foi formado a partir da redução de 50 por hidrogenação catalítica com PtO_2 . A partir desta redução foi possível inferir-se a configuração relativa do centro assimétrico C_5 em 45.

Na redução da oxima 4a ($R_1 = \text{tercbutila}$) com níquel Raney gerado in situ, sob atmosfera de hidrogênio, foi obtido somente o amino-biciclo 45a, enquanto que na ausência de atmosfera de hidrogênio obtivemos uma proporção relativa de imino-biciclo 50a para amino-biciclo 45a de 2,6 : 1.

A redução de 4 com níquel Raney W_7 (não gerado in situ), sob atmosfera de hidrogênio, não levou à formação dos bicíclios 45 e 50, mas sim à formação da amina-monocíclica 5. Por outro lado, a reação de 4 com níquel Raney $W7$ (não gerado in situ), sob atmosfera de hidrogênio, na presença de NaOH, forneceu somente os bicíclios 45 e 50.



A reação da 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona 3 ($R_1=2,2,\text{dimetoxietil}$, $R_2=\text{metil}$) com ácido clorídrico concentrado levou à formação dos derivados pirrolizidínicos 82 e 83, formados através de condensação aldólica intramolecular.

SUMMARY

Several derivatives of 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one 3, differently substituted in the nitrogen of the pyrrolone ring by alkyl groups (R_1), have been prepared by the reaction of diphenylcyclopropanone 1 and enaminones 2. The correspondent oximes 4, were reduced with Raney nickel yielding three different compounds (5, 45 e 50), whose relative ratio have shown to be dependent to the size of the R_1 substituent.

The amine-bicycle 45, which was not obtained having the imine-bicycle 50 as intermediary, in the reduction of the oxime 4 with Raney nickel generated in situ, was formed from the reduction of 50 by catalytic hydrogenation with PtO_2 . From this reduction, it was possible to infered the relative configuration of the C_5 asymmetric center in 45.

In the reduction of oxime 4a ($R_1 = \text{tercbutil}$) with Raney nickel generated in situ, under H_2 atmosphere, it was only obtained the amine-bicycle 45a, while in the absence of hydrogen atmosphere, we obtained an imine-bicycle 50-amine-bicycle 45 ratio, 2,6 : 1.

The reduction of 4 with Raney nickel W7 (not generated in situ), under hydrogen atmosphere, did not yield bicycles 45 and 50, but the monocycle amine 5.

However, if the reduction of 4 with Raney nickel W7 (not generated in situ), under hydrogen atmosphere, is performed in the presence of NaOH, only the bicycles are obtained.

The reaction of the 1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one 3 (R_1 =dimethoxyethyl, R_2 = methyl) with concentrated hydrochloric acid resulted the pyrrolizidinic derivatives 82 and 83, which were formed by intramolecular aldol-condensation.

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

arom.	= aromáticos
conc.	= concentrado
c. c. d.	= cromatografia de camada delgada
d	= sinal duplo
dec.	= decomposição
dd	= duplo dublete
E. M.	= espectro de massa
EtOH	= etanol
fig.	= figura
F. M. M.	= Framework Molecular Models
H. C.	= hidrogenação catalítica
HOAc	= ácido acético
i. v.	= espectro de infravermelho
J	= constante de acoplamento
lit.	= literatura
m	= sinal múltiplo no espectro de R. M. N.
m/e	= razão massa/carga
NRGS	= níquel Raney gerado in situ
p. f.	= ponto de fusão
p. e.	= ponto de ebulição
ppm	= parte por milhão
p. s. i.	= polegada por libra quadrada

ref.	= referência
RMN ^{13}C	= ressonância magnética nuclear de carbono ^{13}C
RMP	= ressonância magnética protônica
s	= sinal simples
q	= sinal quádruplo
t	= sinal triplo
t.a.	= temperatura ambiente
THF	= tetrahydrofurano
TsOH	= ácido p-toluenossulfônico
v.	= verso de
δ	= deslocamento químico em parte por milhão
v	= estiramento no espectro de infravermelho

A leitura deste trabalho deve ser feita seguindo-se a sequência das páginas. No verso de algumas páginas (indicado por V.) encontram-se, esquemas, ilustrações, figuras, tabelas, e observações, as quais devem ser levadas em conta, após serem mencionadas no texto, o qual se encontra nas páginas de 1 a 98.

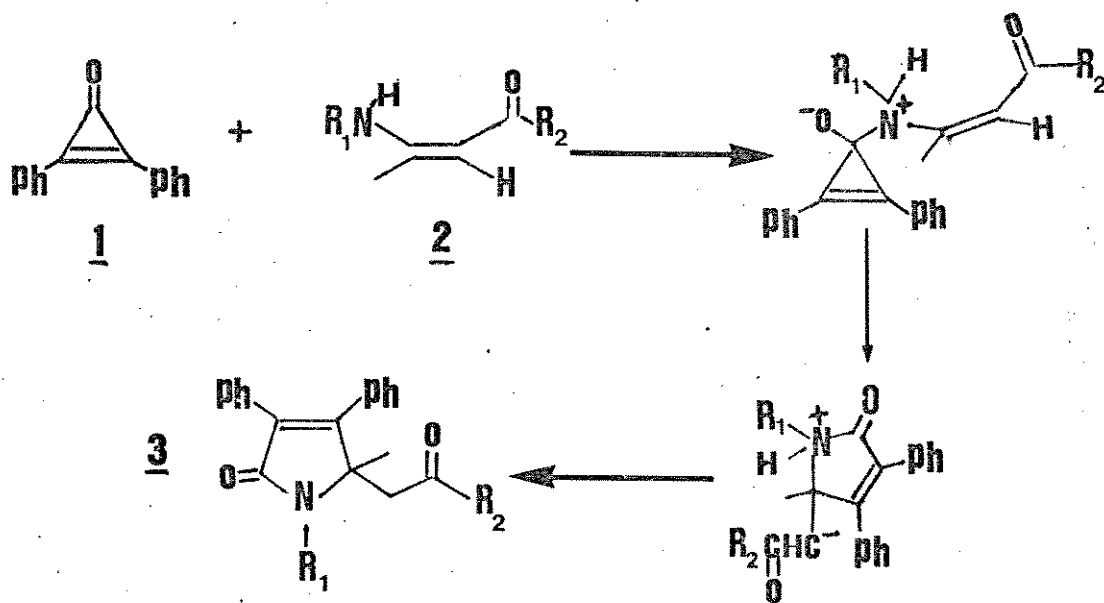
1. INTRODUÇÃO

1.1. OBJETIVOS E CONSIDERAÇÕES GERAIS

A difenilciclopropenona 1, como os demais compostos cíclicos formados por anéis pequenos tensionados, tem atraído considerável interesse devido ao seu potencial sintético, tendo sido possível através de uma ampla variedade de reações desta, obter-se diversos novos compostos orgânicos ¹.

Estudos realizados anteriormente ² determinaram que a reação da difenilciclopropenona 1 com enaminonas primárias e secundárias, tal como 2, é uma rota conveniente para a obtenção de derivados de 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas 3, como ilustrado a seguir:

ESQUEMA 1



R₁ = alquil, H

R₂ = CH₃, Ph

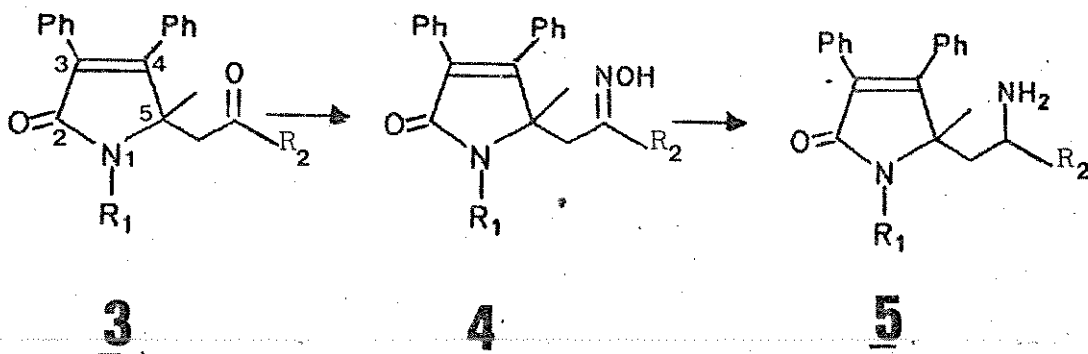
Um dos aspectos relevantes desta reação, é que o sistema 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona gerado, caracteriza-se por ser funcionalizado na posição 5 do anel, o que não havia sido observado anteriormente.

A presença de uma funcionalização adicional na cadeia lateral do anel pirrolona de 3, sugeriu a possibilidade de, a partir da transformação do grupo cetona presente naquele substituinte, obtermos derivados, os quais poderiam participar como intermediários na síntese de heterocíclicos mais complexos.

Nesta direção, decidimos preparar o derivado sal de diazônio, o qual seria obtido através da diazotação da amina correspondente (esquema 2), para estudarmos sua reatividade.

Além de precursora do sal de diazônio, a amina 5 poderia levar à formação de um sistema bicíclico fundido, numa reação intramolecular envolvendo o nitrogênio do grupo amino e a ligação C=C do anel pirrolona.

ESQUEMA 2



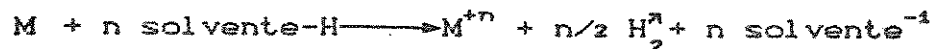
A amina 5 seria preparada de acordo com o esquema 2, numa sequência que envolveria a transformação da cetona 3 na oxima correspondente e subsequente redução desta. Diversos sistemas redutores foram utilizados, como veremos adiante, levando a misturas complexas de produtos. O sistema redutor que apresentou resultados mais satisfatórios, foi o Níquel Raney. A redução da oxima 4, com Níquel Raney gerado in situ, levou, além da obtenção da amina correspondente, a compostos oriundos da interceptação de intermediários gerados no processo de redução.

A obtenção destes compostos, trouxe novas informações, a respeito da maneira pela qual o catalisador níquel Raney atua na redução de oximas. Em vista destas considerações e pelo fato de termos utilizados sistemas redutores em nosso trabalho, pertencentes às três categorias principais — redução por metais dissolvidos, redução por hidretos metálicos e hidrogenação catalítica, teremos a seguir, uma revisão a respeito destes três métodos de redução, aplicados à oximas.

12. REDUÇÃO DE OXIMAS

A- REDUÇÃO POR METAIS DISSOLVIDOS

Oximas podem ser reduzidas pela reação com um metal na presença de um doador de prótons. A primeira impressão que se tem de tal redução é a de que ela se processa pela intervenção do hidrogênio liberado pela reação do metal com o solvente.



Entretanto, a formação de hidrogênio durante estas reduções é normalmente uma reação colateral indesejada. As reduções com metais dissolvidos são reações de transferência de elétrons, do metal para a molécula que está sendo reduzida³.



Diversas combinações de metais e solventes têm sido utilizadas. Assim, por exemplo, a oxima do benzaldeído pode ser transformada na amina correspondente em 67% de rendimento, adicionando-se sódio metálico à uma solução etanólica da mesma⁴.

Terent'ev e Gusar prepararam em 91% de rendimento a ciclohexilamina, reagindo a ciclohexano-oxima com sódio em amônia líquida-metanol⁵.

A redução da acetofenona-oxima com zinco na presença de amônia resultou na obtenção da amina correspondente em 53% de rendimento⁶.

B- REDUÇÃO COM HIDRETOS METÁLICOS

Neste tipo de reação a oxima é reduzida por reagentes que transferem íon hidreto de um metal. O mecanismo pelo qual todos os hidretos metálicos complexos efetuam a redução é suposto ser similar. Ele envolve uma transferência nucleofílica do hidreto para o grupo a ser reduzido.

TABELA 1

ALGUNS EXEMPLOS DE REDUÇÕES DE OXIMAS COM HIDRETO DE LÍCIO E ALUMÍNIO, EM ÉTER ETÍLICO⁷.

oxima	produto	rendimento (%)
enantaldeído-oxima	n-heptilamina	79
butanona-oxima	sec-butilamina	32
acetofenona-oxima	α -feniletilamina	56
	N-etilanilina	18
propiofenona-oxima	α -fenilpropilamina	48
	N-propilanilina	14

A redução de oximas com hidreto de lítio e alumínio pode levar à formação de aminas primárias, secundárias ou a aziridinas.

Smith e colaboradores⁷ reduziram uma série de oximas com LiAlH_4 em éter etílico, observando como produto principal a amina primária. Com oximas possuindo um resíduo aromático como grupo migratório em potencial, quantidades substanciais de aminas secundárias foram observadas (Tabela 1, no verso da p. 5).

No caso de algumas aril-cetoximas altamente substituídas ou cetoximas alifáticas tensionadas, tem sido observado exclusivamente a amina secundária na redução com hidreto de lítio e alumínio^{8,9} :

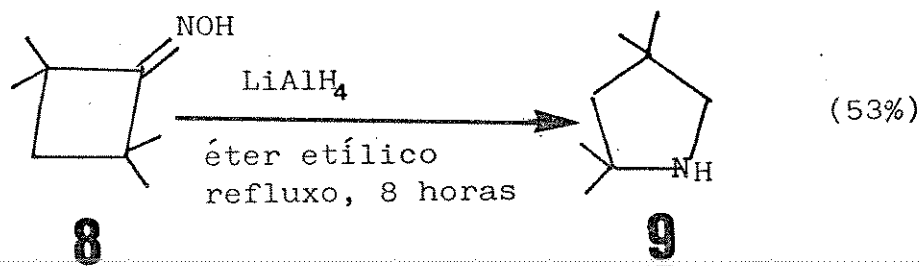
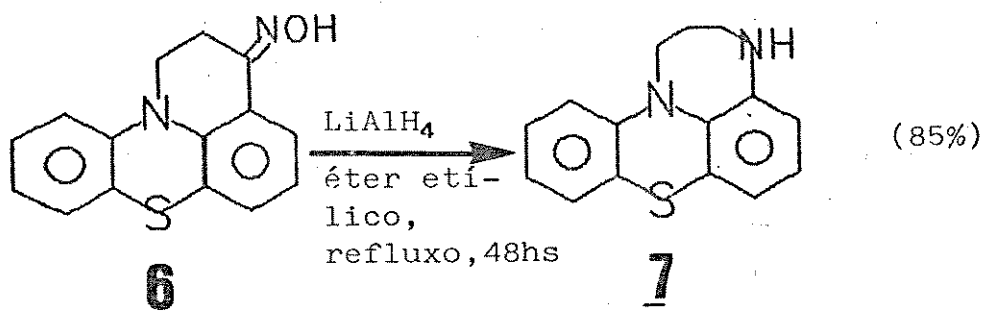


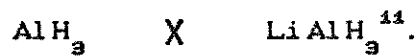
TABELA 2

ALGUNS EXEMPLOS DE REDUÇÃO DE OXIMAS; POR MISTURA 1 : 4 DE HIDRETO DE LÍCIO E ALUMÍNIO-TRICLORETO DE ALUMÍNIO, E POR HIDRETO DE LÍCIO E ALUMÍNIO¹⁰.

oxima	LiAlH ₄		LiAlH ₄ -AlCl ₃	
	composição de amina		composição de amina	
	amina 1 ^a	amina 2 ^a	amina 1 ^a	amina 2 ^a
ciclopentanona-oxima	95%	5%	75%	25%
acetofenona-oxima	80%	20%	3%	97%
p-metoxiacetofenona-oxima	25%	75%	1%	99%

TABELA 3

COMPARAÇÃO DO RENDIMENTO NA REDUÇÃO DE ALGUMAS OXIMAS

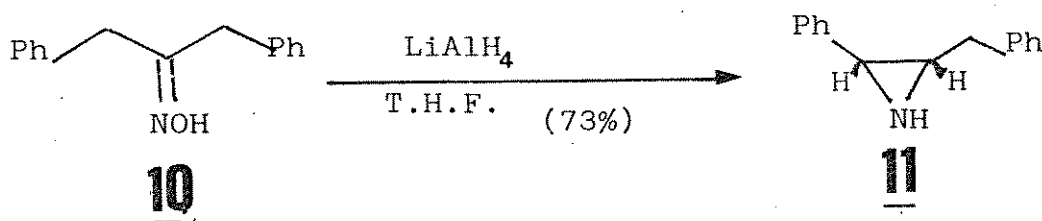


	produto	rendimento	
		LiAlH ₄	AlH ₃
ciclohexanona-oxima	ciclohexilamina	71%	85%
acetofenona-oxima	α-feniletilamina	56%	82%
	N-etilanilina	16%	4,3%

Rerick e colaboradores¹⁰ observaram que no caso de algumas cetoximas alicíclicas e aromáticas, a utilização de uma mistura 1:4 de LiAlH_4 - AlCl_3 favorece a formação de amina secundária. (Tabela 2, no verso da p.6)

A utilização de hidreto de alumínio ao invés de hidreto de lítio e alumínio, tem sido indicada como mais apropriada para a redução de oximas, pois desta maneira, a redução se processa mais rapidamente, é menos susceptível a rearranjos e ocorre em maior rendimento ¹¹ (Tabela 3, no verso da p. 6).

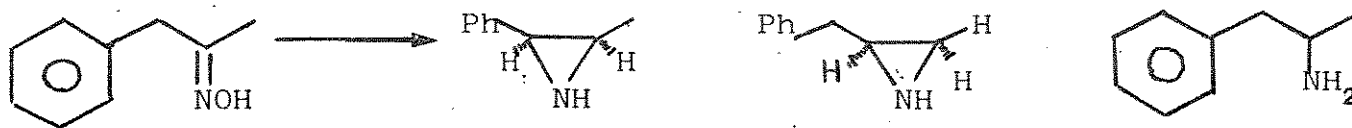
O curso da redução de uma oxima com hidreto de lítio e alumínio é bastante dependente do tipo de solvente utilizado. Assim, por exemplo, Kitahonoki e colaboradores¹² observaram que se T.H.F. for utilizado como solvente existe uma tendência para o aumento da formação de aziridinas. Na redução da dibenzilcetona-oxima com hidreto de lítio e alumínio em T.H.F., os autores obtiveram a aziridina 11 em 73% de rendimento, ao contrário de Rerick e colaboradores¹⁰, que haviam obtido a amina primária correspondente, em 99% de rendimento, utilizando éter etílico como solvente :



A proporção de produtos na redução de oximas com hidreto

TABELA 4

INFLUÊNCIA DA GEOMETRIA DO GRUPO OXIMA NA REDUÇÃO DE OXIMAS, POR HIDRETO DE LÍCIO E ALUMÍNIO, EXEMPLIFICADO PELA OXIMA DA METIL, BENZIL CETONA¹³.



12

13

14

15

rendimento %

razão isomérica

oxima

somente anti

anti:syn 8:1

anti:syn 2,5:1

13

4,7

13

23

14

18

13

8,8

15

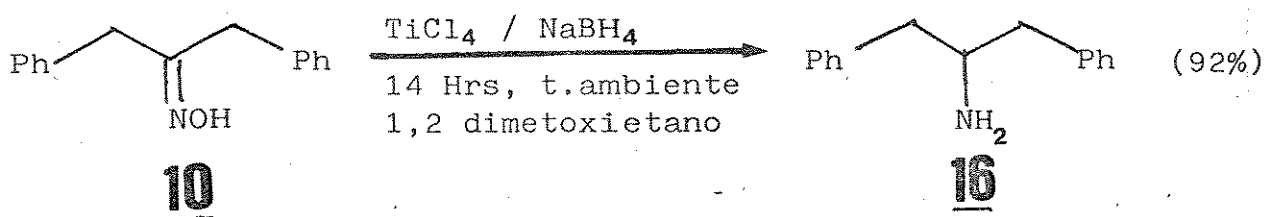
68

56

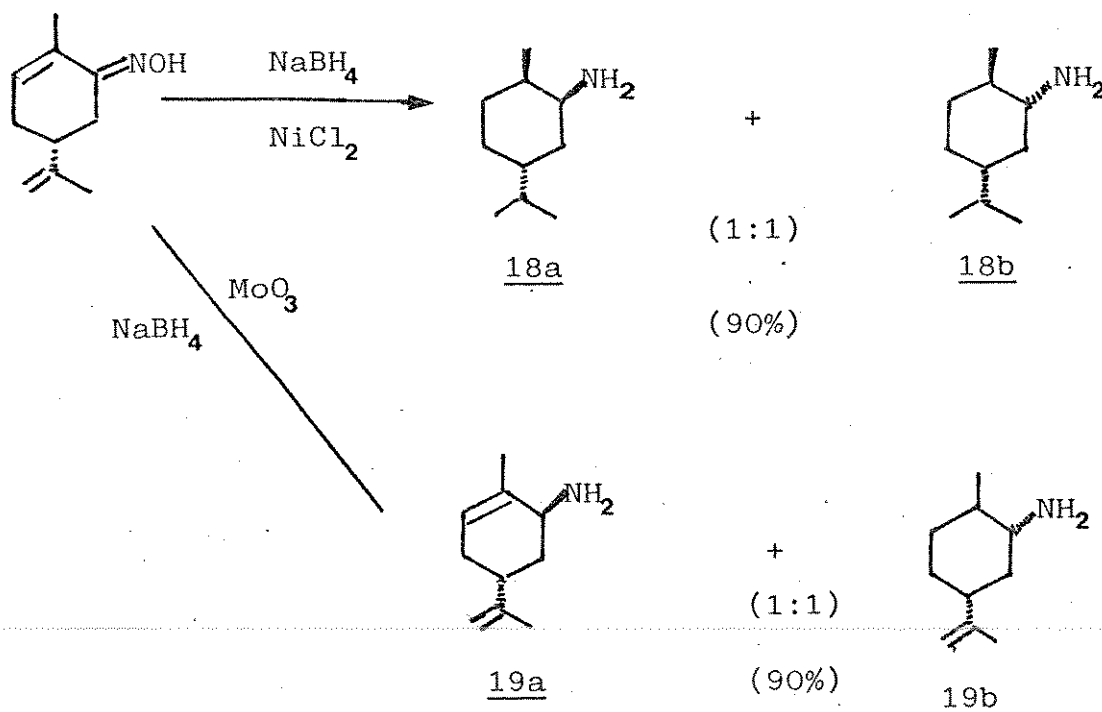
56

de lítio e alumínio é dependente da geometria do grupo oxima ser syn ou anti, como demonstrado por Kotera¹³ (Tabela 4, no verso da p. 7).

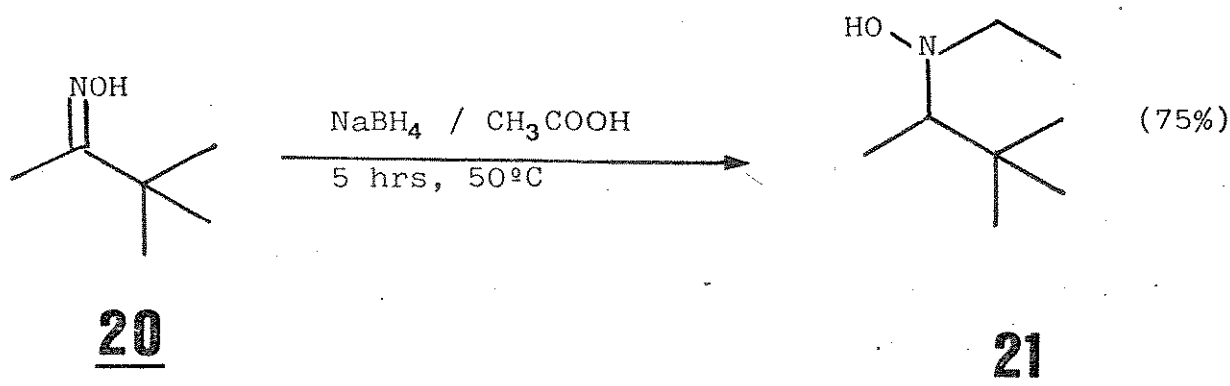
Oximas têm sido reduzidas com NaBH₄ na presença de TiCl₄, resultando em aminas primárias¹⁴ :



Ipaktschi¹⁵ observou que a redução de oximas insaturadas com NaBH₄/NiCl₂ resultou na amina saturada, ao contrário da reação realizada na presença de MoO₃, que preservou a dupla ligação :

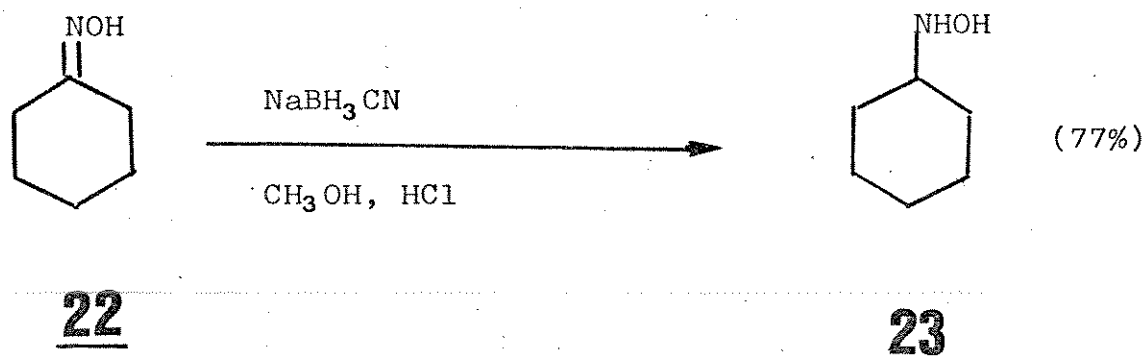


Se a redução com NaBH_4 for realizada na presença de um ácido carboxílico, observa-se um processo de redução-alquilação. Neste caso a hidroxilamina formada intermediariamente é interceptada antes de ser reduzida à amina correspondente¹⁶:

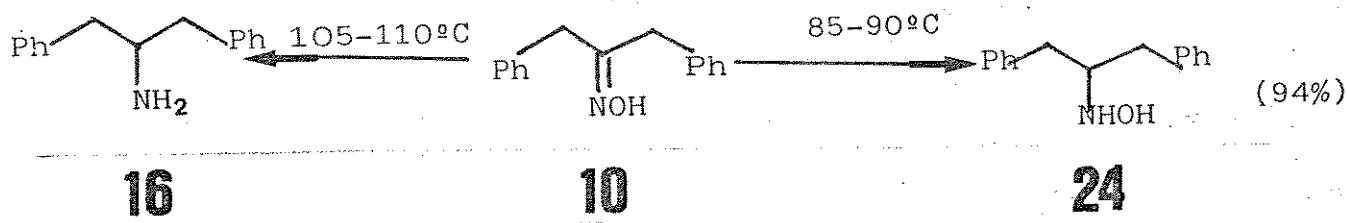


A utilização de NaBH_3CN , um agente redutor bastante suave, permite a redução do grupo funcional oxima a amina primária, sendo que outros grupos funcionais, como cetona ou duplas ligações $\text{C}=\text{C}$ permanecem intactas¹⁷.

A redução de oximas com NaBH_3CN em meio ácido, leva à obtenção das N-alkil hidroxilaminas¹⁸:



Feuer e Braunstein¹⁹ observaram que a redução de oximas com diborano pode levar à amina primária ou à N-alkil hidroxilamina, dependendo das condições experimentais utilizadas :



C-HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA

Neste tipo de redução a oxima é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio na presença de um catalisador. A presença deste último se faz necessária já que, com um número negligenciável de exceções, hidrogênio elementar não reage com compostos orgânicos a temperaturas inferiores a 480 °C, sendo que a reação entre o hidrogênio e o composto orgânico se dá somente na superfície do catalisador, o qual adsorve ambos os substratos, facilitando seu contato²⁰.

Acredita-se que na superfície do catalisador os compostos orgânicos reagem com átomos individuais de hidrogênio, os quais tornam-se sucessivamente ligados através de um intermediário hydrogenado pela metade²⁰.

O intervalo de tempo entre a ligação de dois átomos de hidrogênio deve ser extremamente pequeno desde que a hidrogenação catalítica é frequentemente estereoespecífica e usualmente dá

predominantemente produtos cis, resultantes da aproximação do hidrogênio pelo lado menos impedido da molécula.

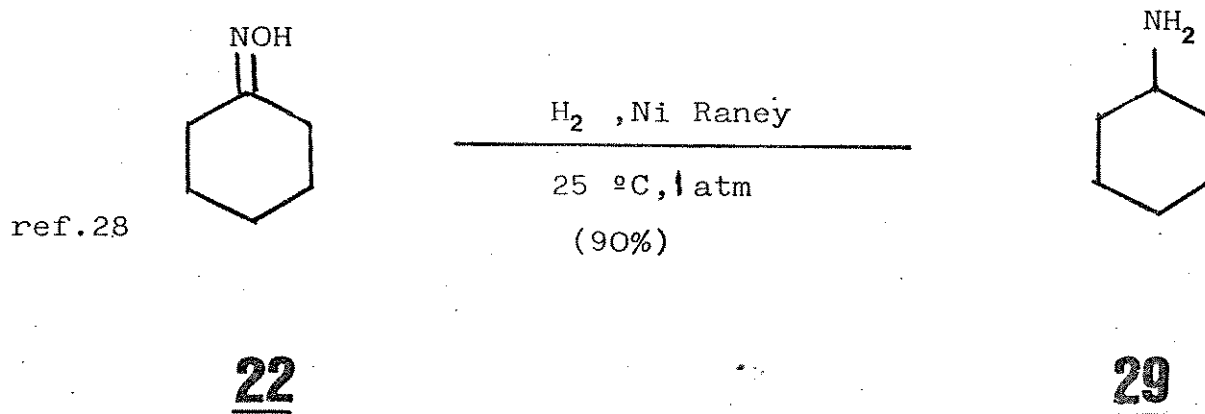
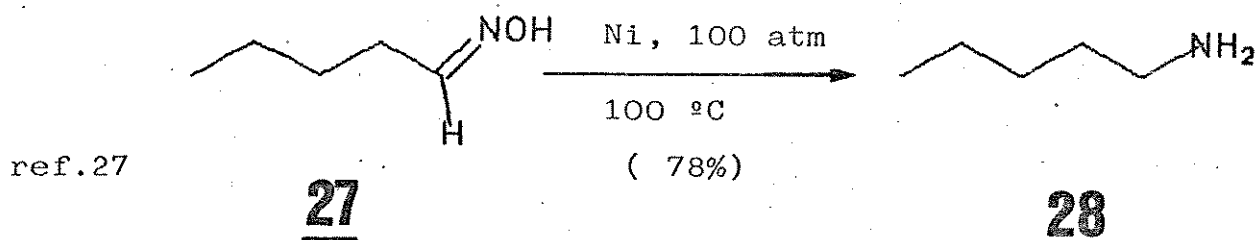
A hidrogenação catalítica de oximas pode levar a amins primárias, secundárias ou terciárias, álcoois derivados de hidrólise redutiva, hidroxilamina, iminas derivadas de redução parcial ou ainda a produtos derivados da interação com outros grupos funcionais. Apesar disso, a redução pode ser usualmente bem controlada a despeito de sua complexidade potencial.

Os elementos mais comumente utilizados na redução de oximas são níquel, platina e paládio. Estes catalisadores permitem a utilização das condições experimentais bastante brandas. Ródio tem sido usado raramente, mas tem dado excelentes resultados, sendo indicado quando a excessiva formação de amina secundária é um problema com outros catalisadores.

Catalisadores de platina são inibidos pela presença de amins e a redução de oximas diminui apreciavelmente quando a quantidade de amina produzida aumenta no sistema ²¹. Por esta razão e para minimizar a formação de amins secundárias, hidrogenações sob platina são frequentemente realizadas em meio ácido ²².

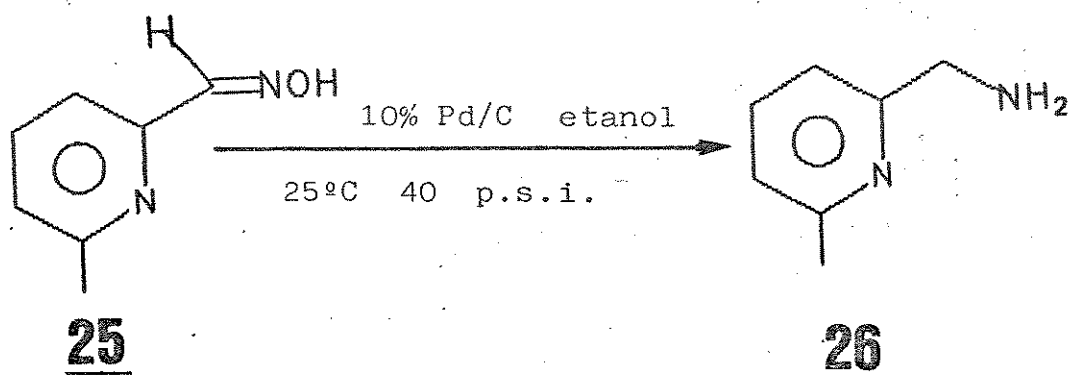
Rutênio é raramente usado na hidrogenação de oximas. Ele funciona melhor em meio aquoso, mas sob estas condições hidrólise redutiva é uma importante reação colateral. Em muitos casos, o álcool correspondente pode ser o produto principal, mesmo quando nenhuma água está inicialmente presente no sistema. Desta maneira rutênio deve ser preferido se a reação de hidrólise

ESQUEMA 3



redutiva for necessitada na síntese.

Paládio é usado largamente na hidrogenação de oximas, frequentemente em meio ácido²³. A reação se processa sob condições suaves e os rendimentos dos produtos são usualmente altos. A hidrogenação de uma solução 3% de 25, sob Pd/C 10% levou à amina correspondente em 94% de rendimento²⁴ :



Níquel é frequentemente usado na presença de amônia²⁵, a qual aumenta o rendimento de amina primária, mas diversas reações tem sido realizadas sem amônia²⁶.

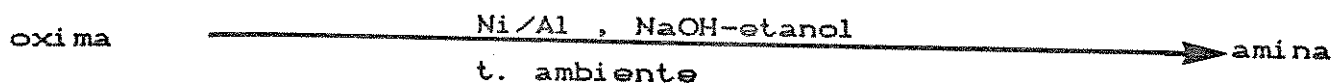
Muitas vezes são necessárias condições bastante drásticas (pressões da ordem de 300 atm e temperaturas de cerca de 150°C) para se realizar a redução de oximas. Reduções em condições bastante suaves podem ser realizadas utilizando-se níquel preparado pelo processo Raney* :

Uma liga contendo 50 % de níquel e 50 % de alumínio é aquecida com 25 a 50 % de hidróxido de sódio. O alumínio é dissolvido e deixa o níquel na forma de partículas muito finas (esponja negra), o qual

* (ver esquema 3, no verso da p.11).

TABELA 5

ALGUNS EXEMPLOS DE OXIMAS REDUZIDAS POR NÍQUEL RANEY GERADO IN SITU³⁴.



oxima	rendimento da amina %
dibenzilcetona-oxima	92
ciclopentanona-oxima	82
ciclohexanona-oxima	88
acetofenona-oxima	88

é lavado com grande quantidade de água destilada e finalmente etanol.



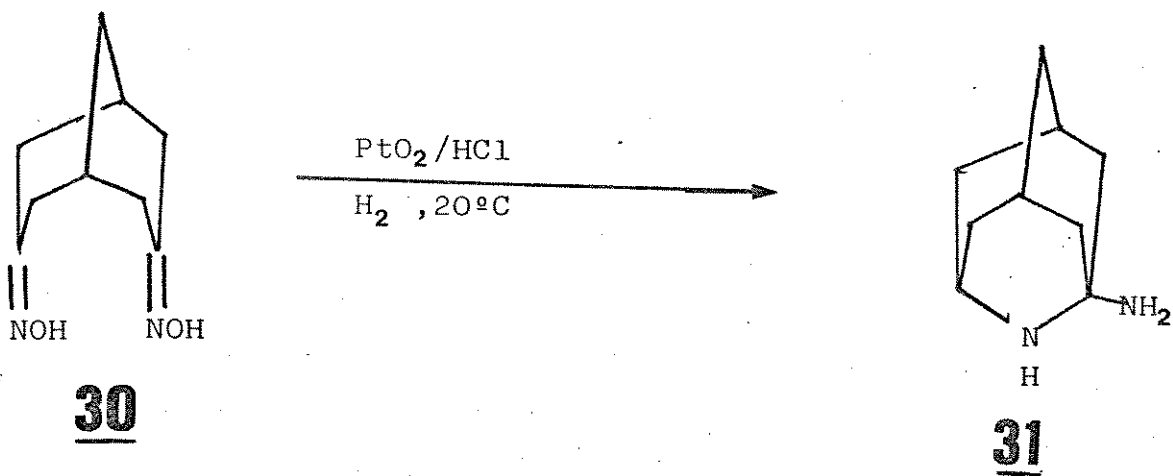
Dependendo da temperatura da dissolução, do conteúdo de alumínio e do método de lavagem, Raney níquel com atividades variadas podem ser obtidos, os quais são categorizados pelos símbolos W1 a W7²⁹.

Oximas têm sido reduzidas através da dissolução de liga Ni-Al com hidróxido de sódio, com o catalisador sendo gerado na presença da espécie a ser reduzida.

Desde que nestas condições hidrogênio elementar é gerado pela dissolução do alumínio na presença de metal, tais reduções têm sido consideradas hidrogenações catalíticas, ao invés de serem classificadas como redução por metais dissolvidos³⁰. Alguns exemplos de oximas reduzidas nestas condições são dados na Tabela 5, verso da p. 12).

Alguns exemplos de sinergismo na hidrogenação de oximas, especialmente de oximas contendo outro grupo funcional têm sido relatados. Uma mistura de paládio e platina tal que o paládio é 30-70% do metal total e a platina 70-30%, dá excelentes rendimentos de aminoálcool na hidrogenação da oxima da α -oxopropiofenona. A velocidade de hidrogenação com estes dois catalisadores juntos é consideravelmente maior do que aquela encontrada com ambos sozinhos, com o peso do catalisador mantido

ESQUEMA 4



constante³².

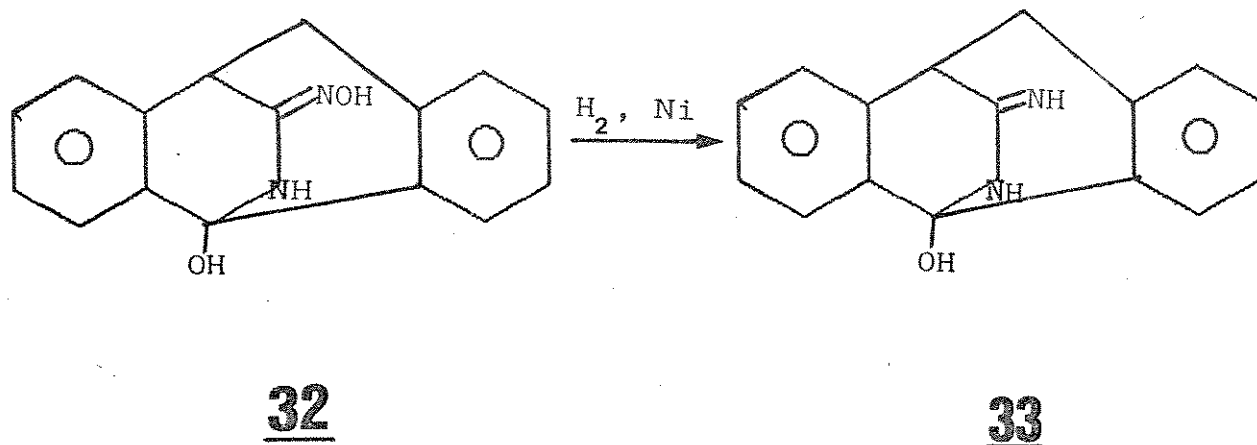
Os produtos obtidos na hidrogenação de oximas são o resultado de diferentes reações, as quais dependem da estrutura do substrato. Reações de acoplamento redutivo, levam a aminas secundárias. Este tipo de reação é bastante sensível a efeitos estéricos. A quantidade de amina secundária diminui quando o tamanho dos substituintes na vizinhança da oxima aumenta. Grandes quantidades de dialquilamina são obtidas na hidrogenação de acetoxima, ao passo que sob as mesmas condições, a oxima da 3-pentanona não leva a dialquilamina³³.

Quando oximas interagem durante uma hidrogenação catalítica, elas geralmente o fazem de tal modo que uma nova ligação C-N é formada, resultando numa amina secundária ou terciária e amônia.

Usualmente, compostos de adição não são obtidos, mas em casos especiais eles podem ser o produto majoritário. Por exemplo, a hidrogenação da dioxima do bicíclico [3,3,1] nonano 3,7 diona, em meio ácido, resulta no 2-azaadamantan-1-amino³⁴. (esquema 4 , p. 13).

Oximas em redução parcial resultam tanto iminas, por hidrogenólise da ligação N-OH, ou hidroxilaminas pela saturação da ligação C=N. Iminas são raramente obtidas como produtos, desde que elas usualmente sofrem subsequente redução ou reação, a não ser que características estruturais especiais façam-nas relativamente

inativas , como no exemplo a seguir³⁵ :

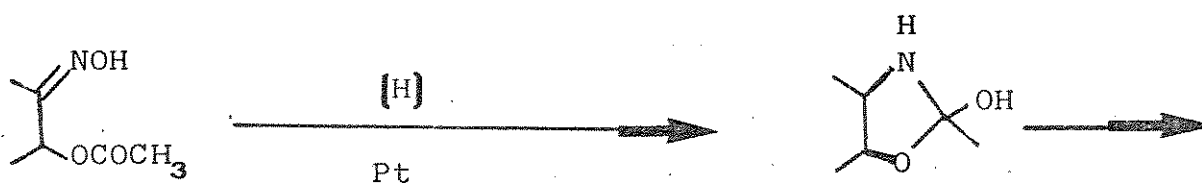


Hidroxilaminas são melhores formadas a partir de oximas, pela redução com Pt em meio ácido . Elas podem ser posteriormente reduzidas a aminas, mas esta redução parece ser relativamente lenta comparada com a redução de oximas. A maior parte da amina formada na redução de oximas deve vir via redução de imina . O objetivo de se obter compostos hidroxilamínicos a partir de oximas passa, então, não somente pela prevenção da redução posterior da função hidroxilamina, mas, principalmente pelo controle das condições para a sua formação³⁶.

Álcoois e cetonas podem surgir da hidrogenação de oximas, através da hidrólise competitiva do intermediário imino. Condições que diminuam a oportunidade de hidrólise favorecem o incremento de imina. O rendimento de ciclohexilamina aumenta de 24% em água para 82% em metanol saturado com amônia. O efeito benéfico da amônia no resultado parece sugerir sua competição com a água, no ataque

nucleofílico³⁷.

Os produtos obtidos na hidrogenação de oximas podem também ser formados pela reação das aminas, hidroxilaminas ou iminas, geradas no processo de redução, com funções apropriadamente dispostas na mesma ou em diferentes moléculas³⁷, como exemplificado a seguir:



34

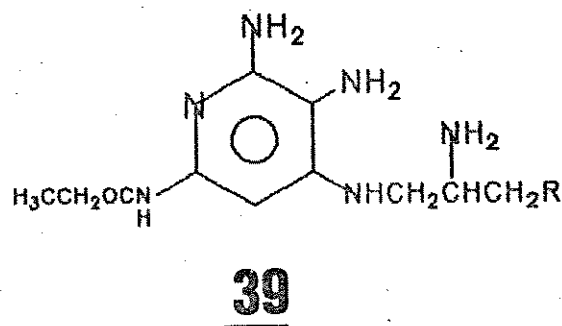
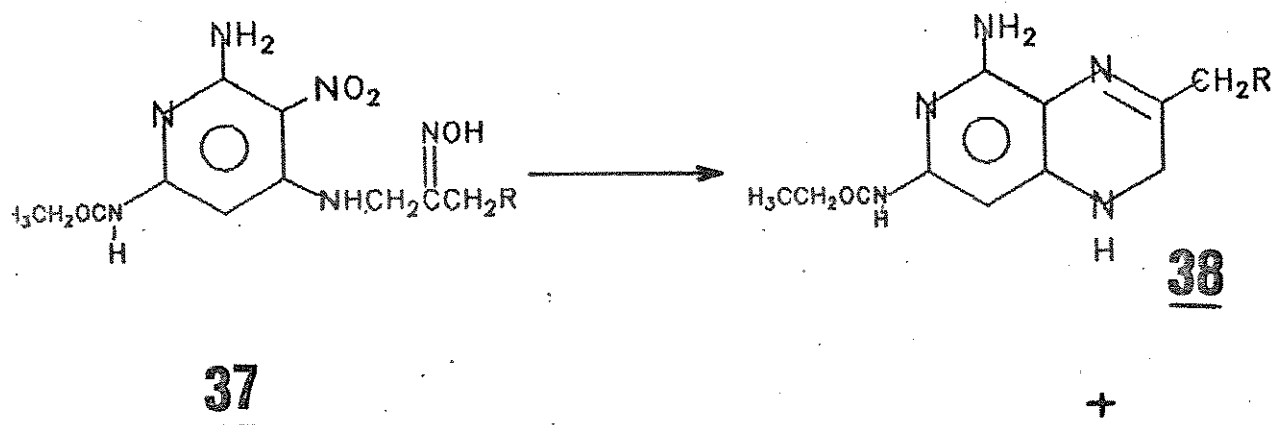


35

36

Quando uma segunda função é também reduzida facilmente, os produtos formados vão depender de qual função é mais rapidamente reduzida. Por exemplo, o composto 37 foi reduzido sob Raney níquel em etanol, à temperatura ambiente, resultando numa mistura contendo 64% de 38 e 10% de 39. O composto 38 resulta

quando a redução da função nitro precede a redução da função oxima, ao passo que 39 é formado na sequência reversa³⁸, como ilustrado a seguir :

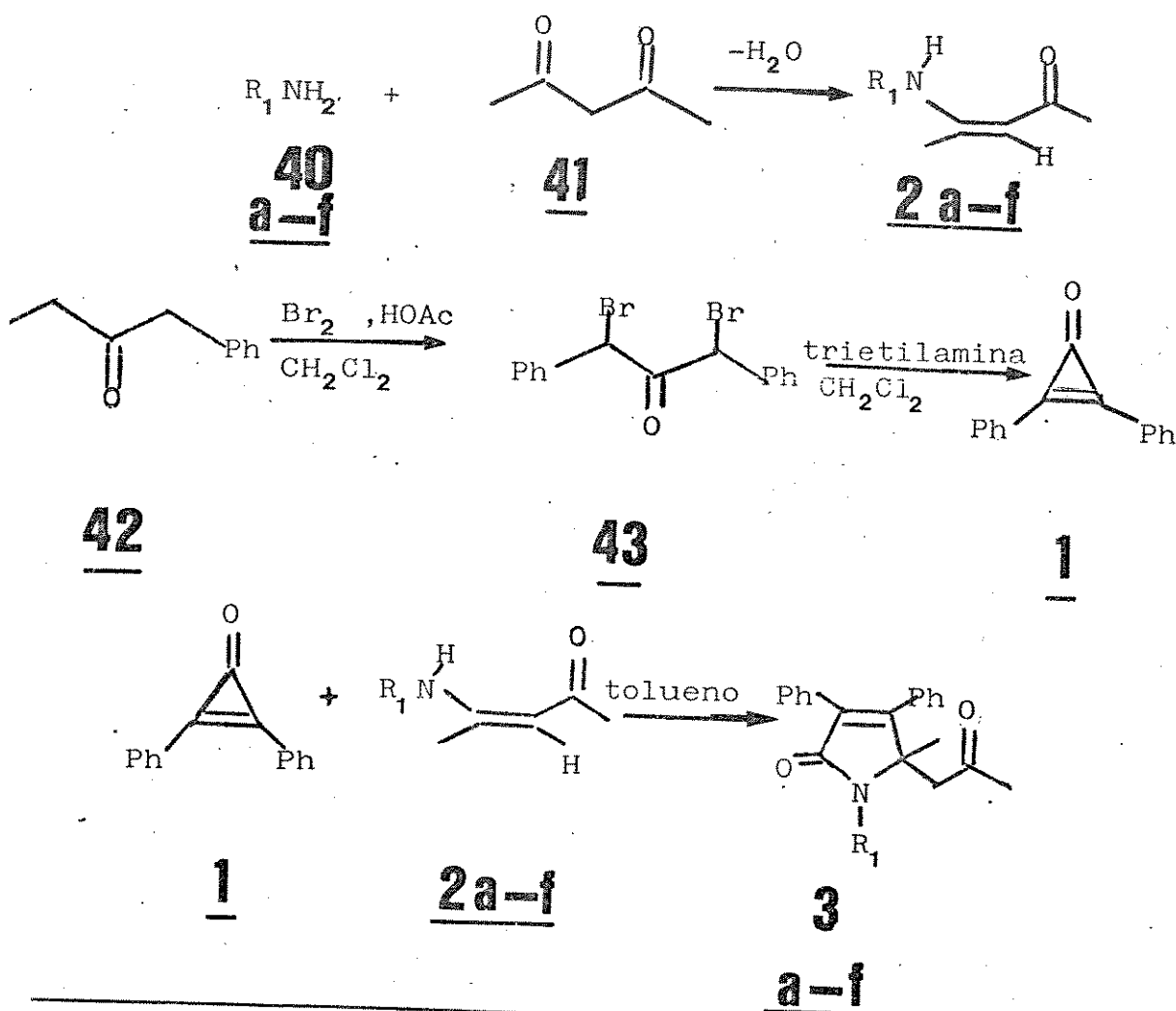


2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1 DESENVOLVIMENTO INICIAL DO PROJETO

Para desenvolvermos os objetivos propostos, mencionados anteriormente (ver p. 1), preparamos inicialmente uma série de derivados da 1,5-di-hidro-2H-pirrol-2-ona 3, através da reação da difenilciclopropenona 1 com as enaminonas apropriadas.

