



1150024906



T/UNICAMP R921a

Banca Examinadora

Prof.Dr. Ronaldo Aloise Pilli (Orientador)

Prof. Dr. Valter Stefani (UFRGS)

Prof. Dr. José Roberto Trigo (IB-UNICAMP)

Prof. Dr. Albert James Kascheres (UNICAMP)

Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera Braga (UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da tese de doutorado, defendida por Dennis Russowsky e aprovada pela comissão julgadora em 26 de maio de 1995

Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli
(Presidente da banca)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

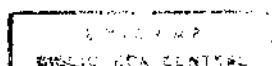
**ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO
À ÍONS IMÍNIO E ACILIMÍNIO.
SÍNTESE DE β -AMINOCETONAS E SÍNTESE TOTAL
E ENANTIOSSELETIVA DA BASE NECÍNICA
(+)-HASTANECINA**



Aluno: Dennis Russowsky

Tese de Doutorado

Orientador: Prof.Dr.Ronaldo Aloise Pilli



UNIDADE	IQ
CLASSIFICAÇÃO	L
NUMERO	1
DATA	24/906
VALOR	432/95
VALOR	R\$11,00
VALOR	R\$1,00/95

CS 00071913-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

Russowsky, Dennis

R921a Adição de nucleófilos de carbono a íons imínio e acilimínio : síntese de β -aminocetonas e síntese total e enantiosseletiva da base nicotínica (+)-hastanecina / Dennis Russowsky -- Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

1. β -aminocetonas. 2. Íons imínio. 3. Íons acilimínio.
I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos amigos

Seria impossível agradecer nominalmente à todos aqueles com quem dividi a amizade e a convivência nestes últimos anos pois a lista seria enorme.

Fica expressa aqui a minha maior consideração e estima por todos.

Aos colegas de laboratório

Carlos Kleber, Carlos Souto, Liomar, Adriano, Alice, Conceição, Beatriz, Clécio e em especial, ao Marcelo o meu reconhecimento pela amizade e companheirismo, estendidos também ao Amauri, Sílvio, Cíntia, Paulo César, Rodolfo, Luiz, Angela e Elisa.

Especial agradecimento ao Dr. José Roberto Trigo (I.B.-UNICAMP) pelas proficuas discussões sobre biologia e ecologia química dos alcalóides pirrolizidínicos e ao Dr. Paolo Roberto Livotto (I.Q.UFRGS) pela amizade e prestativa colaboração científica na execução de cálculos teóricos.

Aos Professores

A todos os professores com os quais tive a oportunidade de compartilhar minhas dúvidas e de aprender um pouco de Química, em especial meu agradecimento ao Prof. Dr. Albert James Kasheres pelos conhecimentos transmitidos ao longo deste tempo.

Aos Técnicos

Francisco Adão, Vanda e Cida pela amizade e convivência harmoniosa e, principalmente, pelo inestimável apoio técnico prestados. À Paula e Sônia pela colaboração e presteza na execução dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear, Aparecido pelos espectros de Massa, Márcia e Sônia pelos espectros de Infra-Vermelho, Manuela pelas Análises Elementares, Laurindo, Normelia, Paula e Dona Iara pela colaboração com os xeroxes.

Ao Instituto de Química

Por todas as facilidades colocadas à disposição durante a execução do trabalho e pelo auxílio financeiro concedido na forma de Bolsa de Monitoria.

Aos Financiadores

Ao CNPq, CAPES, e FAEP, pelas bolsas de estudo concedidas. Especial agradecimento à FAPESP pelo financiamento deste projeto e pela bolsa de estudos concedida e ainda ao IFS pelo auxílio financeiro. Ficam agradecidos aqui o "The Russowsky Family's Bank" e "Pilli Financial Co." pelo socorro prestado nas horas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Orientador

Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, portador de um conhecimento e uma capacidade de ensinar, só encontrada nos verdadeiros mestres, com quem tive o privilégio de conviver cotidianamente durante os últimos dez anos da minha vida e por sua inquebrantável determinação e esforço em proporcionar o melhor de si em prol da formação e aprimoramento de seus alunos no campo da síntese orgânica assimétrica. Fica expresso o meu mais profundo agradecimento e admiração por sua competência, disponibilidade, paciência, amizade e liberdade no desenvolver do projeto de tese e, principalmente, por acreditar na minha capacidade de levá-lo adiante.

À minha Família

Aos meus pais, David (em memória) e Irene, por terem me proporcionado todas as condições, objetivas e subjetivas, para que eu exercesse a minha mais pueril vontade de estudar química. Por terem suprido, incondicionalmente, todas as minhas carências nos mais diversos momentos da vida, meu reconhecimento, também incondicional, por todo esforço dedicado.

À Denise, minha irmã, por ter colaborado na leitura e correção do manuscrito e na confecção de desenhos, o meu agradecimento.

À "cara-metade"

À Adriana, com quem tenho dividido ultimamente meus afetos e desafetos, por todo seu carinho, compreensão e incentivo e por sua colaboração na leitura e sugestões aos originais.

ÍNDICE

1- Prólogo.....	001
1.1-Os sistemas β -aminocarbonílicos.....	001
1.2-A reação clássica de Mannich.....	002
1.3-A reação de Mannich bimolecular.....	003
1.3.1- A regioseletividade.....	003
1.3.2-A estereosseletividade.....	004

Capítulo I

Reações de silil enoléteres com íons N-silil imínios, gerados "in situ" a partir de aldiminas aromáticas

1 - Introdução.....	007
1.1 - O uso de silil cetenacetals.....	007
1.2 - O uso de silil enoléteres.....	010
2 - Resultados e discussão.....	012
2.1 - Reações entre silil enoléteres com faces enantiotópicas e aldiminas aromáticas ativadas por triflato de trimetilssilila.....	013
2.2 - Determinação da estereoquímica relativa das β -aminocetonas 50-58-SYN e 50-58-ANTI	017
2.3 - Sugestão de estados de transição para as reações à 0°C e à -78°C.....	025
2.4 - Reações entre silil enoléteres com faces enantiotópicas e aldiminas aromáticas ativadas por triflato de dicitlopentilboro.....	030
2.5 - Reações entre silil enoléteres com faces enantiotópicas e aldiminas aromáticas ativadas por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Me_2AlCl e TiCl_4	031
3 - Conclusão.....	032

Capítulo II

Reações de enolatos metálicos pré-formados e enolatos de boro com íon imínio e iminas.

1-Introdução.....	033
1.1 - Reações de enolatos metálicos derivados de ésteres com íons imínio e iminas.....	033
1.1.1 - Uso de enolatos de zinco.....	033
1.1.2 - Uso de enolatos de titânio e zircônio.....	035
1.1.3 - Uso de enolatos de estanho, alumínio e boro.....	036
1.1.4 - Uso de enolatos de lítio.....	037

1.2 - Reações de enolatos metálicos derivados de cetonas nas reações com iminas e íon imínio.....	039
1.2.1 - Uso de enolatos de lítio derivados de cetonas.....	039
1.2.2 - Uso de enolatos de boro derivados de cetonas.....	040
2 - Resultados e discussão.....	041
2.1 - Reações de enolatos de lítio derivados de cetonas com faces homotópicas e iminas.....	041
2.2 - Reações de enolatos de lítio derivados de cetonas com faces enantiotópicas e iminas.....	042
2.3 - Sugestão de possíveis estados de transição.....	044
2.4 - Reações entre enolatos de titânio derivados de cetonas com faces enantiotópicas e aldíminas aromáticas.....	049
2.5 - Reações de enolatos de boro derivados de cetonas com faces enantiotópicas e aldíminas aromáticas.....	051
3 - Conclusão.....	054

Capítulo III

Adição de siliol enoléteres, siliol cetenoacetals e enolatos de boro quirais à íons acilimínio cíclicos quirais visando a síntese enantiosseletiva da base necínica (+)-hastanecina.

1 - Introdução.....	056
1.1 - Reatividade dos íons acilimínio.....	056
1.2 - Estrutura e reatividade dos íons acilimínio.....	058
1.3 - Métodos de formação de íons acilimínio.....	060
1.3.1 - Heterólise de amidas e carbamatos.....	061
1.4 - O uso de íons acilimínio na síntese de alcalóides pirrolizidínicos.....	065
1.4.1 - Os alcalóides pirrolizidínicos.....	065
1.4.2 - O uso de reações intramoleculares envolvendo íons acilimínio na síntese de bases necínicas.....	068
1.4.3 - O uso de reações intermoleculares envolvendo íons acilimínio na síntese de bases necínicas.....	070
2 - Resultados e discussão.....	072
2.1 - A base necínica hastanecina.....	074
2.1.1 - Isolamento e determinação da estereoquímica.....	075
2.1.2 - Síntese da hastanecina.....	075
2.1.2.1 - Sínteses racêmicas da hastanecina.....	075
2.1.2.2 - Sínteses quirais da (+)-hastanecina.....	076
2.1.2.3 - Sínteses quirais da (-)-hastanecina.....	078
2.2 - Preparação do precursor do íon acilimínio 223	

e do silil cetenoacetal 224.....	079
2.2.1 - Preparação da etoxilactama 231 e da aciloxilactama 235.....	079
2.2.2 - Preparação dos ésteres 236 e 237, do tioéster 238 e da oxazolidinona quiral 239, precursores do nucleófilo 224.....	088
2.3 - Preparação do aduto 225. Reações de condensação de nucleófilos de carbono ao íon acilimínio 223.....	090
2.3.1 - Reações de silil enoléteres com faces homotópicas e silil cetenotioacetais com faces enantiotópicas ao íon 223.....	091
2.3.2 - Adição de silil cetenoacetais com faces enantiotópicas ao íon acilimínio 223. Preparação dos adutos racêmicos 254, 256 e 258, análogos à 225.....	093
2.3.3 - Adição do enolato de boro 259 com faces diastereotópicas aos íons acilimínio 223 racêmico e 223 quiral. Preparação do aduto quiral (-)-260.....	098
2.4 - Estudos das reações de transformação do aduto quiral (-)-260 na base necínica (+)-hastanecina.....	102
2.4.1 - Transformação do aduto (-)-260 no diol (+)-226.....	102
2.4.2 - Transformação do diol acetilado 261 no aminoálcool 227.....	105
2.4.3 - Transformação do aduto (-)-260 no diol (+)-262.....	106
2.4.4 - Transformação do diol (+)-262 no diol dissililado (-)-263.....	107
2.4.5 - Transformação do diol dissililado (-)-263 na amina dissililada (-)-264.....	108
2.4.6 - Transformação da amina dissililada (-)-264 na pirrolizidina dissililada (+)-266.....	109
2.4.7 - Transformação da pirrolizidina dissililada (+)-266 na hastanecina (+)-193.....	111
3 - Conclusão.....	116

Capítulo IV

Parte Experimental

1 - Preparação de Reagentes e aparelhos utilizados.....	118
2 - Parte Experimental do Capítulo I.....	119
3 - Parte Experimental do Capítulo II.....	131
4 - Parte Experimental do Capítulo III.....	134
Referências Bibliográficas.....	158
Anexo	
Espectros.....	169

RESUMO

As β -aminocetonas **50-58** e **67-70** foram preparadas em 35-80% de rendimento através da adição de silil enoléteres à ions imínio gerados a partir das iminas (bases de Schiff) correspondentes ativadas por 15% mol de TMSOTf ou por quantidades catalíticas de ácidos de Lewis (Cp_2BOTf , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Me_2AlCl ou TiCl_4).

A proporção diastereoisomérica das β -aminocetonas mostrou-se dependente das condições da reação: à -78°C , com catálise de TMSOTf ou Cp_2BOTf , predominou a formação dos isômeros SYN (ed= 0-66%) enquanto que à 0°C ou temperatura ambiente os isômeros ANTI (ed= 0-60%) foram produzidos majoritariamente.

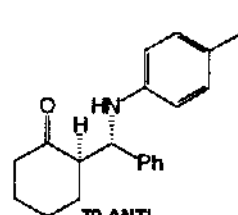
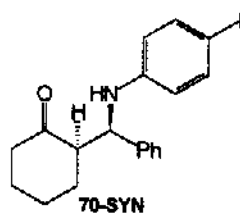
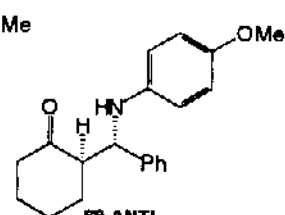
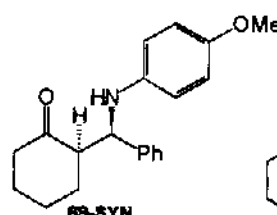
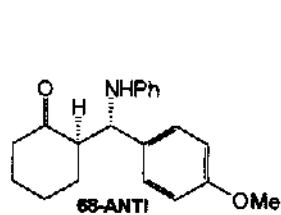
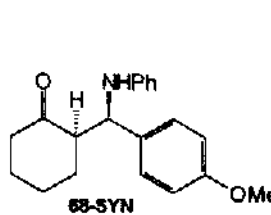
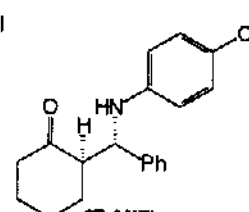
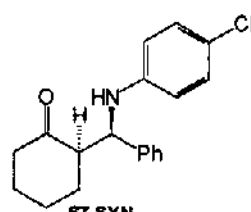
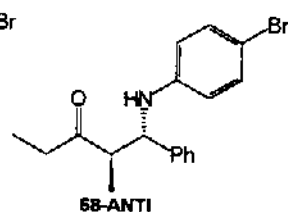
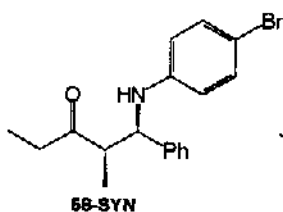
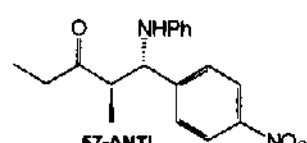
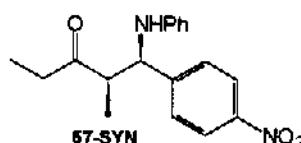
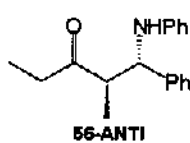
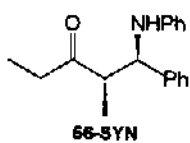
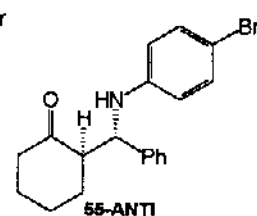
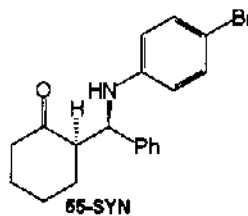
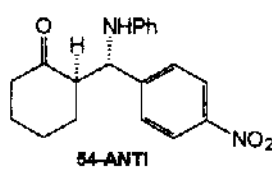
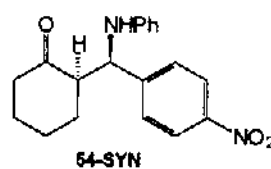
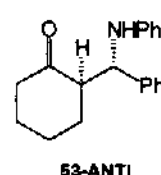
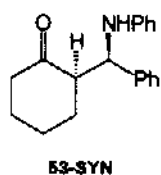
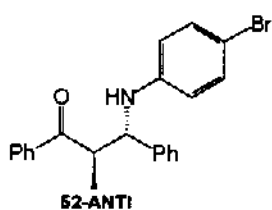
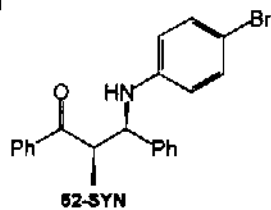
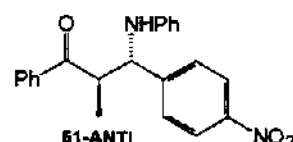
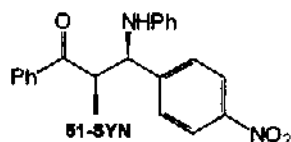
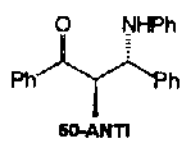
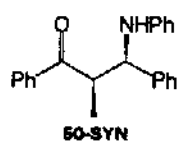
A adição de enolatos acíclicos de lítio e titânio com geometria Z levaram à obtenção preferencial das β -aminocetonas de configuração relativa ANTI (ed= 20-100% e 34-64%, respectivamente) enquanto que enolatos cíclicos (geometria E) forneceram majoritariamente as β -aminocetonas configuração relativa SYN (ed= 0-46%).

A adição de enolatos de boro à iminas levaram, em um único caso, à obtenção da β -aminocetona desejada. Todavia, esta reação pode ser alcançada utilizando a imina previamente ativada com $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$: os isômeros de configuração relativa ANTI foram sempre predominantes independentemente da geometria do enolato ou da temperatura da reação.

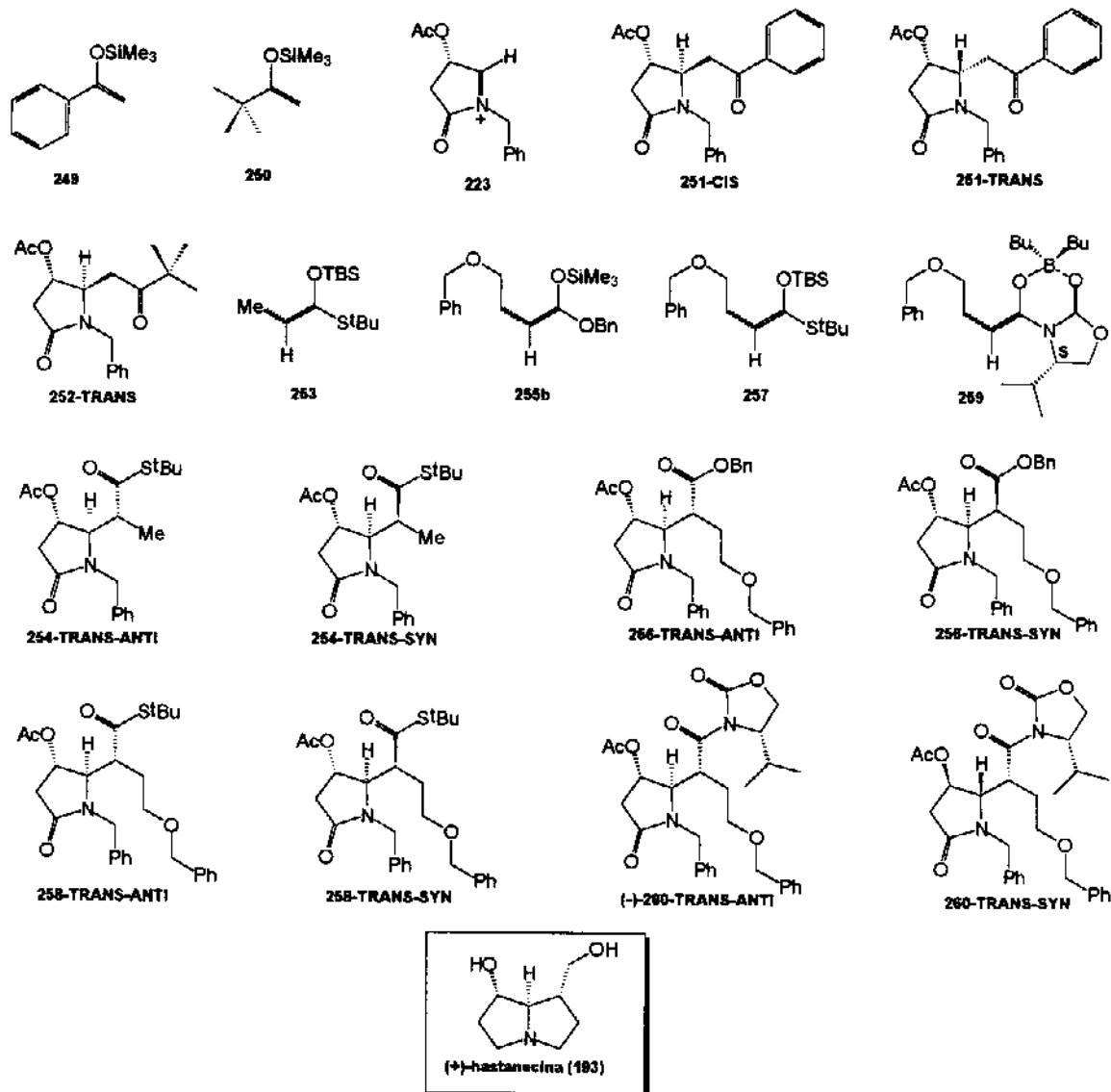
A adição dos silil enoléteres **249** e **250** ao íon N-acilimínio **223**, gerado a partir da aciloxilactama correspondente **235** e 15% mol de TMSOTf, forneceu as lactamas TRANS, **251** e **253** (68-73%) com boa ou excelente estereosseletividade facial (70-100%). O emprego do silil cetenoacetal **255b** e dos silil cetenoacetais **253** e **257** nas reações com o íon N-acilimínio **223** forneceram exclusivamente os respectivos adutos TRANS, **254**, **256**, **258** (seletividade facial) mas não permitiu controlar a estereoquímica do centro assimétrico C-6 da cadeia lateral.

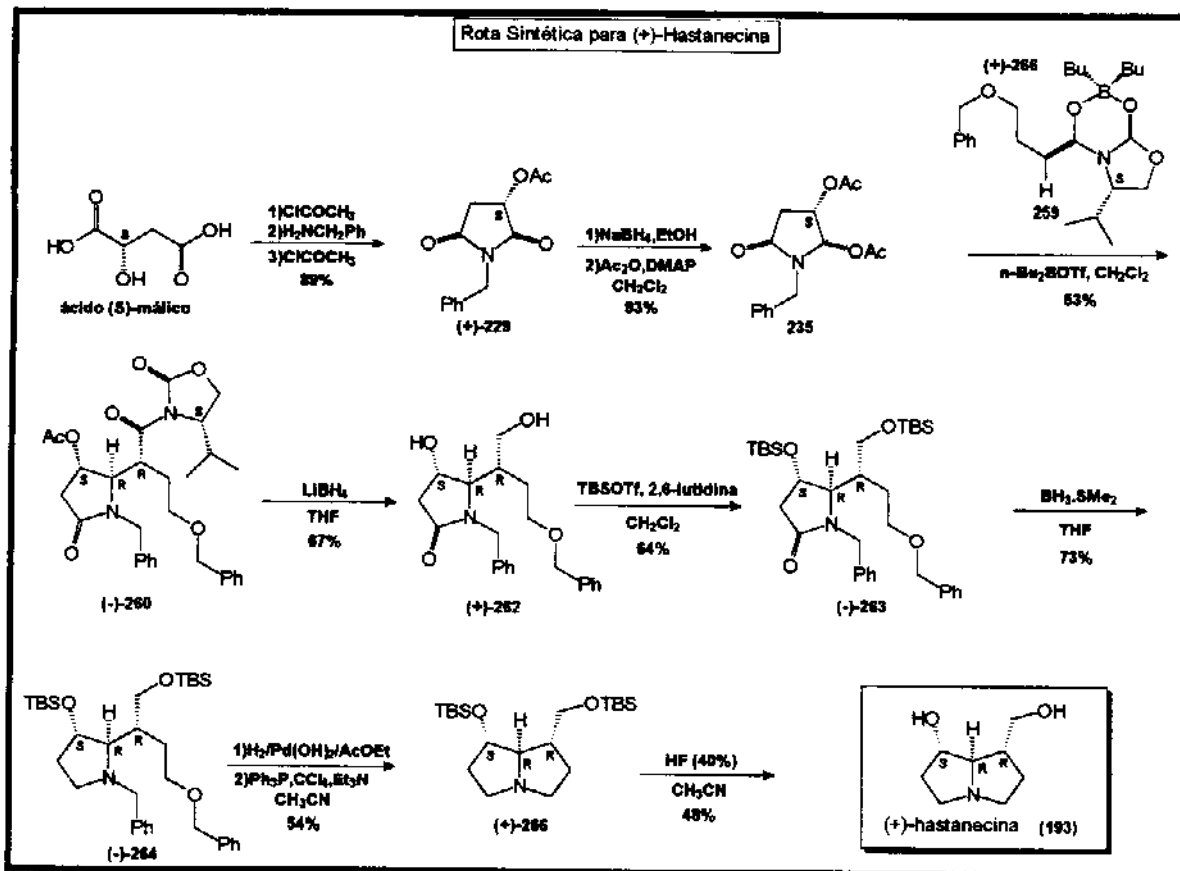
O emprego do enolato de boro quiral **259** na reação com o íon N-acilimínio quiral **223** (derivado do ácido S-málico) promovida por $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, permitiu obter o aduto (-)-**260** como um único isômero em 53% de rendimento. A estereoquímica absoluta **4S**, **5R**, **6R** foi estabelecida através da sua transformação na base necínica (+)-hastanecina (**193**, 8 etapas, 3,5% de rendimento total).

Estruturas Químicas dos Capítulos I e II



Estruturas Químicas do Capítulo III





SUMMARY

β -aminoketones **50-58** and **67-70** were prepared in 35-80% yield through the addition of sililenoethers to iminium ions generated from the corresponding imines (Schiff bases) and 15% mol of TMSOTf or catalytic amount of Lewis acid (Cp_2BOTf , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Me_2AlCl or TiCl_4).

The diastereoisomeric ratio of the β -aminoketones proved to be dependent on the reaction conditions: at -78°C and TMSOTf or Cp_2BOTf , the SYN isomer predominated ($\text{de}=0-66\%$) while at 0°C or room temperature the ANTI isomer was the major one ($\text{de}=0-60\%$).

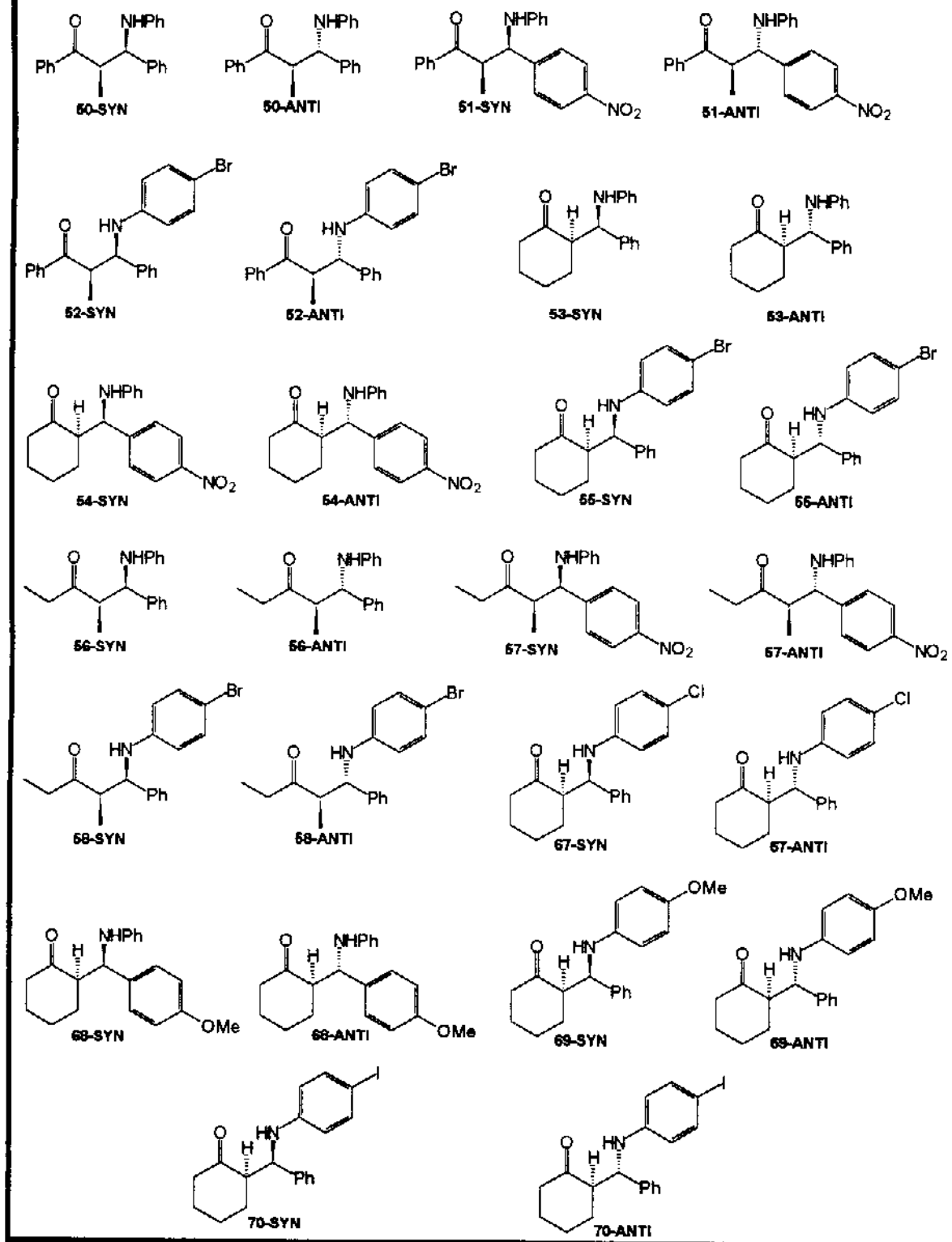
The addition of acyclic lithium and titanium enolates of Z configuration led to ANTI- β -aminoketones preferentially ($\text{de}=20-100\%$ and $34-64\%$, respectively) while cyclic lithium enolates (E configuration) afforded the SYN isomer as the major β -aminoketone ($\text{de}=0-46\%$).

The addition of boron enolates to Schiff bases led, in one case, to the isolation of β -aminoketone. However it could be carried out when the imine was previously activated with $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$: the ANTI isomer predominated ($\text{de}=0-32\%$) regardless the enolate configuration and the reaction temperature.

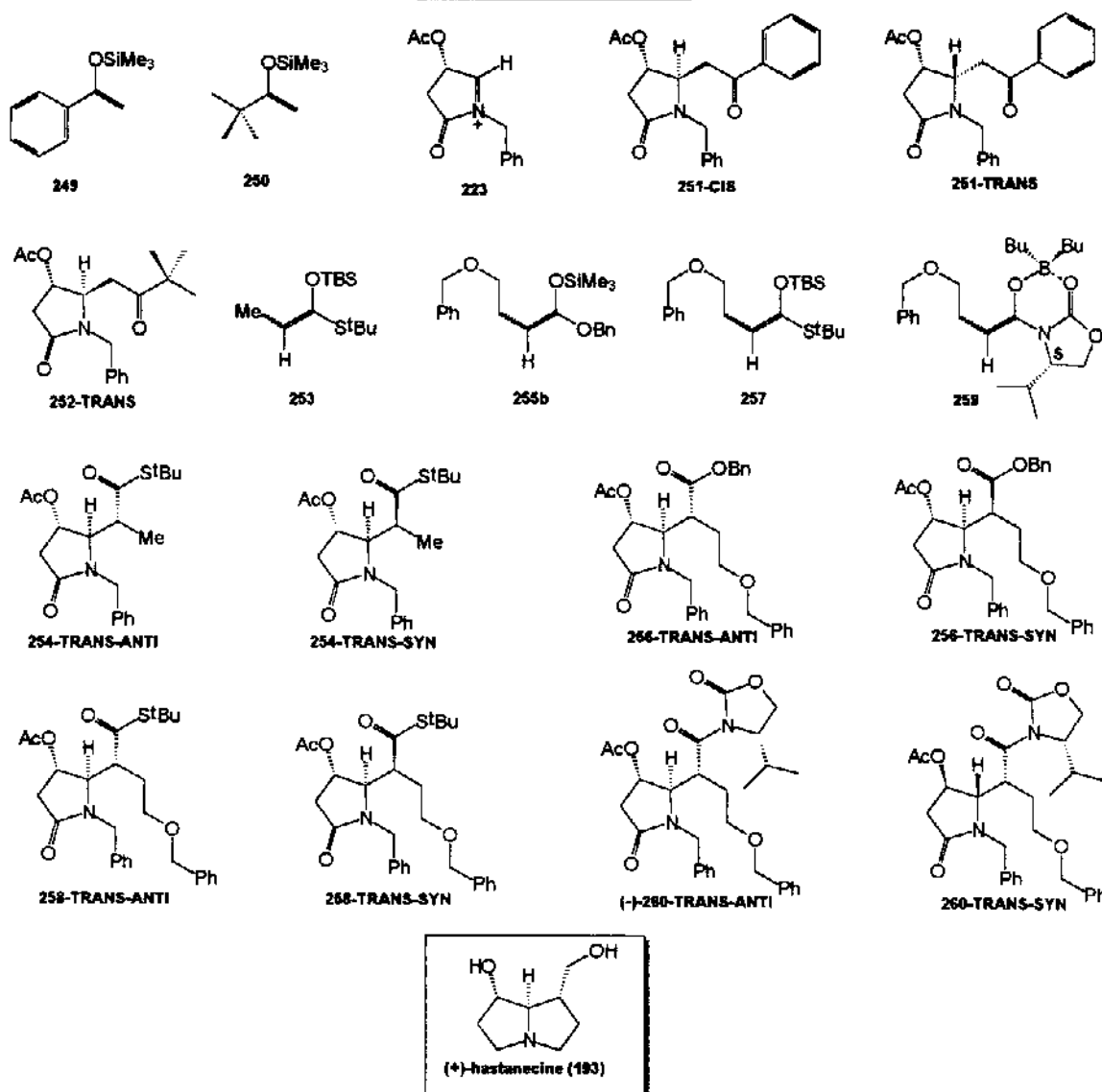
The addition of silyl enolethers **249** and **250** to N-acyliminium ion **223**, generated from the corresponding α -acyloxylactam **235** and 15% mol of TMSOTf, afforded the TRANS-lactams **251** and **252** (68-73% yield) with good to excellent facial selectivity (70-100%). When silyl keteneacetals **255b** and silyl ketenethioacetals **253** and **257** were employed TRANS adducts **254**, **256**, **258** were exclusively formed (facial selectivity) but without stereochemical control of stereogenic center at C-6 on the side chain.

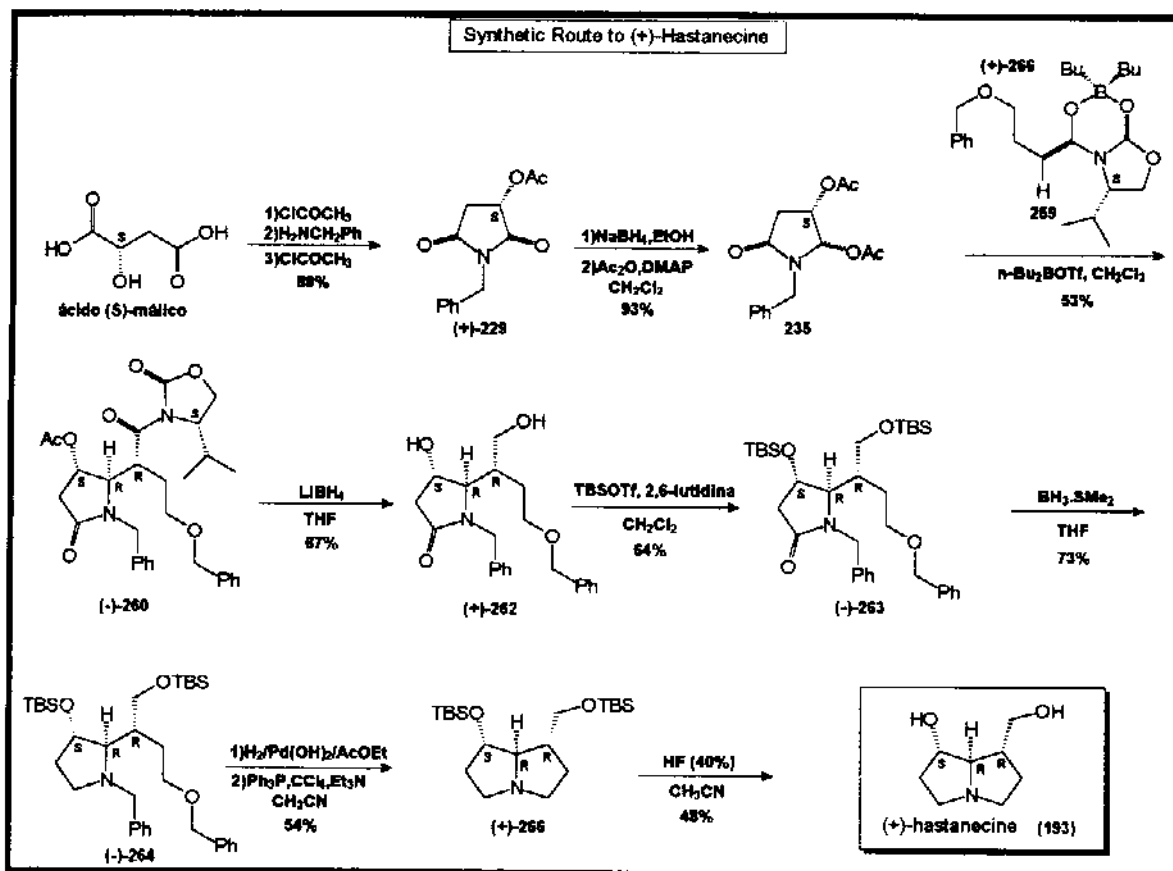
When chiral boron enolate **259** was employed in the reaction with chiral N-acyliminium ion **223** (derived from S-malic acid) promoted by $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, the chiral adduct (-)-**260** was obtained as a single product in 53% yield. Its **4S**, **5R**, **6R** configuration was established after its conversion to the necinic base (+)-hastanecine (**193**, 8 steps, 3,5% overall yield).

Chemical Structures of Chapter I and II



Chemical Structures of Chapter III





**ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO
À ÍONS IMÍNIO E ACILIMÍNIO.
SÍNTESE DE β -AMINOCETONAS E SÍNTESE TOTAL E
ENANTIOSSELETIVA DA BASE NECÍNICA
(+)-HASTANECINA.**

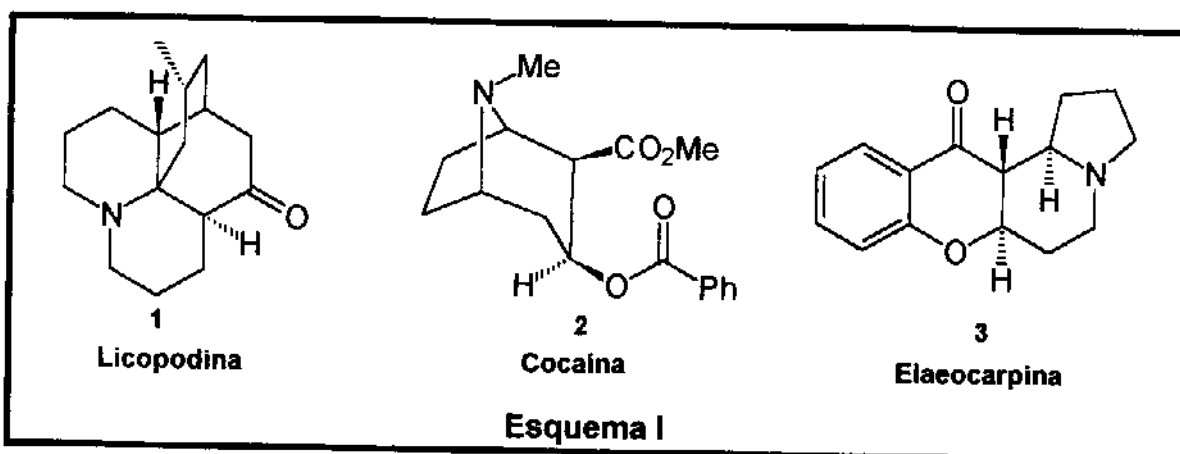
1 - PRÓLOGO

1.1 - Os sistemas β -aminocarbonílicos

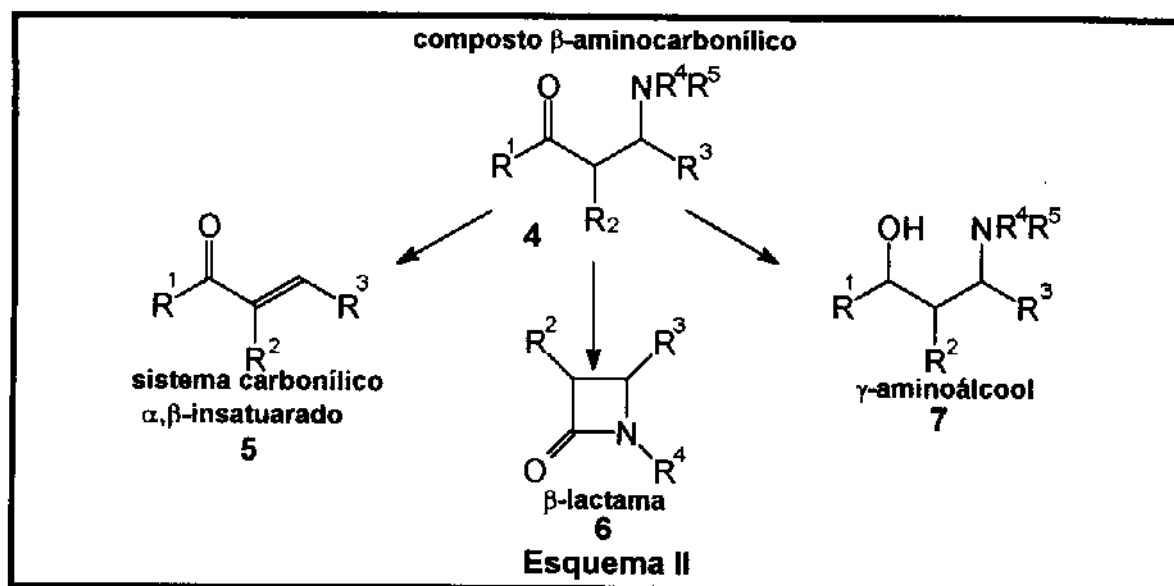
Desde os primeiros estudos de Mannich¹, os compostos β -amino carbonílicos (Bases de Mannich) têm se tornado importantes intermediários sintéticos.

Uma das características mais importantes desta classe de compostos está ligada diretamente ao seu potencial farmacológico, atuando como drogas anti-neoplásicas, analgésicos e antibióticos¹⁴, diuréticos² ou ainda como relaxantes do sistema nervoso central³.

Sistemas β -amino carbonílicos ocorrem fartamente na natureza, principalmente na forma de alcalóides, cujas estruturas estão quase sempre relacionadas com acentuadas atividades biológicas como: a licopodina 1, cocaína 2 e elaeocarpina 3 (Esquema I).



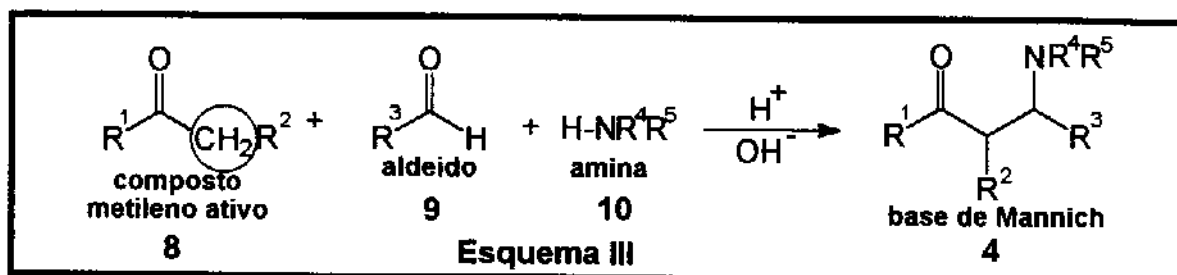
Do ponto de vista sintético, os compostos β -aminocarbonílicos 4 são intermediários de grande versatilidade, podendo ser transformados em outras classes de compostos, como sistemas carbonílicos α,β -insaturados⁴ 5, heterociclos como β -lactamas⁵ 6, ou ainda, possibilitando a preparação de γ -aminoálcoois⁶ 7 (Esquema II).



1.2 - A reação clássica de Mannich

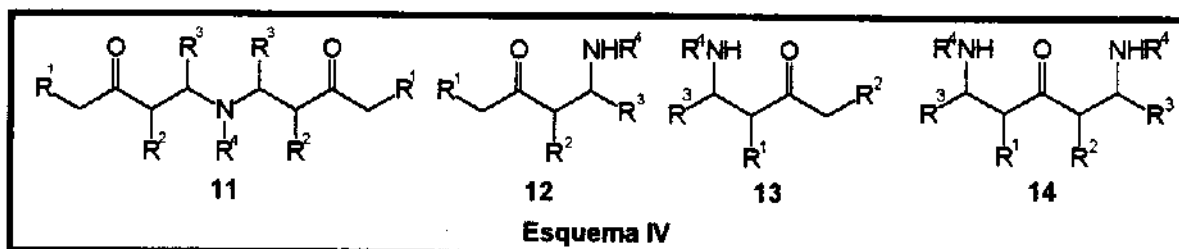
A reação de Mannich é um dos mais importantes métodos de formação de ligação carbono-carbono e exemplifica o método clássico de preparação dos sistemas β -aminocarbonílicos. Devido sua importância singular para a síntese orgânica, tem merecido a atenção de muitos pesquisadores ao longo dos anos, traduzida na publicação de vários artigos de revisão⁷⁻¹⁶, bem como recebeu atenção especial em nossa Tese de Mestrado¹⁷.

Na sua forma original, a reação de Mannich consiste na condensação concomitante de 3 componentes: a) amônia ou uma amina primária ou secundária 10, b) um aldeído não enolizável (geralmente formaldeído) 9 e c) um composto metileno ativo (normalmente cetonas) 8 (Esquema III).



Entretanto, a reação clássica de Mannich apresenta algumas limitações a saber: a) a reação é feita geralmente em meio aquoso, fortemente ácido ou básico, altas temperaturas, o que nem sempre é conveniente frente a determinados substratos sensíveis a estas condições, b) somente aminas secundárias podem ser empregadas a fim de evitar reações colaterais, como por exemplo, a formação de compostos dicarbonílicos¹⁸11, c) somente compostos carbonílicos com uma única

posição enolizável podem ser utilizados, com o objetivo de evitar a formação de regio-isômeros como 12 e 13, ou ainda, compostos di-amino-metilados^{19,14} (Esquema IV).

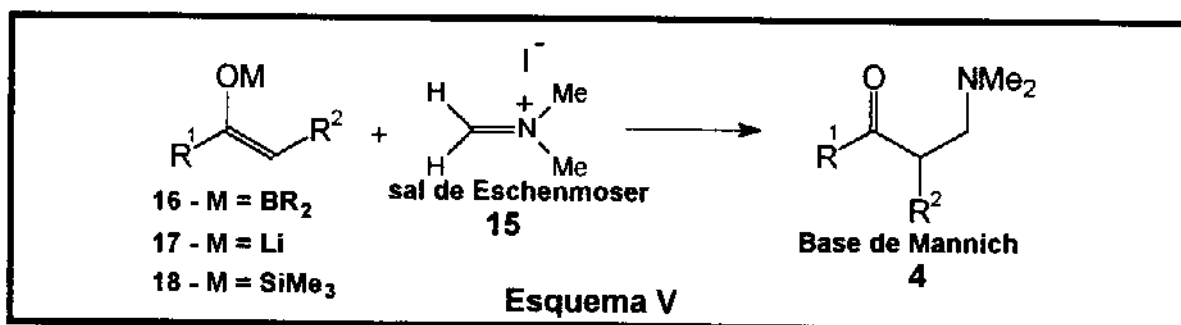


1.3 - A reação de Mannich bimolecular¹⁶.

1.3.1 - A regioseletividade

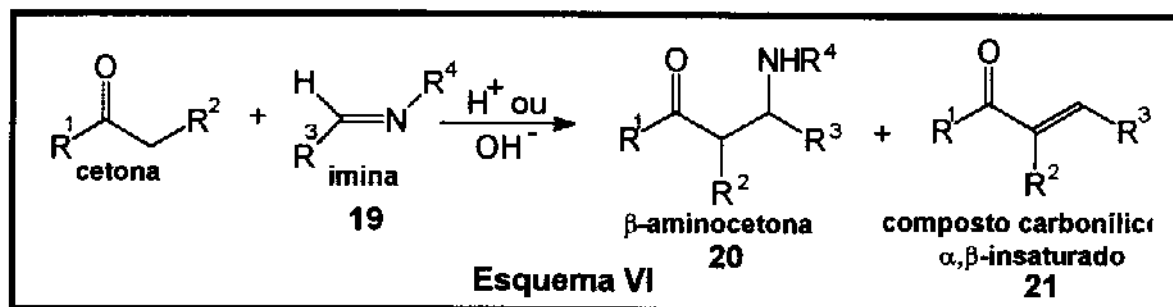
O uso de ions imínio pré-formados 15 (sais de Eschenmoser²⁰) como agentes amino-metilantes solucionou os problemas de regioquímica da reação bem como os da formação de produtos di-carbonilados, constituindo-se em um grande avanço técnico na preparação de bases de Mannich¹⁵.

Exemplos da eficiência de tais ions imínio pré-formados na síntese de sistemas β-aminocetônicos, foram relatados por vários autores nas reações com enolatos de boro²¹16, enolatos de lítio²²17 e silil-enoléteres²³18 (Esquema V).



Entretanto, permanecia ainda a limitação de apenas bases de Mannich terciárias poderem ser preparadas por este método.

A solução para este problema já havia sido esboçada no início do século com o uso das iminas 19 como agentes aminometilantes²⁴⁻²⁶, permitindo a preparação de β-aminocetonas secundárias 20 em baixos rendimentos e sob catálise básica^{24,25} (300% em mol em excesso do composto carbonílico). Já sob catálise ácida²⁶, a reação é mais rápida mas é acompanhada de quantidades variáveis do produto de eliminação 21 (Esquema VI).



Bases de Mannich primárias também puderam ser sintetizadas com sucesso, através do uso de N-silil iminas como agentes aminometilantes²⁷.

Cabe mencionar que os aspectos particulares relacionados com a reação de Mannich bimolecular foram ampla e profundamente discutidos em um artigo de revisão, recentemente publicado por Kleinman¹⁶, onde são abordados vários fatores referentes à reatividade, estereoquímica, usos e limitações do emprego de íons imínio e iminas nesta variante particular da reação de Mannich.

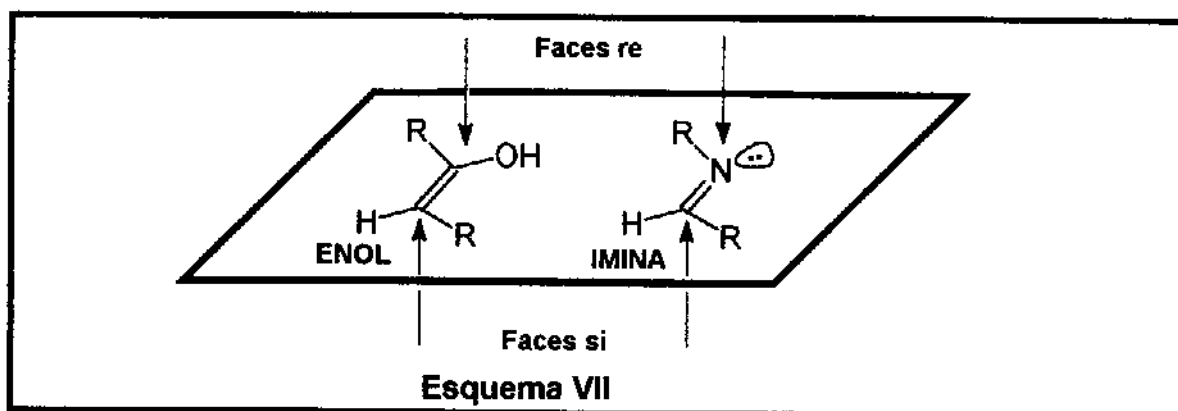
1.3.2 - A estereosseletividade

O uso de compostos carbonílicos α -substituídos como nucleófilos de carbono nas reações de Mannich bimoleculares traz como consequência imediata a formação de bases de Mannich diastereoisoméricas.

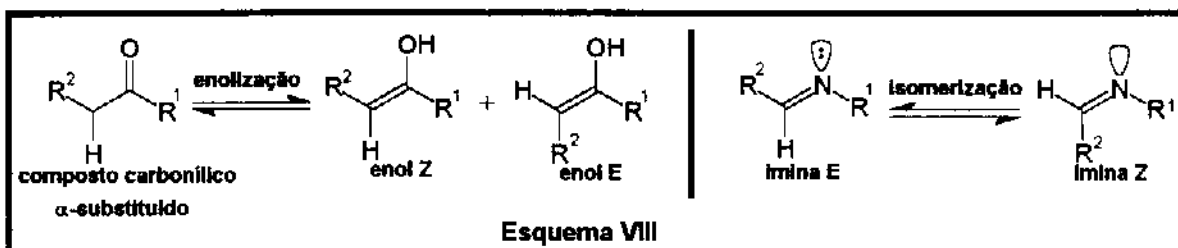
Isto deve-se ao fato de que:

a) formas enólicas destes nucleófilos apresentam faces enantióticas *si* e *re*^{28,29} e podem existir sob forma de dois isômeros geométricos, **E** e **Z**.

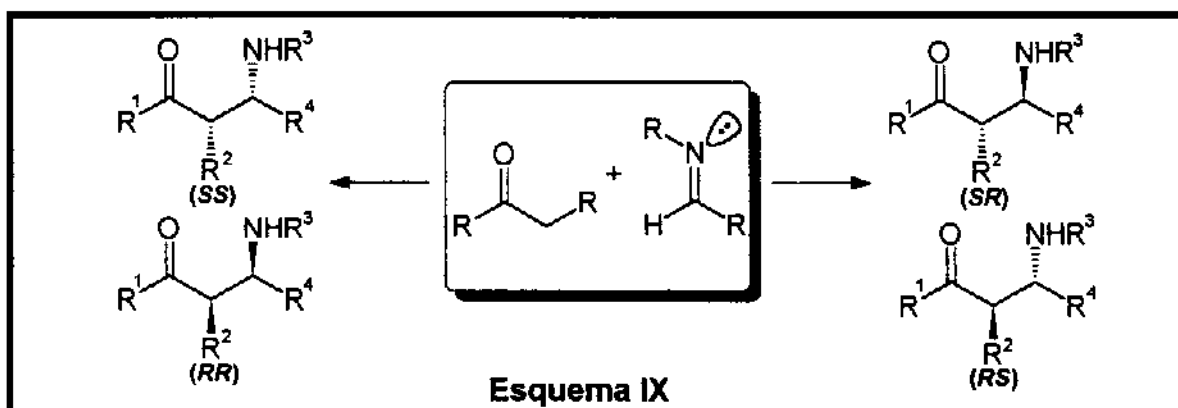
b) os íons imínio e iminas não simétricas, igualmente apresentam faces enantióticas *si* e *re*, podendo também existir sob forma de dois isômeros geométricos, **E** e **Z** (Esquema VII).



A nomenclatura **E** e **Z** refere-se à notação de Cahn-Ingold-Prelog³⁰ para alcenos. Entretanto, a título de facilitar a identificação da geometria do enolato, a nomenclatura **E** e **Z** será utilizada aqui, atribuindo-se sempre prioridade maior ao átomo de oxigênio em relação ao grupo substituinte R^1 (independente deste tratar-se de heteroátomo com número atômico superior ao do oxigênio) procedimento largamente empregado na literatura³¹ (Esquema VIII).



Quando se analisa esta reação do ponto de vista da topologia de aproximação reagentes, dois novos centros assimétricos serão formados, e poderão existir 4 diferentes produtos, fornecendo dois pares de enantiômeros *SS*, *RR* e *SR*, *RS*, com relações diastereoisoméricas entre si (Esquema IX).



Entretanto, existem fatores de ordem estérica e/ou eletrônica ou ainda fatores termodinâmicos, capazes de organizar de tal modo a topologia de aproximação dos reagentes de modo que somente um par de enantiômeros *SS*, *RR* ou *SR*, *RS* seja produzido (reações estereosseletivas).

Para as reações ditas enantiosseletivas, os mesmos requisitos são necessários, contudo é imperioso que pelo menos um dos reagentes seja quiral, ou que ocorra em um ambiente quiral como, por exemplo, o emprego de solventes quirais.

A discussão que se segue tem como objetivo a busca de metodologias que permitam controlar estes fatores, posto que a grande maioria dos compostos químicos com atividades biológicas, naturais ou sintéticos, necessitam de relações estereoquímicas específicas para que sejam utilizados como tais.

O desenvolvimento destas técnicas ainda traz intrinsecamente consigo importantes desdobramentos do ponto de vista econômico e ambiental, na medida que enormes quantidades de produtos indesejáveis poderão deixar de ser produzidos.

Dentro desta perspectiva, procurou-se organizar a discussão que se segue do ponto de vista do tipo do nucleófilo de carbono empregado nas reações com íons imínio e iminas.

No Capítulo I, serão discutidas as reações de silil-cetenoacetals e silil-enoléteres nas reações de Mannich bimoleculares, enquanto que no capítulo II serão abordadas as reações de enolatos metálicos de ésteres e de cetonas com íons imínio e iminas.

No Capítulo III, discutir-se-á uma nova abordagem sintética para a síntese estereosseletiva quiral de Bases Nucleínicas, componentes centrais dos alcalóides pirrolizidínicos, baseada nas metodologias desenvolvidas e abordadas nos dois primeiros capítulos.

CAPÍTULO I

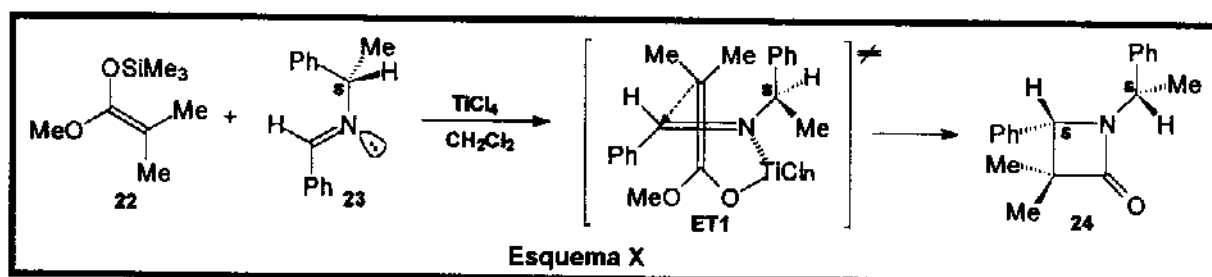
REAÇÕES DE SILIL ENOLÉTERES COM ÍONS IMÍNIO
GERADOS "IN SITU" A PARTIR DE ALDIMINAS AROMÁTICAS

1 - Introdução

A abordagem que se segue não tem a pretensão de ser uma revisão minuciosa da literatura, entretanto, procura situar o leitor dentro do contexto da discussão que se seguirá no ítem 2, referente aos **Resultados e Discussão**. Procurou-se selecionar exemplos representativos do ponto de vista da reatividade, mecanismo e estereosseletividade das reações de Mannich bimoleculares entre silil enoléteres e íons imínio.

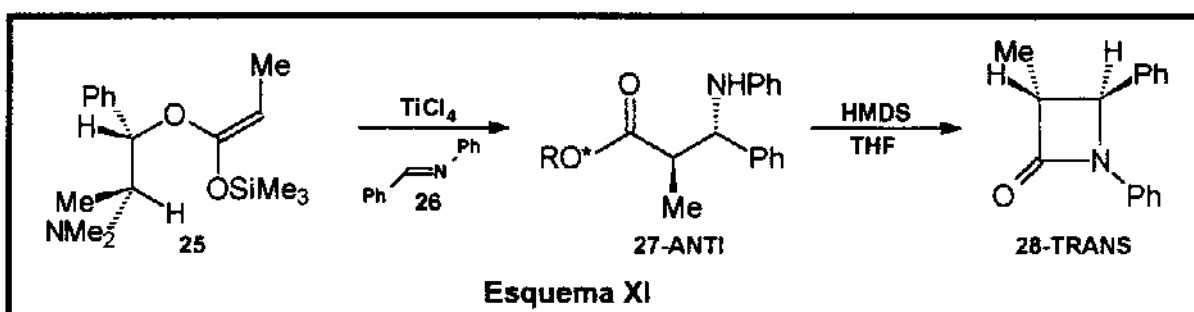
1.1 - O uso de silil cetenoacetals

A primeira comunicação na literatura sobre a reação de silil cetenoacetals **22** com iminas, na presença de quantidades equimolares de TiCl_4 (tetracloreto de titânio), foi relatada em 1977 por Ojima e colaboradores³², demonstrando a viabilidade da reação na preparação de β -aminoésteres e/ou respectivas β -lactamas. O autor observou que benzilideno metilaminas ou alquilideno alquilaminas, tendem a fornecer diretamente as β -lactamas (43-72%), enquanto que β -aminoésteres (70-92%) são isolados com o uso de benzilideno anilinas. O uso de iminas quirais **23** também foi relatado pelo mesmo autor³³ nas reações com **22**, o que levou exclusivamente ao isolamento de β -lactamas quirais **24**, com 76-89% ee (excesso diastereomérico) e 54-78% ee (excesso enantiomérico) em favor do isômero de configuração absoluta (*SS*). Um estado de transição ET1 envolvendo a quelação do nitrogênio da imina ao metal de um suposto enolato de titânio foi sugerido para explicar os resultados observados. A utilização de imino ésteres quirais também foi relatada³⁴ e estados de transição análogos foram sugeridos (Esquema X).

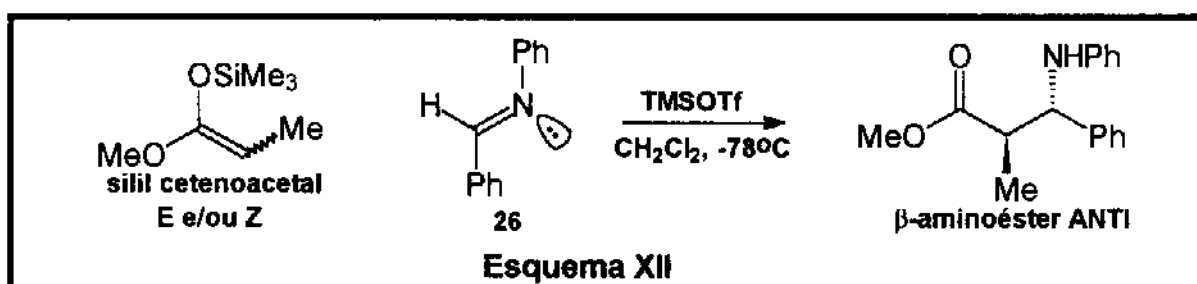


Gennari e colaboradores demonstraram que silil cetenoacetals quirais **25**

derivados da N-metil efedrina^{35,36}, reagem com a benzilideno anilina **26**, na presença de TiCl_4 , fornecendo inicialmente o aminoéster **27-ANTI**, como produto majoritário em 89%, que posteriormente foi transformado na respectiva β -lactama **28-TRANS**. Iminoésteres³⁶ também foram utilizados nas reações com **25** (Esquema XI).



Ainda com relação ao uso de TiCl_4 como ativante da reação, cabe mencionar o uso de bis-trimetilsilil dimetilcetenoacetais³⁷ em reações com benzilideno e isopropilideno anilinas, fornecendo exclusivamente β -lactamas com rendimentos de 60-75%. Estas reações podem também ocorrer na presença de quantidades catalíticas de TMSOTf (trifluorometanossulfonato de trimetil silila ou triflato de trimetil silila), como ativantes de iminas^{38,39} ou N,N-bis-trimetilsilil metoximetil aminas⁴⁰, originando exclusivamente produtos acíclicos. Um estudo comparativo sobre a influência da geometria do silil cetenoacetal foi reportado por Guanti⁴¹: o aminoéster com estereoquímica relativa ANTI, (5-100% ed) foi obtido majoritariamente a baixas temperaturas (Esquema XII).

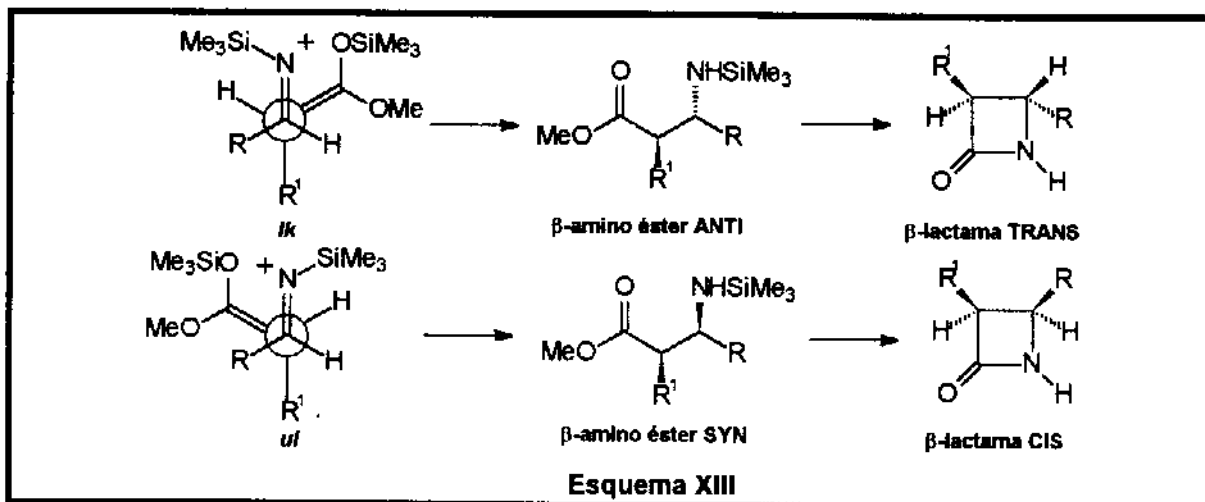


Silil cetenoacetais gerados "in situ" a partir da abertura de anel de 2-sililoxi ciclopropanoatos de metila frente a TMSOTf também mostraram-se reativos frente a íons N,N-dimetil metilenoiminios (análogos aos sais de Eschenmoser²⁰), dando acesso a sistemas 2-amino-1,4-dicarbonílicos^{42,43}.

β -aminoésteres com nitrogênio primário e β -lactamas não substituídas no nitrogênio foram elegantemente preparados a partir de silil cetenoacetais e N-silil iminas⁴⁴, na presença de ZnI_2 ou TMSOTf, com rendimentos de 44-83% e ed = 44-92%, em favor do isômero aminoéster ANTI ou lactama TRANS.

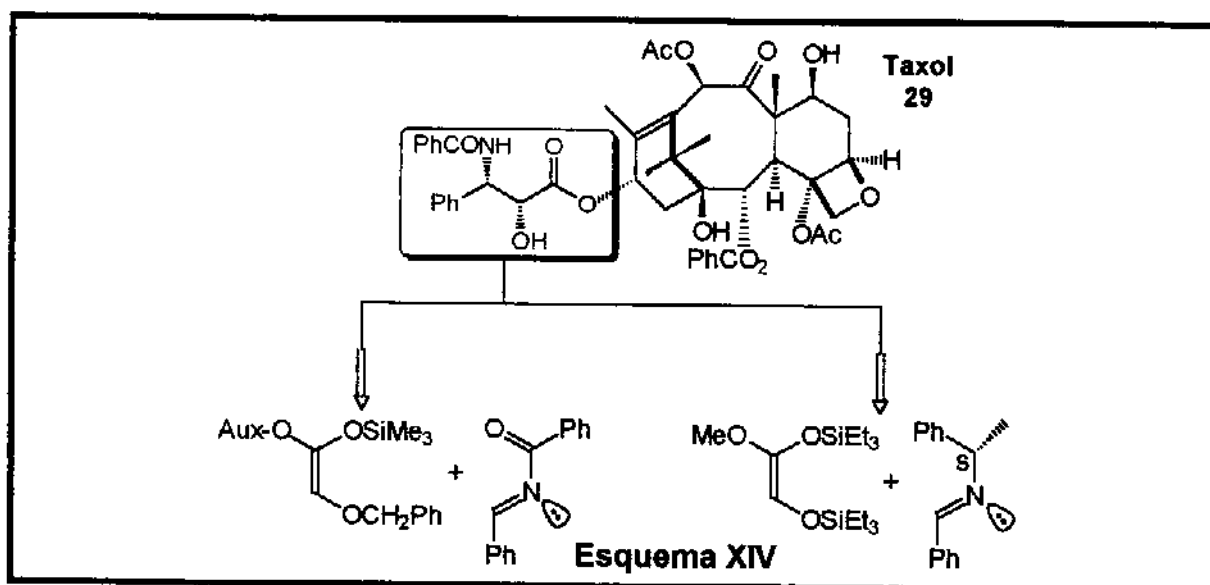
Os autores relatam a não influência da geometria do silil cetenoacetal na distribuição de isômeros e estados de transição abertos, com aproximação sinclinal e topologia *lk*¹¹⁹, sugeridos para explicar a formação dos produtos majoritários.

O emprego de N-silil iminas abre caminho para a preparação de sistemas amino carbonílicos primários (Esquema XIII).



Mukaiyama^{45,46} estudou o efeito de ácidos de Lewis sobre a estereosseletividade, obtendo amino ésteres ANTI⁴⁵ e SYN^{45,46}. Triazinas^{47,48} e oximas^{49,50} foram usadas como agentes aminometilantes, na presença TMSOTf^{47,49} e TiCl₄⁴⁸, fornecendo amino ésteres ou lactamas, respectivamente.

Exemplos do emprego destas reações em sínteses de produtos naturais, são as sínteses cadeia lateral do taxol 29, usando a condensação de silil cetenoacetais e iminas⁵¹ ou iminas quirais⁵² (Esquema XIV).

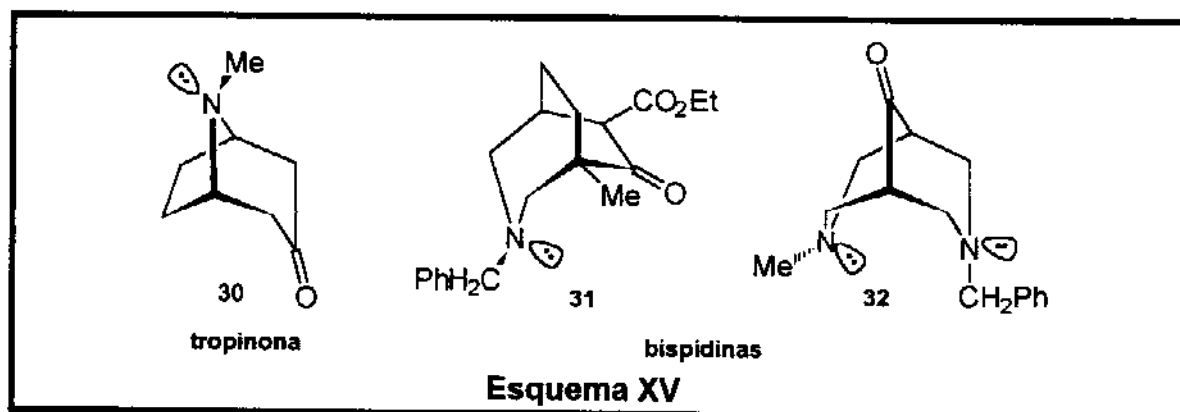


Enquanto que Swindell⁵¹ propõe um mecanismo de cicloadição [4+2] para explicar as seletividades observadas com vários auxiliares quirais, Yamamoto⁵² sugere uma adição nucleofílica do silil cetenoacetal à imina ativada pelo ácido de Lewis quiral, que em combinação com a própria quiralidade da imina, seleciona a face a ser atacada.

Silil cetenoacetals também foram empregados nas reações com íons acilímínio, gerados "in situ" por ação de um ácido de Lewis sobre α -metóxi carbamatos^{53,54} ou α -cloro carbamatos⁵⁴, usando TiCl_4 ⁵³ ou SnCl_4 ⁵⁴ (tetracloreto de estanho) como promotores, permitindo isolar os respectivos amino ésteres e β -lactamas.

1.2 - O uso de silil enoléteres

Ao contrário das reações entre silil cetenoacetals e iminas ou íons imínio, que tiveram um grande desenvolvimento devido a sua aplicação na síntese de β -lactamas (assunto recentemente revisado por Hart⁵⁵), o emprego de silil-enoléteres nestas reações, ainda permanece pouco estudado. A importância destas reações está ligada à síntese de β -aminocetonas^{10,11,28} (bases de Mannich), as quais têm mostrado grande interesse enquanto produtos com remarcada atividade biológica¹⁰, além de comporem intrincadas estruturas, como as aminocetonas **30-32** abaixo (Esquema XV).



A tropinona **30** é um produto natural, sintetizado por Robinson⁵⁶ em 1917, tornando-se um exemplo clássico da utilização da reação de Mannich em sínteses biomiméticas. Já as bispidinas **31** e **32**, são produtos sintéticos que apresentaram atividades analgésicas, anti-inflamatórias^{10,11} e hipotensivas⁵⁷ (**31**) ou ainda, propriedades anti-cardioarrítmicas⁵⁸ (**32**).

Os primeiros estudos sobre a síntese de β -aminocetonas, via utilização de silil enoléteres foram reportados por Holly⁵⁹, demonstrando que estes éteres enólicos de silício são suficientemente nucleofílicos para reagirem com sais de

Eschenmoser²⁰ e seus análogos. A alta regioespecificidade desta reação foi relatada posteriormente por Danishefsky⁶⁰ e Wada⁶¹.

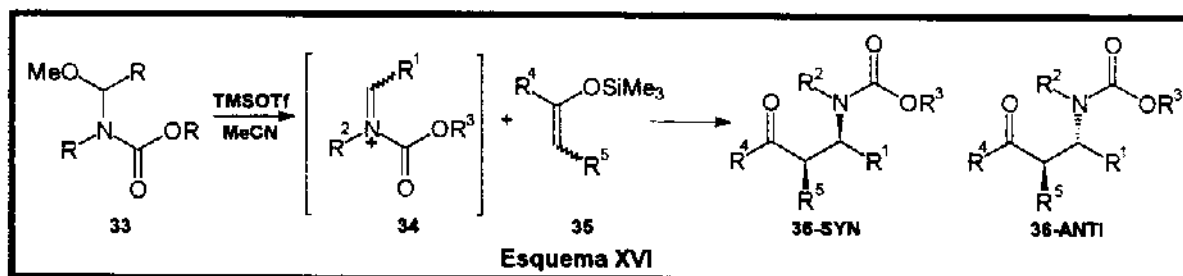
O uso de sais de Eschenmoser também foi reportado por Wenkert e colaboradores nas reações com silil enoléteres, derivados de cetonas esteroidais⁶².

Ions imínio gerados "in situ", por ação de TMSI (iodeto de trimetil silila), TMSOTf e TiCl₄ sobre metoxi metilaminas^{63,64}, bem como triazinas⁶⁵, na presença de TiCl₄, reagem com silil enoléteres, fornecendo as respectivas β-aminocetonas^{63,65}. Em dois casos, são relatados o isolamento de produtos de cicloadição, tanto com silil enoléteres derivados de cetonas⁶⁴ como também de aldeídos^{64,66}. Estes casos serão discutidos com propriedade mais adiante, neste mesmo capítulo.

Íons acilimínios cíclicos, gerados a partir de α-alcoxi N-carbamatos⁶⁷ e α-cloro N-carbamatos⁶⁸, na presença de vários ácidos de Lewis, foram utilizados como agentes amino metilantes, sendo também relatado o seu emprego na síntese de alcalóides pirrolizidínicos⁶⁸ e indolizidínicos^{69,70,71}, sem que a etapa de adição envolvesse a formação de produtos diastereoisoméricos.

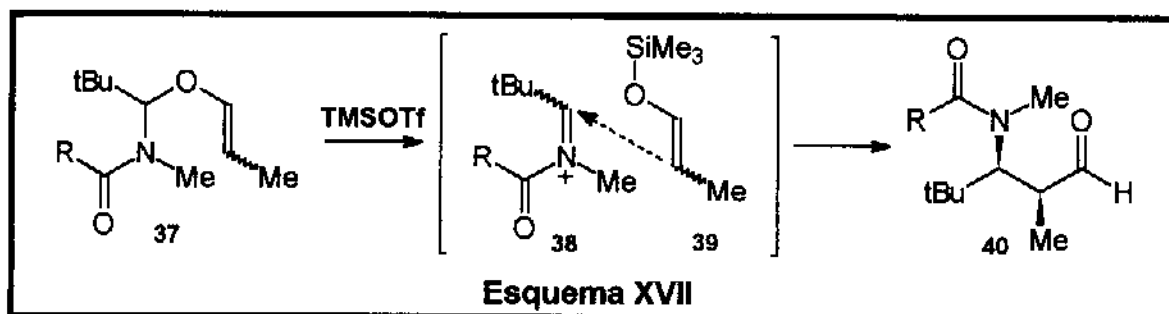
Surpreendentemente, somente na década de 90 é que surgiram publicações explorando a diastereosseletividade simples na adição de silil enoléteres com íons imínio.

Brown, em um artigo publicado recentemente⁷², observa bons níveis de diastereosseletividade simples (6-77% ed, rend. = 48-76%) na reação de silil enoléteres **35**, derivados de cetonas, e íons acilimínio **34**, ambos com faces pró-quirais, o que permitiu isolar **36-ANTI** como produto majoritário (esquema XVI).



Contudo, o autor não fornece nenhuma informação sobre o mecanismo da reação e/ou possíveis estados de transição envolvidos, cabendo salientar que, o isômero majoritário **36-ANTI** é sugerido como o produto cinético. As stereoquímicas relativas foram confirmadas por difratometria de raios X.

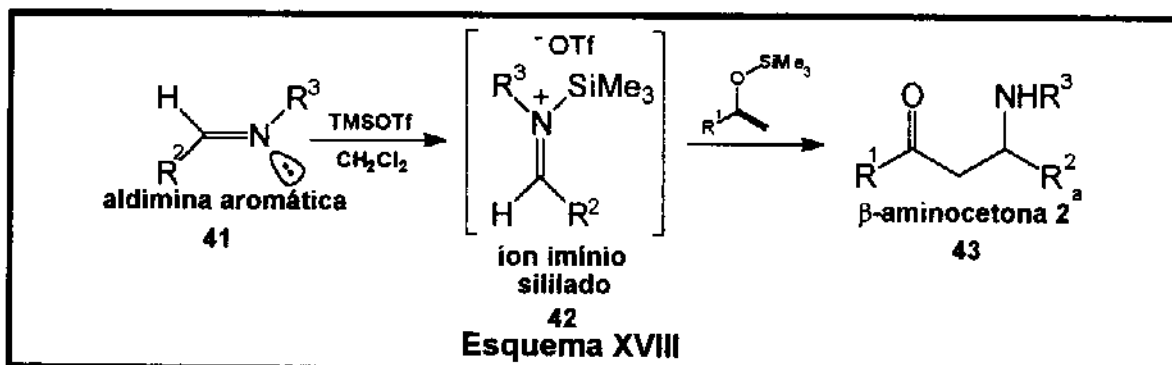
Analogamente, o rearranjo do O-vinil-N-O-acetal⁷³ **37**, promovido por TMSOTf, permitiu isolar o β-aminoaldeído **40**, com 58-96% ed e rendimentos variando de 53-67%. O autor sugere que o produto **40** resulta da decomposição de **37** em **38** + **39** promovida pelo TMSOTf seguido de posterior condensação (Esquema XVII).



É digno de nota, que até 1987⁷⁴⁻⁷⁶, não tinham sido relatadas reações entre silil enoléteres e iminas ativadas, assim como, até o presente momento, não é do nosso conhecimento nenhum outro relato sobre o estudo da diastereosseletividade nestas reações^{77,78}.

2 - Resultados e discussão

Durante o trabalho de Mestrado, havia sido desenvolvida em nosso laboratório uma metodologia rápida e eficiente para a síntese de Bases de Mannich secundárias **43**, a partir da reação de silil-enoléteres e iminas **41**, ativadas por TMSOTf⁷⁴⁻⁷⁶ (Esquema XVIII).

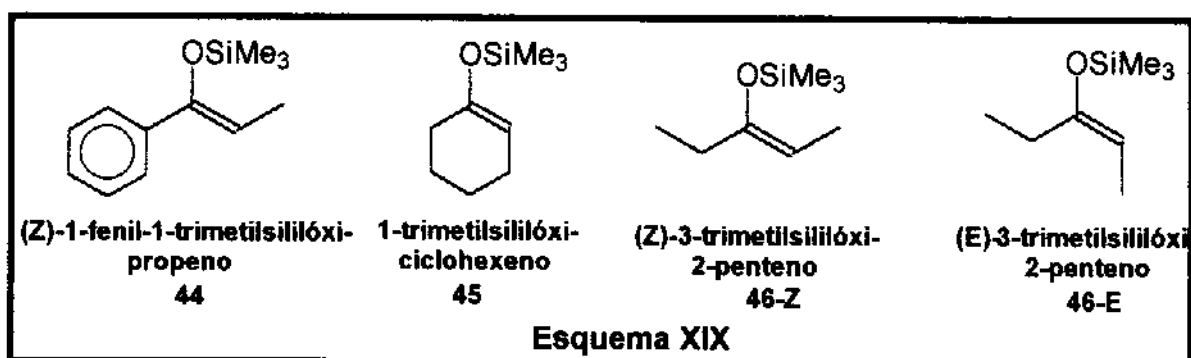


Evidências da existência do íon imínio sililado **42** (R^2 e $R^3 = \text{Ph}$) foram obtidas pelo isolamento de um sólido formado pela adição de quantidades equimolares de TMSOTf sobre a benzilideno anilina **26**, que se mostrou bastante instável ao ar atmosférico¹⁷.

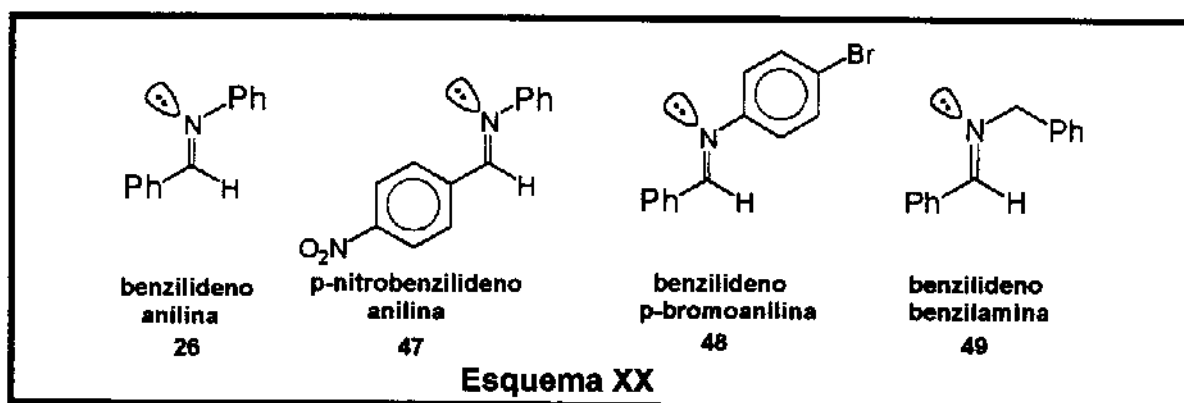
A análise do espectro de infravermelho mostra uma absorção em 1680 cm^{-1} , que foi atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{N}$, deslocada cerca de 45 cm^{-1} para frequência mais alta, com relação a da imina livre (1635 cm^{-1}). O espectro de ^1H -RMN em d^6 -DMSO, mostrou um singlete a δ 9,0 ppm, atribuído ao próton imínico que apareceu deslocado cerca de 0,7 ppm para campo mais baixo, com relação ao mesmo sinal na imina livre (δ 8,3 ppm).

2.1-Reações entre silil-enoléteres com faces enantióticas e aldiminas aromáticas ativadas por TMSOTf^{77,78}

Com o objetivo de investigar a influência da geometria do silil enoléter no controle da estereoquímica relativa das bases de Mannich, escolheu-se o silil enoléter **44** derivado da propiofenona (que pode ser preparado com 100% de geometria *Z*⁷⁹), o silil enol éter cíclico **45** derivado de ciclohexanona (100% de geometria *E*) e ainda, o silil enoléter **46** derivado da 3-pentanona, preparado como uma mistura de 75% com geometria *E* e 25% com geometria *Z*⁷⁹ (Esquema XIX).



As aldiminas **26**, **47**, **48** e **49** foram preparadas através de procedimentos já descritos^{80,81} e seus dados físicos estão de acordo com a literatura⁸² (Esquema XX).



O protocolo utilizado nas reações⁷⁶ foi o de dissolver a imina em cloreto de metileno na temperatura desejada (0°C ou -78°C), seguido da adição de TMSOTf (15% em mol). Após 10 minutos a esta temperatura, o silil enoléter dissolvido em cloreto de metileno foi adicionado gota a gota e a reação foi acompanhada por cromatografia de placa.

Usou-se um tempo padrão de 1,5 horas, após o qual não se observa mais a presença de silil enoléter. O TMSOTf utilizado foi preparado segundo a literatura⁸³ e destilado imediatamente antes do uso. Tentativas de efetuar as reações na ausência de TMSOTf, não levaram a obtenção dos produtos desejados, isolando-se os produtos de partida. As reações dos SEE (silil enoléter) com as iminas permitiram isolar uma mistura de β -AMC (β -aminocetonas) diastereoisoméricas, que puderam ser observadas pelo espectro de $^1\text{H-RMN}$. A existência de dois dupletos na região de δ 4,3-4,8 ppm foi atribuída aos prótons na posição β ao grupo carbonila dos dois possíveis isômeros.

As tabelas I e II e III a seguir, relatam os resultados obtidos nas reações de cada SEE com as iminas acima citadas, sob catálise de TMSOTf.

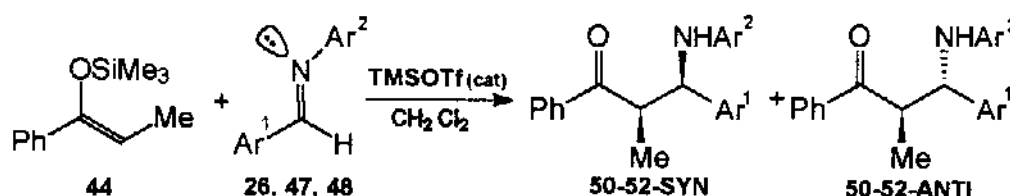


TABELA I

IMINA	Ar ¹	Ar ²	β -AMC	Temp.(°C)	SYN:ANTI(%)	Rend.(%)
26	Ph	Ph	50	0	40:60	45
26	Ph	Ph	50	-78	60:40	35
47	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	51	0	40:60	50
47	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	51	-78	70:30	35
48	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	52	0	40:60	45
48	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	52	-78	60:40	35

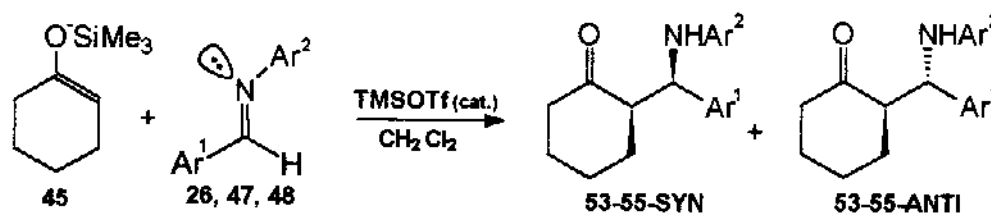


TABELA II

IMINA	Ar ¹	Ar ²	β -AMC	TEMP.(°C)	SYN:ANTI(%)	REND.(%)
26	Ph	Ph	53	0	40:60	66
26	Ph	Ph	53	-78	75:25	70
47	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	54	0	33:66	76
47	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	54	-78	70:30	70
48	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	55	0	25:75	70
48	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	55	-78	70:30	72

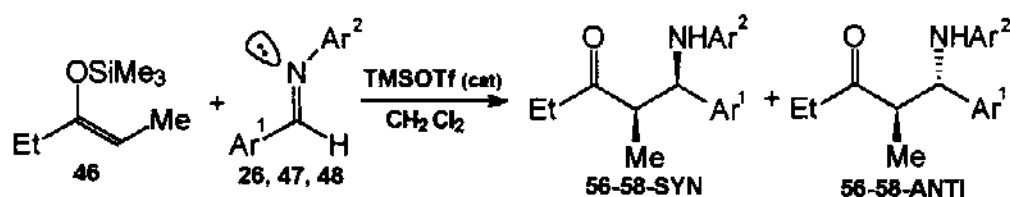


TABELA III

IMINA	Ar ¹	Ar ²	β-AMC	TEMP.(°C)	SYN:ANTI(%)	REND.(%)
26	Ph	Ph	56	0	30:70	75
26	Ph	Ph	56	-78	67:33	76
47	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	57	0	40:60	70
47	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	57	-78	60:40	70
48	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	58	0	40:60	68
48	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	58	-78	67:33	75

As reações de 44-46 com a imina 49 não forneceram as aminocetonas correspondentes utilizando-se as condições padrão acima mencionadas (este caso será discutido mais adiante neste capítulo).

As proporções diastereoisoméricas puderam ser estimadas através da medida das integrações relativas às áreas dos prótons na posição β ao grupo carbonila, no espectro de ¹H-RMN à 80 MHz.

Observou-se também que independentemente da geometria do silil enoléter empregado, os produtos majoritários apresentavam o próton na posição β mais desprotegido quando as reações eram efetuadas à -78°C, e os mesmos apareciam deslocados para campo mais alto, quando utilizava-se a temperatura de 0°C.

Experiências em condições de equilíbrio (KOH 10%, MeOH, temperatura ambiente, 15 h), mostraram ser possível enriquecer as misturas de β-aminocetonas no isômero que apresenta o próton na posição β em campo mais alto.

A figura 1a mostra o espectro de ¹H-RMN das β-aminocetonas 53-SYN e 53-ANTI com uma proporção de aproximadamente 1,5:1 em favor do diastereoisômero que tem o próton β mais protegido.

Após 15 horas nas condições citadas acima, foi possível observar que a proporção foi alterada, mostrando um enriquecimento de aproximadamente 3:1, ainda em favor do mesmo diastereoisômero (figura 1b).

Estas experiências permitiram concluir que o isômero majoritário formado à -78°C é o produto cinético, enquanto que o produto majoritário formado à 0°C é o produto termodinâmico.

A análise dos resultados destas reações realizadas nestas duas temperaturas (0°C e -78°C) permitiu concluir também que a geometria do SEE não influencia as proporções das β-AMC diastereoisoméricas formadas e apenas a temperatura é responsável pela distribuição dos diastereoisômeros formados.

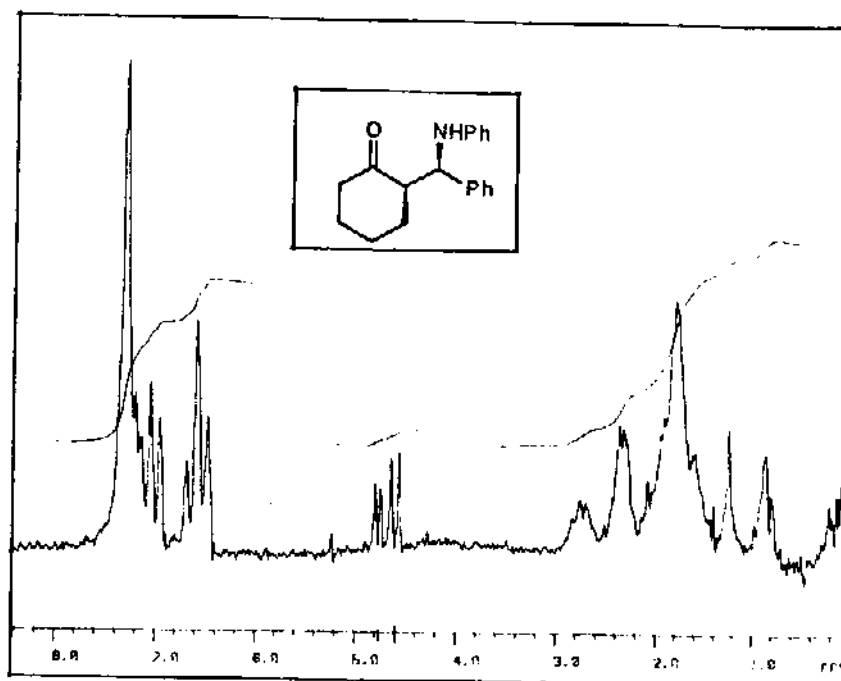


Figura Ia - mistura obtida a 0°C

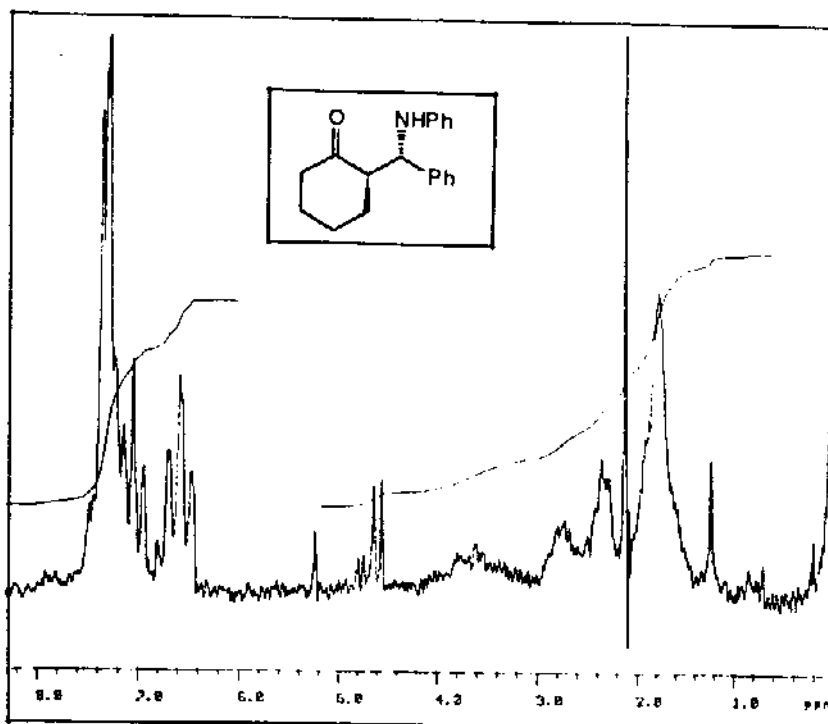


Figura Ib - mistura obtida depois da equilibração

2.2 - Determinação da estereoquímica relativa das β -Aminocetonas 50-58 - SYN e 50-58 - ANTI.

É conhecido que os aldóis ANTI são termodinamicamente mais estáveis do que os aldóis SYN³¹, podendo ser epimerizados em condições ácidas ou básicas.

Associando-se os resultados obtidos nas experiências de equilíbrio com as informações disponíveis para aldóis, sugeriu-se que as β -aminocetonas poderiam ter um comportamento análogo e, como primeira interpretação, atribuiu-se ao isômero formado majoritariamente à -78°C a estereoquímica relativa SYN e aquele formado a 0°C a estereoquímica relativa ANTI. Entretanto, apenas estas informações não são suficientes para uma atribuição definitiva. Passou-se então à análise através de métodos espectroscópicos, que são mais apropriados para estas situações.

Como é sabido, os métodos espectroscópicos como $^1\text{H-RMN}^{84}$ e $^{13}\text{C-RMN}^{85,86}$ são capazes de fornecer importantes informações a respeito da estereoquímica relativa de compostos diastereoisoméricos.

Dentre estas informações, destaca-se o uso das constantes de acoplamento $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ entre os prótons ligados, cada um deles, aos carbonos assimétricos C1 e C2.

Todavia, estas informações só podem ser usadas sem dubiedade quando aplicadas a sistemas cíclicos, tendo em vista que compostos acíclicos podem apresentar um conjunto de conformações que alteram o ângulo diedro ϕ entre os prótons em questão, do qual a constante de acoplamento J é estreitamente dependente. Desta forma, a constante de acoplamento vicinal $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ é maior quando H_1 e H_2 encontram-se antiperiplanares ($\phi=180^{\circ}$) ou eclipsados ($\phi=0^{\circ}$), decrescendo quando ϕ se aproxima de $\phi = 90^{\circ}$. Isto ocorre devido a uma maior interação dos spins eletrônicos de H_1 e H_2 nas condições de antiperiplanaridade ou eclipsamento, interação esta que tende a anular-se nas condições de ortogonalidade, como mostra a curva no diagrama de Karplus⁸⁴ (Figura II).

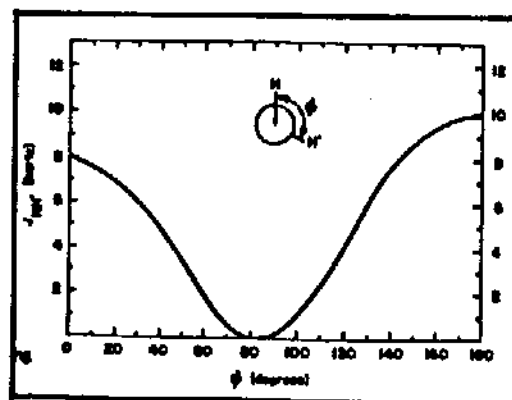
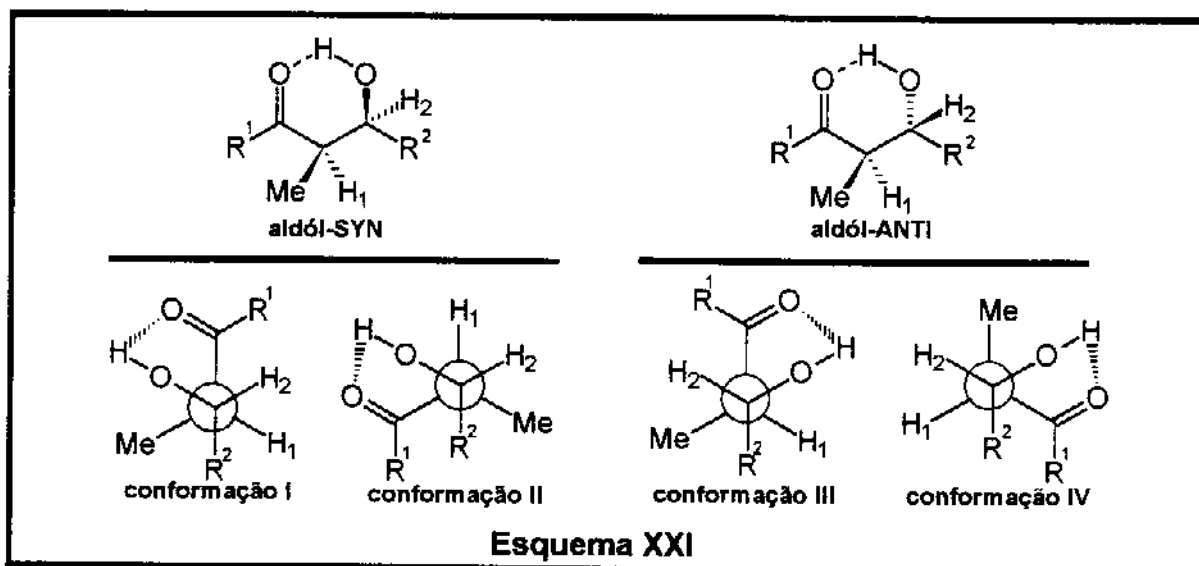


Figura II

Todavia, estas considerações apresentam consistência quando aplicadas a sistemas acíclicos nos quais as várias conformações possíveis sejam restringidas por fatores estéricos e ou interativos, como pontes de hidrogênio.

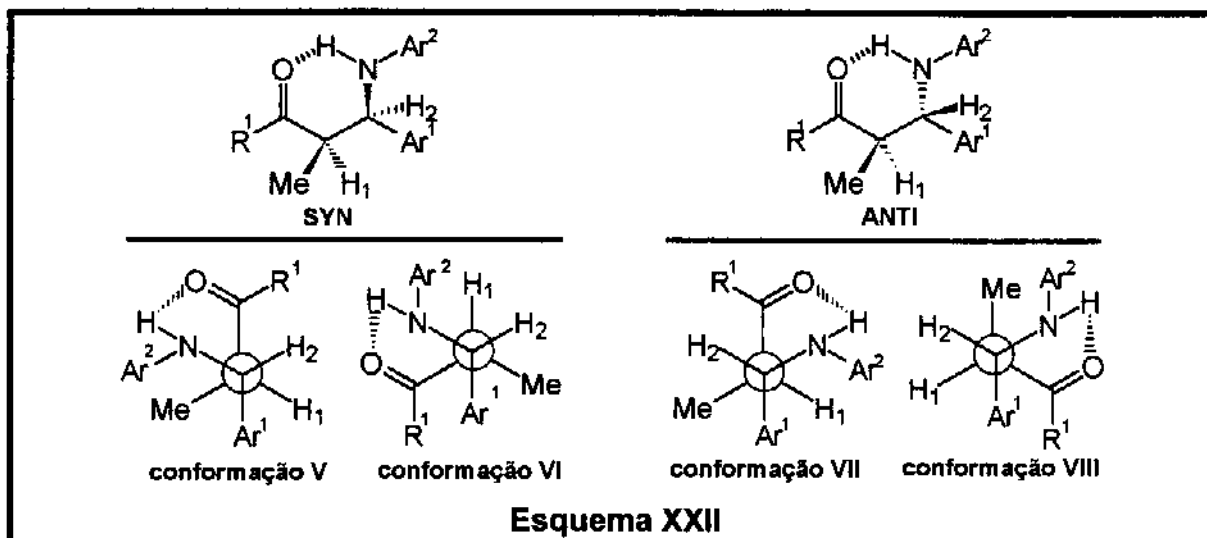
Heathcock³¹ mostrou que sistemas β -hidroxicarbonílicos podem apresentar pontes de hidrogênio. Analisando uma série de aldóis **SYN** e **ANTI**, nas conformações com ponte de hidrogênio, o autor observou que para os aldóis **SYN** os valores de $J_{H_1-H_2}$ foram menores (2-6 Hz) do que aqueles observados para os aldóis **ANTI** (7-10 Hz). A explicação sugerida é que, nas conformações para os aldóis **SYN**, H_1 e H_2 apresentam relações **gauche** entre si (conformações **I** e **II**), enquanto que os aldóis **ANTI** apresentam uma interação **gauche** e uma interação **anti** entre H_1 e H_2 (conformações **III** e **IV**). Como resultado, a somatória das interações angulares de H_1-H_2 nas estruturas **I-IV**, produz um valor menor para $J_{H_1-H_2}$ nos diastereoisômeros **SYN** e um valor maior para os aldóis **ANTI** (Esquema XXI).



Conclui-se que a análise das constantes de acoplamento em sistemas acíclicos de conformação restrita pode oferecer informações sobre as configurações relativas, respeitadas as peculiaridades de cada sistema.

As β -AMC **50-58** também podem apresentar pontes de hidrogênio intramoleculares entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio na posição β e grupo carbonila. Com base nas considerações acima e admitindo-se que as β -AMC podem comportar-se como sistemas com conformação restrita, procedeu-se a uma análise semelhante para as possíveis conformações em ponte para os isômeros **50-58-SYN** e **50-58-ANTI**. Nas conformação em ponte para os diastereoisômeros **SYN**, existem duas conformações com interações **gauche** entre H_1 e H_2 (conformações **V** e **VI** Esquema XXII), enquanto que para os respectivos diastereoisômeros **ANTI**, existe uma interação **gauche** (conformação **VII**) e uma interação **anti** (conformação **VIII**).

Portanto, os valores médios para $J_{H_1-H_2}$ nos isômeros **50-58-SYN** devem ser menores do que $J_{H_1-H_2}$ para **50-58-ANTI**.



Os valores observados para $J_{H_1-H_2}$ e δ_{H_2} para as β -AMC **50-58-SYN** e **50-58-ANTI** são mostrados na Tabela IV e Tabela V, a seguir.

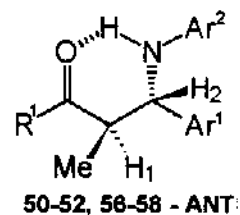
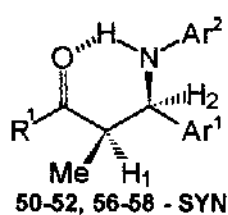
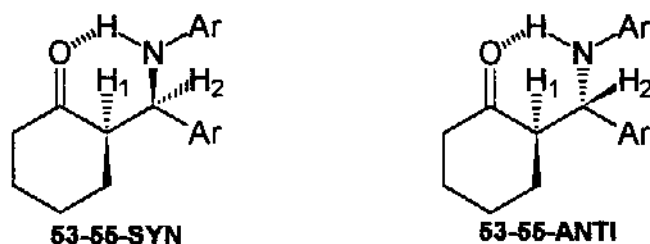


TABELA IV

β -AMC	R^1	Ar^1	Ar^2	$J_{H_1-H_2}$ (Hz)	δ_{H_2} (ppm)
50-SYN	Ph	Ph	Ph	5,2	4,7
50-ANTI	Ph	Ph	Ph	5,6	4,6
51-SYN	Ph	p-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	6,0	4,8
51-ANTI	Ph	p-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	6,0	4,8
52-SYN	Ph	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	4,8	4,7
52-ANTI	Ph	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	6,0	4,6
56-SYN	Et	Ph	Ph	6,0	4,6
56-ANTI	Et	Ph	Ph	9,0	4,5
57-SYN	Et	p-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	5,8	4,8
57-ANTI	Et	p-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	6,1	4,6
58-SYN	Et	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	4,8	4,5
58-ANTI	Et	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	6,4	4,4

**TABELA V**

β -AMC	Ar ¹	Ar ²	J _{H1-H2} (Hz)	δ H ₂ (ppm)
53 - SYN	Ph	Ph	4,0	4,8
53 - ANTI	Ph	Ph	6,0	4,6
54 - SYN	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	3,8	4,8
54 - ANTI	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	6,4	4,7
55 - SYN	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	4,0	4,5
55 - ANTI	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	7,2	4,3

Com estes resultados, supôs-se que o diastereoisômero que apresenta H₂ em campo mais alto (δ H₂ = 4,3-4,6 ppm) e J_{H₁-H₂} maior (J_{H₁-H₂} = 5,6-7,2 Hz) possui estereoquímica relativa **ANTI**, sendo formado majoritariamente quando se procede a reação à 0°C. Por outro lado, o diastereoisômero que apresenta H₂ mais desprotegido (δ H₂ = 4,5-4,8 ppm) e J_{H₁-H₂} menor (J_{H₁-H₂} = 3,8-6,0 Hz) refere-se ao isômero **SYN**, formado majoritariamente à -78°C.

Estes resultados estão em concordância com os resultados obtidos por Heathcock³¹ para sistemas β -hidróxi-carbonílicos, análogos aos sistemas β -amino-carbonílicos.

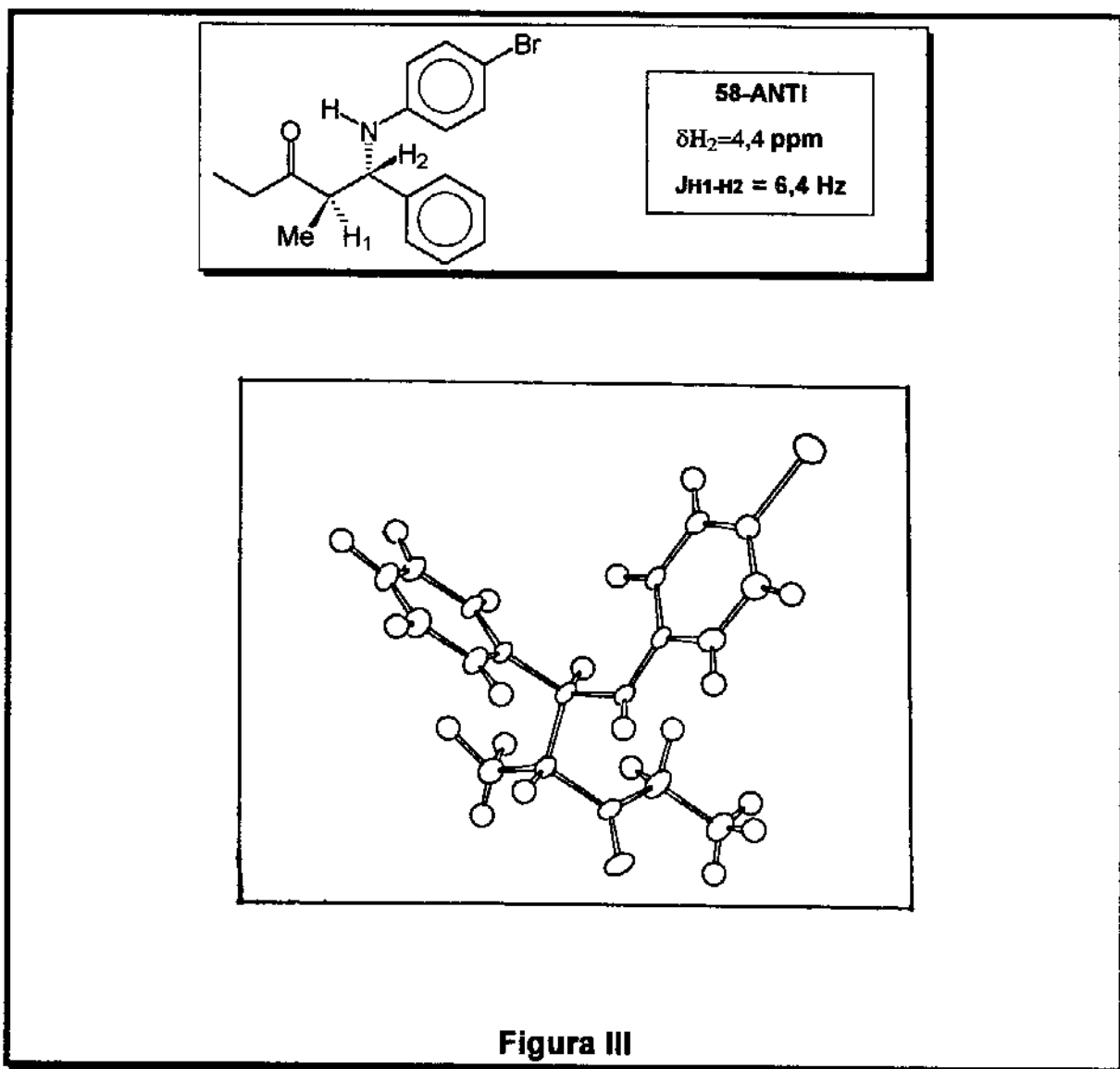
Felizmente, o composto **58-ANTI** foi isolado na sua forma diastereoisomericamente homogênea, através de sucessivas cristalizações, utilizando cloreto de metileno/hexano como sistema de solventes e foi submetido a análise de difração de Raios X⁸⁷, através da qual foi determinada a estereoquímica relativa **ANTI**, com δ H₂ = 4,4 ppm e J_{H₁-H₂} = 6,4 Hz (Figura III).

Para os demais compostos (**50-52**, **56** e **57**) não foi possível isolar nenhum isômero puro na forma de monocristal, necessário para a análise por difração de Raios X.

Entretanto, a reação do **SEE 44** com a benzilideno p-cloro-anilina **59**, sob catálise de Cp₂BOTf (triflato de di-ciclopentil boro **60**) à -78°C (será discutida mais adiante), permitiu isolar a β -AMC **61** como uma mistura de 67:33 em favor do isômero **61 -SYN**, em 70% de rendimento.

Após cuidadosa recristalização (utilizando cloreto de metileno/hexano como sistema de solventes), o isômero majoritário foi separado sob forma de monocristal, sendo assim submetido às técnicas de difratometria de Raios X^{88,89}, confirmando-se sua estereoquímica relativa **SYN**.

O espectro de ^1H -RMN de **61-SYN** mostrou $\delta\text{H}_2 = 4,7$ ppm e $J_{\text{H1-H2}} = 4,8\text{Hz}$ (isômero **ANTI**: $\delta\text{H}_2 = 4,6$ ppm e $J_{\text{H1-H2}} = 6,0$ Hz) (Figura IV).



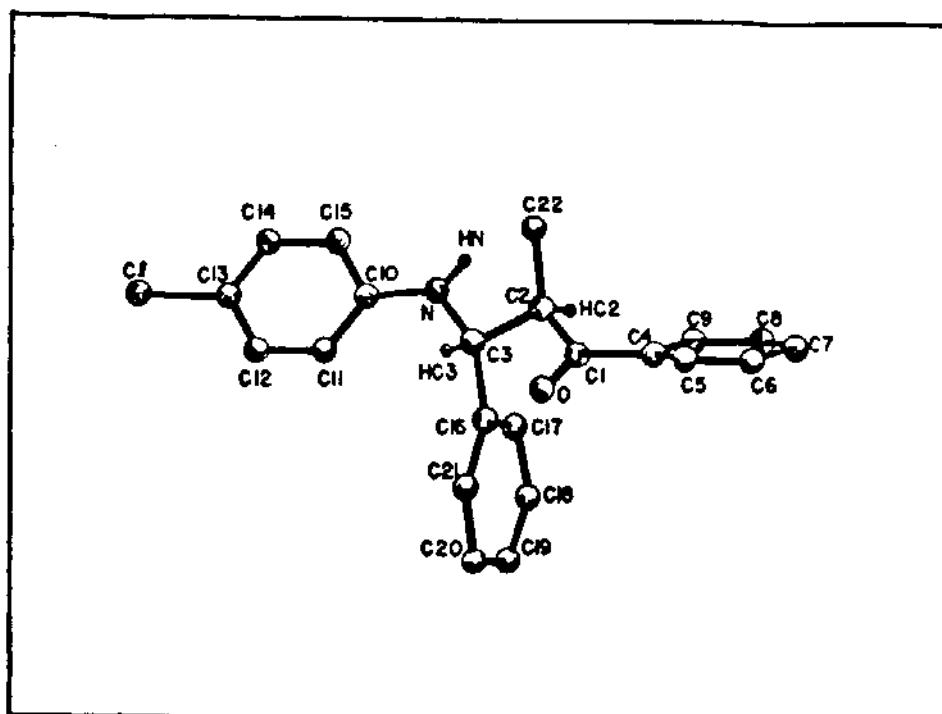
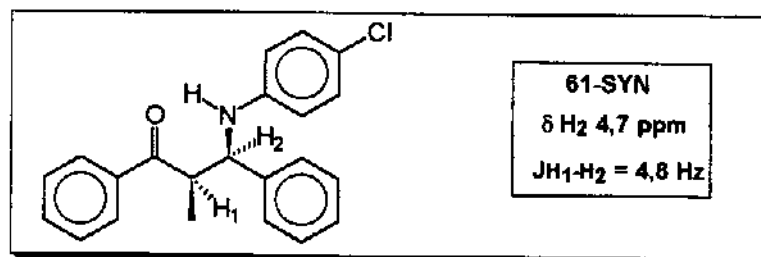
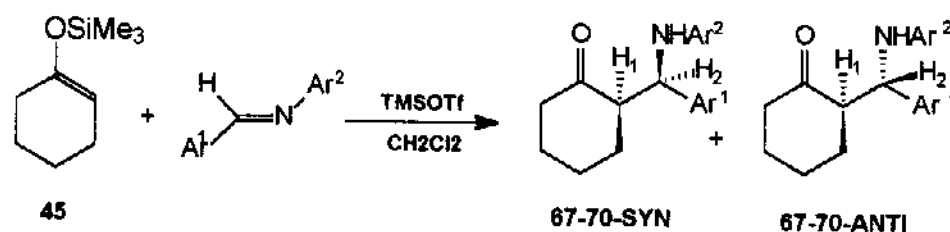
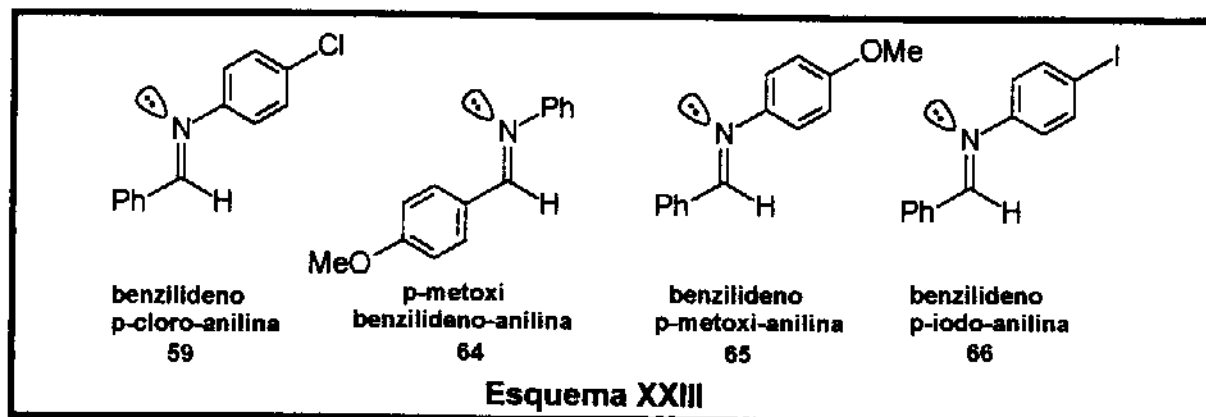


Figura IV

Contudo, nenhuma das β -AMC 53-55 pode ser separada nas suas formas diastereoisoméricas puras e a atribuição de suas configurações relativas foram inferidas pelos métodos espectroscópicos já mencionados anteriormente e por comparação com as aminocetonas que tiveram suas estereoquímicas relativas determinadas por análise de Raio X.

A fim de se verificar a generalidade das reações com SEE cíclicos, foram preparadas ainda as iminas 59 e 64-66 (Esquema XXIII), investigando-se as reações entre os SEE 45 (derivado da ciclohexanona), o que permitiu isolar as β -AMC 67-70-SYN e 67-70-ANTI, cujo resultados são mostrados na Tabela VI.

**TABELA VI**

SEE	IMINA	Ar ¹	Ar ²	Temp.(°C)	β-AMC	SYN:ANTI(%)	REND.(%)
45	59	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	0	67	20:80	70
45	59	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	-78	67	75:25	70
45	64	p-MeO-C ₆ H ₄	Ph	0	68	40:60	55
45	65	Ph	p-MeO-C ₆ H ₄	0	69	40:60	65
45	65	Ph	p-MeO-C ₆ H ₄	-78	69	60:40	68
45	66	Ph	p-I-C ₆ H ₄	0	70	25:75	80

Os valores de $J_{H_1-H_2}$ e $\delta(H_2)$ para os diastereoisômeros **67-70-SYN** e **67-72-ANTI** são mostrados na Tabela VII, abaixo.

Pode-se observar que o efeito da temperatura continua sendo determinante na formação do isômero majoritário. Os valores de δH_2 e $J_{H_1-H_2}$ mostrados na Tabela VII abaixo, estão de acordo com os casos analisados anteriormente. Estes resultados parecem mostrar que se trata de uma regra geral: o isômero com H_2 mais protegido apresenta $J_{H_1-H_2}$ maior (**ANTI**) e o isômero com H_2 mais desprotegido tem $J_{H_1-H_2}$ menor (**SYN**). As estereoquímicas relativas foram inferidas por comparação com aquelas determinadas por Raios X.

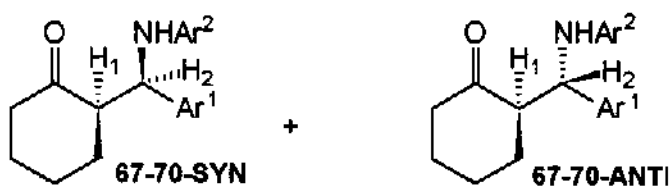
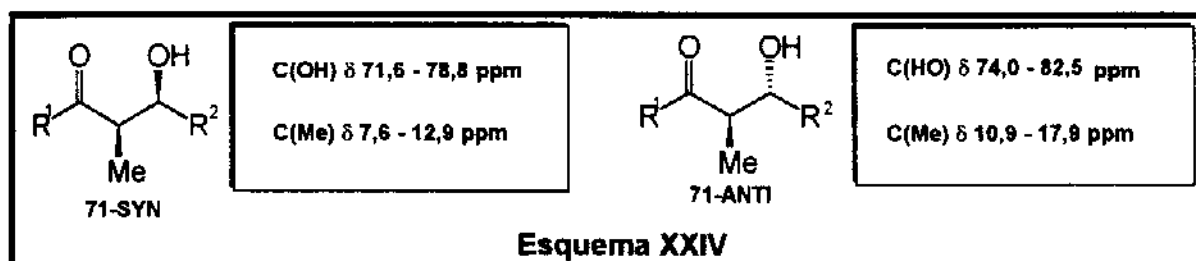


TABELA VII

β -AMC	R	Ar ₁	Ar ₂	J _{H1-H2} (Hz)	δ II2(ppm)
67-SYN	H	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	4,0	4,7
67-ANTI	H	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	7,2	4,5
68-SYN	H	p-MeO-C ₆ H ₄	Ph	4,0	4,7
68-ANTI	H	p-MeO-C ₆ H ₄	Ph	8,0	4,4
69-SYN	H	Ph	p-MeO-C ₆ H ₄	4,8	4,7
69-ANTI	H	Ph	p-MeO-C ₆ H ₄	8,0	4,5
70-SYN	H	Ph	p-I-C ₆ H ₄	4,0	4,7
70-ANTI	H	Ph	p-I-C ₆ H ₄	7,2	4,5

Heathcock³¹, demonstrou também que, para uma série de aldóis 71-SYN e 71-ANTI, a metila na posição α -carbonila para o isômero SYN é consideravelmente mais protegida (cerca de 3 ppm) que no isômero ANTI, o que pode ser uma evidência adicional na determinação das estereoquímicas relativas (esquema XXIV).



Esquema XXIV

Esta proteção no carbono metílico em 71-SYN deve-se à existência de duas interações γ -gauche nas conformações com pontes de hidrogênio intramoleculares, enquanto que em 71-ANTI, existe apenas uma interação γ -gauche. Este fenômeno é chamado de **Efeito GAMA**⁸⁶ e é interpretado como um efeito de compressão espacial sobre o carbono, com aumento de densidade eletrônica e consequente blindagem do átomo de carbono envolvido.

Outra diferença marcante, refere-se ao deslocamento químico do carbono carbinólico nestes aldóis, que mostram uma variação dos valores de $\delta(\text{CHOH}) = 71,6-78,8$ ppm para o isômero SYN e $\delta(\text{CHOH}) = 74,0-82,5$ ppm para o isômero ANTI, explicadas pelo mesmo efeito γ -gauche.

Os valores de ¹³C-RMN para a série das β -aminocetonas SYN e ANTI são mostra-

dos na Tabela VIII e fazendo uma comparação entre os sistemas β -amino carbonílicos e os respectivos β -hidróxicarbonílicos, observamos que para os isômeros 50-58-SYN, os carbonos amínicos e metílicos apresentam-se mais protegidos em relação aos correspondentes carbonos nos diastereoisômeros 50-58-ANTI.

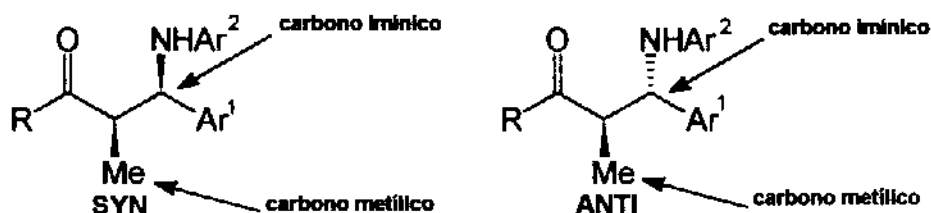


TABELA VIII

β -AMC	SYN (δ ppm)		ANTI (δ ppm)	
	δCH_3	δCNH	δCH_3	δCNH
50	11,91	59,52	17,11	61,42
51	12,29	59,03	16,77	60,53
52	11,45	59,18	16,89	61,21
56	11,65	59,17	15,63	60,59
58	11,69	59,28	15,68	60,61
53	-	57,26	-	57,95
55	-	57,28	-	58,13

2.3 - Sugestão de Estados de Transição para as reações a 0°C e -78°C .

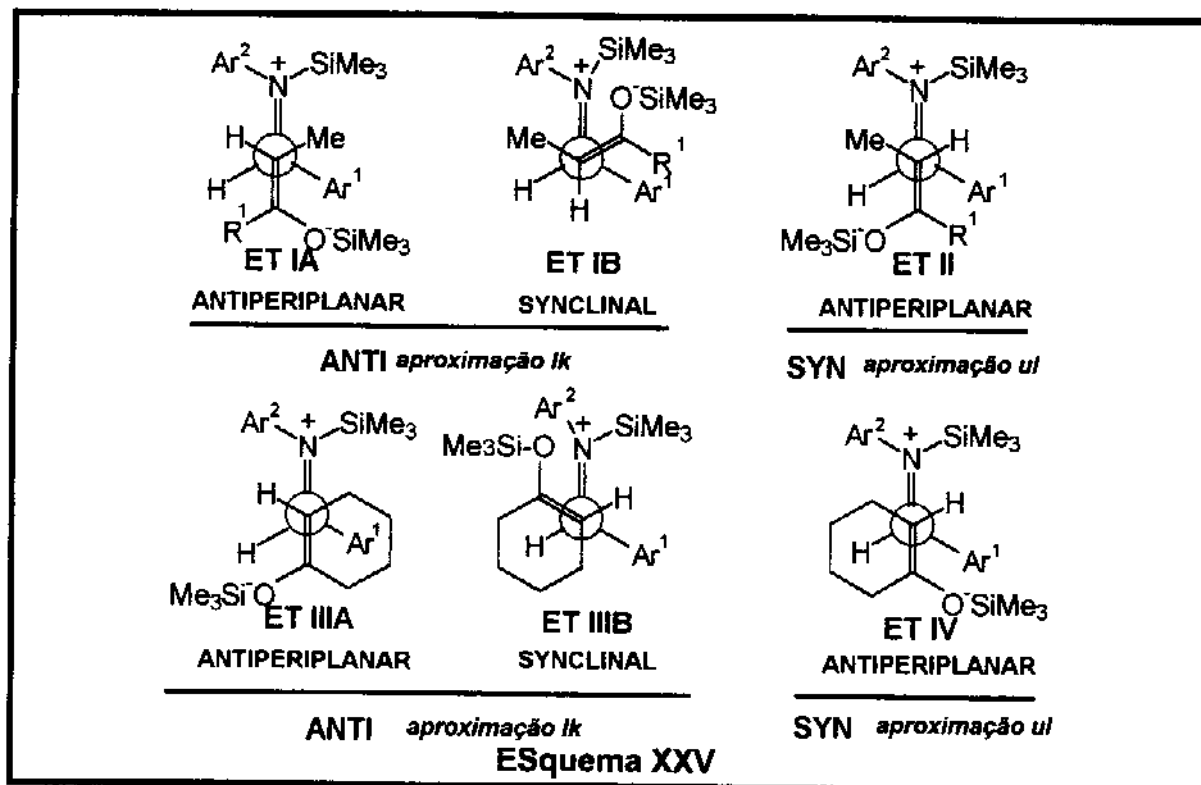
Os SEE e os íons imínio possuem ambas faces enantióticas e em um processo controlado cineticamente, as diferenças de energias entre os estados de transição diastereoisoméricos determinam a formação de quantidades diferentes dos isômeros SYN e ANTI.

Como mostrado anteriormente, a geometria do enolato não influencia as proporções dos diastereoisômeros formados, indicando que a reação deve se processar através de um estado de transição aberto. Entretanto, a variação de temperatura é determinante.

Desta forma sugeriu-se a participação de estados de transição ET I- ET IV para explicar a distribuição de produtos observada (Esquema XXV).

quanto a -78°C estados de transição com aproximação antiperiplanar ET II e ET IV e topicidade ul^{119} seriam favorecidos em relação à formação majoritária dos isômeros SYN, a combinação de estados de transição com aproximação antiperiplanar ET IA e ET IIIA e aproximação synclinal ET IB e ET III B, ambos

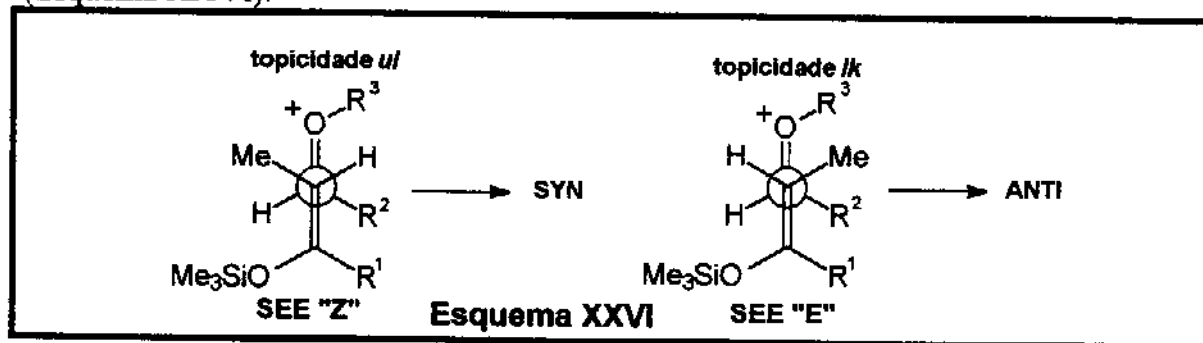
com topicidade lk^{119} , podem ser responsáveis pela formação do isômero ANTI, predominante à 0°C.



Cabe salientar que modelos análogos foram propostos por Yamamoto⁹⁰ para condensações de SEE e aldeídos a -78°C, catalisadas por acilóxi-boranos quirais, onde o isômero majoritário apresentou sempre configuração relativa SYN.

No mesmo sentido, condensações entre nitro-olefinas e SEE a -90°C também forneceram o isômero SYN majoritariamente e os autores também sugeriram a participação de estados de transição abertos com aproximação synclinal⁹¹.

Em um extenso artigo sobre a reação de SEE e acetais, catalisada por TMSOTf, Noyori⁹² e colaboradores propuseram estados de transição análogos, onde a estereoquímica dos produtos seguem o mesmo sentido daquelas aqui observadas (Esquema XXVI).



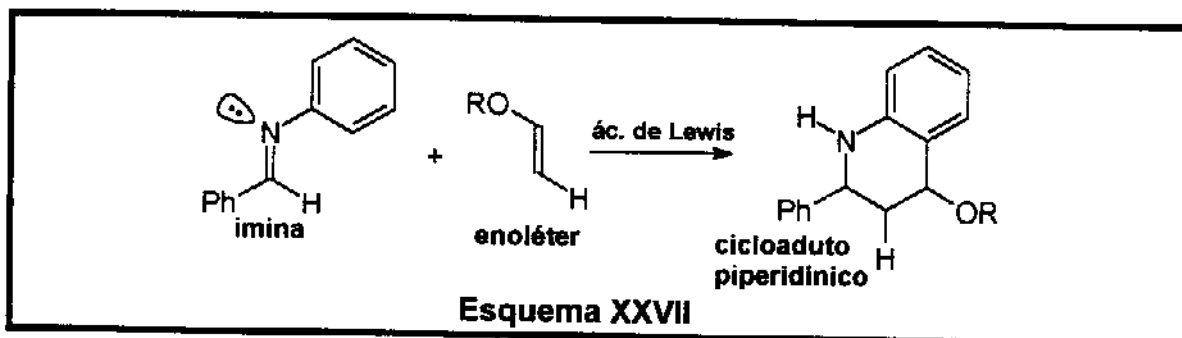
Os estados de transição **ET IB** e **ET IIIB** ambos com topicidade *lk* e aproximação *synclinal* não devem ser excluídos de consideração, visto que podem minimizar interações desfavoráveis de natureza estérica entre os grupos Ar^1 da imina e o grupo diretamente ligado ao carbono α do SEE.

Um argumento de caráter eletrônico pode ser invocado para uma estabilização adicional em uma aproximação *synclinal*, onde os momentos de dipolo tendem a se cancelar mais efetivamente do que numa situação de antiperiplanaridade.

Enquanto que nos casos de estados de transição com topicidade *ul* os efeitos de caráter estéricos parecem ser predominantes (produtos **SYN**), os estados de transição com topicidade *lk* parecem ser influenciados também por questões eletrônicas, permitindo uma minimização das energias relativas destes estados de transição, o que pode ser coerente com a baixa seletividade observada.

Embora os estados de transição, acima sugeridos, sejam capazes de explicar os resultados obtidos nas reações com aldiminas aromáticas, os mesmos não parecem apropriados para explicar o não isolamento de nenhum produto desejado, na reação dos SEE **44-46** com a imina alifática benzilideno benzilamina **49**.

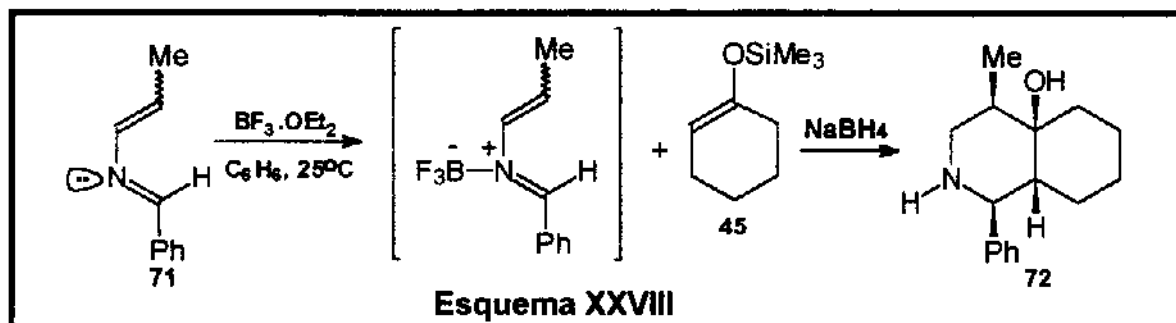
Reações de cicloadição já descritas na literatura para enoléteres cíclicos⁹³⁻⁹⁶ e acíclicos⁹⁷⁻⁹⁸ com iminas aromáticas ativadas por um ácido de Lewis, levaram à consideração da possibilidade da intervenção de outro tipo de mecanismo para as reações por nós estudadas anteriormente (Esquema XXVII).



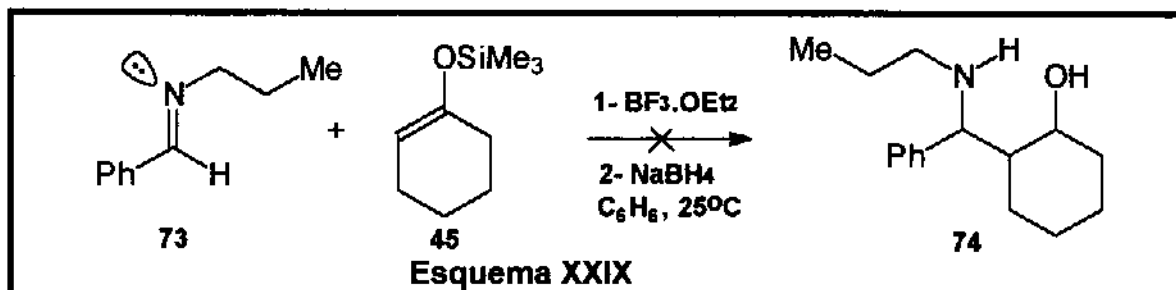
Mariano e colaboradores⁹⁹ relataram várias reações entre 2-aza-dienos com uma série de dienófilos ricos em elétrons na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (complexo trifluoreto de boro-dietil eter) como um ácido de Lewis ativante de iminas. Nestas reações, foram isolados os respectivos cicloadutos piperidínicos, com rendimentos que variaram de 5% a 33%.

O mecanismo sugerido pelo autor envolve a participação de uma reação de cicloadição [4+2] com demanda inversa de elétrons, onde os dienófilos participam como um sistema de 2 elétrons π e os dienos (ion imínio postulado pela complexação do ácido de Lewis com o par de elétrons do nitrogênio imínico), como um sistema de 4 elétrons π .

Mariano⁹⁹ relata a reação do 2-aza-dieno **71** com o SEE 1-trimetilsililóxi ciclohexeno **45**, isolando o sistema piperidínico **72** em 26% de rendimento. As estereoquímicas relativas dos cicloadutos foram atribuídas com base nos espectros de ¹H-RMN e de difratometria de raios X (Esquema XXVIII).

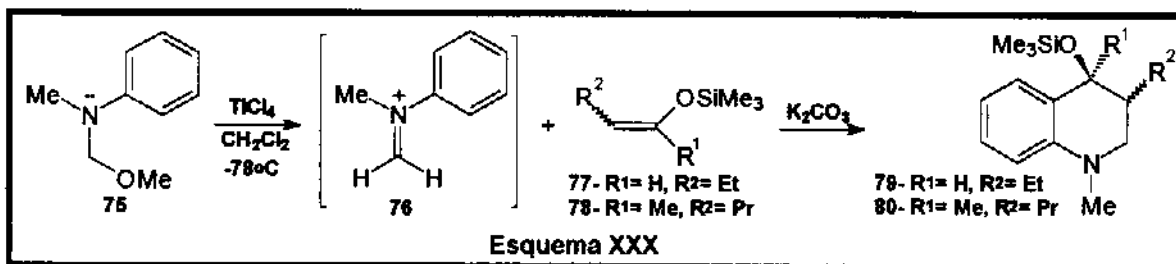


Experiências a fim de determinar aspectos mecanísticos (processo concertado ou em duas etapas) levaram a investigar a reação entre a imina alifática **73** e o SEE **45**, nas mesmas condições anteriores. Entretanto, o aduto **74** não foi isolado (Esquema XXIX).

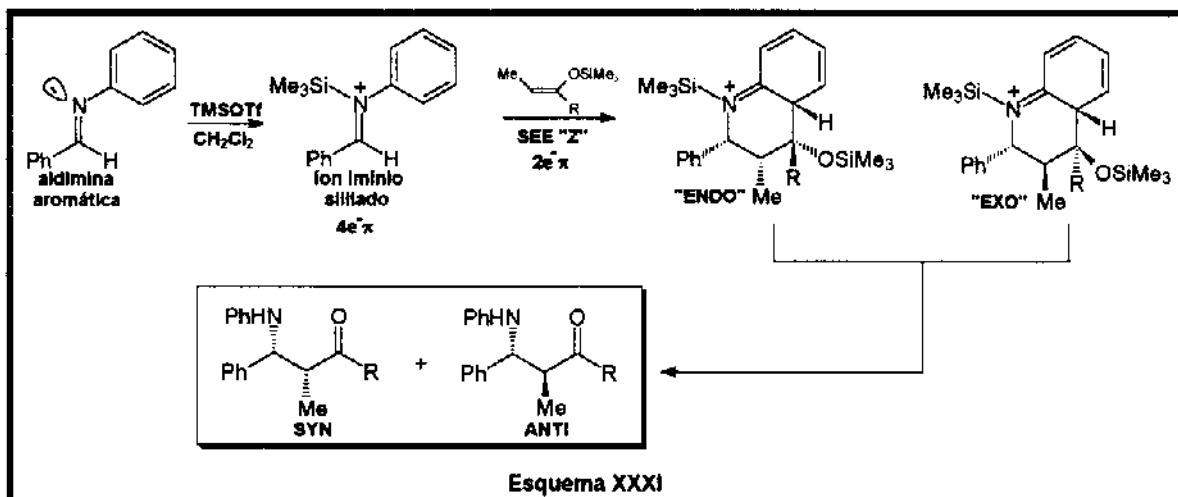


Estes resultados demonstram que em um processo não concertado, a primeira etapa (adição do nucleófilo ao íon imínio) deve ser menos favorável energeticamente do que uma cicloadição [4+2] com demanda inversa de elétrons.

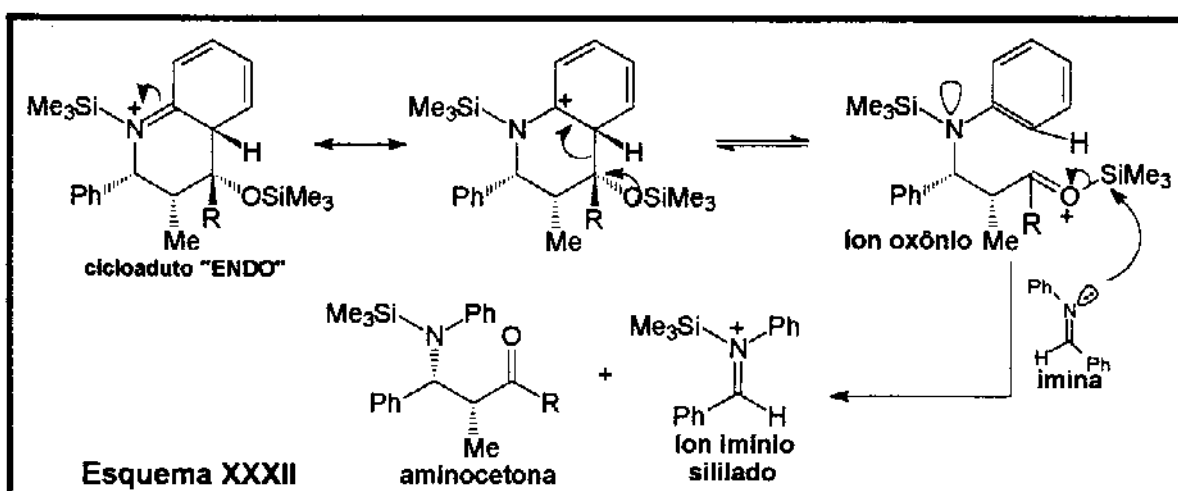
Shono¹⁰⁰ relata as reações dos SEE **77** e **78** com íons N-metil-N-fenilmetileno imínio **76**, gerados a partir de metoxi anilinas **75** e TiCl_4 , onde foram isolados os produtos de cicloadição **79** e **80**, em 61% e 42%, respectivamente (Esquema XXX).



Com base nestes resultados, não se pode descartar a participação de um mecanismo de cicloadição [4+2] com demanda inversa de elétrons, que poderia explicar o fato de que nenhum produto tenha sido obtido nas reações de 44-46 com a imina alifática benzilideno benzilamina 49. (Esquema XXXI).



O fato de não se ter isolado nenhum produto de cicloadição nas reações estudadas, pode estar relacionado ao uso catalítico de TMSOTf. Isto significa dizer que existe uma concentração muito pequena da espécie eletrofílica ativada (íon imínio sililado) no meio de reação, e por conseguinte, uma pequena concentração inicial do provável cicloaduto. Por outro lado, altas concentrações de imina livre estão presentes e podem ser sililadas pelo grupo trimetilsilil ligado ao oxigênio, produzindo uma nova espécie eletrofílica. Este processo não só é coerente com um mecanismo catalítico, como também deve ser altamente favorável energeticamente, pois permite a rearomatização do sistema e abertura do cicloaduto fornecendo as β-aminocetonas (Esquema XXXII).