ESQUEMA 5



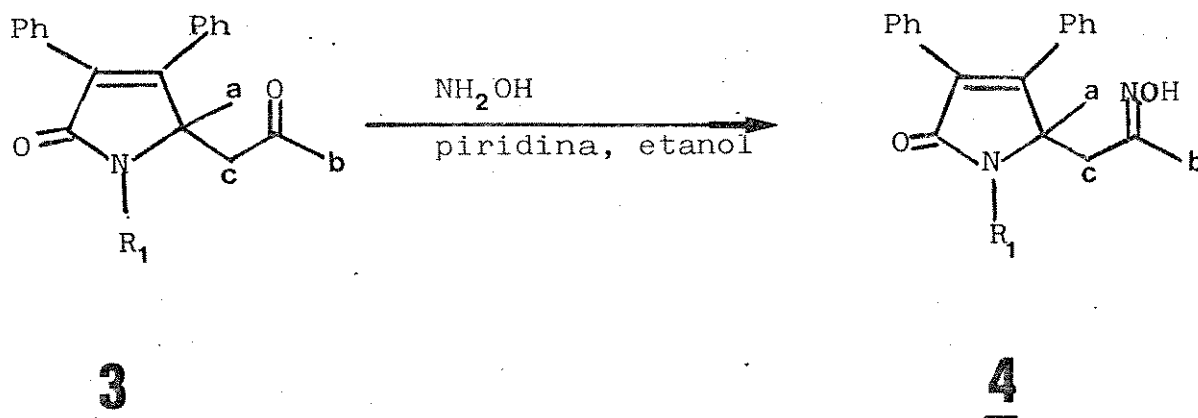
derivado	a	b	c	d	e	f
R_1	tercbutil	isopropil	benzil	etil	metil	H

As enaminonas 2 foram preparadas através da reação da amina apropriada com acetilacetona em rendimentos que variaram de 88 a 100% (no caso da enaminona 2a, o rendimento foi de 40%).

A difenilciclopropenona 1 foi sintetizada através de um procedimento conhecido^{1a}, como ilustrado no esquema 5.

A obtenção de 3a, 3e e 3f já era descrita na literatura², ao contrário dos demais derivados que não haviam sido sintetizados anteriormente.

As cetonas 3 foram transformadas nas oximas correspondentes pela reação com hidroxilamina, em rendimentos que variaram de 83 a 93%. Somente um isômero relativo à ligação C=N foi observado, que deve ser o que apresenta os grupos mais volumosos com disposição espacial anti.



Os dados espectroscópicos de R.M.P. utilizados na determinação da estrutura dos derivados de 3, não obtidos anteriormente, e de 4, se encontram reunidos nas Tabelas 6 e 7, respectivamente (verso da p.20 e p. 21).

TABELA 6 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P. e rendimento de formação da cetona 3

derivado	deslocamento químico (δ, ppm)						aromáticos	rendimento
	a	b	c	d	e	J (Hz)		
3	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <p> \ast CDCl_3 $\ast\ast$ CCl_4 </p> </div> </div>							
R_1								
$\underline{\text{b}}$ $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$ *	1,45 (3H, s)	2,03 (3H, s)	2,73(2H) qAB, J=18	1,47 (3H, d, J=6) 1,58 (3H, d, J=6)	3,40-3,73 (1H, m)		7,0-7,4 (10H, m)	73%
$\underline{\text{c}}$ CH_2Ph *	1,40 (3H, s)	1,50 (3H, s)	2,62(2H) qAB, J=17	4,73 (2H, qAB, J=16)'			7,0-7,6 (15H, m)	68%
$\underline{\text{d}}$ CH_2CH_3 **	1,38 (3H, s)	1,90 (3H, s)	2,68(2H) qAB, J=16	3,0-3,7 (2H, m)	1,20 (3H, t, J=8)		7,0-7,4 (10H, m)	70%

Os espectros de R.M.P. destas duas classes de compostos mostraram algumas características comuns :

- aparecimento de um singlete na região entre 1,2-1,6 ppm com integração 3, correspondendo a uma metila sobre carbono sp^3 quaternário, associado aos prótons Ha.
- um singlete próximo a 2 ppm com integração 3, associado a uma metila sobre carbono sp^2 secundário, referente aos prótons Hb.
- multiplete com integração 10 , devido aos prótons aromáticos.

Por outro lado, uma diferença marcante entre os espectros de R.M.P. destas duas séries de compostos ficou evidente e é comentada a seguir : devido à presença de um centro assimétrico nos sistemas 3 e 4, os prótons Hc destas moléculas são diastereotópicos. Como consequência estes aparecem , distintamente como um quarteto AB^{3p} , na região próxima a 2 ppm, no espectro de RMP de 3, já que não são quimicamente equivalentes⁴⁰.

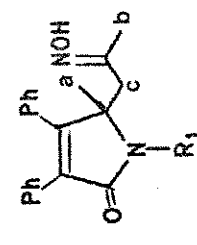
No caso das oximas 4 , entretanto, os prótons diastereotópicos correspondentes Hc aparecem coincidentemente como um singlete.

Os demais sinais nos espectros de RMP de 3 e 4 são devidos aos diferentes substituintes do nitrogênio do anel pirrolona.

Assim temos:

- um singlete com integração 9, associado aos prótons do grupo tercbutila.
- dois dubletes, cada um dos quais com integração 3, próximos de 1,5 ppm , referentes a duas metilas diastereotópicas, e um

TABELA 7 DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P.* e rendimentos de formação da oxima 4



derivado		deslocamento químico (δ, ppm)					J (Hz)		aromáticos	rendimento
R ₁		a	b	c	d	e				
a	C(CH ₃) ₃ ^d	1,60 (3H,s)	1,83 (3H,s)	2,83 (2H,s)	1,60 (9H,s)	—	—	7,0-7,4 (10H,m)	92%	
b	HC(CH ₃) ₂ ^d	1,45 (3H,s)	1,80 (3H,s)	2,65 (2H,s)	1,48 (3H,d, J=7) 1,56 (3H,d, J=7)	3,4-3,9 (1H,m)	—	7,0-7,5 (10H,m)	93%	
c	CH ₂ Ph ^d	1,19 (3H,s)	1,66 (3H,s)	2,63 (2H,s)	4,70 (2H,qAB, J=17)	—	—	7,0-7,6 (15H,m)	90%	
d	CH ₂ CH ₃ ^{d e}	1,40 (3H,s)	1,75 (3H,s)	2,65 (2H,s)	3,2-3,9 (2H,m)	1,25 (3H,t, J=6)	—	7,0-7,4 (10H,m)	90%	
e	CH ₃ ^d	1,40 (3H,s)	1,75 (3H,s)	2,73 (2H,s)	3,05 (3H,s)	—	—	7,0-7,4 (10H,m)	86%	
f	H ^d	1,50 (3H,s)	1,90 (3H,s)	2,60 (2H,s)	7,6 (1H,s,1)	—	—	7,0-7,4 (10H,m)	83%	

multiplete com integração 1 próximo a 3,5 ppm, para o substituinte isopropila.

- um quarteto AB com integração 2 próximo a 4,8 ppm e um multiplete para 5 prótons na região de aromáticos, referentes ao substituinte benzila.

- um triplete com integração 3 e um multiplete com integração 2, para o substituinte etila.

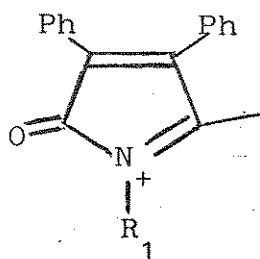
- um singlete com integração 3 próximo a 3,0 ppm, associado ao substituinte metila.

O próton hidroxílico do grupo oxima de 4 não foi observado na maioria dos espectros de RMP dos derivados desta série de compostos, o que se constatou ser comum para muitos sistemas contendo este grupo funcional.

Ainda em relação aos dados espectroscópicos, observou-se o desaparecimento da banda de estiramento de ligação C=O, que aparecia em 1720 cm^{-1} no espectro de i.v. de 3 (associada à carbonila de cetona⁴¹), que não aparece no espectro de i.v. de 4, como consequência da transformação da cetona em oxima. Este grupo funcional, por sua vez, foi responsável por uma absorção larga na região de 3300 cm^{-1} , associada ao estiramento da ligação O-H, presente no espectro de i.v. de 4, mas ausente no de 3 (no caso da cetona 3f ($R_1=H$), existe uma absorção larga em 3320 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação N-H existente). Os compostos da série 4 apresentaram ainda uma absorção larga na região entre 1650 e 1700 cm^{-1} , associada ao estiramento de ligação C=N de oxima e de carbonila de amida conjugada⁴¹. Este último grupo funcional, que

também está presente em 3, foi responsável por uma absorção na região de 1650 cm^{-1} no espectro de i.v. dos compostos desta série.

Os espectros de massa representativos de algumas cetonas² e oximas, indicaram os picos de íon molecular esperados. Em todos os espectros de massa das oximas 4 e cetonas 3, o pico base correspondeu ao seguinte fragmento :



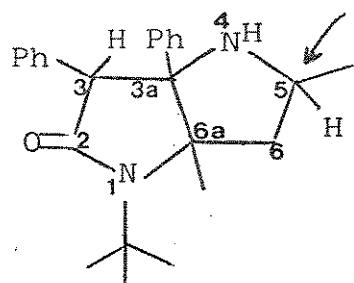
Dando sequência ao plano de pesquisa proposto, o grupo oxima de 4 deveria ser reduzido.

2.2. REDUÇÃO DAS OXIMAS 4.

Inicialmente tentamos reduzir a oxima 4 com hidreto de lítio e alumínio em T.H.F., à temperatura ambiente, o que resultou na recuperação do reagente de partida.

A redução da oxima 4 com hidreto de lítio e alumínio em T.H.F., sob refluxo, também não se mostrou satisfatória, desde que resultou numa mistura complexa de produtos.

FIGURA 1



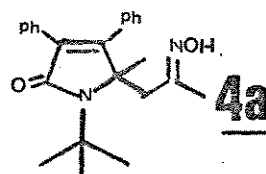
45a

Reduções com sódio em etanol e zinco em ácido acético também levaram a misturas complexas de produtos.

Optamos, então, em realizar a redução com níquel-Raney gerado in situ, que é um método comumente utilizado na redução de oximas a aminas²¹.

Nestas condições, a uma solução de etanol-NaOH aquoso 2N da oxima é adicionado, sob agitação mecânica, liga níquel-alumínio. Foram necessárias 12 horas de reação para não mais se observar a presença de reagente de partida, com a exceção da reação de 4a, que neste caso precisou de 15 horas.

REDUÇÃO DE 4A COM NÍQUEL-RANEY GERADO IN SITU.

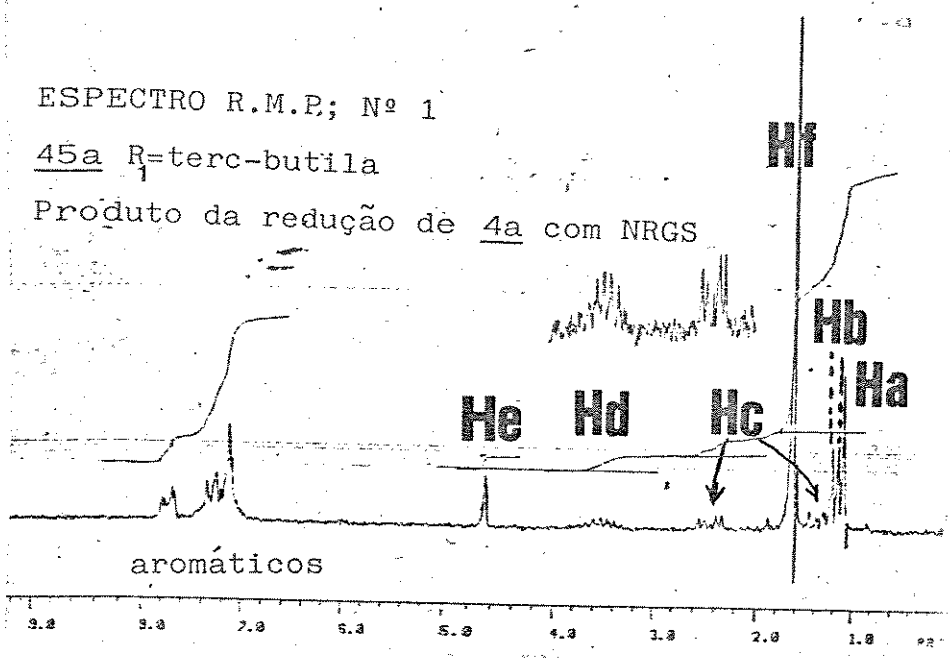


O material bruto da reação foi cromatografado em coluna de gel de sílica, já que não foi possível o isolamento de nenhum produto por simples cristalização.

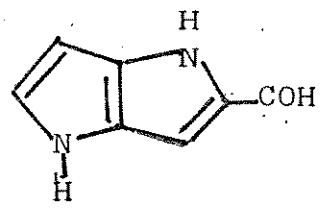
Eluição com solução 20% de éter etílico em hexano levou à obtenção de um sólido incolor que foi recristalizado em cloro de metileno-hexano até apresentar ponto de fusão constante (cujo i. v. era idêntico ao do material anterior à recristalização).

A análise do espectro de R.M.P. deste composto se mostrou coerente com a pirrolo-pirrolona 45a, obtida na forma de um único diastereoisômero*, em 16% de rendimento (ver figura 1, no verso da p. 23).

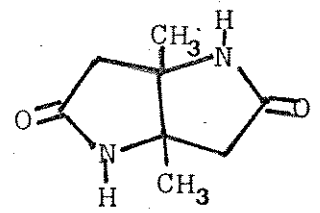
* a estereoquímica deste composto será discutida a partir da p. 34.



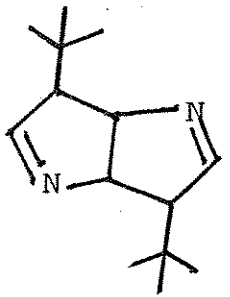
ESQUEMA 6



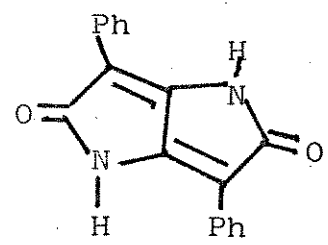
46



47

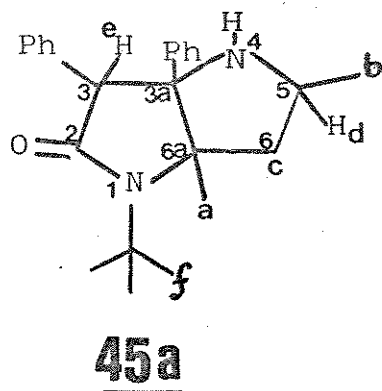


48



49

O espectro de R.M.P. deste composto, apresentado no verso da p. 24, é constituído dos seguintes sinais :



- um singleto com integração 3 em 1,08 ppm relacionado com uma metila sobre carbono sp^3 quaternário. (Ha)
- um dublete com integração 3 em 1,18 ppm correspondente a uma metila sobre carbono sp^3 terciário, acoplada com um próton vizinho com $J=8$. (Hb)
- um sistema ABX (Hc + Hd) $J=12$ e $J=8$
- um singleto com integração 1 em 4,60 ppm relativo a um próton sobre carbono terciário (He)
- um singleto com integração 9 em 1,63 ppm associado a grupo *terc*butil (Hf).
- multiplete com integração 10 na região de prótons aromáticos.

Diversos compostos contendo o núcleo básico pirrolo [3,2b] pirrol são conhecidos⁴² -46 a 49, mas nenhum sistema possuindo apenas uma carbonila fazendo parte do anel, como em 45a, havia sido observado anteriormente (ver esquema 8, no verso da p. 24).

ESPECTRO R.M.P. Nº 2

50a R₁ = terc-butila

Produto da redução de 4a com NRGs

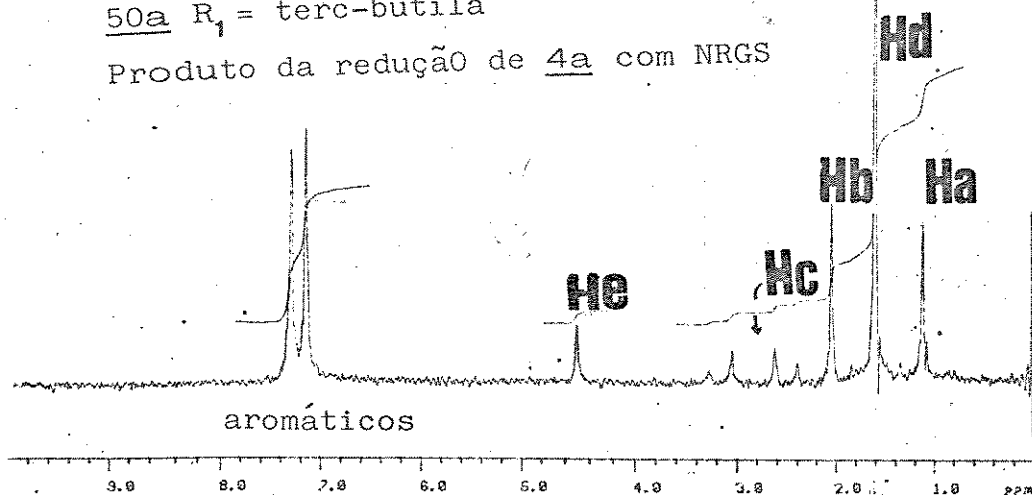
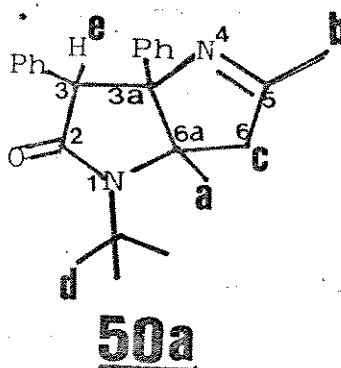


FIGURA 2



OBSERVAÇÃO : as numerações do amino-biciclo 45 e do imino-biciclo 50 seguem uma sistemática própria para facilitar a leitura do texto.

Além de 45a, a cromatografia do material bruto da reação de 4a com níquel-Raney gerado *in situ*, resultou no isolamento de outro composto.

Eluição com solução 70% de éter etílico em hexano, levou à obtenção de um sólido incolor que foi recristalizado em cloreto de metileno-hexano até apresentar ponto de fusão constante (cujo i.v. se mostrou idêntico ao do material anterior à recristalização).

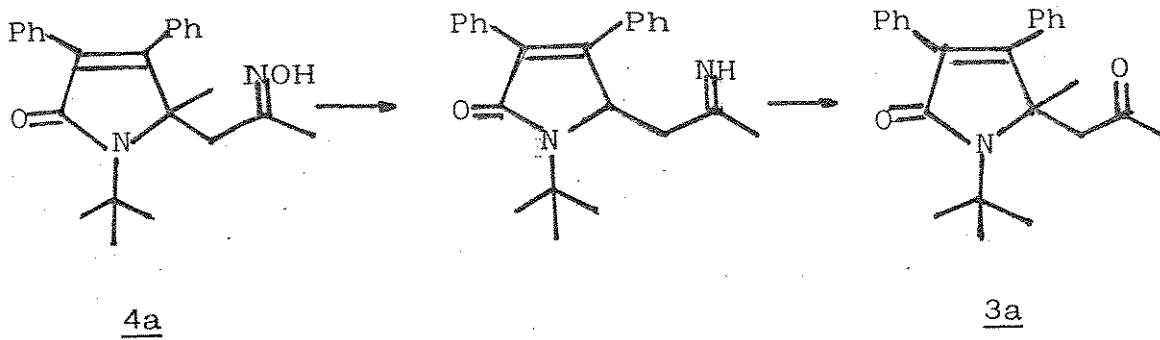
A análise do espectro de R.M.P. deste sólido indicou tratar-se da pirrolo-pirrolona 50a, obtida na forma de um único diastereoisômero, em 42% de rendimento (ver figura 2 e observação, no verso da p. 25).

O espectro de R.M.P. deste composto, apresentado no verso da p. 25 , é constituído dos seguintes sinais :

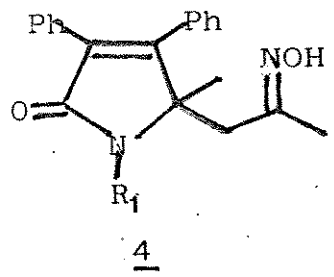
- um singlete com integração 3 em 1,10 ppm referente a uma metila sobre carbono sp^3 quaternário (Ha).
- um singlete com integração 3 em 2,00 ppm associado a uma metila sobre carbono sp^2 secundário (Hb).
- um quarteto AB com integração 2 em 2,80 ppm com $J = 18$ (Hc).
- um singlete com integração 9 em 1,58 ppm correspondendo a um grupo *terc*butil (Hd).
- um singlete com integração 1 em 4,43 ppm relativo a um próton sobre carbono terciário (He).
- 2 singletes com integração 10 na região de aromáticos.

Da mesma forma que 45a, 50a possui um núcleo básico

ESQUEMA 7



ESQUEMA 8



<u>derivado</u>	<u>grupo R₁</u>
b	isopropila
c	benzila
d	etila
e	metila
f	H

inédito.

Na redução de 4a obteve-se também em 9% de rendimento, a cetona correspondente à oxima de partida, a qual deve ser proveniente da hidrólise do intermediário imino (ver esquema 7, no verso da p. 26).

REDUÇÃO DE 4B* E 4C* COM NÍQUEL-RANEY GERADO IN SITU

As reduções das oximas 4b e 4c com níquel-Raney gerado in situ, também levaram à formação dos bicíclcos correspondentes 45 e 50

Estes compostos foram obtidos na forma de um único diastereoisômero, os quais apresentaram padrões de R.M.P. análogos aos dos espectros de 45a e 50a

Os dados de R.M.P. dos amino-bicíclcos 45 b e c e dos imino-bicíclcos 50 b e c encontram-se reunidos nas Tabelas 8 e 9 (verso das páginas 27 e 28, respectivamente).

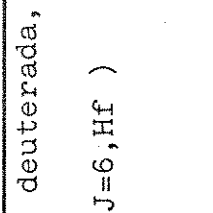
REDUÇÃO DE 4D*, 4E* E 4F* COM NÍQUEL-RANEY GERADO IN SITU

Da mesma maneira que para os demais derivados de 4, as reduções das oximas 4 d, e e f com níquel-Raney gerado in situ

* ver esquema 8, no verso da p. 26

TABELA 8 DADOS ESPECTROSCÓPICOS de R.M.P. de 45 (R.M.P. padrão B). CCl₄ b, d CDCl₃ a, c, e, f

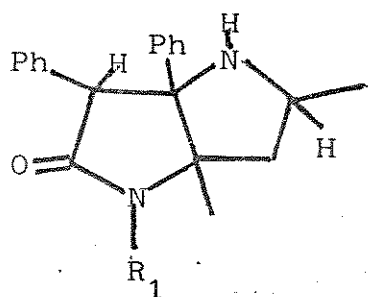
* Hh (1H, l, desaparece em água deuterada, próximo a 1,5 ppm)
 ** 1,43 e 1,50 (3H, d, J=6, J=6, Hf)
 *** 3,0-3,6 (2H, m, Hd + Hg)
 **** 3,0-3,5 (2H, m, Hg)



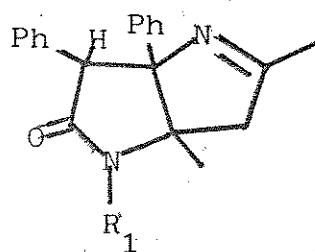
derivado	DESLOCAMENTO QUIMICO (δ, ppm)						J (Hz)		
	a	b	c	d	e	f	aromáticos		
a C(CH ₃) ₃	1,08 (3H, s)	1,18 (3H, d, J=6)	2,43 (1H, dd, J=12, J=5)	3,2-3,7 (1H, m)	4,60 (1H, s)	1,63 (9H, s)	6,9-7,3 (8H, m)		
b HC(CH ₃) ₂	0,85 (3H, s)	1,08 (3H, d, J=6)	1,87 (1H, dd, J=12, J=5)	**	4,45 (1H, s)	**	6,9-7,5 (8H, m)		
c CH ₂ Ph	0,78 (3H, s)	d, J=6	1,28 (parte de du-blete)	**	4,78 (1H, s)	4,58 (2H, s)	7,7-7,9 (2H, m)		
d CH ₂ CH ₃	0,85 (3H, s)	d, J=6	1,93 (1H, dd, J=14, J=4)	3,0-3,6 (1H, m)	4,53 (1H, s)	1,25 (3H, t, J=6)	6,8-7,5 (8H, m)		
e CH ₃	0,90 (3H, s)	d, J=6	2,00 (1H, dd, J=12, J=6)	3,1-3,5 (1H, m)	4,70 (1H, s)	2,90 (3H, s)	6,9-7,5 (8H, m)		
f H	0,95 (3H, s)	d, J=6	1,85 (1H, dd, J=12, J=4)	3,3-3,8 (1H, m)	4,80 (1H, s)	7,0-8,0 (1H, NH, desapa-rece em D ₂ O)	7,0-7,5 (8H, m)		
			1,40 (1H, d, J=12)	(1H, m)	(1H, s)	7,7-7,9 (2H, m)			

levaram ao isolamento dos amino-biciclos 45 e dos imino-biciclos 50 correspondentes :

ESQUEMA 9



45



50

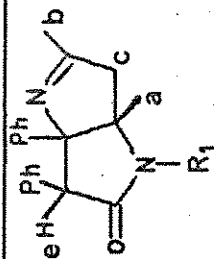
derivado	grupo R ₁	rendimentos	
		<u>45</u>	<u>50</u>
b	isopropila	36	47
c	benzila	41	48
d	etila	27	26
e	metila	28	26
f	H	13	4

A reação de formação de 50 (d, e e f) se processou com alto controle estereoquímico levando à obtenção de somente um diastereoisômero.

Tabela 9: dados espectroscópicos de R.M.P. de 50 (CDCl₃)

derivado		DESLOCAMENTO QUIMICO (δ , ppm)						J (Hz)	
a	b	c	d	e	f	aromáticos			
a	1,10 (3H,s)	2,80 (2H, qAB, J=18)	1,58 (9H,s)	4,43 (1H,s)	—	7,10(5H,s)			
b	0,95 (3H,s)	2,45 (2H, qAB, J=18)	*	4,35 (1H,s)	3,1-3,5 (1H,m)	7,10(5H,s)			
c	1,00 (3H,s)	2,28 (2H, qAB, J=18)		4,70 (1H,s)	—	7,15(5H,s) 7,30(5H,s) 7,35(5H,s)			
d	0,95 (3H,s)	2,50 (2H, qAB, J=18)	1,20 (3H, t, J=6)	4,40 (1H,s)	3,1-3,5 (2H,m)	7,0-7,2(5H,m) 7,30(5H,s)			
e	0,98 (3H,s)	2,58 (2H, qAB, J=18)	2,85 (3H,s)	4,60 (1H,s)	—	7,1-7,2(5H,s) 7,3(5H,s)			
f	1,00 (3H,s)	2,60 (2H, qAB, J=18)	** 7,0-7,3	4,60 (1H,s)	—	7,15(5H,s) 7,30(5H,s)			

* 1,40 e 1,43 (3H,d, J=7+3H,d, J=7)
 ** (1H,NH) desaparece em água deuterada



O biciclo 45d, $R_1 = \text{etila}$, (o mesmo é válido para 45e- $R_1 = \text{metila}$), ao contrário de 45 a b e c ($R_1 = \text{terc-butila}$, isopropila e benzila-respectivamente), foi formado como dois diastereoisômeros relativos a C_5^* , porém com um dos epímeros sendo obtido majoritariamente, o qual pôde ser isolado através de recristalizações sucessivas com cloreto de metileno-hexano. O espectro de R.M.P. do amino-biciclo formado majoritariamente na redução da oxima 4d (o mesmo é válido para 4e) revelou o mesmo padrão do espectro de 45 a, formado exclusivamente na redução da oxima 4a ($R_1 = \text{terc-butila}$).

O amino-biciclo 45f ($R_1 = H$), foi obtido na forma de um único diastereoisômero, cujo R.M.P. apresentou o mesmo padrão dos espectros de 45 a e b.

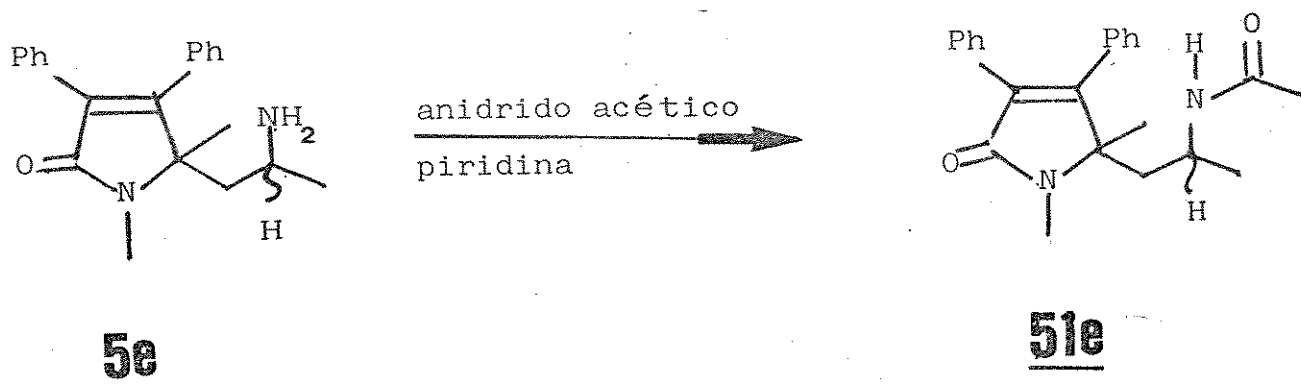
Além dos biciclos 45 e 50, a cromatografia do material bruto da reação da oxima 4e ($R_1 = \text{metila}$) com níquel Raney gerado in situ, resultou no isolamento de dois outros compostos.

Numa fração eluída com solução 5% de metanol em éter etílico isolou-se um material oleoso, cujo espectro de R.M.P. sugeriu tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros da amina monocíclica 5e (relativos a C_7), numa proporção de cerca de 1:1. Não foi possível a manipulação destes compostos, pois havia indícios de decomposição dos mesmos.

Este material foi acetilado (anidrido acético-piridina), sendo possível constatar-se no espectro de R.M.P. do material

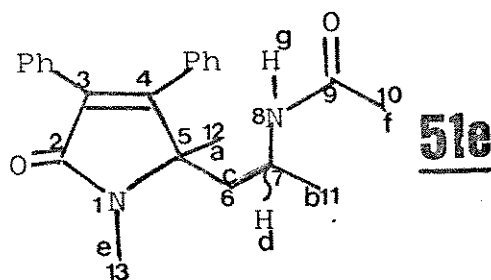
ver figura 1, no verso da p. 23

bruto, o aparecimento de sinais referentes a duas metilas sobre carbono sp^2 , devidos à incorporação do grupo acetila :



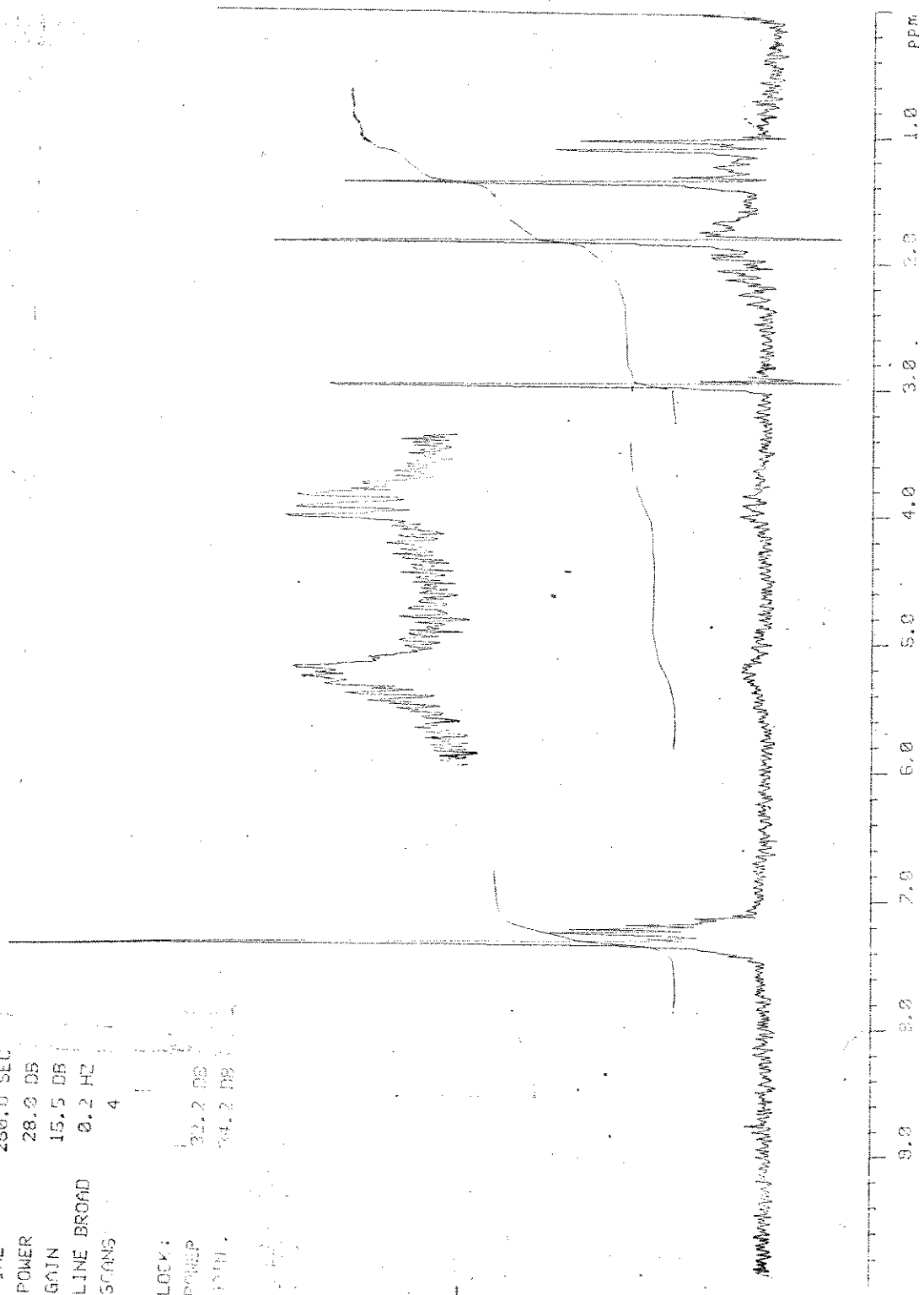
O resíduo da reação foi cromatografado em coluna de gel de sílica e foi possível desta maneira isolar-se uma fração cujo espectro de R.M.P. mostrou-se bastante simplificado, em relação ao do material bruto, indicando tratar-se quase que exclusivamente de um dos diastereoisômeros da amina acetilada 51e.

O espectro de R.M.P. deste composto, apresentado no verso da p. 30, constituiu-se dos seguintes sinais:



- um singlete com integração 3 em 1,35 ppm referente a uma metila sobre carbono sp^3 quaternário (Ha).
- um dublete com integração 3 em 1,05 ppm, que acopla com um próton vizinho com $J=6$, condizente com uma metila sobre carbono

SPECTRUM:
TIME 250.0 SEC
POWER 28.0 DB
GAIN 15.5 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
SCANS 4
LOCK:
PULP
PUSH



espectro 3 R.M.P. de 51e

(diasteroisómero eluido com mistura de solvente menos polar)

sp^3 terciário (Hb).

- parte de um sistema ABX entre 1,20 e 2,30 ppm com integração 2 (Hc) (sinais parcialmente cobertos)
- um multiplete com integração 1 associado a um próton metínico sobre carbono ligado a heteroátomo próximo a 3,9 ppm (Hd)
- um singlete com integração 3 em 2,95 ppm, referente a uma metila sobre heteroátomo (He).
- um singlete com integração 3 em 1,80 ppm associado a uma metila sobre carbono sp^2 secundário (Hf).
- um sinal largo, que desaparece em água deuterada, próximo a 5,2 ppm.
- um multiplete com integração 10 na região de prótons aromáticos.

Numa fração mais polar isolou-se um material cujo R.M.P. era equivalente ao do composto eluido com solução 5% de metanol em éter etílico, com os sinais ligeiramente deslocados para campo mais baixo, correspondendo essencialmente ao outro epímero de 51e (relativo a C_7).

A oxima 4d, $R_1 = \text{etila}$, (o mesmo é válido para 4f $R_1 = H$), também levou à formação de amina monocíclica 5d.

O produto da reação foi acetilado em anidrido acético-piridina, sendo possível constatar-se no espectro de R.M.P. do material bruto o aparecimento de sinais referentes a duas metilas sobre carbono sp^2 , devidos à incorporação do grupo acetila.

Não foi possível a separação dos diastereoisômeros de 51d ($R_1 = \text{etila}$) e 51f ($R_1 = H$), apesar de diversas tentativas

realizadas, envolvendo cristalização ou c.c.d..

A determinação da estrutura dos compostos 45, 50 e 51, pde ser feita baseada nos dados de R.M.P., já que existe uma relação unívoca entre as estruturas propostas e o dados espectroscópicos. Porém, além dos dados de R.M.P., obtivemos os espectros de i.v. de todos os derivados 45, 50 e 51, além dos espectros de massa de alguns derivados, os quais se mostraram coerentes com as estruturas propostas e são discutidos a seguir.

O espectro de i.v. dos derivados 45, apresentaram as seguintes bandas principais :

número de onda (cm^{-1})	atribuição
(próximo de*)	
3400	ν N-H
1675	ν C=O (amida)

O espectro de i.v. dos derivados 50, apresentaram as seguintes bandas principais :

número de onda (cm^{-1})	atribuição
(próximo de*)	
1675	ν C=O (amida)
1650	ν C=N

* existem pequenas variações em função da mudança do grupo R₁

É importante ressaltar que no espectro de i.v. de 45, não se observa banda em 1650 cm^{-1} , já que o mesmo não possui a ligação C=N, presente em 50. Por outro lado, observa-se a ausência de banda característica em 3400 cm^{-1} , no espectro de i.v. de 50, já que o mesmo não possui o grupo amino, presente em 45*.

O espectro de i.v. dos derivados de 51, apresentaram as seguintes bandas principais :

número de onda (cm^{-1})	atribuição
(próximo de **)	
3340	NH (amida)
1680	C=O (amida)

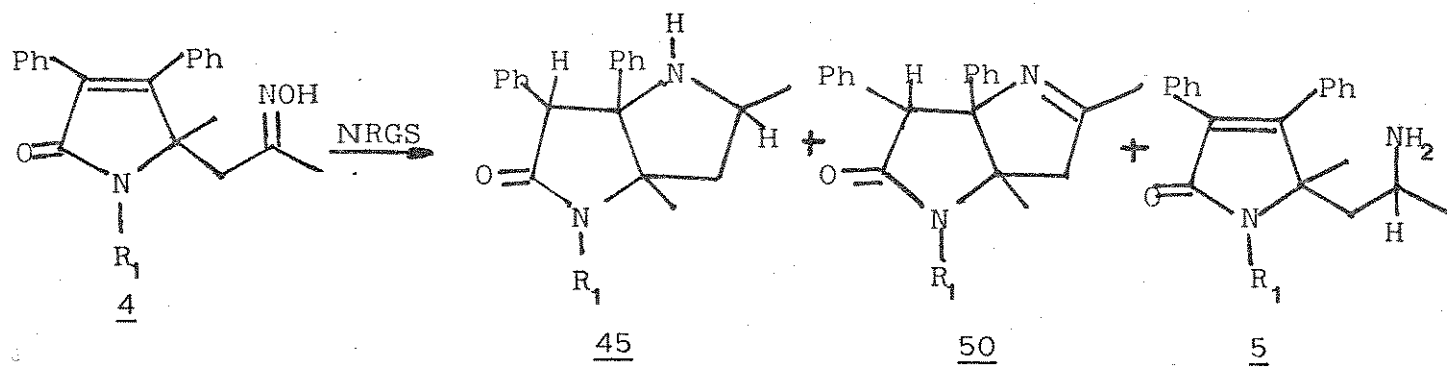
Foram obtidos espectros de massa de alguns derivados de 45 e 50. Além do pico do íon molecular esperado, foi notado a ausência de sinal correspondente ao fragmento 44, o qual era característico dos espectros de massa de 3 e 4 (p 23).

Por outro lado, 51 apresentou o fragmento 44 como pico base, o que é coerente com o fato deste sistema possuir o mesmo anel pirrolona presente em 3 e 4, ao contrário de 45 e 50, nos quais este anel foi alvo de reação de ciclização intramolecular.

* o derivado 50f ($R_1 = H$), é obviamente uma excessão

** existem pequenas variações em função da mudança do grupo R_1

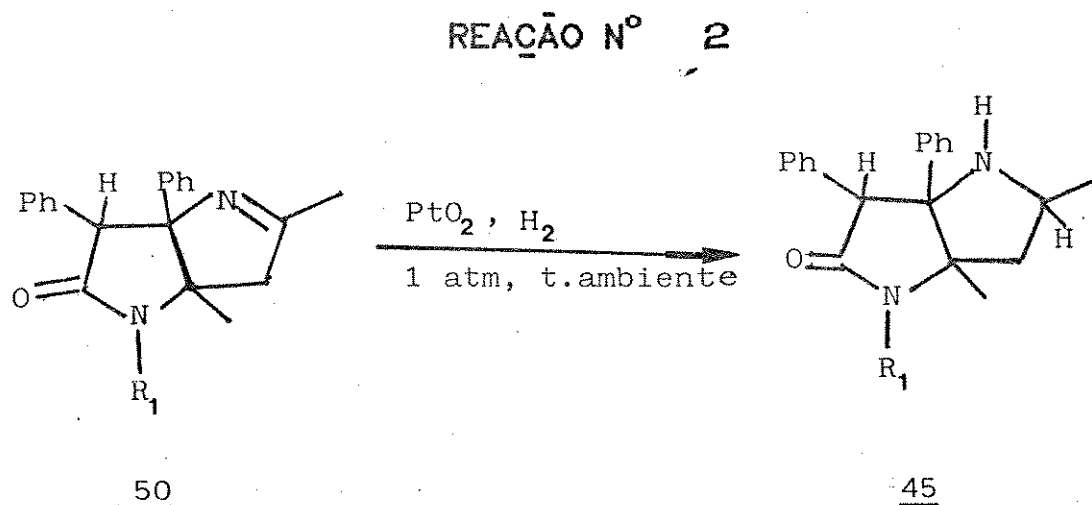
REAÇÃO 1



Os dados espectroscópicos (R.M.P., i.v. e e.de massa) obtidos, são coerentes com as estruturas dos compostos 45 e 50, obtidos na redução das oximas correspondentes, por NRS. (ver reação 1, no verso da p. 33) Com eles pudemos determinar a sequência dos átomos na molécula, ou seja, a maneira pela qual os átomos se ligam na molécula. Mas e a estereoquímica, ou seja a maneira como os diferentes átomos na molécula, na sequência já estabelecida, se dispõem espacialmente, pôde ser determinada através dos dados espectroscópicos até aqui obtidos ? A resposta é não.

2.3. CONFIGURAÇÃO RELATIVA DOS COMPOSTOS 45 E 50.

A configuração relativa do amino-biciclo 45, foi determinada através de um experimento que envolveu a hidrogenação de 50 com PtO_2 :



Foram realizadas hidrogenações catalíticas com os

seguintes derivados 50 :

grupo R_1	derivado
terc-butila	<u>50a</u>
isopropila	<u>50b</u>
etila	<u>50d</u>
metila	<u>50f</u>

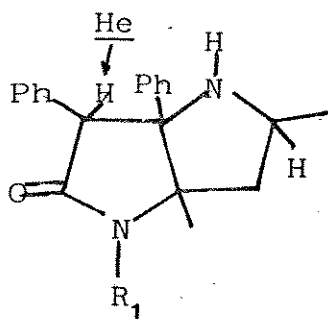
As hidrogenações catalíticas de 50 foram desenvolvidas em etanol, à temperatura ambiente, utilizando-se PtO_2 como catalisador, sob uma pressão de H_2 de 1 atm.

2.3.1. RESULTADOS EXPERIMENTAIS DA HIDROGENAÇÃO DE 50 COM PtO_2

HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE 50A ($R_1 = \text{TERC-BUTILA}$)

Recristalizações sucessivas, com éter de petróleo, do material bruto obtido após o tratamento da reação, levaram ao isolamento de um sólido com ponto de fusão constante (p.f. 132,2-132,8 °C), obtido quantitativamente, cujo R.M.P., idêntico ao do material bruto, é apresentado no verso da p. 34 (espectro N° 4).

figura 1



45

OBSERVAÇÃO : A PROPORÇÃO RELATIVA DE EPÍMEROS FOI DETERMINADA
PELA ÁREA RELATIVA DOS PRÓTONS He

HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE 50B (R₁ = ISOPROPILA).

Recristalizações sucessivas, com éter de petróleo, do material bruto obtido após o tratamento da reação, levaram ao isolamento de um sólido com ponto de fusão constante (p.f. 126,6-127,3 °C), obtido quantitativamente, cujo R.M.P., idêntico ao do material bruto, é apresentado no verso da p. 34 (espectro N° 5).

HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE 50D (R₁ = ETILA).

A hidrogenação deste derivado levou à obtenção dos dois epímeros passíveis de serem formados na redução da ligação C=N de 50d, na proporção de 10 : 1*. Após sucessivas recristalizações em éter de petróleo foi possível isolar-se o epímero formado majoritariamente. (espectro R.M.P. N° 6, no verso da p.36).

HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE 50E (R₁ = METILA).

A hidrogenação deste derivado levou à obtenção dos dois epímeros passíveis de serem formados na redução da ligação C=N de 50e, na proporção de 2 : 1*. Após sucessivas recristalizações em cloreto de metileno-hexano, foi possível obter-se um material mais

* ver observação no verso da p.35

TABELA 10

δ (em ppm) do próton H_{α} de alguns derivados de 45, obtidos na hidrogenação catalítica com PtO_2 , dos imino-biciclos correspondentes.

derivado	R_1	δ (ppm) de H_{α}
a*	terc-butila	4,12
b*	isopropila	4,20
d**	etila	4,30

TABELA 11

δ (em ppm) do próton H_{α} de alguns derivados de 45, obtidos na hidrogenação catalítica com PtO_2 , dos imino-biciclos correspondentes 50

derivado	R_1	δ (ppm) de H_{α}
a*	terc-butila	1,95 (2H, m)
b*	isopropila	1,75 (2H, m)
d**	etila	1,70 (2H, m)

* obtidos exclusivamente

** obtidos majoritariamente

enriquecido do epímero formado minoritariamente -- proporção de 4 : 1 (espectro R.M.P. N^o 7 ,no verso da p. 34).

Comparando-se os espectros de R.M.P. 4 e 5, referentes aos amino-biciclos 45, formados exclusivamente na hidrogenação com PtO₂ da ligação C=N de 50 a, b (R₁ = terc-butila e isopropila, respectivamente), ou formado majoritariamente- R.M.P. 6 (R₁ = etila), foi possível observar-se algumas características comuns, das quais destacaremos as seguintes :

multiplete referente aos 10 prótons aromáticos, aparecendo como um único grupo de sinais.

próton H_e , aparecendo na região entre 4,1-4,5ppm. (ver Tabela 10, no verso da p. 36) .

prótons H_c (diasterotópicos), os quais acoplam entre si e com o próton metínico H_d, aparecendo juntos, como um multiplete (ver Tabela 11, no verso da p. 34).

Na hidrogenação de 50e com PtO₂ , o amino-biciclo 45, formado minoritariamente, apresentou R.M.P. com as características mencionadas anteriormente (espectro N^o 7, no verso da p. 34).

derivado de 45

obtido por H.C.

grupo R₁

δ (ppm) de H_e em 45

de 50

e

metila

4,55

TABELA 12

δ (em ppm) do próton H_α de alguns derivados de 45, obtidos na redução, com NRGS, das oximas correspondentes 4

derivado	R_1	δ (ppm) de H_α
a*	terc-butila	4,60
b*	isopropila	4,45
d**	etila	4,53

TABELA 13

δ (em ppm) do próton H_α de alguns derivados de 45, obtidos na redução com NRGS, das oximas correspondentes 4

derivado	R_1	δ (ppm) de H_α
a*	terc-butila	2,43(1H, dd, J=12, J=5) 1,35(1H, d, J=12)
b*	isopropila	1,87(1H, dd, J=12, J=5) 1,28(parte de dublete)
d**	etila	1,93(1H, dd, J=14, J=4) o outro próton está encoberto

* obtidos exclusivamente

** obtidos majoritariamente

Comparando-se os espectros de R.M.P. 1, 8, 9 e 10 , correspondentes aos amino-biciclos 45, formados* nas reduções com NRGS das oximas correspondentes 4a e 4b (R_1 = terc-butila e isopropila, respectivamente), ou formados majoritariamente R_1 = etila e metila , (ver reação 1- verso da p.33), foi possível observar-se algumas características comuns, das quais destacaremos as seguintes :

dois grupos de sinais (multipletes) referentes aos prótons aromáticos-área relativa de 2 : 8 campo + alto

↓

campo + baixo

prótons H_e , aparecendo na região entre 4,45-4,50 ppm. (ver Tabela 12, no verso da p. 37).

prótons H_c (diasterotópicos), os quais acoplam entre si e com o próton metínico H_d , aparecendo separados por cerca de 0,8 ppm (ver Tabela 13, no verso da p. 37).

Na hidrogenação de 50e (R_1 = metila) com PtO_2 , o amino-biciclo 45 formado majoritariamente, apresentou espectro com as características acima mencionadas (R.M.P. N° 10 , verso da p.

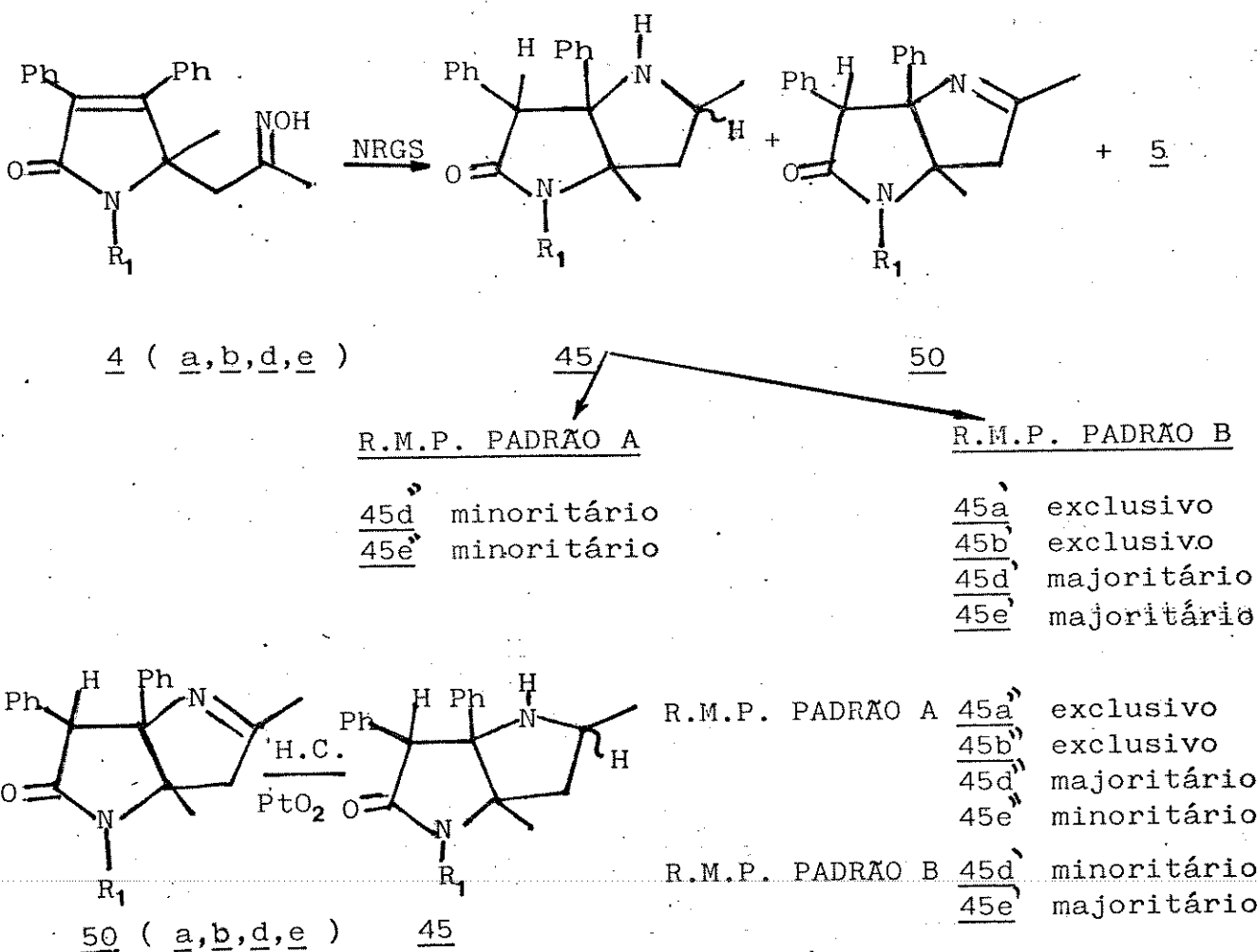
*exclusivamente

TABELA 14

Proporção relativa de amino-biciclos formados por hidrogenação catalítica com PtO_2 de 50.

derivado	amino-biciclo <u>45</u> com R.M.P. A	amino-biciclo <u>45</u> com R.M.P. B
a R_1 =terc-butila	1	0
b R_1 =isopropila	1	0
d R_1 =etila	10	1
e R_1 =metila	1	2

ESQUEMA 10



34) :

derivado de 45

obtido por H.C. grupo R_1 δ (ppm) de He em 45
de 50

e-----metila-----4,70

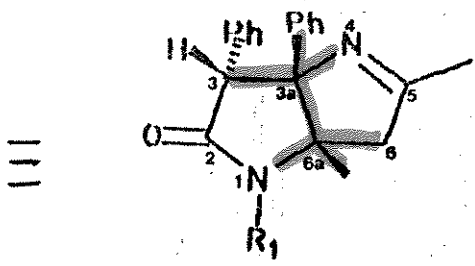
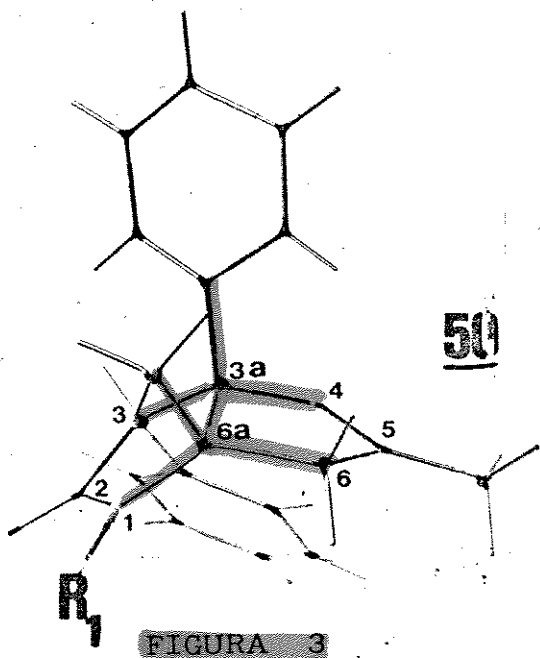
Resumindo as informações mencionadas até aqui, temos :

os epímeros formados, exclusivamente (R_1 = terc-butila e R_1 = isopropila) ou majoritariamente (R_1 = etila), nas hidrogenações dos imino-biciclos correspondentes 50, possuem o mesmo padrão de R.M. P., (que arbitrariamente designaremos PADRÃO A), assim como o epímero formado minoritariamente na redução com NRGS da oxima 4e (R_1 = metila), e na H.C. de 50e (R_1 = metila).

Por outro lado os epímeros formados, exclusivamente (R_1 = terc-butila e R_1 = isopropila), ou majoritariamente (R_1 = etila e R_1 = metila), nas reduções com NRGS, das oximas 4 correspondentes, possuem o mesmo padrão de R.M.P. (que arbitrariamente designaremos PADRÃO B), assim como o epímero formado majoritariamente, na hidrogenação com PtO_2 de 50e (R_1 = metila).

Os resultados das hidrogenações catalíticas dos imino-biciclos 50 com PtO_2 , encontram-se reunidos na Tabela 14 e no esquema 10, no verso da p. 38).

O que se pôde observar a partir dos dados reunidos nesta



observação: existem raríssimos exemplos de sistemas [3,3,0]
fundidos trans.⁴³

Tabela, foi que a proporção relativa dos epímeros passíveis de serem formados na redução da ligação C=N dos imino-biciclos 50, é dependente do volume do substituinte R_1 .

Como sabemos, a proporção relativa de produtos de hidrogenação de uma dupla ligação por PtO_2 é fortemente dependente do impedimento estérico existente nas faces da dupla ligação⁴⁴. Assim se pudermos associar os resultados experimentais (reunidos na Tabela 14), os quais contêm informações espectrais, com uma análise dos impedimentos estéricos existentes na região da ligação dupla C=N da molécula de 50, talvez seja possível determinarmos a configuração relativa do amino-biciclo 45.

A molécula de 50 (ver fotografia de modelo - figura 3, verso da p. 39) compõe-se de dois anéis fundidos de 5 membros. A fusão dos anéis deve ser cis, já que sistemas fundidos [3,3,0] trans são difíceis de serem formados, devido a enorme tensão que um sistema deste tipo apresenta. (ver observação no verso da p. 39).

Inicialmente, tomemos como hipótese, que a fenila em C_9 tenha disposição espacial trans em relação à fenila em C_{3a} , para posteriormente analisarmos os resultados experimentais da hidrogenação de 50 com PtO_2 , utilizando como hipótese, a configuração relativa da fenila em C_9 oposta.

SUPOSIÇÃO A : FENILA EM C_3 TRANS A FENILA EM C_{3A} NA MOLÉCULA DE 50

Como é de nosso conhecimento, as moléculas orgânicas

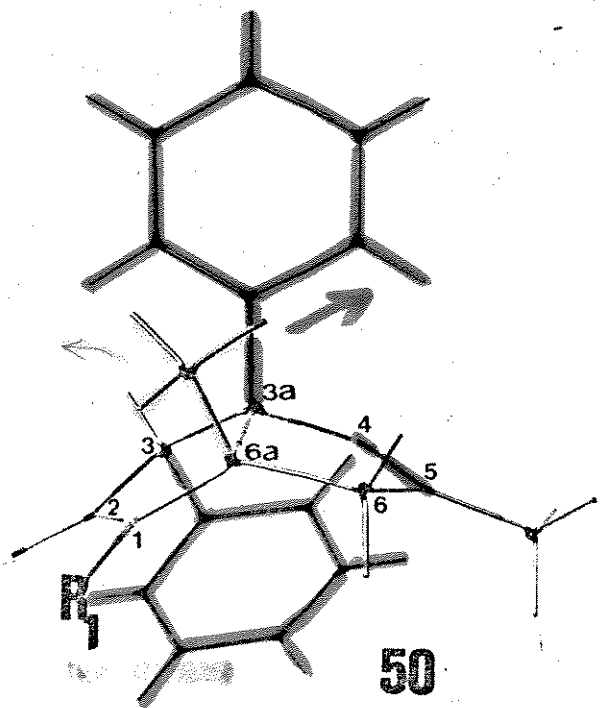
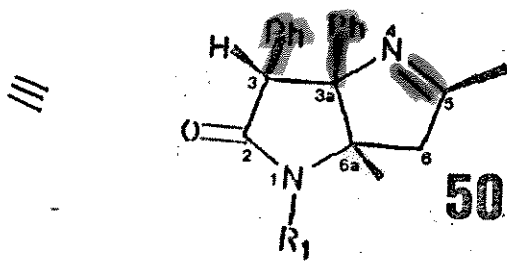


FIGURA 4

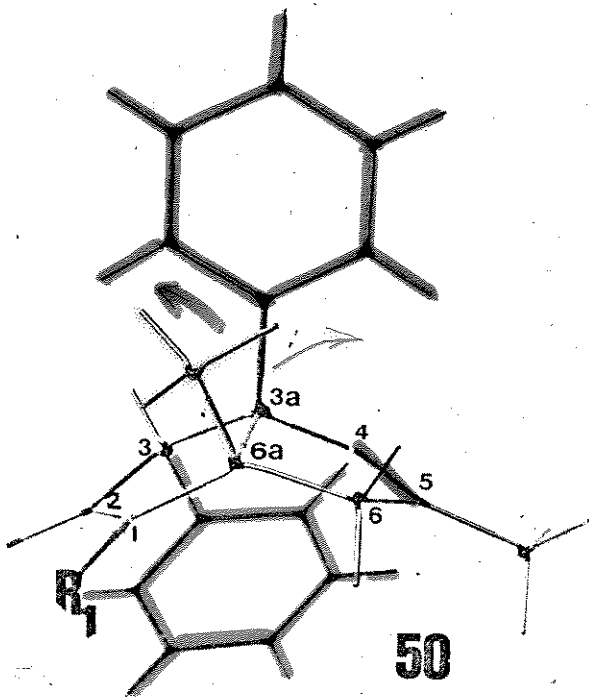
(relativa à conformação A)



///

FIGURA 5

(relativa à conformação B)



procuram adotar conformações preferenciais, de tal maneira a minimizar interações espaciais energeticamente desfavoráveis entre átomos (obviamente procurando diminuir também energias tensionais desfavoráveis com relação aos ângulos das ligações, bem como procurando conformações que possibilitem o máximo de delocalização eletrônica na molécula - na verdade, as conformações preferenciais, serão resultado do compromisso dos mencionados fatores).

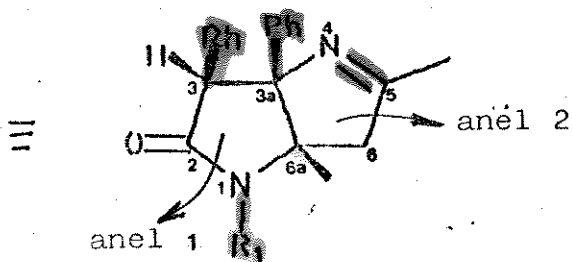
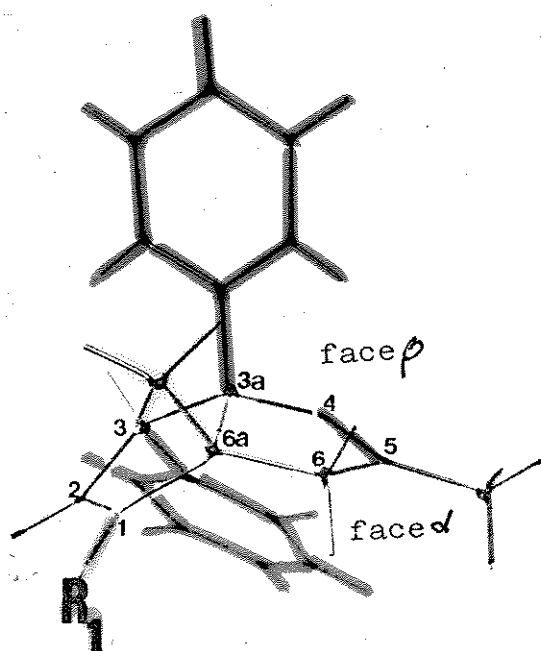
Tomando-se o modelo FRAMEWORK* da molécula 50, na posição em que esta ela se encontra fotografada na figura 3 (verso da p. 39) podemos observar que a mesma deve adotar duas conformações preferenciais, as quais serão descritas a seguir :

CONFORMAÇÃO A

Na conformação A, a molécula de 50, deve procurar evitar interações desfavoráveis entre a fenila em C_{9a} e a metila em C_{6a} (seguir o movimento das flechas verde e marrom -figura 4, no verso da p. 40) - adotando uma conformação em que as ligações verde e marrom estarão afastadas entre si. Como consequência, o grupo R_1 dispõe-se espacialmente endo** ao sistema de anéis

* para seguir o raciocínio estereoquímico desenvolvido, a partir deste momento, sugere-se que o leitor utilize modelos FRAMEWORK MOLECULAR MODELS - F.M.M. - Prentice-Hall, Inc. West Nyack, N.Y.

** endo e exo se referem à análise conformacional.



50

FIGURA 6

observação: o caso do derivado d (R_1 =etila) será tratado separadamente.

fundidos, enquanto a fenila em C_9 (em laranja) passa a se posicionar exo ao sistema de anéis fundidos.

CONFORMAÇÃO B

Na conformação B, a molécula de 50, deve procurar evitar interações desfavoráveis entre a fenila em C_{3a} e a metila em C_{6a} (seguir o movimento das flechas verde e marrom — figura 5 , no verso da p. 40 — compare a direção do movimento das setas , com os da figura 4), gerando uma conformação em que as ligações verde e marrom estarão afastadas entre si. Como consequência o grupo R_1 posiciona-se exo ao sistema de anéis fundidos, enquanto a fenila em C_9 (laranja) dispõe-se espacialmente endo ao sistema de anéis fundidos.

A molécula de 50 deve adotar uma destas duas conformações preferenciais (A ou B) dependendo do volume do grupo R_1 .

No caso de R_1 ser um grupo pouco volumoso* (metila) a conformação preferencial deve ser a CONFORMAÇÃO A. Nesta conformação, apesar de existirem interações estéricas desfavoráveis, entre o grupo R_1 e o anel número 2 (ver figura 6 no verso da p. 41), evita-se interações mais severas entre fenila em C_9 (em laranja) e o anel número 2. (em amarelo).

* ver observação no verso da p. 41

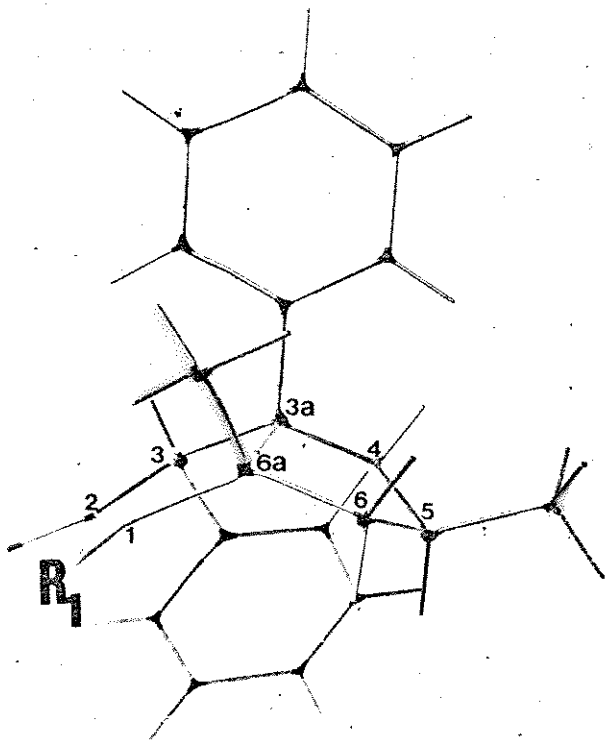
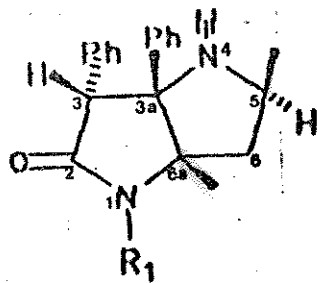


FIGURA 7



45 epímero R.M.P. B

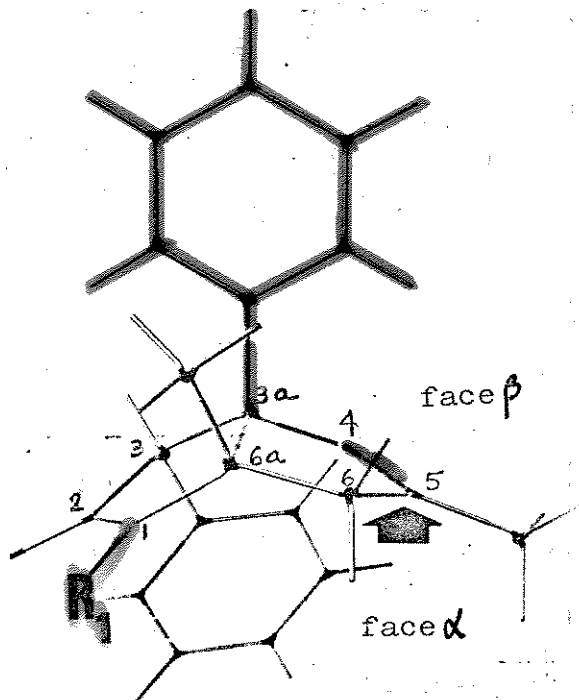


FIGURA 6

No processo de hidrogenação da ligação C=N de 50e ($R_1 =$ metila) a ligação C=N (em rosa) deve sofrer dois tipos de impedimento estéricos principais :

- 1) na face α , pelo grupo R_1 .
- 2) na face β , pela fenila em $C_{3\alpha}$, que deve adotar uma conformação preferencial (em relação à ligação simples - indicada em marrom ver figura 6 , no verso da p. 42), evitando assim, interações espaciais com a metila em $C_{6\alpha}$. Como consequência, um dos hidrogênios da fenila em $C_{3\alpha}$ (em média) posiciona-se diretamente sobre a dupla ligação C=N.

Tomando-se o modelo F.M.M., na CONFORMAÇÃO A, fica evidente que para 50e ($R_1 =$ metila) a face α é menos impedida que a face β . Conseqüentemente o hidrogênio, no processo de redução da ligação dupla C=N, deve ser transferido do catalisador, pela face α , resultando no amino-biciclo 45, no qual a metila em C_5 encontra-se cis à metila em $C_{6\alpha}$, (figura 7 , no verso da p. 42), apresentando R.M.P. PADRÃO B (ver Quadro N° 1 , no verso da p. 34 - espectro N° 10).

Vimos anteriormente, que não há formação, na hidrogenação com PtO_2 de 50a e 50b ($R_1 =$ terc-butila e isopropila, respectivamente), do epímero que possui R.M.P. PADRÃO B (ver Quadro N° 1, no verso da p. 34 e Tabela 14, no verso da p. 38).

Desta maneira, os epímeros formados na hidrogenação, com PtO_2 , da ligação dupla C=N de 50a e 50b ($R_1 =$ terc-butila e

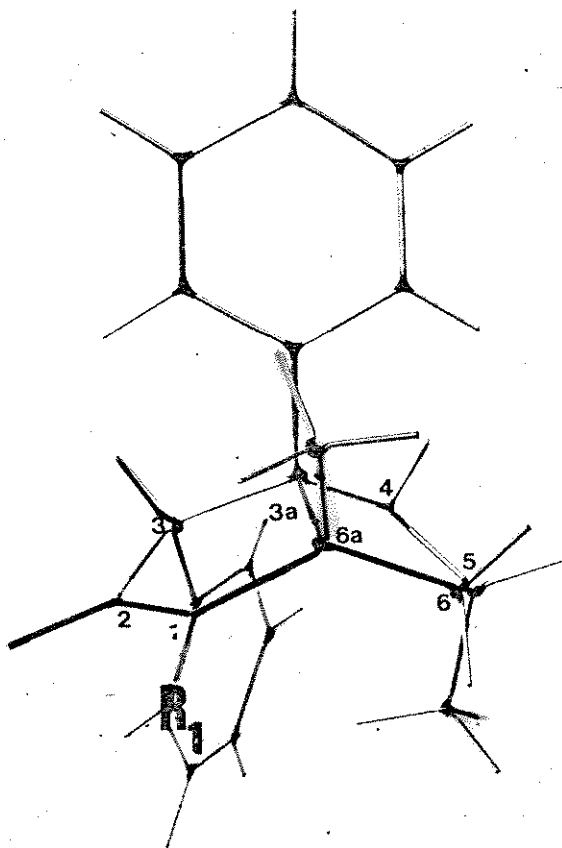
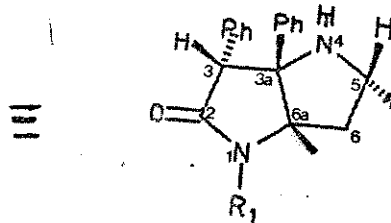
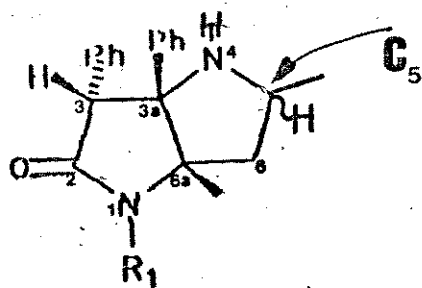


FIGURA 8

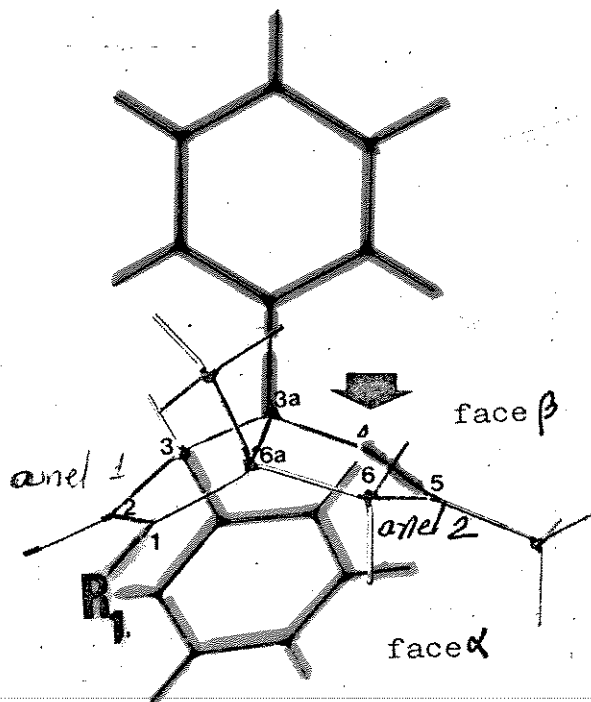


45 epímero R.M.P. padrão A

FIGURA 6



ESTRUTURA 1



isopropila, respectivamente) , os quais possuem R.M.P. PADRÃO A, devem possuir a metila em C_5 com disposição espacial trans à metila em C_{6a} (figura 8, no verso da p. 43), o que seria resultado da transferência de hidrogênio, exclusivamente, pela face β da ligação dupla $C=N$ (ver figura 6 , verso da p. 43).

Consequentemente, podemos formular a seguinte hipótese:

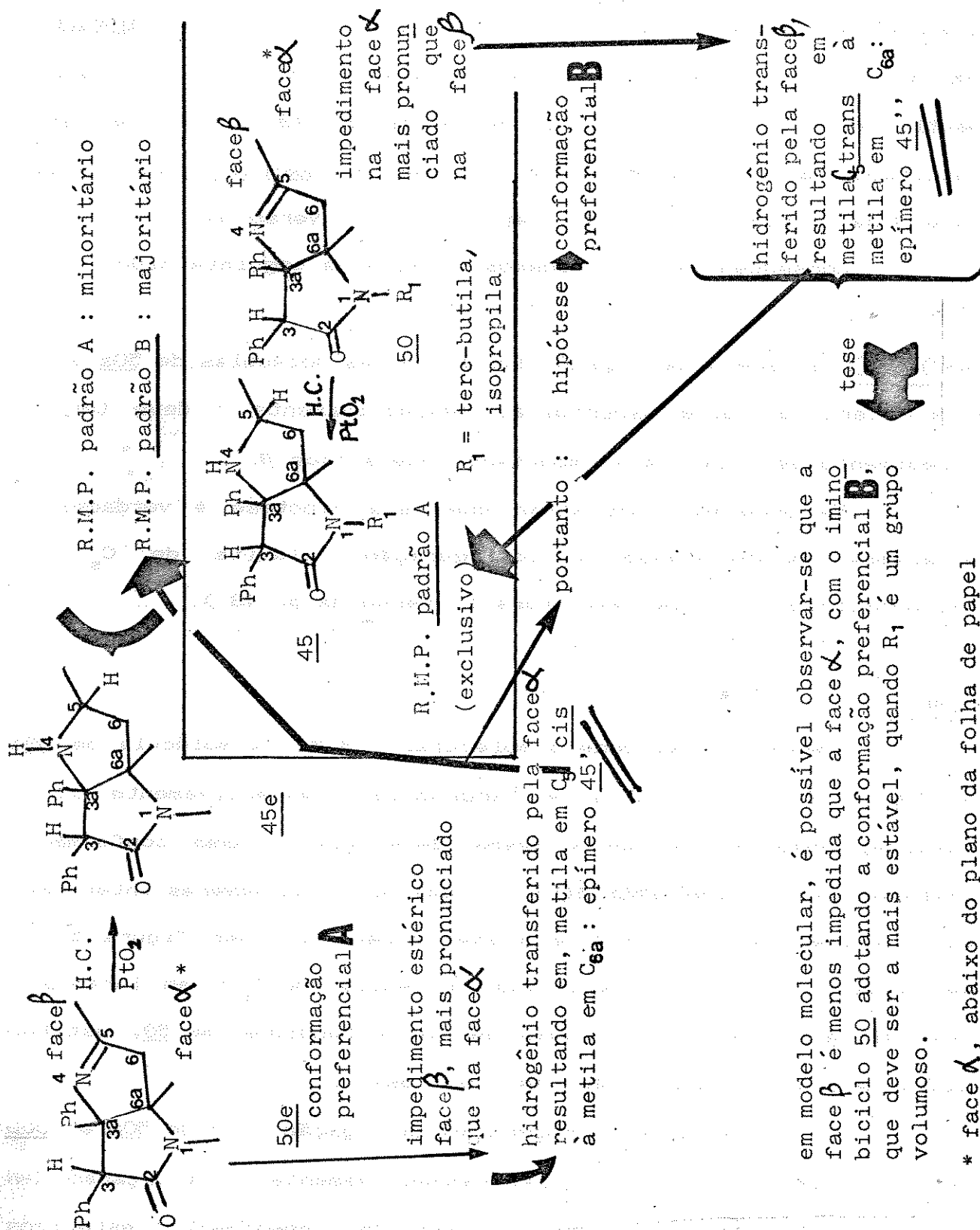
HIPÓTESE: a face α da ligação dupla $C=N$ das moléculas de 50a e 50b (R_1 = terc-butila e isopropila, respectivamente) deve ter um impedimento espacial mais importante que a face β .

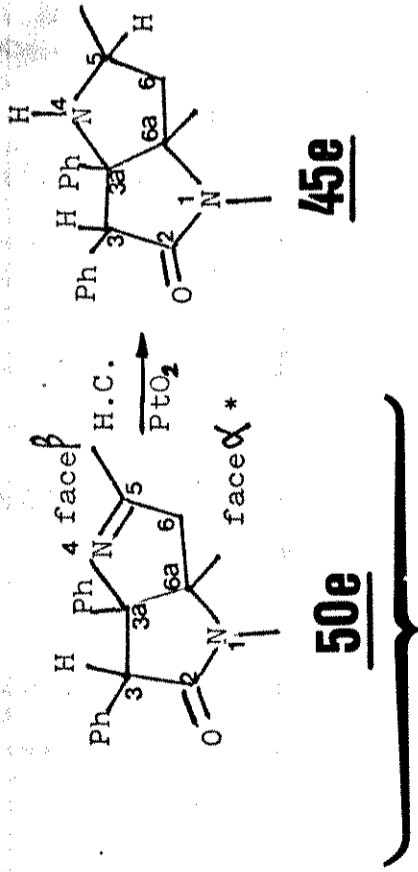
Se pudermos demonstrar que esta hipótese é verdadeira, estaremos estabelecendo a configuração relativa de C_5 nos amino-biciclos 45. (ver estrutura 1, verso da p. 43).

TESE :

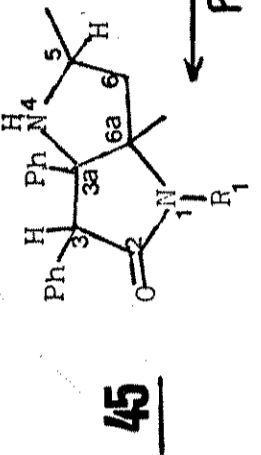
Tomando-se em modelo molecular F.M.M., a molécula de 50a e 50b (R_1 = terc-butila e isopropila, respectivamente), é possível observar-se que a mesma deve adotar como conformação preferencial, a CONFORMAÇÃO B, a qual minimiza severas interações espaciais entre o grupo R_1 e o anel número 2 (ver figura 6 , no verso da p. 43). Como resultado, a fenila em C_9 (em laranja) deve situar-se endo ao sistema de anéis fundidos de 50, estando bastante próxima da ligação $C=N$ (em rosa).

No processo de hidrogenação da ligação $C=N$ de 50a e 50b (R_1 = terc-butila e isopropila, respectivamente) a ligação $C=N$ deve, portanto, sofrer dois tipos de impedimento estéricos





R.M.P. padrão A : minoritário
 R.M.P. padrão B : majoritário



conformação preferencial **A**

impedimento estérico na face β , mais pronunciado que na face α

hidrogênio transferido pela face α resultando em metila em C₆ cis à metila em C_{6a}: epímero 45,

H.C.
 PtO₂

R.M.P. padrão A (exclusivo)

R₁ = terc-butila e isopropila b

portanto: hipótese de conformação preferencial **B** de 50a,b

impedimento na face α mais pronunciado que na face β

em modelo molecular, é possível observar-se que a face β é menos impedida que a face α , com o imino bicyclo 50 adotando a conformação preferencial **B**, que deve ser a mais estável, quando R₁ é um grupo volumoso.

* face α , abaixo do plano da folha de papel

hidrogênio transferido pela face β , resultando em metila trans à metila em C_{6a}: epímero 45,

tese

principais :

- 1) na face α , pela fenila em C_9 .
- 2) na face β , pela fenila em C_{3a} , que deve adotar uma conformação preferencial (em relação à ligação simples - indicada em marrom ver figura 6, no verso da p. 43), evitando assim, interações espaciais com a metila em C_{6a} . Como consequência, um dos hidrogênios da fenila em C_{3a} (em média) posiciona-se diretamente sobre a dupla ligação C=N.

No caso de 50a e 50b (R_1 = terc-butila e isopropila, respectivamente) na CONFORMAÇÃO B (que deve ser a adotada preferencialmente), o impedimento estérico indicado no item 1 é mais pronunciado, logo o hidrogênio é transferido pela face β , levando ao epímero de 45 que possui a metila em C_5 trans à metila em C_{6a} (ver figura 8, no verso da p. 43).

Todas estas informações encontram-se reunidas no esquema 11, no verso da p. 44).

Retomando as idéias até aqui desenvolvidas , temos :

a molécula de 50 deve adotar uma, entre duas conformações preferenciais A ou B, dependendo do substituinte R_1 . No caso do substituinte R_1 ser o grupo metila, a conformação preferencial deve ser a A, e em consequência as faces α e β da dupla ligação C=N, apresentarão dois tipos de impedimento estérico . A magnitude destes impedimentos estéricos, como pôde ser observado, em modelo molecular , não parece ser muito diferente, o que se refletiu na proporção relativa de epímeros , obtidos na hidrogenação

catalítica do imino-biciclo correspondente : 2 : 1 .

Por outro lado, se o substituinte R_1 , for um grupo volumoso (terc-butila e isopropila), a conformação preferencial deve ser a β , e em consequência as faces α e β da dupla ligação C=N, apresentarão dois tipos de impedimento estérico . A magnitude destes impedimentos estéricos, como pôde ser observado, em modelo molecular , é consideravelmente diferente, o que se refletiu na proporção relativa de epímeros , obtidos na hidrogenação catalítica dos imino-biciclos correspondentes : 1 : 0.

A análise estereoquímica realizada até o presente momento, tem o mérito de , utilizando o conhecimento acumulado na literatura em relação à redução envolvendo catálise com PtO_2^* , associar dados espectroscópicos (R.M.P.) com proporção relativa de produtos dos experimentos envolvendo hidrogenação catalítica realizados no presente trabalho, como função da variação do volume do substituinte R_1 , o que , em última instância, representou seletividade no processo de transferência de hidrogênio do catalisador, com relação às faces da ligação C=N de 50.

A escolha da face da ligação dupla C=N de 50 a ser hidrogenada, como função de impedimentos estéricos relativos, reforça o conceito, amplamente relatado na literatura química, de que o hidrogênio molecular, via de regra, é transferido do catalisador, em que se encontra adsorvido, para a ligação a ser reduzida, pela face menos impedida.

O imino-biciclo 50d (R_1 = etila), levou a um resultado, em termos de proporção de epímeros dos amino-biciclos 45, (

*o catalisador, é na realidade a platina, gerada no meio reacional

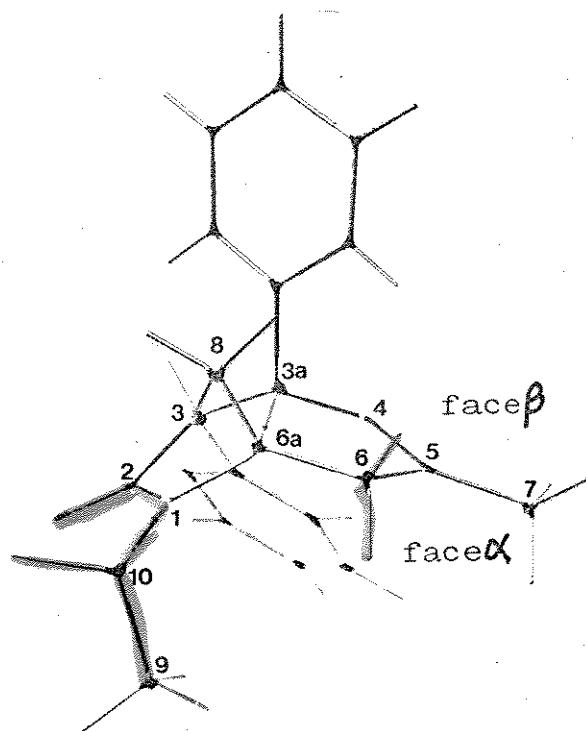
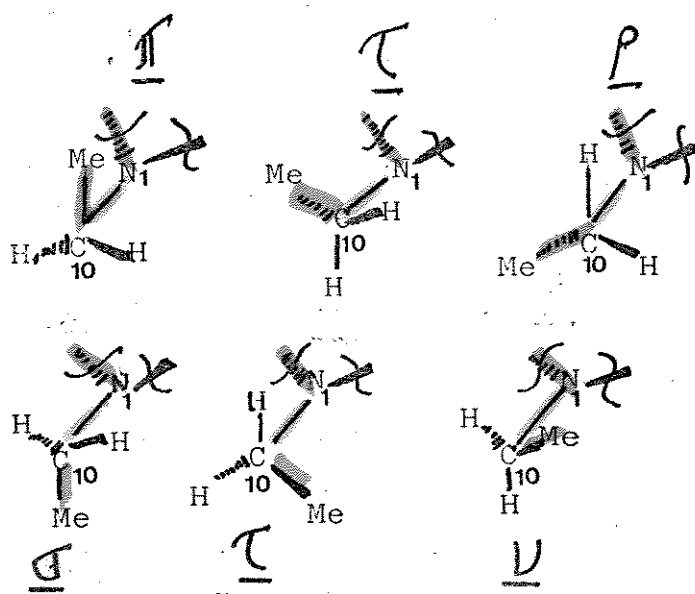


FIGURA 9a

FIGURA 9b

CONFORMAÇÕES PREFERENCIAIS DO GRUPO ETILA EM TORNO DA LIGAÇÃO $N_1 - C_{10}$.



Observação: Me= metila, CH_3

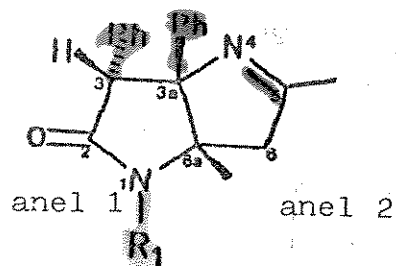
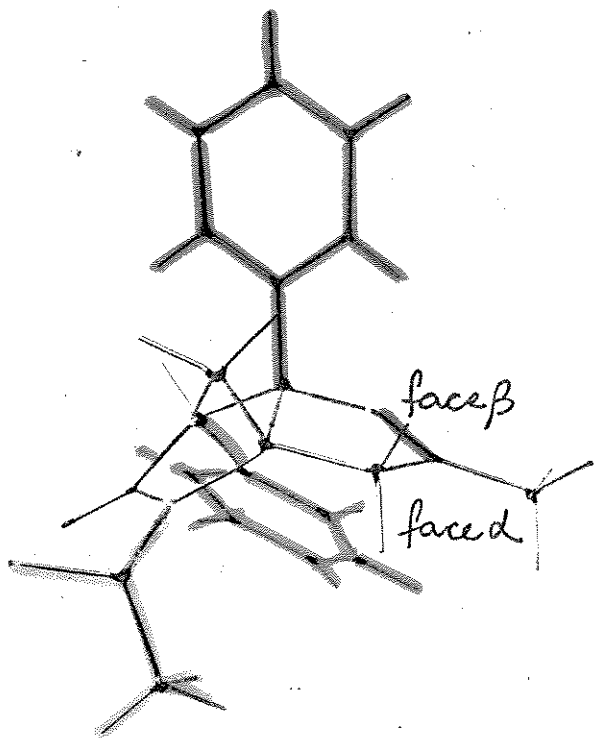
formados na hidrogenação catalítica com PtO_2), bem mais próximo ao do comportamento dos derivados de 50 com grupos volumosos (terc-butila e isopropila), do que do grupo metila (apesar de estéricamente o grupo etila não ser muito mais volumoso que o grupo metila⁴⁵). Este comportamento, pode, entretanto, ser explicado, de acordo com a análise estereoquímica desenvolvida anteriormente.

A molécula de 50d deve adotar duas conformações preferenciais A ou B, para evitar interações desfavoráveis entre a fenila em C_{3a} e a metila em C_{6a} (ver descrição destas conformações nas páginas 41 e 42).

O grupo etila de 50d, por sua vez, deve adotar diversas conformações, em relação à ligação N_1-C_{10} (ligação em azul, ver figura 9a, no verso da p. 46). As conformações mais importantes (π -v) serão aquelas que evitem interações desfavoráveis entre as ligações C-H ou C-CH₃ (em cinza e laranja) do grupo etila e as ligações, C_2-N_1 e $\text{C}_{6a}-\text{N}_1$ (em violeta e amarelo).

Dentre estas conformações, a mais estável é a \mathcal{J} , pois a mesma coloca a metila do grupamento etila o mais afastado possível da metila em C_{6a} , da ligação C_2-O (ligação em vermelho, ver figura 9b, no verso da p. 46) e dos hidrogénios ligados ao carbono C_6 (indicados em lilás).

A molécula de 50d deve adotar duas conformações preferenciais- mais estáveis- (A ou B), as quais foram descritas



50e

FIGURA 10

anteriormente .

Para o derivado 50d (R_1 = etila) na CONFORMAÇÃO A, teríamos, então a seguinte situação :

no processo de hidrogenação da ligação C=N (em rosa) a mesma deve sofrer dois tipos de impedimento estéricos principais (ver figura 10 , no verso da p. 47).

1) na face α , pelo grupo R_1 .

2) na face β , pela fenila em C_{3a} , que deve adotar uma conformação preferencial (em relação à ligação simples - indicada em marrom ver figura 6, no verso da p. 41), evitando assim, interações espaciais com a metila em C_{6a} . Como consequência, um dos hidrogênios da fenila em C_{3a} (em média) posiciona-se diretamente sobre a dupla ligação C=N.

Tomando-se a molécula de 50d (R_1 = etila) em modelo F.M.M., na conformação A, parece evidente, que para 50d, a face β e face α têm impedimentos semelhantes.

Para o derivado 50d (R_1 = etila) na CONFORMAÇÃO B, teríamos, então a seguinte situação :

no processo de hidrogenação da ligação C=N (em rosa) a mesma deve sofrer dois tipos de impedimento estéricos principais (ver figura 10 , no verso da p. 47).

1) na face α , pela fenila em C_3 .

2) na face β , pela fenila em C_{3a} , que deve adotar uma conformação preferencial (em relação à ligação simples - indicada em marrom

observação: a proporção de epímeros do amino-biciclo 50d
(R₁=etila) foi de:

10 : 1
R.M.P. padrão A R.M.P. padrão B

ver figura 10 ,no verso da p. 47), evitando assim, interações espaciais com a metila em C_{α} . Como consequência, um dos hidrogênios da fenila em C_{α} (em média) posiciona-se diretamente sobre a dupla ligação C=N.

Tomando-se a molécula de 50d (R_1 =etila)em modelo F.M.M., fica evidente que para 50d, na conformação B, a face β é menos impedida que a face α .

Se imaginarmos uma situação de equilíbrio entre as duas conformações, A e B, para 50d (R_1 = etila), teríamos o seguinte raciocínio, que se adequaria ao nosso modelo, utilizado para a determinação da estereoquímica*.

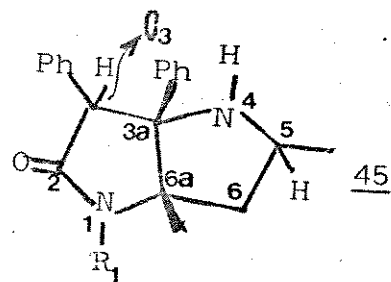


Na conformação A, as duas faces parecem ter impedimentos estéricos semelhantes, e o hidrogênio deve ser transferido para ambas as faces, à velocidade similar.

Na conformação B, a face β , é bastante menos impedida que a face α , e o hidrogênio pode estar sendo transferido exclusivamente por esta face.

O hidrogênio, na hidrogenação catalítica de 50d (R_1 = etila), seria transferido (em larga escala) pela face β da

* ver observação no verso da p. 48



estrutura 1

ligação C=N, na conformação B; em menor escala seria transferido pela face β , na conformação A. O resultado seria a formação majoritária do amino-biciclo 45, no qual a metila em C_5 encontra-se trans à metila em C_{6a} , (figura 8 , no verso da p. 43), apresentando R.M.P. PADRÃO A (ver Quadro N° 1 , no verso da p.34 - espectro N° 6).

Por outro lado teríamos transferência de hidrogênio em menor escala pela face α , na conformação A, gerando minoritariamente, o amino-biciclo 45, no qual a metila em C_5 encontra-se cis à metila em C_{6a} , (figura 7 , no verso da p. 42), apresentando R.M.P. PADRÃO B (ver Quadro N° 1 , no verso da p.34 - espectro N° 9).

A suposição levantada anteriormente (p. 40), de que a fenila em C_9 deve ter configuração trans, em relação à fenila em C_{3a} , é compatível com a análise estereoquímica até aqui desenvolvida. Se supusermos, a fenila em C_9 cis à fenila em C_{3a} , e esta sugestão não se compatibilizar com os resultados experimentais, estaremos estabelecendo a configuração relativa da fenila em C_9 , nos epímeros do amino-biciclo 45 e no imino-biciclo 50 (ver estrutura 1, no verso da p. 49).

SUPOSIÇÃO B : FENILA EM C_9 CIS A FENILA EM C_{3A} NA MOLÉCULA DE 50

Tomando-se o modelo FRAMEWORK da molécula 50, na posição em que ela se encontra fotografada na figura 11 (verso da p.

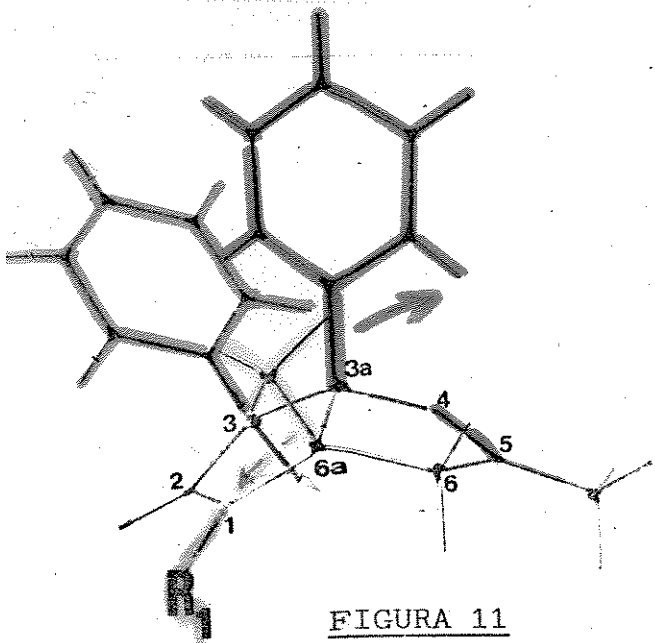


FIGURA 11

CONFORMAÇÃO C

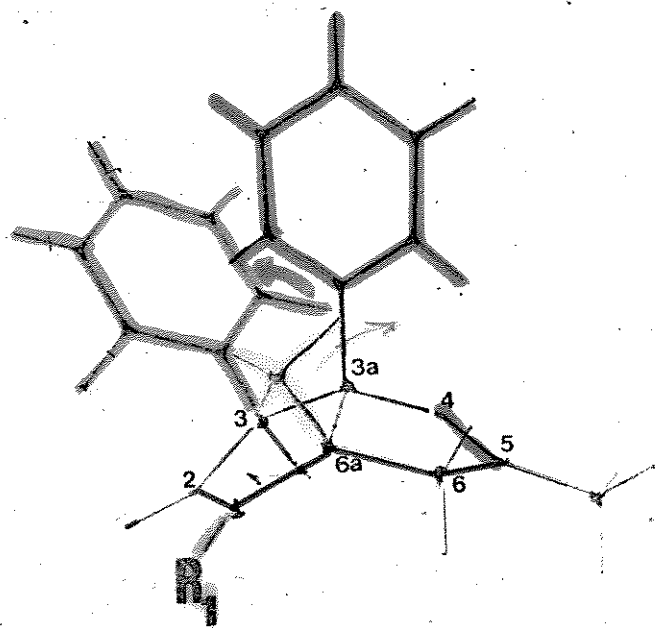
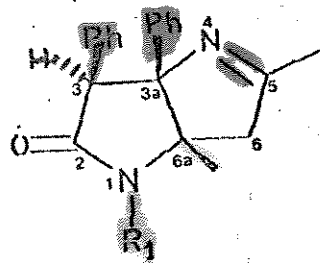


FIGURA 12

CONFORMAÇÃO D

50) podemos observar que a molécula de 50 deve adotar duas conformações preferenciais, as quais serão descritas a seguir :

CONFORMAÇÃO C

Na conformação C, a molécula de 50, deve procurar evitar interações desfavoráveis entre a fenila em C_{3a} e a metila em C_{6a} (seguir o movimento das flechas verde e marrom (figura 11, no verso da p. 50)- adotando uma conformação em que as ligações verde e marrom estarão afastadas entre si. Consequentemente, o grupo R_1 dispõe-se espacialmente endo ao sistema de anéis fundidos.