A literatura é lacônica a respeito de uma interpretação geral sobre o mecanismo para este tipo de reações, pois os resultados são divergentes. Cabe salientar, que nas reações análogas utilizando silil cetenoacetais, estes mostraram-se reativos, tanto frente a iminas aromáticas^{32,35,36,38,39,41} como alifáticas^{32,33,44,51}, o que sugere que mecanismos de cicloadição podem não estar envolvidos. Estudos no sentido de obter evidências sobre os mecanismos envolvidos neste tipo de reação ainda deverão ser realizados.

2.4 - Reações entre silil-enoléteres com faces enantiotópicas e aldíminas aromáticas ativadas por triflato de di-ciclopentil-boro (Cp₂BOTf).

O Cp₂BOTf (triflato de diciclopentilboro) é um ácido de Lewis comumente usado na preparação de enolatos de boro^{101,102}.

Dado o forte caráter de ácido de Lewis dos triflatos de dialquilboro, investigou-se a possibilidade deste reagente atuar como ativante da imina para o ataque nucleofílico do SEE, através de sua complexação com o par de elétrons livres do nitrogênio imínico^{17,30}.

A reação foi efetuada nas mesmas condições daquelas onde utilizou-se TMSOTf como ativante, mantendo-se a reação por um período de 2 horas tanto a 0°C como a -78°C, o que permitiu isolar as β-amino cetonas desejadas.

Os resultados obtidos usando-se Cp₂BOTf como catalisador são mostrados na Tabela IX abaixo.

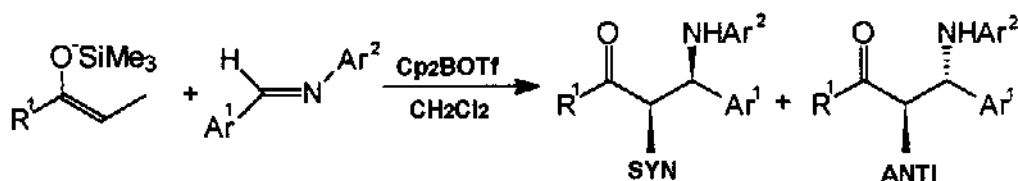


TABELA IX

β-AMC	R ¹	Ar ¹	Ar ²	TEMP(°C)	SYN:ANTI(%) ^c	REND.(%)
52	Ph	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	-78	67:33	62
61	Ph	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	-78	67:33	65
61	Ph	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	-100 ^a	83:17	50
61	Ph	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	-100 ^{a,b}	50:50	50
56	Et	Ph	Ph	-78	67:33	75
57	Et	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	-78	67:33	75
58	Et	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	-78	67:33	75
62	Et	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	-78	67:33	75
53	-(C ₄ H ₈)-	Ph	Ph	0	30:70	60

a - Usando Et₂O/CO₂ como banho b - Usando Et₂O/CO₂ como banho e THF como solvente

c - proporções determinadas por ¹H-RMN

Analisando os dados acima, notou-se que os resultados são essencialmente os mesmos daqueles obtidos com TMSOTf como ativante, cabendo mencionar uma pequena melhora nos rendimentos, e em alguns casos, um pequeno aumento na diastereosseletividade (confrontar com as Tabelas I, II e III).

A utilização de uma temperatura de -100°C levou ao congelamento do solvente (CH_2Cl_2 pf = -97°C), e uma nova tentativa utilizando-se THF, ocasionou a perda total da diastereosseletividade com diminuição do rendimento da reação.

Estes resultados foram racionalizados com base num processo catalítico cíclico¹⁷ onde o Cp_2BOTf atua inicialmente como ativante da imina, indicando que os estados de transição envolvidos devem ser essencialmente os mesmos daqueles envolvidos para as reações utilizando-se TMSOTf como ativante (ataque nucleofílico e ou cicloadição [4+2] com demanda reversa de elétrons).

2.5 - Reações entre SEE com faces enantiotópicas e aldiminas aromáticas ativadas por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Me_2AlCl e TiCl_4

Seguindo a analogia das reações anteriores, utilizou-se estes ácidos de Lewis com o intuito de verificar qual a sua influência sobre a diastereosseletividade das reações. O procedimento das reações foi o mesmo utilizado anteriormente e os resultados são mostrados na Tabela X abaixo. Entretanto em alguns casos observa-se a variação da seletividade no mesmo sentido daquelas relatadas antes e em outros, a perda total de seletividade, não permitindo fazer generalizações.

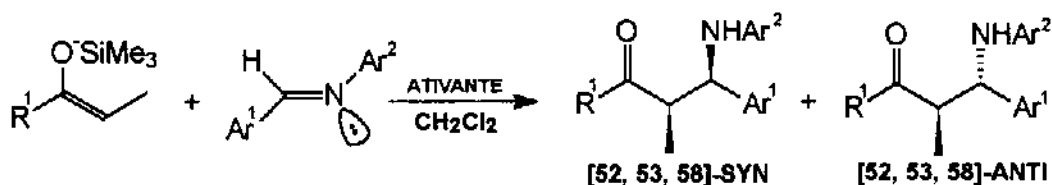


TABELA X

β -AMC	Ativante	TEMP. ($^{\circ}\text{C}$)	SYN:ANTI(%) ^a	REND. (%)
50	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	0	50:50	70
52	Me_2AlCl	-78	85:15	30
52	Me_2AlCl	-23	40:60	35
58	Me_2AlCl	-78	67:33	33
58	Me_2AlCl	T.A.	40:60	40
58	TiCl_4	-78	50:50	40
58	TiCl_4	T.A.	33:67	40
53	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	-78	60:40	68

a - proporções determinadas por $^1\text{H-RMN}$

3.0 - Conclusão

Dentro do objetivo inicial de síntese e estudo da diastereosseletividade de bases de Mannich secundárias, a partir da adição de silil enoléteres com faces enantiotópicas derivados de cetonas à aldiminas aromáticas ativadas (ions imínio), pode-se concluir que os métodos aqui expostos permitem preparar β -aminocetonas secundárias, com rendimentos que variam de razoáveis a bons (35-80%).

No que se refere a diastereosseletividade observada, os isômeros SYN podem ser obtidos majoritariamente utilizando-se aldiminas ativadas por TMSOTf e Cp_2BOTf , empregados em quantidades catalíticas a -78°C (ed = 0-66%), enquanto que os respectivos isômeros ANTI podem ser produzidos majoritariamente empregando-se temperaturas de 0°C ou ambiente (ed = 0-60 %). Os resultados, intrinsecamente relacionados com a temperatura, indicam que a geometria do silil enoléter não é responsável pelas proporções dos isômeros formados.

O uso de ativantes como $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Me_2AlCl e TiCl_4 não levaram a uma melhora no nível de seletividade e, em muitos casos, uma quantidade variável de produtos secundários não identificados foram obtidos, com conseqüente diminuição dos rendimentos das reações.

As proporções diastereoisoméricas puderam ser determinadas por métodos espectroscópicos (^1H -RMN), analisando-se as integrações relativas para os prótons H_1 e H_2 , que apresentaram deslocamentos químicos diferentes.

A atribuição das esteoquímicas relativas foi realizada com base na determinação dos produtos cinético e termodinâmico, associados a dados espectroscópicos de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN e que finalmente puderam ser confirmadas sem dúvida através de vistas espaciais obtidas por difratometria de Raios X.

Para a série de β -aminocetonas derivadas da ciclohexanona, a esteoquímica relativa foi atribuída através de dados espectroscópicos e por comparação destes com aqueles correspondentes às outras duas séries.

Para estas reações, foi sugerido uma mecanismo baseado no ataque nucleofílico do SEE ao íon imínio sililado, com a participação de estados de transição abertos com aproximação antiperiplanar ou sinclinal ou ainda cicloadição [4+2] com demanda inversa de elétrons, com o íon imínio participando como um sistema de 4 elétrons π e o SEE como um sistema de 2 elétron π .

Entretanto, as informações acumuladas até aqui não permitem uma conclusão inequívoca sobre o mecanismo da reação.

CAPÍTULO II

REAÇÕES DE ENOLATOS METÁLICOS PRÉ-FORMADOS E ENOLATOS DE BORO COM ÍONS IMÍNIO E IMINAS

1 - Introdução

As reações de enolatos metálicos com iminas são bem conhecidas na literatura. A química destas reações foi bastante explorada, devido ao seu emprego na síntese de anéis β -lactâmicos, unidades fundamentais de vários antibióticos.

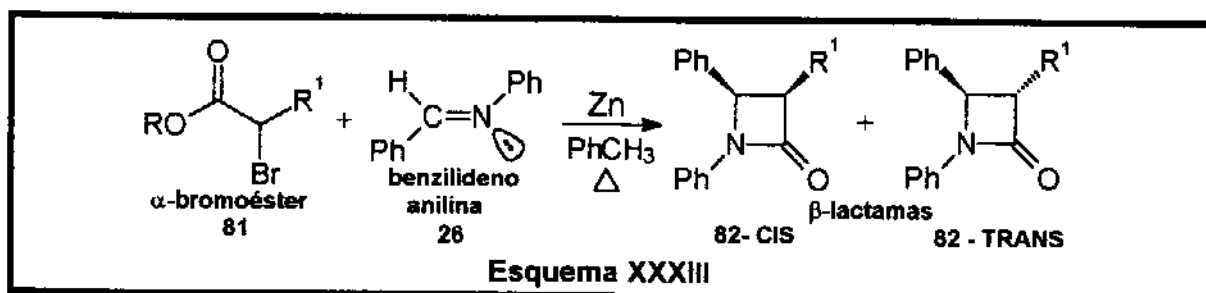
Discutiremos aqui, alguns exemplos da literatura, dando ênfase aos aspectos estereoquímicos destas reações e suas conseqüências sobre o controle dos centros assimétricos formados. Esta discussão introdutória tem o objetivo de situar os resultados que serão apresentados mais adiante. Também aqui, não se pretende fazer uma revisão exaustiva sobre o assunto, posto que existem artigos de revisão bastante completos sobre o assunto^{16,55,103}.

Primeiramente, abordaremos as reações dos enolatos metálicos derivados de ésteres nas reações com iminas ou íons imínio, seguido das reações onde enolatos derivados de cetonas também foram empregados.

1.1 - Reações de enolatos metálicos derivados de ésteres com iminas e íons imínio

1.1.1 - Uso de enolatos de Zinco

O interesse na síntese de β -lactamas na década de 40 levou Gilman e Speeter¹⁰⁴ a descreverem a condensação de α -bromoacetato de etila com benzilideno anilinas, nas condições originais de Reformatsky, dando acesso direto à síntese de β -lactamas sem o isolamento do intermediário aminoéster. Entretanto, os primeiros estudos feitos por Luche e Kagan^{105,106} sobre a estereosseletividade apareceram somente no ano de 1969, onde os autores discutem a influência do solvente e dos grupos R e R¹ sobre a estereosseletividade na reação do bromoéster **81** com a imina **26** fornecendo as lactamas **82-CIS** e **82-TRANS** (Esquema XXXIII).



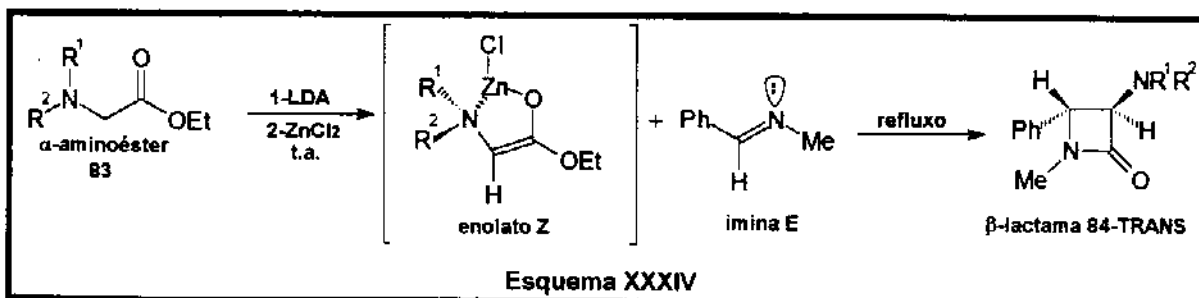
Os resultados mostraram que o aumento do volume dos grupos R e R¹ favorecem a formação da lactama **TRANS**, o que foi evidenciado recentemente pelos resultados obtidos por Palomo¹⁰⁷. Entretanto, os autores não sugeriram um mecanismo capaz de explicar os resultados. Também são relatadas reações tipo Reformatsky¹⁰⁸ e de enolatos de zinco gerados a partir de LDA¹⁰⁹ com iminas quirais.

Estudos comparativos das reações entre enolatos de zinco derivados de α -bromo ésteres¹¹⁰ e α -bromoamidas¹¹¹ com iminas também foram reportados, onde os ésteres tendem a fornecer preferencialmente β -aminoésteres com estereoquímica relativa **SYN** e as amidas fornecem majoritariamente β -aminoamidas **ANTI**.

É sugerido que este tipo de condensação ocorre em duas etapas¹¹², primeiro a condensação do enolato à imina (etapa rápida) formando um β -aminoéster metalado e posteriormente o fechamento do anel lactâmico (etapa lenta), sendo coerente supor que a estereoquímica é determinada por controle cinético, ou seja, a geometria do enolato inicialmente formado deve ser decisiva na determinação da estereoquímica observada. Entretanto, alguns casos de epimerização do intermediário metalado foram observados. Contudo, as geometrias dos respectivos enolatos nas reações do tipo Reformatsky não foram determinadas e os fatores que dirigem o controle da estereoquímica nestas reações ainda permanecem não esclarecidos.

Com base nestas informações, Evans e colaboradores¹¹² sugeriram um modelo de estado de transição quelado de 6 centros, tipo cadeira ou Zimmerman-Traxler¹¹³, fazendo analogias com os estados de transição propostos para condensações aldólicas.

Dentre outros artigos publicados na literatura¹¹⁴⁻¹¹⁷ sobre o uso de enolatos de zinco, gerados a partir de enolatos de lítio pré-formados, cabe mencionar o uso de α -aminoésteres **83** nas condensações com iminas¹¹⁸, permitindo a preparação "in situ" de β -lactamas **84** com bons níveis de estereosseletividade **TRANS** (ed.53-98%) (Esquema XXXIV).



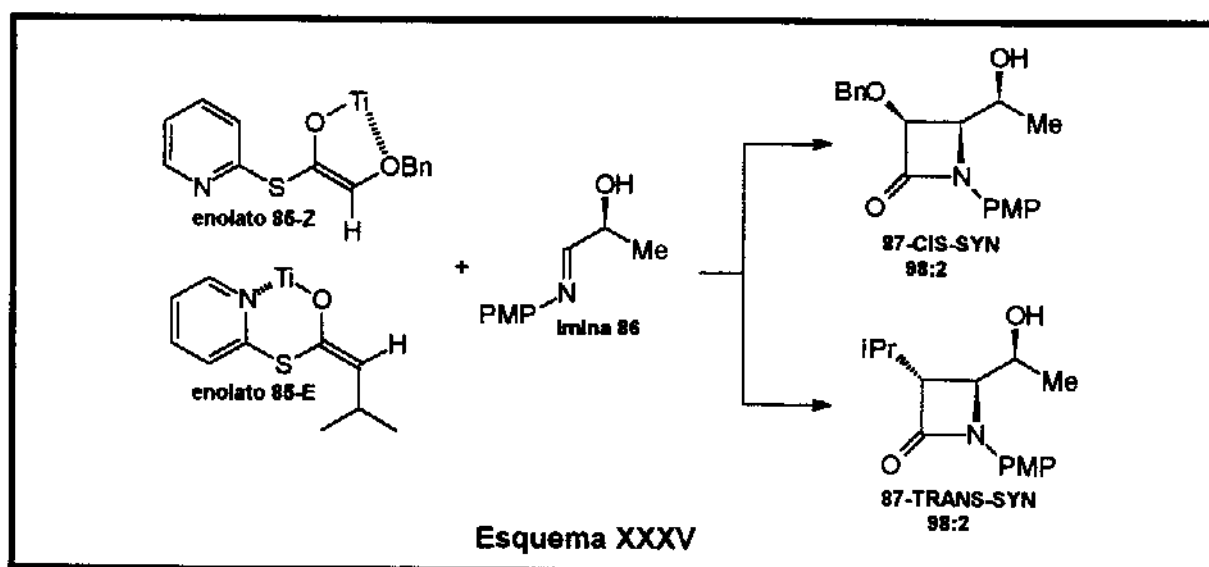
Os autores sugerem que os resultados obtidos podem ser interpretados invocando estados de transição tipo Zimmerman-Traxler, visto que a geometria do enolato foi determinada com precisão¹¹⁸ como sendo **Z** e que a topologia de

aproximação *lk*¹¹⁹ é favorecida, levando a formação do intermediário acíclico com estereoquímica relativa **ANTI**, que após subsequente ciclização fornece as lactamas com estereoquímica relativa **TRANS**.

O mesmo autor¹²⁰ reportou ainda um extenso estudo sobre o uso de enolatos de zinco de α -aminoésteres quirais com iminas aromáticas, obtendo excessos diastereoisoméricos e enantioméricos maiores do que 95%, discutindo também possíveis estados de transição envolvidos.

1.1.2 - Uso de enolatos de Titânio e Zircônio.

Enolatos de titânio **85**, derivados de 2-piridiltioésteres^{121,122}, foram empregados nas reações com iminas quirais **86**, para fornecerem diretamente as respectivas β -lactamas **87-CIS** e **87-TRANS** (Esquema XXXV), com 98% de excesso enantiomérico.

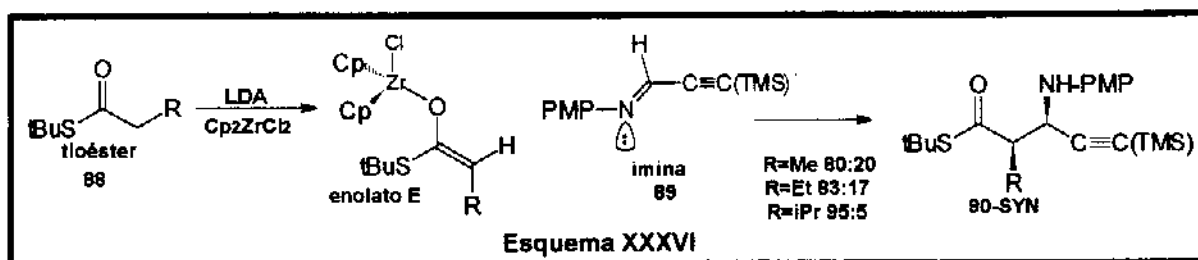


Segundo os autores, a estereosseletividade observada depende da geometria dos enolatos, entretanto, estes resultados não são coerentes com os modelos propostos anteriormente por Evans¹¹², indicando que estados de transição abertos podem estar envolvidos.

Foi relatado também que enolatos de titânio gerados "in situ"¹²³, a partir da abertura do anel do éster cíclico 2,2-dimetóxi-3,3-dimetilciclopropanoato de etila, reagem rapidamente com N-tosil iminas para fornecer um intermediário "zwitteriônico" que cicliza intermolecularmente para fornecer γ -lactonas com alta seletividade.

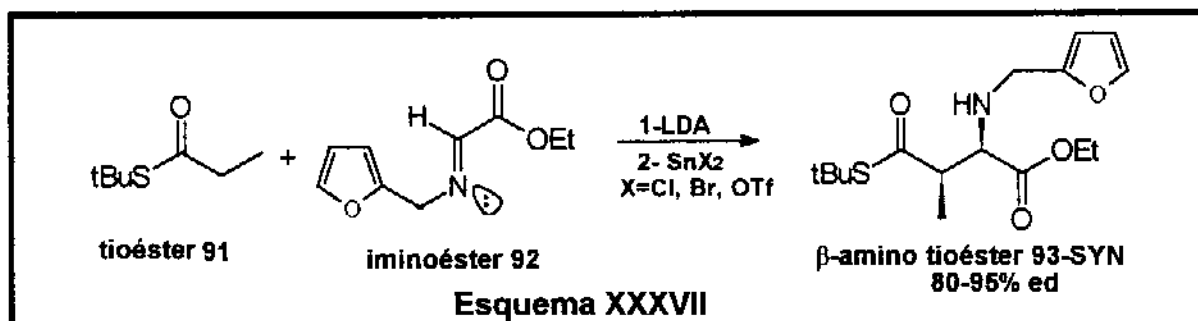
Mukaiyama e colaboradores¹²⁴ mostraram em um exemplo que enolatos de titânio de tioésteres regem com iminoésteres para fornecerem os respectivos adutos acíclicos, com estereoquímica preferencial **ANTI**.

Com relação aos enolatos de zircônio¹²⁵, poucas informações estão disponíveis na literatura nas reações com iminas. Os exemplos relatados referem-se às reações de tioésteres α -substituídos **88** com a propargil imina **89**. Neste caso, foram isolados os respectivos β -aminoésteres **90**, com ed 83-95%, em favor do diastereoisômero com estereoquímica relativa SYN (Esquema XXXVI).



1.1.3 - Uso de enolatos de estanho, alumínio e boro.

Mukaiyama¹²⁴ reportou reações em que enolatos de estanho derivados de tioésteres **91**, gerados a partir do tratamento dos respectivos enolatos de lítio e haletos de estanho ou triflato de estanho, reagem eficientemente com iminoésteres **92** fornecendo sempre adutos acíclicos **93**, com estereoquímica relativa majoritária SYN e com 80-95% de excesso diastereoisomérico (Esquema XXXVII).

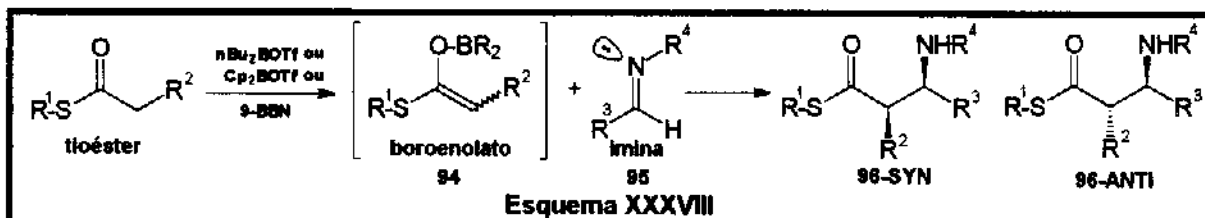


Em outra comunicação¹²⁶, o mesmo autor descreve reações com iminas aromáticas e alifáticas com enolatos de estanho gerados a partir de cetenos e di-*t*-butilsulfetos de estanho, na presença de quantidades catalíticas de triflato de estanho ou brometo de estanho. Os respectivos amino tioésteres são isolados com rendimentos de 40-90% com as melhores seletividades em torno de 96% de excesso diastereoisomérico em favor do diastereoisômero ANTI.

Enolatos de alumínio de ésteres¹²⁷ (20-80% ed) e de compostos derivados ferro-carbônicos quirais¹²⁸ (70-90% ee) também foram empregados com sucesso na preparação de anéis lactâmicos, produzindo majoritariamente β -lactamas com estereoquímica CIS.

Boroenolatos derivados de tioésteres **94**, gerados "in situ" a partir de

$\text{Cp}_2\text{BOTf}^{129}$, $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}^{130}$ e $9\text{-BBN}^{129,131}$ (9-borabicyclo[3.3.0]-1 nonano), mostraram-se reativos frente a iminas alifáticas e aromáticas **95**, produzindo os respectivos β -aminoésteres **96**, com predominância para o diastereoisômero ANTI com ed 30-80% (Esquema XXXVIII).



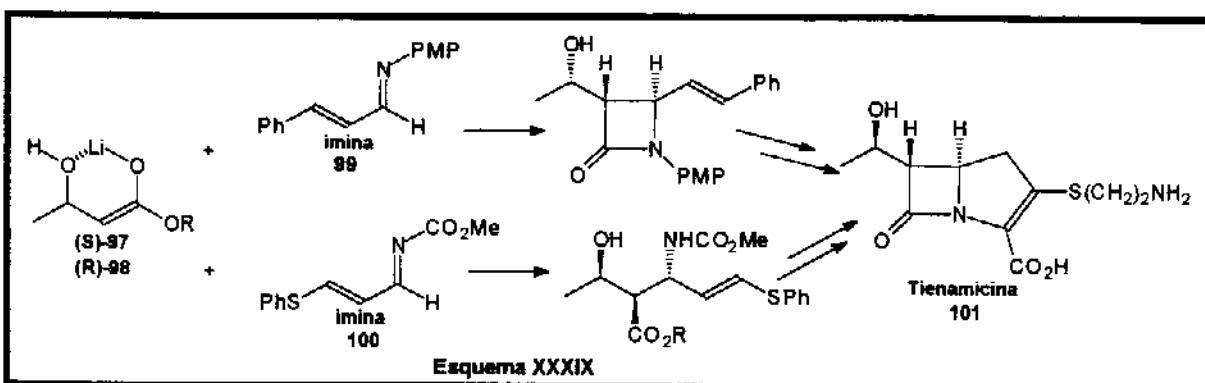
1.1.4 - Uso de enolatos de lítio.

Dentre os vários metais utilizados na geração de enolatos para subsequente reação com iminas, sem dúvida o emprego de enolatos de lítio tem sido o mais reportado na literatura. Isto é devido a grande facilidade com que tais nucleófilos são obtidos, bastando submeter o éster à presença de um amideto de lítio, como por exemplo, o LDA.

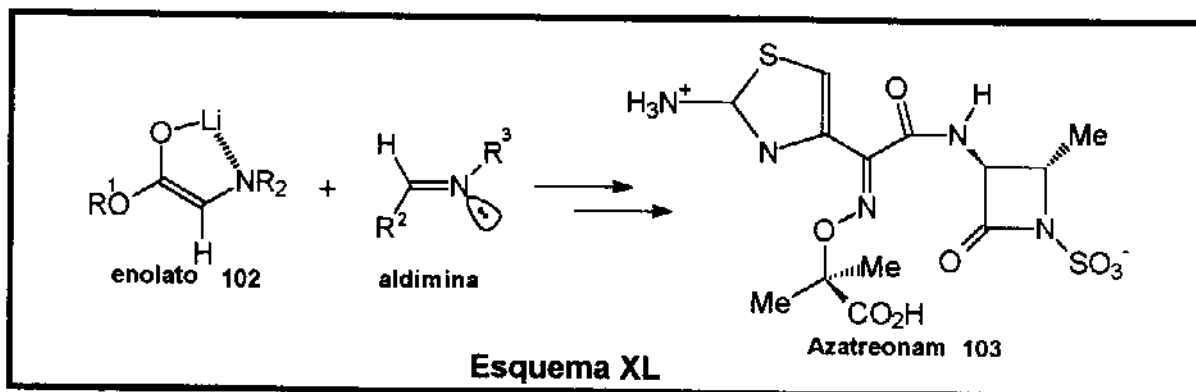
Bergbreiter^{132,133} demonstrou a aplicabilidade de enolatos α,α -dissubstituídos nas reações com benzilideno anilinas, o que resultou na preparação direta de sistemas β -lactâmicos.

Entretanto, o autor argumenta a necessidade de que a imina não contenha substituintes com hidrogênios ácidos, a fim de evitar reações colaterais na presença de um meio extremamente básico, como por exemplo, formação de enaminas ou de aza-enolatos. O uso de ésteres quirais derivados do mentol levaram à obtenção de lactamas quirais com 4-60% ee.

A utilização dos enolatos de lítio dos ésteres enantioméricos (S)-3-hidroxi butirato¹³⁴ **97** e (R)-3-hidroxibutirato¹³⁵ **98** na síntese da (+)-Tienamicina **101** foi conseguida através da condensação com as iminas insaturadas **99** e **100**, respectivamente (Esquema XXXIX).

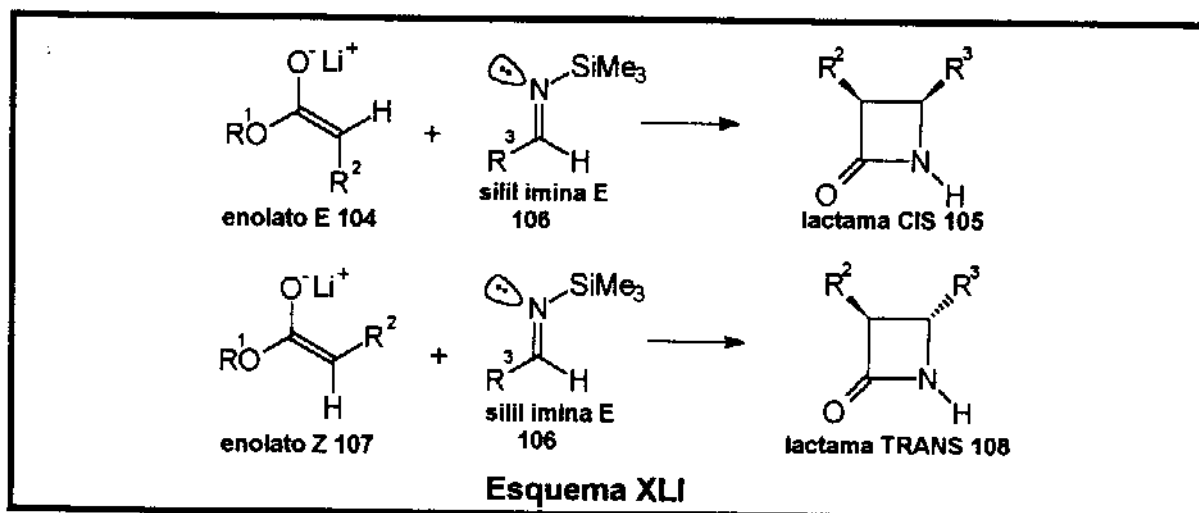


Enolatos de lítio de α -amino ésteres **102** foram empregados com sucesso na síntese de análogos do antibiótico derivados do Azatreonam^{136,137} **103**, fornecendo exclusivamente os adutos com estereoquímica relativa **TRANS** (Esquema XL).

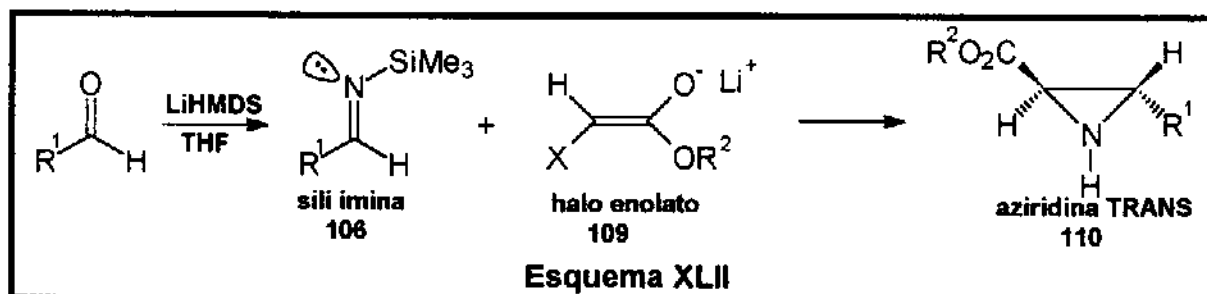


Íons imínio também foram reagidos com enolatos de lítio¹³⁸⁻¹⁴⁰. Íons imínio cíclicos com geometria **Z** foram empregados em reações com enolatos derivados de α -isotiociano ésteres (com geometria **E**), fornecendo os respectivos adutos cíclicos com estereoquímica **TRANS** majoritária, coerente com os modelos propostos por Evans¹¹².

Hart e colaboradores¹⁴¹ empregaram N-silil iminas **106** nestas reações, permitindo acesso a sistemas lactâmicos não substituídos no nitrogênio. Este trabalho mostra um estudo sistemático onde foi avaliada a influência da geometria do enolato sobre a estereoquímica das lactamas formadas. Foi observado que as misturas de enolatos mais ricas no isômero com geometria **E** **104** levavam à formação majoritária de lactamas **CIS** **105**, enquanto que misturas ricas no enolato de geometria **Z** **107** originavam preferencialmente lactamas **TRANS** **108**. Estados de transição análogos aos propostos por Evans também foram sugeridos (Esquema XLI).



Dentre outros artigos¹⁴²⁻¹⁴⁵, é digno de nota a utilização de enolatos de lítio derivados de α -halo ésteres **109** na síntese direta de aziridinas **110**, com $ed=100\%$ ¹⁴⁶. (Esquema XLII)



Vale mencionar ainda o uso de oximas¹⁴⁷ e metalo iminas¹⁴⁸, ambas proporcionando a obtenção direta de sistemas β -lactâmicos, através de suas reações com enolatos de lítio.

1.2 - Reações de enolatos metálicos derivados de cetonas nas reações com iminas e íons imínio. (Síntese de β -aminocetonas)

Como pode ser visto nas discussões precedentes, o emprego de ésteres e seus derivados nas reações com iminas é bastante descrito na literatura. Entretanto, muito pouco tem sido estudado com relação ao emprego de cetonas e ou aldeídos nestas reações (ver também Capítulo I).

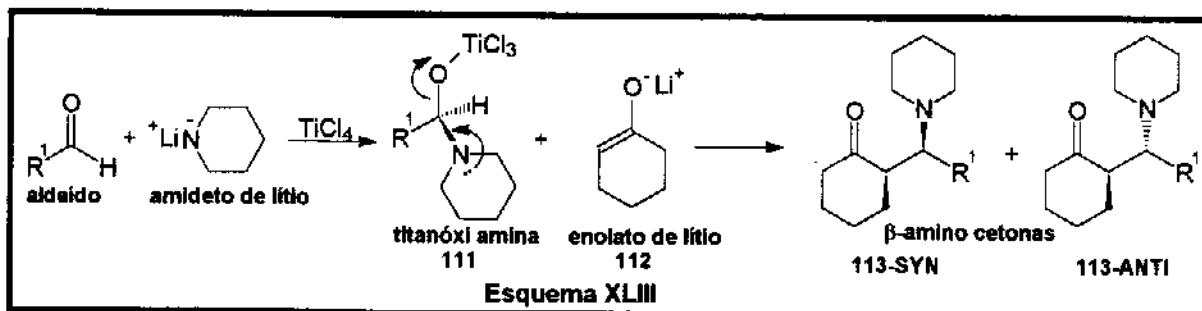
Neste sentido, discutiremos rapidamente os relatos da literatura sobre a síntese de bases de Mannich, empregando cetonas como composto metileno ativo.

1.2.1 - Uso de enolatos de lítio derivados de cetonas.

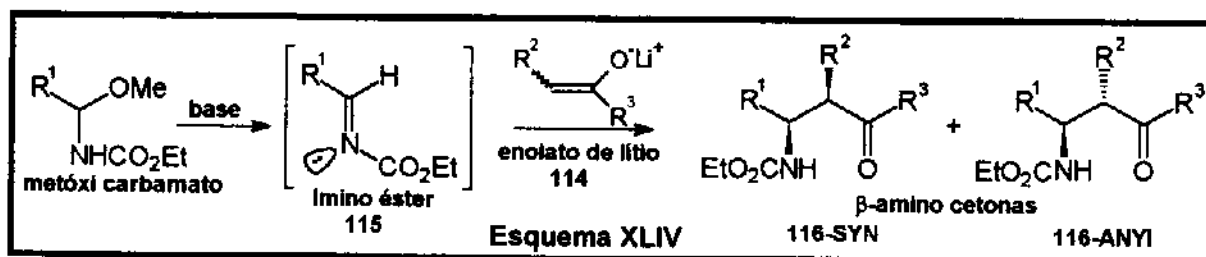
O uso de enolatos de lítio derivados de cetonas foi primeiramente reportado nas reações com sais de Eschenmoser^{22,23} e, posteriormente, com tiazolinas na presença de $BF_3 \cdot OEt_2$ ¹³⁸, e aspectos referentes a diastereosseletividade não foram discutidos. Recentemente¹⁵⁶, enolatos derivados de acil ditianas diastereoisoméricas foram empregadas nas reações com sais de Eschenmoser, o que permitiu obter bases de Mannich diastereoisoméricas. Todavia, como só o enolato contém faces pró-quirais, os produtos formados não apresentam seletividade 1,2.

O primeiro estudo sobre diastereosseletividade 1,2 na preparação de bases de Mannich foi relatado por Seebach^{149,150}. O autor relata a preparação "in situ" do agente aminometilante, a partir do ataque nucleofílico de um amideto de lítio a um aldeído, para formar a respectiva alcóxi amina de lítio, que sofre transmetalção na presença de $TiCl_4$, dando origem a titanóxi amina **111**. Estas espécies são reativas frente a enolatos de lítio de cetonas (enolato de lítio derivado da ciclohexanona **112**)

e fornecem as respectivas β -aminocetonas diastereoisoméricas **113-SYN** e **113-ANTI** com 66-95% ed em favor do diastereoisômero **113-ANTI**, cuja estrutura foi determinada através de análise por raios X¹⁵¹ (Esquema XLIII).



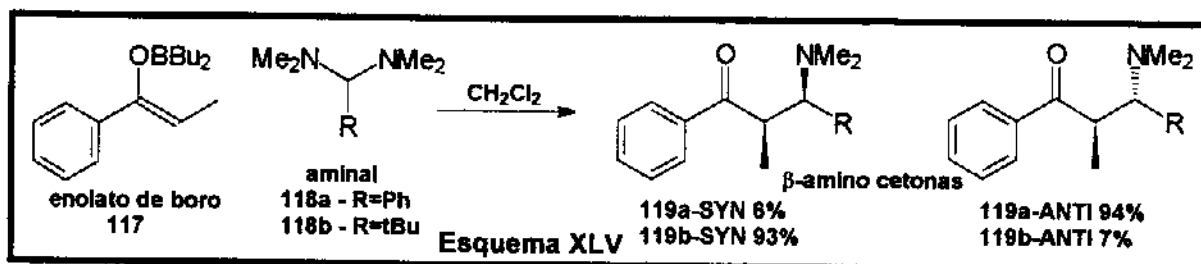
Shono¹⁵² utilizou enolatos de lítio **114** nas reações com imino ésteres **115**. Enolatos cíclicos forneceram majoritariamente as β -aminocetonas **116-ANTI** (40-80% ed), enolatos acíclicos produziram as β -aminocetonas **116-SYN** (40-80% ed) (Esquema XLIV).



Benzotriazolaminas foram utilizadas por Katritzky¹⁵³ como componente amino metilante nas reações com enolatos de cetonas, obtendo as respectivas β -aminocetonas. O autor relata casos de 80% ed, entretanto, a estereoquímica relativa do produto majoritário não foi determinada.

1.2.2 - Uso de enolatos de boro derivados de cetonas.

Nolen¹⁵⁴ relatou reações entre enolatos de boro **117** e aminaes **118** e as seletividades foram da ordem de 90%, nos melhores casos (Esquema XLV).



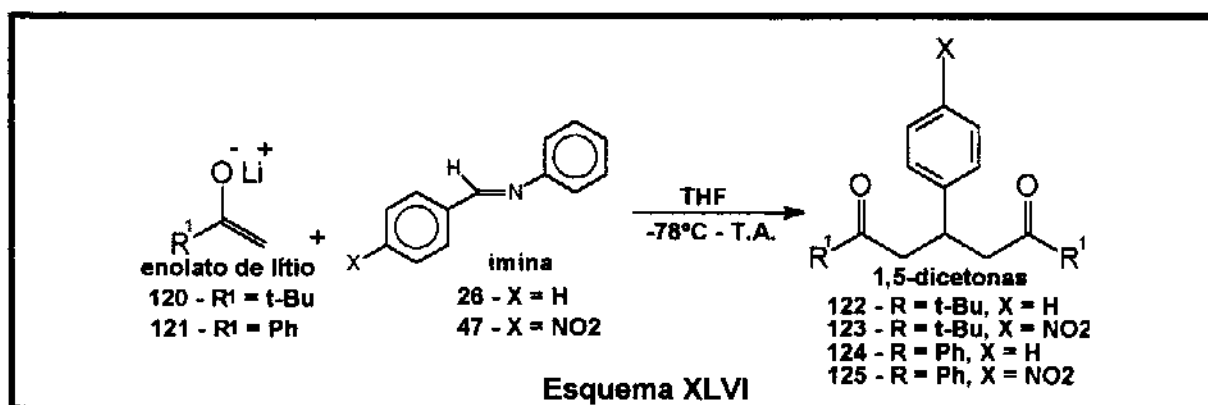
Em dois casos foram determinadas as estereoquímicas relativas sem contudo permitirem uma interpretação mecanística que levassem em consideração os fatores responsáveis pelo controle distereoisomérico na formação das β -aminocetonas 119-SYN e 119-ANTI.

2 - Resultados e discussão.

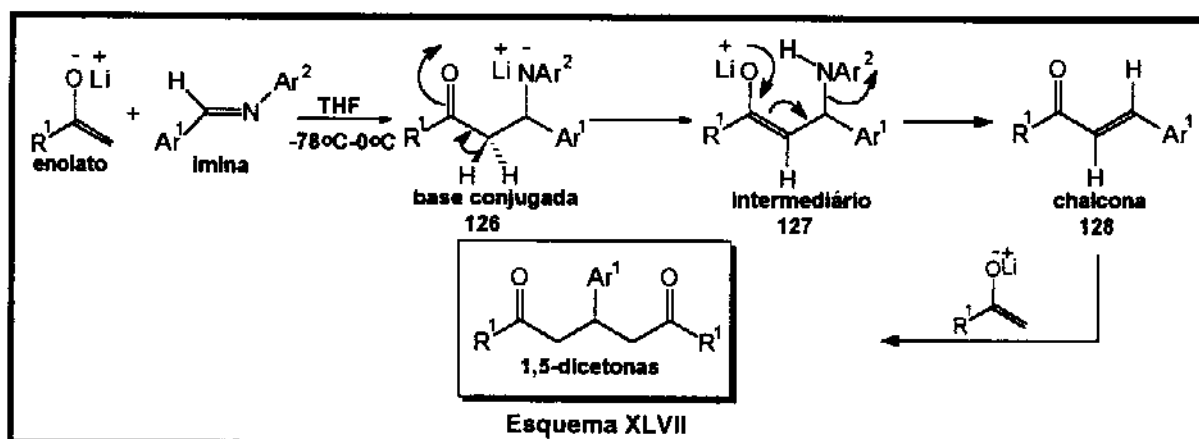
Neste item discutir-se-ão os resultados obtidos nas reações de enolatos metálicos derivados de cetonas com iminas, dando-se ênfase aos aspectos de reatividade e estereoquímica na síntese de β -aminocetonas diastereoisoméricas.

2.1 - Reações entre enolatos de lítio de cetonas com faces homotópicas e aldiminas aromáticas.

Anteriormente, na Tese de Mestrado, foi investigada a reação dos enolatos de lítio pré-formados da pinacolona 120 e acetofenona 121 com a benzilideno-anilina 26 e p-NO₂-benzilideno-anilina 47¹⁷, cuja análise dos produtos por ¹H-RMN, I.V (infra-vermelho) e ¹³C-RMN permitiu sugerir a formação da 1,5-dicetona 122-125 (Esquema XLVI).



Para explicar a formação de 122-125, sugeriu-se um mecanismo no qual a base conjugada da amino cetona 126, inicialmente formada, sofreria uma transposição de próton devido a grande diferença de pK_a entre o amideto e o próton α -carbonila, fornecendo o intermediário 127 que, por equilíbrio, provocaria a eliminação do amideto, formando-se a chalcona 128. Uma vez formada a chalcona (postulada como a etapa lenta da reação), o excesso do enolato 120 ou 121 reagiria com 128, numa adição tipo Michael, para formar as respectivas 1,5-dicetonas 122-125^{17,75}. Por este motivo, é necessário que se use dois equivalentes do enolato para um equivalente da imina (Esquema XLVII).



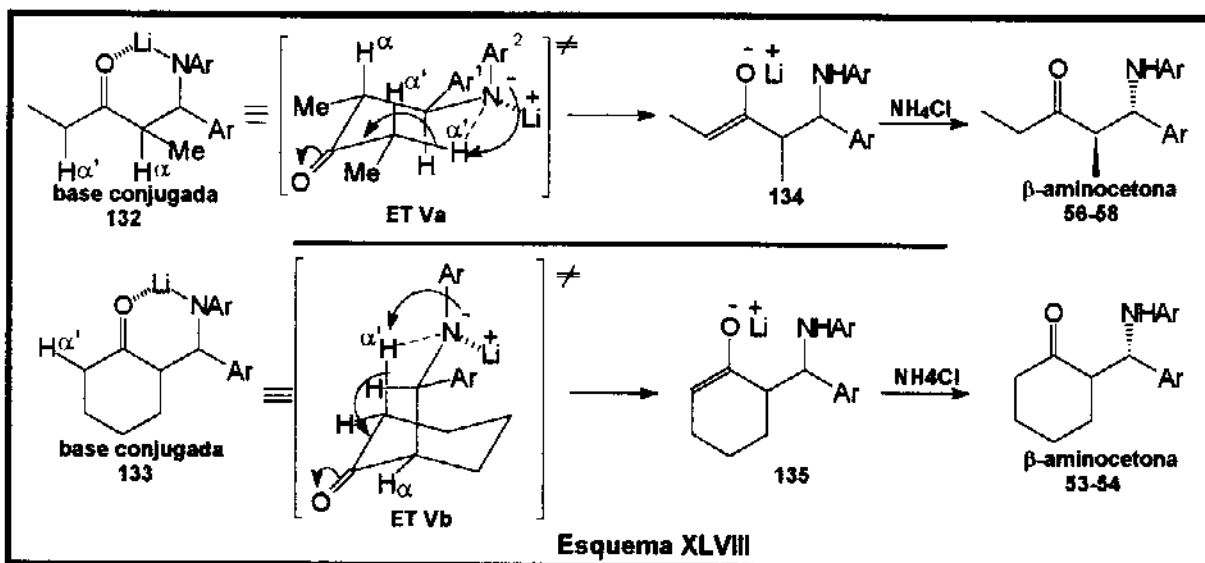
A proposição deste mecanismo está estreitamente relacionada com a grande facilidade com que as β -aminocetonas sofrem eliminação em meio básico, fornecendo compostos α,β -insaturados do tipo de 128, tendo sido relatados casos análogos^{6,149,153,155}. A obtenção de 124 foi relatada por Katritzky¹⁵³, em reações análogas. Embora este não tenha sido o objetivo inicial ao investigar estas reações, estes resultados podem à síntese de compostos 1,5-dicarbonílicos, bastante empregados na síntese de heterociclos¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

2.2 - Reações de enolatos de lítio derivados de cetonas com faces enantiotópicas e iminas.

Foram investigadas as reações dos enolatos de lítio pré-formados da propiofenona 129, ciclohexanona 130, 3-pentanona 131 com as iminas benzilideno anilina 26, *p*-nitrobenzilideno anilina 47 e benzilideno *p*-bromoanilina 48.

Ao contrário do comportamento observado para os enolatos 120 e 121, verificou-se que para os enolatos com faces enantiotópicas não ocorreu a formação das 1,5-dicetonas correspondentes. Desta forma, as reações foram feitas gerando-se o enolato de lítio em THF à -78°C e adicionando-se quantidades equimolares das iminas utilizadas.

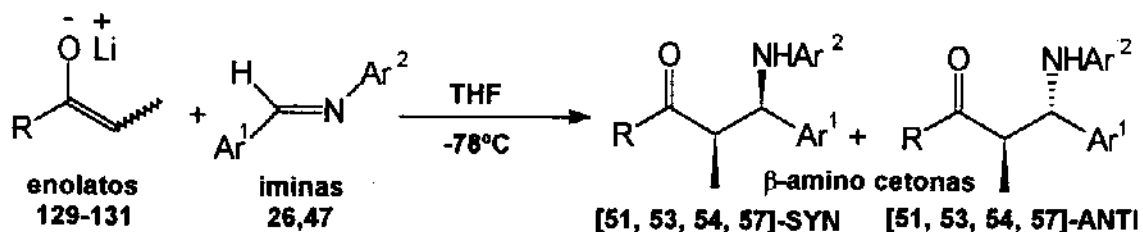
O fato destas reações terem levado ao isolamento das β -AMC desejadas em bons rendimentos e de não se ter observado a formação das 1,5-dicetonas, foi explicado também, com base no argumento de transferência intramolecular de próton nas bases conjugadas 132 e 133 das β -AMC inicialmente formadas, em que o próton a ser abstraído é aquele que ocupa a posição α' (ver ET Va). Isto é perfeitamente possível visto que um estado de transição cíclico tipo cadeira permitiria a desprotonação interna regioselectivamente, podendo ocorrer tanto em 132 como em 133 (ver ET Vb) (Esquema XLVIII).



Para as reações de enolatos de ésteres com iminas, torna-se importante considerar a geometria do enolato, pois havendo a possibilidade da participação de estados de transição quelados a geometria do enolato assume importância capital no possível controle da estereoquímica relativa dos produtos formados.

Assim, o enolato de lítio **129** foi preparado na sua forma geométrica **Z**⁷⁹ e o enolato **131**, como uma mistura de 75:25 em favor do isômero geométrico **E**⁷⁹. O enolato **130**, evidentemente, possui geometria **E**.

Os enolatos foram preparados por ação de LDA (amideto de di-isopropil lítio) sobre as cetonas correspondentes à -78°C durante 45 min e as iminas foram adicionadas em solução em THF, nesta temperatura. A reação permaneceu por um tempo adicional de 2,5h, quando foi tratada com NH_4Cl , extraída, e o produto bruto analisado por $^1\text{H-RMN}$. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela XI abaixo.

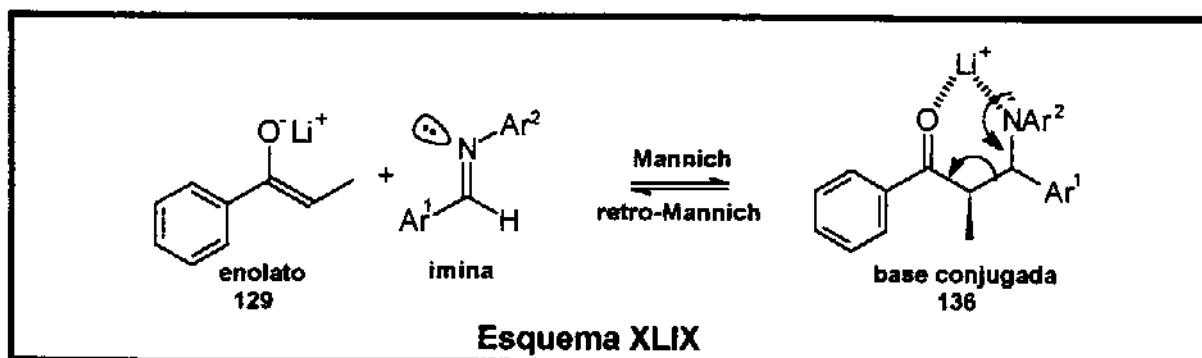


ENOLATO	R	E:Z (%)	Ar ¹	Ar ²	β-AMC	SYN:ANTI (%)	REND. (%)
129	Ph	0:100	Ph	Ph	50	-	-
129	Ph	0:100	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	51	0:100	5
130	-(CH ₂) ₄ -	100:0	Ph	Ph	53	40:60	68
130	-(CH ₂) ₄ -	100:0	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	54	40:60	76
131	Et	75:25	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	57	73:27	77

Analisando os resultados da Tabela anterior, observa-se que os enolatos **129** não são reativos ou muito pouco reativos, frente à iminas a -78°C , permitindo isolar a aminocetona **51** em apenas 5% de rendimento, como um único isômero de estereoquímica relativa ANTI.

Já os enolatos **130** e **131** reagiram a -78°C , isolando-se as aminocetonas correspondentes em rendimentos moderados.

A baixa reatividade do enolato **129**, derivado da propiofenona, frente a iminas a -78°C , pode estar ligado a não existência de prótons α' , o que poderia acarretar a não estabilização das respectivas bases conjugadas **136**, via formação dos intermediários tipo **134** ou **135** (veja Esquema XLVIII), sendo o processo retro-Mannich amplamente favorecido (Esquema XLIX). Este tipo de raciocínio, é coerente com o fato de que nas reações de enolatos de lítio de ésteres com iminas os β -aminoésteres não são geralmente isolados, pois as respectivas bases conjugadas destes β -amino ésteres ciclizariam imediatamente, para fornecer as respectivas β -lactamas.

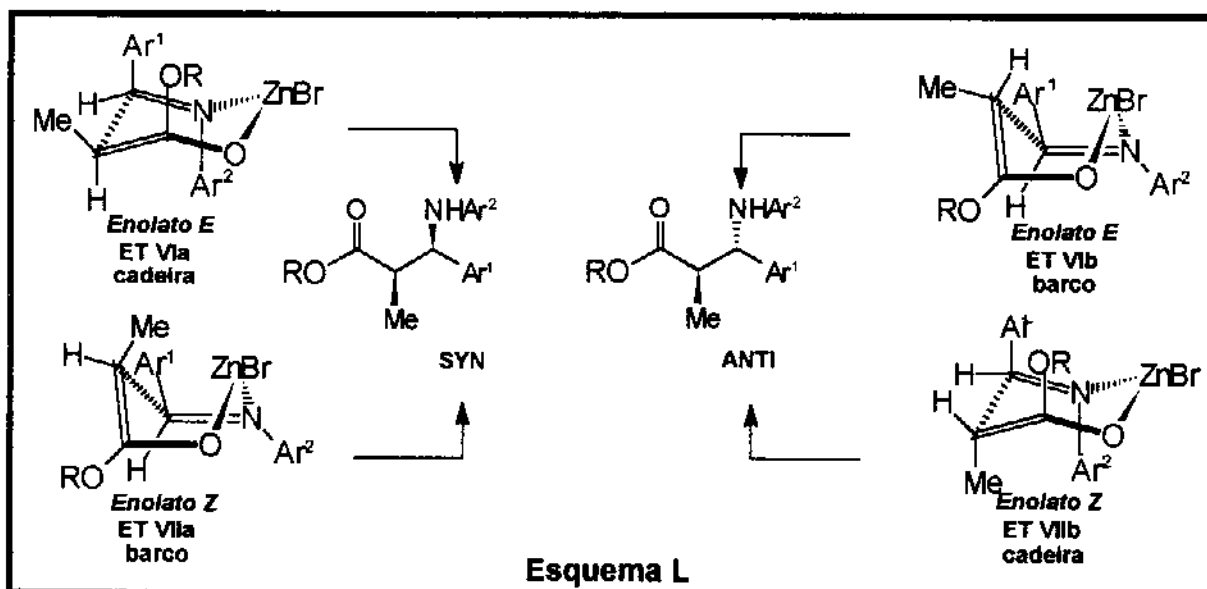


2.3 - Sugestão de possíveis estados de transição.

Com relação à estereoquímica relativa observada nestas reações, nota-se que o enolato acíclico **129** (100% **Z**), produziu um único diastereoisômero com estereoquímica relativa ANTI (composto **51** - ANTI), embora em rendimento muito baixo, enquanto que o enolato **131** (75% **E** e 25% **Z**), também acíclico, produziu uma mistura de 73:27 em favor da β -aminocetona **55** SYN. Estes resultados indicam que para as reações de enolatos de lítio com iminas, a geometria do enolato influencia na diastereosseletividade, sugerindo que a participação de um estado de transição cíclico quelado de 6 centros pode estar envolvido.

Foi relatado anteriormente¹⁰⁴ que iminas participavam de reações do tipo Reformatsky, fornecendo β -lactamas. Os primeiros estudos sobre a diastereosseletividade destas reações foram publicados por Luche e Kagan¹⁰⁶, sem contudo, fornecerem uma proposta para o mecanismo envolvido. Posteriormente, Evans⁵⁶ sugeriu que um estado de transição cíclico quelado de 6 centros tipo

proposto por Zimmerman-Traxler¹¹³, poderia estar envolvido nestas reações (Esquema L).



No esquema acima, o autor considerou apenas estados de transição envolvendo iminas com geometria *E*, assumindo-se que estas são mais estáveis do que as iminas com geometria *Z*¹⁶⁰.

Ainda que estados de transição abertos não possam ser descartados, é coerente supor que as iminas são capazes de se coordenar ao átomo de zinco através do par de elétrons livres sobre o nitrogênio.

Pode-se observar também que para uma dada imina, existe apenas um único estado de transição tipo cadeira responsável pela formação dos diastereoisômeros *SYN* e *ANTI*, *ET VIa* (enolato *E*, imina *E*) e *ET VIIb* (enolato *Z*, imina *E*), respectivamente.

Da mesma forma, existe um único estado de transição tipo barco (*ET VIb* e *ET VIIa*), que leva à formação dos isômeros *SYN* e *ANTI*, respectivamente.

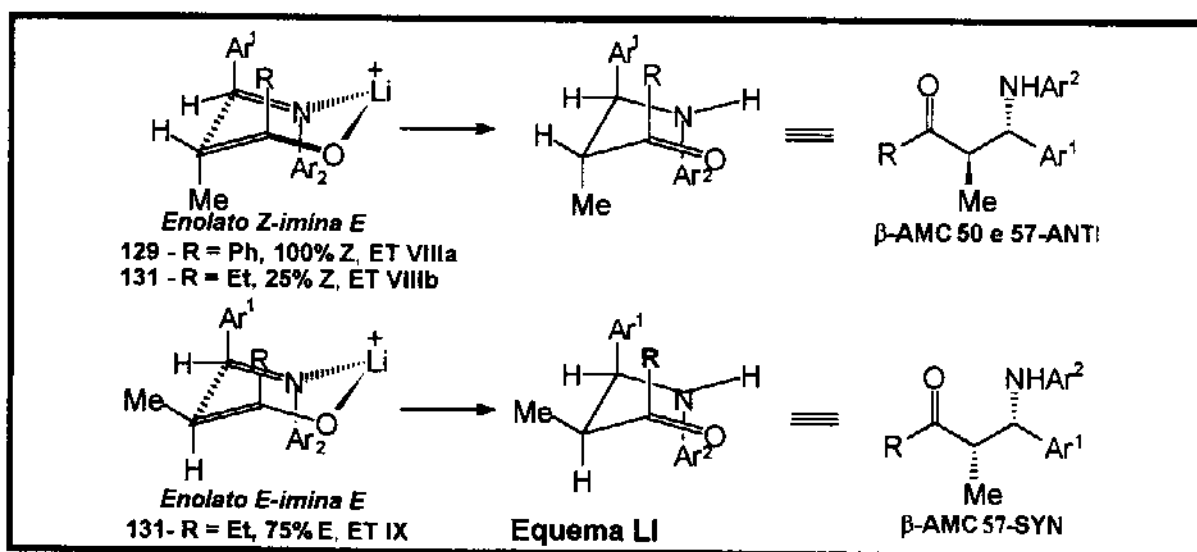
Diferentemente, nas condensações aldólicas, uma mesma face do enolato (por exemplo, a face *SI*) pode reagir com a face *SI* ou com a face *RE* e vice-versa, mantendo sempre um estado de transição do tipo cadeira. Com as iminas, e toda vez que se inverte a face da imina, necessariamente deverá inverter-se também a face do enolato para que se tenha uma geometria favorável para a quelação em um estado tipo cadeira ou barco.

Assumindo que os *ETs* tipo cadeira são mais estáveis em termos de energia relativa do que os *ETs* do tipo barco³¹, pode-se inferir que a reação de enolatos metálicos com geometria *E* com iminas favorecem preferencialmente a formação de β-aminocetonas com configuração relativa *SYN*, enquanto que enolatos com geometria *Z* favorecem as de configuração relativa *ANTI*, ambos através de um es-

tado de transição cíclico quelado de 6 centros (Esquema L, ET VIa e ET VIIIb).

Embora não existam estudos sistemáticos a respeito, esta aproximação hipotética tem utilidade como um modelo que permite fazer previsões qualitativas, como ficou evidenciado num artigo de revisão publicado por Hart⁵⁵ e Brown¹⁰³ a respeito de reações de enolatos metálicos de ésteres com iminas.

Com base nestes argumentos, propôs-se que os resultados das reações dos enolatos de lítio de cetonas **129** e **131** derivados da propiofenona e 3-pentanona, respectivamente, podem ser explicados com o auxílio destes estados de transição (veja ET VIIIa,b e ET IX, Esquema LI).



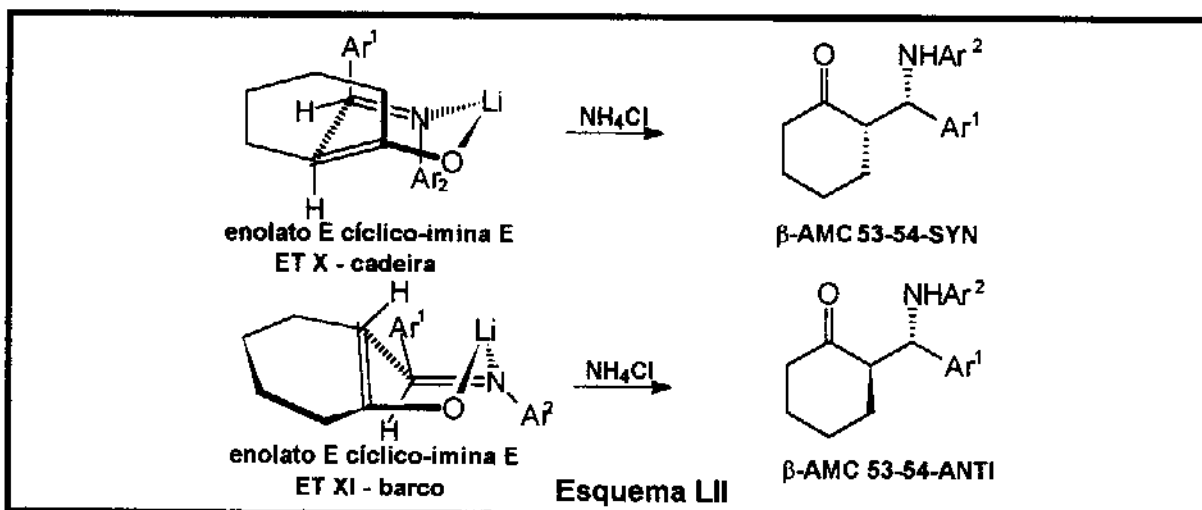
Correlacionando os resultados da literatura (discutidos anteriormente neste Capítulo) com os aqui descritos, pode-se fazer uma generalização, embora com algumas ressalvas, de que enolatos com geometria **Z** tendem a fornecer aminocetonas com configuração relativa **ANTI** e os com geometria **E** favorecem a formação de aminocetonas **SYN**.

Já para o enolato de lítio **130**, derivado da ciclohexanona (100% **E**), o produto majoritário foi, nos dois casos (vide Tabela XI), o diastereoisômero com configuração relativa **ANTI**. Segundo o raciocínio anterior, este resultado se mostra incoerente com um estado de transição cíclico tipo cadeira e portanto um estado de transição cíclico tipo barco deve estar envolvido. A baixa seletividade observada deve ser consequência da pequena diferença de energia entre os estados de transição cadeira ET X e barco ET XI, em razão de interações estéricas entre Ar¹ e grupos metilênicos do anel, com um pequeno favorecimento para ET XI. (Esquema LII)

Com relação a topologia de aproximação dos reagentes, pode-se concluir que topologias *lk* são favorecidas para enolatos **Z** acíclicos e enolatos **E** cíclicos, enquanto que topologias *ul* são favorecidas para enolatos **E** acíclicos.

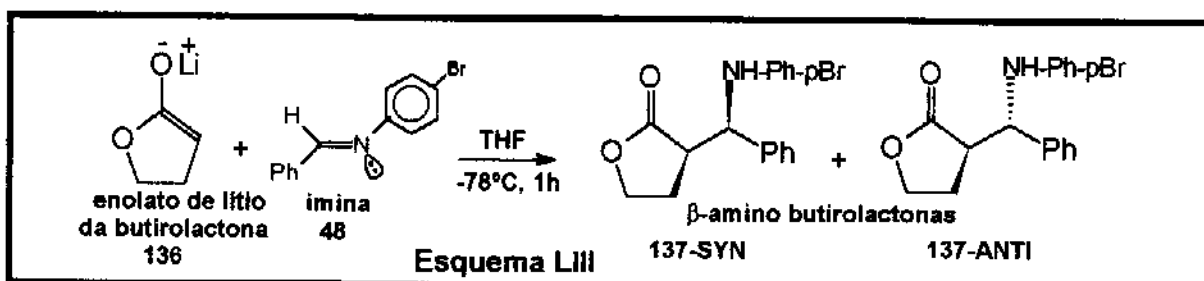
Seebach¹⁵⁰ já havia apontado para o fato de que enolatos **130** forneciam

preferencialmente aminocetonas com configuração relativa **ANTI**, mas como íons imínio estavam envolvidos, um estado de transição aberto com aproximação synclinal e topologia *Ik* foi sugerido (veja esquema XLIII).



Outros resultados análogos aos descritos foram relatados na literatura¹⁵² em que os autores argumentam que o uso de enolatos cíclicos de cetonas frente a iminas fornecem majoritariamente os produtos com estereoquímica relativa **ANTI**, enquanto que enolatos de lítio de ésteres e cetonas acíclicos podem ser explicados segundo modelos de estados de transição tipo Zimmerman-Traxler (Tabela XII).

Em um experimento adicional, gerou-se o enolato de lítio da butirolactona **136** e fez-se reagir com a *p*-Br-benzilideno-anilina **48** à -78°C , durante 1 hora. Após tratamento usual e coluna cromatográfica, isolou-se os derivados β -aminocarbonílicos **137 - SYN** e **137 - ANTI**, em uma proporção de 2:1 em favor do diastereoisômero **137 - ANTI** (70% de rendimento), confirmando uma vez mais a tendência de enolatos cíclicos (com geometria 100% **E**) fornecerem preferencialmente os respectivos compostos aminocarbonílicos com estereoquímica relativa **ANTI**, em reações com iminas a baixas temperaturas (Esquema LIII).



Também neste caso, a participação de um estado de transição cíclico tipo barco pode explicar a formação preferencial do diastereoisômero **137 - ANTI**.

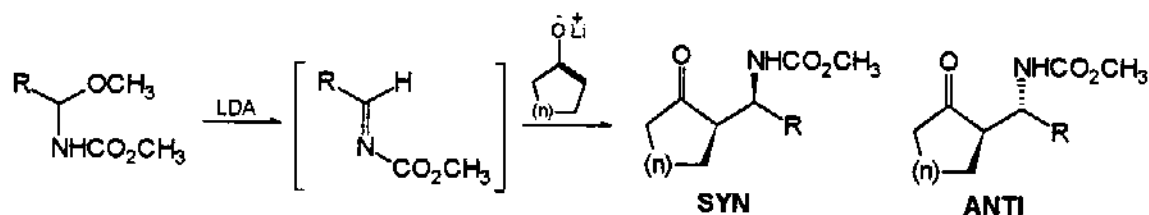


TABELA XII

n	R	SYN:ANTI (%)	REND. (%)
1	Me	30:70	72
1	i-Pr	10:90	52
1	Ph	30:70	57
2	i-Pr	10:90	86

Vale a pena mencionar que vários casos na literatura recente assumem a participação de estados de transição cíclicos quelados tipo barco para explicar os resultados obtidos. Os casos mais notórios são as condensações aldólicas entre enolatos metálicos cíclicos de titânio¹⁶¹⁻¹⁶³ **138**, de estanho¹⁶⁴⁻¹⁶⁵ **139** e de zircônio¹⁶⁶ **140** (100% E) e aldeídos, onde foram observadas a formação preferencial de aldóis com estereoquímica relativa **141-143-SYN** (Tabela XIII).

Cálculos de mecânica molecular reparametrizada foram desenvolvidos por Gennari¹⁶⁷ para o estudo de condensações aldólicas estereosseletivas.

O estudo das energias relativas dos estados de transição para enolatos E e Z estudados mostrou que para enolatos E existem estados de transição quelados tipo barco, com energias muito próximas aos estados de transição tipo cadeira e devem ser responsáveis também na determinação das proporções diastereoisoméricas dos aldóis.

Embora não se tenha procedido os cálculos das energias para os estados de transição e ET X-XI (veja Esquema LII), é possível estimar em ET X fortes interações entre os grupos metileno nos carbonos α e β do enolato com o grupo Ar^1 da imina, que não seriam minimizadas mesmo com a distorção angular de ET X.

Para ET XI, as interações desaparecem fazendo com que este estado de transição seja energeticamente mais favorecido.

No entanto, estas diferenças de energias relativas devem ser pequenas, visto a baixa seletividade observada. Mesmo assim, esta discussão assume um papel importante a nível teórico, devido a falta de uma teoria apropriada que venha esclarecer definitivamente estes resultados.

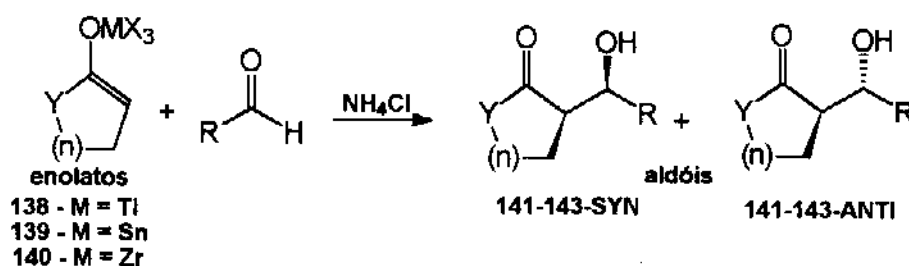


TABELA XIII

Enolato	Y	n	MX ₃	R	SYN:ANTI(%)	Rend.(%)
138a	CH ₂	1	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	85:15	90
138b	CH ₂	2	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	97:3	90
138b	CH ₂	2	TiCl ₃	Ph	90:10	90
138c	CH ₂	3	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	89:11	88
138d	oxigênio	1	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	85:15	92
138e	NMe	1	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	71:29	80
138f	NMe	2	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	97:3	80
138g	NMe	3	Ti(NEt ₂) ₃	Ph	74:26	82
139a	CH ₂	1	SnPh ₃	Ph	64:36	75
139b	CH ₂	2	SnPh ₃	Ph	92:8	-
139b	CH ₂	2	SnCl ₃	Ph	58:42	-
140a	CH ₂	1	ZrCp ₂ Cl	Ph	75:25	-
140b	CH ₂	2	ZrCp ₂ Cl	Ph	88:12	-

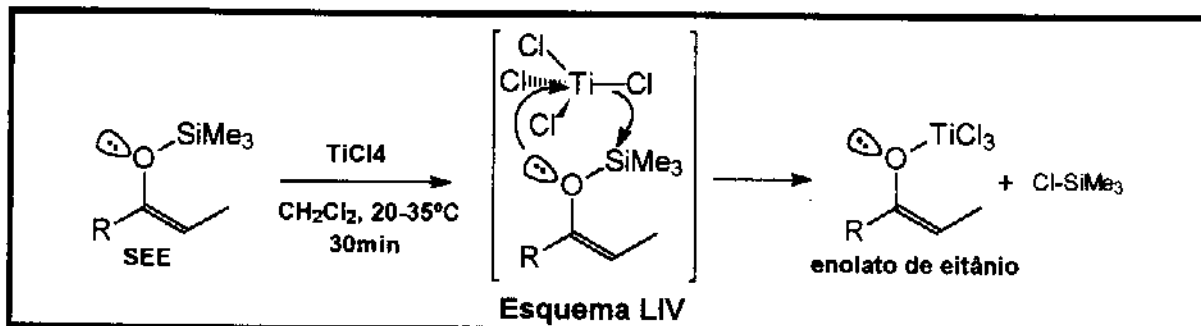
2.4 - Reações entre enolatos de Titânio de cetonas com faces enantiotópicas e aldíminas aromáticas.

A maneira usual de se preparar enolatos de titânio é através da adição de um equivalente do reagente de titânio sobre os respectivos enolatos de lítio, pré-formados a partir da reação das cetonas correspondentes com LDA (amideto de diisopropil lítio)^{161,162}. Todavia, os enolatos de titânio podem também ser preparados, em mais de 90% de rendimento, em condições muito brandas (CH₂Cl₂, 30 min., 20-35°C) a partir dos respectivos SEE¹⁶⁸.

É interessante comentar que, segundo o autor, este método não é próprio para a preparação de enolatos de titânio a partir de SEE derivados de cetonas cíclicas, pois os mesmos decompõe-se muito rapidamente (menos de 10 minutos) e para SEE derivados da 3-pentanona, somente o isômero de geometria Z fornece bons rendimentos do enolato de titânio¹⁶⁸.

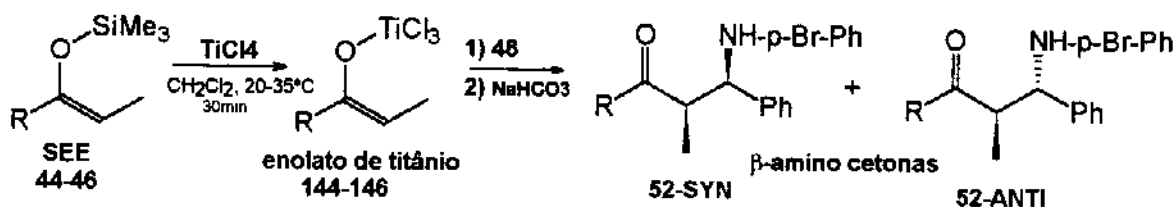
Para o caso dos enolatos derivados de cetonas aromáticas, os enolatos de

titânio de geometria *Z* e *E* mostraram-se bastante estáveis, sem qualquer isomerização da ligação dupla¹⁶⁸ (Esquema LIV).



A partir destas informações, procedeu-se as reações dos enolatos de titânio **144** (derivado de SEE **44**), **145** (derivado do SEE **45**) e **146** (derivado de SEE **46**), com a benzilideno *p*-bromo-anilina **48**, a fim de investigar a reatividade e influência da geometria do enolato no controle estereoquímico das β -aminocetonas formadas.

Os enolatos de titânio foram preparados conforme literatura citada¹⁶⁸ e após o tempo necessário à formação dos mesmos, a imina **48** foi adicionada em solução de CH_2Cl_2 . As reações permaneceram por um tempo adicional de 1h na temperatura desejada e a reação foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Os resultados são mostrados na Tabela XIV, abaixo.

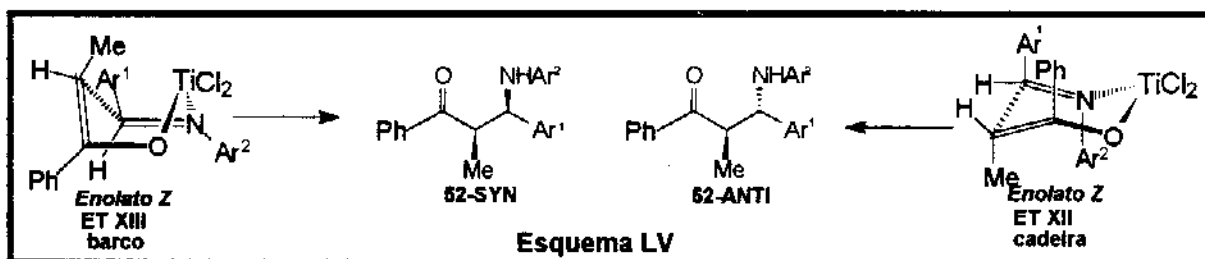


SEE	R	E:Z (%)	Enol. Titânio	Temp. (°C)	SYN:ANTI(%)	REND.(%)
44	Ph	0:100	144	-78	33:67	60
44	Ph	0:100	144	-23	30:70	60
44	Ph	0:100	144	T.A.	27:73	70
45	ciclohexanona	100:0	145	-78	mist. complexa	-
45	ciclohexanona	100:0	145	T.A.	mist. complexa	-
46	Et	75:25	146	-78	mist. complexa	-
46	Et	75:25	146	T.A.	mist. complexa	-

As proporções diastereoisoméricas foram analisadas através dos espectros de ^1H -RMN do bruto da reação. Contudo, nas reações com os enolatos **145** e **146** não

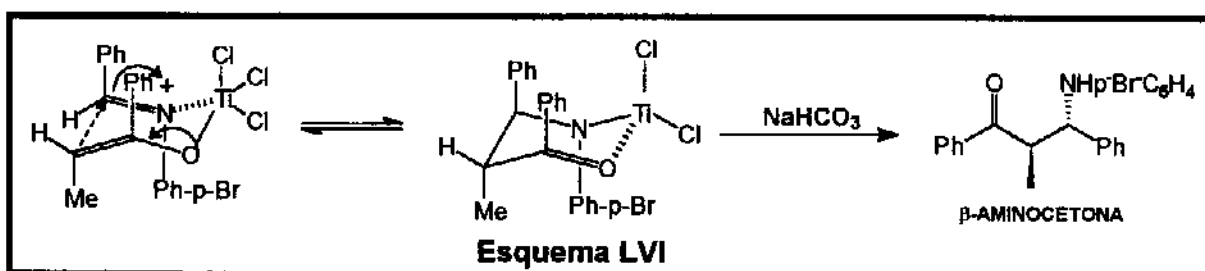
foi possível observar a formação de β -aminocetonas e nem houve recuperação dos reagentes de partida, isolando-se apenas uma mistura escura intratável.

Já para o caso do enolato **144**, foi observada a formação da aminocetona **52** correspondente, com predominância para o isômero ANTI, com rendimentos razoáveis. O fato de não se ter obtido os produtos desejados a partir dos enolatos **145** e **146** pode estar relacionado à grande instabilidade dos mesmos, como foi relatado anteriormente¹⁶⁸. Para explicar a formação preferencial do isômero **52** - ANTI, assumiu-se a participação de estados de transição quelados de 6 centros tipo cadeira ET XII e um estado de transição tipo barco ET XIII como responsável pela formação do produto minoritário **52** - SYN (Esquema LV).



Os estados de transição ET XII e ET XIII são análogos a ET VIIa e ET VIIb, sugeridos por Evans (Esquema L) anteriormente.

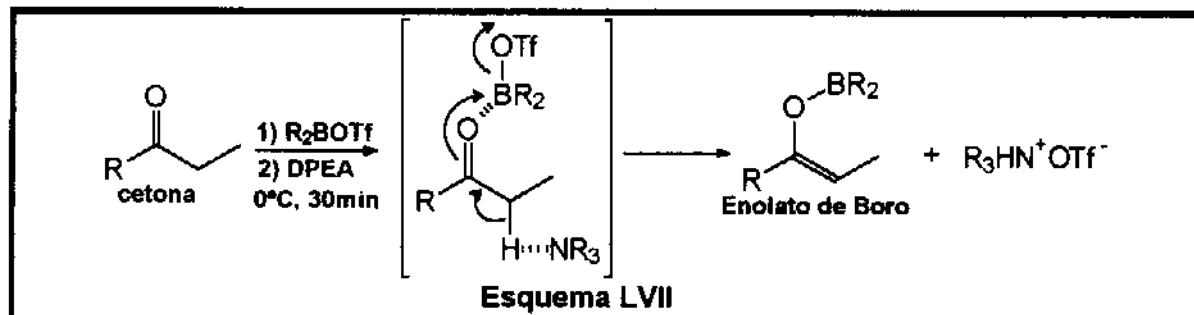
Nota-se também que os enolatos de titânio são mais reativos do que os respectivos enolatos de lítio, devendo-se ao fato de que o titânio ligado a átomos eletronegativos como o cloro torna-se bastante eletrofílico, podendo este coordenar-se mais facilmente com a imina, conferindo assim ativação ao carbono imínico para o ataque nucleofílico do enolato (Esquema LVI).



2.5 - Reações entre enolatos de boro de cetonas com faces enantiotópicas e aldíminas aromáticas

A maneira corrente empregada na literatura para a preparação de enolatos de boro foi desenvolvida por Mukaiyama^{169,170}, utilizando um triflato de dialquil boro, uma terciária (Et_3N ou geralmente DPEA - di - isopropiletilamina) e o

composto carbonílico desejado, geralmente cetonas, tioésteres ou oxazolidinonas (Esquema LVII).



Evans e colaboradores publicaram extensivos trabalhos sobre a geração e utilização destes enolatos em condensações com aldeídos, estabelecendo as influências dos grupos ligado ao boro, solventes e aminas na diastereosseletividade apresentada nestas reações^{101,102,112}. Se por um lado, a utilização de enolatos de boro é largamente empregada na síntese de compostos β -hidróxi-carbônicos¹⁷¹, sua utilização nas reações com iminas ou íon imínio é bastante limitada.

Enolatos de boro de tioésteres foram empregados em reações com iminas^{130,131} e recentemente, Nolen¹⁵⁴ reportou o uso de enolatos de boro de cetonas (veja Esquema XLV) na síntese de aminocetonas terciárias e observou a formação predominante de isômeros com estereoquímica relativa SYN. Entretanto, existem casos contraditórios. Cabe mencionar que, até o presente momento, não foram relatadas outras reações entre enolatos de boro de cetonas e iminas.

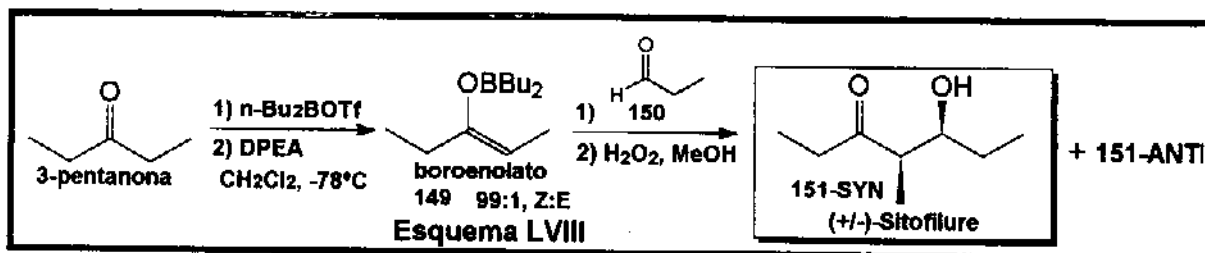
Para este estudo, preparamos os enolatos de boro **147** (derivado da propiofenona), **148** (derivado da ciclohexanona) e **149** (derivado da 3-pentanona), utilizando condições padrões da literatura^{101,102}.

A reação destes 3 enolatos com a benzilideno-anilina **26**, em CH_2Cl_2 à -78°C e à 0°C durante 3 horas, não levou ao isolamento dos produtos desejados, recuperando-se os reagentes de partida.

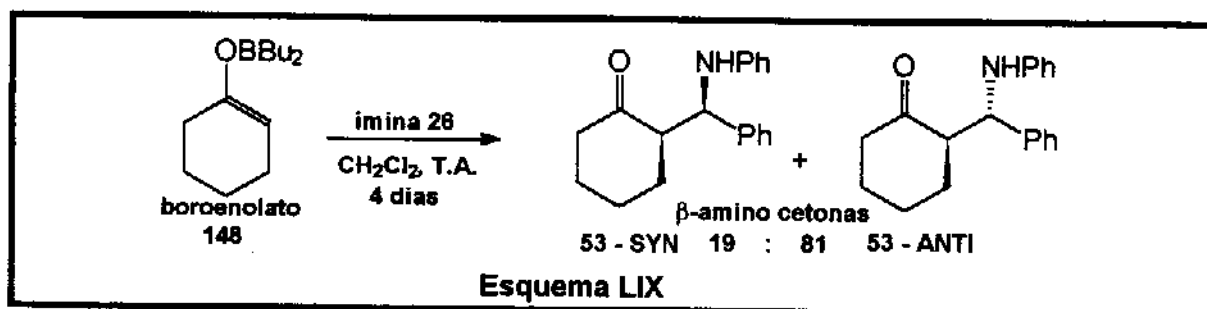
A fim de verificar a formação do enolato de boro no meio reacional, procedeu-se a geração de **149** à -78°C durante 30 minutos (que segundo Evans^{101,102} fornece uma proporção de 99:1 em favor do isômero geométrico Z) e fez-se reagir com propionaldeído **150** à -78°C .

Após o tratamento de reação, o aldol 4-metil-5-hidróxi-3-heptanona **151** foi isolado, numa proporção de 9:1 (determinado por cromatografia gasosa), em favor do isômero **151-SYN**, em 45% de rendimento final após destilação¹⁷⁶.

O aldol **151-SYN**, também conhecido como Sitophilure (racêmico), é o feromônio de agregação das espécies *Sytophilus orizae* e *Sytophilus zeamais*¹⁷²⁻¹⁷⁵, carunchos do arroz e do milho, respectivamente. Esta reação teste, constitui-se em uma síntese racêmica do Sitophilure¹⁷⁶ (Esquema LVIII).



Eliminada assim a possibilidade da não formação do enolato de boro, a reação do enolato 148 com a benzilideno-anilina 26 durante 4 dias (CH_2Cl_2 , à T.A.) permitiu, após tratamento com NaHCO_3 e coluna cromatográfica, isolar a aminocetona 53, numa proporção de 81:19 em favor do isômero 53 - ANTI, em 75% de rendimento (Esquema LIX).



Dado o excessivo tempo necessário para que a reação se completasse, resolveu-se utilizar um segundo equivalente de $\text{n-Bu}_2\text{BOTf}$, com o objetivo de ativar a imina para o ataque nucleofílico. Nestas condições, a reação ocorreu em apenas 1,5 horas e os resultados são mostrados na Tabela XV, abaixo.

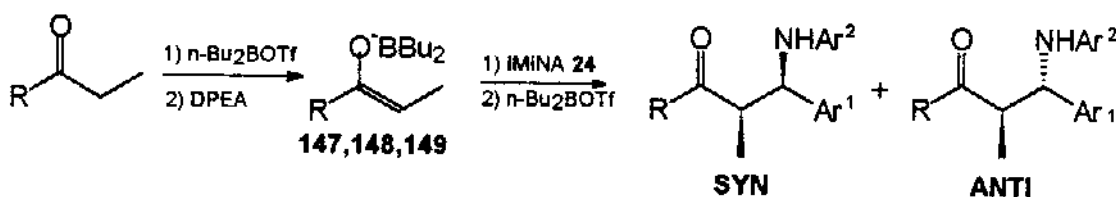
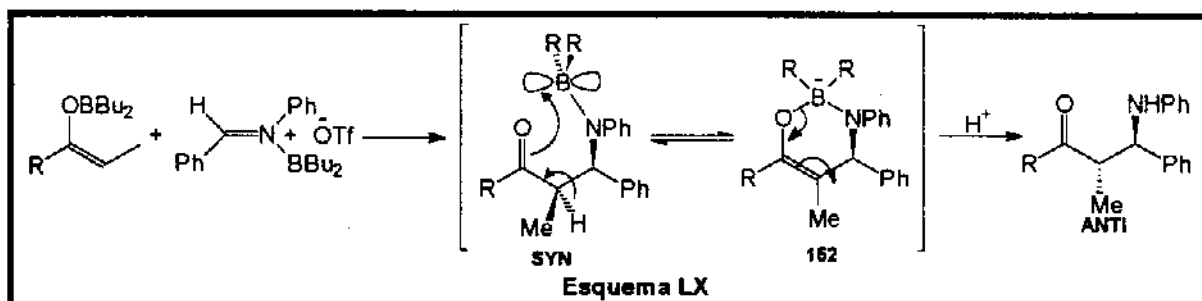


TABELA XV

Enol.Boro	R	TEMP.(°C)	β -AMC	SYN:ANTI(%)	REND.(%)
147	Ph	T.A.	50	34:66	69
147	Ph	-78	50	40:60	72
148	ciclohexanona	T.A.	53	50:50	65
148	ciclohexanona	-78	53	54:46	65
149	Et	T.A.	56	40:60	75
149	Et	-78	56	34:66	70

Nestes exemplos, observa-se uma baixa seletividade com leve predominância do isômero **ANTI**. Para explicar estes resultados, sugeriu-se a participação de um estado de transição aberto, já que provavelmente o par de elétrons do nitrogênio deve estar comprometido pela quelação com o boro formando um íon imínio, devido a adição do segundo equivalente do triflato de boro.

Este estado de transição deve ser análogo àquele quando se usa TMSOTf como ativante. Entretanto, neste caso, mesmo utilizando-se baixas temperaturas, o isômero **ANTI** é predominante ao contrário das reações catalisadas por TMSOTf, sugerindo a possibilidade da ocorrência de equilíbrio, visto que o isômero **ANTI** é o produto termodinâmico. A equilibração poderia estar ocorrendo provavelmente por enoilização do intermediário **152** inicialmente formado (Esquema LX).



3 - Conclusão

Dentro do objetivo inicial de síntese de bases de Mannich secundárias e estudo da diastereosseletividade a partir da adição de enolatos metálicos derivados de cetonas a aldiminas aromáticas ativadas ou não, pode-se concluir que os métodos aqui expostos permitem preparar β -aminocetonas secundárias com rendimentos que variam de razoáveis a bons (35-80%).

As reações de enolatos de lítio das cetonas com faces homotópicas não levaram a formação das β -amino cetonas desejadas, mas forneceram sistemas 1,5-dicarbonílicos em rendimentos razoáveis (45-66%).

A utilização de enolatos de lítio de cetonas com faces enantiotópicas nas reações com aldiminas aromáticas permitiu a obtenção das respectivas β -aminocetonas (5-76%). A geometria do enolato mostrou ser importante no controle da estereoquímica relativa das aminocetonas formadas: enolatos acíclicos com geometria **Z** fornecem preferencialmente aminocetonas **ANTI** (20-100% ed) e enolatos acíclicos **E** induzem a formação preferencial de aminocetonas **SYN** (0-46% ed). Sugere-se que a participação de estados de transição cíclicos quelados de 6 centros tipo cadeira (Zimmerman-Traxler) sejam os responsáveis pelo controle da estereoquímica relativa observada. Casos anômalos como os enolatos de lítio de cetonas cíclicas foram explicados através da participação de estados de transição

cíclicos quelados de 6 centros tipo barco.

As reações de enolatos de titânio, preparados a partir dos respectivos silil-enoléteres, com aldiminas aromáticas só permitiram o isolamento de β -aminocetonas derivadas da propiofenona, com predominância na formação do diastereoisômero de configuração relativa ANTI (34-46% ed) a partir do enolato Z, sugerindo também a participação de estados de transição tipo Zimmerman-Traxler.

O uso de enolatos de boro nas reações com aldiminas aromáticas na ausência de ativação da imina, permitiu, em um único caso, a obtenção do composto desejado (4 dias de reação a temperatura ambiente). As reações entre enolatos de boro com iminas ativadas por $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ levaram a formação das β -aminocetonas desejadas em bons rendimentos (65-75%) com leve predominância dos isômeros com estereoquímica relativa ANTI (0-32% ed), independentemente da geometria do enolato ou da temperatura empregada.

CAPÍTULO III

ADIÇÃO DE SILIL ENOLÉTERES, SILIL CETENOACETAIS E ENOLATOS DE BORO QUIRAIS À ÍONS ACILIMÍNIO CÍCLICOS QUIRAIS. SÍNTESE TOTAL E ENANTIOSSELETIVA DA BASE NECÍNICA (+)-HASTANECINA.

1 - Introdução

Os resultados obtidos e discutidos nos dois capítulos anteriores, permitiram avaliar a seletividade e a reatividade dos íons imínio e iminas aromáticas nas suas reações de condensação com silil enoléteres e enolatos metálicos pré-formados.

Alem dos baixos rendimentos em alguns casos, e até mesmo ausência de reação com o uso de iminas derivadas de amins alifáticas, existe a dificuldade de se trabalhar com iminas derivadas de aldeídos alifáticos e amins aromáticas devido à existência de tautomerismo imina-enamina, amplamente favorecido nestes casos. O aumento da basicidade da espécie nucleofílica (um enolato metálico) pode acarretar abstração preferencial do próton α à dupla ligação da imina¹⁵. Estes fatores combinados limitam o uso destas reações às aldíminas aromáticas, não permitindo em geral, sua aplicação na síntese de produtos naturais nitrogenados, como por exemplo, alcalóides.

Embora as reações do tipo Mannich sejam de fundamental importância na síntese de compostos aminados, especialmente em processos biossintéticos e biomiméticos, sua utilização com nucleófilos de carbono fracamente polarizados, como silil enoléteres ou alcenos tem sido pouco explorada sinteticamente¹⁷⁷.

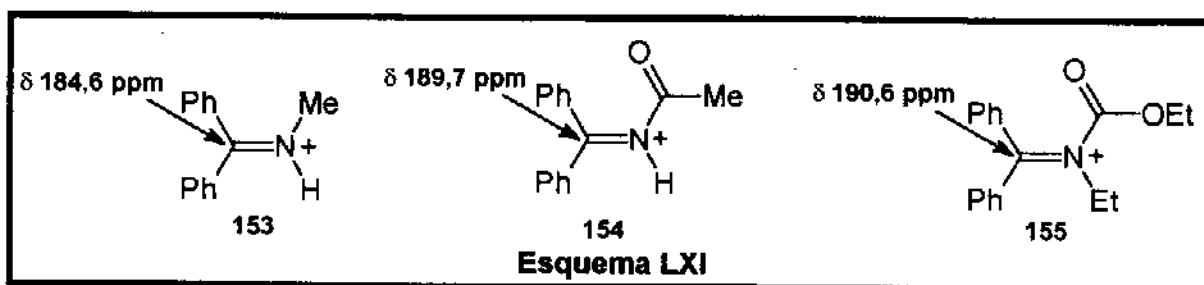
Em muitos casos, isso é devido à baixa eletrofilicidade do carbono imínico, que pode favorecer processo inverso (conhecido como retro-Mannich ou Fragmentação de Grob). Entretanto, se grupos que retiram elétrons estiverem ligados diretamente ao átomo de nitrogênio imínico a eletrofilicidade do carbono imínico aumentará e a reação poderá tornar-se termodinamicamente mais favorável^{177,178}. Dentro deste raciocínio, o emprego de íons acilimínio como equivalente sintético de íons imínio e iminas tornou-se objeto de nosso interesse.

1.1 - Reatividade dos íons acilimínio.

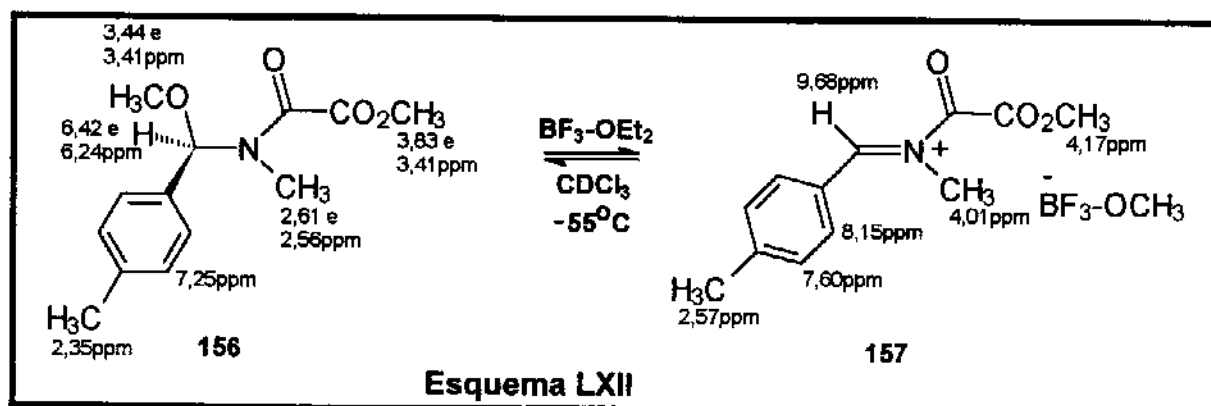
A presença de um grupo fortemente retirador de elétrons diretamente ligado ao átomo de nitrogênio torna o carbono imínico mais eletrofílico se comparado com compostos análogos onde um grupo alquila está diretamente ligado ao átomo de nitrogênio.

Estudos de ¹³C-RMN para o íon N-alkilimínio **153**, N-acilimínio **154** e N-

carbamoilímínio **155** mostraram que os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos imínicos tendem a campo mais baixo quanto mais forte for o poder retirador de elétrons do grupo diretamente ligado ao nitrogênio^{179,180}. Assim, para **153**, o deslocamento químico $\delta C_{(\text{imínico})} = 184,6$ ppm, para **154** $\delta C_{(\text{imínico})} = 189,7$ ppm e para **155** $\delta C_{(\text{imínico})} = 190,6$ ppm (Esquema LXI).



Estudos espectroscópicos de ¹H-RMN e ¹³C-RMN, recentemente reportados por Yamamoto e colaboradores¹⁸¹, mostraram ser possível detectar o íon acilímínio **157** gerado a partir do α -alcoxicarbamato **156** (Esquema LXII).

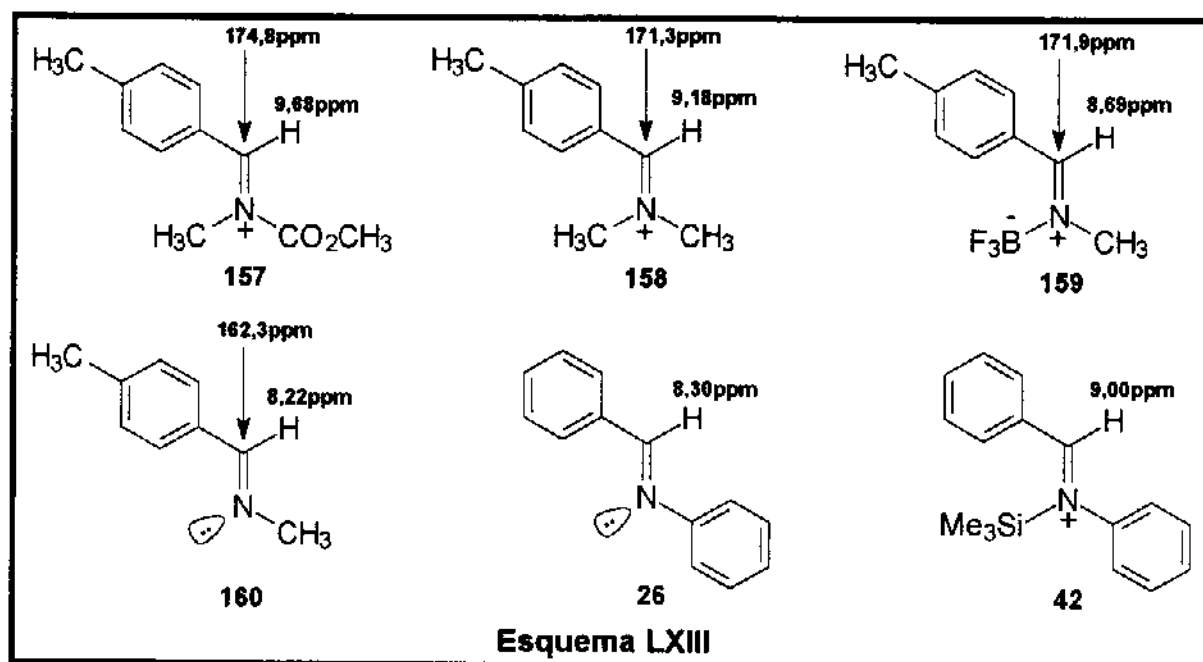


Os autores relatam que o equilíbrio entre as espécies **156** e **157** depende do ácido de Lewis empregado. No alcoxicarbamato **156** os prótons da metila na posição *para* do anel aromático aparecem em δ 2,35 ppm como um singlete, enquanto os outros prótons metílicos foram observados como dois singletos devido a existência de isômeros rotacionais. Os prótons da metila ligada diretamente ao átomo de nitrogênio mostraram absorções em δ 2,61 e 2,56 ppm, respectivamente, os prótons da metoxila apareceram em δ 3,44 ppm e 3,41 ppm, respectivamente, e os prótons metílicos do grupo carbometoxi absorveram em δ 3,83 ppm e 3,81 ppm, respectivamente. O próton ligado diretamente ao carbono α ao nitrogênio mostrou uma absorção como dois singletos com δ 6,42 ppm e 6,24 ppm, respectivamente.

Já para a espécie iônica **157**, o próton do carbono imínico aparece como um singlete em δ 9,68 ppm enquanto que os prótons aromáticos aparecem como dois

dupletos em δ 8,15 ppm (d, $J = 8,0$ Hz) e 7,60 ppm (d, $J = 8,0$ Hz) respectivamente, devido a existência da conjugação do anel aromático com a dupla ligação C=N, que torna os prótons orto e meta quimicamente não equivalentes. Os prótons da metila ligada ao anel aromático aparecem em δ 2,57 ppm, os da metila ligada diretamente ao átomo de nitrogênio aparecem em δ 4,01 ppm e os prótons metílicos do grupo carbometoxi em δ 4,17 ppm. O deslocamento para campo mais baixo na espécie iônica **157**, deve-se à diferença de densidade eletrônica entre **156** e **157**.

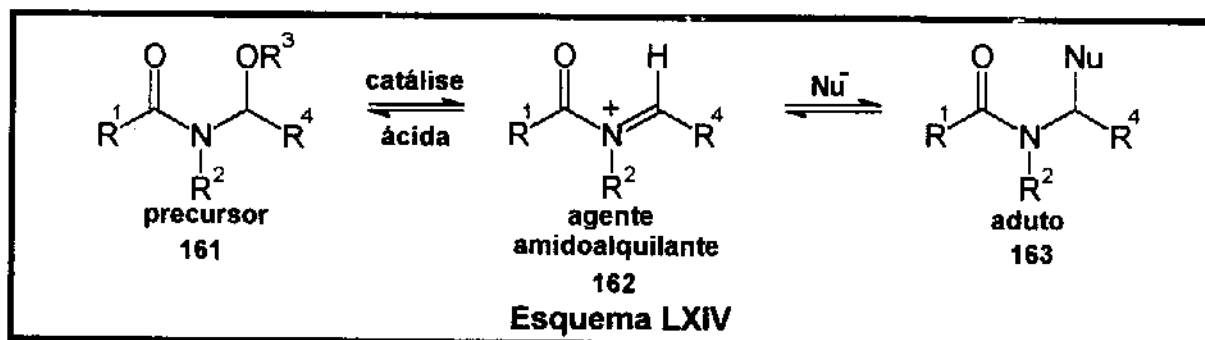
Comparando-se ainda os dados de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do íon acilimínio **157** com os dados do íon imínio **158**, do complexo imina-ácido de Lewis **159** e do íon imínio sililado **42**, observamos novamente que **157** é uma forma da ligação C=N mais eletrofílica e mais fortemente ativada^{182,183} (compare também os dados espectroscópicos das espécies carregadas positivamente **159** e **42** com os das espécies neutras **160** e **26** respectivamente) (Esquema LXIII).



1.2 - Estrutura e Reatividade de íons acilimínio.

Com propósitos de aplicação sintética, a geração dos íons N-acilimínio é geralmente feita "in situ" devido a sua estabilidade limitada e alta reatividade.

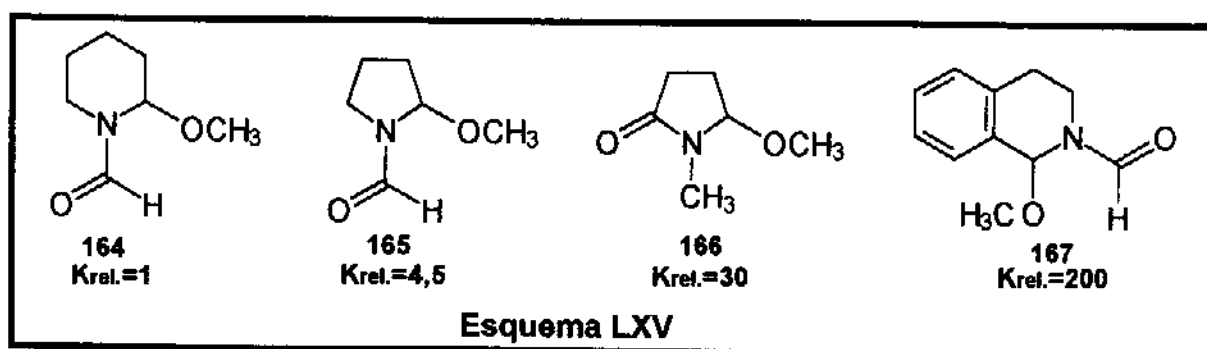
O precursor **161** existe em equilíbrio com o agente amidoalquilante **162** na presença de um catalisador ácido (mineral, orgânico ou de Lewis). Na presença de um nucleófilo ocorre o ataque ao carbono mais deficiente de elétrons (carbono imínico) fornecendo o aduto **163** que, dependendo das condições reacionais, poderá existir em equilíbrio com **162** (Esquema LXIV).



Mecanicamente, a reação de amidoalquilação está relacionada com um processo S_N1 e duas situações opostas podem ser analisadas: a etapa de formação de **162** ou ao contrário, a adição do nucleófilo podem ser a etapa determinante da velocidade. No primeiro caso, íons N-acilimínio estabilizados levarão a reações mais rápidas enquanto que no segundo caso, o oposto é verdadeiro.

Para reações com nucleófilos aromáticos é necessário um meio extremamente ácido, como ácido sulfúrico concentrado, enquanto que para nucleófilos mais reativos condições levemente ácidas são suficientes para promover a reação, sendo estas condições as mais apropriadas para o emprego na síntese de moléculas polifuncionais mais elaboradas.

Malmberg e Nyberg¹⁸⁴ reportaram, através de experimentos de competição, as reatividades relativas das metoxiamidas **164-167** em reações de arilação com 1,3,5-trimetoxibenzeno, catalisadas por $AlCl_3$. Os autores observaram a seguinte ordem de reatividade: **167:166:165:164** = 200:30:4,5:1 (Esquema LXV).



A maior reatividade de **167** pode ser atribuída ao fato de que o íon acilimínio pode ser estabilizado mais eficientemente devido a conjugação com o anel aromático. Da mesma forma, a conjugação permanente da ligação $C=N$ do íon com a carbonila do anel em **166** deve conferir uma maior estabilidade para este quando comparado à **164** e **165**. Nestes dois últimos, a existência de no mínimo dois conformeros em equilíbrio (*s-cis* e *s-trans*^{180,185,186}) com energias relativas diferentes, deve diminuir a eficiência de conjugação entre a ligação $C=N$ e $C=O$ da carbonila

exocíclica. Adicionalmente, **165** deve ser mais estável do que **164** porque a existência de uma dupla ligação endocíclica em um anel de cinco membros é energeticamente mais favorável do que em um anel de seis membros.

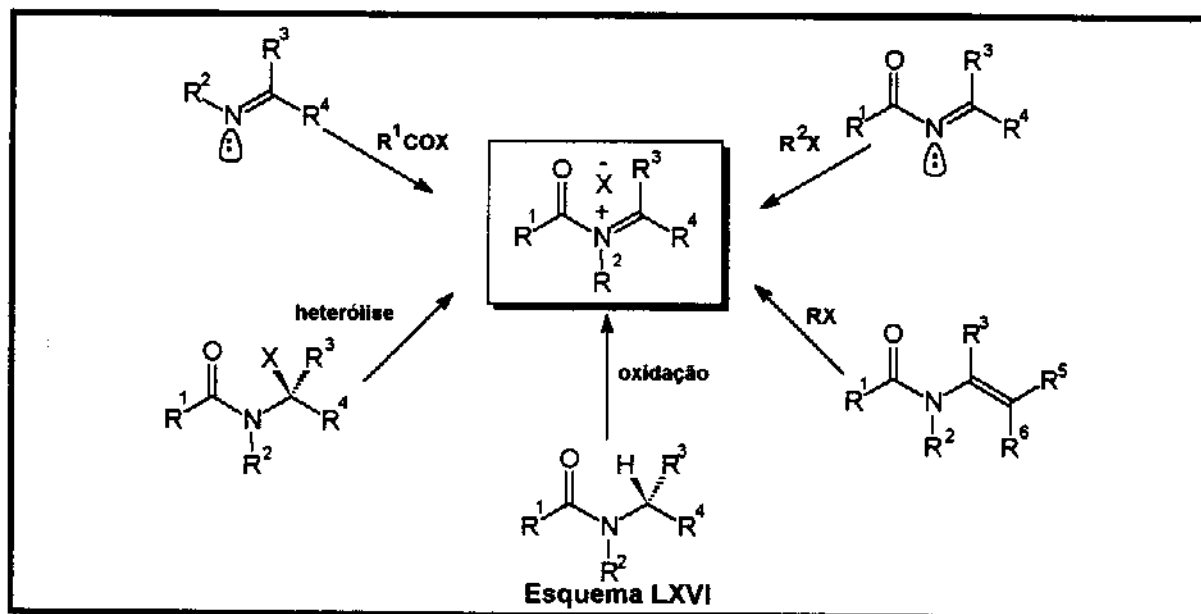
Uma das maneiras mais utilizadas para a geração de íons acilimínio é a reação de heterólise de amidas α -heterossustituídas (será discutida posteriormente) que depende grandemente da natureza do grupo de saída. Em um estudo sistemático, Clauss e colaboradores¹⁸⁷ encontraram a seguinte ordem de reatividade para os diferentes substituintes em reações de substituição: $\text{Cl} > \text{RCO}_2 > \text{RSO}_2 > \text{N}_3 > \text{RO} > \text{RS}$.

A natureza do solvente e a estrutura do catalisador ácido exercem grande influência no resultado das reações de α -amidoalquilação.

Uma reação lateral importante na química dos íons N-acilimínios é a formação de enamidas via perda de próton¹⁸⁸, que no entanto, é um processo reversível em meio ácido. As enamidas podem ainda reagir como nucleófilos com íons acilimínio presentes no meio reacional, levando à formação de dímeros. A formação de enamidas pode ocorrer em maior ou menor grau se o íon formado não for rapidamente interceptado pelo nucleófilo¹⁸⁹.

1.3 - Métodos de formação de íons N-acilimínios.

Existem cinco métodos principais de formação de íons N-acilimínio, que são esquematicamente mostrados no Esquema LXVI abaixo^{177,178,190}.

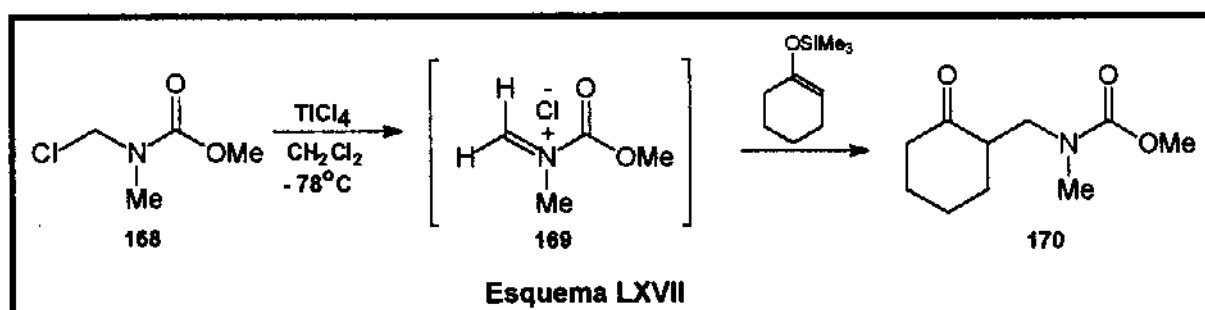


Dos métodos mostrados no esquema anterior (Esquema LXVI) abordar-se-á apenas o método de formação do íon N-acilimínio que utiliza a reação de heterólise da ligação carbono heteroátomo na posição α ao átomo de nitrogênio.

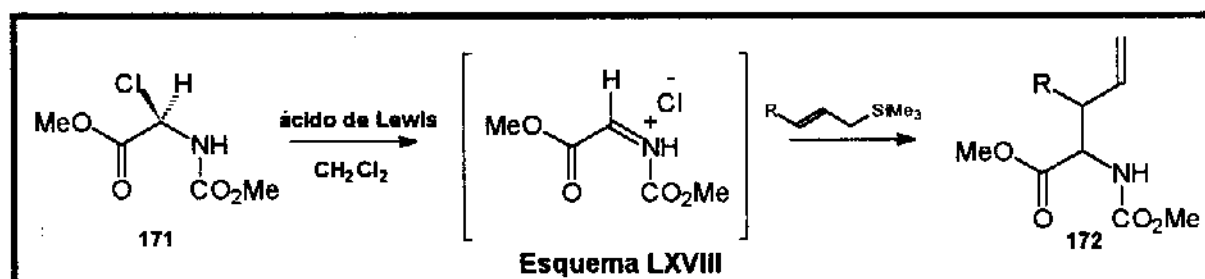
1.3.1 - Heterólise de amidas e carbamatos.

A heterólise de amidas ou carbamatos α -substituídos, promovida por ácidos de Lewis, como TiCl_4 , SnCl_4 (tetracloreto de estanho) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em quantidades estequiométricas, é o método mais frequentemente empregado para a formação “in situ” de íons N-acilimínios. Entretanto, outros ácidos de Lewis¹⁹¹ também tem sido empregados com sucesso.

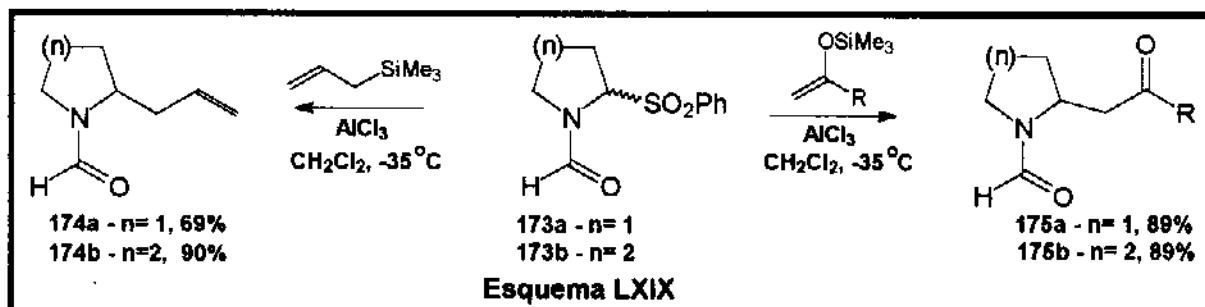
Danishefsky¹⁹² descreveu o uso de α -cloro carbamatos **168** como precursores de íons N-acilimínio **169** nas reações com silil enoléteres na presença de TiCl_4 , o que permitiu preparar sistemas β -aminocarbonílicos **170**, em 78% de rendimento (Esquema LXVII).



Speckamp e colaboradores¹⁹² utilizaram o α -cloro- α -aminoéster **171** derivado da glicina na preparação de α -aminoácidos δ, γ -insaturados N-protetidos **172**, por adição de alilsilanos ao íon formado. A utilização de α -alcoxi- α -aminoésteres análogos a **171** também foram utilizados com sucesso¹⁹³ (Esquema LXVIII).

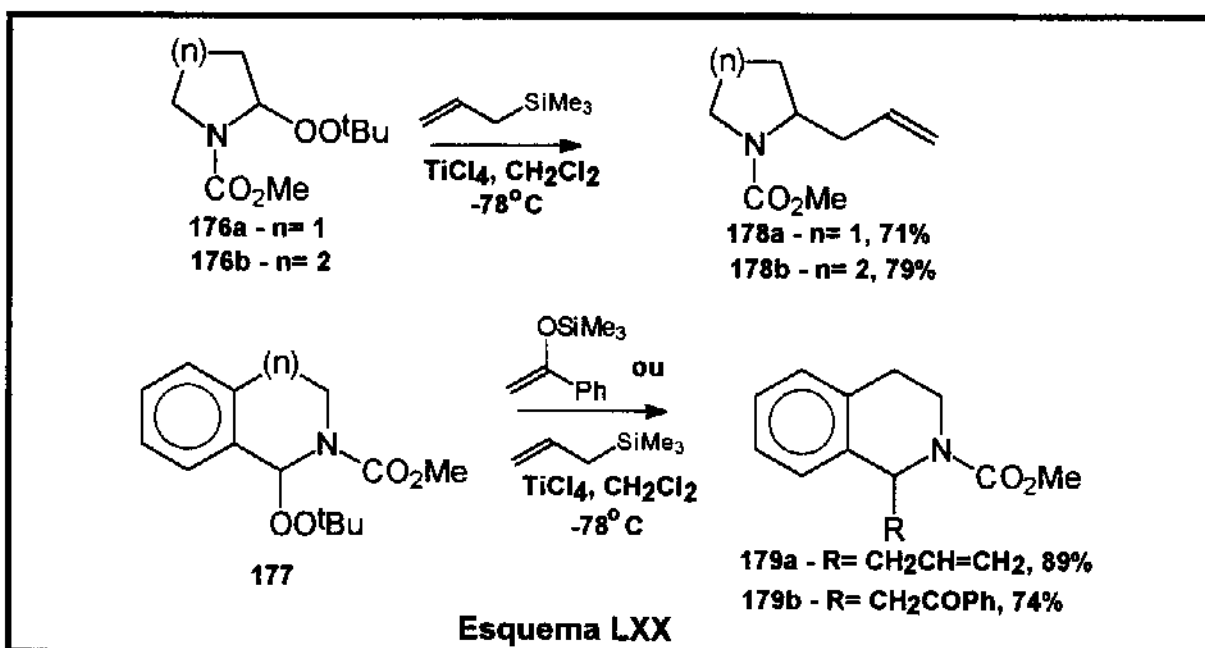


Em um artigo recente, Ley e colaboradores¹⁹⁴ reportaram o uso de α -sulfonil piperidinas **173a** e α -sulfonilpirrolidinas **173b** em reações de adição nucleofílica utilizando alilsilanos e silil enoléteres como nucleófilos na presença de AlCl_3 como catalisador, que permitiu isolar os respectivos adutos **174a,b** e **175a,b** em bons rendimentos (Esquema LXIX).



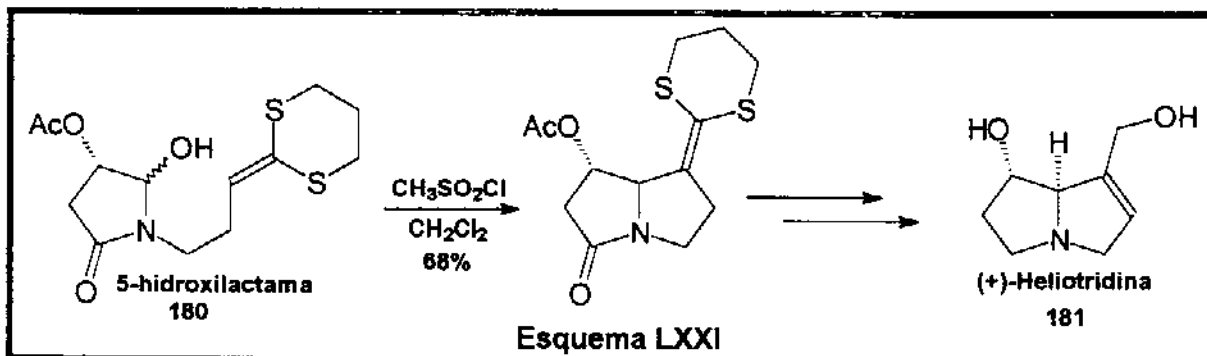
Dentre os precursores dos íons N-acilimínio, aqueles que possuem grupos oxigenados ligados diretamente ao carbono na posição α ao átomo de nitrogênio são os mais comumente empregados, devido a facilidade com que são preparados. (suas preparações serão discutidas com detalhes posteriormente).

Peroxicarbamatos **176a,b** e **177a,b** foram utilizados por Murahashi¹⁹⁵ como precursores de íons N-acilimínio nas reações com alilsilanos e silil enoléteres, na presença de TiCl_4 como catalisador, obtendo os respectivos adutos **178a,b** e **179a,b** (Esquema LXX).

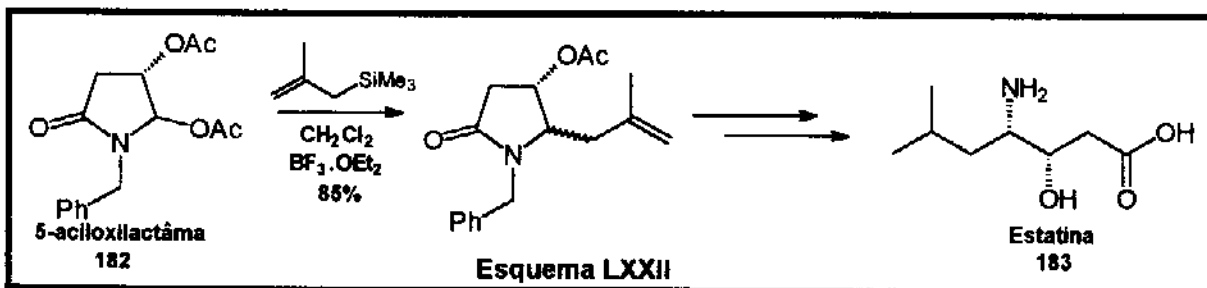


O uso de metoxicarbamatos^{53,72,196} ou etoxicarbamatos^{71,197} foi reportado por vários autores nas reações de substituição com silil enoléteres, silil cetenoacetais e alilsilanos, enquanto que o uso de 5-isopropoxilactamas¹⁹⁸ também levou à obtenção dos respectivos adutos em bons rendimentos.

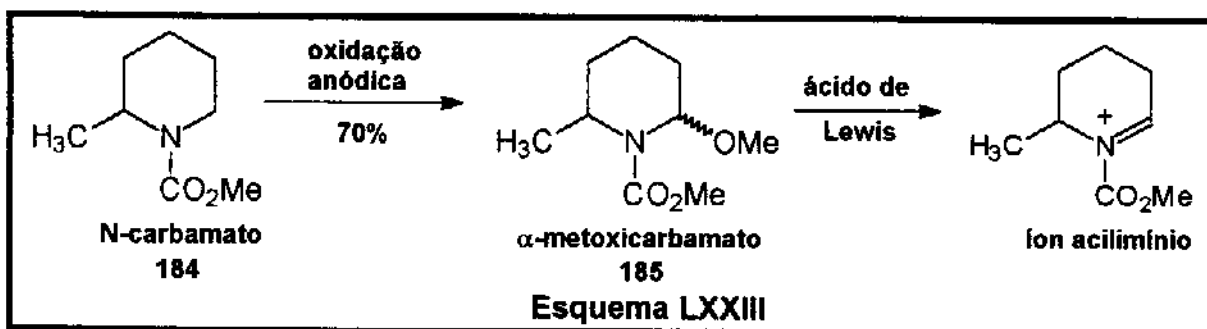
Ainda, a 5-hidroxilactamas **180** foi utilizada por Chamberlin¹⁹⁹ em uma ciclização intramolecular via íon N-acilimínio, permitindo a síntese da base necínica (+)-heliotridina **181** (Esquema LXXI).



Cabe ainda ressaltar o emprego da 5-aciloxilactama **182**, utilizada por Speckamp²⁰⁰ como precursor do reagente eletrofílico na reação de adição de alilsilanos, permitindo a síntese do γ -aminoácido estatina **183** (Esquema LXXII).

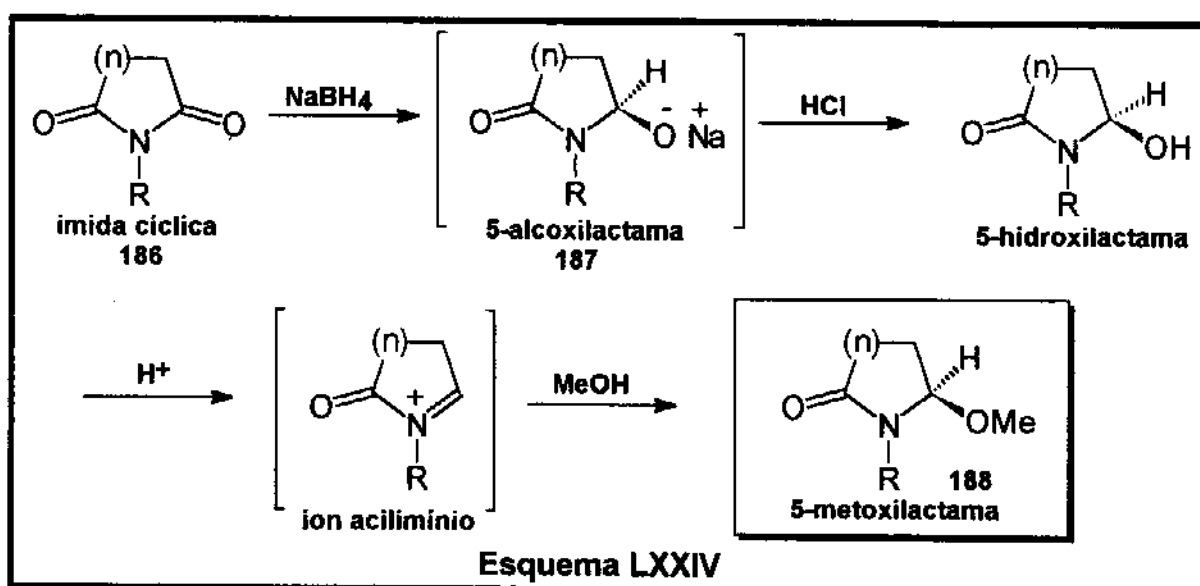


Como mencionado anteriormente, os derivados hidroxí, alcoxi, aciloxi-amidas ou carbamatos são de fácil preparação. Um dos métodos comumente empregado baseia-se em reações de oxidação anódica de N-carbamatos e amidas, para fornecer os respectivos intermediários α -alcoxicarbamatos ou α -alcoxi-amidas^{53,67}. Este método foi bastante estudado por Shono e colaboradores^{201,202} e extensos artigos de revisão foram publicados, entretanto as particularidades sobre este método não serão discutidas aqui (Esquema LXXIII).

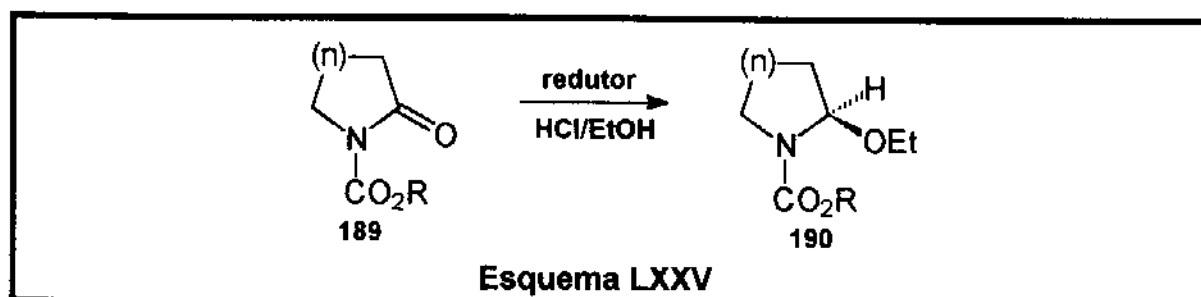


Esta oxidação eletroquímica é conduzida na presença de um nucleófilo, na maioria das vezes metanol, de modo que o íon aciliminio formado eletroquimicamente seja interceptado tão logo seja gerado fornecendo o α -metoxicarbamato^{203,204}.

Outro método bastante utilizado, desenvolvido por Speckamp e colaboradores^{177,178,205-207}, é a redução parcial de imidas cíclicas **186**, usando excesso de NaBH_4 em EtOH. Durante a reação, uma solução 2N de HCl em metanol ou etanol é lentamente adicionada para evitar a abertura do intermediário alcóxido **187**. Este procedimento permite isolar as respectivas α -metoxilactamas ou α -etoxilactamas (Esquema LXXIV).



N-carbamoilactamas **189** também podem sofrer redução seletiva da sua função carbonila da lactama em presença de NaBH_4 , fornecendo os respectivos alcóxicarbamatos. Outros redutores como LiEt_3BH (trietil borohidreto de lítio), DIBAL (hidreto de diisobutil alumínio) e LiAlH_4 (hidreto de lítio e alumínio) foram usados nestas reações fornecendo **190**²⁰⁸ (Esquema LXXV).



1.4 - O uso de íons acilimínio na síntese de alcalóides pirrolizidínicos.

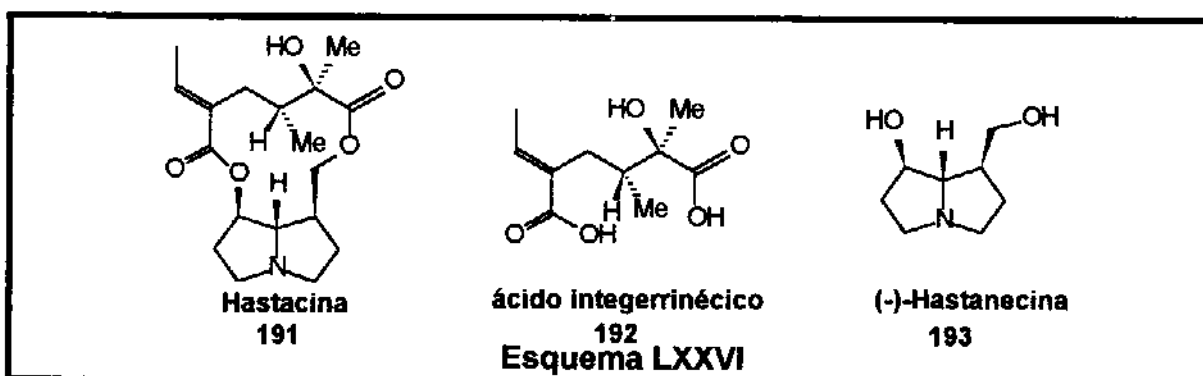
Embora esta metodologia tenha sido empregada na síntese de uma variedade de alcalóides, serão discutidas apenas aquelas onde íons acilimínio foram empregados na síntese de bases necínicas de alcalóides pirrolizidínicos.

Far-se-á inicialmente, uma breve abordagem sobre a classe dos alcalóides pirrolizidínicos, salientando aspectos relativos à sua estrutura química, biossíntese, atividade biológica e sua importância como mediadores químicos na comunicação e relacionamento entre indivíduos da mesma espécie ou de espécies diferentes^{209,239}.

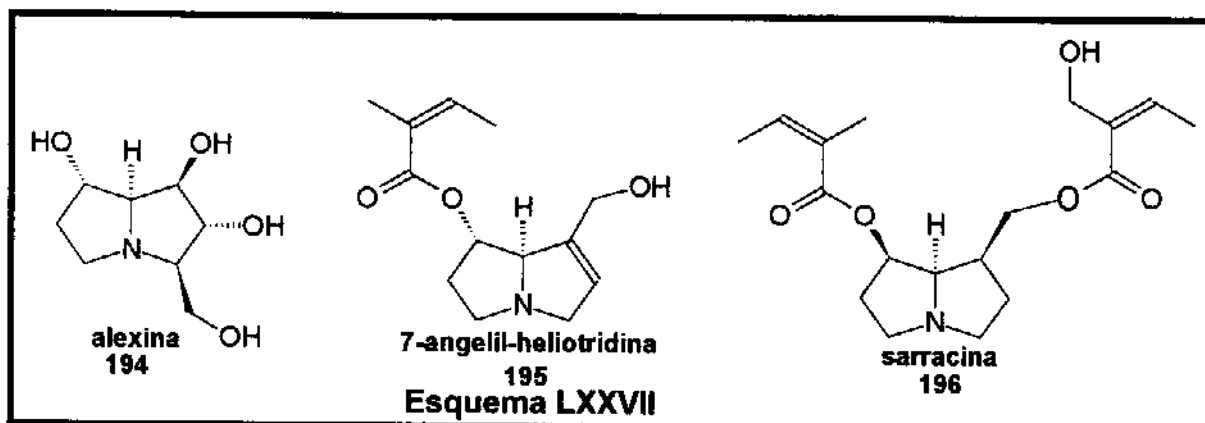
1.4.1 - Os alcalóides pirrolizidínicos

Os alcalóides pirrolizidínicos são constituídos de uma porção ácida, o ácido necíico e de uma porção básica denominada base necínica.

Especificamente, o alcalóide hastacina **191**²¹⁰ é composto pelo ácido integerrínico **192** e pela base necínica hastanecina **193** (Esquema LXXVI).



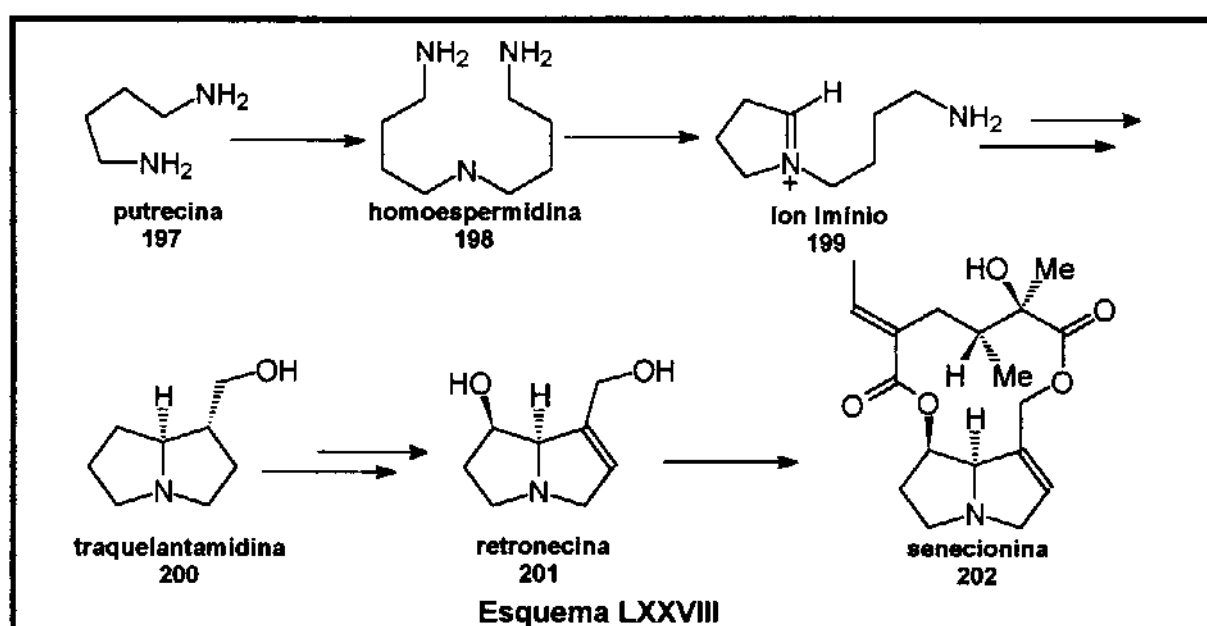
Estes alcalóides podem apresentar-se na sua forma não esterificada **194**, monoesterificada **195**, diesterificada **196**, ou ainda, na forma de uma macrodilactona como a hastacina **191** (Esquema LXXVII).



As bases necínicas dos alcalóides pirrolizidínicos tiveram suas rotas biossintéticas bem estabelecidas^{211,212} e vários artigos de revisão foram publicados a respeito²¹³⁻²¹⁵.

Foi sugerido que a putrecina **197** é o ponto de partida para a biossíntese²¹⁶ fornecendo imediatamente a homoespermidina **198**. O íon imínio **199**, intermediário subsequente, leva à formação da trachelantamidina **200**, que por sua vez é o substrato para a formação da retronecina **201**, sendo o ácido nécico incorporado posteriormente para formar por exemplo a senecionina **202**. (Esquema LXXVIII)

Experiências “in vitro” usando putrecina marcada com deutério no carbono 1 e 2²¹⁷ ou marcada com ¹⁴C nos carbonos 1 e 4²¹⁸ confirmaram esta hipótese.



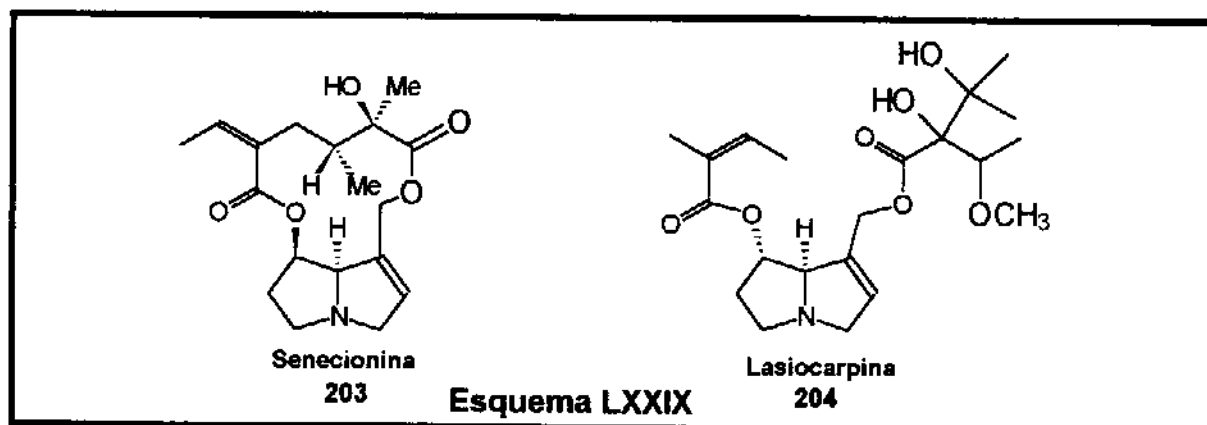
Os alcalóides pirrolizidínicos têm recebido uma atenção cada vez maior nos últimos anos. O aumento de mortes em rebanhos bovinos no mundo inteiro, por ingestão destes tipos de alcalóides, tem assumido um caráter de questão econômica importante, assim como uma variedade de doenças causadas em populações humanas são atribuídas também a ingestão dos mesmos.

A grande maioria destes alcalóides é extremamente tóxica, atuando como agentes hepatotóxicos²¹⁹⁻²²¹. Alguns outros são comprovadamente carcinogênicos^{222, 223} e, atualmente, os casos de sua ingestão por seres humanos são tratados a nível mundial como um problema de saúde pública.

No Afeganistão, o consumo de trigo contaminado com sementes de *Heliotropium papavii*, causa severos danos à saúde, como hipertensão arterial, provocada por oclusão venosa do sistema circulatório²²⁴.

Um grande número de plantas contendo alcalóides pirrolizidínicos são usadas como ervas medicinais ou chás terapêuticos, como a “unha de cavalo” (*Tussilago*

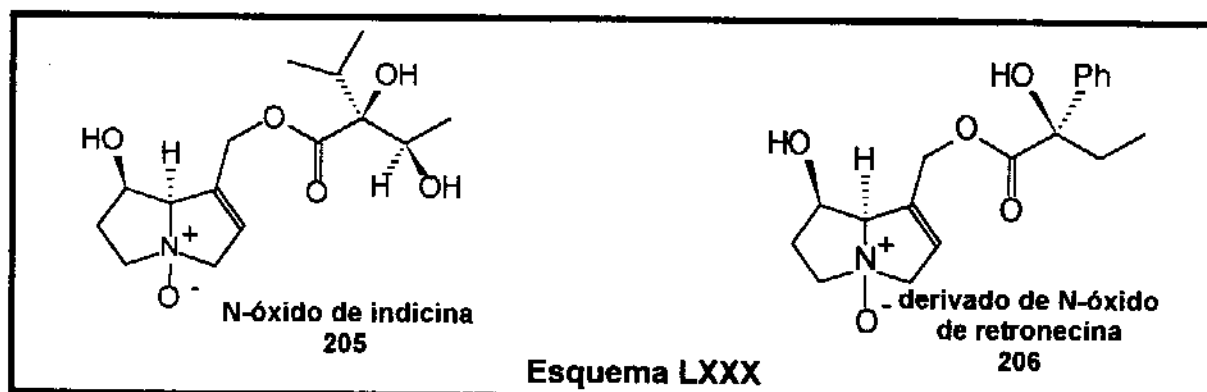
farfara) e “confrei” (*Synphitum officinale*), apesar de conterem os alcalóides senecionina **203** e lasiocarpina **204**, respectivamente (Esquema LXXIX) que provaram ser carcinogênicos em testes de laboratório com ratos²²⁵. Cabe ressaltar também que alcalóides pirrolizidínicos já foram encontrados em mel de abelhas²²⁶ e em leite bovino²²⁷.



Entretanto, mesmo sendo conhecida a sua atividade hepatotóxica e ou carcinogênica, alguns membros da família dos alcalóides pirrolizidínicos mostraram ação antitumoral quando empregados na sua forma de N-óxido.

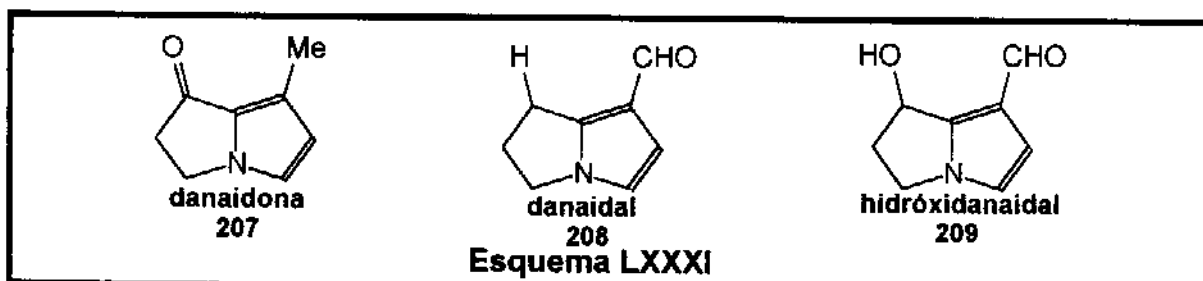
O N-óxido de indicina **205** foi o primeiro alcalóide desta família a ser utilizado em ensaios clínicos²²⁸ e mostrou-se bastante efetivo no combate do câncer gastrointestinal em estágio avançado²²⁹ e em alguns casos de leucemias e melanomas²³⁰.

Contudo, poucos estudos foram reportados sobre outros alcalóides, cabendo citar ainda a utilização do N-óxido da 9-O-(2-hidroxi-2-fenilbutiril)-Retronecina **206** que foi utilizada em testes como agente antitumoral^{230,231} (Esquema LXXX).



Um outro aspecto interessante sobre os alcalóides pirrolizidínicos é que muitas famílias de mariposas e borboletas alimentam-se de plantas que contêm estes alcalóides e os utilizam na síntese de feromônios²³². Por exemplo: a borboleta macho

do gênero *Danaus*, transforma as bases necínicas ingeridas em sua dieta em danaidona **207**, danaidal **208** e hidroxidanaidal **209**, componentes do feromônio sexual da espécie (Esquema LXXXI).