CONFORMAÇÃO D

Na conformação D, a molécula de 50, deve procurar evitar interações desfavoráveis entre a fenila em C_{3a} e a metila em C_{6a} (seguir o movimento das flechas verde e marrom —figura 12, no verso da p. 50 —compare a direção do movimento das setas, com os da figura 11), gerando uma conformação em que as ligações verde e marrom vão estar afastadas entre si. Por sua vez, o grupo R_1 posiciona-se exo ao sistema de anéis fundidos.

Nesta conformação, não teremos a interação bastante desfavorável entre a fenila em C_3 e a metila em C_{6a} , o que implica que a CONFORMAÇÃO D, deve ser bem mais estável que a CONFORMAÇÃO C.

observação: modelo estereoquímico,

fenila em C₃ cis à fenila em C_{3a}

Qualquer que seja o derivado de 50, independentemente do volume do grupo R_1 (pelo motivo explicado no parágrafo anterior), a conformação preferencial deve ser a CONFORMAÇÃO D.

No processo de hidrogenação da ligação C=N de 50, na conformação D, a ligação C=N não apresentará uma das faces com impedimento estérico preponderantemente maior que o da face oposta, e conseqüentemente, este modelo estereoquímico* não explicaria os resultados experimentais, que demonstraram que a razão entre os epímeros amino-biciclos formados na hidrogenação catalítica dos imino-biciclos correspondentes, é função da variação do grupo R_1 .

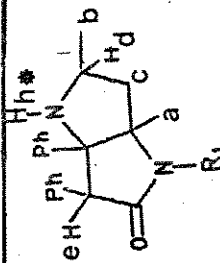
A observação de que a reação de formação de 45, a partir da redução da oxima correspondente 4, foi realizada em meio básico, e de que somente um epímero foi obtido, levando-se em conta que o próton em C_9 (ver reação 1, no verso da p. 33) é α -carbonila e benzílico, sugere que o composto formado seja o termodinâmico, o qual deve apresentar as fenilas em C_3 e C_{3a} com disposição espacial trans, o que vai na mesma direção de nosso raciocínio estereoquímico. Caso as fenilas tivessem configuração oposta, em meio básico, deveríamos esperar epimerização do próton H_9 , de tal maneira a se acumular o produto termodinâmico, até o estabelecimento de uma situação de equilíbrio.

Os dados espectroscópicos de R.M.P. dos amino-biciclos 45, com padrão A, encontram-se reunidos na Tabela 15, verso da p

ver observação no verso da p. 51

TABELA 15

DADOS ESPECTROSCÓPICOS de R.M.P. de 45 (R.M.P. padrão A) CCl₄, a,b,d CDCl₃, e



derivado	DESLOCAMENTO QUÍMICO (δ , ppm)						aromáticos
	a	b	c	d	e	f	
a	1,10	1,05 (3H,)	1,95	3,25-3,60	4,12	1,60	6,9-7,5
f C(CH ₃) ₃	(3H,s)	d, J=6)	(2H,m)	(1H,m)	(1H,s)	(9H,s)	(10H,m)
b	1,00	1,13 (3H,)	1,75	3,0-3,8	4,20	1,45 (3H,d, J=6)	6,9-7,6
g HC(CH ₃) ₂ **	(3H,s)	d, J=6)	(2H,m)	(1H,m)	(1H,s)	1,60 (3H,d, J=6)	(10H,m)
d	0,95	1,05 (3H,)	1,70	3,0-3,8	4,30	1,25	6,9-7,5
g f CH ₂ CH ₃ ***	(3H,s)	d, J=6)	(2H,m)	(1H,m)	(1H,s)	(3H,t, J=7)	(10H,m)
e	0,93	1,10 (3H,)	1,85	3,45-3,95	4,55	2,90	6,9-7,5
f CH ₃	(3H,s)	d, J=6)	(2H,m)	(1H,m)	(1H,s)	(3H,s)	(10H,m)

* Hh (1H,1, desaparece em água deuterada, próximo a 1,5 ppm)

** 3,0-3,8 (1H,m,Hg)

*** 3,0-3,8 (2H,m,Hg)

52).

Se compararmos, os dados desta Tabela, com os da Tabela 8 - verso da p. 27, e os espectros do Quadro 1, no verso da p. 34), é possível observarmos que os epímeros 45' e 45'', possuem padrões de R.M.P. diferentes, como já discutido anteriormente :

amino-biciclo 45' ————— padrão B

amino-biciclo 45'' ————— padrão A

Se observarmos os espectros do Quadro 1, verso da p. 34, e as Tabelas 8 e 15 , no verso das pp. 27 e 52 , respectivamente, veremos que :

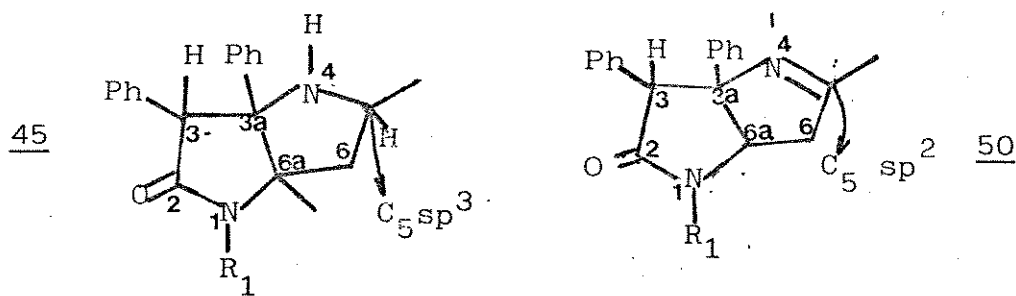
os amino-biciclos com R.M.P. , padrão A, apresentam os prótons Hc, como um multiplete (ver observação no verso da p. 53), próximo a 2 ppm (integração 2).

os amino-biciclos com espectro de R.M.P. , padrão B, por sua vez apresentam :

-um próton Hc na região de 2 ppm, como um dublete de dubletes
-um próton Hc na região de 1,2 ppm (ver observação no verso da p. 53).

Assim, um dos prótons Hc, do amino-biciclo 45'- de padrão R.M.P. B, apresenta efeito de proteção de cerca de 0,8 em relação ao outro próton Hc, na mesma molécula, e em relação aos prótons Hc do outro epímero.

FIGURA 13



Observação: podem apresentar-se aparentemente simplificados
 porém, os espectros são de 2ª ordem, $\frac{\Delta\nu}{J} < 10$

Seria interessante, se pudéssemos associar este efeito anisotrópico, (o qual é transmitido espacialmente , e não pelas ligações entre os átomos), com a configuração relativa dos amino-biciclos 45, determinada pela análise estereoquímica realizada, a partir da H.C. dos imino-biciclos 50 (a qual, baseou-se em argumentos de impedimento espacial competitivos, da face da ligação C=N a ser hidrogenada).

Analiseemos, portanto, as conformações preferenciais dos amino-biciclos 45' (metila em C₅ cis à metila em C_{6a}) e 45'' (metila em C₅ trans à metila em C_{6a}) :

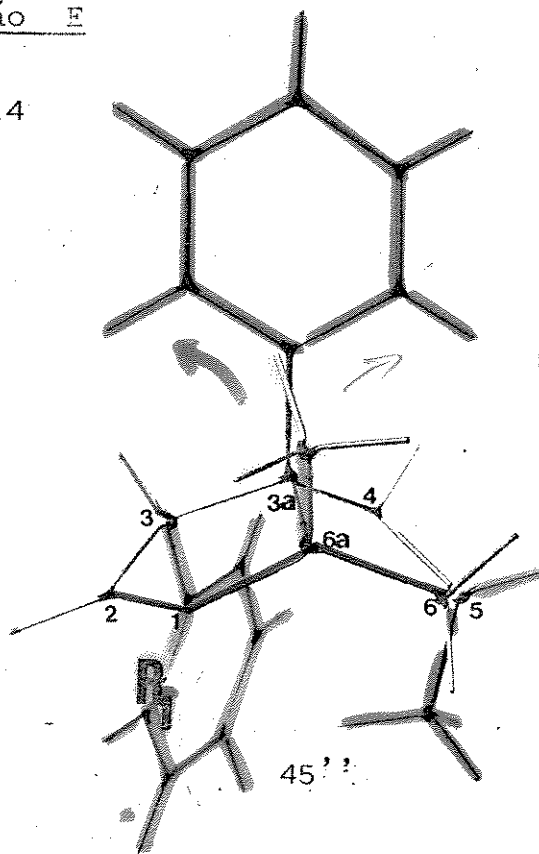
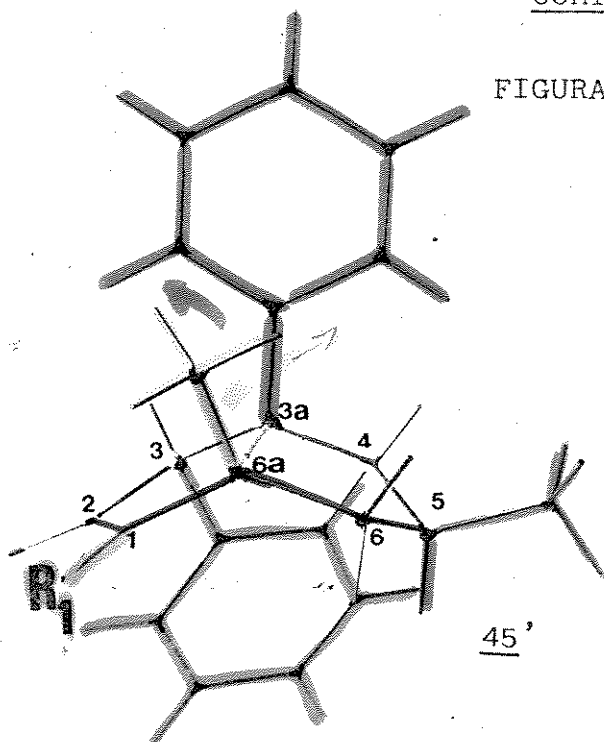
na análise estereoquímica feita a partir dos resultados experimentais da H.C. dos imino-biciclos 50, falávamos em duas conformações preferenciais, A ou B, que seriam adotadas por esta molécula, dependendo do volume do grupo R₁. Para a molécula de 45 (para ambos os epímeros), somente uma conformação parece ser a preferencial, a qual será descrita, a seguir. Esta diferença se deve ao fato do carbono C₅, no amino-biciclo 45, ser sp³, enquanto o carbono correspondente, no imino-biciclo 50, é sp². (ver figura 13, no verso da p. 53).

Tomando-se o modelo FRAMEWORK da molécula 45, na posição em que esta se encontra fotografada na figura 14 (verso da p. 54) podemos observar que a mesma pode adotar uma conformação preferencial (E), a qual diminui as seguintes interações espaciais desfavoráveis.

1 interações desfavoráveis entre a fenila em C_{9a} e a metila em

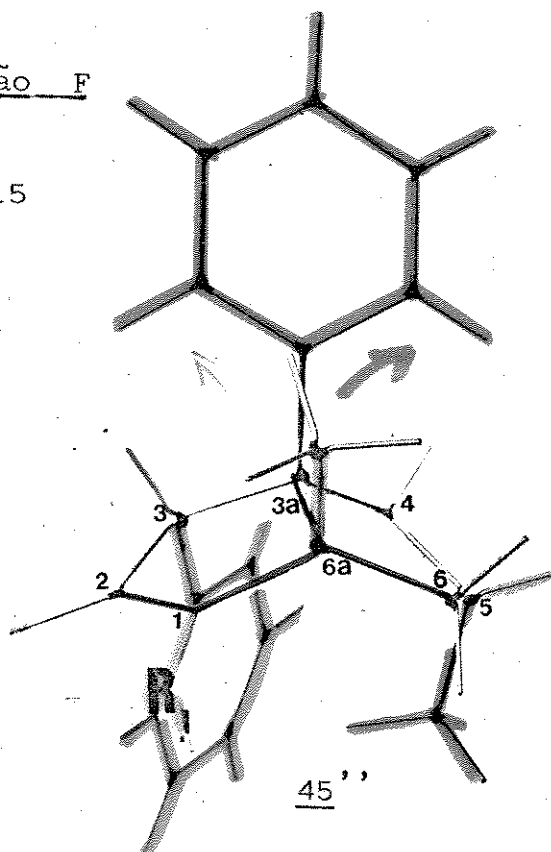
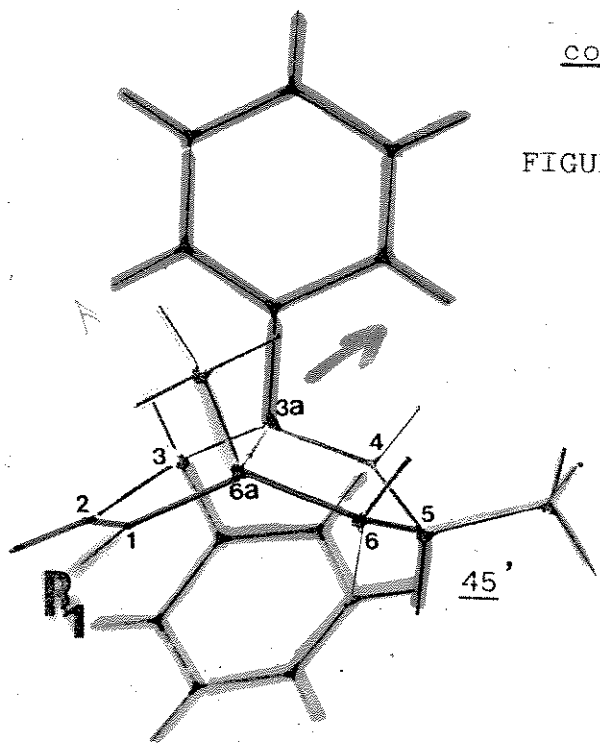
conformação E

FIGURA 14



conformação F

FIGURA 15



C_{6a} (seguir o movimento das flechas verde e marrom -figura 14 , no verso da p. 54)- adotando uma conformação em que as ligações verde e marrom estarão afastadas entre si.

2A para 45', interações desfavoráveis entre a metila em C_5 e a metila em C_{6a} (em verde e cinza, respectivamente). A metila em C_5 deve adotar uma posição pseudo equatorial.

2B para 45'', interações desfavoráveis entre o hidrogênio em C_5 e a metila em C_{6a} (em verde e cinza, respectivamente). O hidrogênio em C_5 deve adotar uma posição pseudo equatorial.

3 interações desfavoráveis entre as ligações indicadas em azul e amarelo (ver figura 14, no verso da p. 54).

4A para 45', interações desfavoráveis entre o grupo R_1 e o hidrogênio em C_5 .

4B para 45'', interações desfavoráveis entre o grupo R_1 e a metila em C_5 .

Se a molécula de 45 adotasse a conformação F, (ver figura 15 , no verso da p. 54), também seriam minimizadas as interações indicadas nos itens 1, 2, e 3, porém, teríamos uma interação relativamente pronunciada entre o hidrogênio em C_5 e o grupo R_1 (no caso de 45') e entre a metila em C_5 e o grupo R_1 (no caso de 45'')

Desta maneira é bastante provável que a molécula de 45 , independentemente do volume do grupo R_1 , adote a conformação E.

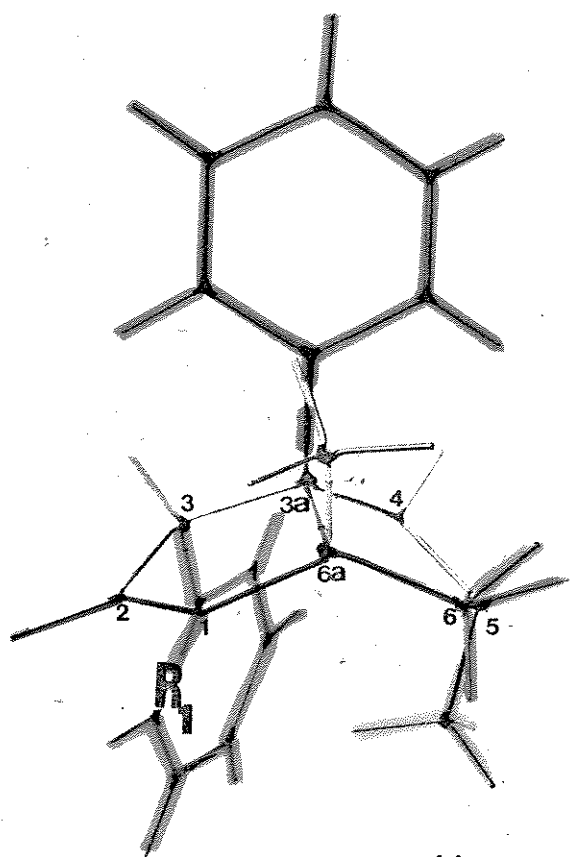


FIGURA 16

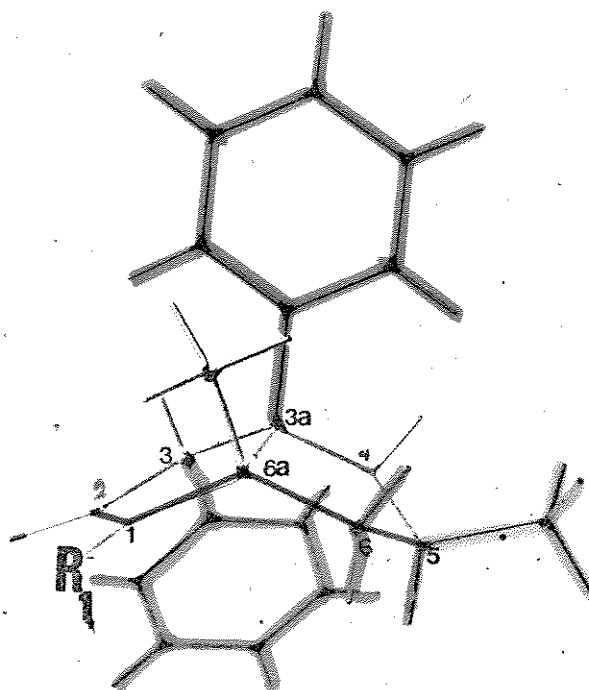


FIGURA 17

Porém, temos uma diferença importante entre os epímeros 45' e 45''. No segundo, deve haver uma interação desfavorável, entre a metila em C_5 e a fenila em C_9 (ver figura 16, no verso da p. 55). A metila em C_5 deve adotar uma posição pseudo equatorial, às custas do aumento da interação desfavorável, entre o hidrogênio em C_5 , e a metila em C_{6a} e fenila em C_{9a} .

Neste caso, o hidrogênio Hc-- indicado em vermelho no amino-biciclo 45'', pode estar na zona de desproteção da fenila em C_9 .

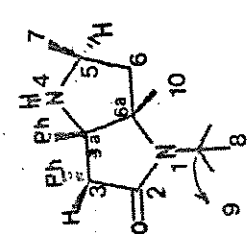
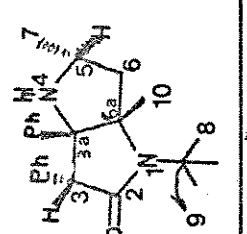
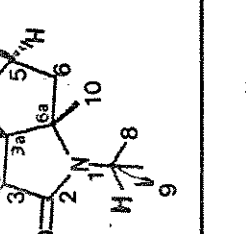
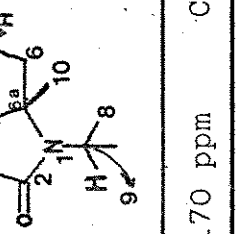
No caso do epímero 45', deve haver uma interação desfavorável, entre a metila em C_5 e a metila em C_{6a} (ver figura 17, no verso da p. 55), que é mais intensa que a interação similar, que ocorre no outro epímero. A metila em C_5 , deve adotar uma posição pseudo equatorial, às custas do aumento da interação desfavorável, entre o hidrogênio em C_5 e o grupo R_1 . Para este epímero, esta última interação é mais intensa, que no caso mencionado anteriormente, pois trata-se da interação entre duas metilas, e não entre um hidrogênio e uma metila.

Neste caso, o hidrogênio Hc-- indicado em vermelho no amino-biciclo 45', pode estar fora da zona de desproteção da fenila em C_9 ; este é o epímero que se correlacionou com o espectro de R.M.P.-padrão B. (possui um próton Hc protegido, cerca de 0.8 ppm)

Assim sendo, ao amino-biciclo com padrão R.M.P. B, foi atribuída configuração relativa 45', de acordo com informações obtidas, através da H.C. do imino-biciclo 50. O epímero 45' é aquele que associamos ao espectro de R.M.P.-padrão B, através de

TABELA 16

DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.N. ^{13}C CCl_4 (δ , ppm)

	C_3	C_{3a}	C_5	C_6	C_{6a}	C_7	C_8	C_9	C_{10}
 <p>45^a</p>	49,050 doublete	72,951 ou 73,873 singlete	55,387 doublete	44,139 triplete	72,951 ou 73,873 singlete	20,489 ou 25,026 quarteto	29,094 quarteto	56,142 singlete	20,489 ou 25,026 quarteto
 <p>45^a</p>	51,215 doublete	74,333 ou 74,413 singlete	58,525 doublete	47,790 triplete	74,333 ou 74,413 singlete	21,811 ou 26,519 quarteto	28,911 quarteto	55,839 singlete	21,811 ou 26,519 quarteto
 <p>45^b</p>	45,326 doublete	71,604 ou 72,478 singlete	48,716 doublete	42,490 triplete	71,604 ou 72,478 singlete	19,638 ou 22,348 quarteto	22,348 quarteto	56,030 doublete	19,638 ou 20,325 quarteto
 <p>45^b</p>	45,235 doublete	72,832 ou 73,841 singlete	50,610 doublete	43,794 triplete	72,832 ou 73,841 singlete	23,341 ou 23,639 quarteto	19,784 quarteto	57,323 doublete	23,341 ou 23,639 quarteto
C_2 ~170 ppm	C anel aromático ~130 ppm								
	C carbonos olefínicos ~140 ppm								

análise de efeitos anisotrópicos. Desta maneira, as duas abordagens para determinação da configuração relativa do amino-biciclo 45 convergem.

Poder-se-ia, argumentar que este tipo de colocação, descrita no parágrafo anterior não é válido, pois se usa uma configuração relativa já determinada anteriormente, associando-a a efeitos anisotrópicos. Porém, deve observar-se que se associarmos o amino-biciclo 45' (metila em C_5 cis à metila em C_{α}), com o espectro de R.M.P. padrão A, não é possível explicar o efeito anisotrópico. O mesmo é válido se associarmos o amino-biciclo 45'' (metila em C_5 trans à metila em C_{α}), com o espectro de R.M.P. padrão B.

Foram obtidos espectros de R.M.N de C-13 (totalmente desacoplado e parcialmente acoplado) dos amino-biciclos 45' e 45'', para os derivados terc-butila e isopropila, a e b, respectivamente. Os dados referentes a estes espectros, encontram-se reunidos na Tabela 16, no verso da p. 56.

Podemos observar, a partir destes dados, que a mudança na configuração relativa da metila em C_5 , causa mudança no sinal de determinados carbonos, da ordem de 2 a 3 ppm. A ordem de grandeza desta diferença é suficientemente grande para podermos tentar avaliar, se é possível estabelecermos a configuração relativa do amino-biciclo 45 por espectroscopia de R.M.N. de C-13. Espectros de R.M.N. de C-13 são bastante sensíveis a variações estruturais nas moléculas, portanto, para se fazer uma análise estereoquímica, através desta técnica, deve-se utilizar modelos (moléculas.

que possuam estruturas bastante similares, às dos compostos cuja configuração relativa se pretende determinar.

O amino-biciclo 45, possui núcleo básico inédito e portanto, não conseguimos encontrar uma molécula que pudesse servir de modelo para nossa análise. Existe também a possibilidade de tentarmos associar a variação da configuração relativa do carbono C_5 com efeitos do tipo α , β e γ . Dada a complexidade da molécula de 45, o carbono que deve ser analisado é o carbono C_5 . Os demais carbonos sofrem diversas interações, tanto na face α , como na face β .

No epímero 45', teremos interação desfavorável entre a metila em C_5 e a metila em $C_{6\alpha}$. No epímero 45'', teremos interação desfavorável entre o hidrogênio em C_5 e a metila em $C_{6\alpha}$. Obviamente, a interação metila-metila é mais intensa, e o carbono C_5 do epímero 45' deve sofrer um efeito γ mais pronunciado, devendo apresentar-se mais protegido* do que o carbono C_5 do epímero 45''. Se observarmos a Tabela 16, encontramos que o C_5 aparece em 55,387 para o epímero 45', aparecendo em 58,525, para o epímero 45''. O carbono C_5 aparece, portanto, a campo mais alto no epímero 45'. Esta análise esteroquímica, vai na mesma direção das realizadas anteriormente, relativa a efeitos anisotrópicos no espectro de R.M.P. de 45 e realizada a partir dos dados

*C o efeito γ , ao contrário dos efeitos α e β , desloca os sinais do carbono que o sofre para campo alto).

experimentais da H.C. do imino-biciclo 50.

A análise estereoquímica realizada a partir de dados espectrais de R.M.N. de ^{13}C , descrita anteriormente, não leva em conta que a molécula de 45 deve adotar uma conformação preferencial que minimize, além de outras interações, interações desfavoráveis na região onde se encontra o carbono C_5 . A molécula de 45', vai adotar uma conformação tal, que minimize interações desfavoráveis entre a metila em C_5 (ou o hidrogênio, dependendo do epímero em questão) e a metila em C_{6a} . Por outro lado, uma diminuição desta interação deve causar um aumento na interação espacial entre a metila em C_5 (ou o hidrogênio, dependendo do epímero em questão) e a face α da molécula. Como temos dois parâmetros variando ao mesmo tempo : variação da configuração relativa do carbono C_5 e conformação, teria sido difícil estabelecermos primeiramente a configuração relativa de 45, através de dados de R.M.N. de ^{13}C . Daí, termos estabelecido primeiramente a configuração relativa, através de informações vindas da H.C. dos imino-biciclos 50 e apenas apresentado um modelo que, com as restrições mencionadas anteriormente, converge para a mesma informação.

2.3.2. REDUÇÃO DOS IMINO-BICICLOS 50A E 50E COM BORO-HIDRETO DE SÓDIO

O espectro de R.M.P. do material bruto da reação de 50a com NaBH_4 indicou uma mistura dos dois epímeros de 45, na proporção de 1 : 1,8, o epímero majoritário tendo o mesmo padrão de R.M.P. (padrão A), do epímero que havia sido obtido exclusivamente na

ESQUEMA 12

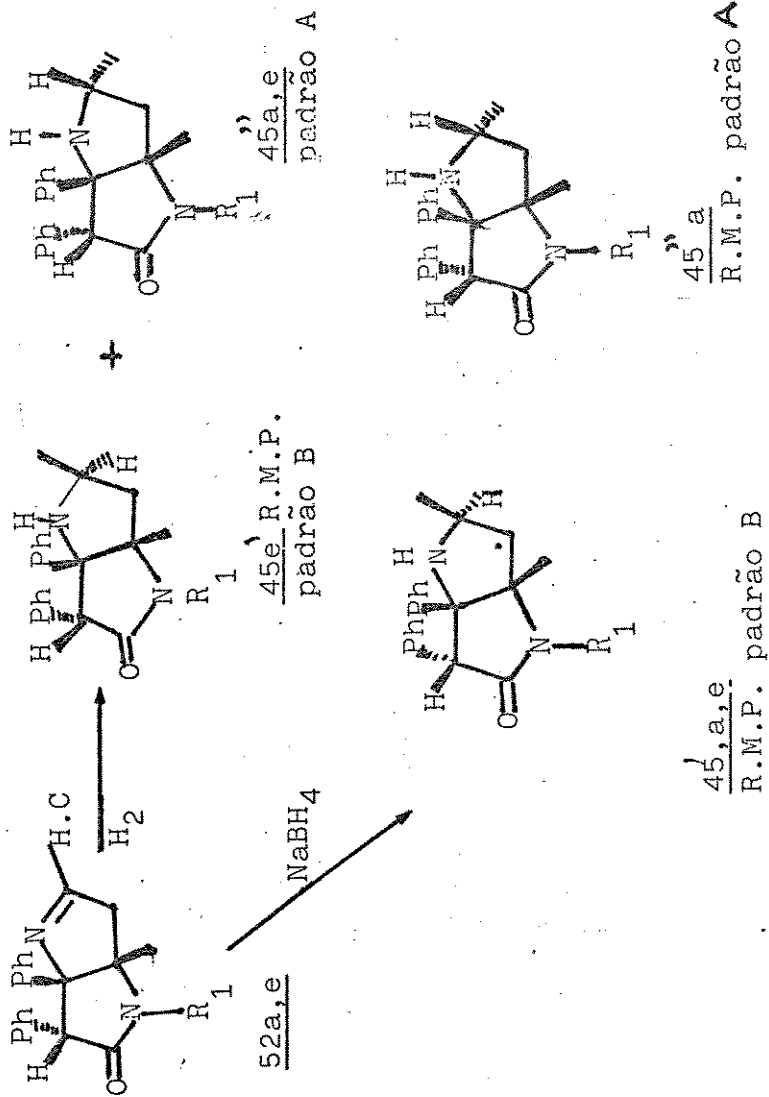


TABELA 17 PROPORÇÃO RELATIVA DE EPÍMEROS DE 45, FORMADOS NA REDUÇÃO DE 50

derivado	SISTEMA REDUTOR		EPÍMERO DE 45 COM R.M.P. padrão A	EPÍMERO DE 45 COM R.M.P. padrão B
	Pto ₂ / H ₂	NaBH ₄		
<u>a</u>	0	1	1	1,8
<u>e</u>	2	1	1	0

H.C. de 50a com PtO_2 (esquema 12 e Tabela 17, no verso da p. 59).

No caso de 50e, a redução com borohidreto de sódio levou exclusivamente ao epímero com R.M.P.-padrão B, o qual havia sido obtido majoritariamente- mas não exclusivamente- na H.C. de 50e.

Assim como na H.C. com PtO_2 de 50, a redução de 50 com borohidreto de sódio mostrou-se dependente do volume do grupo R_1 .

A redução do derivado 50e (R_1 =metila) com borohidreto de sódio mostrou-se mais estereosseletiva do que a redução correspondente, do derivado 50a (R_1 =tercbutila). No caso da H.C. com PtO_2 a redução do derivado 50a havia sido mais estereosseletiva*.

Na H.C. do imino-biciclo 50a com PtO_2 , havíamos observado que esta molécula, devido ao grande volume do grupo terc-butila, preferia adotar a conformação B, o que colocava a fenila em C_3 , muito próxima da dupla ligação C=N, a ser reduzida, o que resultava na entrada exclusiva de hidrogênio pela face oposta, levando ao amino-biciclo 45''a, como único produto da reação (figuras 6 e 8, no verso das p. 41 e 43, respectivamente).

Com $NaBH_4$, um agente redutor menos volumoso, deve estar ocorrendo uma menor seletividade das faces da ligação C=N de 50 a ser reduzida.

Na H.C. com PtO_2 do amino-biciclo 50e (R_1 = metila) havíamos observado que esta molécula, devido ao menor volume do grupo metila, preferia adotar a conformação A. Dois impedimentos competitivos eram importantes na região da ligação C=N:

1) na face α , pelo grupo R_1 .

2) na face β , pela fenila em C_{3a} , que deve adotar uma conformação

* ver Tabela 17, no verso da p.59

preferencial (em relação à ligação simples - indicada em marrom ver figura 6 ,no verso da p. 41), evitando assim, interações espaciais com a metila em C_{6a} . Como consequência, um dos hidrogênios da fenila em C_{2a} (em média) posiciona-se diretamente sobre a dupla ligação C=N.

O impedimento na face β , parece ser um pouco mais importante, e deveríamos ter a entrada de hidrogênio, preferencialmente pela face oposta, α , gerando o epímero 45' (metila em C_5 cis à metila em C_{6a}). O amino-biciclo formado na redução com borohidreto de sódio do imino-biciclo correspondente 50e ($R_1 = \text{metila}$), possui R.M.P. padrão B, para o qual havíamos atribuído anteriormente a configuração relativa : metila em C_5 cis à metila em C_{6a} .

Dissemos que deveríamos esperar, formação preferencial, no entanto, observarmos formação exclusiva do epímero 45'e

No caso do derivado 50e ($R_1 = \text{metila}$), o problema espacial relativo ao substituinte R_1 deve ser bastante minimizado e desde que o agente redutor é pouco volumoso, a reação pode estar levando ao composto termodinâmico.

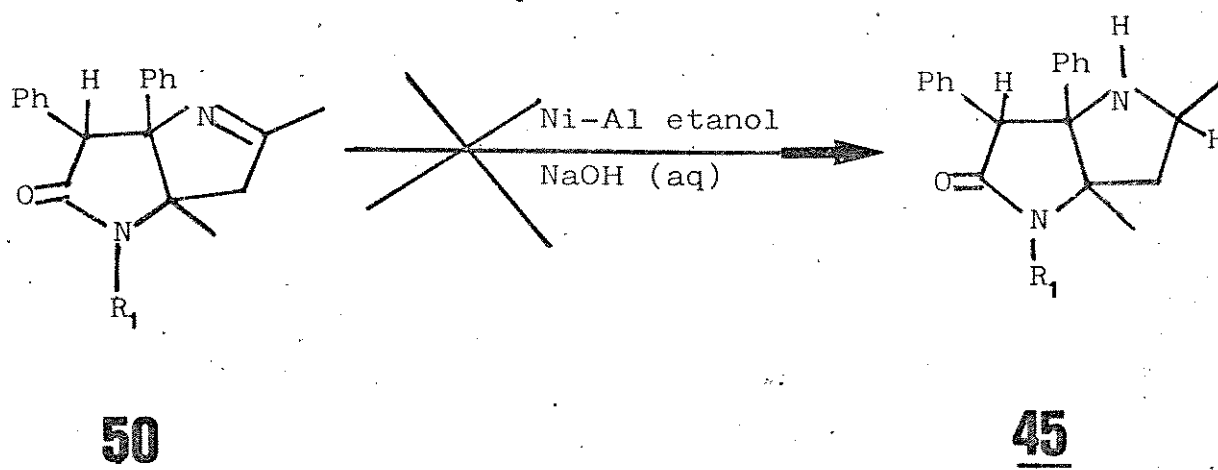
Se compararmos em modelo molecular as estruturas de 45'e e seu epímero 45'' (figura 7 e 8, no verso das páginas 42 e 43) ^{na} conformação E, que preferencialmente devem adotar (ver discussão na p. 54), há indícios de que o primeiro possua interações espaciais menos desfavoráveis, podendo assim, ser o composto termodinâmico, que poderia, apesar de não se formar inicialmente exclusivamente, ir se acumulando no meio reacional.

Observação: o experimento foi feito para os derivados
a e b (R_1 =tercbutila e isopropila, respec
tivamente).

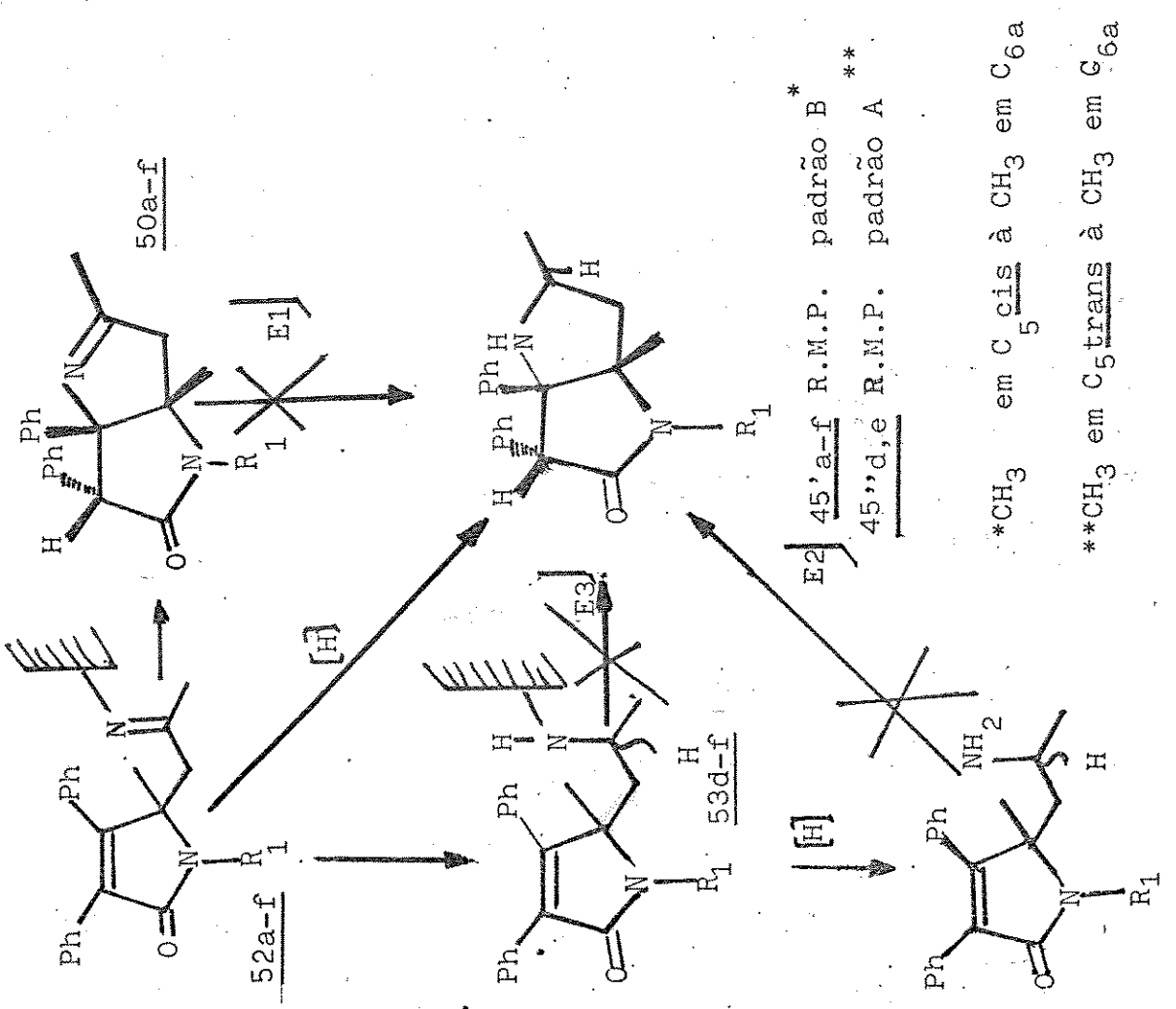
2.4 . ASPECTOS MECANÍSTICOS DA REDUÇÃO DAS OXIMAS 4, POR NÍQUEL RANEY GERADO IN SITU.

Desde que o composto 45 difere estruturalmente de 50 apenas por possuir a ligação C=N reduzida, pareceu-nos apropriado investigar se 50 teria participação como intermediário, na formação de 45, na redução da oxima correspondente 4 por NREGS.

Assim, submetemos o composto 50 (ver observação no verso da p. 61), às mesmas condições pelas quais ele havia sido formado- presença de liga níquel-alumínio, solução aquosa-etanólica de NaOH- temperatura ambiente . O resultado deste experimento foi a recuperação integral do reagente de partida 50, o que demonstra que o mesmo não participa como intermediário na formação de 45 (EVIDÊNCIA MECANÍSTICA 1- E1) :



O amino-biciclo 45 corresponde formalmente ao produto de



derivado	grupo
R ₁	
a	terc-butila
b	isopropila
c	benzila
d	etila
e	metila
f	H

E2] 45'a-f R.M.P. padrão B *

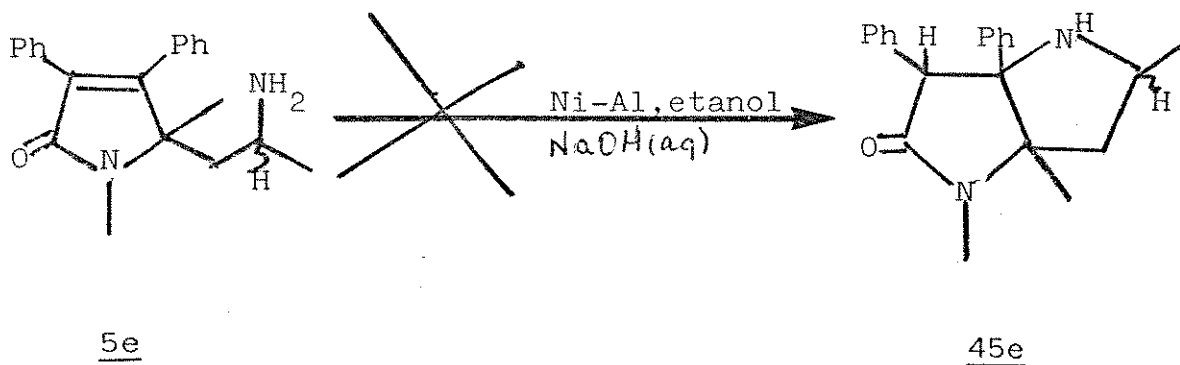
45'd,e R.M.P. padrão A **

*CH₃ em C₅ cis à CH₃ em C_{6a}

**CH₃ em C₅ trans à CH₃ em C_{6a}

uma ciclização do grupo amino de 5 sobre a dupla ligação C=C do anel pirrolona, ver reação 1., no verso da p.33.

Assim sendo, decidimos investigar se a amina-monocíclica 5 teria participação, como intermediário, na formação do amino-biciclo 45. Para tanto, os diastereoisômeros da amina-monocíclica 5e foram colocados nas mesmas condições experimentais pelas quais haviam sido formados. O resultado deste experimento foi que não observamos a formação dos biciclos 45^{*}. Desta maneira deve-se supor que o aminobiciclo 45 não seja formado, tendo como intermediário, a amina 5 (EVIDÊNCIA MECANÍSTICA 2- E2):



A partir destas evidências experimentais, podemos supor a formação de 45, de acordo com o esquema 13 Verso da p. 62).

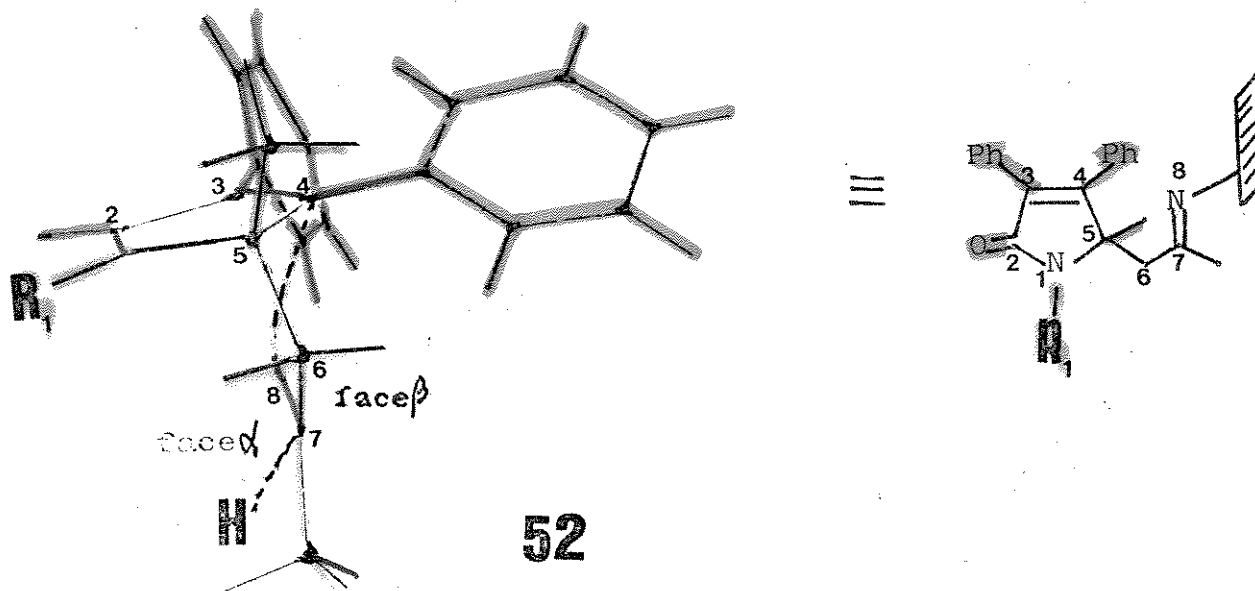
A formação do amino-biciclo 45, na redução da oxima correspondente 4 por NRGs, deve ocorrer pela entrada de hidrogênio na posição C₇ do intermediário 52 e criação de uma ligação N₀-C₄ - em azul, figura 18-p. 64). A fenila em C₄ neste intermediário deve causar impedimento espacial na face β da ligação C=N, e o hidrogênio deve ser transferido pela face oposta. Desta maneira, o amino-biciclo formado majoritariamente, deve apresentar a metila

ver observação no verso da p. 63

observação: nem mesmo em refluxo (em etanol ou tolueno), os diastereoisômeros da amina 5, transformaram-se no amino-biciclo 45. Observamos um R.M.P. do bruto da reação bastante complexo.

em C₅ e a metila em C_{6a} com disposição espacial cis (ver figura 7, no verso da p. 42) e padrão B de R.M.P. É importante observar que este raciocínio estereoquímico vai na mesma direção do apresentado no item 2.2. (relativo à H.C. dos imino-biciclos 50.)

FIGURA 18



derivado	a	b	c	d	e	f
R ₁	tercbutil	isopropil	benzil	etil	metil	H

Os resultados, até aqui apresentados, demonstram que o amino-biciclo 45, é formado pela reação 1, com alto controle estereoquímico o mesmo não ocorrendo com a amina-monocíclica 5.

Assim sendo o amino-biciclo 45, não pode ser formado por redução do intermediário 53, pois o mesmo, é precursor na formação da amina 5, a qual não foi formada com alto

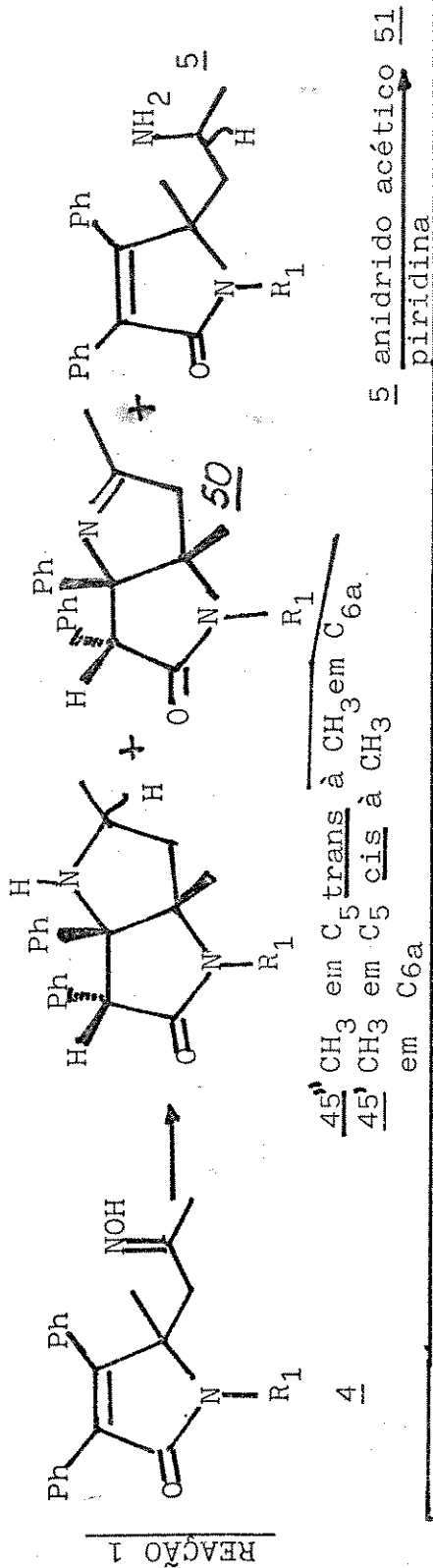


TABELA 18 Rendimentos e proporção relativa dos produtos da reação 1

derivado	R ₁	rendimentos %		proporção rativa	proporção relativa
		45 (45':45'')	50		
a	terc-butil	16(1:0)	42	1,0:2,6	1,0:0
b	isopropil	36(1:0)	47	1,0:1,3	1,0:0
c	benzil	41(1:0)	48	1,0:1,2	1,0:0
d	etil	27(6,3:1)	26	1,0:1,0	1,9:1,0
e	metil	28(5:1)	26	1,1:1,0	1,9:1,0
f	H	13(1:0)	4	3,3:1,0	1,0:2,2

controle estereoquímico. A hipótese alternativa, de que a amina 5 e o amino-biciclo 45, pudessem ser formadas a partir de conformações diferentes da ligação C_6-C_5 (em verde -esquema 18, no verso da p. 62), violaria o princípio de Curtin-Hammett⁴⁰.

Conseqüentemente, é mais plausível que o amino-biciclo 45, seja formado diretamente do intermediário 52, como indicado no esquema 13, no verso da p. 62.

Os resultados da redução das oximas 4 com NRGS, em termos de composição de produtos, estão reunidos na Tabela 18 e esquema 14 (verso da p. 64).

A partir da análise destes resultados, fica evidente que o substituinte do nitrogênio do anel pirrolona de 4 tem substancial influência no curso da redução deste sistema, na reação 1.

Aumentando-se o volume do grupo R_1 observa-se uma tendência de aumento da proporção de imino-biciclo e diminuição na proporção de amino-biciclo 45 e amina monocíclica.

Uma possível explicação para a influência do volume do grupo R_1 no curso da redução das oximas 4 seria a seguinte: o processo de redução da oxima 4 deve iniciar-se gerando o intermediário 52, de acordo com o esquema 13, verso da p. 62.

No caso da oxima 4a, devido ao grande volume do grupo terc-butila, a cadeia lateral do anel pirrolona no intermediário 52, para evitar interações espaciais desfavoráveis com aquele grupo, deve adotar uma conformação que a coloca próxima da ligação

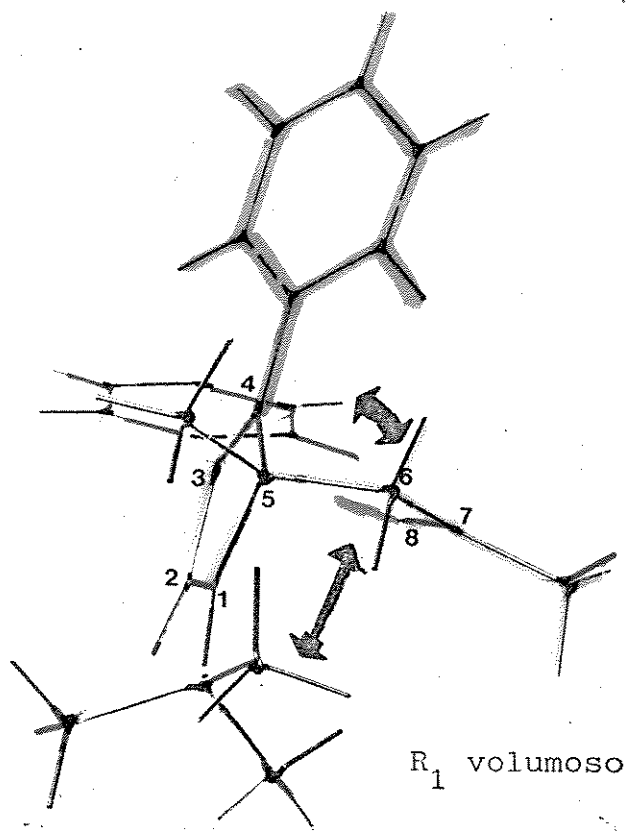
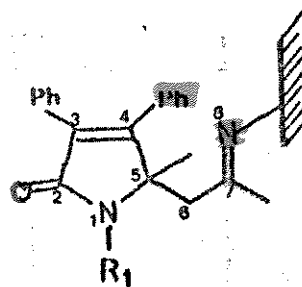


FIGURA 19



52

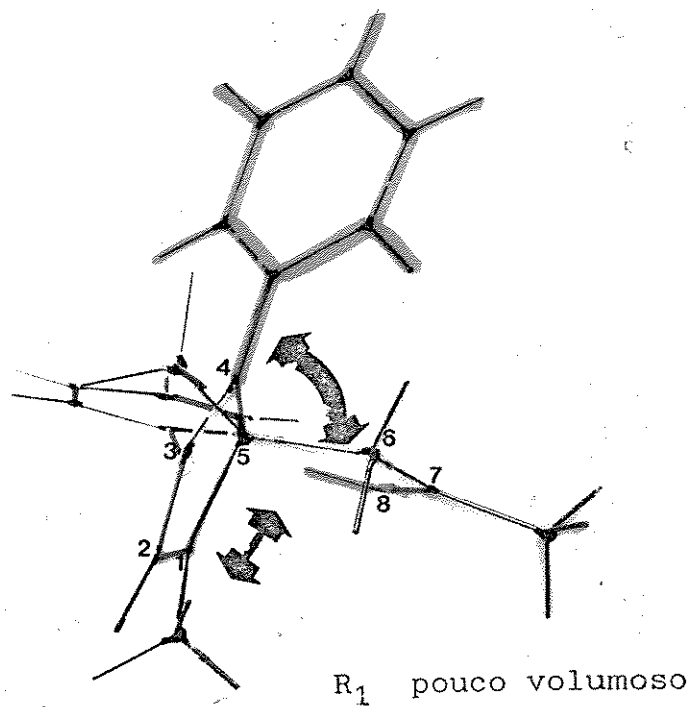


FIGURA 20

C=C do anel pirrolona, o que facilita o processo de ciclização a 50, que é produto formado majoritariamente (figura 19 , verso da p. 65). Além disso a reação é mais lenta com R_1 = tercbutila, provavelmente há menos disponibilidade de hidrogênio (ver p. 24).

Uma parcela minoritária do intermediário 52 deve ser reduzida e ciclizar, gerando o amino- biciclo 45, o qual é o produto formado em menor proporção.

No caso dos grupos isopropil e benzil, a proporção de imino-biciclo para amino-biciclo foi de 1,3 : 1,0 e 1,2 : 1,0, respectivamente, não sendo observado a formação de amina monocíclica 5. Com a diminuição do volume do grupo R_1 de tercbutil para isopropil e benzil a interação espacial desfavorável entre o grupo R_1 e o substituinte em C_5 diminui, o que se reflete num maior afastamento da cadeia lateral do anel pirrolona em relação à dupla ligação C=C. Assim sendo, a probabilidade de ocorrer redução e ciclização do intermediário imino 52 para o amino-biciclo 45, antes de ocorrer ciclização levando a 50, é maior e a proporção de amino-biciclo aumenta.

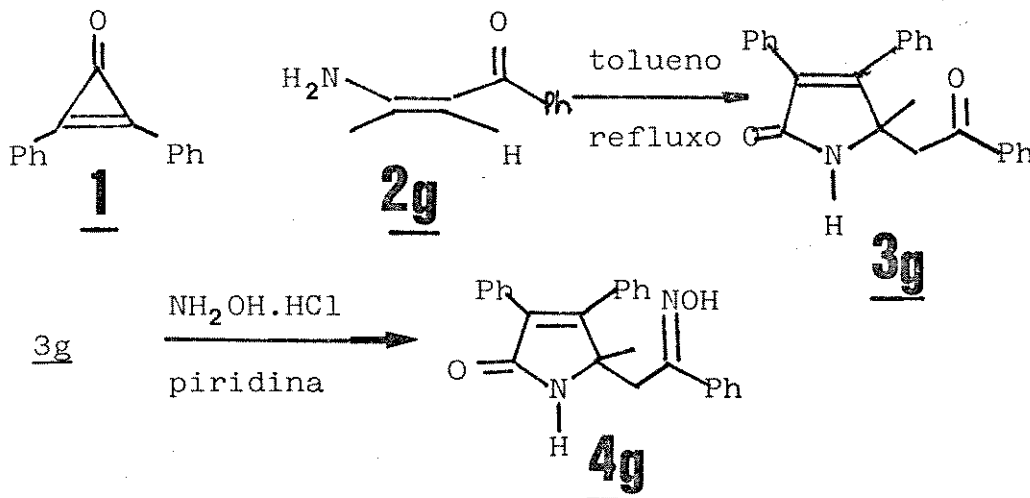
Já para o caso dos grupos etila, metila e hidrogênio a proporção de imino-biciclo 50 para amino-biciclo 45 foi de 1,0 : 1,0 , 1,0 : 1,1 e 1 : 3,3, respectivamente, o que vai de acordo com a tendência observada anteriormente : com a diminuição do volume do grupo R_1 há um aumento na proporção de amino-biciclo 45.

Com as oximas nas quais R_1 é um grupo menos volumoso (etila, metila e hidrogênio), observou-se ,além dos biciclos 45 e

50 a formação de amina-monocíclica 5. Com o maior afastamento da cadeia lateral do anel pirrolona, em relação à dupla ligação C=C, em decorrência do menor impedimento entre a mesma e o grupo R₁, aumenta a probabilidade de que o intermediário 50 seja reduzido à amina monocíclica 5 (esquema 13, verso da p.62 e figura 20, verso da p. 65).

Ampliando nossas investigações, decidimos investigar a redução de um derivado de 4, com níquel-Raney gerado in situ, no qual o grupo oxima fosse conjugado com um anel aromático.

O derivado 3g, foi sintetizado da maneira usual, através da reação da enamina apropriada com a difenilciclopropenona, e em seguida transformado na oxima correspondente pela reação com hidroxilamina:



A redução de 4g com níquel-Raney gerado in situ levou um tempo maior para se completar, o que é consequência do fato da oxima ser aromática. Desde que o sistema redutor deixa de atuar após um determinado período, foi necessário isolar-se o material bruto da reação e colocá-lo para reagir novamente, nas mesmas

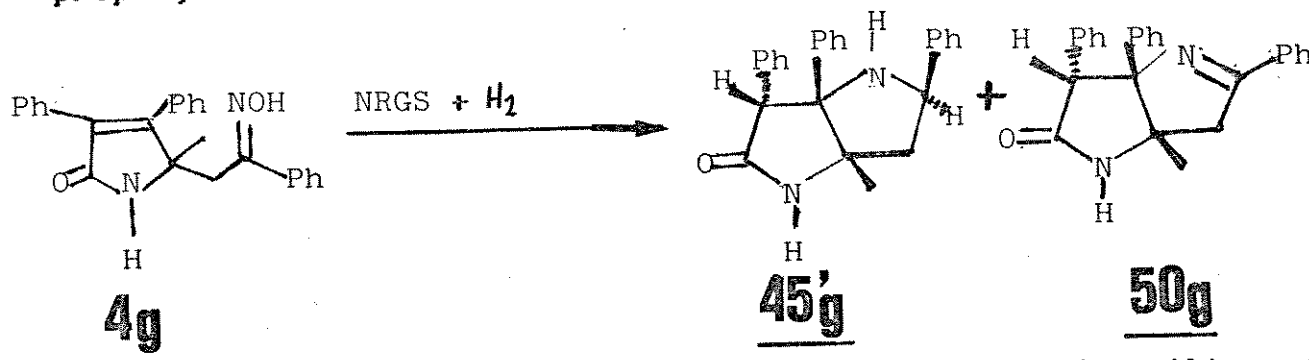
condições de geração do catalisador. Este procedimento teve que ser repetido diversas vezes, o que implicou numa grande perda de material.

A alternativa de não se isolar o material bruto da reação, para evitar perdas, colocando-se cargas adicionais do sistema redutor no meio reacional, não foi eficiente por problemas experimentais relativos à dificuldades de agitação.

Optamos por gerar o níquel-Raney in situ, como usualmente fazíamos, realizando-se, porém, a reação sob atmosfera de hidrogênio, para observarmos se desta maneira o catalisador teria sua atividade aumentada.

Nesta condições, após 15 horas de reação não observamos mais a presença de reagente de partida.

O espectro de R.M.P., do material bruto, indicou a presença do amino-biciclo 45'g* e do imino-biciclo 50g numa proporção de 2,7 : 1 .



Através de cromatografia em coluna de gel de sílica foi possível isolar-se 45g', o qual foi obtido em 40 %. Al-

* padrão de R.M.P. B

gumas das demais frações, apresentaram espectro de R.M.P. indicando sinais do amino-biciclo 45'g e sinais que correspondem ao imino-biciclo 50g.

Resolvemos observar se a presença de atmosfera de hidrogênio também influenciaria a redução das oximas 4 não aromáticas com níquel-Raney gerado in situ.

Na ausência de atmosfera de hidrogênio, na redução da oxima 4a ($R_1 = \text{tercbutila}$), havíamos obtido o amino-biciclo 45a e imino-biciclo 50a numa proporção de 1 : 2,6 respectivamente. Nesta nova situação, obtivemos exclusivamente o amino-bicíclico 45'a.

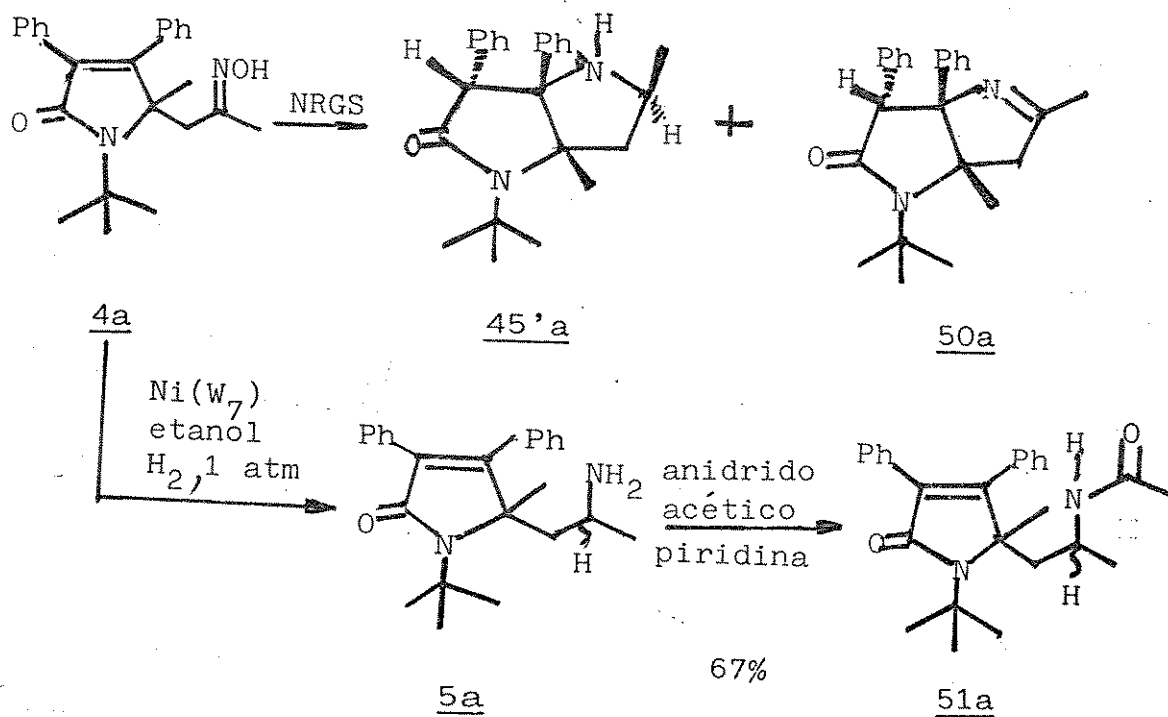
No caso de 4b ($R_1 = \text{isopropila}$), a presença de atmosfera de hidrogênio não alterou a proporção dos bicíclis.

O fato da redução da oxima 4a ter sido mais influenciada pela presença de atmosfera de hidrogênio do que a redução de 4b, deve ser função da menor velocidade observada na redução da oxima 4a, a qual, como visto anteriormente, necessitou de um tempo maior de reação para que não se observasse a presença de reagente de partida.

Na redução de oximas com níquel-Raney gerado in situ, o produto geralmente formado é a amina correspondente. No caso das oximas 4, além da amina esperada, foram formados os amino-biciclos 45 e os imino-biciclos 50, gerados pela interceptação de intermediários radicalares formados no curso da redução.

Dado que a reação de redução da oxima 4 com níquel-Raney foi realizada, com o mesmo gerado in situ, resolvemos investigar se o mesmo tipo de comportamento seria observado utilizando-se o

ESQUEMA 15



catalisador preparado separadamente.

25. REDUÇÃO DAS OXIMAS 4 COM NIQUEL-RANEY NÃO GERADO IN SITU

O catalisador utilizado neste experimento foi o Raney-níquel W_7 , obtido pelo tratamento de liga níquel-alumínio com hidróxido de sódio, de acordo com procedimento relatado na literatura²⁸.

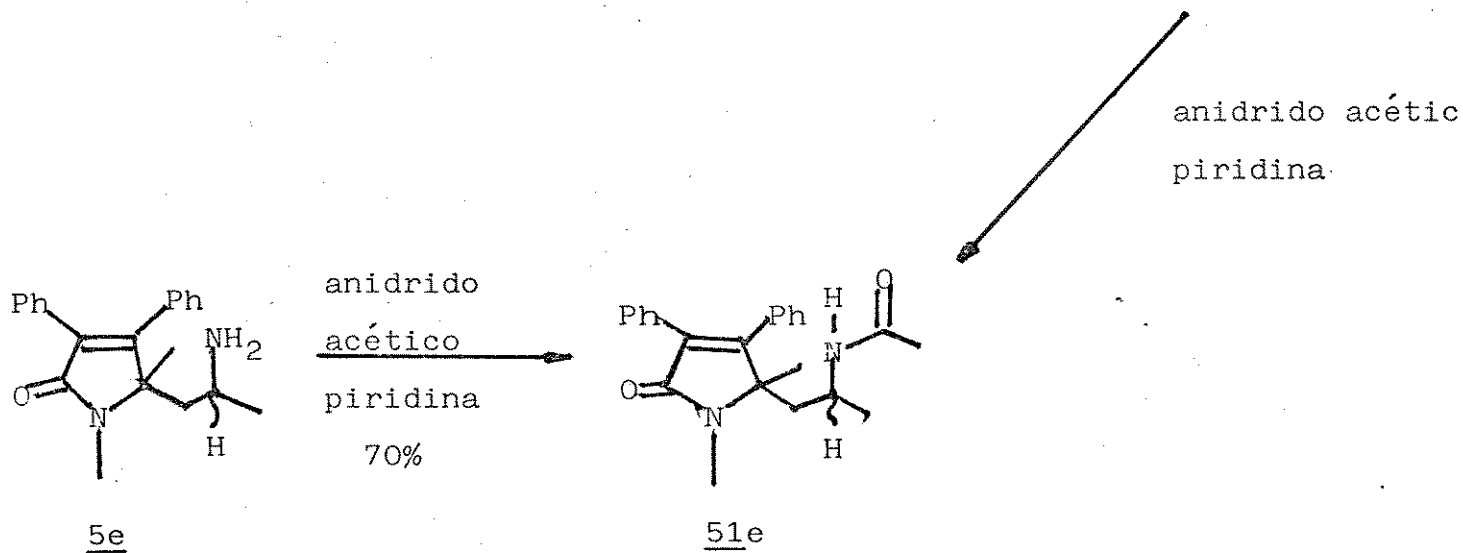
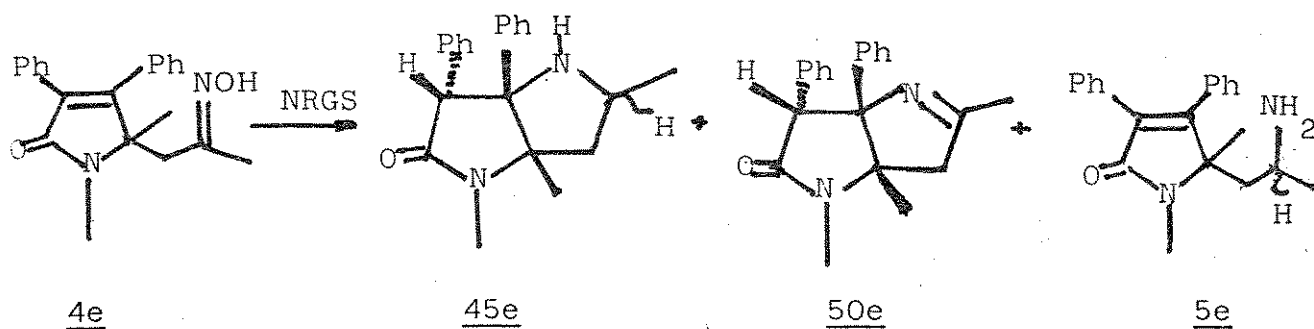
A redução da oxima 4a com níquel-Raney gerado in situ, como vimos, resultou na obtenção do amino-biciclo e imino-biciclo correspondentes, não sendo observada a formação de amina-monocíclica 5.

Na redução da oxima 4a com níquel-Raney não-gerado in situ, por outro lado, não foi observada a formação de biciclos.

O bruto da reação foi acetilado (anidrido acético-piridina), sendo possível constatar-se, no espectro de R.M.P. do material bruto o aparecimento de sinais referentes a metila sobre carbono sp^2 , devido à incorporação do grupo acetila. Os dados de R.M.P. e e.m. se mostraram coerentes com a estrutura da amina acetilada 51'a formada como dois diastereoisômeros, relativos a C_7 (ver esquema 15, no verso da p. 69).

De maneira análoga, a redução da oxima 4e com níquel-Raney não gerado in situ não levou à obtenção de biciclos. O resíduo da reação foi acetilado (anidrido acético-piridina) e

ESQUEMA 16



o R.M.P. do material bruto se mostrou idêntico ao do composto 51e (esquema 16 , verso da p. 70)

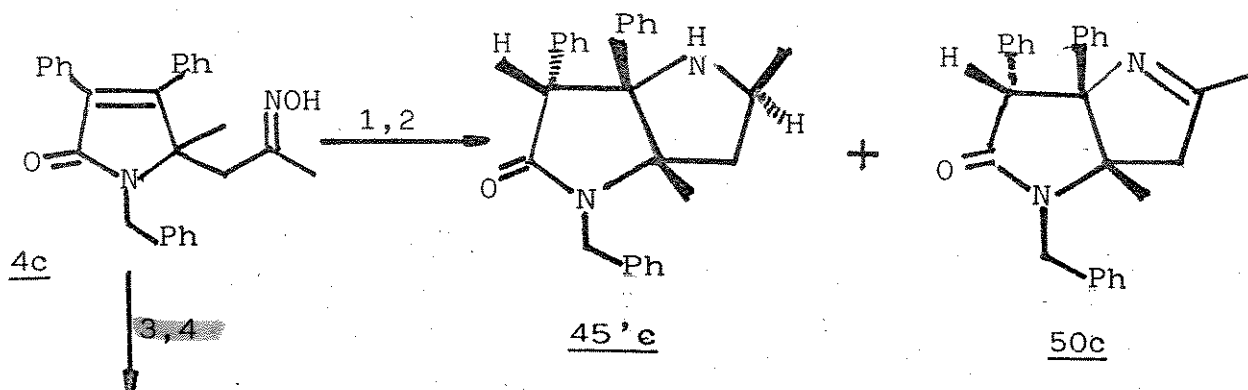
Da mesma maneira , a redução da oxima 4c (R_1 = benzila) com níquel-Raney não gerado in situ não leva à formação de biciclos. Neste caso, a redução resultou numa mistura complexa de produtos (dentre os quais existem sinais compatíveis com a estrutura da amina monocíclica correspondente, a qual, entretanto, não pôde ser isolada)

O fato da oxima 4c ter levado a uma mistura complexa de produtos, deve estar relacionado com a característica do substituinte benzila, que quando ligado a heteroátomo, sob condições de hidrogenação catalítica, costuma sofrer processo de hidrogenólise, o que pode resultar numa série de reações paralelas.

Fica evidente, a partir dos resultados obtidos, que o curso da redução da oxima 4 é dependente da maneira pela qual o catalisador níquel-Raney é utilizado.

Desde que a redução com níquel-Raney gerado in situ é realizada na presença de solução aquosa de NaOH, o que não acontece na redução com níquel-Raney gerado separadamente, resolvemos avaliar se a base teria alguma influência na redução, realizando a redução com níquel-Raney não gerado in situ, adicionando-se solução de NaOH ao meio reacional.

ESQUEMA 17



§mistura complexa de produtos, com indícios da formação da amina-monocíclica

5c

(ausência de sinais de reagentes de partida)

1. níquel-Raney gerado in situ
2. níquel-Raney não gerado in situ + solução aquosa de NaOH
3. níquel-Raney não gerado in situ (W₇, H₂, 1 atm)
4. níquel-Raney não gerado in situ (W₇, H₂, 1 atm) + H₂O

2.6. REDUÇÃO DA OXIMA 4 COM NIQUEL-RANEY NÃO GERADO IN SITU NA PRESENÇA DE SOLUÇÃO AQUOSA DE NaOH.

Realizamos este experimento com o catalisador W_7 e a oxima 4c (R_1 = benzila), utilizando-se uma pressão de hidrogênio de 1 atm.

O espectro de R.M.P. do material bruto apresentou-se semelhante ao espectro do material bruto da redução de 4c com níquel-Raney gerado in situ, indicando a presença do amino-biciclo 45c e do imino-biciclo 50c (esquema 17, verso da p. 71).

A redução de 4c com níquel-Raney não-gerado in situ, na presença de água, não levou à formação de biciclos. O espectro de R.M.P. do material bruto apresentou-se semelhante ao do espectro do material bruto da redução de 4c com níquel-Raney não gerado in situ.

Os ^{experimentos} até aqui realizados demonstram que o curso da redução da oxima 4 com níquel-Raney é influenciado pela presença do NaOH. A influência de bases em hidrogenações catalíticas com níquel-Raney tem sido relatada. Dependendo do composto a ser reduzido a base pode atuar facilitando o processo de redução ou dificultando o mesmo.

O uso de trietilamina diminuiu à metade o tempo requerido para a hidrogenação de aldeídos e cetonas, retardando, porém a hidrogenação de núcleos benzenóides ²⁸.

O catalisador alcalino níquel-Raney W_7 é menos reativo que o catalisador W_6 (livre de base) na redução de difenil e cianeto de benzila, sendo, entretanto, mais reativo na redução de

TABELA 19

Efeito de base na redução de alguns derivados de fenóis

derivado de fenol	* t ₁	* t ₂	tempo hrs	rendimento %	produto
2,6 di-n-propil	360	360	1	0	-----
2,6 di-n-propil**	260	280	3,5	90	2,6, di-n-propil, cicloexanol
4-metilanol	155	180	3,5	90	1-metil-4-metoxi, cicloexano
4-metilanol**	185	220	6,7	85	1-metil-4-metoxi, cicloexano
2-ail	100	140	11	91	cis-2n-propil, cicloexanol
2-ail**	85	130	5,6	90	cis-2n-propil, cicloexanol

* t₁ temperatura inicial da reação

* t₂ temperatura durante a reação

** + 1,6 cc de NaOH 40%

acetofenona²⁸.

Na hidrogenação do nitrobenzeno, o NaOH atua como veneno do catalisador níquel-Raney⁴⁷, diminuindo a velocidade da hidrogenação.

Ungnade e colaboradores observaram um efeito promotor da base, facilitando a redução de alquifenóis⁴⁸ (Tabela 19, no verso da p. 63).

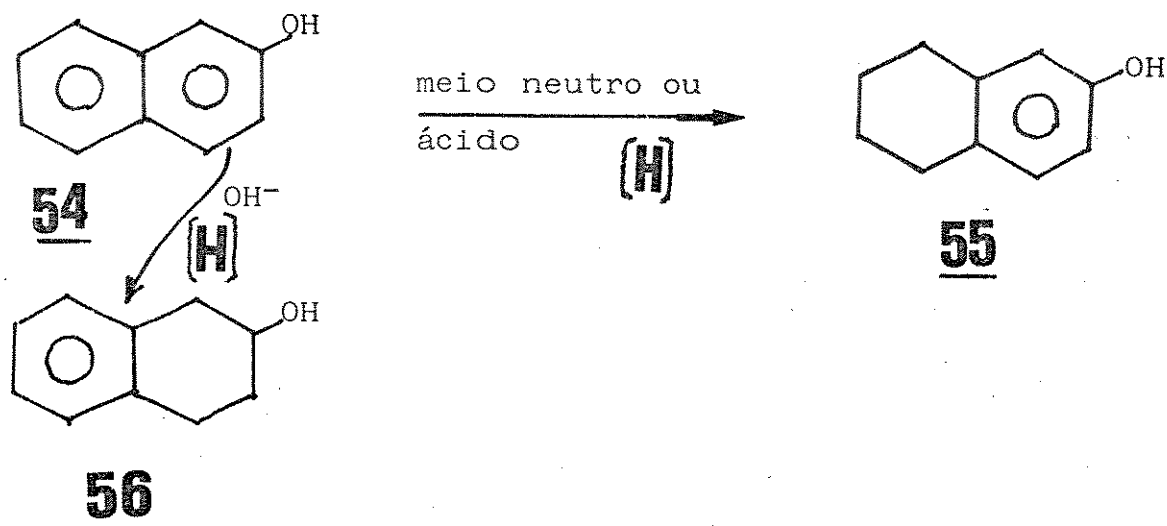
Da mesma maneira, estes autores observaram que adição de álcali na redução de alifênóis diminuiu o tempo requerido para a saturação da cadeia lateral, diminuiu a temperatura inicial da redução do anel e reduziu o tempo requerido para a saturação do anel. No caso de fenóis metilados, entretanto, a introdução de base ao meio reacional exigiu um tempo maior e uma temperatura maior para a reação ocorrer (Tabela 19 no verso da p. 63)

Délepine e Horeau⁴⁹ relataram ter observado uma maior fixação de H₂ na redução de cetonas e aldeídos (passíveis ou não de serem enolizáveis) quando da adição de solução de NaOH ao sistema reacional.

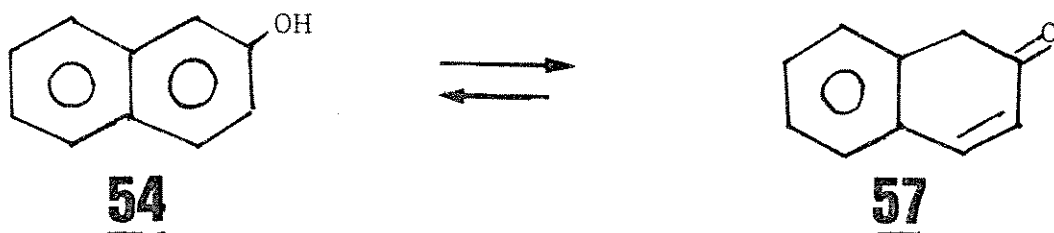
Stork demonstrou que o curso da redução do β naftol 54 é dependente da presença de NaOH⁵⁰. Assim, a redução em meio neutro levou principalmente à obtenção do 5,6,7,8 tetrahydro β naftol 55. Com a adição de base o produto majoritário foi o isômero não-fenólico 56.

Apesar de modificar a composição dos produtos, a adição

de base não alterou a velocidade da reação.

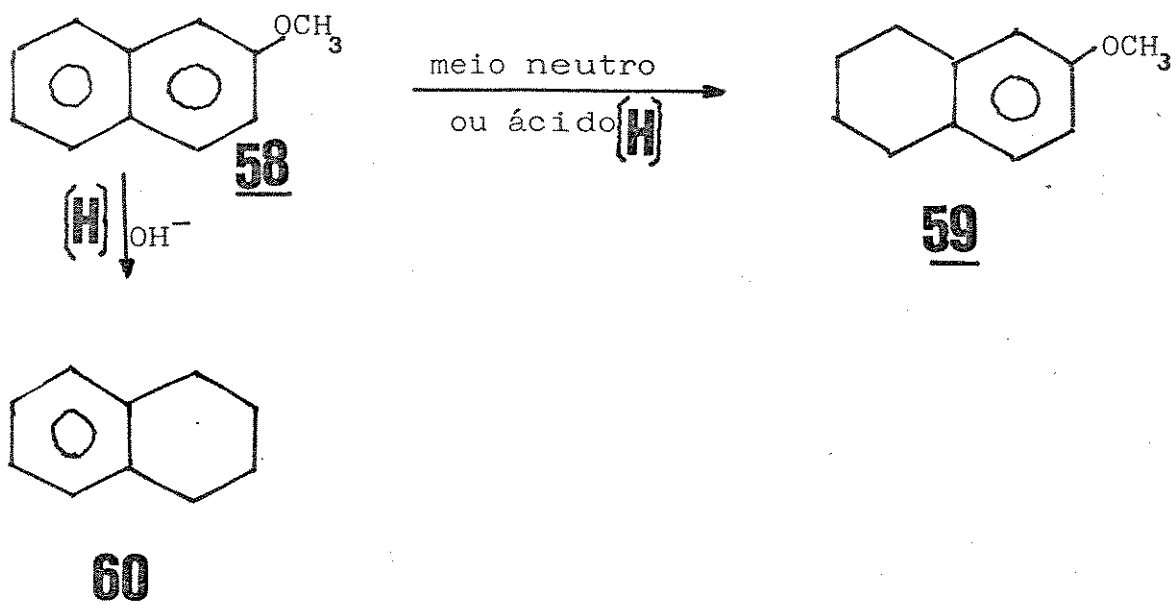


Segundo o autor, a obtenção de 55 em maior proporção em meio neutro, é consequência do fato da redução no anel não substituído implicar numa menor perda da energia de ressonância. Em meio básico, entretanto, o curso da reação é bastante diferente, porque a metade fenólica será mais fortemente adsorvida no catalisador e segundo porque há a possibilidade de tautomerização para o sistema cetona α,β insaturado não aromático



No caso da redução do β naftil metil éter 53, Storck observou que a redução em meio neutro (ou ácido) ocorreu rapidamente levando à 6 metoxitetralina 59. A adição de base ao meio redutor (hidróxido de potássio) resultou numa redução mais difícil, levando a um produto o qual foi resultado de

hidrogenólise seguida de redução.



Quanto à redução de oximas, não são citados exemplos de experimentos que demonstrem a influência de base na velocidade da reação. É conhecido, porém, que a adição de amônia ao meio reacional diminui a proporção de amina secundária formada na redução de oximas com níquel-Raney⁵¹, em relação à amina primária.

Para tentarmos racionalizar a maneira pela qual o hidróxido atua nas reduções das oximas 4 com níquel-Raney devemos retomar algumas considerações realizadas com respeito à redução deste sistema.

A redução da oxima 4, de acordo com o esquema 13 deve iniciar-se pela formação do intermediário 52. A partir deste ponto três reações competitivas devem ocorrer: um processo de ciclização intramolecular levando ao imino-biciclo 50, redução e ciclização levando a 45 e redução levando a 53 e posteriormente à amina

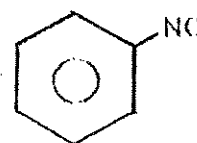
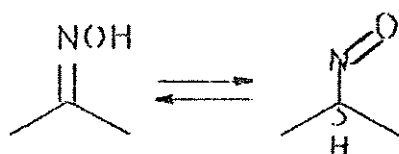
Observação: apesar do nitro-benzeno ser reduzido com níquel Raney, Scholnik e colaboradores observaram que se uma quantidade equimolar de nitroso-benzeno for adicionada ao nitrobenzeno, nenhuma absorção de hidrogênio ocorre.

47

monocíclica 5.

Os processos de ciclizações só são observados em meio alcalino, o que sugere que a base deva diminuir a atividade do catalisador, possibilitando que o intermediário 52 possa ciclizar a 50 ou ser reduzido e ciclizar levando a 45 (não através do intermediário 53). Na ausência de base a atividade do catalisador deve ser suficientemente grande, de tal maneira que o intermediário 52 é rápida e totalmente reduzido, antes que possa ciclizar, levando exclusivamente à amina-monocíclica 5.

Uma possibilidade que não poderia ser descartada, a princípio, é a de que a base estivesse diminuindo a atividade do catalisador níquel-Raney, indiretamente, através do aumento da concentração do tautômero nitroso-derivado, já que é conhecido que o nitrosobenzeno 61 é um veneno do catalisador níquel-Raney⁴⁷ :

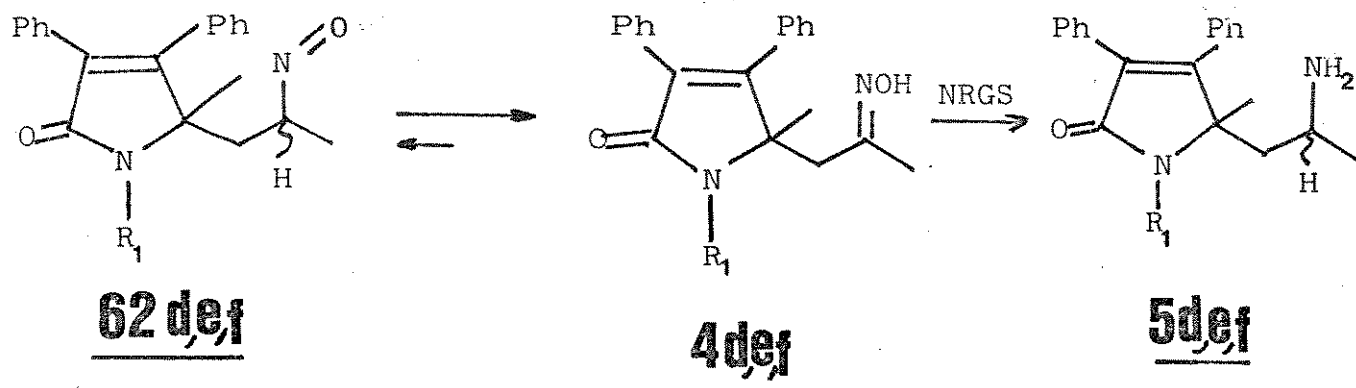


61

Entretanto esta hipótese parece pouco provável se levarmos em conta que o nitroso-benzeno desativa totalmente o catalisador níquel-Raney (ver observação no verso da p. 73), enquanto na redução da oxima 4, onde R₁ é um substituinte pouco volumoso, a proporção de amina mono-cíclica formada é

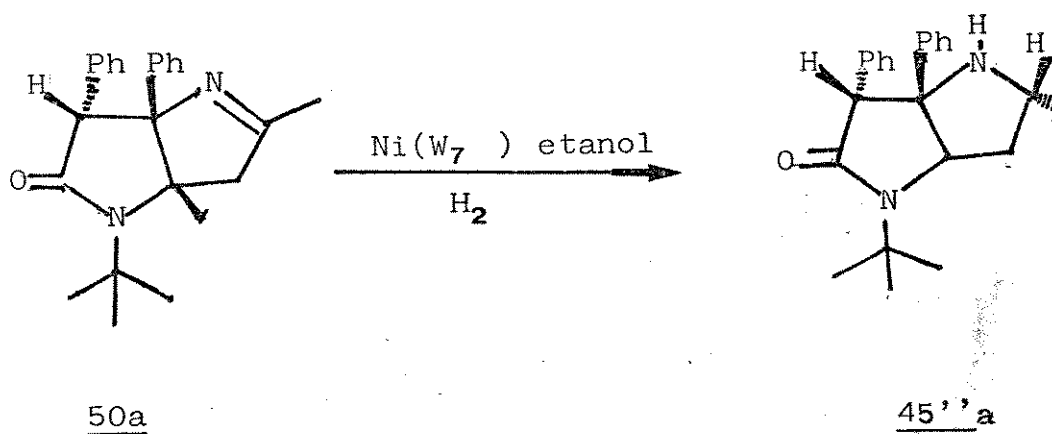
observação: mesmo epímero formado na hidrogenação catalítica
com PtO_2 do imino-biciclo 50a.

considerável, mesmo sendo possível a tautomerização das mesmas para o nitroso-derivado :

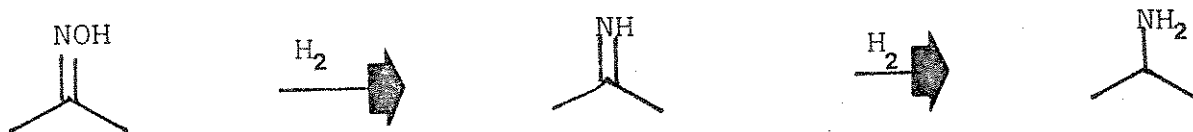


Um efeito desativador do catalisador níquel-Raney pelo hidróxido, como o que acabamos de ver nas reduções das oximas **4** foi observado com o imino-biciclo **50**.

Havíamos demonstrado anteriormente que os imino-biciclo **50** não são reduzidos com níquel-Raney gerado in situ, ou seja com o catalisador na presença de base. Entretanto, o imino-biciclo **50a** foi reduzido em 45% de rendimento ao amino biciclo **45''a** (ver observação no verso da p. 76), com o catalisador níquel-Raney W₇ (na ausência de base).



A redução do grupo funcional oxima deve iniciar-se com a hidrogenólise da ligação N-O, resultando no intermediário imino, o qual sofre redução subsequente para o grupo amina ⁵²:



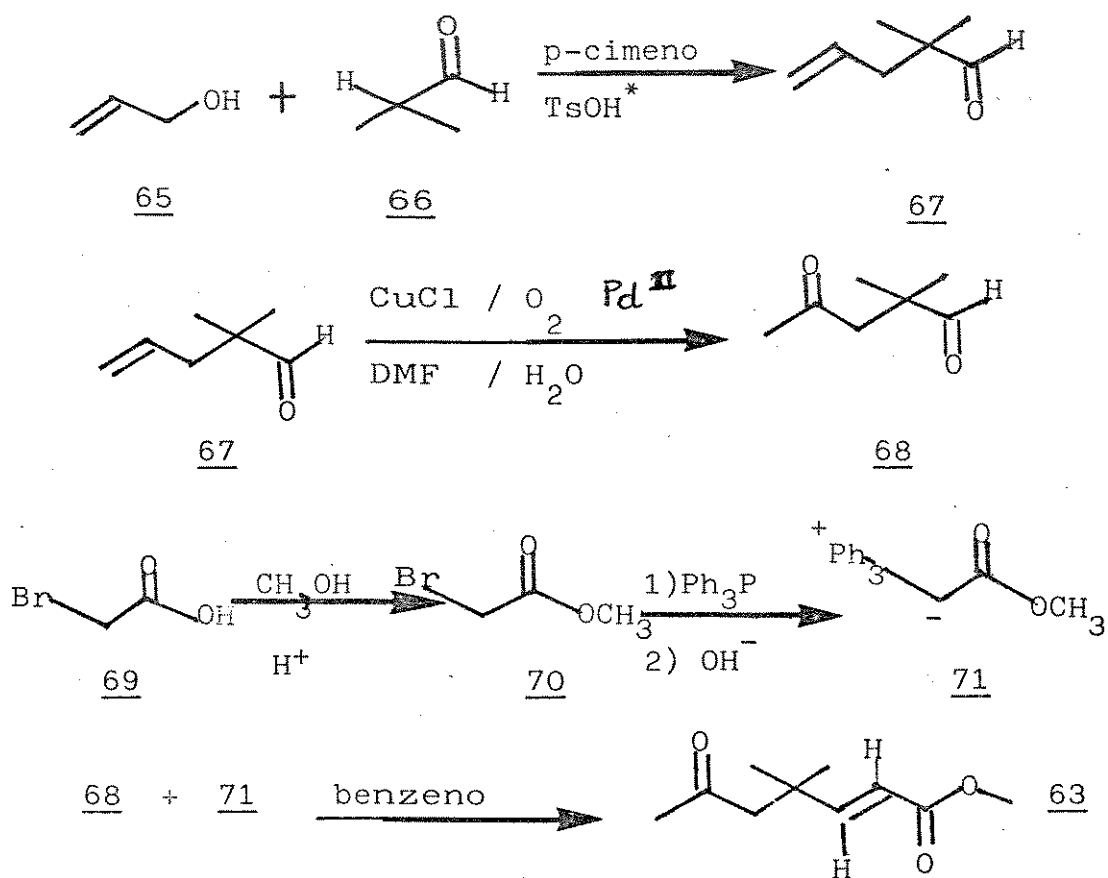
O intermediário imino é raramente obtido como produto de reação, desde que é rapidamente reduzido ou sofre reação com nucleófilos (como H₂O ou a amina formada no último estágio da redução).

No curso da redução das oximas 4, com NRGS, ^{observamos} a interceptação do intermediário radicalar 52, o qual participou das reações de ciclizações que resultaram na formação dos amino-biciclos 45 e dos imino-biciclos 50, o que não havia sido observado anteriormente.

A possibilidade da interceptação do intermediário imino-radicalar na redução de oximas, através de reação de ciclização intramolecular, é especialmente interessante, porque permite a formação de sistemas cíclicos contendo o grupo funcional imino fazendo parte do anel, o que não é fácil de ser conseguido.

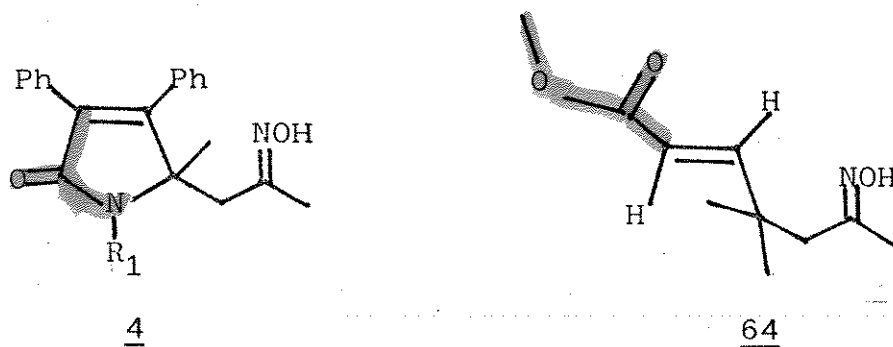
Desta maneira, resolvemos ampliar nossas investigações, preparando um sistema que possuísse um grupo oxima estrategicamente situado, em relação a uma dupla ligação conjugada (situação presente em 4), para investigarmos se

ESQUEMA 18



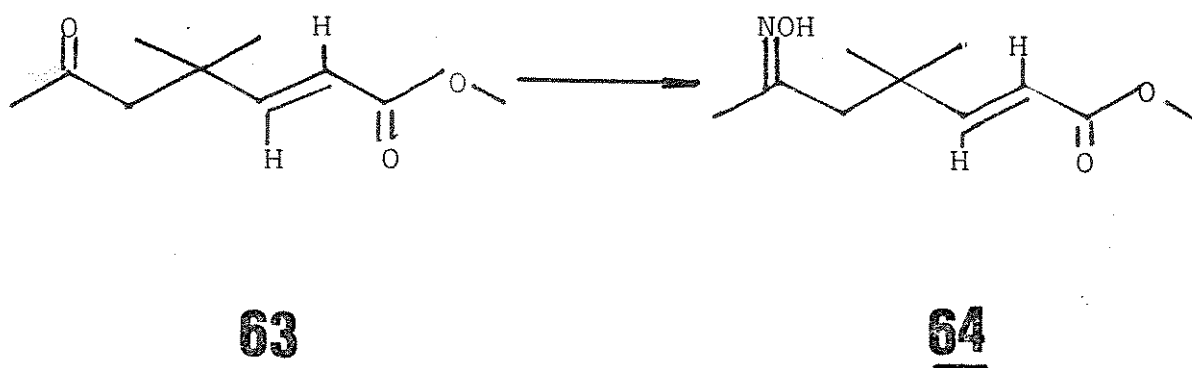
* ácido p-toluenossulfônico

FIGURA 21



ocorreriam reações de ciclizações, como as que foram observadas com o sistema 4

Resolvemos preparar o composto 64, já que este preencheria os requisitos estruturais mencionados anteriormente (ver figura 21, no verso da p. 78), o qual seria obtido pela reação da cetona 63 com hidroxilamina :



Deve-se ressaltar que 63 apresenta dois centros eletrofílicos suscetíveis de sofrerem um ataque nucleofílico da hidroxilamina : a posição β carbonila do éster conjugado e a carbonila da cetona. Esperávamos, porém, que a presença de duas metilas no carbono adjacente à dupla ligação C=C dificultasse uma reação do tipo Michael.