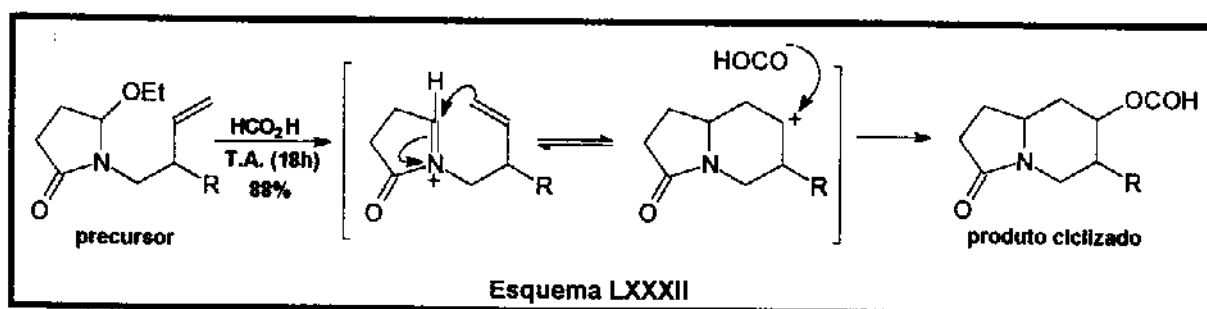


Outras famílias de borboletas são capazes de armazená-los em seus tecidos, propiciando proteção química contra predadores^{209,233,234}.

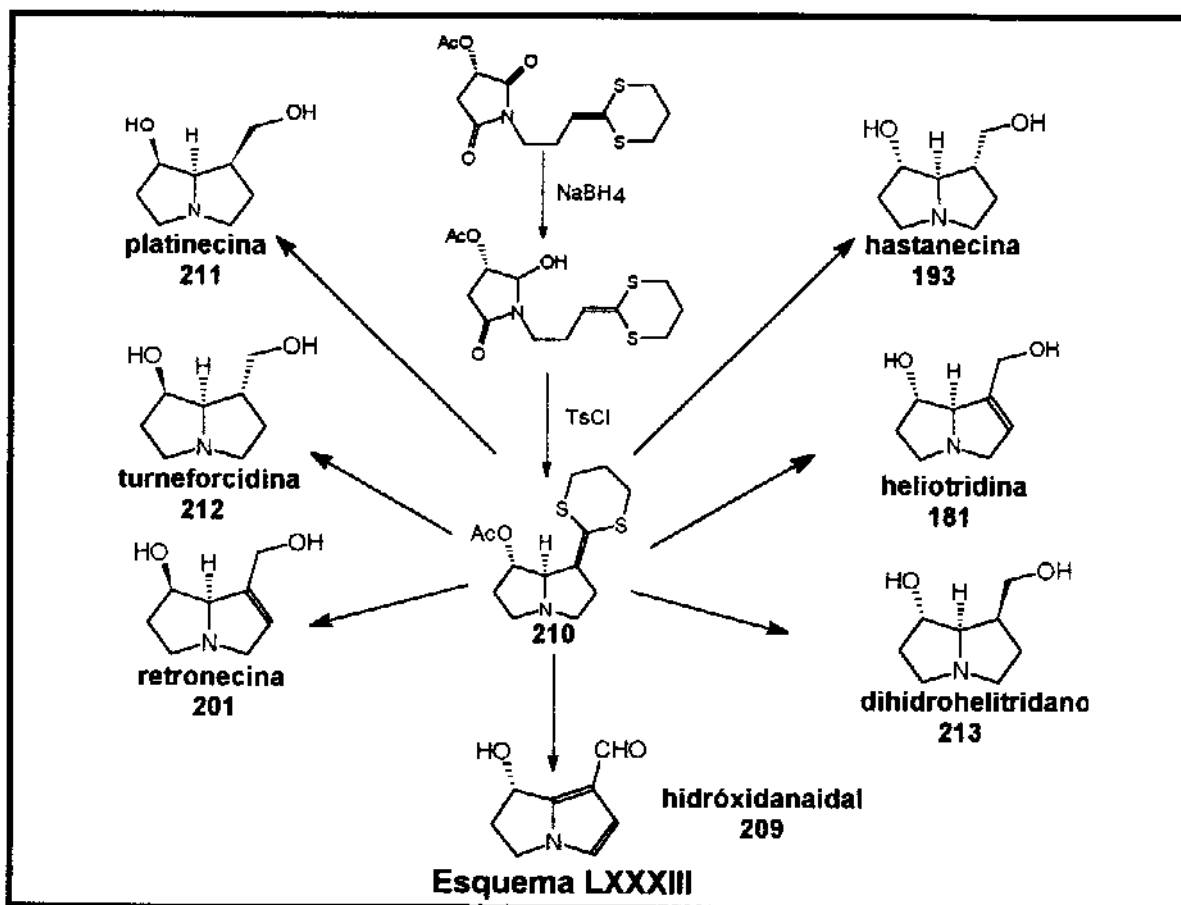
Nota-se que a atividade biológica dos alcalóides pirrolizidínicos ou de suas bases necínicas é bastante variada e suas estruturas químicas bastante atraente do ponto de vista sintético. Estas duas características tem levado a um interesse crescente dos químicos sintéticos no sentido de desenvolver novos métodos para a sua preparação em laboratório, como demonstram os vários artigos de revisão publicados recentemente²³⁵⁻²³⁸.

1.4.2 - O uso de reações intramoleculares envolvendo íons acilimínio na síntese de bases necínicas

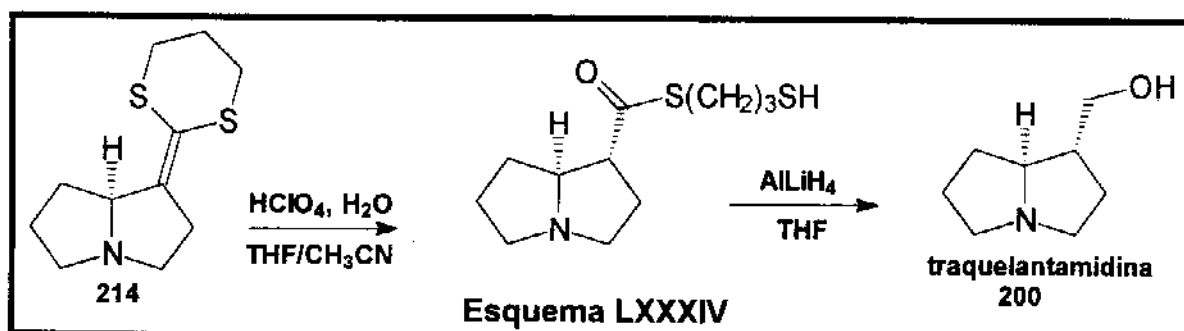
A metodologia de ciclização intramolecular via íon acilimínio foi desenvolvida por Speckamp e colaboradores^{177,178,240-243}. Esta metodologia baseia-se no ataque intramolecular de uma espécie nucleofílica à um íon acilimínio gerado "in situ" sob catálise ácida. O íon carbônio subsequentemente formado é interceptado pela base conjugada do ácido utilizado como catalisador (Esquema LXXXII).



Este método foi empregado com sucesso por Chamberlin²⁴⁴ na síntese de sete bases necínicas utilizando um mesmo intermediário **210**, obtido através do processo de ciclização intramolecular via íon acilimínio (Esquema LXXXIII).

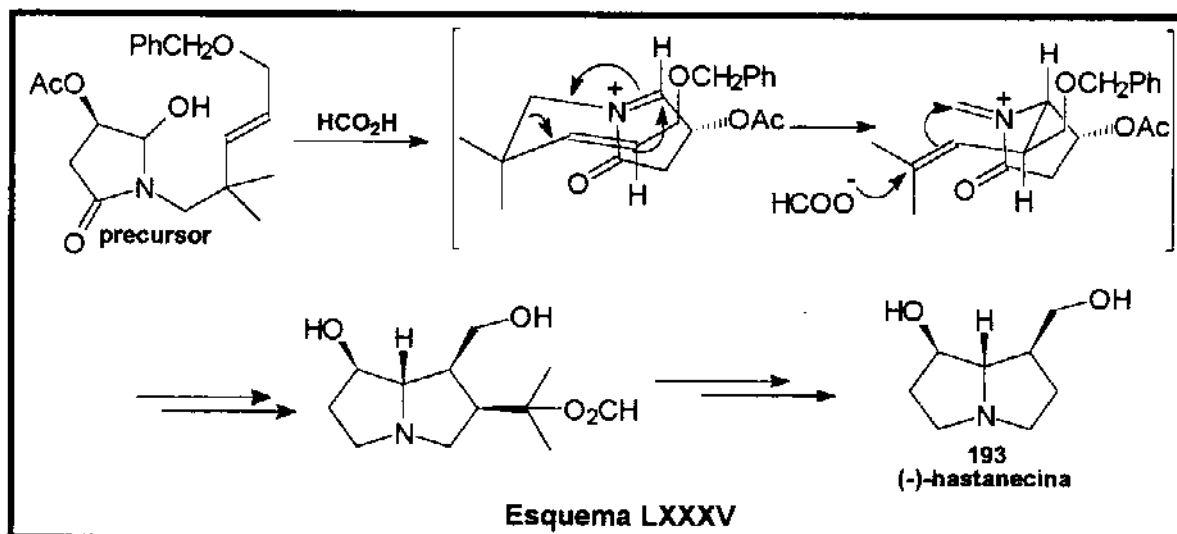


O mesmo autor ainda reportou a utilização de **214** (intermediário análogo a **210**, veja Esquema LXXXIII) na preparação da base necínica mono-oxigenada traquelantamidina **200**²⁴⁵, em 50% de rendimento total (Esquema LXXXIV).



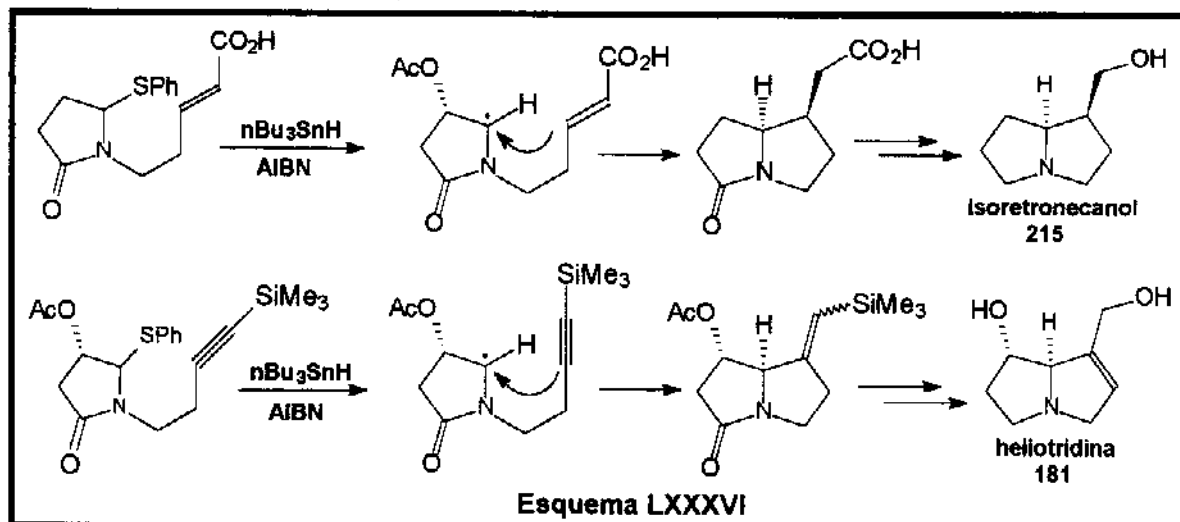
O uso de precursores quirais apropriados, permitiu a preparação da (-)-hastanecina **193** por Hart e colaboradores^{246a,b}, em 16% de rendimento total, utilizando metodologia de rearranjos de íon acilimínio.

O isômero (+)-hastanecina também foi preparado pela mesma metodologia usando o ácido (S)-málico^{246a} (Esquema LXXXV).



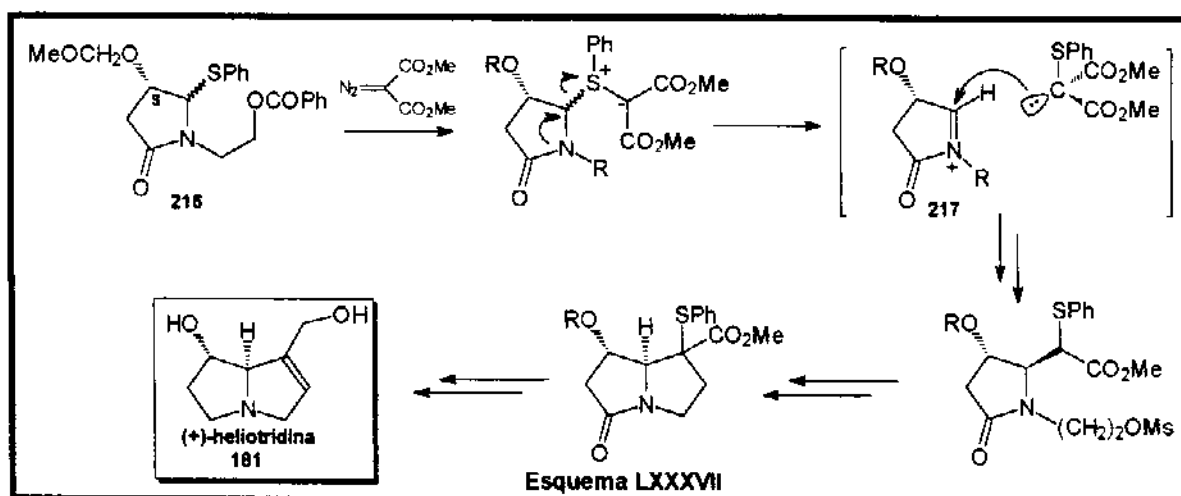
Processos radicalares intramoleculares foram utilizados com sucesso por Hart²⁴⁷ na síntese do isoretronecanol **215** e por Kano²⁴⁸ na preparação da base necínica heliotridina **181** (Esquema LXXXVI).

Da mesma forma que grupos retiradores de elétrons ligados diretamente ao átomo de nitrogênio estabilizam os íons imínio, também favorecem a formação de radicais estabilizados no carbono α ao nitrogênio.

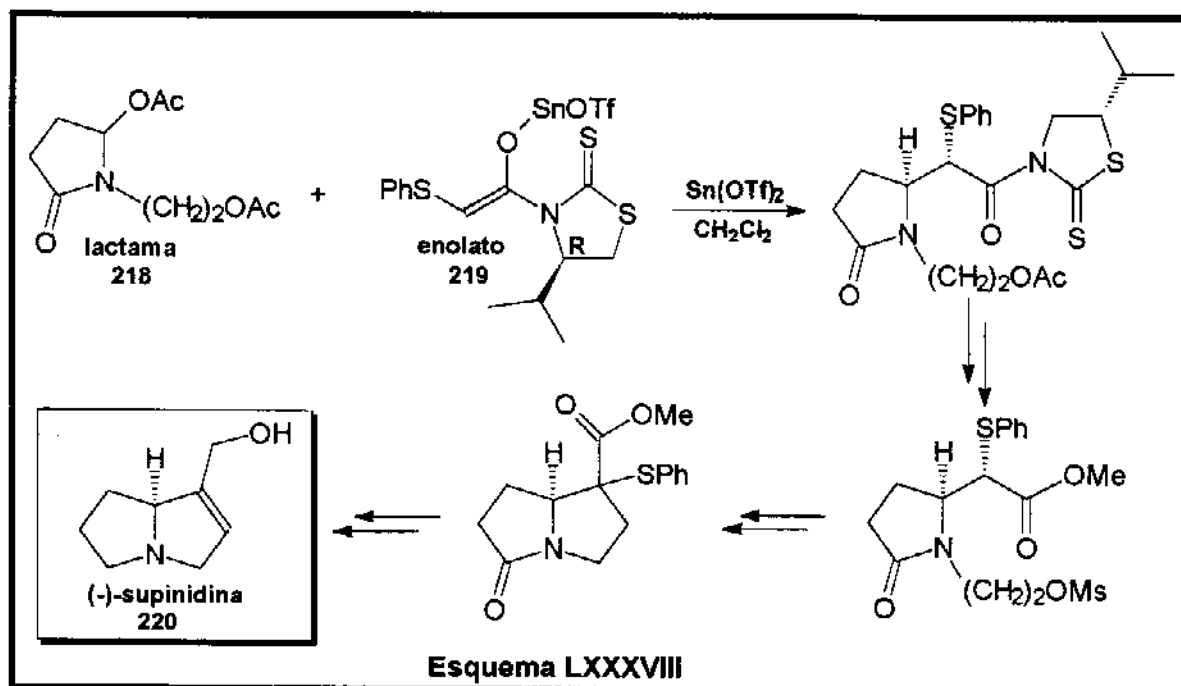


1.4.3 - O uso de reações intermoleculares envolvendo íons acilimínio na síntese de bases necínicas.

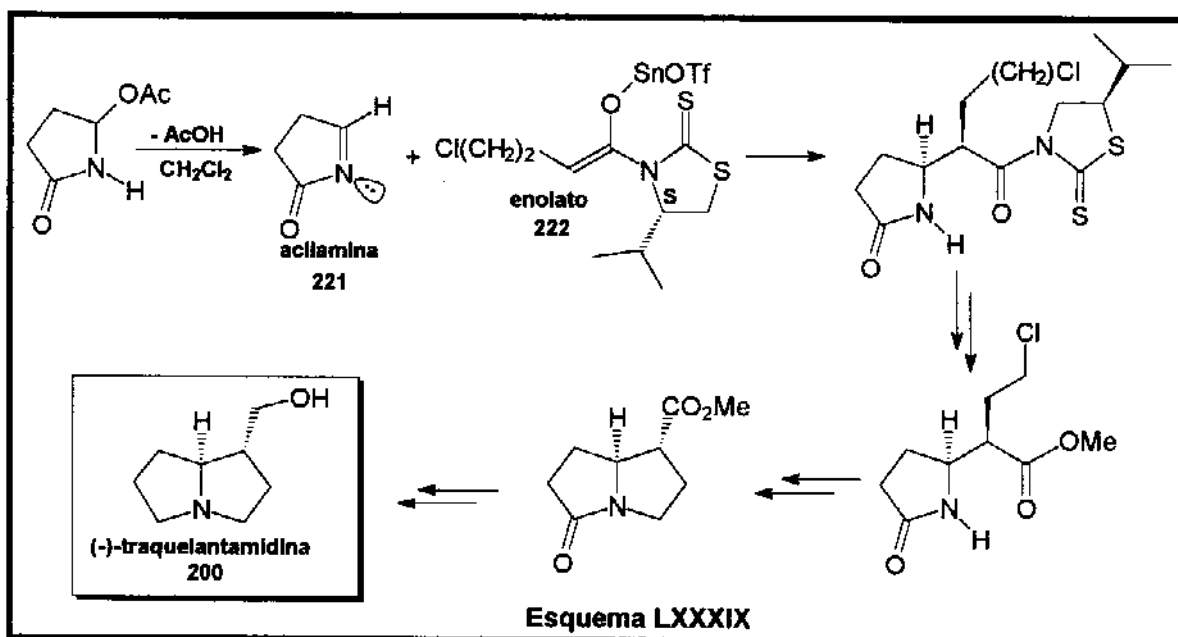
Kametani²⁴⁹ e colaboradores efetuaram a síntese quiral de (+)-heliotridina **181**, utilizando a lactama quiral **216** como precursora do íon acilimínio **217**²⁵⁰ (Esquema LXXXVII).



Auxiliares quirais derivados da 4-(*S*)-isopropil-1,3-tiazolidin-2-tiona foram empregados por Nagao e colaboradores²⁵¹ nas reações de enolatos de estanho quirais 219 com íons acilimínio gerados “in situ” a partir da acetoxilactama 218. Esta metodologia permitiu a síntese quiral da (-)-supinidina 220, em 11% de rendimento total e 78% de excesso enantiomérico (Esquema LXXXVIII).



O mesmo autor^{252,253} reportou ainda a síntese da (-)-traquelantamidina 200 através da adição do enolato quiral 222 à acilimina 221 postulada como intermediário reativo, em 28% de rendimento total e 99% de excesso enantiomérico (Esquema LXXXIX).



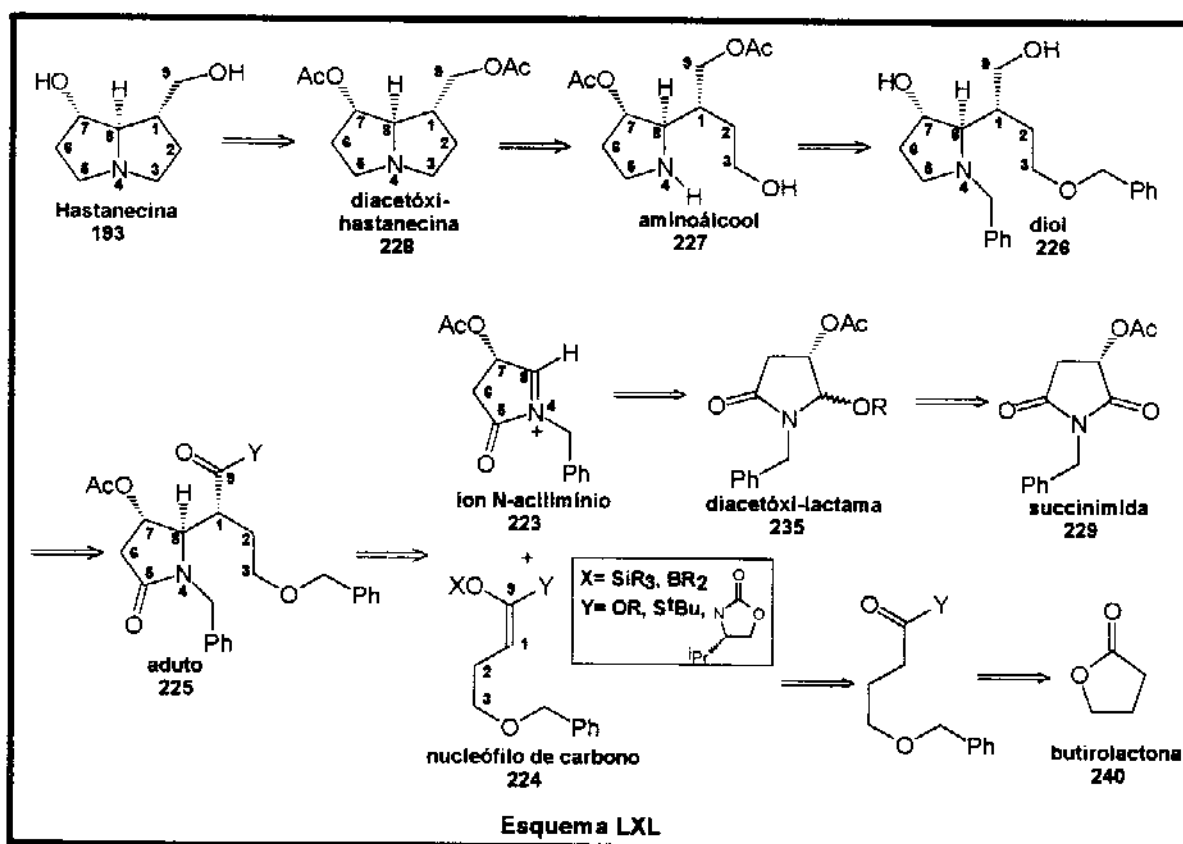
2 - Resultados e discussão

Com base nas discussões precedentes, principalmente com relação aos aspectos limitantes do uso de aldiminas aromáticas nas reações do tipo Mannich bimoleculares, resolveu-se investigar o uso de íons acilimínio nas reações de adição de nucleófilos de carbono como silil enoléteres, silil cetenoacetais e enolatos de boro. Estudos anteriores em nosso laboratório demonstraram a viabilidade destas reações utilizando íons endocíclicos com o grupo N-acilimínio fora do anel que foram utilizados na síntese dos alcalóides (+/-)-sedamina¹⁹⁷, (+/-)-lasubina II e (+/-)-mirtina⁷¹ e (-)-gefitrotoxina 223AB²⁵⁴.

Analisou-se a possibilidade de utilizar substratos quirais que fossem precursores imediatos de íons acilimínios endocíclicos, com o grupo N-acilimínio dentro do anel, visualizando-se a utilização do íon N-acilimínio **223** derivado do ácido málico (veja Esquema LXL).

Dentro desta perspectiva sugeriu-se o seguinte esquema retrosintético para a síntese quiral da (+)-hastanecina **193** (Esquema LXL).

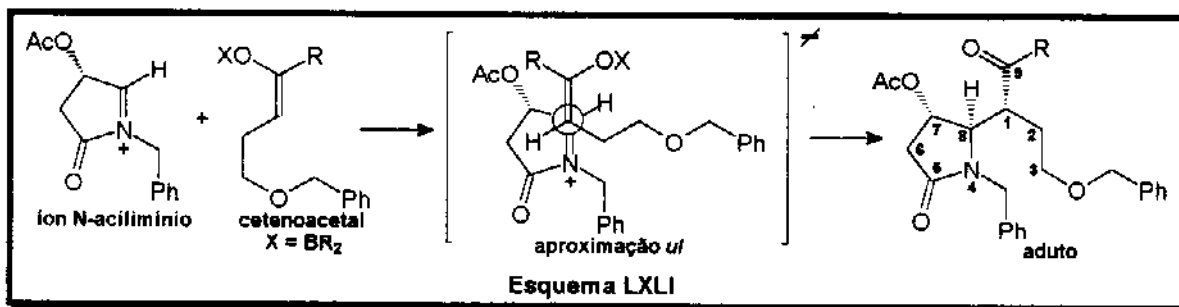
A utilização de um silil cetenoacetal ou um enolato de boro apropriado **224** na reação de condensação com o íon **223** poderia levar à formação do aduto intermediário **225** já contendo os três centros assimétricos de **193**. A redução exaustiva, das duas funções éster e da função amida, na presença de LiAlH_4 forneceria o diol **226**. A proteção dos álcoois primário e secundário na presença de anidrido acético e DMAP (N,N-dimetilaminopiridina), seguido da desproteção dos dois grupos benzila com $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (hidróxido de paládio), daria acesso ao aminoálcool **227**.



A reação de ciclização intramolecular tipo Mitsunobu levaria diretamente à base necínica diacetilada **228** que por hidrólise básica com NaOH/MeOH ou redução com LiAlH₄ levaria à obtenção da (+)-hastanecina **193**.

A sugestão de que a base necínica (+)-hastanecina **193** poderia ser preparada por esta rota, foi baseada em dois fatores. Primeiro, a possibilidade de que um centro assimétrico vizinho ao carbono eletrofílico do íon N-acilimínio poderia selecionar uma das duas faces diastereotópicas de **223** (seletividade facial) favorecendo o ataque do nucleófilo pela face contrária à do grupo acetóxi (face β), controlando a estereoquímica relativa TRANS em C-7 e C-8, e também a estereoquímica absoluta em C-8, (a numeração utilizada aqui para os carbonos da hastanecina segue a regra usual da literatura para bases necínicas de alcalóides pirrolizidínicos²⁹²) uma vez que C-7 já teria sua configuração determinada na preparação de **223** na sua forma enantiomericamente pura. Segundo, aliado ao fato de que enolatos de boro, gerados em presença de n-Bu₂BOTf tendem a fornecer preferencialmente isômeros com geometria Z, idealizou-se um estado de transição aberto onde a seletividade simples (induzida pela geometria do enolato) poderia ser controlada através de uma topologia de aproximação do tipo *ul* entre os reagentes (o íon imínio é atacado através de sua face *re* e o enolato reage preferencialmente com sua face *si*).

Esta topologia de aproximação é aquela que, aparentemente, melhor acomoda as tensões estéricas dos grupos substituintes e seria responsável pelo controle da estereoquímica relativa ANTI em C-1 e C-8, quando a estrutura do aduto é desenhada na sua forma estendida em zig-zag (Esquema LXLI).



Contudo, neste exercício intelectual não é possível prever os níveis de seletividade que poderiam ser alcançados no que se refere a seletividade facial e seletividade simples.

Com o intuito de avaliar estas questões, dividiu-se o trabalho em três etapas a saber:

1^a) preparação do precursor do íon **223** e do silil cetenoacetil **224** (será discutido na sessão **2.2**);

2^a) preparação do aduto **225** onde poderiam ser avaliadas as questões relativas ao controle estereoquímico (veja sessão **2.3**);

3^a) reações de transformação do aduto **225** na hastanecina **193** onde seriam avaliadas a exequibilidade das etapas propostas (será discutido na sessão **2.4**).

Antes de entrar na discussão propriamente dita a respeito do trabalho desenvolvido, far-se-á um breve apanhado da literatura sobre o isolamento, determinação das estereoquímicas relativa e absoluta e das sínteses já descritas para a base necínica hastanecina **193**.

2.1 - A base necínica hastanecina

A hastanecina é a base necínica do alcalóide macrocíclico hastacina (veja Esquema LXXVI). Ela pertence a classe das bases necínicas saturadas e não apresenta os mesmos efeitos de hepatotoxicidade observada nos análogos da série de bases insaturadas^{231,255}.

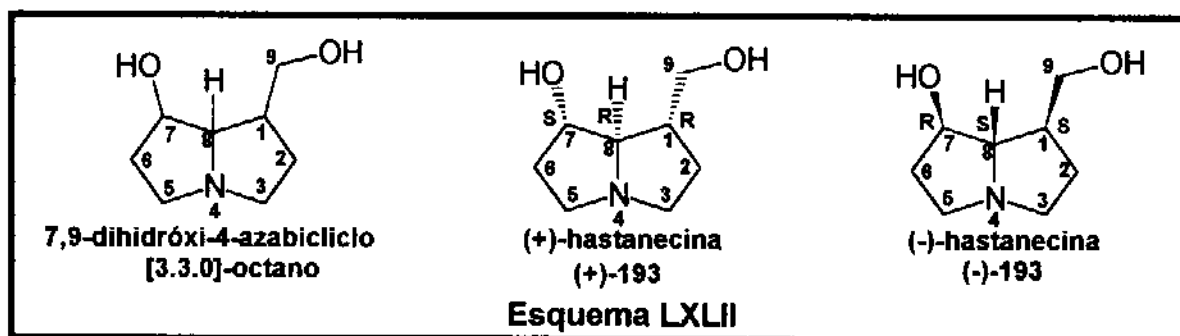
Um outra diferença marcante é que o seu isômero natural (**1S**, **7R**, **8S**) apresenta configuração absoluta **S** em C-8, enquanto que a grande maioria das bases naturais análogas das séries saturadas ou insaturadas apresentam estereoquímica absoluta **R** neste centro assimétrico^{209,255} (Esquema LXLII).

2.1.1 - Isolamento e determinação da estereoquímica

O alcalóide hastacina foi primeiramente isolado em 1945 por Konovalov e Menshikov²⁵⁶ a partir de extratos alcoólicos de *cacalia hastata*, uma planta da família Compositae (tribo Senecioneae).

Sua estrutura foi determinada por Martin²⁵⁷ como sendo 7,9-dihidroxi-4-azabiciclo-[3.3.0]-octano.

A estereoquímica absoluta da (-)-hastanecina (natural) foi determinada por Culvenor e colaboradores²⁵⁸ em 1968 como sendo 1S, 7R, 8S, com $[\alpha]_D = -10$; (c. 0,43; EtOH) $\{[\alpha]_D = -9,1$ (MeOH)²⁵⁶ $\}$, através da síntese do seu enantiômero (+)-hastanecina²⁵⁹ $\{1R, 7S, 8R, [\alpha]_D = +8,5$; (c. 2,2; EtOH) e $[\alpha]_D = +8,2$; (c. 1,4; MeOH) $\}$.

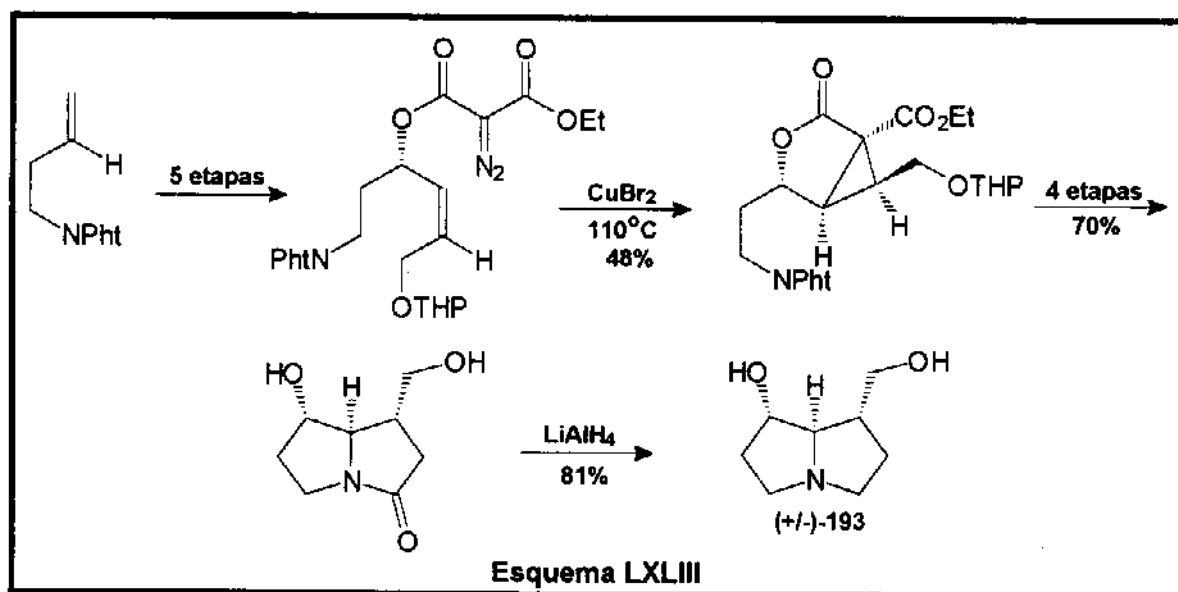


2.1.2 - Sínteses da hastanecina

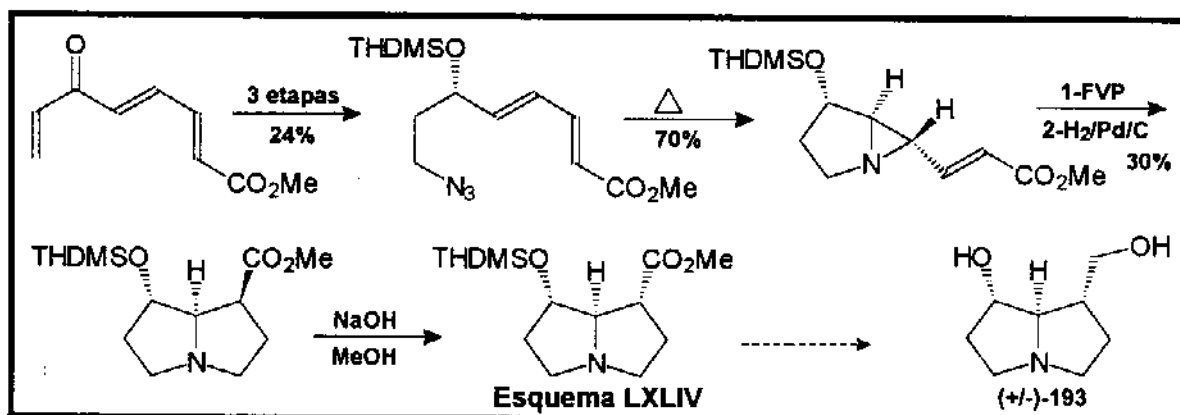
Devido a sua estrutura bastante peculiar, a hastanecina 193 tem se mostrado um importante veículo para ilustrar o constante desenvolvimento de novas metodologias sintéticas estereosseletivas. Segundo o nosso conhecimento, foram reportadas até agora duas sínteses racêmicas (uma total e uma formal) e sete sínteses quirais totais, sendo quatro destas do isômero não natural (+)-193 e três do isômero natural (-)-193.

2.1.2.1 - Sínteses racêmicas da (+/-)-hastanecina

A primeira síntese total racêmica foi reportada por Danishefsky²⁶⁰ através do desenvolvimento de uma metodologia baseada na adição intramolecular de carbenos à olefinas, permitindo isolar o produto desejado depois de 11 etapas e 27% de rendimento total (Esquema LXLIII).

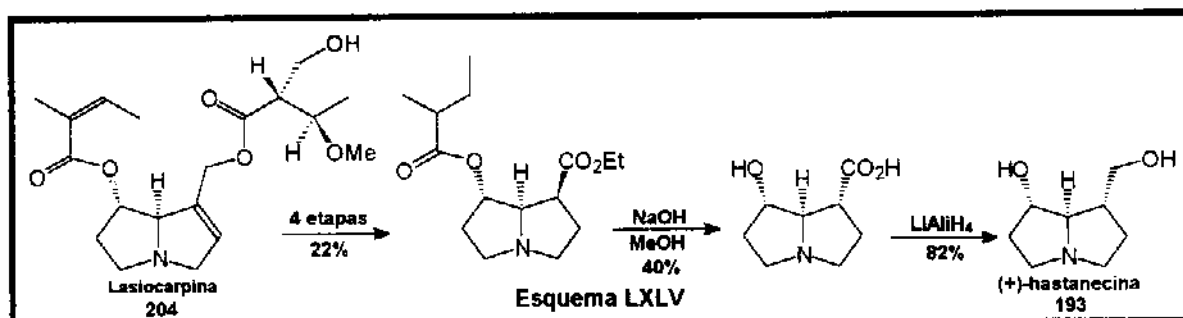


A síntese racêmica formal da (+/-)-hastanecina efetuada por Hudlicky²⁶¹ baseou-se na ciclicização intramolecular [4+1] via azida-dieno e foi feita em 7 etapas e 5% de rendimento (Esquema LXLIV).

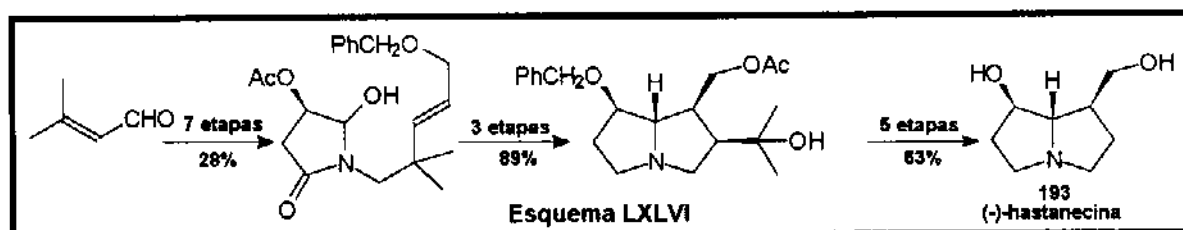


2.1.2.2 - Sínteses quirais da (+)-hastanecina

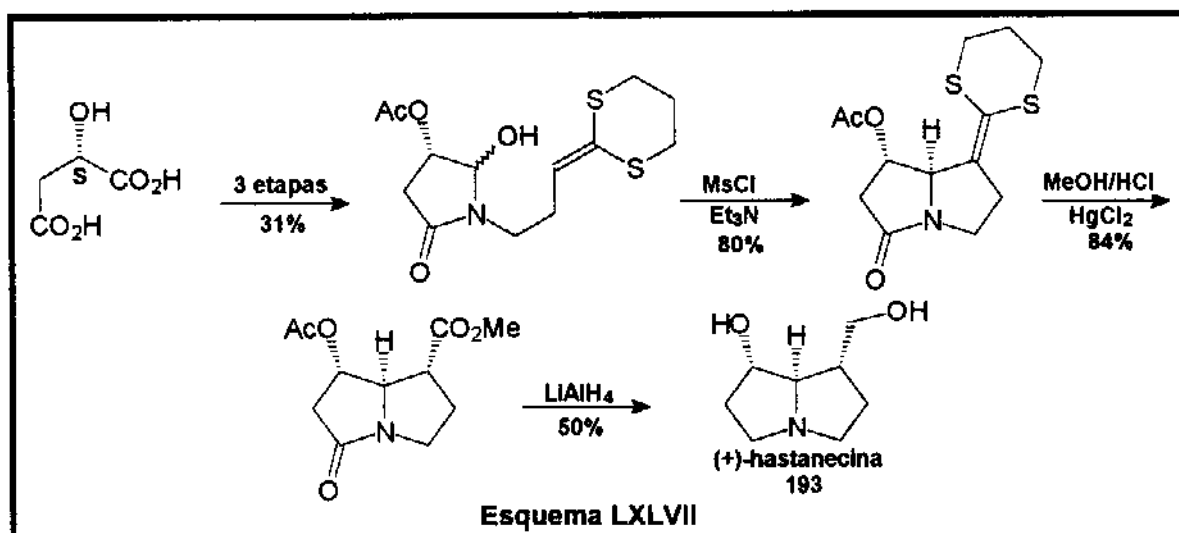
A primeira síntese quiral da (+)-hastanecina foi reportada por Culvenor²⁵⁹ a partir da transformação do alcalóide lasiocarpina **204** e a síntese foi conseguida ao final de 6 etapas com 7% de rendimento (Esquema LXLV).



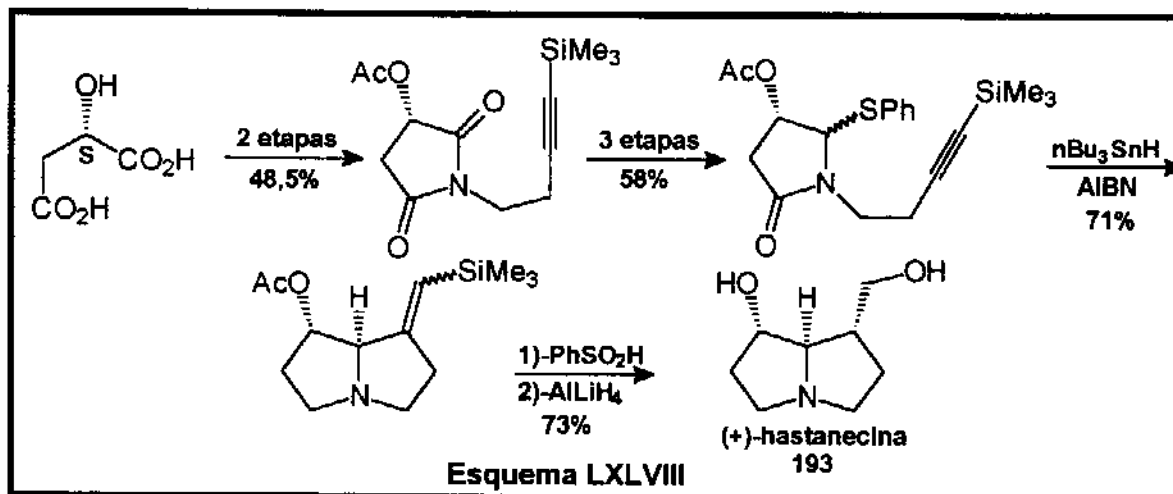
Hart utilizou metodologia de rearranjo de íons acilimínios^{246a} que permitiu alcançar a síntese da (+)-hastanecina em 6 etapas e 16% de rendimento. (Esquema LXLVI)



Usando o mesmo ácido (S)-málico como produto de partida, Chamberlin²⁴⁴ utilizou a metodologia de ciclizações intramoleculares via íons acilimínios na preparação da (+)-hastanecina em 6 etapas e 10% de rendimento (Esquema LXLVII).



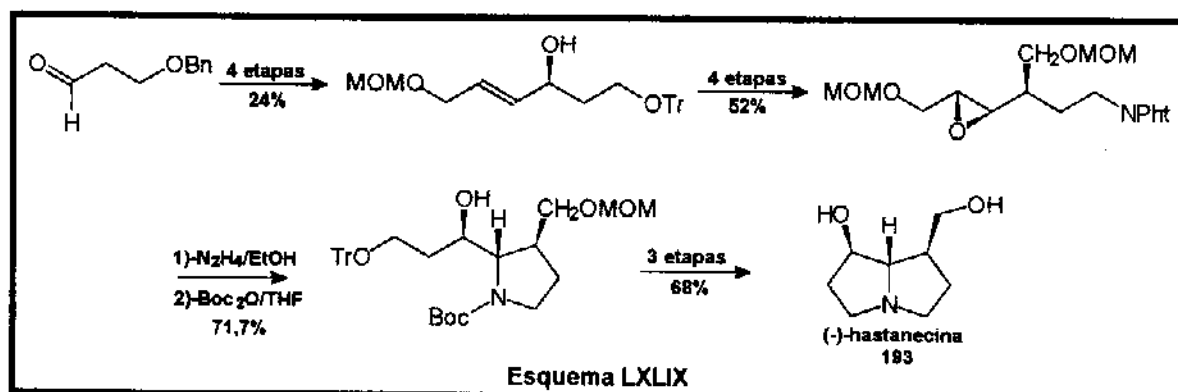
Processos radiculares de ciclização intramolecular foram utilizados por Hart²⁶² na síntese de (+)-193 em 8 etapas e 14% de rendimento total envolvendo também o uso do ácido (S)-málico como produto de partida (Esquema LXLVIII).



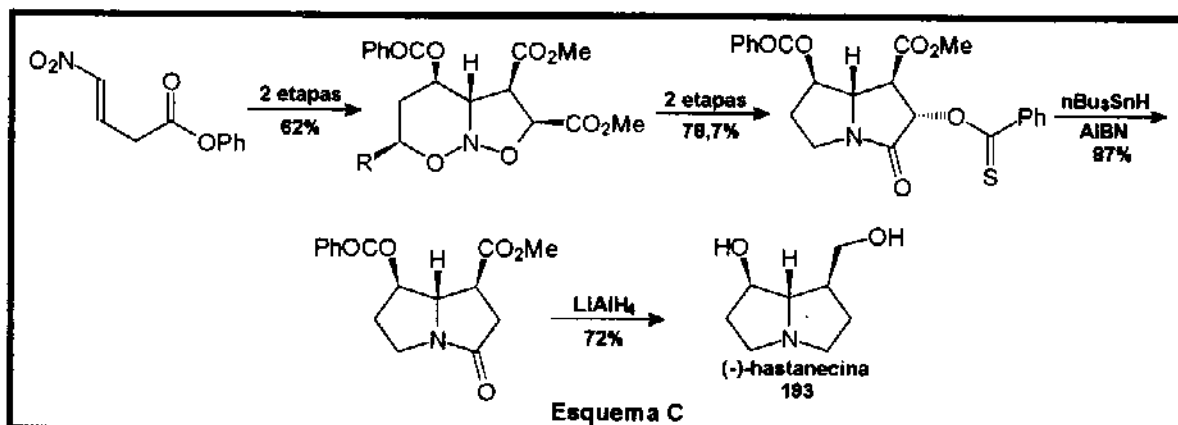
2.1.2.3 - Sínteses quirais da (-)-hastanecina

A (-)-hastanecina foi sintetizada por Hart^{246a,b} utilizando a mesma metodologia utilizada na síntese do isômero não natural (já comentada anteriormente, veja Esquema LXLIV) usando como produto de partida o ácido (R)-málico. Esta síntese foi feita em 6 etapas com 16% de rendimento total.

Recentemente Mulzer²⁶³ relatou a síntese de (-)-193 através de reações de ciclização regioseletivas na abertura de epóxidos quirais. A síntese total foi conseguida ao final de 13 etapas com rendimento total de 6% (Esquema LXLIX).



Por fim, a síntese quiral de (-)-193 mais recente foi desenvolvida por Denmark e colaboradores²⁶⁴ e foi baseada nas reações de cicloadição de nitroalcenos e dienos quirais, permitindo efetuar a síntese total em 6 etapas e 21% de rendimento total (Esquema C).



2.2 - Preparação do precursor do íon acilimínio 223 e do siliil cetenoacetal 224

Neste tópico serão discutidas as preparações da etoxilactama **231** e aciloxilactama **235** (precursores de **223**) enfatizando-se os aspectos estereoquímicos envolvidos na preparação das mesmas.

Em seguida, abordar-se-á a preparação dos ésteres **236** e **237**, dos derivados tioéster **238** e oxazolidinona quiral **239** precursores do siliil cetenoacetal **224** que serão utilizados nas reações de acoplamento com **223**.

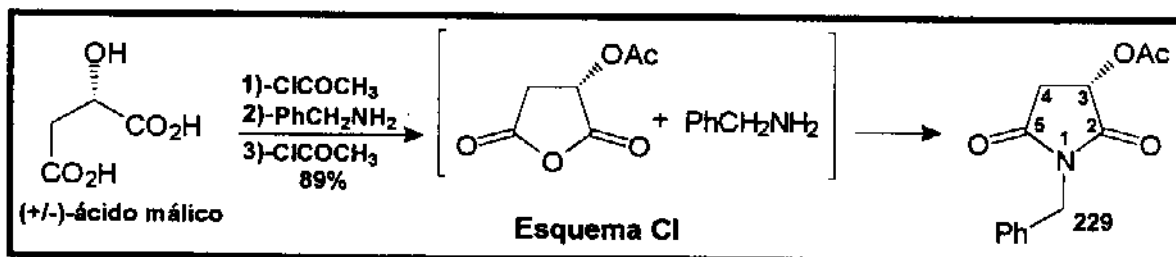
2.2.1 - Preparação das etoxilactama **231** e aciloxilactama **235**.

A lactama **231** foi sugerida como precursor imediato do íon acilimínio **223** e foi preparada a partir da redução parcial da acetoximida **229**.

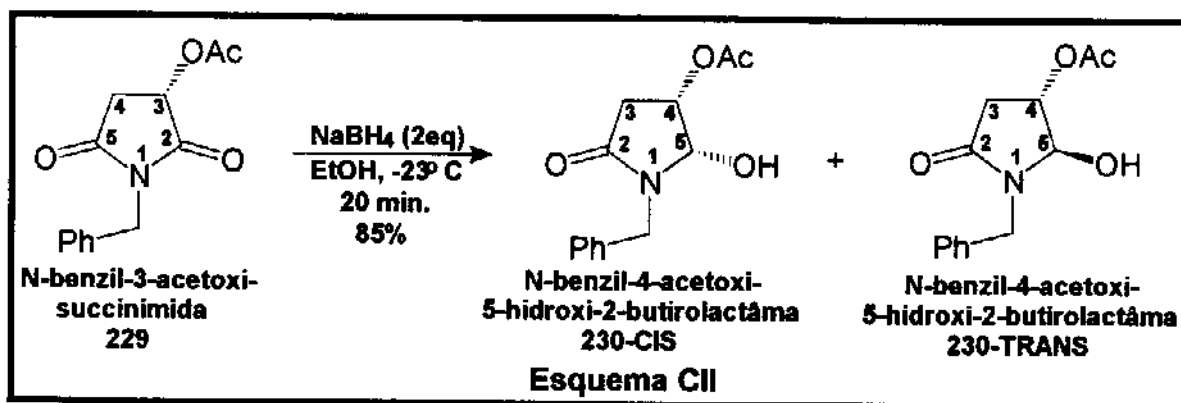
A preparação de **229** em sua forma racêmica seguiu a metodologia desenvolvida por Chamberlin^{199,245,246} e **229** foi isolada em 89% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Esquema CI).

A 3-acetoximida **229** já havia sido preparada recentemente na sua forma opticamente ativa (a partir do ácido (S)-málico) por Speckamp²⁶⁵ e na sua forma racêmica por Scolastico²⁶⁶ com rendimentos inferiores.

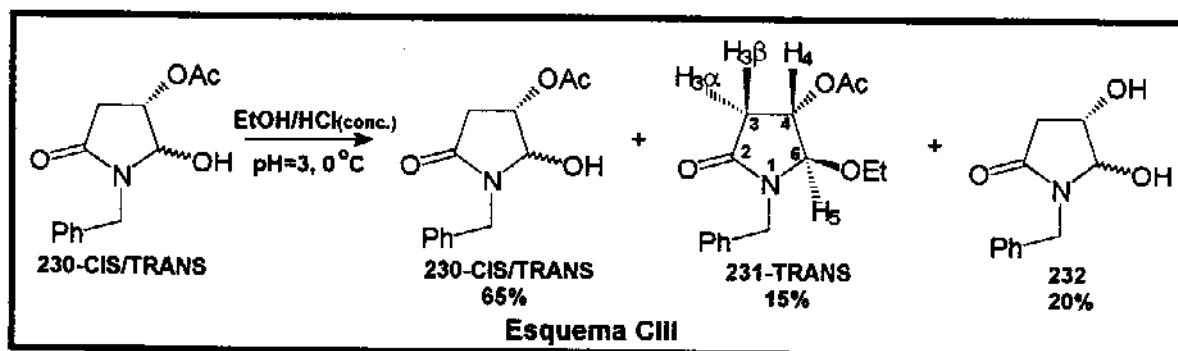
Embora os resultados discutidos a seguir refiram-se ao uso de compostos racêmicos, utilizar-se-á a configuração S para o ácido málico e derivados, a fim de melhor representar as relações estereoquímicas nas reações de adição de nucleófilos ao íon acilimínio **223**.



A redução regioseletiva da carbonila em C-2 da imida **229** (NaBH_4 , EtOH -23°C , 20 min.) levou à formação de uma mistura das 4-acetoxi-5-hidroxi-lactâmas **230-CIS** e **230-TRANS** com um rendimento total de 87% depois de purificação por coluna cromatográfica. A mudança de numeração para os carbonos das estruturas **229** e **230** seguem regra da IUPAC para compostos heterocíclicos (Esquema CII).



Tentativas de transformar os hidroxi-derivados **230** (EtOH, HCl conc., pH=3) nos respectivos etoxi-derivados **231** sempre levaram à obtenção de misturas em proporções variadas do produto de partida (cerca de 65%), da 5-etoxilactama **231-TRANS** (cerca de 15%) e de um produto não acetilado que foi atribuído presumivelmente à 4,5-dihidroxi-lactama **232** (cerca de 20%) (Esquema CIII).



A estereoquímica relativa de **231-TRANS** foi atribuída com base nas multiplicidades e constantes de acoplamento dos prótons H-4 (δ 5,07 ppm, duplete $J_{H4-H3\beta} = 6,5$ Hz) e H-5 (δ 4,48 ppm, singleto).

O fato de H-5 aparecer como um singleto indica a não existência de acoplamento com H-4 (acoplamento **TRANS**), sugerindo que seu ângulo diedro θ com H-4 deve ser de aproximadamente 90° . A multiplicidade de H-4 deve-se ao seu acoplamento apenas com H-3 β , ocorrendo uma situação análoga de não acoplamento com H-3 α (acoplamento **TRANS**).

Cálculos computacionais de mecânica molecular utilizando o programa PCMODEL (versão 4.0), indicaram que a conformação de mais baixa energia para o isômero **231-TRANS** é cerca de $1,79$ Kcal.mol⁻¹ mais estável do que a conformação de mais baixa energia para o isômero **231-CIS**, sugerindo que o produto **TRANS** é o isômero termodinamicamente mais estável.

As constantes de acoplamento e os ângulos diedros calculados para o isômero **231-TRANS** foram: $J_{H4-H5} = 1,0$ Hz ($\theta = 97^\circ$); $J_{H4-H3\beta} = 6,1$ Hz ($\theta = 30^\circ$) e $J_{H4-H3\alpha} = 1,2$ Hz ($\theta = 94^\circ$) e mostraram-se concordantes com os resultados observados experimentalmente.

Para o isômero **231-CIS** os valores calculados foram: $J_{H4-H5} = 5,1$ Hz ($\theta = 27^\circ$); $J_{H4-H3\beta} = 6,7$ Hz ($\theta = 30^\circ$) e $J_{H4-H3\alpha} = 1,2$ Hz ($\theta = 98^\circ$), sugerindo que H-5, no isômero **CIS**, deveria aparecer como um duplete (Tabela XVI, abaixo).

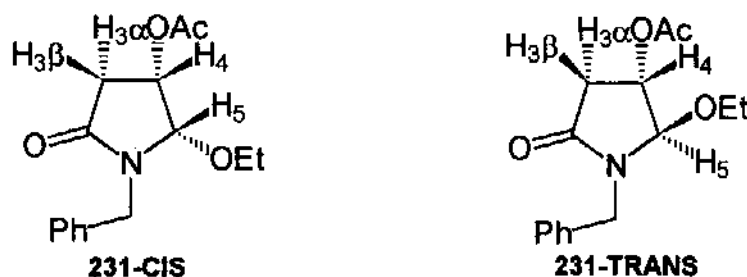
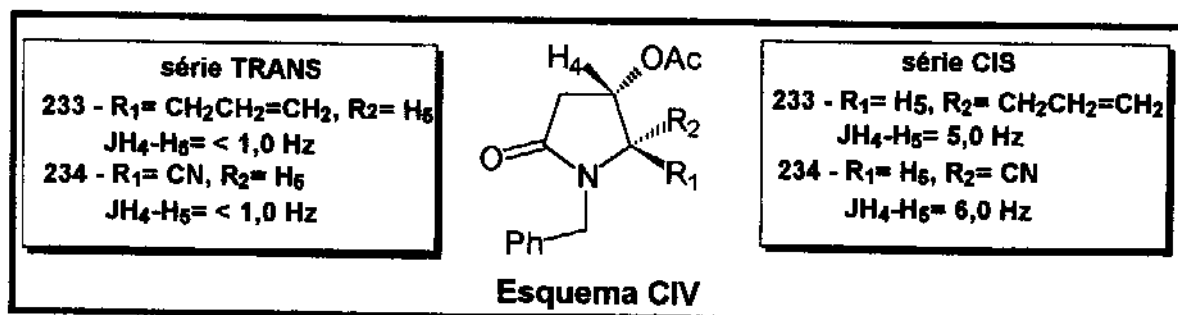


TABELA XVI

231	E (Kcal/mol)	J_{H4-H5} (Hz) - θ ($^\circ$)	$J_{H4-H3\beta}$ (Hz) - θ ($^\circ$)	$J_{H4-H3\alpha}$ (Hz) - θ ($^\circ$)
TRANS-obs.		0,0 -	6,5 -	0,0 -
TRANS-calc.	0,00	1,0 - 97	6,1 - 30	1,1 - 94
CIS-calc.	1,79	5,1 - 27	6,7 - 30	1,2 - 98

Dados experimentais da literatura^{203b,265} para os compostos **233-CIS/TRANS** e **234-CIS/TRANS** mostraram que para a série **CIS** as constantes de acoplamento J_{H4-H5} variaram entre 5 e 6 Hz, enquanto que para a série **TRANS** os valores encontrados para J_{H4-H5} foram sempre menores do que 1Hz, o que concorda com resultados observados e calculados aqui (Esquema CIV).



Tendo em vista o baixo rendimento na obtenção de **231**, optou-se pela acetilação de álcool **230** com o objetivo de obter a diacetoxi-2-butirolactama **235**.

No decorrer da preparação de **235**, observou-se que a utilização de HCl 1% para interromper a reação de redução de **229** e imediata neutralização à -23°C seguida da acetilação do produto bruto **230**, permitiu isolar uma mistura de **235 CIS/TRANS** em uma proporção de 19:1 em favor do isômero **CIS**, determinada pela mediada das integrações relativas do próton H-5 no espectro de ¹H-RMN.

A estereoquímica relativa **CIS** do isômero majoritário foi atribuída com base na análise das constantes de acoplamento e nas multiplicidades dos sinais dos prótons H-4 que apareceu em δ 5,28 ppm (dt, $J_t=8,7$ Hz e $J_d= 5,5$ Hz); H-5 em δ 6,28 ppm (d, $J_{H_5-H_4}=5,5$ Hz); H-3 α em δ 2,67 ppm (dd, $J_{H_{3\alpha}-H_{3\beta}}= 15$ Hz e $J_{H_{3\alpha}-H_4}=9,0$ Hz); e H-3 β em δ 2,80 ppm (dd, $J_{H_{3\beta}-H_{3\alpha}}=15$ Hz e $J_{H_{3\beta}-H_4}=8,4$ Hz).

O isômero **235-TRANS** mostrou H-4 em δ 5,10 ppm (d, $J_{H_4-H_{3\beta}}=6,3$ Hz); H-5 em δ 6,02 ppm como um singleto; H-3 α em δ 2,44 ppm como um duplete ($J_{H_{3\alpha}-H_{3\beta}}= 18,0$ Hz) e H-3 β em δ 3,00 ppm como um duplo-duplete ($J_{H_{3\beta}-H_4}= 6,5$ Hz e $J_{H_{3\beta}-H_{3\alpha}}= 18,0$ Hz, respectivamente).

Cálculos de mecânica molecular (PCMODEL - versão 4.0) para **235-CIS** e **235-TRANS** também foram efetuados, obtendo-se boas correlações para as constantes de acoplamento $J_{H_4-H_5}$. Entretanto, os valores calculados para os acoplamentos $J_{H_4-H_{3\beta}}$ e $J_{H_4-H_{3\alpha}}$ não foram concordantes com os valores experimentais para **235-CIS** (Tabela XVII, abaixo).

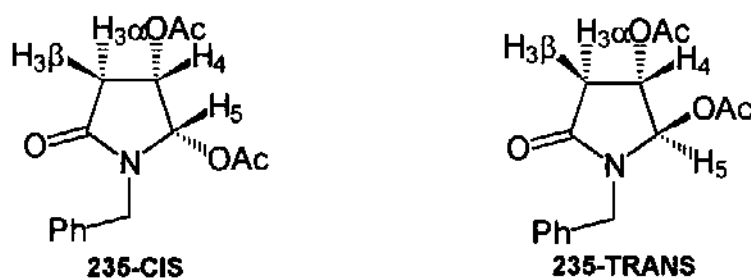


TABELA XVII

235	E (Kcal/mol)	JH4-H5 (Hz) - θ (°)	JH4-H3 β (Hz) - θ (°)	JH4- H3 α (Hz)- θ (°)
TRANS obs.		0,0	6,3	0,0
TRANS cal.	0,00	1,0 - 95	6,3 - 29	1,2 - 98
CIS obs.		5,5	8,7	8,7
CIS calc.	0,53	5,1 - 27	6,8 - 26	1,3 - 97

Ao analisar o alto grau de regioseletividade (exclusiva na carbonila C-2) e estereosseletividade (**CIS/TRANS** = 95-5) mostrada na redução da acetoxiimida **229**, duas questões chamam a atenção: 1)-quais os fatores responsáveis pela regioseletividade observada nesta reação e 2)-que tipos de estados de transição envolvidos são responsáveis pela formação majoritária do isômero **CIS**.

Resultados anteriormente publicados por Speckamp e colaboradores^{177,178,206} sugeriram que na redução de imidas 3,3-dissubstituídas, o hidreto se aproxima do carbono carbonílico segundo uma trajetória na qual o nucleófilo evita as interações estéricas com os grupos R1 e R2 substituintes, controlando assim a regioseletividade preferencial na carbonila adjacente ao centro quaternário em C-3 (Equação I, Esquema CV).

Concomitantemente, Dunitz²⁶⁷ sugeriu um modelo análogo para sistemas 3-monossubstituídos baseado em cálculos *ab-initio* de minimização de energia da trajetória de aproximação do hidreto segundo um ângulo de aproximação ao redor a 109° com relação ao plano da carbonila (Trajetória de Burgi-Dunitz)²⁶⁸.

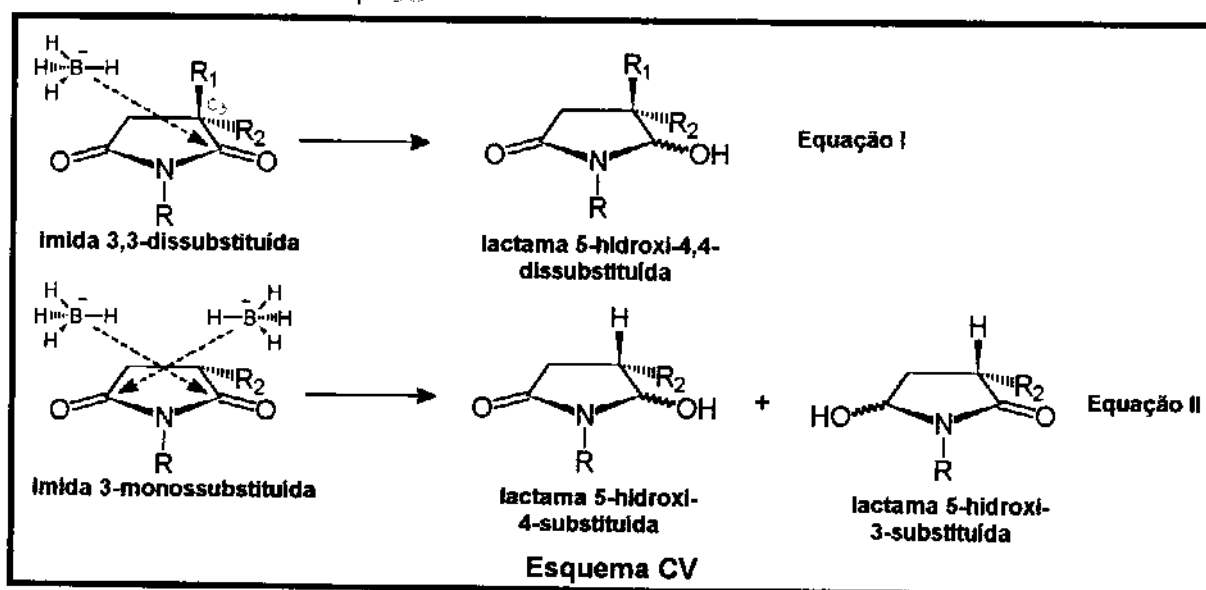
Foi observado que a proporção dos regioisômeros depende do volume dos grupos substituintes. Grupos volumosos favorecem a redução preferencial na carbonila adjacente ao centro quaternário em C-3. Contudo, este modelo não é satisfatório para redução de imidas 3-monossubstituídas, pois embora sejam obtidas misturas dos dois regioisômeros, estas são sempre majoritárias no produto de redução na carbonila adjacente a C-3 ou exclusivamente nesta carbonila, como no caso da imida **229** (Veja Equação II, Esquema CV.)

Os modelos propostos por Speckamp e Dunitz também explicam a estereosseletividade na redução de imidas 3,3-dissubstituídas com grupos substituintes de parâmetros estéricos diferentes, sendo observado a preferência na produção do estereoisômero com relação **CIS** entre o grupo hidroxila formado e

substituinte de maior volume estrérico.

Com o objetivo de tentar esclarecer estas questões, decidi se abordar o problema da regioselectividade em termos de orbitais de fronteira.

Assumindo que a reação de adição de um nucleófilo à carbonilas ocorre preferencialmente através do HOMO do nucleófilo e do LUMO da carbonila, estimou-se os índices de reatividade de Fukui²⁶⁹ para as carbonilas nas posições C-2 e C-5 da imida **229** através de cálculos de orbitais moleculares utilizando o programa semi-empírico AM1.



Os cálculos mostraram $\Delta H(\text{formação}) = -123,54 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ e índices de reatividade de Fukui igual a 0,19361 e 0,08857 para as carbonilas em C-2 e C-5 respectivamente, indicando qualitativamente que a carbonila mais reativa é aquela que possui o maior índice de reatividade, ou seja, a carbonila em C-2^{270,271}.

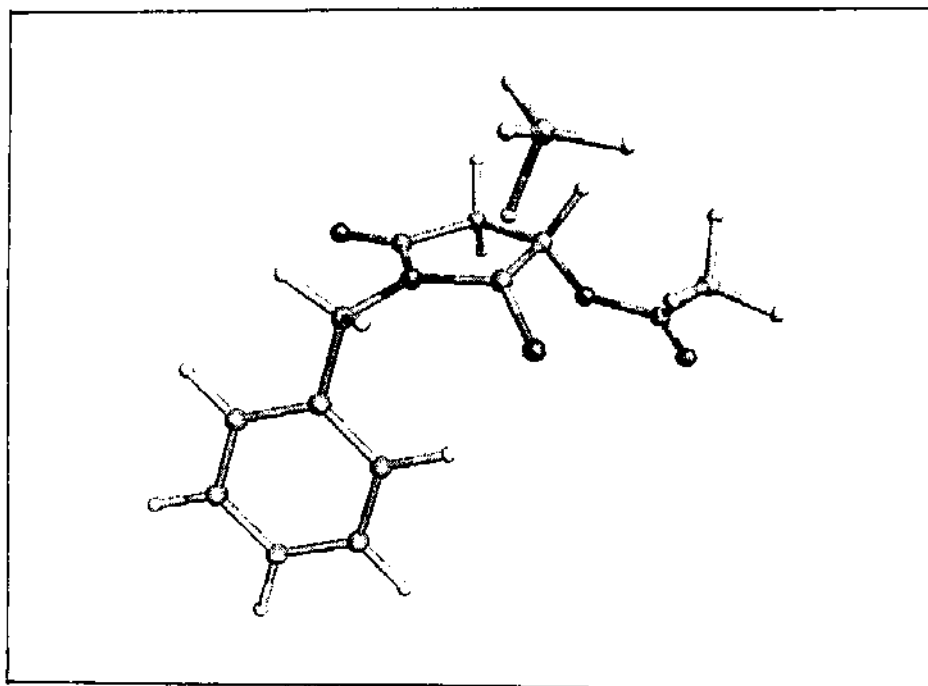
Visto que o modelo desenvolvido por Speckamp e Dunitz não pode ser aplicado satisfatoriamente nos casos das succinimidas 3-monossubstituídas, resolveu-se investigar os possíveis estados de transição envolvidos na obtenção

preferencial do isômero **235-CIS** (19:1) com base em cálculos computacionais semi-empíricos, utilizando o programa AM1. Quatro estados de transição de menor energia relativa foram encontrados dentre os vários possíveis, dois deles levando ao isômero **CIS** (de menor energia) e outros dois levando ao isômero **ANTI**.

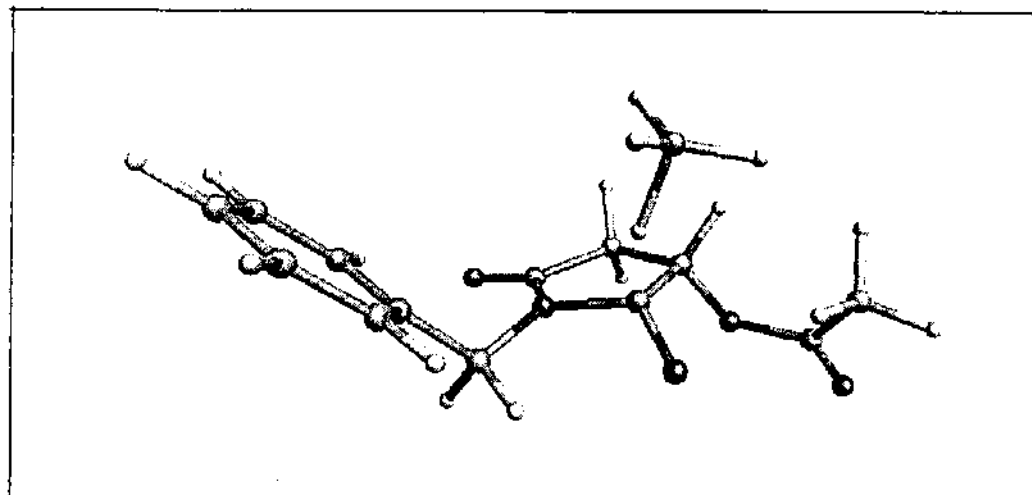
O estado de transição de mais baixa energia **ET-XIV** ($\Delta H(\text{transição}) = -138,40 \text{ Kcal.mol}^{-1}$) leva à obtenção do isômero **235-CIS**. Outro estado de transição com maior energia **ET-XV** ($\Delta H(\text{transição}) = -137,59 \text{ Kcal.mol}^{-1}$) foi encontrado, também responsável pela formação do isômero **235-CIS** (Figura V).

Os estados de transição mais estáveis responsáveis pela formação do isômero **235-TRANS** mostraram $\Delta H(\text{transição}) = -137,32 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ (**ET-XVI**) e $\Delta H(\text{transição}) = -136,60 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ (**ET-XVII**) com valores sempre maiores do que aqueles encontradas para os estados de transição correspondentes ao isômero **235-CIS** (Figura VI). Cabe salientar que todos os estados de transição de mais baixa energia encontrados para a formação dos regioisômeros (redução na carbonila em **C-5** da imida **229**) mostraram energias na ordem de $3,20 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ mais altas do que aqueles que levam a formação dos regioisômeros com redução na carbonila em **C-2** da imida.

Como conclusão destes estudos teóricos, pudemos sugerir que tanto a regiosseletividade como a estereosseletividade na redução da N-benzil-3-acetoxisuccinimida **229** são controladas cineticamente, sendo o estado de transição, de mais baixa energia aquele onde a carbonila em **C-2** é reduzida preferencialmente pela face contrária ao grupo acetóxido em **C-3**.

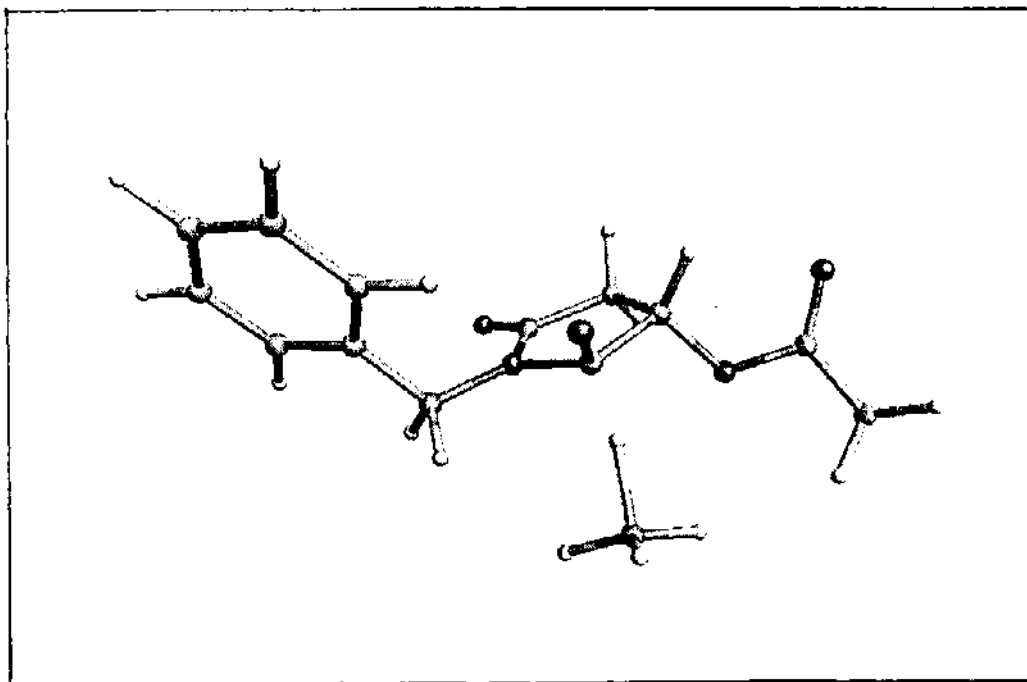


ET-XIV (-138,40 Kcal.mol⁻¹)

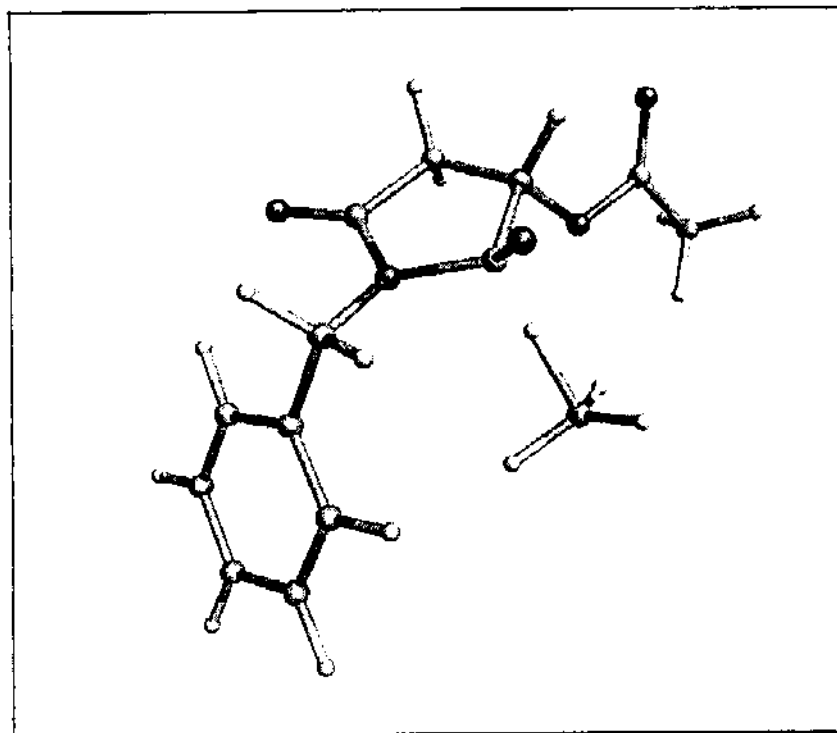


ET-XV (-137,59 Kcal.mol⁻¹)

Figura V



ET-XVI (-137,32 Kcal.mol⁻¹)



ET-XVII (-136,60 Kcal.mol⁻¹)

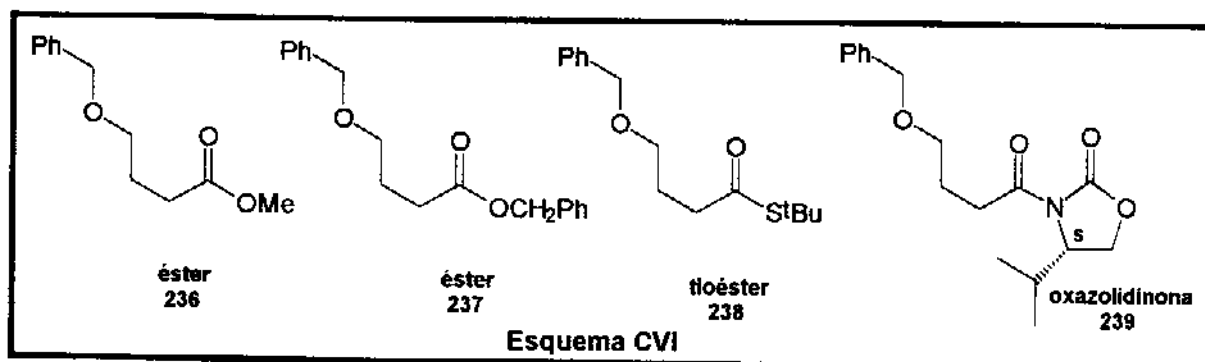
Figura VI

Os estados de transição (ET-XIV-ET-XVII) sugeridos pelos cálculos computacionais permitem explicar os resultados observados, entretanto para sugerir um modelo genérico para a redução de imidas 3-monossustituídas seria necessário um estudo mais detalhado de casos análogos reportados na literatura.

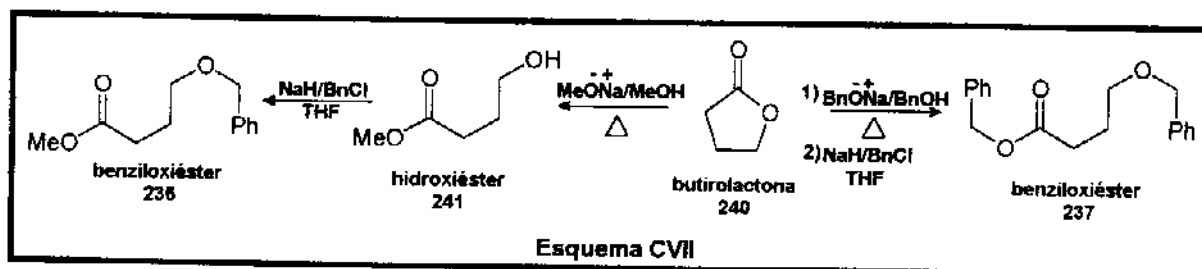
Desta forma, o precursor imediato do íon acilimínio **223** a 4,5-diacetoxi-N-benzil-butirolactâma **235** foi preparada em 3 etapas com um rendimento total de 84% a partir do ácido (+/-)-málico. A utilização do ácido (S)-málico quiral como produto de partida levou à obtenção da (S)-3-acetoxi-N-benzil-succinimida (-)-**229** quiral em 87% de rendimento com $[\alpha]_D = -41,10$ ($c = 1,18$ MeOH), literatura²⁶⁵ $\{[\alpha]_D = 42,00$ ($c = 1,18$ MeOH). A 4,5-diacetoxi-N-benzil-butirolactâma **235** foi preparada na sua forma quiral a partir de (-)-**229** em 90% de rendimento.

2.2.2 - Preparação dos ésteres **236** e **237**, do tioéster **238** e da oxazolidinona quiral **239**, precursores do nucleófilo **224**

Segundo o esquema retrosintético proposto anteriormente (veja Esquema LXL), o intermediário tipo **224** pode ser preparado a partir dos ésteres **236** e **237** do tioéster **238** ou ainda da oxazolidinona quiral **239**. (Esquema CVI)



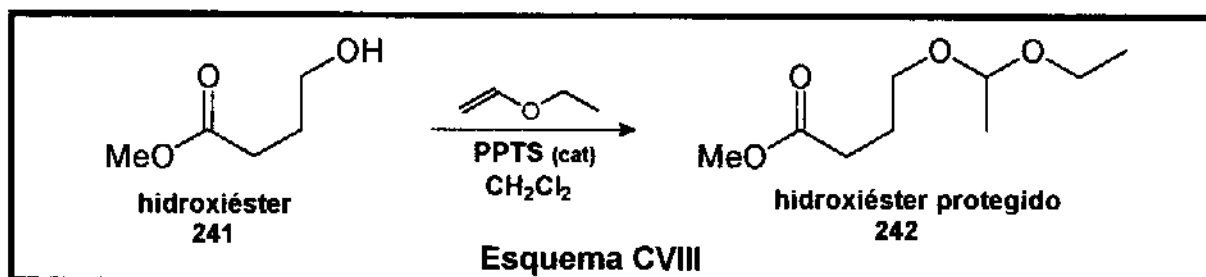
A rota inicialmente sugerida para a preparação do 4-benziloxibutirato de metila **236** envolvia a abertura da butirolactâma **240** em meio de metóxido de sódio/metanol e posterior benzilação do hidróxiéster **241**. A princípio, esta metodologia serviria também para a preparação do 4-benziloxibutirato de benzila **237** usando-se um meio de benzilóxido de sódio/álcool benzílico (Esquema CVII).



O hidroxiéster **241** foi preparado em 70% de rendimento e mostrou-se instável às tentativas de destilação levando ao fechamento do anel lactâmico.

Tentativas de benzilação do produto bruto com cloreto de benzila e hidreto de sódio em THF, tanto à temperatura ambiente (48 horas) como em refluxo (24 horas) não levaram a formação do produto benzilado **236**. A utilização de DMF como solvente sob aquecimento levou à obtenção da butirolactona **240**.

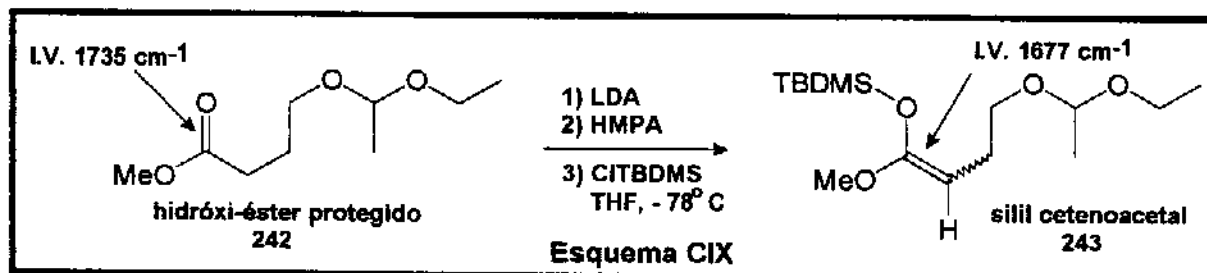
O hidroxiéster **241** foi então protegido com éter etilvinílico em 88% de rendimento após purificado e coluna de alumina neutra para fornecer o éster protegido **242** (Esquema CVIII).



O silil cetenoacetal **243** derivado do éster protegido **242** foi preparado conforme a literatura²⁷² usando-se cloreto de tert-butil-dimetilsilila. O silil cetenoacetal **243** mostrou-se de difícil manipulação devido a facilidade deste reagente sofrer hidrólise e tentativas de isolamento de **243** levaram sempre à obtenção do produto de partida **242**.

O uso de cloreto de terc-butildimetilsilila como agente sililante torna o produto menos sensível às condições de hidrólise, mesmo assim foi impossível isolar o silil cetenoacetal por meios convencionais. Alternativamente, o THF foi evaporado com auxílio de evaporador rotatório e o produto bruto foi destilado a pressão reduzida recolhendo-se uma fração destilada na faixa de temperatura entre 95-105°C.

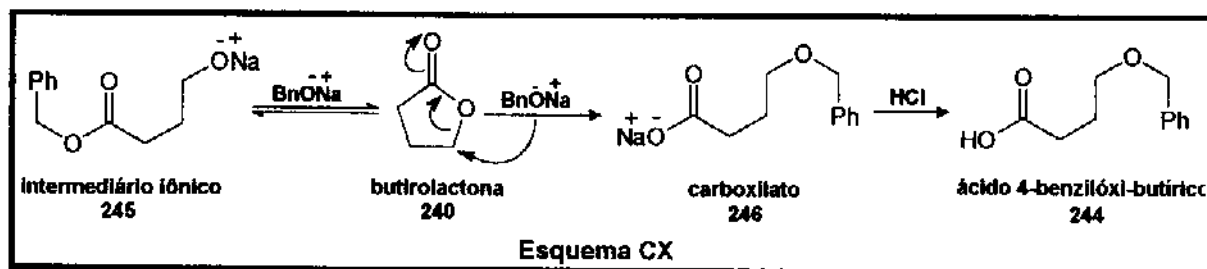
A formação de **243** foi confirmada pelo espectro de I.V. (infravermelho) o qual mostrou o desaparecimento da banda de carbonila do éster (que absorve em 1735 cm^{-1}) e o aparecimento de uma banda de intensidade forte em 1677 cm^{-1} , referente à ligação dupla C=C do composto **243**. (Esquema CIX)



Embora a preparação **243** tenha sido alcançada, a sua utilização na reação com o ion imínio **223** traria uma dificuldade adicional no que se refere à análise por espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$ pois **243** contém um centro assimétrico que duplicaria o número de diastereoisômeros formados na reação de condensação com **223**.

Decidiu-se então avaliar a possibilidade de utilização de **244** cuja preparação havia sido reportado na literatura através da reação de adição de benzilóxido de sódio à butirolactona **240** à uma temperatura de 220°C ²⁷³.

Sugere-se que à temperatura elevada dois processos competitivos e distintos participam concomitantemente, um reversível e outro irreversível. No processo reversível, o ânion benziloxido ataca a carbonila da butirolactama levando ao intermediário iônico **245**. No processo irreversível, o ânion benziloxido ataca o carbono γ da butirolactona, favorecido pela eliminação de tensão do anel de cinco membros, fornecendo o carboxilato **246**. Após acidificação o ácido **244** é extraído com éter etílico e destilado sob pressão reduzida (Esquema CX).



Desta maneira o ácido **244** foi preparado a partir da butirolactona **240**, em 45% de rendimento, após destilação à pressão reduzida à 190°C a 1mm/Hg em aparelho de Kuehlor.

A partir do ácido carboxílico **244** os ésteres metílico **236** e benzílico **237** foram preparados por esterificação em meio ácido²⁷⁴ em 55% e 60% de rendimento, respectivamente. O tioéster **238** e a oxazolidinona quiral **239** foram preparados a partir do ácido **244**, em 82% e 76%, respectivamente, na presença de DCC²⁷⁵ (diciclohexilcarbodiimida) e DMAP em cloreto de metileno à temperatura ambiente durante 48 horas.

A escolha deste método foi devido à facilidade de manipulação dos reagentes na preparação de **238** e **239**, que usualmente são preparados via cloreto de ácido. O DCC é um reagente usualmente é empregado na preparação de anidridos²⁷⁶ a partir de ácidos carboxílicos, entretanto, na presença de outro nucleófilo poderá ocorrer reação de competição, levando à outros produtos.

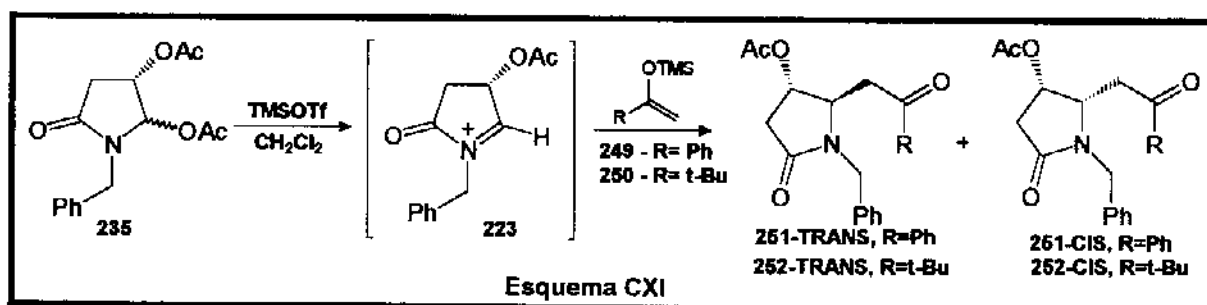
2.3 - Preparação do aduto **225**. Reações de condensação de nucleófilos de carbono ao ion imínio **223**.

Uma vez desenvolvida uma metodologia satisfatória para a obtenção de **235** (precursor imediato do íon acilimínio **223**), decidiu-se primeiramente investigar a diastereosseletividade facial apresentada nas reações de adição de silil enoléteres com faces homotópicas à **223**, com o objetivo de controlar a estereoquímica relativa nos carbonos C-4 e C-5 do aduto formado. Estes dois centros assimétricos correspondem aos centros C-7 e C-8 no alcalóide (veja Esquema LXL).

Em seguida, serão discutidas as reações de condensação dos nucleófilos do tipo de **224** com o íon imínio **223** objetivando a preparação do aduto **225**. Cabe salientar que a discussão que se segue, refere-se a utilização de **235** racêmico.

2.3.1 - Adição de silil enoléteres à **223**. Preparação dos adutos **251** e **252**.

Os silil enoléteres **249** (derivado da acetofenona), **250** (derivado da pinacolona) foram preparados segundo a literatura⁷⁹. O íon acilimínio **223** foi gerado "in situ" por ação de TMSOTf (adicionado em quantidades estequiométricas) sobre a mistura **235** CIS/TRANS descrita anteriormente, permitindo obter misturas dos respectivos adutos **251** (R = Ph), **252** (R = t-Bu) (Esquema CXI).



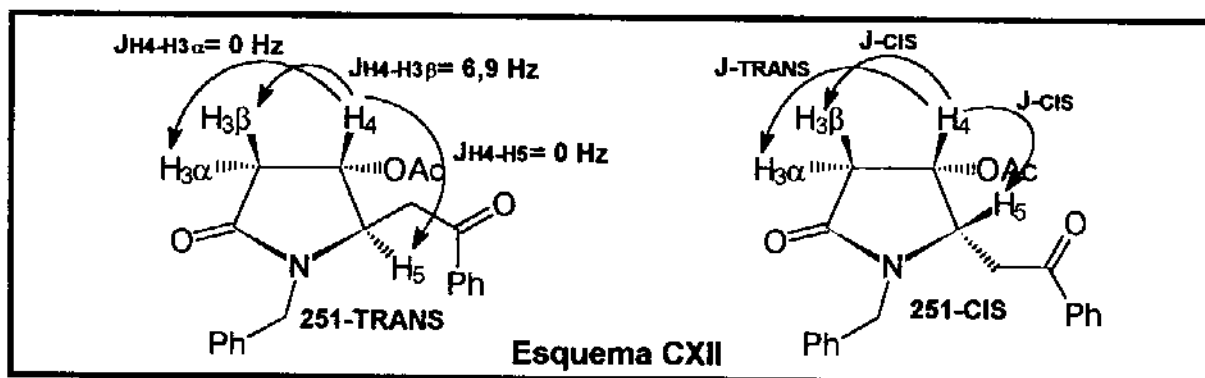
A reação de **249** com **223** em CH_2Cl_2 a -78°C durante uma hora, permitiu isolar uma mistura de 3:1 em favor do isômero **251-TRANS** em 68% de rendimento depois de purificação por coluna cromatográfica.

A proporção dos isômeros foi determinada pela medida das integrações relativas dos sinais da metila do grupo acetóxido no espectro de $^1\text{H-RMN}$ do produto bruto de reação (singletos, em δ 2,02 ppm para o isômero majoritário e δ 1,70 ppm para o isômero minoritário e o produto majoritário foi isolado na sua forma diastereoisomericamente pura através de cromatografia em coluna do tipo "flash" usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 97:3.

A estereoquímica relativa **TRANS** do produto majoritário foi atribuída com base na análise das multiplicidades e constantes de acoplamento dos prótons H-4 e H-5 no espectro de $^1\text{H-RMN}$ do produto majoritário.

O próton H-4 apareceu em δ 5,12 ppm como um duplete com $J_{\text{H4-H3}\beta} = 6,9$ Hz. Esta multiplicidade e o valor da constante de acoplamento indicam que H-4 acopla somente com um único próton com uma relação **CIS** (H-3 β) e portanto não

apresenta acoplamento com H-5 e com H-3 α , sugerindo que os ângulos diedros θ entre H-4 e estes dois últimos devem ser de aproximadamente 90°. Da mesma forma, H-5 aparece em δ 4,00 ppm como um tripleto com $J_t = 6,3$ Hz, sugerindo acoplamento apenas com os prótons vicinais na posição α à carbonila da função cetona. Para o isômero CIS, seria coerente supor que tanto o próton H-4 como o H-5 apresentassem multiplicidades mais complexas do que aquelas observadas no espectro de $^1\text{H-RMN}$, devido a existência de mais de um acoplamentos CIS entre os prótons H-4 e H-5, o mesmo acontecendo com H-5 (Esquema CXII).



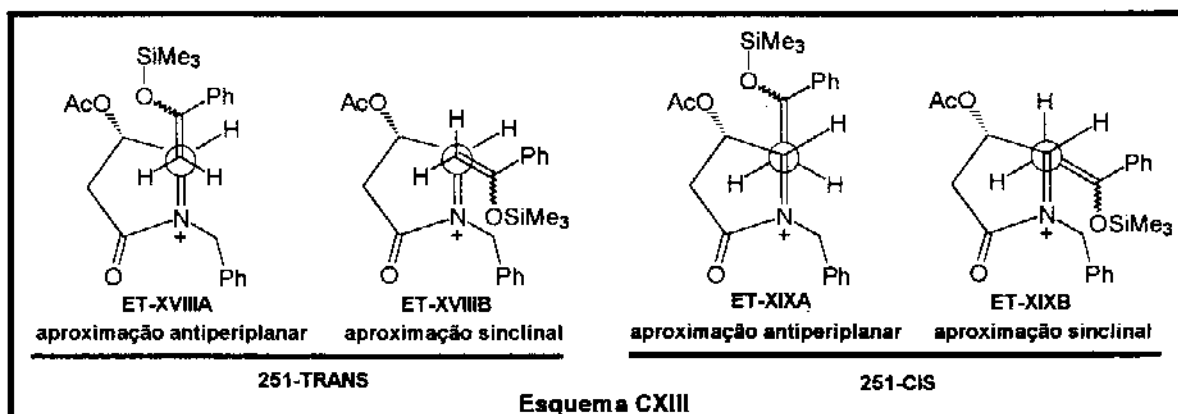
Cálculos de mecânica molecular (PCMODEL, versão 4,0) indicaram que 251-TRANS é cerca de 1,4 Kcal.mol $^{-1}$ mais estável do que 251-CIS indicando que o produto TRANS é termodinamicamente mais estável.

A partir desta premissa efetuou-se a mesma reação à 0°C com o objetivo de aumentar a seletividade da reação e de fato, nestas condições foi possível observar uma alteração na proporção dos isômeros, obtendo-se uma razão de 6:1 em favor do isômero 251-TRANS.

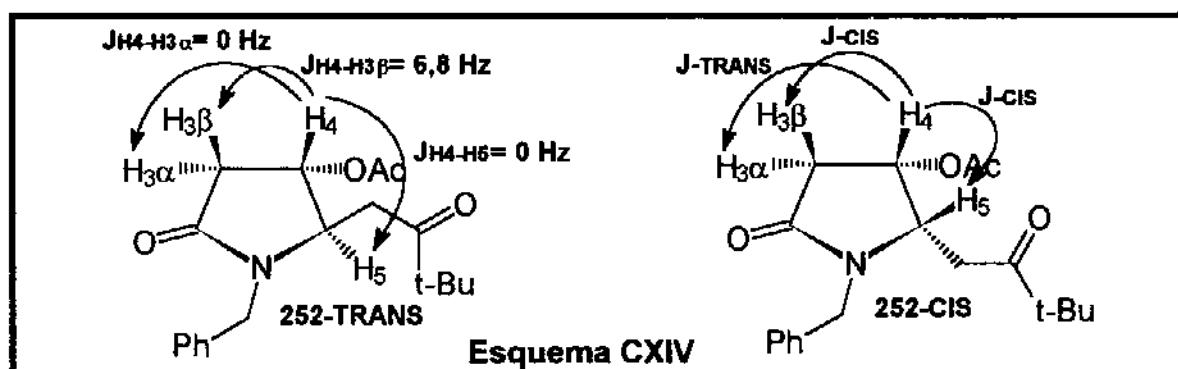
Embora não se tenha feito cálculos das energias relativas dos respectivos estados de transição para a obtenção dos produtos CIS e TRANS é possível sugerir que o produto termodinamicamente mais estável (TRANS) seja também o produto cinético, devendo ser formado através de um estado de transição de mais baixa energia com relação aquele que leva a formação do produto 251-CIS.

Um estado de transição aberto, com aproximação antiperiplanar ET-XVIII A ou sinclinal ET-XVIII B foi sugerido para explicar a formação majoritária do produto 251-TRANS, enquanto que ET-XIX A e ET-XIX B explicariam a formação do isômero minoritário. (Esquema CXIII)

A formação preferencial do isômero 251-TRANS mostrou-se bastante promissora na medida que indica uma tendência na formação de adutos com estereoquímica relativa TRANS entre C-4 e C-5, a mesma requerida para o alcalóide hastanecina. A reação do silil enoléter 250 (R=t-Bu) à 0°C permitiu isolar o aduto 252-TRANS como um único produto em 73% de rendimento total depois de purificação através de coluna cromatográfica.



A estereoquímica relativa **TRANS** foi atribuída com base nas multiplicidades e constantes de acoplamento mostradas no espectro de $^1\text{H-RMN}$ e por analogia com o caso anterior onde H-4 aparece em δ 4,96 ppm como um duplete com $J_{\text{H4-H3}\beta} = 6,8$ Hz não sendo observado o acoplamento com H-5. O próton H-5 aparece em δ 3,82 ppm como um tripleto com $J_t = 5,6$ Hz, indicando acoplamento somente com os dois prótons na posição α da função carbonila (Esquema CXIV).

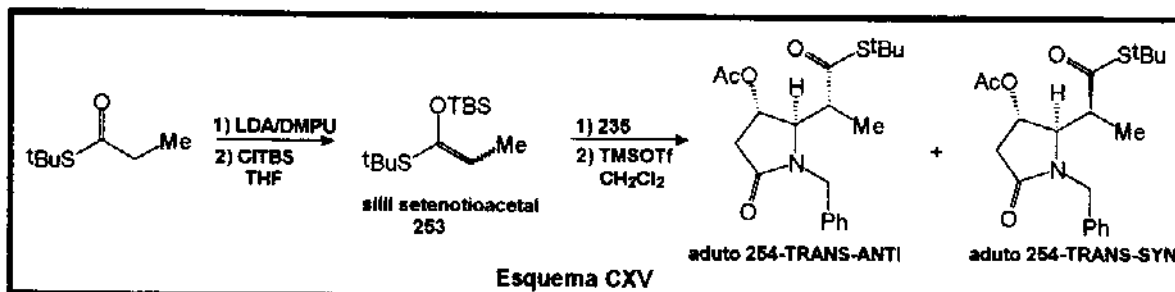


O fato de ter-se observado apenas um único produto pode estar relacionado com o aumento dos parâmetros estéricos grupo R do silil enoléter, tornando a aproximação do nucleófilo pelo mesmo lado do grupo acetóxi em **223** bastante desfavorável. Estados de transição análogos a **ET-XVIII A** e **ET-XVIII B** podem ser sugeridos para explicar a formação de **252-TRANS**.

2.3.2 - Adição de silil cetenoacetais e silil cetenoacetais ao íon imínio **223**. Preparação de adutos racêmicos **254**, **256** e **258**.

O silil cetenoacetil com faces enantiotópicas **253** (derivado do tiopropionato de terc-butila) foi preparado segundo método descrito na literatura²⁷⁷ e sua utilização na reação com **223** à 0°C durante 2,5 horas, permitiu o

isolamento de dois produtos diastereoisoméricos **254-TRANS-ANTI** e **254-TRANS-SYN** em uma proporção molar de 2:1, e rendimento total de 78%, depois de purificação por coluna cromatográfica (Esquema CXV).



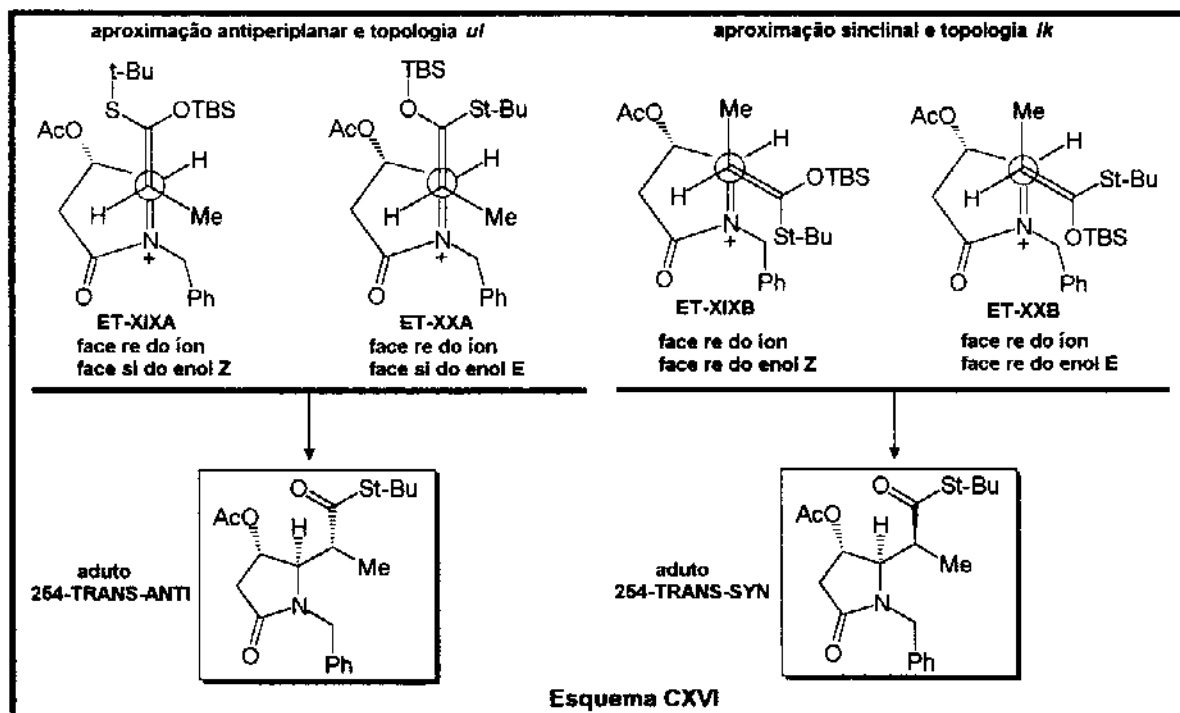
A proporção dos isômeros foi determinada pela integração relativa dos prótons H-4 no espectro de ^1H -RMN. O isômero majoritário apresentou o próton H-4 em δ 5,17 ppm como um duplete com $J_{\text{H4-H3}\alpha}$ =6,3 Hz. No isômero minoritário, H-4 apareceu em δ 5,46 ppm também como um duplete com $J_{\text{H4-H3}\alpha}$ =6,5 Hz.

O fato de H-4 ter aparecido como um duplete em ambos os isômeros sugere que tanto **254-TRANS-ANTI** como **254-TRANS-SYN** tem a mesma estereoquímica relativa nas posições C-4 e C-5. Pela multiplicidade e constantes de acoplamento podemos afirmar com base nas discussões anteriores que a estereoquímica relativa entre C-4 e C-5 é **TRANS** para os dois isômeros.

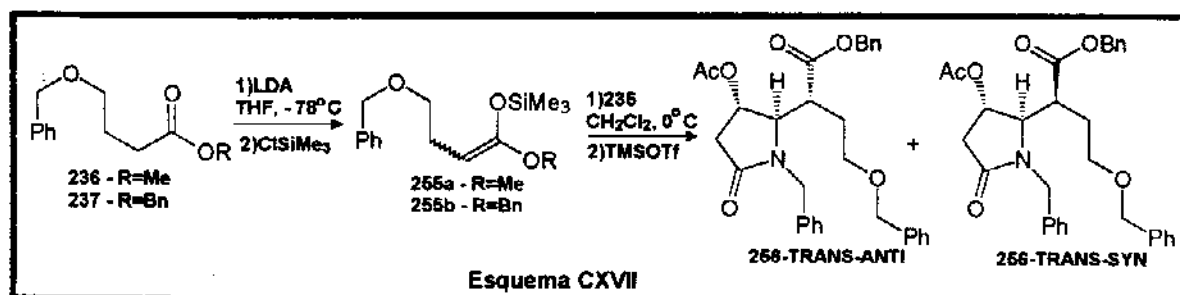
Conclui-se portanto que **254-TRANS-ANTI** e **254-TRANS-SYN** são epímeros na metila ligada diretamente ao carbono α da função tioéster.

Ainda que a estereoquímica relativa nesta posição não possa ser inequivocamente determinada para cada um dos diastereoisômeros o resultado alcançado nesta reação indica completa diastereosseletividade facial.

A formação da mistura de epímeros **254-TRANS-ANTI** e **254-TRANS-SYN** foi interpretada através da participação de estados de transição abertos com aproximação antiperiplanar/topologia *ul* (ET-XIXA e ET-XXA) e aproximação sinclinal/topologia *lk* (ET-XIXB e ET-XXB), respectivamente, independentemente da geometria do nucleófilo (Esquema CXVI).



Os silil cetenoacetais **255a** e **255b** foram preparados em THF de acordo com o procedimento da literatura²⁷² encontrando-se, no entanto, dificuldades no processo de purificação devido à labilidade do grupo trimetilsilila. No sentido de contornar tais dificuldades, **255a** e **255b** foram utilizados nas reações com **235** sem purificação prévia, após troca de solvente para CH_2Cl_2 . Apenas para o silil cetenoacetal **255b** a reação com **235** (CH_2Cl_2 , 0°C , 50 mol% de TMSOTf) forneceu os produtos de condensação **256-TRANS-ANTI** e **256-TRANS-SYN** na forma de mistura equimolar, em 45% de rendimento (Esquema CXVII).



Os epímeros de **256** foram separados por placa preparativa em sílica-gel e pela análise de seus espectros de ^1H -RMN, pode-se observar que os dois isômeros obtidos têm a estereoquímica relativa **TRANS** entre C-4 e C-5, indicando 100% de controle na diastereosseletividade facial.

O produto de menor polaridade apresentou o próton H-4 em δ 5,46 ppm como um duplete com $J_{H4-H3\beta}=6,9$ Hz (acoplamento CIS) não mostrando acoplamento com H-5 e H-3 α .

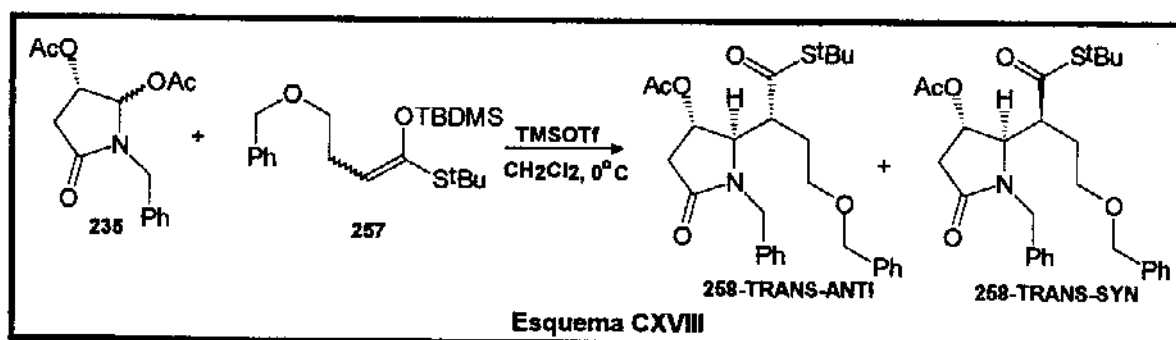
O próton H-5 apareceu em δ 3,47 ppm também como um duplete com $J_{H5-H\alpha}=4,5$ Hz devido ao acoplamento exclusivo com o próton na posição α à carbonila do éster. Estes dados são coerentes com a atribuição da estereoquímica relativa TRANS nos carbonos C-4 e C-5.

O produto de maior polaridade apresentou o próton H-4 em δ 5,13 ppm como um duplete com $J_{H4-H3\beta}=6,6$ Hz (acoplamento CIS). O próton H-5 apareceu em δ 3,70 ppm com $J_{H5-H\alpha}=4,8$ Hz, indicando também uma relação estereoquímica TRANS nos carbonos C-4 e C-5. No momento, é importante frisar que o produto de menor polaridade mostra o próton H-4 mais desprotegido e H-5 mais protegido com relação aos mesmos prótons do outro epímero.

Estados de transição análogos aos mostrados no Esquema CXVI foram sugeridos para interpretar os resultados observados com o silil cetenioacetal **255b**.

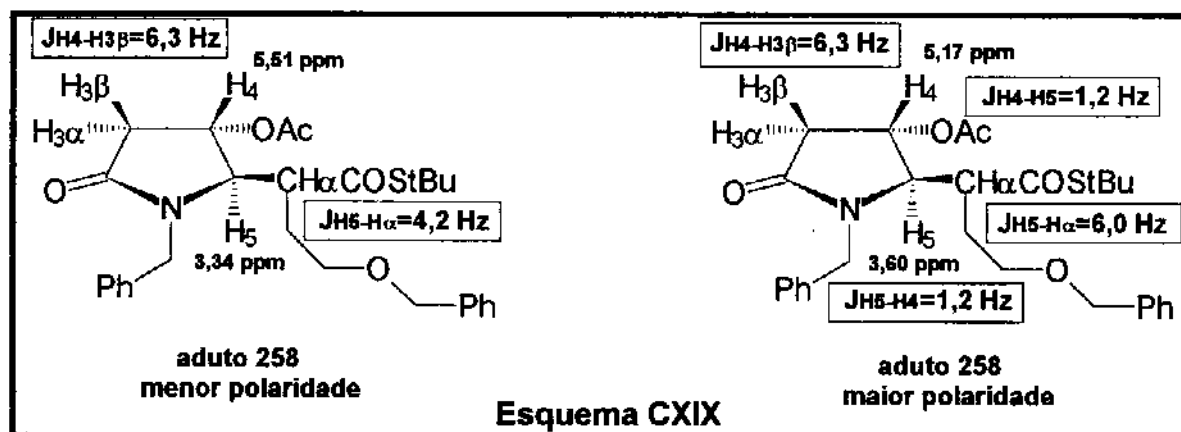
O silil cetenioacetal **257** foi preparado em 62% de rendimento após purificado em coluna de alumina básica a partir do tioéster **238** empregando-se a mesma metodologia utilizada para a preparação de **253**²⁷⁷.

A reação entre o silil cetenioacetal **257** e **235**, em CH_2Cl_2 na presença de 50 mol% de TMSOTf forneceu uma mistura equimolar de produtos epiméricos na posição α à carbonila da cadeia lateral, em 45% de rendimento (Esquema CXVIII). Os produtos **258-TRANS-ANTI** e **258-TRANS-SYN** foram separados nas suas formas diastereoisomericamente puras por placa preparativa e, embora a configuração do centro assimétrico da cadeia lateral não tenha sido determinada, foi possível estabelecer através da análise de seus espectros de ressonância magnética nuclear que os dois produtos isolados tinham a mesma relação estereoquímica TRANS entre os centros C-4 e C-5.



O isômero menos polar mostrou o próton H-4 em δ 5,51 ppm como um duplete com $J_{H4-H3\beta}=6,3$ Hz (acoplamento CIS), não mostrando acoplamento com H-5 e com H-3 α . O próton H-5 apareceu em δ 3,34 ppm como um duplete com $J_{H5-H\alpha}=4,2$ Hz, devido acoplamento exclusivo com o próton na posição

α carbonila, confirmando a estereoquímica relativa **TRANS** (Esquema CXIX).



O isômero mais polar mostrou H-4 em δ 5,17 ppm como um duplo-duplete com $J_{H4-H3\beta}=6,3$ Hz (acoplamento **CIS**) e $J_{H4-H5}=1,2$ Hz (acoplamento **TRANS**), respectivamente. O próton H-5 aparece em δ 3,60 ppm também como um duplo-duplete com $J_{H5-H\alpha}=6,0$ Hz e $J_{H5-H4}=1,2$ Hz (acoplamento **TRANS**), respectivamente. Note-se que, mesmo sendo possível observar acoplamentos entre H-4 e H-5, os valores encontrados para as respectivas constantes de acoplamento sugerem uma relação estereoquímica **TRANS** nos centros C-4 e C-5.

Mais uma vez é interessante notar que o aduto **258** de menor polaridade apresenta H-4 mais desprotegido e H-5 mais protegido em relação aos prótons correspondentes no aduto **258** de maior polaridade, da mesma forma que foi observado anteriormente para o aduto **256**.

O silil cetenotioacetal **257** também foi preparado "in situ" por ação de $TMSOTf$ ²⁷⁸ sobre o tioéster **238** e submetido à reação com **235** nas mesmas condições anteriores. Depois de 18 horas à temperatura ambiente, obteve-se a mistura de adutos **258-TRANS-ANTI** e **258-TRANS-SYN** em uma proporção molar de 2:1 em favor do isômero de maior polaridade e rendimentos inferiores (20%) aos discutidos anteriormente.

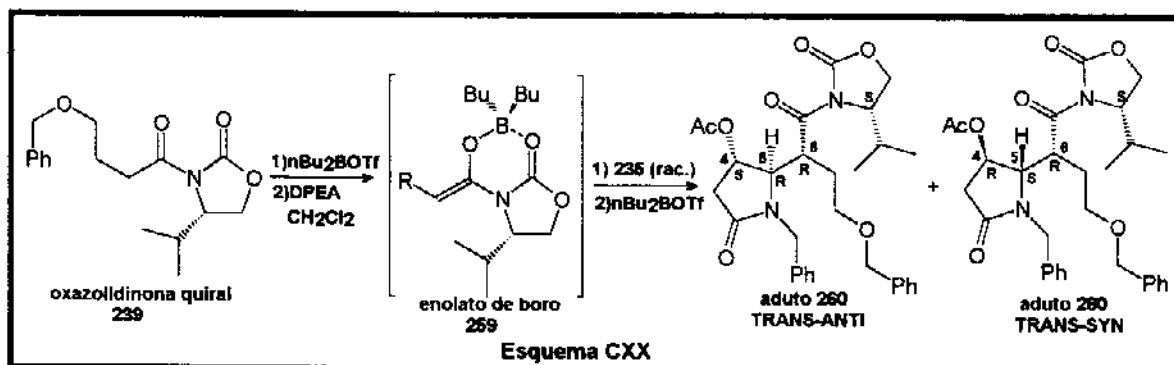
Estados de transição abertos, análogos aos sugeridos para a formação do adutos **254** e **256** (veja Esquema CXVI) foram sugeridos para explicar a formação do aduto **258**.

Como conclusão, pode-se destacar o fato de que é possível preparar adutos do tipo **225**, intermediários chave para a síntese da base necínica hastanecina com completo controle estereoquímico para os centros assimétricos no anel pirrolidínico. A obtenção de epímeros no centro assimétrico da cadeia lateral foi atribuída à baixa preferência facial dos nucleófilos empregados, sugerindo a utilização de nucleófilos quirais que poderiam ser capazes de exercerem controle facial através de um processo de dupla-estereodiferenciação.

2.3.3 - Adição de enolato de boro 259 com faces diastereotópicas ao íon acilimínio 223 racêmico e 223 quiral. Preparação do aduto 260 quiral.

Para tal finalidade, foi utilizada a oxazolidinona quiral **239**, anteriormente preparada. O enolato de boro quiral **259** foi preparado da maneira usual descrita na literatura²⁷⁹ a partir da oxazolidinona quiral **239**.

A reação de **259** (quiral) com a diacetoxilactama **235** racêmico, na presença de quantidades equivalentes de $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, utilizado como promotor da formação do íon acilimínio, permitiu isolar uma mistura de dois isômeros em uma proporção molar de 1:1 e 50% de rendimento, depois de purificação por coluna cromatográfica (Esquema CXX).



A proporção dos isômeros foi determinada através das integrações relativas referentes ao próton H-4 que apresentam deslocamentos químicos distintos no espectro de ^1H -RMN para cada um dos isômeros formados.

A estereoquímica absoluta para os adutos **260-TRANS-ANTI** e **260-TRANS-SYN** foi sugerida a partir da análise das multiplicidades e constantes de acoplamento dos prótons H-4 e H-5 para os dois isômeros, separados em suas formas diastereoisomericamente puras através de coluna cromatográfica

O produto de menor polaridade mostrou o próton H-4 em δ 5,76 ppm como um duplete ($J_{\text{H4-H3}\beta} = 6,6$ Hz) característico nestes sistemas para acoplamento **CIS**, não mostrando acoplamentos com os prótons H-5 e H-3 α . O próton H-5 apareceu em δ 3,40 ppm com $J_{\text{H5-H}\alpha} = 4,8$ Hz, devido ao acoplamento com o próton na posição α à carbonila da oxazolidinona, sugerindo uma estereoquímica relativa **TRANS** nos centros assimétricos C-4 e C-5 (COSY de **260-TRANS-ANTI**, Figura VII).

O produto de polaridade maior apresentou o próton H-4 em δ 5,24 ppm como um duplete com $J_{\text{H4-H3}\beta} = 6,6$ Hz, valor coerente para um único acoplamento **CIS**. O próton H-5 apareceu em δ 3,85 ppm como um duplete com $J_{\text{H4-H}\alpha} = 4,8$ Hz, sendo estes dados concordantes para uma estereoquímica **TRANS** entre os prótons H-4 e H-5 (COSY de **260-TRANS-SYN**, Figura VIII).

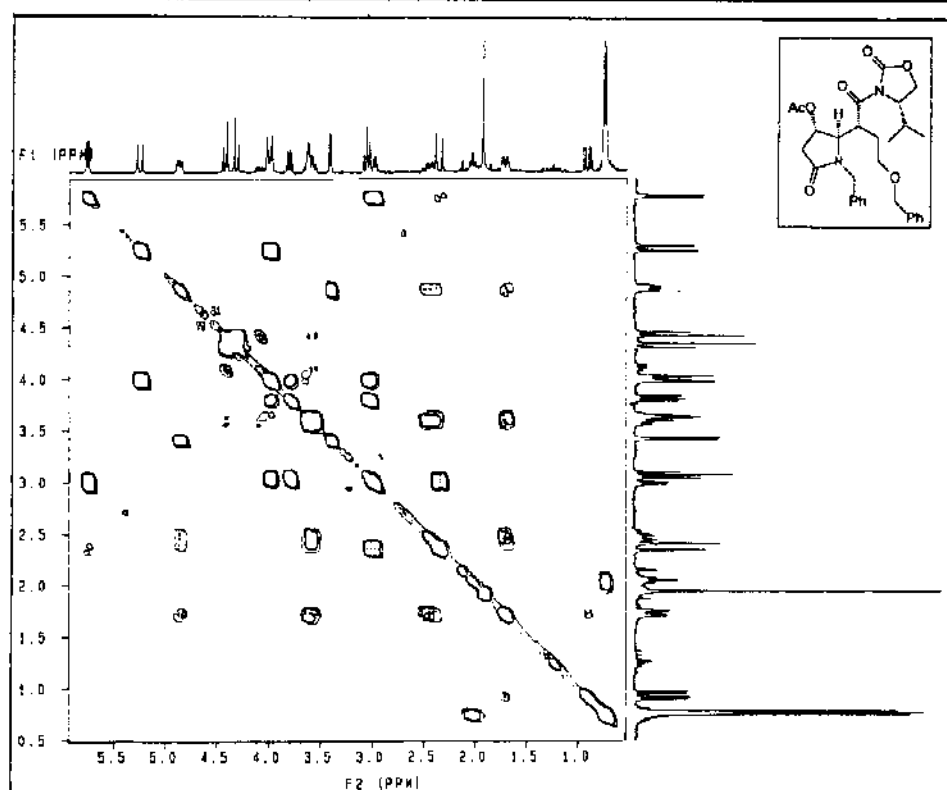


Figura VII-COSY de 260-TRANS-ANTI

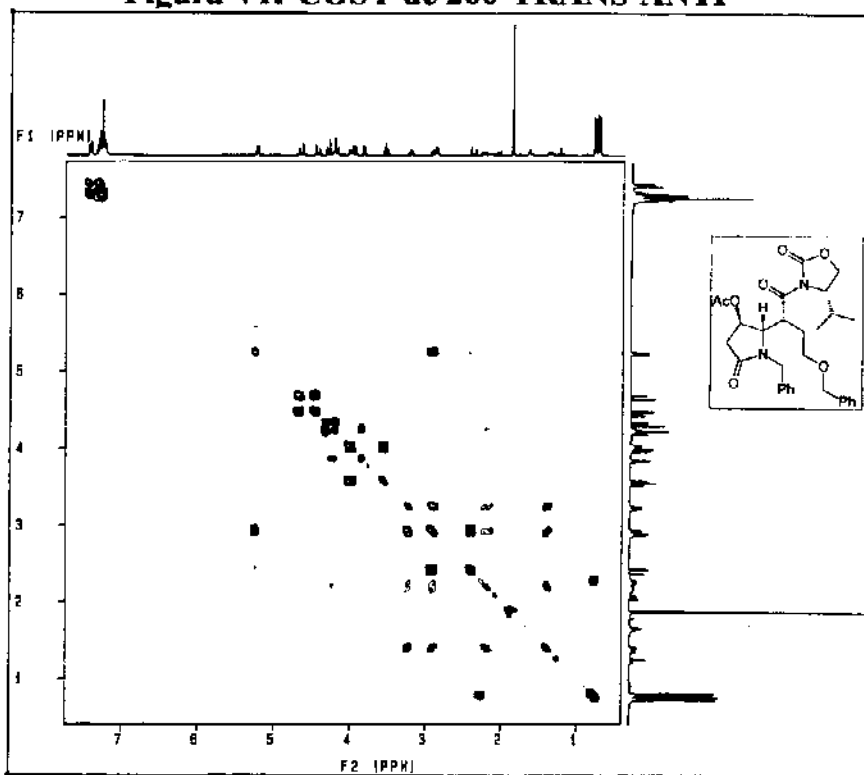


Figura VIII-COSY de 260-TRANS-SYN

Como pode-se notar, os dois isômeros obtidos nesta condensação possuem estereoquímica relativa **TRANS** nos dois centros assimétricos do anel lactâmico, indicando a existência de epimeros no centro assimétrico na posição α à carbonila da oxazolidinona. É interessante, neste momento, correlacionar os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os prótons H-4 e H-5 dos adutos **253**, **256**, **258** e **260** (Tabela XVIII, abaixo).

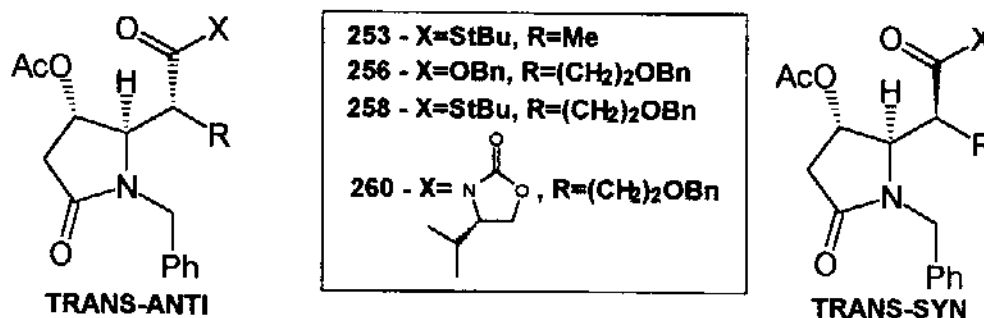


TABELA XVIII

produto	menos polar				mais polar			
	H - 4		H - 5		H - 4		H - 5	
variável	δ (ppm)	$J_{H4-H3\beta}$ (Hz)	δ (ppm)	$J_{H5-H\alpha}$ (Hz)	δ (ppm)	$J_{H4-H3\beta}$ (Hz)	δ (ppm)	$J_{H5-H\alpha}$ (Hz)
253	5,46	6,5	3,35	4,0	5,17	6,3	3,70	5,9
256	5,46	6,9	3,47	4,5	5,13	6,6	3,70	4,8
258	5,51	6,3	3,34	4,2	5,17	6,3	3,60	6,0
260	5,76	6,6	3,40	4,8	5,24	6,6	3,85	4,8

Nota-se, em todos os casos, que o aduto de menor polaridade apresenta H-4 e H-5 em campo mais alto que o aduto mais polar.

Neste momento, cabe uma análise mais detalhada das conseqüências estereoquímicas desta reação. Nos casos anteriormente discutidos para a preparação dos adutos racêmicos **254**, **256** e **258**, dois dos quatro pares possíveis de enantiômeros foram formados. Ao substituir o nucleófilo racêmico por um nucleófilo quiral (oxazolidinona **259**) apenas dois dos oito possíveis estereoisômeros foram formados.

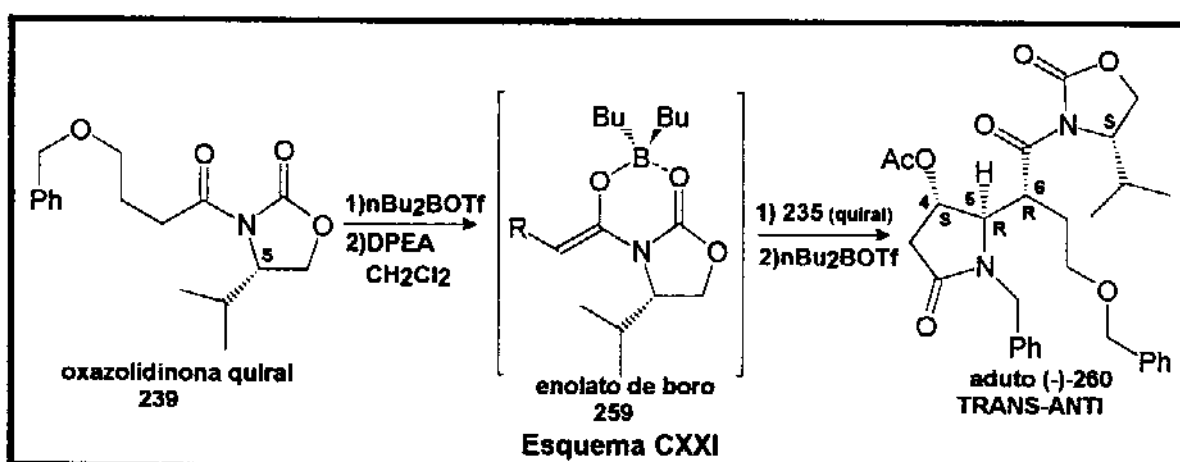
Sabendo-se que o íon acilimínio **235** racêmico havia mostrado 100% de controle na diastereosseletividade facial e que enolatos de boro, preparados a partir de triflato de boro, apresentam exclusivamente geometria Z^{280} , sugeriu-se que o enolato **259** quiral reagiria sempre através de sua face *si*, com uma topologia de aproximação *lk* com (*R*)-**235** e topologia *ul* com (*S*)-**235**, garantindo seletividade facial completa na formação dos compostos **260-TRANS-ANTI** e **260-TRANS-SYN**.

Sendo esta hipótese verdadeira, o uso de **235** quiral deveria eliminar a

formação de um dos produtos diastereoisoméricos fornecendo somente um único produto opticamente ativo.

Para testar esta hipótese, recorreu-se ao emprego de **235** quiral, preparado anteriormente (veja sessão 2.2.1), na reação com o enolato de boro quiral **259**. A reação foi efetuada de maneira análoga à descrita para **235** racêmico e, depois de 4 horas de reação à 0°C, um único produto foi isolado em 53% de rendimento $\{[\alpha]_D = -16,65 (c=3,45, CH_2Cl_2)\}$, após purificação em coluna cromatográfica.

A análise por 1H -RMN mostrou que o único produto formado era idêntico ao produto **260** de menor polaridade, obtido anteriormente (Esquema CXXI).

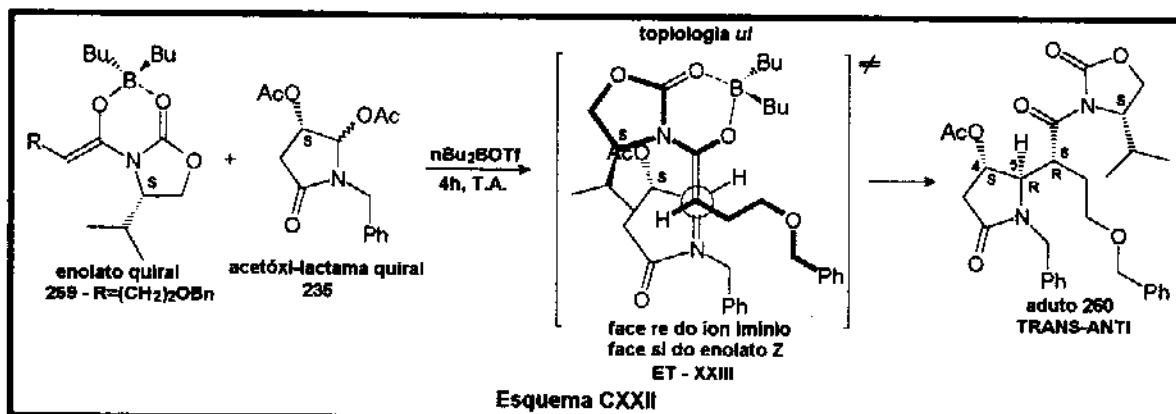


A estereoquímica relativa em C-4 e C-5 foi atribuída por comparação com os adutos **254**, **256** e **258** discutidos anteriormente. O espectro de 1H -RMN, mostrou H-4 em δ 5,76 ppm como um duplete com $J_{H4-H3\beta} = 6,6$ Hz (acoplamento CIS) e não mostrou acoplamento com o próton H-5 e com o próton H-3 α .

O próton H-5 apareceu em δ 3,40 ppm com $J_{H5-H\alpha} = 4,8$ Hz, devido ao acoplamento com o próton na posição α à carbonila da oxazolidinona, sugerindo uma estereoquímica relativa TRANS em C-4 e C-5 (veja Figura VII).

A estereoquímica relativa do centro assimétrico na posição α à carbonila ligada diretamente à função oxazolidinona foi sugerida com base na análise dos possíveis estados de transição. Das quatro possíveis topologias de aproximação entre o enolato quiral **259** e o íon acilimínio quiral **223** a única que acomoda a preferência facial de ambos (estado de transição aberto com aproximação antiperiplanar e topologia *ul* - ET-XXIII) está mostrada no Esquema CXXII, abaixo. Esta topologia de aproximação permite considerar os dois reagentes como um par combinado ou par casado ("matched pair") aliviando possíveis tensões estéricas entre os dois reagentes no estado de transição.

Com estas considerações, foi possível sugerir a configuração *R* para centro C-6 do aduto **260** que foi posteriormente confirmada quando da conversão deste à (+)-hastanecina (**193**).



Estendendo esta suposição aos adutos **253**, **256**, **258** e **260** e, com base na correlação dos dados espectroscópicos destes adutos compilados na Tabela XVII atribuiu-se aos adutos de menor polaridade a estereoquímica relativa **TRANS-ANTI** e para os adutos mais polares a estereoquímica relativa **TRANS-SYN**.

2.4 - Estudo das reações de transformação do aduto quiral **260** na base necínica (+)-hastanecina (**193**).

Aqui serão discutidas as etapas visando a transformação do aduto quiral (-)-**260** na base necínica (+)-hastanecina, conforme o esquema retrosintético proposto anteriormente. Isto serviria à dupla finalidade de confirmar a estereoquímica sugerida para o aduto (-)-**260** e de se constituir em uma nova rota de preparação da forma não natural da base necínica.

2.4.1 - Transformação do aduto (-)-**260** no diol **226**.

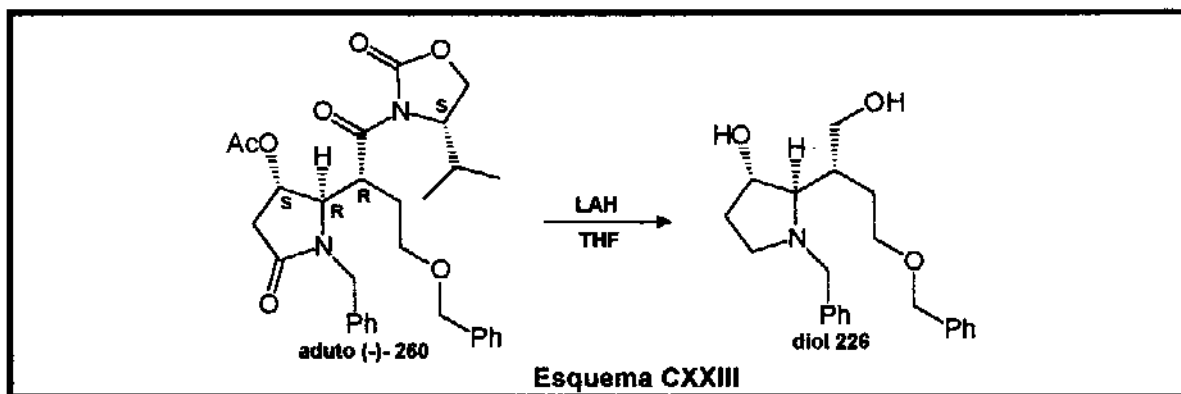
Tendo o propósito de executar o maior número de transformações no menor número de etapas, procedeu-se à redução exaustiva do aduto (-)-**260** com hidreto de lítio e alumínio²⁸¹ (Esquema CXXIII).

Na primeira tentativa (-)-**260** foi reduzido com hidreto de lítio e alumínio (6 equivalentes) durante 5 horas à temperatura ambiente, recuperando-se 75% da massa inicialmente submetida à reação sendo detectado por cromatografia de placa pelo menos 5 produtos diferentes.

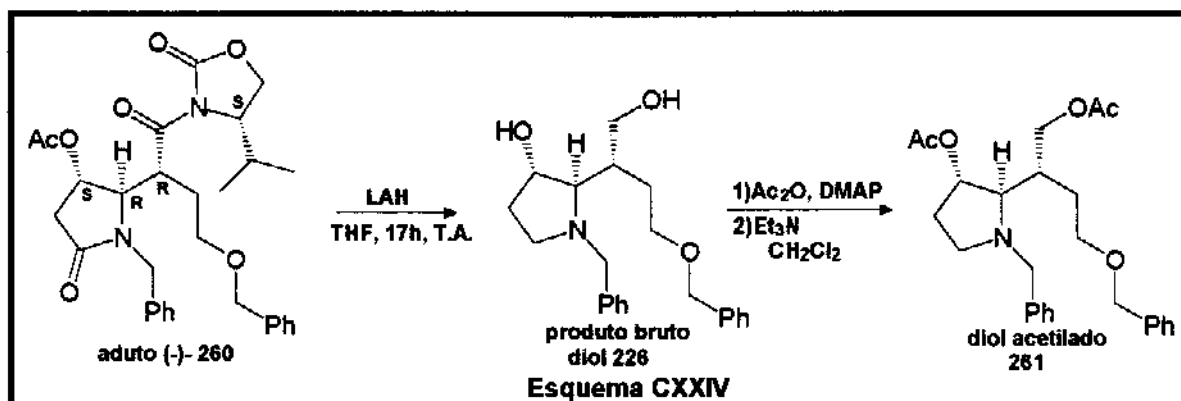
O fato de observar-se vários produtos diferentes sugeriu a possibilidade da reação ter sido incompleta. Uma nova tentativa de redução durante 17 horas a temperatura ambiente forneceu uma mistura de pelo menos 3 produtos de difícil separação.

O espectro de ¹H-RMN do produto bruto mostrou-se mais simplificado, se comparado à tentativa anterior e o duplo-duplete em δ 4,39 ppm foi atribuído ao próton carbinólico H-4 do diol **226** ($J_{H4-H3\beta} = 6,3$ Hz, e $J_{H4-H3\alpha} = 2,4$ Hz).

A proteção observada para H-4 no diol **226**, em relação ao mesmo próton no aduto, é coerente para o produto deacetilado, bem como as constantes de acoplamento observadas.



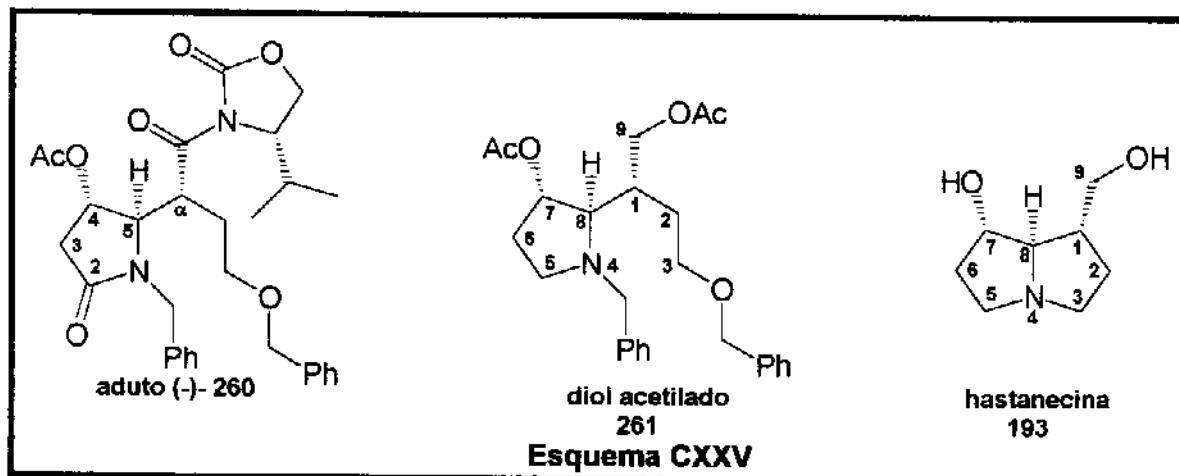
Como alternativa para o isolamento do produto desejado, decidiu-se proceder a acetilação do produto bruto, que permitiu isolar o diol acetilado **261**, em 30% de rendimento para as duas etapas (Esquema CXXIV).



A análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ permitiu atribuir os dois singletos que aparecem em δ 2,00 ppm e δ 2,04 ppm às metilas dos grupos acetila. Os prótons H-6 α e H-6 β [que no aduto (-)-**260** absorviam em δ 2,36 ppm (H-3 α , d, $J=18$ Hz) e δ 3,03 ppm (H-3 β , dd, $J=8,1$ e $J=18$ Hz), respectivamente], aparecem mais protegidos em δ 1,65 ppm (m) e δ 1,85 ppm (m), respectivamente, sugerem a redução da carbonila da lactama.

O espectro de I.V. não mostrou absorção na região de carbonila de lactama ($1690\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$), podendo-se observar somente uma absorção forte em 1735 cm^{-1} referente ao estiramento C=O das carbonilas dos grupos acetila.

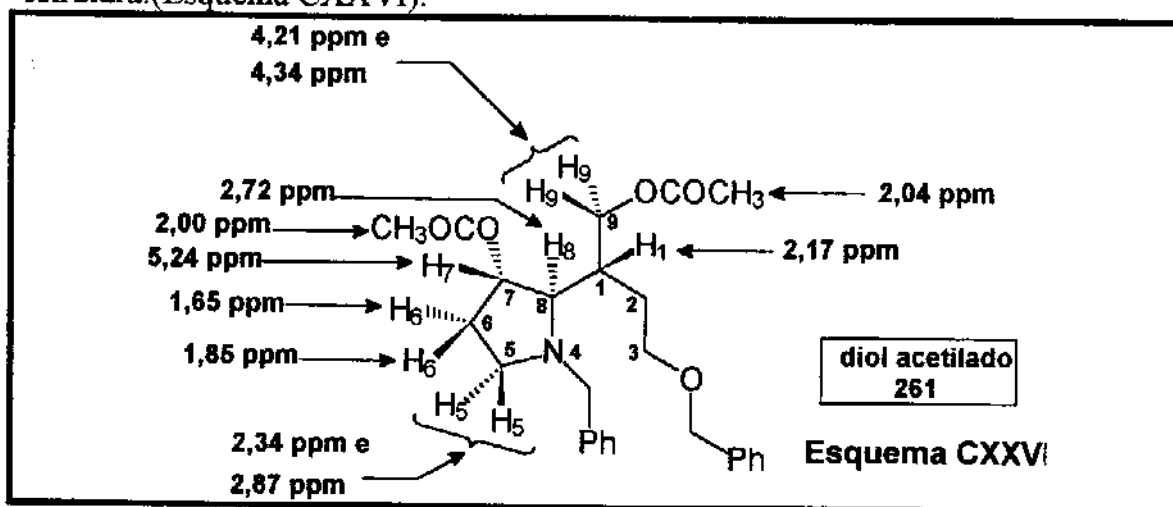
A partir do intermediário diol acetilado **261** em diante adotar-se-á uma nova numeração para a cadeia carbônica seguindo a regra da numeração dos sistemas pirrolizidínicos, uma vez que o intermediário **261** já possui todos os carbonos da base necínica (Esquema CXXV).