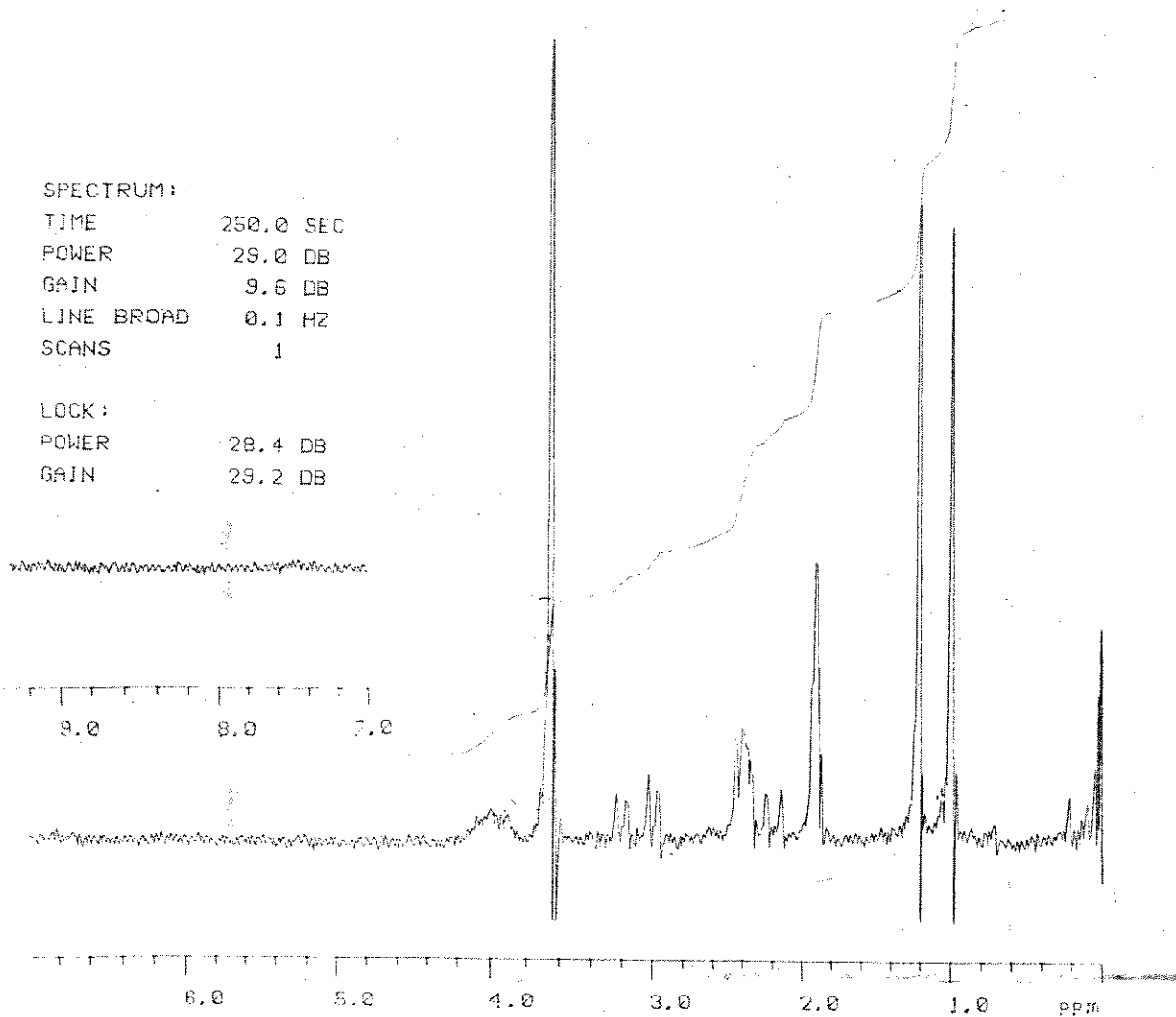
O composto 63 foi obtido de uma reação de Wittig entre o ilídeo 71 e o composto 68, cujas preparações já eram descritas na literatura ^{53,54} (ver esquema 18, no verso da p. 78).

O espectro de R.M.P. de 63 apresentou os seguintes sinais

ESPECTRO Nº 11

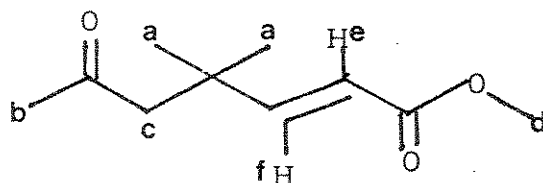
SPECTRUM:
TIME 250.0 SEC
POWER 29.0 DB
GAIN 9.6 DB
LINE BROAD 0.1 HZ
SCANS 1

LOCK:
POWER 28.4 DB
GAIN 29.2 DB



R.M.P. do produto da reação de 63 com NH_2OH

característicos:

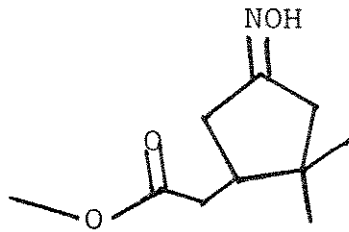


63

- um singleto com integração 6 em 1,10 ppm (Ha).
- um singleto com integração 3 em 2,0 ppm (Hb)
- um singleto com integração 2 em 2,4 ppm (Hc)
- um singleto com integração 3 em 3,6 ppm (Hd)
- um dublete com integração 1 em 5,6 ppm, com $J=17$ (He) e um dublete com integração 1 em 6,9 ppm, com $J=17$ (Hf), cuja constante de acoplamento condizente com o isômero geométrico E.

A seguir, uma solução de 63 em etanol foi reagida com cloridrato de hidroxilamina na presença de piridina. Isolou-se, após o tratamento da reação, um óleo amarelado cujo espectro de R.M.P. (espectro N^o 11, no verso da p. 79) apresentou as seguintes características:

- ausência de sinais referentes a prótons olefínicos
- presença de sinais com integração correspondentes a três metilas, sendo um deles, em 3,5 ppm, indicativo da presença do grupo metoxi de éster; os outros dois singletos em 1,0 e 1,1 ppm, associados a



72

observação: o sinal próximo a 2 ppm tem integração entre 2-3 Hs, relativo aos outros sinais

duas metilas sobre carbono sp^3 , indicando a criação de um centro assimétrico na molécula, já que no reagente de partida as metilas correspondentes (Ha) eram quimicamente equivalentes.

-um sinal (meio largo) em 1,9 ppm, cuja integração corresponderia a 2 ou 3 prótons.

No espectro de massa do composto em questão, o sinal de maior relação carga/massa foi o de valor 199.

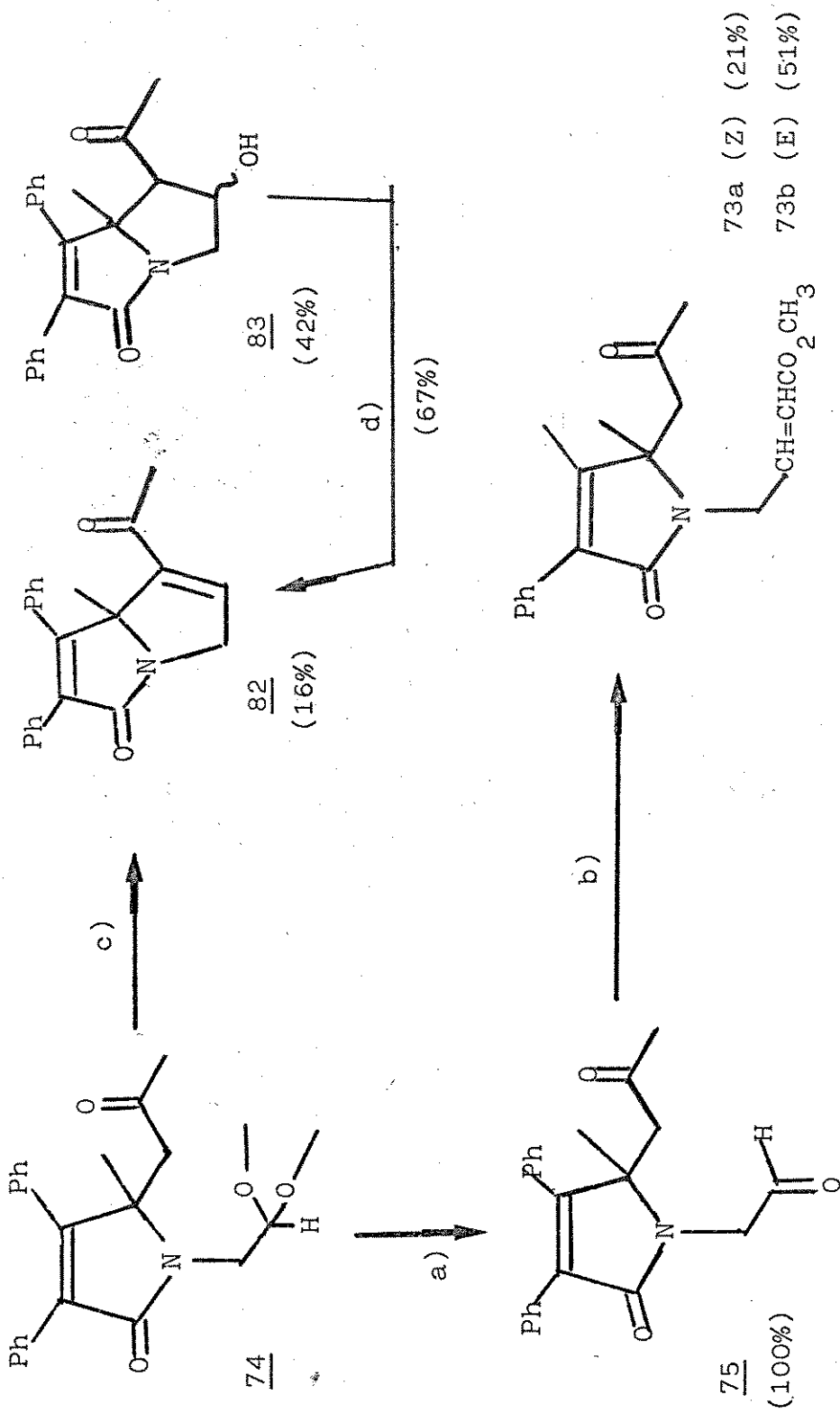
A partir destas informações, sugerimos tentativamente, (o que, como veremos adiante, foi reavaliado) a estrutura 72 (verso da p. 80), como sendo a do composto em questão (o qual teria como ion molecular o fragmento 199). A presença de sinal correspondente a somente três metilas ^{*} seria consequência do fato da metila α carbonila do grupo cetona de 63 ter participado de um processo de ciclização intramolecular.

O espectro de i.v. associado ao espectro de R.M.P. N^o 11 , apresentou os seguintes bandas principais :

número de onda (cm^{-1})	atribuição
1615	C=N-OH
1740	C=O (éster)
3300	NO--H

Ampliando nossos estudos, decidimos investigar a reatividade de um outro composto, que assim como 63, possuisse um

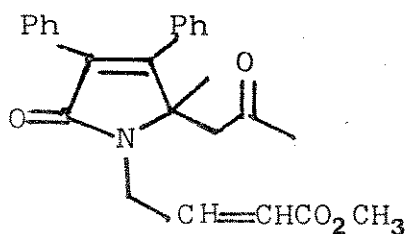
* ver observação no verso da p.80.



- a) CF_3COOH , 1 hora, temperatura ambiente
- b) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}^-)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, benzeno, 48 horas, temperatura ambiente
- c) HCl concentrado, 2 horas, temperatura ambiente
- d) refluxo de benzeno em aparelho Dean-Stark

grupo oxima e uma dupla ligação conjugada com disposição espacial apropriada para numa reação com hidroxilamina, levar a um processo de ciclização.

Decidimo-nos pela preparação do composto 73, o qual poderia numa reação com hidroxilamina, análoga a que teria sofrido 63, levar à formação de um sistema bicíclico fundido.

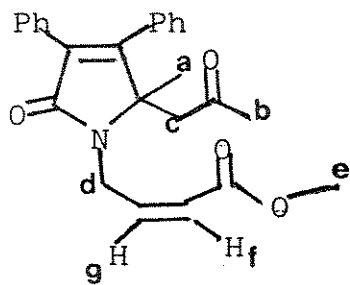


73

O composto 73 foi preparado a partir do acetal 74 (o qual havia sido sintetizado em nosso laboratório ^{55a}), de acordo com o esquema 19 , no verso da p. 81.

O acetal 74 foi desprotegido em ácido trifluoroacético, à temperatura ambiente, levando quantitativamente ao aldeído 75. O rendimento da reação foi bastante animador, pois, aldeídos sendo muito reativos costumam levar a uma série de produtos de condensação.

O aldeído 75 foi reagido com o ilídeo 71 à temperatura ambiente. Do material bruto da reação não foi possível o isolamento de nenhum produto por simples cristalização, o que foi



73a

sinal	atribuição
A	Ha
B	Hb
C	Hc
D	Hd
E	He
F	Hf
G	Hg
H	aromáticos

conseguido através de cromatografia em coluna de sílica gel

Eluição com solução 50% de éter etílico em hexano levou à obtenção de um óleo amarelo claro, cujo espectro de R.M.P. apresentou os seguintes sinais:

A- um singleto com integração 3 em 1,33 ppm associado a uma metila sobre carbono sp^3 quaternário.

B- um singleto com integração 3 em 1,93 ppm condizente com uma metila sobre carbono sp^2 secundário

C- um quarteto AB com integração 2 em 2,68 ppm com $J=18$.

D- um dublete mal resolvido com integração 2 com $J=6$, em 4,63 ppm referente a um grupo metilênico sobre heteroátomo.

E- um singleto com integração 3 em 3,70 ppm referente a uma metila sobre heteroátomo.

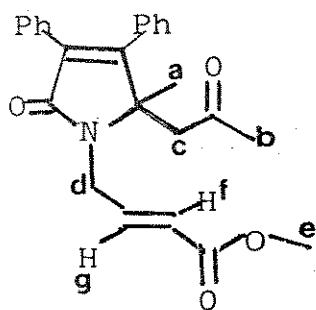
F- um dublete com integração 1 em 5,75 para um próton olefínico, com $J=12$.

G- um multiplete com integração 1 associado a um próton olefínico

H- um multiplete com integração 10 na região de aromáticos.

Com base neste dados foi possível sugerir-se a estrutura 73a - no verso da p. 82, para o composto em questão, o qual foi obtido em 21% de rendimento:

Eluição com solução 60% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de um óleo que triturado com éter de petróleo forneceu um sólido incolor, com P.F. 127-129 °C, cujo espectro de R.M.P. apresentou os seguintes sinais:



73b

sinal

A

B

C

D

E

F

G

H

atribuição

Ha

Hb

Hc

Hd

He

Hf

Hg

aromáticos

- A- um singleto com integração 3 em 1,43 ppm associado a uma metila sobre carbono sp^3 quaternário.
- B- um singleto com integração 3 em 1,95 ppm condizente com uma metila sobre carbono sp^2 secundário
- C- um quarteto AB com integração 2 em 2,47 pm com $J=18$.
- D- um dublete mal resolvido com integração 2 com $J=6$, em 4,18 ppm referente a um grupo metilênico sobre heteroátomo.
- E- um singleto com integração 3 em 3,68 ppm referente a uma metila sobre heteroátomo.
- F- um dublete com integração 1 em 5,85 ppm para um próton olefínico, com $J=16$.
- G- um multiplete com integração 1 associado a um próton olefínico
- H- um multiplete com integração 10 na região de aromáticos.

Com base neste dados foi possível sugerir-se a estrutura 73b, verso da p. 83, como sendo a do composto em questão, o qual foi obtido em 51% de rendimento.

Seria interessante mencionar, que a determinação da configuração relativa dos substituintes da dupla ligação $C=C$, conjugada ao éster, é inequívoca, já que nós temos em mãos, os dois diastereoisômeros, assim :

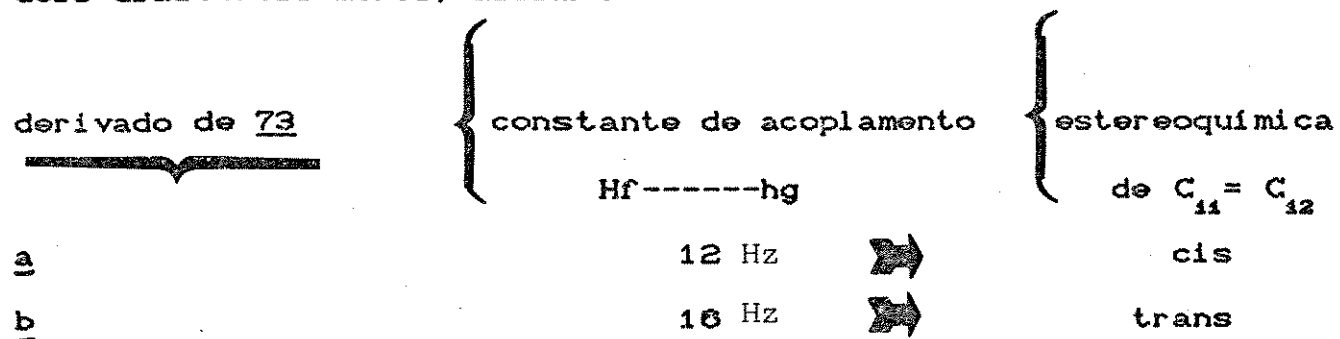
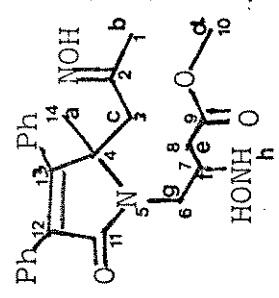
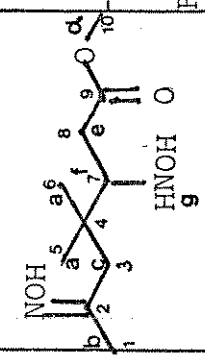


TABELA 2. DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE R.M.P., R.M.N. ^{13}C e i.v. de 76 e 77

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) deslocamento químico (δ , ppm)										
C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	N ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁
22,061	132,73	34,321	63,983		40,352	68,206	40,352	170,74	52,12	167,33
q	s	t	s		ou 41,659	d	ou 41,659	s	q	s
C aromático										
C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	~128 ppm							
142,18	157,50	19,494								
s	s	q								
R.M.P. (CDCl_3) 1,40 (3H,s,Ha) 1,65(1H,m,desaparece em D_2O) 2,15(3H,s,Hb)										
2,30-2,95(4H,m,2Hc+2He) 3,10-3,35(2H,m,Hg+Hf) 3,72(3H,s,Hd)										
4,40-4,80(1H,m, ,desaparece em D_2O) 4,57(1H,d,J=16,Hg) 6,9-7,5(10H,ar)										
i.v. (KBr) 3440, 1740,1685 cm^{-1}										
R.M.N. ^{13}C (CCl_4) deslocamento químico (δ , ppm)										
C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	
28,721	137,57	31,725	35,63	23,582	23,582	76,680	46,883	170,37	51,234	
q	s	t	s	q	q	d	t	s	q	
R.M.P. (CCl_4) 1,00(3H,s,Ha) 1,22 (3H,s,Ha) 1,90 (3H,s,1,Hb)										
2,10-2,50(2Hc+1He) 3,10(1H,dd,J=16 e J=6,He) 3,70(3H,s,Hd)										
3,90(1H,m,Hf) ^{He}										
i.v.(filme) 3400,1740,1615 cm^{-1} * multiplete										



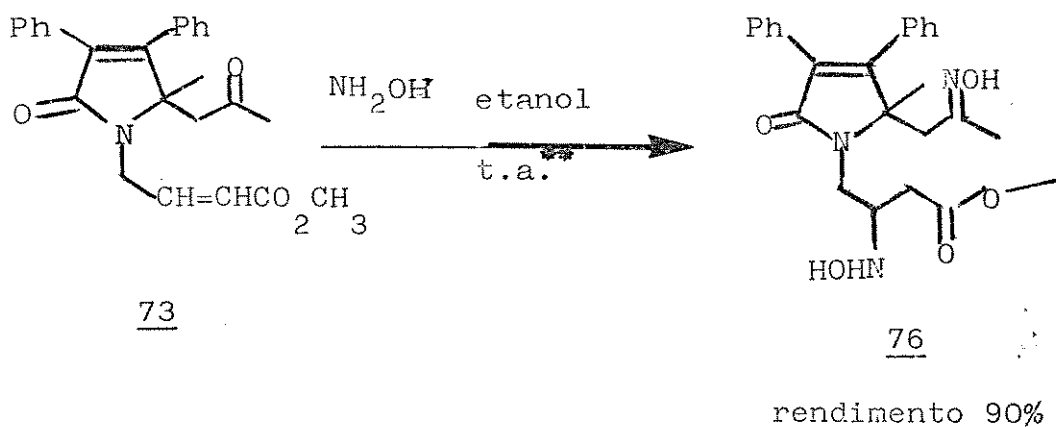
76



77

A reação de 73 (a ou b) com hidroxilamina levou à obtenção de um sólido cujo espectro de R.M.P. revelou-se bastante complexo, indicando a ausência de sinais referentes a prótons olefínicos, a presença de grupo metoxi de éster, de uma metila sobre carbono sp^3 quaternário (singlete) e de uma metila sobre carbono sp^2 terciário (singlete).

Devido à complexidade do espectro de R.M.P resolvemos obter o espectro de R.M.N. de ^{13}C para podermos determinar a estrutura do composto em questão. Com as informações obtidas dos espectros de ^{13}C totalmente desacoplado e parcialmente acoplado (Tabela 20, no verso da p. 84) foi possível concluir-se que a reação de 73 com hidroxilamina levou à formação de 76 (reação de Michael), o qual foi obtido como um único diastereoisômero :



** temperatura ambiente

É importante mencionar que os espectros de R.M.N. de C-13, mantém uma relação unívoca ^{com} a estrutura 76.

* ver observação no verso da p. 85

observação: reação feita com proporção dos reagentes 1 : 2
(73 e hidroxilamina, respectivamente).

No caso da reação feita na proporção de 1 : 1,
ocorre diminuição no rendimento da reação(43%).

O espectro de R.M.P., apesar de complexo (uma análise mais detalhada do mesmo, está além dos objetivos do presente trabalho), demonstrou claramente, que a dupla ligação C=C--conjugada ao grupo éster, não permaneceu intacta.

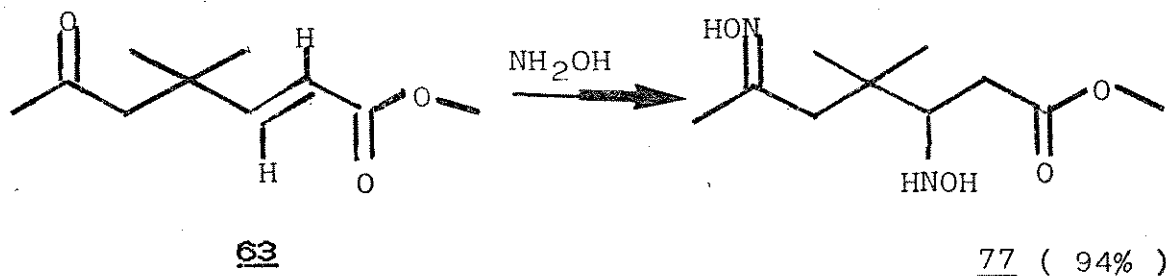
O espectro de i.v. do composto 76, apresentou os seguintes bandas principais:

número de onda (cm ⁻¹)	atribuição
1695	C=NOH + C=O (amida)
1740	C=O (éster)
3340	NO--H

Em função dos resultados envolvendo a reação de 73 com hidroxilamina, decidimos reavaliar a estrutura 72, como sendo a correspondente à do espectro N° 11.

Obtivemos espectros de carbono C-13 do produto da reação de 63 com hidroxilamina (Tabela 20. verso da p. 84).

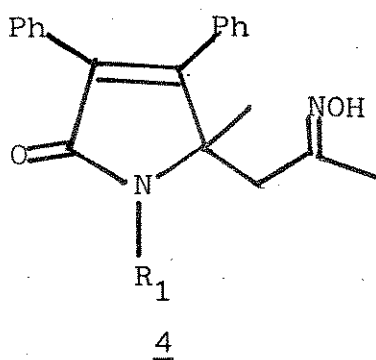
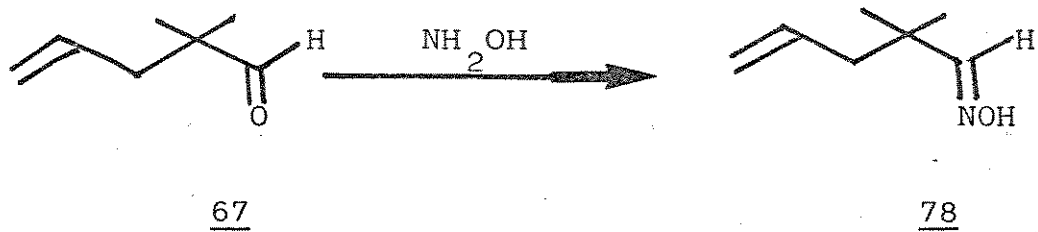
Os dados obtidos a partir destes espectros indicaram que também neste caso a hidroxilamina participou de uma reação de Michael, levando à formação de 77*:



* rendimento

* ver observação no verso da p. 88

ESQUEMA 20



observação: reação feita com proporção dos reagentes 1:2
(63 e hidroxilamina, respectivamente).

No caso da reação feita na proporção de 1:1,
ocorre diminuição no rendimento da reação (40%).

É importante mencionar que os espectros de R.M.N. de C-13, mantêm uma relação unívoca^{com} a estrutura 77.

O espectro de R.M.P. de 77 (N^o 11 , verso da p. 79) indicou aparentemente a presença de três metilas, ao invés de quatro, em decorrência da perda de resolução do sinal da metila α -grupo oxima, a qual deve estar relacionada a fenômenos na estrutura do composto, já que constatamos não estar relacionada às condições técnicas de obtenção da amostra (o espectro sempre tem a mesma aparência).

Os resultados da reação de 63 com hidroxilamina, indicam que no caso das cetonas 3 a presença das fenilas na dupla ligação C=C diminuiu a reatividade da mesma, possibilitando a reação da hidroxilamina na carbonila da cetona, para formar as oximas 4. (ver figura 21, no verso da p. 78).

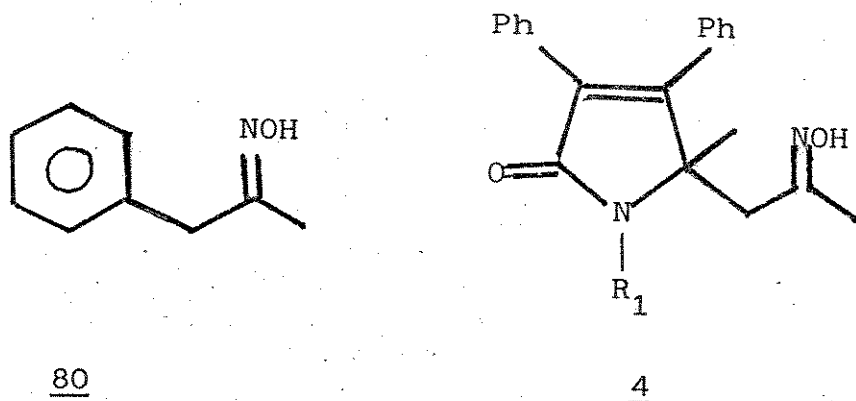
Já que não foi possível a obtenção da oxima 64 , resolvemos investigar o comportamento de duas oximas que possuíssem uma dupla ligação C=C, com disposição espacial apropriada, para numa reação com níquel Raney gerado in situ, levar a formação de um sistema cíclico.

A oxima 78 (ver esquema 20 , no verso da p. 86), foi preparada pela reação de 67 com hidroxilamina, mas a reação da mesma com níquel Raney gerado in situ levou a uma mistura complexa de produtos.

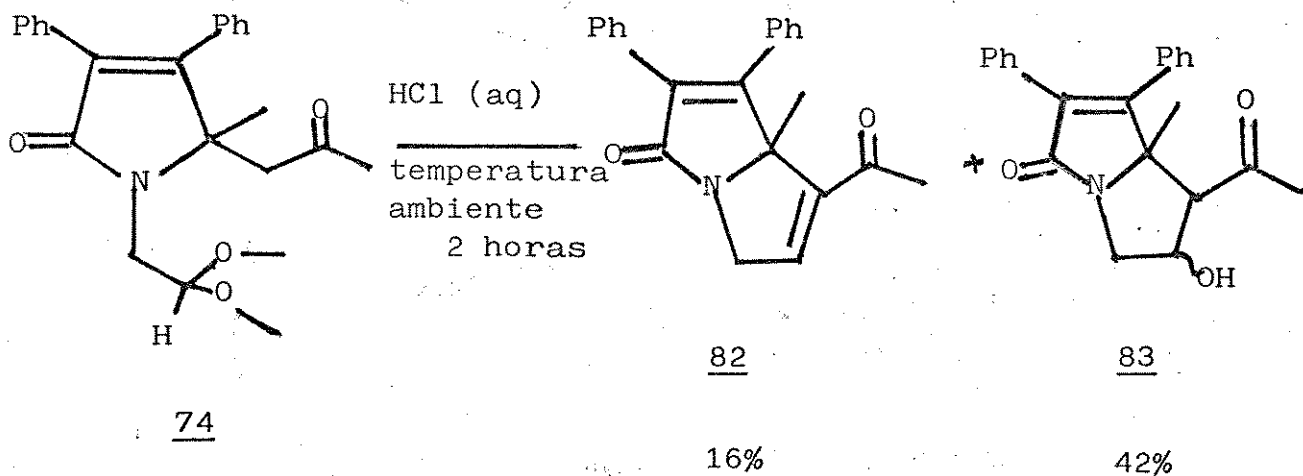
Sintetizamos também a oxima 80 (ver esquema 21 , no verso da p. 87), a qual foi submetida à redução com níquel

ESQUEMA 21

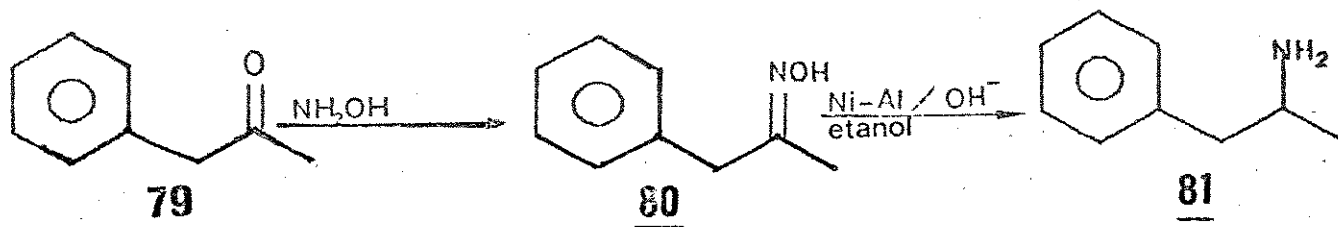
Características estruturais da oxima 80, que nos levaram a utilizá-la como sistema potencialmente passível de levar a um processo de ciclização intramolecular, na reação com NRGs.



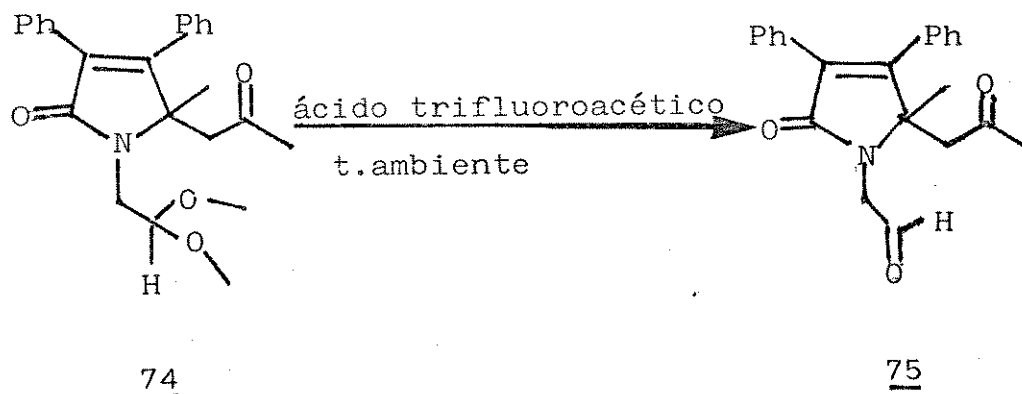
ESQUEMA 22



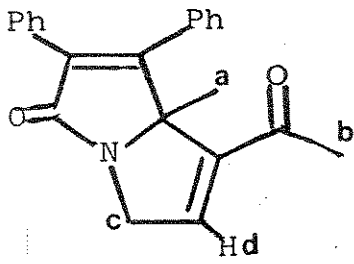
Raney gerado in situ, mas o produto final foi a amina correspondente, resultante do processo de redução do grupo oxima a amina.



Com a utilização de ácido trifluoroacético na desproteção do acetal 74 obtivemos, como visto anteriormente, o aldeído 75 em excelente rendimento :



A desproteção de 74 em meio de ácido clorídrico concentrado, por outro lado, não levou ao isolamento do aldeído ^{55b}75 (esquema 22 , verso da p. 87). Após duas horas de reação ,



sinal

atribuição

A

Ha

B

Hb

C

Hc

D

Hd

E

aromáticos

à temperatura ambiente, observamos que a solução incolor inicial de 74 e ácido clorídrico, gradualmente adquiriu uma coloração parda.

Esta solução foi neutralizada e extraída com cloreto de metileno. Removeu-se o solvente e ao bruto da reação adicionou-se benzeno. Como resultado obtivemos um sólido incolor em contato com uma solução alaranjada, sendo as duas fases separadas.

O solvente do sobrenadante foi removido resultando num resíduo oleoso que foi cromatografado em coluna de florisil. Desta maneira foi possível isolar-se um sólido amarelado (com ponto de fusão constante), cujo espectro de R.M.P., apresentou os seguintes sinais:

A- um singlete com integração 3 em 1,70 ppm condizente com uma metila sobre carbono sp^3 quaternário

B- um singlete com integração 3 em 2,15 ppm referente a uma metila sobre carbono sp^2 secundário

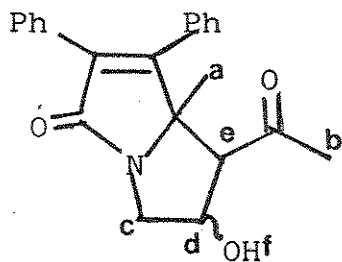
C- um quarteto AB desdobrado com integração 2 ($J=18$ e $J=2$) em 4,3 ppm, correspondendo a um grupo metilênico sobre heteroátomo.

D- um singlete mal resolvido com integração 1 em 6,60 ppm, referente a um próton olefínico.

E- um multiplete com integração 10 na região de aromáticos.

Foi possível com estes dados sugerir-se a estrutura 82, no verso da p. 87, como sendo a do composto em questão, o qual foi obtido em 16% de rendimento.

ESQUEMA 23



83

sinal

atribuição

1,70 (3H,s)	_____	Ha de um diastereoisômero
2,00 (3H,s)	_____	Ha do outro diastereoisômero
2,55(3H,s)	_____	Hb de um diastereoisômero
2,60 (3H,s)	_____	Hb do outro diastereoisômero
3,9-6,0	_____	região complexa, que contém sinais de Hc, Hd, He e Hf dos dois diastereoisômeros; <u>di</u> versos multipletes, pois, Hc são diastereotópicos e com Hd formam um sistema ABX
7,0-7,6	_____	prótons aromáticos

O espectro de i.v. do composto 82, apresentou as seguintes bandas principais:

número de onda (cm^{-1})	atribuição
1680	C=O (amida)
1700	C=O (cetona conjugada)

O espectro de massa do composto 82, apresentou os seguintes sinais principais:

e.m.	relação m/e
	329 (M^+ , 100%)
	271 (50%)
	178 (84%)

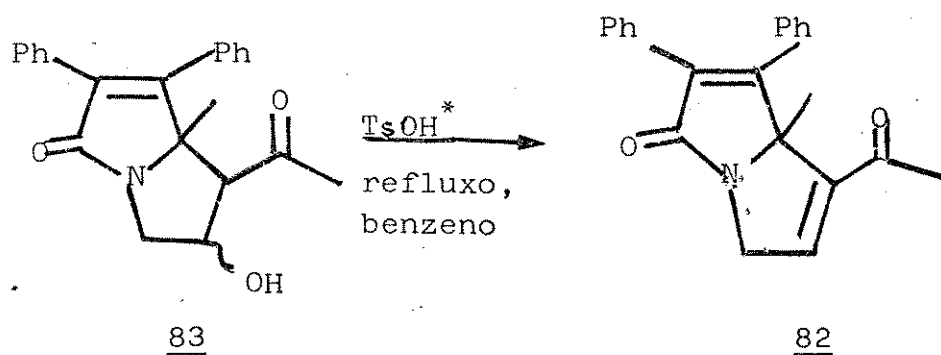
O sólido branco obtido juntamente com o composto 82 apresentou um espectro de R.M.P. que indicou a presença dos dois diastereoisômeros de 83, os quais foram formados a partir de uma reação de condensação intramolecular de 74, sem subsequente desidratação.

O espectro de R.M.P., obtido em ácido trifluoroacético, constituiu-se dos sinais, apresentados no esquema 23, no verso da p. 89.

O espectro de i.v. do composto 83, apresentou os seguintes bandas principais:

número de onda (cm^{-1})	atribuição
3400 (largo)	OH
1710	C=O (não conjugada)
1670	C=O (amida)

O aldol 83 foi transformado no derivado desidratado 82, através de refluxo com benzeno em aparelho Dean-Stark, na presença de ácido paratoluenossulfônico como catalisador, num rendimento de 67 %:



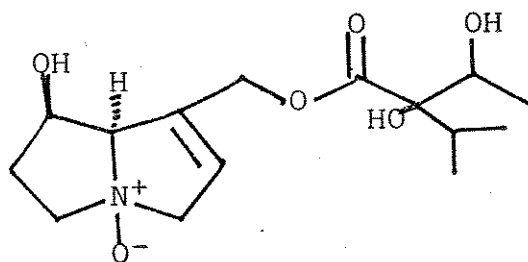
* TsOH= ácido p-toluenossulfônico.

Os compostos 82 e 83 possuem o núcleo básico tipo pirrolizidínico, o qual é encontrado em diversos alcalóides.

Os alcalóides pirrolizidínicos constituem uma classe excepcionalmente grande de materiais de ocorrência natural, caracterizados por terem potente atividade biológica, o que têm atraído a atenção de químicos sintéticos com frequência cada vez maior⁵⁶

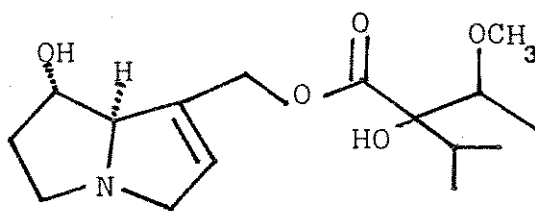
Uma característica particularmente intrigante destes compostos está relacionada às mudanças de atividade biológica que acompanham mudanças estruturais relativamente pequenas, como ilustrado pelos dois seguintes compostos:⁵⁷

84



atividade anticarcinogênica

85

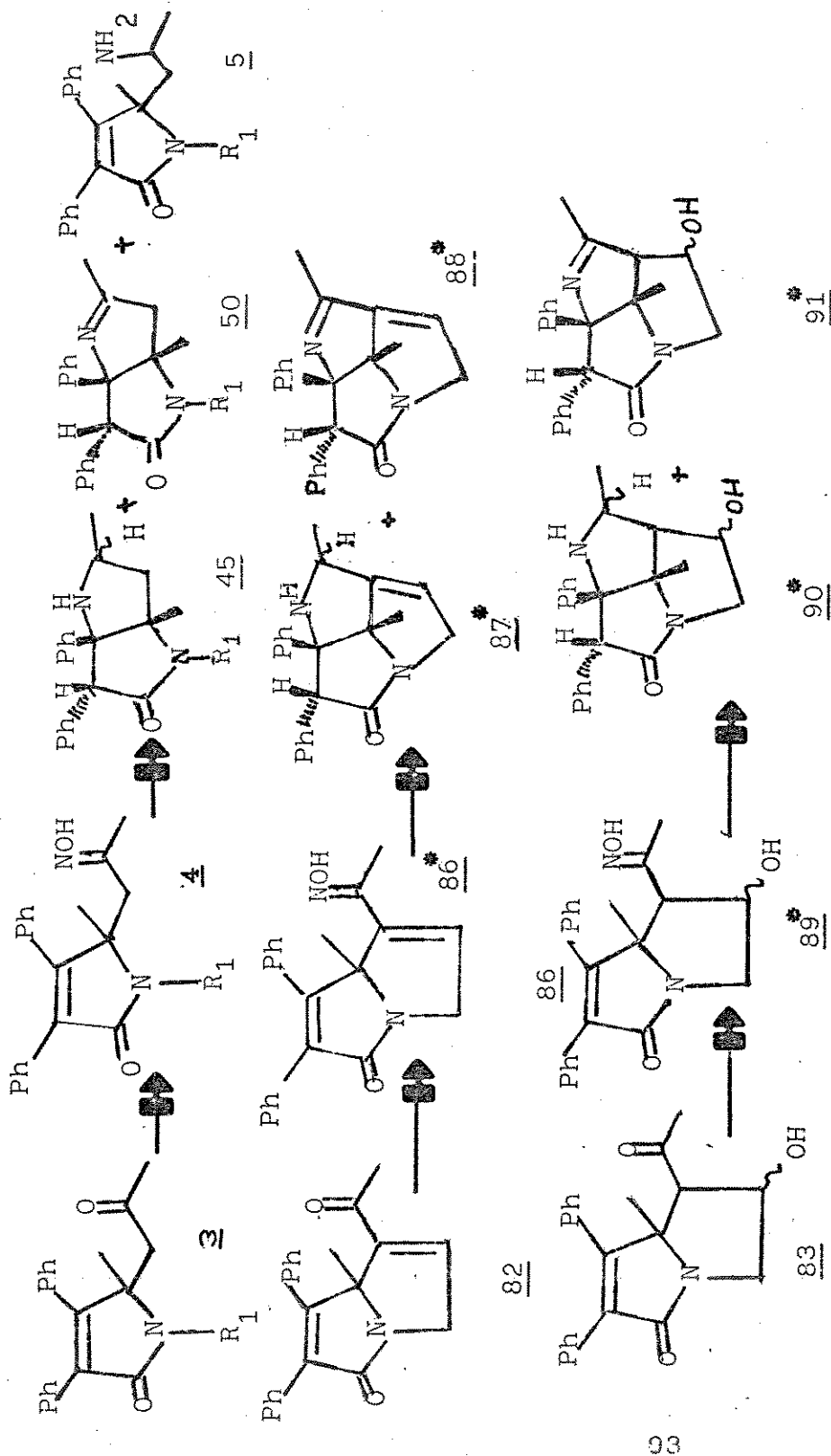


atividade carcinogênica

Os compostos 82 e 83 apresentam analogia estrutural com 4, no sentido de possuírem o grupo cetona e anel de lactama, o

que nos incentivou a tentar/preparar as oximas correspondentes, para submetê-las às condições redutoras de níquel Raney -gerado in situ e avaliarmos a possibilidade de obtermos anéis tricíclicos condensados.

ESQUEMA 24



* não foram sintetizados

A reação de 82 com hidroxilamina , seguindo um procedimento utilizado na preparação da oxima do óxido de mesitila⁵⁸ , levou a uma mistura complexa de produtos.

No caso de 83, a reação com hidroxilamina em etanol à temperatura ambiente levou a recuperação dos reagentes de partida, ao passo que em condições de refluxo obtivemos uma mistura complexa de produtos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

1°) iniciamos nosso projeto tentando obter a amina 5, para que pudéssemos preparar o sal de diazônio correspondente, o qual seria objeto de estudo de reatividade química. O desenvolvimento do trabalho, desviou-se deste objetivo, pois caminhou numa direção que levou a resultados bastante interessantes e que por isso mesmo foram explorados mais profundamente.

2°) a redução da oxima 4 com NRGs, leva à amina 5, em rendimentos não muito bons, e apenas para alguns derivados (dependendo do substituinte R_1). Por outro lado, a redução das oximas 4, em níquel Raney-não gerado in situ, leva exclusivamente à formação da amina 5. Assim, há a possibilidade de em outro projeto dar-se sequência à idéia inicial de se diazotar a amina 5, para estudar-se a reatividade do sal de diazônio correspondente.

3°) o presente trabalho contribuiu para demonstrar que a presença de base, diminui a atividade do catalisador níquel Raney, na redução de oximas.

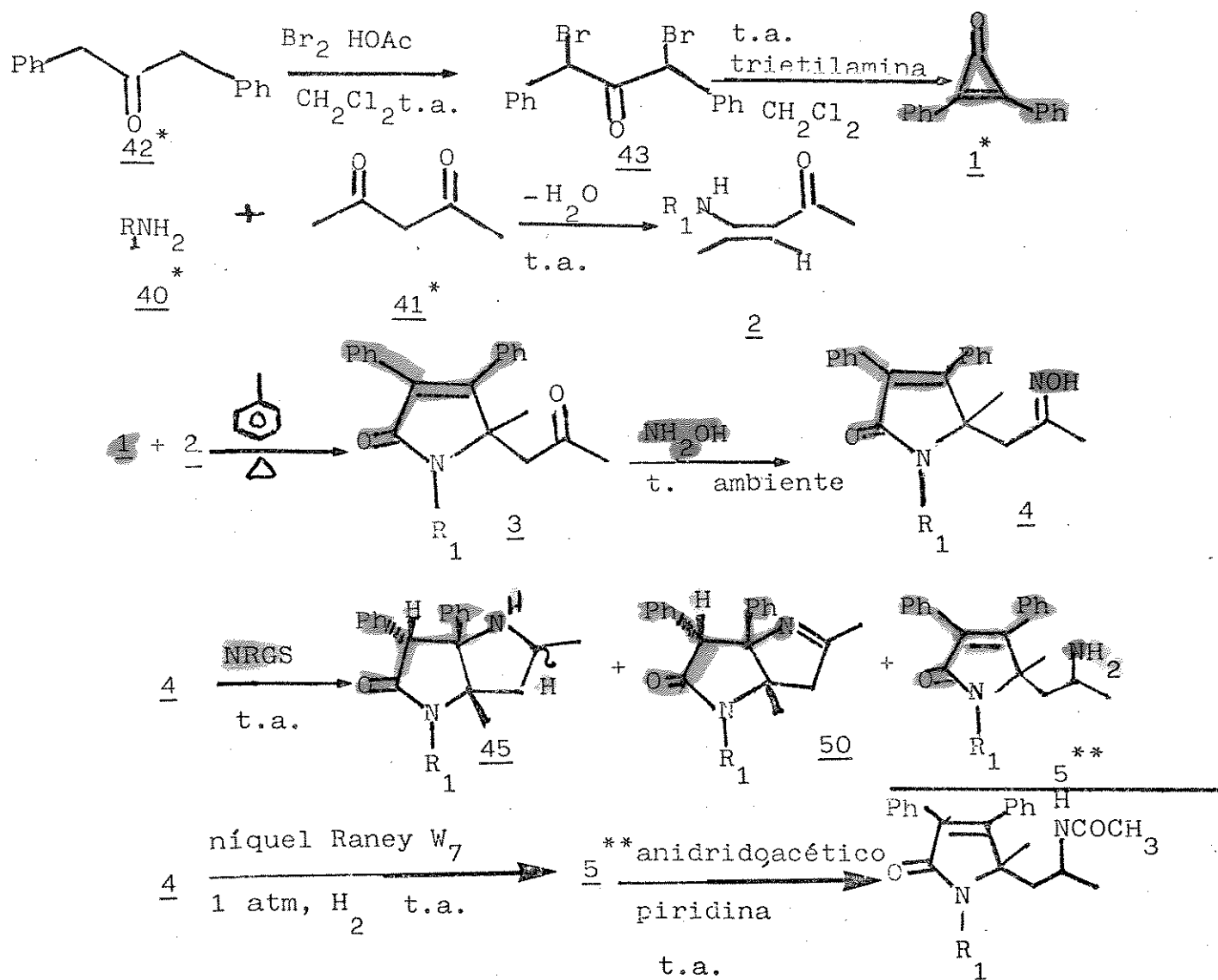
4°) no presente trabalho são apresentados compostos com núcleo básico inédito : 45, 50

5°) neste trabalho pudemos mostrar que é possível, cruzando-se informações espectrais, com proporção relativa dos epímeros do amino-biciclo 45, obtidos na H.C. dos imino-biciclos 50 correspondentes, e a partir de informações acumuladas na literatura (" hidrogenações catalíticas são sensíveis a impedimentos estéricos") determinarmos a configuração relativa dos compostos em questão

6°) o presente trabalho demonstra que se pode através de reações

simples, ocorrendo em condições bastante suaves, partir-se de compostos simples e vendidos comercialmente, chegar-se a moléculas de certa complexidade, como esquematizado a seguir :

ESQUEMA 25



* comercial

** não isolada

obs: t.a.=temperatura ambiente

Δ = refluxo

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Informações Gerais

Para as separações cromatográficas realizadas em coluna utilizou-se gel de sílica 0,05-0,20 mm (Carlo Erba RS) ou Florisil 100-200 Mesh Sigma, nas quantidades especificadas.

Os solventes utilizados nas separações cromatográficas e nas recristalizações foram produtos analiticamente puros previamente destilados.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhagem Metler FP5 (placa de aquecimento acoplada a microscópio) ou Unimelt (banho de silicone e tubos capilares para amostra) e não sofreram correções.

Os espectros de absorção na região infravermelha foram obtidos em pastilha de KBr (Carlo Erba RS) contendo 1% de amostra e registrados em instrumentos Perkin Elmer 399 B, sendo utilizada como referência a absorção a 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

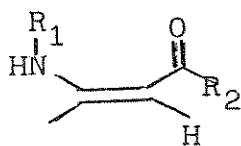
Os espectros de ressonância magnética protônica R.M.P. foram obtidos em instrumento Varian modelo T-60 ou Bruker AW-80, utilizando-se tetrametilsilano como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN- ^{13}C) foram obtidos, utilizando-se um espectrômetro Varian XL-100 acoplado a um computador Varian com transformada de Fourier.

620/L

Os espectros de massa foram obtidos em aparelho Varian
MAT 311 A

4.2 PREPARAÇÃO das ENAMINONAS* 2



2

4.2.1. 4-(tercbutilamino)-3-penten-2-ona 2a

5,00 ml (0,048 moles) de acetilacetona foram colocados em uma ampola a 0°C e 10 ml de tercbutilamina(Eastman) foram adicionados lentamente. A ampola foi fechada e aquecida a 80 °C por 4 dias. Houve formação de um líquido escuro. O excesso de tercbutilamina foi destilado à vácuo, sendo obtidos 3,75 g (0,023 moles, 40% de rendimento) de um óleo incolor.

p.e. 95-98 °C / 4 mmHg (lit⁵⁰ 127 °C / 7 mmHg)

R.M.P. (δ , CCl₄)

1,40 (9H, s) 1,85 (3H, s) 2,00 (3H, s) 4,75 (1H, s)
11,6 (1H, l)

4.2.2. 4-(isopropilamino)-3-penten-2-ona 2b

A 5,00 ml (0,048 moles) de acetilacetona , resfriada a 0°C, foram adicionados 4,09 ml de isopropilamina (Fisher),

* No início das reações há a formação de sal, devido ao caráter ácido e básico da acetilacetona e aminas utilizadas

lentamente e com agitação. A reação foi deixada à temperatura ambiente por 15 horas. Adicionou-se 35 ml de benzeno, secou-se com sulfato de magnésio anidro. A remoção do solvente, à pressão reduzida, forneceu quantitativamente a enaminona desejada na forma de um óleo incolor.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,80 (3H, s) 1,20 (6H, d, J=18) 1,90 (3H, s)

3,45-3,88 (1H, m) 4,70 (1H, l) 11,0-11,2 (1H, l)

4.2.3. 4-(benzilamino)-3-penten-2-ona 2c

Seguiu-se um procedimento análogo ao 4.2.2., utilizando-se 5,00 ml de acetilacetona (0,048 moles) e 5,24 ml de benzilamina (Eastman). Obteve-se quantitativamente a enaminona desejada na forma de um óleo incolor.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,80 (3H, s) 1,95 (3H, s) 4,30 (2H, d, J=7)

4,95 (1H, s) 7,20 (5H, s) 11,5 (1H, l)

4.2.4. 4-(etilamina)-3-penten-2-ona 2d

Seguiu-se um procedimento análogo ao 4.2.2., utilizando-se 5,00 ml de acetilacetona (0,048 moles) e 3,88 ml de etilamina (70% em água- Aldrich). Obteve-se 5,49 g (0,043

moles, 90% de rendimento) de um óleo amarelado.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,19 (3H, t, J=5) 1,79(3H, s) 1,85(3H, s) 3,22(2H, m)

4,78(1H, s) 10,6(1H, m, l)

4.2.5. 4-(metilamino)-3-penten-2-ona 2e

Seguiu-se um procedimento análogo ao anterior, utilizando-se 5,00 ml de acetilacetona (0,048 moles) e 4,19 ml de metilamina 40% em água - Fisher). Obteve-se 4,74 g (0,042 moles, 87% de rendimento de um óleo amarelado.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,90 (6H, s) 2,95 (3H, d, J=7) 4,85 (1H, s)

10,9 (1H, l)

4.2.6. 4-amino-3-penten-2-ona 2f

A 5,00 ml (0,048 moles) de acetilacetona, resfriada a 0°C, foram adicionados 8,0 ml de NH_4OH 28% (Merck), lentamente e com agitação.

A reação foi deixada à temperatura ambiente por 15 horas. Extraiu-se com CH_2Cl_2 (5x20 ml) e secou-se sobre MgSO_4 anidro. A remoção do solvente, à pressão reduzida, forneceu 4,2 g (0,042

moles, 88% de rendimento) de um óleo incolor.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,84 (3H, s) 1,87 (3H, s) 4,90 (1H, s) 6,50 (1H, l)
10,1 (1H, l)

4.2.7. *1-fenil (3-amino)-2-buten-1-ona* 2g

Uma solução de 1,00 g (6,17 mmoles) de *1-benzoilacetona* em 15 ml de *hidróxido de amônio* 28% foi mantida sob refluxo por 3 horas. Extraiu-se com *cloreto de metileno* (5x15ml) e secou-se com MgSO_4 . A evaporação do solvente à pressão reduzida forneceu 0,66 g (4,07 mmoles, 65% de rendimento) de cristais amarelados com ponto de fusão 142-143 °C (lit ⁶⁰ 143 °C).

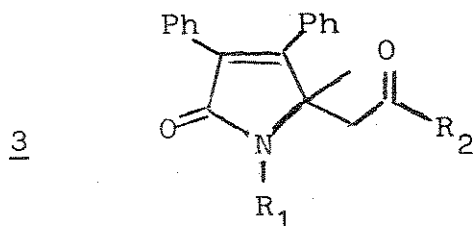
4.2.8. *4-(2,2dimetoxietilamino)-3-penten-2-ona* 2h

Seguiu-se um procedimento análogo ao 4.2.2., utilizando-se 5,00 ml de *acetilacetona* (0,048 moles) e 5,1 g (0,048 mmoles) da amina correspondente ⁶¹, obtendo-se quantitativamente um óleo incolor.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,80 (6H, s) 3,25 (2H, m) 3,35 (6H, s) 4,30 (1H, t)
4,80 (1H, s) 11,2 (1H, l)

4.3. Preparação das 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas



A 2 mmoles de enaminona 2 dissolvidos em 10,0 ml de tolueno foram adicionados 2 mmoles de difenilciclopropenona^{1a}. A reação foi mantida sob refluxo por 6 dias. O solvente foi removido à pressão reduzida.

4.3.1. (R_1 = *terc*butil, R_2 = metil)- derivado 3a

triturou-se o resíduo com éter etílico, obtendo-se 0,47 g (1,30 mmoles, 65% de rendimento) de um sólido amarelado insolúvel, apresentando P.F. 99-103 °C (lit ^{2b} P.F. 96-102 °C e 62 % de rendimento)

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,60 (12H, s) 2,00 (3H, s) 2,83 (2H, qAB, J=16)

6,9-7,4 (10H, m)

i.v. 1725, 1660 cm^{-1}

4.3.2. (R_1 = *isopropil*, R_2 = metil)- derivado 3b

triturou-se o resíduo com éter etílico, obtendo-se 0,81 g (1,46

mmoles, 73% de rendimento) de um sólido incolor insolúvel, apresentando P.F. 115-117 °C.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,45 (3H, s) 2,03 (3H, s) 2,73 (2H, qAB, J=18)

3,40-3,73 (1H, m) 1,47 e 1,58 (3H, d, J=6 + 3H, d, J=6)

7,0-7,5 (10H, m)

i.v. 1710, 1670 cm^{-1}

4.3.3. ($R_1 = \text{benzil}$, $R_2 = \text{metil}$)- derivado 3c

triturou-se o resíduo com éter etílico, obtendo-se 0,54 g (1,36 mmoles, 68% de rendimento) de um sólido incolor insolúvel, apresentando P. F. 158-160 °C.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,40 (3H, s) 1,50 (3H, s) 2,62 (2H, qAB, J=17)

4,73 (2H, qAB, J = 16) 7,0-7,6 (15H, m)

i.v. 1710, 1660 cm^{-1}

4.3.4. ($R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$)- derivado 3d

triturou-se o resíduo com éter etílico, obtendo-se 0,47 g (1,40 mmoles, 70% de rendimento) de um sólido insolúvel, apresentando

P.F. 103-104 °C.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,38 (3H, s) 1,20 (3H, t, J=8) 1,90 (3H, s)

2,68 (2H, qAB, J=16) 3,0-3,7 (2H, m) 7,0-7,2 (10H, m)

i.v. 1710, 1670 cm^{-1}

4.3.5. ($R_1 = \text{metil}$, $R_2 = \text{metil}$)- derivado 3e

trituroou-se o residuo com éter etílico, obtendo-se 0,40 g (1,25 mmoles, 63% de rendimento) de um sólido amarelado insolúvel, apresentando P.F. 84-87 °C

(lit^{2a} P.F. 85-87 °C e 66% de rendimento)

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,45 (3H, s) 2,10 (3H, s) 2,85 (2H, qAB, J=16)

3,05 (3H, s) 7,2-7,6 (10H, m)

i.v. 1720, 1680 cm^{-1}

4.3.6. ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{metil}$)-derivado 3f

trituroou-se o residuo com éter etílico, obtendo-se 0,42 g (1,38 mmoles, 68% de rendimento) de um sólido incolor insolúvel,

apresentando P.F. 170-173 °C (lit ^{2a} P.F. 171-172 °C e 71% de rendimento).

R.M.P. (δ , CDCl₃)

1,55 (3H, s) 2,00 (1H, s, NH) 2,15 (3H, s)

2,80 (2H, qAB, J=17) 7,2-7,6 (10H, m)

i.v. 3320,1725, 1700 cm⁻¹

4.3.7 (R₁ = H, R₂ = fenil) - derivado 3g

trituroou-se o residuo com éter etílico, obtendo-se 0,43 g (1,16 mmoles, 58% de rendimento) de um sólido branco insolúvel, apresentando P.F. 178-179 °C (lit ^{2b} 178-179 °C e 52% de rendimento)

R.M.P. (δ , CDCl₃)

1,65 (3H, s) 3,30 (2H, qAB, J=18)

7,0-7,6 (15H, m + 1H)

i.v. 3435,1690, 1680 cm⁻¹

4.3.8. (R₁ = 2,2 dimetoxietil, R₂ = metil)-derivado 74

o residuo foi triturado com hexano a quente; os extratos foram deixados resfriar à temperatura ambiente, obtendo-se 0,56 g (1,42

mmoles, 71% de rendimento) de um sólido amarelado insolúvel com P.F. 98-100 °C .

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,33 (3H, s) 1,90 (3H, s) 2,65 (2H, qAB, J=18)

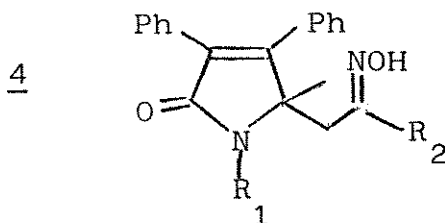
3,05-3,57 (2H,m) 3,28 e 3,40 (3H, s + 3H, s)

4,60 (1H, dd, J=6 e J=2)

7,0-7,4 (10H, m, aromáticos)

i.v. 1720, 1670 cm^{-1}

4.4 Preparação dos derivados oximas das 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-onas 3



Procedimento geral

A 0,50 g de 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona dissolvidos em 20,0 ml de etanol (Merck) foram adicionados 0,50 g de cloridrato de hidroxilamina (Eastman) e 0,50 ml de piridina (Fisher). A reação foi mantida sob refluxo por 3 horas * . A solução foi

* para a cetona 3g o tempo foi de 15 horas

concentrada e adicionou-se 25 ml de água destilada. Extraiu-se com CH_2Cl_2 (5x 30 ml). As frações orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada (4x 20 ml), secas com sulfato de magnésio e o solvente evaporado à pressão reduzida.

4.4.1. ($R_1 = \text{tercbutil}$, $R_2 = \text{metil}$)- derivado 4a

Foram obtidos 0,48 g (1,26 mmoles, 92% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno - hexano forneceu um sólido amarelado com P.F. 186-189^o C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,60 (3H, s + 9H, s) 1,83 (3H, s) 2,83 (2H, s)

7,0-7,4 (10H, m)

i.v. 3340, 1660, 1370 cm^{-1}

4.4.2. ($R_1 = \text{isopropil}$, $R_2 = \text{Metil}$)- derivado 4b

Foram obtidos 0,49 g (1,35 mmoles, 93% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno- hexano forneceu um sólido amarelado com P.F. 174-176^o C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,45 (3H, s) 1,80 (3H, s) 2,65 (2H, s)

1,48 e 1,56 (3H, d J=7 + 3H, d, J=7)

3,4-3,9 (1H, m) 7,0-7,5 (10H, m)

i. v. 3340,1660,1430 cm^{-1}

4.4.3. ($R_1 = \text{benzil}$, $R_2 = \text{metil}$)- derivado 4c

Foram obtidos 0,47 g (1,14 mmoles, 90% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno hexano forneceu um sólido amarelado com P.F. 178-183 ° C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R. M. P. (δ , CDCl_3)

1,19 (3H, s) 1,66 (3H, s) 2,63 (2H, s)

4,70 (2H, qAB, J=17)

7,0-7,6 (15H, m)

i. v. 3360,1680,1420 cm^{-1}

e. m. 410 (M. ⁺, 29 %) , 338 (100%), 248 (8%)

4.4.4. ($R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$)- derivado 4d

Foram obtidos 0,47 g (1,35 mmoles, 90% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno- hexano forneceu um sólido amarelado com P.F. 175-180 ° C (dec.) e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,25 (3H, t, J=6) 1,40 (3H, s) 1,75 (3H, s)

2,65 (2H, s) 3,2 - 3,9 (2H, m) 7,0-7,4 (10 H)

i.v. 3270,1670,1420 cm^{-1}

4.4.5. ($R_1 = \text{metil}$, $R_2 = \text{metil}$)-derivado 4e

Foram obtidos 0,45 g (1,34 mmoles, 88% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano forneceu um sólido amarelado com P.F. 178-187 ° C (dec.) e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,40 (3H, s) 1,75 (3H, s) 2,73 (2H, s) 3,05 (3H, s)

7,0-7,4 (10H, m)

i.v. 3220,1660,1430 cm^{-1}

e.m. 334 (M. ⁺, 13%), 262 (100%), 178 (8%)

4.4.6. ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{metil}$)-derivado 4f

Foram obtidos 0,43 g (1,35 mmoles, 83% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano forneceu um sólido branco com P.F. 165-170 ° C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,50 (3H, s,) 1,90 (3H, s) 2,60 (2H, s)

7,0-7,4 (10H, m) 7,6 (1H, s, l)

i.v. 3280, 1660, 1370 cm^{-1}

e.m. 320 CM^+ , 20%, 248 (100%), 178 (13%)

4.4.7 ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{fenil}$) - derivado 4g

Foram obtidos 0,42 g (1,10 mmoles, 81% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno -hexano forneceu um sólido amarelado com P.F. 188-196 ° C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,55 (3H, s) 3,35 (2H, qAB, J=15) 6,7-7,6 (15H, m, + 1H)

i.v. 3300, 1680, 1440 cm^{-1}

e.m. m/e 382 CM^+ , 17%, 248 (100%), 178 (10%)

4.5. Redução das Oximas 4 com Raney níquel gerado in situ*

Procedimento Geral

A uma solução de 0,50 g de 4 em 10 ml de etanol e 10 ml de solução aquosa de NaOH 2N foram adicionados 0,75 g de liga Ni-Al (Carlo Erba). A reação foi mantida sob agitação mecânica, à temperatura ambiente, por 15 horas. Filtrou-se a mistura. O metal foi lavado com cloreto de metileno (150 ml) e o extrato orgânico foi reservado. O filtrado foi concentrado e extraído (5x 40 ml) com cloreto de metileno. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas (2x20 ml) com água destilada e secas sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em coluna de gel de sílica (massa de sílica: 20 g, altura da coluna : 40 cm de diâmetro interno: 2,0 cm)

4.5.1. 4a

resíduo : 0,443 g

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano

Eluição com solução 20% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,077 g (0,21 mmoles) de um sólido branco que recristalizado

* por se tratar de reação heterogênea os rendimento tiveram uma variação em torno de 10 % ; os rendimentos indicados representam a média.

em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 155,4-157,0 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização (16% de rendimento), correspondendo a 45'a

R.M.P. (δ , CDCl₃)

1,08 (3H, s) 1,18 (3H, d, J=6)

1,35 (1H, d, J=12) 2,43 (1H, dd, J=12 e J=5)

1,63 (9H, s) 3,2-3,7 (1H, m)

4,60 (1H, s) 6,9-7,3 (8H, m) 7,6-7,8 (2H, m)

i.v. 3400, 1675, 1450 cm⁻¹

e.m. m/e 362 (M⁺, 100%), 173(53%), 158(23%)

Eluição com solução 50% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,043 g (0,12 mmoles, 9% de rendimento de um sólido com i.v. idêntico ao da cetona correspondente à oxima de partida (3a).

Eluição com solução 70% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,201 g (0,56 mmoles) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 141-145°C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização (42% de rendimento) , correspondendo a 50a

R.M.P. (δ , CDCl₃)

1,10 (3H, s) 1,58 (9H, s) 2,00 (3H, s)

2,80 (2H, qAB, J=18) 4,43 (1H, s) 7,1 (5H, s, aromáticos)

7,3 (5H, s, aromáticos)

i.v. 1675, 1650, 1360 cm^{-1}

e.m. m/e 360 (M^+ , 57%), 166(95%), 110(100%)

4.5.2. 4b

resíduo : 0,455 g

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano

Eluição com solução 30% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,173 g (0,50 mmoles) de um sólido branco que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 140,6-142 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização (36% de rendimento), correspondendo a 45'b

R.M.P. (δ , CCl_4)

0,85 (3H, s) 1,08 (3H, d, J=6)

1,28 (parte de um dublete) 1,87 (1H, dd, J=12 e J=5)

1,45 e 1,50 (3H, d, J=6 + 3H, d, J=6) 3,0-3,6 (2H, m)

4,45 (1H, s) 6,9-7,5 (8H, m) 7,7-7,9 (2H, m)

i.v. 3400, 1680, 1500 cm^{-1}

Eluição com solução 70% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,224 g (0,65 mmoles) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 145,0-147 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à

recristalização (47% de rendimento) ,correspondendo a 50b

R.M.P. (δ , CDCl_3)

0,95 (3H, s) 1,40 e 1,43 (3H, d, J=7 + 3H, d, J=7)

2,05 (3H. s) 2,45 (2H, qAB, J=18) 3,1-3,5 (1H, m)

4,35 (1H. s) 7,1 (5H, s) 7,3 (5H, s)

i.v. 1680, 1640, 1430 cm^{-1}

4.5.3. 4c

resíduo : 0,435 g

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano

Eluição com solução 35% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,198 g (0,50 mmoles) de um sólido branco que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 161-162 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização (41% de rendimento), correspondendo a 45'c

R.M.P. (δ , CDCl_3)

0,78 (3H, s) 0,95 (3H, d, J=6)

1,20 (1H,d,J=12) 1,95 (1H,dd,J=12 e J=6)

1,55 (1H, s, D_2O desaparece,NH) 2,9-3,4 (1H, m)

4,58 (2H, s) 4,78 (1H, s) 6,9-7,5 (13H, m)

7,7-7,9 (2H, m)

i.v. 3340, 1680, 1490, 1430 cm^{-1}

e.m. m/e 396(M.⁺, 39%), 173 (100%), 158 (22%), 91 (10,7%)

Eluição com solução 70% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,230 g (0,58 mmoles) de um sólido que recristalizado em cloro de metileno-hexano apresentou P.F. 221,0-225°C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização (49% de rendimento), correspondendo a 50c

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,00 (3H, s) 1,78 (3H, s) 2,28 (2H, qAB, J=18)

4,50 (2H, qAB, J=18) 4,70 (1H, s)

7,15 (5H, s) 7,30 (5H, s) 7,35 (5H, s)

i.v. 1685, 1645, 1495, 1405 cm^{-1}

e.m. m/e 394(M.⁺, 28,%) , 220 (17%), 200 (100%)

178 (17,5%), 91 (70%)

4.5.4. 4d

resíduo : 0,457

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano e 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 100% de metanol em éter etílico. Eluição com solução 30% de éter etílico em hexano levou à obtenção de um sólido amarelado

, cujo R. M. P. indicou a presença dos epímeros 45'd e 45''d na proporção de 6,3:1 (0,130 g, 0,39 mmoles, 27% de rendimento) Após sucessivas recristalizações em cloreto de metileno-hexano foi possível isolar-se 45'd (P.F. 122,5-123,5 °C)

R. M. P. 45'd (δ , CCl_4)

0,85 (3H, s) 1,08 (3H, d, J=7)

1,93 (1H, dd, J=14 e J=4)

1,25 (3H, t, J=6) 3,1-3,6 (1H, m) 3,0-3,5 (2H, m)

4,53 (1H, s) 6,8-7,5 (8H, m) 7,7-7,9 (2H, m)

i. v. 3390, 1680, 1450 cm^{-1}

Eluição com solução 90% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,124g (0,37 mmoles) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 182-184 °C e i. v. idêntico ao do material anterior à recristalização (26% de rendimento), correspondendo a 50d

R. M. P. (δ , CDCl_3)

0,95 (3H, s) 1,2 (3H, t, J=6)

2,00 (3H, s) 2,50 (2H, qAB, J=18) 3,1-3,5 (2H, m)

4,40 (1H, s) 7,0-7,2 (5H, m, arom.) 7,3 (5H, s, arom.)

i. v. (KBr) 1685, 1640, 1500, 1395 cm^{-1}

As frações eluídas com metanol 5%, 10% e 15% em éter etílico apresentaram R.M.P. indicando tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros da amina monocíclica 5d. Adicionou-se a este resíduo 0,5 ml de anidrido acético e 0,5 ml de piridina e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas. A seguir adicionou-se 30 ml de água destilada e extraiu-se (4x 10 ml) com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos foram lavados (3x 10 ml) com água destilada e secos sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente à pressão reduzida resultou em 0,153 g (0,40 mmoles , 28,5% de rendimento) de um óleo incolor, correspondendo a mistura de diastereoisômeros (1 : 1) de 51d.

R.M.P. (δ , CDCl_3) sinais referentes a dois diastereoisômeros
1,15 + 1,20 (3H,d,J=8 + 3H,d,J=8) 1,2-2,2 (2H,m + 2H,m) sinais
parcialmente encobertos 1,35 e 1,40 (3H,s + 3H, s)
1,25 e 1,35 (3H,t,J=6 + 3H,t,J=6) 1,75 e 1,83 (3H,s + 3H,s)
3,0-4,0 (3H,m + 3H, m) 5,3 e 5,9 (1H, NH + 1H, NH) 6,9-7,4
(10H,m + 10 H,m, arom)
i.v. (filme) 3320, 1670 (larga), 1550 cm^{-1}

4.5.5. 4e

resíduo : 0,450 g

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano e 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 100% de metanol em éter etílico.

Eluição com solução 40% de éter etílico em hexano levou à obtenção de um sólido amarelado , cujo R.M.P. indicou a presença dos

epímeros 45'e e 45''e na proporção de 5:1 (0,134 g, 28% de rendimento)

Após sucessivas recristalizações em cloreto de metileno-hexano foi possível isolar-se 45'e (P. F. 150,0-151,0 °C)

R.M.P. (δ , CDCl₃)

0,90 (3H, s) 1,10 (3H, d, J=6) 1,30 (1H, d, J=12)

2,00 (1H, dd, J=12 e J=6)

2,00 (3H, s) 3,1-3,8 (1H, m)

4,70 (1H, s) 6,9-7,8 (8H, m)

7,6-7,8 (2H, m)

i. v. 3390, 1680, 1450 cm⁻¹

e. m. m/e 320 (M. ⁺, 86%), 173 (100%), 158 (44%)

Eluição com solução 90% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,123 g (0,39 mmoles) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou P.F. 195,0-197,4 °C e i. v. idêntico ao do material anterior à recristalização (26 % de rendimento), correspondente a 50e.

R.M.P. (δ , CDCl₃)

0,98 (3H, s) 2,08 (3H, s) 2,58 (2H, qAB, J=18)

2,85 (3H, s) 4,60 (1H, s) 7,1-7,2 (5H, s, l)

7,3 (5H, s)

i. v. 1675, 1640, 1395 cm⁻¹

e. m. m/e 318 (M. ⁺, 18,5%), 124 (100%), 220 (18,5%)

As frações eluídas com metanol 5%, 10% e 15% em éter etílico apresentaram R.M.P. indicando tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros da amina monocíclica 5e. Adicionou-se a este resíduo 0,5 ml de anidrido acético e 0,5 ml de piridina e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas. A seguir adicionou-se 30 ml de água destilada e extraiu-se (4x 10 ml) com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos foram lavados (3x 10 ml) com água destilada e secos sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente à pressão reduzida resultou em 0,151 g (28% de rendimento) de uma mistura de diastereoisômeros (1 : 1) de 5ie. Este material foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano e 1, 2, 3, 4, 5 10, 15, 20 e 30% de metanol em éter etílico. Numa das frações eluídas com solução 5% de metanol em éter etílico foi possível isolar-se um óleo incolor (5 mg) correspondendo essencialmente a um dos diastereoisômeros da amina acetilada 5ie

R.M.P. (δ , CDCl₃)

1,05 (3H, d, J=6) 1,2-2,3 (2H, m) 1,35 (3H, s)

1,80 (3H, s) 2,95 (3H, s) 3,7-4,1 (1H, m)

4,9-5,4 (1H, l, NH) 7,1-7,4 (10H, m)

Numa das frações eluídas com solução 35% de metanol em éter etílico foi possível isolar-se (6 mg) do outro epímero de 5ie.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

1,05 (3H, d, J=8, Hb) 1,40 (3H, s) 1,2-2,3 (2H, m)

1,88 (3H, s) 3,08 (3H, s) 3,7-4,1 (1H, m)

5,3-5,6 (1H, l, NH) 7,0-7,4 (10H, m)

As demais frações eluídas com metanol 5 a 15% em éter etílico, corresponderam a misturas dos dois epímeros de 51e, obtidos como um material sólido apresentando ponto de fusão 154-163 °C e o seguinte i.v.

i.v. (KBr) 3340, 1680 (larga), 1540, 1400 cm^{-1}

4.5.6. 4f

resíduo : 0,460 g

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano e 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 100% de metanol em éter etílico.

Eluição com solução 60% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,062 g (0,20 mmoles) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano, apresentou P.F. 191,0-192,5 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização (13% de rendimento), correspondendo a 45f.

R.M.P. (δ , CDCl_3)

0,95 (3H, s) 1,13 (3H, d, J=8)

1,40 (1H, d, J=12) 1,85 (1H, dd, J=12 e J=4)
3,3-3,8 (1H, m) 4,80 (1H, s) 7,0-7,5 (8H, m)
7,7-7,9 (2H, m) 7,0-8,0 (1H, NH, desaparece em D₂O)
i. v. (KBr) 3300, 1700, 1380 cm⁻¹
e. m. m/e 306 (M⁺, 39%), 173 (100%), 158% (11%)

Eluição com solução 90% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,019 g (0,06 mmoles, 4% de rendimento) de um óleo amarelado, correspondendo a 50f

R. M. P. (δ , CDCl₃)
1,00 (3H, s) 2,15 (3H, s) 2,60 (2H, qAB, J=18)
4,60 (1H, s) 7,0-7,3 (1H, NH, desaparece em D₂O)
7,15 (5H, s) 7,30 (5H, s)
i. v. (filme) 3400-3200, 1680, 1645, 1500, cm⁻¹

As frações eluídas com metanol 5%, 10% e 15% em éter etílico apresentaram R. M. P. sugerindo tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros da amina monocíclica 5f. Adicionou-se a este resíduo 0,5 ml de anidrido acético e 0,5 ml de piridina e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 24 horas. A seguir adicionou-se 30 ml de água destilada e extraiu-se (4x 10 ml) com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos foram lavados (3x 10 ml) com água destilada e secos sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente à pressão reduzida resultou em 0,20 g (37% de rendimento) de um óleo incolor, correspondendo a mistura de

diastereoisômeros (1 : 1) de 51f.

R.M.P. (δ , CDCl_3) sinais referentes a dois diastereoisômeros
1,05 (3H, d, J=8 + 3H, d, J=8) 1,2-2,3 (2H, m + 2H, m),
parcialmente encoberto 1,30 e 1,35 (3H, s + 3H, s)
1,80 e 1,83 (3H, s + 3H, s) 3,9-4,3 (1H, m + 1H, m) 5,3-5,8
(1H, m, NH + 1H, m, NH) 7,0-7,5 (11H, m + 11H, m)
i.v. (filme) 3200-3400 (larga), 1670 (larga), 1550 cm^{-1}
e.m. m/e 348 (M.⁺ 25%) 249 (50%) 248 (100%)

4.6. Redução de 4g com níquel Raney gerado in situ, sob atmosfera de hidrogênio

A uma solução de 0,50 g (1,31 mmoles) de 4g em 10 ml de etanol e 10 ml de solução aquosa de NaOH 2N foram adicionados 0,75 g de liga Ni-Al (Caro Erba) e o sistema foi mantido a uma pressão de hidrogênio de 1 atm, sob agitação magnética, por 24 horas. O metal foi lavado com cloreto de metileno (150 ml) e o extrato orgânico foi reservado.

O filtrado foi concentrado e extraído (5x 40 ml) com cloreto de metileno. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas (2x20 ml) com água destilada e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro.

O solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em coluna de gel de sílica (massa de sílica: 20 g, altura da coluna : 40 cm de diâmetro interno: 2,0 cm)
resíduo : 0,446 g

A coluna foi eluída com solução 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100% de éter etílico em hexano

Eluição com solução 60% de éter etílico em hexano resultou na obtenção de 0,112 g (0,30 mmoles, 23% de rendimento) de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano apresentou p.f. 211-213 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização, correspondendo ao composto 45'g

R.M.P. (CDCl₃) 1,05 (3H, s) 1,5-2,3 (2H, m + 1H. NH)
4,4-4,7 (1H, m) 4,82 (1H, s) 6,9-7,5 (13H, m) 7,6-8,0
(2H, m) 6,9-8,0 (1H, NH)
i.v. (KBr) 3300, 3200 (larga), 1690, 1500 cm⁻¹

As frações eluídas com solução 90% de éter etílico em hexano corresponderam a uma mistura (1,12:1) de 45'g e 50g (0,151 g)

total de 45'g 0,192 g 40% de rendimento

total de 50g 0,071 g 14,8% de rendimento

4.7.a Redução de 4a com níquel Raney gerado in situ, sob atmosfera de hidrogênio

A uma solução de 0,50 g (1,3mmoles) de 4a em 10 ml de etanol e 10 ml de solução aquosa de NaOH 2N foram adicionados 0,75 g de liga Ni-Al (Caro Erba) e o sistema foi mantido a uma pressão de hidrogênio de 1 atm, sob agitação magnética, por 24 horas. O metal foi lavado com cloreto de metileno (150 ml) e o extrato orgânico foi reservado. O filtrado foi concentrado e extraído (5x 40 ml) com cloreto de metileno.

As fases orgânicas foram reunidas e lavadas (2x20 ml) com água destilada e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida, resultando em 0,438 g de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-hexano resultou em 0,293 g (0,81 mmoles, 61% de rendimento) de um sólido com espectro de R.M.P. correspondente à 45'a.

4.7.b Redução de 4b com níquel Raney gerado in situ, sob atmosfera de hidrogênio

A uma solução de 0,50 g (1,38mmoles) de 4b em 10 ml de etanol e 10 ml de solução aquosa de NaOH 2N foram adicionados 0,75 g de liga Ni-Al (Caro Erba) e o sistema foi mantido a uma pressão de hidrogênio de 1 atm, sob agitação magnética, por 24 horas. O metal foi lavado com cloreto de metileno (150 ml) e o extrato orgânico foi reservado. O filtrado foi concentrado e

extraído (5x 40 ml) com cloreto de metileno. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas (2x20 ml) com água destilada e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida, resultando em 0,420 g de um sólido cujo R.M.P. se mostrou idêntico ao do bruto da reação de 4b com NRGS na ausência de atmosfera de hidrogênio.

4.8. Hidrogenação Catalítica

Procedimento Geral

A uma solução, sob agitação, de 100 mg de 50, foi adicionado uma ponta de espátula de PtO_2 . O sistema foi purgado diversas vezes com hidrogênio. A hidrogenação realizou-se à temperatura ambiente, com pressão de H_2 de uma atmosfera, durante um período de 30 horas. Em seguida, filtrou-se sobre celite, removendo-se o solvente à pressão reduzida.

4.8.1. 50a

Obteve-se quantitativamente um sólido branco que dissolvido em éter de petróleo a quente resultou, após resfriamento, em cristais com P.F. 132,2-132,8 °C e R.M.P. idêntico ao do material anterior

À recristalização, correspondendo a 45''a.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,10 (3H, s) 1,05 (3H, d, J=6)

1,2 (1H, desaparece em D_2O , NH) 1,60 (9H, s)

1,95 (2H, m) 3,25-3,60 (1H, m) 4,12 (1H, s)

6,9-7,5 (1OH, m, aromáticos)

i.v. (KBr) 3400, 1680, 1460 cm^{-1}

4.8.2. 50b

Obteve-se quantitativamente um sólido branco que dissolvido em éter de petróleo a quente resultou, após resfriamento, em cristais com P.F. 126,6-127-3 °C e R.M.P. idêntico ao do material anterior à recristalização, correspondendo a 45''b.

R.M.P. (δ , CCl_4)

1,00 (3H, s) 1,13 (3H, d, J=6) 1,75 (2H, m)

1,45 e 1,60 (3H, d, J=6 + 3H, d, J=6)

3,0-3,8 (1H, m + 1H, m) 4,20 (1H, s)

6,9-7,6 (1OH, m)

i.v. (KBr) 3400, 1675, 1510 cm^{-1}

4.8.3. 50d

Obteve-se quantitativamente um sólido branco cujo espectro de R.M.P. indicou a presença dos epímeros 45'd e 45''d na proporção de 1 : 10. Após dissolução em éter de petróleo a quente e posterior resfriamento foi possível obter-se cristais com P.F. 134,2-138 °C, correspondendo ao epímero 45''d.

R.M.P. (δ , CCl_4)

0,95 (3H, s) 1,05 (3H, d, J=6) 1,25 (3H, t, J=7)

1,70 (2H, m) 3,0-3,8 (1H, m + 2H, m)

4,30 (1H, s) 6,9-7,5 (10H, m)

i.v. (KBr) 3400, 1670, 1440 cm^{-1}

4.8.4. 50e

Obteve-se quantitativamente um sólido branco cujo espectro de R.M.P. indicou a presença dos epímeros 45'e e 45''e na proporção de 2 : 1, respectivamente. Foi possível, após sucessivas recristalizações em cloroeto de metileno-hexano aumentarmos a proporção relativa do epímero 45''e na mistura para 4 : 1 em relação a 45'e (R.M.P. da água-mãe)

p.f. 213,1-218,7 °C

R.M.P. (δ , CDCl_3)

0,93 (3H, s) 1,10 (3H, d, J=6) 1,6 (1H, 1,NH)

1,85 (2H, m) 2,90 (3H, s) 3,45-3,95 (1H, m)

4,55 (1H, s) 6,9-7,5 (10H, m)

i.v. (KBr) 3390, 1685, 1440 cm^{-1}

4.9.1. Redução de 50a com borohidreto de sódio

A 0,50 mg de 50a em etanol foi adicionado borohidreto de sódio (58 mg, 1,53 mmoles). A solução resultante foi agitada por 20 horas, à temperatura ambiente. A seguir o solvente foi removido à pressão reduzida, adicionando-se 30 ml de cloreto de metileno. Lavou-se com solução de cloreto de amônio 10% (2 x 15 ml). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio e o solvente removido à pressão reduzida, resultando em 0,48 g (1,32 mmoles, 96 % de rendimento de 45a (45'a : 45''a 1 : 1,8), como observado pelo espectro de R.M.P. (ver item 4.5.1.)

4.9.2. Redução de 50e com borohidreto de sódio

Seguiu-se um procedimento análogo para a redução de 50a com borohidreto de sódio. A partir de 0,5 g de 50e obteve-se 0,47 g (1,47 mmoles, 93% de rendimento) de 45'e, como indicado pelo espectro de R.M.P. (ver item 4.5.5.)

4.10 Preparação do níquel Raney W7²⁰

Em um frasco erlenmeyer equipado com um termômetro e um agitador de aço inoxidável, foram colocados 16,0 g de NaOH em 60 ml de água destilada. 12,5 g de liga níquel-alumínio (Carlo- Erba) foram adicionados em pequenas porções (por um período de 30 minutos), sob agitação vigorosa e mantendo-se a temperatura em 50 ± 2 °C (o que foi feito controlando-se a velocidade de adição da liga e por resfriamento externo com banho de gelo) . Quando toda a liga foi adicionada, a suspensão foi digerida a 50 °C por 50 minutos com agitação suave . Após a digestão, o catalisador foi lavado (três vezes , por decantação) com água destilada. A seguir, lavou-se da mesma maneira com etanol 95%, agitando-se a solução, antes da decantação. Em seguida, repetiu-se o processo com etanol absoluto. O catalisador foi armazenado sob etanol absoluto, sob refrigeração.

4.11 Redução da oxima 4a com níquel-Raney W7

A uma solução de 100 mg de 4a (0,27 mmoles) em etanol absoluto foi adicionada uma ponta de espátula do catalisador níquel Raney W7. O sistema foi purgado diversas vezes com hidrogênio. A hidrogenação realizou-se à temperatura ambiente, com pressão de H₂ de uma atmosfera, durante um período de 30 horas. Em seguida, filtrou-se sobre celite, removendo-se o solvente à pressão reduzida. Ao bruto da reação adicionou-se 0,15 ml de anidrido acético e 0,15 ml de piridina , a reação sendo mantida à

temperatura ambiente por 24 horas. A seguir, adicionou-se 10 ml de água destilada e extraiu-se com cloreto de metileno (5 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram lavados (3 X 10 ml) com água destilada e secos com sulfato de magnésio. O solvente foi removido à pressão reduzida, triturando-se o resíduo com éter de petróleo, resultando 0,072 g (0,18 mmoles , 87% de rendimento) de um óleo incolor , correspondendo a uma mistura de diastereoisômeros de 51a, relativos a C₇ (~ 1 :1), apresentando o seguinte espectro de R.M.P.

R.M.P. (CDCl₃) referente a dois diastereoisômeros

1,15 e 1,20 (3H, d, J=7 + 3H, d, J=7)

1,35 e 1,40 (3H,s + 3H,s) 1,4- 2,1 (2H, m + 2H, m)

parcialmente encobertos 1,65 e 1,70 (9H,s + 9H, s)

1,80 e 1,83 (3H, s + 3H, s) 3,9-4,2 (1H,m + 1H, m)

5,4-5,6 (1H, m + 1H, m) 7,0-7,4 (10H,m + 10H, m)

i. v. (filme) 3380, 1640 (larga), 1570 cm⁻¹

e. m. m/e 404 (M⁺ 4%) 248 (100%) 262 (30 %)

4.12 Redução da oxima 4e com níquel-Raney W7

A uma solução de 100 mg de 4e (0,30 mmoles) em etanol absoluto foi adicionada uma ponta de espátula do catalisador níquel Raney W7. O sistema foi purgado diversas vezes com hidrogênio. A hidrogenação realizou-se à temperatura ambiente, com pressão de H₂

de uma atmosfera, durante um período de 30 horas. Em seguida, filtrou-se sobre celite, removendo-se o solvente à pressão reduzida. Ao bruto da reação adicionou-se 0,15 ml de anidrido acético e 0,15 ml de piridina, a reação sendo mantida à temperatura ambiente por 24 horas. A seguir, adicionou-se 10 ml de água destilada e extraiu-se com cloreto de metileno (5 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram lavados (3 X 10 ml) com água destilada e secos com sulfato de magnésio. A remoção do solvente à pressão reduzida resultou em um material que foi cristalizado em cloreto de metileno-hexano, resultando em 0,078 (0,078 g (0,21 mmoles, 70% de rendimento) de um sólido levemente amarelado (P.F. 155-164 °C), apresentando R.M.P. correspondendo a uma mistura (~ 1 : 1) dos diastereoisômeros (relativos a C₇) de 51e.

4.13 Redução de 4c com níquel Raney W7 na presença de NaOH

A uma solução de 0,1 g (0,24 mmoles) de 4c em 10 ml de etanol foi adicionado uma ponta de espátula do catalisador níquel Raney W7 e 2 ml de solução aquosa de NaOH 2N. O sistema foi purgado diversas vezes com hidrogênio. A hidrogenação realizou-se à temperatura ambiente, com pressão de hidrogênio de 1 atm, durante um período de 30 horas. Em seguida filtrou-se sobre celite, removendo-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se 0,082 g de um óleo cujo R.M.P. era idêntico ao R.M.P. do bruto de reação de 4c com níquel Raney gerado in situ (item 4.5.3)

4.14 Preparação de 67⁵³

Alcool alílico (9,7 g 0,15 moles), isobutiroaldeído (16,2 g, 0,225 moles) e ácido paratoluenossulfônico (0,05 g) em 30 ml de p-cimeno foram refluxados por 48 horas em aparelho Dean-Stark para remoção de 2,7 ml de água. Destilação à pressão reduzida resultou em 15,3 g de 67 (91% de rendimento)

4.15. Preparação de 68⁵³

Cloreto cuproso (2,7g, 3,7 mmoles), dicloreto de paládio (0,08 g, 0,5 mmoles) em dimetilformamida (0,66 ml) e água (26 ml) foram agitados à temperatura ambiente por duas horas enquanto oxigênio era borbulhado através da suspensão. A esta mistura, 2,2-dimetil-4-pentenal (15g, 0,13 moles) foi adicionado e a suspensão foi agitada por 36 horas à temperatura ambiente, com oxigênio sendo borbulhado através da suspensão. Depois de diluir com água (130 ml) , a fase aquosa foi extraída com éter etílico (5 x 25 ml) e os extratos etéreos combinados foram lavados com solução aquosa de cloreto de sódio saturada (3 x 10 ml) e secas Na_2SO_4 e evaporada para dar 68 (9,5 g). A fase aquosa da extração foi acidificada (HCl 6N) e extraída, como descrito anteriormente para dar 68 (1,50 g). Rendimento total 64%

R. M. P. (CCl_4)

1,00 (6H, s) 2,0 (3H, s) 2,6 (2H, s)

9,4 (1H, s)

4.16. Preparação do carbometoximetilenotrifenilfosforano 71⁵⁴

Uma mistura contendo 15,0 g (0,11 moles) de ácido bromo-acético (Carlo Erba), 6,0 ml de metanol (Merck) e 1,3 ml de ácido sulfúrico concentrado (Merck) foi mantida sob agitação e refluxo por 6 horas . O metanol foi evaporado à pressão atmosférica. Extraíu-se com éter etílico (5 x 20 ml). Os extratos orgânicos foram neutralizados com solução de bicarbonato de sódio (3 x 20 ml) e lavados (1 x 20 ml) com solução de cloreto de sódio e secos com sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente, à pressão atmosférica, obtendo-se 14,0 g (0,09 moles , 85% de rendimento de um óleo incolor (com vapores fortemente irritantes)

R.M.P. (δ , CCl_4)

3,83 (5H, s)

A uma solução de 16 g (0,061 moles de trifenilfosfina - Aldrich) em 70 ml de benzeno adicionou-se gota a gota 9,33 g (0,061 moles) de bromo acetato de metila, controlando-se a temperatura da reação a 15°C , sob agitação magnética. O correu precipitação de um sólido incolor, que foi filtrado e lavado com benzeno, correspondendo a 9,66 g (0,023 moles , 37.7% de rendimento, P.F. $159-160^\circ\text{C}$).

Em 115,0 ml de água destilada gelada dissolveu-se 5,0 g (0,012 moles) do brometo de trifenilfosfônicarboximetila, adicionando-se gota à gota uma solução de hidróxido de sódio 10%,

na presença de fenolftaleína como indicador. Grande quantidade de um sólido incolor foi formada quando a solução se tornou levemente rosa . Filtrou-se, lavando-se o precipitado com água destilada. O sólido foi dissolvido em benzeno e seco com sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se 3,5 g (10,5 mmoles, 87 % de rendimento) de um sólido incolor, de ponto de fusão 167-171 9°C.

i. v. (KBr) 1485, 1350

4.17. Preparação de 63

A uma solução de 0,20 g (1,72 mmoles) de 68, em 15 ml de benzeno, adicionou-se 0,522 g (1,56 mmoles) de carbometoximetileno-trifenilfosforano 71 e a solução resultante foi mantida à temperatura ambiente por 48 horas. O benzeno foi removido à pressão reduzida e pelo tratamento do resíduo com éter de petróleo, foi possível separar-se por filtração, o óxido de trifenilfosfina insolúvel. A remoção do solvente, à pressão reduzida levou à obtenção de 0,270 g (1,47 mmoles , 95 % de rendimento) de um óleo amarelado, correspondendo ao composto 63.

R. M. P. (δ , CCl_4)

1,10 (6H, s) 2,00 (3H, s) 2,40 (2H, s) 3,60 (3H, s)

5,60 (1H, d , J=17) 6,9 (1H, d, J=17)

i. v. (filme) 1720, 1705, 1653 cm^{-1}

4.18. Desproteção do acetal 74 em ácido trifluoroacético

0,203 g (0,52 mmoles) do acetal 74 foram dissolvidos em 2,0 ml de ácido trifluoroacético (Merck), deixando-se a reação à temperatura ambiente por uma hora. Neutralizou-se o meio com solução de bicarbonato de sódio a 0°C. Extraiu-se com cloreto de metileno (5 x 30 ml) e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro . A remoção do solvente à pressão reduzida levou à obtenção de 0,179 g (0,52 mmoles , 100% de rendimento) de um óleo de coloração amarelada, correspondendo ao composto 75

R.P.M. (CCl₄)

1,35 (3H, s) 1,90 (3H, s) 2,63 (2H, s) 4,15 (2H, s)
6,9-7,4 (10H, m , arom.) 9,48 (1H, s)

4.19. Reação do aldeído 75 com o ilídeo 71

A uma solução de 0,400 g (1,16 mmoles) do aldeído 75 em 10 ml de benzeno foram adicionados 0,384 g (1,16 mmoles) de carbometoximetilenotrifenilfosforano 71 e a solução resultante foi deixada à temperatura ambiente por 48 horas. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, e o resíduo foi cromatografado em coluna de gel de sílica (massa de sílica : 32g ; altura da coluna : 60 cm ; e diâmetro interno : 2 cm)

Eluiu-se a coluna com soluções 50, 55, 60, 65 e 70% de éter etílico em hexano e éter etílico puro.

Eluição com solução 50% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,097 g (0,24 mmoles, 21% de rendimento) de um óleo amarelo-claro, correspondendo ao composto 73a (isômero Z).

R.M.P. (CCl_4)

1,33 (3H, s) 1,93 (3H, s) 2,68 (2H, qAB, J=18) 3,70 (3H, s)
4,63 (2H, d mal resolvido , J=6) 5,75 (1H, d J=12)
6,20-6,45 (1H, m) 7,0-7,3 (10H, m aromáticos)

i.v. (filme) 1730, 1715, 1665 cm^{-1}

Eluição com solução 50% de éter etílico em hexano levou à obtenção de 0,230 g (0,83 mmoles), 72% de rendimento de um sólido incolor apresentando ponto de fusão 79-80 °C e i.v. idêntico ao do óxido de trifenilfosfina

Eluição com solução 60% de éter etílico em hexano levou à obtenção de um óleo amarelado que triturado com éter de petróleo forneceu 0,235 g (0,58 mmoles, 51% de rendimento de um sólido incolor, com ponto de fusão 127-129 °C, correspondendo ao composto 73b (E)

R.M.P (CCl_4)

1,43 (3H, s) 1,95 (3H, s) 2,65 (2H, qAB, J=18)
3,68 (3H, s) 4,18 (2H, d, mal resolvido)

5,85 (1H, d, J=16) 6,6-7,4 (1H, m + 10H, m, aromáticos)

i.v. (KBr) 1730, 1715, 1670 cm^{-1}

4.20 Reação de 73 (Z ou E) com hidroxilamina

A 0,200 g (0,50 mmoles) de 73 (Z ou E) , dissolvidos em 20,0 ml de etanol (Merck), foram adicionados 0,200 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,200 ml de piridina (Fisher). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 48 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida e adicionou-se 60 ml de cloreto de metileno. Lavou-se (4 x 15 ml) com água destilada e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se 0,200 g (0,45 mmoles, 90% de rendimento de um sólido que recristalizado em cloreto de metileno-éter isopropílico, forneceu um sólido incolor apresentando P.F. 185-186 °C e i.v. idêntico ao do material anterior à recristalização, correspondendo ao composto 76.

R.M.P. (CDCl_3)

1,40 (3H, s) 1,65 (1H, m, desaparece com D_2O)

2,15 (3H, s) 2,30-2,95 (4H, m) 3,72 (3H, s)

3,10-3,85 (2H, m) 4,40-4,80 (1H, m)

6,9-7,5 (10H, m) 4,57 (1H, d , J=16 Hz)

i.v. (KBr) 3440 (larga), 1740, 1688

4.21. Reação de 63 com hidroxilamina

A uma solução de 0,200 g (1,09 mmoles) de 63 e 20,0 ml de

etanol (Merck), foram adicionados 0,20 g de cloridrato de hidroxilamina (Eastman) e 0,20 ml de piridina (Fisher) . A reação foi deixada à temperatura ambiente por 60 horas. O solvente foi removido à pressão reduzida e adicionou-se 60 ml de cloreto de metileno. Lavou-se (4 x 15 ml) com água destilada e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se 0,197 g (0,85 mmoles, 94 % de rendimento) de um óleo incolor correspondendo ao composto 77.