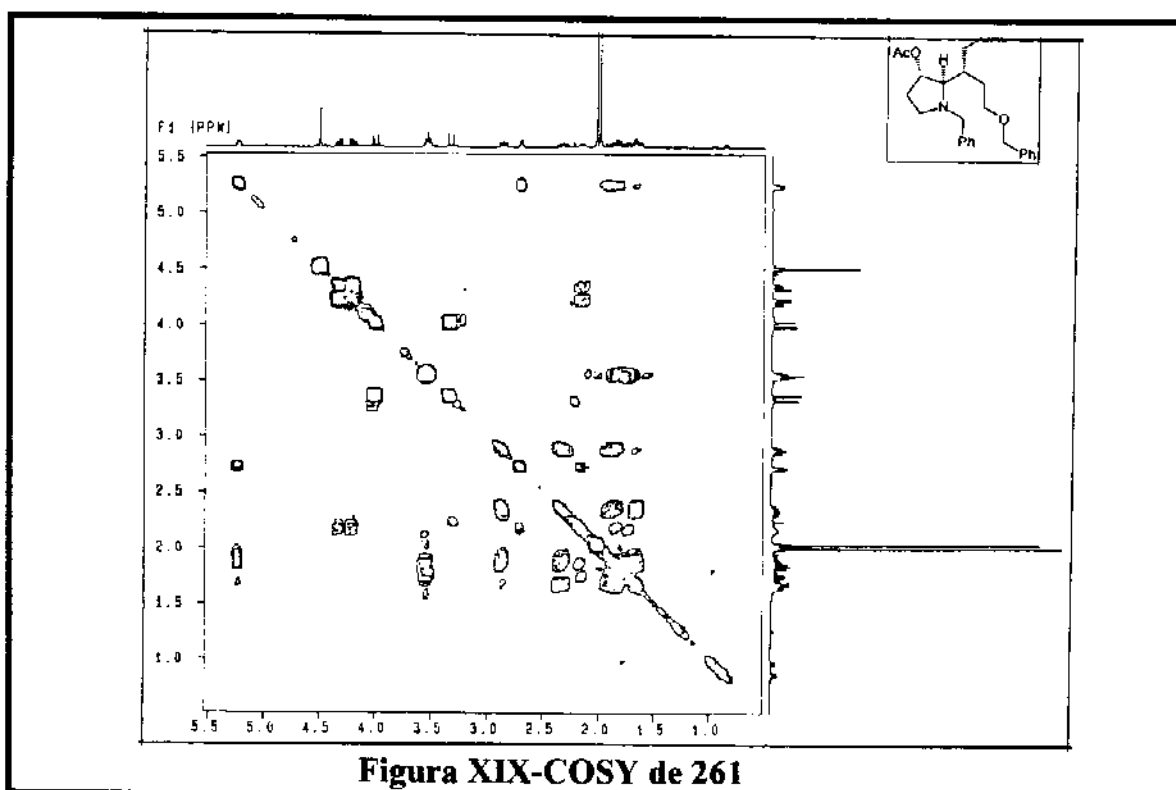


A análise do espectro de ^1H -RMN bidimensional permitiu atribuir aos sinais em δ 2,87 ppm (m) e 2,34 ppm (m), aos prótons em C-5 (COSY, Figura XIX.)

Os dois duplos-dupletos em δ 4,21 ppm (dd, $J=5,4$ Hz e $J=10,5$ Hz) e δ 4,34 ppm (dd, $J=4,2$ Hz e $J=10,5$ Hz) correspondem aos dois prótons carbinólicos em C-9, indicando a redução da função carbonila ligada diretamente à oxazolidinona. O próton H-7 apareceu em δ 5,24 ppm como um duplo-dupletos ($J=8,5$ Hz e $J=2,5$ Hz), próton H-8 em δ 2,72 ppm como multipletos e o próton H-1 absorveu em δ 2,17 ppm, também, como um multipletos.

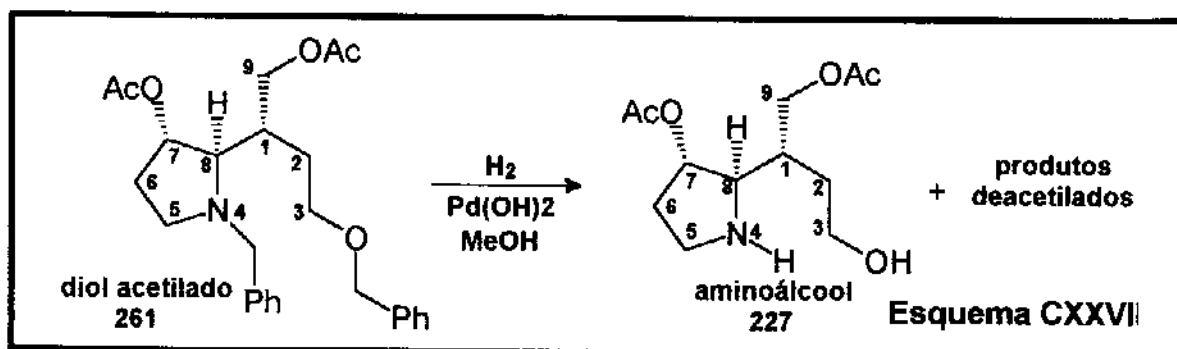
Esta atribuição parcial dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento dos prótons para o composto **261** permitiram confirmar a sua estrutura. (Esquema CXXVI).



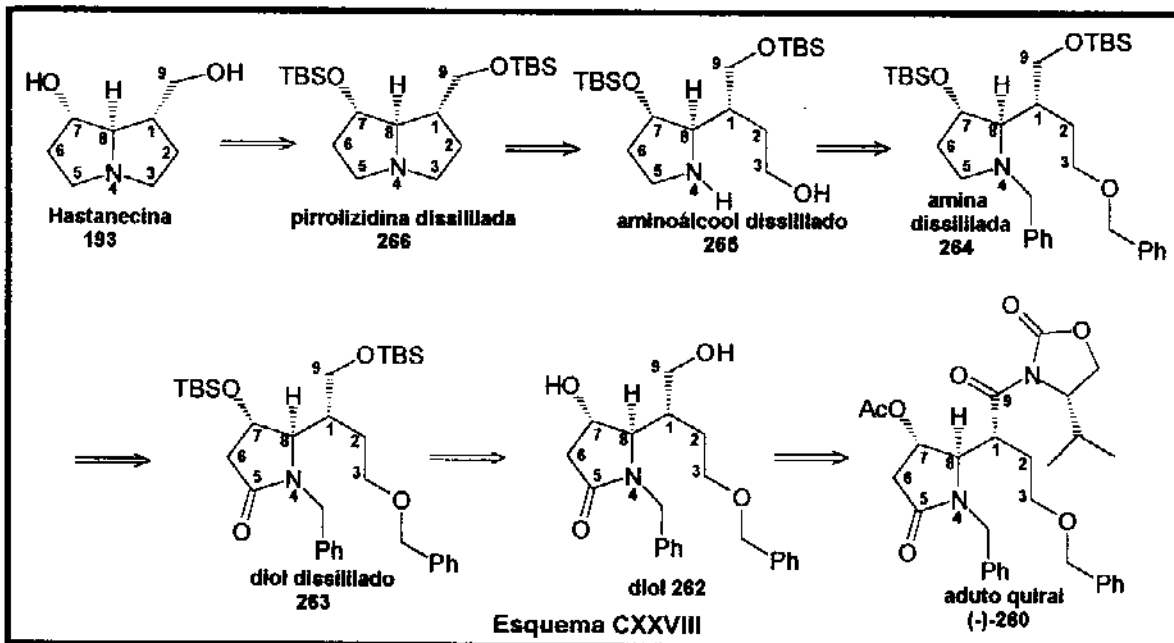


2.4.2 - Transformação do diol acetilado 261 no aminoálcool 227.

A fim de proceder a desproteção dos grupos benzilas de **261**, investigou-se a reação de hidrogenólise na presença de hidrogênio molecular e paládio adsorvido sobre carbono. Depois de 5 horas de reação sob atmosfera de hidrogênio (40 psi), o produto foi isolado e o espectro de ^1H -RMN mostrou ainda a presença de sinais referentes aos próton aromáticos, indicando a desproteção parcial do produto **261**. Uma segunda tentativa da reação de hidrogenólise utilizando-se $\text{Pd}(\text{OH})_2^{282}$ levou à obtenção de uma mistura de produtos onde **227** foi isolado em 25% de rendimento. Uma fração de alta polaridade foi isolada e não mostrou os sinais correspondentes dos grupos acetila (Esquema CXXVII).

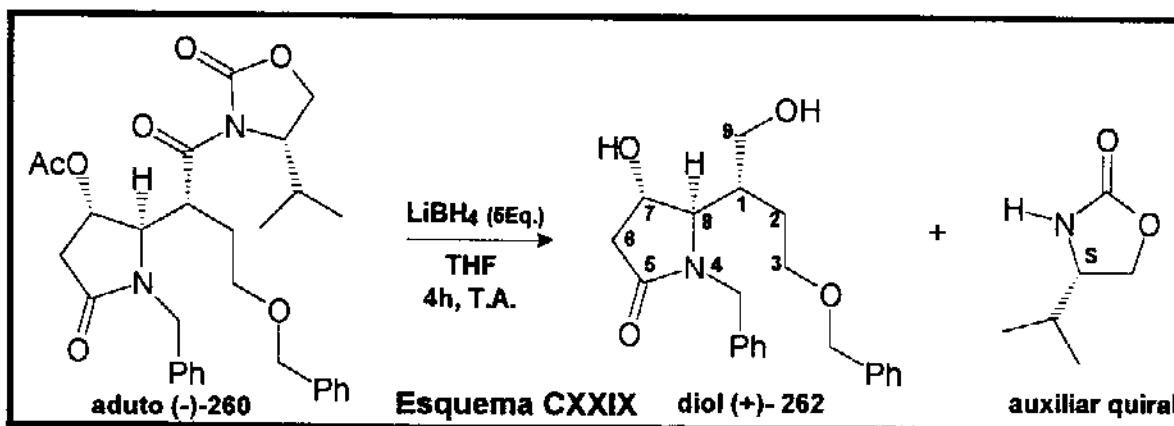


A obtenção de 227 em baixo rendimento sugeriu a necessidade de se explorar caminhos alternativos e uma modificação, mostrada no Esquema CXXVIII, procurou adequar os grupos de proteção aos reagentes e às condições experimentais para a conversão de (-)-260 em (+)-193.



2.4.3 - Transformação do aduto (-)-260 no diol (+)-262.

O aduto (-)-260 foi submetido à reação com borohidreto de lítio (5 equivalentes) em THF à 0°C por 15 minutos e 4 horas à temperatura ambiente²⁸³, observando-se por placa cromatográfica o consumo total do reagente de partida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica isolando-se o diol (+)-262, em 67% de rendimento e recuperando-se o auxiliar quiral em 72% de rendimento (Esquema CXXIX).

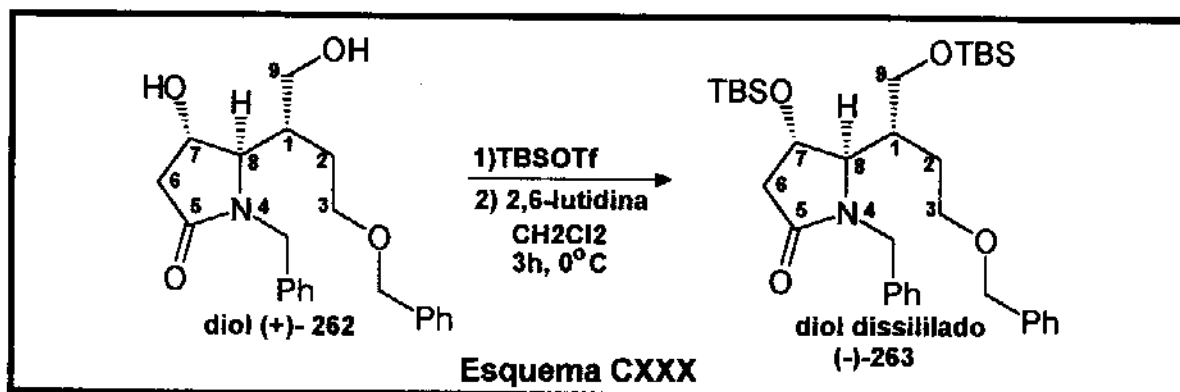


Embora a análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ tenha sido dificultada devido a sobreposição dos sinais referentes aos prótons carbinólicos em C-7, C-9 e C-3 (δ 3,30-3,60 ppm) e também dos prótons H-6 β e H-8 (δ 2,70-2,90 ppm), foi possível observar o desaparecimento do singlete característico da metila do grupo acetila e dos sinais referentes aos prótons do auxiliar quiral. O espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ mostrou somente um sinal referente ao carbono carbonílico de lactama em δ 174,22 ppm. O espectro de I.V. mostrou uma única banda de absorção em 1663 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=O da lactama bem como uma banda larga em 3386 cm^{-1} , referente às deformações axiais das ligações O-H. O diol **262** apresentou rotação específica $[\alpha]_D = +6,8$ ($c = 10,04$; CH_2Cl_2).

2.4.4 - Transformação do diol (+)-**262** no diol dissililado (-)-**263**.

O diol (+)-**262** foi submetido às condições de sililação²⁸⁴ com TBSOTf (3 equivalentes) na presença de 2,6-lutidina em cloreto de metileno à 0°C. Após um período de 3 horas nesta temperatura a reação foi interrompida e o produto bruto foi cromatografado em coluna empacotada com sílica do tipo "flash", permitindo isolar o diol dissililado (-)-**263**, em 64% de rendimento. (Esquema CXXX)

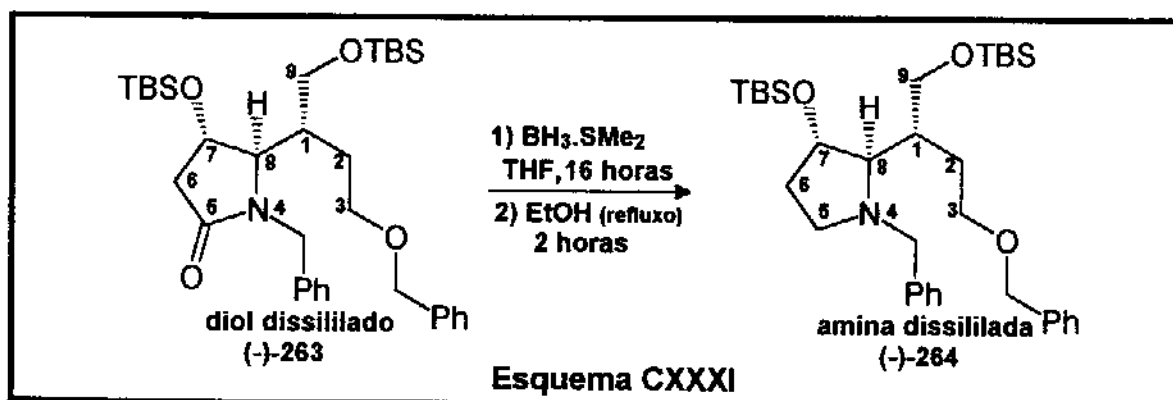
O espectro de $^1\text{H-RMN}$ mostrou quatro singletos distintos para cada uma das metilas diastereotópicas ligadas ao átomo de silício que absorveram em δ -0,04 ppm, δ -0,02 ppm, δ -0,01 ppm e δ 0,02 ppm. Os singletos em δ 0,83 ppm e δ 0,86 ppm, referentes aos dois grupos terc-butilas do grupo TBS confirma a incorporação dos dois grupos TBS ao produto. Novamente os prótons em C-9 e C-3 apareceram sobrepostos em δ 3,36-3,52 ppm. O próton H-7 apareceu em δ 4,48 ppm como um duplete com $J_{\text{H7-H6}\beta} = 5,4$ Hz, cerca de 1 ppm mais desprotegido do que no composto (+)-**262**. O próton H-6 β apareceu em δ 2,85 ppm como um duplo-duplete com $J_{\text{H6}\beta\text{-H6}\alpha} = 17,1$ Hz e $J_{\text{H6}\beta\text{-H7}} = 5,4$ Hz. O próton H-6 α apareceu como um duplete em 2,25 ppm com $J_{\text{H6}\alpha\text{-H6}\beta} = 17,1$ Hz.



O espectro de I.V. mostrou uma banda de absorção em 1692 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O da lactama, uma banda de intensidade média em 1254 cm^{-1} referente ao estiramento ligação Si-C, 1091 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação Si-O e outra em 836 cm^{-1} referente à deformação angular da ligação Si-O-C. O diol dissililado (-)-263 apresentou rotação específica $[\alpha]_D = -1,1$ ($c = 3,83$; CH_2Cl_2).

2.4.5 - Transformação do diol dissililado (-)-263 na amina dissililada (-)-264

Uma vez obtido o intermediário (-)-263, o passo seguinte foi a redução da função carbonila da lactama que foi conseguida através da reação com o complexo $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ²⁸⁵, fornecendo (-)-264, em 73% de rendimento após 14 horas à temperatura ambiente (Esquema XXXI).



A principal evidência da obtenção de (-)-264 foi dada pelo espectro de I.V. através do desaparecimento da banda de absorção referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila da lactama. O espectro de ^{13}C -RMN também não mostra nenhum sinal característico de carbono carbonílico sugerindo a redução da carbonila.

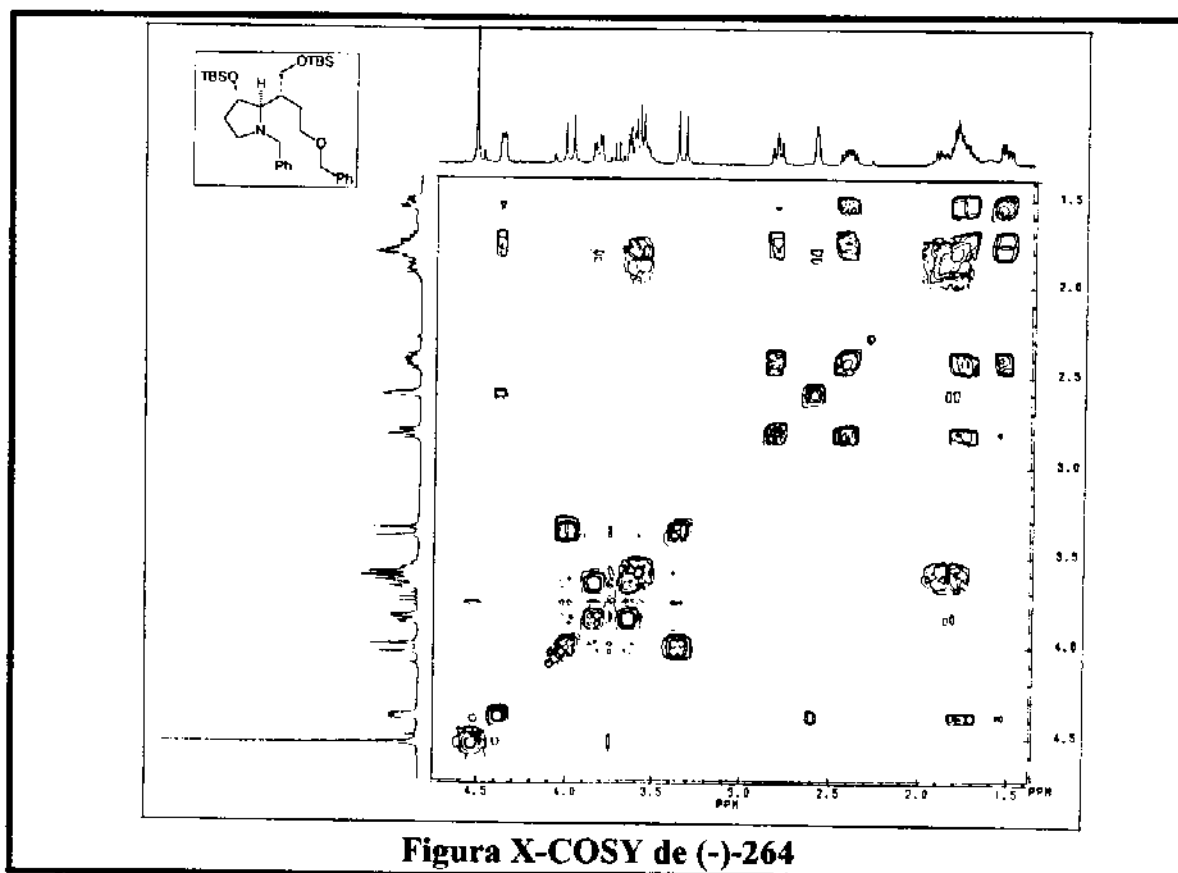
O espectro de ^1H -RMN mostrou os prótons H-6 mais protegidos quando comparados com os deslocamentos químicos apresentados no composto (-)-263.

O próton H-6 α apareceu em δ 1,53 ppm como um duplo-duplo com $J_{\text{H}6\beta\text{-H}6\alpha} = 12,5\text{ Hz}$ e $J_{\text{H}6\beta\text{-H}7} = 5,7\text{ Hz}$, enquanto que o próton H-6 β apareceu em 1,80 ppm como um multipletto sobreposto aos prótons em C-2 e C-1. Deve-se mencionar o aparecimento do próton H-5 β em 2,82 ppm como um sinal largo com três ramos (provavelmente um duplo-duplo com $J_{\text{H}5\beta\text{-H}6\alpha} = 5,8\text{ Hz}$ e $J_{\text{H}5\alpha\text{-H}5\beta} = 8,4\text{ Hz}$) com uma constante de acoplamento aparente $J = 7,6\text{ Hz}$. O próton H-5 α apareceu como um duplo-duplo-duplo em 2,42 ppm $J_{\text{H}5\alpha\text{-H}5\beta} = 8,4\text{ Hz}$; $J_{\text{H}5\alpha\text{-H}6\alpha} = 5,8\text{ Hz}$ e $J_{\text{H}5\alpha\text{-H}6\beta} = 11,7\text{ Hz}$. Os valores encontrados para J_{gem} e para J_{vic} não são usuais, entretanto uma distorção no plano que contém o anel de 5 membros pode ocasionar um aumento do ângulo diedro entre H-5 β e H-6 α ,

levando também a um aumento do valor das constante de acoplamento do CIS.

O valores diferentes encontrados para a constante de acoplamento geminal $J_{H5\beta-H5\alpha}$ para os dois sinais deve-se ao fato de H-5 β aparecer como um sinal largo e mal resolvido e portanto o espaçamento das linhas não representa um valor realda constante de acoplamento (COSY de (-)-264, Figura X).

A rotação específica para o composto (-)-264 foi $[\alpha]_D = -31,5$ ($c = 2,95$; CH_2Cl_2).



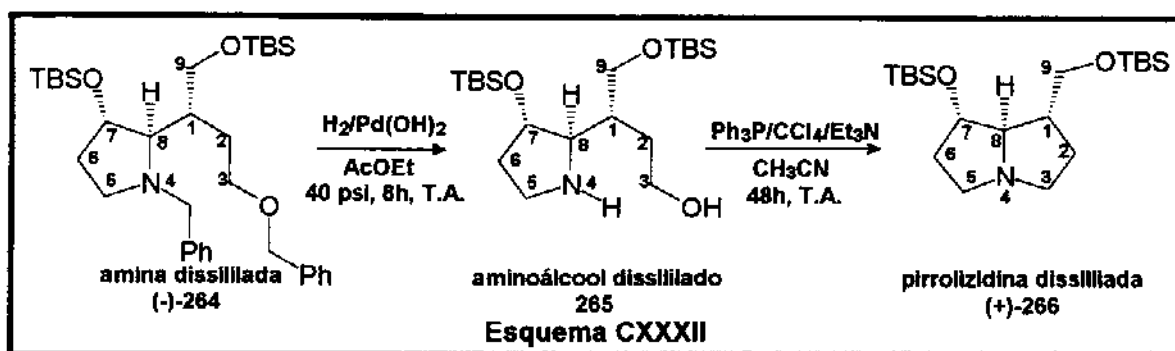
2.4.6 - Transformação da amina dissililada (-)-264 na pirrolizidina dissililada(+)-266.

A amina dissililada (-)-264 foi submetida à reação de hidrogenólise em acetato de etila na presença de H_2 utilizando-se $Pd(OH)_2$ como catalisador. A reação permaneceu por 8 horas à temperatura ambiente e à 40 psi de pressão de hidrogênio. O produto bruto foi isolado e submetido à análise por 1H -RMN, observando-se o desaparecimento dos sinais referentes aos prótons aromáticos.

Devido a alta polaridade do aminoálcool 265, tornou-se difícil seu isolamento e purificação da mistura reacional e a etapa seguinte de ciclização intramolecular foi efetuada usando-se o produto bruto da reação de hidrogenólise.

Assim, a mistura contendo o aminoálcool **265** foi submetida às condições de ciclização intramolecular na presença de trietilamina, tetracloreto de carbono e trifetilfosfina²⁸⁶, utilizando-se acetonitrila como solvente.

Após purificação por coluna cromatográfica isolou-se a pirrolizidina dissililada **266**, em 54% de rendimento em duas etapas (Esquema CXXXII).



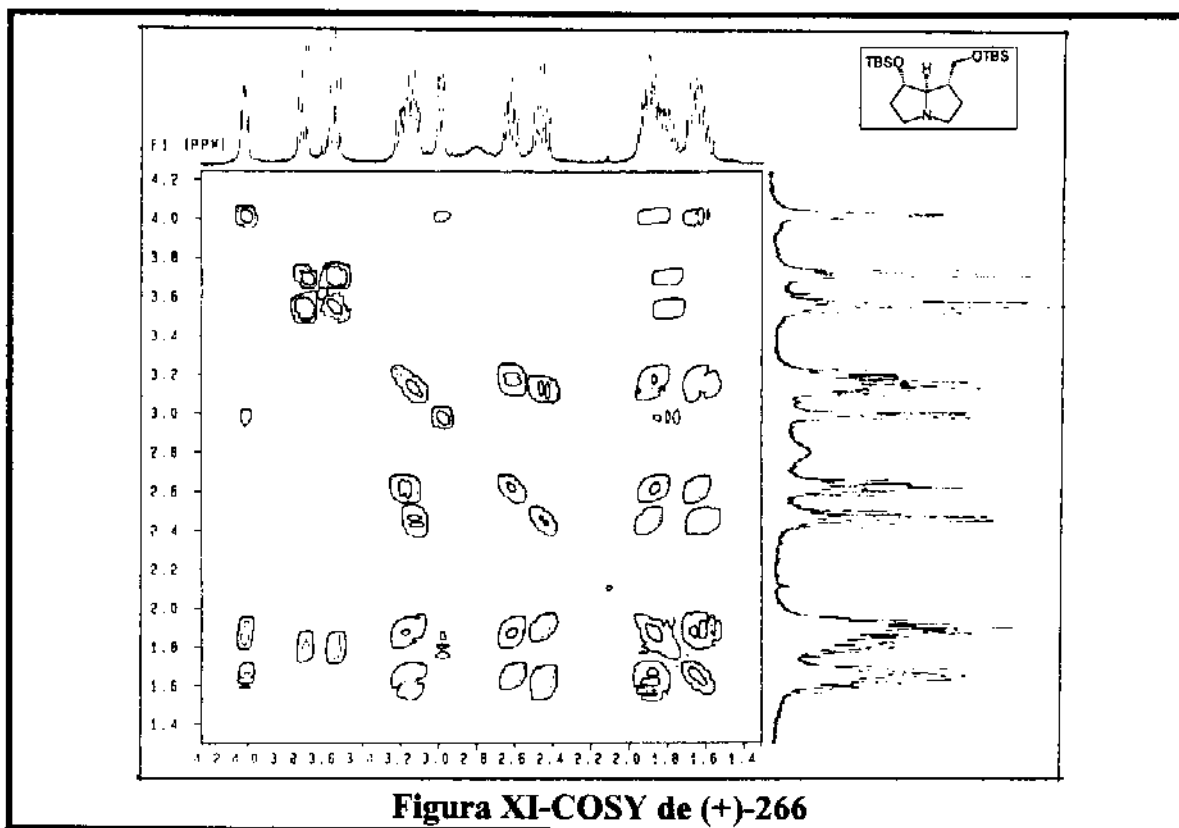
O desaparecimento dos sinais dos carbonos benzílicos e a comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos C-3 de ambos, reagente e produto, no espectro de ¹³C-RMN apontaram para o sucesso da reação de ciclização.

Enquanto que em (-)-**264** o sinal em δ 62, 28 ppm havia sido atribuído ao carbono C-3, o mesmo carbono em (+)-**266** aparece em δ 52,65 ppm. Esta proteção de 9,63 ppm pode estar relacionada ao fato de que o carbono C-3 em (-)-**264** é um carbono carbinólico e em (+)-**266** passa a ser um carbono amínico, e portanto, deve aparecer mais protegido devido a menor eletronegatividade do nitrogênio frente ao oxigênio.

Deve-se levar em consideração que, na pirrolizidina dissililada, C-3 faz parte de um anel tensionado de cinco membros o que poderia influir também na proteção do sinal quando comparado com uma situação análoga em um composto acíclico.

Os prótons H-3 α e H-3 β , que no composto (-)-**264** mostram absorções no intervalo de δ 3,58-3,57 ppm (como multipletos) e sobrepostos a um dos próton H-9, aparecem em (+)-**266** no intervalo de δ 3,09-3,24 (H-3 β , como multipletos) sobreposto à H-5 β e em δ 2,62 ppm (H-3 α) como um duplo-duplo-dupletos com $J=11,0$ Hz; $J=6,7$ Hz e $J=4,8$ Hz, respectivamente. Esta proteção observada para estes prótons é coerente para prótons na posição α ao átomo de nitrogênio (COSY de (-)-**266**, Figura XI).

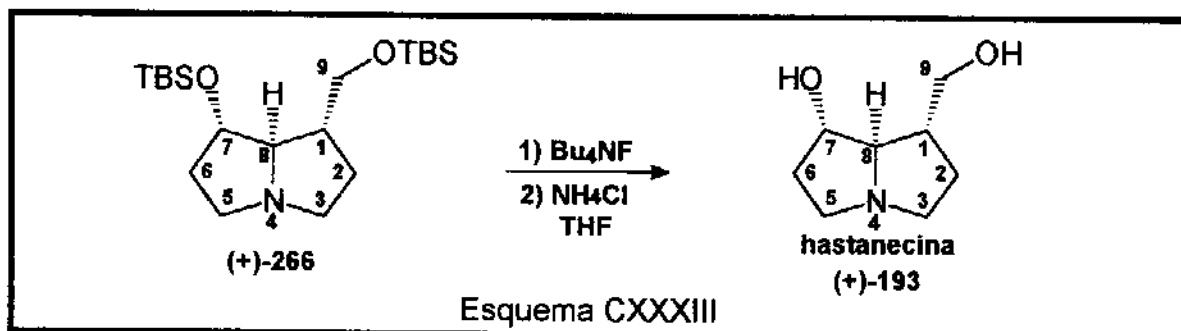
O próton H-7 mostrou um sinal de absorção em δ 4,02 ppm como um duplo-dupletos com $J_{H7-H6\beta}=7,8$ Hz e $J_{H7-H8}=3,9$ Hz, respectivamente. A rotação específica para (+)-**266** foi $[\alpha]_D^{25} = +7,36$ ($c=2,60$; MeOH).



2.4.7 - Transformação da pirrolizidina dissililada (+)-266 na hastanecina (+)-193.

Para a obtenção da base necínica hastanecina (+)-193 a partir de (+)-266 é necessário proceder a desproteção dos grupos das hidroxilicos em C-7 e C-9.

O método usualmente empregado na literatura baseia-se no uso de TBAF²⁸⁷ (fluoreto de tetrabutilamônio) como fonte de íon fluoreto que é capaz de deslocar o átomo de silício através da formação da ligação Si-F mais estável do que Si-O presente em (+)-266 (Esquema CXXXIII).



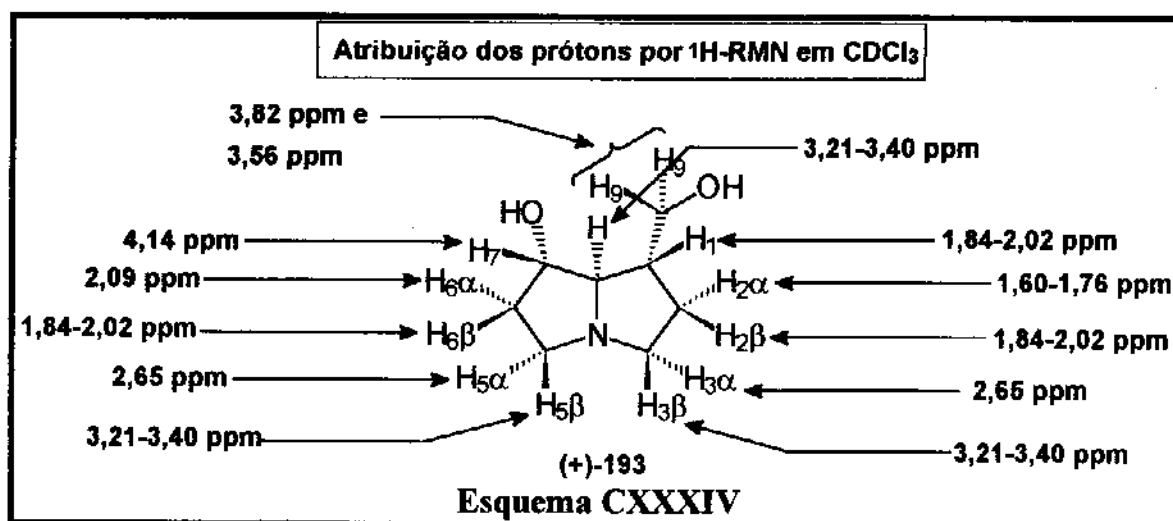
Na primeira tentativa deixou-se a reação por 48 horas à temperatura ambiente, sem que se tivesse observado por cromatografia de placa comparativa, o aparecimento do produto desprotegido. Outras tentativas utilizando refluxo (THF-48h e CH₃CN-48h) não levaram à obtenção da hastanecina (+)-193. O uso de NH₄F em CH₃CN e refluxo²⁸⁸ (48h) também não foi efetivo.

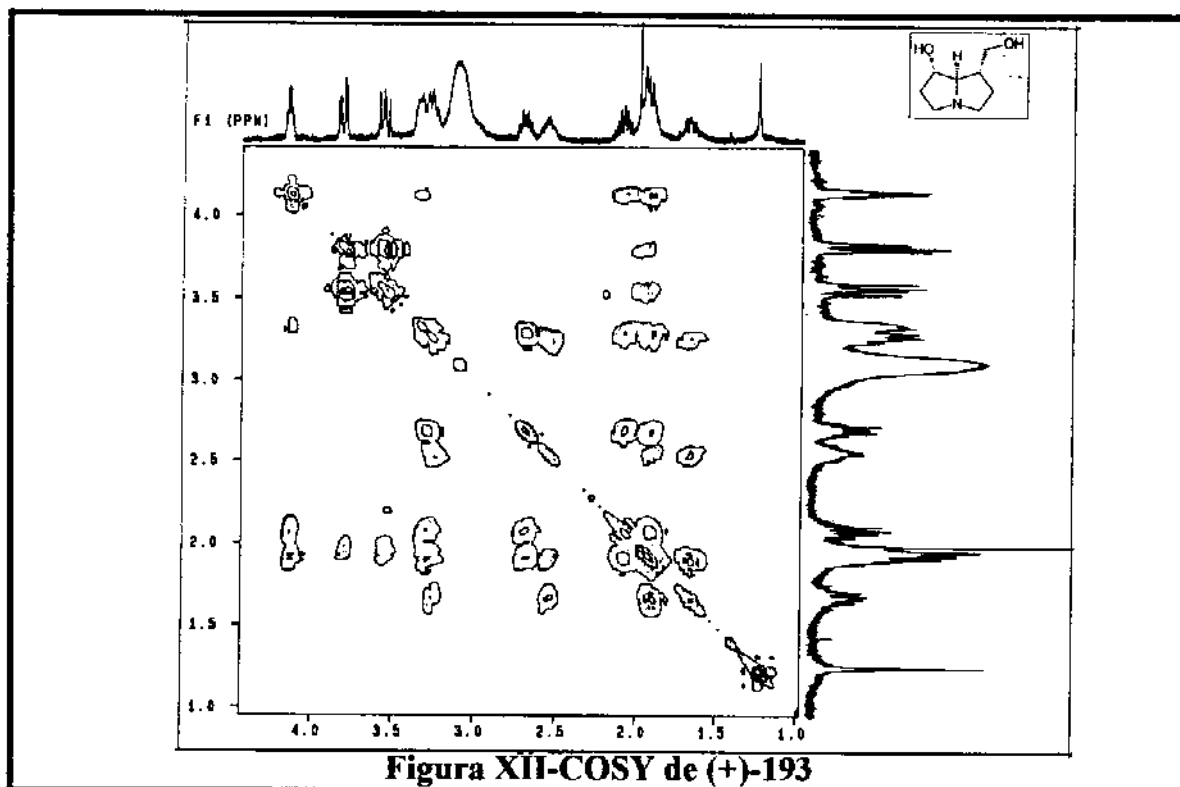
Como alternativa, foi utilizada uma solução de HF (40%) e CH₃CN como solvente²⁸⁹ durante 48 horas à temperatura ambiente.

Depois de neutralização, o produto bruto foi liofilizado e purificado em coluna cromatográfica, eluída com uma mistura de MeOH-CHCl₃-NH₄OH em uma proporção de 6:3:1, respectivamente, isolando-se 1,7 mg de um óleo viscoso de coloração marrom, em 48% de rendimento que apresentou dados de ¹H-RMN e ¹³C-RMN comcordantes com os descritos na literatura para a hastanecina (veja Tabelas XIX e XX).

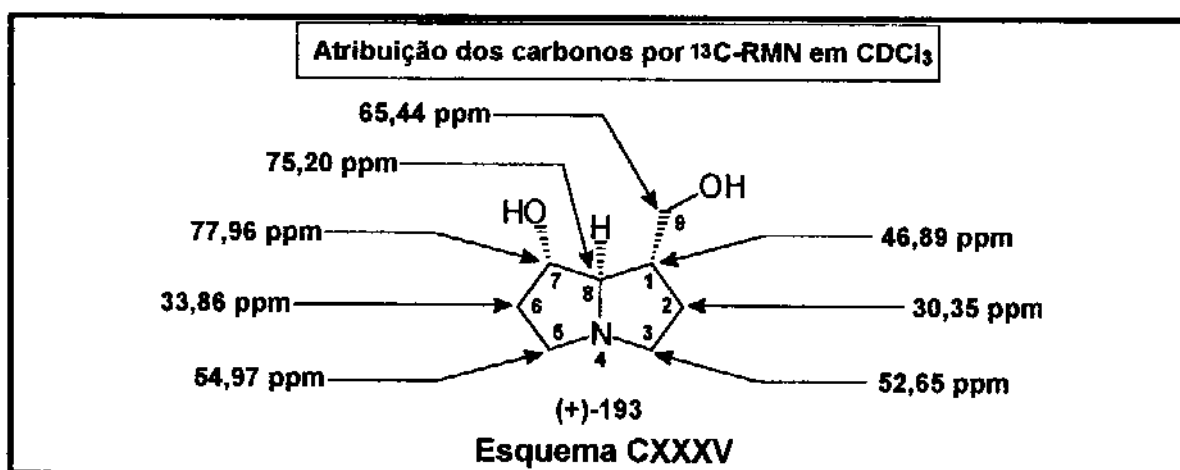
A análise do espectro de ¹H-RMN, aliada às informações obtidas no espectro COSY permitiu que se fizesse a atribuição dos prótons da hastanecina (+)-193. O próton H-7 apareceu em δ 4,14 ppm como um duplo-duplo largo, ($J_{H7-H6\beta}=8,5$ Hz e $J_{H7-H6\alpha}=5,0$ Hz) e mostra no espectro COSY (Figura XII), correlação com H-8 que pode ser responsável pelo alargamento do sinal de H-7 observado no espectro de ¹H-RMN. Os prótons H-9 apareceram em δ 3,82 ppm (dd, $J_{H9\alpha-H9\beta}=10,6$ Hz e $J_{H9\alpha-H1}=4,0$ Hz) e δ 3,56 ppm (dd, $J_{H9\alpha-H9\beta}=10,6$ Hz e $J_{H9\beta-H1}=7,5$ Hz).

Os prótons H-3 β , H-5 β e H-8 apareceram como multipletos no intervalo de δ 3,21-3,40 ppm, o mesmo acontecendo com os prótons H-3 α e H-5 α (δ 2,65 ppm). O próton H-6 α apareceu em δ 2,09 ppm e os prótons H-2 β , H-6 β e H-1 no intervalo δ 1,84-2,02 ppm, também como multipletos. O próton H-2 α mostrou absorção no intervalo δ 1,60-1,76 ppm como um multipletos (Esquema CXXXIV).





Os deslocamentos químicos dos carbonos de (+)-193 também foram atribuídos com base no espectro HETCOR (Figura XII), permitindo esclarecer dúvidas existentes na literatura²⁶³ a respeito das atribuições dos deslocamentos químicos de C-3, C-5, C-7 e C-8 (Esquema CXXXV).



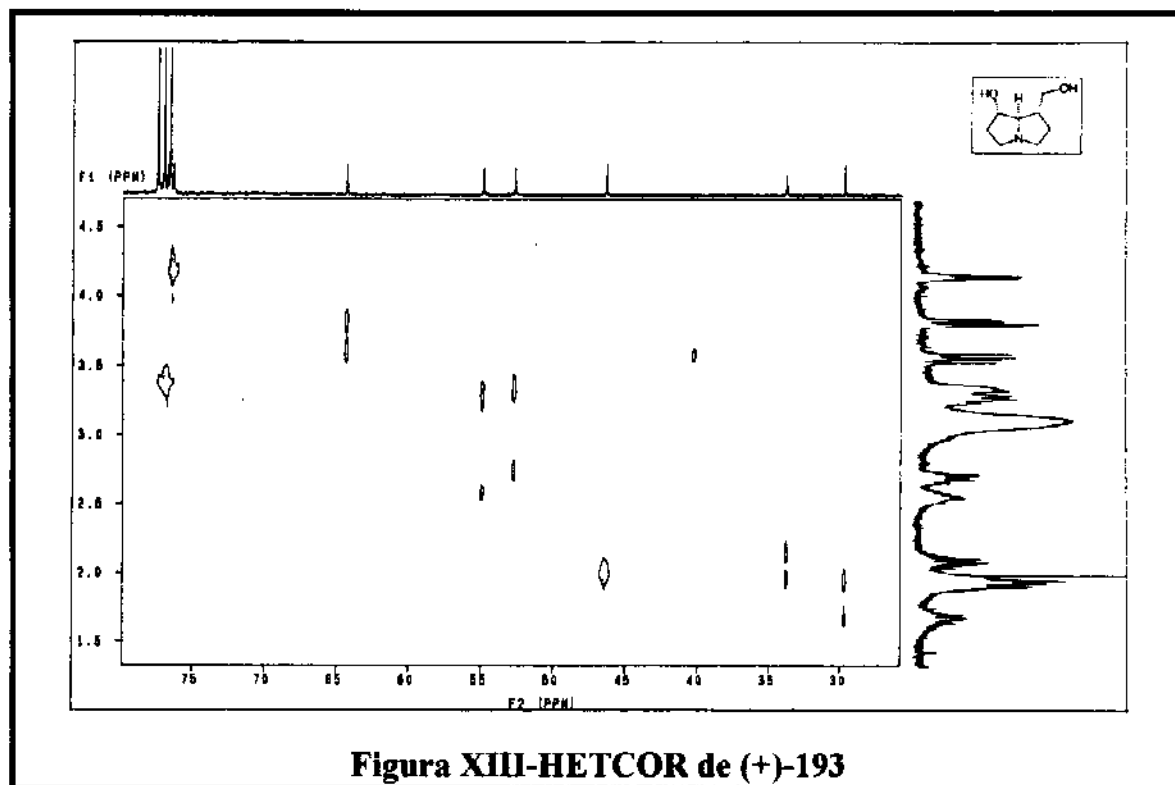


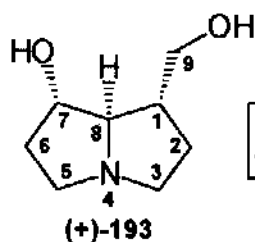
Figura XIII-HETCOR de (+)-193

Ambos os sinais referentes à H-1 e H-8 apareceram sobrepostos com outros prótons e a análise das constantes de acoplamento não puderam ser medidas.

Contudo, os prótons H-7 e H-9 apareceram separados e seus deslocamentos químicos e constantes de acoplamento puderam ser comparados com dados da literatura para a hastanecina, sendo os dados mostrados na Tabela XIX abaixo.

Embora se tenha encontrado diferenças em torno de 0,8 ppm no deslocamento químico do próton H-7 para (+)-193 com relação aos valores reportados na literatura, as constantes de acoplamento J_{H7-H6} se mostraram concordantes. Também os valores de δ para os prótons H-9 α e H-9 β mostraram uma boa correlação com os valores reportados na literatura com variações de apenas 0,09 ppm para o próton H-9 α e 0,12 ppm para o próton H-9 β .

Concordâncias significativas foram encontradas nas comparações entre as constantes de acoplamento $J_{H9\alpha-H1}$ e $J_{H9\beta-H1}$ que mostraram variações de apenas 0,3 Hz para $J_{H9\alpha-H1}$ e 0,6 Hz para $J_{H9\beta-H1}$.

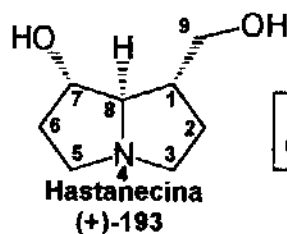


Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento dos prótons H-7 e H-9 por ¹H-RMN

Tabela XIX

δ e J^3	(+)-193 (a,b)	(+)-hastanecina Culvenor (a,c)	(+)-hastanecina Hart (a,d)	(-)-hastanecina Mulzer (a,e)	(-)-hastanecina Denmark (a,f)
δ H-7 (ppm)	4,14	4,08	4,08-4,17	4,15	4,06
J H7-H6 α (Hz)	5,0	-	-	-	5,3
J H7-H6 β (Hz)	8,5	-	-	-	8,8
δ H-9 α (ppm)	3,56	3,53	3,59	3,60	3,51
J H9 α -H9 β (Hz)	10,6	11,0	10,6	10,5	10,5
J H9 α -H1 (Hz)	7,5	6,5	7,6	7,0	7,8
δ H-9 β (ppm)	3,82	3,74	3,86	3,80	3,78
J H9 β -H9 α (Hz)	10,6	11,0	10,8	10,5	10,6
J H9 β -H1 (Hz)	4,0	4,6	4,2	-	4,3

a) CDCl₃; b) 300 MHz; c) 60 MHz, ref. 259; d) 200 MHz, ref. 262; e) 270 MHz, ref. 263; f) 400 MHz, ref. 264



Deslocamentos químicos dos carbonos por ¹³C-RMN

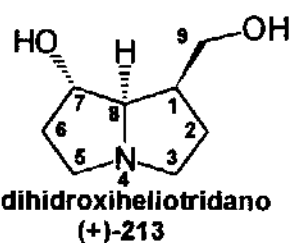


Tabela XX

Composto	C-1	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
(+)-193 (a,b)	46,33	29,73	54,90	52,71	33,83	76,80	77,23	64,31
(-)-hastanecina(a,c)	46,64	29,86	54,88	52,64	33,90	76,50	76,78	64,45
(+)-193 (d,b)	46,55	29,94	55,77	53,45	33,03	75,91	78,32	63,74
(-)-hastanecina (d,e)	47,8	30,8	55,4	53,1	33,7	76,8	77,8	65,3
(+)-213 (d,e)	44,8	28,6	55,0	53,9	35,7	71,8	73,2	63,0
(+)-213 (d,f)	43,63	26,67	54,42	53,45	34,85	70,91	72,42	56,67

a) CDCl₃; b) 75,2 MHz; c) 100MHz, ref.264; d) CD₃OD; e) 63,0 Mhz, ref.263; f) 125 MHz, ref.290.

A comparação dos deslocamentos químicos de carbono por ¹³C-RMN reportados por Denmark²⁶⁴ (CDCl₃) e Mulzer²⁶³ (CD₃OD) para (-)-hastanecina com (+)-193 em ambos os solventes, juntamente com a comparação com os

resultados reportados para o seu epímero em C-1 (+)-**213**), mostrada na Tabela XX, foi elucidativa e permitiu confirmar a estereoquímica absoluta de (+)-**193** como sendo 1R, 7S, 8R.

Para finalizar, cabe ressaltar as diferenças significativas encontradas nos deslocamentos químicos no espectro de $^1\text{H-RMN}$ para o próton H-7 (δ 4,16 ppm, CD_3OD , sinal largo para (+)-**193** e δ 4,55 ppm, CD_3OD , quarteto, $J=6,0$ Hz para (+)-**213**²⁶³) e para os deslocamentos químicos dos carbonos C-7 e C-8 no espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ que apareceram mmais desprotegidos de 6 e 5 ppm, respectivamente, em (+)-**193** do que em (+)-**213**²⁶³ (veja Tabela XX).

3.0 - Conclusão

O uso da (4SR,5SR)-N-benzil-4,5-diacetoxilactama **235**, como precursor do íon acilimínio **223**, permitiu controlar a seletividade facial nas reações de adição com nucleófilos de carbono. Nos experimentos para avaliar o grau da seletividade facial, os produtos com estereoquímica TRANS nos dois centros do anel foram amplamente favorecidos com seletividades que variaram de 86:16 (aduto **251**) a 100:0 (adutos **252** e **254**) e bons rendimentos (68-78%), indicando que o volume do substituinte é importante no controle desta seletividade.

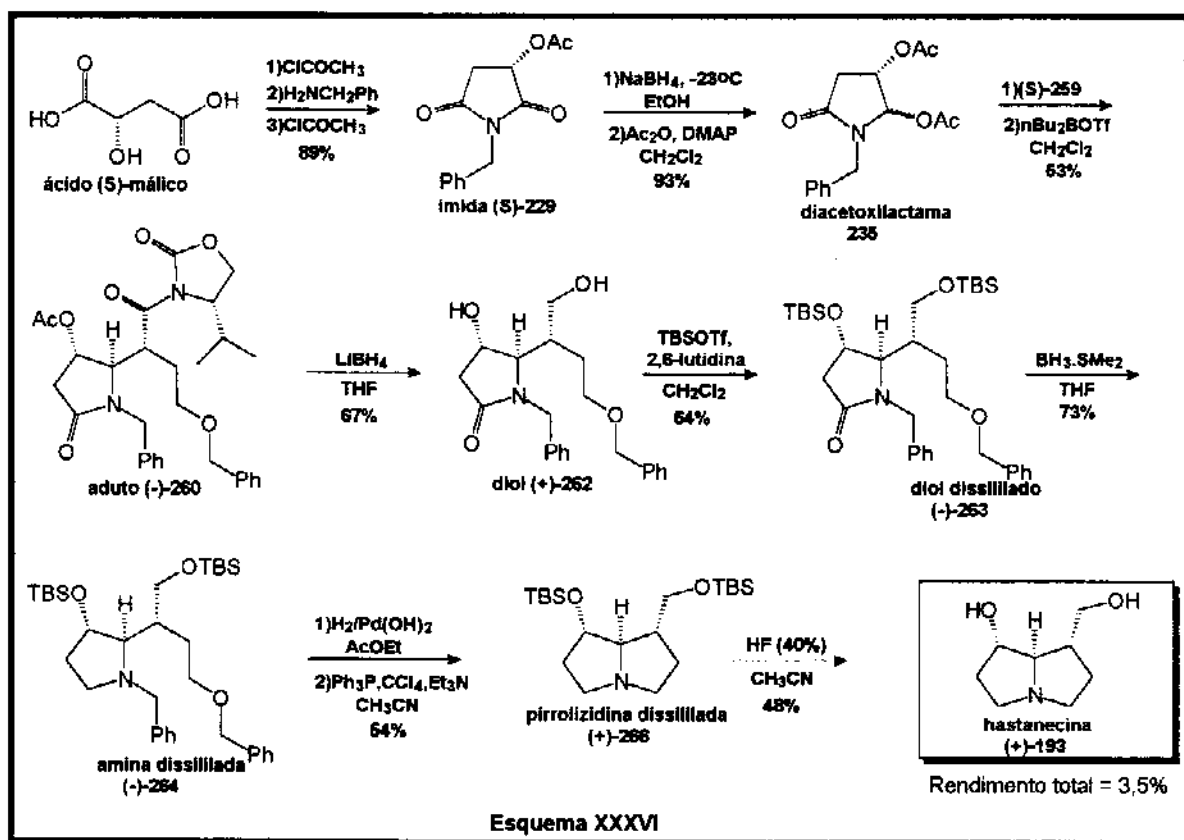
O uso de silil cetenoacetais e silil cetenotioacetais com faces enantiotópicas, permitiu controle total da diastereosseletividade facial, mas não permitiu controlar a estereoquímica do centro assimétrico da cadeia lateral isolando-se misturas (aproximadamente equimolares) dos dois produtos diastereoisoméricos (adutos, **256**, **258** e **260**).

O uso da (4S,5SR)-N-benzil-4,5-diacetoxilactama **235**, como precursor do íon acilimínio quiral **223**, permitiu o controle total da seletividade facial e seletividade simples na reação com o enolato de boro quiral (S)-**259** (derivado do composto (+)-(S)-**239**), isolando-se um único produto que teve sua estereoquímica absoluta atribuída como sendo 4S e 5R (para os centros assimétricos do anel lactâmico) e 6R (centro assimétrico fora do anel (aduto (-)-**260**)).

O esquema retrosintético inicialmente proposto para a síntese enantiosseletiva da hastanecina (+)-**193**, teve que ser ligeiramente modificado, devido a incompatibilidade do grupo grupo acetila na reação de hidrogenólise. O uso do grupo protetor TBS (terc-butildimetilsilila) permitiu preparar a base necínica hastanecina (+)-**193**, em 8 etapas com cerca e 3,5% de rendimento total e permitiu também determinar inequivocamente a estereoquímica absoluta do aduto (-)-**260**.

O emprego da metodologia de adição intermolecular de enolatos de boro quirais à íons acilimínio cíclicos constitui-se em uma nova abordagem sintética

para a obtenção de bases necínicas, posto que todos os trabalhos reportados anteriormente utilizando metodologia similar, empregavam reações intermoleculares de um nucleófilo interno ao íon acilimínio, analogamente à metodologia desenvolvida por Speckamp e colaboradores (Esquema CXXXVI).



CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

1 - Preparação de reagentes e aparelhos utilizados

As reações com TMSOTf, TBDMSOTf, $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, Cp_2BOTf , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, TiCl_4 , Me_2AlCl e diisopropilamido de lítio (LDA) foram realizadas sob atmosfera de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

Éter etílico e tetrahidrofurano foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Cloreto de metileno, diisopropilamina, diisopropiletilamina (DPEA) e trietilamina foram tratadas com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Cloreto de trimetilsilila e $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ foram destilados imediatamente antes do uso e os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

Silica-gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh) e alumina neutra Aldrich (150 mesh, 58A) foram utilizadas em cromatografia de coluna. Alumina neutra Fisher (200-800 mesh) foi utilizada na preparação de iminas.

TiCl_4 , Me_2AlCl , TBDMSOTf e Cp_2BOTf foram utilizados sem prévia purificação. TMSOTf e $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ foram preparados no laboratório e destilados imediatamente antes do uso.

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram medidos em aparelhos Varian T-60, Bruker AW-80, Varian XL-100, Varian Gemini-300 e Bruker AC-300/P, com deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (^1H -RMN) ou em relação ao clorofórmio ou dêutero-clorofórmio (^{13}C -RMN) utilizados como referência interna. As constantes de acoplamento foram expressas em hertz (Hz), indicando-se a multiplicidade como: s (singleto), d (duplete), t (tripleto), q (quarteto), qt (quinteto), dq (duplo-quarteto), dt (duplo-tripleto), ddd (duplo-duplo-duplete), m (multiplete), sl (sinal largo).

Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelho Perkin-Elmer 399B e Perkin-Elmer 1600-Séries FTIR com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl e os espectros de Massa em aparelho Varian MAT 311A.

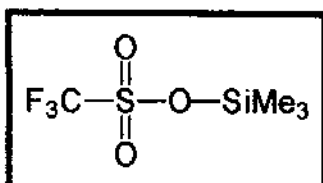
As rotações ópticas específicas foram medidas em aparelho Polamat A - Carl Zeiss, com lâmpada de Hg com comprimento de onda de 546-578 nm, utilizando-se como solvente CH_2Cl_2 , CHCl_3 e MeOH, grau espectroscópico.

Os cromatogramas foram obtidos em um aparelho HP-5890 (VDC-5890A).

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Eletrothermal-9100, utilizando um termômetro não aferido.

2 - Parte experimental do Capítulo I

2.1 - Preparação do trifluorometanossulfonato de trimetilsilila⁸³.



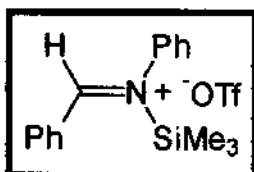
Em um balão de 50 ml, sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente, contendo 1,0 mmol (0,15g) de ácido trifluorometanossulfônico (ácido triflico), foi adicionado 1,5 mmol (0,163g) de cloreto de trimetilsilila gota a gota observando-se desprendimento de HCl gasoso. A mistura reacional permaneceu sob aquecimento em banho de óleo a 110°C por 24 horas e a mistura reacional foi destilada à pressão ambiente, sob atmosfera de argônio.

¹H-RMN (CCl₄, 60MHz): δ 0,50 (s, 9H)

P.E.: 143-144°C (lit.²⁹¹ 77°C/80mm/Hg)

Rend.: quantitativo

2.2 - Isolamento do íon imínio sililado 42a



Em balão de 25 ml foram adicionados 0,5 mmol (0,905g) da aldimina **26**, dissolvida em 1,5 ml de CH₂Cl₂ seco à 0°C. Em seguida, 0,5 mmol de (0,11g) de TMSOTf foram adicionados com auxílio de uma seringa hipodérmica e houve formação imediata de um precipitado. Após 20 min., o solvente foi retirado em bomba de vácuo e atmosfera de argônio foi introduzida. O sólido resultante foi submetido à análise por ¹H-RMN e I.V.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 60MHz):

δ -0,27 (s,9H); 7,00-8,00 (m,10H); 9,00 (s, H).(E-1)

I.V.(KBr):

1680 cm⁻¹(C=N). (E-2)

2.3 - Preparação dos Silil enoléteres **44 (Z)**, **45 (E)** e **46 (Z+E)**⁷⁹

Procedimento Geral

Em balão de 50 ml previamente flambado, adaptado com atmosfera de argônio, banho de gelo/água à 0°C e agitador magnético, contendo 10ml de THF seco, foram adicionados 5,3mmol (0,38 ml) de diisopropilamina com auxílio de seringa hipodérmica. Em seguida, foram adicionados 5,2mmol (2,08 ml) de uma solução 2,5M de BuLi em hexano. A reação permaneceu a esta temperatura por um período de 30 minutos. Após este tempo, o banho de gelo/água foi trocado por CO₂/acetona e temperatura foi abaixada para -78°C.

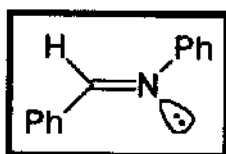
Em seguida, 5 mmol dacetona desejada foram adicionados gota a gota (lentamente). A reação permaneceu por um período de 45 minutos nesta temperatura quando então foram adicionados 6 mmol (0,56 ml) de cloreto de trimetilsilila recentemente destilado.

A reação foi mantida à -78°C por um período adicional de 5 minutos e o banho de CO_2 /acetona foi retirado. Deixou-se a temperatura atingir a do ambiente (± 30 min.) e a reação permaneceu em agitação por mais 30 minutos, quando a mistura reacional foi vertida sobre 30 ml de éter de petróleo gelado. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2X 10ml) e seca sob sulfato de sódio. Os solventes e a diisopropilamina residual foram retiradas com auxílio de evaporador rotatório e posteriormente com o auxílio de bomba de alto vácuo.

Os rendimentos variaram de 90-98% para os silil enoléteres 44 e 45 de 75-88% para o sililenoléter 46. Os silil enoléteres foram utilizados desta forma sem necessidade de purificação posterior.

2.4 - Preparação das iminas 26, 47, 48, 59, 64-66^{81,82}.

2.4.1 - Preparação da imina 26⁸¹.



Em um balão de 50ml contendo 10 mmol (1,06g) de benzaldeído adsorvidos em 2,5g de alumina neutra e dissolvidos em 5 ml de cloreto de metileno, foram adicionados 10 mmol de (0,93g) de anilina previamente adsorvida em 2,5g de alumina neutra. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi tratada com cloreto de metileno (2X 25ml) e fase orgânica filtrada e solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório. O produto bruto foi recristalizado de hexano em freezer, onde obteve-se 1,79g (9,89 mmol), em 99% de rendimento.

¹H-RMN (CCl_4):

δ 6,95-7,86 (m, 10H); 8,36 (s, 1H).

I.V. (KBr):

1635 cm^{-1} (C=N).

P.F.:

$52-53^{\circ}\text{C}$ (lit⁸², $51-52^{\circ}\text{C}$).

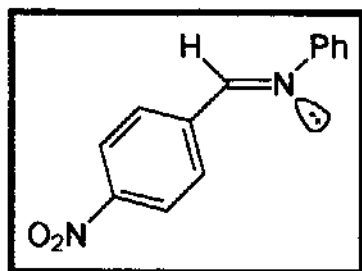
Rend.: 99%.

2.4.2 - Preparação das iminas 47, 48, 59, 66-66⁸².

Procedimento Geral

Em um balão de 125 ml, adaptado com placa de aquecimento, agitação magnética, aparelho de Dean Stark e condensador de refluxo, contendo 20 ml de tolueno seco, foram adicionados 11 mmol do aldeído desejado e 10 mmol da amina primária desejada juntamente com quantidades catalíticas de ácido p-tolueno sulfônico. A mistura reacional permaneceu sob refluxo e agitação por 24 horas. Após este período, o solvente foi retirado com auxílio de bomba de alto vácuo e o sólido resultante foi recristalizado de álcool etílico a quente.

Composto 47



¹H-RMN (CCl₄):

δ 6,95-8,40 (m, 9H); 8,50 (s, 1H).

I.V. (KBr):

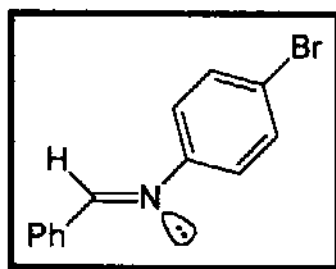
1632 cm⁻¹ (C=N).

P.F.:

91-92°C (lit⁸². 91-92°C).

Rend.: 98%.

Composto 48



¹H-RMN (CCl₄):

δ 6,80-8,00 (m, 9H); 8,30 (s, 1H).

I.V. (KBr):

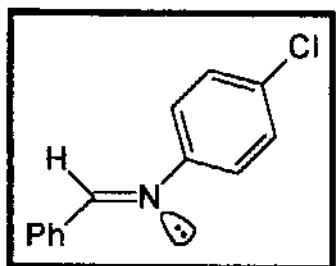
1620 cm⁻¹ (C=N).

P.F.:

62-63°C (lit⁸². 62-63°C).

Rend: 90%.

Composto 59



¹H-RMN (CCl₄):

δ 6,90-8,10 (m, 9H); 8,32 (s, 1H).

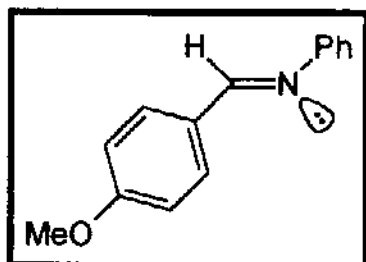
I.V. (KBr):

1625 cm⁻¹ (C=N).

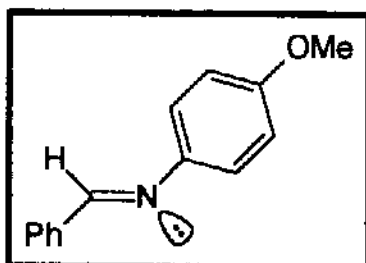
P.F.:

61-63°C (lit⁸². 61-63°C).

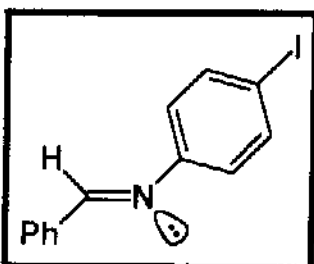
Rend.: 90%.

Composto 64**¹H-RMN (CCl₄):**

δ 3,75 (s, 3H); 6,60-8,00 (m, 9H); 8,50 (s, 1H).

I.V. (KBr):1624 cm⁻¹ (C=N).**P.F.:**63-64°C (lit⁸².63-63,8°C).**Rend.:** 88%.**Composto 65****¹H-RMN (CCl₄):**

δ 3,72 (s, 3H); 6,65-7,85 (m, 9H); 8,28 (s, 1H).

I.V. (KBr):1625 cm⁻¹ (C=N).**P.F.:**73-74°C (lit⁸².72,5-73,5°C).**Rend.:** 90%.**Composto 66****¹H-RMN (CCl₄):**

δ 6,70-7,95 (m, 9H); 8,30 (s, 1H).

I.V. (KBr):1620 cm⁻¹ (C=N).**P.F.:**85-86°C (lit⁸².86-86°C).**Rend.:** 91%.**2.5 - Preparação das β-aminocetonas diastereoisoméricas 50-58 SYN/ANTI****2.5.1 - Reações catalizadas por TMSOTf****Procedimento Geral**

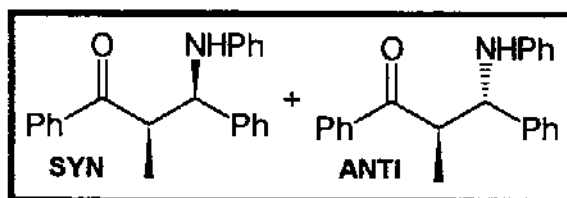
A uma solução de 0,50 mmol da imina, dissolvida em 1,00 ml de CH₂Cl₂ seco, sob atmosfera de argônio à 0°C ou à -78°C, foram adicionados 0,075 mmol (0,017g, 15% em mol) de TMSOTf gota a gota. Após 10-15 minutos de agitação, foram adicionados 0,70 mmol do silil enoléter dissolvido em 1,00 ml de CH₂Cl₂ seco. A reação permaneceu sob agitação por 1,5 horas à 0°C ou -78°C.

Interrompeu-se a reação por adição de 2,0 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (20 ml), lavada com água (10 ml) e seca com sulfato de magnésio. Após filtração, o solvente foi retirado em evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica usando-se uma mistura hexano/éter etílico 95:5.

2.5.2 - Reações catalisadas por Cp_2BOTf , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Me_2AlCl e TiCl_4

Os procedimentos utilizados foram essencialmente os mesmos descritos acima, para as reações catalisadas por TMSOTf , apenas o tempo de reação foi aumentado para 2 horas.

Composto 50-SYN/ANTI



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80 MHz):

δ 1,19 e 1,22 (2x d, $J=8,0\text{Hz}$, 3H); 3,97 (qt, $J=6,0\text{Hz}$, 1H); 4,22 (sl, 1H); 4,60 e 4,70 (2x d, $J=5,6\text{Hz}$ e $5,2\text{Hz}$, 1H, respect.); 6,25-8,10 (m, 15H). (E-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CHCl_3 , 25,2 MHz):

δ 11,60; 16,54; 46,51; 46,93; 59,22; 61,11; 113,37; 113,73; 117,17; 117,54; 126,72; 127,14; 128,15; 128,49; 128,63; 128,83; 133,15; 141,44; 147,10; 202,38; 203,80. (E-4).

I.V. (KBr):

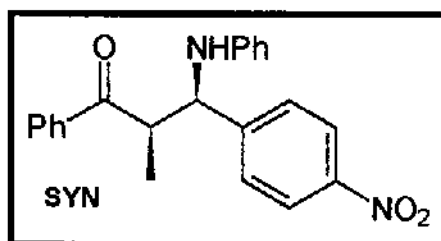
3400 cm^{-1} (NH), 1675 cm^{-1} e 1660 cm^{-1} (C=O). (E-5).

E.M. (70eV):

m/e 316 (M+1, 1%); 315 (M+, 4%); 183 (23%); 182 (100%); 181 (20%); 180 (24%); 105 (55%); 104 (23%); 78 (11%); 57 (20%).

Rend.: 45%

Composto 51-SYN



$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 80 MHz):

δ 1,27 (d, $J=7,0\text{Hz}$, 3H); 3,90 (qt, $J=7,0\text{Hz}$, 1H); 4,87 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H); 6,27-8,25 (m, 14H). (E-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CHCl_3 , 25,2 MHz): δ 12,29; 46,82; 59,03; 113,78; 118,33; 123,85; 127,85; 128,12; 128,87; 129,03; 129,79; 133,58; 135,80; 147,29; 149,38; 200,06. (E-7).

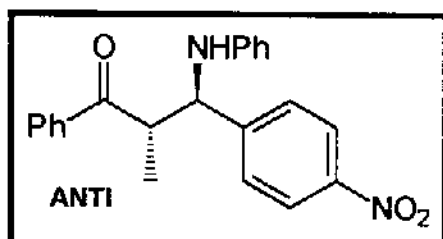
I.V.(KBr):

3410 cm^{-1} (NH), 1720 cm^{-1} (C=O). (E-8)

E.M. (70eV):

m/e 361 (M+1, 2%); 360 (M+, 7 %); 228 (15%); 227 (100%); 211 (7,0%); 197 (1%); 182 (4%), 181 (22%); 180 (8%), 179 (2%); 168 (3%); 134 (2%); 133 (2%); 115 (3%); 105 (14%); 104 (4%); 93 (2%); 79 (4%); 77 (17%); 59 (5%); 58 (8%); 51 (4%); 45 (13%).

Rend.: 50%

Composto 51-ANTI**¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):**

δ 1,32 (d, J= 6,0Hz, 2H); 4,00 (qt, J= 8,0Hz, 1H); 4,90 (d, J= 6,0Hz, 1H); 5,20 (sl, 1H); 6,35-820 (m, 14H). (E-9)

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz): δ 16,77; 45,90; 60,53; 113,20; 117,83; 123,72; 127,68; 128,00;

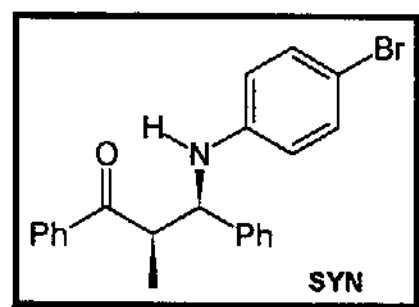
128,64; 129,20; 133,53; 136,43; 146,34; 147,23; 149,72; 202,91. (E-10)

I.V.(KBr):

3450 cm⁻¹ (NH), 1675 cm⁻¹ (C=O). (E-11)

E.M. (70eV)

m/e 361 (M+1, 2%); 360 (M+, 7 %); 228 (15%); 227 (100%); 211 (7,0%); 197(1%); 182 (4%), 181 (22%); 180 (8%), 179 (2%); 168 (3%); 134 (2%); 133 (2%); 115 (3%); 105 (14%); 104 (4%); 93 (2%); 79 (4%); 77 (17%); 59 (5%); 58 (8%); 51 (4%); 45 (13%).

Composto 52-SYN**¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):**

δ 1,20 (d, J= 7,0Hz, 3H); 3,95 (qt, J= 6,0Hz, 1H); 4,47 (sl, 1H); 4,67 (d, J= 4,8 Hz, 1H); 6,20-8,00 (m, 14H). (E-12)

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz):

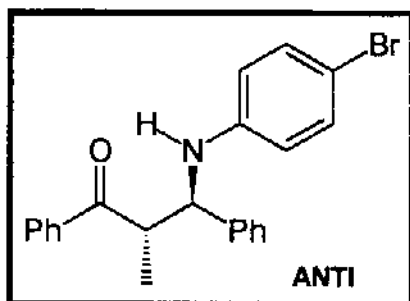
δ 11,45; 46,72; 59,18; 109,29; 115,28; 126,11; 126,91; 127,25; 128,04; 128,57; 131,48; 132,57; 137,55; 140,73; 146,01; 202,33.

I.V.(KBr):

3390 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹(C=O). (E-13).

E.M.(70 eV):

m/e 395 (M+2, 4%); 393 (M+, 4%); 263 (14%); 262 (89%); 261 (32%), 260 (100%); 157 (13%); 155 (13%); 105 (46%); 77 (33%).

Composto 52-ANTI**¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):**

δ 1,26 (d, J= 7,0Hz, 3H); 3,90 (sl, 1H); 3,95 (qt, J= 6,0Hz, 1H); 4,62 (d, J=6,0 Hz, 1H); 6,25-7,80 (m, 14H). (E-14).

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz):

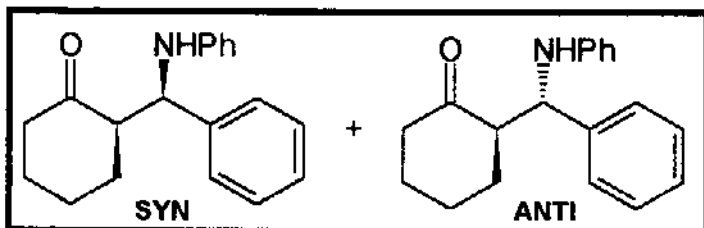
δ 16,89; 46,37; 61,21; 108,78; 114,95; 126,58; 127,31; 128,04; 128,51; 131,65; 133,14; 136,94; 141,24; 142,73; 146,07; 203,88. (E-15)

I.V.(KBr):

3400 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹ (C=O). (E-16).

E.M.(70 eV):

m/e 395 (M+2, 4%); 393 (M+, 4%); 263 (14%); 262 (89%); 261 (32%), 260 (100%); 157 (13%); 155 (13%); 105 (46%); 77 (33%).

Composto 53-SYN/ANTI**¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):**

δ 1,72 (sl, 6H); 2,25 (sl, 2H); 2,67 (sl, 1H); 4,20 (sl, 1H); 4,60 e 4,70 (2x d, J= 6,0Hz e 4,0Hz, 1H, respect.); 6,40-7,25 (m, 10H). (E-17)

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz):

δ 23,69; 27,03; 27,92; 28,71; 31,32; 41,79; 42,40; 56,58; 57,26; 57,43; 57,95; 113,54; 113,97; 117,43; 127,14; 127,37; 127,86; 128,34; 128,93; 130,14; 141,53; 147,11; 210,01; 212,58. (E-18)

I.V. (KBr):

3410cm⁻¹, 3380cm⁻¹ (NH), 1690 cm⁻¹ (C=O). (E-19)

E.M. (70eV):

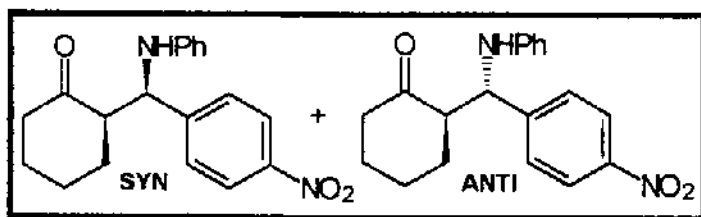
m/e 280 (M+1, 2%); 279 (M+, 8%); 183 (15 %); 182 (100%); 180 (4%); 130 (1%); 129 (1%); 128 (1%); 117 (2%); 115 (3%); 104 (6%); 93 (4%); 91 (5%); 77 (13%); 72 (2%); 59 (4%).

Análise Elementar da mist. SYN-ANTI:

calculado: C: 81,7%; H: 7,5%; N: 5,0%

medido: C: 81,7%; H: 7,6%; N: 4,8%.

Rend.: 70 %

Composto 54-SYN/ANTI

¹H-RMN(CDCl₃, 80 MHz):
 δ 1,80 (sl, 6H); 2,27 (sl, 2H);
 2,82 (sl, 1H); 4,30 (sl, 1H);
 4,70 e 4,80 (2X d, J= 6,4Hz e
 3,8Hz, 1H, respect.); 6,28-8,21

(m, 10H). (E-20).

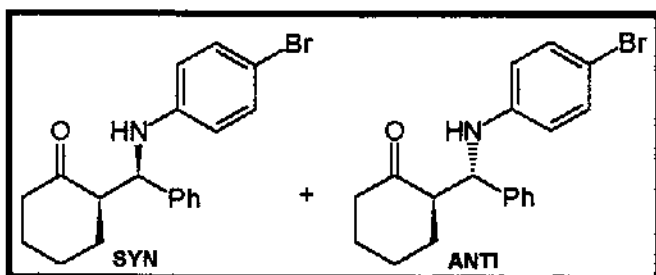
I.V. (KBr):

3400 cm⁻¹ (NH), 1705 cm⁻¹ (C=O). (E-21).

E.M. (70eV):

m/e 325 (M+1, 5%); 324 (M+, 17%); 228 (17%); 227 (100%); 214 (6%); 181 (16%); 180 (5%); 128 (3%); 120 (5%); 105 (5%); 104 (3%); 93 (6%); 77 (8%); 73 (5%); 67 (9%); 59 (7%); 58 (10%).

Rend.: 76%

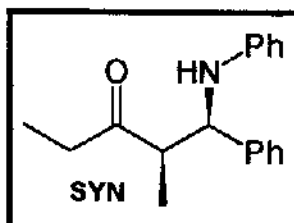
Composto 55-SYN/ANTI

¹H-RMN55 (CDCl₃, 80 MHz):
 δ 1,57 (sl, 6H); 2,15 (sl, 2H);
 2,55 (sl, 1H); 4,30 e 4,50 (2X d,
 J= 7,2Hz e 4,0Hz, 1H, respect.);
 6,05-7,22 (m, 9H). (E-22).

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz):

δ 23,85; 24,80; 26,91; 27,92; 28,50; 31,52; 41,92; 42,32; 56,33; 57,27; 58,13;
 109,01; 109,20; 109,91; 115,15; 115,56; 116,57; 127,07; 127,28; 128,35; 128,69;
 131,19; 131,55; 131,78; 140,83; 141,06; 146,20; 146,37; 210,96; 212,40. (E-23).

Rend. da mistura: 72%

Composto 56-SYN

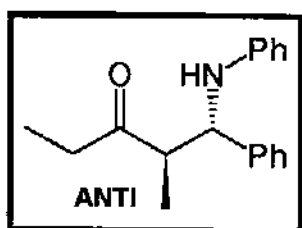
¹H-RMN 56 (CDCl₃/D₂O, 80 MHz): δ 0,92 (t, J= 8,0Hz,
 3H); 1,12 (d, J= 8,0Hz, 3H); 2,32 (q, J= 8,0Hz, 2H); 2,97
 (qt, J= 6Hz, 1H); 4,65 (d, J= 6,0Hz, 1H); 6,25-7,32 (m,
 10H). (E-24).

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz): δ 7,54; 11,65; 35,50; 52,18;
 59,17; 113,50; 117,50; 126,68; 127,10; 128,42; 128,89; 141,05; 146,86; 213,03.
 (E-25).

I.V. (KBr):3390 cm^{-1} (NH), 1705 cm^{-1} (C=O). (E-26).**Análise elementar:**

calculado: C: 80,6%; H: 7,9%; N: 5,2%.

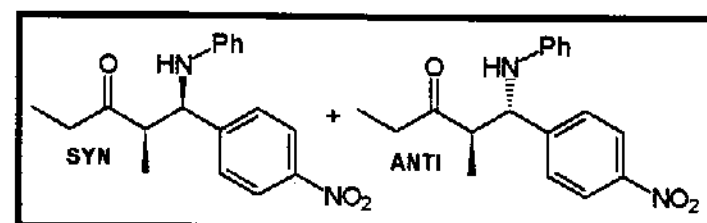
medido: C: 80,6%; H: 7,9%; N: 5,3%.

Rend. da mistura: 76%**Composto 56-ANTI** **^1H -RMN (CHCl_3 , 80 MHz):**

δ 0,85 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 3H); 1,15 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 3H); 2,08 (q, $J=8,0\text{Hz}$, 2H); 3,0 (qt, $J=9,0\text{Hz}$, 1H); 4,48 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H); 4,93 (sl, 1H); 6,37-7,43 (m, 10H). (E-27).

^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz): δ 7,29; 15,63; 36,25; 52,35; 60,59; 113,23; 117,37; 126,45; 127,23; 128,53;

128,97; 141,60; 146,85; 212,31. (E-28).

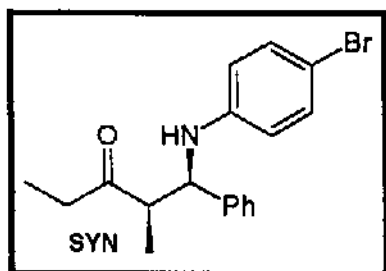
I.V. (KBr):3410 cm^{-1} (NH), 1700 cm^{-1} (C=O). (E-29).**Composto 57-SYN/ANTI** **^1H -RMN (CDCl_3 , 80 MHz):**

δ 1,00 (m, 6H); 2,35 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 4,60 e 4,80 (2xd, $J=6,1\text{ Hz}$ e $5,8\text{ Hz}$, 1H); 6,20-8,40 (m, 9H). (E-30).

I.V. (KBr):3450 cm^{-1} (NH), 1705 cm^{-1} (C=O). (E-31).**E.M. (70eV):**

m/e 314 ($M+2$, 2%), 312 ($M+$, 2%), 311 ($M-1$, 12%); 228 (16%); 227 (100%); 183 (7%); 182 (40%); 181 (18%); 180 (8%); 105 (6%); 104 (6%); 103 (3%); 93 (8%); 86 (7%); 77 (11%); 73 (7%); 72 (14%); 59 (20%); 58 (28%); 57 (23%).

Rend.: 70%

Composto 58-SYN**¹H-RMN (CDCl₃/D₂O, 80 MHz):**

δ (0,95 (t, J= 8,0Hz, 3H); 1,07 (d, J= 6,0Hz, 3H); 2,30 (q, J= 8,0Hz, 2H); 2,95 (qt, J= 6,0Hz, 1H); 4,57 (d, J= 4,8Hz, 1H); 6,35-7,25 (m,9H). (E-32).

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz):

δ 7,56; 11,69; 35,58; 52,01; 59,28; 109,74; 115,21; 126,70; 127,38; 128,59; 131,67; 140,90; 145,90;

217,08. (E-33).

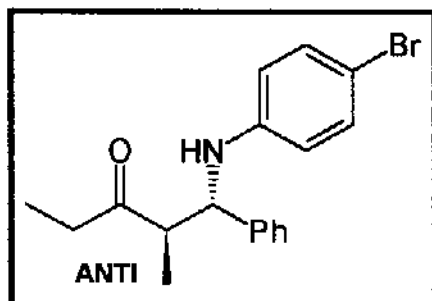
I.V. (KBr):

3340 cm⁻¹ (NH), 1710cm⁻¹ (C=O). (E-34).

E.M. (70eV):

m/e 348 (M+3, 2%); 347 (M+2, 9%); 346 (M+1, 2%); 345 (M+, 9%); 262 (17%); 261 (100%), 260 (17%); 259 (17%); 184 (8%); 182 (8%); 181 (8%); 180 (7%); 156 (8%); 154 (8%); 118 (7%); 117 (10%); 115 (3%); 104 (3%); 103 (2%); 91 (6%); 78 (2%); 77 (5%); 76 (3%); 72 (3%); 59 (5%); 58 (2%); 57 (12%).

Rend.: 75%

Composto58-ANTI**¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):**

δ 0,82 (t, J=8,0Hz, 3H); 1,12 (d, J=8,0Hz, 3H); 2,10 (m, 2H); 3,00 (qt, J=8Hz, 1H); 4,42 (d, J= 6,4Hz, 1H); 5,07 (sl, 1H); 6,37-7,20 (m,9H).(E-35).

¹³C-RMN (CHCl₃, 25,2 MHz):

δ 7,22; 15,68; 36,60; 51,80; 60,61; 108,76; 114,79; 126,31; 127,38; 128,60; 131,65; 141,01;

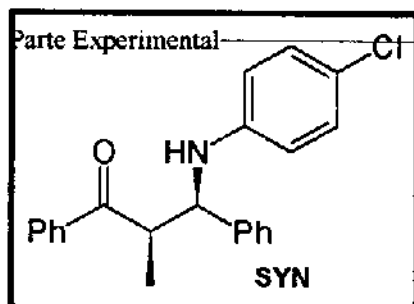
145,85; 215,06. (E-36).

I.V. (KBr):

3400 cm⁻¹ (NH), 1695 cm⁻¹ (C=O). (E-37).

Composto 61 SYN

¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):



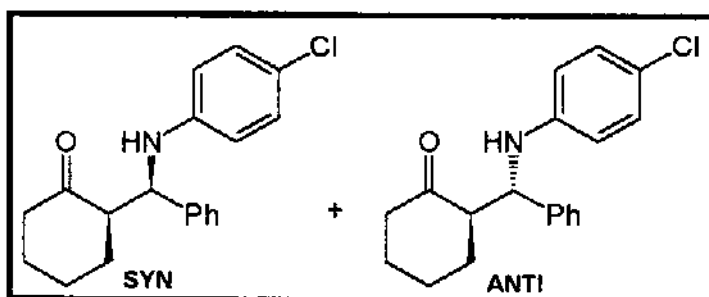
δ 1,19 (d, $J= 6,6\text{Hz}$, 3H); 3,95 (qt, $J= 6,6\text{Hz}$, 1H); 4,50 (sl, 1H); 4,70 (d, $J= 4,8\text{ Hz}$, 1H); 6,10-8,10 (m, 14H). (E-38).

I.V. (KBr):

3410 cm^{-1} (NH), 1704 cm^{-1} (C=O). (E-39).

Rend.: 65%

Composto 67-SYN/ANTI



$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 80\text{ MHz}):$

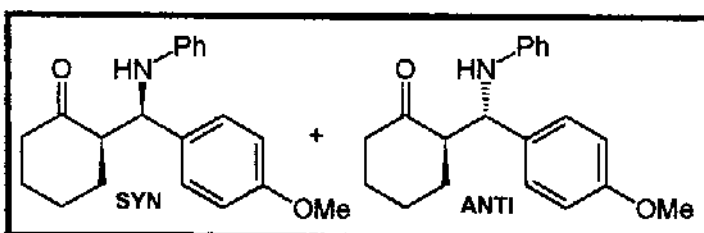
δ 1,75 (sl, 6H); 2,30 (sl, 2H); 2,70 (sl, 1H); 3,25(sl, 1H); 4,50 e 4,70 (2X d, $J= 7,2\text{Hz}$ e $4,0\text{Hz}$, 1H, respect.); 6,20-7,20(m, 9H).(E-40).

E.M. (70eV):

m/e 316 (M+3, 1%); 315 (M+2, 3%); 314 (M+1, 2%); 313 M+, 8%); 219 (4%); 218 (31%); 217 (15%); 216 (100%); 215 (4%); 214 (5%); 186 (9%); 185 (10%); 138 (7%); 129 (7%); 127 (15%); 117 (5%); 111 (8%); 105 (6%); 104 (4%); 91 (10%); 77 (7%); 75 (5%); 73 (6%); 72 (10%); 59 (14%).

Rend.: 70%

Composto 68-ANTI/ANTI



$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, 80\text{ MHz}):$

δ 1,71, (sl, 6H); 2,27 (sl, 2H); 2,67 (sl, 1H); 3,65 (s, 3H); 4,37 (sl, 1H); 4,40 e 4,70 (2X d, $J= 8,0\text{Hz}$ e $4,0\text{Hz}$, 1H, respect.); 6,20-7,30 (m, 9H). (E-41).

I.V. (KBr):

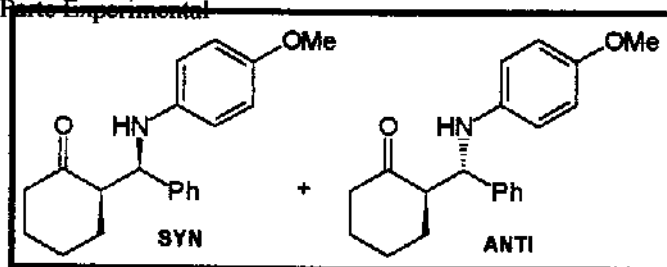
3400 cm^{-1} (NH), 1715 cm^{-1} (C=O). (E-42).

E.M. (70eV):

m/e 310 (M+1, 1%); 309 (M+, 3%); 217 (4%); 216 (23%); 213 (15%); 212 (100%); 211 (76%); 173 (6%); 167 (6%); 136 (13%); 135 (16%); 98 (20%); 93 (52%); 86 (30%); 84 (41%); 77 (28%); 69 (14%); 66 (13%); 55 (35%).

Rend.: 55%

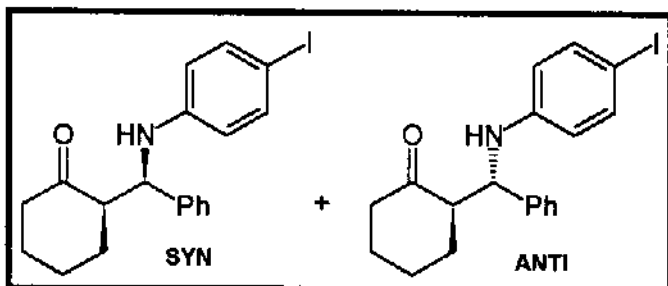
Composto 69-SYN/ANTI



¹H-RMN(CDCl₃, 80 MHz):
 δ 1,75 (sl, 6H); 2,25 (sl, 2H);
 2,71 (sl, 1H); 3,45 (sl, 1H); 3,75
 (s, 3H); 4,50 e 4,70 (2X d, J=
 8,0Hz e 4,8Hz, 1H, respect.);
 6,35-7,50 (m, 9H). (E-43).

Rend.: 68%

Composto 70-SYN-ANTI



¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz):
 δ 1,80 (sl, 6H); 2,25 (sl, 2H);
 2,70 (sl, 1H); 4,20 (sl, 1H); 4,50 e
 4,70 (2X d, J= 7,2Hz e 4,0Hz,
 1H, respect.); 6,20-7,60 (m, 9H).
 (E-44).

I.V. (KBr):

3390 cm⁻¹ e 3370 cm⁻¹ (NH), 1700 cm⁻¹ (C=O). (E-45).

E.M. (70eV):

m/e 406 (M+1, 3%); 405 (M+, 15%); 309 (15%); 308 (100%); 307 (9%); 306
 (5%); 278 (1%); 230 (4%); 219 (9%); 203 (3%); 181 (12%); 180 (4%); 130 (2%);
 129 (2%); 128 (1%); 117 (4%); 115 (4%); 106 (2%); 105 (3%); 104 (3%); 103
 (2%); 93 (5%); 91 (8%); 77 (4%); 76 (7%); 73 (3%); 72 (5%); 65 (4%); 59 (6%).

Rend.: 80%

2.6 - Experiências de Equilibração das β -aminocetonas 52 e 53.

Procedimento Geral

Em um balão de 25 ml, adaptado com agitação magnética contendo 10 ml de uma solução de KOH/MeOH 10% (peso/volume) foram adicionados 0,5 mmol (0,19g) de uma mistura do composto 52 (proporção molar SYN:ANTI= 2:1).

A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 15 horas à temperatura ambiente. Após este período, o excesso de metanol foi retirado com auxílio de bomba de alto vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em 20 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada primeiramente com de água destilada (10 ml), em seguida lavada com uma solução de ácido clorídrico 10% (2X 10 ml) e neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio (10ml).

O produto bruto resultante foi analisado por ¹H-RMN (80 MHz), observando-se a mudança das proporções diastereoisoméricas: proporção ANTI:SYN= 2:1.

3 - Parte experimental do Capítulo II

3.1 - Preparação das β -aminocetonas 51, 53, 54 e 57 SYN/ANTI, através da condensação de enolatos de lítio 131-133 e aldiminas aromáticas.

Procedimento Geral:

Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio, banho de gelo/água e agitação magnética contendo 1,5 mmol (0,21 ml) de diisopropilamina seca dissolvidos em 3 ml de THF seco, foram adicionados 1,6 mmol de n-butil lítio (0,80 ml) em solução de n-hexano 2,0M.

Após 15 minutos, o banho de gelo/água foi trocado por um banho de acetona/CO₂(s) e a temperatura foi mantida à -78°C. Em seguida, foram adicionados 1,5 mmol cetona desejada gota a gota e a reação permaneceu a esta temperatura por 30 minutos.

Após este período, foram adicionados 1,5 mmol da imina desejada, dissolvidos em 1 ml de THF seco. Deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente e após 2,5 horas a reação foi interrompida por adição de 2 ml de uma solução saturada de cloreto de amônio.

Tratou-se a reação diluindo-se com 10 ml de éter etílico, lavou-se com uma solução de HCl 10% (5ml), e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio e solvente retirado com auxílio de evaporador rotatório.

O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica-gel, usando-se como eluente uma mistura hexano/éter etílico 95:5.

3.2 - Preparação da β -aminocetona 52 SYN/ANTI através de condensação do enolato de titânio 144 com a aldimina aromática 48

Procedimento Geral:

Em balão de 25 ml previamente flambado, adaptado com atmosfera de argônio e agitação magnética, contendo 1mmol (0,21g) do silil enoléter 44 (100% Z) dissolvidos em 2ml de cloreto de metileno à temperatura ambiente, foi adicionado 1mmol (1 ml) gota a gota de uma solução de tetracloreto de titânio em solução de cloreto de metileno 1M, onde observa-se a mudança de coloração da solução de amarelo-claro para vermelho escuro. Após 30 minutos foi utilizado um banho contendo a mistura refrigerante apropriada para a obtenção da temperatura desejada. Em seguida foi adicionado 1mmol (0,26g) da benzilideno p-bromo-anilina 48, dissolvido em 1ml de cloreto de metileno. A reação permaneceu por uma hora à temperatura desejada e foi interrompida pela adição de 4 ml de uma

solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com cloreto de metileno (2x 10 ml) e seca com sulfato de magnésio. Depois de filtrado, o solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o resíduo retirado sob alto vácuo. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica-gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano/éter etílico 95:5. O rendimento para as reações à temperatura ambiente foi de 70% e para -78°C foi de 60%

3.3 - Preparação da β -aminocetona 53 SYN/ANTI através da condensação do enolato de boro 148 e a aldimina aromática 26.

Em um balão de 25 ml, adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo/água, contendo 1mmol (0,1 ml) de ciclohexanona dissolvida em 2 ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 1,25 mmol (1,25 ml) de triflato de di-n-butil boro em solução de hexano 1M seguido da adição gota a gota de 1,35 mmol (0,24 ml) de diisopropil etilamina. A reação permaneceu sob agitação por um período de 35 minutos ao fim do qual foi adicionado 1 mmol (0,18g) da benzilideno anilina 26 dissolvido em 1ml de cloreto de metileno seco.

O banho de gelo/água foi retirado e reação permaneceu por 4 dias à temperatura ambiente. Ao final deste período a reação foi interrompida por adição de 4ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com cloreto de metileno (2x 10 ml) e seca sob sulfato de magnésio. Depois de filtrado, o solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o resíduo de solvente retirado sob alto vácuo. O sólido pastoso foi cromatografado em coluna de sílica-gel utilizando-se uma mistura de hexano/éter etílico 95:5. O rendimento foi de 75%.

3.4 - Preparação das β -aminocetonas 50, 53 e 56 SYN/ANTI através da condensação dos enolatos de boro 147-149 e aldíminas aromáticas ativadas por n-Bu₂BOTf.

Procedimento Geral:

Em um balão de 25 ml, adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo/água, contendo 1mmol (0,1 ml) de ciclohexanona dissolvida em 2 ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 1,25 mmol (1,25 ml) de triflato de di-n-butilboro em solução de hexano 1M seguido da adição gota a gota de 1,35 mmol (0,24 ml) de diisopropil etilamina. A reação permaneceu sob agitação por um período de 35 minutos ao fim do qual, foi adicionado 1 mmol (0,18g) da benzilideno anilina 26 dissolvido em 1ml de cloreto de metileno seco.

Em seguida o banho de gelo/água foi retirado (para reações à temperatura ambiente) ou foi trocado por Acetona/CO₂(s) (para reações à -78°C) e foi

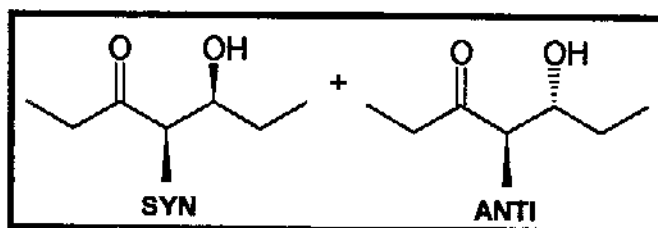
adicionado 1 mmol (1ml) de triflato de di-n-butil boro em solução de hexano 1M.

A reação permaneceu por, 1,5 horas na temperatura desejada e foi interrompida por adição de 4ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio.

A fase orgânica foi extraída com cloreto de metileno (2x 10 ml) e seca sob sulfato de magnésio. Depois de filtrado, o solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o resíduo de solvente retirado sob alto vácuo. O sólido pastoso foi cromatografado em coluna de sílica-gel utilizando-se uma mistura de hexano/éter etílico 95:5.

3.5 - Preparação do Sitofilure 151-SYN, feromônio de agregação das espécies *Sitophilus orizae* e *Sitophilus zeamae*, através da condensação do enolato de boro 149 e propionaldeído 150¹⁷⁶.

Procedimento



Em um balão de 50,0 ml, adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de CO₂(s)/acetona à -78°C, contendo 5,0 mmol (0,5ml) de 3-pentanona dissolvida em 10 ml de éter etílico

seco, foram adicionados 5,5mmol (5,5 ml) de triflato de di-n-butil boro em solução de hexano 1M, seguido da adição gota a gota de 6,5 mmol (1,1 ml) de diisopropil etilamina. A reação permaneceu sob agitação por um período de 45 minutos. Em seguida foram adicionados 8,0 mmol de propionaldeído (0,8ml), com auxílio de seringa hipodérmica. A reação foi mantida por duas horas à -78°C e foi interrompida pela adição de 20 ml de tampão de fosfato (pH=7).

A mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (2x20 ml) e seca sob sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado com auxílio de evaporador rotatório e o resíduo bruto foi dissolvido em metanol (20 ml) e tartado com 5ml de H₂O₂ (30%), permanecendo sob agitação por um período de 30 minutos. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (2x20ml), lavada com solução saturada de NaCl e seca sob sulfato de sódio.

O solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o óleo resultante foi destilado sob pressão reduzida em aparelho de Kugelrohr (98-101°C, 1,0mm/Hg) para fornecer 0,3 g de um óleo incolor com 43% de rendimento total.

A análise da mistura destilada por cromatografia a gás, ¹H-RMN e ¹³C-RMN mostrou tratar-se de uma mistura de isômeros SYN e ANTI em uma proporção molar de 9:1.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 0,95 (t, J= 7,2 Hz, 6H, CH₃); 1,06 (t, J= 7,2 Hz, 6H, CH₃); 1,13 (d, J= 6,9 Hz, 6H, H₃C-CHCO); 1,31-1,57 (m, 4H, H₂C-CH₃); 2,40-2,63 (m, 4H, H₂C-CO); 3,61 (m, 2H, HC-OH); 4,75 (sl, 2H, OH). (E-46)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

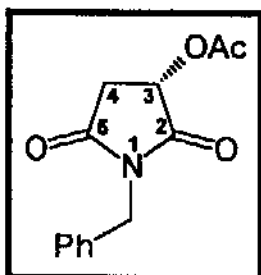
δ 7,62 [7,50] (CH₃); 10,00 [9,85] (CH₃); 10,43 [14,22] (CH₃); 26,94 [27,54] (H₂C-CH₃); 35,11 [36,06] (H₂C-CO); 49,46 [50,66] (HC-CO); 72,69 [74,97] (HC-OH); 216 (CO). (E-47)

I.V. (filme):

3450 cm⁻¹(OH), 2940 cm⁻¹, 2885 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹(CO), 1460 cm⁻¹, 970 cm⁻¹.

E.M. (70 eV):

m/e 126 (9%); 115 (4%), 97 (7%); 86 (20%); 70 (14%); 69 (8%); 59 (15%); 57 (100%); 55 (16%); 45 (12%); 43 (7%); 41 (14%); 29 (43%). (E-48)

4 - Parte experimental do capítulo III**4.1 - Preparação da (S)-N-benzil-3-acetoxi-succimida (229)¹⁹⁹.****Procedimento**

Em balão de 100 ml adaptado com condensador de refluxo, placa de aquecimento e agitação magnética, contendo 30 ml de cloreto de acetila, foram adicionados 30 mmoles (4,00g) de ácido (S)-málico. A suspensão foi refluxada sob agitação durante 4 horas quando observou-se a dissolução completa do ácido málico. O excesso de cloreto de acetila foi retirado através de destilação simples seguida de secagem sob vácuo.

O óleo incolor resultante foi dissolvido em 10 ml de THF seco e em seguida foram adicionados gota a gota 80 mmoles (8,56 ml) de benzilamina seca.

A mistura reacional foi refluxada por um período adicional de 6 horas e após este tempo o THF foi retirado por destilação simples e o resíduo seco sob alto vácuo. Novamente 30 ml de cloreto de acetila foram adicionados e a reação mantida sob refluxo, por aproximadamente 12 horas, até dissolução completa do sólido formado. O cloreto de acetila remanescente foi retirado através de destilação simples seguido de tratamento a vácuo o sólido resultante foi imediatamente cromatografado em coluna de sílica-gel (70-230 mesh). Eluição com uma mistura de hexano/acetato de etila 75:25, forneceu 6,63g de um sólido branco com $pf = 60^{\circ}C$, $[\alpha]_D = -41,1$ (c=1,18; MeOH) e rendimento total de 89%. {lit.²⁶⁵ $pf = 58-60^{\circ}C$; $[\alpha]_D = -42,0$ (c=1,18; MeOH); rend.=89%}.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 2,12 (s, 3H, CH₃); 2,62 (dd, J= 18,0 Hz e J= 4,8 Hz, 1H, H-4α); 3,11 (dd, J= 18,0 Hz e J= 9,0 Hz, 1H, H-4β); 4,63 (d, J= 14,2 Hz, 1H, PhCH-H); 4,68 (d, J= 14,2 Hz, 1H, PhCH-H); 5,40 (dd, J= 6,0 Hz e J= 4,8 Hz, 1H, H-3); 7,28-7,38 (m, 5H arom.). (E-48)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 20,47 (CH₃); 35,38 (C-4); 42,64 (H₂C-Ph); 67,47 (C-3); 128,14 (arom.); 128,71 (arom.); 135,15 (arom.); 169,77 (C-5); 172,89 (C-2); 173,19 (COCH₃). (E-49)

I.V. (KBr):

3034 cm⁻¹, 2944 cm⁻¹, 1790 cm⁻¹, 1748 cm⁻¹ (COCH₃), 1714 cm⁻¹ (N-CO), 1497 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1433 cm⁻¹, 1402 cm⁻¹, 1347 cm⁻¹, 1249 cm⁻¹, 1226 cm⁻¹, 1169 cm⁻¹, 1085 cm⁻¹, 957 cm⁻¹, 710 cm⁻¹. (E-50)

4.2 - Preparação da N-benzil-4-acetoxi-5-hidroxi-butirolactama (230)**Procedimento**

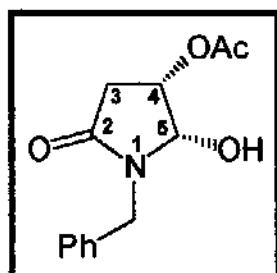
Em um balão de 250 ml, adaptado com agitação magnética, contendo 26,84 mmoles (6,63g) da (S)-N-benzil-3-acetoxi-succinimida (**229**) dissolvidos em 100ml de etanol P.A., sob banho de gelo seco/CCl₄ à -23°C, foram adicionados 53,68 mmoles (2,04g) de borohidreto de sódio, em pequenas porções, durante 5 minutos. Após a adição de todo o borohidreto de sódio, a reação permaneceu por 20 minutos à -23°C, quando então foi acidificada com solução de ácido clorídrico 1% até pH= 2-3, sendo imediatamente neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio.

A mistura reacional foi extraída com cloreto de metileno (3 X 150 ml) e a fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio. A mistura de solventes foi evaporada em evaporador rotatório e o resíduo retirado sob alto vácuo.

O produto bruto foi submetido imediatamente à cromatografia de coluna em sílica-gel (70-230 mesh), usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 30:70, obtendo-se 5,86g de uma mistura das hidroxilactamas **230-CIS** e **230-TRANS** em 87,0% de rendimento.

O produto **230-TRANS** foi obtido através de recristalizações sucessivas, dissolvendo-se a mistura em cloreto de metileno e adicionando-se hexano até turvamento da solução.

O produto **230-CIS** foi obtido através de separação exaustiva em placa cromatográfica preparativa, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 70:30, isolando-se a fração de R_f maior.

Composto 230-CIS :**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 2,09 (s, 3H, CH₃); 2,63 (dd, J= 18,3 Hz e J= 5,7 Hz, 1H, H-3α); 2,71 (dd, J= 18,3 Hz e J= 7,2 Hz, 1H, H-3β); 4,02 (sl, 1H, OH); 4,13 (d, J= 14,7 Hz, 1H, H-CHPh); 4,88 (d, J= 14,7 Hz, 1H, H-CHPh); 5,08-5,15 (m, 2H, H-4 e H-5); 7,24-7,32 (m, 5H arom.). (E-51)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

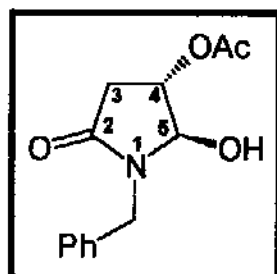
δ 20,75 (CH₃); 34,86 (C-3); 43,61 (H₂C-Ph); 67,89 (C-5); 80,94 (C-4); 128,07 (arom.); 128,66 (arom.); 129,02 (arom.); 136,18 (arom.); 170,87 (N-CO); 171,36 (O-CO). (E-52)

I.V. (KBr):

3495 cm⁻¹, 3147 cm⁻¹, 2935 cm⁻¹, 1743 cm⁻¹, 1654 cm⁻¹, 1496 cm⁻¹, 1455 cm⁻¹, 1378 cm⁻¹, 1246 cm⁻¹, 1080 cm⁻¹, 1059 cm⁻¹, 924 cm⁻¹, 700 cm⁻¹. (E-53)

E.M. (70 eV):

m/e 249 (M⁺, 6%); 206 (3%); 189 (16%); 146 (6%); 132 (32%); 106 (34%); 91 (100%); 65 (15%); 43 (23%).

Composto 230-TRANS :**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,43 (dd, J= 17,9 Hz e J= 2,2 Hz, 1H, H-3α); 2,99 (ddd, J=17,9 Hz, J= 7,1 Hz e J= 1,0 Hz, 1H, H-3β); 4,17 (d, J= 14,9 Hz, 1H, H-CHPh); 4,88 (s, 1H, H-5); 4,90 (d, J= 14,9 Hz, 1H, H-CHPh); 4,98 (ddd, J= 7,1 Hz, J= 2,2 Hz e J= 1,0 Hz, 1H, C-4); 5,14 (m, 1H, -O-H); 7,20-7,40 (m, 5H arom.). (E-54)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 20,75 (CH₃); 35,65 (C-3); 43,77 (CH₂-Ph); 74,33 (C-5); 86,51 (C-4); 128,11 (arom.); 128,54 (arom.); 129,05 (arom.); 136,46 (arom.); 170,94 (N-CO); 172,06.

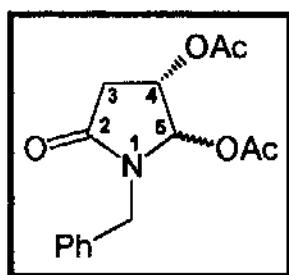
Análise Elementar:

calculado C: 62,65%; H: 6,02%; N: 5,62%

medido: C: 63,24%; H: 5,89%; N: 5,63%

4.3 - Preparação da (4S,5RS)-N-benzil-4,5-diacetoxi-butirolactâma (235) a partir da succinimida 229.

Procedimento

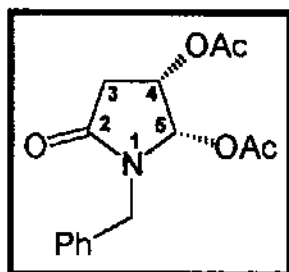


Em um balão de 50 ml adaptado com agitação magnética, atmosfera de argônio e banho de gelo a 0°C contendo 23,52 mmoles (5,87g) da mistura de **230-CIS/TRANS** (sem purificação) dissolvidos em 20ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 35,28 mmoles (4,44 ml) de anidrido acético com auxílio de seringa hipodérmica. Em seguida foram adicionados 25 mmoles (3,51 ml) de trietilamina, seguidos da adição de 2,35 mmoles (0,20g) de 4-N,N-dimetilamino piridina. Após a adição de todos os reagentes o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu a temperatura ambiente por 1 hora. Após este período a mistura reacional foi diluída em cloreto de metileno (20 ml) e lavada com água destilada (2 X 30 ml) seguido de lavagem com solução de ácido clorídrico 10% (20 ml) e imediatamente neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml).

O solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e sólido branco resultante foi cromatografado em coluna de sílica gel (70-230 mesh) usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 77:23, isolando-se 6,30g de um sólido branco com rendimento total de 93%.

A análise do espectro de ¹H-RMN mostrou uma proporção de 19:1 em favor do isômero **235-CIS**. O produto com estereoquímica relativa **CIS** foi separado da mistura através de cromatografia em coluna flash, utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e uma mistura de hexano/acetato de etila 35:65.

Composto 235-CIS :



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 1,93 (s, 3H, CH₃); 2,03 (s, 3H, CH₃); 2,67 (dd, J= 15,0 Hz e J= 9,0 Hz, 1H, H-3 α); 2,80 (dd, J= 15,0 Hz e J= 8,4 Hz, 1H, H-3 β); 4,26 (d, J= 15,0 Hz, 1H, PhCH-H); 4,69 (d, J= 15,0 Hz, 1H, PhCH-H); 5,28 (dt, J_t= 8,7 Hz e J_d= 5,4 Hz, 1H, H-4); 6,28 (d, J= 5,4 Hz, 1H, H-5); 7,23-7,35 (m, 5H arom.). (E-55)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

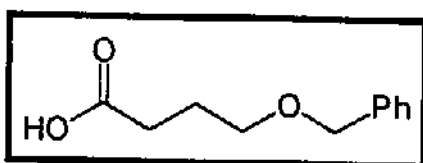
δ 20,47 (CH₃); 20,53 (CH₃); 33,95 (C-3); 44,76 (Ph-C); 66,15 (C-4); 81,57 (C-5); 128,11 (arom.); 128,60 (arom.); 128,98 (arom.); 136,12 (arom.); 170,09 (N-CO); 170,34 (C-CO); 171,72 (C-CO). (E-56)

I.V. (KBr):

3031 cm^{-1} , 2933 cm^{-1} , 1745 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1421 cm^{-1} , 1376 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1185 cm^{-1} , 1084 cm^{-1} , 1019 cm^{-1} , 966 cm^{-1} , 704 cm^{-1} . (E-57)

E.M. (70 eV):

m/e 230 (14%); 229 (27%), 188 (12%); 171 (18%); 170 (23%); 147 (12%); 143 (9%); 142 (6%); 135 (5%); 131 (12%); 106 (9%); 104 (7%); 103 (7%); 91 (10%); 90 (100%); 86 (10%); 85 (7%); 83 (5%); 79 (5%); 77 (7%); 65 (12%); 60 (15%); 55 (5%); 51 (6%); 45 (25%).

4.4 - Preparação do ácido 4-benziloxi-butírico (244)²⁷³.**Procedimento**

Em balão de 50ml, adaptado com condensador de refluxo, placa de aquecimento e agitação magnética contendo 15 ml de tolueno seco, foi adicionado 60 atm.g (1,38g) de sódio metálico

seguido da adição de 60 mmoles (6,23 ml) de álcool benzílico seco.

A mistura reacional foi aquecida até a temperatura de refluxo do tolueno (110°C) e mantida nesta temperatura até dissolução total do sódio metálico, quando forma-se um gel insolúvel de cor branca. Após desligar-se o refluxo e atingir a temperatura ambiente, foram adicionados com auxílio de seringa hipodérmica, 60 mmoles (6,70 ml) de butirolactona seca.

A mistura reacional foi aquecida gradualmente até 220°C, o tolueno foi retirado com auxílio de aparelhagem de destilação simples, e a temperatura foi mantida por mais 1 hora, onde a solução adquire uma coloração vermelho-escura. Depois de resfriado, o sólido resultante foi dissolvido em água (+/- 70 ml) e lavado com éter etílico (3 x 30 ml) para remover o álcool benzílico e butirolactona remanescentes.

A fase aquosa foi então acidificada com ácido clorídrico concentrado até atingir pH=1, quando ocorre a separação de uma fase orgânica que contém o ácido desejado. O ácido γ -benziloxi-butírico foi extraído com éter etílico (3 X 30 ml) e a fase etérea foi seca com sulfato de magnésio. O solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o produto bruto é imediatamente destilado em kugelrohr a 170-190°C e 2,0 mm/Hg (lit.: 150°C, 2,5 mm/Hg), obtendo-se 5,22g de um óleo viscoso e incolor, em 45% rendimento.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 1,89 (qt, J= 7,2 Hz, 2H, H₂C-CH₂OBn); 2,42 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H₂C-CO₂); 3,4 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H₂C-OBn); 4,45(s, 2H, H₂C-Ph); 7,20-7,28(m, 5H arom.). (E-58)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz):

δ 24,63 ($\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{OBn}$); 30,82 ($\text{H}_2\text{C}-\text{CO}_2$); 68,94 ($\text{H}_2\text{C}-\text{OBn}$); 72,86 ($\text{H}_2\text{C}-\text{Ph}$); 179,72 (CO). (**E-69**)

I.V. (filme):

3033 cm^{-1} , 2933 cm^{-1} , 2864 cm^{-1} , 1909 cm^{-1} (CO), 1596 cm^{-1} , 1453 cm^{-1} , 1364 cm^{-1} , 1255 cm^{-1} , 1105 cm^{-1} , 1078 cm^{-1} , 1028 cm^{-1} , 931 cm^{-1} , 698 cm^{-1} . (**E-60**)

E.M. (70 eV):

m/e 193 (M-1, 2%); 153 (2%); 146 (2%); 107 (14%); 106 (69%); 104 (5%); 91 (16%); 90 (100%); 87 (8%); 85 (22%); 79 (12%); 77 (7%); 75 (6%); 65 (10%); 60 (6%); 51 (4%); 45 (9%); 43 (12%).

Rendimento: 45%

4.5 - Preparação do éster 4-benziloxi-butirato de metila (**236**) e do éster 4-benziloxi-butirato de benzila (**237**).

Procedimento Geral

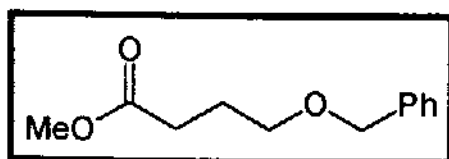
Em um balão de 50 ml, adaptado com um aparelho de Dean-Stark, placa de aquecimento e agitação magnética, contendo 10 mmol (1,94g) do ácido 4-benziloxi-butírico dissolvidos em 25 ml de tolueno seco, foram adicionados 20 mmol (0,51 ml) de MeOH seco e 0,5 ml de HCl concentrado (12 N). A mistura reacional foi mantida em refluxo por um período de 24 horas. O excesso de MeOH e tolueno foram retirados por destilação simples.

O resíduo foi dissolvido em éter etílico (20ml) e lavado com solução de NaOH 10% até pH=7. A fase orgânica foi separada e fase aquosa foi lavada com éter etílico (20 ml). As fases orgânicas combinadas, foram lavadas com uma solução saturada de NaCl e secas sob sulfato de magnésio.

O solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o óleo resultante foi destilado em aparelho de Kugelrohr a 125°C (2mm/Hg) para fornecer 1,14 g do produto **236** com 55% de rendimento.

O procedimento para a preparação do éster benzílico **237** foi o mesmo descrito acima, usando-se ácido p-tolueno-sulfônico como catalisador. O resíduo bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 96:4, isolando-se 1,62 g do produto desejado como um óleo incolor, em 60% de rendimento.

composto 236



^1H -RMN (CDCl_3 , 300 Mhz): δ 1,86 (m, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{OBn}$, 2H); 2,36 (t, $J=7,4$ Hz, $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$, 2H); 3,43(t, $J=6,1$ Hz, 2H); 3,57 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$, 3H);

4,41(s, H₂C-Ph, 2H); 5,88-6,01 (m, 5H arom.) (E-61)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

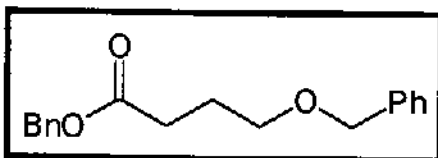
δ 25,07 (H₂C-CH₂OBn); 30,86 (H₂C-CO₂); 51,53 (H₃C-O); 69,13 (H₂C-OBn); 72,87 (H₂C-Ph); 127,56 (arom.); 127,61 (arom.); 128,36 (arom.); 138,39 (arom.); 173,97 (CO). (E-62)

I.V. (filme):

2951 cm⁻¹, 2861 cm⁻¹, 1738 cm⁻¹, 1496 cm⁻¹, 1437 cm⁻¹, 1363 cm⁻¹, 1317 cm⁻¹, 1252 cm⁻¹, 1201 cm⁻¹, 1172 cm⁻¹, 1106 cm⁻¹, 1028 cm⁻¹, 883 cm⁻¹, 739 cm⁻¹, 699 cm⁻¹.

Rendimento: 55%

Composto 237



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,95 (qt, J= 6,0 Hz, 2H, CH₂-CH₂OBn); 2,47 (t, J= 7,2 Hz, CH₂-CO-); 3,48 (t, J= 6,0 Hz, 2H, CH₂-OBn); 4,45 (s, 2H, CH₂Ph); 7,25-7,33 (m, 10 H arom.). (E-63)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 25,13 (C-3); 31,14 (C-2); 66,23 (C-4); 69,21 (O-CH₂-Ph), 72,97 (Ph-CH₂-CO₂-); 127,74 (arom.); 127,78 (arom.); 127,95 (arom.); 128,36 (arom.); 128,55 (arom.); 128,72 (arom.); 136,29 (arom.); 138,63 (arom.); 173,54 (CO₂). (E-64)

Rendimento: 60%

4.6 - Preparação do tioéster 4-benziloxi-tiobutirato de terc-butila (238) e da oxazolidinona quiral 239

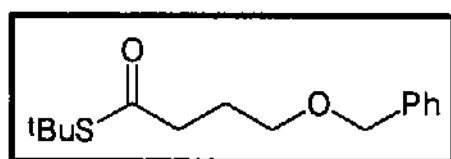
Procedimento Geral

Em balão de 25 ml, adaptado com agitação magnética e atmosfera de argônio contendo [2,25 mmol (0,20g) de terc-butilmercaptana para a preparação de **238**] 1,0 mmol (0,13g) da oxazolidinona quiral (para a preparação de **239**) dissolvida em 2,5 ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 1,5 mmol (0,29 g) do ácido γ-benziloxi-butírico com auxílio de seringa hipodérmica. A mistura reacional foi colocada sob banho de gelo a 0°C e foi adicionada uma solução previamente preparada composta de 1,5 mmol (0,31g) de DCC, 0,15 mmol (0,02g) de DMAP dissolvidos em 2,5 ml de cloreto de metileno seco.

Após a adição desta solução o banho de gelo foi retirado e foi possível observar a formação de um precipitado branco. A reação permaneceu por 48 horas à temperatura ambiente e após este período o cloreto de metileno foi removido com o auxílio de evaporador rotatório. O sólido resultante foi então diluído em

éter etílico e filtrado sob celite. A fase etérea foi lavada com solução de ácido clorídrico 10%, imediatamente neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio e seca sob sulfato de magnésio. O produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel (70-230 mesh) usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 93:7, isolando-se 0,173g de **239** (0,33g de **238** em 82% de rendimento) como um óleo viscoso incolor com $[\alpha]_D^{25} = +48,385$ (C=12,39 CH₂Cl₂) em 76% de rendimento.

Composto 238



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 1,44 (s, 9H, ^tBu); 1,93 (qt, J= 7,8 Hz, 2H, H₂C-CH₂OBn); 2,57 (t, J= 7,8 Hz, 2H, H₂C-COS); 3,48 (t, J= 7,8 Hz, 2H, H₂C-OBn); 4,48 (s, 2H, H₂C-Ph); 7,23-7,35 (m, 5H arom.). (E-65)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

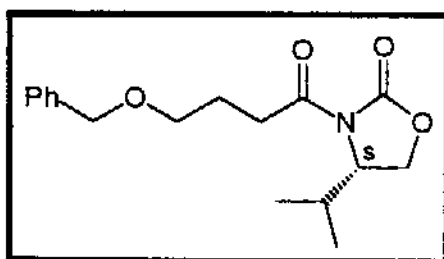
δ 25,52 (H₂C-CH₂COBn); 29,81 (^tBu); 41,19 (H₂C-COS); 47,78 (C₀); 68,93 (H₂C-OBn); 72,84 (H₂C-Ph); 127,53 (arom.); 127,61 (arom.); 128,44 (arom.); 138,38 (arom.); 200,05 (S-CO). (E-66)

I.V. (filme):

2962 cm⁻¹, 2861 cm⁻¹, 1684 cm⁻¹(S-CO), 1454 cm⁻¹, 1364 cm⁻¹, 1104 cm⁻¹, 988 cm⁻¹, 736 cm⁻¹. (E-67)

Rendimento: 82%

Composto 239



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 0,84 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH₃); 0,88 (d, J= 7,0 Hz, 3H, CH₃); 1,99 (qt, J= 7,0 Hz, 2H, CH₂-CH₂OBn); 2,23-2,35 [m, 1H, H-C(CH₃)₂]; 3,04 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H₂C-CON); 3,54 (t, J= 6,0 Hz, 2H, CH₂-OBn); 4,14 (d, J= 6,3 Hz, 2H, H₂C-OCON), 4,33-4,3 (m, 1H, H-CNCO₂); 4,49 (s, 2H, H₂C-Ph); 7,26-7,34 (m, 5H arom.). (E-68)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 14,69 (CH₃); 17,96 (CH₃); 24,66 [H₂C-CH₂OBn]; 28,47 (H-C(CH₃)₂); 32,52 (H₂C-CO); 58,52 (H-CNCO₂); 63,42 (H₂C-OBn); 69,40 (H₂C-Ph); 72,99 (H₂C-CON); 127,75 (arom.); 127,88 (arom.); 128,57 (arom.); 138,76 (arom.); 154,37 (NCO₂); 173,28 (NCO). (E-69)

I.V. (filme):

2963 cm⁻¹, 2873 cm⁻¹, 1781 cm⁻¹(NCO₂), 1702 cm⁻¹(NCO); 1454 cm⁻¹, 1387 cm⁻¹,

1302 cm^{-1} , 1207 cm^{-1} , 1116 cm^{-1} , 1021 cm^{-1} , 972 cm^{-1} , 739 cm^{-1} , 699 cm^{-1} . (E-70)

E.M. (70 eV):

m/e 199 (20%); 198 (21%); 171 (32%); 130 (23%); 91 (100%); 86 (13%); 85 (20%); 84 (15%); 69 (13%); 68 (10%); 65 (11%); 55 (13%); 43 (21%).

Análise elementar

calculado: C: 66,86%; H: 7,59%; N: 4,59%

medido: C: 66,34%; H: 7,79%; N: 4,63%

Rendimento: 76%

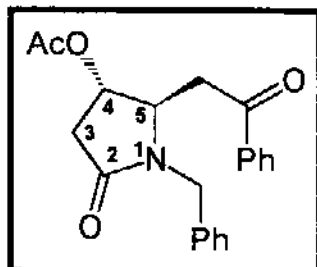
4.7 - Preparação dos adutos 251-CIS/TRANS, 252-TRANS, 254-TRANS-ANTI e 254-TRANS-SYN.

Procedimento Geral

Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo a 0°C, contendo 0,51 mmoles (0,150g) da mistura de diacetoxilactamas **235-CIS-TRANS** dissolvidas em 2,5 ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 0,77 mmoles (0,140g) do silil enoléter **249** (derivado da acetofenona) seguido da adição de 0,5 mmoles de TMSOTf (aprox. 0,1ml - 2gotas). A reação permaneceu por 1 hora a 0°C e foi então tratada com 2ml de solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto bruto foi diluído em 10ml de cloreto de metileno e lavado com 5ml de água destilada. A fase orgânica foi separada e seca sob sulfato de magnésio. O solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e a mistura bruta de produtos foi cromatografada em coluna de sílica gel (70-230 mesh) usando como eluente uma mistura de hexano acetato de etila 85:15 e permitiu isolar 0,126g de uma mistura de dois adutos **251-CIS** e **251-TRANS** numa proporção de 6:1 (85:15) em favor do aduto **251-TRANS**, em um rendimento total de 68%. A reação efetuada a -78°C nas mesmas condições anteriores forneceu uma mistura de 3:1 em favor do aduto **251-TRANS**.

O procedimento para a preparação do aduto **252** foi o mesmo descrito acima e permitiu isolar **252-TRANS** como único produto, com um rendimento de 73% depois de purificação por coluna cromatográfica.

O mesmo procedimento foi empregado para a preparação da mistura 2:1 dos adutos **254-TRANS-ANTI** e **254-TRANS-SYN** que foram obtidos em 78% de rendimento. Os dois diastereoisômeros foram separados através de cromatografia exaustiva em placa preparativa utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 95:5. O isômero de menor polaridade foi atribuído como sendo **254-TRANS-ANTI** e o de maior polaridade foi atribuído à **254-TRANS-SYN**.

Composto 251**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,53 (dd, J= 18,0 Hz e J= 1,4 Hz, 1H, H-3α); 3,10 (ddd, J= 18,0 Hz, J= 6,9 Hz e J= 0,7 Hz, 1H, H-3β); 3,15 (dd, J= 17,5 Hz e J= 6,5 Hz, 1H, H-CHCOPh); 3,26 (dd, J= 17,5 Hz e J= 4,8 Hz, 1H, H-CHCOPh); 4,00 (m, 1H, H-5); 4,20 (d, J= 15,3 Hz, 1H, H-CHPh); 4,80 (d, J= 15,3 Hz, 1H, H-CHPh); 4,12 (dt, Jd= 6,9 Hz e Jt= 1,4 Hz, 1H, H-4); 7,10-7,80 (m, 10 H arom.). (E-71)

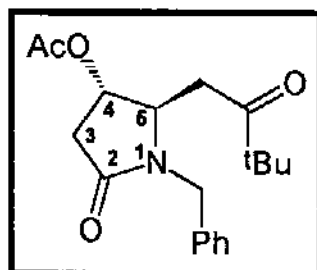
¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 20,94 (CH₃); 36,96 (C-3); 39,28 (H₂C-COPh); 44,86 (H₂C-Ph); 72,19 (C-5); 76,62 (C-4); 127,65 (arom.); 127,90 (arom.); 127,93 (arom.); 128,69 (arom.); 128,70 (arom.); 133,64 (arom.); 136,12 (arom.); 136,18 (arom.); 170,53 (N-CO); 172,45 (O-CO); 196,43 (Ph-CO). (E-72)

I.V. (filme)

2969 cm⁻¹, 2934 cm⁻¹, 1738 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹, 1497 cm⁻¹, 1447 cm⁻¹, 1371 cm⁻¹, 1240 cm⁻¹, 1083 cm⁻¹, 1035 cm⁻¹, 949 cm⁻¹, 740 cm⁻¹, 703 cm⁻¹, 604 cm⁻¹. (E-73)

Rendimento: 68%

Composto 252**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

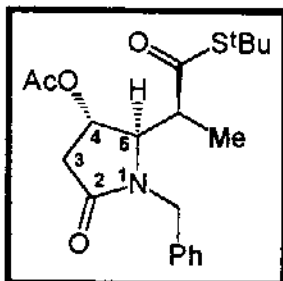
δ 1,03 (s, 9H, ^tBu); 2,00 (s, 3H, CH₃); 2,48 (dd, J= 18,0 Hz e J= 1,2 Hz, 1H, H-3α); 2,73 (m, 2H, H₂C-CO); 3,05 (dd, J= 18,0 Hz e J= 6,6 Hz, 1H, H-3β); 3,82 (m, 1H, H-5); 4,15 (d, J= 15,1 Hz, 1H, H-CHPh); 4,76 (d, J= 15,1 Hz, 1H, H-CHPh); 4,96 (d, J= 6,6 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,36 (m, 5H arom.).(E-74)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 20,94 (CH₃); 26,19 (^tBu); 36,96 (C-3); 37,33 (H₂C-CO); 44,24 (C0); 44,86 (H₂C-Ph); 60,69 (C-5); 72,26 (C-4); 127,70 (arom.); 127,90 (arom.); 128,71 (arom.); 136,33 (arom.); 170,52 (N-CO); 172,42 (C-CO); 212,50 (^tBuCO).(E-75)

Rendimento: 73%

Composto 254-TRANS-SYN

**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 1,10 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH₃); 1,46 (s, 9H, ^tBu); 1,92 (s, 3H, CH₃); 2,40 (dd, J= 18,0 Hz e J= 1,0 Hz, 1H, H-3_α); 2,70-2,90 [m, 2H, H-3_β e H-C(CH₃)CO]; 3,70 (dd, J= 5,9 Hz e J= 0,7 Hz, 1H, H-5); 3,88 (d, J= 14,6 Hz, 1H, H-CHPh); 5,09 (d, J= 14,6, 1H, H-CHPh); 5,17 (d, J= 6,3 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,40 (m, 5H arom.). (E-76)

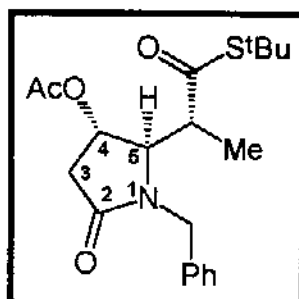
¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 12,55 (CH₃); 20,86 (H₃C-CO₂); 29,68 (^tBu); 37,64 (C-3); 44,92 (H₂C-Ph); 48,79 (CO); 49,20 [HC(CH₃)COS]; 65,11 (C-5); 69,46 (C-4); 128,01 (arom.); 128,43 (arom.); 128,91 (arom.); 135,96 (arom.); 170,15 (N-CO); 172,84 (O-CO); 200,90 (S-CO). (E-77)

I.V. (filme):

2963 cm⁻¹, 1744 cm⁻¹(O-CO), 1700 cm⁻¹(N-CO), 1667 cm⁻¹(S-CO), 1496 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1365 cm⁻¹, 1237 cm⁻¹, 1164 cm⁻¹, 1082 cm⁻¹, 1029 cm⁻¹, 982 cm⁻¹, 736 cm⁻¹, 701 cm⁻¹.

Composto 254-TRANS-ANTI

**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 1,20 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH₃); 1,45 (s, 9H, ^tBu); 1,97 (s, 3H, CH₃); 2,39 (dd, J= 18,3 Hz e J= 0,7 Hz, 1H, H-3_α); 2,88 (ddd, J= 18,1 Hz, J= 6,5 Hz e J= 1,2 Hz, 1H, H-3_β); 3,01 [dq, J_q= 7,2 Hz e J_d= 4,1 Hz, 1H, H-C(CH₃)CO]; 3,35 (d, J= 4,0 Hz, 1H, H-5); 3,95 (d, J= 15,4 Hz, 1H, H-CHPh); 5,26 (d, J= 15,4 Hz, 1H, H-CHPh); 5,46 (d, J= 6,5 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,40 (m, 5H arom.). (E-78)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 13,87 (CH₃); 20,96 (H₃C-CO₂); 29,67 (^tBu); 37,46 (C-3); 44,53 (H₂C-Ph); 47,83 [HC(CH₃)COS]; 48,99 (CO); 66,70 (C-5); 69,06 (C-4); 127,96 (arom.); 128,15 (arom.); 128,98 (arom.); 135,88 (arom.); 170,17 (N-CO); 172,86 (O-CO); 201,78 (S-CO). (E-79)

I.V. (filme):

2925 cm⁻¹, 1741 cm⁻¹(O-CO), 1700 cm⁻¹(N-CO), 1669 cm⁻¹(S-CO), 1457 cm⁻¹, 1364 cm⁻¹, 1237 cm⁻¹, 1103 cm⁻¹, 1029 cm⁻¹, 736 cm⁻¹, 701 cm⁻¹.

4.8 - Preparação dos adutos [256, 258, 260]-TRANS-ANTI e [256, 258, 260]-TRANS-SYN.

4.8.1 - Preparação da mistura dos adutos 256-TRANS-ANTI e 256-TRANS-SYN.

Procedimento

Em um balão de 50 ml adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo/água à 0°C, contendo 2,10 mmol (0,3ml) de diisopropilamina dissolvidos em 3,5 ml de THF seco, foram adicionados 2,00 mmol (0,8 ml) de BuLi 2,50 M gota à gota com auxílio de seringa hipodérmica e a reação permaneceu à esta temperatura por 30 minutos.

Em seguida a temperatura foi abaixada para -78°C com auxílio de banho de CO₂(s)/acetona e foram adicionados 1,80 mmol (0,510g) do éster **237** lentamente, durante um período de 5 minutos e a reação permaneceu por 1 hora sob agitação à -78°C. Em seguida foram adicionados 3,00 mmol (0,38 ml) de cloreto de trimetilssilila, o banho refrigerante foi retirado e a reação permaneceu por um período adicional de 1 hora à temperatura ambiente observando-se a formação de um precipitado branco.

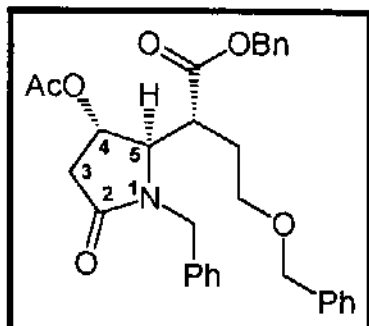
O solvente foi retirado sob alto vácuo durante um período de 30 minutos. Em seguida, foram adicionados 3,0 ml de cloreto de metileno seco seguidos da adição de 1,20 mmol (0,350g) da mistura das diacetoxilactamas **235** dissolvidas em 1,5 ml de cloreto de metileno seco.

Após 5 minutos de agitação à 0°C., foram adicionados 0,90 mmol (0,17 ml) de TMSOTf recentemente destilado. A reação permaneceu por 2 horas à 0°C. E por um período adicional de 4 horas à temperatura ambiente, quando foi parada pela adição de 5 ml de uma solução de bicarbonato de sódio.

A mistura reacional foi extraída com cloreto de metileno (2 x 10 ml), a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio.

O solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o produto bruto purificado através de cromatografia em coluna, usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 75:25 e permitiu isolar 0,028 g de um óleo viscoso incolor com rendimento de 45%.

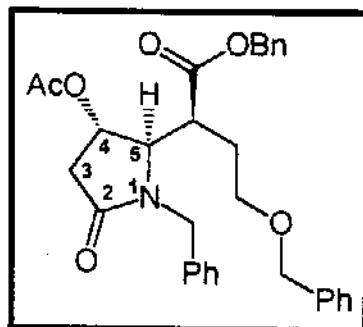
A mistura dos adutos **256-TRANS-ANTI** e **258-TRANS-SYN** foram separados através de cromatografia preparativa, usando-se com eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 90:10 que permitiu isolar 0,010g do aduto **256-TRANS-ANTI** e 0,012 g do aduto **256-TRANS-SYN**.

Composto 256- TRANS-ANTI**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 1,70-180 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 1,93 (s, 3H, CH₃); 2,10-2,25 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 2,34 (dd, J= 18,0 Hz e J= 1,2 Hz, 1H, H-3α); 2,80 (ddd, J= 18,0 Hz, J= 6,9 Hz e J= 1,2 Hz, 1H, H-3β); 3,13 (qt, J= 4,5 Hz, 1H, H-C-CO₂); 3,32-3,44 (m, 2H, H₂C-OBn); 3,47 (d, J= 4,5 Hz, 1H, H-5); 3,92 (d, J= 15,6 Hz, 1H, H-CHPh); 4,35 (s, 2H, CO-H₂C-OBn); 4,97 (d, J= 12,0 Hz, 1H, H-CHPh); 5,04 (d, J= 12,0 Hz, 1H, H-CHPh); 5,13 (d, J= 15,6 Hz, 1H, H-CHPh); 5,46 (d, J= 6,9 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,40 (m, 15H arom.). (E-80)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 20,97 (CH₃); 28,65 (H₂C-CH₂OBn); 37,44 (C-3); 42,31 (H-C-CO₂); 44,12 (N-CH₂-OBn); 65,42 (C-5); 67,30 (H₂C-OBn); 67,67 (H₂C-Ph); 68,65 (C-4); 73,08 (C-CH₂-Ph); 127, 78 (arom.); 127,87 (arom.); 128,87 (arom.); 128,43 (arom.); 128,59 (arom.); 128,77 (arom.); 128,87 (arom.); 128,94 (arom.); 135,37 (arom.); 135,78 (arom.); 138,33 (arom.); 170,24 (N-CO), 172,57(O-CO); 173,13 (BnO-CO). (E-81)

Composto 256- TRANS-SYN**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):**

δ 1,50-1,70 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 1,87 (s, 3H, CH₃); 1,90-2,05 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 2,21 (dd, J= 18,6 Hz e J= 2,0 Hz, 1H, H-3α); 2,80 (dd, J= 18,6 Hz e J= 6,6 Hz, 1H, H-3β); 2,98 (ddd, J= 11,2 Hz, J= 4,5 Hz e J= 2,4 Hz, 1H, H-C-CO₂); 3,28 (dt, Jt= 8,7 Hz e Jd= 4,5 Hz, 1H, H-CHOBn); 3,36-3,44 (m, 1H, H-CHOBn); 3,70 (d, J= 4,5 Hz, 1H, H-5); 3,88 (d, J=

15,3 Hz, 1H, H-CHPh); 4,39 (s, 2H, O-H₂C-Ph); 5,01 (d, J= 15,3 Hz, 1H, H-CH-Ph); 5,07 (s, 2H, H₂C-Ph); 5,13 (d, J= 6,6 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,40 (m, 15H arom.). (E-82)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 20,75 (CH₃); 26,25 (H₂C-CH₂OBn); 37,47 (C-3); 42,31 (H-C-CO₂); 44,48 (N-H₂C-Ph); 64,79 (C-5); 67,05 (H₂C-OBn); 67,76 (O-CH₂-Ph); 69,42 (C-4); 73,12 CO-CH₂-Ph); 127,83 (arom.); 127,87 (arom.); 127,95 (arom.); 128,23 (arom.); 128,38 (arom.); 128,48 (arom.); 128,52 (arom.); 128,60 (arom.); 128,75 (arom.); 128,92 (arom.); 129,02 (arom.); 135,69 (arom.); 135,78 (arom.); 138,37 (arom.); 170,21 (N-CO); 172,17 (O-CO); 172,70 (BnO-CO). (E-83)

4.8.2- Preparação da mistura dos adutos 258-TRANS-ANTI e 258-TRANS-SYN.

Procedimento

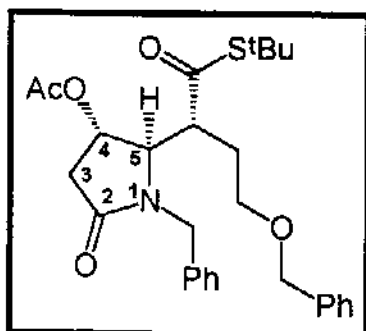
Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo a 0°C, contendo 0,51 mmoles (0,150g) da mistura das diacetoxilactamas **235-CIS-TRANS** dissolvidas em 2,5 ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 0,80 mmoles (0,27g) do silil cetenotioacetal **257** (derivado do tioéster **238**) seguido da adição de 0,5 mmoles de TMSOTf (aprox. 0,1ml - 2gotas). A reação permaneceu por 15 minutos à 0°C e por mais 4 horas à temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi tratada com 5ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio.

Em seguida o produto bruto da reação foi diluído em 10ml de cloreto de metileno e lavado com 5ml de H₂O destilada.

A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio e o solvente orgânico foi retirado com auxílio de evaporador rotatório. O óleo amarelado bruto resultante foi cromatografado em coluna de sílica gel (70-230 mesh) usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 80:20, isolando-se 0,12 g (0,23 mmol) de um óleo viscoso e incolor como uma mistura de dois produtos diastereoisoméricos em uma proporção aproximada de 1:1 dos adutos **258-TRANS-ANTI** e **258-TRANS-SYN**.

Os dois diastereoisômeros foram separados através de cromatografia em placa preparativa utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 95:5. O isômero de menor polaridade foi atribuído como sendo **258-TRANS-ANTI** e o de maior polaridade foi atribuído à **258-TRANS-SYN**.