R.M.P (δ , CCl_4)

1,00 (3H, s) 1,22 (3H, s) 1,90 (3H, s, 1,)

2,1-2,5 (2H, m + 1H, m) 3,10 (1H, dd, J=16 e J=6)

3,70 (3H, s) 3,90 (1H, m)

i.v. (filme) 3400 (larga), 1740, 1615 cm^{-1}

e.m. m/e 199 (43%) 124 (91%) 108 (100%)

4.22. Reação do acetal 74 com ácido clorídrico concentrado

A 0,50 g (1,27 mmoles) do acetal 74 foram adicionados 2,9 ml de ácido clorídrico concentrado (Merck). A solução resultante foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente por duas horas. A suspensão parda resultante foi resfriada a 0 °C e neutralizada pela adição de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5x 30 ml) e os extratos

orgânicos reunidos foram lavados com água destilada e secos com sulfato de magnésio. A remoção do solvente, à pressão reduzida, resultou na obtenção de 0,377 g de um óleo alaranjado. A adição de benzeno a este material forneceu uma suspensão de um sólido incolor em contato com uma solução alaranjada. As fases foram separadas por decantação. Obtiveram-se 0,185 g (0,53 mmoles, 42% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 239-242 °C., correspondendo a 83.

R.M.P. (CF_9COOH)

1,70 (3H,s, de um diastereoisômero) 2,00 (3H,s, de outro diastereoisômero) 2,55 (3H,s, de um diastereoisômero)

2,60 (3H,s, de outro diastereoisômero) 3,9-6,0 (4H,m + 4H, m, referentes a dois diastereoisômeros)

7,0-7,6 (10H, m + 10H, m)

i.v. (Kbr) 3400, 1710, 1670 cm^{-1}

A remoção do solvente da fase remanescente, à pressão reduzida, resultou num resíduo que foi cromatografado em coluna de Florisil (massa de Florisil: 13g ; altura da coluna : 25 cm ; diâmetro interno : 1,5 cm), eluindo-se com soluções 1, 2, 5, 10, 20, 50 e 80% de éter etílico em benzeno e éter etílico puro. Eluição com solução 10 a 20% de éter etílico em benzeno levou à obtenção de 0,067g (0,20 mmoles , 16% de rendimento de um sólido amarelado,

apresentando ponto de fusão 82-83 °C., correspondendo a 82

R.M.P. (δ , CCl₄)

1,70 (3H, s) 2,15 (3H, s)

4,30 (2H, qAB desdobrado, J=18 e J=2)

6,60 (1H, s mal resolvido) 6,9-7,5 (10H, m arom.)

i.v. (KBr) 1700, 1680, 1440 cm⁻¹

e.m. m/e 329 (M⁺, 100%) 271 (50%) 178 (84%)

4.23. Reação de desidratação do aldol 83

Uma mistura de 0,200 g (0,55 mmoles) do aldol 83 e 0,170 g de ácido paratoluenossulfônico (Aldrich) em 130 ml de benzeno foi refluxada por 23 horas em aparelho Dean- Stark. Neste período a solução passou de incolor a amarelo escuro. Permitiu-se que a solução resfriasse até a temperatura ambiente e em seguida lavou-se com solução de bicarbonato de sódio (3x 30 ml) e água destilada (1x 20 ml) , as fases orgânicas reunidas sendo secas em sulfato de magnésio. A remoção do solvente, à pressão reduzida, levou à obtenção de 0,161 g de um óleo amarelado, o qual foi extraído com hexano à quente. A solução de hexano foi concentrada e sob resfriamento a 0 °C, obtiveram-se 0,133 g (0,39 mmoles, 67% de rendimento de um sólido amarelado insolúvel, apresentando i.v. idêntico ao do composto 82 P.F. (82-83 °C)

4.24. Preparação da oxima 80

A 0,60 g (4,48 mmoles) de 79 em 30 ml de etanol (Merck) foram adicionados 0,60 g de cloridrato de hidroxilamina (Eastman) e 0,60 ml de piridina (Fisher). A reação foi mantida sob refluxo por 3 horas. A solução foi concentrada e adicionou-se 30 ml de água destilada. Extraiu-se com cloro de metileno (5 x 30 ml) . As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada (4 x 20 ml), secas com sulfato de magnésio e o solvente evaporado à pressão reduzida , resultando em 0,58 g (3,89 mmoles, 87% de rendimento) de um óleo correspondendo ao composto 80.

R. M. P (CCl₄)

1,40 (3H, s + 3H, isômero E e Z) 3,2 (2H, s) 3,4 (2H, s)
6,9 (5H, s + 5H, s, isômeros E e Z)

4.25. Redução da oxima 80 com níquel Raney gerado in situ

A uma solução de 0,12 g de 80 em 3 ml de etanol e 3 ml de solução aquosa de NaOH 2N foram adicionados 0,17 g de liga níquel-alumínio (Carlo-Erba). A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 15 horas. Filtrou-se a mistura . O metal foi lavado com cloro de metileno (30 ml) e o extrato orgânico foi reservado. O filtrado foi concentrado e extraído (3 X 30 ml) com cloro de metileno. As fases orgânicas foram reunidas e

lavadas (2 x15 ml) com água destilada e secas sobre sulfato de magnésio . A remoção do solvente à pressão reduzida resultou na obtenção de 84 mg (0,62 mmoles, 78% de rendimento) de 81

R.M.P (CCl_4)

1,00 (3H, d , J=7) 2,4-2,7 (2H,m) 2,5-3,2 (1H, m)

7,20 (5H, s)

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Breslow, R.; Eicher, T.; Krebs, A.; Peterson, R. A. e Posner, J.; *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1320 (1965).
b) Kascheres, A. e Rodrigues J. A. ; *J. Org. Chem.* 40 (10), 1440 (1975).
c) Eicher, T. e Hansen A.; *Tetrahedron Lett.* 13, 1169 (1967).
d) Toda, F.; Mitote, T. e Akagi K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 228 (1969).
e) Hassner, A. e Kascheres A.; *J. Org. Chem.*, 37 (14), 2328 (1972).
f) Rodrigues, J. L. R.; " Tese de Mestrado ", Instituto de Química, Unicamp, 1977.
g) Braga, A. C. H.; " Tese de Doutorado ", Instituto de Química, Unicamp, 1987.
2. a) Kascheres, C.; Kascheres, A.; Pilli, P. S. H.; *J. Org. Chem.* 45 (26), 5340 (1980).
b) Silva, C. C.; "Tese de Mestrado", Instituto de Química, Unicamp, 1985.
3. Allinger, N. L.; Cava, M. P.; Jongh, D. C.; Johnson, C. R.; Lebel, N. A. e Stevens, C. L.; " Química Orgânica ", 2ª edição, Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1976, p.341.

4. Lycan, W. H.; Puntambeker, S. V. e Marvel, C. S.; " Org. Syn. Coll. " , Vol II, John Wiley and Sons, Inc., N.Y., 1943, p. 318 .
5. Terent'ev , A.P. e Gusar, N. I.; *Zh Obshchei Khim*, 35, 125 (1965) / Chem Abst. 1965, 62, 13068d
6. Jochims, J. C.; *Monatsh. Chem.*, 94, 677 (1963).
7. Smith, D. R.; Maienthal, M. e Tipton, J.; *J. Org. Chem.* 17, 294 (1952).
8. Harfenist, M. e Magnien, E.; *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6080 (1958)
9. Lautenschlaeger, F. e Wright, G. F. ; *Canadian J. Chem.* 41, 863 (1963).
10. Rerick, M. N.; Trottier C. H.; Daignault, R. A. e DeFoe, J. D.; *Tetrahedron Lett.*, 629 (1963)
11. Yoon, N. M. e Brown, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.* 90, 2927 (1968).
12. Kitahonoki, K.; Kotera, K.; Matsukawa, Y.; Miyasaki, S.; Okada, T.; Takahashi, H. e Takano, Y.; *Tetrahedron Lett.* 16, 1059 (1965).

13. Kotera, K.; Okada, T. e Miyasaki, S.; *Tetrahedron Lett.* 9, 841 (1967).
14. Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E. e Hibino, S.; *Synthesis*, 695 (1980).
15. Ipaktschi, J.; *Chem. Ber.* 117 (2), 856 (1984).
16. Gribble, G. W.; Leiby, R. W. e Sheehan, M.N.; *Synthesis* 12, 856 (1977).
17. Leeds, J. P. e Kirst, H. A.; *Synth. Commun.* 18 (8), 777 (1988).
18. Borch, R. F.; Berstein, M. D. e Durst, H. G. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 93 2897 (1971).
19. Feuer, H.; Braunstein, D. M.; *J. Org. Chem.* 34 (6), 1817 (1969).
20. Hudlicky, M. ; "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood Limited, W. Sussex, 1984, p. 4
21. Breitner, E.; Roginski, E. e Rylander, P. N.; *J. Chem. Soc.* 2918 (1959).

22. Fryer, R. I.; Earley, J. V.; Evans, E.; Schneider J.; Sternbach, L. H.; *J. Org. Chem.* 35, 2455 (1970).
23. Walker, G. N. e Alkalay, D.; *J. Org. Chem.*, 32, 2213 (1967)
24. Fuentes, O. e Paulder, W. W.; *J. Org. Chem.* 40 (9), 1210 (1975)
25. Shepard , E. R.; Noth, J. F.; Porter, H. D. e Simmans, C. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4611 (1952)
26. Jones Jr., R.; Price, C. C. e Sen, A. K.; *J. Org. Chem.*, 22, 783 (1957).
27. Winans, C. F. e Adkins, H.; *J. Am. Chem.* 55, 2051 (1933).
28. Adkins, H. e Billica, H. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 695 (1948)
29. Fieser, M e Fieser, L. ; " Reagents of Organic Synthesis ", John Wiley and Sons Inc., New York, 1967, Vol.I, p.723.
30. Hudlicky, M.; "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood Limited, W. Sussex, 1984, p. 28.
31. Staskun, B. e Van Es T.; *J. Chem. Soc. (C)*, 531 (1966)

32. Rylander, P. N.; "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis" , Academic Press Inc., New York, 1979, p.155.
33. Rylander, P. N., "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis" , Academic Press Inc., New York, 1979, p. 156.
34. Gagneux, A. R. e Meier, R.; *Tetrahedron Lett.*, 1365 (1969)
35. Walker G.N.; Alkalay, D.; Engle, A. R. e Kempton, R. J.; *J. Org. Chem.*, 36, 466 (1971)
36. Rylander, P. N.; "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis" , Academic Press Inc., New York, 1979, p.158
37. Rylander, P. N.; "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis" , Academic Press Inc., New York, 1979, p.159.
38. Elliot, R. D.; Temple, C.; Fryer, J. L. e Montgomery, J. A.; *J. Org. Chem.*, 36, 2818 (1971).
39. Jackman, L. M. e Sternhell, S. " Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry ", Pergamon Press, Oxford, 1969, p.132.
40. Silverstein, R. M.; Morrrel, T. C. e Bassler, G. C.;
"Identificação Espectroscópica de compostos Orgânicos",

- 3ª edição ,Editora Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1979, p.159.
41. Nakanishi, K. e Solomon, P.H.; " Infrared Absorption Spectroscopy ", Holden-Day Inc., San Francisco, 1977, p. 38-46
42. a) Satake, K.; Kumagai, T. e Mukai, T.; *Chem. Lett.*, 5, 743 (1983).
- b) Roeber, H.; Matusch, R. e Hartke, K.; *Chem. Ber.*, 108 (10), 3247 (1975).
- c) Mukai, T.; Kumagai, T. e Tanaka, S.; *Jpn Kokai Tokkyo Koro JP 62,207,275 / Chem. Abst.* 108, 186728v (1988).
- d) Solberg, Y.; *Z. Naturforsch, C., Bioscience*, 32, 292 (1977).
43. Granger, R.; Nau, P. e Nau J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1350 (1960)
44. House, H.O.; " Modern Synthetic Reactions ", 2ª edição, W.A. Benjamin Inc., M. Park, 1972, p.19.
45. Eliel, E.; Allinger, N. L.; Angial S. J. e Morrison G. A.; " Conformational Analysis ", John Wiley and Sons Inc., New York., 1965, p.440

46. Carey, A.F. e Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Chemistry",
2ª edição, Plenum Press, New York, 1982, Part A, p. 219
47. Scholnik, S. S.; Reasenber, J. R.; Lieber, E. e Smith, G.
B. L.; *J. Am. Chem. Soc.* 63, 1192 (1941).
48. Ungnade H. E. e McLaren A. D.; *J. Am. Chem. Soc.* 66, 118
(1944).
49. Délepine, M. e Horeau, A.; *Compt. Rend.* 201, 1301 (1935)
50. Stork, G.; *J. Am. Chem.* 69, 576 (1947).
51. Komarewsky, V. I.; Riesz, C. H. e Morritz, F. L.;
"Technique of Organic Chemistry ", Interscience Publishers
Inc., New York, 1956, Vol II, p.137.
52. Curan, D. P.; Brill, J. F.; Rakiewicz, D. M.; *J. Org. Chem.*,
49 (9), 1654 (1984).
53. Magnus, P. D. e Nobbs, M. S.; *Synth. Commun.*, 10
(4) 273 (1980)
54. Azevedo, M. M. B.; " Tese de Mestrado ", Instituto de
Química, Unicamp, 1987.

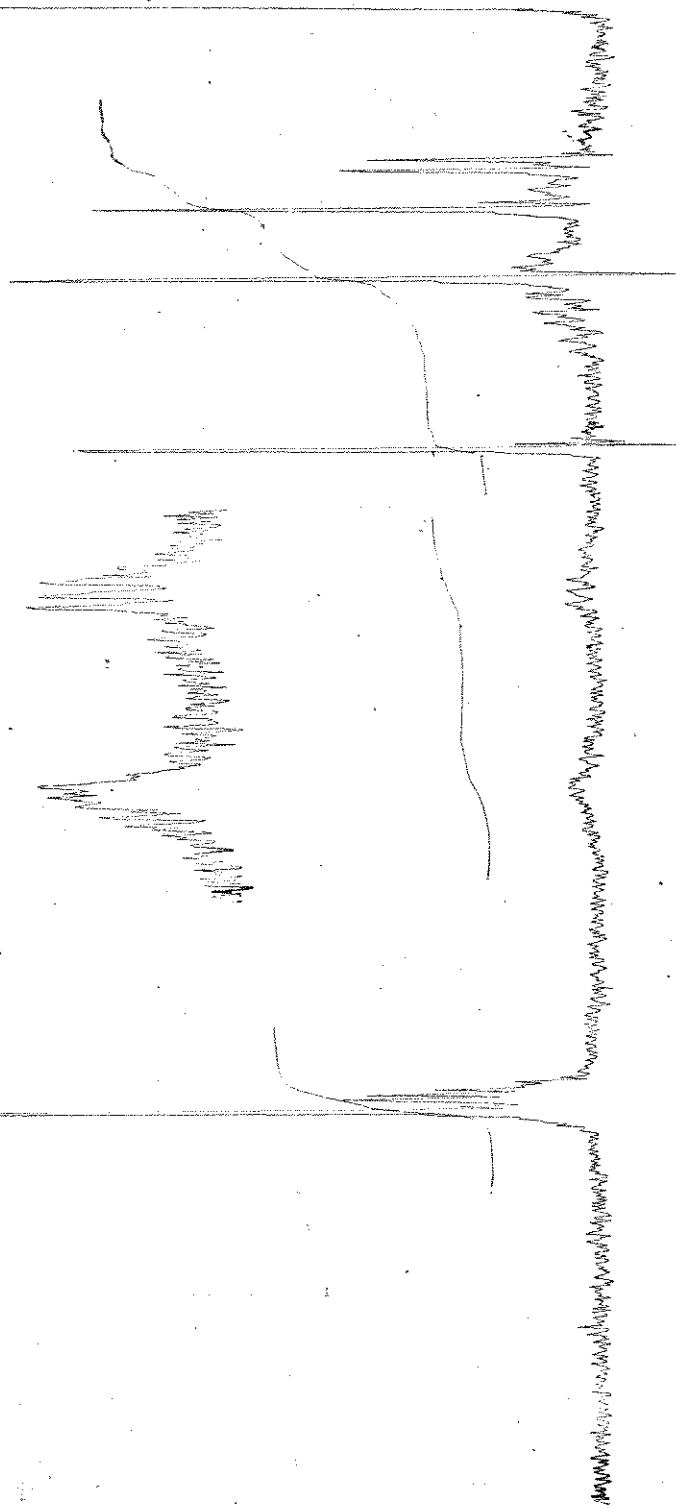
55. a) obtido por Schumacher, H. C. no desenvolvimento de sua Tese de Doutorado
b) realizado em colaboração com Schumacher, H. C.
56. a) Chamberlin, A. R. e Chung. J. Y. L.; *J. Org. Chem.* 50 (23), 4425 (1985)
b) Nishimura, Y.; Kondo, S. e Umezawa, H.; *J. Org. Chem.* 50 (25), 5210 (1985).
c) White, J. D. e Ohira, S.; *J. Org. Chem.* 51 (26), 5492, (1986)
d) Zalkow, L. H.; Gelbaum, L. T.; Gordon, M. M. e Miles, M.; *J. Org. Chem.* 47 (13), 2501 (1982)
e) Ohsawa, T.; Ihara, M. e Fukomoto, K.; *J. Org. Chem.* 48 (21), 3644 (1983).
f) Vedjs, E.; Larsen, S. e West, F. G.; *J. Org. Chem.* 50 (12), 2170 (1985).
g) Niwa, H.; Okamoto, O.; Miyachi, Y ; Uosaki, Y. e Yamada, K.; *J. Org. Chem.* 52 (13), 2941 (1987).
57. Keck, G. E. e Nickell, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* , 102 (10), 3632, (1980).
58. Wiemann, J. e Dubois, Y.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* , 1873 (1961).
59. Singh, R. V. e Tandon, J. P.; *J. Indian Chem. Soc.* , 57, 864 (1980).

60. Holtzclaw, Jr.; H. F., Collman; J. P., Aire, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1100 (1958).
61. Hartung, W. H. e Adkins H.; *J. Am. Chem. Soc.* 49, 2517 (1927).

6. ESPECTROS DE R.M.P. REPRESENTATIVOS DAS DIFERENTES
SÉRIES DE COMPOSTOS

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC
POWER 28.0 DB
GAIN 15.5 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
SCANS 4
LOCK: ON
PULP ON
PUSH ON



9.0 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 PPM

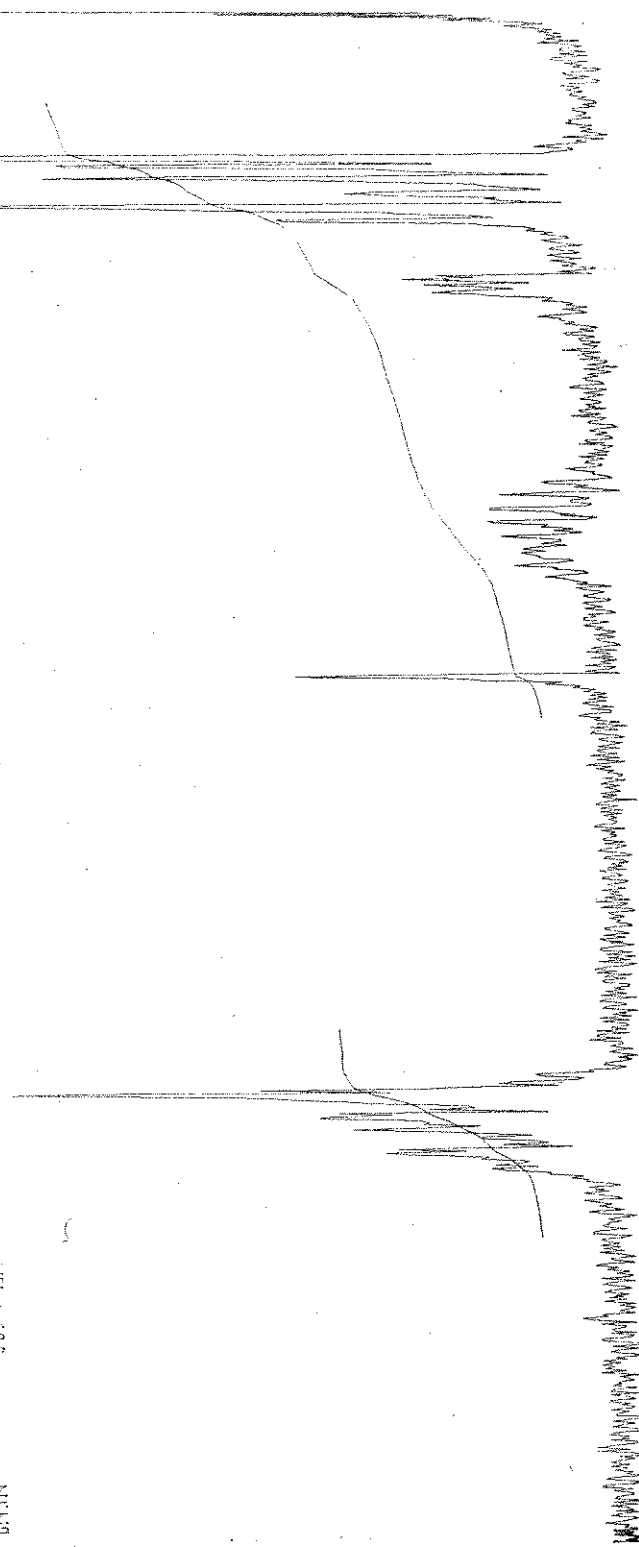
espectro 3 R.M.P. de 51e

(diastereoisómero eluido com mistura de solvente menos polar)

SPECTRUM:

TIME 257.0 SEC
POWER 26.0 DB
GAIN 22.5 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
SCANS 1

LOCK
POWER 31.0 DB
GAIN 26.5 DB

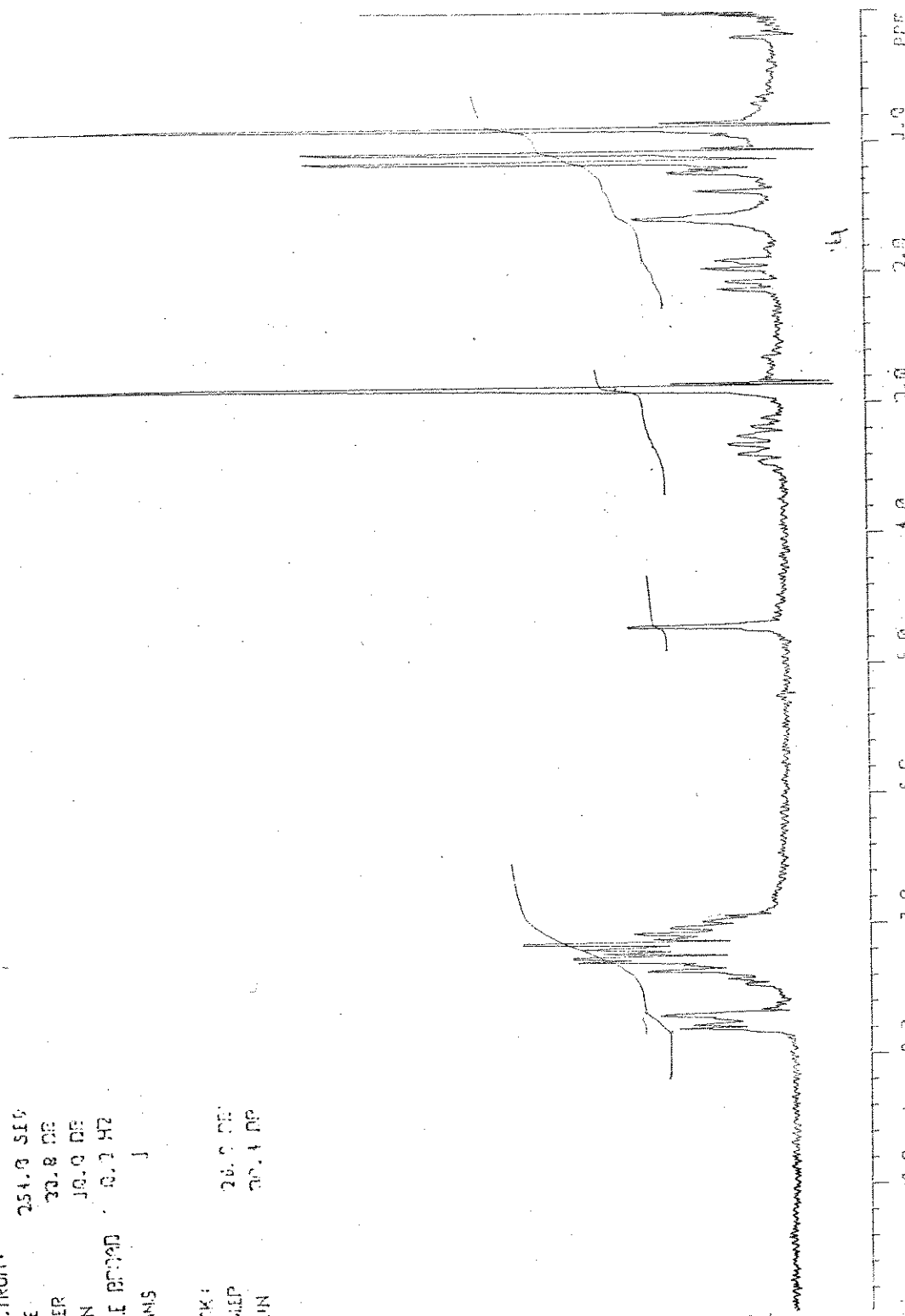


0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 11.0 ppm

espectro 6 R.M.P. d0 amino-biciclo 45''d

SPECTRUM:
TIME 254.0 SEC
POWER 30.8 DB
GAIN 10.0 DB
LINE WIDTH 0.2 HZ
SCANS 1

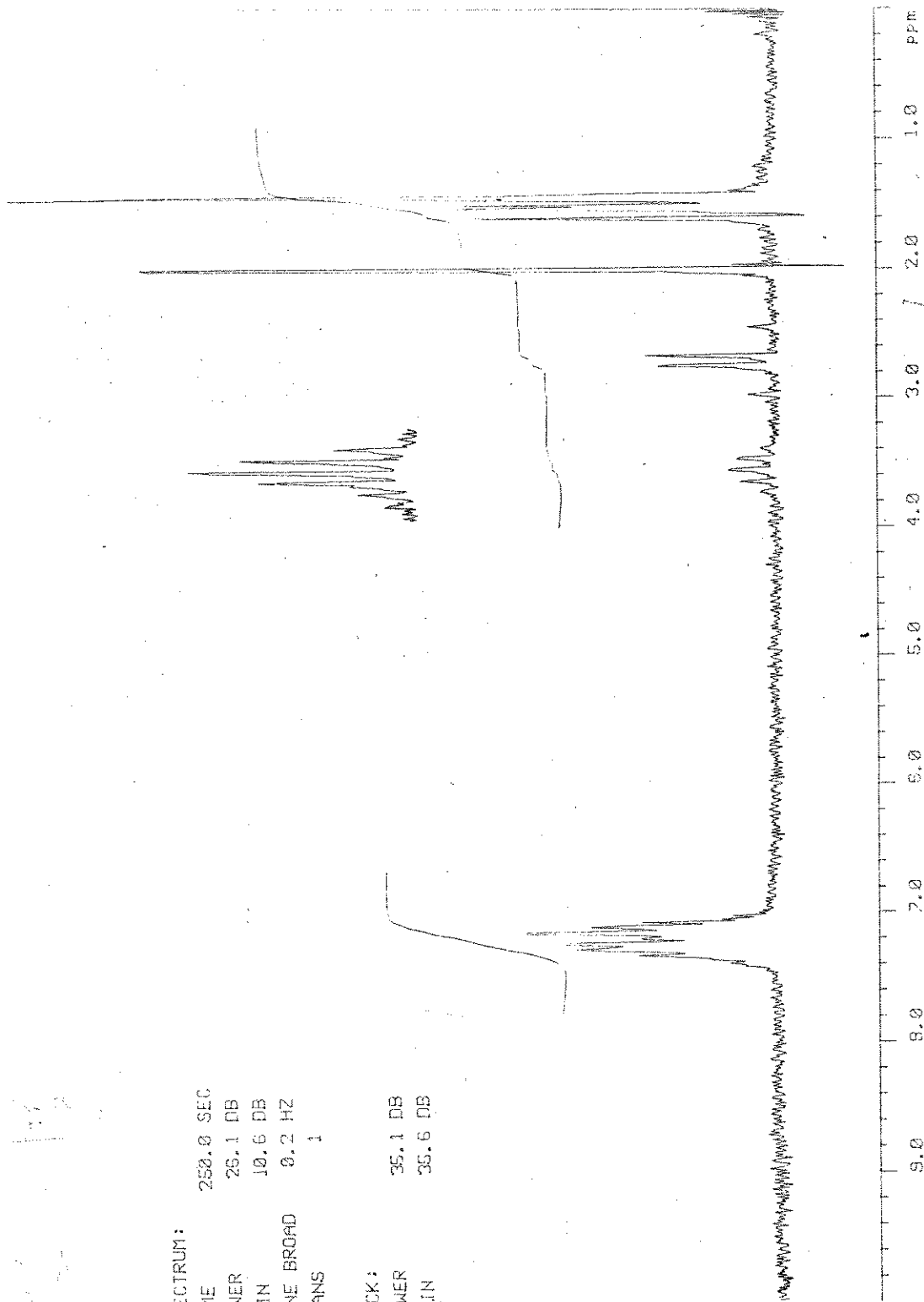
LOOK:
POWER 20.0 DB
GAIN 30.4 DB



espectro 10 R.M.P. do amino-biciclo 45'e

SPECTRUM:
TIME 250.0 SEC
POWER 26.1 DB
GAIN 10.6 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
SCANS 1

LOCK:
POWER 35.1 DB
GAIN 35.6 DB

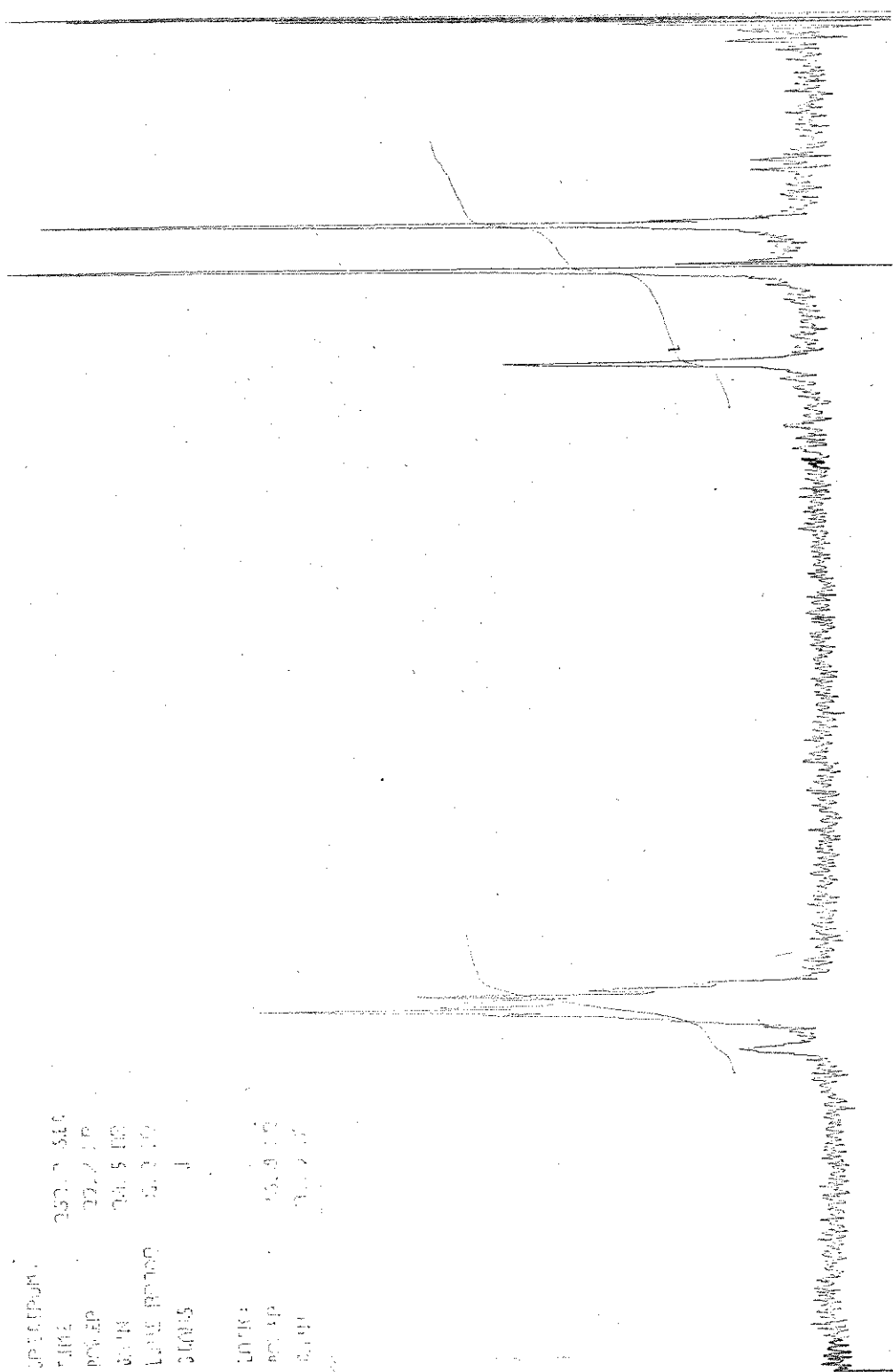


espectro 12 R.M.P. da 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona**3b**

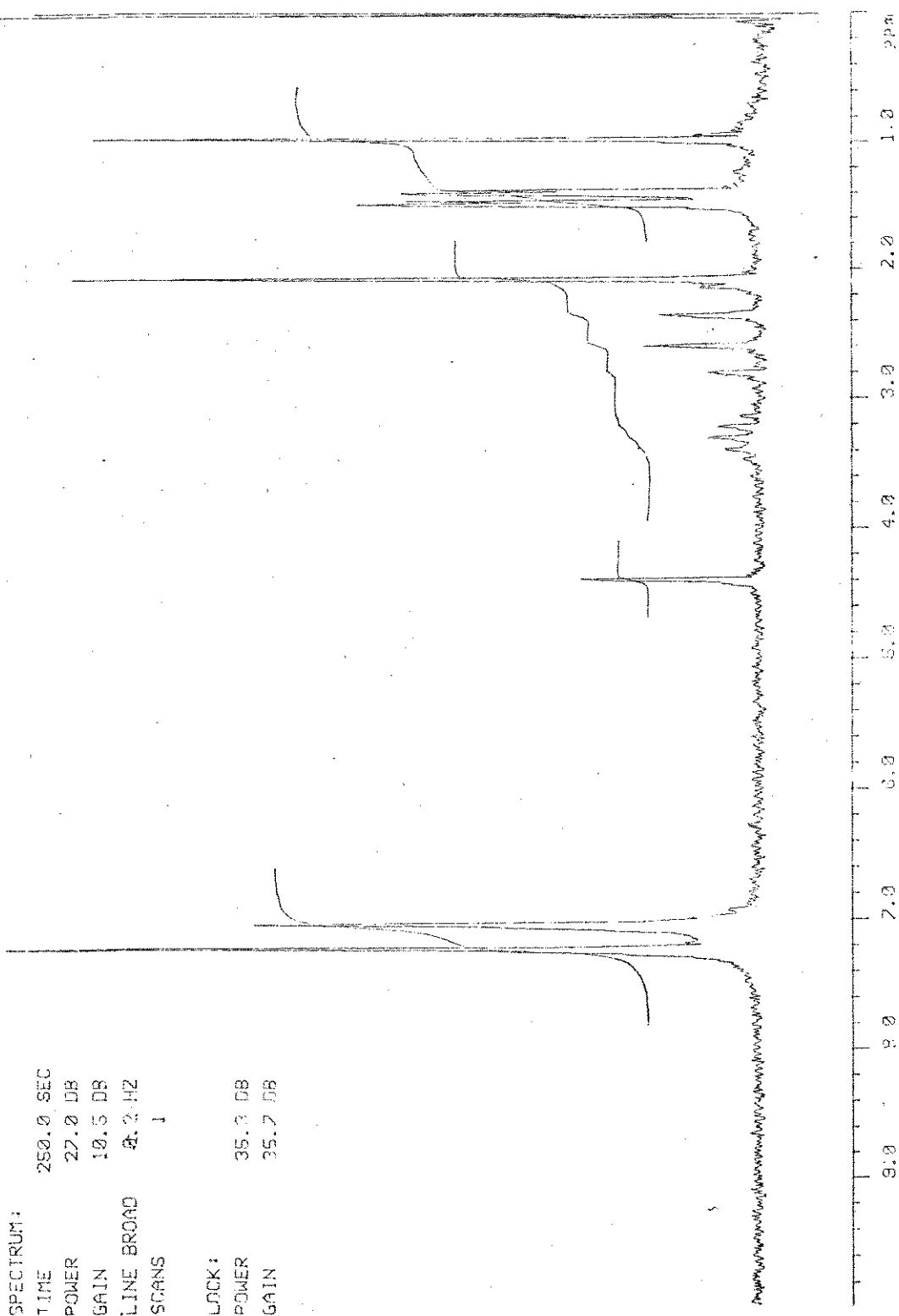
SPECTRUM

TIME 357.7 SEC
PROC EP 27.7 EP
SCAN 241.5 EP
LAME PRTNO 5.2 EP
SLOPE 1

TIME 10.18
PROC EP 15.9 EP
SCAN 21.7 EP



espectro 13 R.M.P. da oxima 4f

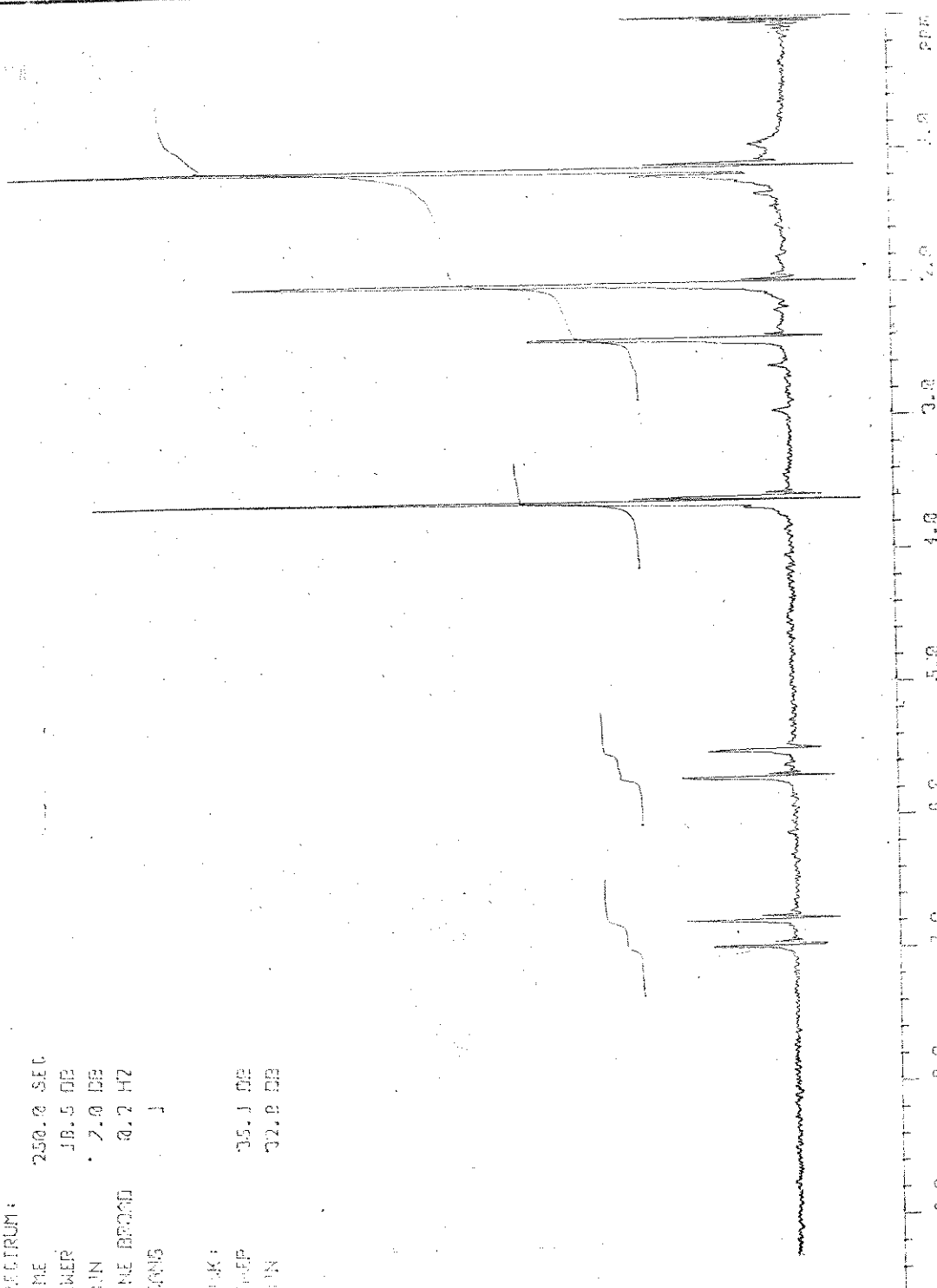


espectro 14 R.M.P. do imino-biciclo 50p

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC
POWER 18.5 DB
GAIN 7.0 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
STONS 1

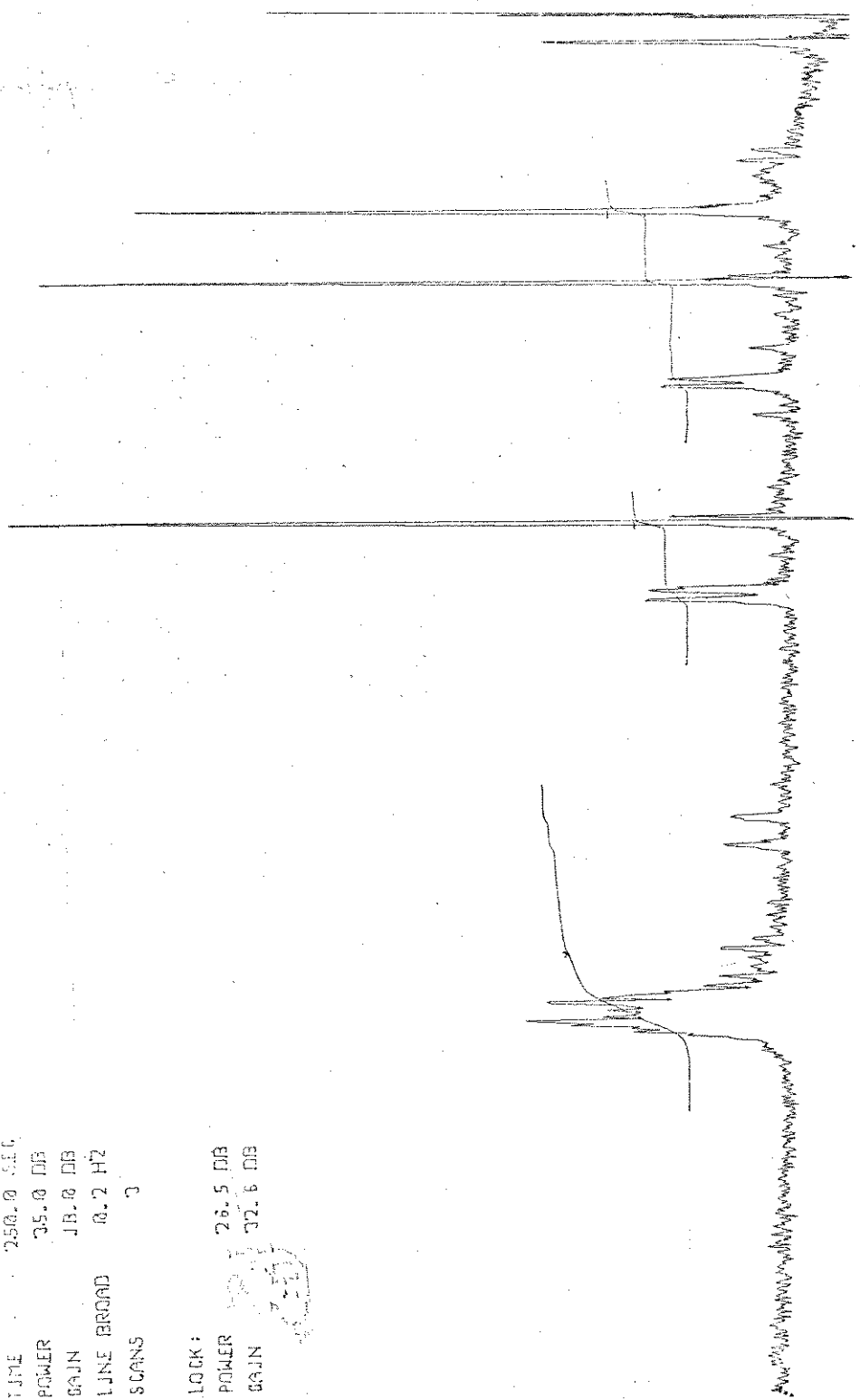
LOOK
SCWEP 35.1 DB
GAIN 32.8 DB



espectro 15 R.M.P. de 62

SPECTRUM:
TIME 250.0 SEC.
POWER 35.0 DB
GAIN 18.0 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
SCANS 3

LOCK:
POWER 28.5 DB
GAIN 32.6 DB



11.0 PPM
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0

espectro 16 R.M.P. de 7E b

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC

POWER 72.5 DB

GAIN 10.6 DB

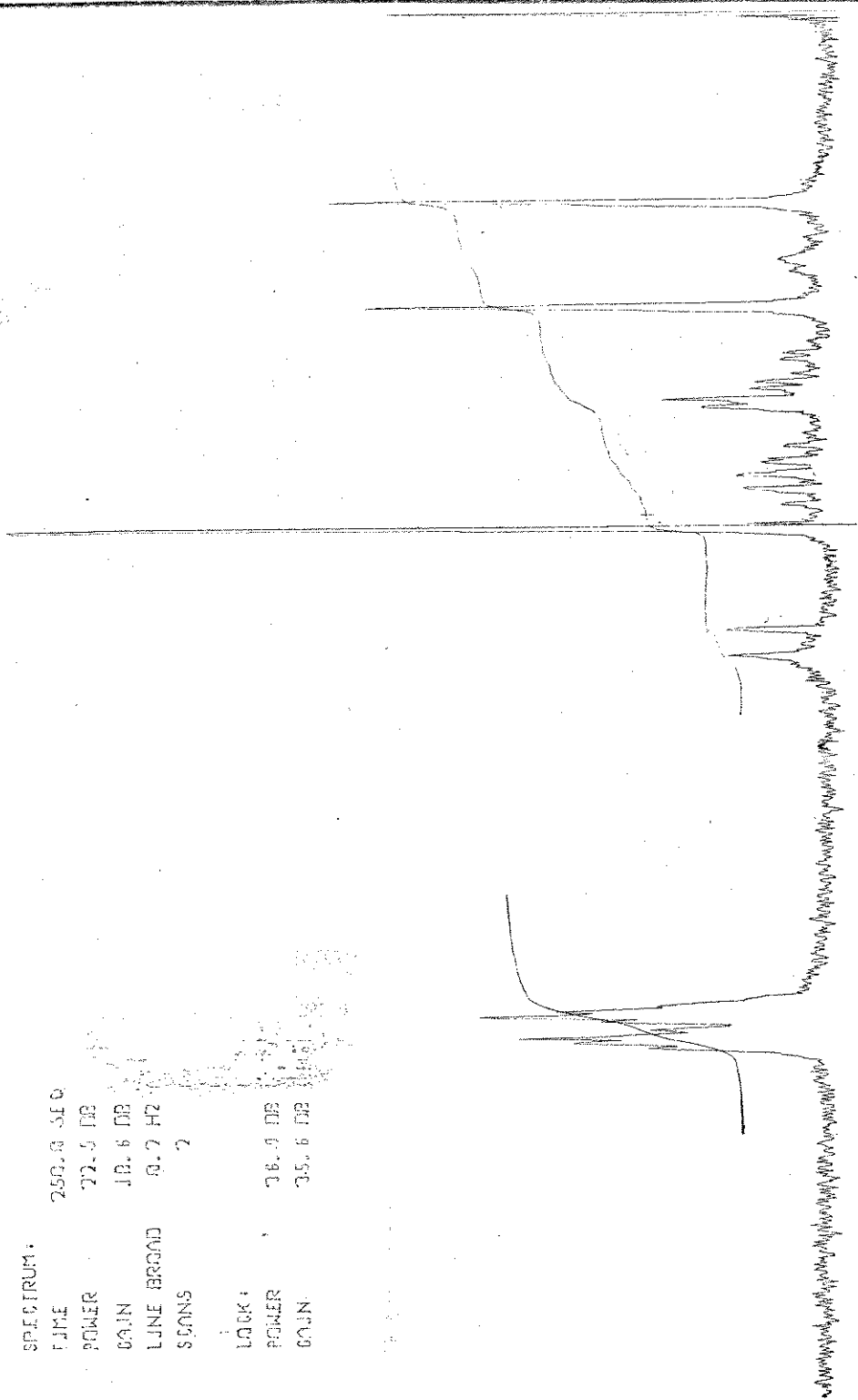
LINE BROAD 0.7 HZ

SCANS 2

LOCK

POWER 76.9 DB

GAIN 35.6 DB



0.0 1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0 PPM

espectro 17 R.M.P. de 76

SPECTRUM:

TIME 151.0 SEC
POWER 32.4 DB
GAIN 10.0 DB
LINE BROAD 0.2 HZ
SCANS 4

LOCK: 28.0 DB
POWER 23.0 DB
GAIN



9.0 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 0.0 PPM

espectro 18 R.M.P. de 82