Composto 258- TRANS-ANTI



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 1,42 (s, 9H, ^tBu); 1,70 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 1,92 (s, 3H, CH₃); 2,15 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 2,36 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H-3α); 2,83 (ddd, J= 18,0 Hz, J= 6,6 Hz e J= 1,2 Hz, 1H, H-3β); 3,25 (qt, J= 4,8 Hz, 1H, H-C-COS); 3,34 (d, J= 4,2 Hz, 1H, H-5); 3,37-3,42 (m, 2H, H₂COBn); 3,97 (d, J= 15,6 Hz, 1H, H-CHPh); 4,42 (s, 2H, O-H₂C-Ph); 5,27 (d, J= 15,6 Hz, 1H, H-CHPh); 5,51 (d, J= 6,3 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,40 (m, 10 H arom.). (**E-84**)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz): δ 20,97 (CH_3); 29,20 ($\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{OBn}$); 29,53 (^tBu); 37,42 (C-3); 44,29 (N- $\text{H}_2\text{C}-\text{Ph}$); 49,21 (C0); 49,58 (HC-COS); 65,99 (C-5); 67,24 ($\text{H}_2\text{C}-\text{OBn}$); 68,72 (C-4); 73,17 (O- $\text{H}_2\text{C}-\text{Ph}$); 127,89 (arom.); 127,93 (arom.);

127,97 (arom.); 128,21 (arom.); 128,61 (arom.); 128,96 (arom.); 135,68 (arom.); 138,36 (arom.); 170,27 (N-CO); 172,76 (O-CO); 201,87 (S-CO). (E-85)

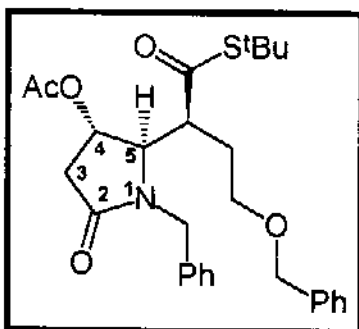
I.V. (filme):

2925 cm^{-1} , 1741 cm^{-1} (O-CO), 1700 cm^{-1} (N-CO), 1670 cm^{-1} (S-CO), 1559 cm^{-1} , 1457 cm^{-1} , 1364 cm^{-1} , 1237 cm^{-1} , 1103 cm^{-1} , 1029 cm^{-1} , 736 cm^{-1} , 701 cm^{-1} . (E-86)

Análise Elementar:

calculado: C: 67,59%; H: 7,01%; N: 2,81%

medido: C: 67,54%; H: 6,40%; N: 3,06%

Composto 258- TRANS-SYN **^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):**

δ 1,43 (s, 9H, ^tBu); 1,60-1,70 (m, 1H, H- CHCH_2OBn); 1,89 (s, 3H, CH_3); 2,00-2,15 (m, 1H, H- CHCH_2OBn); 2,38 (dd, $J=18,0$ Hz e $J=1,5$ Hz, 1H, H-3 α); 2,85 (ddd, $J=18,0$ Hz, $J=5,4$ Hz e $J=0,9$ Hz, 1H, H-3 β); 2,98 (m, 1H, H-C-COS); 3,30 (dt, $J_t=9,4$ Hz e $J_d=4,5$ Hz, 1H, H- CHOBn); 3,40 (m, 1H, H- CHOBn); 3,60 (dd, $J=6,0$ Hz e $J=1,2$ Hz, 1H, H-5); 3,87 (d, $J=15,0$

Hz, 1H, H- CHPh); 4,44 (d, $J=9,3$ Hz, 1H, H- CHPh); 4,47 (d, $J=9,3$ Hz, 1H, H- CHPh); 5,11 (d, $J=15,0$ Hz, 1H, H- CHPh); 5,17 (dd, $J=6,3$ Hz e $J=1,2$ Hz, 1H, H-4); 7,20-7,40 (m, 10H arom.).(E-87)

 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz):

δ 20,79 (CH_3); 27,69 ($\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{OBn}$); 29,58 (^tBu); 37,34 (C-3); 44,86 (N- $\text{H}_2\text{C}-\text{Ph}$); 48,95 (C0); 51,68 (HC-COS); 64,64 (C-5); 67,20 ($\text{H}_2\text{C}-\text{OBn}$); 69,74 (C-4); 73,24(O- $\text{H}_2\text{C}-\text{Ph}$); 127,90 (arom.); 127,96 (arom.); 128,01 (arom.); 128,57(arom.); 61 (arom.); 128,89 (arom.); 135,93 (arom.); 138,34 (arom.); 170,12 (N-CO); 172,84 (O-CO); 200,35 (S-CO). (E-88)

I.V. (filme):

2963 cm^{-1} , 1744 cm^{-1} (O-CO), 1700 cm^{-1} (N-CO), 1667 cm^{-1} (S-CO), 1496 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} , 1365 cm^{-1} , 1237 cm^{-1} , 1164 cm^{-1} , 1029 cm^{-1} , 982 cm^{-1} , 736 cm^{-1} , 701 cm^{-1} . (E-89)

Análise Elementar:

calculado: C: 67,59%; H: 7,01%; N: 2,81%

medido: C: 67,35%; H: 6,70%; N: 2,65%

4.8.3 - Preparação da mistura dos adutos **260-TRANS-ANTI** e **260-TRANS-SYN**.

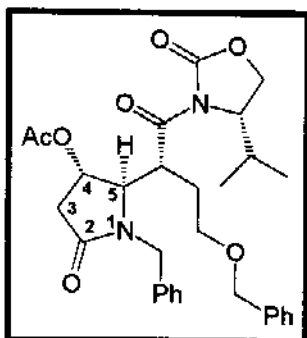
Procedimento

Em balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo a 0°C contendo 0,30 mmoles (0,091g) da oxazolidinona quiral (+)-**239** dissolvidos em 1ml de cloreto de metileno seco foram adicionados 0,37 mmoles (0,103g, 0,095 ml) de triflato de di-n-butilboro (recentemente preparado), com auxílio de seringa hipodérmica. Imediatamente foram adicionados 0,50 mmoles (0,064g, 0,087 ml) de disopropil etilamina gota a gota, observando-se a mudança de coloração da mistura reacional de vermelho escuro para uma solução límpida amarelo claro. A reação permaneceu a 0°C por 45 min, tempo necessário para a geração do respectivo enolato de boro **259**.

Após este período, foram adicionados 0,30 mmoles (0,087g) da mistura das diacetoxilactamas **235-CIS/TRANS** (derivada do ácido (S)-málico) dissolvidas em 1ml de cloreto de metileno seco. Após 15 minutos o banho de gelo/água foi retirado e a reação permaneceu por 4 horas adicionais à temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi tratada com 5ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e permaneceu sob agitação durante 12 horas à temperatura ambiente.

Em seguida o produto bruto da reação foi diluído em 10ml de cloreto de metileno e lavado com solução de ácido clorídrico 10% (5ml) seguida de neutralização com solução saturada de bicarbonato de sódio (5ml). O solvente orgânico foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e o óleo amarelado bruto resultante foi cromatografado em coluna de sílica gel (70-230 mesh) usando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila 75:25, e permitiu isolar 0,084g do aduto **260-TRANS-ANTI** como um único produto diastereomericamente homogêneo, na forma de um óleo viscoso e incolor com $[\alpha]_D = -16,65$ (C: 3,45; CH₂Cl₂) em um rendimento total de 53%.

Esta mesmo procedimento foi também utilizando para diacetoxilactama racêmica **235** obtendo-se rendimento similar (50%). Entretanto foram isolados dois produtos diastereoisoméricos em uma proporção aproximada de 1:1, ambos com 100% de seletividade facial. Neste caso, os dois isômeros foram separados através de cromatografia em placa preparativa, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 91:9. O produto de menor polaridade foi atribuído como sendo o aduto **260-TRANS-ANTI** (idêntico ao único produto obtido quando empregou-se ambos reagentes quirais). O produto mais polar foi atribuído como sendo o aduto **260-TRANS-SYN**.

Composto 260- TRANS-ANTI

¹H-RMN (CDCl₃, 300 Mhz): δ 0,74 (d, J= 3,4 Hz, 3H, CH₃); 0,76 (d, J= 3,4 Hz, 3H, CH₃); 1,72 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 1,93 (s, 3H, CH₃); 2,05 [m, 1H, H-C(CH₃)₂]; 2,36 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H-3α); 2,45 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 3,00 (dd, J= 18,0 Hz e J= 6,6 Hz, 1H, H-3β); 3,05 (t, J= 9,0 Hz, 1H, H-CHOCON); 3,40 (d, J= 4,8 Hz, 1H, H-5); 3,60 (m, 2H, H₂C-OBn); 3,80 (dd, J= 9,0 Hz e 3,3 Hz, 1H, H-CHOCON); 3,99 (m, 2H, H-CHPh e H-CNCOO); 4,31 (d, J= 11,1 Hz, 1H, H-CHPh); 4,43 (d, J= 11,1 Hz, 1H, H-CHPh); 4,86 (m, 1H, H-C-COR); 5,23 (d, J=15,7 Hz, 1H, H-CHPh); 5,76 (d, J= 6,6 Hz, 1H, H-4); 7,26-7,36 (m, 10H arom.).(E-90)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 14,35 (CH₃); 17,78 (CH₃); 20,98 (CH₃); 28,67 (HC-NCOO); 30,41(H₂C-CH₂OBn); 37,51 (C-3); 40,43 (HC-COR); 43,59 (N-H₂C-Ph); 58,47 (HC-NCOO); 62,48 (H₂C-OCON); 66,91 (C-5); 68,80 (C-4); 69,65 (H₂C-OBn); 72,87 (O-H₂C-Ph); 127,52 (arom.); 127,70 (arom.); 128,03 (arom.); 128,27 (arom.); 128,72 (arom.); 135,43 (arom.); 138,30 (arom.); 154,52 (N-CO-O); 170,01 (N-CO); 172,58 (O-CO); 174,42 (N-CO) (E-91)

I.V. (filme):

3060 cm⁻¹, 2964 cm⁻¹, 2867 cm⁻¹, 1773 cm⁻¹(N-CO-O), 1740 cm⁻¹(O-CO); 1697 cm⁻¹ (N-CO); 1430 cm⁻¹, 1373 cm⁻¹, 1242 cm⁻¹, 1200cm⁻¹, 1101 cm⁻¹, 1030 cm⁻¹, 736 cm⁻¹ 702 cm⁻¹. (E-92)

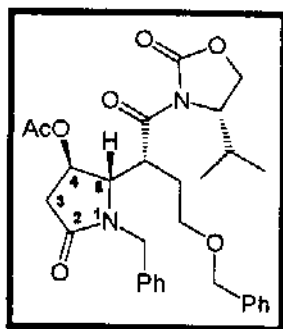
E.M. (70 eV):

m/e 430 (1%); 386 (1%); 342 (2%); 290 (2%); 257 (3%); 256 (5%); 236 (5%); 232 (3%); 213 (5%); 149 (4%); 129 (2%); 111 (2%); 97 (4%); 91 (5%); 83 (5%); 81 (5%); 69 (100%); 57 (5%); 55 (6%).

Análise Elementar:

calculado: C: 67,16%; H: 6,71%; N: 5,22%.

Medido: C: 66,89%; H: 6,68%; N:5,09%.

Composto 260- TRANS-SYN

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 0,75 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH₃); 0,80 (d, J= 6,9 Hz, 3H, CH₃); 1,39 (m, 1H, H-CHCH₂OBn); 1,88 (s, 3H, CH₃); 2,10-2,31 [m, 2H, H-C(CH₃)₂ e H-CHCH₂OBn]; 2,39 (dd, J= 18,0 Hz e J= 0,9 Hz, 1H, H-3α); 2,84-2,96 (m, 2H, H-3β e H-CHOBn); 3,23 (m, 1H, H-CHOBn); 3,56 (t, J= 8,5 Hz, 1H, H-C-NCOO); 3,85 (d, J= 4,8 Hz, 1H, H-5); 3,96-4,06

(m, 2H, H₂C-OCON); 4,21 (d, J= 11,4 Hz, 1H, H-CHPh); 4,23 (m, 1H, H-C-COR); 4,32 (d, J= 11,4 Hz, 1H, H-CHPh); 4,45 (d, J=14,7 Hz, 1H, H-CHPh); 4,67 (d, J=14,7 Hz, 1H, H-CHPh); 5,24 (d, J= 6,6 Hz, 1H, H-4); 7,20-7,50 (m, 10H arom.). (E-93)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

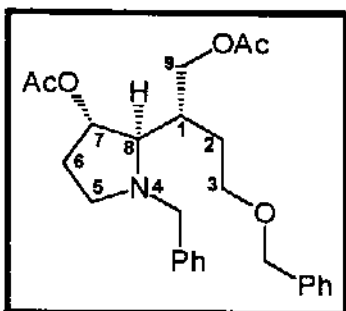
δ 14,46 (CH₃); 17,92 (CH₃); 20,74 (CH₃); 25,51 (H₂C-CH₂OBn); 28,30 [HC-(CH₃)₂]; 37,94 (C-3); 41,75 (H-C-CON); 45,36 (N-CH₂-Ph); 58,85 (HC-NCOO); 63,22 (H₂C-OCON); 65,40 (C-5); 68,73 (C-4); 68,77 (H₂C-OBn); 72,83(O-CH₂-Ph); 127,78 (arom.); 128,48 (arom.); 128,72 (arom.); 129,09 (arom.); 137,22 (arom.); 138,66 (arom.); 154,30 (N-CO-O); 170,02 (N-CO); 172,26 (O-CO); 173,23 (N-CO). (E-94)

I.V. (filme):

2964 cm⁻¹, 2874 cm⁻¹, 1774 cm⁻¹(NCOO), 1739 cm⁻¹(O-CO), 1697 cm⁻¹(N-CO), 1496 cm⁻¹, 1447 cm⁻¹, 1387 cm⁻¹, 1301 cm⁻¹, 1232 cm⁻¹, 1206 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 1030 cm⁻¹, 736 cm⁻¹, 701 cm⁻¹. (E-95)

4.9 - Preparação do diol diacetilado 261.

Procedimento



Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio e agitação magnética à 0°C, contendo 0,93 mmol (0,035g) de hidreto de lítio e de alumínio, dissolvidos em 5 ml de THF seco, foram adicionados 0,19 mmol (0,1g) do composto (-)-260 dissolvidos em 2 ml de THF seco. A reação permaneceu por 20 horas à temperatura ambiente e por um período adicional de 2 horas sob refluxo. A reação foi parada pela adição de uma solução

de tartarato di-sódico gota à gota até a observação de formação de um precipitado granulado de cor cinza claro. A reação foi extraída com éter etílico (3x10 ml), lavada com solução saturada de NaCl, seca sob sulfato de magnésio e o solvente orgânico foi removido em evaporador rotatório. Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo/água à 0°C, o produto bruto foi dissolvido em 5 ml de cloreto de metileno seco e adicionou-se 0,5 mmol (0,071 ml) de anidrido acético, seguido de adição de 0,5 mmol (0,07 ml) de trietilamina e 0,05 mmol (6,1 mg) de DMAP. O banho de gelo/água foi retirado e a reação permaneceu por 30 minutos à temperatura ambiente.

A mistura reacional foi diluída em 20 ml de diclorometano e lavada com água (10 ml), solução de ácido clorídrico 10% (10 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e seca sob sulfato de magnésio.

O solvente foi evaporado com auxílio de evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica, usando-se como eluente

uma mistura de hexano/acetato de etila 95:5 e permitiu isolar 0,035g de um óleo viscoso incolor com um rendimento de 42% nas duas etapas.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 1,65 (dd, J=14,1 Hz e J=6,0 Hz, 1H, H-6α); 1,70-1,96 (m, 3H, H-2α, H-2β e H-6β); 2,00 (s, 3H, CH₃); 2,04 (s, 3H, CH₃); 2,17 (sl, 1H, H-1); 2,34 (ddd, J= 11,9 Hz, J= 8,9 Hz e J= 5,7 Hz, 1H, H-5α); 2,72 (dd, J= 4,3 Hz e J= 3,0 Hz, 1H, H-8); 2,87 (m, 1H, H-5β); 3,34 (d, J= 13,1 Hz, 1H, H-CHPh); 3,54 (m, 2H, H-3α e H-3β); 4,00 (d, J= 13,1 Hz, 1H, H-CHPh); 4,21 (dd, J= 10,5 Hz e J= 5,4 Hz, 1H, H-9); 4,34 (dd, J= 10,5 Hz e J= 4,2 Hz, 1H, H-9); 4,50 (s, 2H, H₂C-Ph); 5,24 (dd, J= 8,5 Hz e 2,5 Hz, 1H, H-7); 7,20-7,40 (m, 10H arom.). (E-96)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

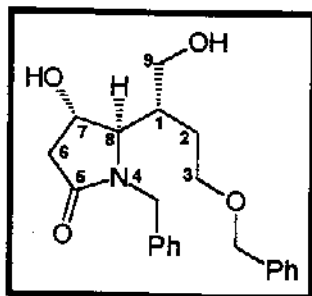
δ 20,91 (CH₃); 21,21 (CH₃); 28,95 (C-2); 31,64 (C-6); 35,07 (C-1); 51,67 (C-5); 58,94 (N-H₂C-Ph); 64,14 (C-3); 68,07 (C-9); 71,38 (C-8); 72,96 (O-H₂C-Ph); 76,18 (C-7); 127,02 (arom.); 127,67 (arom.); 127,75 (arom.); 128,33 (arom.); 128,47 (arom.); 128,63 (arom.); 138,52 (arom.); 139,45 (arom.); 170,36 (CO); 171,26 (CO). (E-97)

I.V. (filme)

2856 cm⁻¹, 1735 cm⁻¹(CO); 1368 cm⁻¹, 1241 cm⁻¹, 1094 cm⁻¹, 1028 cm⁻¹. (E-98)

4.10 - Preparação do diol (+)-262.

Procedimento



Em um balão de 25 ml adaptado com agitação magnética e banho de gelo e água à 0°C, contendo 0,43 mmol (0,23 g) do aduto chiral (-)-260 dissolvidos em 1 ml de THF seco, foram adicionados 1,72 mmol (0,037g) de borohidreto de lítio em uma porção. Após 5 minutos de agitação, o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu por 4 horas à temperatura ambiente. Após

este tempo, foram adicionados 2 ml de metanol gota à gota e a reação permaneceu sob agitação por 5 minutos e o solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido imediatamente à purificação por coluna cromatográfica, usando-se sílica de placa eluindo-se, primeiramente com uma mistura 50:50 de hexano/acetato de etila, o que permitiu isolar 0,31 mmol (0,040g) de oxazolidinona chiral (auxiliar chiral) em 72% de rendimento.

O uso de uma mistura de 99:1 de acetato de etila/metanol permitiu isolar 0,29 mmol (0,102g) do diol (+)-262 desejado em 67% de rendimento, com $[\alpha]_D^{25} = +6,8$ (c 10,04; CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

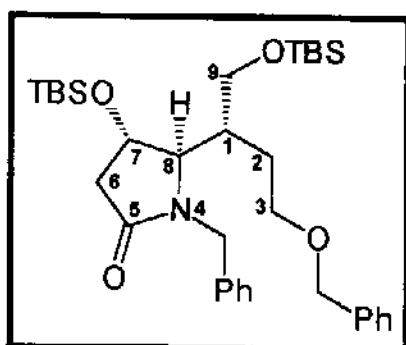
δ 1,65 (m, 1H, H-2α); 1,75-2,00 (m, 2H, H-1, H-2β); 2,31 (dd, J= 17,7 Hz e J= 1,5 Hz, 1H, H-6α); 2,70-2,90 (m, 2H, H-6β e OH); 3,30-3,60 (m, 6H, H-3α, H-3β, H-8, H-9α, H-9β e OH); 3,90 (d, J= 15,0 Hz, 1H, H-CHPh); 4,35 (d, J= 11,7 Hz, 1H, H-CHPh); 4,38 (sl, 1H, H-7); 4,40 (d, J= 11,7 Hz, 1H, H-CHPh); 5,03 (d, J= 15,0 Hz, 1H, H-CHPh); 7,20-7,40 (m, 10H arom.). (**E-99**)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 28,54 (C-2); 38,76 (C-1); 40,41 (C-6); 44,23 (N-H₂C-Ph); 60,55 (C-8); 65,76 (O-H₂C-Ph); 69,04 (C-9); 69,32 (C-3); 73,59 (C-7); 127,84 (arom.); 127,99 (arom.); 128,19 (arom.); 128,30 (arom.); 128,57 (arom.); 128,81 (arom.); 128,96 (arom.); 129,01 (arom.); 136,26 (arom.); 137,58 (arom.); 174,22 (N-CO). (**E-100**)

I.V. (filme):

3396 cm⁻¹ (OH); 3030 cm⁻¹, 2926 cm⁻¹, 2871 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹, 1496 cm⁻¹, 1452 cm⁻¹, 1360 cm⁻¹, 1266 cm⁻¹, 1093 cm⁻¹, 1044 cm⁻¹, 737 cm⁻¹, 701 cm⁻¹, 611 cm⁻¹. (**E-101**)

4.11 - Preparação do diol dissililado (-)-263.**Procedimento**

Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio, agitação magnética e banho de gelo/água à 0°C, contendo 0,28 mmol (0,103g) do diol(+)-262 dissolvidos em 2 ml de cloreto de metileno seco, foram adicionados 1,50 mmol (0,17 ml) de 2,6-lutidina, seguido de adição de 1,13 mmol (0,26 ml) de TBDMSOTf gota à gota. A reação permaneceu por um total de 3 horas à 0°C. A mistura reacional foi diluída em 20 ml de cloreto de metileno e lavada

com solução de ácido clorídrico 10% (5 ml), solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml), solução saturada de NaCl (5 ml) e a fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio. O solvente foi retirado sob vácuo e o produto bruto submetido à purificação em coluna cromatográfica Flash, usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato etila 70:30 e permitiu isolar 0,107g (0,18 mmol) de diol dissililado (-)-263 com um rendimento de 64% e $[\alpha]_D^{25} = -1,11$ (c 3,38; CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ -0,04 (s, 3H, CH₃); -0,02 (s, 3H, CH₃); 0,00 (s, 3H, CH₃); 0,02 (s, 3H, CH₃); 0,83 (tBu); 0,86 (tBu); 1,57 (m, 1H, H-2α); 1,74-1,90 (m, 1H, H-2β); 1,93-2,20 (sl, 1H, H-1); 2,25 (d, J= 17,1 Hz, 1H, H-6α); 2,85 (dd, J= 17,1 Hz e J= 5,4 Hz, 1H, H-6β); 3,36-3,52 (m, 5H, H-3α, H-3β, H-9α, H-9β e H-8); 3,84 (d, J= 15,6

Hz, 1H, H-CHPh); 4,37 (d, $J=12,0$ Hz, 1H, H-CHPh); 4,43 (d, $J=12,0$ Hz, 1H, H-CHPh); 4,48 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, H-7); 5,12 (d, $J=15,6$ Hz, 1H, H-CHPh); 7,22-7,33 (m, 10H arom.). (E-102)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz):

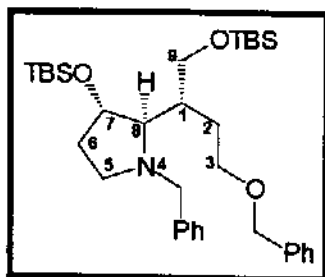
δ -5,80 (CH_3); -5,60 (CH_3); -4,90 (CH_3); -4,58 (CH_3); 17,71 (C0); 18,08 (C0); 25,64 (tBu); 25,87 (tBu); 27,85 (C-2); 35,87 (C-1); 41,18 (C-6); 43,86 (N- H_2C -Ph); 58,91 (C-8); 67,08 (C-7); 67,65 (C-9); 69,79 (C-3); 73,15 (O- H_2C -Ph); 127,49 (arom.); 127,69 (arom.); 127,84 (arom.); 127,88 (arom.); 128,63 (arom.); 128,74 (arom.); 128,92 (arom.); 136,37 (arom.); 138,51 (arom.); 174,47 (N-CO). (E-103)

I.V. (filme)

2954 cm^{-1} , 2856 cm^{-1} , 1692 cm^{-1} , 1442 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1255 cm^{-1} , 1091 cm^{-1} , 940 cm^{-1} , 836 cm^{-1} , 776 cm^{-1} , 699 cm^{-1} . (E-104)

4.12 - Preparação da amina dissililada (-)-264

Procediment



Em um balão de 25 ml adaptado com atmosfera de argônio e agitação magnética, contendo 0,13 mmol (0,076g) do composto (-)-263 dissolvidos em 2 ml de THF seco, foram adicionados 1,40 mmol (0,14 ml) de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ 10M lentamente, observando-se o despreendimento de bolhas. A reação permaneceu por 16 horas à temperatura ambiente e foi observado a formação

de um precipitado pastoso incolor. Após este tempo, o balão de reação foi refrigerado com auxílio de banho de gelo/água à 0°C e foram adicionados 5 ml de etanol. Após a adição, a mistura foi refluxada por um período de 2 horas.

O solvente foi evaporado sob alto vácuo e o produto bruto resultante foi submetido à purificação em coluna cromatográfica Flash, usando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 95:5 que permitiu isolar 0,051g (0,093 mmol) da amina dissililada (-)-264, em 73% de rendimento com $[\alpha]_D^{25} = -31,49$ (c 2,95; CH_2Cl_2).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz):

δ 0,029 (s, 3H, CH_3); 0,045 (s, 6H, CH_3); 0,064 (s, 3H, CH_3); 0,89 (s, 9H, tBu); 0,90 (s, 9H, tBu); 1,53, (dd, $J=12,5$ Hz e $J=5,6$ Hz, 1H, H-6 α); 1,70-1,98 (m, 4H, H-1, H-2 α , H-2 β e H-6 β); 2,42 (ddd, $J=11,7$ Hz, $J=8,4$ Hz e $J=5,7$ Hz, 1H, H-5 α); 2,60 (sl, 1H, H-8); 2,82 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, H-5 β); 3,36 (d, $J=13,4$ Hz, 1H, H-CHPh); 3,58-3,67 (m, 3H, H-3 α , H-3 β e H-9); 3,84 (dd, $J=9,9$ Hz e $J=3,9$ Hz,

1H, H-9); 4,00 (d, J= 13,4 Hz, 1H, H-CHPh); 4,38 (d, J= 5,4 Hz, 1H, H-7); 4,53 (s, 2H, H2C-Ph); 7,20-7,36 (m, 10H arom.). (E-105)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ -5,59 (CH₃); -5,46 (CH₃); -4,65 (CH₃); -4,27 (CH₃); 17,77 (C₀); 18,17 (C₀); 25,80 (tBu); 25,91 (tBu); 28,71 (C-2); 34,49 (C-6); 38,35 (C-1); 71,56 (C-5); 59,77 N-H₂C-Ph); 62,28 (C-3); 68,86 (C-9); 72,81 (O-H₂C-Ph); 74,17 (C-7); 75,48 (C-8); 126,52 (arom.); 127,44 (arom.); 127,66 (arom.); 128,06m (arom.); 128,32 (arom.); 128,48 (arom.); 138,72 (arom.); 140,58 (arom.). (E-106)

I.V. (filme):

2955 cm⁻¹, 2856 cm⁻¹, cm⁻¹, 1360 cm⁻¹, 1255 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹, 909 cm⁻¹, 836 cm⁻¹, 704 cm⁻¹. (E-107)

E.M. (70 eV):

m/e 492 (4%); 434 (1%); 378 (2%); 291 (30%); 290 (70%); 234 (2%); 159 (5%); 149 (5%); 91 (100%); 74 (9%); 72 (19%); 69 (7%).

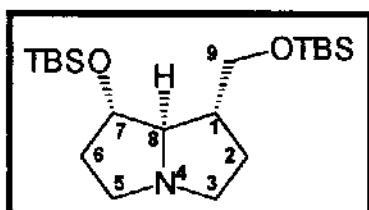
Análise Elementar:

calculado: C: 69,98%; H: 9,78%; N: 2,40%.

medido: C: 70,14%; H: 9,66%; N: 2,56%.

4.13 - Preparação da pirrolizidina dissililada (+)-266

Procedimento



Em recipiente apropriado para o aparelho de hidrogenação foram colocados 0,081 mmol (0,05g) da amina dissililada (-)-264 dissolvida em 2 ml de acetato de etila, e 0,002g de Pd(OH)₂. A reação permaneceu por 8 horas sob uma pressão de 40 psi de H₂.

O produto bruto foi diluído em 5 ml de acetato de etila e foi filtrado em pipeta pasteur carregada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, obtendo-se 0,068g (0,17 mmol) de um óleo amarelo-esverdeado (aminoálcool 265).

Este produto bruto foi colocado em um balão de 25 ml e dissolvido em 1 ml de acetonitrila seca à 0°C. Em seguida, foram adicionados 0,02 ml de trietilamina seca seguido da adição de 0,2 mmol (0,03 ml) de tetracloreto de carbono e da adição de 0,19 mmol (0,05g) de trifetilfosfina. O banho de gelo/água foi retirado e mistura reacional permaneceu por 48 horas à temperatura ambiente, quando foi observado a formação de um precipitado de cor bege.

O solvente foi retirado sob alto vácuo e o produto bruto resultante foi purificado através de coluna cromatográfica empacotada com sílica de placa usando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/metanol/NH₄OH 95:4:1 e isolando-se 0,017g (0,044mmol) da pirrolizidina (+)-266, em 54% de rendimento de para as duas etapas. O produto mostrou $[\alpha]_D^{25} = +7,36$ (c 2,6; MeOH).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

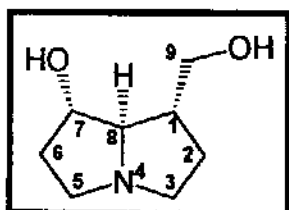
δ 0,05 (s, 12H, CH₃); 0,87 (s, 9H, tBu); 0,90 (s, 9H, tBu); 1,56-1,72 (m, 2H, H-2α e H-6α); 1,74-1,98 (m, 3H, H-1, H-2β e H-6β); 2,46 (dt, J_t= 9,7 Hz e J_d= 6,0 Hz, 1H, H-5α); 2,62 (ddd, J= 11,0 Hz, J= 6,7 Hz e J= 4,8 Hz, 1H, H-3α); 2,99 (dd, J= 7,8 Hz e J= 3,0 Hz, 1H, H-8); 3,09-3,24 (m, 2H, H-3β e H-5β); 3,55 (dd, J= 10,0 Hz e J= 7,0 Hz, 1H, H-9); 3,71 (dd, J= 10,0 Hz e J= 5,4 Hz, 1H, H-9); 4,02 (dd, J= 7,8 Hz e J= 3,9 Hz, 1H, H-7). (E-108)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ -5,35 (CH₃); -4,67 (CH₃); -4,54 (CH₃); 18,00 (C₀), 18,44 (C₀), 25,84 (tBu); 26,03 (tBu); 30,35 (C-2); 33,86 (C-6); 46,89 (C-1); 52,65 (C-3); 54,97 (C-5); 65,44 (C-9); 75,20 (C-8); 77,96 (C-7). (E-109)

E.M. (70 eV):

385 (M⁺, 2%); 227 (16%); 194 (5%); 143 (7%); 106 (13%); 82 (100%); 77 (26%); 75 (28%).

4.14 - Preparação da hastanecina (+)-193**Procedimento**

Em um balão de 25 ml adaptado com agitação magnética contendo 0,023 mmol (0,009g) de (+)-266 dissolvidos em 0,6 ml de acetonitrila, foram adicionados 0,4 ml de HF (solução 40%). A reação permaneceu por 48 horas em agitação à temperatura ambiente. Após este período, a

mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio e posteriormente foi liofilizada por 72 horas. O produto bruto sólido foi filtrado em uma coluna empacotada com sílica-gel de placa usando-se como eluente uma mistura CHCl₃:MeOH:NH₄OH em uma proporção 6:3:1 obtendo-se 0,0017 mg (0,011 mmol) de um óleo viscoso de coloração amarelo-escura, significando um rendimento de 48%.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz):

δ 1,60-1,76 (m, 1H, H-2α); 1,84-2,02 (m, 3H, H-1, H-2β e H-6α); 2,09 (m, 1H, H-6β); 2,50-2,61 (m, 1H, H-3α); 2,64-2,76 (m, 1H, H-5α); 3,10 (sl, 2H, OH); 3,21-3,40 (m, 3H, H-3β, H-5β e H-8); 3,56 (dd, J= 10,6 Hz e J= 7,5 Hz); 1H, H-9); 3,82 (dd, J= 10,6 Hz e J= 4,0 Hz, 1H, H-9); 4,14 (dd, J= 8,5 Hz e J= 5,0 Hz, 1H, H-7). (E-110)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ 29,73 (C-2); 33,83 (C-6); 46,33 (C-1); 52,71 (C-5); 54,90 (C-3); 64,31 (C-9); 76,80 (C-7); 77,23 (C-8). (E-111)

I.V. (filme)

3379 cm^{-1} (OH); 2929 cm^{-1} , 1589 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1266 cm^{-1} , 1187 cm^{-1} , 1099 cm^{-1} , 1031 cm^{-1} , 989 cm^{-1} , 736 cm^{-1} . (E-112)

 ^1H -RMN (CD_3OD , 300 MHz):

δ 1,05-1,71 (m, H-2 α , 1H); 1,78-1,88 (m, H-6 α , 1H); 1,90-2,20 (m, H-2 α , H6 β e H-1, 3H); 2,80 (dt, $J_t=10,8$ Hz e $J_d=5,6$ Hz, H-3 α , 1H); 2,98 (ddd, $J=10,8$ Hz, $J=7,4$ Hz e $J=2,7$ Hz, H-5 α , 1H); 3,30-3,48 (m, H-3 β , H-5 β e H-8, 3H); 3,55 (m, H-9, 2H); 4,16 (sl, H-7, 1H); 4,69 (s, OH, 2H). (E-113)

 ^{13}C -RMN (CD_3OD , 75,5 Mhz):

29,94 (C-2); 33,03 (C-6); 46,55 (C-1); 53,45 (C-5); 55,77 (C-3); 63,74 (C-9); 75,91 (C-7); 78,32 (C-8). (E-114)

Referências Bibliográficas

- 1 - C.Mannich e G.Lammering, *Ber.*, **55**, 3510 (1922).
- 2 - D.A.Koechel e G.O.Rankin, *J.Med.Chem.*, **21**, 764 (1978).
- 3 - H.P.S.Chawla, B.C.Gautan, R.S.Kapil, N.Anand, G.K.Patanaik, M.M.Vohra e O.P.Shirivastava, *J.Med.Chem.*, **13**, 480 (1970).
- 4 - F.Henin e J.P.Pete, *Synthesis*, 895 (1986).
- 5 - H.Huang, N.Iwasawa e T.Mukayama, *Chem.Lett.*, 1465 (1984).
- 6 - M.Tramontini, *Synthesis*, 605 (1982).
- 7 - F.F.Blike, *Org.Reaction*, 303 (1942).
- 8 - B.Reichart in "*Die Mannich Reaktion*", Spring-Verlag, Berlin 1959.
- 9 - M.Tramontini, *Synthesis*, 703 (1973).
- 10 - G.A.Gevorgyan, A.G.Agababyan e O.L.Mndzhoyan, *Russ. Chem.Rev.*, **53**, 561 (1984).
- 11 - G.A.Gevorgyan, A.G.Agababyan e O.L.Mndzhoyan, *Russ. Chem.Rev.*, **54**, 495 (1985).
- 12 - G.A.Gevorgyan, A.G.Agababyan e O.L.Mndzhoyan, *Russ. Chem.Rev.*, **51**, 387 (1982).
- 13 - H.Helmann e G.Optiz, *Angew.Chem.*, 265 (1956).
- 14 - M.Tramontini e L.Angiolini, *Tetrahedron*, **46**, 179 (1990).
- 15 - R.A.Volkman in "*Comprehensive Organic Synthesis*", vol.1, pg. 355, B.M.Trost e I.Fleming Eds., Pergamon Press, England 1993.
- 16 - E.F.Kleinmann in "*Comprehensive Organic Synthesis*", Vol.2, pg.893, B.M.Trost e I.Fleming Eds., Pergamon Press, England 1993.
- 17 - D.Russowsky, *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Unicamp 1989.
- 18 - B.V.Unkovsky, A.A.Melinkova, M.G.Zaitseva e Y.Malina, *J.Org.Chem. URSS*, 1483 (1966).
- 19 - E.T.Golovin, B.M.Glukhov, V.I.Mamonov e B.V.Unkovsky, *J.Org.Chem. URSS*, 623 (1973).
- 20 - J.Schreiber, H.Maag, N.Hashimoto e A.Eschenmoser, *Angew.Chem. Int.Ed.Engl.*, 10 (1971).
- 21 - J.Hooz e J.N.Bridson, *J.Am.Chem.Soc.*, **95**, 602 (1973).
- 22 - N.L.Holly e Y.F.Wang, *J.Am.Chem.Soc.*, **99**, 944 (1977).
- 23 - S.Danishefsky, M.Prisbila e B.Lipisco, *Tetrahedron Lett.*, 805 (1980).
- 24 - F.E.Francis, *J.Chem.Soc.*, **81**, 441 (1902).
- 25 - C.Meyer, *Bull.Soc.Chem.Fr.*, **31**, 985 (1904).
- 26 - A.H.Bllatt e N.Gross, *J.Org.Chem.*, **29**, 3306 (1964).
- 27 - E.W.Colvin e G.McGarry, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 539 (1985).
- 28 - M.Nógrádi em "*Stereoselective Synthesis*", Ed.H.F.Ebel, VHC Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany 1987.
- 29 - V.Prelog e S.Halmchen, *Helv.Chim.Acta*, **55**, 2581 (1972).

- 30 - R.S.Cahn, C.Ingold e V.Prelog, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **5**, 385 (1966).
- 31 - C.H.Heathcock em "*Asymmetric Synthesis*", Ed.J.D.Morrison, Academic Press, pg. 111, N.Y., USA (1984).
- 32 - I.Ojima, S-I.Inaba e K.Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 3643 (1977).
- 33 - I.Ojima e S-I.Inaba, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2077 (1980).
- 34 - I.Ojima e S-I.Inaba, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2081 (1980).
- 35 - C.Gennari, I.Venturini, G.Gislon e G.Schiamperna, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 22 (1987).
- 36 - C.Gennari, G.Schiamperna e I.Venturini, *Tetrahedron*, **44**, 4221 (1988).
- 37 - J-E.Dupois e G.Axiotis, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2143 (1984).
- 38 - T.Morimoto e M.Sekiya, *Chem.Lett.*, 1371 (1985).
- 39 - G.Guanti, E.Narizano e L.Banfi, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4335 (1987).
- 40 - K.Ocano, T.Morimoto e M.Sekiya, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 883 (1984).
- 41 - G.Guanti, E.Narizano e L.Banfi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4331 (1987).
- 42 - H-V.Reissig e H.Lorey, *Liebigs Ann.Chem.*, 1914 (1986).
- 43 - H-V.Reissig e H.Lorey, *J.Chem.Soc.ChemCommun*, 269 (1986).
- 44 - E.W.Colvin, D.McGarry e M.J.Nugent, *Tetrahedron*, **44**, 4157 (1988).
- 45 - T.Mukayama, H.Akamatsu e J.S.Han, *Chem.Lett.*, 889 (1990).
- 46 - T.Mukayama, K.Kashiwagi e S.Matsui, *Chem.Lett.*, 1400 (1989).
- 47 - K.Ikeda, K.Achiwa e M.Sekiya, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 913 (1983).
- 48 - K.Ikeda, Y.Terao e M.Sekiya, *Chem.Pharm.Bull.*, **29**, 1747 (1981).
- 49 - K.Ikeda, K.Achiwa e M.Sekiya, *Chem.Pharm.Bull.*, **37**, 1179 (1989).
- 50 - K.Ikeda, K.Achiwa e M.Sekiya, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4707 (1983).
- 51 - C.S.Swindell e M. Tao, *J.Chem.Soc.*, **58**, 5889 (1993).
- 52 - K.Hattori, M.Miyata e T.Yamamoto, *J.Am.Chem.Soc.*, **115**, 1151 (1992).
- 53 - T.Shono, K.Tsubata e N.Okinaga, *J.Org.Chem.*, **49**, 1056 (1984).
- 54 - H.H.Mooinweer, K.W.A.Ettema, H.Hiemstra e W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, **46**, 2991 (1990).
- 55 - D.J.Hart e D-C.Ha, *Chem Rev.*, **89**, 1447 (1989).
- 56 - D.Robinson, *J.Chem.Soc.*, **111**, 762 (1917).
- 57 - V.P.Arya, *Indian J.Chem. B*, **14**, 982 (1976).
- 58 - a)R.C.Ruenitz e E.E.Smissman, *J.Heterocycl.Chem.*, **13**, 1111 (1976).
b)G.Trigo, G.E.M.Ruano e C.Aguirre, *An.Chim.*, **75**, 894 (1979).
- 59 - N.Holly, R.Fowler, E.Burnett e R.Lorenz, *Tetrahedron*, 613 (1979).
- 60 - S.Danishefsky, M.Prisbylla e B.Lipisko, *Tetrahedron Lett.*, 805 (1980).
- 61 - M.Wada, Y.Nishihara e K-Y.Akiba, *Tetrahedron Lett.*, 5405 (1984).
- 62 - R.Caputo, V.Ferrari, D.Matroiani e E.Wenkert, *Synth.Comm.*, **22**, 2305 (1992).
- 63 - A.Hosomi, S.Iijima e H.Dakurai, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 547 (1982)
- 64 - T.Shono, Y.Matsumura, K.Inoue, H.Ohmizu e S.Kashimura, *J.Am.Chem.Soc.*, **104**, 5753 (1982).

- 65 - K.Ikeda, Y.Terao e M.Sekiya, *Chem Pharm.Bull.*, **29**, 1156 (1981).
- 66 - R.B.Gupta e R.W.Frank, *J.Am.Chem.Soc.*, **109**, 5393 (1987).
- 67 - T.Shono, Y.Matsumura e K.Tsubata, *J.Am.Chem.Soc.*, **103**, 1172 (1981).
- 68 - S.Danishefsky, A.Guingant e M.Prisbylla, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2033 (1980).
- 69 - T.Shono, Y.Matsumura, K.Ushida, K.Tsubata e A.Makino, *J.Org.Chem.*, **49**, 300 (1984).
- 70 - L.C.Dias, *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, Unicamp 1994.
- 71 - R.A.Pilli, L.C.Dias e A.O.Maldaner, *Tetrahedron Lett.*, 2729 (1993).
- 72 - D.S.Brown, M.J.Earle, R.A.Fairhurst, H.Heaney, G.Papageorgiou, R.F.Wilkins e S.C.Eyley, *Synlett*, 619 (1990).
- 73 - H.Fravenrath, T.Arenz, G.Raabe e M.Zorn, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **32**, 83 (1993).
- 74 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *Supl.Ciência e Cultura*, **39**, 443, (1985).
- 75 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *II^oEBSO*, Porto Alegre, RS, Resumos, 6 (1987).
- 76 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1035 (1987).
- 77 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *II^oEBSO*, Porto Alegre, RS, Resumos, 26 (1987).
- 78 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *7th IUPAC Conference on Organic Synthesis*, Nancy, France, Abstracts, 7-R53 (1988).
- 79 - C.H.Heathcock, S.K.Davidsen, K.T.Hug e L.A.Flippin, *J.Org.Chem.*, **51**, 3027 (1986).
- 80 - D.G.Norton, V.E.Haury, F.C.Davis, L.J.Mitchel e S.Ballard, *J.Org.Chem.*, **19**, 1054 (1954).
- 81 - F.Texier-Boullet, *Synthesis*, 679 (1985).
- 82 - A.Echeverria, J.S.Miller e M.G.Nascimento, *Mag.Reson.Chem.*, **23**, 809 (1985).
- 83 - a)J.M.Aizpurua e C.Palomo, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6113 (1985).
b)E.J.Corey, H.Cho, C.Rucker e D.H.Hua, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3455 (1981).
- 84 - R.M.Silverstein, G.C.Bassler e T.C.Morril em "*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*", Ed.Guanabara Dois, 3^a edição, Rio de Janeiro, 1979.
- 85 - J.B.Lambert, H.F.Shurvell, D.A.Lightner e R.G.Cooks em "*Introduction to Organic Spectroscopy*", Ed.McMillan Publishing Company, N.Y., USA 1987.
- 86 - E.Breitmaier e E.Voelter em "*Carbon-13 NMR Spectroscopy*", Ed.H.F.Hebel, VHC Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany 1987.
- 87 - M.C.Nonato, *Tese de Mestrado*, Instituto de Física e Química de São Carlos, USP, São Carlos 1993.
- 88 - I.Vencato, Y.P.Mascarenhas, R.A.Pilli e D.Russowsky, *XVI Encontro Nacioanal de Física da Matéria Condensada*, Caxambú, MG, Resumos, 1991.
- 89 - I.Vencato, Y.O.Mascarenhas, R.A.Pilli e D.Russowsky, *J.Braz.Chem.Soc.*, **3**, 65 (1992).
- 90 - K.Furata, T.Maruyama e H.Yamamoto, *J.Am.Chem.Soc.*, **113**, 1041 (1991).
- 91 - A.F.Mateos e R.J.Blanco, *J.Org.Chem.*, **55**, 1349 (1990).

- 92 - S.Murata, M.Suzuky e R.Noyori, *Tetrahedron*, **44**, 4259 (1988).
- 93 - a)E.F.Elslager e D.F.Worth, *J.Heterocyclic Chem.*, **6**, 597 (1969).
b)S.C.Perricone, E.Elslager e D.F.Worth, *J.Heterocyclic Chem.*, **7**, 138 (1970).
- 94 - T.L.Gilchrist e A-M.Stannard, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3585 (1988).
- 95 - T.Kametani, H.Takeda, Y.Suzuki e T.Honda, *Synth.Comm.*, **15**, 499 (1985).
- 96 - V.Luchini, M.Prato, G.Scorrano, M.Stivanello e G.Valle, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.II*, 259 (1992).
- 97 - a)J.Cabral, P.Lazlo e M.T.Montaufier, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 547 (1988)
b)J.Cabral e P.Lazlo, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7237 (1989).
- 98 - L.S.Trifonov e A.S.Orahovats, *Heterocycles*, **22**, 355 (1984).
- 99 - Y.S.Cheng, E.Ho, P.S.Mariano e H.L.Ammon, *J.Org.Chem.*, **50**, 5678 (1985).
- 100 - T.Shono, Y.Matsumura, K.Inoue, H.Ohmizu e S.Kashimura, *J.Am.Chem.Soc.*, **104**, 5753 (1982).
- 101 - D.A.Evans, J.V.Nelson e T.R.Taber, *J.Am.Chem.Soc.*, **103**, 3099 (1981).
- 102 - D.A.Evans, E.Vogel e J.V.Nelson, *J.Am.Chem.Soc.*, **101**, 6120 (1979).
- 103 - M.J.Brown, *Hetrocycles*, **29**, 2225 (1989).
- 104 - H.Gilman e H.Speeter, *J.Am.Chem.Soc.*, **65**, 2250 (1943).
- 105 - H.B.Kagan, J-J.Basselier e J-L.Luche, *Tetrahedron Lett.*, 941 (1964).
- 106 - J-L.Luche e H.Kagan, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 3500 (1969).
- 107 - J.M.Odriozola, F.P.Cossio e C.Palomo, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 809 (1988).
- 108 - J.G.Rico, R.J.Lindmark, T.E.Rogers e P.R.Bovy, *J.Org.Chem.*, **58**, 7948 (1993).
- 109 - M.Shimizu, Y.Ukaji, J.Tanizaki e T.Fujisawa, *Chem.Lett.*, 1349 (1992).
- 110 - F.Dardoize, J.L.Moreau e M.Gaudemar, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1668 (1973).
- 111 - a)F.Dardoize, e M.Gaudemar, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1561 (1976).
b)F.Dardoize e M.Gaudemar, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 939 (1974).
- 112 - D.A.Evans, J.V.Nelson, e T.R.Taber, *Topics in Stereochemistry*, **13**, 1 (1982).
- 113 - H.E.Zimmermen e M.D.Traxler, *J.Am.Chem.Soc.*, **79**, 1920 (1957).
- 114 - H.Kleijn, H.L.van Maanen, J.T.B.Jastrzebski e G.van Koten, *Rec.Trv.Chim.Pays-Bas.*, **111**, 497 (1992).
- 115 - D.A.Burnett, D.J.Hart e J.Liu, *J.Org.Chem.*, **51**, 1929 (1957).
- 116 - F.H.van der Steen, H.Kleijn, J.T.B.Jastrzebeki e G.vam Koten, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 503 (1990).
- 117 - H.Kleijn, A.L.Spek e G.van Koten, *J.Org.Chem.*, **56**, 5868 (1991).
- 118 - F.H.van der Steen, H.Kleijn, J.T.B.Jastrzebski e G.van Koten, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 765 (1989).
- 119 - D.Seebach e V.Prelog, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **21**, 654 (1982).
- 120 - F.H.van der Steen, H.Kleijn, G.J.P.Bristovsek, J.T.B.Jastrzebski e G.van Koten, *J.Org.Chem.*, **57**, 3906 (1992).
- 121 - M.Cinquini, F.Cozzi e E.Consolandi, *Tetrahedron*, **47**, 8767 (1991).

- 122 - R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi e P.G. Cozzi, *J. Org. Chem.*, **57**, 4155 (1992).
- 123 - K. Saigu, S. Shimada e M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, 905 (1990).
- 124 - T. Mukayama, H. Suzuki e T. Yamada, *Chem. Lett.*, 915 (1986).
- 125 - G. Iwasaki e M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3257 (1987).
- 126 - N. Yamazaki, M. Murakami e T. Mukayama, *Chem. Lett.*, 1013 (1986).
- 127 - M. Wada, H. Aiura e K-Y. Akiba, *Tetrahedron Lett.*, 3377 (1987).
- 128 - L.S. Liebeskind, M.E. Welker e R.W. Fengl, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6328 (1986).
- 129 - T. Ymori, Y. Ishida e M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2153 (1986).
- 130 - M. Otsuka, M. Yoshida, S. Kobaiashi e M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2109 (1981).
- 131 - M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki e T. Imori, *J. Org. Chem.*, **52**, 3488 (1987).
- 132 - T. Kaneko, D.L. Turner, M. Newcomb e D.E. Bergbreiter, *Tetrahedron Lett.*, 103 (1979).
- 133 - C. Gluchowsky, L. Cooper, D.E. Bergbreiter e M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, **45**, 3413 (1980).
- 134 - M. Hatanaka e H. Nitta, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 69 (1987).
- 135 - G.I. Georg e H.S. Gill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1433 (1985).
- 136 - C. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, C. Scolastico e E. Bosone, *Synthesis*, 609 (1985).
- 137 - M. Klish e G. Teutsch, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3849 (1984).
- 138 - C.N. Meltz e R.A. Volkman, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4507 (1983).
- 139 - R.A. Volkman, J.T. Davis e C.N. Meltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5946 (1983).
- 140 - K. Broadley e S.G. Davis, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1743 (1984).
- 141 - D.C. Ha, D.J. Hart e T-K. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4819 (1984).
- 142 - D.J. Hart, K-I. Kanai, D.G. Thomas e T-K. Yang, *J. Org. Chem.*, **48**, 289 (1983).
- 143 - G. Cainelli, M. Contento, D. Giacomini e M. Panuzio, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 937 (1985).
- 144 - T. Chiba e T. Nakai, *Chem. Lett.*, 651 (1985).
- 145 - T. Uyehara, I. Suzuki e Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4275 (1989).
- 146 - G. Cainelli, M. Panuzio e D. Giacomini, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 121 (1991).
- 147 - K. Ikeda, Y. Yoshinaga, K. Achiwa e M. Sekiya, *Chem. Lett.*, 369 (1984).
- 148 - P. Andreoli, G. Cainelli, M. Contento, D. Giacomini, G. Martelli e M. Panuzio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 945 (1988).
- 149 - D. Seebach, "Proceedings of the 5th Symposium on Organic Synthesis", Ed. J. Streith, H. Prinzbach e G. Schill, Freiburg, Germany 1984.
- 150 - D. Seebach, C. Betschart e M. Schiess, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1593 (1984).
- 151 - D. Seebach, M. Schiess e W.B. Schweizer, *Chimia*, **39**, 272 (1985).
- 152 - T. Shono, N. Kise, F. Sanda, S. Ohi e K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1253 (1989).

- 153 - A.R.Katritzki e P.A.Harris, *Tetrahedron*, **46**, 987 (1990).
- 154 - E.G.Nolen, A.Allocco, M.Brooby e A.Zuppa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 73 (1991).
- 155 - S.Kyiooka, T.Yamashita, J.Tashiro, K.Takano e Y.Uchio, *Tetrahedron Lett.*, 5629 (1987).
- 156 - P.C.B.Page, S.M.Allin, E.W.Collington e R.A.E.Carr., *J.Org.Chem.*, **58**, 6902 (1993).
- 157 - M.L.Miles, T.M.Harris e C.R.Hauser, *J.Org.Chem.*, **30**, 1007 (1965).
- 158 - F.Texier-Boulett, B.Klrin e J.Hamelin, *Synthesis*, 409 (1986).
- 159 - P.Duhamel, L.Hennequin, J.M.Poirier, G.Tavel e C.Vottero, *Tetrahedron*, **42**, 4777 (1986).
- 160 - C.G.McCarty em "*The Chemistry of Carbon- Nitrogen double bond*", Ed. S.Patai, Intescience, pg 363, London, U.K. 1970.
- 161 - M.T.Reetz em "*Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*", Ed. Springe Verlag, pg.152, Berlin, Germany 1986.
- 162 - M.T.Reetz e R.Peter, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4691 (1981).
- 163 - E.Nakamura e I.Kuwagima, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3343 (1983).
- 164 - Y.Yamamoto, H.Yatagay e K.Maruyama, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 162 (1981).
- 165 - E.Nakamura e I.Kuwagima, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3347 (1983).
- 166 - Y.Yamamoto e K.Maruyama, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4607 (1980).
- 167 - C.Gennari, C.T.Hewkin, F.Molinari, A.Bernardi, C.Commoti, J.M.Goodmann e I.Paterson, *J.Org.Chem.*, **57**, 5173 (1992).
- 168 - E.Nakamura, J-I.Shimada, Y.Horigushi e I.Kuwagima, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3341, (1983).
- 169 - T.Mukaiyama e T.Inoue, *Chem Lett.*, 559 (1976).
- 170 - T.Mukaiyama e T.Inoue, *Bull.Soc.Chem.Jpn.*, **53**, 174 (1980).
- 171 - S.E.Thomas em "*Organic Synthesis: The Roles of Boron and Silicon*", Ed. Oxford University Press, Oxford, U.K. 1991.
- 172 - B.R.Schumff, J.K.Philips, W.E.Burkholder, H.M.Fales, C-W.Chen, P.P.Roller e M.Ma, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1533 (1984).
- 173 - G.Fronza, C.Fuganti, H-E.Hogberg, G.Pedrochi-Fantoni e S.Servi,*Chem.Lett.*, 385 (1988).
- 174 - K.Mori, T.Yoshimura e T.Sugai, *Liebigs Ann.Chem.*, 899 (1988).
- 175 - D.Enders e B.B.Lohray, *Angew.Chem. Int.Ed.Engl.*, **27**, 581 (1988).
- 176 - R.A.Pilli, M.A.Boeckelman, D.Russowsky e M.M.Murta, *J.Braz.Chem.Soc.*, **2**, 121 (1991).
- 177 - H.Hiemstra e W.N.Speckamp, "*Comprehensive Organic Synthesis*", vol.4, pg.1047 B.M.Trost e I.Fleming Eds., Pergamon Press, England 1993.
- 178 - W.N.Speckamp e H.Hiemstra, *Tetrahedron*, **41**, 4367 (1985).

- 179 - E.U. Wurthwein, R. Kupfer e E.C. Kaliba, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 252 (1983).
- 180 - D. Seebach e T.K. Ha, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 1095 (1992).
- 181 - Y. Yamamoto, T. Nakada e H. Nemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 121 (1992).
- 182 - R. Kupfer, S. Meier e E.U. Wurthwein, *Synthesis*, 688 (1984).
- 183 - G.K. Krow, C. Pyun, C. Leitz e J. Marakowsky, *J. Org. Chem.*, **39**, 2444 (1974).
- 184 - M. Malberg e K. Nyberg, *Acta Chem. Scand.*, **B-35**, 411 (1981).
- 185 - R. Kupfer, E.U. Wurthwein, M. Nagel e R. Almann, *Chem. Ber.*, **118**, 643, (1985).
- 186 - M.M.D'Oca, Tese de Mestrado, Instituto de Química, Unicamp 1995.
- 187 - K. Clauss, D. Grimm e G. Prossel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 539 (1974).
- 188 - J.B.P.A. Wijnberg, J.J.J. De Boer e W.N. Speckamp, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **97**, 227 (1978).
- 189 - a)-T. Shono, J. Terauch, Y. Ohki e Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6385 (1990). b)-T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, Y. Yamane, T. Kanasawa e T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6697 (1982).
- 190 - a)-H.E. Zaugg, *Synthesis*, 49 (1970). b)-H.E. Zaugg, *Synthesis*, 85 (1984) c)-H.E. Zaugg, *Synthesis*, 181 (1984).
- 191 - a)-W.N. Speckamp e H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4367 (1985). b)-P.M. Esch, I.M. Boska, H. Hiemstra, R.F. Boer e W.N. Speckamp, *Tetrahedron*, **47**, 4039 (1991).
- 192 - S. Danishefsky, A. Guingant e M. Prisbila, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2036 (1980).
- 193 - E.C. Ross, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, B. Kaptein, J. Kamphuis e H.E. Schoemaker, *Synlett*, 451 (1992).
- 194 - D.S. Brown, P. Charreau, T. Hansson e S.V. Ley, *Tetrahedron*, **47**, 1329 (1991).
- 195 - T. Naota, T. Nakato e S-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7475 (1990).
- 196 - M. Thaning e L-G. Wistrand, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1711 (1986).
- 197 - R.A. Pilli e L.C. Dias, *Synthetic Commun.*, **21**, 2213, (1991).
- 198 - W-J. Koot, H. Hiemstra e W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7969 (1992).
- 199 - A.R. Chamberlin e J.Y.L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3653 (1983).
- 200 - W-J. Koot, R. Van Ginkel, M. Kranenburg, H. Hiemstra, S. Louwrier, M.J. Moolenaar e W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 401 (1991).
- 201 - T. Shono em "*Comprehensive Organic Synthesis*", vol. 7, pg. 790, B.M. Trost e I. Fleming Eds., Pergamon Press, England 1993.
- 202 - T. Shono em "*Topics in Current Chemistry*", vol. 148, pg. 131, Ed. Springer-Verlag, Berlin 1988.
- 203 - a)-M. Thaning e L.G. Wistrand, *Acta Chem. Scand.*, **43**, 290 (1989). b)-M. Thaning e L.G. Wistrand, *J. Org. Chem.*, **55**, 1406 (1990).
- 204 - a)-M. Skrinjar e L.G. Wistrand, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1775 (1990). b)-C. Ludwig e L.G. Wistrand, *Acta Chem. Scand.*, **44**, 707 (1990).

- 205 - J.C.Hubert, J.B.P.A.Wijnberg e W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, **31**, 1437 (1975).
- 206 - J.B.P.A.Wijnberg, H.E.Schoemaker e W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, **34**, 179 (1978).
- 207 - H.E.Schoemaker, T-J.Boer-Terpstra, J.Dukink e W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, **36**, 143 (1980).
- 208 - M.J.Fisher e L.E.Overman, *J.Org.Chem.*, **55**, 1447 (1990).
- 209 - J.R.Trigo, *Tese de Doutorado*, Instituto de Biologia, Unicamp 1993.
- 210 - D.J.Robins, *Fortschr.Chem.Org.Naturst.*, **41**, 115 (1981).
- 211 - R.B.Herbert em "*The Biosynthesis of Secondary Methabolites*", Ed Chapman and Hall, London 1989.
- 212 - D.J.Robins, *Chem.Rev.*, **18**, 375 (1989).
- 213 - R.B.Herbert, *Nat.Prod.Reports*, **8**, 185 (1991).
- 214 - R.B.Herbert, *Nat.Prod.Reports*, **9**, 507 (1992).
- 215 - R.B.Herbert, *Nat.Prod.Reports*, **10**, 575 (1993).
- 216 - R.B.Herbert em "*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*" 2ª Ed, vol.4, pg.155, Ed. M.F.Ansall, Elsevier, Amsterdan 1988.
- 217 - I.K.Freer, J.R.Matheson e D.J.Robins, *J.Chem.Res.(S)*, **46**, (1991).
- 218 - A.A.Denholm, H.A.Kely e D.J.Robins, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1*, 2003 (1991).
- 219 - L.B.Bull, C.C.J.Culvenor e A.T.Dick em "*The Pyrrolizidine Alkaloids*", North-Holland Publsh., Amsterdan 1968.
- 220 - R.L.Huxtable, *Gen.Pharmacol.*, **10**, 159 (1979).
- 221 - J.B.Harbone em "*Phytochemical Ecology*", Academic Press., New York 1972.
- 222 - J.R.Allan, I.C.Hsu e L.A.Carstens, *Cancer Res.*, **35**, 997 (1975).
- 223 - a)-R.Schoental, *Cancer Res.*, **35**, 2020 (1975). b)-R.Schoental, *Biochem.Soc.Trans.*, **3**, 292 (1975).
- 224 - H.D.Tandom, B.M.Tandom e A.R.Mattocs, *Amer.J.Gastroenterol.*, **70**, 607 (1978).
- 225 - I.Hirono, H.Mori e M.Haga, *J.Natl.Cancer Inst.*, **61**, 865 (1979).
- 226 - M.L.Deihzer, P.A.Thomson, D.M.Burgett e D.L.Isaacson, *Science*, **195**, 497 (1977).
- 227 - J.O.Dikinson, M.P.Cooke, R.R.King e T.A.Mohamed, *J.Am.Vet.Med.Assoc.*, **169**, 1192 (1976).
- 228 - M.Kugelman, N.C.Liu, M.Axelrod, T.J.McBride e K.V.Rao, *Lloydia*, **39**, 125 (1976).
- 229 - J.S.Kovach, M.N.Ames, G.Powins, C.G.Moertel, R.J.Hann e E.T.Cregan, *Cancer Res.*, **39**, 4540 (1979).
- 230 - L.T.Gelbaum, M.M.Gordon, M.Miles, *J.Org.Chem.*, **47**, 2601 (1982).
- 231 - M.Suffness e G.A.Cordel em "*The Alkaloids*", vol.25, pg.19, Ed.Arnold Brossi, Academic Press Inc., London 1985.

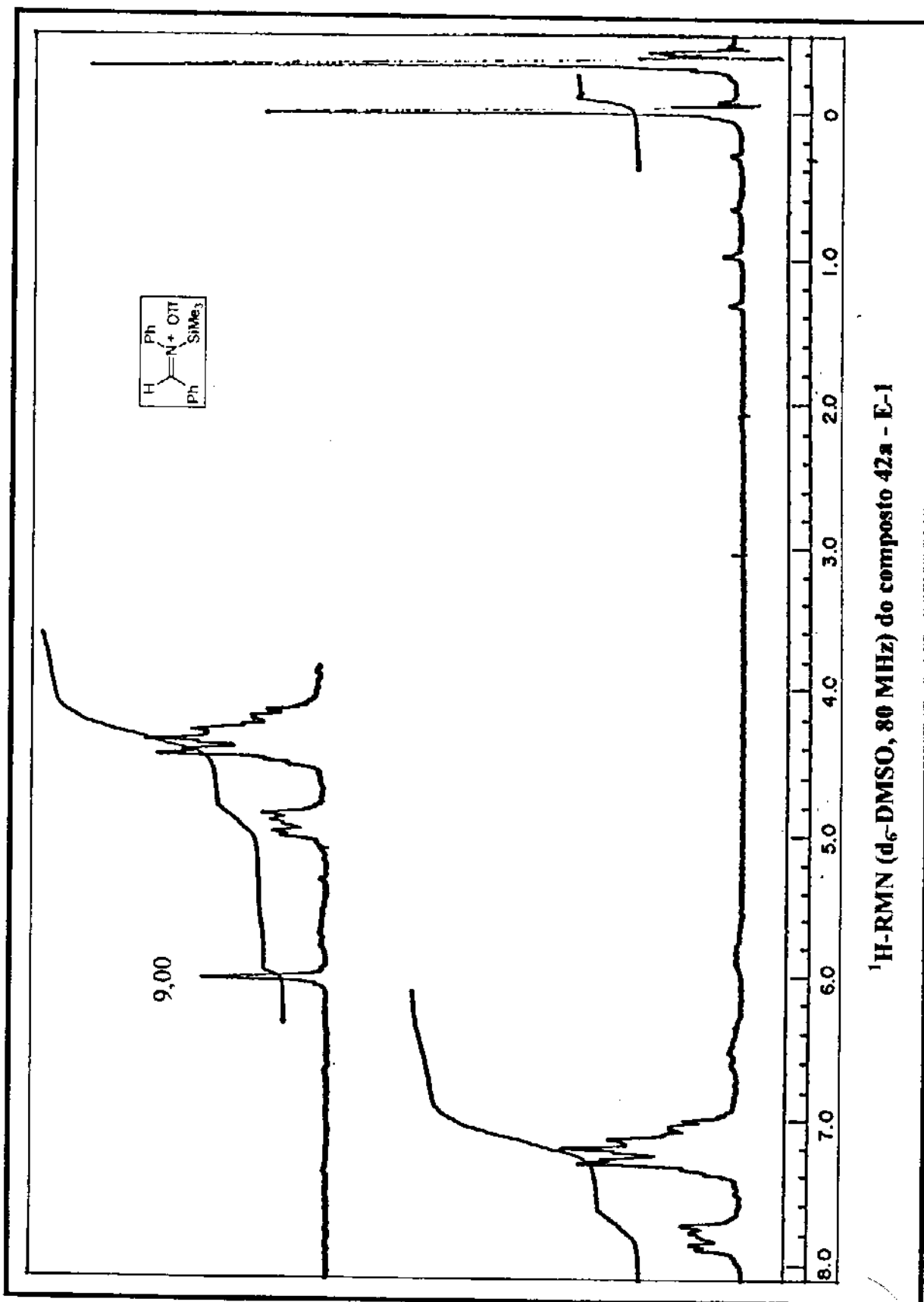
- 232 - M.Boppré, R.L.Petty, D.Scheneider e J.Meinwald, *J.Comp.Physiol., Sect.A*, **126**, 97 (1978).
- 233 - J.A.Edgar, M.Boppré e D.Scheneider, *Experientia*, **35**, 1447 (1979).
- 234 - J.A.Edgar, P.A.Cokrum e J.L.Frahn, *Experientia*, **32**, 1532 (1976).
- 235 - W-M.Dai e Y.Nagao, *Heterocycles*, **30**, 1231 (1990).
- 236 - D.J.Robins, *Nat.Prod.Reports*, **7**, 377 (1990).
- 237 - A.R.Pinder, *Nat.Prod.Reports*, **7**, 447 (1990).
- 238 - D.J.Robins, *Nat.Prod.Reports*, **8**, 213 (1991).
- 239 - a)-J.B.Harborne, *Nat.Prod.Reports*, **10**, 327 (1993). b)-J.B.Harborne, *Nat.Prod.Reports*, **6**, 85 (1989).
- 240 - J.Dijkink e W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, **34**, 173 (1978).
- 241 - P.M.M.Nossin e W.N.Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1991 (1980).
- 242 - B.P.Wijnberg e W.N.Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1987 (1980).
- 243 - W.N.Speckamp, *Recueil*, **100**, 345 (1981).
- 244 - A.R.Chamberlin e J.Y.L.Chung, *J.Org.Chem.*, **50**, 4425 (1985).
- 245 - A.R.Chamberlin, H.D.Nguyen e J.Y.L.Chung, *J.Org.Chem.*, **49**, 1682 (1984).
- 246 - a)-D.J.Hart e T-K. Yang, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 135 (1983).
b)-D.J.Hart e T-K. Yang, *J.Org.Chem.*, **50**, 235 (1985).
- 247 - D.J.Hart e Y-M.Tsai, *J.Am.Chem.Soc.*, **106**, 8209 (1989).
- 248 - S.Kano, Y.Uasa e S.Shibuya, *Heterocycles*, **27**, 253 (1988).
- 249 - T.Kametani, H.Yukawa e T.Honda, *J.Chem.Soc. Perkin Trans.1*, 571 (1990).
- 250 - T.Kametani, H.Yukawa e T.Honda, *J.Chem.Soc. Perkin Trans.1*, 833 (1988).
- 251 - Y.Nagao, W-M.Dai e M.Ochiai, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6133 (1988).
- 252 - Y.Nagao, W-M.Dai e M.Ochiai, S.Tsukagoshi e E.Fujita, *J.Am.Chem.Soc.*, **110**, 289 (1988).
- 253 - Y.Nagao, W-M.Dai e M.Ochiai, S.Tsukagoshi e E.Fujita, *J.Org.Chem.*, **55**, 1148 (1990).
- 254 - R.A.Pilli, L.C.Dias e A.Maldaner, *J.Org.Chem.*, **60**, 717 (1995).
- 255 - A-F.M.Rizk e A.Kamel em "*Naturally Occurring Pyrrolizidine Alkaloids*", Ed.A-F.M.Rizk, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA 1991.
- 256 - V.S.Konovalov e G.P.Menshikov, *Zh.Obshch.Khim.*, **15**, 328 (1945).
- 257 - D.J.Martin, *Ann.Rept.Mellon Inst.*, **52nd**, 11 (1965).
- 258 - C.C.J.Culvenor, N.I.Koretskaya, L.W.Smith e L.M.Utkin, *Aust.J.Chem.*, **21**, 1671 (1968).
- 259 - A.J.Aasen, C.C.J.Culvenor e L.W.Smith, *J.Org.Chem.*, **34**, 4137 (1969).
- 260 - S.Danishefsky, R.McKee e R.K.Singh, *J.Am.Chem.Soc.*, **99**, 7711 (1977).
- 261 - T.Hudlicky, G.Seonae e T.C.Lovelace, *J.Org.Chem.*, **53**, 2094 (1988).
- 262 - D.J.Hart e J-K.Choi, *Tetrahedron*, **41**, 3959 (1985).
- 263 - J.Mulzer e M.Scharp, *Synthesis*, 615 (1993).
- 264 - S.E.Denmark e A.Thorarensen, *J.Org.Chem.*, **59**, 5672 (1994).
- 265 - W-J.Koot, R.Van Ginkel, M.Kranenburg, H.Hiemstra, S.Louwrier,

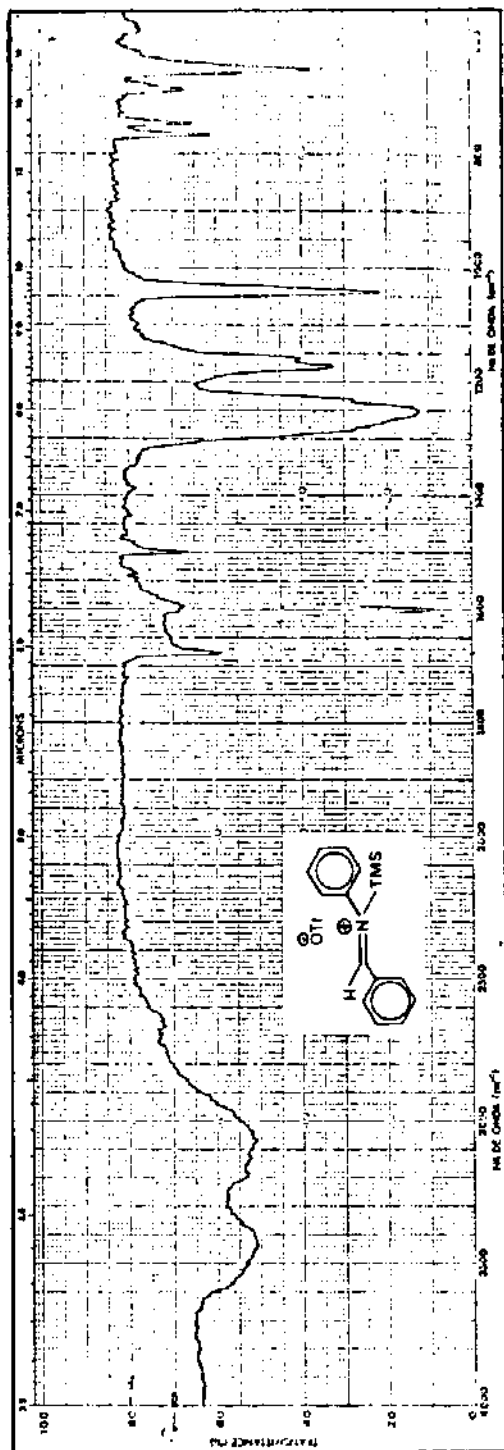
- M.J.Moolenaar e W.N.Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 401 (1991).
- 266 - A.Bernardi, F.Michelli, D.Potenza, C.Scolastico e R.Villa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4952 (1990).
- 267 - R.E.Rosenfield e J.D.Dunitz, *Helv.Chimica Acta*, **61**, 2176 (1978).
- 268 - a)H.B.Burgi, J.D.Dunitz, E.Shefter, *J.Am.Chem.Soc.*, **95**, 5065 (1973).
b)H.B.Burgi, J-M.Lehn e G.Wipff, *J.Am.Chem.Soc.*, **96**, 1956 (1974).
c)H.B.Burgi, J.D.Dunitz, J-M.Lehn e G.Wipff, *Tetrahedron*, **30**, 1563 (1974).
D)H.B.Burgi, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **14**, 460 (1975).
- 269 - K.Fukui em "*Theory of Orientation and Stereoselection*", Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, Germany 1975.
- 270 - R.A.Pilli, D.Russowsky e P.R.Livotto, "*5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*", Campinas-SP, abstracts, PS-060, pg.104 1992.
- 271 - R.A.Pilli, D.Russowsky e P.R.Livotto, "*XVII^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*" Caxambú-MG, Resumos, QT-24, 1994.
- 272 - R.E.Ireland, P.Wipf e J.Armstrong III, *J.Org.Chem.*, **56**, 650 (1991).
- 273 - R.Sudo, A.Kaneda e N.Itoh, *J.Org.Chem.*, **32**, 1844 (1967).
- 274 - Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Ed. Longman Scientific & Technical, 5th Edition, England 1989.
- 275 - B.Neises e W.Steglich, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **17**, 522 (1978).
- 276 - M.Smith, J.G.Moufatt e H.G.Khorana, *J.Am.Chem.Soc.*, **80**, 6204 (1958).
- 277 - C.Gennari, M.G.Bereta, A.Bernardi, G.Moro, C.Scolastico e R.Todeschini, *Tetrahedron*, **42**, 909 (1986).
- 278 - H.Emde, D.Domsh, H.Feger, U.Frick, A.Gotz, H.Hergott, H.Hofmann, W.Kober, K.Krageloh, T.Oesterle, W.Steppsn, W.West e G.Simchen, *Synthesis*, **1** (1982).
- 279 - D.A.Evans, J.Bartroli e T.L.Shih, *J.Am.Chem.Soc.*, **103**, 2127 (1981).
- 280 - D.A.Evans, E.Vogel e J.V.Nelson, *J.Am.Chem.Soc.*, **101**, 6120 (1979).
- 281 - A.F.C.Alcantara, D.Piló-Veloso e D.L.Nelson, *Chimica Nova*, **16**, 210 (1993).
- 282 - K.Yoshida, S.Nakajima, T.Wakamatsu, Y.Ban e M.Shibasaki, *Heterocycles*, **27**, 1167 (1988).
- 283 - T.D.Penning, S.W.Djuric, R.A.Haack, V.J.Kalish, J.M.Miyashiro, B.W.Rowell e S.S.Yu, *Synthetic Commun.*, **20**, 307 (1990).
- 284 - E.J.Corey, H.Cho, C.Rucker e D.H.Hua, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3455 (1981).
- 285 - a)G.E.Keck e D.R.Romer, *J.Org.Chem.*, **58**, 6083 (1993). b)H.C.Brown e S.C.Kim, *Synthesis*, 635 (1977).
- 286 - a)V.Stoilova, L.Trifonov e A.S.Orahovats, *Synthesis*, 105 (1979). b)K.Palvanan, J.B.Schwarz e J.R.Stille, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 215 (1993).
- 287 - a)E.J.Corey e A.Venkateswarlu, *J.Am.Chem.Soc.*, **94**, 6190 (1972).
b)T.W.Greene e P.G.M.Wuts em "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Ed. John Wiley & Sons INC., pg. 80, 1991, New York, USA.
- 288 - a)J.D.White, J.C.Amedio, S.Gut, S.Ohira e L.Jayasinghe, *J.Org.Chem.*, **57**,

- 2270 (1992); b)W.Zhang e M.J.Robins, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1177 (1992).
- 289 - a)R.F.Newton e D.P.Reynolds, *Tetrahedron Lett.* 3981 (1978).
b)E.W.Collington, H.Finch e I.J.Smith, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 681 (1985).
- 290 - Comunicação pessoal do Prof.D.J.Hart ao Dr.José Roberto Trigo.
- 291 - “Aldrich”, Catalog Handbook of Fine Chemicals, 1994-1995.
- 292 - C.C.Culvenor, D.H.G.Crout, W.Klyne, W.P.Mose, J.D.Renwick e P.M.Scopes, *J.Chem.Soc. (C)*, 3653 (1971).

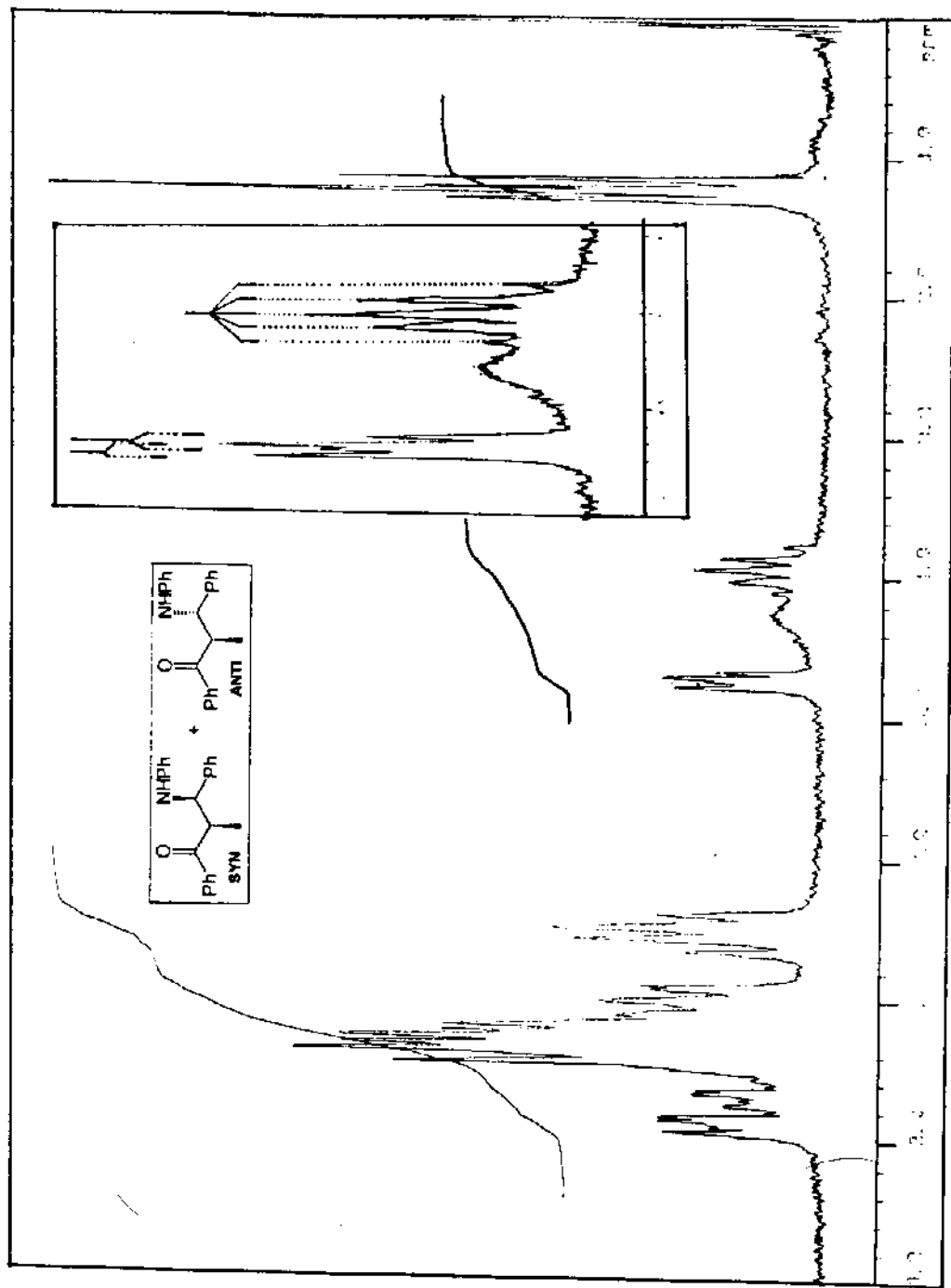
ANEXO DO CAPÍTULO IV

ESPECTROS

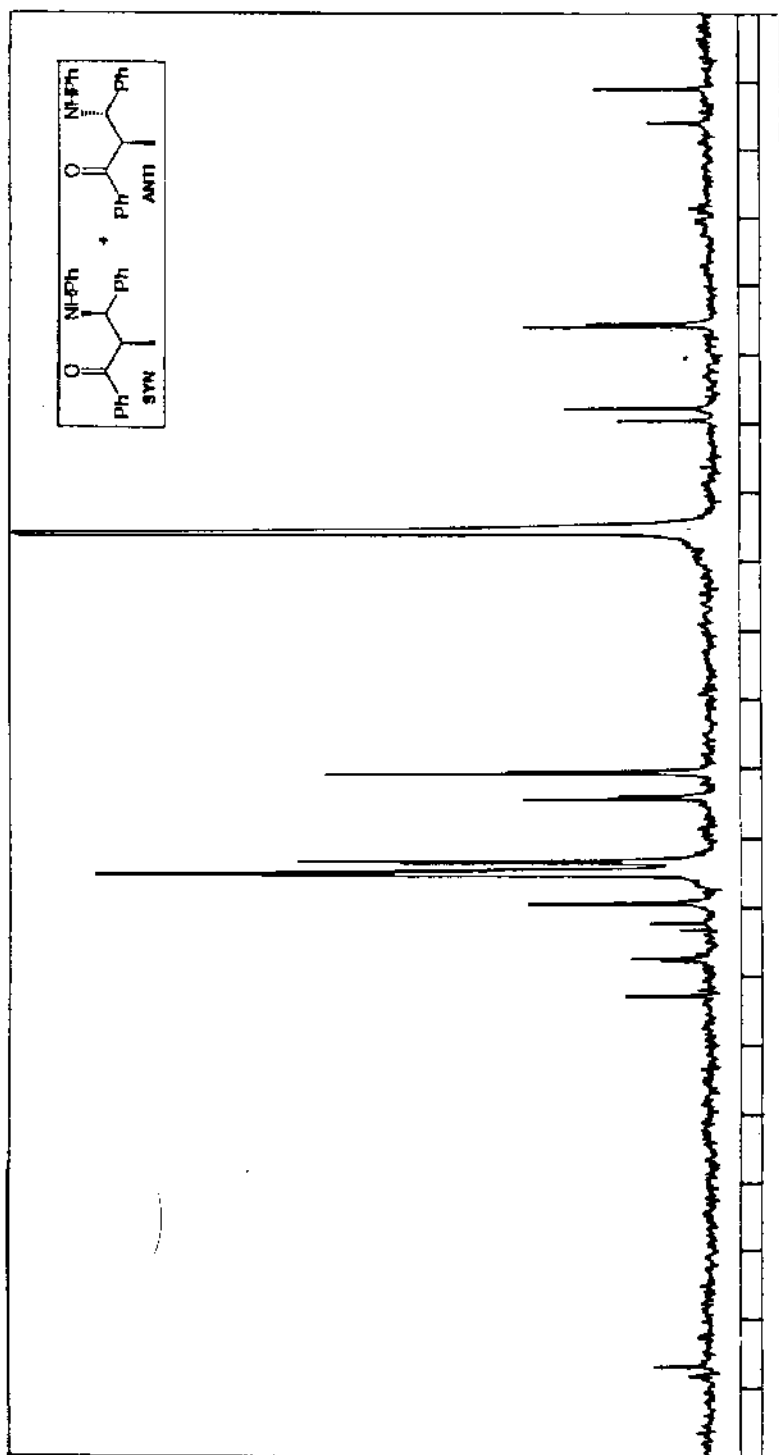




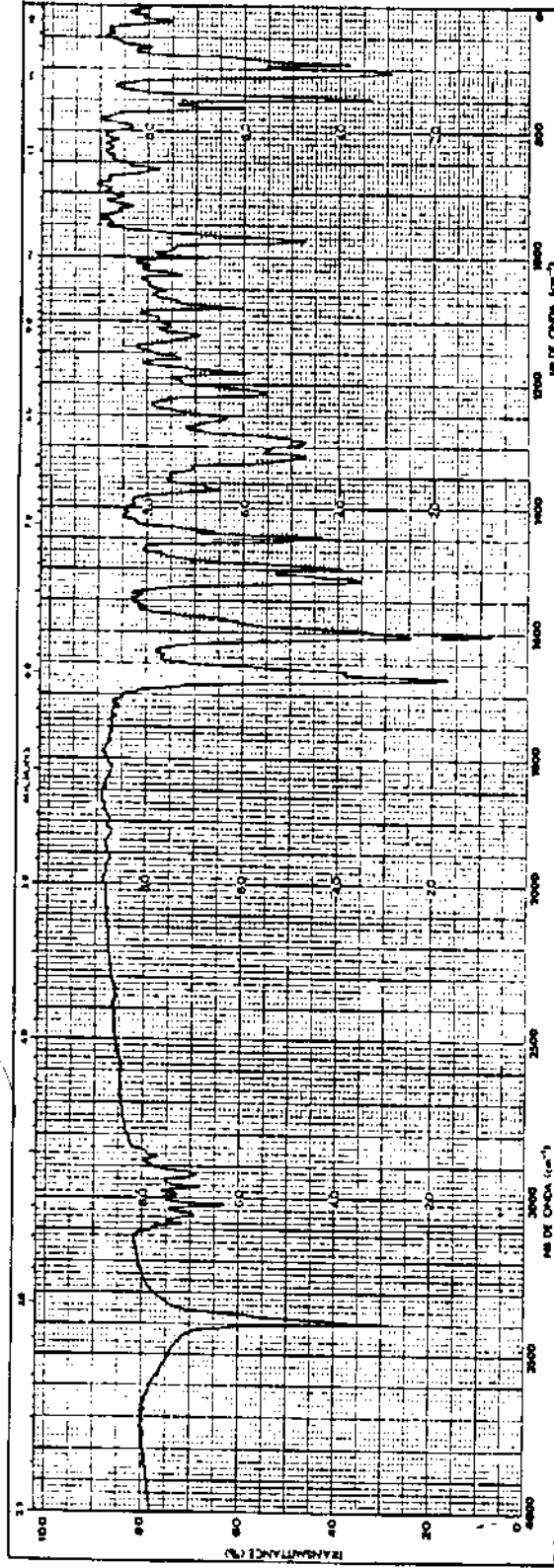
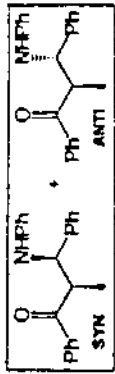
I.V. (KBr) do composto 42a - E-2



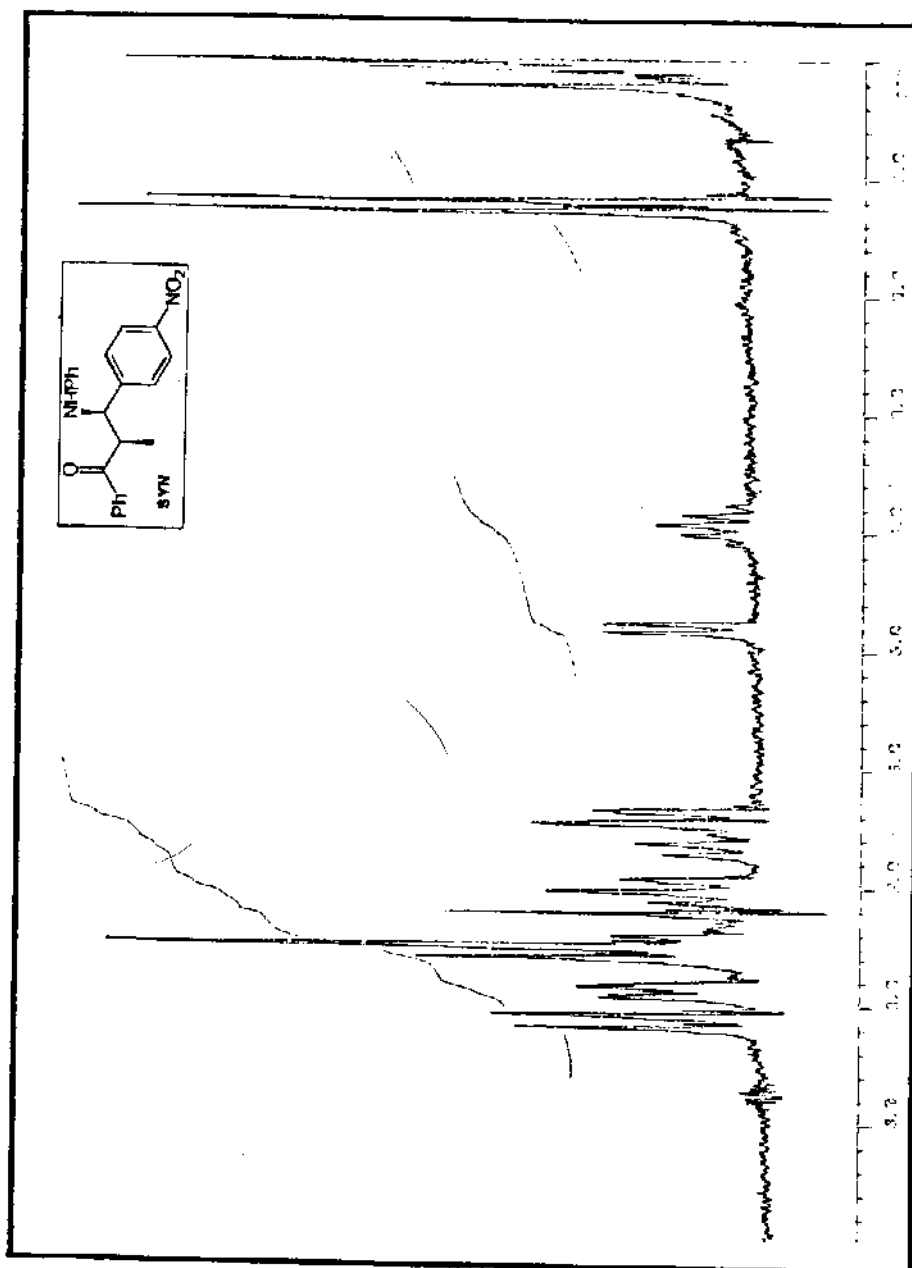
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 50 (mistura rica em 50-SYN) - E-3



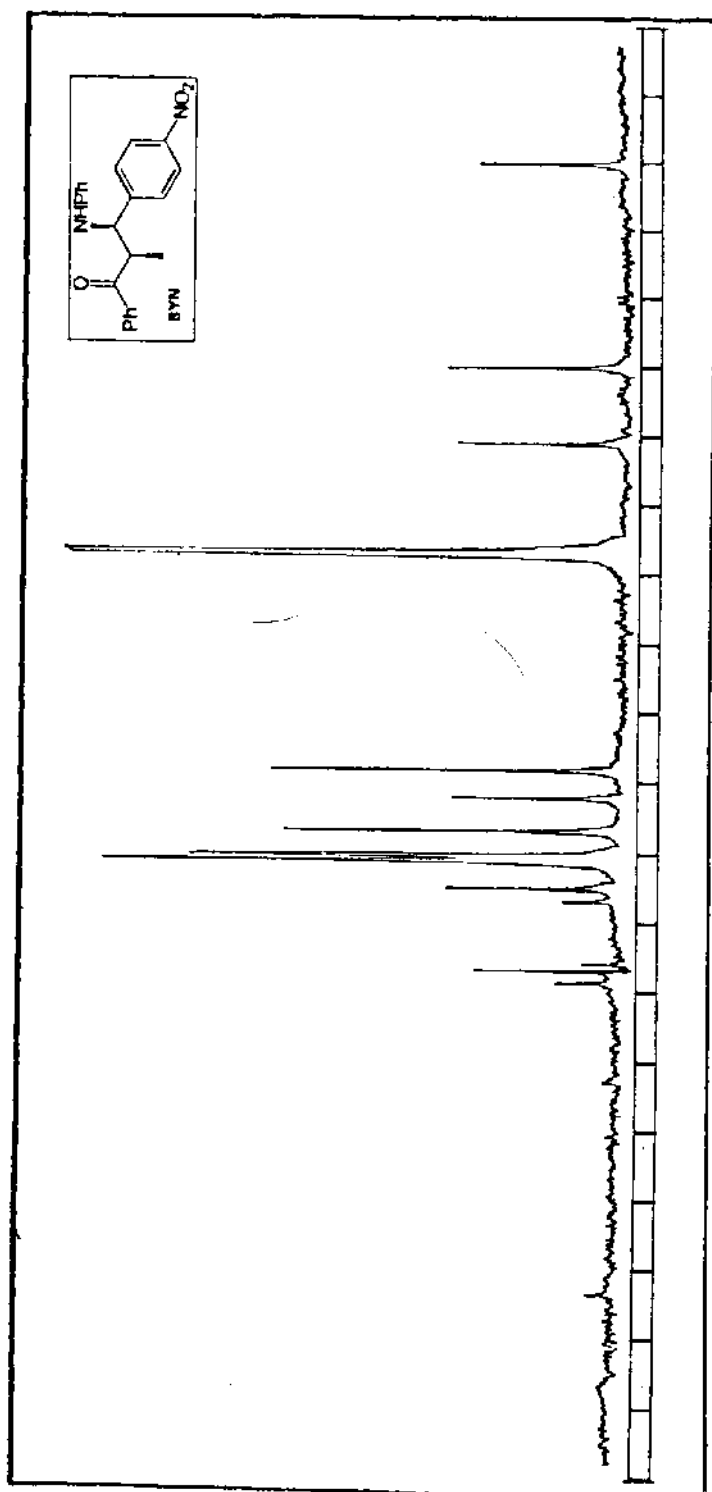
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 50 (mistura rica em 50-SYN) - E-4



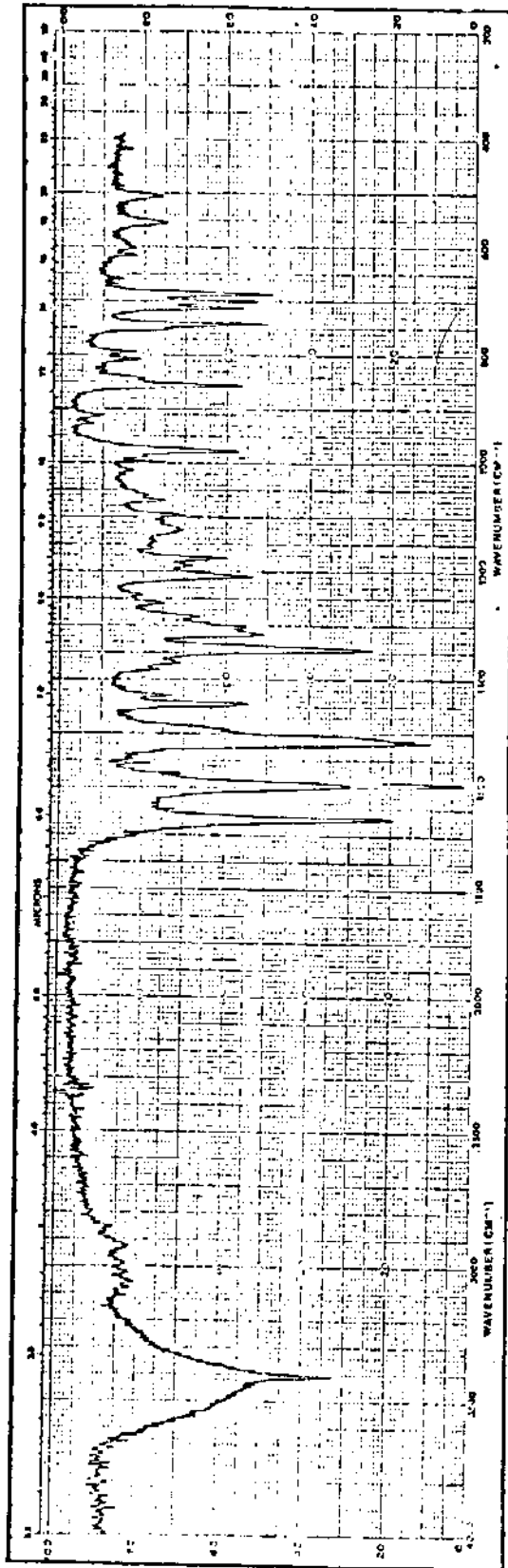
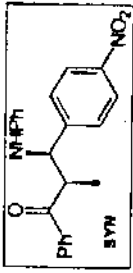
I.V. (KBr) do composto 50 (mistura rica em 50-SYN) - E-5



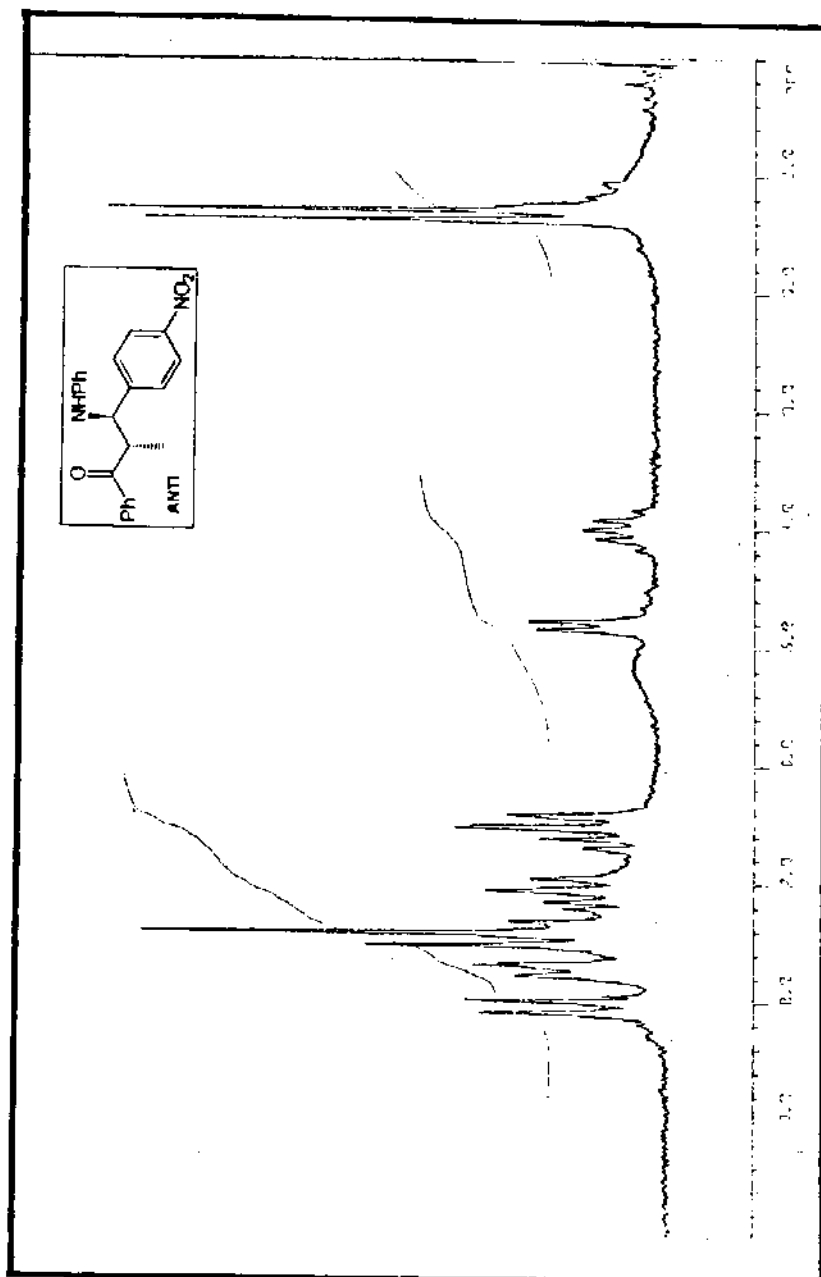
¹H-RMN (CDCl₃/D₂O, 80 MHz) do composto 51-SYN - E-6



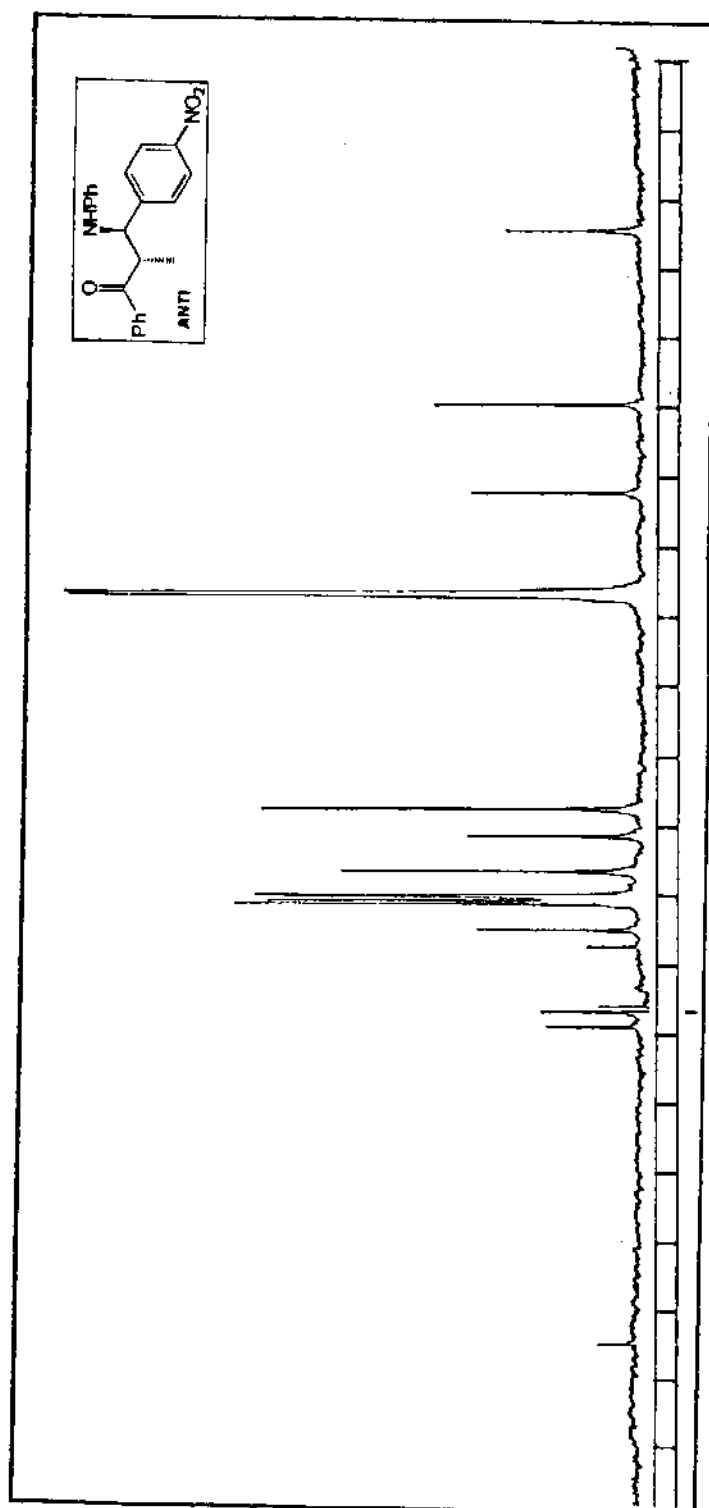
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 51-SYN-E-7



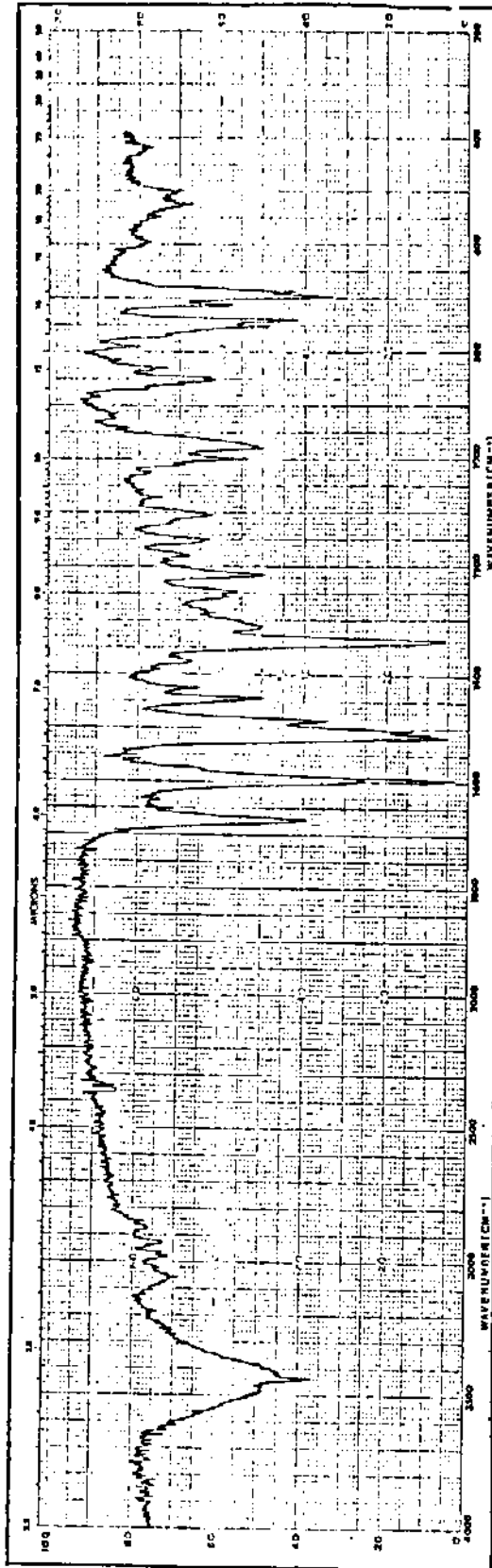
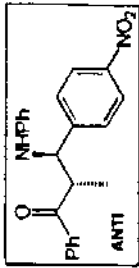
I.V. (KBr) do composto 51-SYN - E-8



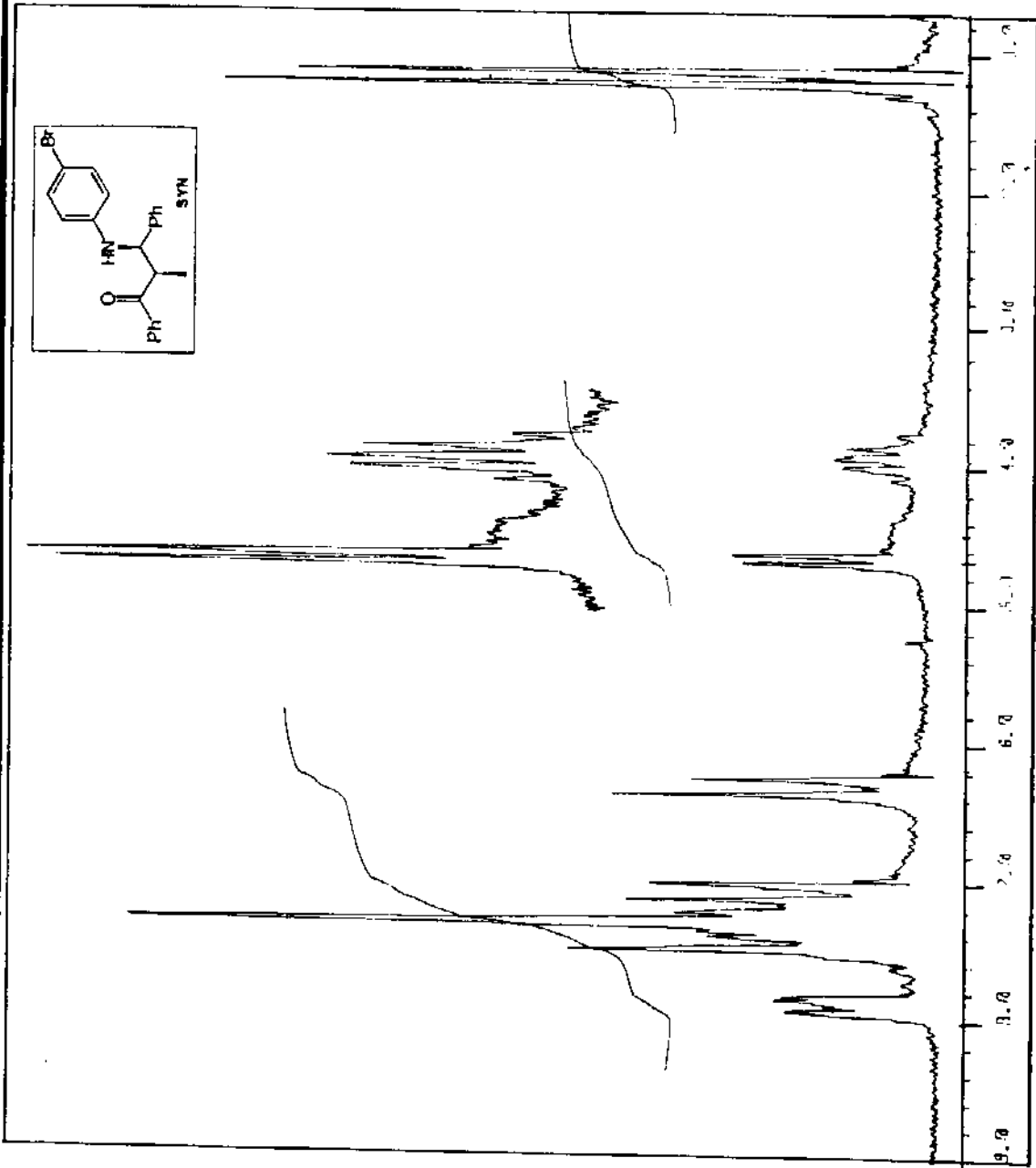
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 51-ANTI - E-9



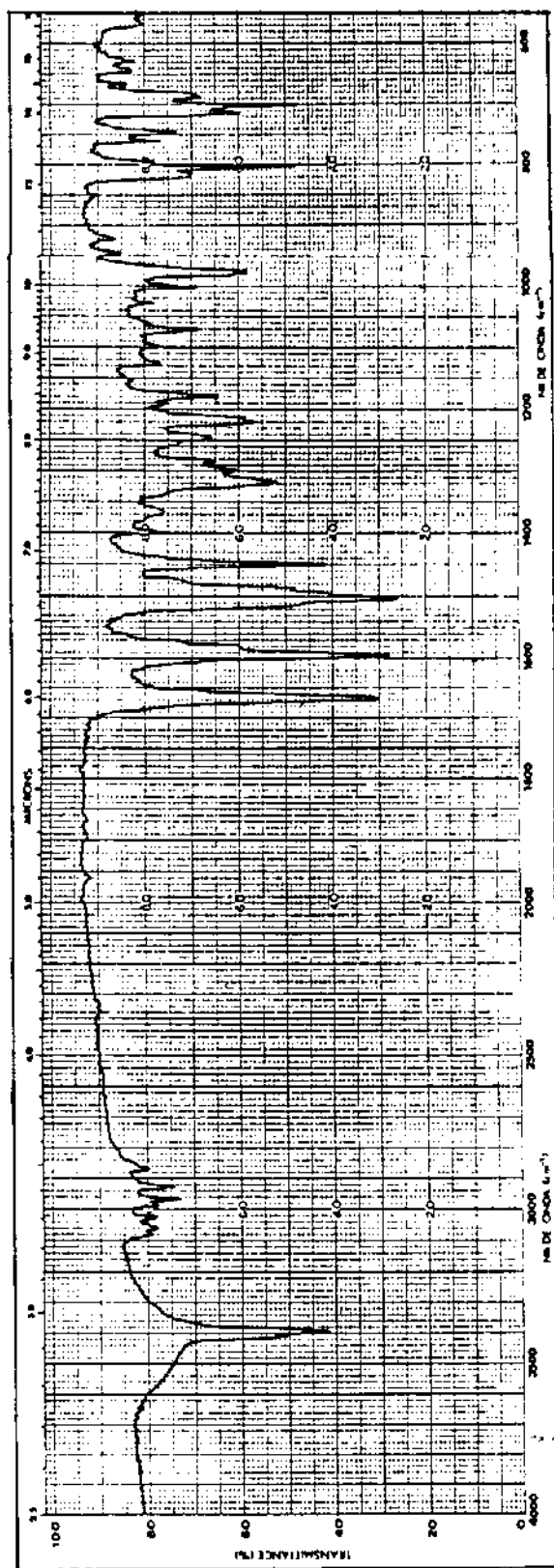
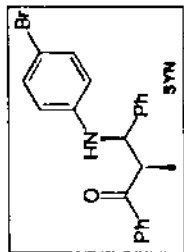
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 51-ANTI-E-10



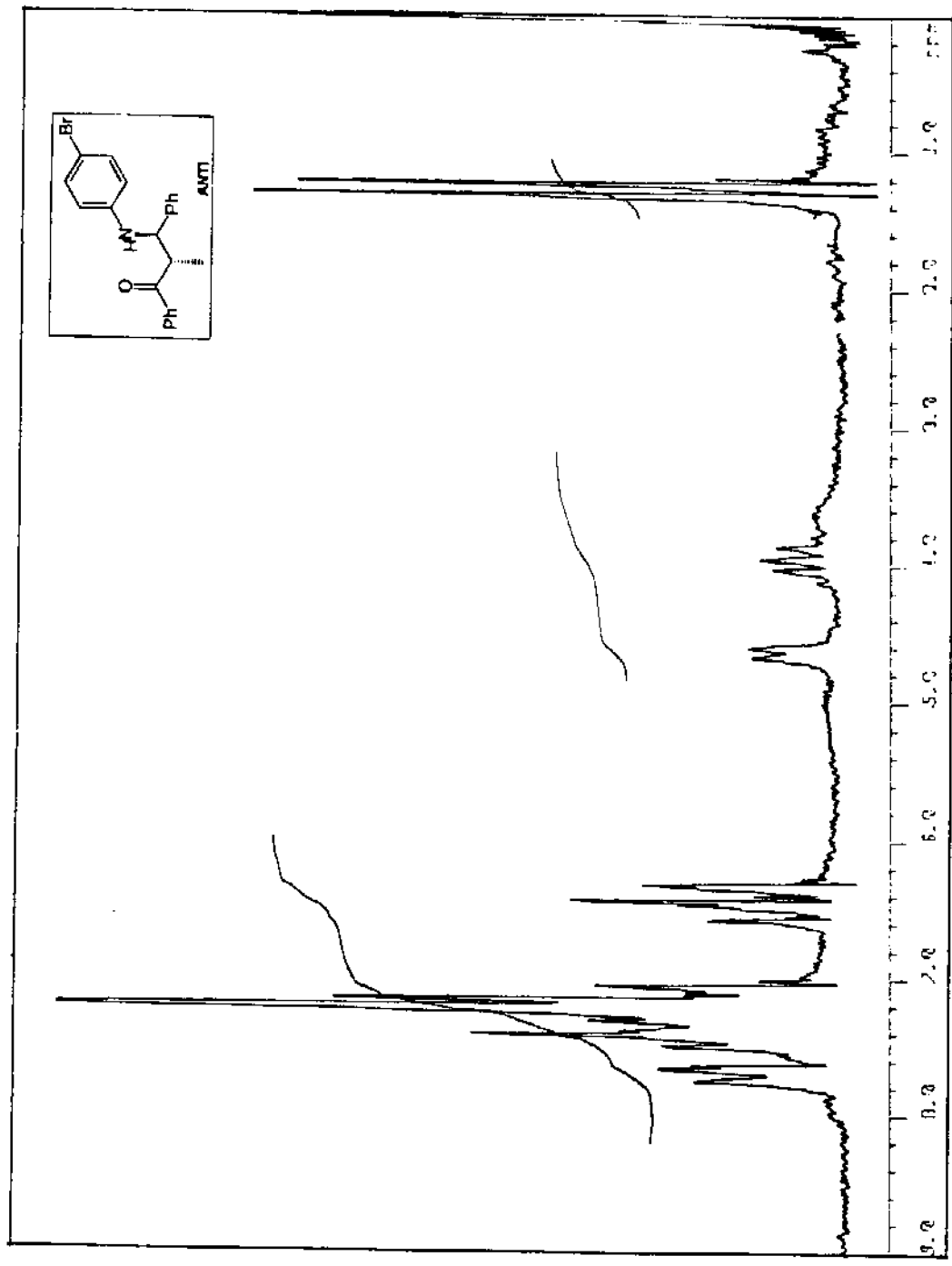
I.V. (KBr) do composto 51-ANTI - E-11



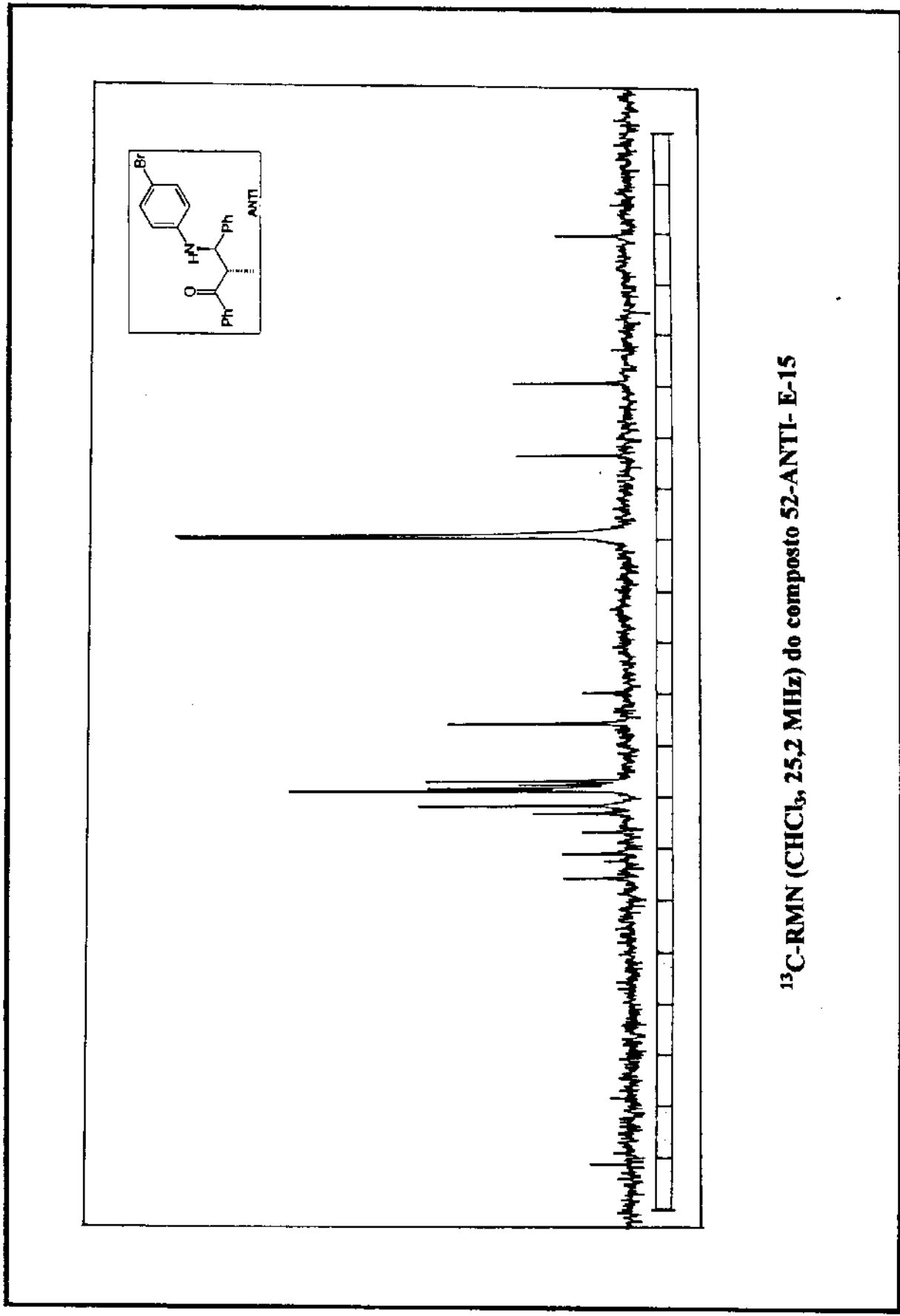
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 52-SYN - E-12



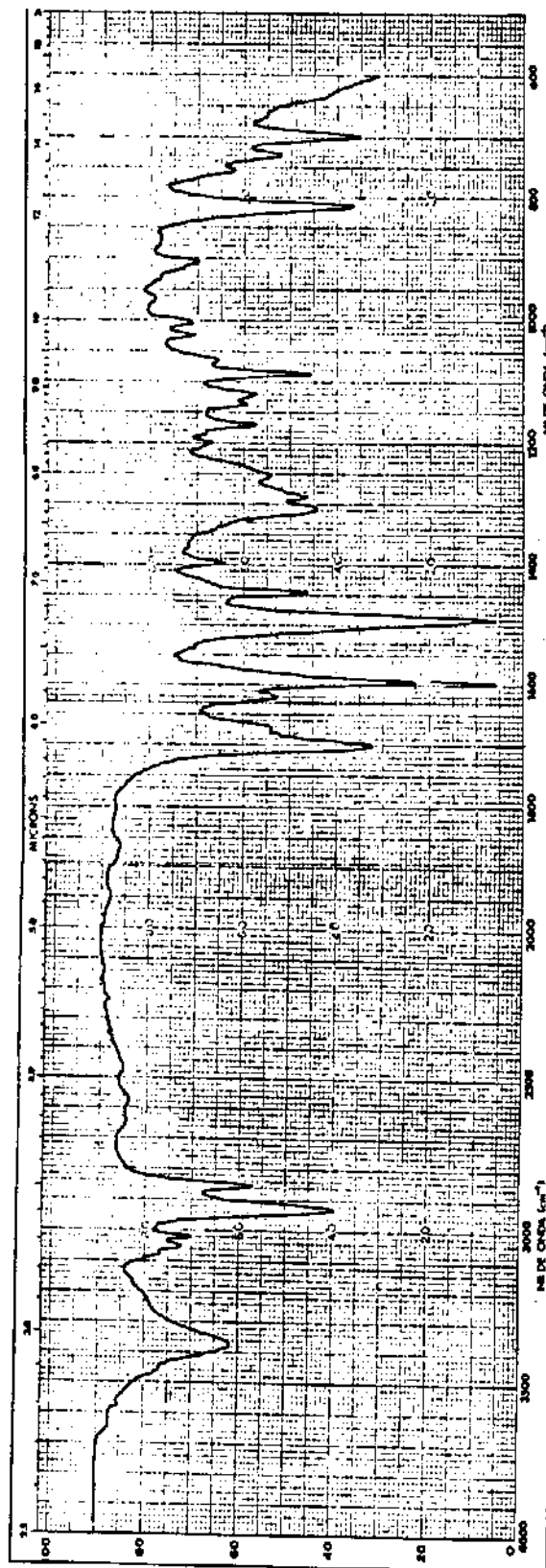
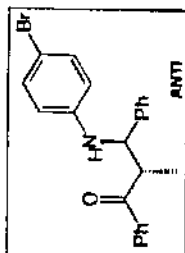
I.V. (KBr) do composto 52-SYN - E-13



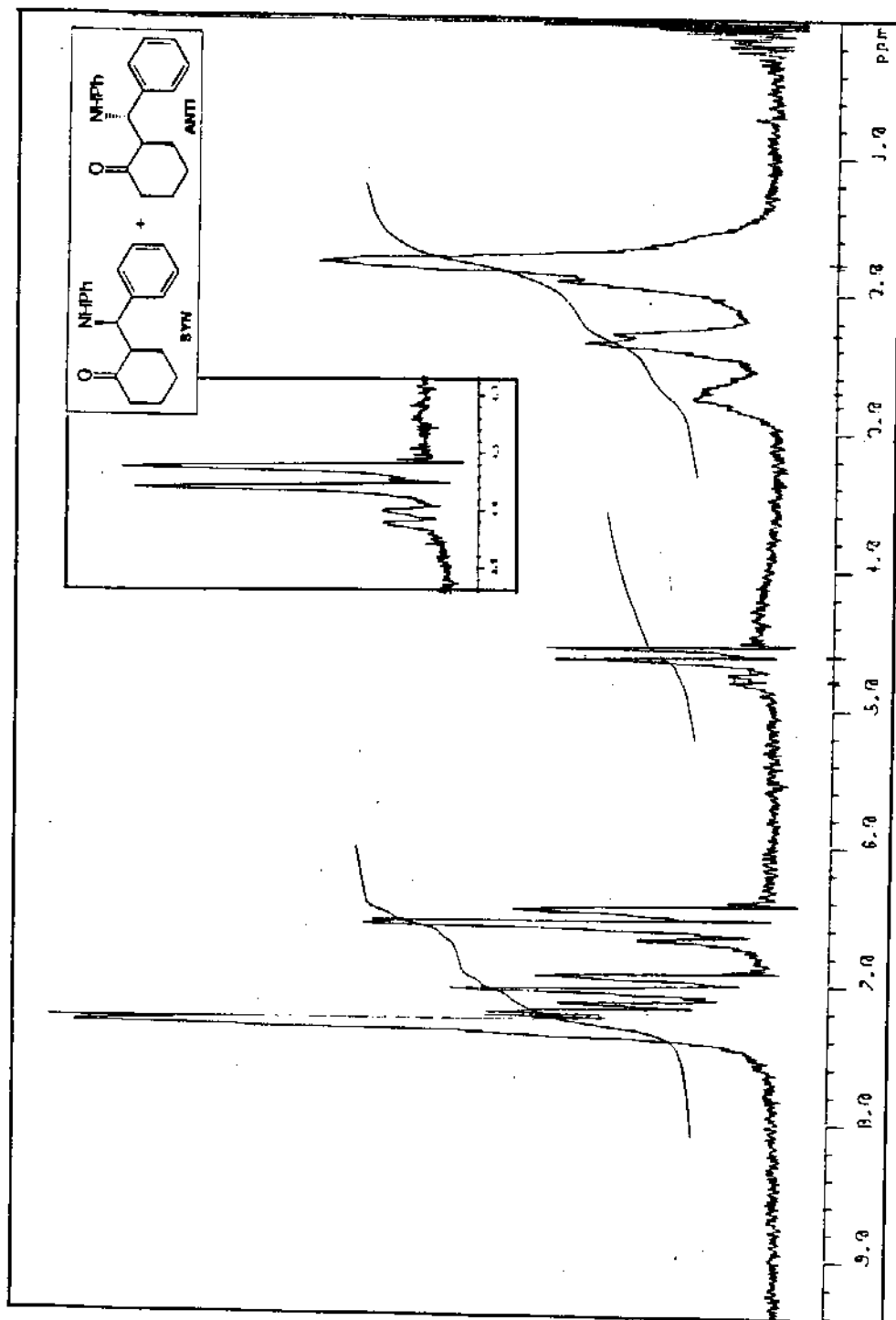
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 52-ANTI - E-14



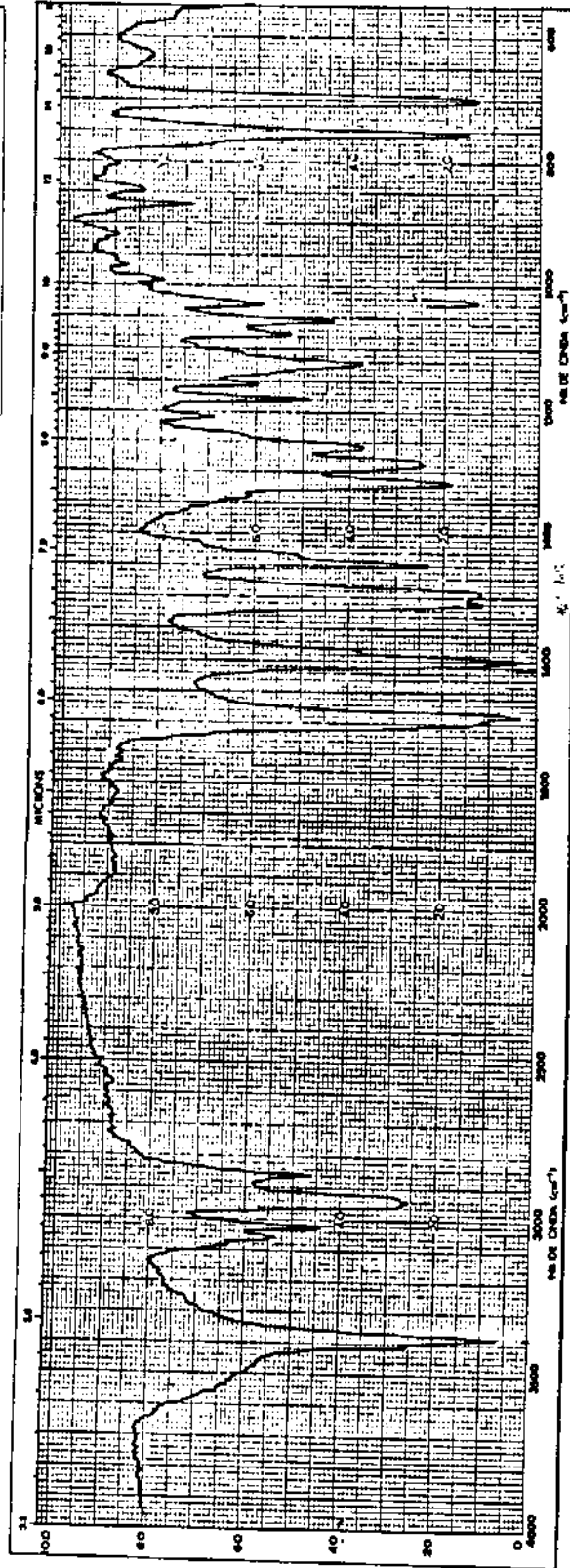
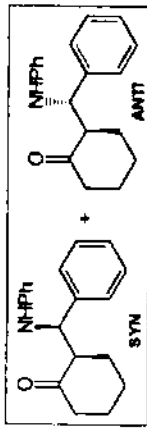
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 52-ANTI- E-15



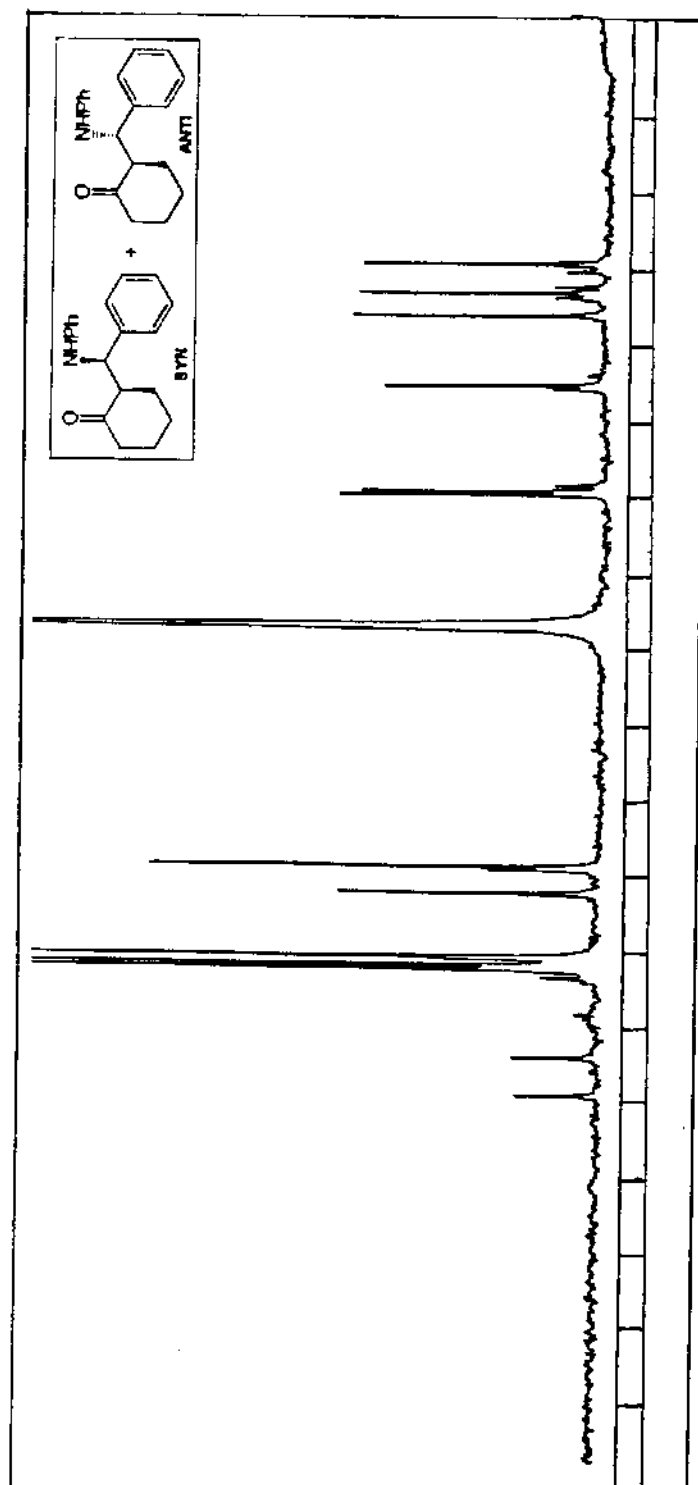
I.V. (KBr) do composto 52-ANTI - E-16



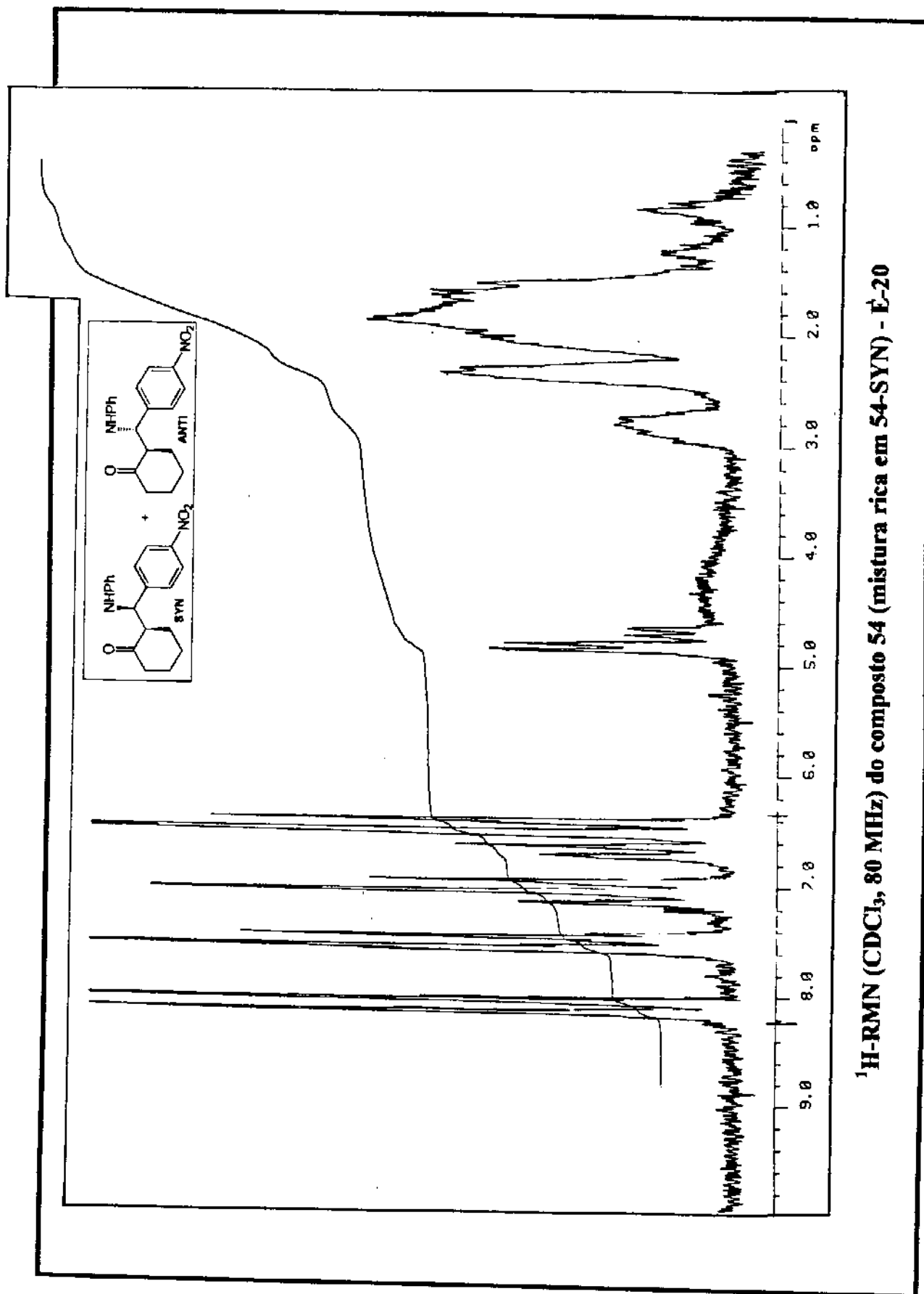
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 53 (mistura rica em 53-ANTI) - E-17



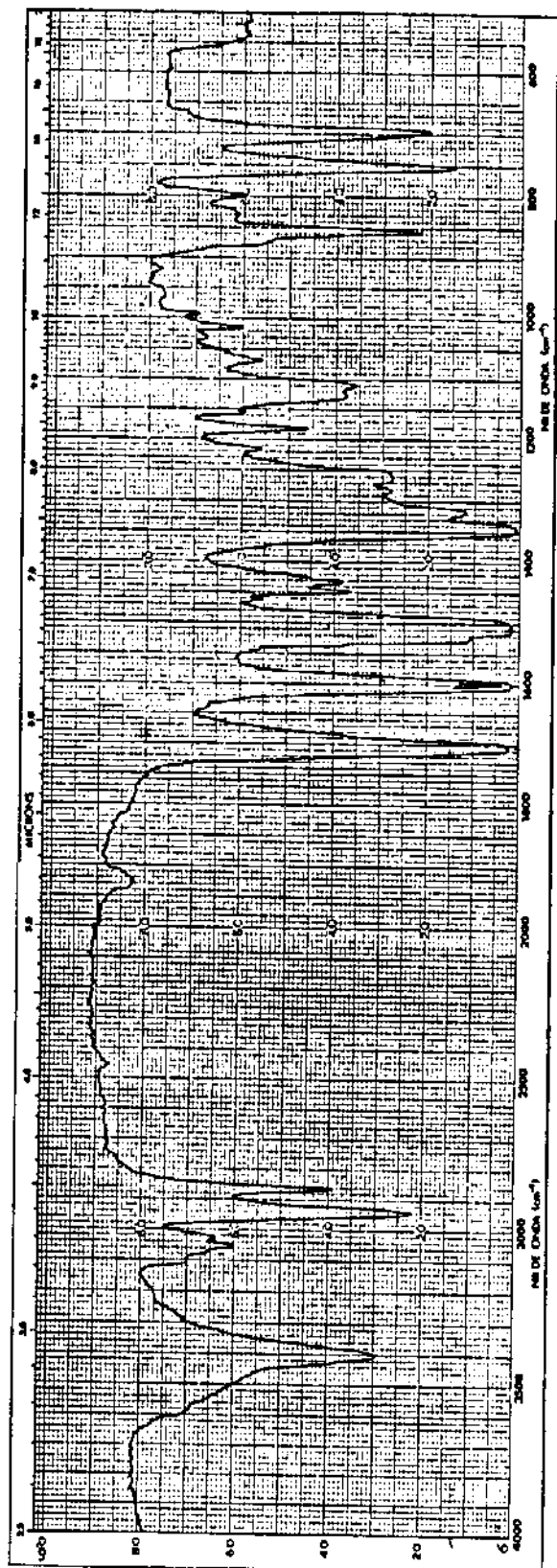
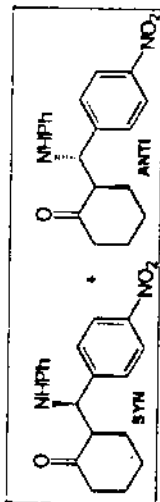
I.V. (KBr) do composto 53 (mistura rica em 53-ANTI) - E-19



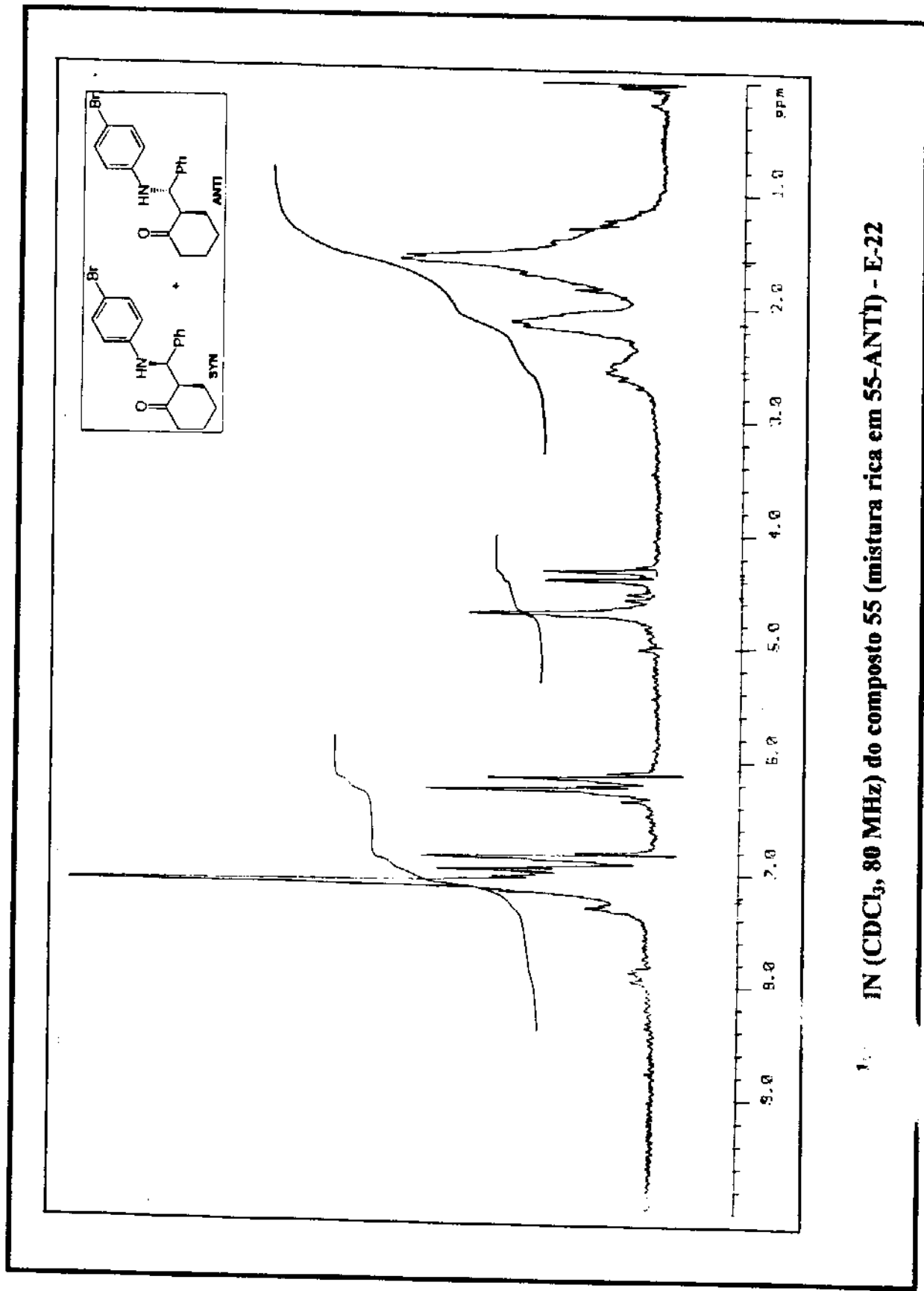
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 53 (mistura rica em 53-ANTI) - E-18



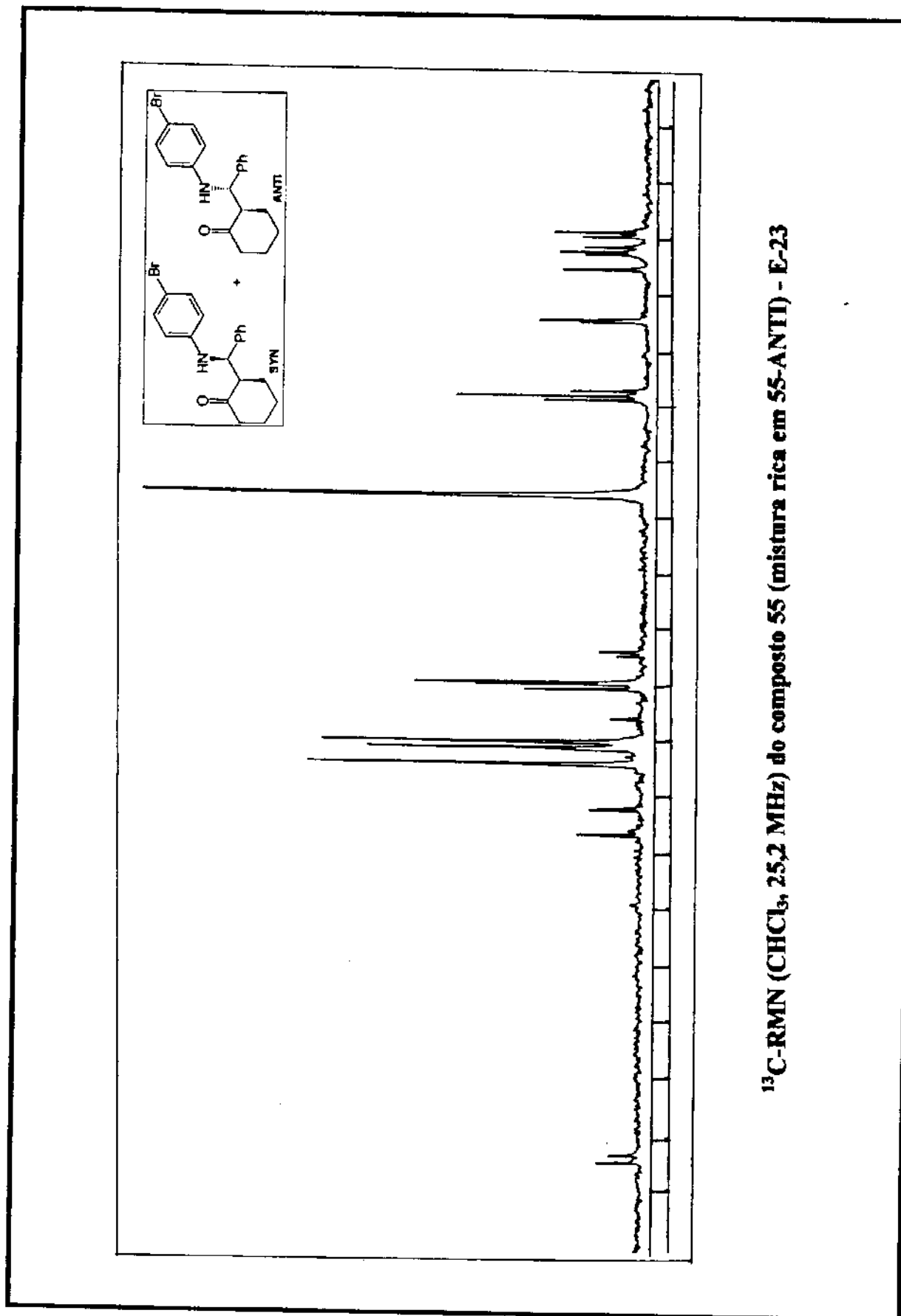
^1H -RMN (CDCl_3 , 80 MHz) do composto 54 (mistura rica em 54-SYN) - E-20

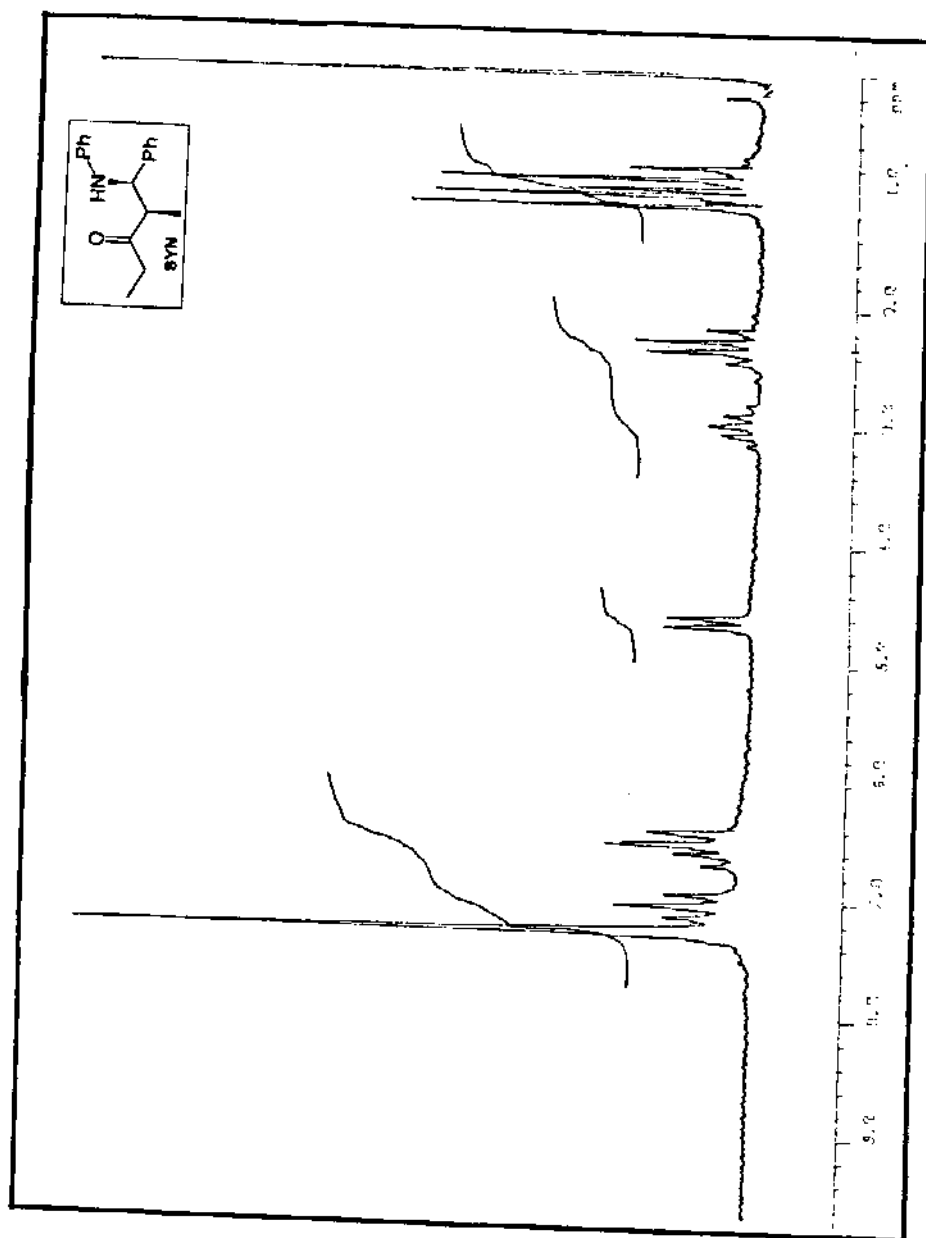


I.V. (KBr) do composto 54 (mistura rica em 54-SYN) - E-21

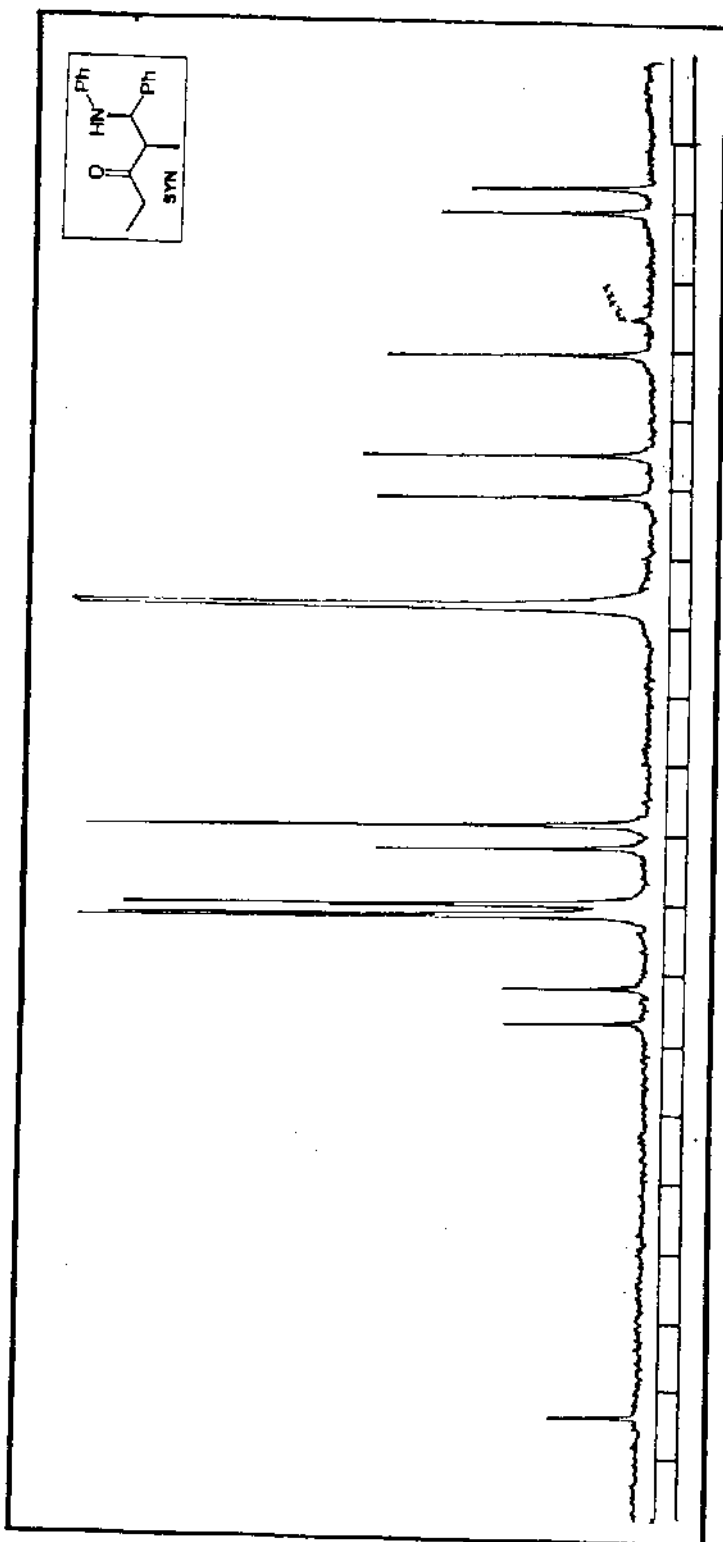


1H NMR (CDCl₃, 80 MHz) do composto 55 (mistura rica em 55-ANTI) - E-22

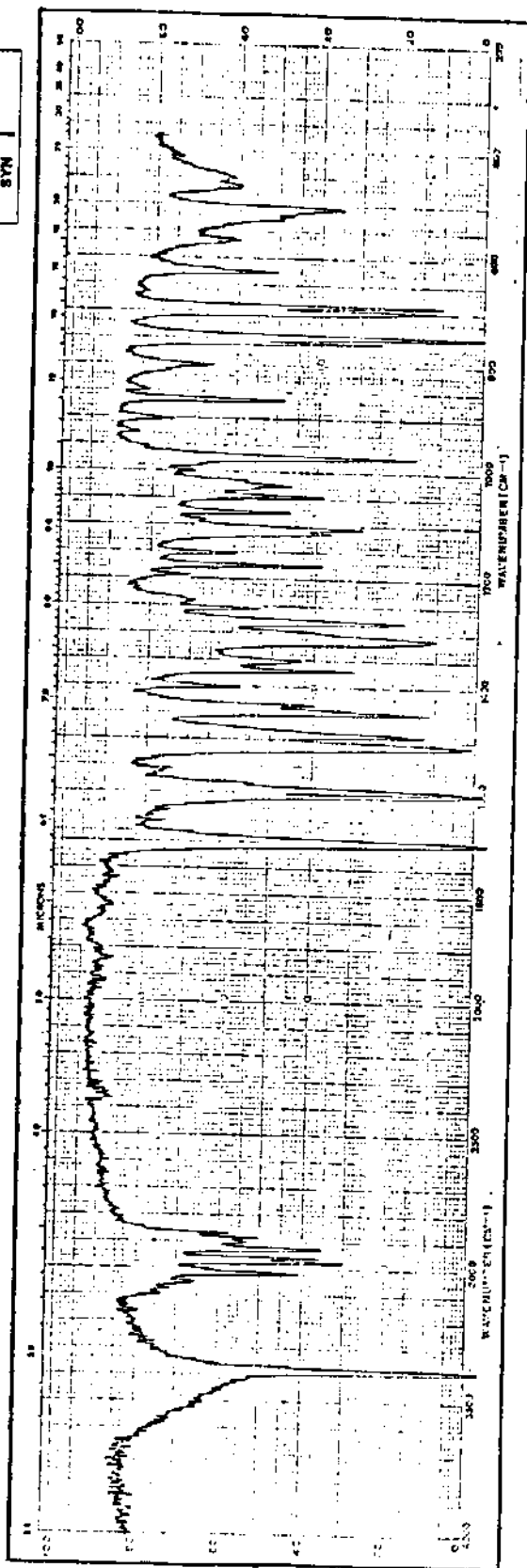
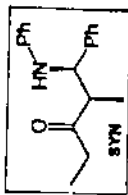




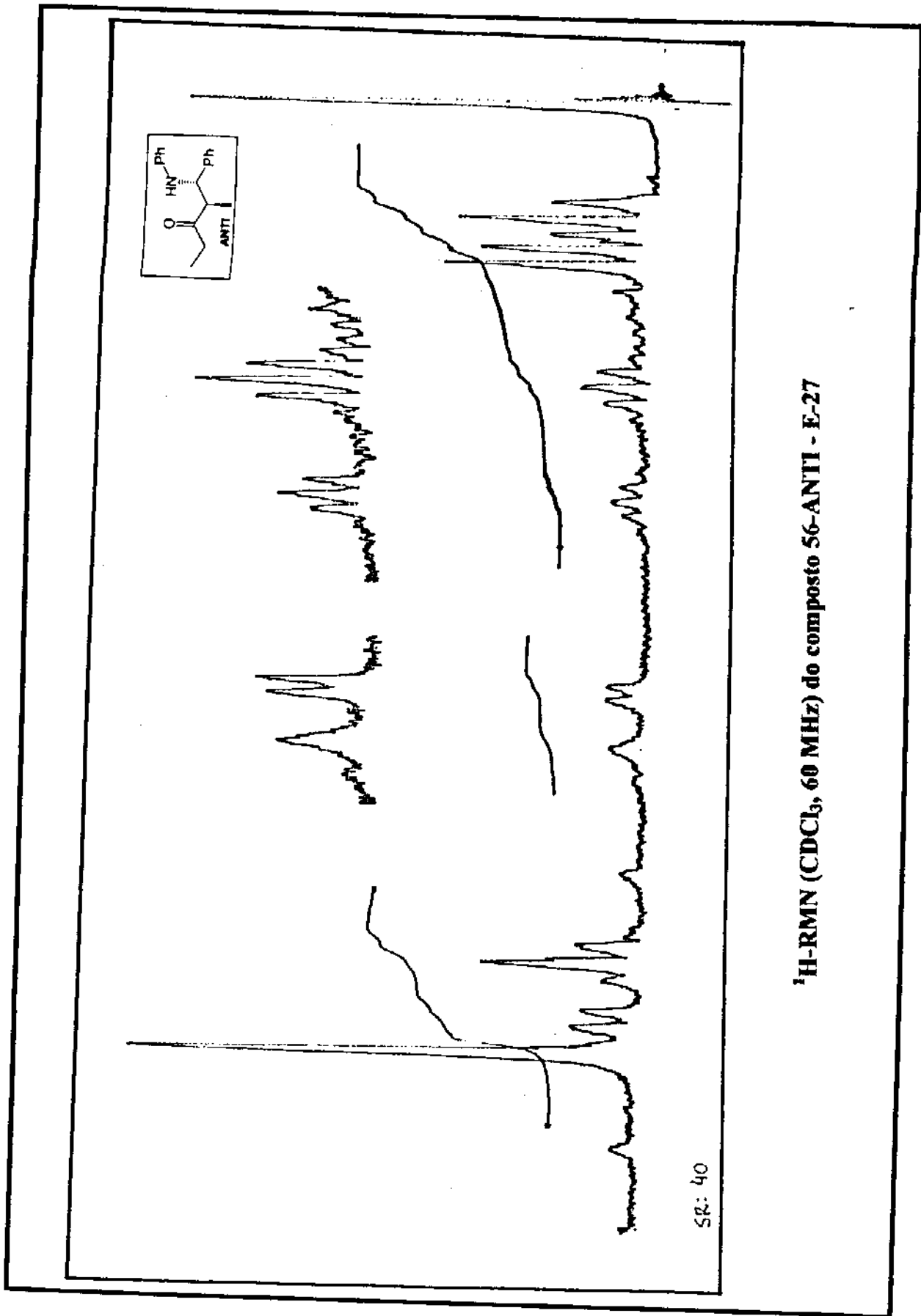
¹H-RMN (CDCl₃/D₂O, 80 MHz) do composto 56-SYN - E-24



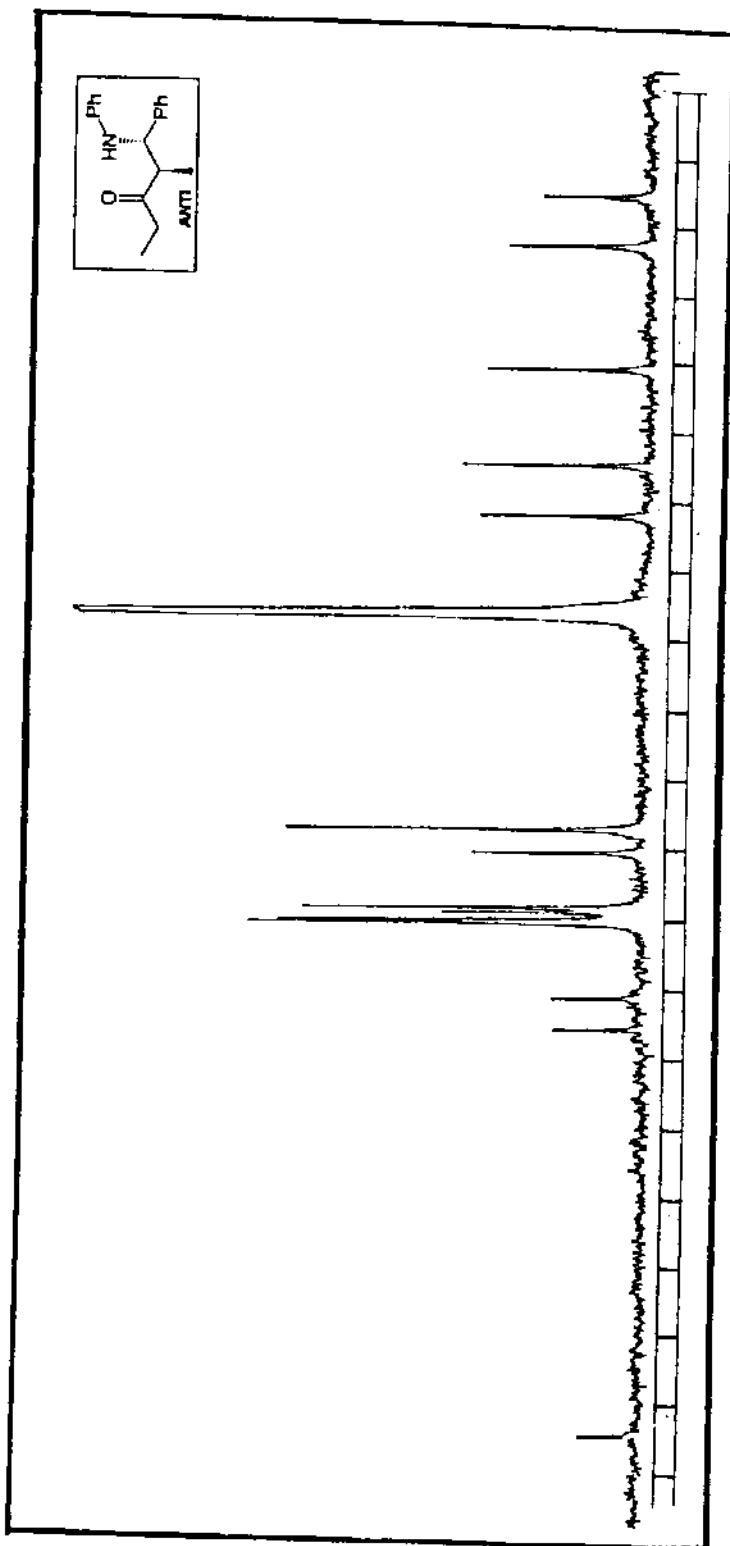
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 56 SYN - E-25



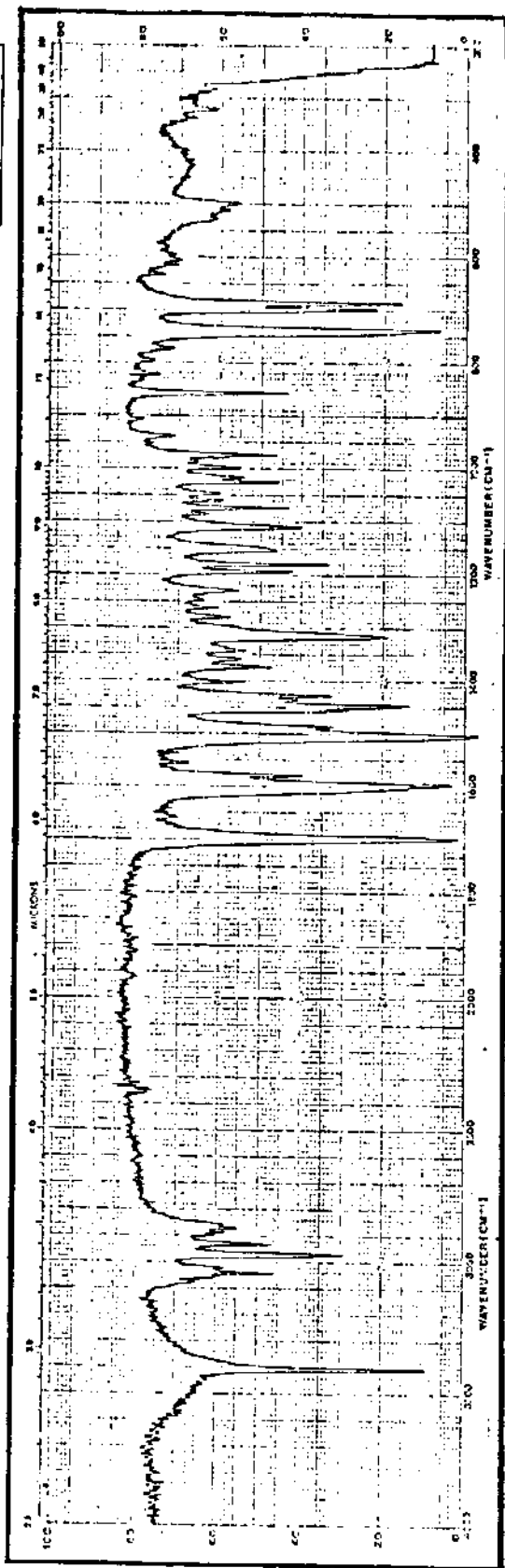
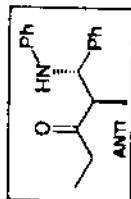
I.V. (KBr) do composto 56 -SYN - E-26



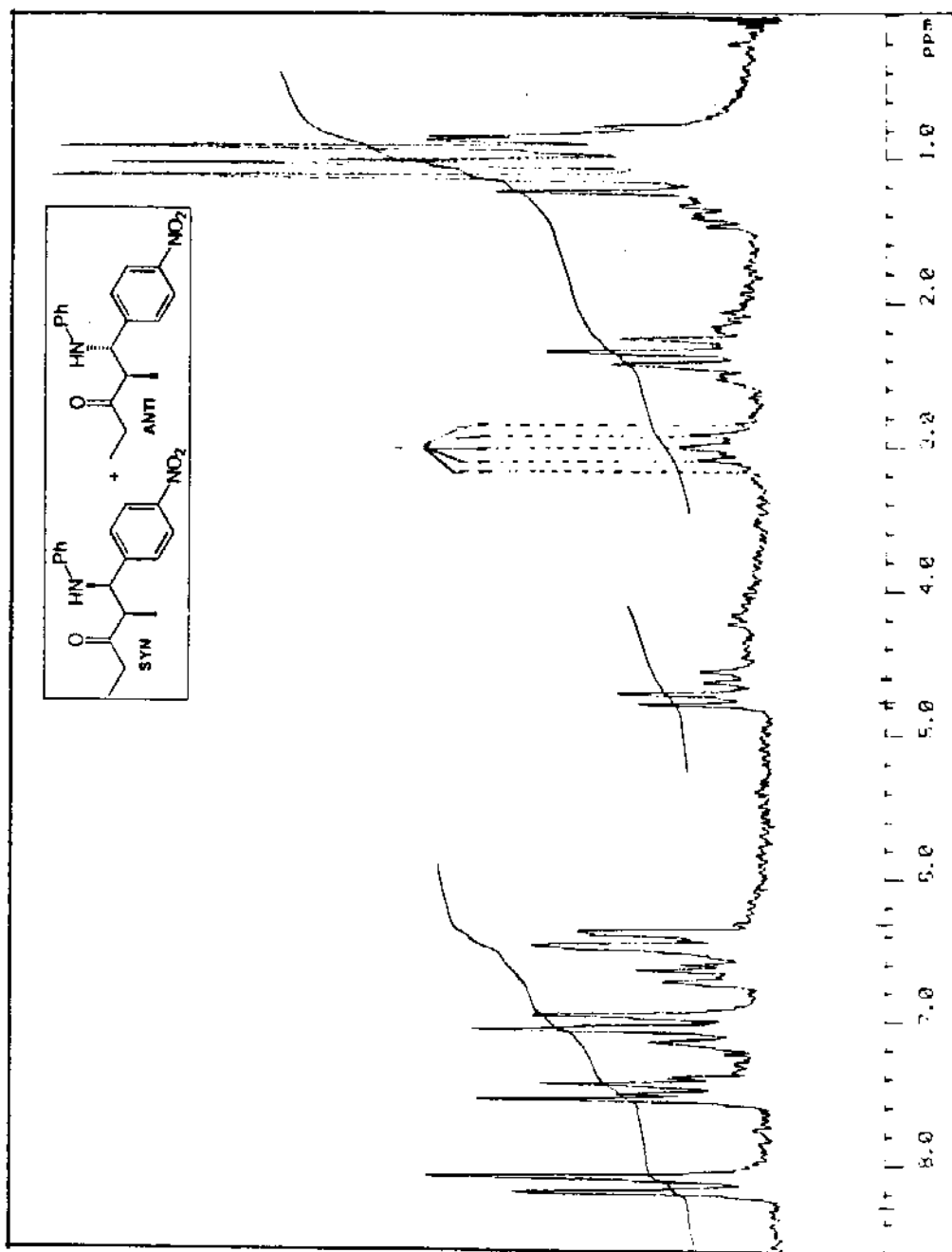
¹H-RMN (CDCl₃, 60 MHz) do composto 56-ANTI - E-27



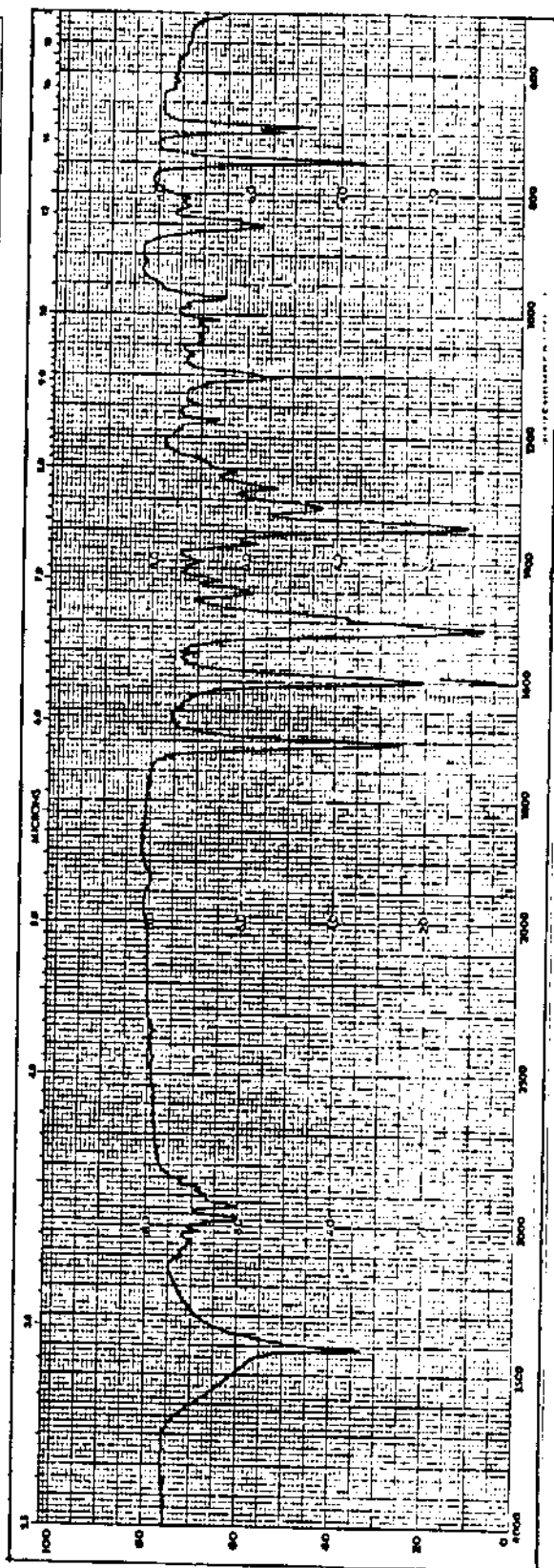
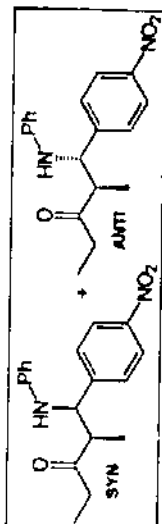
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 56-ANTI - E-28



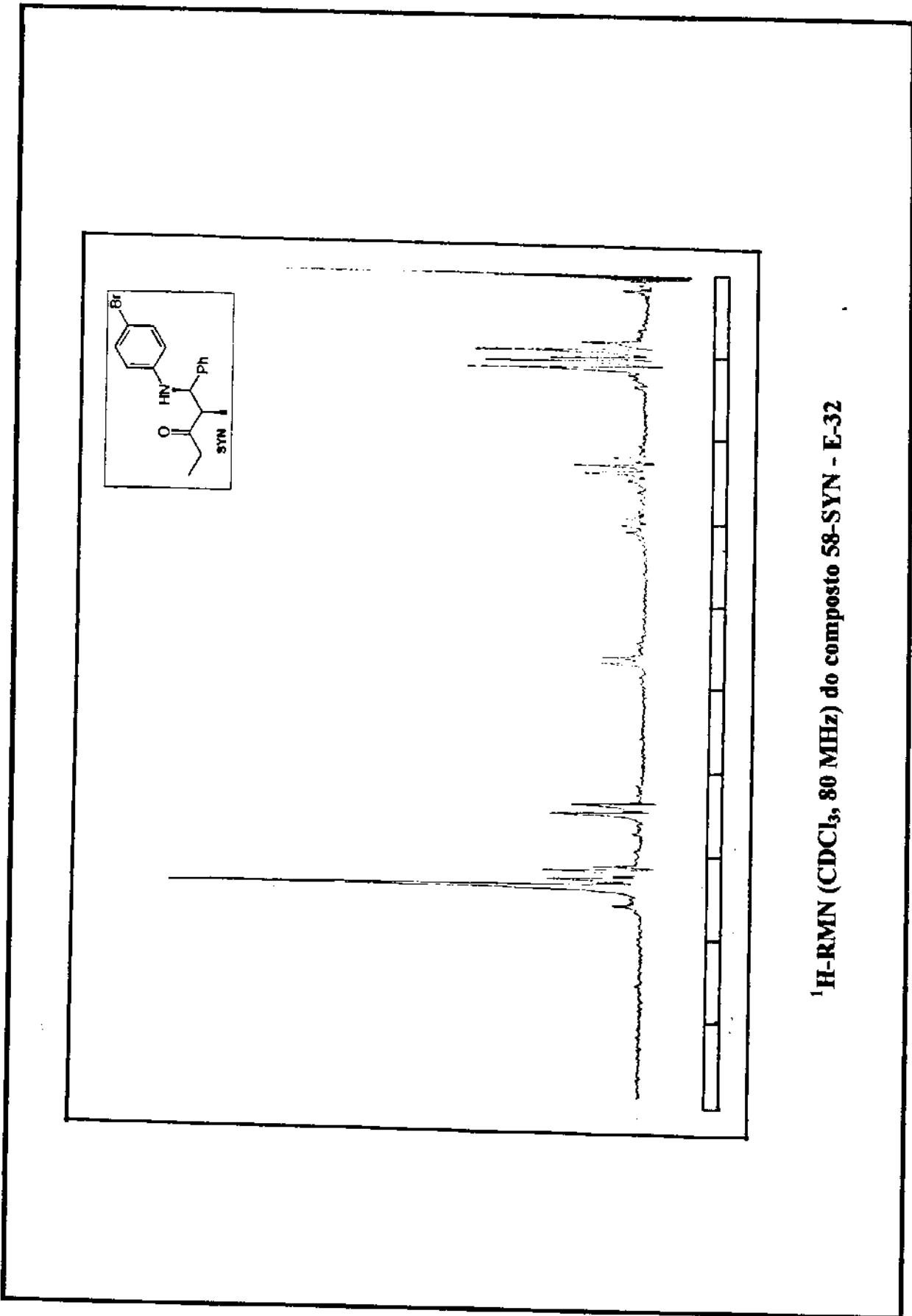
I.V. (KBr) do composto 56-ANTI - E-29



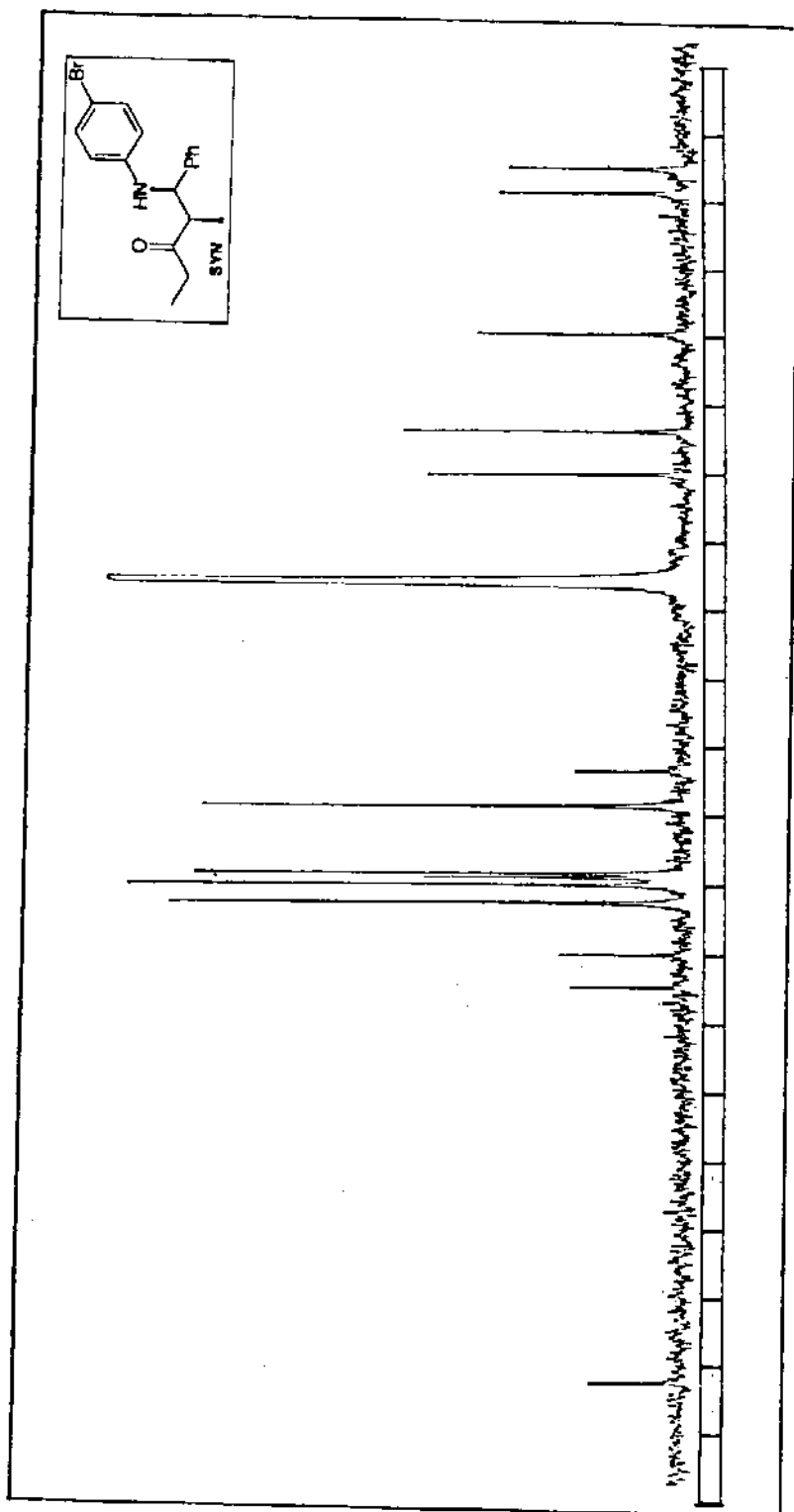
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 57 (mistura rica em 57-ANTI) - E-30



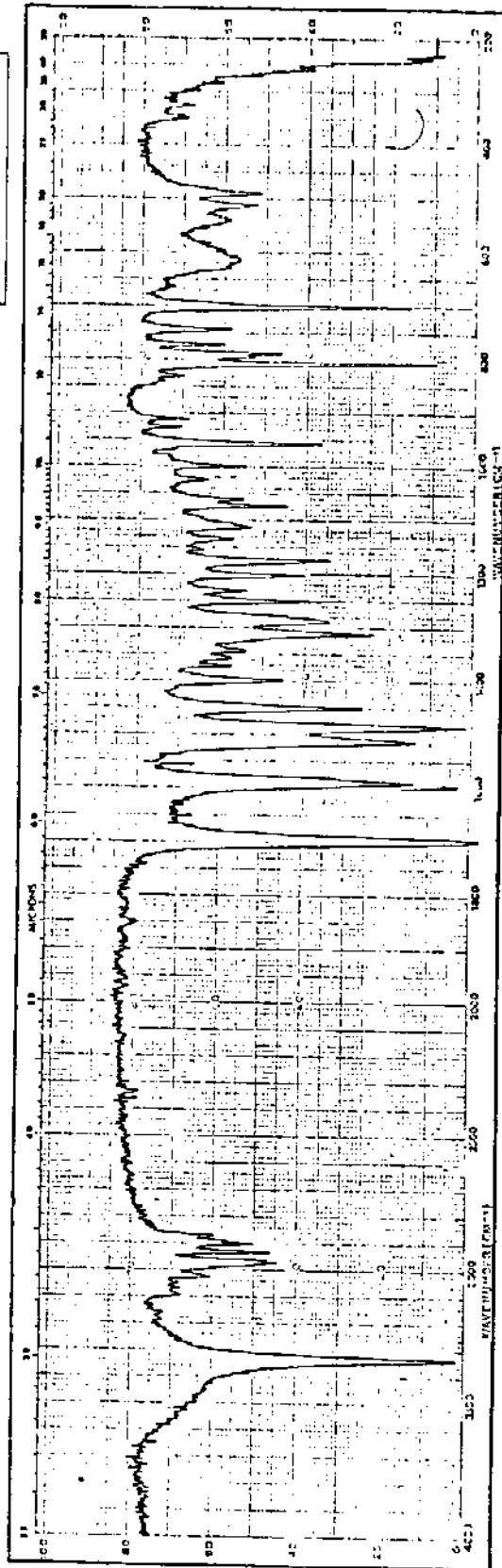
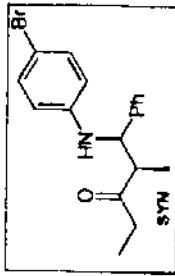
I.V. (KBr) do composto 57 (mistura rica em 57-ANTI) - E-31



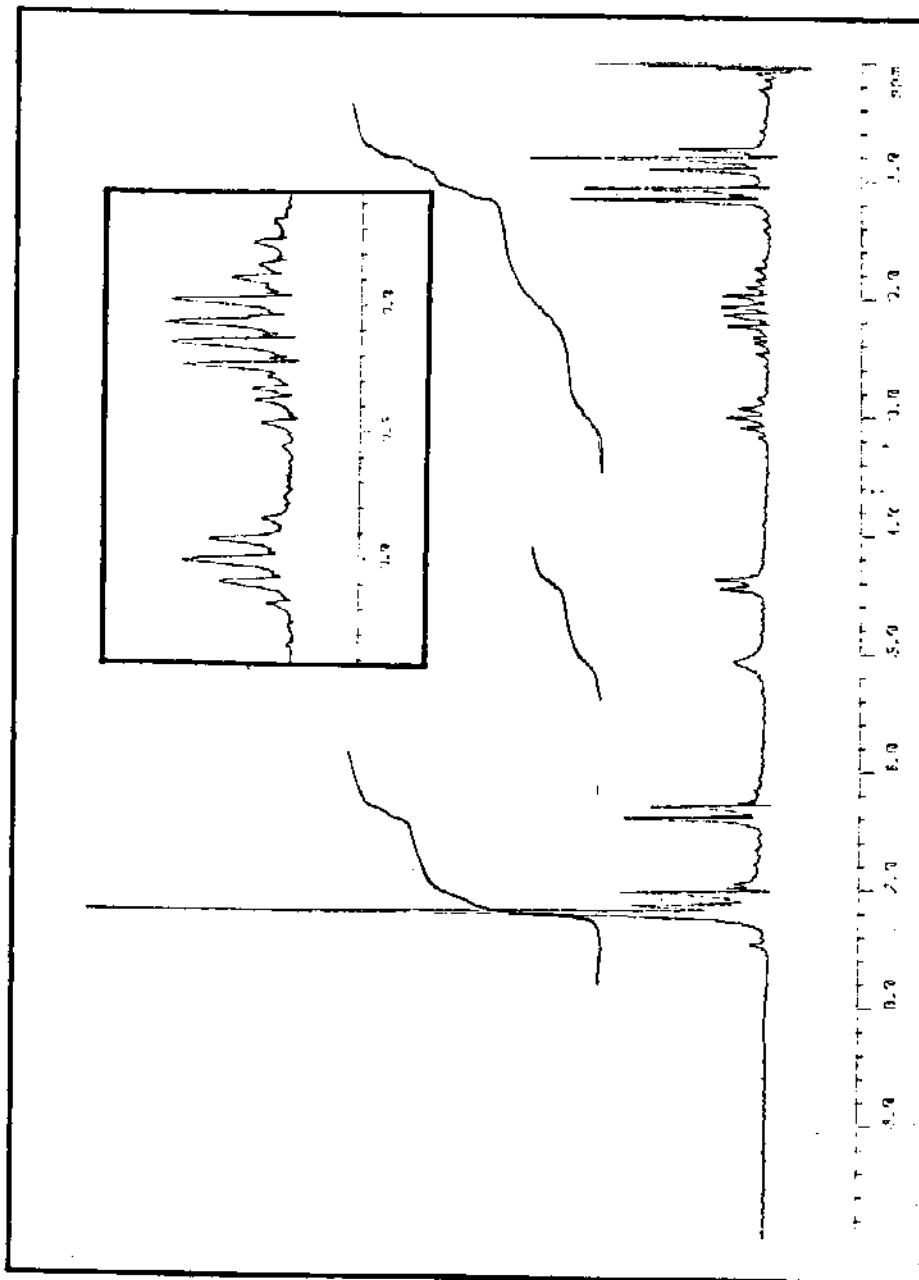
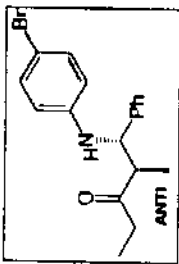
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 58-SYN - E-32



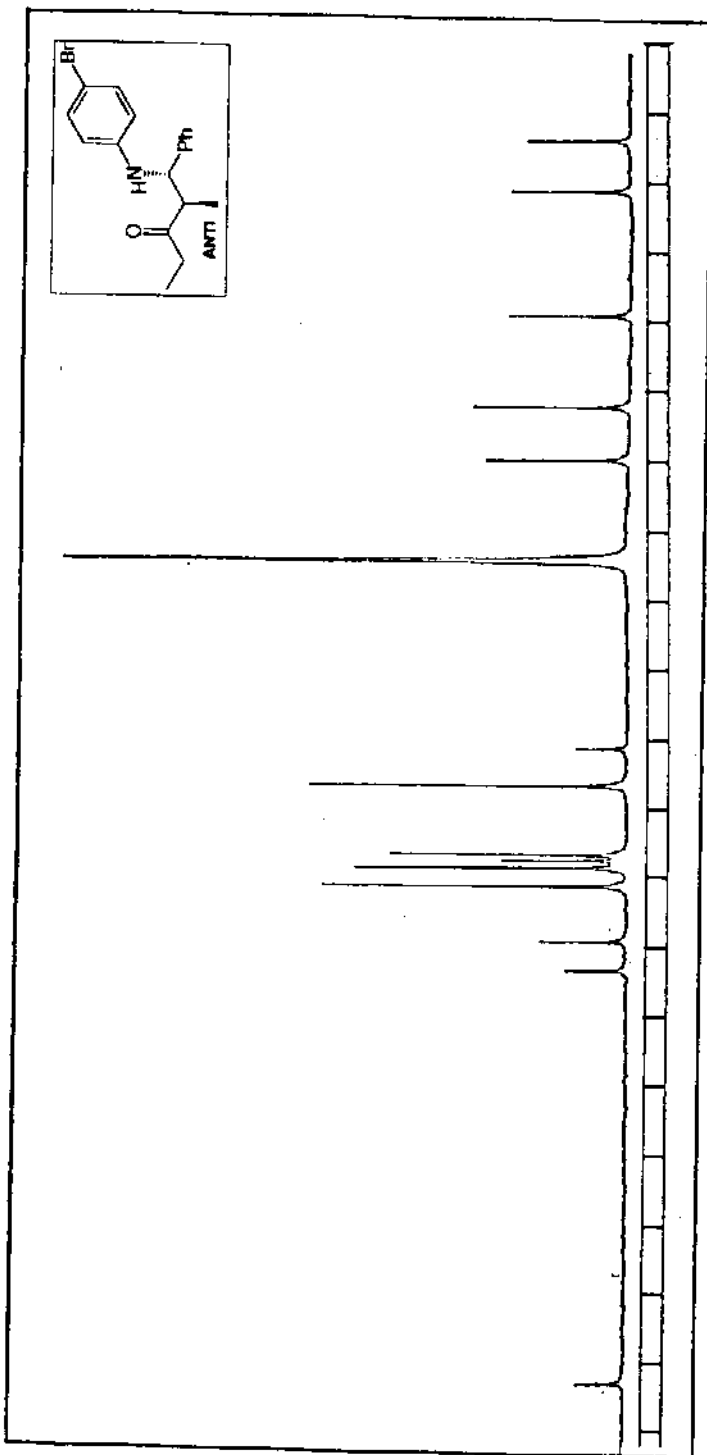
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 58-SYN - E-33



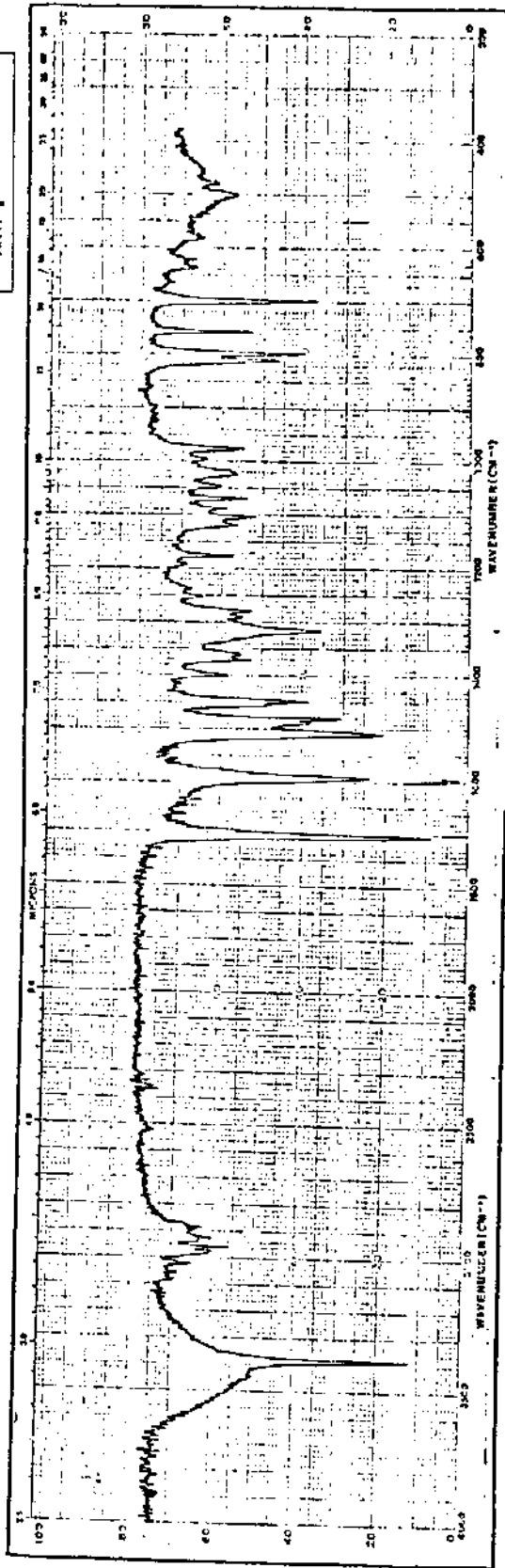
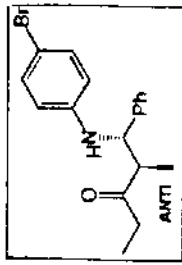
I.V. (KBr) do composto 58-SYN - E-34



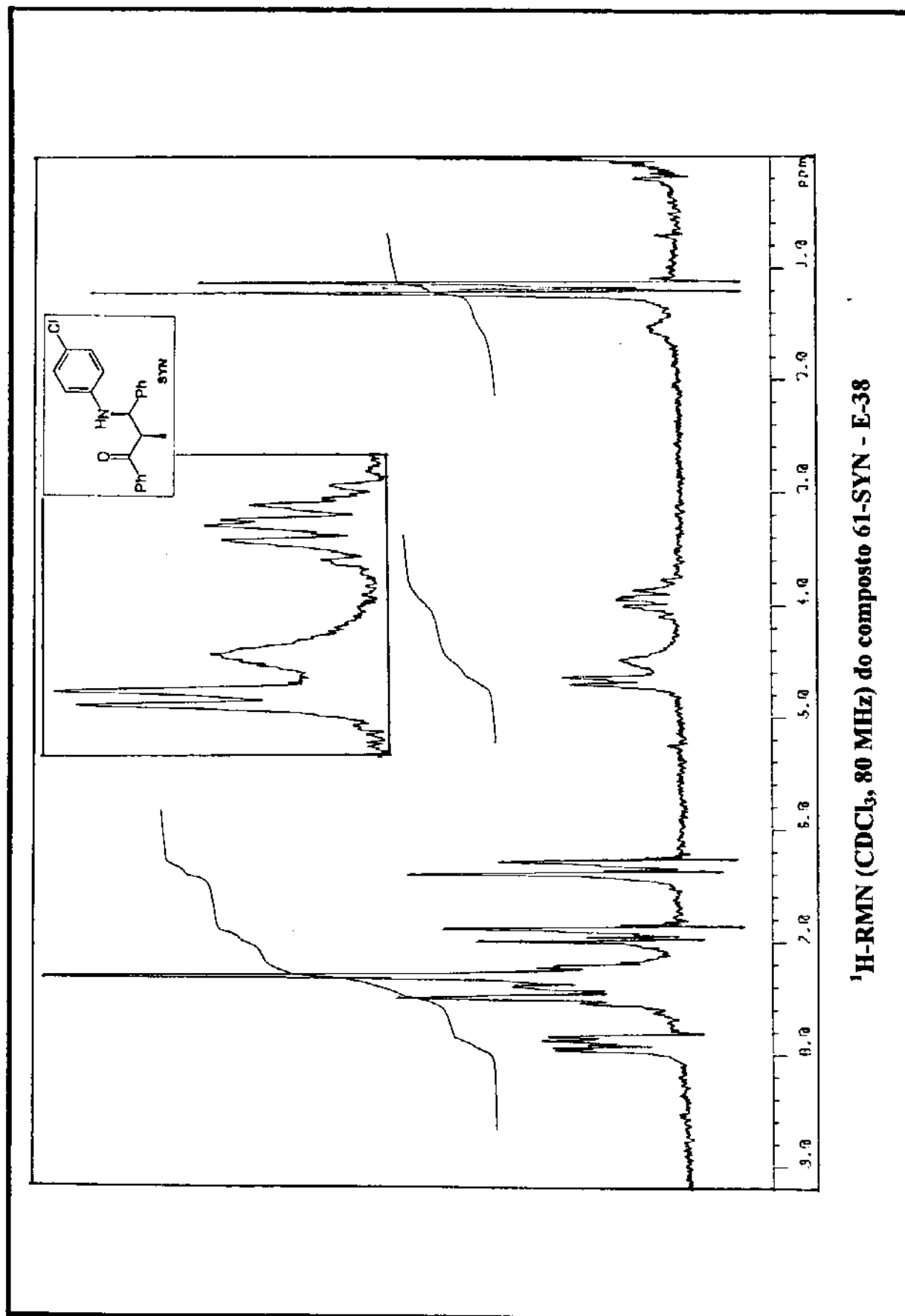
^1H -RMN (CDCl_3 , 80 MHz) do composto 58-ANTI - E-35

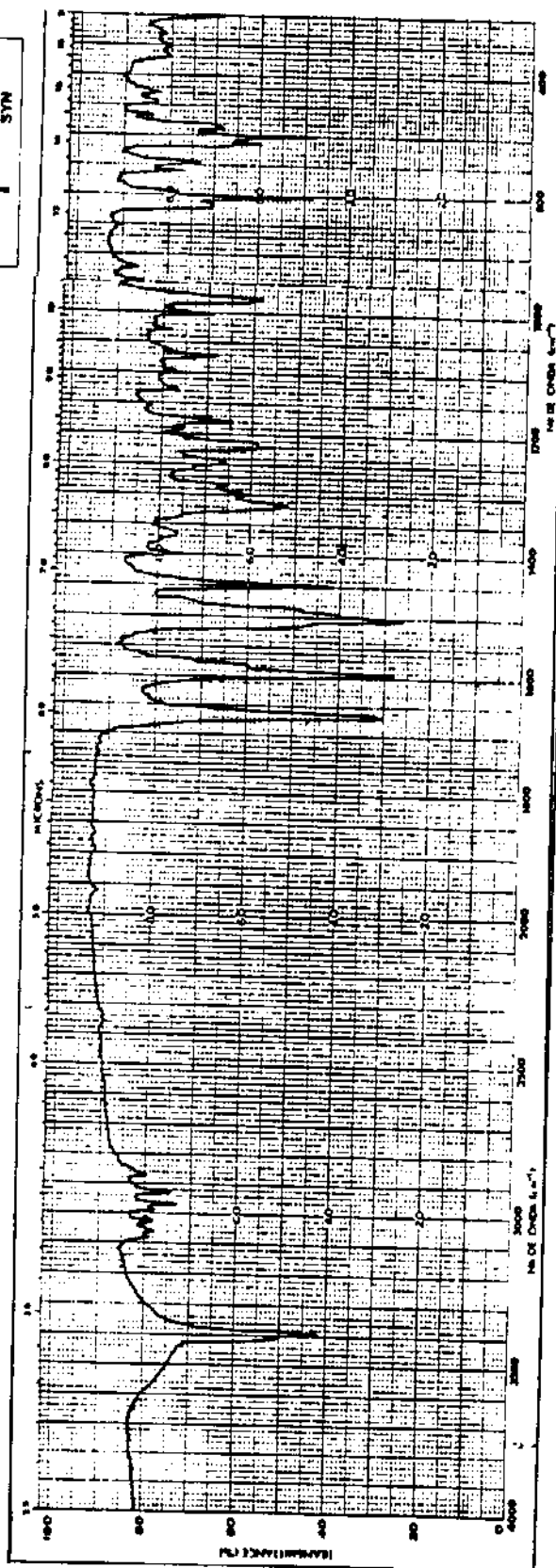
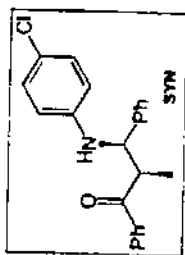


^{13}C -RMN (CHCl_3 , 25,2 MHz) do composto 58-ANTI - E-36

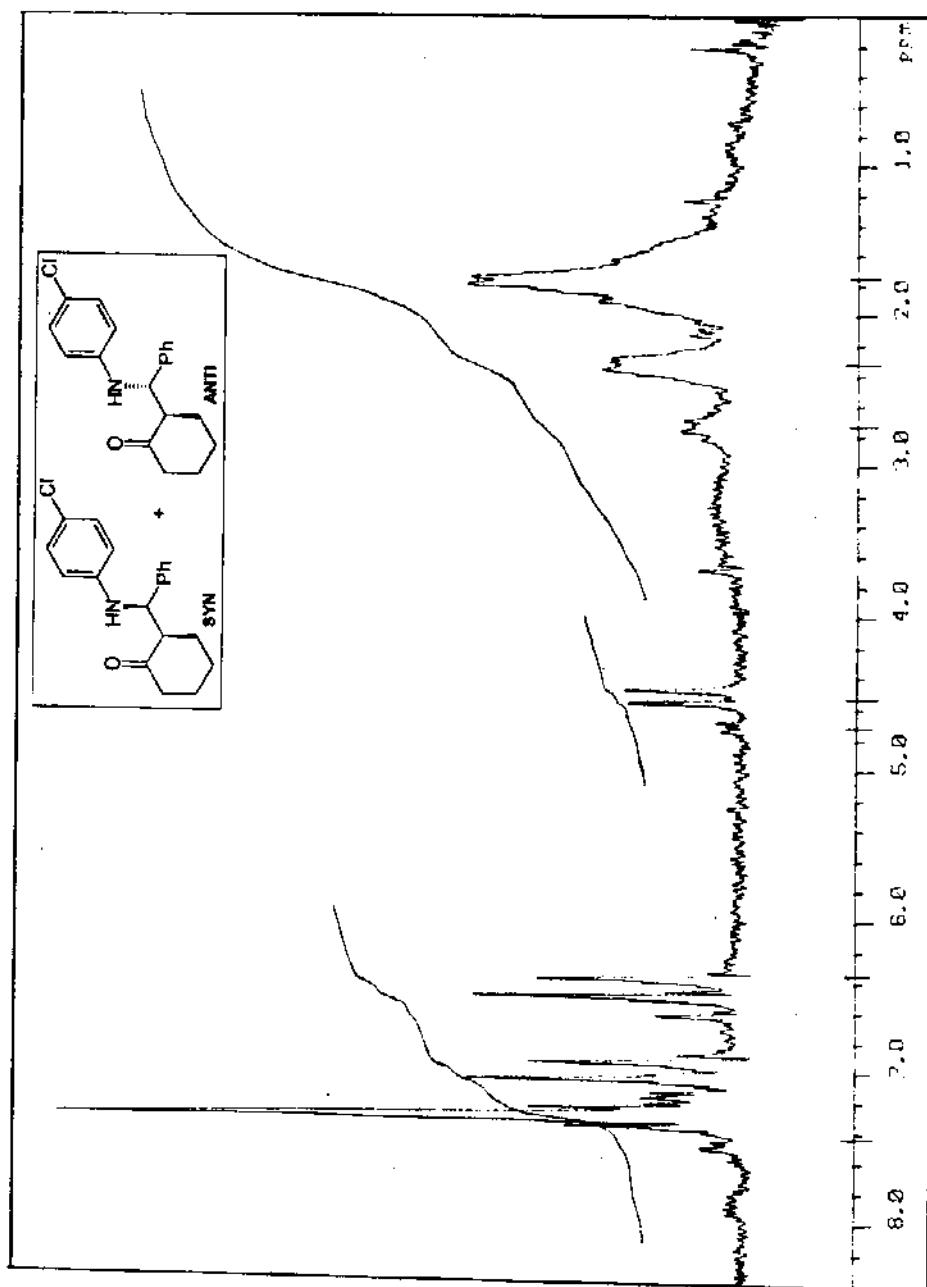


I.V. (KBr) do composto 58-ANTI - E-37

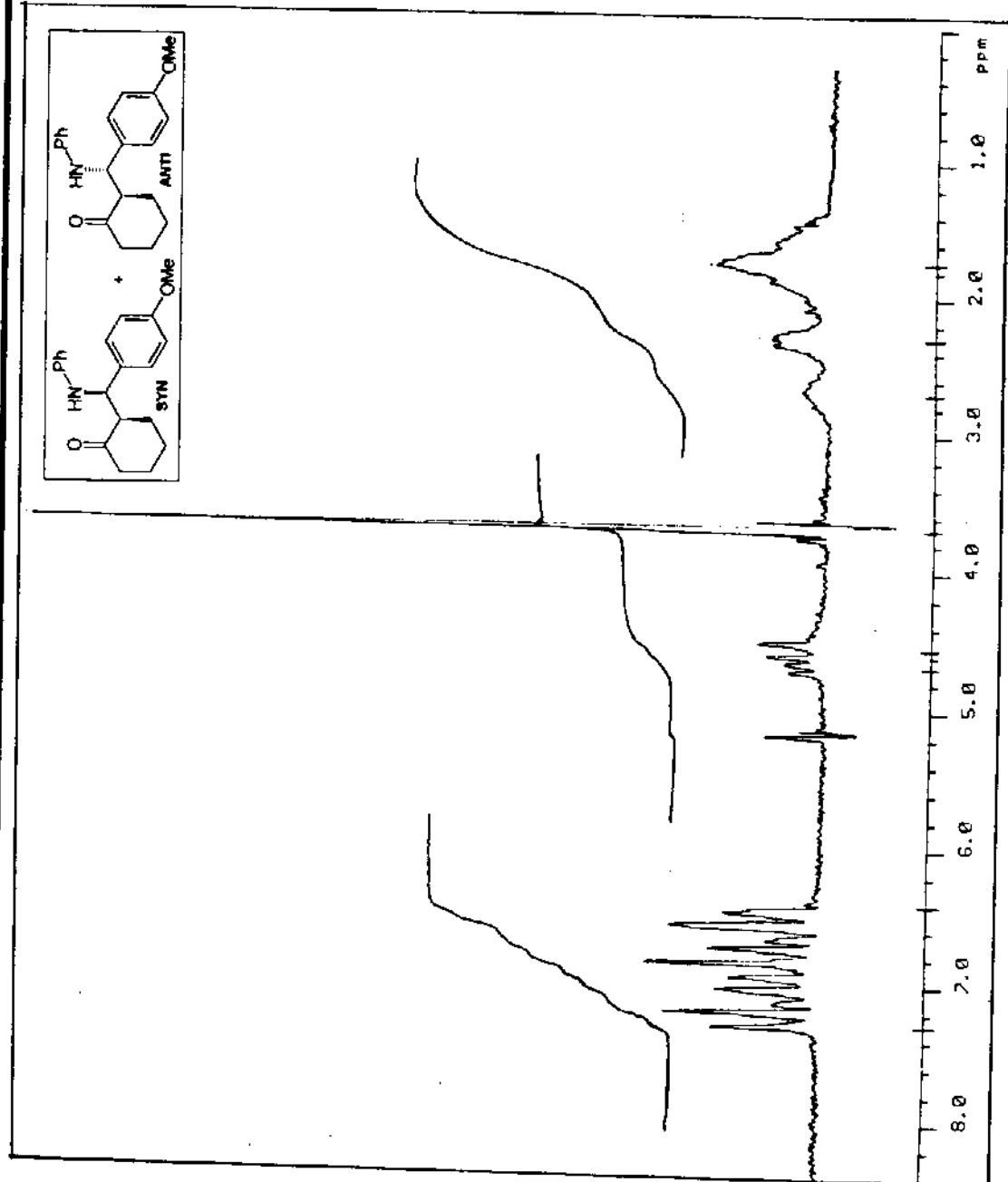




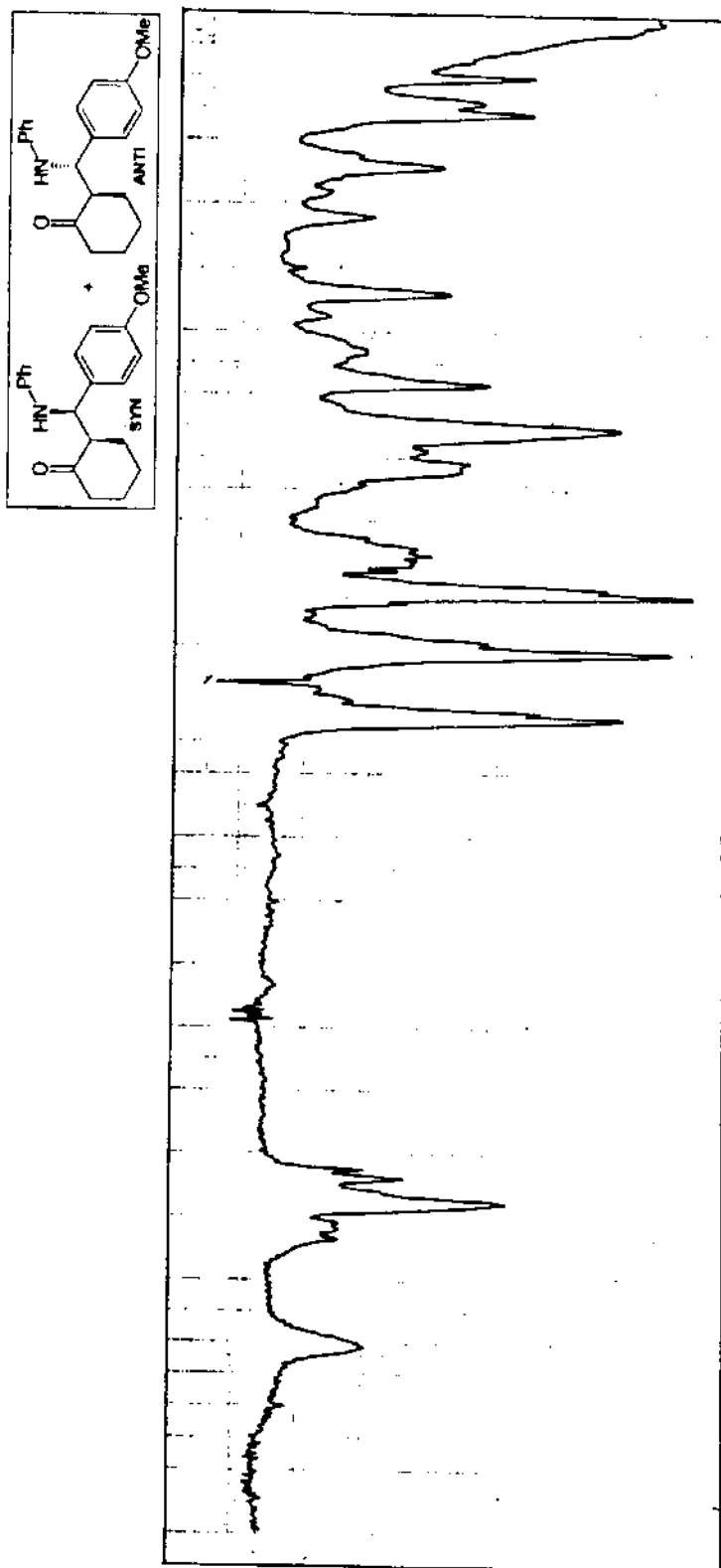
I.V. (KBr) do composto 61-SYN - E-39



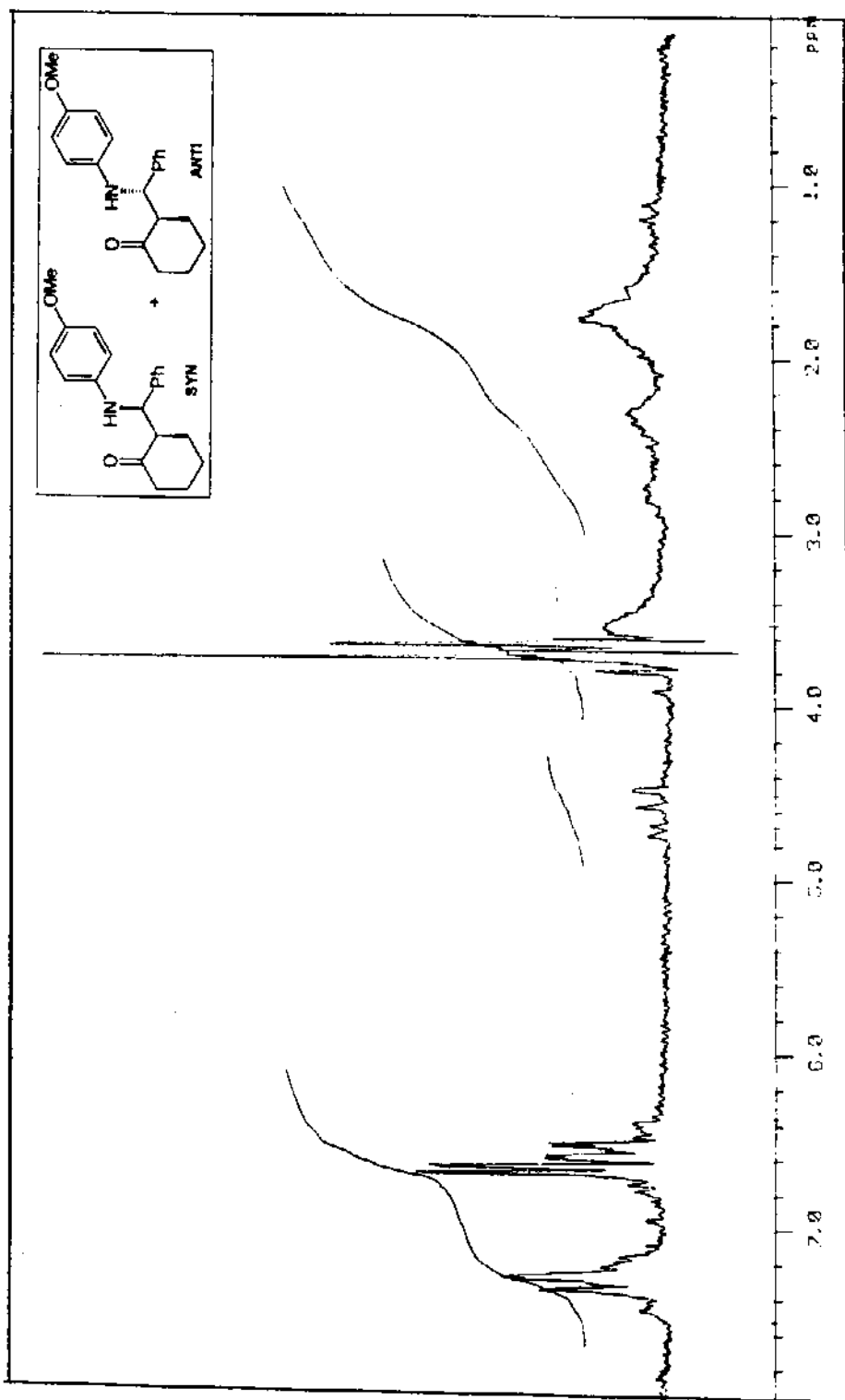
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 67 (mistura rica em 67-ANTI) - E-40



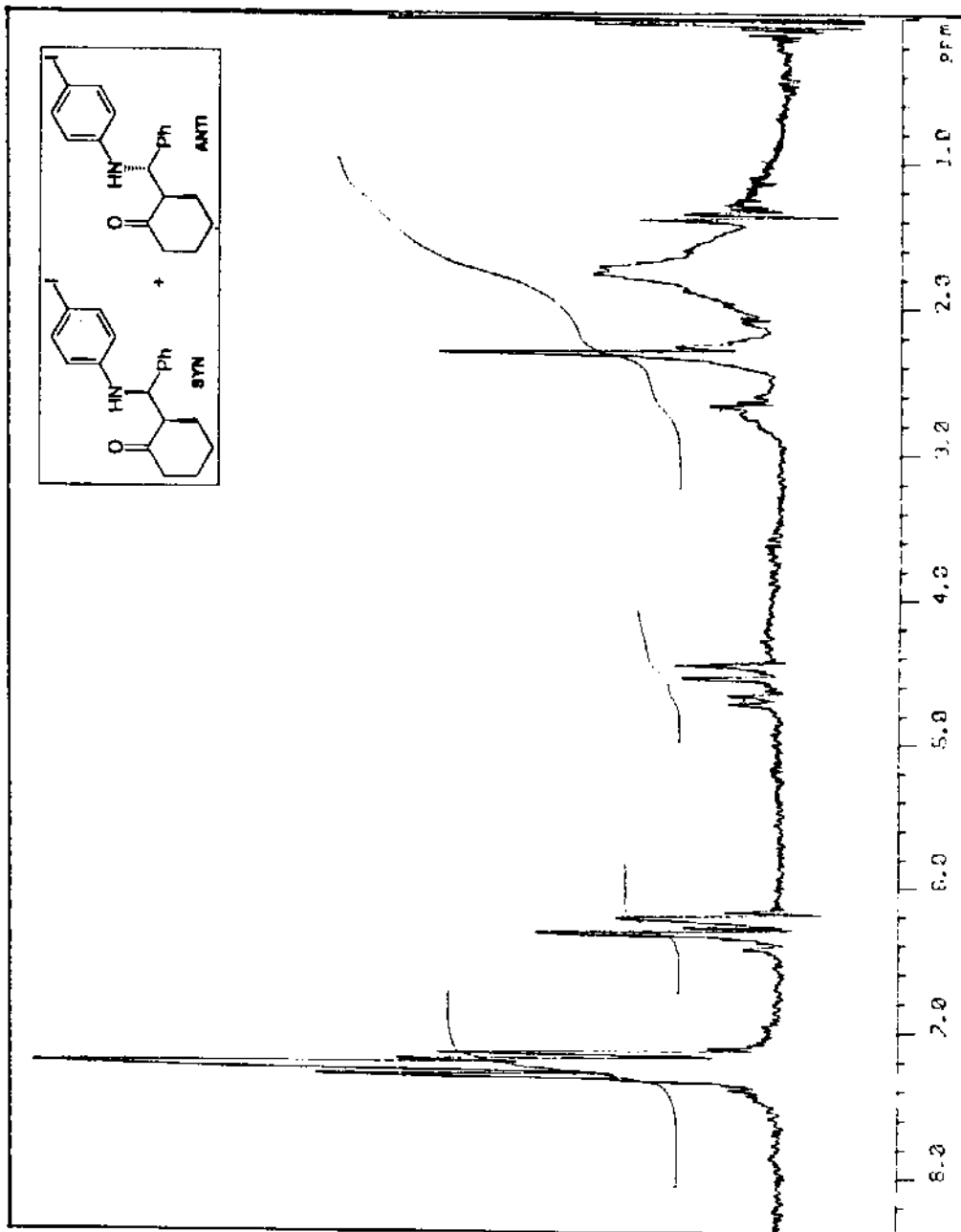
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 68 (mistura rica em 68-ANTI) - E-41



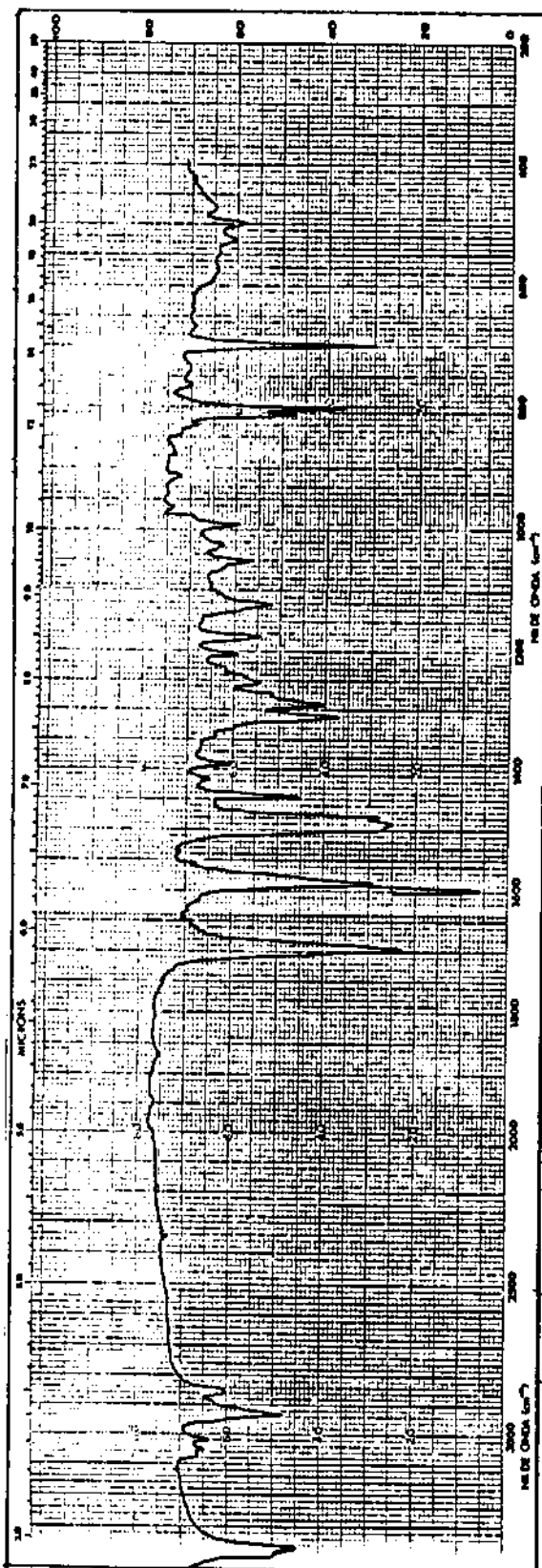
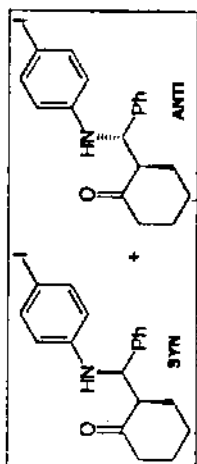
I.V. (KBr) de composto 68 (mistura rica em 68-ANTT) - E-42



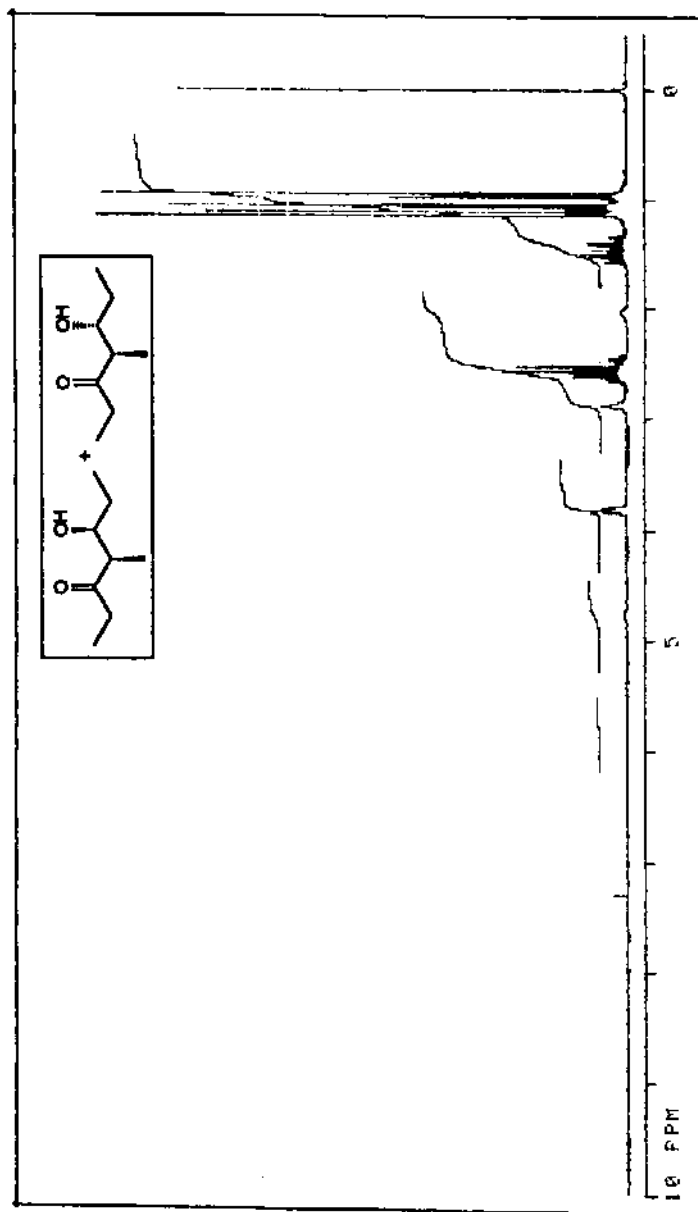
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 69 (mistura rica em 69-ANTI) - E-43



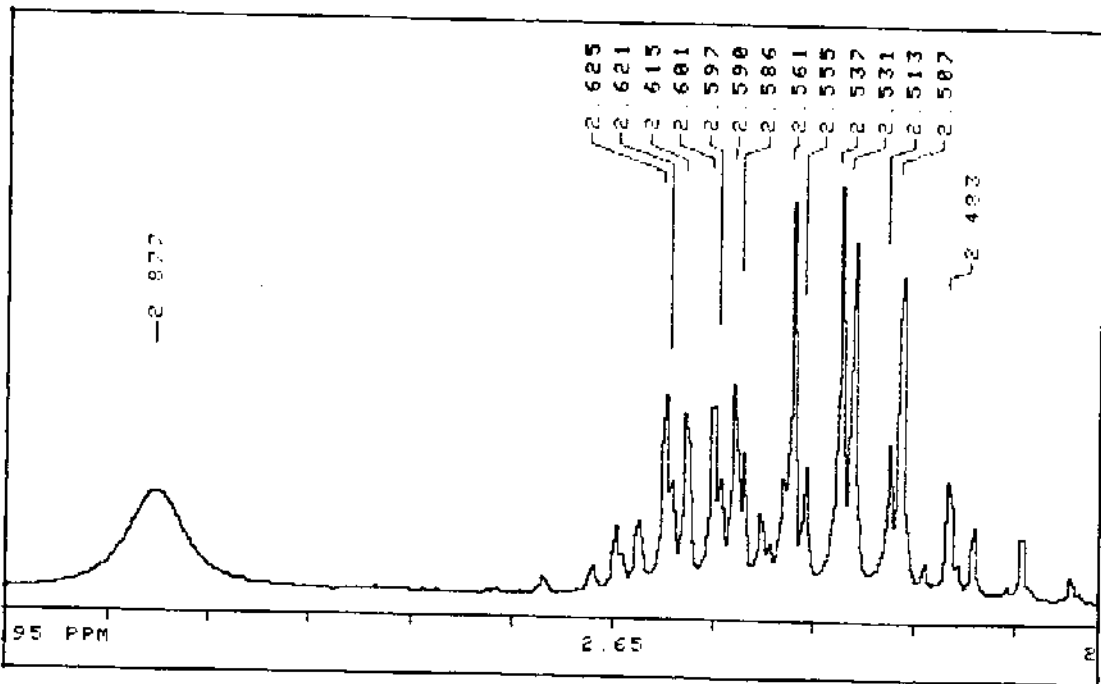
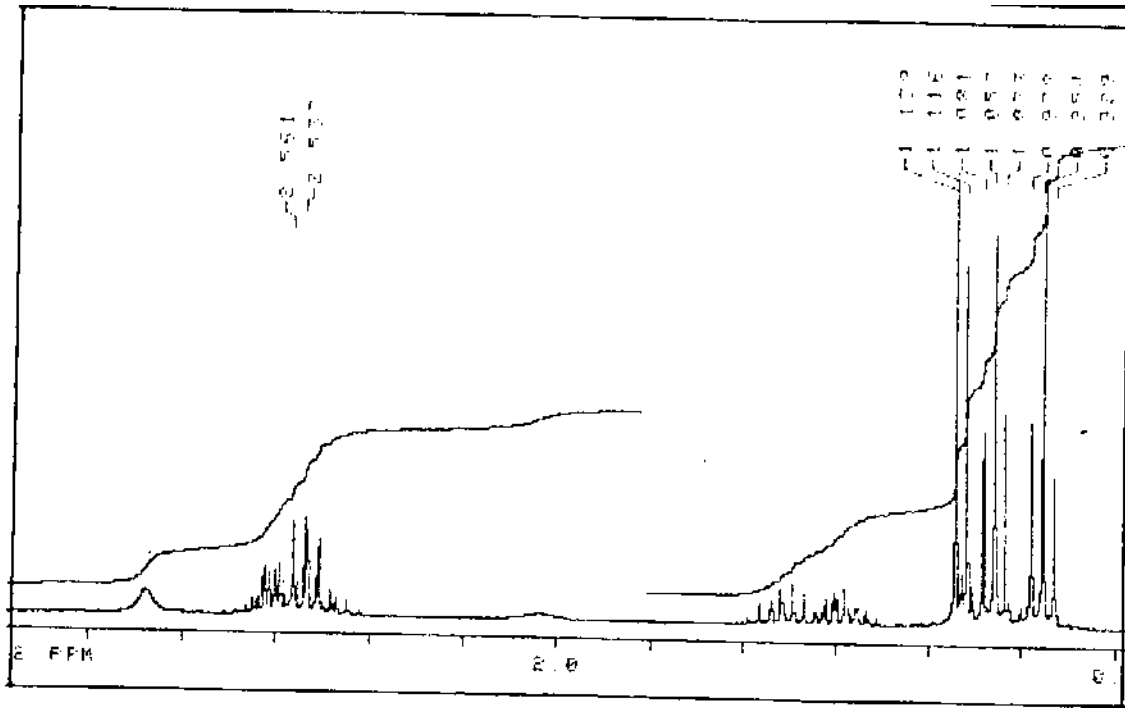
¹H-RMN (CDCl₃, 80 MHz) do composto 70 (mistura rica em 70-ANTI) - E-44



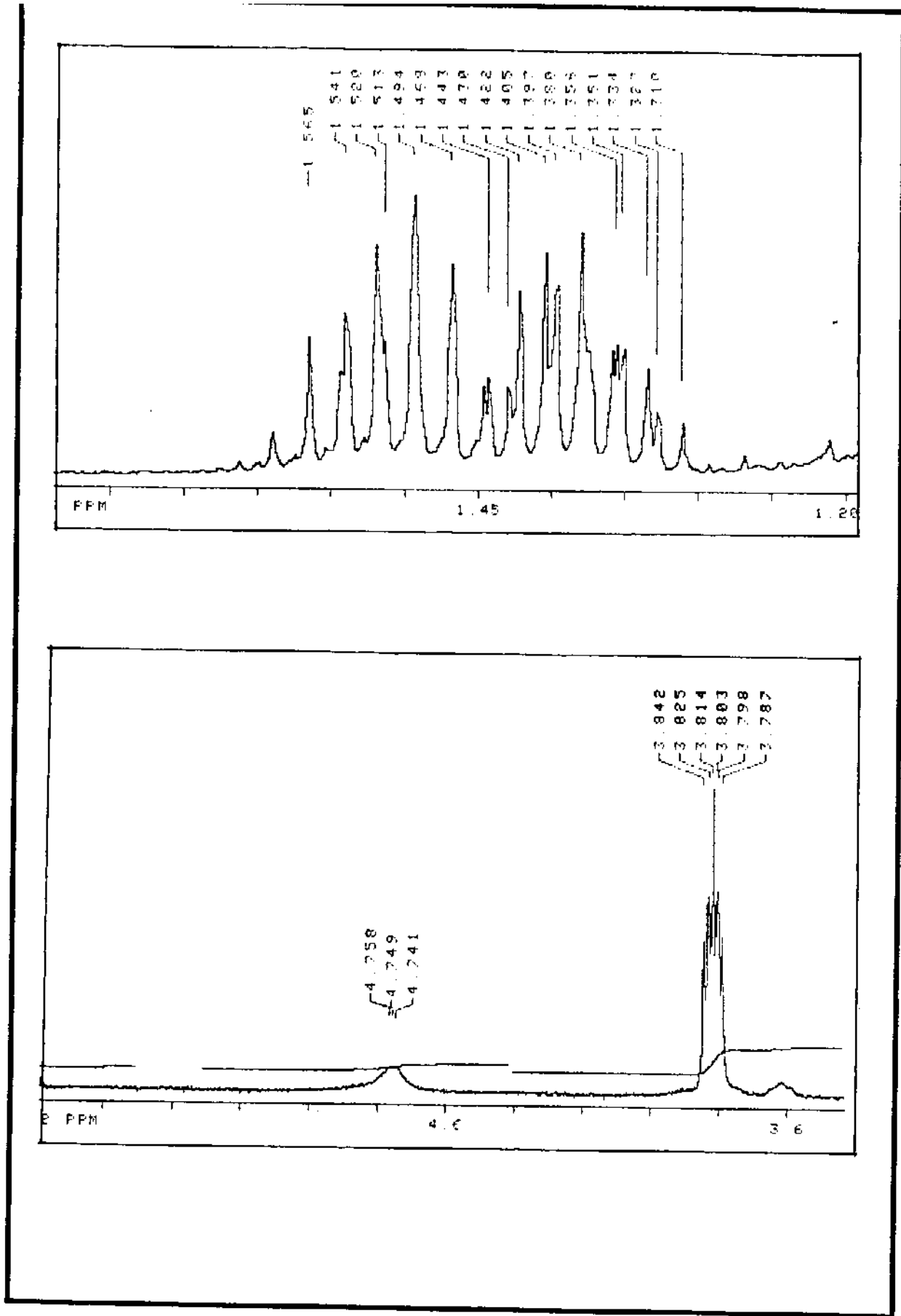
I.V. (KBr) do composto 70 (mistura rica em 70-ANTI) - E-45



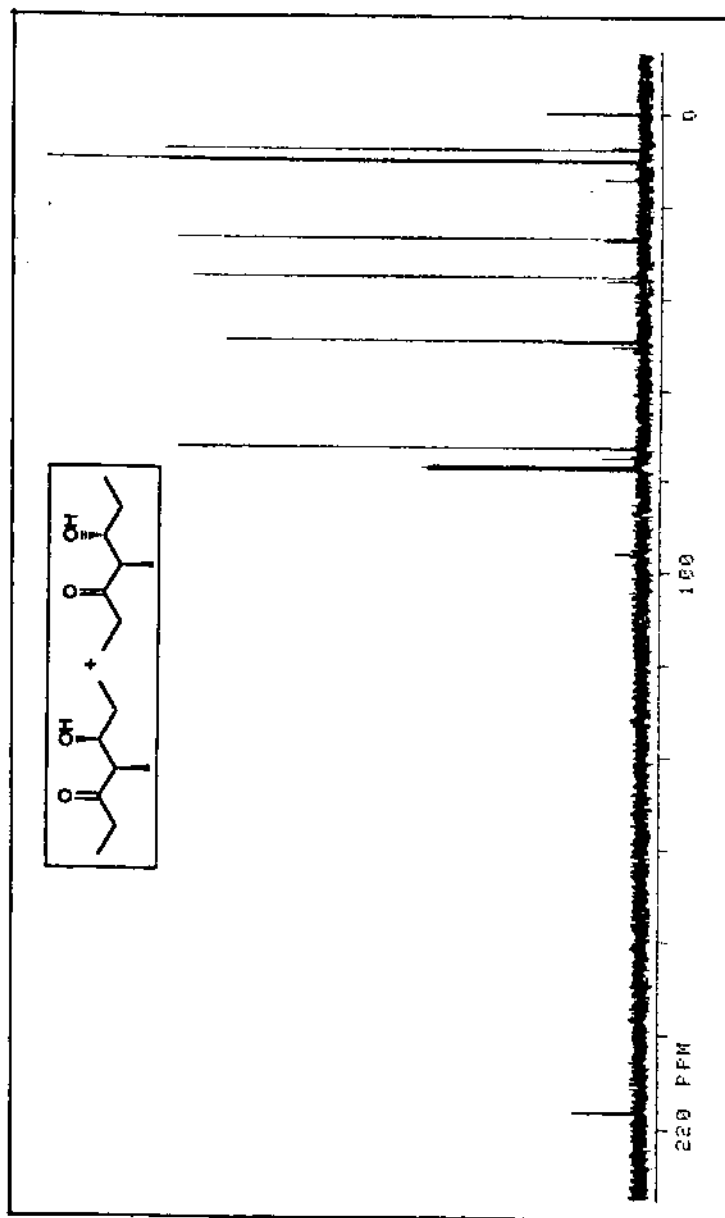
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 151 (mist.rica em 151-SYN) - E-46



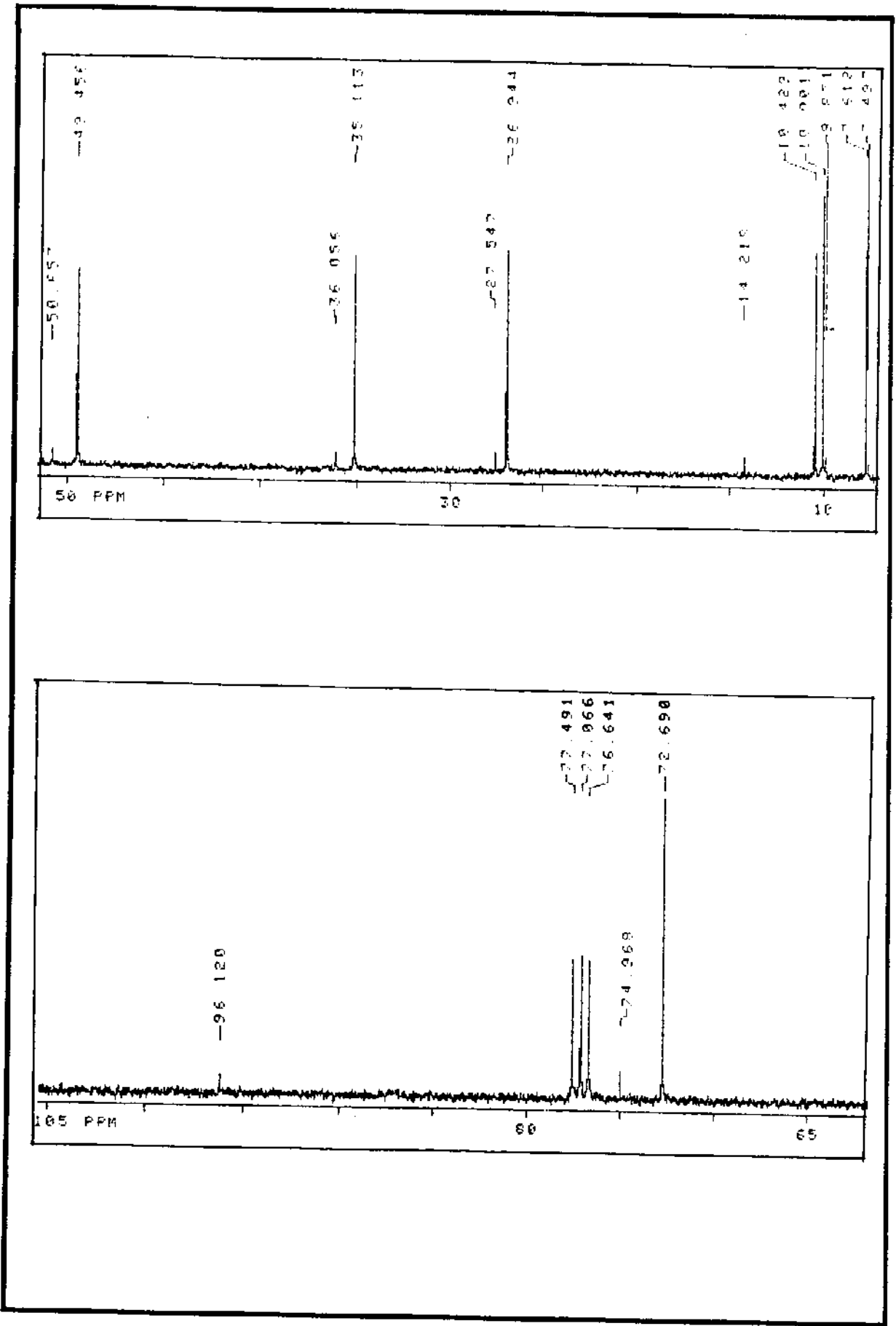
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 151 - (Expansão) - E-46

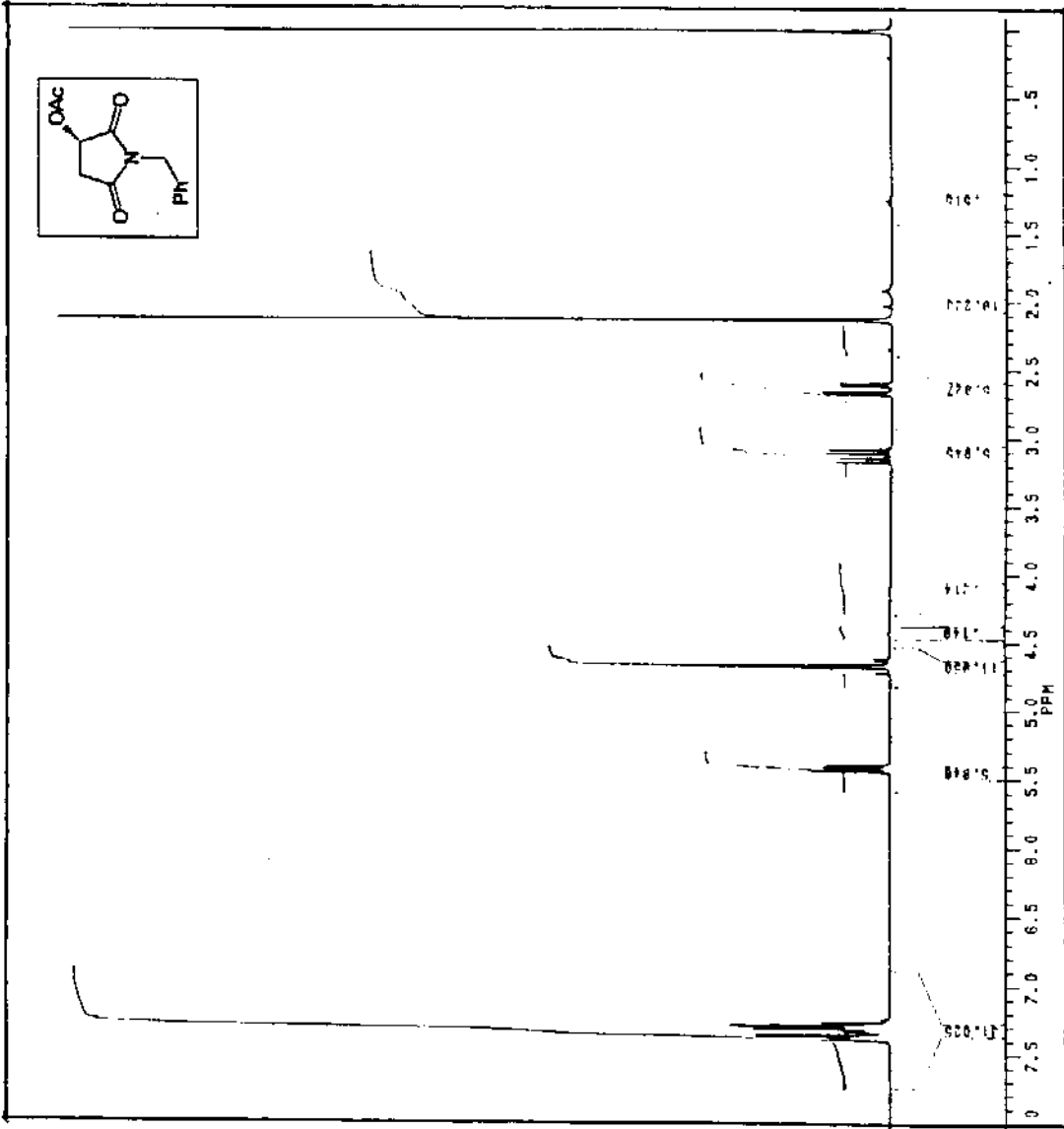


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 151 - (Expansão) - E-46

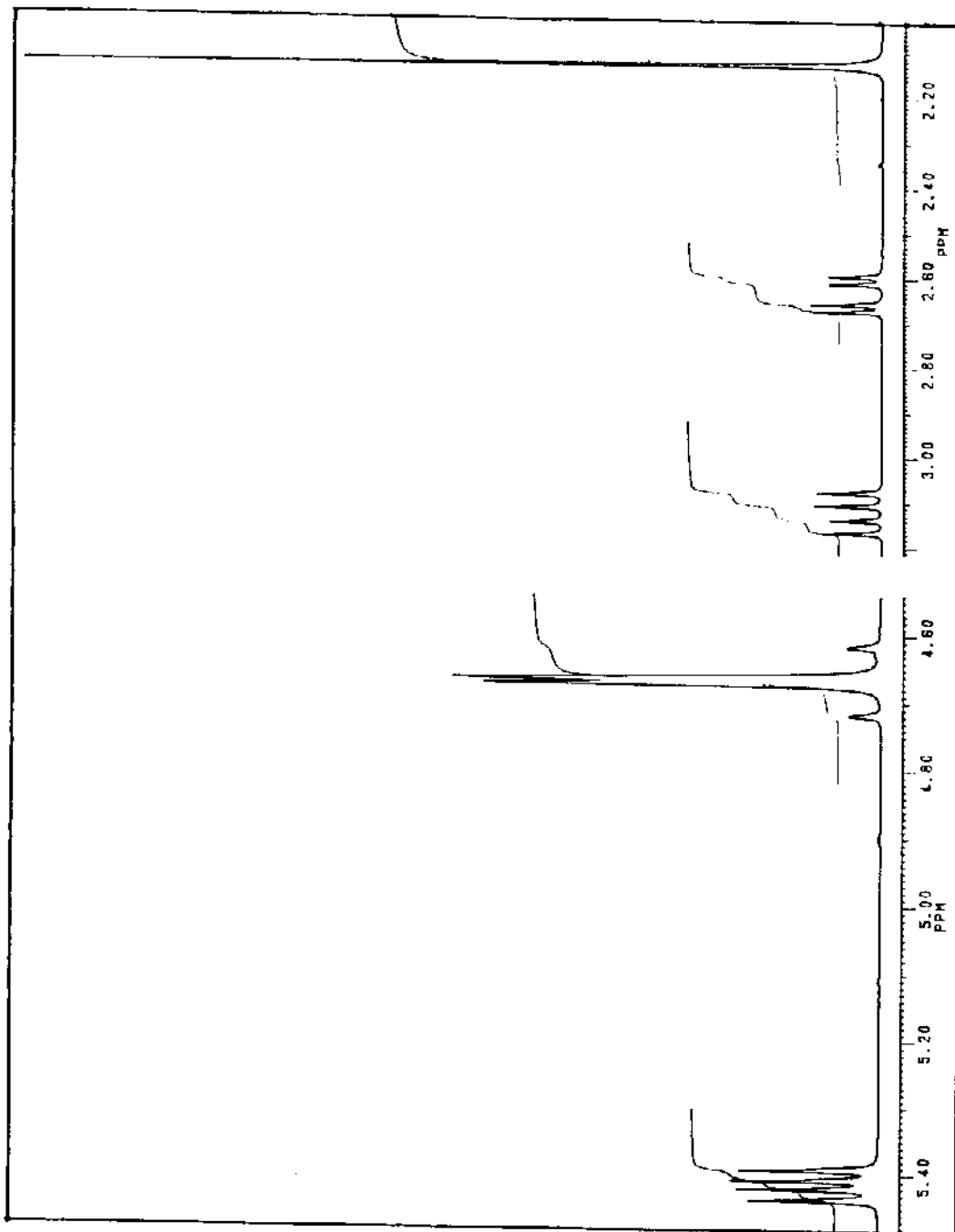


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 151 (mist. rica em 151-SYN) - E-47

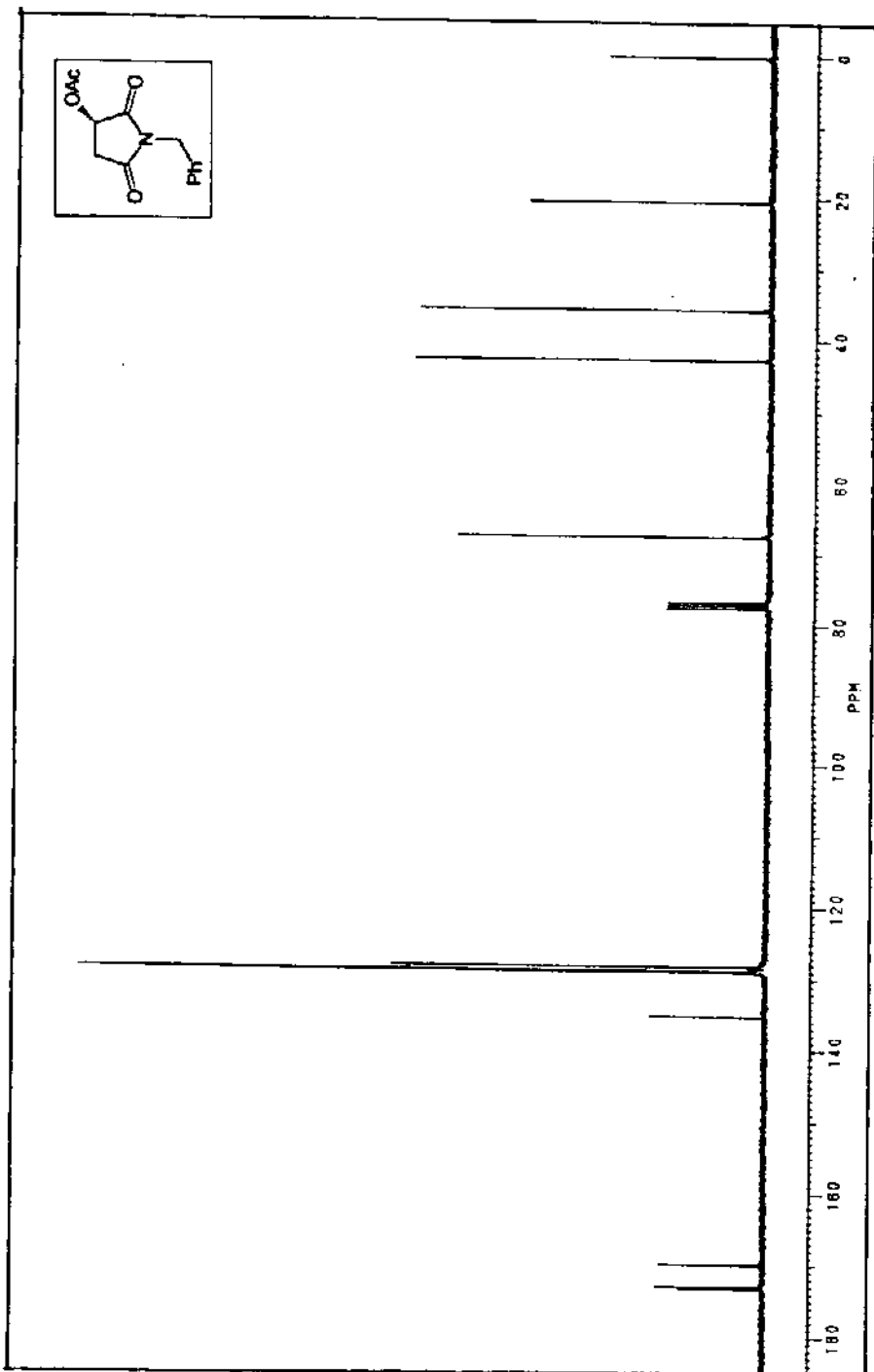




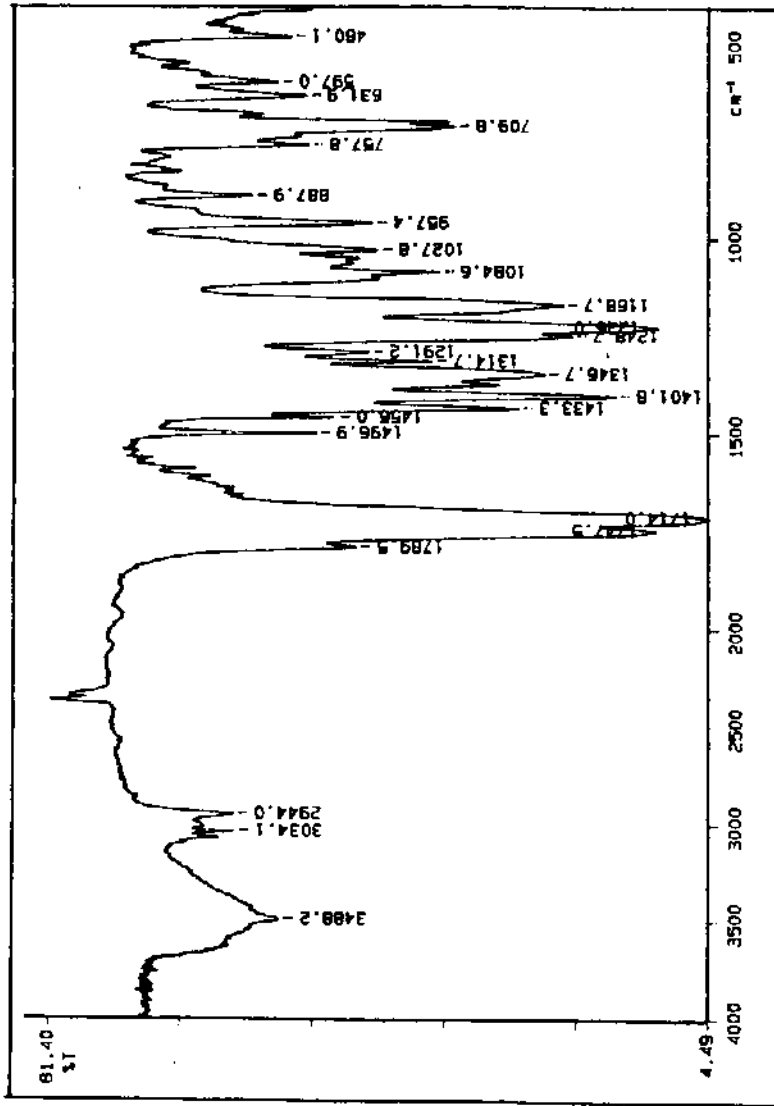
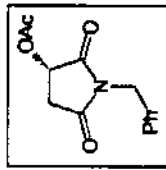
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-229 - E-48



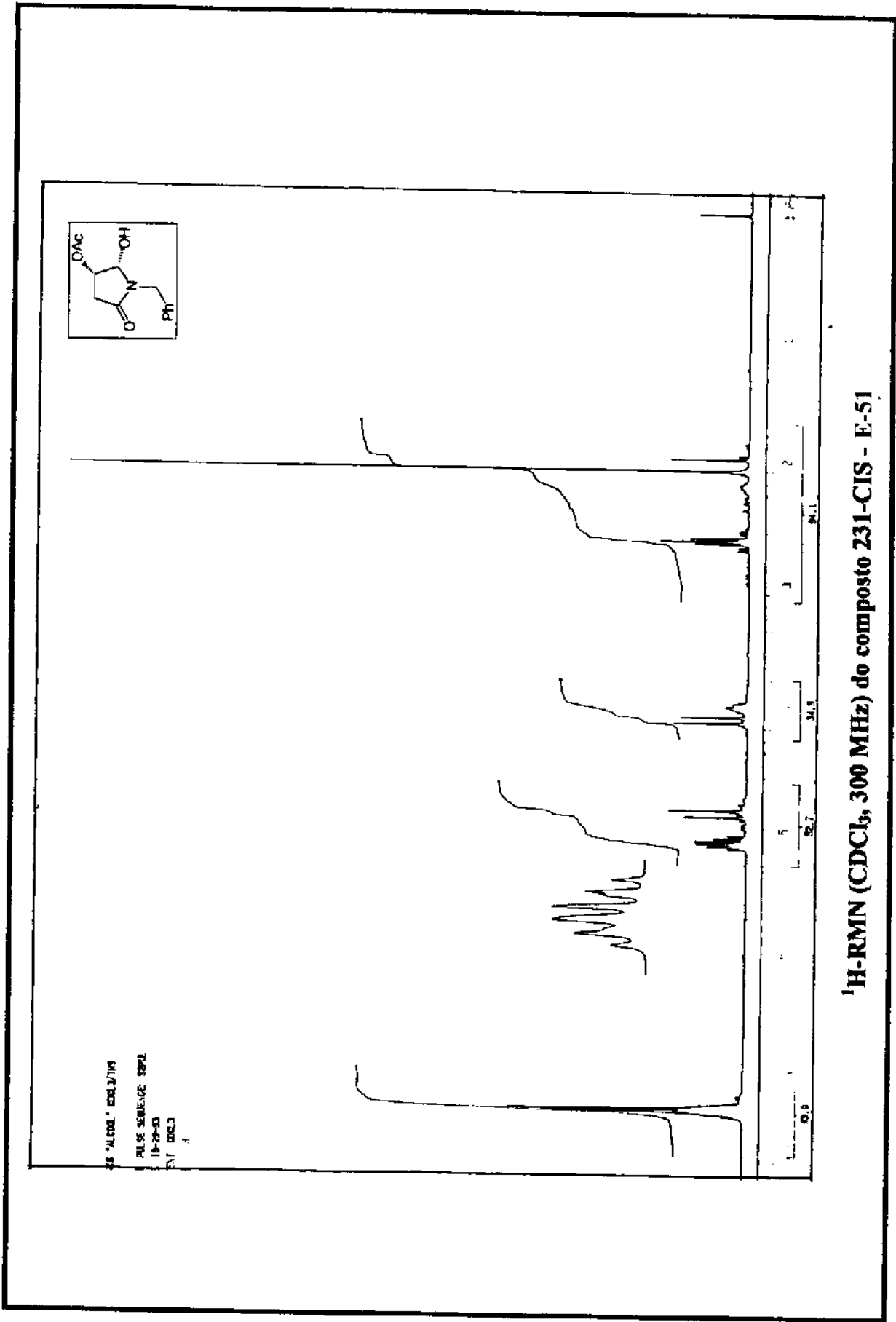
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-229 - (Expansão) E-48



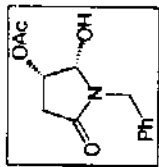
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto (-)-229 - E-49



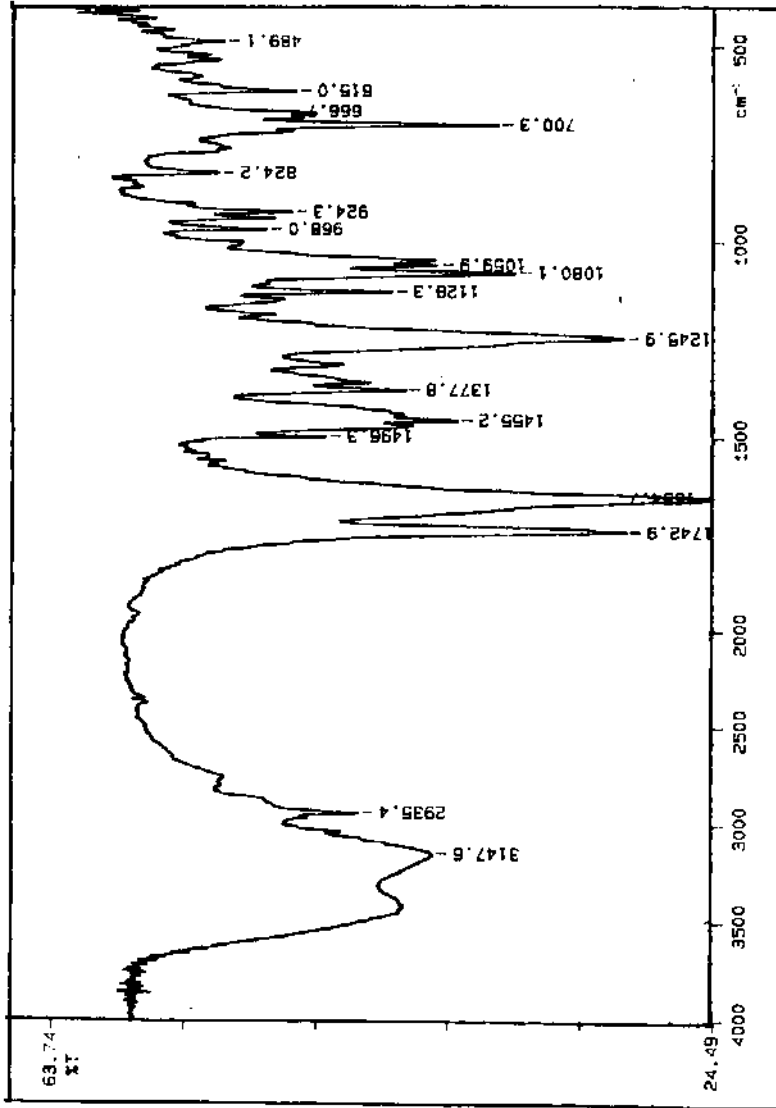
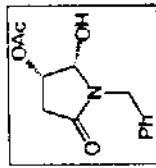
I.V. (KBr) de composto (-)-229 - E-50



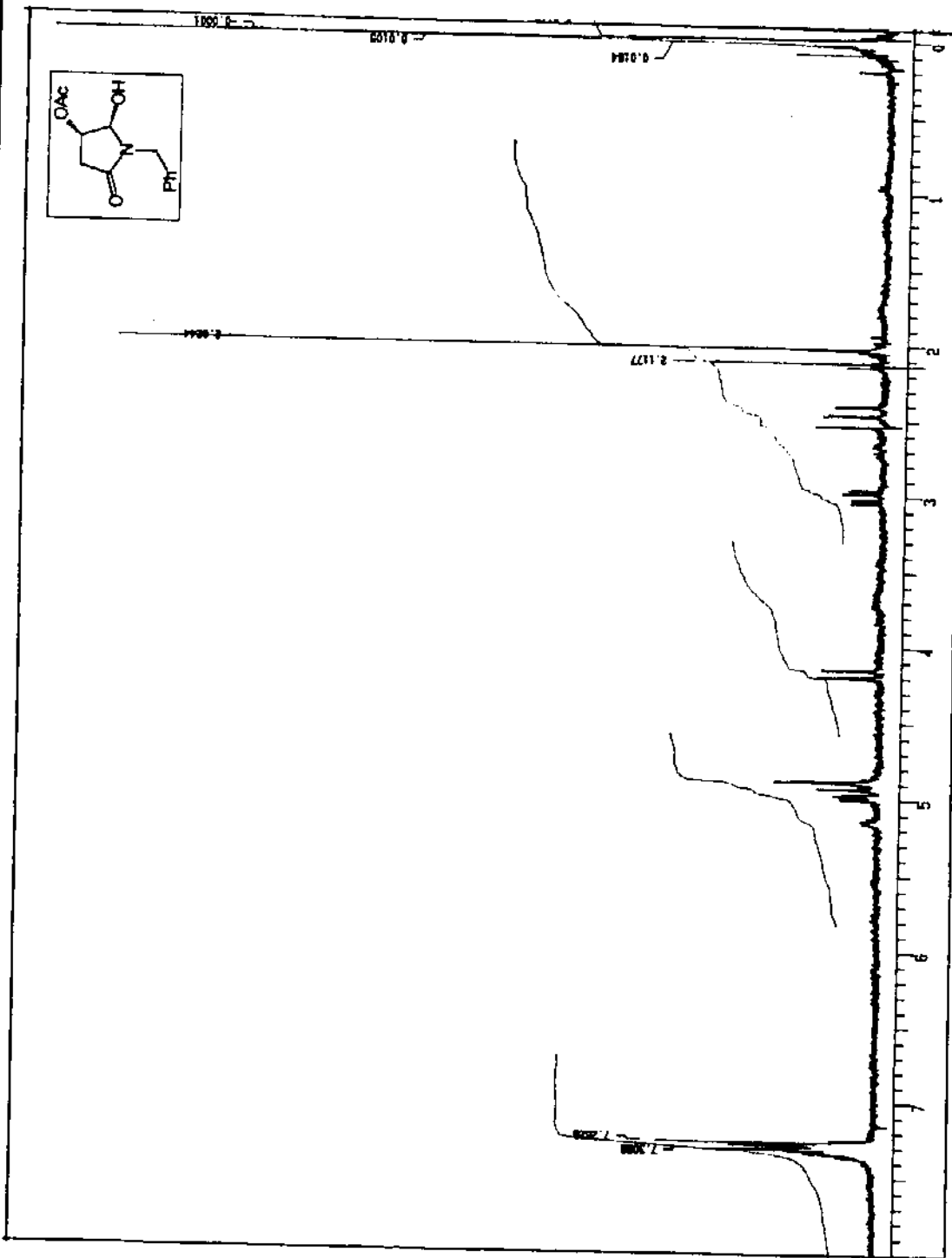
RESNATIS ALBERT / CRL/1795
EPP9 PULSE SEQUENCE: REPRIL
DATE 10-29-81
SOLVENT CDCL3
FILE 5



¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 231-CIS - E-52

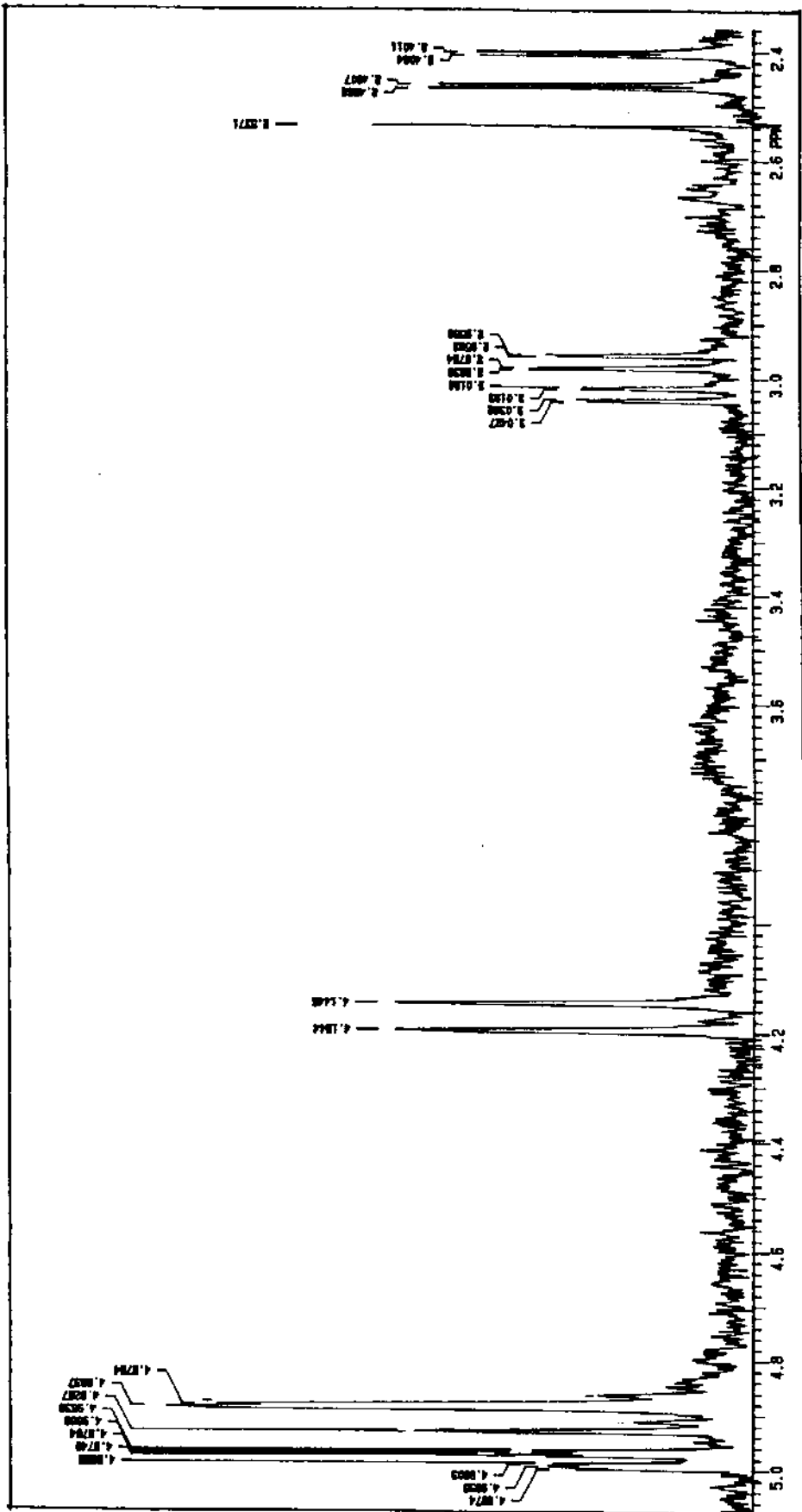


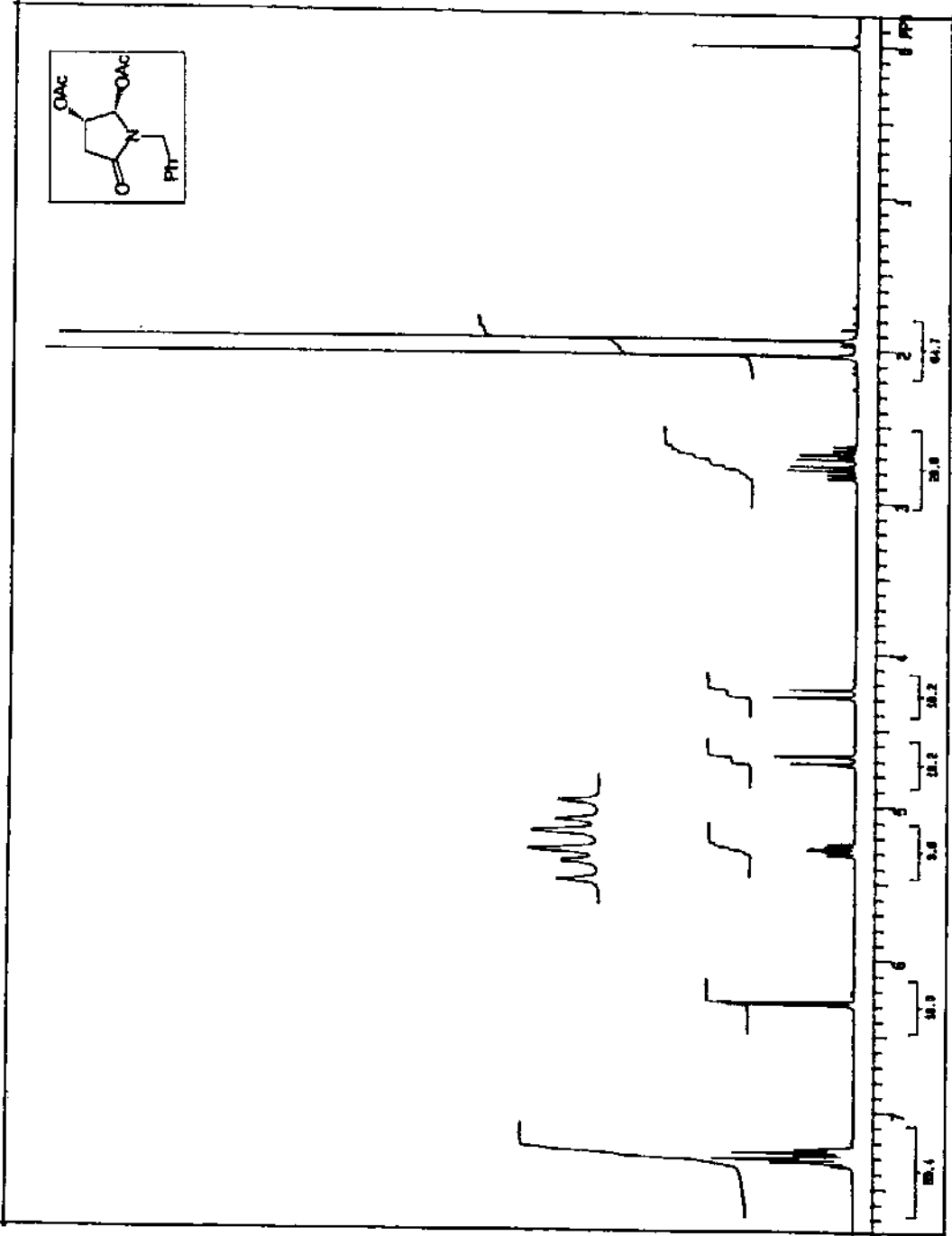
I.V. (KBr) do composto 231-CIS - E-53



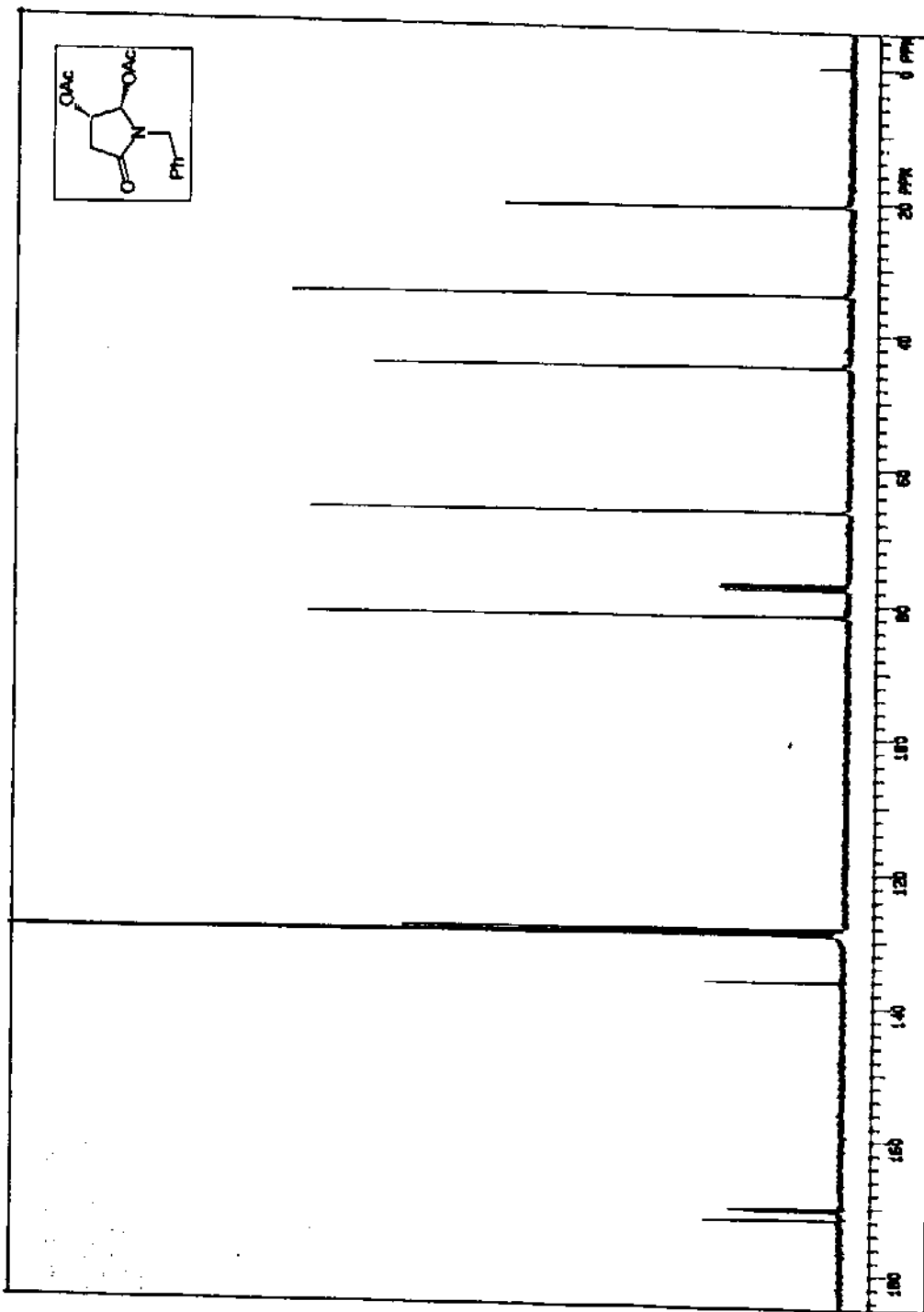
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 231-TRANS - E-54

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 231-TRANS - E-59 (Expansão) - E-54

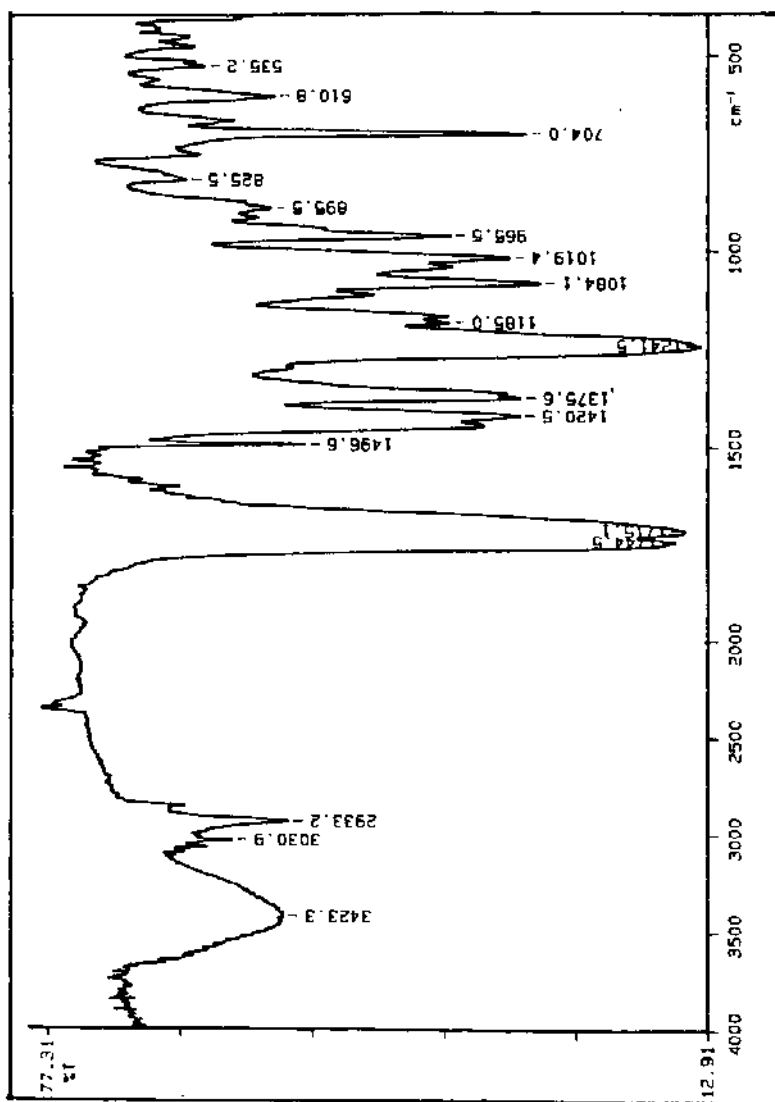
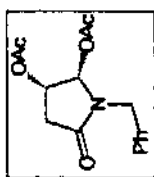




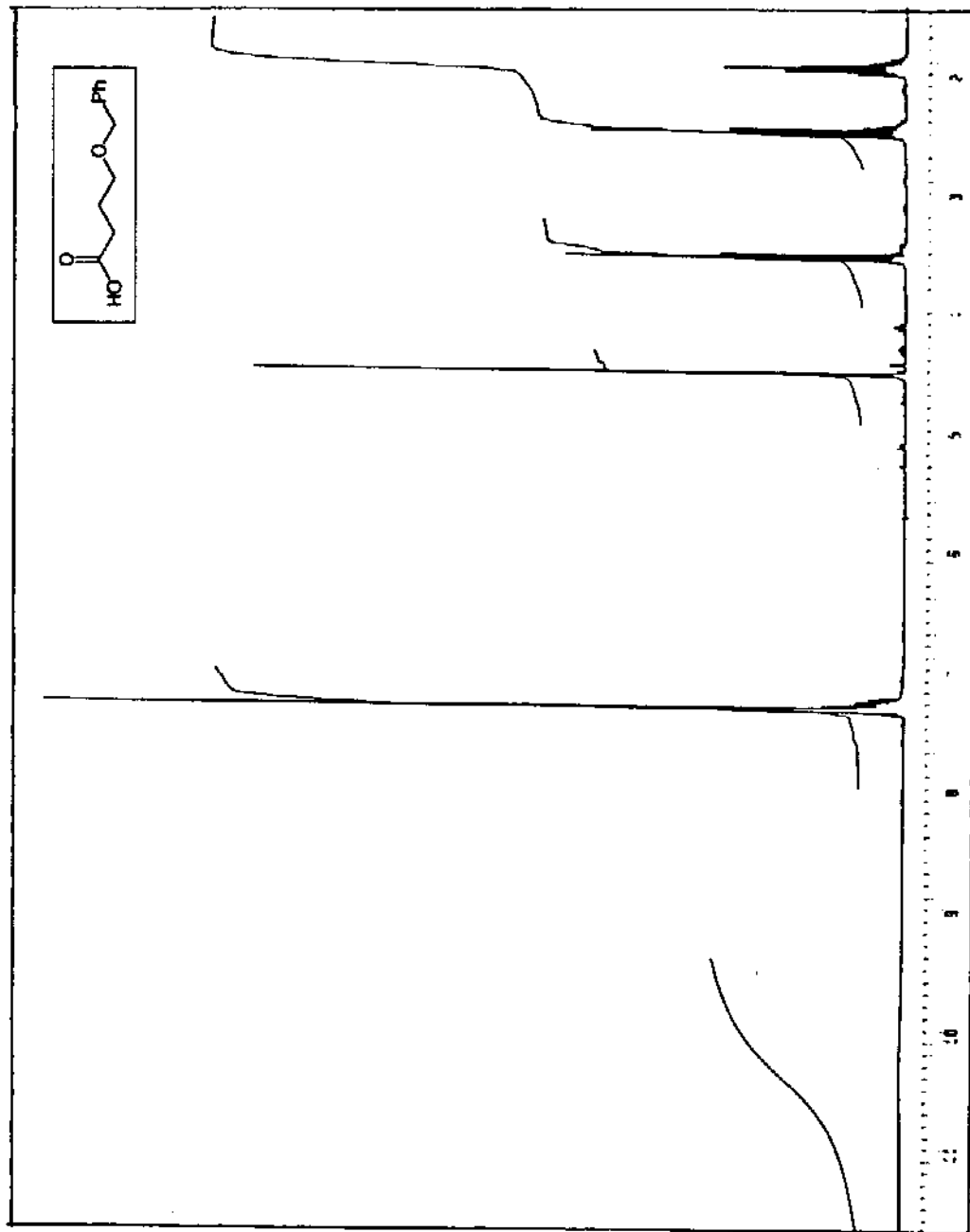
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 235-TRANS - E-55



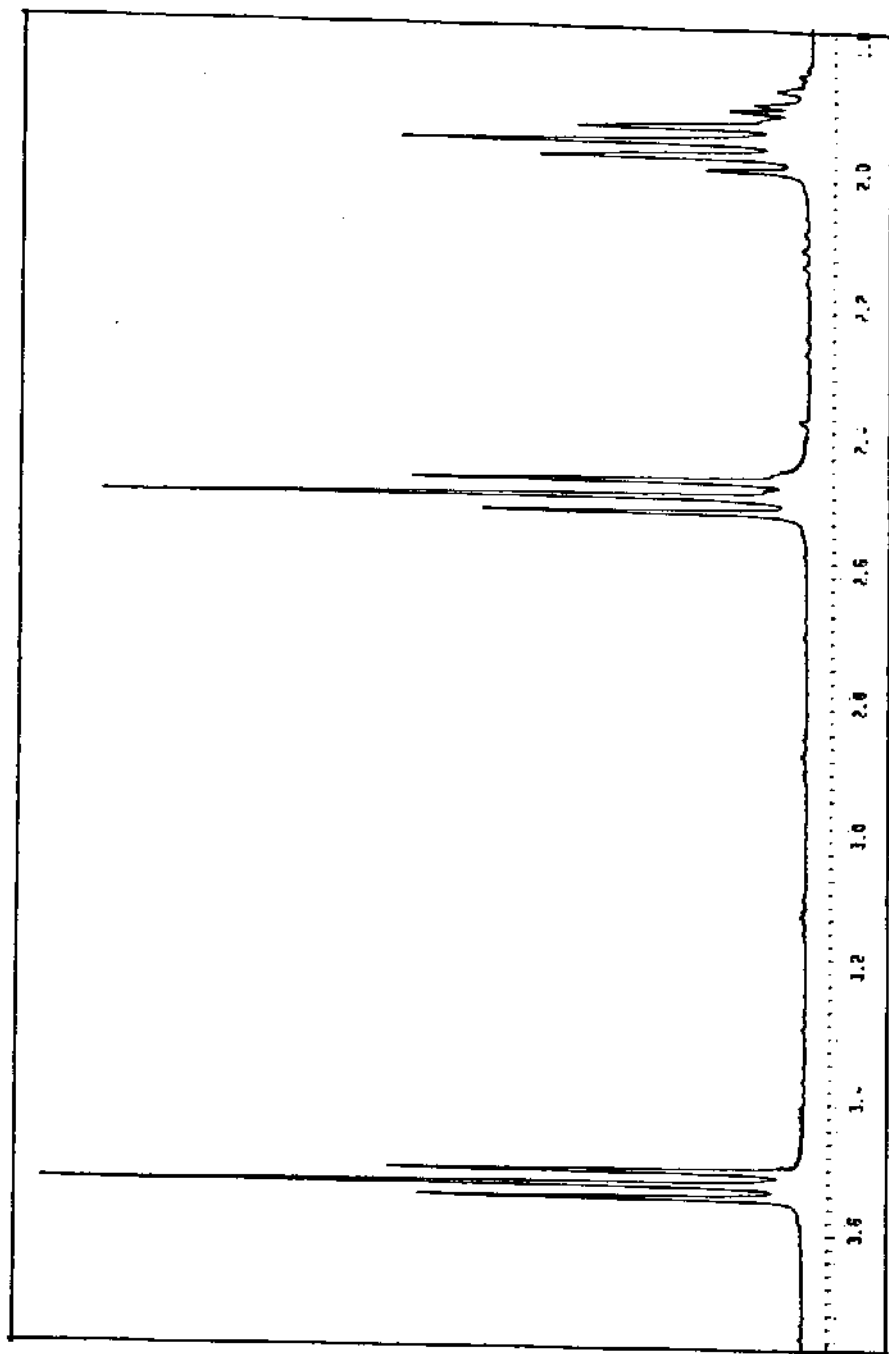
^{13}C -RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 235-TRANS - E-56



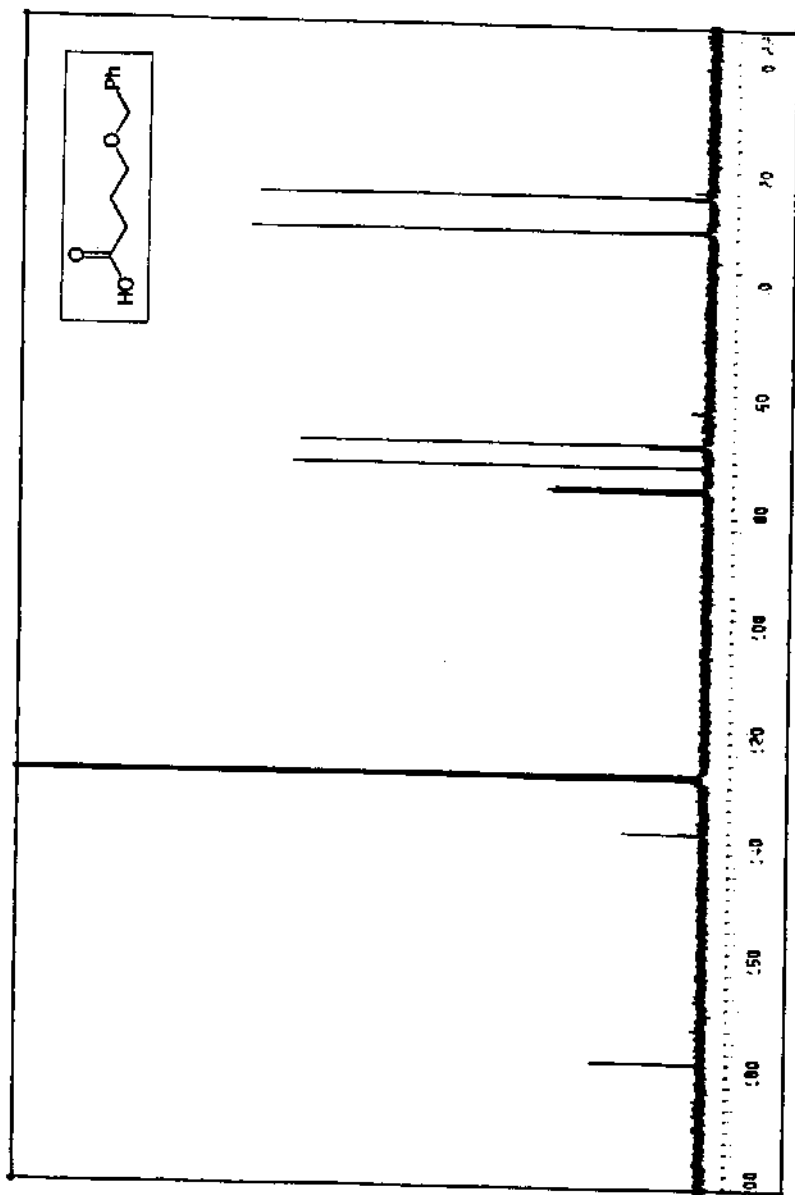
I.V. (KBr) do composto 235-TRANS - E-57



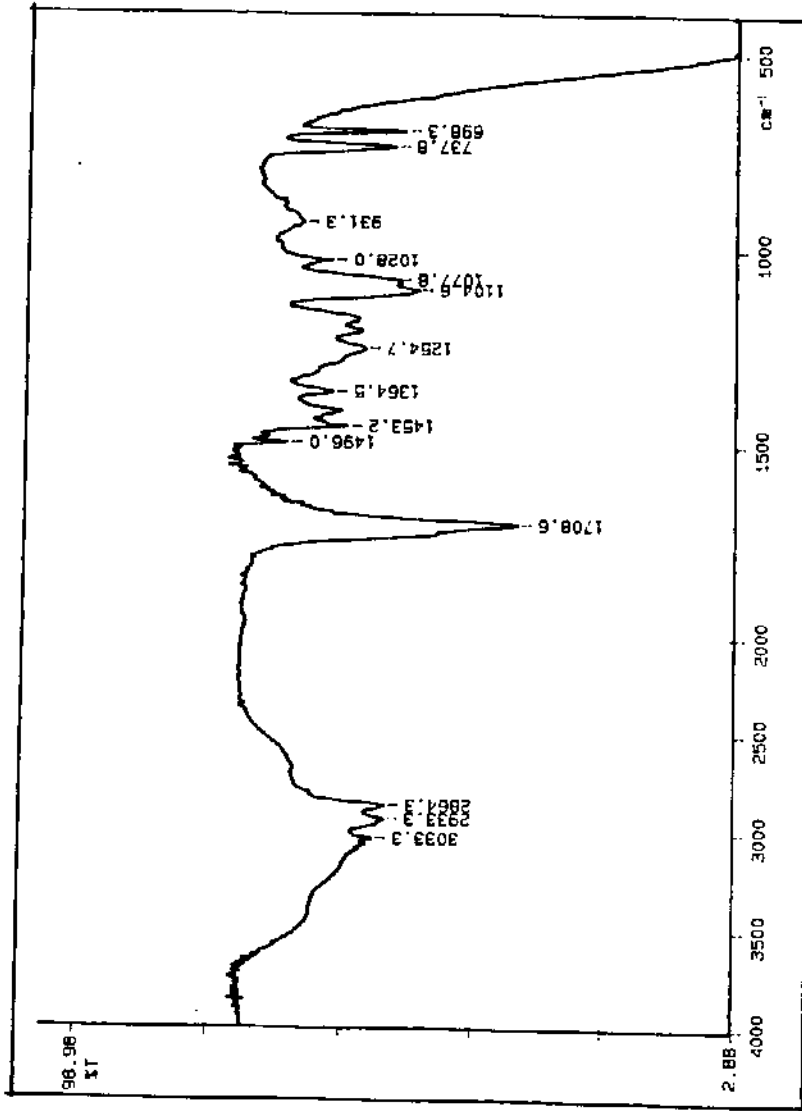
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 244 - E-58



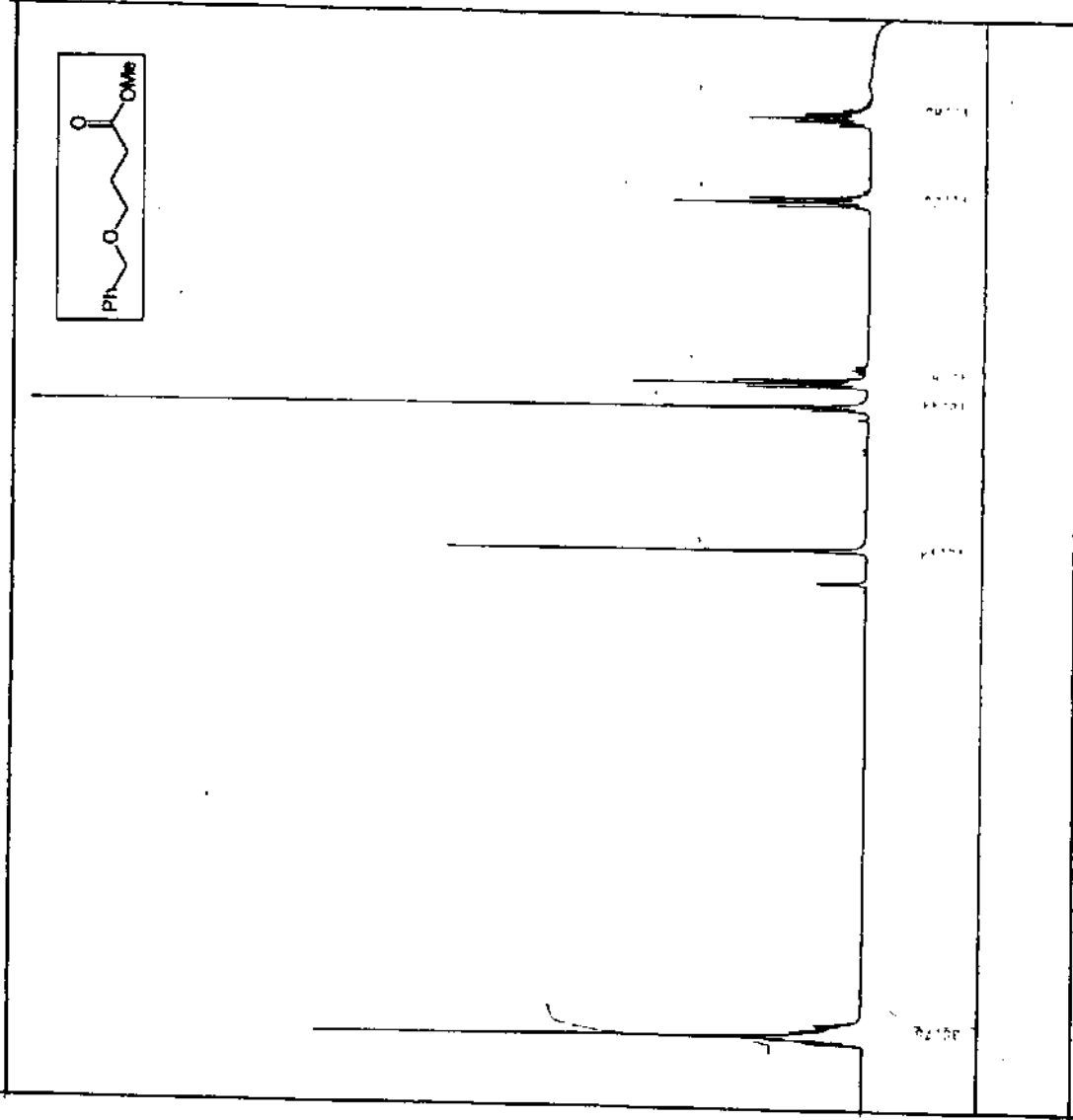
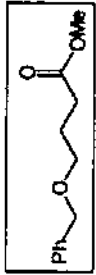
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 244 - (Expansão) - E-58

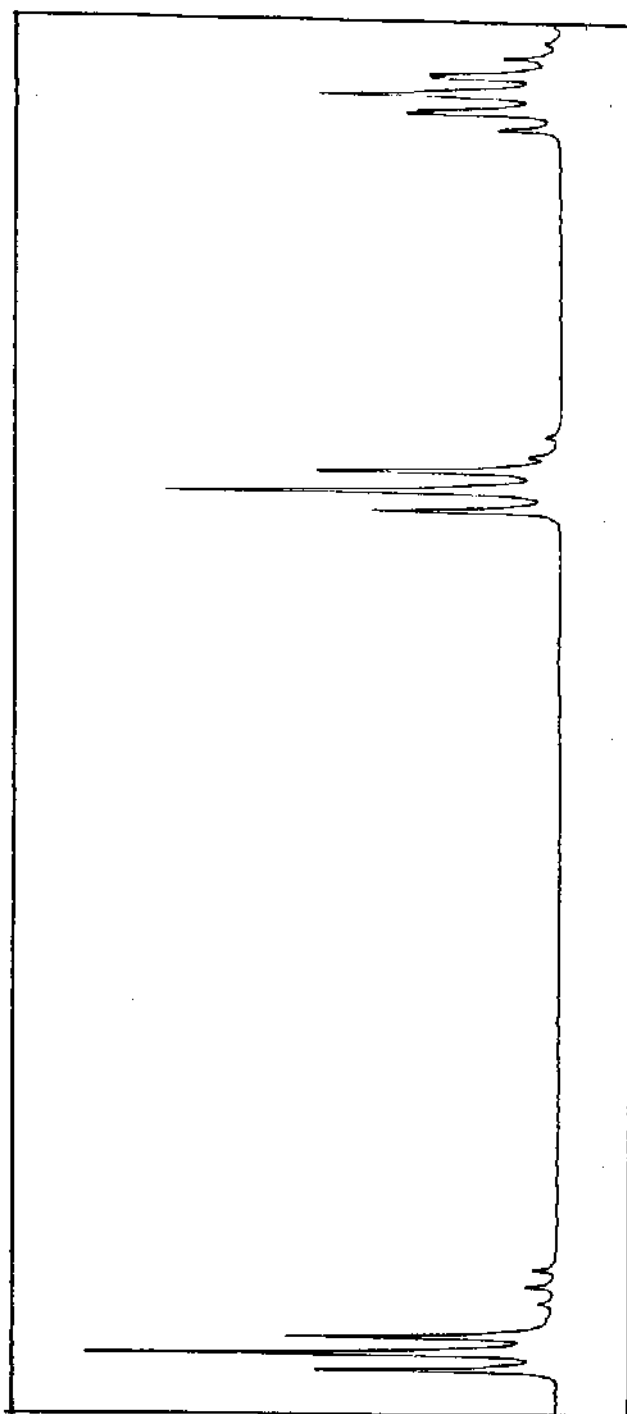


^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 244 - E-59

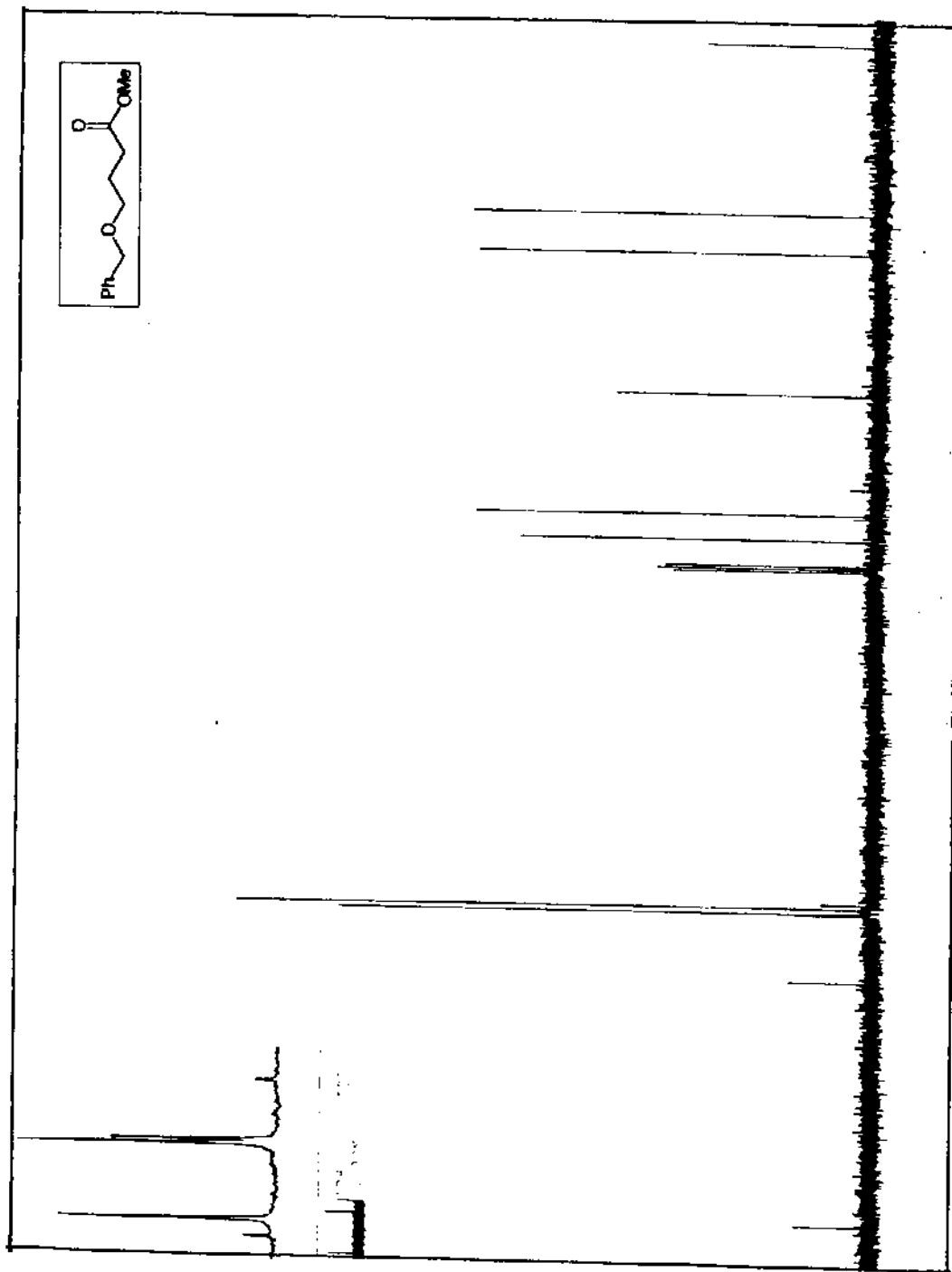
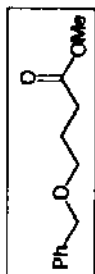


I.V. (filme) do composto 244 - E-60

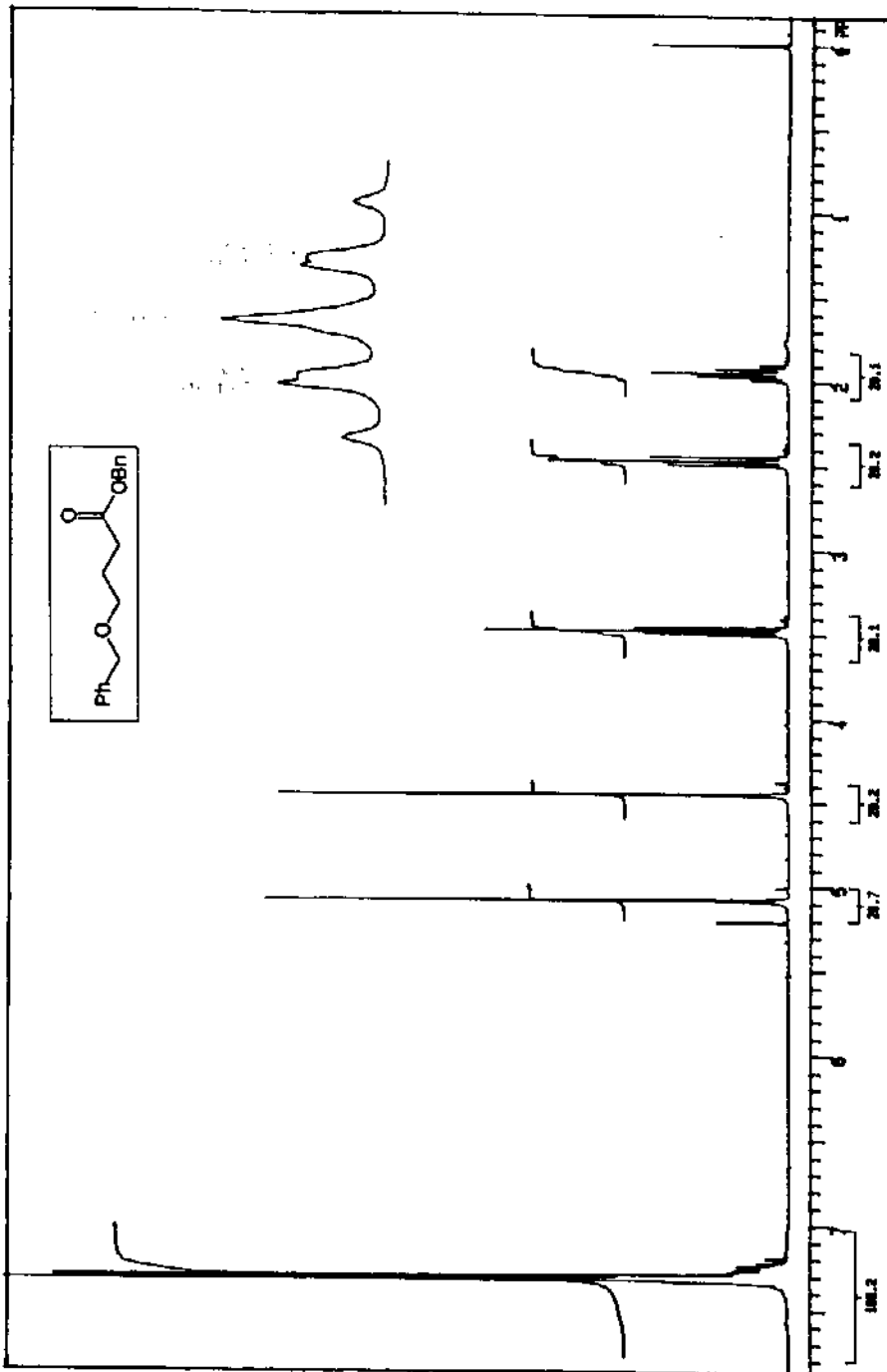




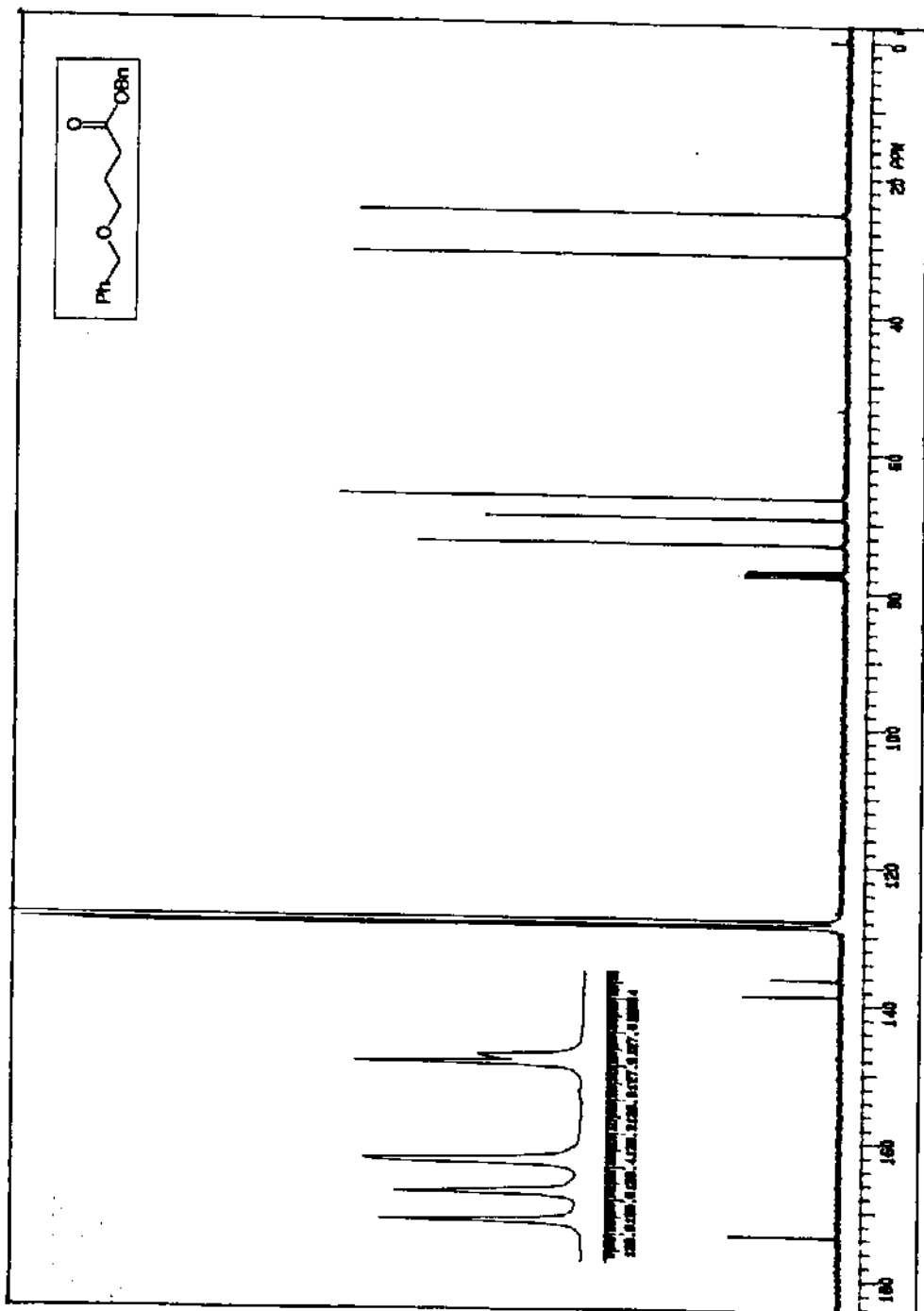
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de composto 236 - (Expansão) - E-61



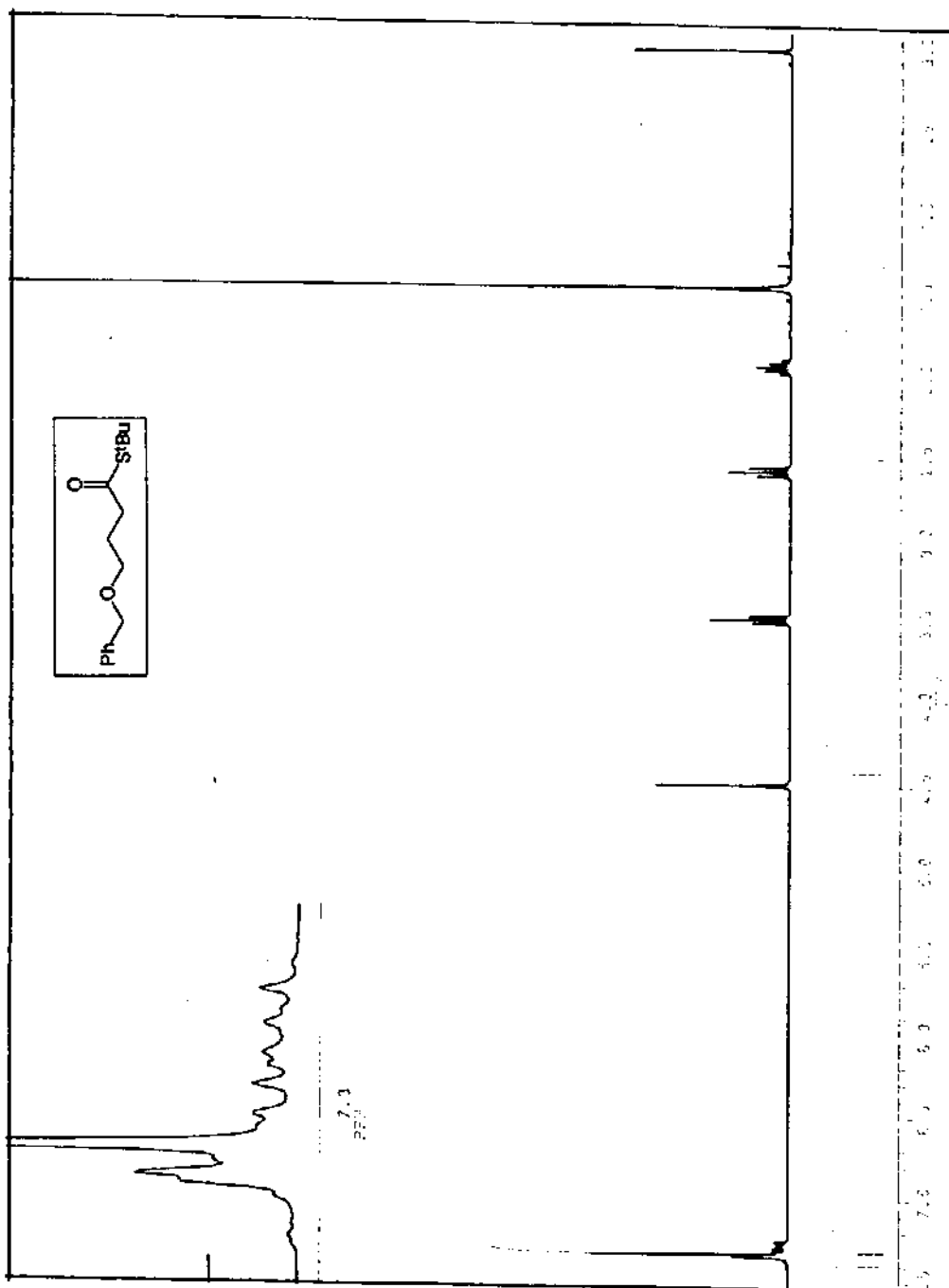
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 236 - E-62



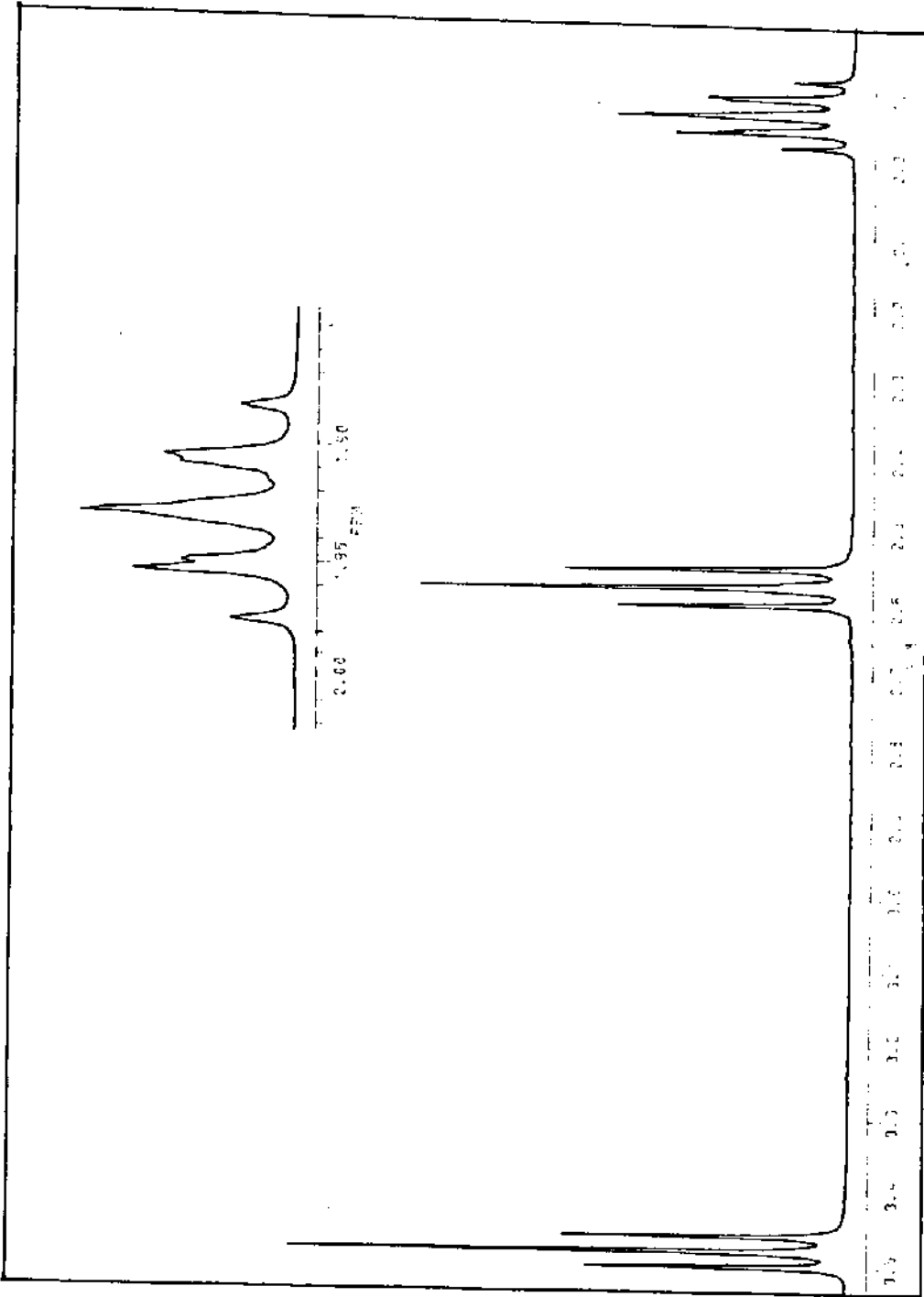
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 237 - E-63



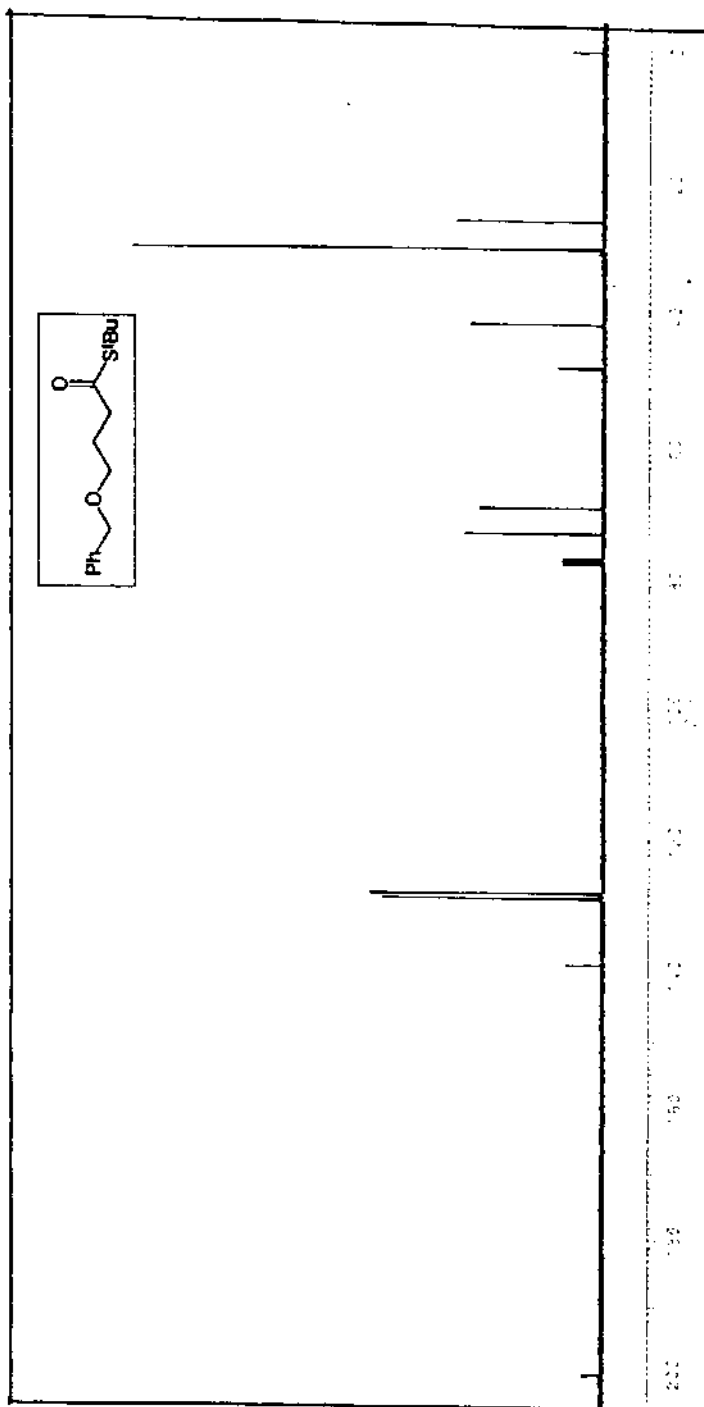
¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 237 - E-64



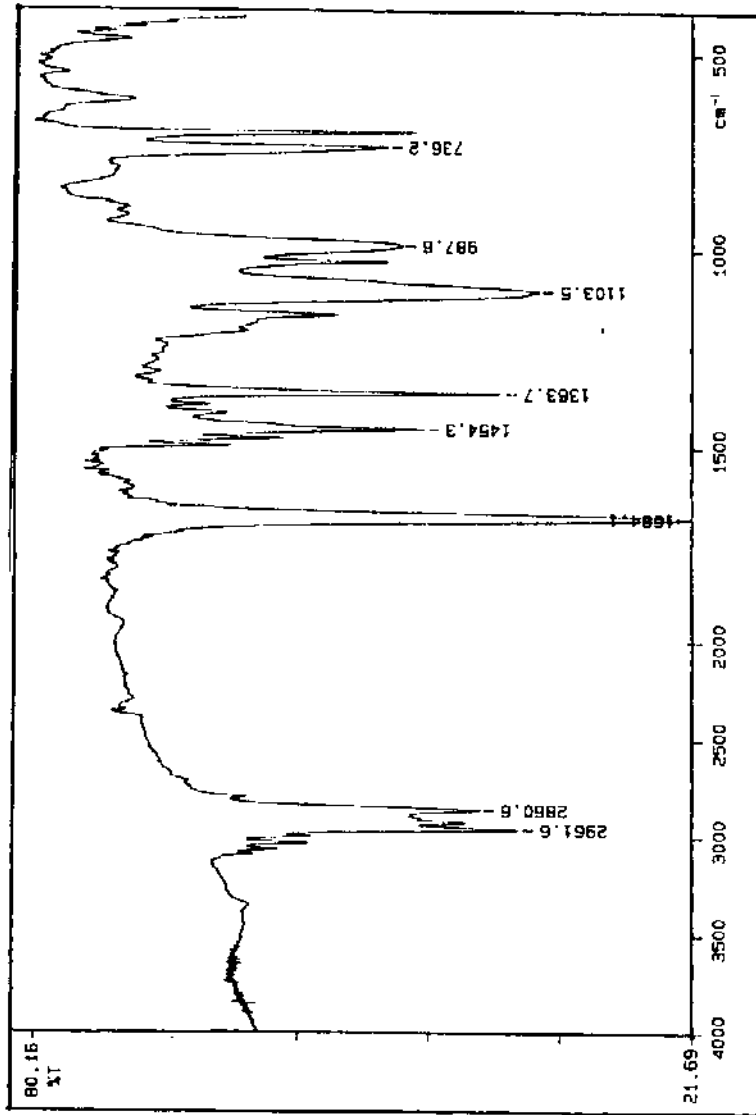
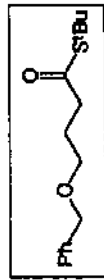
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de composto 238 - E-65



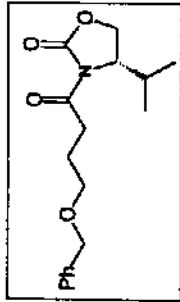
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 238 - (Expansão) - E-65



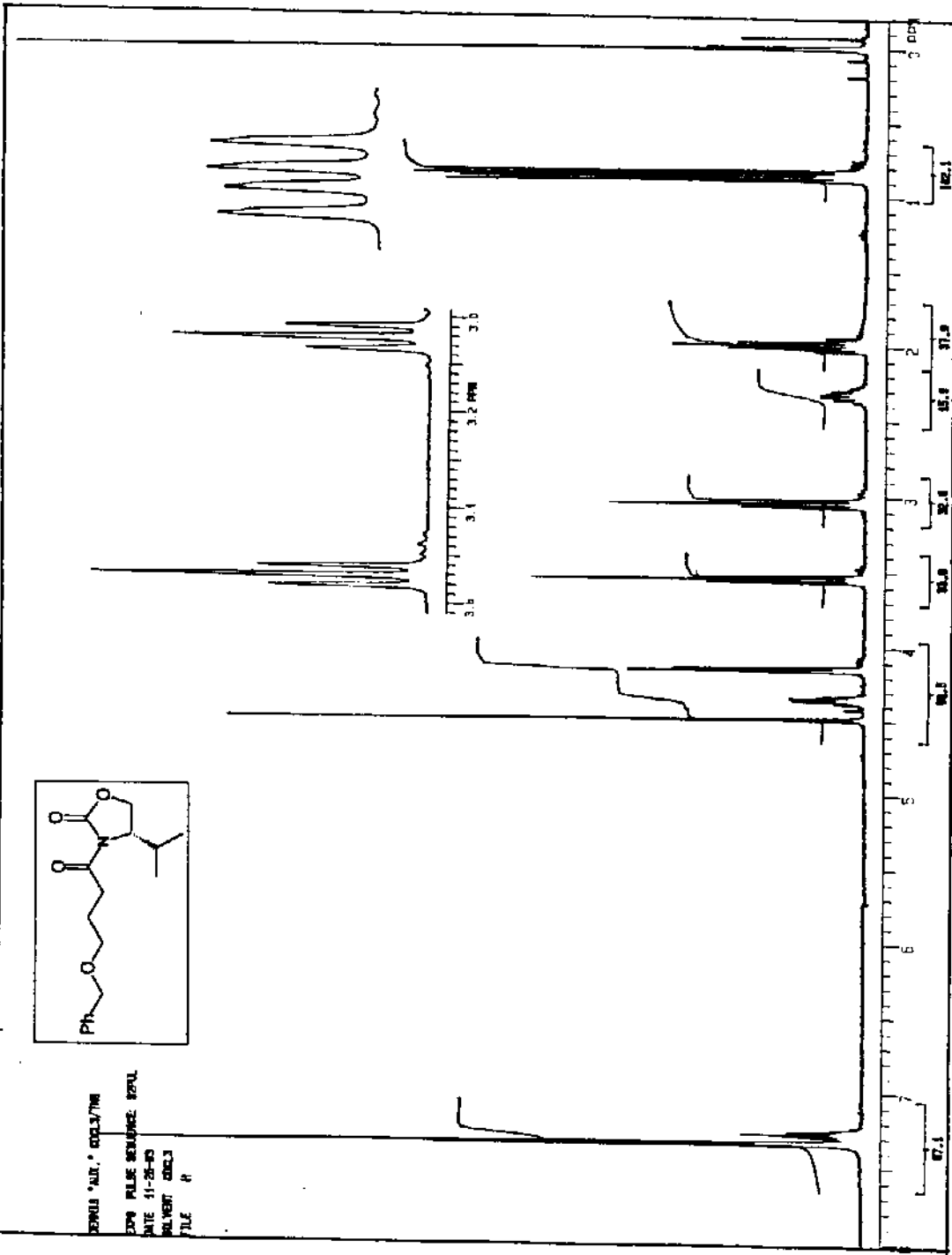
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 238 - E-66



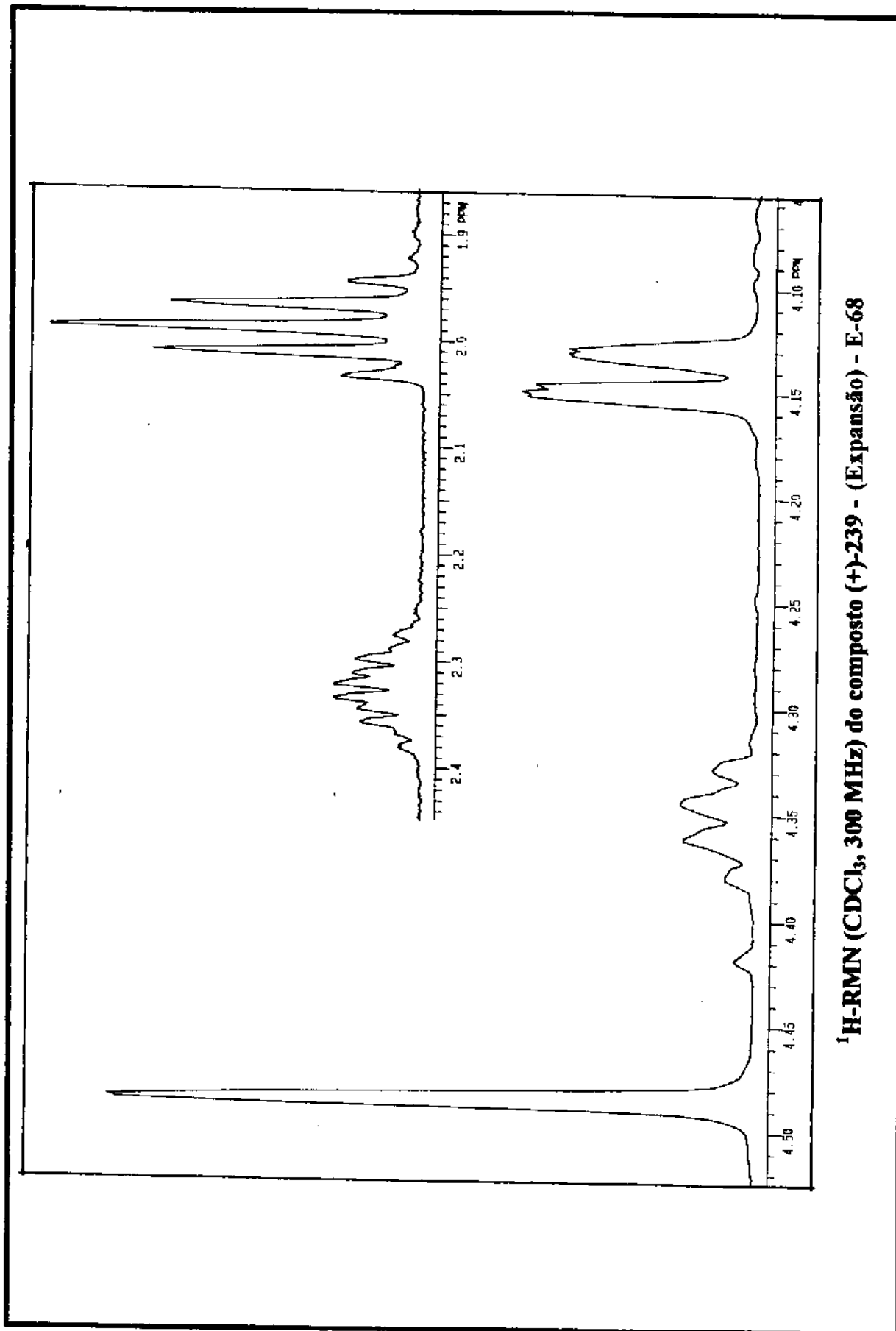
I.V. (filme) do composto 238 - E-67



CONDU 'MIL' COPY/7M
 EXP PULSE SEQUENCE: 4PUL
 DATE: 11-28-83
 SOLVENT: CDCl3
 FILE: R

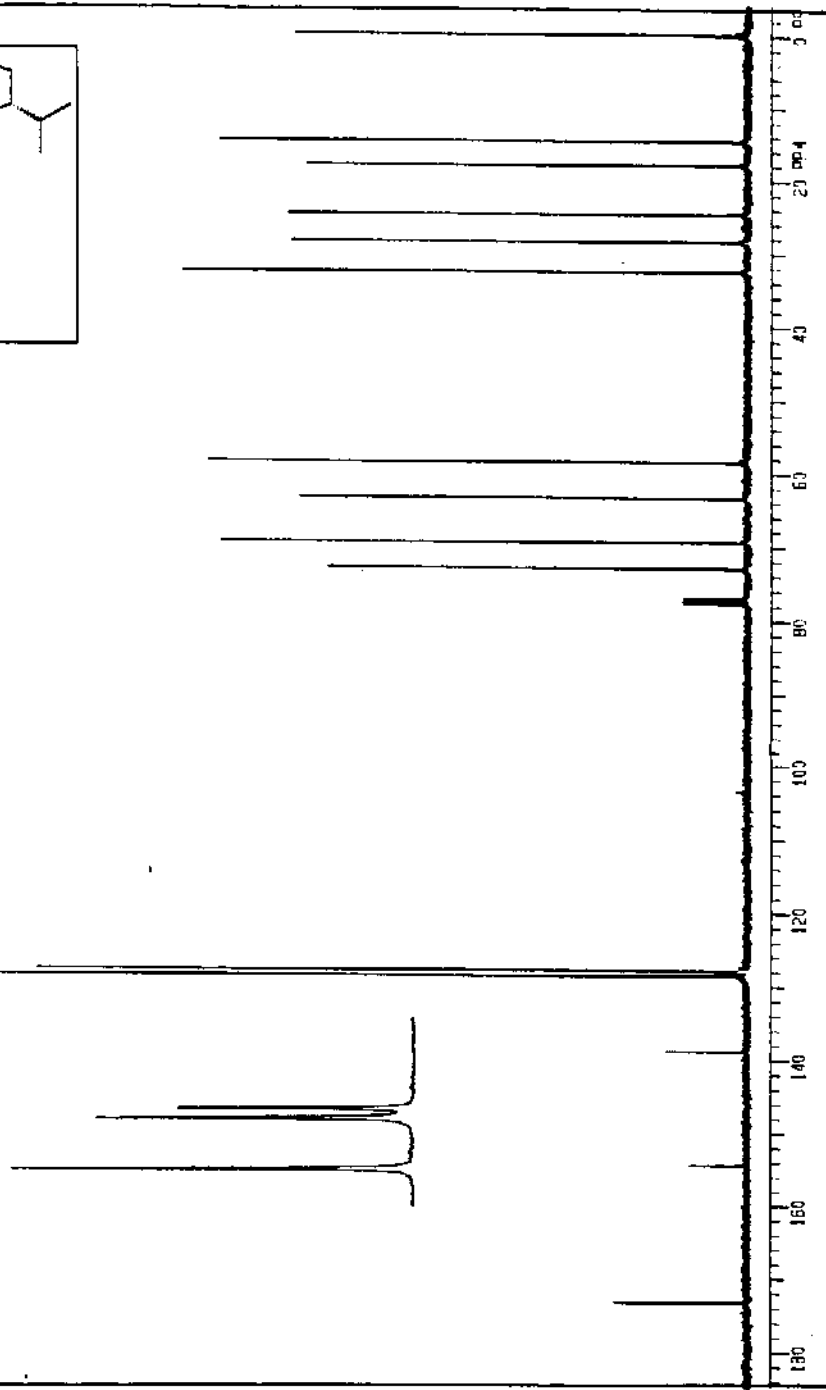
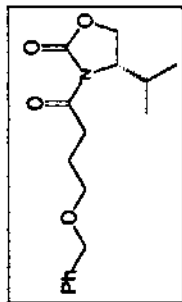


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-239- E-68

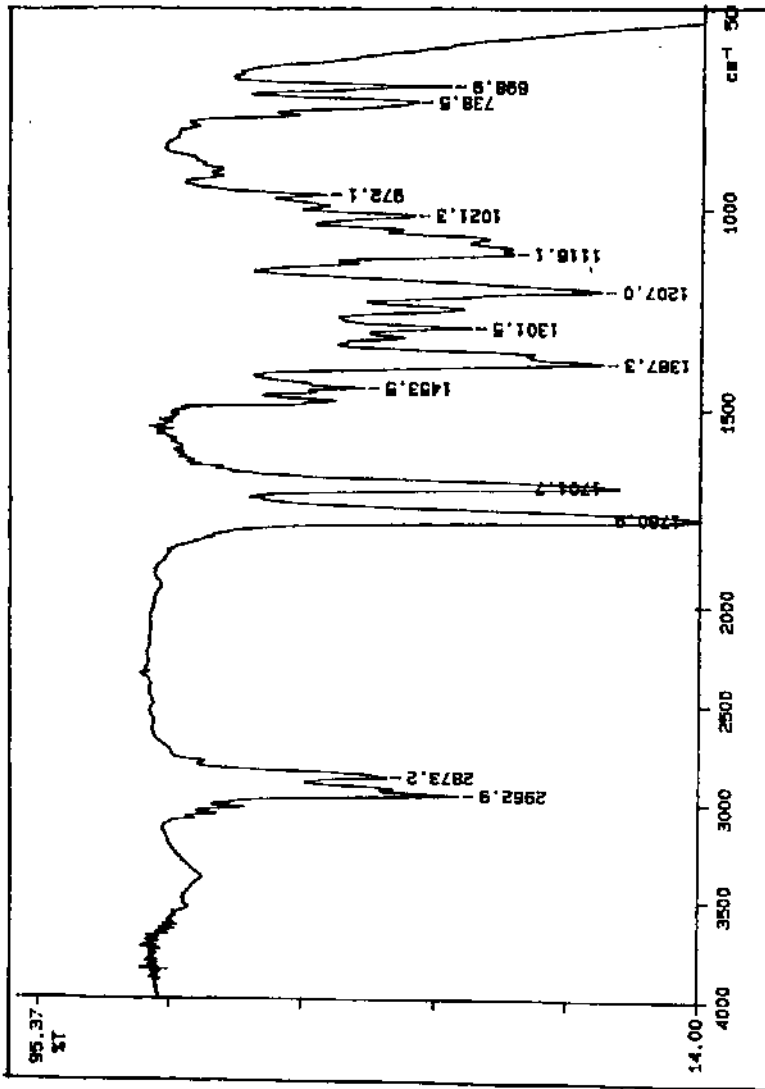
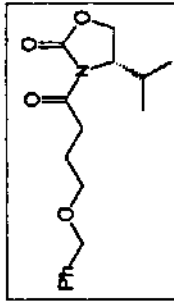


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (+)-239 - (Expansão) - E-68

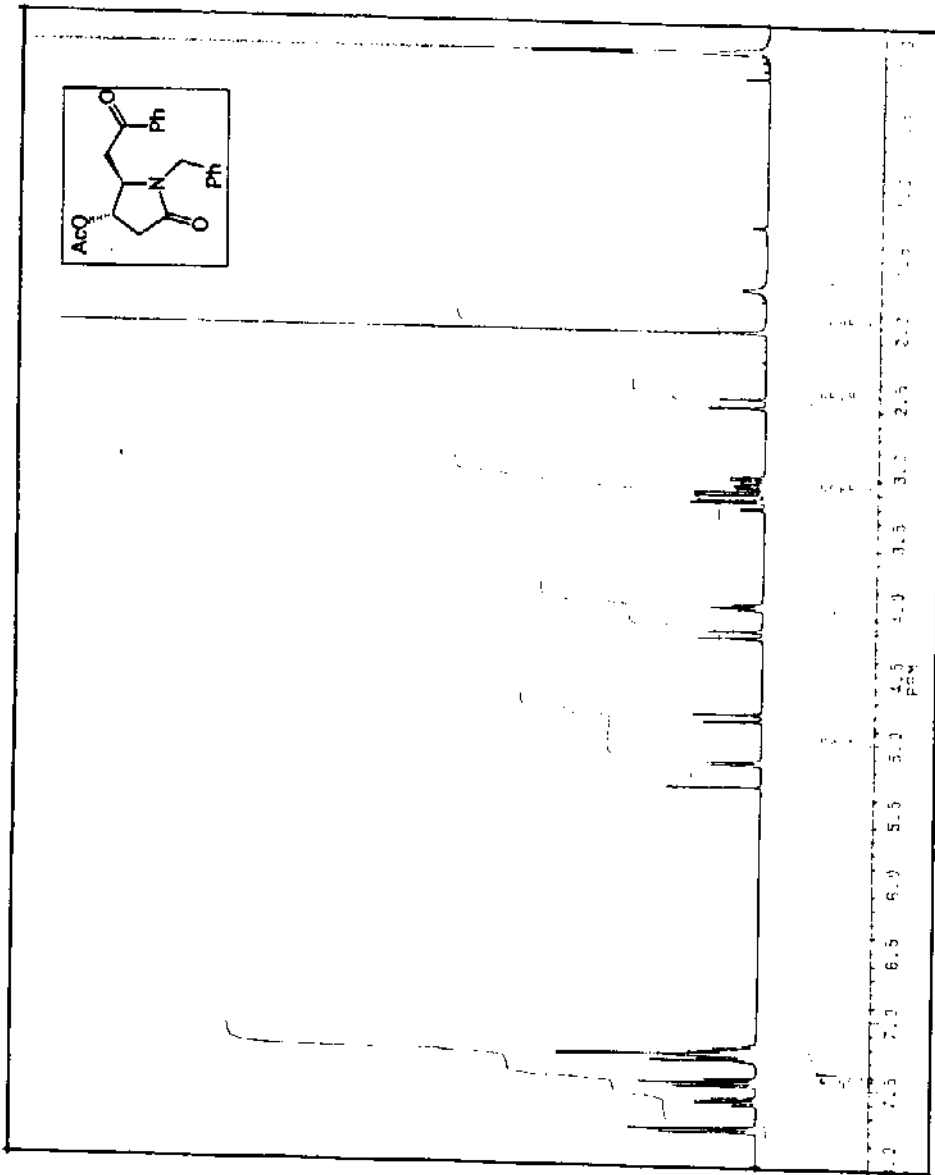
CPMPT "ARC" 0001776
CPMG PULSE SEQUENCE 00PL
DATE 11-26-83
SOLVENT CDCl₃
FILE 6



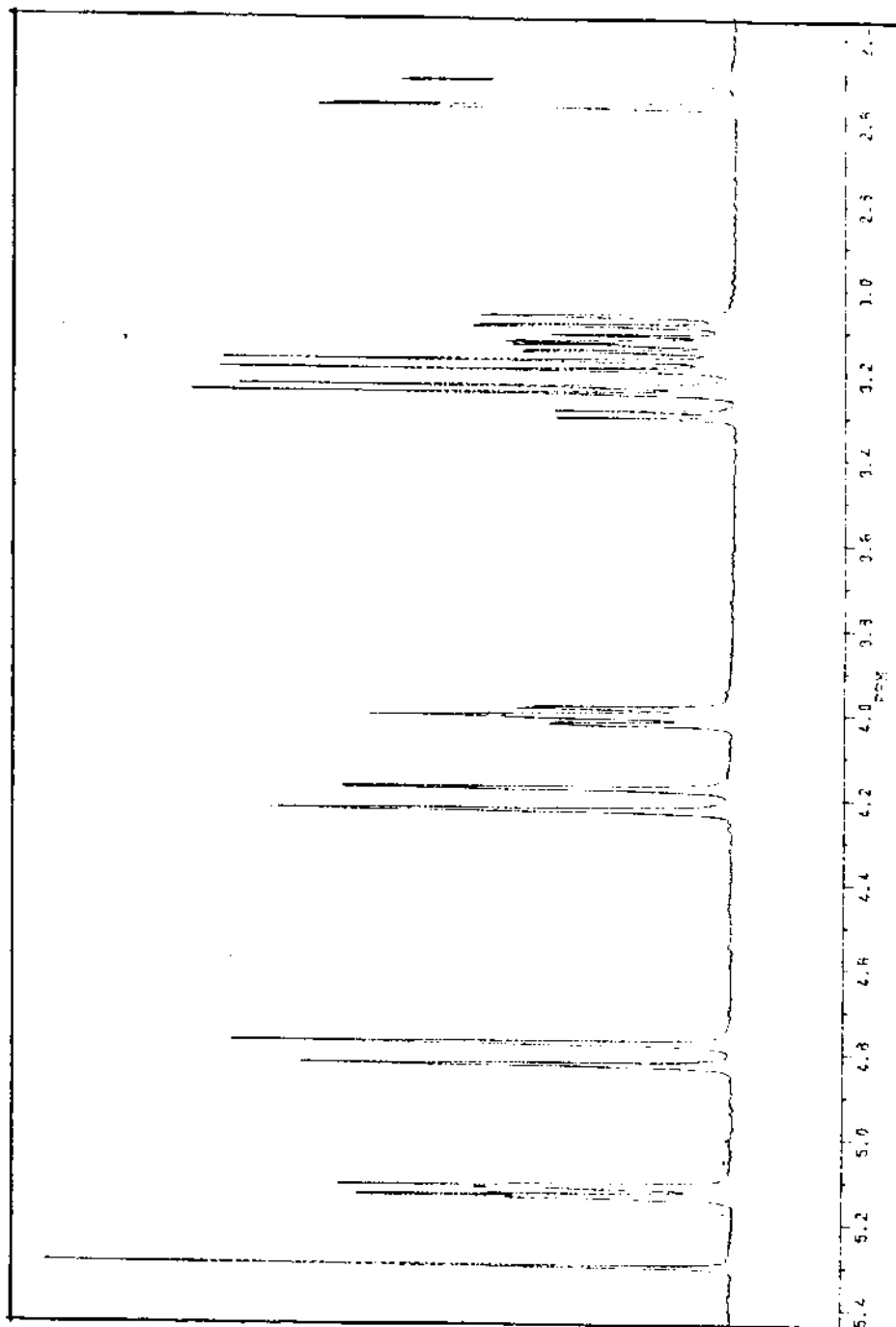
¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto (+)-239 - E-69



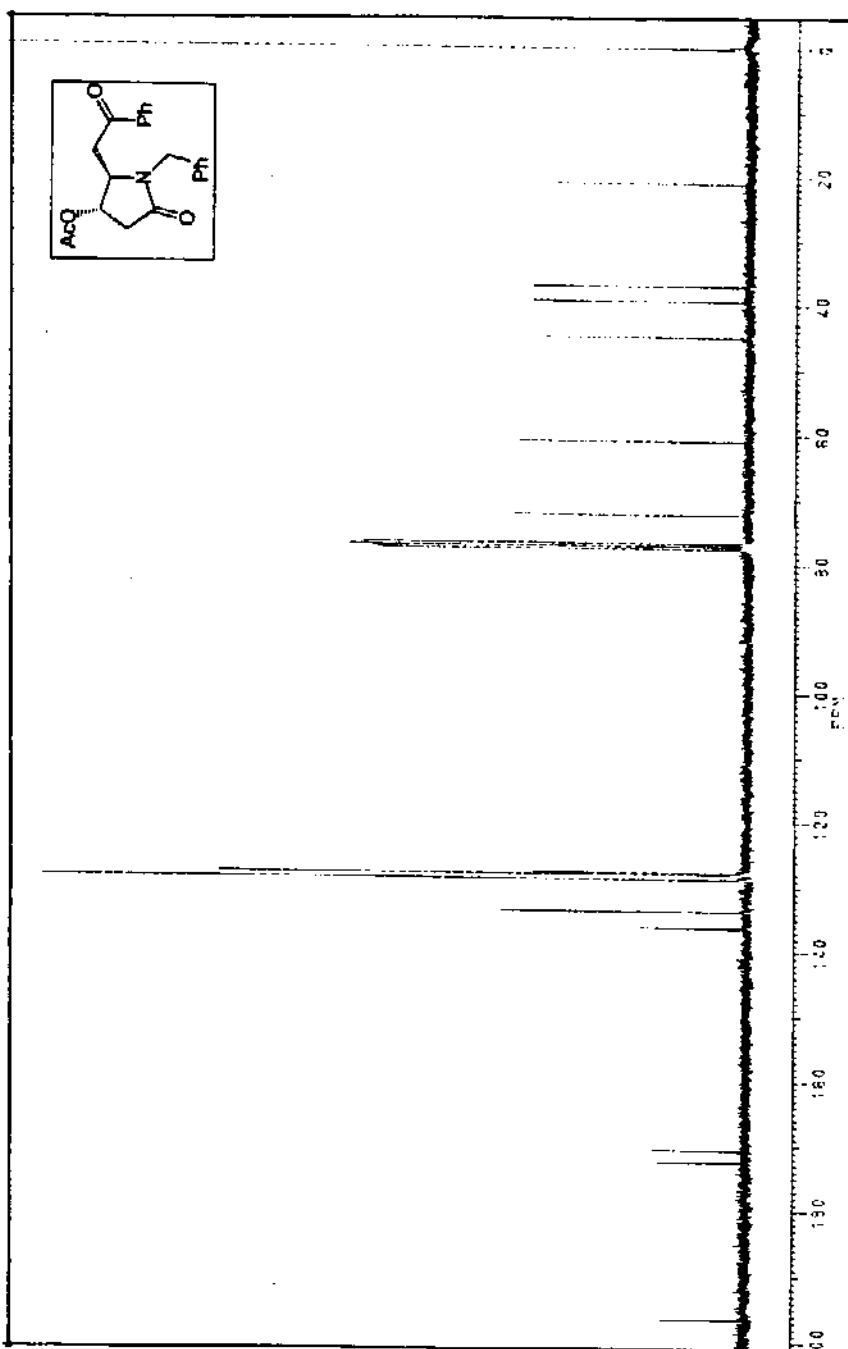
I.V. (filme) do composto (+)-239 - E-70



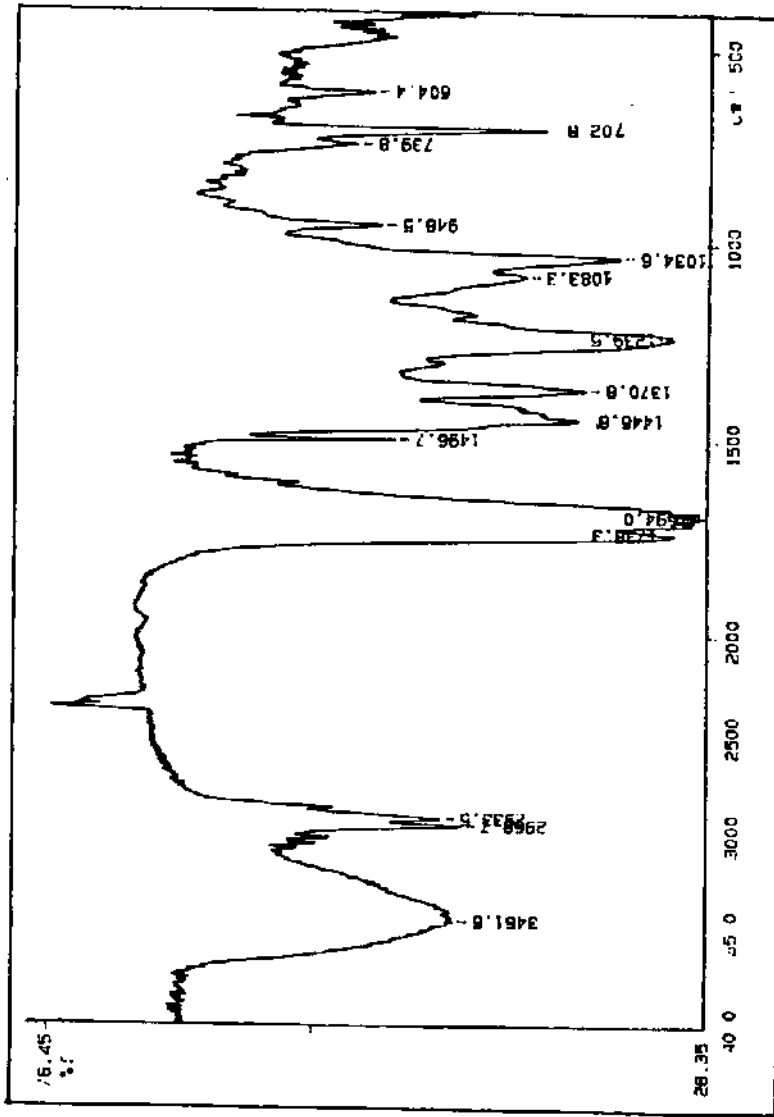
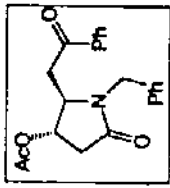
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 251- E-71



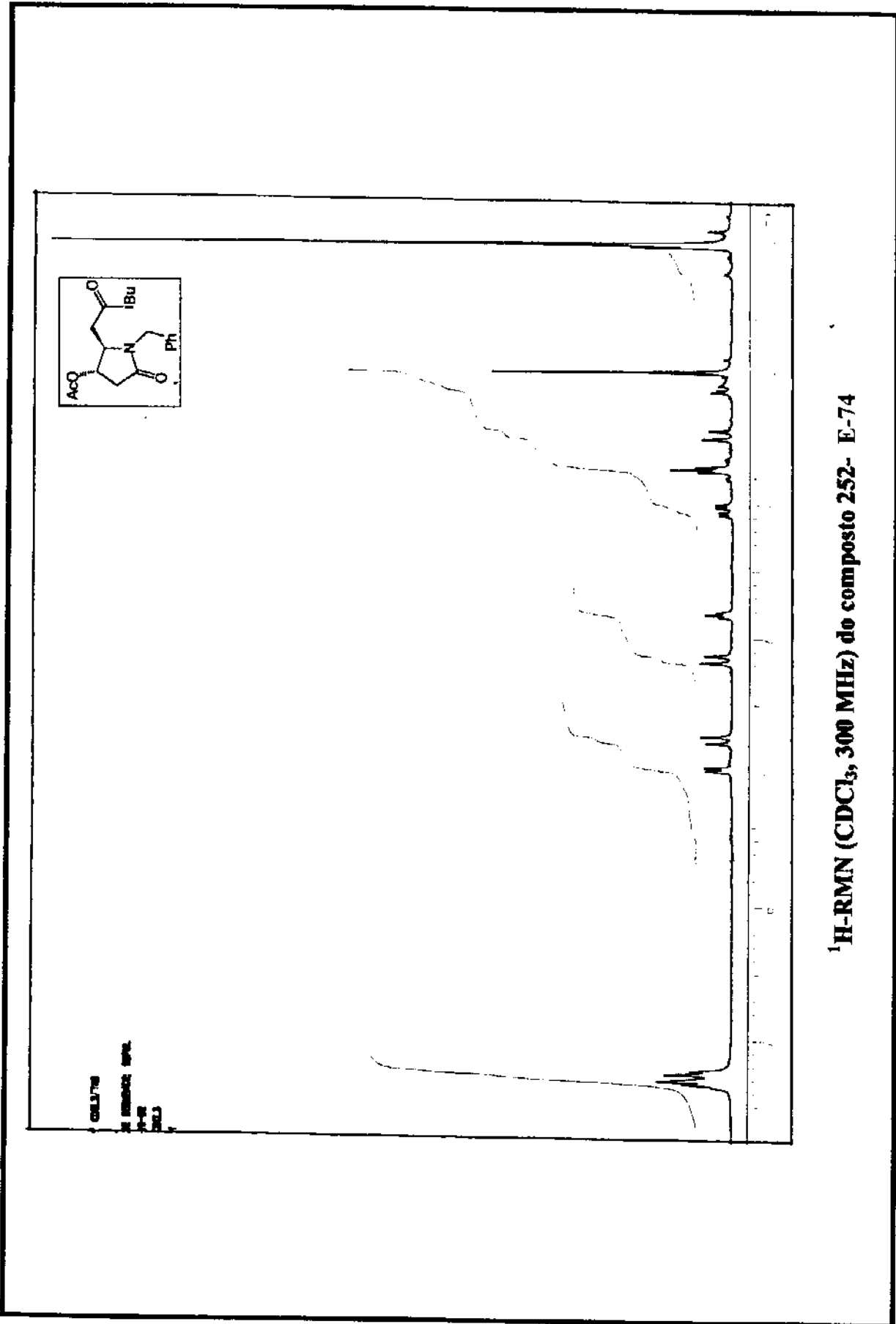
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 251 - (Expansão) - E-71

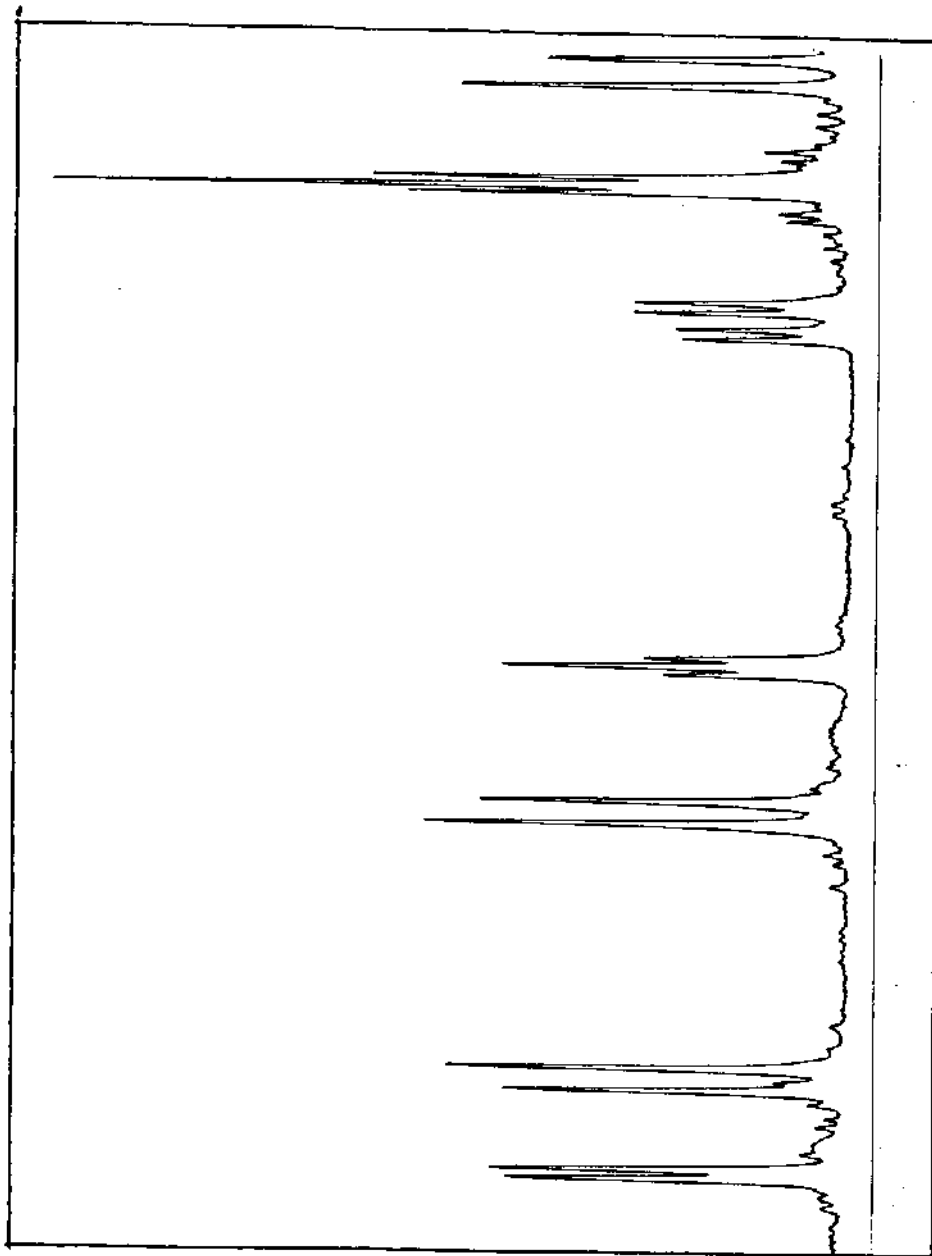


^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 251 - E-72

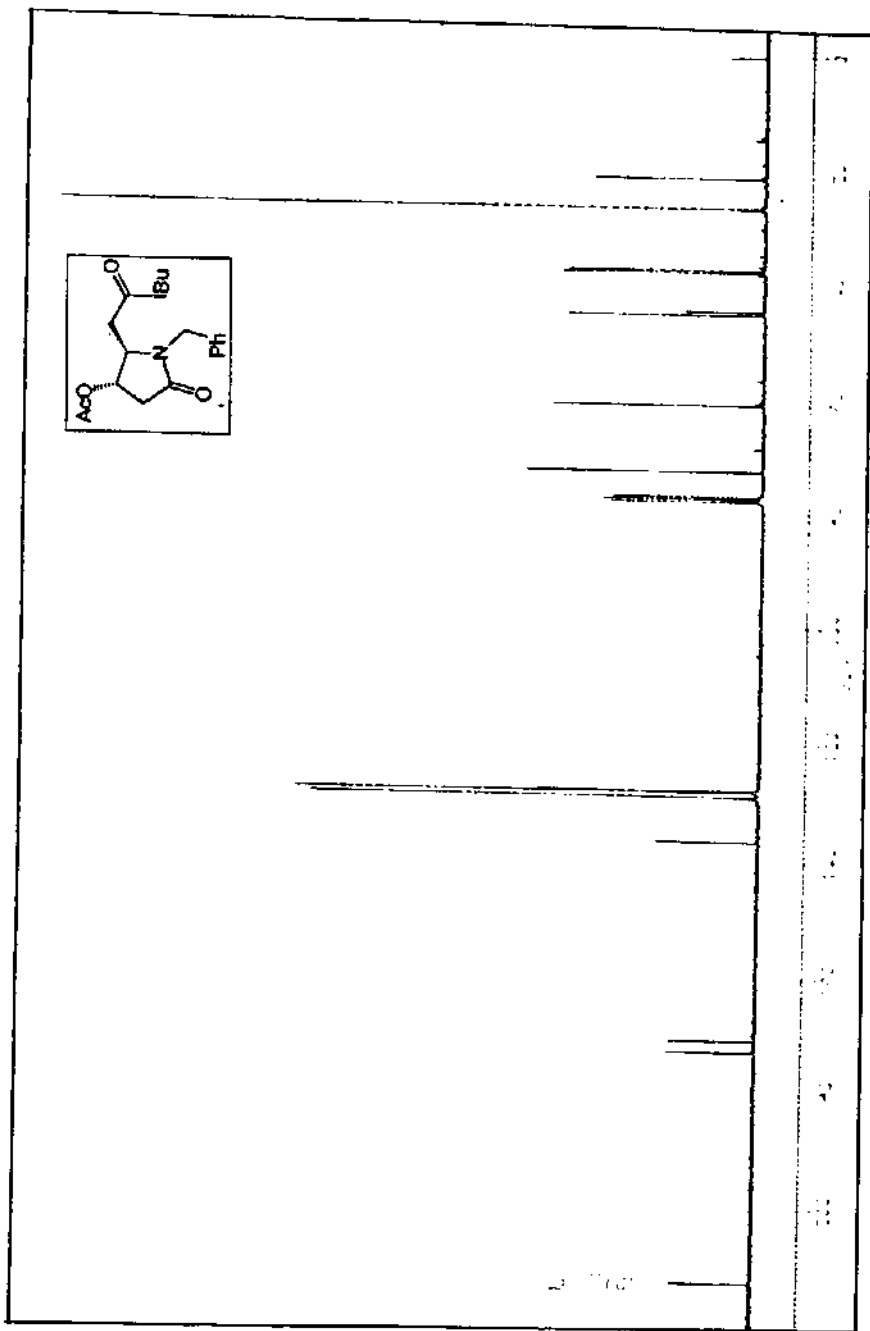


I.V. (KBr) do composto 251 - E-73



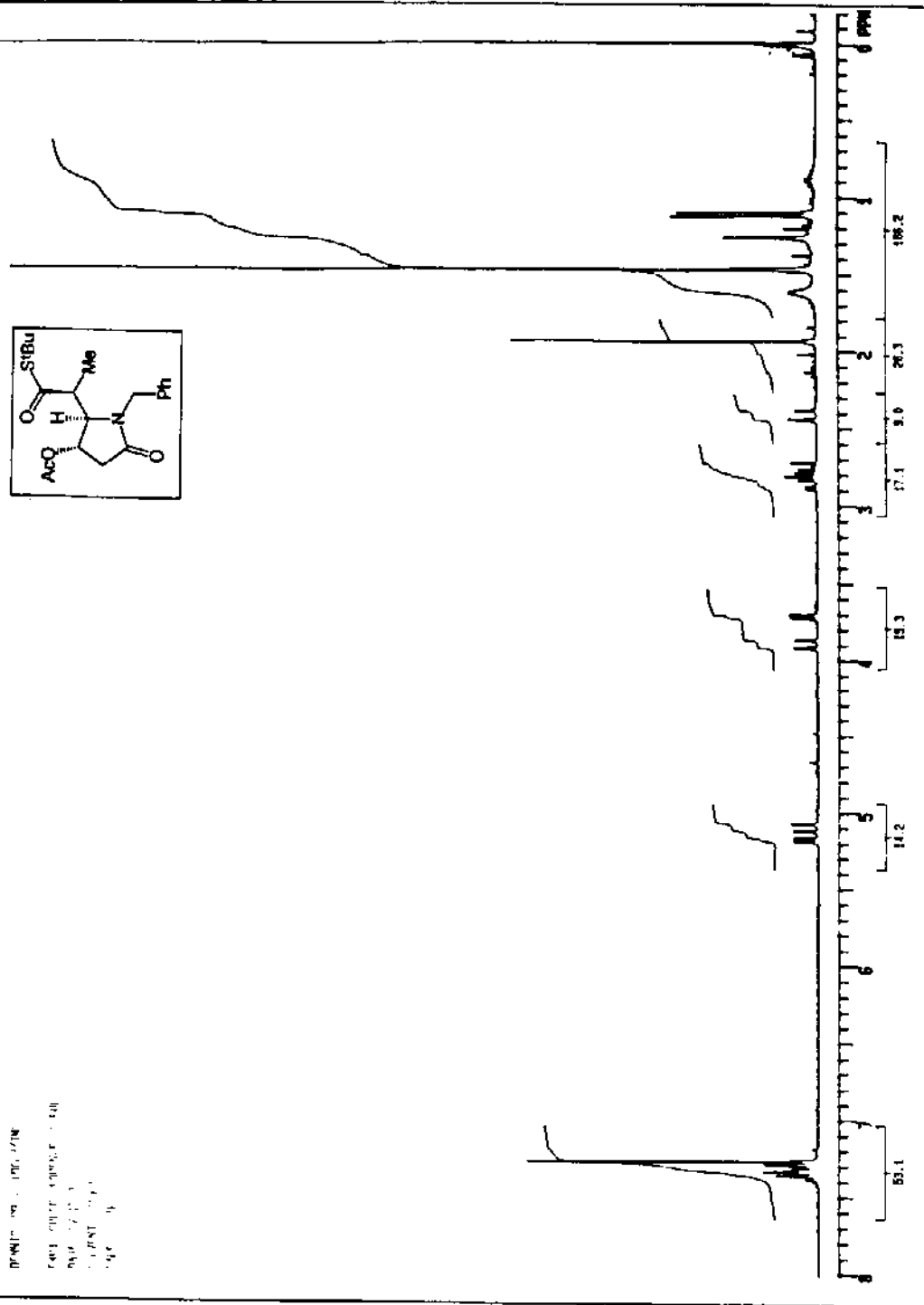
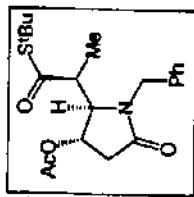


^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 252 - (Expansão) - E-74

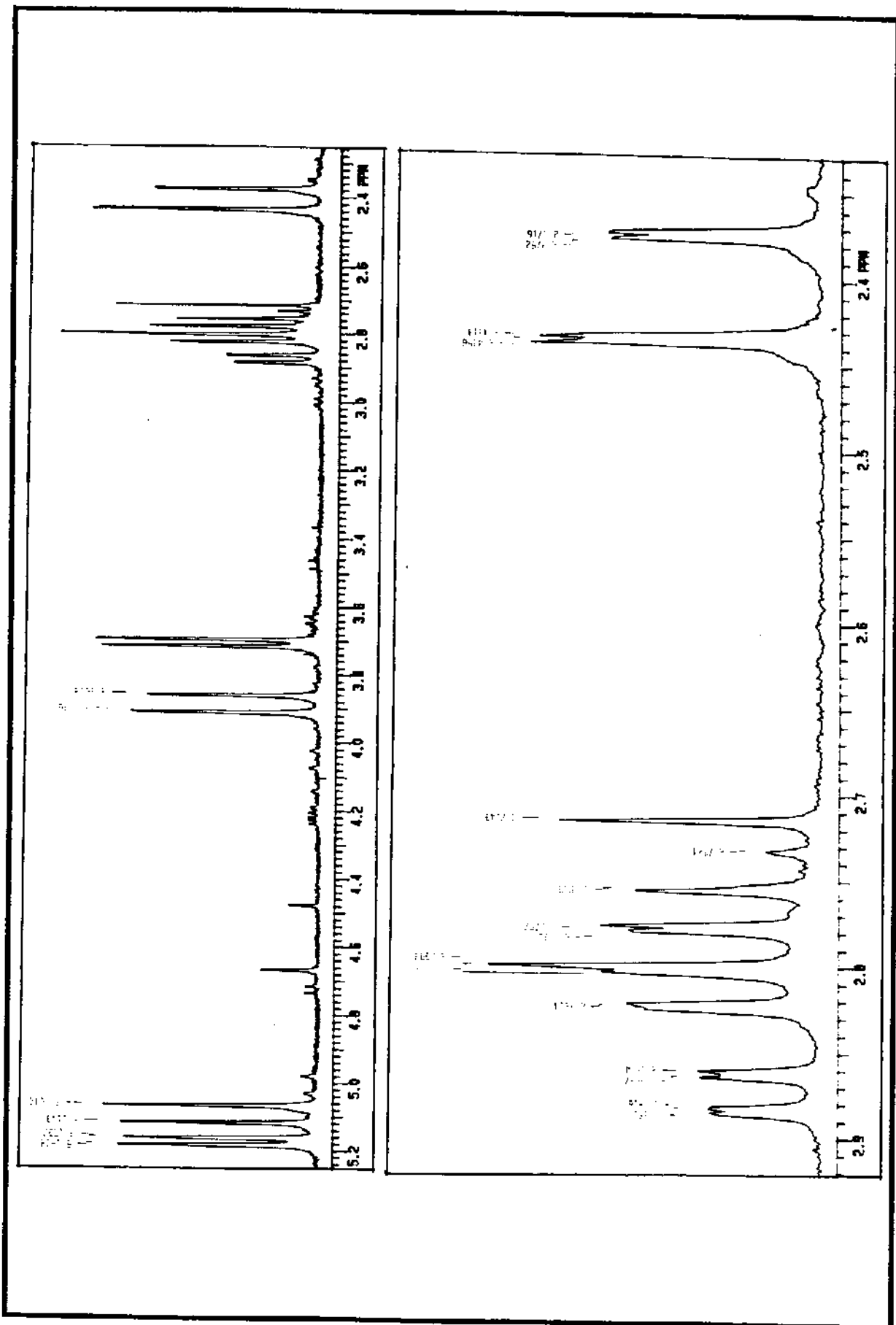


^{13}C -RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 252 - E-75

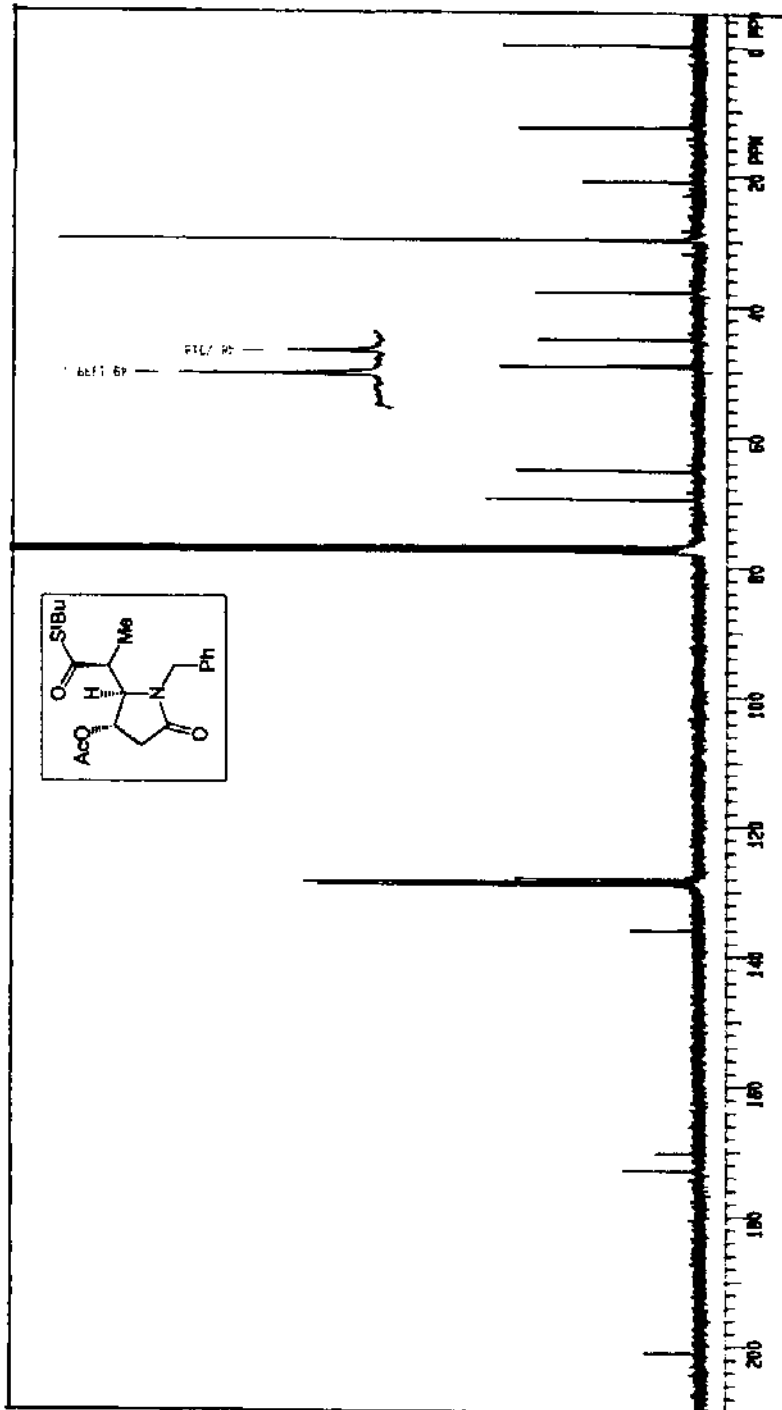
DEPT-135 - 100 MHz
100 MHz CDCl₃ - 400
100 MHz CDCl₃ - 400
100 MHz CDCl₃ - 400
100 MHz CDCl₃ - 400



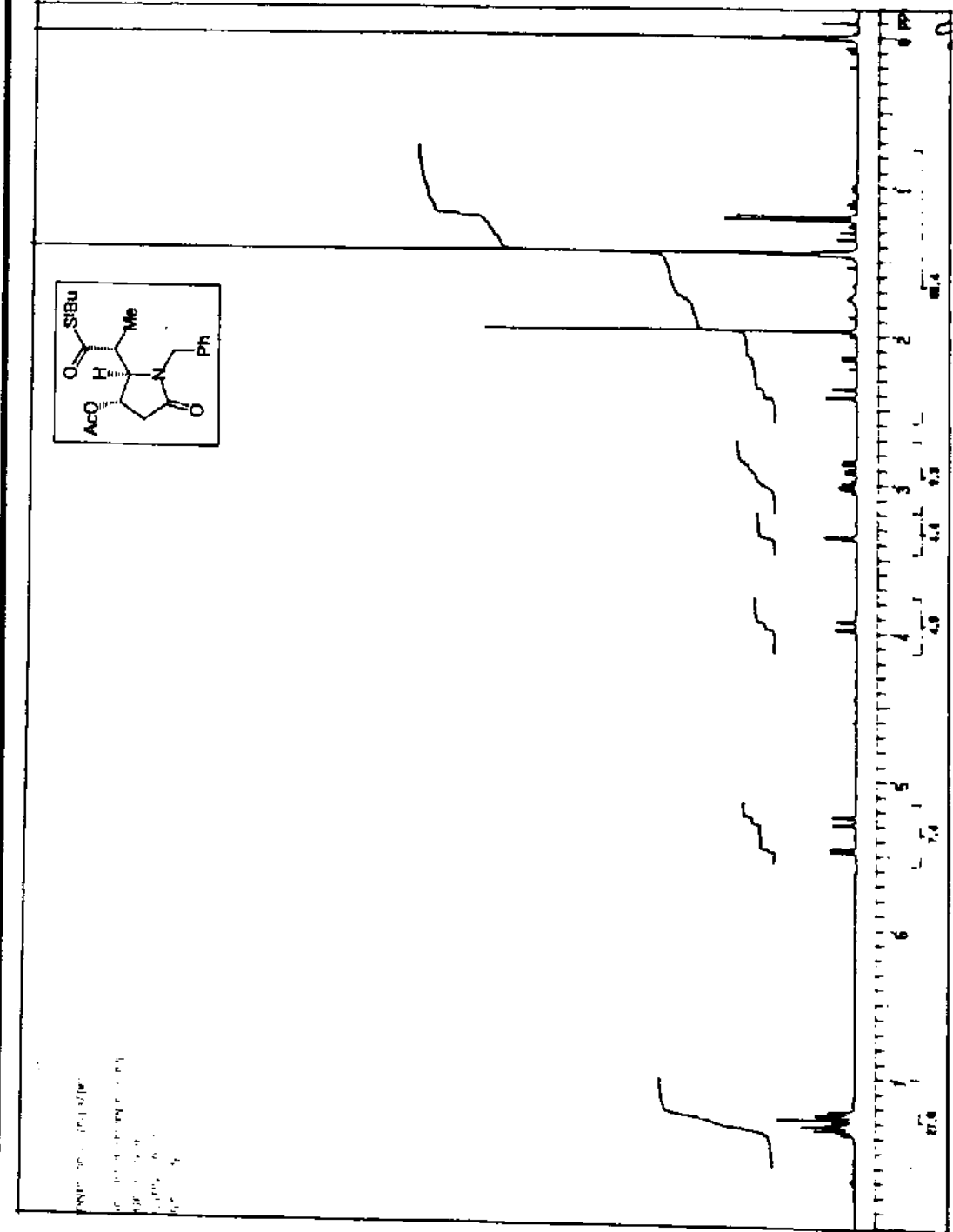
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 254-TRAS-SYN - E-76



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) de composto 254-TRAS-SYN - (Expansão) - E-76

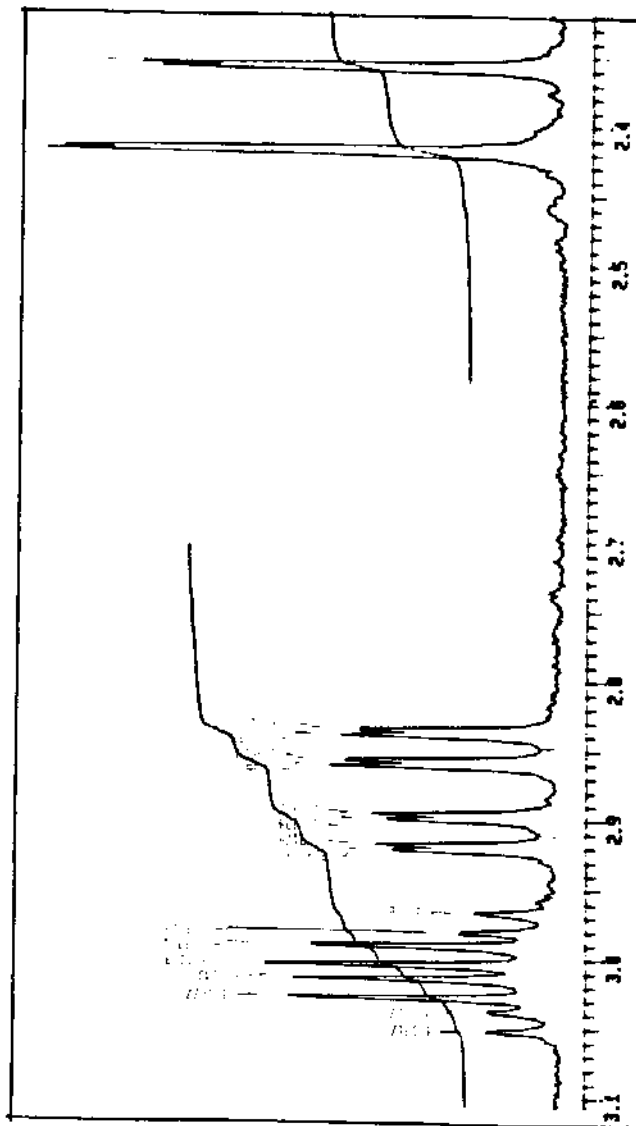
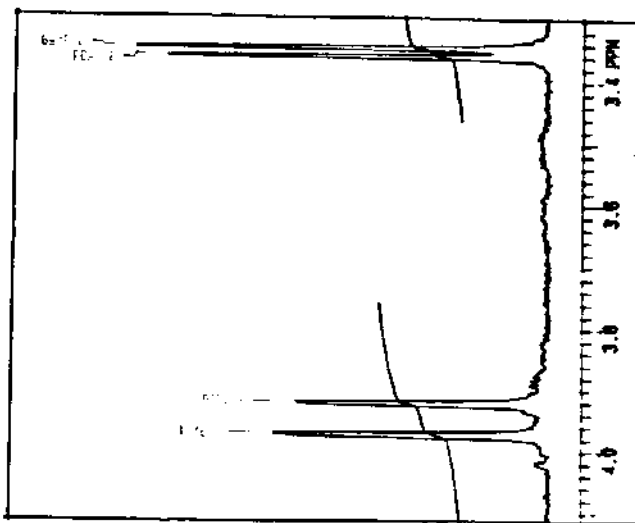
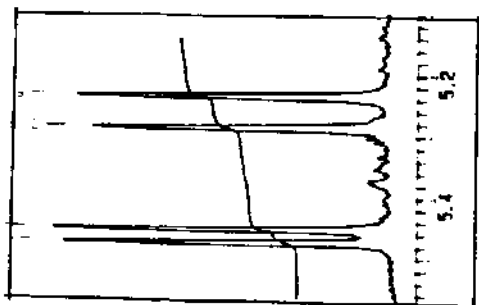


^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 254-TRANS-SYN - E-77

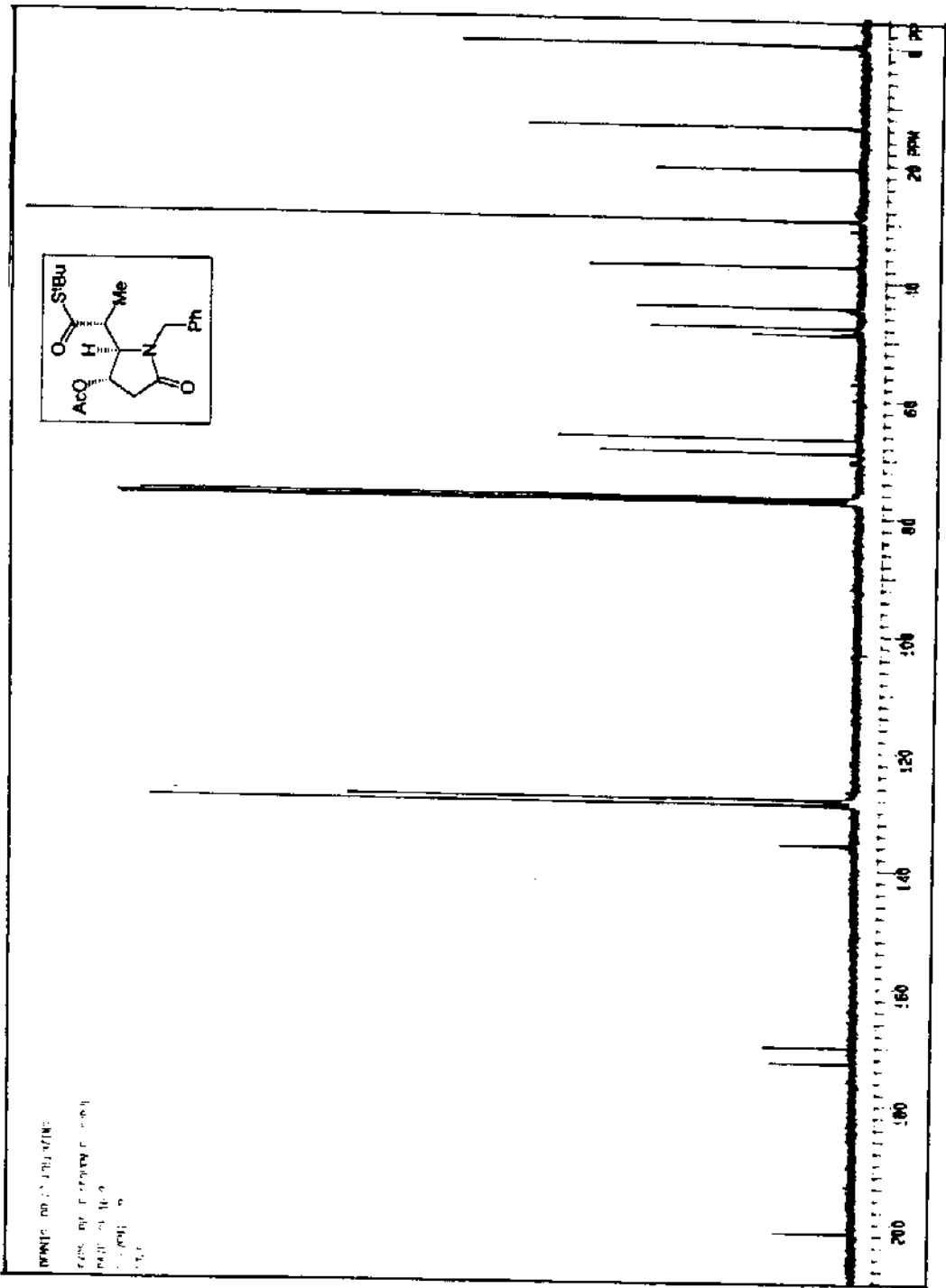
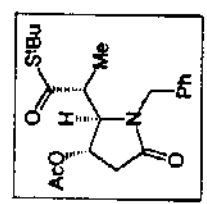


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 254-TRAS-ANTI - E-78

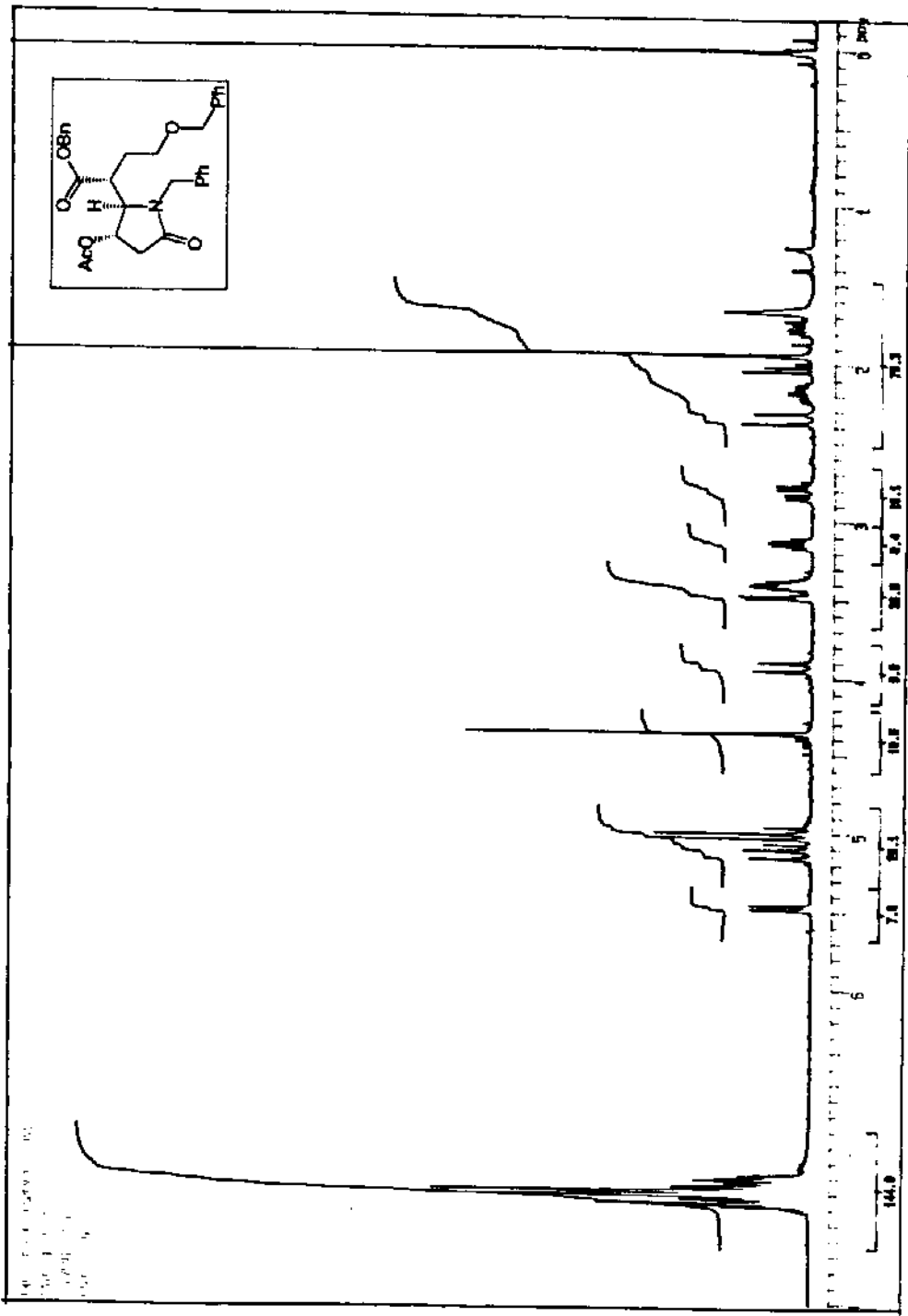
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 254-TRAS-ANTI - (Expansão) - E-78



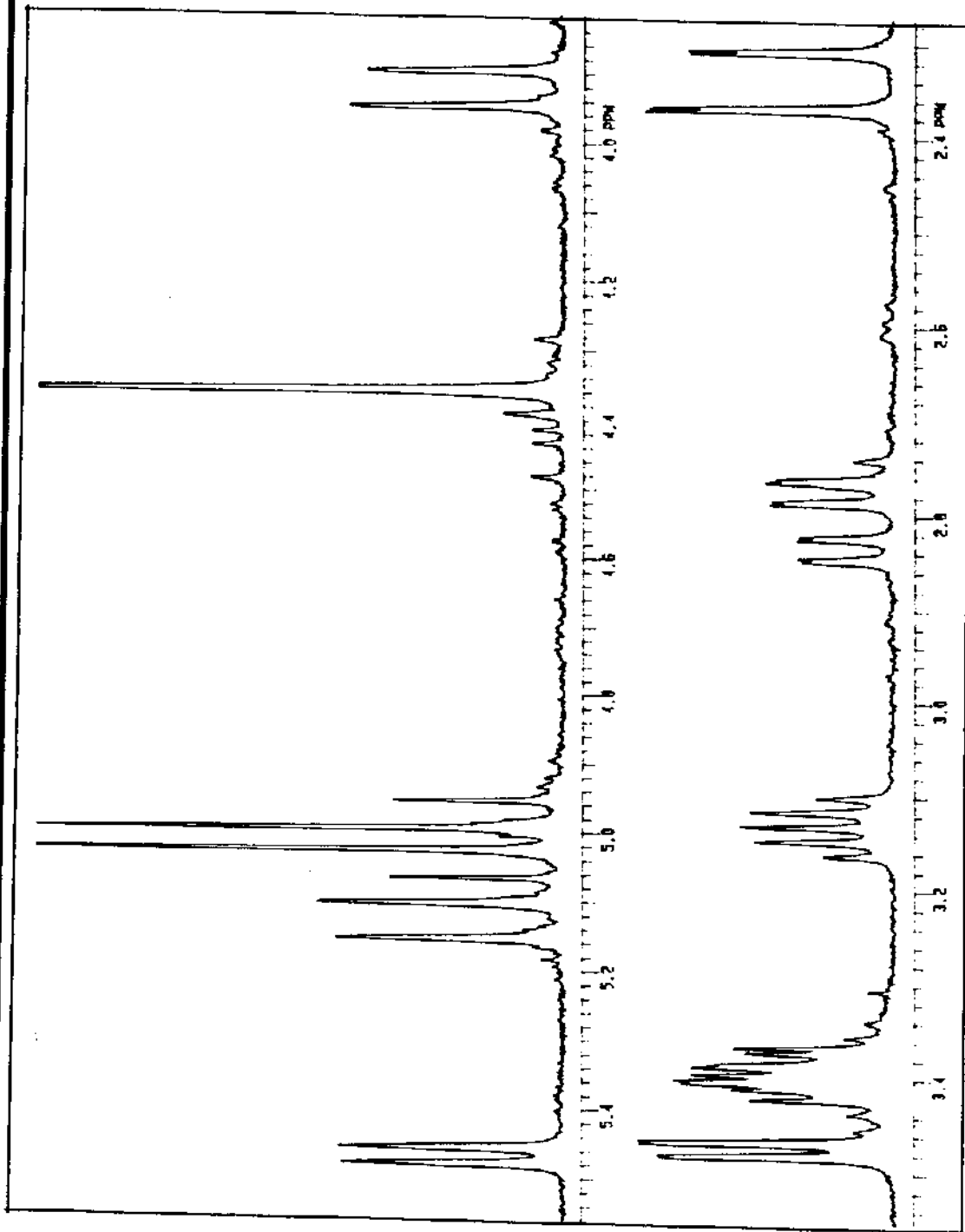
DMF-d₇ (40:60 v/v)
CDCl₃ (40:60 v/v)
Me₂SO-d₆ (40:60 v/v)
TMS



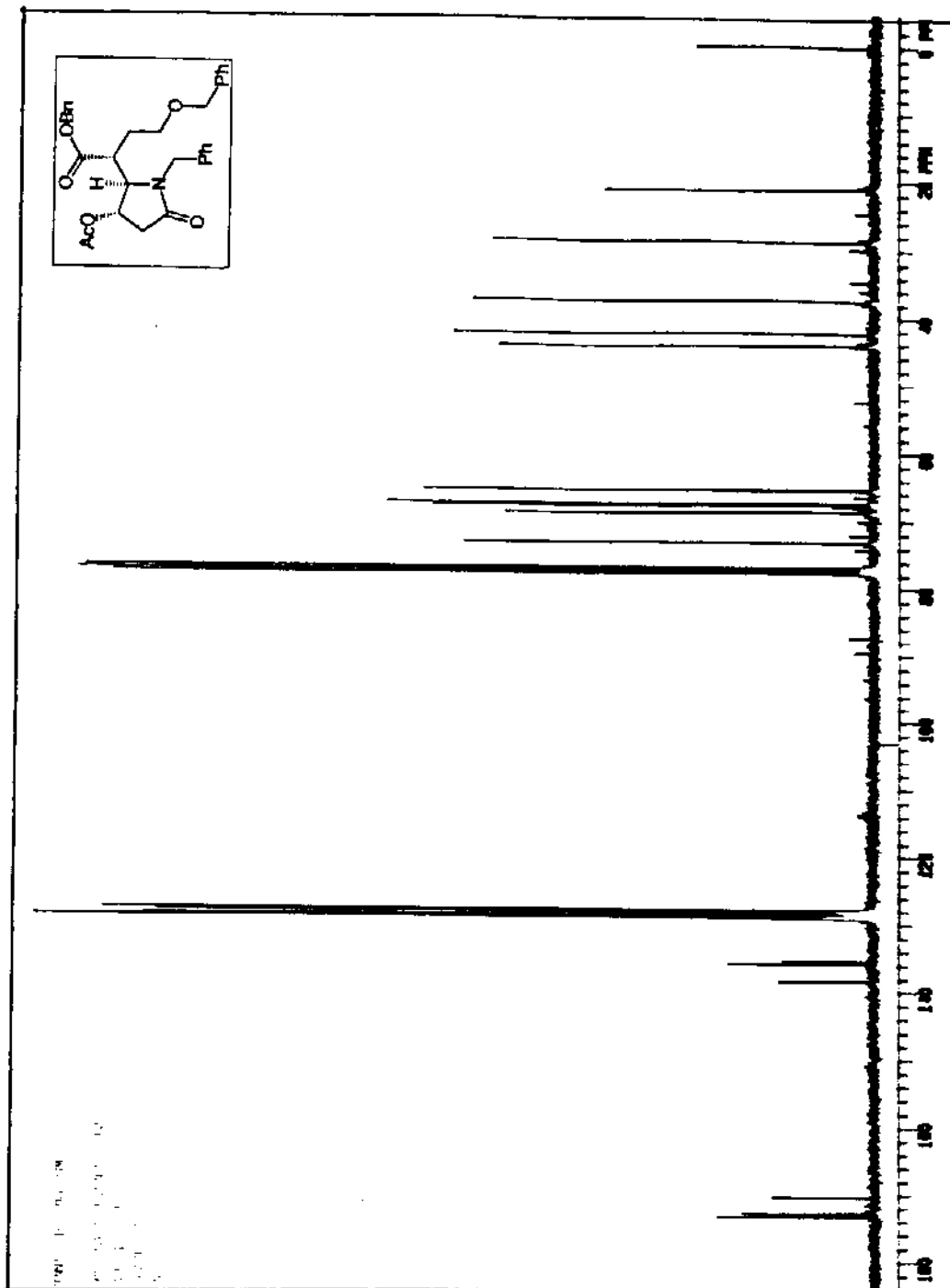
¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 254-TRANS-ANTI - E-79



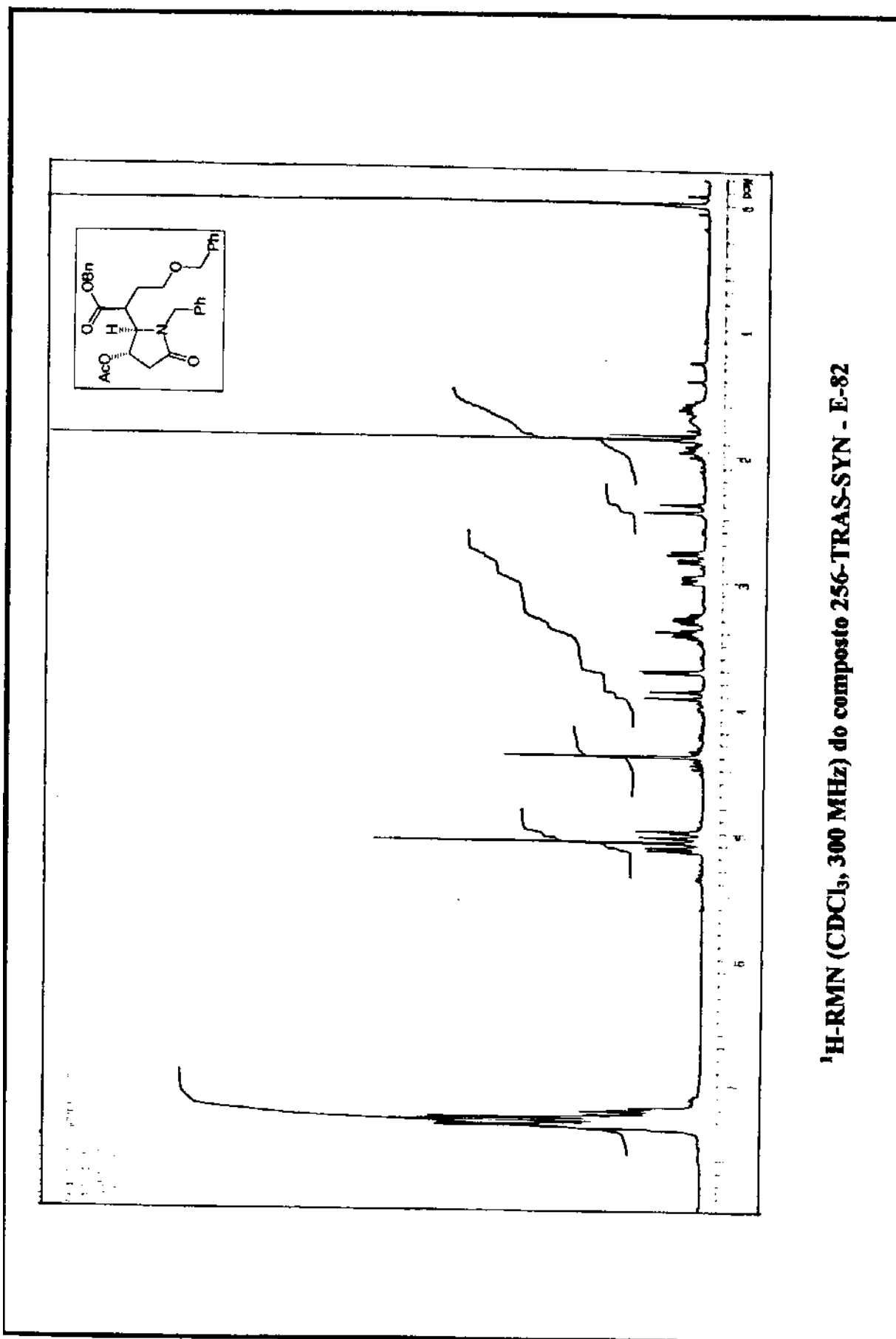
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 256-TRAS-ANTI - E-80

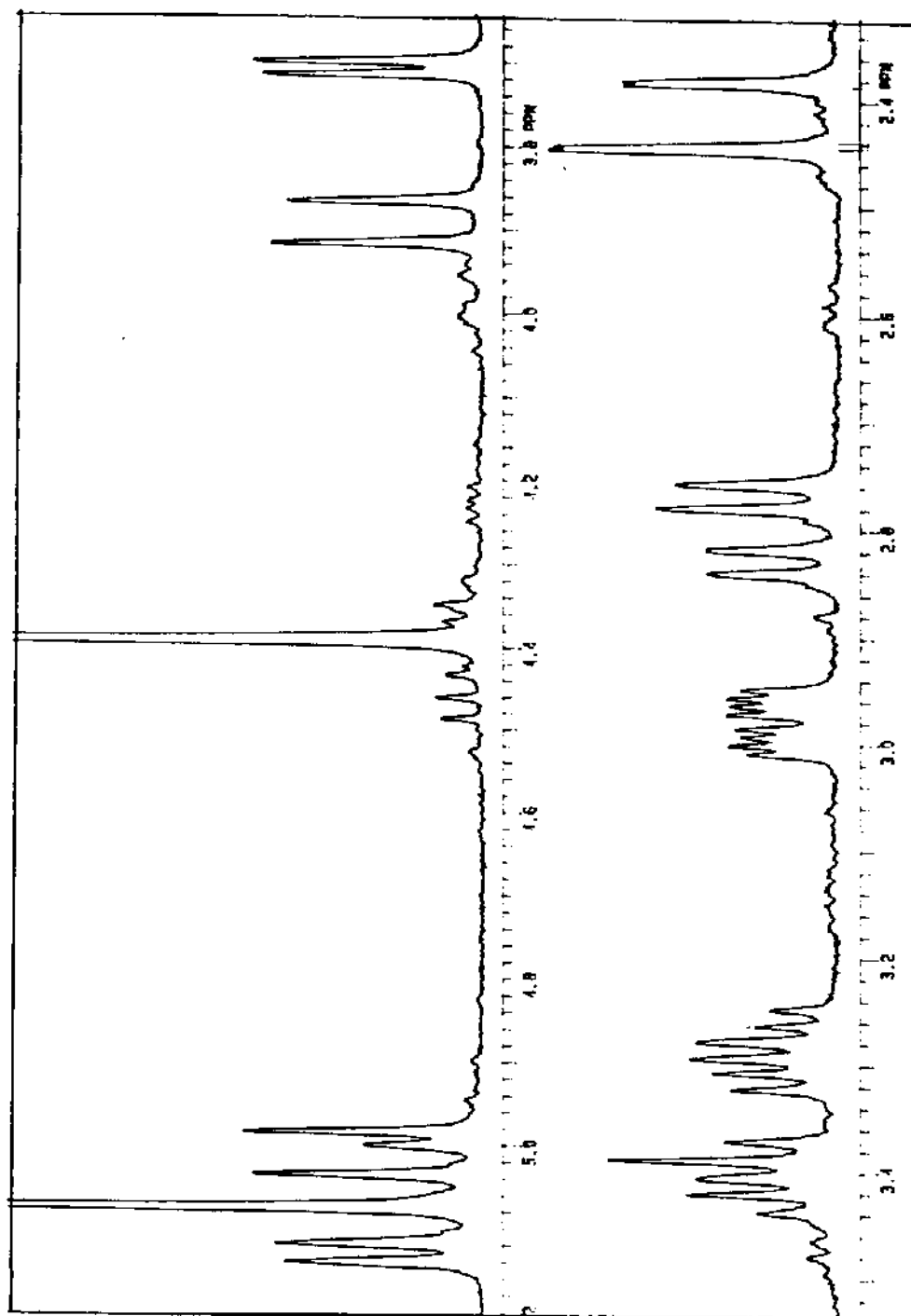


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 256-TRAS-ANTI - (Expansão) - E-80

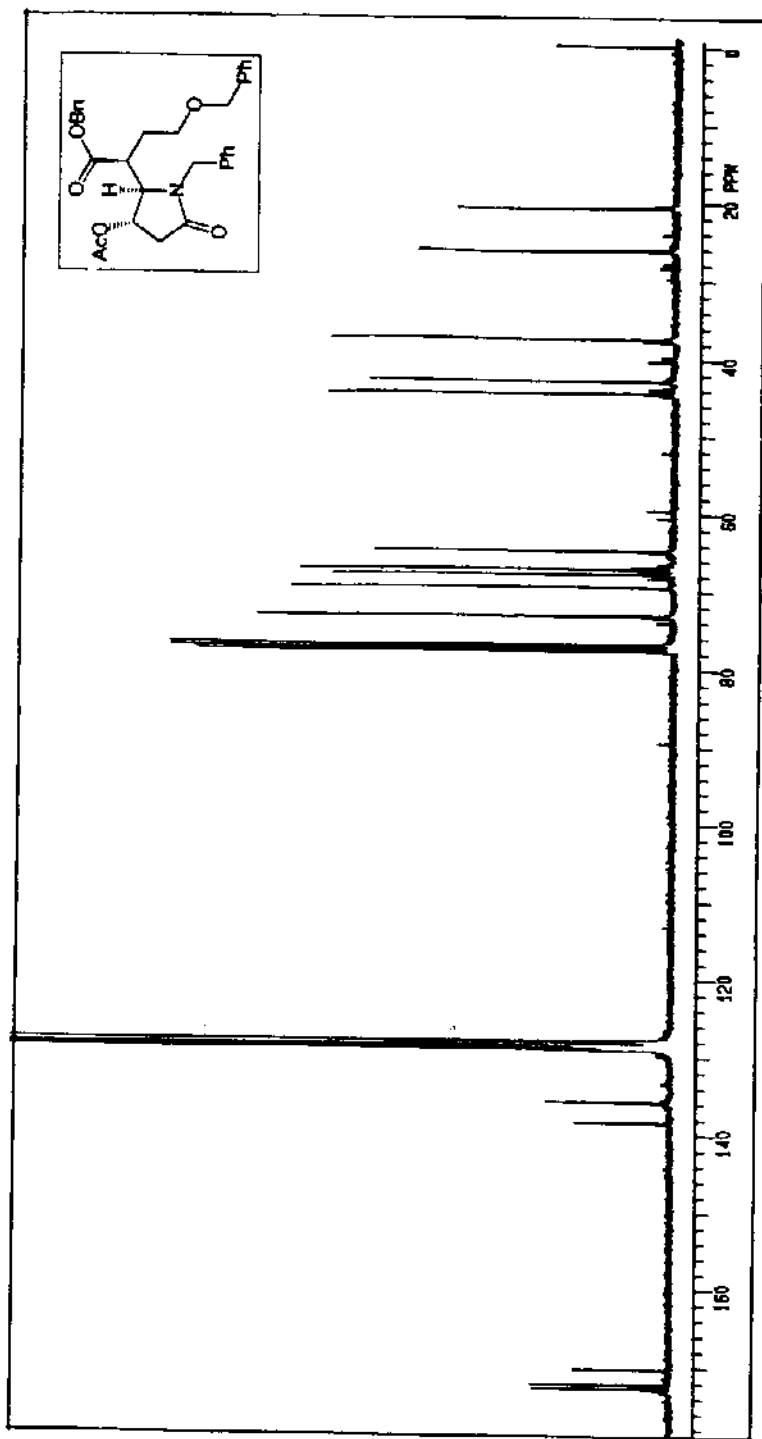


^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 256-TRANS-ANTI - E-81

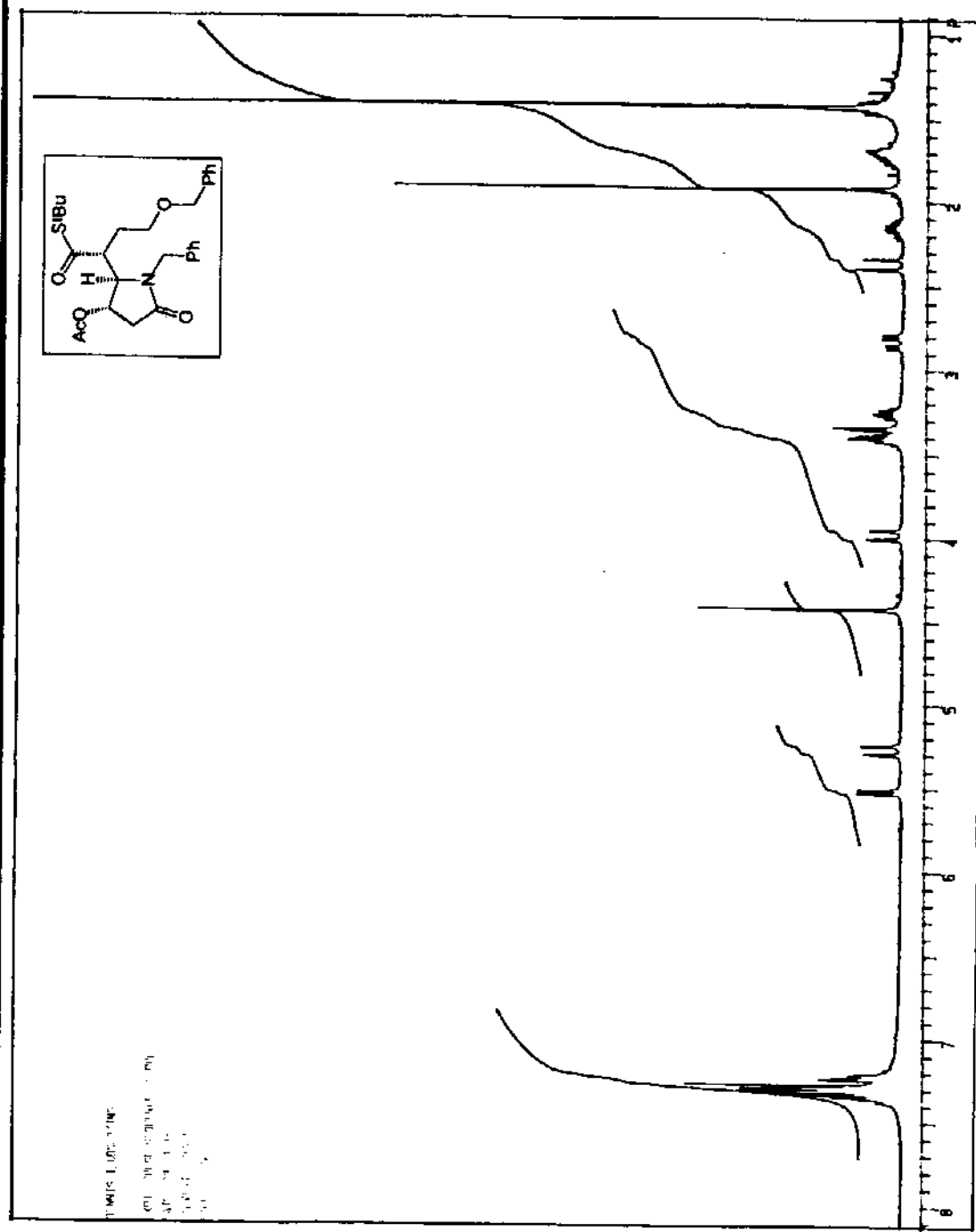




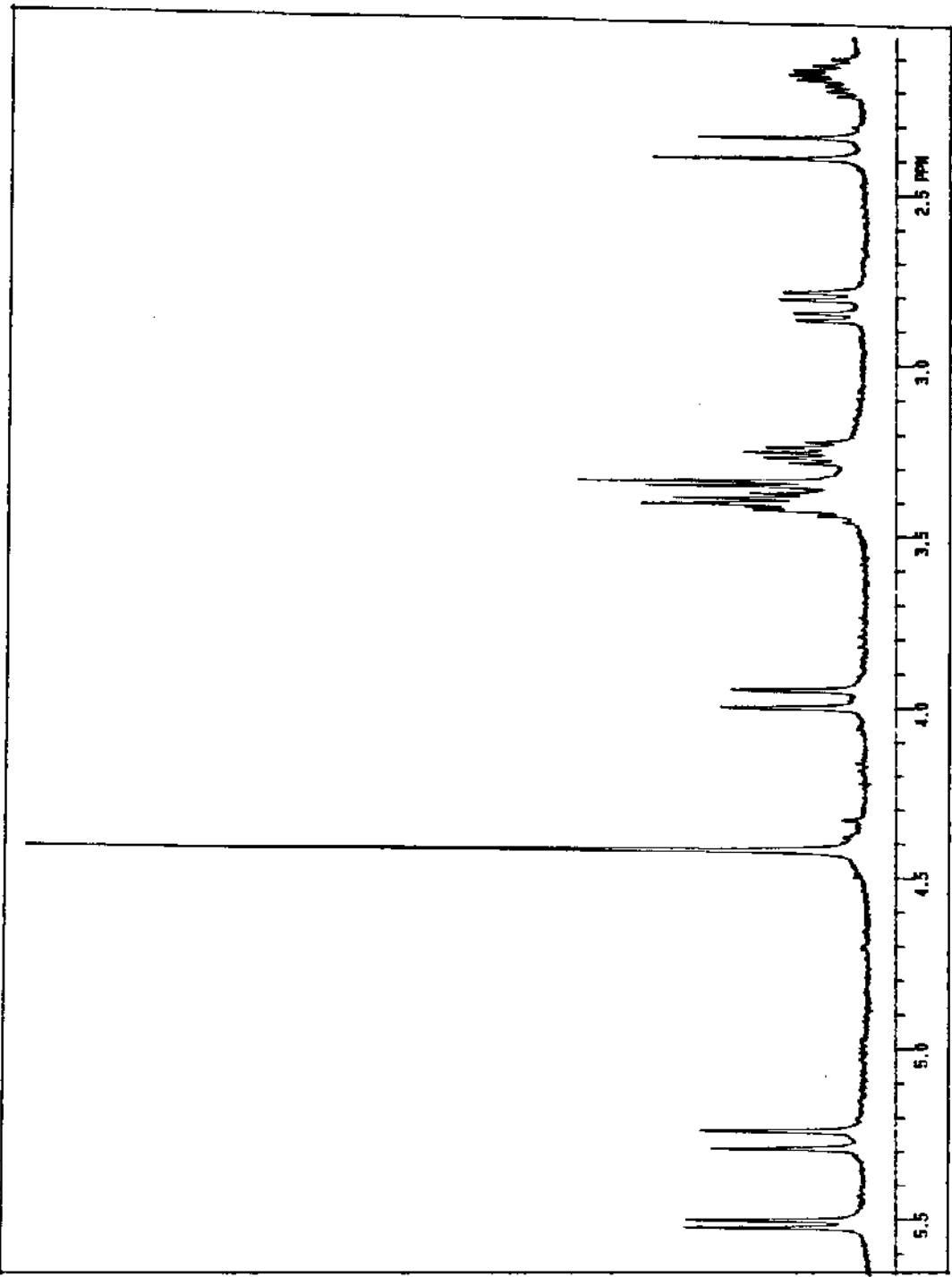
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 256-TRAS-SYN - (Expansão) - E-82



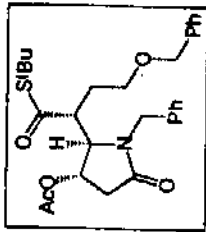
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 256-TRANS-SYN - E-83



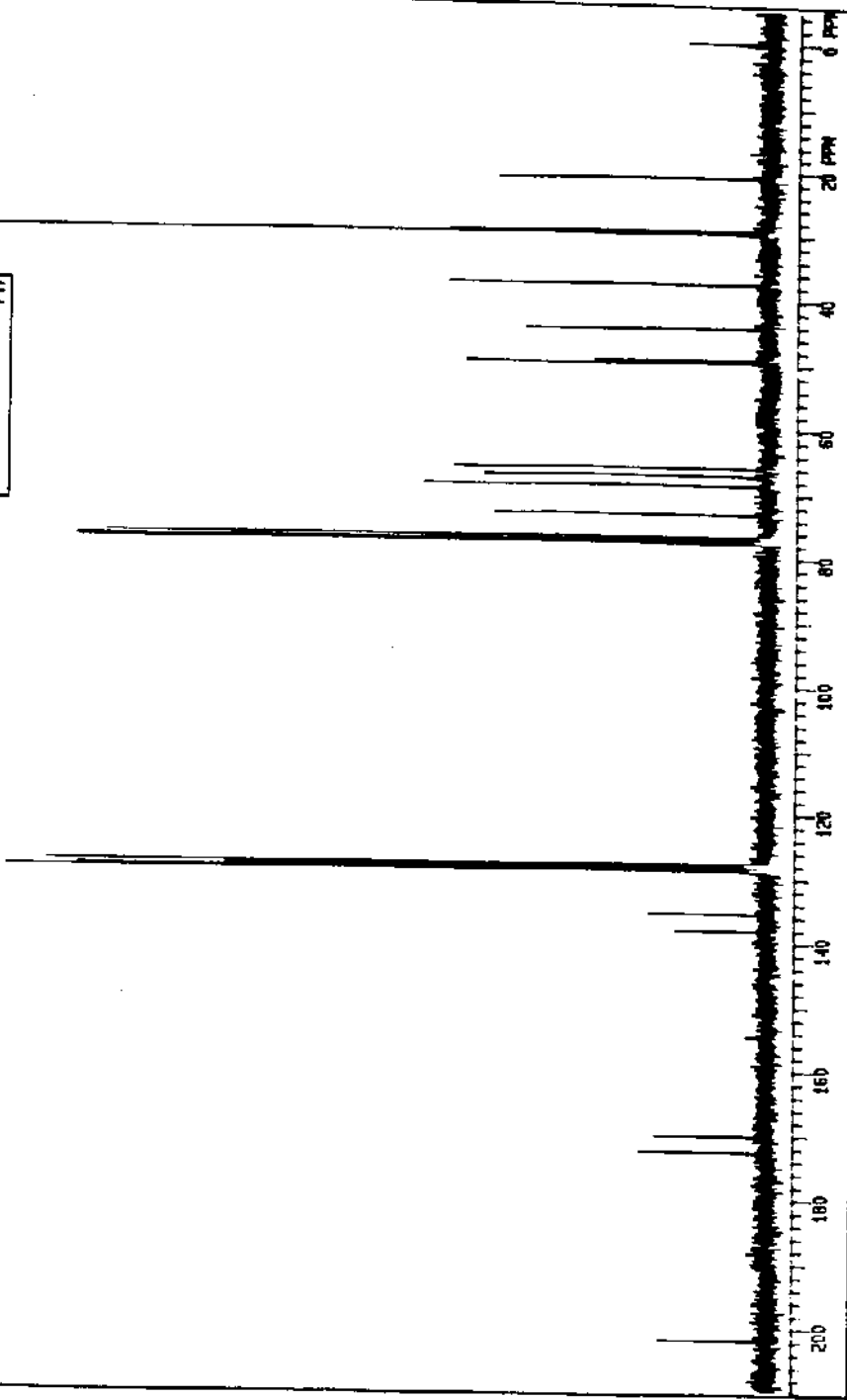
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 258-TRAS-ANTI - E-84



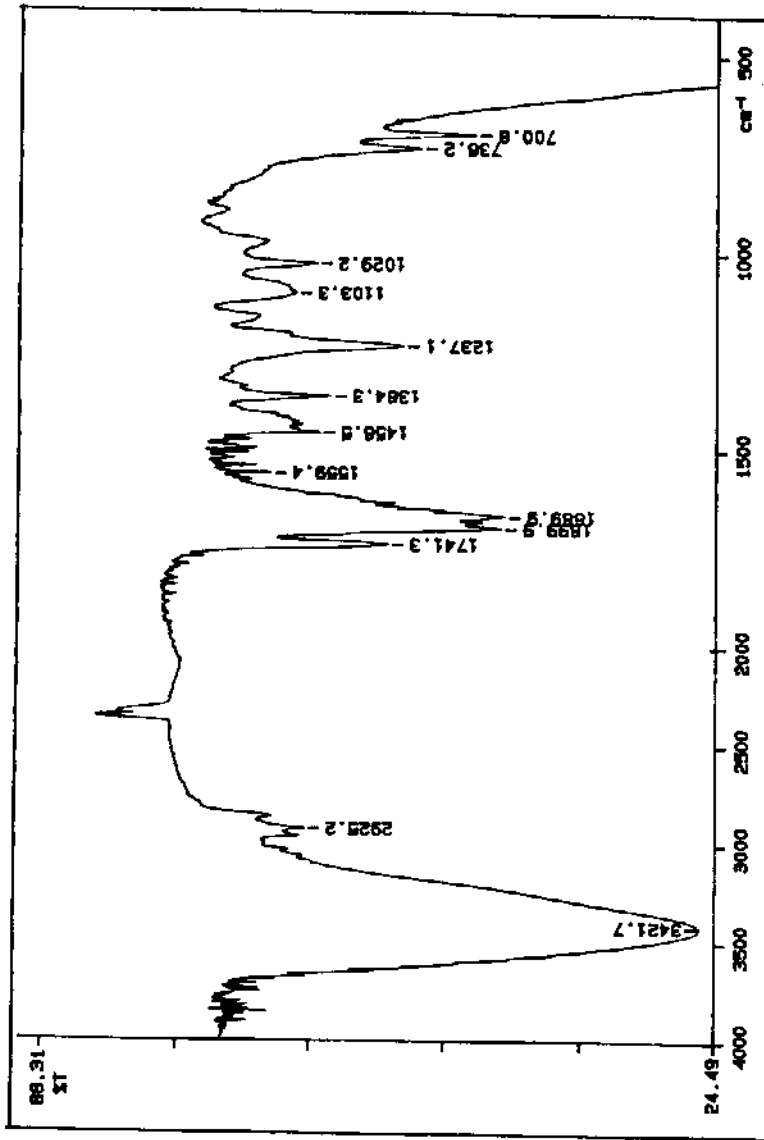
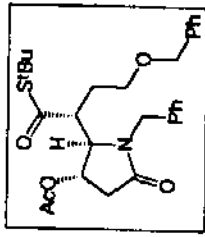
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 258-TRAS-ANTI - (Expansão) - E-84



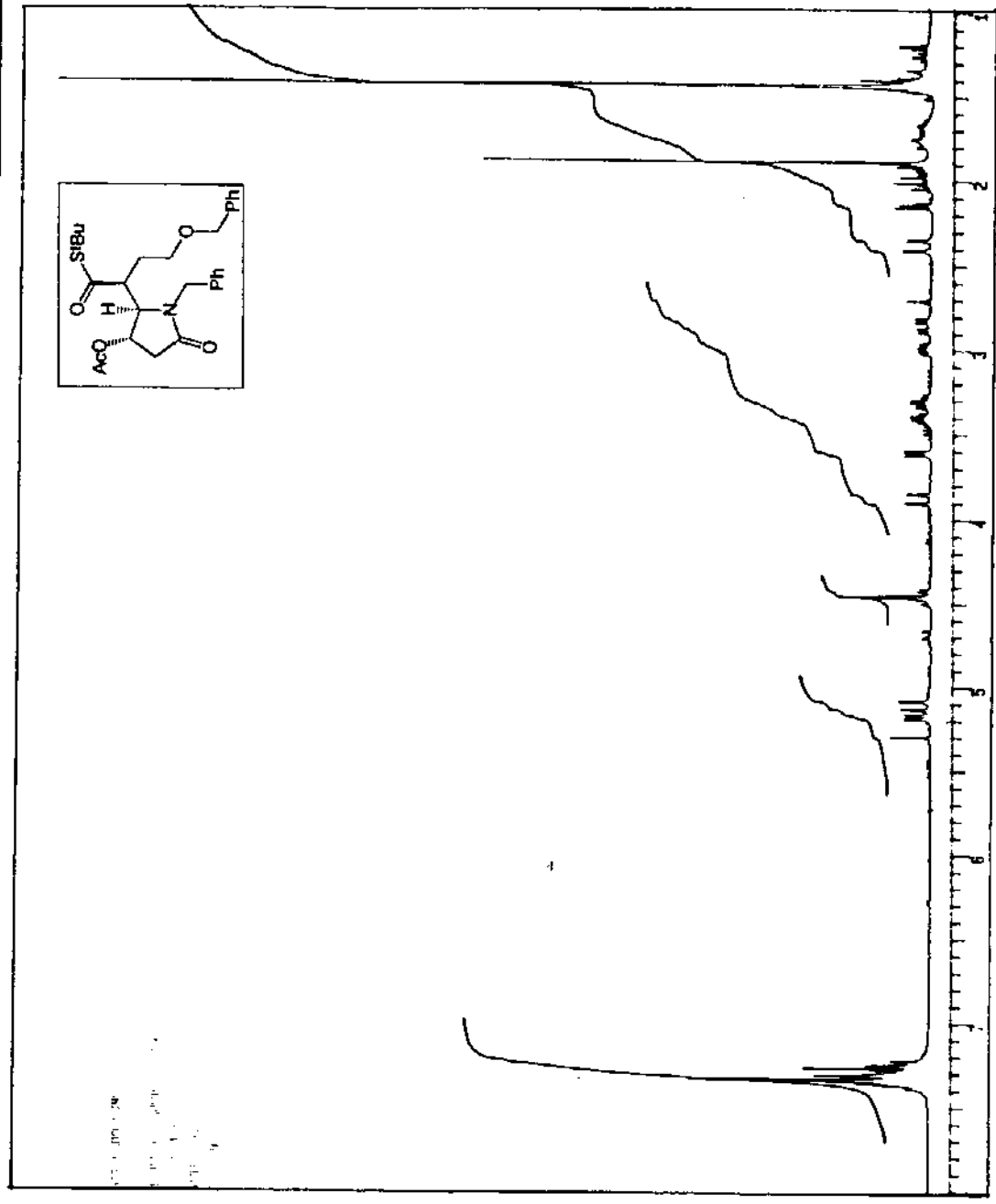
258-TRANS-ANTI-E-85
 13C-RMN (CHCl3, 75,5 MHz)
 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 PPM



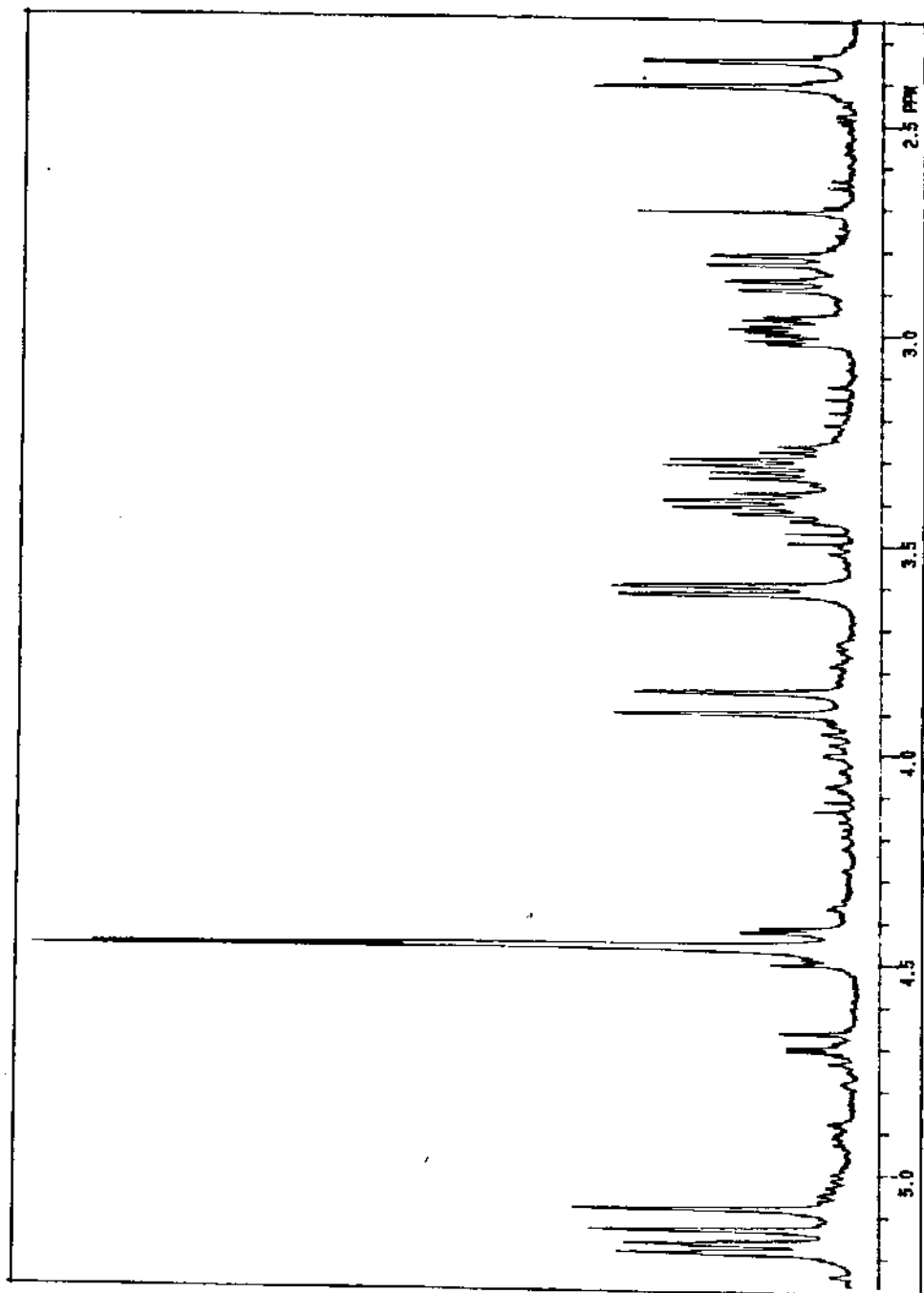
¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 258-TRANS-ANTI - E-85



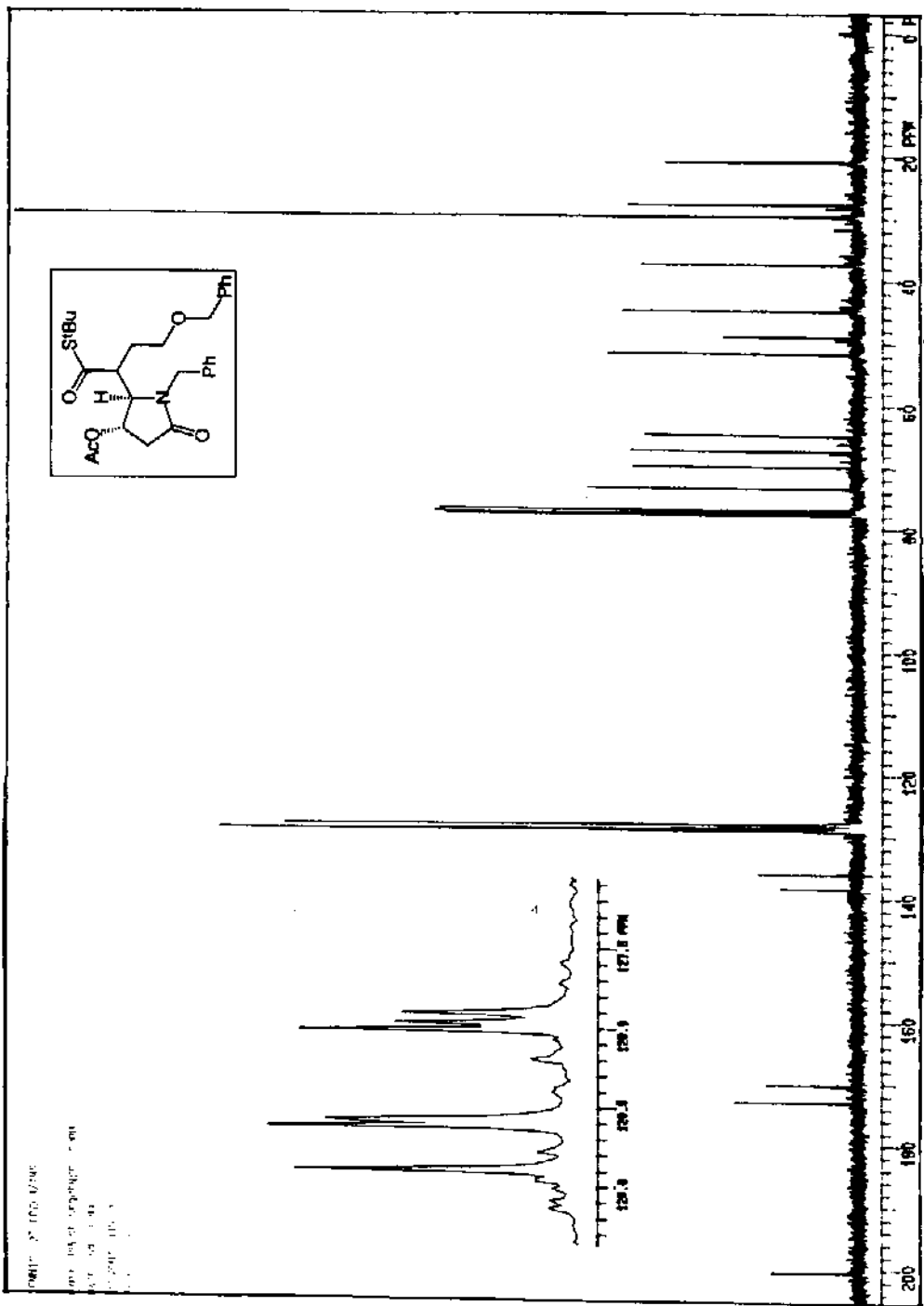
I.V.(filme) do composto 258-TRANS-ANTI - E-86



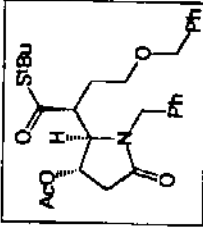
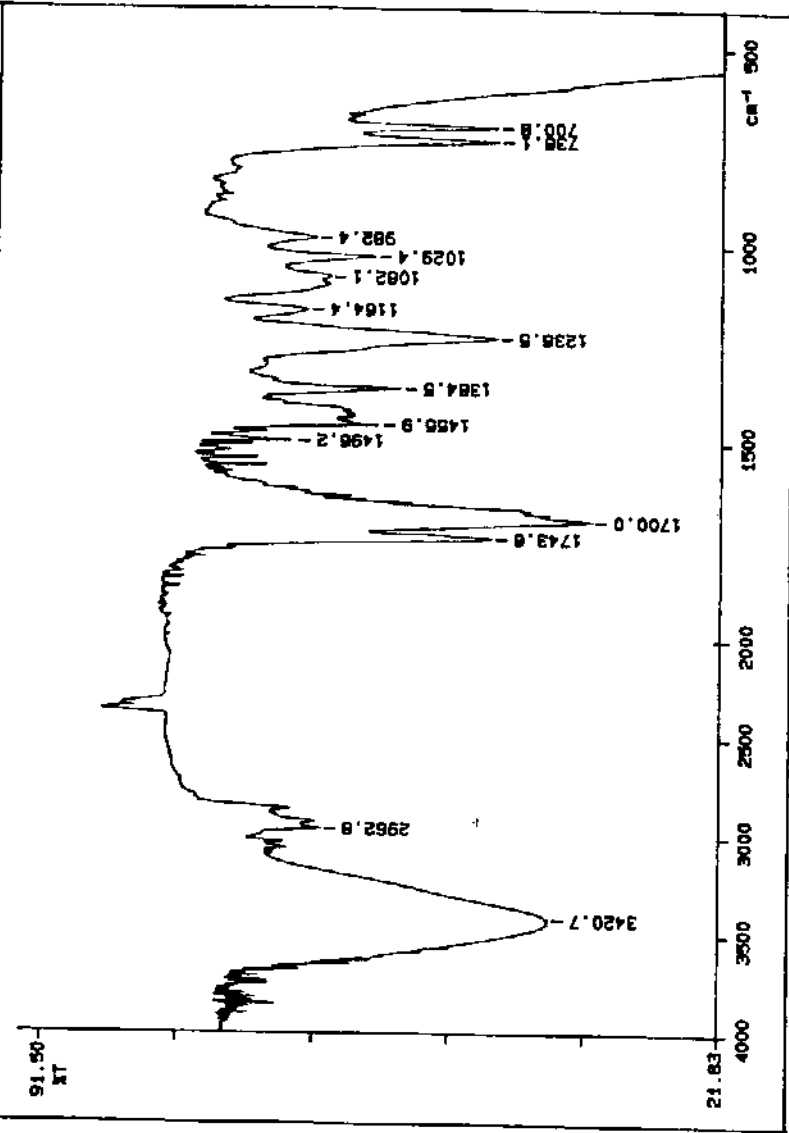
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 258-TRAS-SYN - E-87



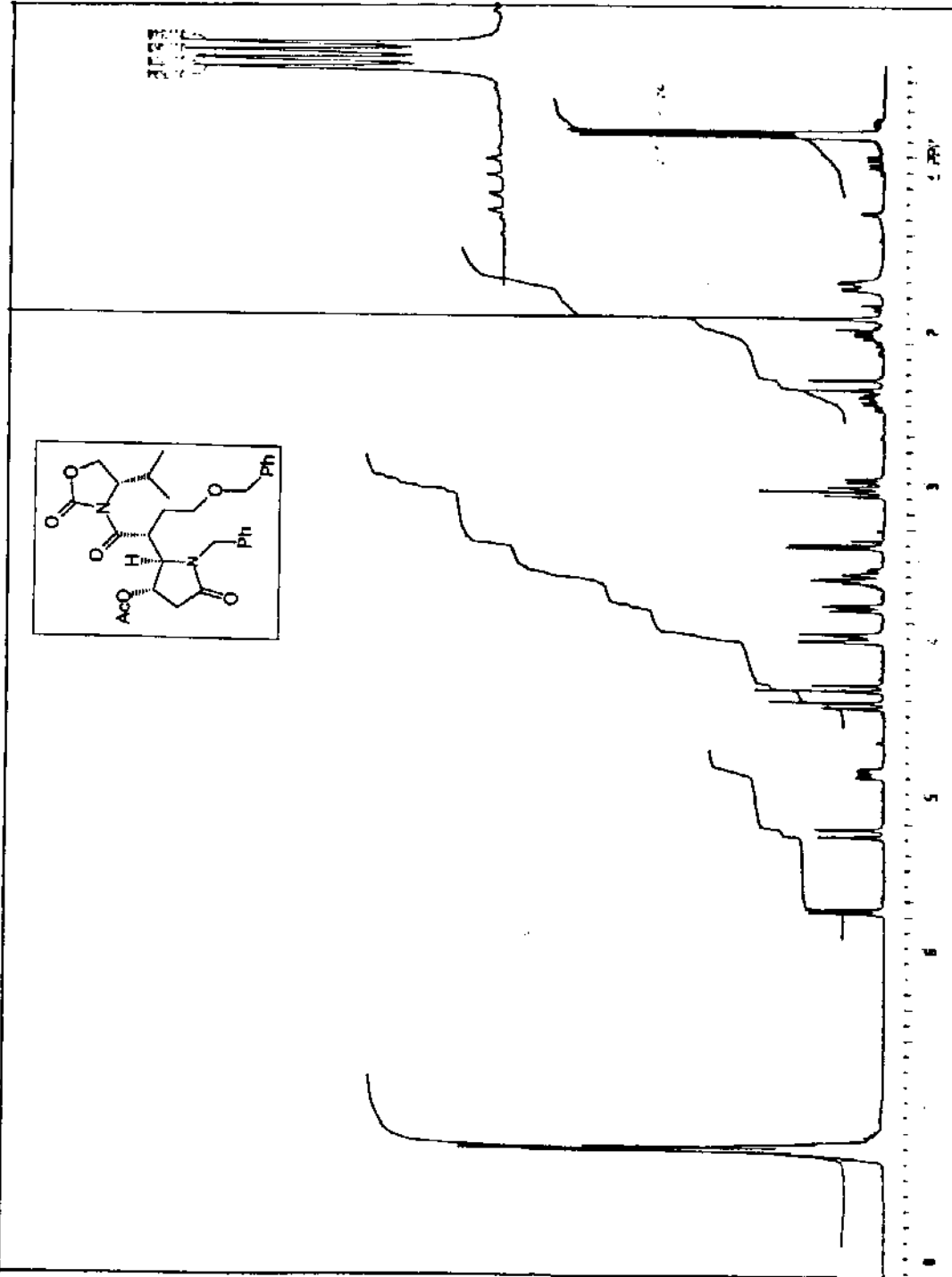
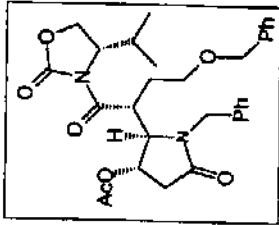
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 258-TRAS-SYN - (Expansão) - E-87



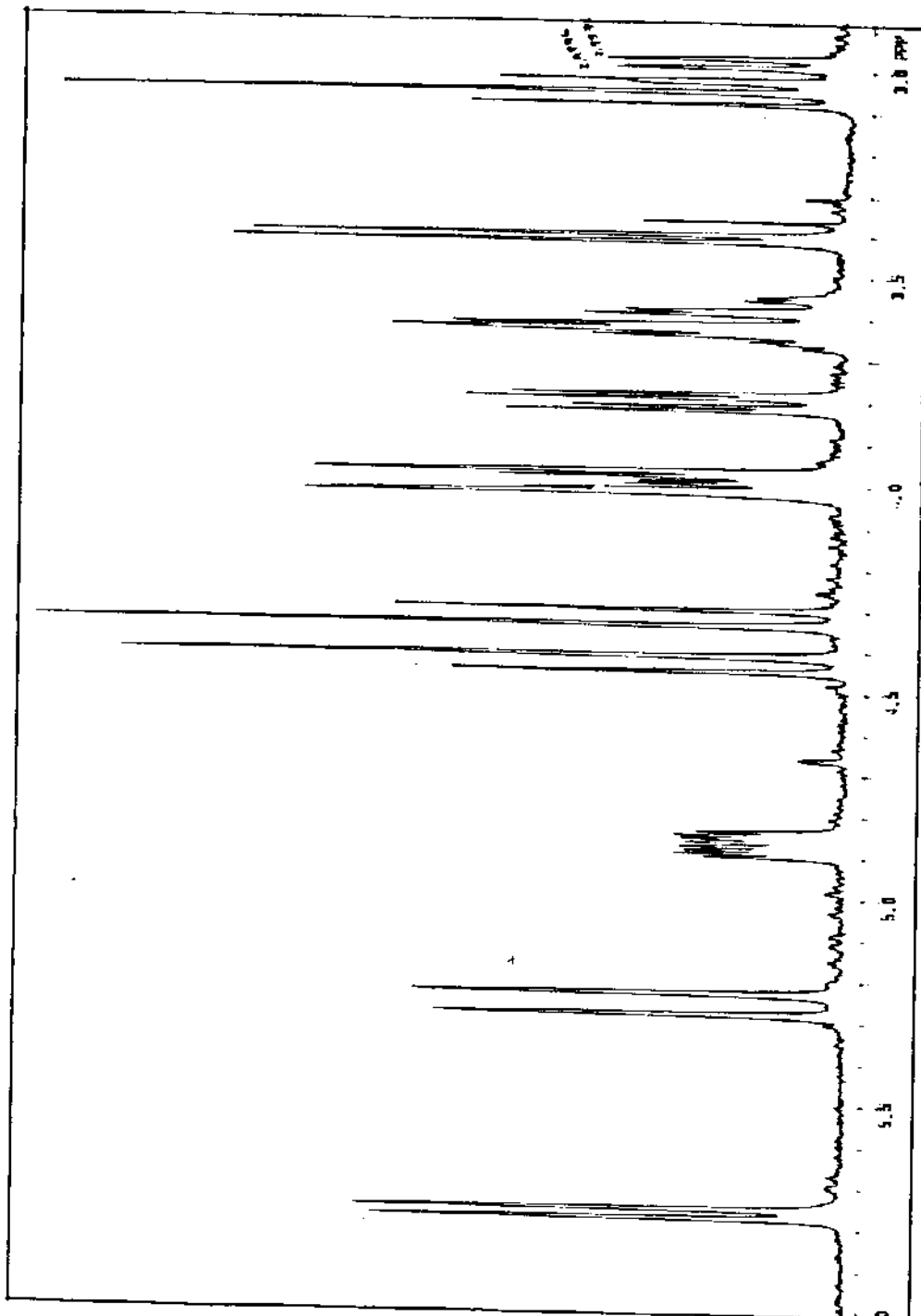
¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto 258-TRANS-SYN - E-88



I.V.(filme) do composto 258-TRANS-SYN - E-89

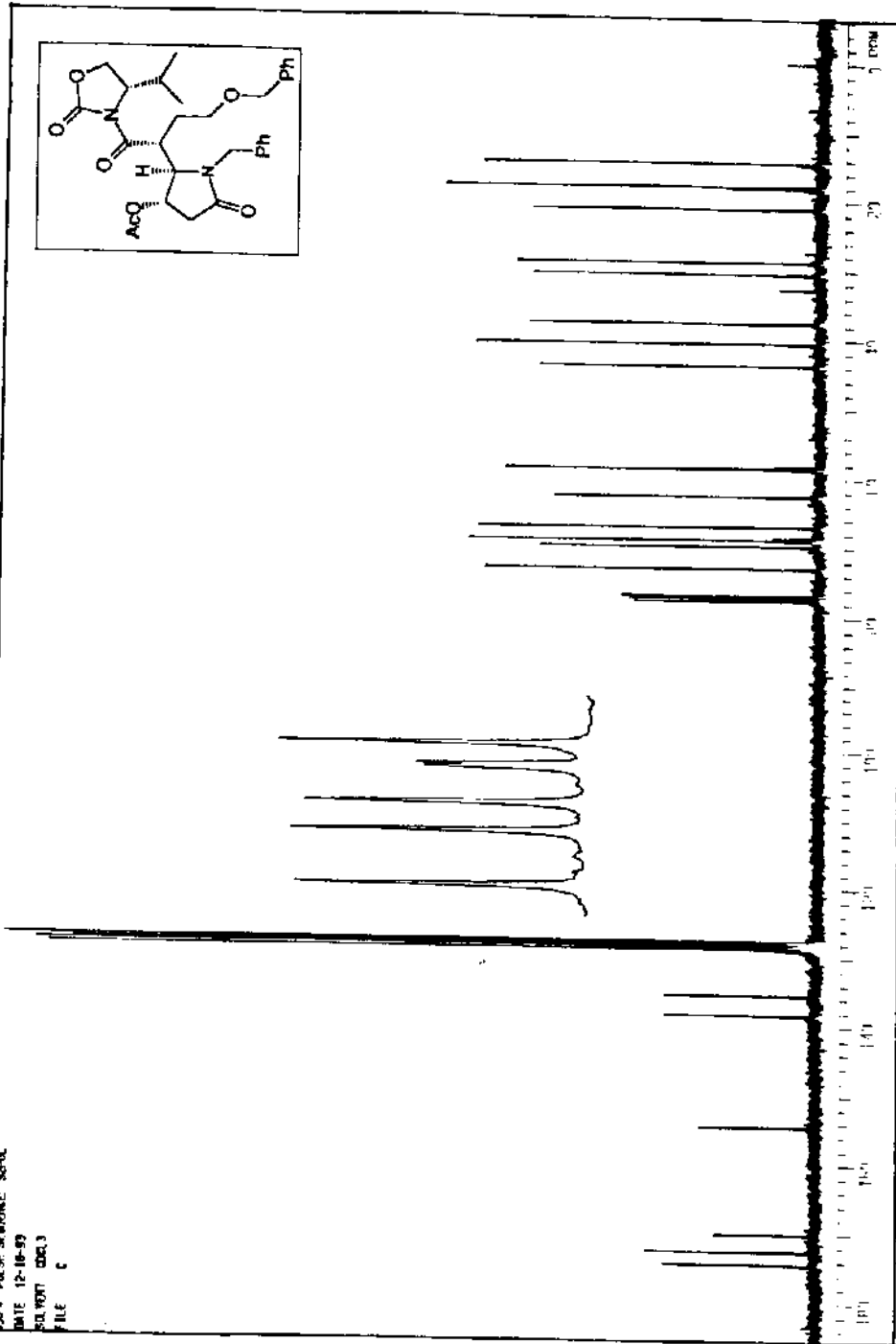


^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (-)-260-TRAS-ANTI - E-90

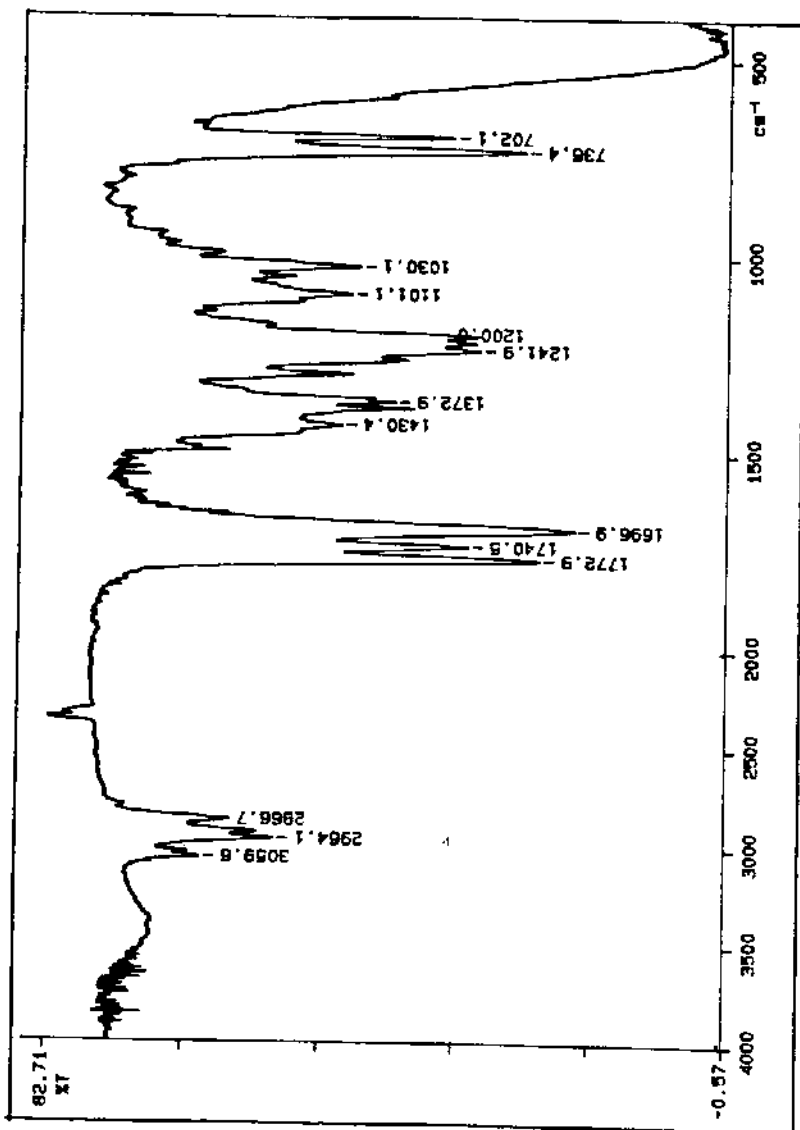
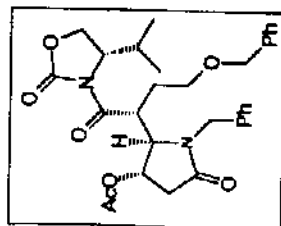


¹H-RMN(CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-260-TRAS-ANTI - (Expansão) - E-90

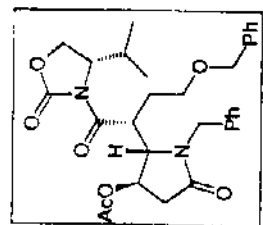
PJ24 PULSE PROGRAM: SPTOL
DATE 12-18-97
SOLVENT CDCl3
FILE C



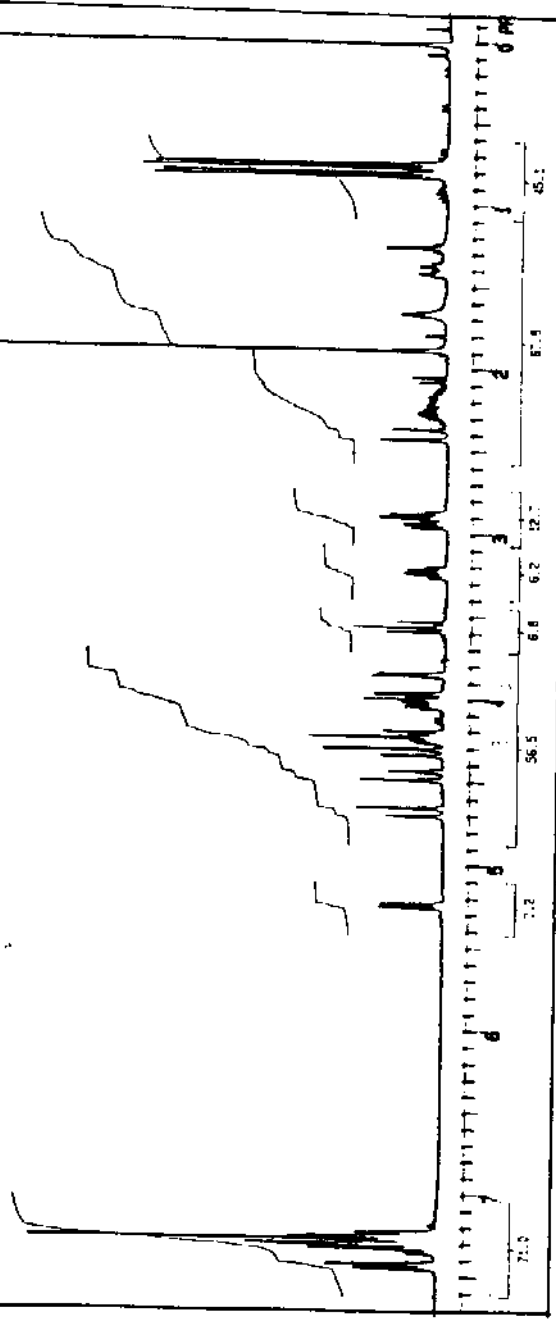
¹³C-RMN (CHCl₃, 75,5 MHz) do composto (-)-260-TRANS-ANTI - E-91



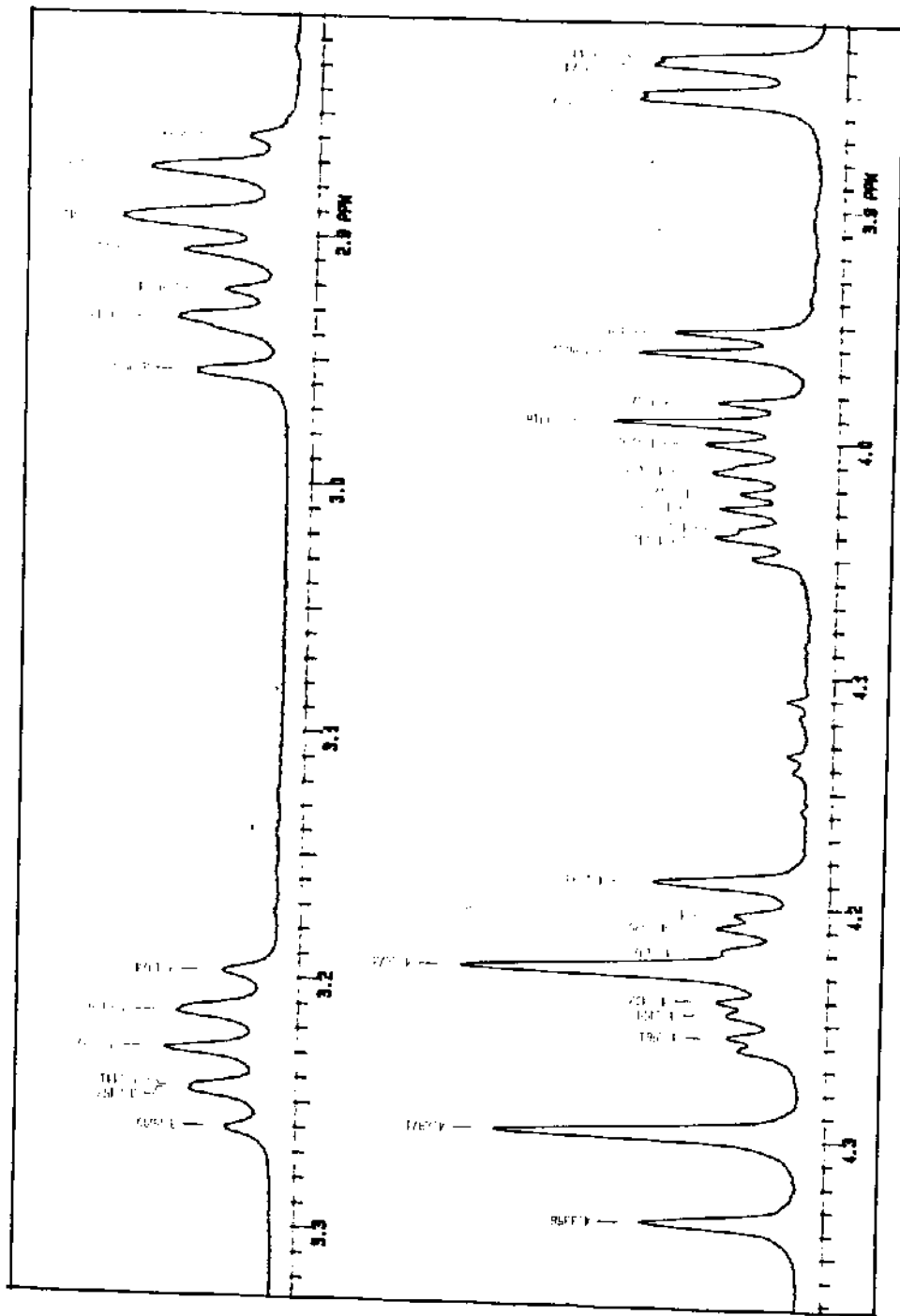
I.V.(filme) do composto (-)-260-TRANS-ANTI - E-92



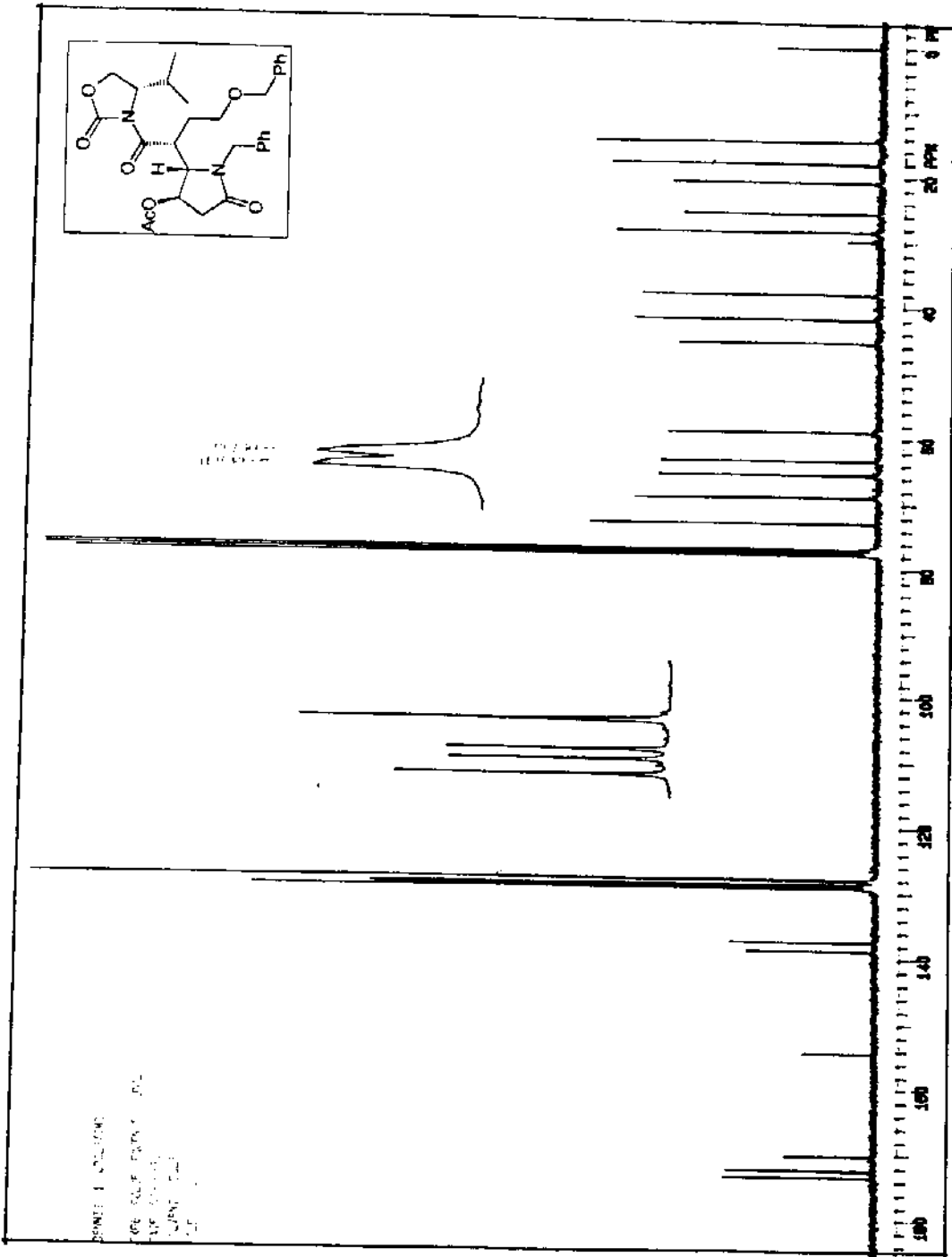
300 MHz, CDCl₃
293 K, 100% TMS



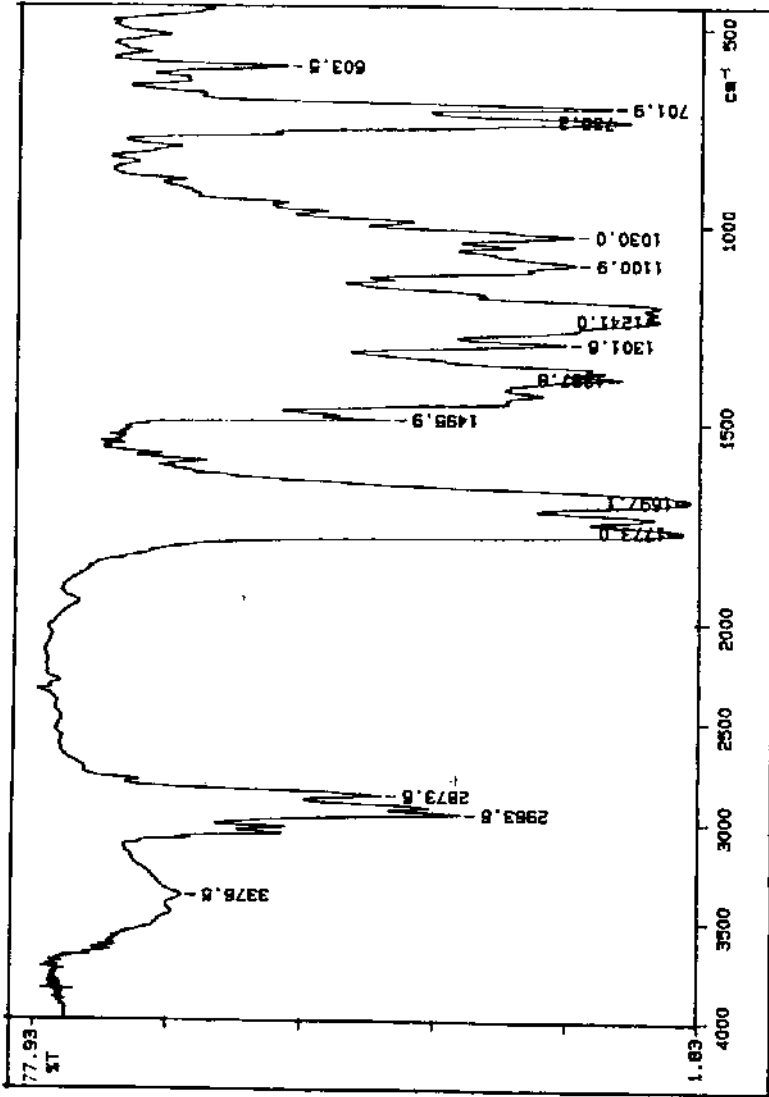
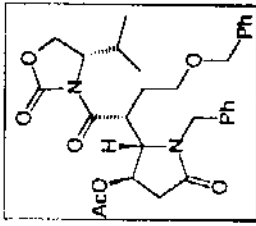
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 260-TRAS-SYN - E-93



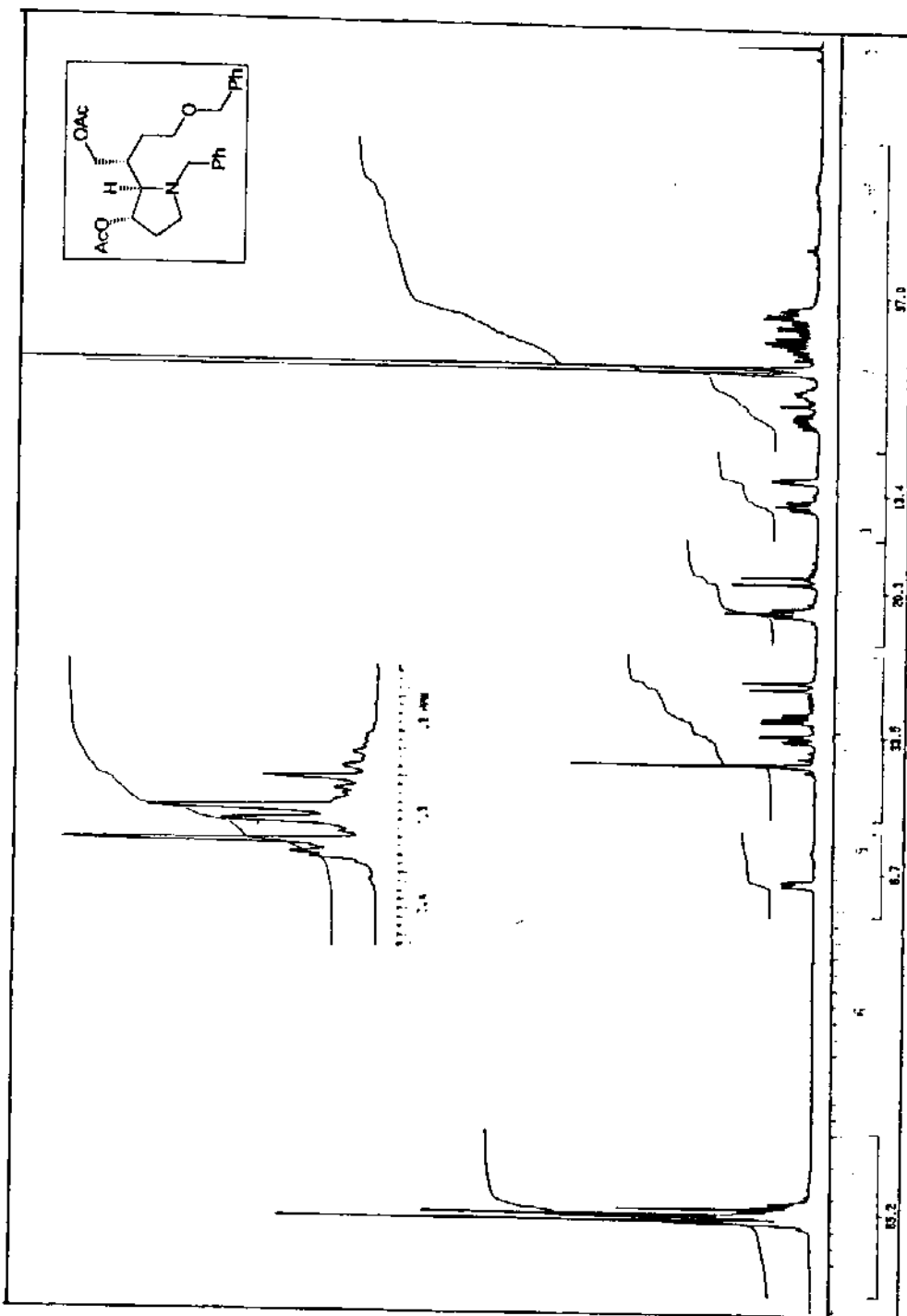
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 260-TRAS-SYN - (Expansão) - E-93



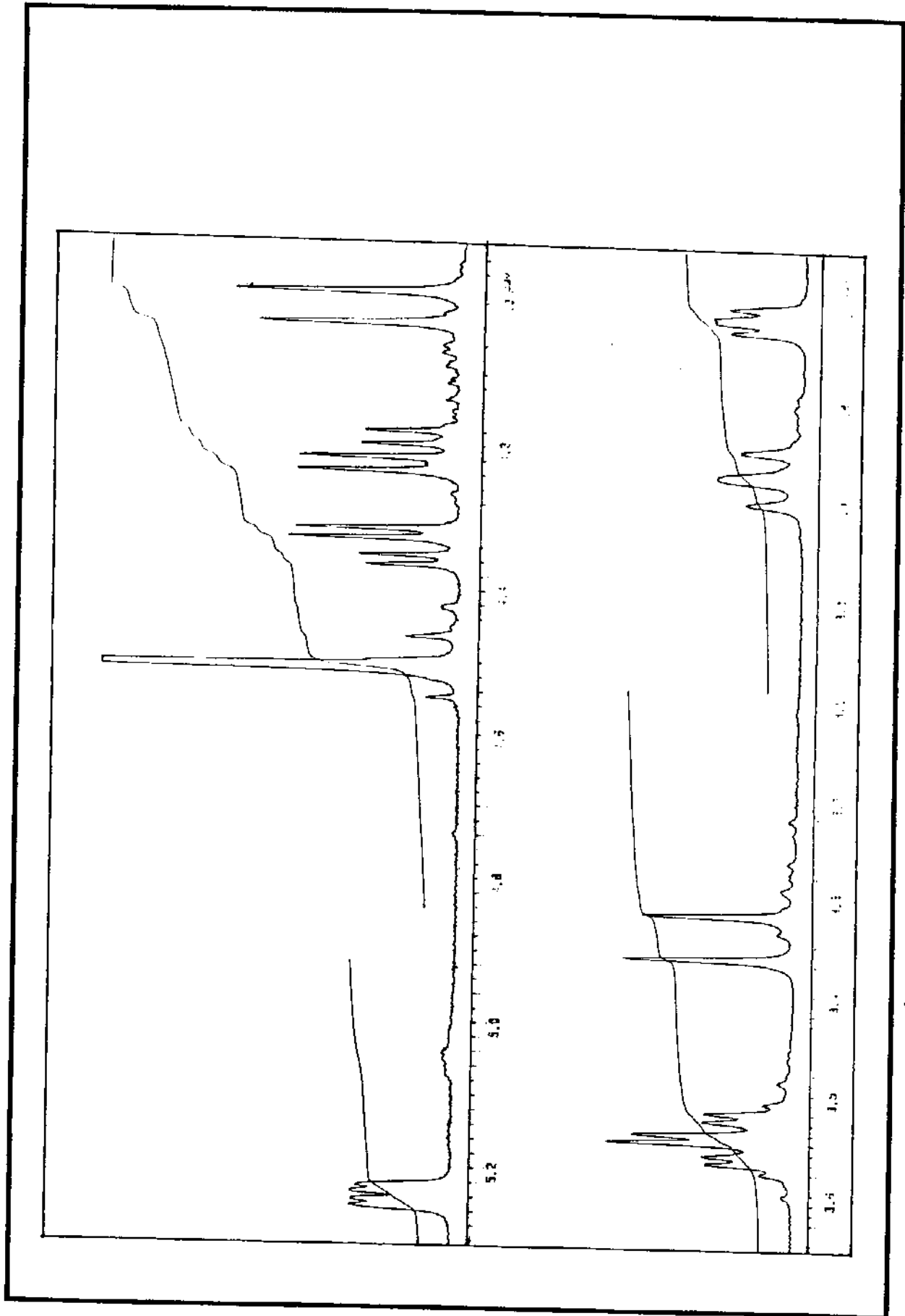
$^{13}\text{C-NMR}$ (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 260-TRANS-SYN - E-94



I.V.(filme) do composto 260-TRANS-SYN - E-95



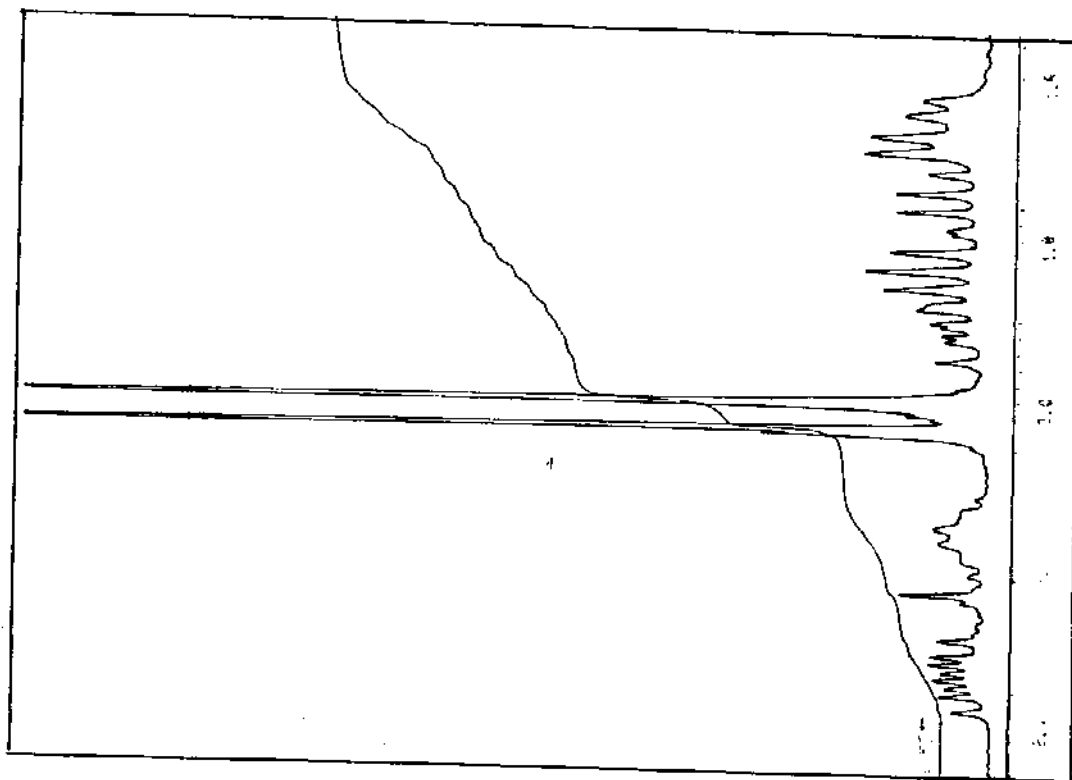
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto 261 - E-96

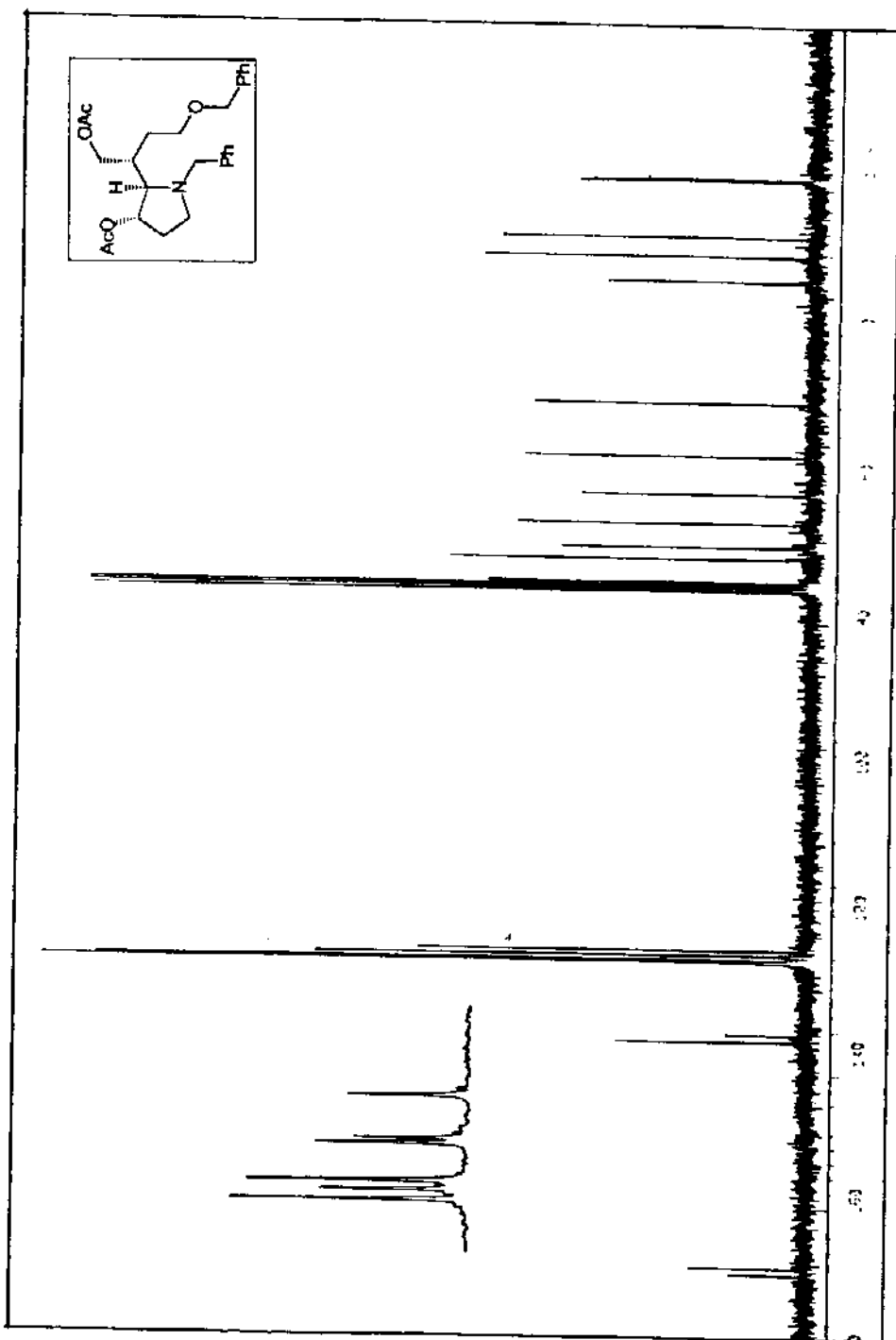


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 261 - (Expansão) - E-96

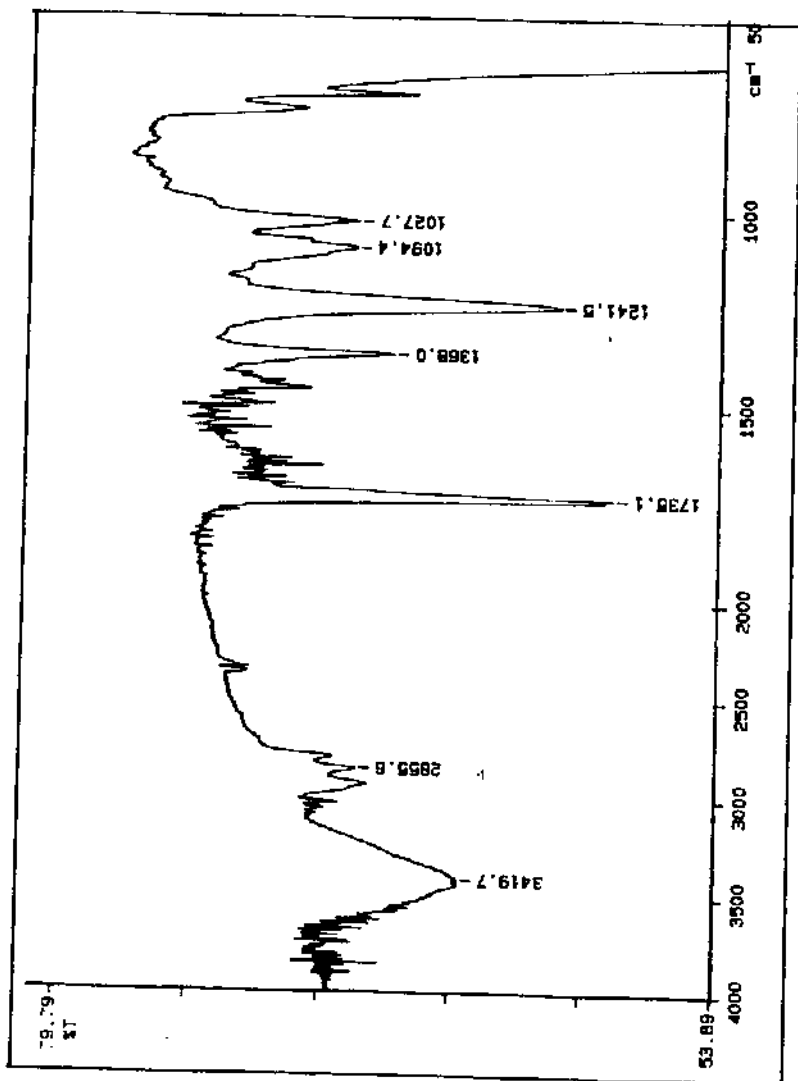
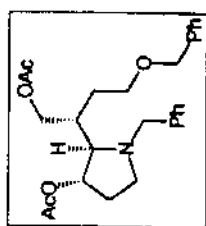
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz)

do composto 261 - (Expansão) - E-96

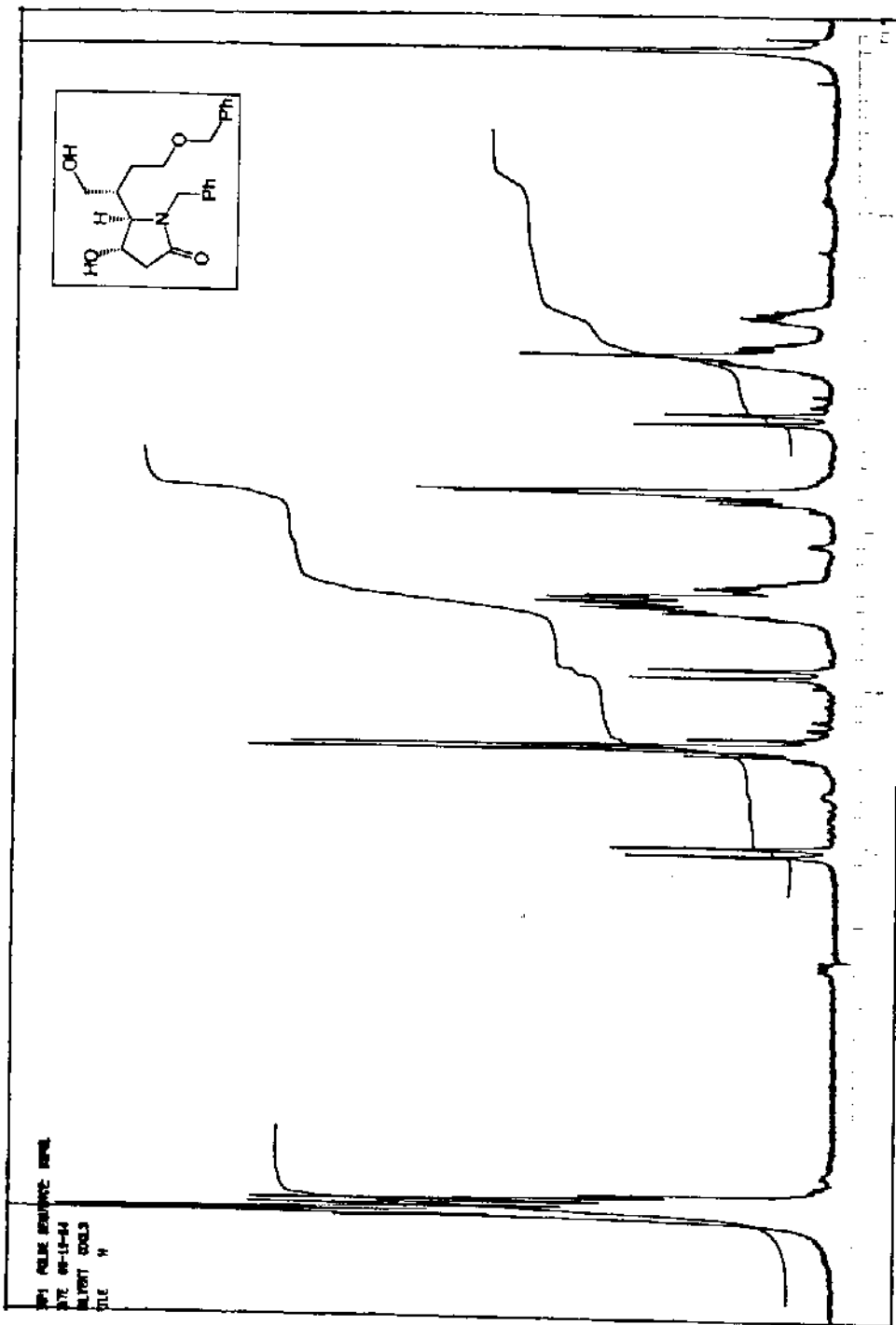




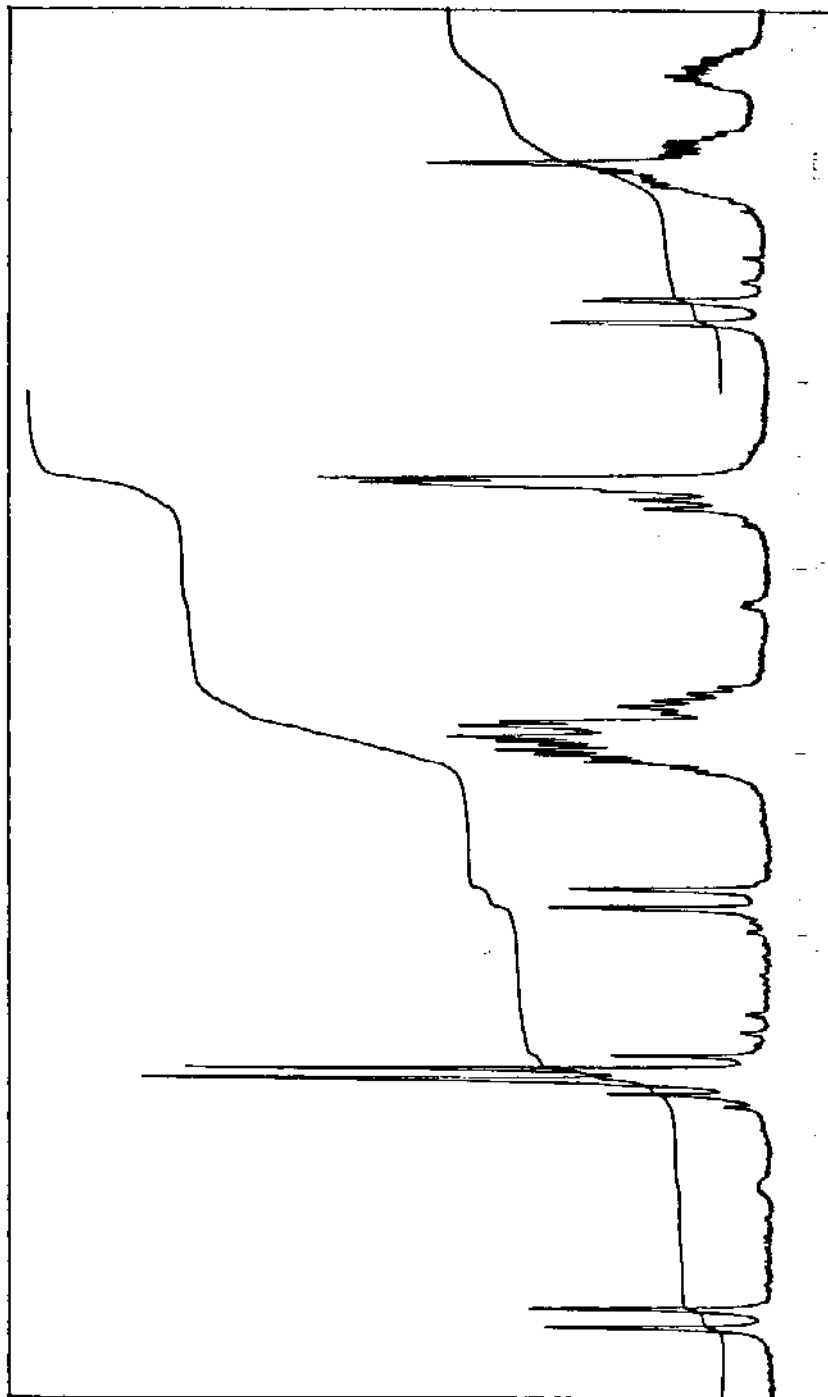
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto 261 - E-97



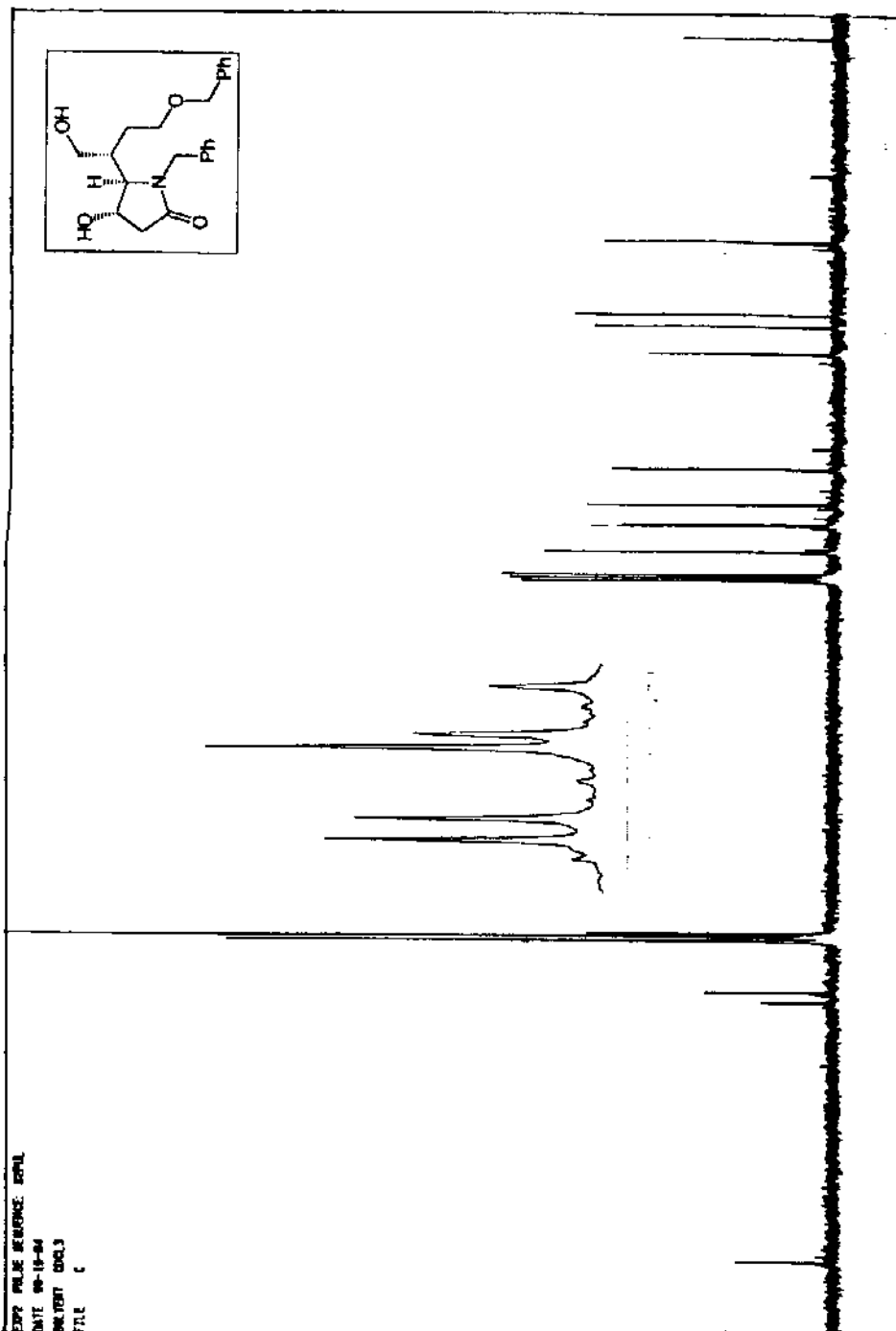
I.V.(filme) do composto 261 - E-98



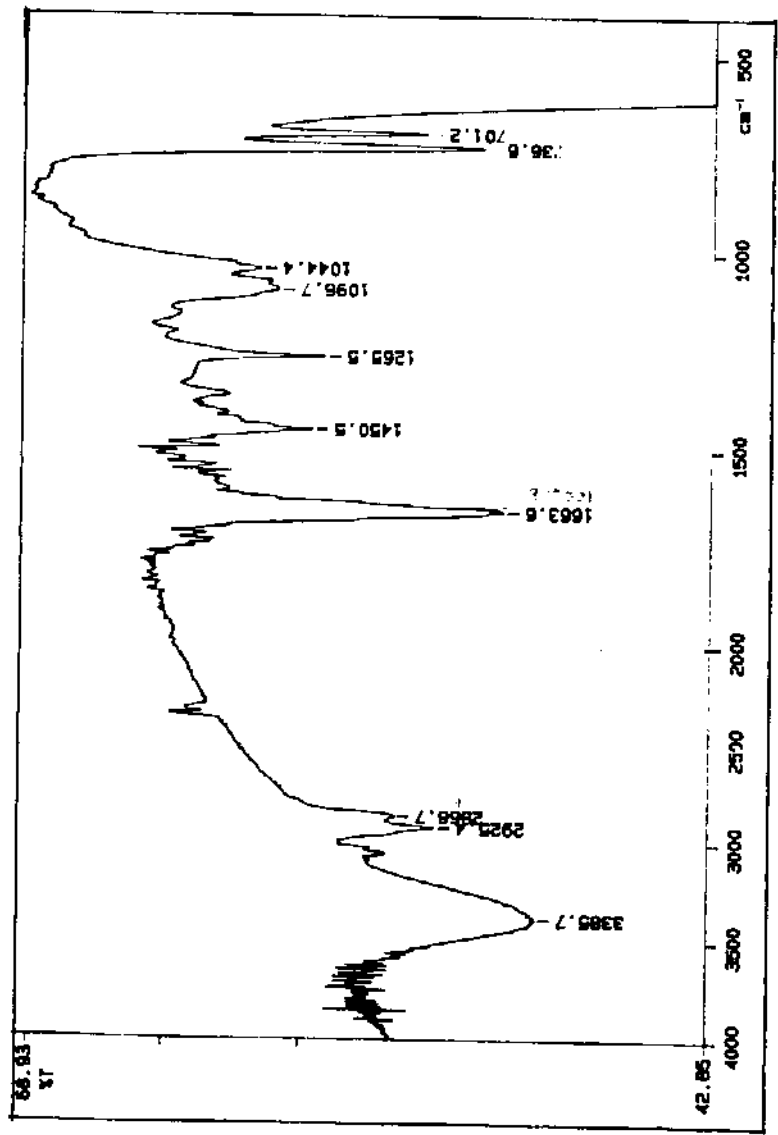
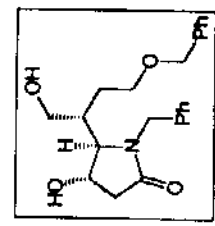
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-262 - E-99



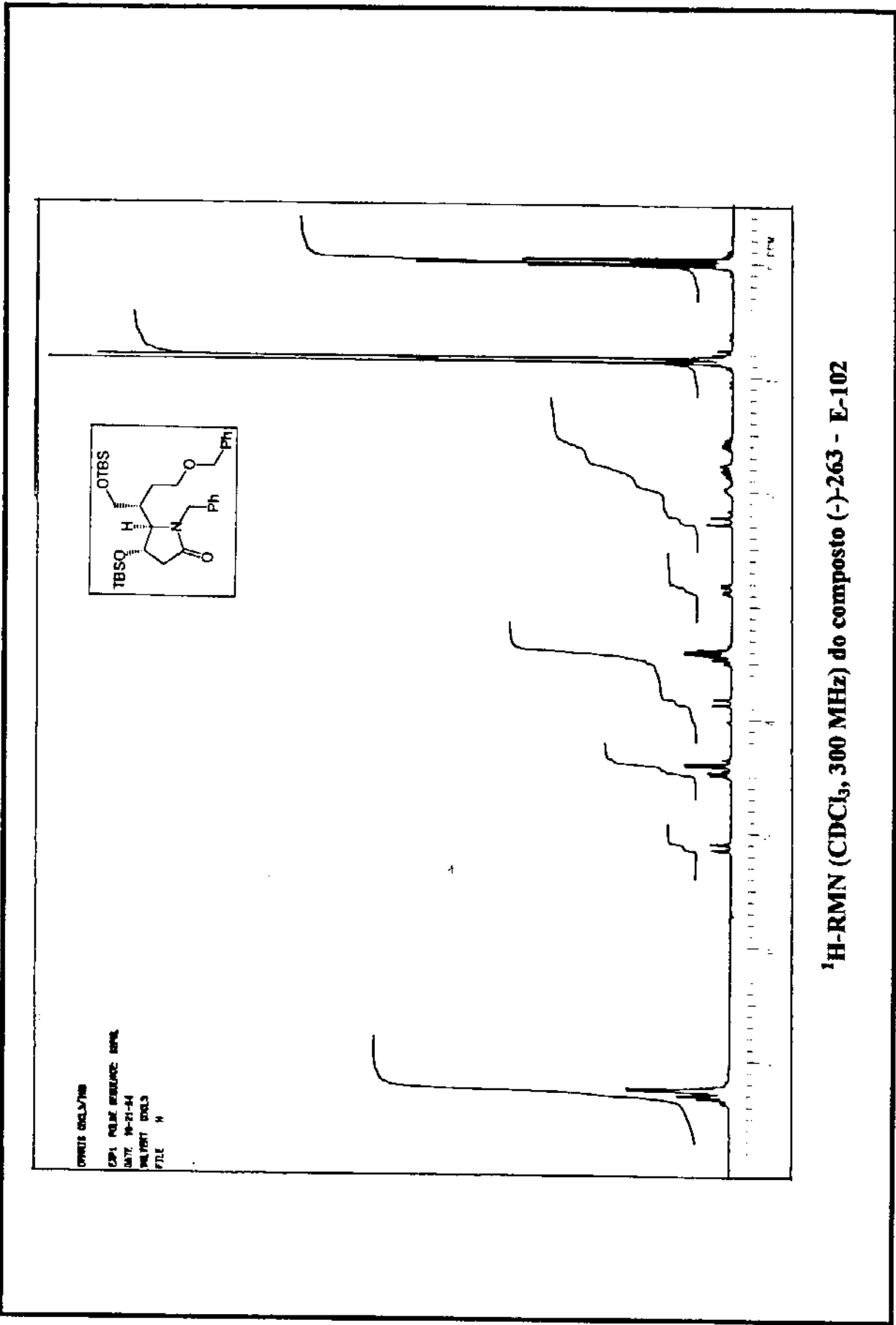
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-262 - (Expansão) - E-99



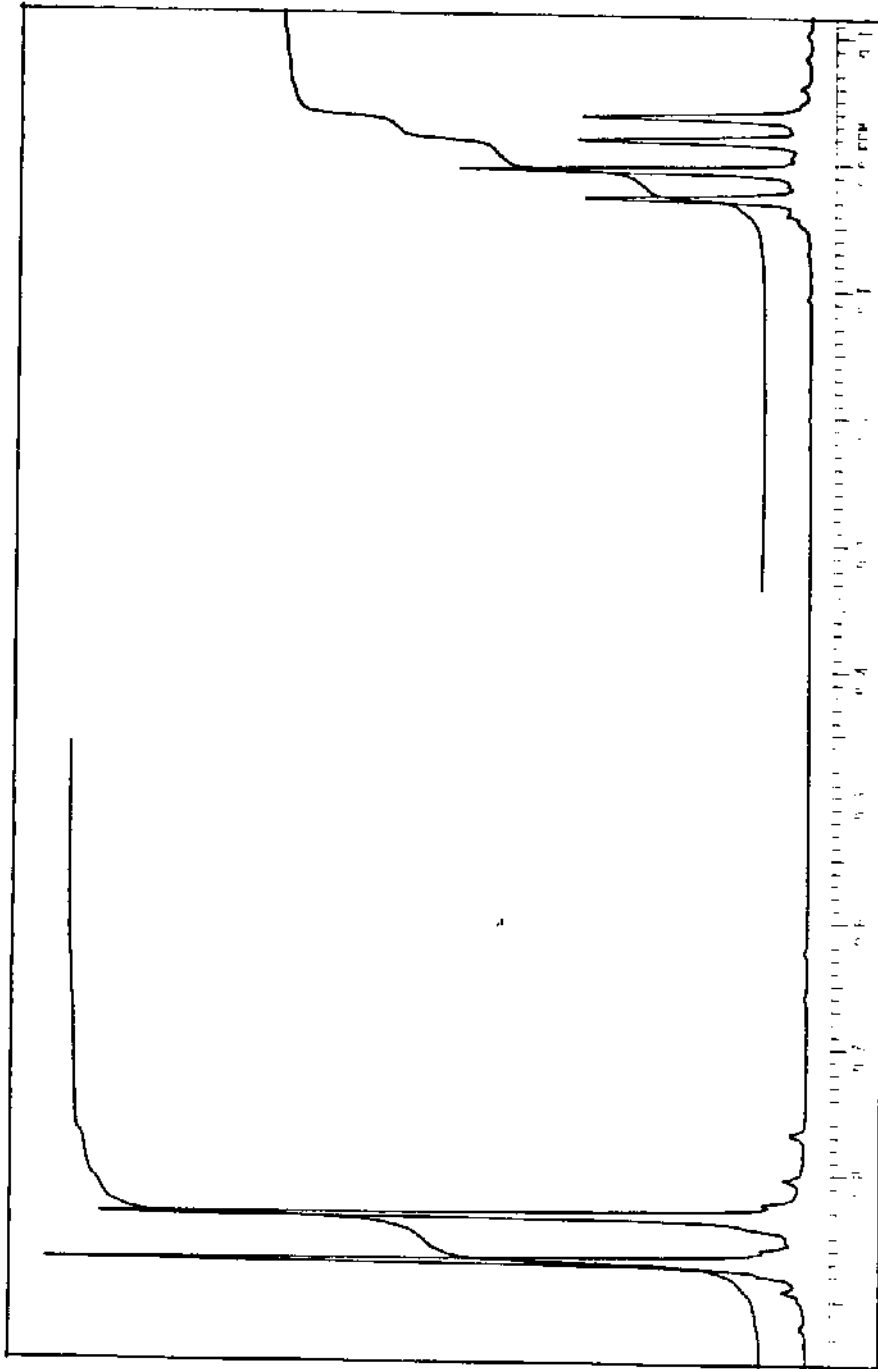
^{13}C -RMN (CHCl_3 , 75,5 MHz) do composto (+)-262 - E-100



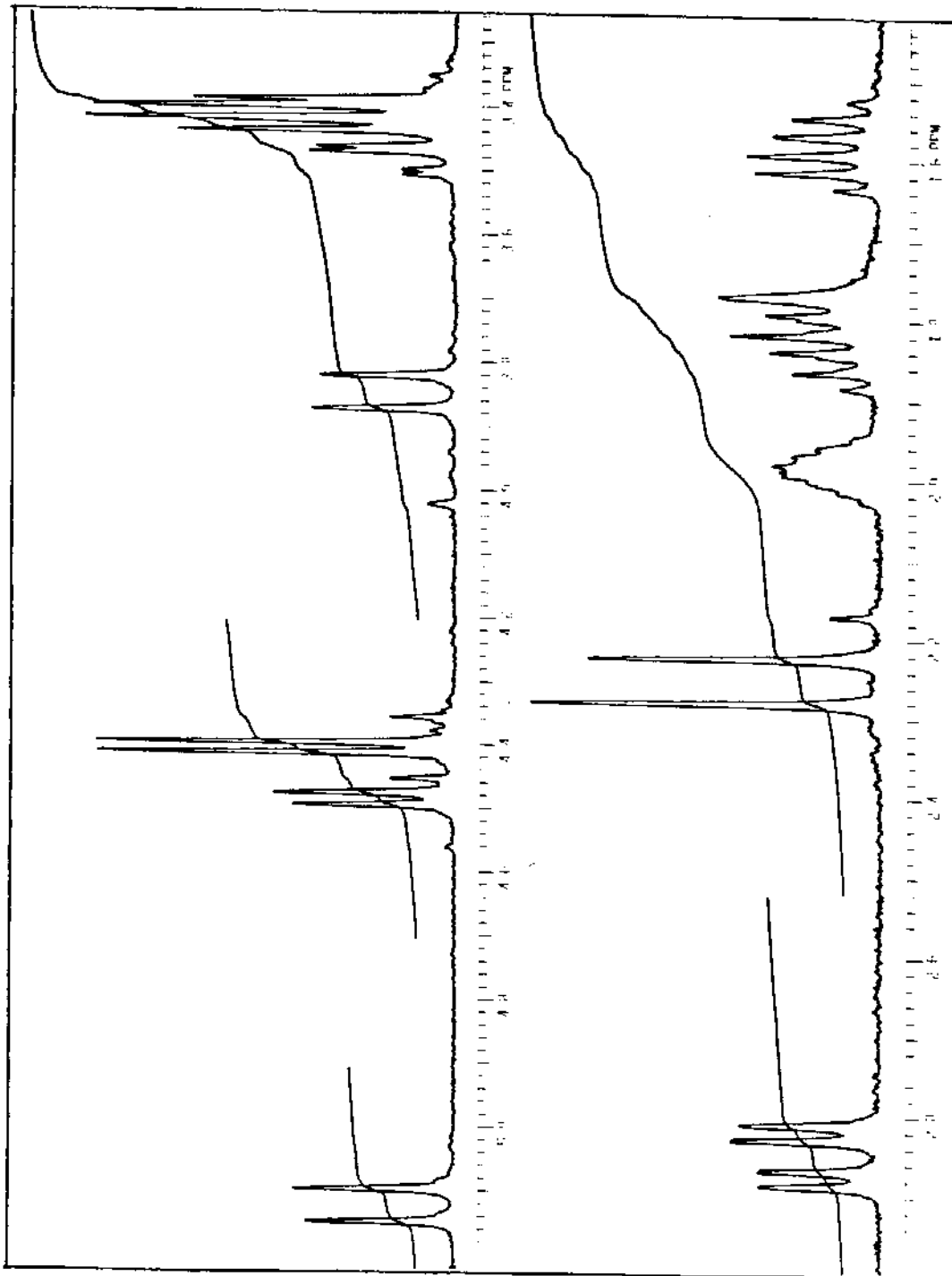
I.V.(filme) do composto (+)-262 - E-101



^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (-)-263 - E-102

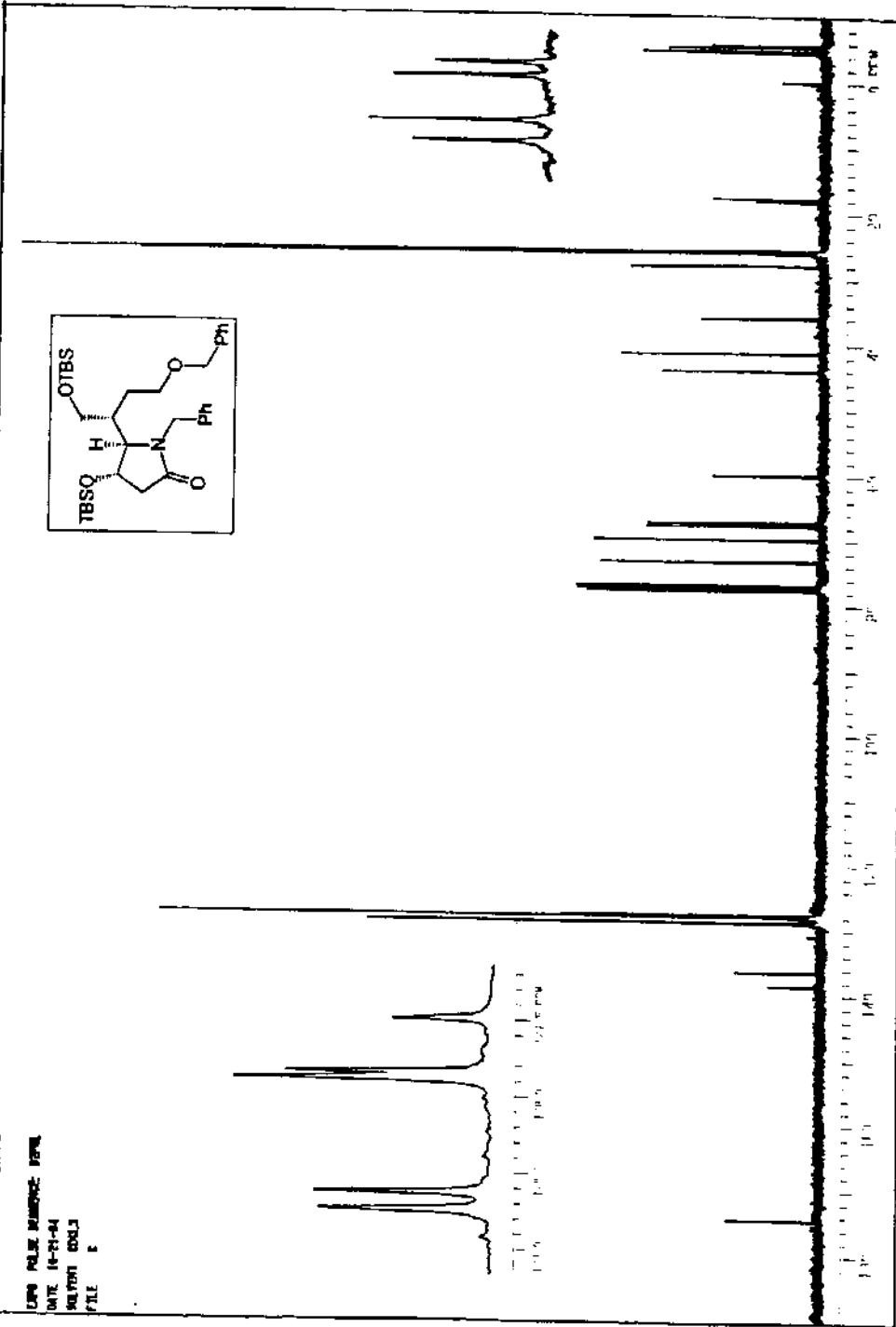


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-263 - (Expansão) - E-102

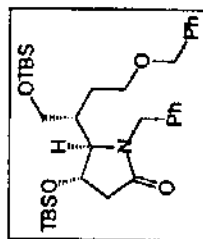
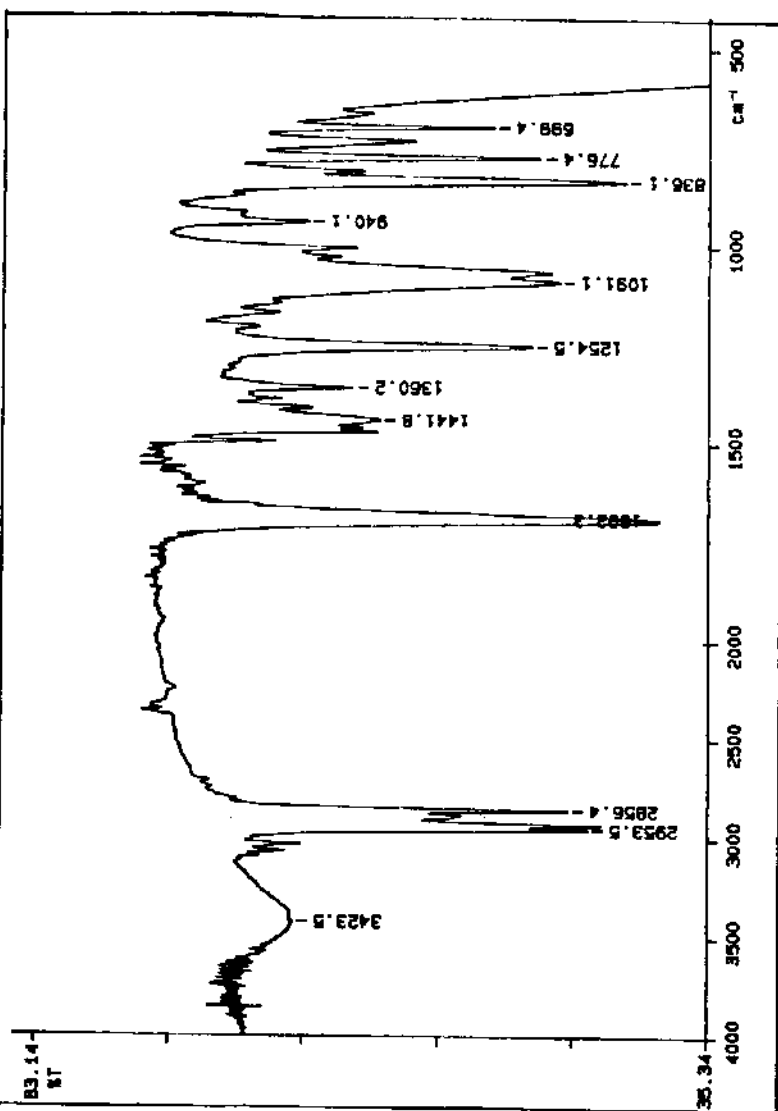


^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (-)-263 - (Expansão) - E-102

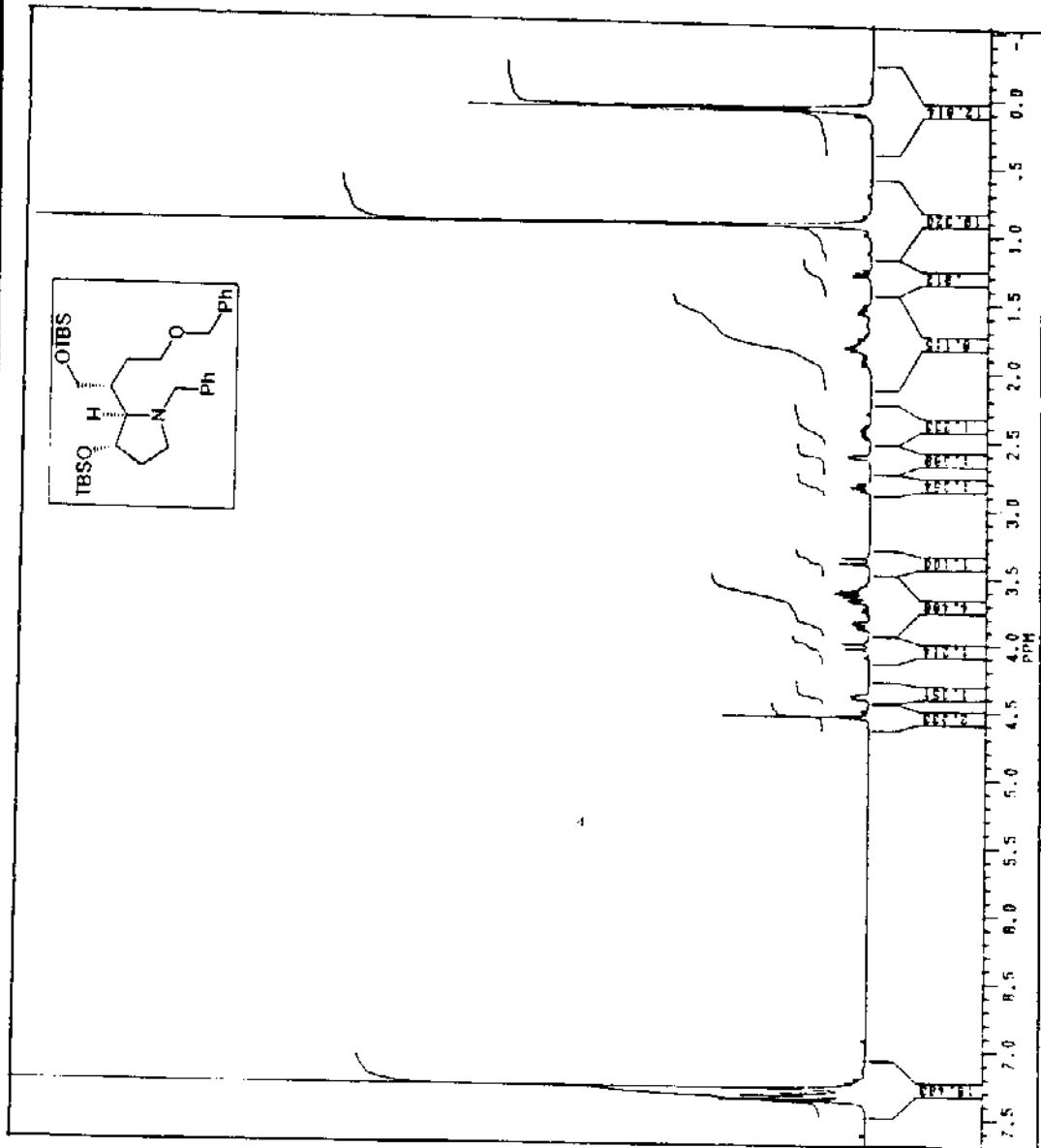
NUMERO "014E-18" 0041718
LIVRO PULSE NUMERO: 1074
DATE: 16-01-84
SOLVENT: CDCl₃
FILE: E



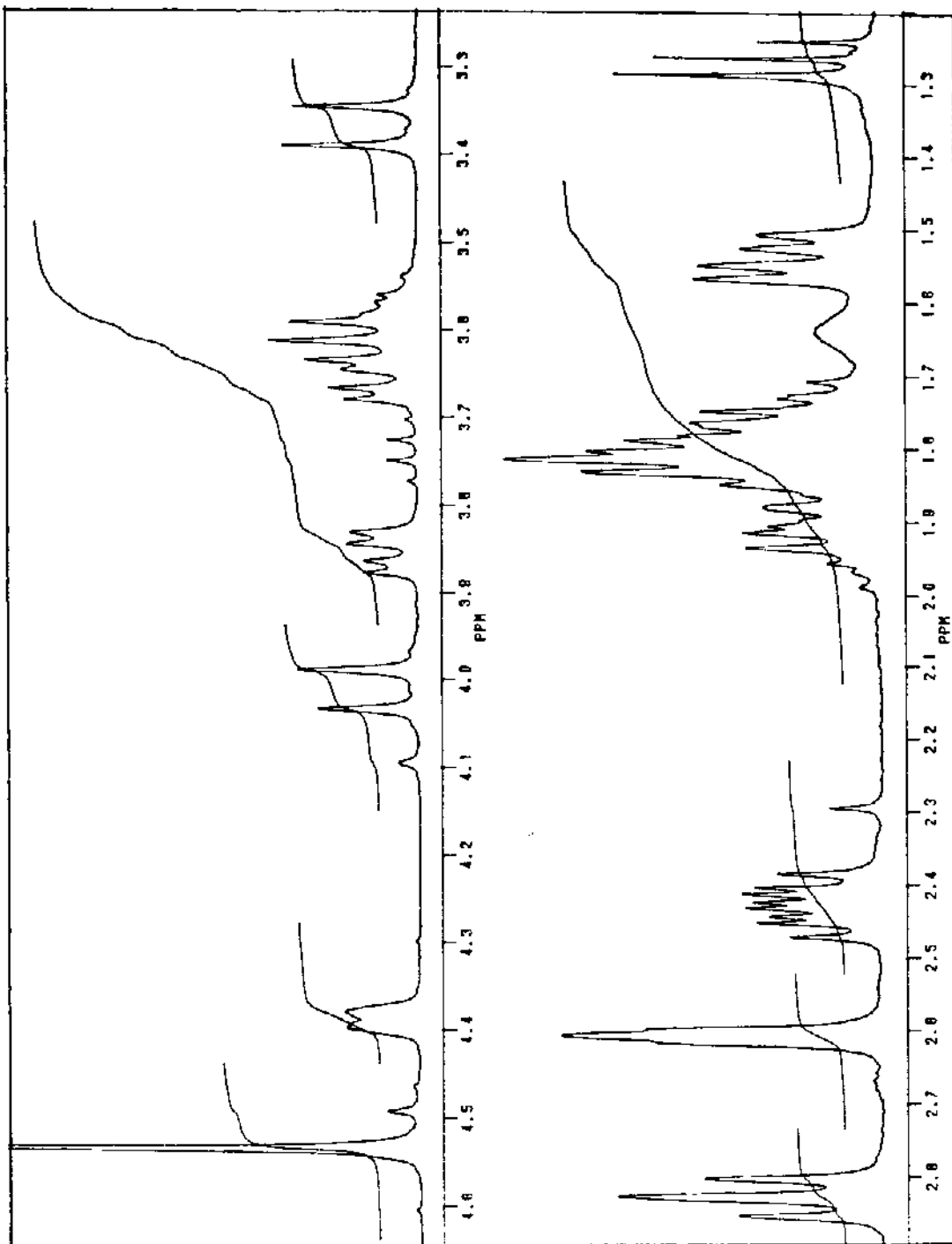
¹³C-RMN(CHCl₃, 75,5 MHz) do composto (-)-263 - E-103



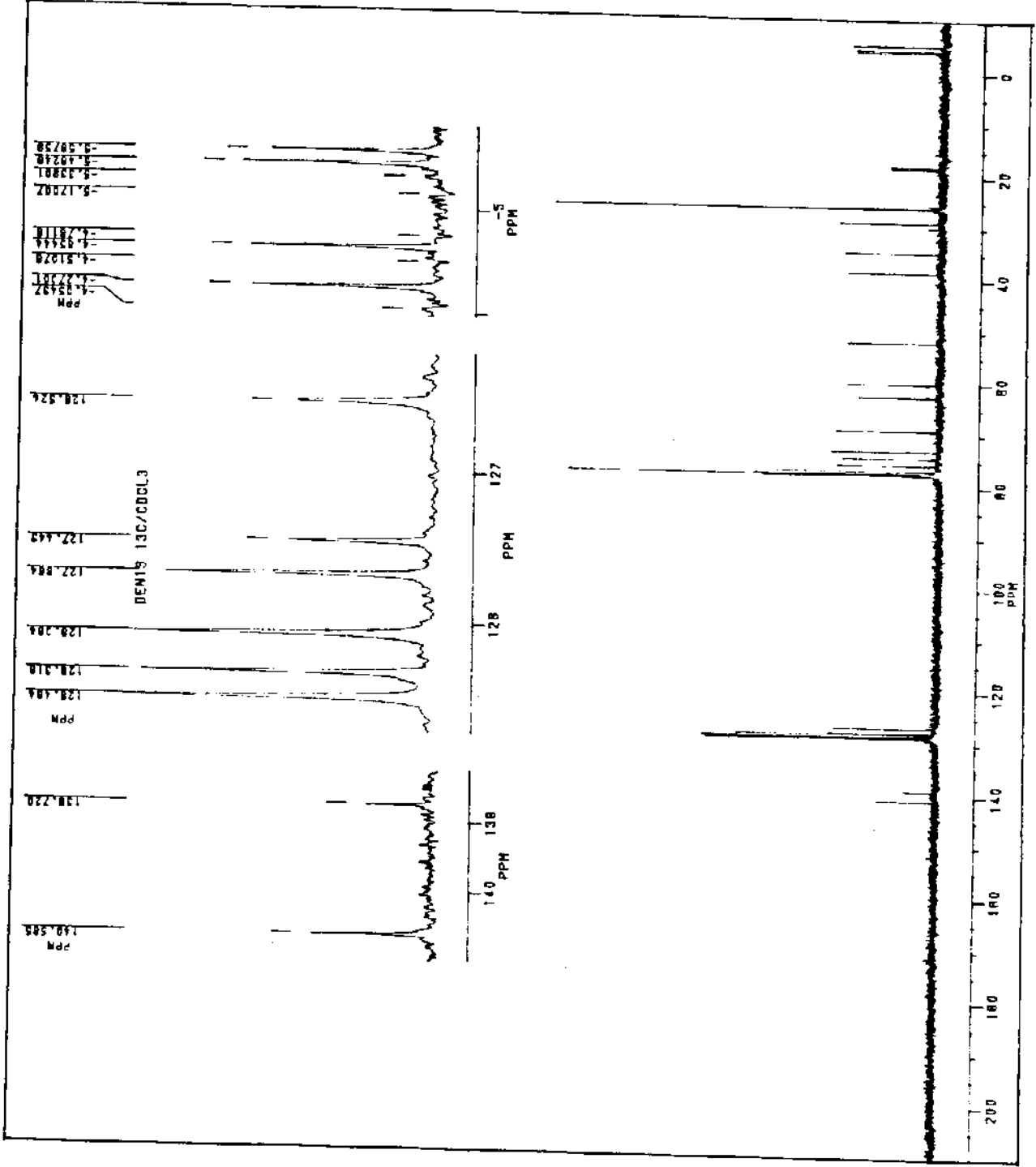
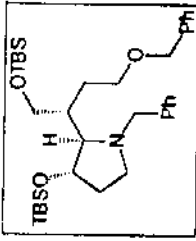
I.V.(filme) do composto (-)-263 - E-104

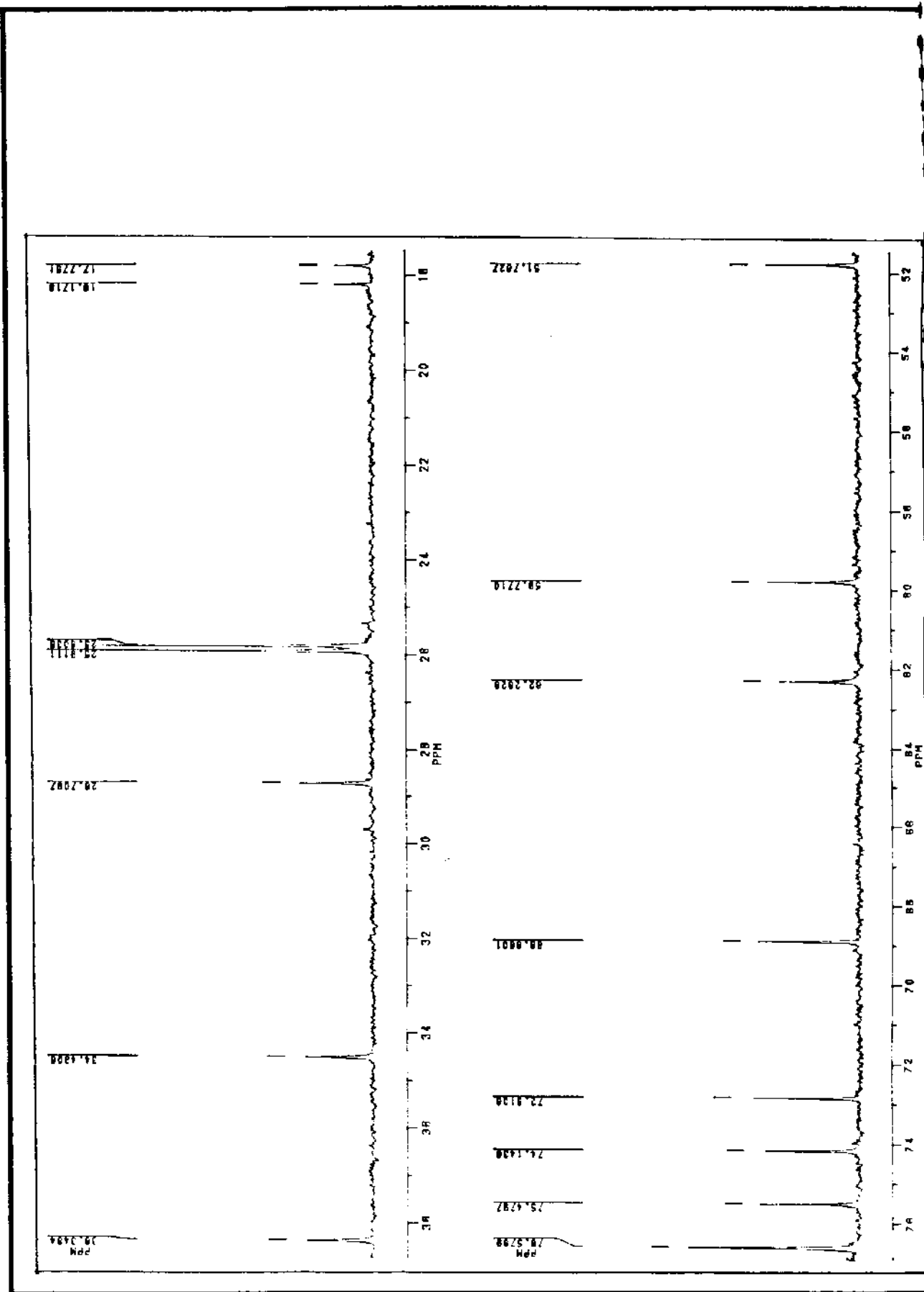


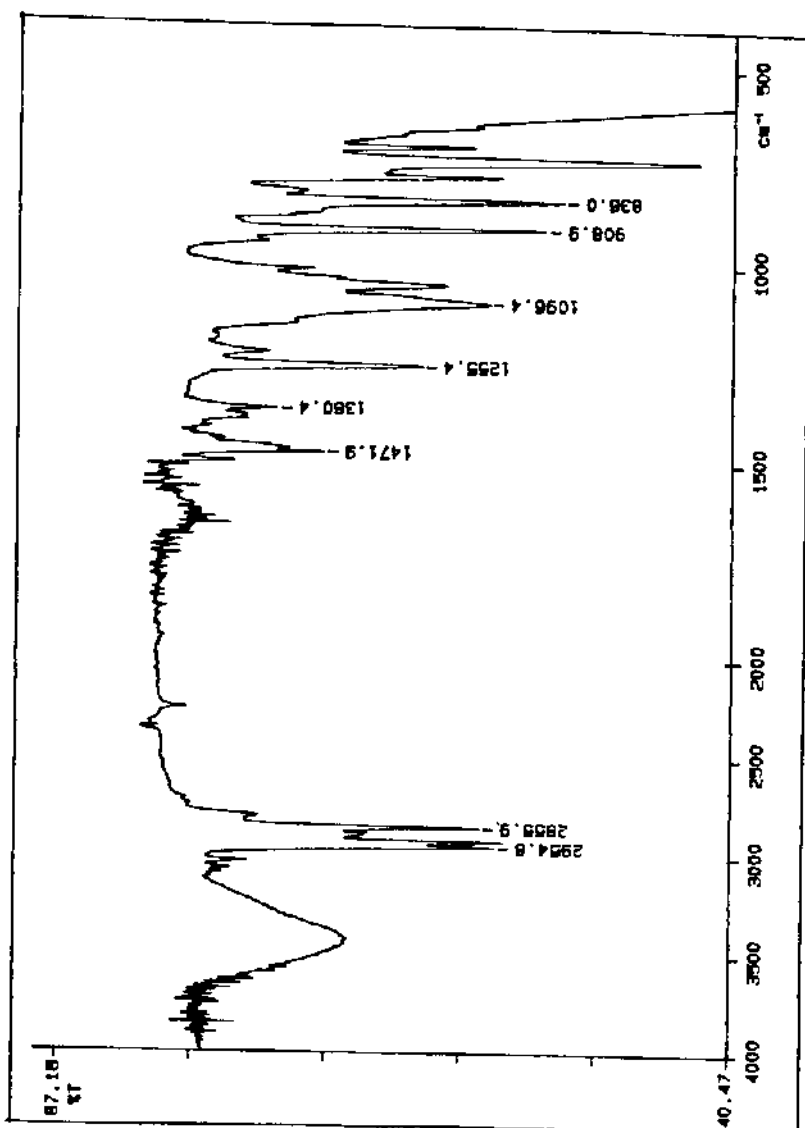
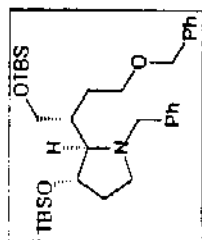
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (-)-264 - E-105



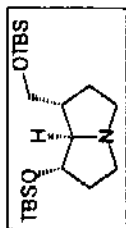
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-264 - (Expansão) - E-105







I.V.(filme) do composto (-)-264 - E-107



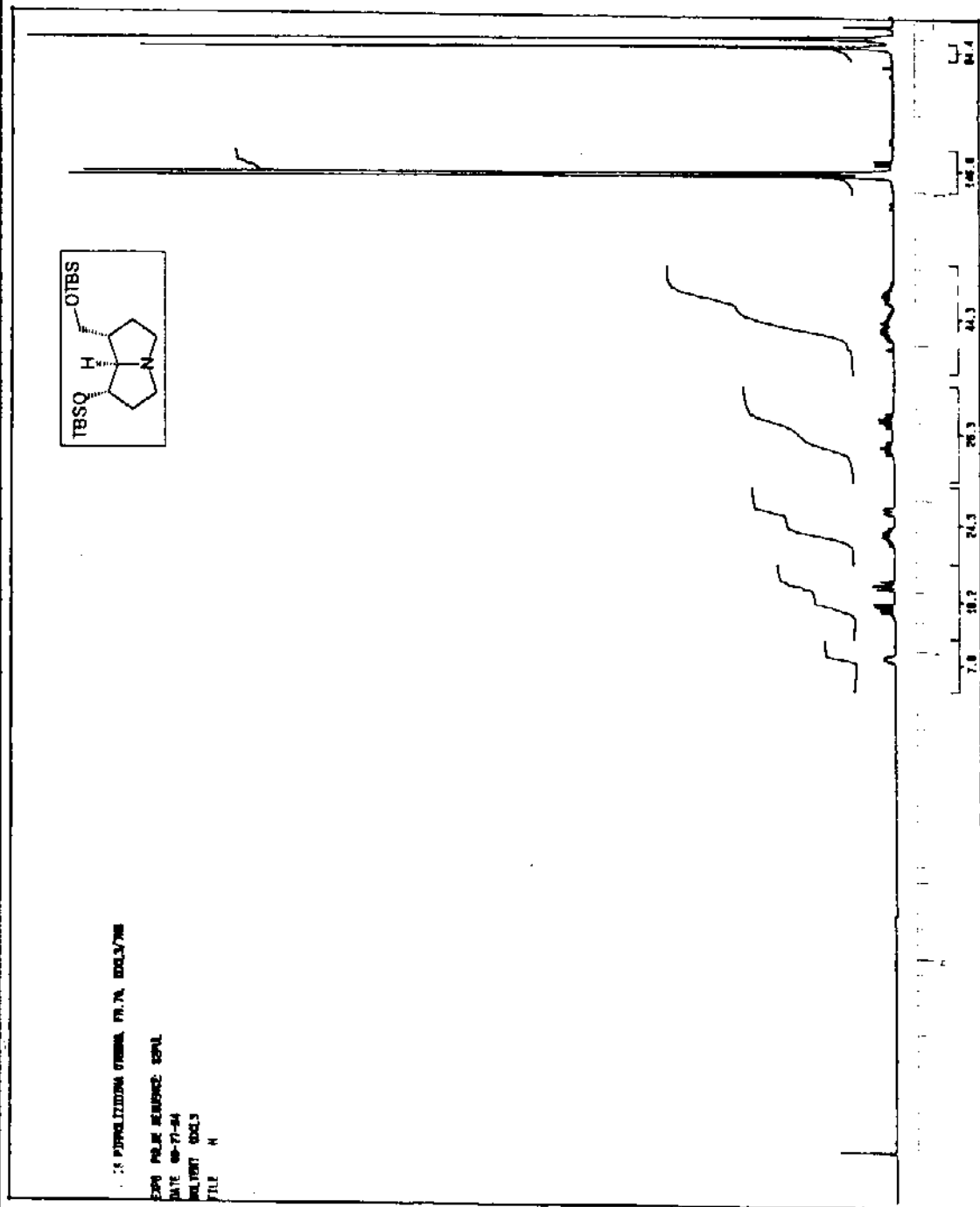
1,5 PIPERIDINA OTBINA, PT. 79, 80013/798

EXPO FOLIE REINIGUNG: SCHAL

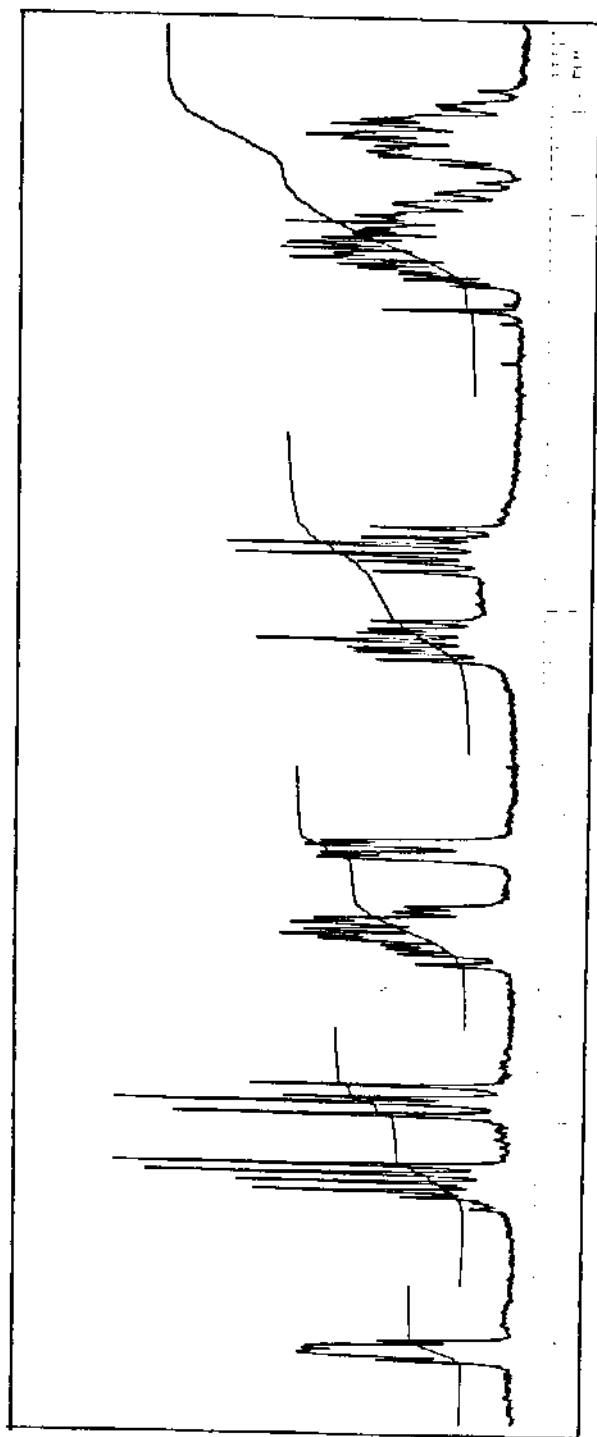
DATE: 08-27-84

SOLVENT: CDCl₃

FILE: N

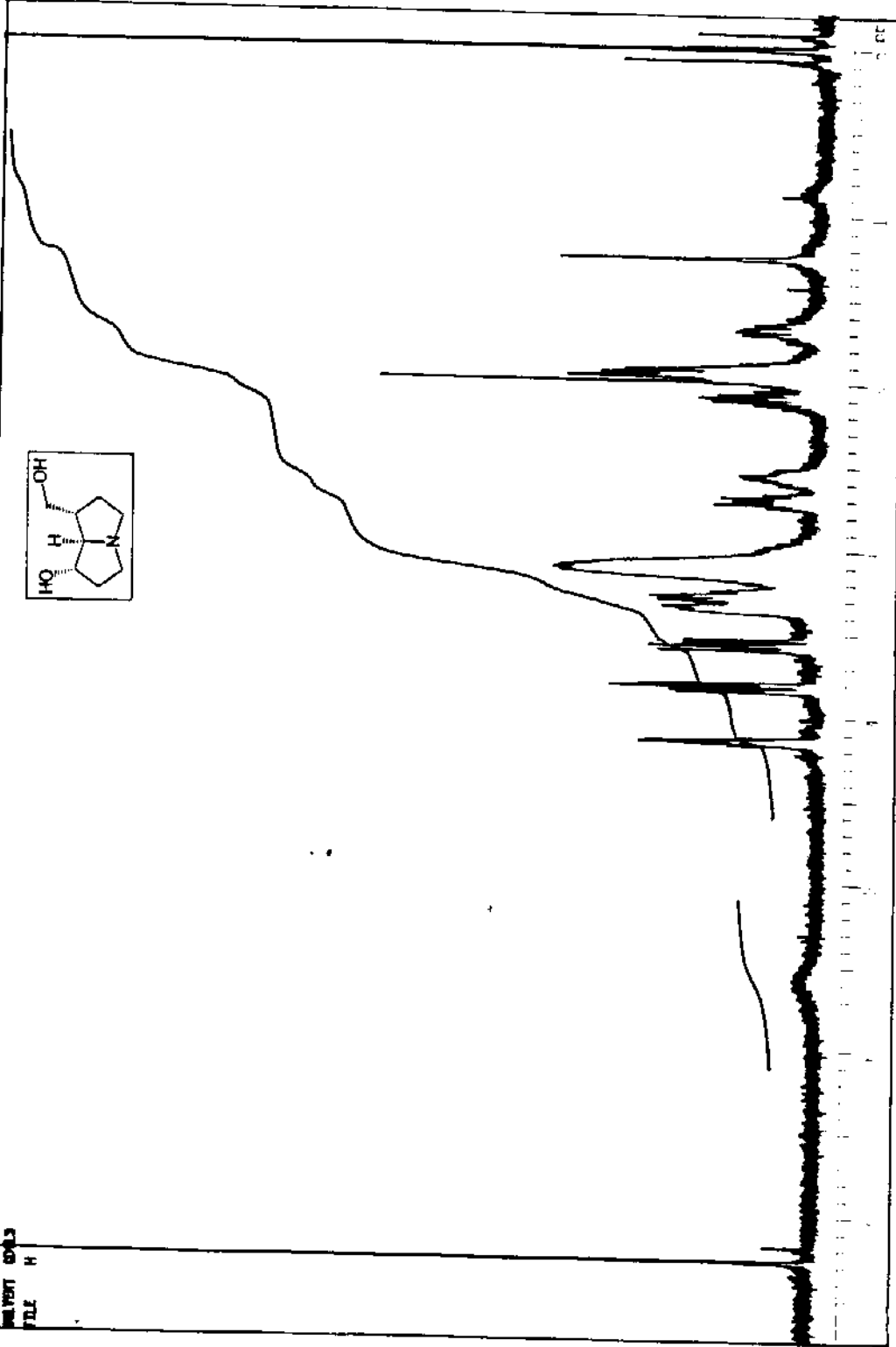
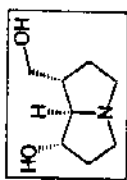


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-266 - E-108

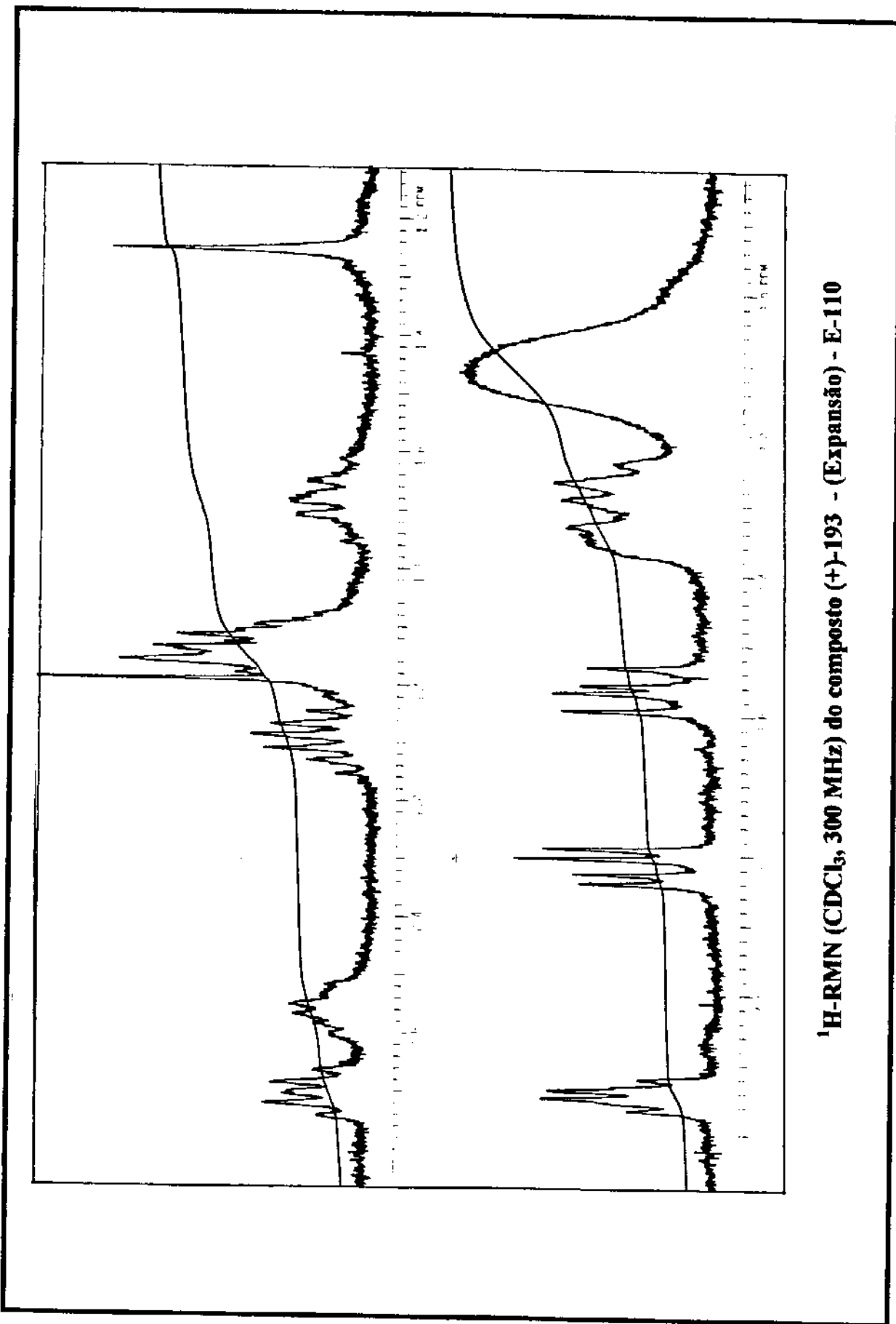


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-266 - (Expansão) - E-108

DATE 01-24-84
SOLVENT CDCl₃
PULP H



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-193 E-110



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (+)-193 - (Expansão) - E-110

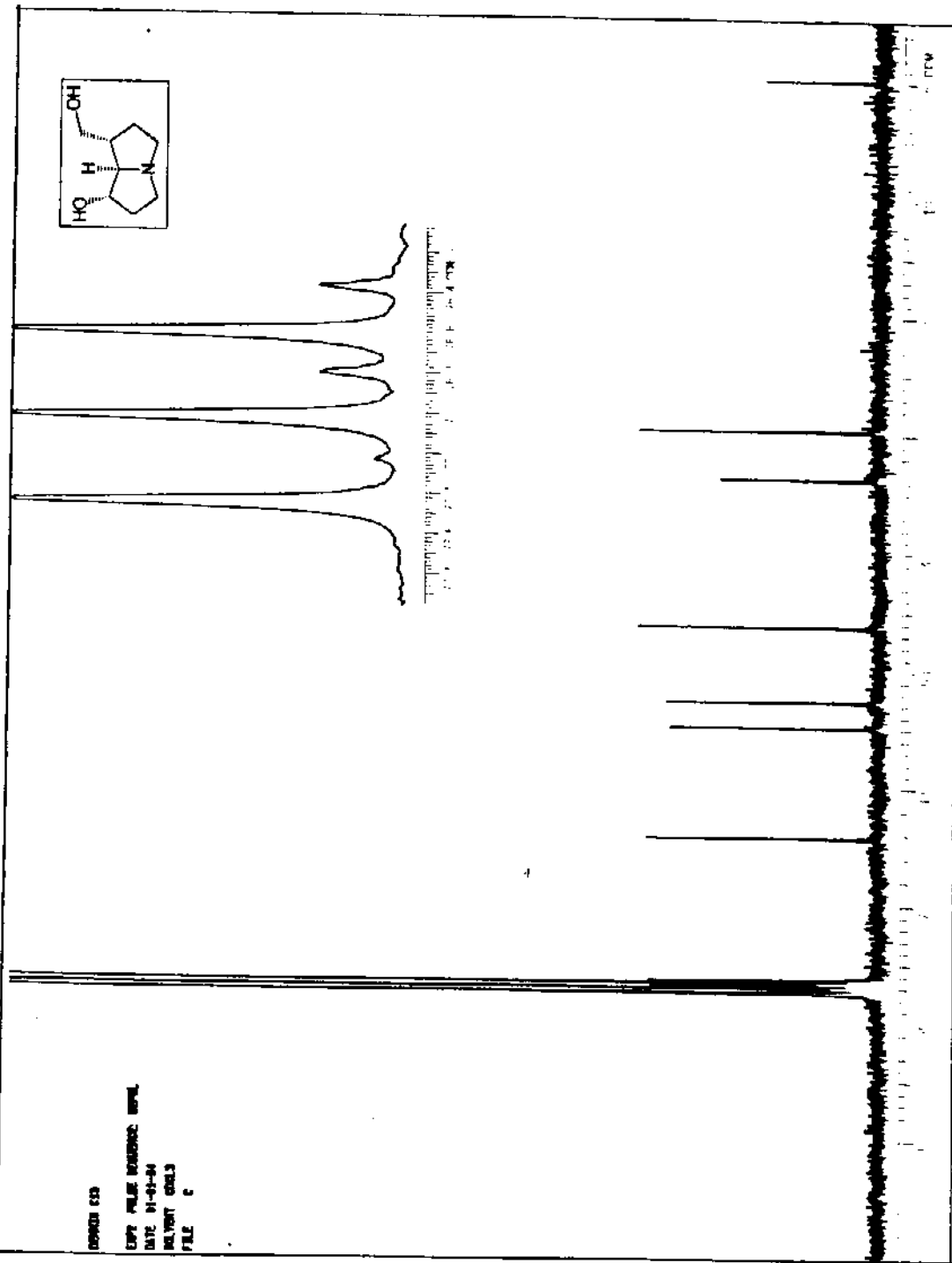
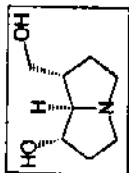
000001 010

EMVA PULSE PROGRAM: EMVA

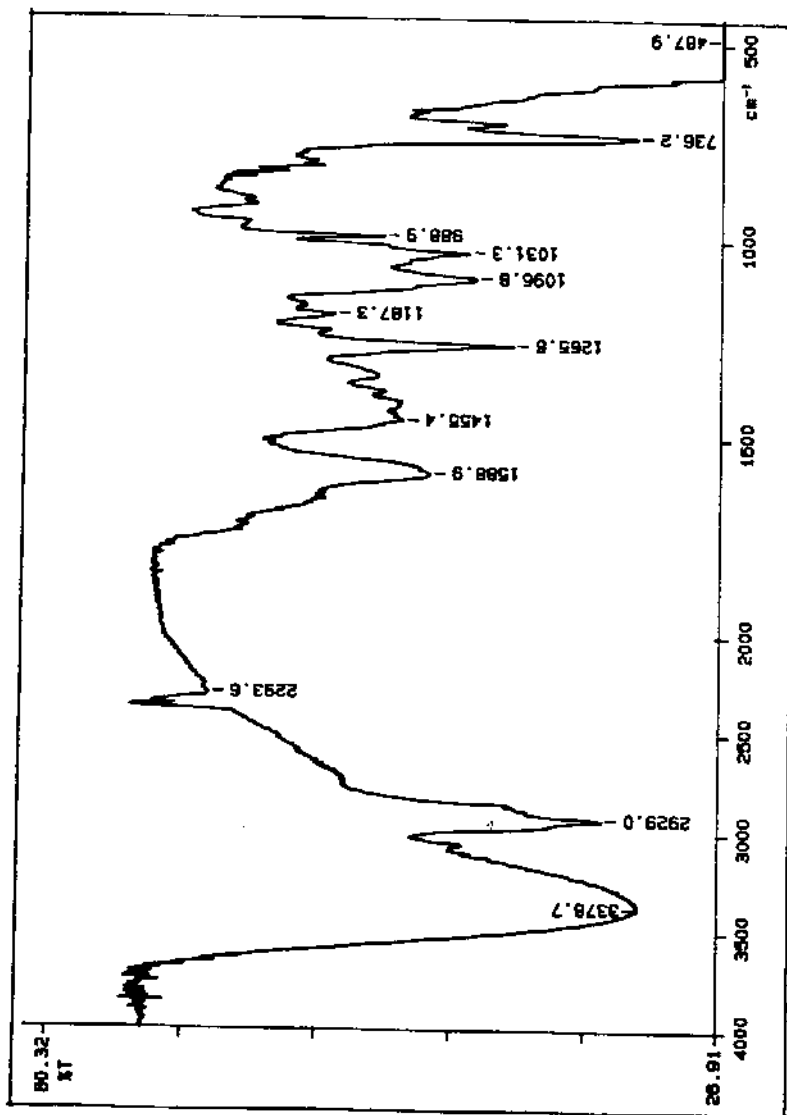
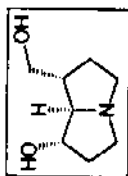
DATE 01-03-84

SOLVENT CDCL3

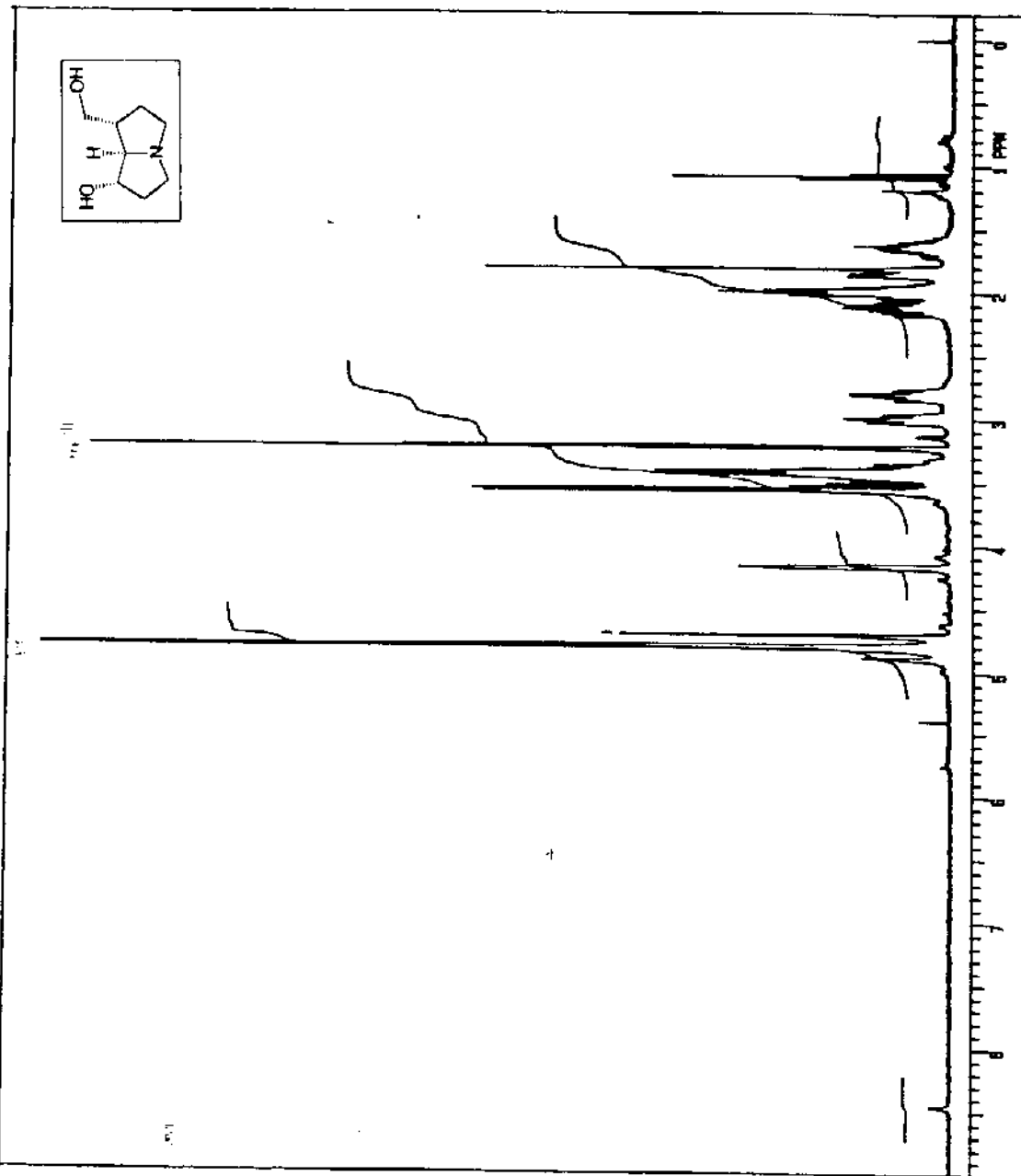
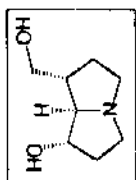
FILE C



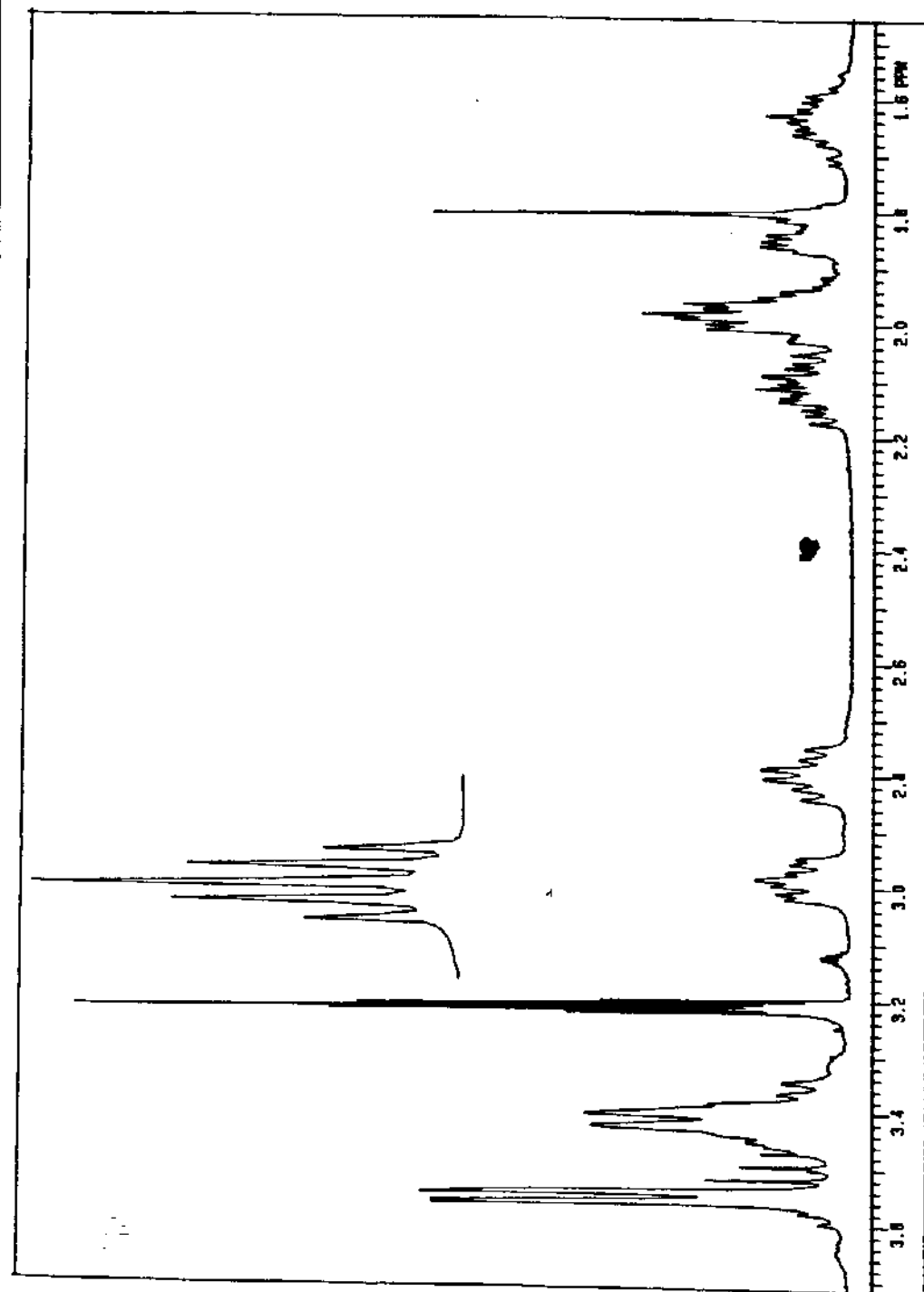
¹³C-RMN(CHCl₃, 75,5 MHz) do composto (+)-193 - E-111



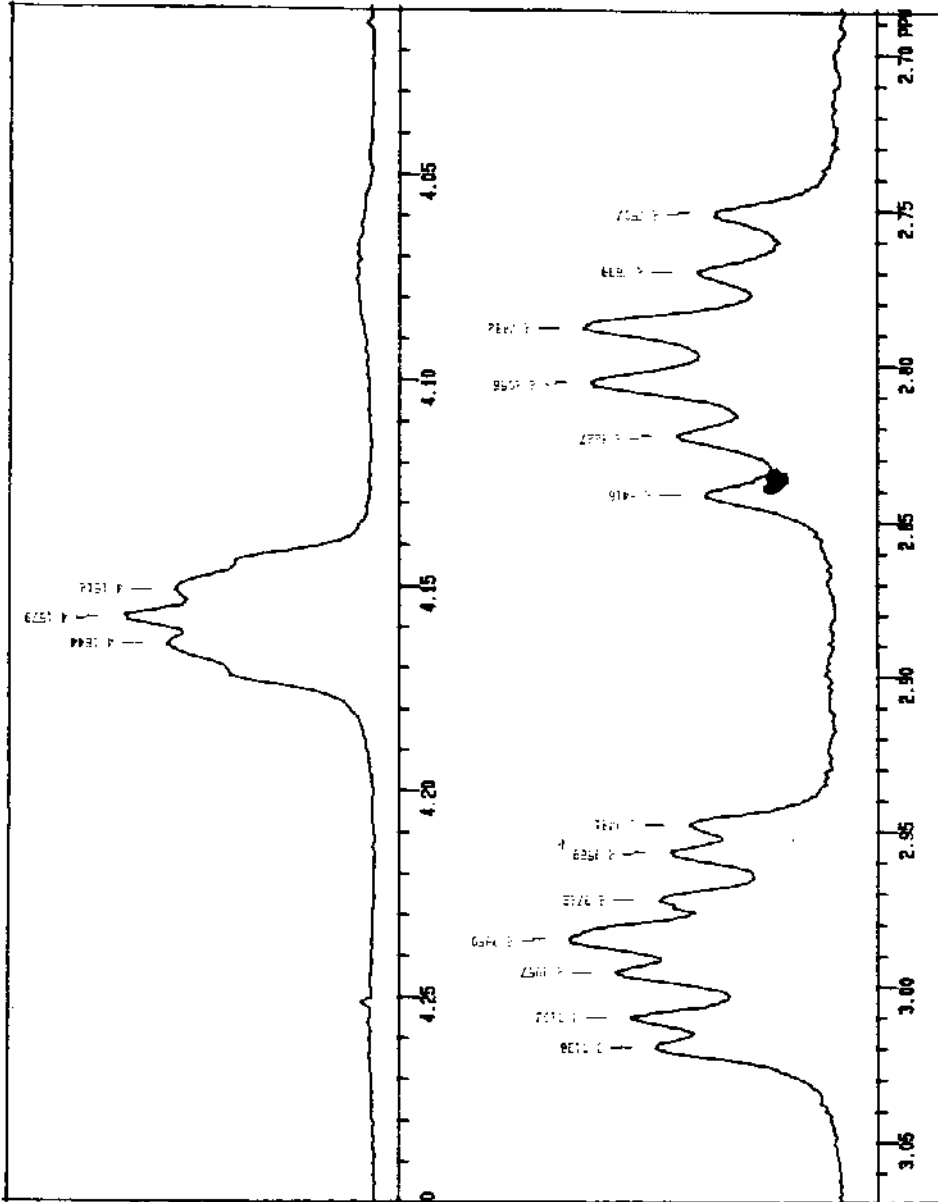
I.V.(filme) do composto (+)-193 - E-112

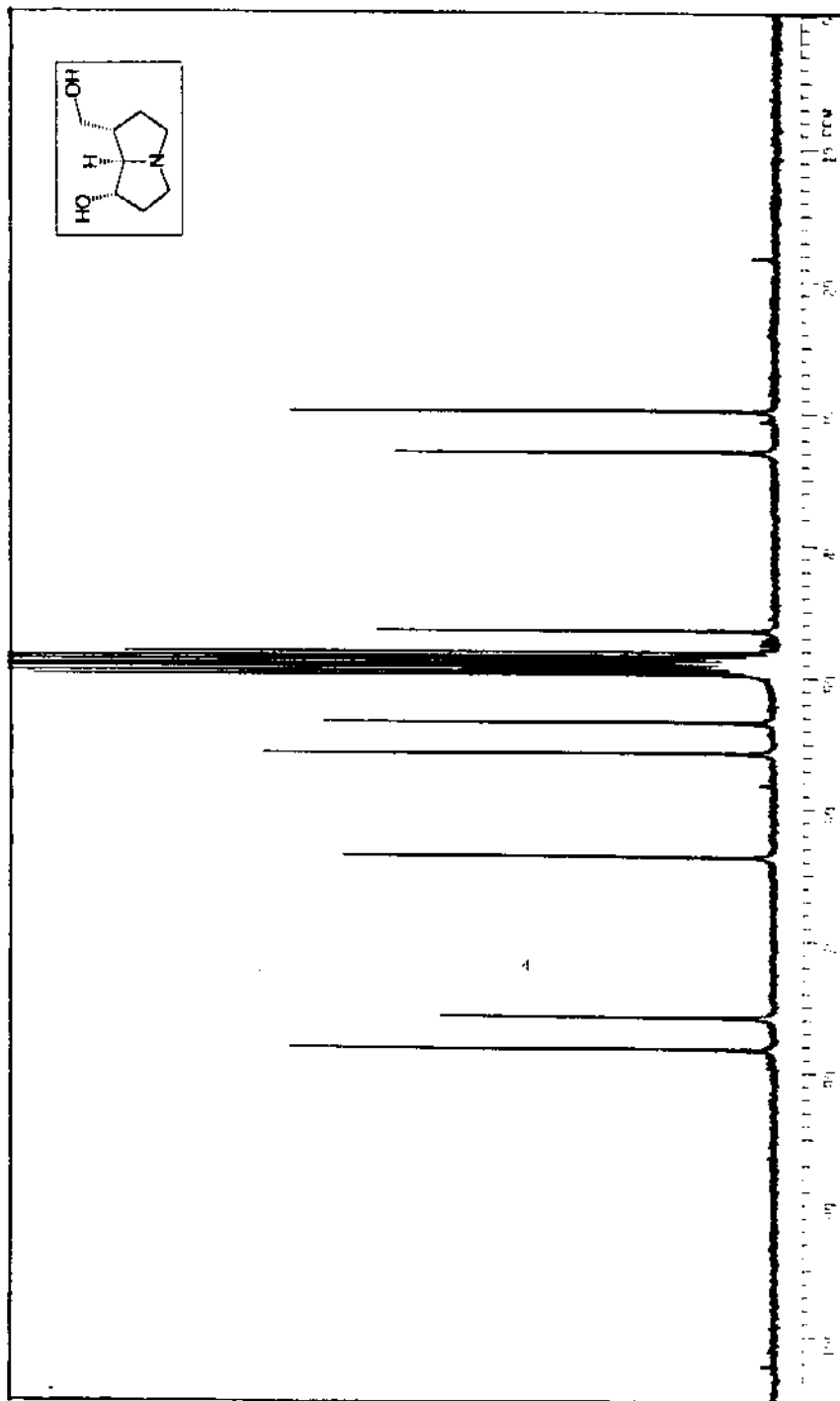


¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) do composto (+)-193 - E-113



¹H-RMN (MD₃OD, 300 MHz) do composto (+)-193 - (Expansão) - E-113





^{13}C -RMN(MD_3OD , 75,5 MHz) do composto (+)-193 - E-114